# 아주대병원 지역약물감시센터 소식지

2011. 11

제 45 호

http://hosp.ajoumc.or.kr/drug


특집

## 약물유발성 파킨슨증

아주대병원
지역약물감시센터 소식지

내용


· 의약품 안전성 정보 1면
· 약물유발성 파킨슨증 2~4면
· Metoclopramide에 의한 EPS 사례 4면



PVNet 약물감시사업단 PharmacoVigilance Research Network


## 국내 의약품 안전성 정보

### Atomoxetine 제제 안전성 서한

최근 캐나다 연방보건부(Health Canada, HC)는 주의력 결핍, 과잉행동장애(ADHD) 치료에 사용되는 '아토목세틴염산염'제제에 대하여 '혈압 및 심박 수 상승 위험'을 사유로 중후성심혈관질환, 중등도~중증 고혈압 및 중증 심혈관장애 환자에 사용을 금지토록 라벨을 개정하였다고 밝혔다. 이는 제조사(Lilly)에서, 임상시험 데이터 중 소아환자에 대한 분석결과에 따른 것으로, 연방보건부에서는 선천적 또는 후천적 QT연장증후군, QT간격 연장 가족력 환자, 고혈압, 빈맥, 심혈관 또는 뇌혈관 질환자에 신중하게 투여하도록 하며, 치료 개시 전 심혈관 또는 뇌혈관 질환 검진과 치료 전, 투여량 증가 후 및 치료 중, 정기적인 심박 수 및 혈압 측정을 권고하였다. 이에 식품의약품안전청에서는 조속한 시일 내에 해당 품목의 안전성·유효성 전반에 대한 평가를 통하여 허가사항 변경 등의 조치를 취할 예정이다.

- KFDA, 28/OCT/2011 -

## 해외 의약품 안전성 정보

### Varenicline (Champix®)

미FDA는 금연과 Varenicline에 관련된 신경정신계 유해반응의 위험을 평가한 두 역학 연구를 검토한 결과, varenicline과 니코틴 대체 요법 간에 신경정신계 유해반응으로 인한 입원율의 차이는 없었다. 그러나 두 연구 모두 연구 디자인의 한계가 있었고, 흔하지 않은 유해반응을 탐색하기에는 표본 수가 적었다. 비록 이 연구들에서 입원을 초래하는 신경정신계 유해반응의 위험성 증가가 밝혀지지는 않았지만, varenicline 관련된 다른 신경정신계 유해반응의 위험 증가는 배제될 수 없다.

- FDA, 24/OCT/2011 -

### Drospirenone 함유 피임제

미FDA는 현재 drospirenone 함유 피임제의 사용에 따른 잠재적인 혈액 응고 위험의 증가를 검토 중이다. FDA에서는 지난 9월 26일 안전성 서한을 통해 1차 결과를 발표하였고, 금번에는 여러 호르몬 피임제의 사용자를 대상으로 한 혈액 응고 위험성 증가에 대한 최종보고서를 발표하였다. 특히 drospirenone 함유 피임제에 관해서 12월에 Drug Safety and Risk Management Advisory Committee에서 논의될 예정이다.

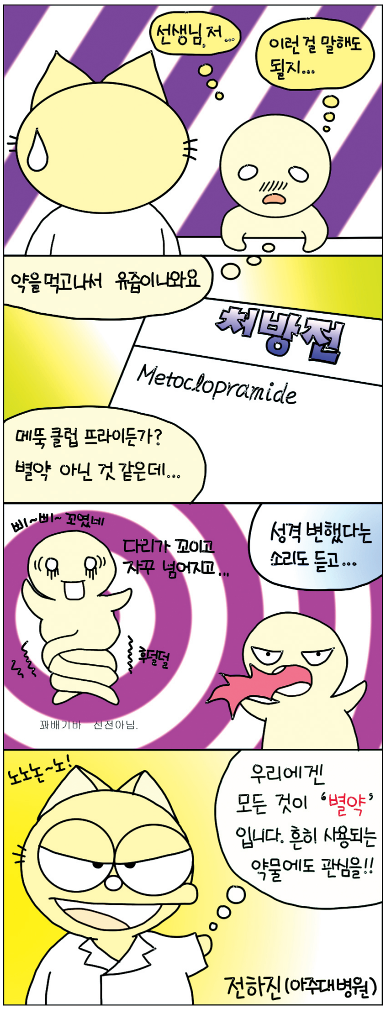
- FDA, 27/OCT/2011 -

### ADHD(Attention deficit / hyperactivity disorder) medication

미FDA는 최근에 완료된 어린이와 청소년의 주의력결핍/과잉행동장애(ADHD)의 치료에 대한 대규모 연구가 ADHD 약제의 사용과 심각한 심혈관계 유해반응과의 관계를 보여주지는 못했다고 발표하였다. 흥분제(Amphetamine product, methylphenidate), atomoxetine, pemoline를 포함하는 약품을 통한 연구에서 ADHD와 심혈관계 유해반응과의 관계는 밝혀지지 않았지만, FDA는 의료전문가에게 심각한 심장 문제를 가졌거나 혈압과 심박수의 증가가 문제될 수 있는 환자에게 사용하지 말 것과 ADHD 약제를 투여중인 환자에게서 정기적인 심박수와 혈압을 측정할 것을 권고하였다.

