

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.  
(해당 사례는 경기 시티약국 박연주 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

▶

암로디핀 복용 후 후각이상 이상사례 발생

◀

이상사례 보고 접수내용

나이·성별	72세 남성
현재 병력	고혈압
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	고혈압 치료를 위해 투여
의심 약물	암로디핀 5mg(amlodipine)
병용 약물	N/A
이상사례	후각이상
투약 시작일	약 15년 전
발현 시점	최근 1년 전부터
조치 사항	환자 임의로 2-3일에 1회 복용 중
이상사례 경과	임의로 감량 후 회복되는 느낌 ('회복중'으로 보고됨)
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

## 이상사례 보고 상세 내용

- 72세 남성이 고혈압 조절을 위해 15년 동안 암로디핀 5mg(am-lodipine)을 1일 1회 복용해왔습니다. 그러던 중 약 1년 전부터 냄새를 맡지 못하게 되었다고 합니다.

복용중인 약물은 암로디핀 뿐이며 환자 스스로가 이 약물 때문에 후각이상이 나타났다고 생각하여 1일 1회 복용으로 처방받았으나 임의로 2-3일에 1회 복용하였습니다.

이후 이상사례 보고 시 '회복중'으로 보고하였습니다.

## 평가 의견 및 참고 사항

### 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '가능성 높음(probable)'으로 하였습니다.

1. 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준에 따라 '가능성 높음(probable)'입니다.(WHO-UMC 기준으로는 투여 중지 관련 정보가 없으므로 '가능함(possible)').

- ① 약물투여와 이상사례 발생의 선후관계가 있고 (+3)
- ② 감량 또는 중단에 대한 정보는 없으며 (0)
- ③ 약물에 의한 이상사례 과거력 정보가 없고 (0)
- ④ 병용약물에 대한 정보가 없으며 (0)
- ⑤ 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않고 (+1)
- ⑥ 허가사항에 반영되어 있으며 (+3)
- ⑦ 약물 재투여 정보가 없고 (0)
- ⑧ 유발검사, 약물농도 검사 등 특이적인 검사를 시행하지 않았으므로 (0)

총 7점이며 이는 ‘가능성 높음(=상당히 확실함), 6-11점 > 70%’ 구간에 해당합니다.

2. [가능성 높음] 암로디핀 복용 후 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애 등이 나타날 수 있습니다. 또한 비염이 나타날 수 있으므로 후각에 영향을 주었을 수 있습니다.

## ■ 상세 사항

암로디핀(amlodipine)은 dihydropyridine 계열의 칼슘채널차단제(이하 CCB)로서 **고혈압**, 관상동맥의 고정폐쇄(**안정형협심증**) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(**이형협심증**)에 의한 **심근허혈증** 또는 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 **심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만인 아닌 환자의 협심증**으로 인한 **입원 위험성 감소/관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소**에 효능·효과가 있습니다.

성인에게 1일 1회 5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 **1일 최고 10mg까지 증량**할 수 있습니다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서 가장 흔하게 나타난 이상반응으로는 **홍조, 피로, 부종, 심계항진, 현기증, 두통, 졸음, 복통, 오심** 등이 있었으며 시판 후 비교적 적은 빈도의 무력, 권태감, 체중변화, 저혈압, 긴장항진, **감각저하/감각이상**, 미각이상, 귀에서 소리가 남, 시각이상 등이 보고된 바 있습니다.

암로디핀 복용 후 후각이상반응에 대해서는 허가사항에 특별히 기재된 바는 없으나 미국 Mayo 클리닉의 정보에 의하면 **암로디핀 복용 후 드물게(rare) 후각기능 변화**가 나타날 수 있다고 합니다.





약물에 의한 **화학적 감각이상**은 주로 **고령의 환자**들에게서 나타났는데 이는 처방약 복용 빈도가 높기 때문이며 약물의 이상반응 자체가 상대적으로 연령이 높은 환자에게서 많이 발생하는 경향이 있습니다. 65세 이상의 환자는 35세 이하 환자보다 약물 복용 후 미각손실을 경험할 가능성이 4.4배 높다고 합니다.

약물에 의한 화학적 감각이상에 가장 큰 영향을 미치는 것은 **개인 특이적인 성질**이며 **복용하고 있는 약물 간 상호작용** 등도 영향을 미칠 수 있습니다.

