

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.

(해당 사례는 인천 제일약국 최윤정 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

## ▶ 필로카르핀 복용 후 호흡곤란 이상사례 발생 ◀

### 이상사례보고 접수 내용

나이·성별	54세 여성
현재 병력	쇼그렌증후군
과거 병력	N/A
진료 과목	류마티스내과
투여 목적	쇼그렌증후군 치료를 위해 투여
의심 약물	<b>염산 필로카르핀 5mg(pilocarpine hydrochloride)</b>
병용 약물	N/A
이상사례	<b>호흡곤란</b>
투약 시작일	2020년 11월
발현 시점	복용 중 지속적으로 발현
조치 사항	투여중지
이상사례 경과	회복됨
사후 조치	처방 변경, 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

## 이상사례보고상세내용

● 54세 여성 환자가 지난 5월, 쇼그렌증후군 치료를 위해 **필로카르핀(pilocarpine)**을 처방받아 1일 1회 0.5정을 8주간 복용하였습니다. 당시 별다른 문제를 느끼지 못하였고 7월부터는 휴약하였습니다.

약 4개월 후인 11월에 28일분을 처방받아 다시 복용하기 시작하였는데 "마치 고구마 여러 개를 먹은 것처럼 목이 꽉 메이고 숨을 쉬기가 힘들었다. 운전 중 위험을 느꼈다."고 이상반응을 호소하였습니다. 환자는 이러한 증상이 너무 심해 도무지 견딜 수 없다고 판단하였고, 12월 진료 시 필로카르핀은 처방에서 제외되었습니다.

필로카르핀 제외 후 환자의 증상은 회복되었습니다.

## 평가의견 및 참고사항

### ■ 인과성 평가

● 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '상당히 확실함(probable)'으로 하였습니다.

1. WHO-UMC 평가기준 '상당히 확실함(probable)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
- ③ 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '상당히 확실함'으로 평가합니다.

2. [상당히 확실함] **필로카르핀**정의 허가사항에 따르면 복용 후 호흡곤란, 땀꾹질, 후두 경련, 후두염, 폐렴, 바이러스 감염, 음성 변화 등이 발생할 수 있습니다.

## ■ 상세 사항

**필로카르핀**정은 두부암 또는 경부암에 대한 방사선요법에 의해 일어나는 타액선의 기능저하로 인한 구강건조증의 치료, **쇼그렌증후군** 환자의 구강건조증 또는 안구건조증 치료에 사용되는 **무스카린성 수용체 효능제(muscarinic receptor agonist)**입니다.

쇼그렌증후군 환자의 경우 1회 1정을 1일 4회, 6주간 경구투여하도록 합니다.

심한 **심혈관계 질환 환자**에게 투여 시 혈류동태 또는 박동의 이상이 유발될 수 있으므로 신중히 투여해야 하며 **눈에 적용한 환자 또는 시력교정을 받은 환자**에게서 특히 야간에 시간이 저하되는 시야 혼탁이 일어날 수 있으므로 주의해야 합니다. 또한 **기도의 저항력, 기관지 평활근의 긴장, 기관지 분비를 증가**시킬 수 있으므로 **천식, 만성기관지염, 만성 폐색성질환자**에게 투여 시 주의해야 합니다.

이 약의 독성은 부교감신경 유사 효과의 과다로 특징지어지며 두통, 시야 장애, 눈물, 발한, **호흡곤란**, 위장관 연축, 구역, 구토, 설사, 방실 차단, 빈맥, 서맥, 저혈압, 고혈압, 속, 정신혼동, 부정맥, 진전 등의 증상을 포함합니다.

필로카르핀은 무스카린성(콜린성) 수용체에 결합하여 **타액선, 땀샘 등 외분비선의 분비를 증가**시키고 **위장관과 요로 평활근의 긴장도(tone)를 증가**시킵니다.

## ■ 문헌 조사

- 건강한 폐에서 무스카린성 수용체는 평활근 긴장도, 점액 분비, 혈관 확장, 염증 반응 등을 조절합니다. 그러나 콜린성 기전은 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, 이하 COPD) 및 천식 환자에게서 기관지 수축 및 점액 분비 증가를 일으키고 공기 흐름을 저해합니다.

콜린성 작용은 니코틴성과 무스카린성으로 나눌 수 있으며 니코틴성 아세틸콜린 수용체는 리간드의존성 이온통로이고 무스카린성 수용체는 G단백질 결합 수용체입니다. 폐에는 니코틴성 수용체도 존재하지만 주로 무스카린성 수용체가 폐에서의 아세틸콜린의 주요 표적이 됩니다. 무스카린성 수용체는  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$ ,  $M_5$ 의 다섯 가지 아형으로 구성되며 폐에서는 다섯 가지 모두 발현되고 있습니다. 다만 강력한 기능 및 역할에 대한 증거가 밝혀진 것은  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  수용체이며 이들 수용체를 표적으로 하는 길항제들이 천식 및 COPD 등의 치료에 사용되고 있습니다.

생리학적으로는  $M_1$ 보다  $M_2$ ,  $M_3$  수용체가 더 중요한 기능을 하며 특히 기관지 수축은 주로  $M_3$  수용체에 의해 유도되는 것으로 알려져 있습니다.  $M_2$  수용체는  $M_3$  수용체보다 수가 많지만 기도 평활근에 미치는 영향은 간접적입니다.

