

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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



베타네콜 복용 후 손떨림 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	77세 여성
현재 병력	배뇨장애
과거 병력	N/A
진료 과목	비뇨의학과
투여 목적	배뇨장애 개선을 위해 투여
의심 약물	베타네콜 25mg (bethanechol)
병용 약물	실로도신 8mg (silodosin), 나프토포피딜 75mg (naftopidil)
이상사례	손떨림
투약 시작일	2021년 7월
발현 시점	투여 직후
조치 사항	용량 감량
이상사례 경과	후유증을 동반한 회복
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

- 77세 여성이 **배뇨장애** 증상 완화를 위해 **베타네콜 25mg**을 1일 2회 14일 처방 받아 복용하였으며, 실로도신 8mg, 나프토피딜 75mg을 함께 복용하였습니다.

복용 직후 환자는 **손떨림**을 경험하였으며 **베타네콜 용량 감량 후 증상에서 회복**되었습니다. 환자는 베타네콜을 의심약물로 보고하였습니다.

평가 의견 및 참고 사항

■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '**상당히 확실함(prob-
obable)**'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**] **베타네콜**의 국내 허가사항에 손떨림과 관련된 이상반응은 기재되어 있지 않으나 Lexicomp®에 의하면 베타네콜 복용 후 중추신경계 이상반응으로 두통, 무력증, **경련** 등이 보고된 바 있습니다.

3. [**가능함**] **나프토피딜** 복용 후 정신신경계 이상반응으로 0.1-1%

미만에서 현기증, 비틀거림, 두통, 머리무거움, 0.1% 미만에서 권태감, 졸음, 이명, **저림감, 떨림**, 미각이상 등이 나타날 수 있습니다.

※ 참고

병용약물인 실로도신과 나프토피딜은 모두 α_1 차단제로서 Lexicomp[®]의 약물상호작용 정보에 의하면 병용금지입니다. α_1 차단제를 병용하면 항고혈압 효과가 증가하여 저혈압, 실신 등이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

베타네콜은 콜린유사제제(cholinomimetics)로서 **부교감신경계를 자극하여 방광의 근육 긴장도(tone)를 증가시키고 근육 수축을 야기하여 배뇨**를 하도록 도와줍니다. 수술·분만 후 기능성 요정체 또는 방광의 신경성 근이완증 치료에 사용되며 성인의 경우 1회 10-25mg을 3-4회/일 투여합니다.

식사 직후에 복용할 경우 메스꺼움, 구토 등의 증상이 발생할 수 있으므로 **공복에 복용**하는 것을 권장합니다. 복용 후 때때로 속쓰림, 복부불쾌감, 구역, 구토, 발한 홍조, 타액분비, (특히 천식환자에서) 천식성 발작, 흉부긴박감, 두통 등이 나타날 수 있으며 순환기계 이상반응으로 특히 심계항진, 저혈압이 나타날 수 있습니다. 콜린성 약물, 특히 콜린에스테라제 억제제와 병용할 경우 상승효과가 나타날 수 있으므로 주의해야 하며 교감신경차단제를 복용하는 환자에게 투여 시 심한 복부증상에 잇달아 급격한 혈압강하가 일어날 수 있으므로 특별히 유의해야 합니다.

특히 Lexicomp[®]에 기재되어 있는 **주의/경고**에는 다음과 같은 내용이 있습니다.

※ 역류 감염(reflux infection)

세균뇨(bacteriuria)가 있는 환자의 경우 베타네콜이 방광을 수축시키고 이때 괄약근 이완이 제대로 되지 않으면 역류 감염의 위험이 있습니다.

※ 소아에 대한 추가 고려사항

과거에 베타네콜은 콜린성 위장관운동촉진제로서 위식도역류질환(GERD: gastroesophageal reflux disease)이 있는 영유아 및 소아 치료에 사용되었습니다. 그러나 이상반응의 위험이 효능의 이익을 상회하기 때문에 더 이상 권장되지 않습니다.

베타네콜의 이상반응으로 손떨림, 진전 등은 허가사항에 기재되어 있지 않으나 과거부터 현재까지 보고된 관련 사례가 적지 않습니다.

