

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

## ▶ 스테로이드 제제 장기 사용 후 백내장 이상사례 발생 ◀

### 이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	46세 남성
현재 병력	상세불명의 아토피 피부염
과거 병력	N/A
진료 과목	피부과
투여 목적	아토피 피부염 증상 완화를 위해 투여
의심 약물	메틸프레드니솔론 4mg (methylprednisolone), 프레드니카르베이트 크림 (prednicarbate), 데속시메타손 로션 (desoxymethasone)
병용 약물	펙소페나딘 (fexofenadine), 아젤라스틴 (azelastine)
이상사례	백내장
투약 시작일	어렸을 때부터 필요시 사용
발현 시점	복용 수 년 후
조치 사항	용량 유지
이상사례 경과	치료중
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

## 이상사례 보고 상세 내용

- 46세 남성이 최근 **백내장 발생**으로 불편을 겪게 되었다고 합니다.

환자는 어린 시절부터 아토피성 피부염으로 인해 **스테로이드 제제를 필요시 장기간 처방받아 복용**해왔으며, 스테로이드 제제의 장기 복용과 백내장이 관련 있을 수 있는지 문의하였습니다.

## 평가 의견 및 참고 사항

### ■ 인과성 평가

- 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**] 스테로이드 제제의 연용에 의해 안압항진, 녹내장, 후낭하 백내장, 곰팡이·바이러스에 의한 눈의 2차 감염이 초래될 수 있습니다.

또한 전신 및 국소 코르티코이드 사용 시 시각장애가 나타날 수 있습니다. 만약 환자에서 시야흐림 또는 기타 시각장애와 같은 증상이 나타난다면, 전신 및 국소 코르티코이드 사용 후에 보고되었던 백내장, 녹내장 또는 중심성 장액성 맥락망막증[central serous chorioretinopathy (CSCR)]과 같은 드문 질환을 포함하여 시각장

애를 일으킬 수 있는 원인을 확인하기 위하여 안과전문의에게 진료 받을 것을 고려해야 합니다.

## ■ 상세 사항

**메틸프레드니솔론**은 전신 작용을 하는 **합성 코르티코스테로이드**로서 주로 **항염증효과**와 **면역억제효과**를 나타내며 전신에 걸쳐 광범위한 생리작용을 나타냅니다.

감염이 있는 환자에게서는 면역기능 억제작용에 의해 **감염이 악화**될 수 있으므로 주의해야 하며, **당신생작용**에 의해 **혈당이 상승**할 수 있으므로 당뇨병 환자에게도 주의하여 사용해야 합니다. **골형성 억제작용**에 의해 골다공증이 악화될 수 있으며 **나트륨 저류작용**이 있으므로 신부전, 울혈성 심부전 환자에게도 유의하여 사용해야 합니다.

투여 후 **부종, 나트륨 저류, 칼륨손실, 체액저류, 쿠싱증후군, 소아의 성장 억제** 등이 나타날 수 있으며 눈과 관련해서는 **연용에 의해 안압항진, 녹내장, 후낭하 백내장, 곰팡이나 바이러스에 의한 2차 감염** 등이 나타날 수 있으므로 정기적인 검사를 하는 것이 바람직합니다. **중심성 장액성 맥락망막증** 등에 의해 **망막장애나 안구돌출**이 나타날 수도 있습니다.

특히 코르티코이드 요법을 받는 환자는 생백신을 투여받으면 안 되며, 신경학적 합병증의 가능성과 항체반응의 결핍으로 인해 특히 고용량으로 코르티코이드를 투여중인 환자는 기타의 예방 접종도 하지 않아야 합니다.

**프레드니카르베이트**와 **데속시메타손** 또한 **코르티코스테로이드**이며 주로 **외용제**로 사용되는 성분입니다. 이들은 주로 국소적으로 사용되지만 안검피부에 사용시 안압 상승, 녹내장을 일으킬 수 있으므로 주의해야 합니다. 대량 또는 장기간에 걸친 광범위한 사용, 특히

밀봉봉대법을 사용할 경우 후낭하 백내장, 녹내장 등이 나타날 수 있습니다. 국소적으로 사용하는 경우에도 **시아프림, 중심성 장액성 맥락망막증 같은 전신 이상반응**이 보고된 바 있습니다.

## ■ 문헌 조사

- 백내장은 수정체 전면을 싸고 있는 막의 안쪽에 생긴 전낭하 백내장, 수정체의 중심부인 핵이 딱딱해지고 부열게 변하는 핵경화 백내장, 수정체 뒷면을 감싸고 있는 후낭 바로 앞쪽에 생기는 후낭하 백내장(posterior subcapsular cataracts)으로 나눌 수 있는데 스테로이드 제제 복용에 의한 백내장은 주로 후낭하 백내장으로 나타납니다.

