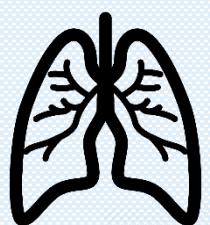
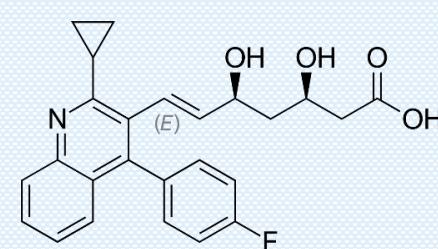


대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.  
(해당 사례는 [서울 열린약국 이병각 약사님](#)의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



## 피타바스타틴 복용 후 간질성폐렴 이상사례 발생



### 이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	67세 남성
현재 병력	간질성폐렴, 이상지질혈증(이외의 질병은 확인되지 않음)
과거 병력	이상지질혈증(30년 이상)
진료 과목	호흡기내과, 순환기내과
투여 목적	이상지질혈증 치료
의심 약물	Pitavastatin calcium 2mg(피타바스타틴 칼슘)
병용 약물	Ebastine 10mg(에바스틴), pirfenidone 400 mg(피르페니돈), rabeprazole sodium 10mg (라베프라졸 나트륨)
이상사례	간질성폐질환
투약 시작일	30년 전부터 이상지질혈증을 앓고 있으나 해당 약물 복용 시점에 대한 정보 없음
발현 시점	2019년 6월
조치 사항	간질성폐렴 치료를 받고 있으며 다른 계열의 스타틴 제제로 약물 변경
이상사례 경과	간질성폐렴 치료 중
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함



▶ 67세 남성이 30대 중반부터 이상지질혈증 치료를 위해 약 30년 동안 스타틴 계열의 약물을 복용해왔으며 2019년 6월 원인불명의 간질성폐렴이 발생하여 치료를 받고 있습니다. 환자의 다른 질병에 대한 정보는 알 수 없었습니다.

최근 환자는 본인이 복용하고 있는 pitavastatin의 허가사항에서 '간질성폐질환을 유발할 수 있다'는 주의사항을 발견, 진료 시 상담하였으나 크게 상관 없다는 답변을 받았으며 처방은 pitavastatin에서 atorvastatin 10mg(아토르바스타틴)/ezetimibe 10mg(에제티미브) 복합제로 변경되었습니다.

변경된 복합제의 허가사항에도 '장기투여 시 간질성폐질환과 같은 예외적 사례'가 발생할 수 있다는 내용이 있었기 때문에 환자는 걱정이 되어 약국 조제 시 문의하였습니다.



▶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '가능함(possible)'으로 하였습니다.

→ 1. WHO-UMC 평가기준 '가능함(possible)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
- ③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 '가능함'으로 평가합니다.



2. **[가능함]** Pitavastatin과 같은 스타틴계 약물을 특히 장기 투여하는 경우 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침, 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있으며 환자가 간질성폐질환으로의 발전이 의심되는 경우 스타틴 계열 약물 치료를 중단해야 합니다.

3. **[가능함]** Rabeprazole 복용 후 기침, 인두염, 비염, 호흡곤란, 천식, 코피, 후두염, 딸꾹질, 과다호흡, 때때로 기관지염, 부비동염이 나타날 수 있습니다. 또한 간질성폐렴이 나타날 수 있으므로 발열, 기침, 호흡곤란, 폐음 이상 등이 확인되는 경우 이 약의 투여를 중지하고 신속하게 흉부 X선 검사 등 적절한 처치를 해야 합니다.

### ▶ 상세 사항

**Pitavastatin**은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자의 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수치 조절을 위해 사용됩니다.

임상시험에서 886례 중 197례(22/2%)에서 이상반응이 나타났으며 주된 증상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었습니다. 일본 승인 시 임상검사치와 관련된 이상반응은 167례(18.8%)로서  $\gamma$ -GT상승, 혈장 크레아틴포스포카나제(CPK) 수치상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청 AST(GOT) 상승 등이 보고되었습니다.



