

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

▶▶ 트라마돌 복용 후 변비 이상사례 발생 ◀◀

- 트라마돌은 μ -opiate 수용체와 노르에피네프린성 및 세로토닌성 통각수용체에 작용하는 다중 작용 방식의 중추 작용 진통제로서 오피오이드 제제이며 약한 마약성 진통제입니다.
- 트라마돌의 임상시험에서는 복용 후 9~21%에서 변비가 나타났으나 실제 환자들을 대상으로 한 연구에서는 41~81%까지 변비가 발생할 수 있다고 합니다. 이는 위장관에 있는 μ -opiate 수용체가 활성화되어 장의 연동운동과 체액 분비가 감소하기 때문입니다. 따라서 딱딱하고 마른 변, 불완전한 배변 감각 등이 나타나며 1주일에 3회 미만으로 배변 횟수가 감소할 수 있습니다.
- 오피오이드 제제에 의한 변비는 다른 위장관계 이상반응과 달리 내성이 생기지 않아 복용하는 동안 지속적으로 발생할 수 있습니다.
- 오피오이드 제제 투여 시 변비 예방 및 치료를 위해 수분과 식이섬유를 충분히 섭취해야 하며 신체 운동도 권장합니다. 생활 습관 변화로 변비가 개선되지 않을 때에는 팽창성 제제를 제외한 모든 유형의 완하제를 사용하는 것이 도움이 되며, 2021년 국내에서 오피오이드 제제에 의한 변비 치료제로 루비프로스톤 제제가 출시된 바 있습니다.

이상사례 보고 접수내용

나이·성별	39세 여성
현재 병력	회전근개 파열
투여 목적	통증 완화
의심 약물	트라마돌 50mg (tramadol)
병용 약물	N/A
이상사례	변비
조치 사항	수산화마그네슘 500mg을 처방받아 복용, 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

- 39세 여성 환자가 회전근개 파열로 인해 치료를 받은 후 통증 완화를 위해 2주일 동안 트라마돌 50mg을 복용하며 극심한 변비를 경험하였습니다.

환자는 "이렇게 심한 변비는 처음 겪었다"고 하였으며 수산화마그네슘 500mg을 처방받아 복용한 후 증상에서 회복되었습니다.

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]** 트라마돌은 μ -opiate 수용체에 결합하여 통증을 완화시키는 약물로서 복용 후 때때로 구역, 구토, 복부 팽만감, 복명, 복통, 식욕부진, **변비**, 구갈 등을 발생시킬 수 있으며 흔하지 않게 위장관 자극(상복부 압박감, 고창)이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

트라마돌은 1977년 독일에서 처음 시판되었으며 국내에서는 1983년에 허가를 받은 **중증 및 중등도의 급만성 동통(각종 암 등), 진단 및**

수술 후 동통에 사용되는 약물입니다. 환자의 통증 강도와 임상반응에 따라 용량을 조절해야 하며 일반적으로 통증을 해소할 수 있는 최소용량을 투여합니다.

염산트라마돌로 1회 50mg을 경구투여하고 30~60분 후에도 진통 효과가 약할 경우 50mg을 추가 투여합니다. 1일 최고 400mg까지 투여할 수 있습니다.

12세 미만에게 금기(2019년 5월부터)이며 임부는 2등급으로 명확한 임상적인 근거 또는 사유가 있는 경우 부득이하게 사용할 수 있습니다.

트라마돌은 노르에피네프린성 및 세로토닌성 통각수용체에 작용하며 그 활성 대사체인 *o*-desmethyl tramadol (이하 M₁)은 μ -opiate 수용체에 작용하는, 다중 작용 방식의 중추 작용 진통제입니다. 트라마돌과 M₁은 중추신경계에서 상행 통증 경로(ascending pain pathway)를 억제하는 μ -opiate 수용체에 결합하여 통증의 지각과 통증에 대한 반응에 변화를 일으킵니다. 또한 통증 완화를 담당하는 하행 억제성 통증 경로(descending inhibitory pain pathway)에 영향을 미치는 신경전달물질인 노르에피네프린과 세로토닌의 재흡수를 억제합니다.

