

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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



콜키신 복용 후 근육통 이상사례 발생



- 콜키신 복용 후 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 위장관계 반응으로서 오심, 구토, 설사 등이 나타날 수 있으며 일반적으로 감량 또는 투약 중지 후 빠르게 회복됩니다. 이러한 반응은 주로 용량의 존적이며 P-당단백 억제제, CYP3A4 억제제와 병용 투여 시 발생 가능성이 더욱 높아집니다.
- 미세소관(microtubule)은 세포의 운동성에 관여하는데 콜키신은 미세소관의 소단위인 튜불린(tubulin)에 가역적으로 결합하여 미세소관으로 중합되는 것을 방해하여 미세소관 형성을 교란시키고 유사분열 등 미세소관 관련 기능을 정지시킵니다. 그 결과 근육독성 또는 신경독성이 나타날 수 있습니다.
- 콜키신에 의한 독성은 신장 기능에 따라 다르게 나타날 수 있으며 신장 기능이 저하된 환자의 경우 일반적인 용량 투여 시에도 독성이 나타날 수 있습니다. 특히 신체 기능이 저하되어 있는 고령의 환자에게 투여 시, 독성 반응에 주의를 기울여야 합니다.

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	65세 남성
현재 병력	포진성 구내염, 고혈압
진료 과목	류마티스내과
투여 목적	포진성 구내염의 염증 완화를 위해 투여
의심 약물	콜키신 0.6mg(colchicine)
병용 약물	히드로클로로티아지드·로사르탄 복합제, 메틸프레드니솔론, 라베프라졸
이상사례	근육통
투약 시작일	2014년 5월
발현 시점	복용 약 7년 후
조치 사항	투여 중지
이상사례 경과	회복중
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

- 65세 남성이 2014년 5월부터 포진성 구내염, 고혈압을 앓아왔으며 포진성 구내염의 염증 완화를 목적으로 콜키신 0.6mg, 고혈압 치료를 위해 히드로클로로티아지드·로사르탄 복합제를 7년 이상 꾸준히 복용하였습니다. 구강궤양이 심할 때에는 메틸프레드니솔론을 2~3일, 필요시 복용하였으며 라베프라졸 또한 필요시 복용하도록 처방받았습니다.

최근 근육통이 발생하였으며 환자는 콜키신을 원인으로 의심하여 1개월 간 임의로 복용을 중단하였다고 합니다. 복용을 중단하자 근육통이 완화되었습니다. 이후 주치의와의 상담에서는 콜키신 복용을 한 번 더 시도해보기로 하여 3개월치를 처방받았습니다.

평가 의견 및 참고 사항

■ 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] 콜키신 복용 후 근육통, 무력감, CPK 상승, 혈중

및 뇨중 미오글로빈 상승 등의 특징이 있는 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 해야 합니다. 또한 근육병증이 나타날 수 있으므로 근육통, 근력저하, CPK 상승 등이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

3. **[가능함]** 히드로클로로티아지드·로사르탄 복합제 복용 후 팔통증, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 통증, 근육통, 건통, 근강직이 나타날 수 있습니다.

4. **[가능함]** 메틸프레드니솔론 복용 후 근무력증, 대퇴골 및 상완골 말단의 무균성 괴사, 스테로이드성 근병증 발생 보고가 있습니다.

5. **[가능함]** 라베프라졸 복용 후 근육통, 요통, 관절염, 다리경련, 뼈 통증, 관절증, 윤활낭염, 과다근육긴장증, 신경통, 드물게 단일수축이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

콜키신은 주로 급성통풍 발작의 치료 및 예방에 사용되며 통풍 발작 시 **최대 권장량은 1시간에 걸쳐 1.8mg**입니다. 통풍 발작 예방을 위해서는 성인 1회 0.6mg을 1일 1~2회 복용하되 **최대 권장량은 1일 1.2mg**입니다.

콜키신은 또한 **구강 궤양의 치유나 재발 방지에 효과**가 있습니다. **재발성 아프타 구내염 치료에 콜키신을 사용**할 수 있습니다.

콜키신 복용 후 **오심, 구토, 설사를 포함한 위장관계 이상반응**이 가장 흔하게 나타날 수 있으며 증상은 일반적으로 감량 또는 투약 중지 후 빠르게 회복됩니다. 특히 이러한 이상반응은 **용량과 관련**이 있는데 약물의 튜블린 결합 또는 프로스타글란딘·장 분비·위장관 운동성의 증가 때문일 수 있습니다. 이상반응은 일반적으로 치료 시작·증량·약물상호

작용 등에 의해 24시간 내에 신속하게 나타날 수 있으며 특히 **P-당단백 억제제 또는 CYP3A4 억제제 병용 시 더욱 심한 증상**으로 나타날 수 있습니다.

10% 이상으로 빈번하게 나타나는 이상반응으로는 **설사(23%), 오심, 구토** 등이 있으며 **3%에서 인·후두 통증**이 나타날 수 있습니다.

장기연용 시 골수저하, 무과립구증, 백혈구감소증, 재생불량성 빈혈, 저혈소판증 등의 혈액장애가 나타날 수 있으며 **횡문근융해증, 근육병증** 등이 나타날 수 있으므로 **근육통, 무력감, CPK 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승, 근육통, 근력저하** 등이 나타날 경우 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

■ 문헌 조사

● 콜키신은 아급성(subacute) 근육 및 말초 신경 독성을 나타낼 수 있으며 특히 만성신장질환이 있는 환자에게서 위험이 증가합니다. 콜키신 투여 후 신경근육병증(neuromyopathy)이 나타난 6건의 사례가 있었는데 환자들 모두에서 근위(proximal) 근육의 위약감이 나타났으며 혈청 크레아틴키나아제(CK) 수치가 증가했고 근전도검사(electromyography, EMG)에서 신경병증과 근육병증이 나타났습니다. 이들 사례에서 콜키신 투여를 중지하자 CK 수치와 EMG가 정상으로 돌아왔으므로 이들은 **콜키신 독성으로 진단**받았습니다. 이러한 독성은 4명의 신부전 환자에게 치료 용량을 투여했을 때 나타났으며 1명은 자살을 목적으로 한 과량 투여, 나머지 1명은 고용량 치료에 의해 나타났습니다.