복용 후 빈도불명의 횡문근융해증, 근육병증 등이 나타날 수 있으므로 근육통, 무력감, CPK 수치상승, 근육압통, 혈중 및 농중 미오글로빈 상승 등이 나타나는 경우 투여를 중지해야 합니다.

또한 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 **장기투여 시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 호흡기계 이상반응**이 보고된 바 있으며 호흡곤란, 비생산성 기침, 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소, 발열 등)가 나타날 수 있습니다. 환자가 간질성폐질환으로 의심되는 경우 스타틴 약물을 치료를 중단해야 합니다. 이러한 내용은 2009년 영국의약품건강관리제품규제청(MHRA)의 정보에 따른 것입니다.

### ▶ 문헌 조사

→ 스타틴 유발성 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD)과 관련된 사례는 1987–2007년 동안 Pub Med에 14 건, 2007년 6월까지 FDA 이상사례보고시스템(Adverse Event Reporting System, AERS)에 162건 보고되었습니다. 스타틴과 관련된 이상사례 보고 10,000건 당 1–40건이 간질성폐질환이었습니다.

미만성(확산성)실질폐질환(diffuse parenchymal lung disease)으로도 알려져 있는 간질성폐질환은 유사한 병리적 특징을 가진 여러 종류의 폐질환을 일컫는 말입니다. 세포침윤(cellular infiltration), 흉터(scarring)를 동반하며 때로는 폐



포내벽세포(alveolar lining cells), 소·대 기관지, 내피 기저 막, 늑막을 포함한 폐실질(pulmonary parenchyma)의 구조적 이상을 나타낼 수 있습니다.

폐는 많은 종류의 약물에 취약한 기관이며 150개 이상의 약물이 폐와 관련된 이상반응을 나타낼 수 있는 것으로 보고되었습니다. 약물 유발성 간질성폐질환은 주로 급성(수 일~수 주 이내) 또는 아급성(수 개월 내)으로 나타나며 환자들은 운동 시 호흡곤란, 마른기침 등 비특이적인 증상을 호소합니다. 대부분 약물투여와 시간적 상관관계가 있으나 드물게 약물중단 수주 또는 수 년 후에 이상반응이 나타난 사례도 있었습니다.

약물 유발성 간질성폐질환은 다른 간질성폐질환과 유사한 증상을 나타내며 구분하기 어렵기 때문에 스타틴 유발성 간질성폐질환으로 진단하기 위해서는 스타틴 외의 다른 요인들을 배제할 수 있어야 합니다.

스타틴이 간질성폐질환을 유발하는 기전은 밝혀지지 않았습니다. 증상 발생시점은 스타틴 복용 후 수 개월에서 수 년까지 매우 다양합니다. 일부 전문가들에 의하면 스타틴은 지질대사에 영향을 미치며 이의 일부로서 포스포리파아제(인지질 가수분해 효소)를 억제할 수 있습니다. 그 결과 제2형 폐포(일반적으로 계면활성제를 생산), 조직구(histiocyttes), 내피세포에서 인지질이 풍부한 리소좀 내부의 층판형 봉입체(phospho-



lipid-rich intralysosomal lamellar inclusions)가 생성되어 양친매성 약물-유사 독성 폐손상이 야기될 수 있습니다.

일부 식욕억제제, 신경이완제, 항우울제, amiodarone 등의 약물은 위와 같은 기전을 통해 폐손상을 일으키는 것으로 여겨집니다. Amiodarone에 의한 폐독성 환자의 폐생검 표본을 전자현미경으로 관찰한 결과 특징적으로 유사한 과립형 및 층판형 리소좀 봉입체가 매우 많이 나타났습니다. Amiodarone과 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴)는 공통적으로 비극성 고리와 친수성 양이온 측쇄를 가지고 있어 양친매성을 띠는데 이러한 구조적 특성이 약물 유발성 인지질증(phospholipidosis)과 관련 있을 수 있습니다.