트라마돌은 합성 아편유사제(이하 오피오이드 제제)로 분류되며 약한 마약성 진통제입니다. 진통 효능은 모르핀의 약 1/10 정도로 알려져 있습니다. 국내에서 따로 관리되는 약물은 아니며 의존성이 낮다고는 하나 장기투여에 의한 내약성으로 인해 정신적·육체적 의존성이 발생할 수 있으므로 약물남용 또는 의존성이 있는 환자에게는 엄격한 감독 하에 단기 투여하도록 합니다.

권장용량을 투여한 환자에서 경련이 보고된 바 있으며 특히 1일 최대 권장 용량 400mg을 초과하는 용량에서 경련 위험이 증가할 수

있습니다. 또한 알코올, 벤조디아제핀계 약물을 포함한 중추신경억제 효과가 있는 물질과 병용 시 **깊은 진정, 호흡 억제, 혼수 및 사망**을 초래할 수 있습니다. 또한 **CYP2D6 초고속 대사자**는 활성대사체 M₁을 보다 빠르게 생성할 수 있어 **호흡 억제 위험이 증가**할 수 있습니다. 따라서 사람에 따라 권장 용량 복용 시에도 호흡 억제 등 **트라마돌 과량 복용 징후**가 나타날 수 있으므로 모니터링이 필요합니다.

특히 **소아에게서 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 발생**하였으므로 12세 미만 소아에게 금기이며 12~18세 미만의 청소년도 편도절제술이나 아데노이드절제술을 받은 경우 금기입니다.

트라마돌은 비교적 안전한 진통제로 간주되며 **주요 이상반응은 오심, 현기증, 구토 등이고 이는 특히 치료 초기에 나타납니다**. 치료 용량에서는 대체로 호흡 억제가 나타나지 않으나 **호흡 기능이 저하된 환자에게 금기**입니다.

세계보건기구(WHO)에서는 **트라마돌을 하이드로코돈, 코데인과 함께 2단계 중등도의 약한 아편유사진통제로 분류**하고 있으며 세계적으로는 특히 아프리카 및 서아시아 지역에서 남용 문제가 대두되고 있습니다(1단계는 경미한 통증에 사용하는 NSAIDs, 아세트아미노펜 등의 진통제이며 3단계는 심각하고 지속적인 통증에 사용하는 강력한 오피오이드 제제로서 모르핀, 펜타닐, 옥시코돈, 부프레노르핀, 타펜타돌, 히드로모르폰 등이 포함됨).

미국 FDA는 트라마돌의 박스형 경고문(boxed warning)을 통해 **'중독, 오·남용, 생명을 위협하는 호흡 곤란, 우발적인 섭취(accidental ingestion), 소아에서 생명을 위협하는 호흡 곤란 가능성이 있는 초고속 대사자 및 다른 위험요인이 있는 경우, 신생아의 오피오이드 금단 증후군, CYP450 동종효소에 영향을 미치는 약물과의 상호작용, 벤조디아제핀 또는 다른 중추신경계 억제제와 병용 시의 위험'** 등을 알리고 있습니다.

트라마돌 복용 후 9~21%(위약군에서는 4%)에서 변비가 보고되었으며 이는 위장관에서 μ -opiate 수용체가 활성화되어 연동운동과 점막 분비가 감소하고 위 배출 지연이 초래되기 때문입니다. 변비는 주로 치료 첫 4주 이내에 발생하며 장기적으로 사용하는 경우에도 변비에 대한 내성이 나타나지 않습니다.

■ 문헌 조사

- 변비는 트라마돌의 가장 흔한 이상반응 중 하나입니다. 트라마돌에 의한 변비는 어떤 경우 심각할 수 있습니다. 트라마돌과 같은 **오피오이드 제제는 변비를 유발**하는 것으로 잘 알려져 있습니다. 심각한 변비 및 합병증을 예방하기 위해서는 **증상을 빨리 해결**하는 것이 좋습니다.