■ 문헌 조사

- 콜린성 약물은 부교감신경계의 주요 신경전달물질인 아세틸콜린에 영향을 미치는 약물로서 크게 두 가지-**직접적으로 작용하는 약물**과 **간접적으로 작용하는 약물**-로 분류할 수 있습니다.

직접적으로 작용하는 약물은 무스카린성 수용체에 직접적으로 결합하여 활성을 나타내는 약물로 **콜린 에스터(choline esters)**인 아세틸콜린(acetylcholine), 메타콜린(methacholine), 카바콜(carbachol), 베타네콜, 타크린(tacrine)과 무스카린(muscarine), 필로카르핀(pilocarpine), 세비멜린(cevimeline) 등의 **알칼로이드**가 있습니다.

간접적으로 작용하는 약물은 콜린성 수용체에서 아세틸콜린의 가용성을 증가시키는 제제로서 **가역적인** 피소스티그민(physostigmine), 네오스티그민(neostigmine), 피리도스티그민(pyridostig-

mine), 에드로포니움(edrophonium), 리바스티그민(rivastigmine), 도네페질(donepezil), 갈란타민(galantamine)과 비가역적인 에코티오페이트(echothiophate), 파라티온(parathion), 말라티온(malathion), 다이아지논(diazinon), 사린(sarin), 소만(soman) 등이 이에 속합니다.

아세틸콜린은 매개하는 수용체의 유형에 따라 말초에서의 작용이 달라지는데 수용체는 무스카린성(M_1, M_2, M_3, M_4, M_5)과 니코틴성(N_m, N_n)으로 분류됩니다.

M_1 수용체는 주로 위벽세포와 중추신경계에 존재하며 M_2 수용체는 심장, 내장 평활근에 존재합니다. M_3 수용체는 평활근, 외분비선과 방광 수용체에 주로 분포합니다. 니코틴성 수용체는 중추신경계, 부신 수질, 자율신경절, 신경근접합부에 존재합니다.

말초신경계는 자율신경계와 체성신경계로 나뉘며 자율신경계는 다시 교감신경계와 부교감신경계로 나눌 수 있습니다. 부교감신경계는 다양한 기관과 샘기능을 조절하고 주된 신경전달물질로 아세틸콜린을 사용하며 콜린유사성 약물 또한 유사하게 작용합니다.

항콜린에스테라제 약물은 콜린에스테라제를 저해하여 아세틸콜린이 가수분해되는 것을 막고 콜린성 효과를 나타내게 합니다. 항콜린에스테라제는 가역적인 카바메이트(carbamates)와 비가역적인 유기인제(organophosphates) 등으로 분류됩니다.

콜린성 약물은 무스카린성 및 니코틴성 이상반응을 나타낼 수 있습니다. 특히 아세틸콜린은 심장의 M_2 수용체를 통해 SA(sinoatrial, 동방결절) 결절 세포를 과분극시키는데 그 결과 서맥 또는 심정지까지 발생할 수 있습니다. A-V(atrioventricular, 방실결절) 결절과 푸르킨에 섬유에서 전도가 느려지고 완전한 A-V 차단이 나타날 수 있습니다.

혈관에 존재하는 M₃ 수용체는 혈관 확장을 매개하여 혈압을 낮추고 홍조를 유발할 수 있습니다.

신체의 다양한 기관에서 나타나는 평활근 수축은 M₃ 수용체를 통해 매개되는데 위장관의 긴장도와 연동운동을 증가시키고 괄약근을 이완시켜 복부 경련과 장을 통한 배출이 일어납니다. 방광의 삼각부(trigone)와 괄약근이 이완되는 동안 배뇨근은 수축되어 방광에서의 배뇨가 이루어집니다. 또한 기관지 근육이 수축하여 기관지 천식 발작을 유발할 수 있습니다.

분비샘에서는 M₃, M₂ 수용체에 의해 분비가 증가하여 침, 땀, 눈물, 위와 기관지의 분비가 유발됩니다.

항콜린에스테라제는 신경절(ganglia)에 존재하는 무스카린성 수용체를 통해 신경절을 자극시키는데 항콜린에스테라제 치료 후, 골격근의 신경 자극에 의해 방출된 아세틸콜린이 반복적인 발화에 의해 골격근의 경련과 연축을 유발할 수 있습니다.

