

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 수원 유니약국 윤수연 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



프로프라놀롤 복용 후 탈모 이상사례 발생



이상사례보고 접수 내용

나이·성별	38세 여성
현재 병력	경미한 부정맥
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	부정맥 증상 완화 및 심리적 효과를 위해 투여
의심 약물	프로프라놀롤 염산염 10mg (propranolol hydrochloride)
병용 약물	클로나제팜 0.5mg (clonazepam), 부스피론 5mg(buspirone), 콜피뎀 10mg (zolpidem), 파록세틴 12.5mg (paroxetine), 알프라졸람 0.25mg (alprazolam), 레보세티리진 5mg (levocetirizine)
이상사례	탈모
투약 시작일	2020년 8월
발현 시점	복용 약 3개월 후 발현
조치 사항	투여중지
이상사례 경과	회복됨
사후 조치	처방 변경, 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례보고 상세내용

● **38세 여성 환자**가 지난 8월 심장두근거림 등의 증상으로 일상 생활에 불편을 겪어 내과에 방문, 심장 관련 검사를 받았습니다. 검사 결과 **간헐적이고 경미한 수준의 부정맥**이 있었습니다.

진료 후, 어느 정도 **심리적인 요소**에 기인한 부분이 있을 가능성 이 있어 필요에 의해 **프로프라놀롤 염산염 10mg**, 클로나제팜 0.5 mg, 부스피론 5mg, 졸피뎀 10mg, 파록세틴 12.5mg, 알프라졸람 0.25mg, 레보세티리진 5mg을 처방받았습니다.

환자는 큰 불편함 없이 처방약을 복용하였으나 **3개월 후 탈모를 호소**하여 프로프라놀롤을 처방에서 제외하였습니다. **프로프라놀롤 복용 중단 후 증상에서 회복**되고 있다고 합니다.

평가 의견 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] 프로프라놀롤 정의 허가사항에 따르면 복용 후 때때로 무력감, 피로감, 근육통, 가역적 탈모가 발생할 수 있습니다.
3. [가능함] 클로나제팜 정 복용 후 드물게 일시적인 탈모, 색소변화, 다모증, 발진 등이 나타날 수 있습니다.
4. [가능함] 부스피론 정 복용 후 때때로 부종, 가려움, 홍조, 체모손실, 피부건조 발생이 보고된 바 있습니다.

■ 상세 사항

프로프라놀롤은 기외수축(상실성, 심실성), 발작성빈맥의 예방, 빈맥성심방세동, 발작성심방세동, 동빈맥, 협심증, 고혈압, 비후성 대동맥판하협착증 치료 및 갑상샘중독증의 보조요법에 사용되는 약물입니다. Lexicomp[®]에 의하면 허가외 사용(off-label use)으로 항정신병 약물 유발성 정좌불능(akathisia, antipsychotic-induced), **수행불안장애(performance anxiety disorder)** 치료에도 사용됩니다.

불안장애의 1차 치료제는 **SSRI(선택적 세로토닌 재흡수 억제제)** 또는 **SNRI(세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제)**이며 항불안제인 **BDZ(벤조디아제핀)**도 고려대상이 됩니다.

한 연구*에서 **불안장애 치료에 있어 프로프라놀롤의 효능**에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 한 결과, 공황장애 단기치료 시 프로프라놀롤과 벤조디아제핀의 효능에 통계적으로 유의한 차이가 없었습니다.

* [Steenen, S. A., van Wijk, A. J., van der Heijden, G. J., van Westrenen, R., de Lange, J., & de Jongh, A. (2015). Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, 30(2), 128–139. doi:10.1177/0269881115612236]

SSRI는 일반적으로 투여 후 효과가 나타나기까지 2-4주의 기간이 필요하며 일부 환자의 경우 최대 12주가 걸릴 수도 있습니다. 프로프라놀롤은 효능 발현까지 소요되는 기간이 짧은 편이고 이 상반응 발생빈도가 SSRI, BDZ에 비해 낮은 편이므로 **불안장애 치료 시 프로프라놀롤을 이용한 조기보조요법을 고려해볼 수 있습니다.**

이때 프로프라놀롤의 불안 완화 효과는 중추에서보다 **말초(자율)**에서 **발생**하는 것으로 보이며 따라서 공황장애 이외의 불안장애에서는 장기적 치료효과가 별로 없습니다.

심계항진이나 **호흡 증가**와 같은 **교감신경성 신체 반응**은 공황발작의 발생을 촉진하는 요인이 될 수 있는데 프로프라놀롤은 이러한 증상을 완화시킴으로서 공황발작이 시작되는 것을 예방할 수 있습니다.

프로프라놀롤 복용 후 때때로 울혈심부전의 유발 또는 악화, 기립성 저혈압, 두통, 어지럼, 비틀거림, 구갈, 구역, 구토, 무과립증, 혈소판감소증, 기관지 경련, 무력감, 피로감 등이 나타날 수 있고 드물게 건선 또는 건선상피진, 시력 불선명 등의 시각장애가 나타날 수 있으며 **1% 미만에서 (가역적) 탈모**가 보고된 바 있습니다.

■ 문헌 조사

- 사람의 모공(hair follicle) 상태는 크게 성장기(anagen)와 휴지기(telogen)의 두 단계로 나눌 수 있습니다. 성장기는 약 3-4년 정도 지속되며 두피 모공의 80-90%가 성장기에 속해 있습니다. 두피 모공의 10-15%는 휴지기에 속하며 휴지기는 약 3개월 정도 지속되고 모공이 새로운 성장주기를 시작함에 따라 모발이 빠지게

됩니다. 두피의 모발은 평균 10만개 정도인데 이중 약 50%가 가늘어지는 형태를 보이지 않은 채 빠집니다.