콜키신 투여 환자 중 특히 신장 기능에 문제가 있는 경우, 약물 이상반응에 대해 인지하고 주의할 필요가 있습니다.

콜키신은 미세소관(microtubules) 형성에 교란을 가져오고 유사분열

및 다른 미세소관 관련 기능을 정지시킵니다. 콜키신에 의한 근육병증의 명확한 기전은 밝혀지지 않았으나 주로 미세소관 변화에 의해 나타나는 것으로 추측됩니다.

[M.R. Altiparmak, et al. (2001). Colchicine neuromyopathy: A report of six cases. *Clin Exp Rheumatol*; 20 (Suppl. 26): S13-S16.]

● 신장 이식을 받은 환자가 10개월 동안 콜키신을 복용한 후 피로, 하지의 심각한 관절통, 혈청 아미노기전달효소(aminotransferase) 상승으로 인해 병원에 입원한 사례가 있었습니다. 관절통과 관련한 바이오마커들은 정상이었으며 크레아틴포스포키나제(CPK) 또한 정상이었습니다. 전기생리학적으로는 근육병증으로 나타났으며 근육 생검 결과 액포성 근육병증(vacuolar myopathy)과 유사한 양상을 보였습니다. 콜키신 중단 후 증상은 점차 사라졌으며 혈청 아미노기전달효소 수치 또한 정상화되었습니다.

콜키신 치료를 받는 환자 중 정상 CPK 수치에도 불구하고 아미노기전달효소가 상승할 수 있으며, 다른 원인을 알 수 없는 근육통이 있는 환자에게서 콜키신 유발성 근육병증의 가능성을 고려해 볼 필요가 있습니다.

[Caglar K, Safali M, Yavuz I, Odabaşı Z, Yenicesu M, Vural A. (2002). Colchicine-Induced Myopathy with Normal Creatine Phosphokinase Level in a Renal Transplant Patient. *Nephron* ;92:922-924. doi: 10.1159/000065439]

● 위장장애를 제외하고 콜키신 사용에 의한 급성 독성 이상반응은 매우 드뭅니다. 오심, 설사는 일반적으로 가역적이거나 이전에 간 또는 신장 질환이 있었던 환자에게서는 골수부전, 급성 신경염 및 상행성 마비와 같은 심각한 독성이 나타날 수도 있습니다.

콜키신에 의한 근육병증 및 신경병증은 1987년에 최초로 보고되었으며 사례가 많지 않았습니다. 그러나 이후 꾸준히 관련 보고가 있었으며

특히 통상적인 수준의 콜키신을 복용하더라도 신장 기능에 따라 독성이 발생할 수 있습니다. 콜키신 유발성 근육병증은 일반적으로 약물 중단 후 몇 주 내에 사라지지만 신경병증은 꽤 오래 지속될 수 있습니다. 만성 신부전증이 있을 경우 근육병증과 말초신경병증이 동시에 나타나기도 합니다.

콜키신은 체내에 쉽게 흡수되며 투여 후 30~120분 이내에 혈중 최고 농도에 다다릅니다. 혈중 반감기는 약 20분입니다. 경구 또는 정맥 주사 시 콜키신은 장간 순환을 거쳐 간, 골수, 백혈구, 신장, 비장, 고환 등에 축적되고 CYP450 효소들에 의해 간에서 부분적으로 대사되며 대사되거나 대사되지 않은 산물들은 소변과 대변으로 배설됩니다. 정상인의 경우 콜키신의 15~40%는 미대사체로 배설되고 4~15%는 48시간 이내에 대사산물로 배설됩니다. 따라서 신장 기능에 이상이 있는 경우 일반적인 복용량 투여에도 불구하고 혈중 콜키신 수치가 상승할 수 있습니다.

콜키신은 세포의 운동성에 관여하는 미세소관의 소단위인 튜불린에 가역적으로 결합하여 미세소관으로 중합되는 것을 방해함으로써 근육독성 또는 신경독성을 나타낼 수 있습니다.

콜키신은 치료 영역이 좁으며 잠재적으로 독성이 있는 약물로서 만성적으로 사용할 경우 이익보다 부작용이 더 클 수 있습니다. 특히 생체 기능이 저하되어 있는 노인 환자에게 사용 시 유의해야 하며 일반적으로 가장 낮은 용량으로 치료를 시작해야 합니다.

[SSL Choi, KF Chan, HK Ng, WP Mak. (1999). Colchicine-induced myopathy and neuropathy. *Hong Kong Medical Journal* ;5:204-7.]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
<div> <div>확실히</div> <div>Certain</div> </div>	<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>
<div> <div>상당히 확실히</div> <div>Probable/Likely</div> </div>	<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>
<div> <div>가능함</div> <div>Possible</div> </div>	<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>
<div> <div>가능성 적음</div> <div>Unlikely</div> </div>	<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>
<div> <div>평가 곤란</div> <div>Conditional/Unclassified</div> </div>	<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>
<div> <div>평가 불가</div> <div>Unassessable/Unclassifiable</div> </div>	<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> </div>