항콜린에스테라제를 고용량 사용하면 신경근 접합부에서 자극 전달을 차단하여 근육을 약화시키고 심지어 마비에 이르게 할 수도 있습니다.

콜린성 위기(cholinergic crisis)의 가장 흔한 원인은 부적절하거나 과량의 약물 사용 또는 파라티온, 말라티온과 같은 살충제에 사고로 노출되는 것입니다. 또는 사린과 같은 신경가스에 노출되는 경우에도 콜린성 위기가 발생합니다.

[Pakala RS, Brown KN, Preuss CV. Cholinergic Medications. [Updated 2021 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538163/>]

- 고양이를 대상으로 한 동물실험에서 뇌의 미상핵(intracaudate)에 항콜린에스테라제를 주사했을 때 특정한 신경화학적 병

변이 생성되었으며 이로 인해 안정 떨림(resting tremor)이 발생하였습니다.

콜린에스테라제의 활성이 감소되어 내인성 아세틸콜린의 농도가 비정상적으로 증가하고 축적됨에 따라 무스카린성 아세틸콜린 수용체가 지속적으로 강렬하게 활성화되어 이러한 떨림이 나타난 것으로 보입니다.

내인성 항콜린에스테라제에 의한 떨림은 최대(maximal), 최대 이후(post maximal), 잔류(residual)의 세 단계로 나눌 수 있습니다. 최대와 최대 이후 떨림은 급성으로 나타나며 아세틸콜린의 기능을 감소시키는 제제를 국소적으로 주사했을 때 억제되었습니다. 한편 아세틸콜린 농도가 증가하면 도파민의 방출이 촉진되어, 초기의 다소 제한적인 보상 시스템이 작동합니다.

잔류 떨림은 콜린에스테라제가 억제되어 아세틸콜린에 대한 수용체의 민감도가 증가하는 것과 관련이 있으며 신경독성을 나타낼 수도 있습니다. 아세틸콜린과 도파민은 미상핵에서 떨림-조절 시스템에 중요한 영향을 미칠 수 있습니다.

[Lalley, P. M., Rossi, G. V., & Baker, W. W. (1970). Analysis of local cholinergic tremor mechanisms following selective neurochemical lesions. *Experimental Neurology*, 27(2), 258–275. doi:10.1016/0014-4886(70)90219-0]

- 알츠하이머병의 치료에는 중추신경계에서 활성을 띄는 콜린유사성(cholinomimetic) 약물이 사용됩니다. 그러나 알츠하이머병 환자에게 콜린유사성 제제를 사용하였을 때 가역적인 약물유발성 파킨슨병이 발생하는 사례들이 있었습니다.

알츠하이머병을 앓고 있는 69세 여성 환자의 뇌실(intraventricular)에 베타네콜을 투여하였을 때 양측성 안정 떨림, 톱니바퀴성 강직(cogwheel rigidity), 운동완서(bradykinesia), 유인원 자세

(simian position), 종종걸음(festinating gait), 자세 반사 손상 (impaired postural reflexes) 등 파킨슨병의 증상이 나타났습니다.

환자는 약물유발성 파킨슨병 진단을 받았으며 베타네콜 투여를 중지하였습니다. 2달 후 환자의 파킨슨병 증상은 사라졌습니다. 베타네콜을 재투여하자 파킨슨병 증상이 다시 나타났고 약물 투여를 중지하자 증상이 사라졌습니다.

콜린유사성 약물이 파킨슨병을 유발한다고 확신할 수는 없으나 파킨슨병의 소인이 있는 환자에게서 증상을 유발하는 요인이 될 수 있습니다.

[J. H. Fox, D. A. Bennett, C. G. Goetz, R. D. Penn, S. Savoy, R. Clasen, R. S. Wilson. (1989). Induction of parkinsonism by intraventricular bethanechol in a patient with Alzheimer's disease. *Neurology*, Sep, 39 (9) 1265; DOI: 10.1212/WNL.39.9.1265]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
<p>확실함 Certain</p>	<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
<p>상당히 확실함 Probable/Likely</p>	<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
<p>가능함 Possible</p>	<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
<p>가능성 적음 Unlikely</p>	<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
<p>평가 곤란 Conditional/ Unclassified</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality ▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or ▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination
<p>평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable</p>	<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