특히 고령의 환자에게 각별한 주의를 기울여야 하며 **75세 이상 노인의 약 10%에서 변비로 인해 치료가 중단**되기도 하였습니다. **항콜린성 약물과 같이 변비를 유발하는 다른 약물과 병용 시 트라마돌에 의한 변비가 더욱 악화**될 수 있으므로 변비와 관련된 다른 약물을 복용하고 있는지, 환자의 복용 약물에 대해 검토할 필요가 있습니다.

["Does tramadol cause constipation?", Drugs.com, last modified Nov 16, 2020, accessed Feb 16, 2022, <https://www.drugs.com/medical-answers/tramadol-constipation-3554202>]

- **오피오이드 제제에 의한 변비는 약물 사용 기간이 증가함에 따라 발생률이 증가**합니다. 변비에 의해 약물 투여를 중지하는 경우도 많으며 삶의 질이 현저히 감소할 수 있습니다. **만성 비암성 통증 환자에서 오피오이드 제제에 의한 변비의 유병률은 41~81%까지 다양**합니다.

환자들은 주로 요통, 퇴행성 관절질환, 섬유근육통, 두통 등을 포함하는 근골격 통증 완화를 위해 오피오이드 제제를 복용합니다. 미국

에서는 성인의 약 4%가 비암성 통증에 대해 만성적으로 오피오이드 제제를 사용하고 있으며 질병통제예방센터(CDC)는 오피오이드 제제 과다 처방에 대해 우려를 표하고 있습니다.

μ -opiate 수용체가 활성화되면 위의 배출이 감소하고 유문의 긴장도가 자극되어 식욕부진, 오심, 구토 등이 유발됩니다. 소장과 대장에서 추진력이 억제되고 체액 흡수가 증가하여 약물 흡수 지연, 딱딱하고 건조한 변, 변비, 불완전한 직장 배출감, 고창, 복부 팽만감 등이 나타날 수 있습니다.

오피오이드 수용체는 μ , δ , κ , 세 가지 종류가 있는데 μ 와 δ 가 위장관의 주요 수용체입니다. 이들은 각각 점막하 신경총과 근육 신경총에서 주로 발현되는데 이 수용체들은 모두 칼륨 채널의 활성화를 통해 막의 과분극을 유발합니다. 오피오이드 수용체 활성이 칼륨 채널의 직접적인 활성화와 함께 나타나는 경우 칼슘 채널이 억제되고 아데닐산 고리화효소(adenylate cyclase) 생성이 촉진되어 신경전달물질 방출에 영향을 미칩니다.

μ 수용체와 관련된 오피오이드는 장에서 부위에 따라 내성이 다르게 나타나는데 결장을 제외한 다른 위장 기관에서는 내성이 나타납니다. 따라서 다른 위장 증상은 오피오이드 제제의 장기 사용에 따라 완화되지만, 변비는 내성이 생기지 않아 지속적으로 나타납니다.

오피오이드 제제에 의한 변비는 약물에 의해 나타난다는 점을 제외하고는 일반적인 변비와 다르지 않습니다. 1주일에 3회 미만의 배변, 긴장감, 딱딱한 변과 불완전한 배변 감각 등을 변비로 정의하며 이는 오피오이드 제제의 투여량이 낮은 경우에도 나타날 수 있고 치료 시작 후 언제든지 발생할 수 있습니다.

오피오이드 제제를 복용하는 경우 변비를 예방하기 위해 물과 식이

섬유 섭취를 증가시킬 필요가 있습니다. 필요하다면 **삼투성**[e.g. 듀파락®(락툴로오즈), 마그밀® (마그네슘) 등] 또는 **자극성**[e.g. 둘코락스® (비사코딜), 비코그린® (비사코딜, 센노사이드 등) 등] **완하제를** 사용합니다.

그러나 이러한 완하제로도 어려움을 겪는 경우 **루비프로스톤(lubi-prostone)**, **메틸날트렉손(methylnaltrexone)** 등으로 치료할 수 있습니다.