스테로이드 제제에 의한 백내장 형성 기전에 관한 일반적인 견해는 글루코코르티코이드가 수정체의 단백질에 공유결합하여 단백질의 구조를 불안정하게 만듦으로써 백내장으로 이어지는 추가적인 변형(산화 등)을 가져온다는 것입니다(다른 가설로는 글루코코르티코이드의 수용체가 매개하는 반응에 의해 백내장이 발생한다는 견해가 있었으나, 이는 상당수의 백내장 유발성 스테로이드가 단백질과 잘 결합하기 때문에 실험으로 밝히기 어려웠습니다).

그러나 수정체 단백질에 대한 스테로이드의 공유 결합 이외에도 백내장의 원인이 될 수 있는 기전이 있을 것으로 생각됩니다. 그 까닭은 1) 글루코코르티코이드가 아닌 약물 또한 수정체의 단백질에 잘 결합할 수 있으며 2) 다른 스테로이드를 제외한, 글루코코르티코이드만이 수정체에서 다른 형태의 백내장과 관련 있는 것으로 입증된 글루타치온의 함량을 감소시켰습니다.

[DICKERSON, Jr, J. E., DOTZEL, E., & CLARK, A. F. (1997). Steroid-Induced Cataract: New Perspectives from In vitro and Lens Culture Studies.

*Experimental Eye Research*, 65(4), 507–516. doi:10.1006/exer.1997.0359]

● 백내장은 아토피성 피부염의 잘 알려진 합병증입니다. 아토피성 피부염의 유병률은 5-38%로 알려져 있는데 이들 중 최대 80%에서 양측성, 58%에서 유의한 시각장애가 나타납니다. 시각장애 발생기전에 대해서는 아직 불명확하나 유전적 소인, 만성적으로 눈을 비비는 행동, 코르티코스테로이드의 사용 등이 주요 원인일 것으로 생각됩니다.

아토피성 피부염 환자의 눈 비비기와 코르티코스테로이드 사용은 전낭하 백내장 및 후낭하 백내장과 관련이 있습니다. 전신 작용 코르티코스테로이드 제제와 후낭하 백내장의 관련성에 대해서는 이미 잘 알려져 있으나 국소제와의 관계에 대해서는 아직 논란의 여지가 있습니다. 그러나 장기간 국소 코르티코스테로이드를 사용한 아토피성 피부염 환자에게서 진행성 시력 상실, 눈부심, 야간 후광(halos), 심한 가려움증 등을 동반한 백내장이 보고된 사례들이 있었습니다.

특히 전낭하 백내장은 아토피성 피부염 환자가 만성적으로 안구를 문지름에 따라 지질 과산화가 일어나고, 염증 매개체와 산화 스트레스를 유발하는 수정체 상피의 손상이 나타나 발생할 가능성이 크며 후낭하 백내장은 코르티코스테로이드와 관련이 있습니다. 스테로이드 제제는 정상적인 수정체의 섬유 구조를 방해하여 이온 전달에 변화를 가져와 수정체의 불투명화를 유발할 수 있습니다.

아토피성 피부염 환자에게서 진행성 시력 상실, 눈부심, 야간 후광 등 백내장에서 나타나는 흔한 증상들이 나타날 경우 즉시 안과 전문의의 진료를 받아볼 것을 권고합니다.

[Ruiz-Lozano, R. E., Hernández-Camarena, J. C., Roman-Zamudio, M., Alcazar-Felix, R. J., Davila-Cavazos, O., & Cardenas-de la Garza, J. A. (2020).



Three types of cataract associated with atopic dermatitis and chronic topical corticosteroid use: A case report. *Dermatologic Therapy*. doi:10.1111/dth.14600]

- 전신 작용이 있는 코르티코스테로이드는 여러 가지 눈의 합병증을 유발하는 것으로 알려져 있습니다. 전신 코르티코스테로이드 제제와 백내장의 관계는 1960년대부터 알려졌습니다. 백내장 발생은 투여 용량 및 기간과 관계가 있는데 특히 프레드니손 10-15mg/일을 최소 1년 이상 복용한 사람에게서 위험이 가장 크게 나타났습니다. 전신 코르티코스테로이드와 관련된 백내장은 주로 양측성, 후방하 백내장으로 나타납니다.

코르티코스테로이드 관련 백내장은 일반적으로 어린이에게 나타나지는 않으나 흡입형 코르티코스테로이드를 사용한 소아 환자에서 백내장이 발생한 사례가 있었습니다. 이는 흡입기를 잘못 사용하여 눈이 약물에 직접적으로 노출되었기 때문으로 여겨집니다.

[Bair, B., Dodd, J., Heidelberg, K., & Krach, K. (2011). Cataracts in Atopic Dermatitis. *Archives of Dermatology*, 147(5), 585. doi:10.1001/archdermatol.2010.411]

- 스테로이드 유발성 후방하 백내장은 세 가지 주요 특징을 나타냅니다. 1) 글루코코르티코이드의 성격을 지닌 스테로이드만 관련이 있습니다. 2) 수정체 상피 세포의 비정상적인 이동과 관계가 있습니다. 3) 중앙의 후방부에 나타납니다.