약물이 후각에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 많지 않습니다. 다만 후각을 더욱 예민하게 하는 약물로  $\alpha_{1A}$ -아드레날린성 수용체 저해제, 레보티록신(levothyroxine), NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제인 카로베린(caroverine), 메타콜린(methacholine) 등이 있었습니다.

미각 또는 후각손실은 약물외에도 암과 같은 질병과 자연스러운 노화 과정에 의한 것일 수 있습니다. 연구에 의하면 **미각, 후각의 손실은 60세 이상에서 눈에 띄게 나타났으며 70세 이상에서는 더욱 심한 수준으로 나타난 바** 있습니다.

[Susan S. Schiffman. (2018). Influence of medications on taste and smell. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 4, 84-91.]

● 매우 많은 약물이 복용 환자의 미각 및 후각에 변화를 가져올 수 있으나 **유병률, 발생률, 인과관계를 정립하는 것은 다소 어렵습니다.**

(1) 대부분의 보고가 일회성이며 임상연구가 거의 없고(2) 관련 약물보다는 환자의 기저 상태와 관련있는 경우가 많으며 (3) 약물 용량 및 기간에 따른 이상반응의 일관성이 없고 (4) 많은 경우 이상반응이 자발적으로 사라지며 (5) 약물 이상반응은 연령, 체중, 유전적 요소, 병용 약물 등에 따라 일부 개인에게서만 나타날 수 있기 때문

입니다.

예를 들어 항고혈압 약물은 상대적으로 연령이 높은 환자에게서 많이 사용되는데 화학적 감각기능은 연령이 높아질수록 자연적으로 저하되는 특성이 있으므로 나이와의 연관성을 고려해야 합니다. 약물이 화학적 감각기능에 영향을 미치는 데에는 다음과 같은 경로들이 있습니다.

- (1) 약물에 의해 점막이 마르거나 비충혈 증가, 미각의 구멍(pore)이 폐쇄되어 냄새유발 물질이 수용체에 도달하지 못함
- (2) 점액이나 타액의 구성성분 변화 등에 의해 수용체 영역에서 화학적 또는 이온 환경이 변화함
- (3) 약물이 효능제 또는 길항제로 작용하여 수용체와 상호작용 함
- (4) 칼슘 흐름 등에 영향을 미쳐 구심성·원심성 신경의 세포막에서 신경 자극 전달을 방해함
- (5) 시냅스 내에서 재흡수를 방해하는 등 신경전달물질의 기능에 영향을 미침
- (6) 뇌에서 감각을 부호화하고(sensory coding) 조절하는 영역에서 신경 네트워크 내부의 고차 상호작용 형태에 변화를 가져옴

특히 CCB에서는 니페디핀(nifedipine), 암로디핀, 딜티아젬(diltiazem) 등이 미각 또는 후각이상을 일으킬 수 있습니다.

약물에 의한 미각 또는 후각이상은 해당 약물 복용 중단 시 대체로 회복되지만 항상 그러한 것은 아닙니다. 실제로 많은 약물들이 복용 중단 후에도 회복되기까지 장기간, 또는 수 개월이 걸릴 수 있습니다. 참고로 아연 또는 종합비타민제 복용이 약물 유발성 화학적 감각 기능 이상 치료에 도움이 된다는 의견이 있습니다. 조직 결합성 아

연이 킬레이션되거나 고갈되어 이러한 이상반응이 나타날 수 있기 때문입니다. 그러나 아연 황산염의 지속적 사용에 대해서는 과학적으로 증명된 이점이 없으므로 비판의 목소리 또한 존재합니다.

약물에 의한 후각 또는 미각기능 이상 발생 시 약물 복용을 중단하거나 변경하는 것이 중요하지만 의료전문가와 환자 모두 이상반응이 지속될 수 있음을 인지해야 합니다. 아울러 환자의 직업을 고려하여(요리사, 향수관련 종사자, 와인 전문가, 배관공 등) 새로운 약물 복용을 시작하거나 변경할 때 드물더라도 후각 및 미각 변화가 나타날 수 있음을 고려하는 것이 좋겠습니다.