루비프로스톤은 프로스타글란딘 E₁ 대사체로부터 유도된 약물이며 **위장에서 체액 분비를 증가**시킵니다[국내에는 **아미티자연질캡슐®**이라는 이름으로 2019년 성인의 만성 특발성 변비, 만성 비암성 통증 성인 환자의 마약성 진통제(opioid) 유발성 변비 치료에 허가를 받았고 2021년 2월에 시장에 출시됨].

메틸날트렉손은 **말초 오피오이드 수용체 길항제**로, 장에 있는 μ 수용체가 오피오이드 제제에 의해 자극되는 것을 억제함으로써 변비를 완화시킬 수 있습니다. 국내에서는 아직 허가받지 않은 약물입니다.

환자는 변비 증상에 대해 말하기를 꺼려하는 경우가 있으므로 전문가들은 오피오이드 제제를 투여하는 환자들에게 변비 발생 가능성 및 대처 방법에 대해 알릴 필요가 있습니다.

[Nelson, A. D., & Camilleri, M. (2016). Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 7(2), 121–134. doi:10.1177/2040622315627801]

- 오피오이드 제제에 의한 변비의 치료와 관리를 위해서는 **식이 섬유와 수분 섭취 증가, 운동**이 중요합니다. 치료에 완하제를 사용하는 경우 **팽창성(bulk-forming)**[e.g. **아기오과립®**, **무타실산®(차전자피)** 등] **완하제를 제외한 모든 유형을** 사용할 수 있습니다. 차전자피와 같이 부피를 형성하는 완하제는 대변의 양을 늘리고 결장을 팽창시

켜 연동운동을 증가시키는 기전으로 작용하는데 **오피오이드는 부피가 증가한 배변의 연동 운동을 억제하여 복통과 장 폐색을 유발할 수** 있습니다.

오피오이드 제제에 의한 변비를 치료하는 가장 일반적인 요법은 **연하성 제제(도큐세이트 등)를 포함하거나 포함하지 않은 자극성 완하제(센나, 비사코딜 등)를 사용하거나 삼투성(폴리에틸렌글리콜 등) 완하제를 매일 투여**하는 것입니다. 완하제로 증상이 완화되지 않는 경우 다른 치료제를 사용할 수 있습니다.

메틸날트렉손은 오피오이드 제제에 의한 변비에 사용되는 최초의 말초작용 오피오이드 길항제로서 뇌-혈관 장벽을 통과하지 않아 오피오이드에 의한 금단 증상을 유발하지 않습니다. 특히 피하로 투여하는 것이 경구 투여 시보다 좋은 효능을 나타냅니다.

루비프로스톤은 염화물 통로 활성제로서 위장관에서 체액 분비를 증가시켜 긴장도를 높이고 연동 운동을 강화시킬 수 있습니다. 따라서 소장 및 결장에서의 통과 시간(transit time)이 단축됩니다.

날록세골(naloxegol), 알비모판(alvimopan), 날데메딘(naldemedine) 등 다른 치료제들이 있으나 이 중 **루비프로스톤을 제외한 약물**은 국내에서 허가되지 않았습니다.

오피오이드 제제를 복용하는 환자들에게 **적절한 식이섬유와 수분**을 섭취하도록 알려야 하며 **장 운동을 촉진하기 위한 운동을 권장**하는 것이 좋습니다. 변비가 너무 심할 경우 **다른 진통제로 대체하거나 완하제 사용**을 권할 수 있습니다.

변비 예방 및 치료에 좋은 음식은 사과, 바나나, 자두, 배, 라즈베리와 같은 과일과 콩, 브로콜리, 시금치, 케일 등의 채소입니다. 다만 **식이섬유를 1일 25~30g 이상**을 섭취한다면 **복부 팽만감**이 생길 수 있으므로 그 양에도 신경을 쓰는 것이 좋겠습니다.

[Sizar O, Genova R, Gupta M. Opioid Induced Constipation. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493184>]

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</div> <div>(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/</div> <div>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/</div> <div>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>