약물유발성 탈모는 주로 확산성의 비흉터성 탈모증으로 나타나며 주로 약물 투여 시작 후 수개월이 지나 발생하고 약물 중단 후 2-5개월 이내에 회복됩니다.

대부분의 약물유발성 탈모는 모공이 휴지기로 전환됨에 따라 발생하는데 이러한 전환 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않습니다. 모공은 분화가 빠르고 각질층보다 다양한 종류의 케라틴으로 구성되어 있으므로 일반적인 표피(epidermis)에 비해 더 쉽게 약물의 영향을 받을 수 있습니다.

실제 임상현장에서는 베타 차단제 복용 후 탈모가 나타나는 경우가 종종 발견되고 있으며 이러한 증상의 실제 발생률은 문헌에 보고된 것보다 높을 것으로 생각됩니다.

[Warnock, J. K. (1991). Psychotropic Medication and Drug-Related Alopecia. *Psychosomatics*, 32(2), 149–152. doi:10.1016/s0033-3182(91)72085-9]

● 확산성 탈모증이 있는 여성환자 255명을 대상으로 약물 복용 이력 등을 조사한 연구 결과 67명(26.2%)의 환자가 약물을 복용 한 경험이 있었고 그 중 57명(22.3%)은 약물 복용 후 탈모증이 발생하거나 악화되었다고 밝혔습니다. 이 환자들이 확산성 탈모증을 앓아온 기간은 평균 9.8 ± 13.1 개월(범위는 1개월-5년)이었으며 약물 복용 기간은 평균 49.1 ± 80.8 개월이었습니다.

이들의 탈모증을 유발한 것으로 여겨지는 약물군으로는 고혈압 치료제가 23%로 가장 많았으며 호르몬제(12%), NSAIDs(11%), 당뇨병치료제(8%), 경구피임제(6%), 결핵치료제(5%) 삼환계항우울제(4%), 비타민보충제(4%)가 그 뒤를 이었습니다.

고혈압치료제 중에서는 베타 차단제인 아테놀롤(atenolol), 메토프롤롤(metoprolol)이 2%, 프로프라놀롤과 네비보롤(nebivolol)이 각각 1%로 나타났는데, 특히 프로프라놀롤과 메토프롤롤은 효지기 탈모(telogen effluvium)를 유발하는 것으로 꽤 알려져 있는 약물입니다. 그 외에 티아지드계열 이뇨제(2%)와 라미프릴(ramipril)을 복용한 후 탈모를 경험한 환자들이 있었습니다.

약물에 의한 탈모 진단은 꽤 어려울 수 있습니다. 관련 약물 복용을 중단하고 2-3개월 정도 적절한 기간 동안 환자를 추적 조사하여 증상의 정상화 여부를 확인하는 것이 늘 가능한 일은 아니기 때문입니다. 다만 전문가와 환자들은 복용하는 약물에 의해 탈모가 발생할 수 있음을 미리 알고 상황에 따라 대처하며, 적절한 상담을 하는 것이 환자의 불안감을 없애고 치료를 지속하는 데에 있어 중요합니다.

[Garg Taru, et al. (2014). Drug-induced diffuse hair loss in females: An observational study. *Astrocyte*, Vol 1, Issue 2, DOI: 10.4103/2349-0977.137849]

● 각질형성세포(keratinocyte)에는 교감신경성 수용체가 존재하는데 특히 β_2 아형에 대한 수용체가 주를 이룹니다. β_2 교감신경성 수용체는 특히 하층의 기저세포(basal cells)에 가장 많고 각질층(stratum corneum)으로 올라갈수록 줄어듭니다. 반면 세포 내 칼슘의 농도는 기저세포에서 가장 낮고 각질층에서 가장 높아 각질형성세포의 분화에 영향을 미칩니다.

베타 차단제 복용 후 피부에서 면역학적인 이상반응이 나타날 수 있는데 그 종류에는 건선, 류마티스 관절염, 아나필락시스, 눈 주위 피부염, 점모양 각막염, 백반증, 탈모, 편평태선 유사 약물 발진, 다한증, 접촉성 피부염 등이 있습니다.

특히 탈모와 관련해서는 모발의 성장 주기가 교감신경성 자극에

의해 조절되는 부분이 있으므로 베타 차단제가 탈모를 유발했을 가능성이 있으며 베타 차단제가 모공 자체에 직접적인 독성을 일으킨다고 보는 견해도 있습니다.

[표 1] 베타 차단제에 의해 발생하는 기타 피부이상반응

베타 차단제	피부이상반응
Atenolol	혈관염(vasculitis) 약물유발성 루푸스홍반(drug-induced lupus erythematosus) 가성 림프종성 반응(pseudolymphomatous reactions)
Acebutolol	태선모양 반응(lichenoid reactions) 약물유발성 루푸스홍반 집게 손발톱 기형(pincer nail deformity)
Labetalol	페이로니병(Peyronie's disease)* 태선모양 반응 약물유발성 루푸스홍반
Metoprolol	집게 손발톱 기형 페이로니병
<u>Propranolol</u>	다형홍반(erythema multiforme) <u>탈모(alopecia)</u> 페이로니병 태선모양 반응
Pindolol	태선모양 반응 약물유발성 루푸스홍반
Oxprenolol	눈피부증후군(oculocutaneous syndrome) 태선모양 반응 약물유발성 루푸스홍반
Sotalol	혈관염

* 음경 백색막 내에 생긴 섬유화 결절에 의해 음경이 휘는 질환

[Alin Laurentiu Tatu, et al. (2019). Immunologic adverse reactions of β -blockers and the skin (Review). Experimental and Therapeutic Medicine 18: 955-959]

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