[Doty, R. L., & Bromley, S. M. (2004). Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37(6), 1229–1254. doi:10.1016/j.otc.2004.05.002]

● 73세 여성이 부정맥 치료를 위해 메토프롤롤(metoprolol) 복용을 시작하고 3주 후 냄새를 맡는 능력이 없어진 것을 느껴(후각이상) 약물을 점차 감량한 후 중단하였습니다. 약물 중단 후 환자의 후각은 정상으로 회복되었으나 부정맥이 악화되어 아미오다론(amiodarone)을 복용하기 시작하였습니다. 약 2주 후 환자는 미각상실을 호소하였습니다. 이 또한 약물 복용 중단 후 회복되었습니다.

후각이상, 미각상실 등은 매우 드문 약물 이상반응입니다. 그러나 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEI), CCB, 이뇨제 등 항부정맥약물 복용 후 후각 및 미각이상을 보고한 사례들이 있었습니다.

이러한 반응을 일으킬 수 있는 기전으로 제시된 것에는 다음과 같은 이론들이 있으나 확실히 밝혀진바 없습니다.

- 1) 약물이 후각 수용체에 잘못 부착되어 수용체 이후의 신호전달 경로를 비활성화
- 2)  $\text{Na}^+$  또는  $\text{Ca}^{2+}$  채널 차단에 의해 후각 관련 신경 기능에 이상

3) 2차 전달자 또는 Na-K-ATPase의 중간체에 의해 후각 수용체 세포가 손상

4) 후각이상에 관여하는 단백질 합성에 문제 발생

일반적으로 미각이나 후각이상은 생명을 위협하는 이상반응이 아니므로 환자 본인이나 가족, 의료전문가에 의해 가볍게 다뤄질 수 있습니다. 그러나 이러한 이상반응은 환자의 신체적, 정신적 건강 및 삶의 질에 악영향을 미칠 수 있습니다. 또한 환자는 유해가스누출, 상한 음식, 연기 등의 냄새를 맡지 못해 직접적으로 위험에 처할 수 있습니다. 따라서 드문 이상반응이라 해도 약물에 의해 미각 또는 후각이상이 나타날 수 있음을 인지하는 것이 좋겠습니다.

[Che, Xiaoru, et al. (2018). Antiarrhythmic drug-induced smell and taste disturbances: A case report and literature review. *Medicine*: July – Volume 97 – Issue 29 – p e11112. doi: 10.1097/MD.00000000000011112]



한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0(2009)

시간적 선후관계	<div>▷ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"><li>· 선후관계 합당 (+3)</li><li>· 선후관계 모순 (-3)</li><li>· 정보없음 (0)</li></ul>
감량 또는 중단	<div>▷ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"><li>· 감량 또는 중단 후 임상적 호전이 관찰됨 (+3)</li><li>· 감량 또는 중단과 무관한 임상경과를 보임 (-2)</li><li>· 감량 또는 중단을 시행하지 않음 (0)</li><li>· 정보없음 (0)</li></ul>
유해사례의 과거력	<div>▷ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"><li>· 예 (+1)</li><li>· 아니오 (-1)</li><li>· 정보없음 (0)</li></ul>
병용약물	<div>▷ 병용약물에 대한 정보가 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"><li>· 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 없는 경우 (+2)</li><li>· 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 있는 경우 (-3)</li><li>· 의심약물과 상호작용으로 설명되는 경우 (+2)</li><li>· 병용약물에 대한 설명이 없는 경우 (0)</li><li>· 정보없음 (0)</li></ul>
비약물요인	<div>▷ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"><li>· 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1)</li><li>· 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1)</li><li>· 정보없음 (0)</li></ul>
약물에 대해 알려진 정보	<ul style="list-style-type: none"><li>· 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3)</li><li>· 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2)</li><li>· 알려진 바 없음 (0)</li></ul>
재투약	<div>▷ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"><li>· 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3)</li><li>· 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2)</li><li>· 재투약하지 않음 (0)</li><li>· 정보없음 (0)</li></ul>
특이적인 검사	<div>▷ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?</div> <ul style="list-style-type: none"><li>· 양성 (+3)</li><li>· 음성 (-1)</li><li>· 결과를 알 수 없음 (0)</li><li>· 정보없음 (0)</li></ul>
<div>▷ 최고 점수 : 19점, 최하 점수 : -13점</div> <ul style="list-style-type: none"><li>· 12점 이상 : 확실함(Certain) &gt; 90%</li><li>· 6-11점 : 가능성 높음(Probable) &gt; 70%</li><li>· 2-5점 : 가능성 있음(Possible) 50%</li><li>· 1점 이하 : 가능성 낮음(Unlikely) &lt; 30%</li></ul>	