특히 첫번째 특징은 이 과정에서 글루코코르티코이드 수용체의 활성이 중요한 역할을 할 것을 시사합니다. 글루코코르티코이드 수용체의 활성은 많은 세포에서 증식과 관련이 있으며 분화를 억제하고 세포자멸사에 대한 감수성을 감소시킵니다. 또한 세포막 간 수송에 변화를 일으키며 활성 산소종의 활성을 강화합니다. 따라서 글루코코르티코이드는 수정체 상피세포의 전사와 관련된 유전자에 변화

를 일으킴으로써 세포에 영향을 미칠 수 있습니다.

[James, E. R. (2007). The Etiology of Steroid Cataract. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 23(5), 403–420. doi:10.1089/jop.2006.0067]

## 아토피성 피부염과 사이클로스포린(cyclosporine)

● 아토피성 피부염 치료에 있어 전신 코르티코스테로이드 제제는 장기간 사용하지 않도록 합니다. 전신적인 이상반응이 나타날 수 있으며 약물 중단 후 반동 현상(rebound phenomenon)이 나타날 가능성 및 부신기능부전 위험이 있기 때문입니다.

사이클로스포린과 타크로리무스(tacrolimus)는 강력한 면역억제제로서 유사한 기전으로 작용합니다. T세포의 활성화와 랑게르한스 섬의 항원 제시를 억제함으로써 T 면역 반응에 영향을 미치며 나아가 비만세포와 호염구에 의한 히스타민 방출을 억제합니다.

사이클로스포린과 타크로리무스는 아토피성 피부염 치료에 사용되는데 타크로리무스는 주로 국소적으로, 사이클로스포린은 전신적으로(경구) 투여됩니다. 타크로리무스 외용제를 1일 2회 사용하는 용법과 사이클로스포린을 1일 1회 경구투여하는 용법을 비교하였을 때 두 가지 모두 아토피성 피부염에 효과가 있었으나 경구 사이클로스포린의 경우 잠재적인 이상반응 위험이 더 크므로 타크로리무스 외용제를 사용하는 것이 유익합니다. 또한 타크로리무스 치료군에서 더 빠른 효과와 더 높은 효능이 나타날 수 있습니다. 타크로리무스를 장기 사용했을 때 나타날 수 있는 이상반응에 대한 임상 자료는 부족하나 특히 광발암(photocarcinogenesis)을 포함하는 발암성에 유의해야 합니다.

[Pacor, M. L., Di Lorenzo, G., Martinelli, N., Mansueto, P., Rini, G. B., & Corrocher, R. (2004). Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in

adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study. *Clinical Experimental Allergy*, 34(4), 639–645. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.1907.x]

● 사이클로스포린은 국소요법 및 경구 항히스타민제에 반응하지 않는 중등-중증의 아토피성 피부염 환자에게 일차 선택 약물입니다. 인터루킨(interleukin, IL)-2와 T 림프구의 기능을 억제하여 면역역을 조절하며 성인 아토피성 피부염 환자에게 단기간 사용할 수 있습니다.

사이클로스포린은 이상반응을 예방하기 위해 1-2년 정도 사용할 것을 권고합니다. 가장 흔한 이상반응으로는 신장독성, 고혈압, 진전, 두통, 마비, 오심, 설사, 관절통, 전해질 불균형, 이상지질혈증, 다모증, 잇몸증식 등이 있습니다. 사이클로스포린을 투여받는 환자는 특히 신장 기능에 대한 모니터링을 해야합니다.

참고로 사이클로스포린 단독 투여에 비해 사이클로스포린의 용량을 감량하고 국소 치료제와 병용하는 경우 치료 효과가 더 좋았습니다.

[Megna, M., Napolitano, M., Patruno, C., Villani, A., Balato, A., Monfrecola, G., ... Balato, N. (2016). Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatology and Therapy*, 7(1), 1–23. doi:10.1007/s13555-016-0170-1]



# WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
<div>확실히</div> <div>Certain</div>	<div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음</div> <div>Cannot be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</div> <div>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례</div> <div>Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</div> <div>▷ 의약품의 재투여 시 양성반응</div> <div>Rechallenge satisfactory, if necessary</div>
<div>상당히 확실히</div> <div>Probable/Likely</div>	<div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음</div> <div>Unlikely to be attributed to disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal clinically reasonable</div> <div>▷ 의약품의 재투여 정보 없음</div> <div>Rechallenge not required</div>
<div>가능함</div> <div>Possible</div>	<div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음</div> <div>Could also be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함</div> <div>Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</div>
<div>가능성 적음</div> <div>Unlikely</div>	<div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님)</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함</div> <div>Disease or other drugs provide plausible explanations</div>
<div>평가 곤란</div> <div>Conditional/Unclassified</div>	<div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치</div> <div>Event or laboratory test abnormality</div> <div>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나</div> <div>More data for proper assessment needed, or</div> <div>▷ 추가 자료를 검토 중임</div> <div>Additional data under examination</div>
<div>평가 불가</div> <div>Unassessable/Unclassifiable</div>	<div>▷ 이상반응을 암시하는 보고</div> <div>Report suggesting an adverse reaction</div> <div>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나</div> <div>Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</div> <div>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음</div> <div>Data cannot be supplemented or verified</div>