[Buels, K. S., & Fryer, A. D. (2012). Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. *Handbook of experimental pharmacology*, (208), 317–341. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-23274-9\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-642-23274-9_14)]

- **필로카르핀**

적응증

필로카르핀은 무스카린성 아세틸콜린 효능제로서 급성 폐쇄각 농

내장과 방사선 유도성 구강건조증 치료에 효과적입니다. 녹내장에 1차 치료제는 아니지만 보조적인 점안제로 유용하며 현재 필로카르핀을 제외하고 방사선 유도성 구강건조증 치료에 사용되는 약물은 거의 없습니다.

### 작용기전

필로카르핀은 아세틸콜린 수용체인 무스카린성  $M_3$  수용체의 완전효능제 및 부분효능제로 작용하는 알칼로이드로서  $M_3$ 뿐만 아니라  $M_1$ ,  $M_2$  아형에도 영향을 미치므로 부교감신경성 이상반응을 나타낼 수 있습니다.

$M_3$  수용체는 위샘(gastric glands), 타액선, 평활근 세포에서 발현되는 흥분성 수용체로 동공 괈약근(pupillary sphincter) 및 섬모체(ciliary bodies)에도 존재합니다.

$G_q$  수용체가 자극되면  $M_3$  수용체는 포스포리파제 C를 활성화시키며 2차 전달자(second messenger)인 이노시톨 3인산(inositol triphosphate), 디아실글리세롤(diacylglycerol) 및 칼슘, 단백질 인산화효소 등이 생성됩니다. 따라서  $M_3$  콜린성 효능제는 칼슘의 상향조절 및 평활근 수축을 초래하며 동공 괈약근이 수축하고 타액선 기능이 자극됩니다.

### 투여

필로카르핀은 점안제 형태로서 축동제로 사용되며 섬모를 수축시켜(홍채 수축) 안방수(aqueous humor) 유출을 증가시키고 축동(miosis)과 조절(accommodation)을 유발합니다. 섬모체는 수정체의 조절을 제어하는 섬모체띠섬유(zonular fiber)와 연결되어 있는데 섬모체가 수축하면 섬모체띠섬유가 이완되어 수정체를 보

## 다 둉글게 만들어 방수가 유출되도록 합니다.

이러한 형태적인 변화는 녹내장 환자의 안압 감소에 유용합니다. 1일 허용량은 30mg이며 과량 투여 시 콜린성 위기(근육이 더 이상 아세틸콜린 유입에 반응하지 못하여 호흡 부전, 이완성 마비, 과도한 타액 및 땀 분비 등이 나타남. 아트로핀을 투여해야 함.)(cholinergic crisis)에 처할 수 있습니다.

구강건조증 치료 시 필로카르핀은 정제로 투여되며 일반적으로 초기용량은 5mg 1일 3회 투여이나 환자의 반응에 따라 조절할 수 있습니다. 쇼그렌증후군의 경우 대체로 1일 4회 투여하며 경구투여 시 1회 최대 용량은 10mg, 1일 최대 용량은 30mg입니다.

### 이상반응

필로카르핀은 콜린성 효능제 역할을 하므로 특히 경구 투여 시 무스카린성 이상반응을 유발할 수 있습니다. 무스카린성 수용체는 거의 모든 주요 기관에 존재하므로 무스카린성 약물은 수용체가 존재하는 모든 곳에서 자율기능(autonomic function)을 매개할 수 있습니다.

부교감신경성 신경계의 반응을 매개하는 수용체의 역할로 인해, 수용체가 자극되면 신경계, 심장, 근골격계, 폐, 소화기 및 비뇨기계 등,  $M_1$ – $M_5$  수용체의 위치 분포에 따라 전반적으로 '휴식 및 소화(rest and digest)' 반응이 야기됩니다(*cf.* 교감신경계 자극 시 '투쟁 또는 도피(fight or flight)' 반응).

혈관에 있는  $M_3$  수용체로 인해 혈관이 확장되고 혈압이 감소하며 홍조가 발생할 수 있습니다. 신경절 이후의 무스카린성 수용체가 활성화되면 땀, 발한이 발생하며 독성의 또다른 증상으로 출동, 과도한 눈물(특히 점안제 사용 시), 과다침분비, 구토, 서맥, 기관지

경련, 배뇨 및 설사 등이 나타날 수 있습니다. 특히 경구제 복용 시 가장 흔한 이상반응은 땀이며 용량에 비례하여 발생합니다.

### 모니터링

특히 경구 투여 시 무스카린성 수용체의 과도한 자극에 의한 전신 작용을 모니터링하는 것이 중요합니다. 다행히 필로카르핀은 치료지수가 좁은 약물은 아니지만 이상반응 발생 시 치료할 수 있는 해독제가 알려져 있지 않으므로 용량에 대해 모니터링하고 치료에 대한 장단점을 평가하는 것이 중요합니다. 이상반응을 견딜 수 없는 경우 복용량을 줄이거나 치료를 중단하도록 합니다.

[Panarese V, Moshirfar M. Pilocarpine. [Updated 2020 Mar 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556128/>]

# 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 plausible (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>▷ <b>의약품의 재투여 정보 없음</b> 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>▷ <b>의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함</b> 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>