

의약품 이상사례 케이스 리포트(ADR Case Report)

몬테루카스트 복용 후 틱 장애 악화 사례				
환자 정보	기본 정보	6세 남성		
	현재 병력	상세불명의 급성 부비동염		
이상사례 정보	보고시기	2024년 10월		
	이상사례	상세불명의 틱장애(tic disorder, unspecified)		
	의심약물	몬테루카스트(montelukast) 5mg		
	병용약물	아목시실린·클라불란산, 레보드로프로피진, 페닐레프린·클로르페니라민, 케토티펜		
이상사례 발현 경위 및 경과				
● 환자는 기침, 콧물 등이 심한 가운데 급성 부비동염을 진단받아 몬테루카스트를 포함한 처방의약품을 4일 복용하였음 ● 환자는 원래 눈을 깜빡거리고 눈동자를 움직이는 등의 단순 운동성 틱 장애를 가지고 있었음 ● 처방의약품 복용 후 환자의 틱 증상이 더 심해졌음을 인지하고 부작용 보고함				
문헌조사				
● 몬테루카스트는 소아의 천식 및 알레르기 질환 치료에 승인을 받은 선택적인 시스테이닐 류코트리엔 수용체 길항제(cysteinyl leukotriene receptor antagonists, LTRA)이다. 시스테이닐 류코트리엔 수용체는 기도부종, 평활근 수축 및 염증과정에 관여하는 세포활성과 관련 있어 천식의 병태생리학과 관계가 있다. 또한 시스테이닐 류코트리엔은 알레르기 항원에 노출된 후 코점막으로부터 방출되어 알레르기서 비염 증상을 유발할 수 있다. 몬테루카스트의 국내 허가사항에서는 복용 후 나타날 수 있는 정신신경계 이상반응에 대해 경고하고 있으며 이는 초조, 공격적 행동, 불안, 우울, 정신운동과다활동, 자살 충동 및 행동, 틱(tic) 등이 포함된다. 유발 기전은 현재 잘 알려져 있지 않다. 이는 환자의 정신 질환 병력과 관계없이 나타날 수 있으며 성인보다 소아 환자에게서 더 많이 보고되었는데, 소아 집단에서 몬테루카스트 사용이 증가했기 때문일 수 있다. 대부분의 반응은 중단 시 회복되는 가역적 반응이었으며 회복 시간은 개인에 따라 다르다. - 몬테루카스트 제품 허가 정보, Lexicomp® 등 ● 2022년 대만에서는 2005~2018년 데이터베이스를 사용하여 천식, 알레르기성 비염 또는 아토피성 피부염을 포함한 알레르기 질환이 있는 소아 총 188,297명을 대상으로 연구한 결과, 몬테루카스트가 알레르기 질환이 있는 소아의 뚜렛 증후군(Tourette syndrome) 위험을 증가시킨다고 밝혔다. 뚜렛 증후군은 운동성 또는 음성 틱을 특징으로 하는 발달성 신경정신질환이며 주로 유아기에 발생한다. 뚜렛 증후군 및 틱 장애는 신경매개체 시스템의 활동, 스트레스와 관련된 면역 반응 조절 등이 관련 있다는 가설이 있다. 염증, 미세환경의 변화, 면역 반응 등은 천식, 알레르기 질환 및 신경 정신 질환의 주요 원인이 될 수 있으며, 생활에서의 사소한 사건이 뚜렛 증후군, 틱 행동을 악화시킬 수 있다. 뚜렛 증후군과 틱 장애는 기저핵에서 전두엽 피질까지의 네트워크(피질-선조체-시상-피질 회로) 손상에서 발생한다는 이론이 있는데 특히 도파민, 글루타메이트, 아드레날린 등 여러 신경전달물질이 뚜렛 증후군과 관련이 있다. 알레르기 질환, 감염성 질환, 심리사회적 스트레스 등 여러 요인이 뚜렛 증후군 및 틱 장애 활성화에 영향을 미치는데, 취약한 유전자를 가진 소아환자의 경우 몬테루카스트 치료를 받는 동안 뚜렛 증후군 증상을 경험할 가능성이 있다. 몬테루카스트의 신경정신계 이상반응이 뚜렛 증후군이나 틱 장애 유발을 어떻게 증가시키는 지에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다. 시스테이닐 류코트리엔은 천식 환자의 염증 및 기관지 수축을 유발하는데, 일부 연구에 의하면 인간의 뇌에도 그 수용체가 존재하는 것으로 알려졌다. 몬테루카스트는 혈액뇌장벽(BBB) 투과성이 높기 때문에 소아의 뇌에 작용하여 해당 증상을 유발했을 가능성이 있다. – Tsai, Min-Lan, et al. (2022). Increased Risk of Tourette Syndrome with Leukotriene Modifier Use in Children with Allergic Diseases and Asthma: A Nationwide Population-Based Study. <i>Children</i>. 9. 1607. 10.3390/children9111607. ● 2020년 프랑스에서는 1985~2018년 약물안전감시 데이터베이스를 이용하여 약물유발성 틱 장애에 대해 연구하였다. 그 결과 메틸페니데이트, 라모트리진, 몬테루카스트, 트라마돌, 미르타자핀, 벤라팍신, 아리피프라졸, 리스페리돈 등이 틱 장애와 관련이 있는 것으로 나타났다. 오즈비(ROR)*가 가장 높은 것은 메틸페니데이트로 37.54였으며 몬테루카스트 또한 12.18로 상당히 높게 나타났다. 특히 이 연구는 몬테루카스트와 틱 장애와의 강력한 신호를 발견한 최초의 연구이다. – Touafchia D, et al. (2020). Drug-induced tics: An observational postmarketing study. <i>Hum Psychopharmacol</i>. 2020;35(4):e2734. doi:10.1002/hup.2734 * Reporting Odds Ratio: '위험인자에 노출된 경우, 노출되지 않은 경우에 비해 질환이 발생할 위험이 OO배 더 크다' 정도로 해석				
인과성 평가				
· WHO-UMC 평가기준: 가능함(possible)				
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 평가함				
평가	결과의 중대성	아니오	허가사항 반영	기반영
	인과관계	가능함(possible)		