지질증(lipidosis)과 유사한 변화를 유발하는 약물은 특징적으로 치료 기간 동안 조직/혈장의 약물 비율을 상승시키며 이러한 패턴이 약물 치료 수 개월-수 년 후에 나타나는 약물 유발성 간질성 폐질환을 설명할 수 있습니다.

최근에는 amiodarone에 의한 산소 소비, 미토콘드리아 기능, 아데노신삼인산 수치의 이상 등이 폐세포 독성 유발 요인이라는 가설이 등장했습니다. 스타틴 역시 미토콘드리아 대사에 영향을 줄 수 있으며 특히 근육에서 전자전달계에 이상을 일으켜 근육 미토콘드리아에서의 에너지 대사를 방해할 수 있습니다. 그 결과 스타틴 유발성 근육병증이 발생할 수 있습니다. Amiodarone, 스타틴 등 약물의 병용은 미토콘드리아 독



성을 증가시킬 수 있습니다.

스타틴 유발성 폐손상의 또 다른 기전으로 제시되는 것은 산소 자유 라디칼이 세포 손상 및 염증을 유발하는 면역 매개 반응입니다. 세포내 항원은 세포독성 항체, 면역 복합체, 세포독성 T 림프구, 사이토카인을 생성하는 CD4<sup>+</sup> T세포와 관련한 면역반응을 유발시킬 수 있습니다. 이 기전은 일부에서 보고된 다발성근염, 피부근육염, 약물 유발성 루푸스에서 나타나는 양성 자가항체와 전신의 가역적 임상 양상을 설명할 수 있습니다.

일반적으로 약물 유발성 자가면역질환은 원인약물 중단 후 빠르게 회복됩니다. 다만 현재까지 폐생검에서 항체 또는 면역 복합체가 나타난 사례가 없고 스타틴을 복용하는 수백만 명의 환자들 중 극히 일부에서만 폐손상이 나타나는 것으로 보아 이러한 면역 반응 관련 폐손상은 유전적 소인 또는 다른 요인에 의한 것이거나 우연에 의한 것으로 볼 수 있습니다.

스타틴에 의한 간질성폐질환은 pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin 등의 복용 후 나타났으므로 약물 특이적이라기보다 계열 특이적인 반응이라고 할 수 있습니다.

스타틴 복용을 중지하면 증상은 개선되거나 완전히 회복되며 전부는 아니지만 대부분의 환자들이 스테로이드 또는 면역억제제를 통해 증상이 호전됩니다.

스타틴과 폐손상의 관계는 확실히 증명되지 않았으나 전문가



들은 스타틴 복용 시 간질성폐질환이 나타날 수 있다는 사실을 알고 있어야 합니다. 보고된 사례가 많지는 않으나 설명할 수 없는 호흡기 증상과 방사선 촬영상의 변화가 나타날 경우 스타틴 복용 중지를 신중하게 고민할 필요가 있습니다.

[Antonio B. Fernández, et al. (2008). Statins and Interstitial Lung Disease: A Systematic Review of the Literature and of Food and Drug Administration Adverse Event Reports. *CHEST*. October 2008 Volume 134, Issue 4, Pages 824–830.]

→ 스타틴 유발성 간질성폐질환은 드물지만 심각한 이상반응입니다. 2010–2015년 동안 크로아티아에서 간질성폐질환으로 병원에 입원한 261명의 환자들을 대상으로 조사하였을 때 9명의 환자(남성 4명, 여성 5명, 평균연령  $63 \pm 8$ 세)가 스타틴과 관련되어 있는 것으로 나타났습니다.

Atorvastatin 7명, simvastatin 2명이었으며 한 환자는 simvastatin 유발성 질환으로부터 회복된 후 rosuvastatin을 복용하자 같은 증상이 나타났습니다.