- FDA, 01/NOV/2011 -

### 만화로 보는 ADR




※ ADR : Adverse Drug Reaction

# 약물유발성 파킨슨증

아주대병원 약제팀 전 하 진

## 1. 정의

DIP(Drug-induced parkinsonism)는 도파민 기능을 손상시키는 약물이 투여된 환자에서 나타나는 파킨슨 증후군으로 정의된다. 이는 신경변성질환이나 다른 환경적인 요소 (뇌혈관 질환, 뇌혈관 감염, 외상, toxin 등)와 관련된 파킨슨증이나 특발성 파킨슨병과는 구별된다. 잠재적인 위험이 있는 2가지 이상의 약제에 동시에 또는 순차적으로 노출되었을 때 DIP의 발생율은 유의하게 증가한다. DIP는 보통 가역적이라 알려져 있지만, 원인약제 중단 이후에 항상 소실되는 것은 아니며, 여러 장기간의 추적관찰 연구에서 20~25%의 DIP 환자들이 투여중단에도 불구하고, 지속적인 파킨슨 증상을 보인 바 있다. 따라서 약제의 잠재적인 독성이나, 환자특이적인 감수성 중 어느 쪽에 무게를 두어야 할 지는 논란의 여지가 있다. DIP 원인약물 중에는 흑질 선조체에서의 도파민 신경전달(nigrostriatal dopamine neurotransmission)을 방해하는 약제가 다수이다. 단, 도파민 시스템에서의 상호작용이 알려져 있지 않은 약제이나 중단 후 증상소실되어 DIP로 보고된 사례도 있다.

## 2. 역학

DIP는 사용가능한 자료가 극히 일부의 인구에 국한되어 있어 그 발생률이 알려져 있지 않다. 한 연구에서는 1981년에서 1993년까지 13년 동안의 파킨슨증 사례 중 DIP가 56.8%에 해당하였고, 그중 25%가 2가지 이상의 파킨슨 증상 유발약제를 사용하고 있었다. 고전적인 신경이완제와 비전형적인 칼슘 채널 길항제에 의한 DIP의 발생빈도가 줄어들고 있음에도 불구하고, 세계적으로 최근의 DIP 발생율은 계속 상승하고 있다.

## 3. 임상양상

DIP의 임상양상은 표 1과 같다. 모든 환자들은 운동불능-근경직 증후군(akinetic rigid syndrome)을 가지고 있으며, 증상의 심각도와 다른 임상양상의 존재여부는 원인약물, 나이, 용량과 노출 기간을 포함한 다양한 요인에 달려있다. DIP와 다른 형태의 파킨슨증을 구분하는 것은 쉽지 않으며, 특발성 파킨슨병의 경우에는 사지의 비대칭적 증상이 특징적인 반면 DIP의 경우에는 비대칭성이 적다. 다리증상과 빈번한 보행의 장애가 특징적인 혈관성 파킨슨증에 비해 DIP는 보행장애가 심각하지 않으며, 표정장애는 상대적으로 명확하다. 진전의 증상은 선택적인 $D_2$ blocker보다는 amiodarone이나 칼슘 채널 길항제와 같이 선택적이지 못한 기전을 가진 약제에서 더 흔하다. 일반적으로 DIP는 원인약물의 중단 후 호전되지만 중단 후에도 호전되지 않는 경우가 있으므로 호전되지 않았다고 해서 DIP의 가능성을 배제할 수는 없다. 이는 DIP를 유발하는 몇몇 약제가 세포 생존과 관련된 기전을 방해하여 장기간의 노출을 통해 도파민 신경전달을 방해할 뿐만 아니라, 영구적인 병변을 만든다고 여겨진다. DIP의 비가역성은 파킨슨병의 전조 단계에 있는 사람에게 원인약물을 통해 임상증상이 가속화된다는 가설로 설명되기도 한다. 우울증은 DIP에서 매우 흔한 초기 증상이며, 인지 장애는 sodium valproate를 제외하고는 DIP에서 전형적이지 않다. DIP는 L-Dopa나 dopamine agonist 치료에 대한 반응성이 특발성 파킨슨병보다는 좋지 않으며, 원인약물의 중단을 통해 대부분 부분적으로라도 호전을 보인다.