증상은 대체로(중간값) 스타틴 복용 약 5년(61개월) 후 발현 되었으며 과민성폐장염(hypersensitive pneumonitis) 4명, 비특이적 간질성폐렴 1명, 미만성폐포손상(diffuse alveolar damage) 1명, 기질화폐렴(organizing pneumonia) 1명, 루푸스유사증후군(lupus-like syndrome) 1명, p-ANCA(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies, 핵 주위 항호중구세포질항체) 혈관염에 의한 폐포 내 출혈 1명



등으로 나타났습니다. 모든 사례에서 인지질증(phospholipidosis)이 나타났으며 1명의 환자는 사망, 2명은 심각한 폐섬유증으로 발전하였고 나머지 환자들은 장기 코르티코스테로이드 치료를 통해 치료되었습니다.

스타틴 유발성 간질성폐질환은 다양한 종류의 폐질환과 유사한 양상을 나타내므로 진단오류, 부적절한 접근 등을 야기할 수 있습니다. 스타틴은 광범위하게 처방되는 약물이므로 전문가들은 스타틴에 의한 간질성폐질환 이상반응에 대해 반드시 인지하고 있어야 합니다.

[Kristina Lalic, et al. (2016). Statin-induced lung diseases. *European Respiratory Journal* 2016; 48: PA834.]

→ 스타틴 유발성 폐손상과 관련하여 2006–2010년 동안 대만 Taipei Veterans General Hospital에 보고된 사례 4건과 1995–2010년 동안 영어으로 작성된 사례 보고 12건을 분석하였습니다.

병원에 보고된 4건은 (1) 스타틴 치료를 받았고(rosuvastatin 3명, atorvastatin 1명); (2) 스타틴 치료 후 영상으로 확인되는 폐병변이 새로이 나타났으며(간질성 폐질환); (3) 폐질환을 유발하는 다른 요인이 없고; (4) 스타틴 투여를 중지하였을 때 방사선영상을 통한 명확한 임상적 개선이 나타났으므로 스타틴 유발성 폐손상의 기준을 충족시켰습니다. 이 환자들은 폐손상이 심각하여 스타틴 재투여를 실시하지 않았으나 이후



환자 1명은 rosuvastatin을 처방 받아 복용하였으며 1주일 후 심각한 호흡곤란을 경험하였습니다.

4명의 환자와 문헌에서 찾은 사례 12건을 종합하여 보았을 때 simvastatin 관련 사례가 6건으로 가장 많았으며 스타틴 복용 후 폐손상 발생 시기는 0.25-120개월(평균 34.3±34.9개월)로 다양했습니다. 16명 중 14명의 환자가 심혈관계 기저질환을 앓고 있었으며 호흡곤란, 기침, 발열이 가장 흔하게 나타났습니다.

16명의 환자를 예후에 따라 나눠보았을 때 예후가 좋은 환자들(10명)은 주로 기침과 발열 증상을 나타낸 반면 예후가 나쁜 환자들(6명)은 기침과 발열보다 호흡곤란을 경험하였으며 주로 간경화가 나타났습니다. 기침, 발열 등의 급성 증상은 환자로 하여금 보다 빨리 치료를 받게 하여 예후에 영향을 줄 수 있을 것입니다. 다만 이러한 증상들은 폐 감염 등 다른 폐질환과 유사하기 때문에 경험이 없는 경우 스타틴 유발성 폐손상을 의심하기 어려울 수 있습니다.

[Li-Kuo Huang, et al. (2012). Statin-induced lung injury: diagnostic clue and outcome. *Postgrad Med J.* 2013 Jan; 89(1047): 14–19.]



# WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
확실함 Certain	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal pharmacologically, pathologically</li> <li>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</li> <li>▷ <b>의약품의 재투여 시 양성반응</b> Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
상당히 확실함 Probable/Likely	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required</li> </ul>
가능함 Possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
가능성 적음 Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님) Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
평가 곤란 Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality</li> <li>▷ 적정한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or</li> <li>▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination</li> </ul>
평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction</li> <li>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>