| | 특발성 파킨슨병 | 약물유발성 파킨슨증 |
|---|---|---|
| 발생 연령 | 평균 60대 | 노인에서 빈발 |
| 임상증상의 대칭성 | 비대칭 | 보통 대칭 |
| 하반신/상반신 관련 | 하반신/상반신 모두 | 상반신 증상이 심함.<br>보행장애보다 무표정증이 빈발 |
| 진전 | 다양 | 다양 |
| 우울증 | 흔함 | 흔함 |
| 치매 | 초기에 희박<br>장기간 진행 시 빈발 | 파킨슨증 시작 전에 존재<br>원인약물에 의해 유발되지 않음 |
| L-Dopa나 dopamine agonist 치료에 대한 반응성 | 좋음 | 나쁨 |
| 원인약물 투여중단 후의 예후 | 나쁨 | 좋음 |
| 뇌척수액에서의 Homovanillic Acid (도파민 대사체) level | 낮음~정상 | 높음 |
| PET/SPECT imaging | Presynaptic marker의 uptake 감소<br>Dopamine receptor ligands의 uptake 정상 | Presynaptic marker의 uptake 정상<br>Dopamine receptor ligands의 uptake 감소 |

표 1. Idiopathic PD와 DIP의 임상적 특징

## 4. 원인약제

DIP는 처음에 1세대 신경이완제를 사용하는 환자의 4~40%에서 발생한다고 여겨졌으나, 그 외에도 칼슘채널 길항제, 항구토제, 현기증 치료제, 항부정맥약, 항우울제, 항전간제, 콜린유사제제 등 다른 약제들에서도 보고되고 있다. DIP의 원인이 될 수 있는 약제의 리스트와 기전은 빈도에 따라 표 2, 3과 같다. 이는 상대 위험도를 통한 역학 연구에 근거한 것이 아니며, 표 2는 여러 저자에 의해 발표된 약물이며, 표 3은 증례로 보고된 약물이다.

| Drug | | Pharmacological group | Mechanism of action |
|---|---|---|---|
| Amisulpride | Pipotiazine | Neuroleptic | Dopamine receptor blockade |
| Chlorpromazine | Prochlorperazine | | |
| Flupenthixol | Promazine | | |
| Fluphenazine | Quetiapine | | |
| Haloperidol | Risperidone | | |
| Levomepromazine | Sulpiride | | |
| Olanzapine | Thioridazine | | |
| Oxypertine | Trifluoperazine | | |
| Pericyazine | Zotepine | | |
| Perphenazine | Zuclopenthixol | | |
| Pimozide | | | |
| Clebopride | Metoclopramide | Antiemetic | |
| Triethylperazine | Prochlorperazine | Antivertigo | |
| Trimetazidine | | Antivertigo, myocardial protection | |
| Reserpine | | Hypotensive | Dopamine depletor |
| Tetrabenazine | | Antidyskinetic | |
| Cinnarizine | Flunarizine | Calcium channel blocker | Dopamine depletory, Dopamine receptor blockade |
| Amiodarone | | Antiarrythmic | Na, K, Ca blocker, $\alpha$- and $\beta$-adreno-receptor and dopamine antagonist |
| Lithium | | Mood stabilizer | Na channel blocker, GSK3 inhibitor |
| $\alpha$-Methyl-DOPA | | Hypotensive | Inhibitor of catecholamine synthesis |

표2. DIP가 자주 보고되는 약물

| Drug | | Pharmacological group | Mechanism of action |
|---|---|---|---|
| Phenytoin<br>Levetiracetam | Sodium valproate | Antiepileptic | |
| Fluoxetine<br>Aripiprazole | Sertraline | Antidepressant | SSRI<br>Dopamine-serotonin stabilizer |
| Verapamil | Diltiazem | Calcium channel blocker | Neurotransmitter release |
| Distigmine<br>Rivastigmine | Donepezil | Cholinomimetic | AChEI |
| Propiverine | | Anticholinergic | Dopamine receptor blockade |
| Veralipride | | Neuroleptic use for postmenopausal syndrome | |

표3. DIP가 드물게 보고되는 약물

## 5. 병리기전

흑질 선조체에서의 Dopamine neuron의 정상적 기능을 방해하는 DIP의 기전은 여러 가지이다. 대부분의 경우가 선조체 도파민 D2 수용체 차단에 의한 것이고, PET(Position emission tomography)를 통한 도파민 수용체 차단 정도에 따라 DIP를 알 수 있다. CSF에서의 HVA(Homovanillic acid)수치는 특발성 파킨슨병과 DIP를 감별하는 데 유용한데, DIP의 경우 뇌척수액에서의 homovanillic acid level이 도파민 수용체 차단에 반응한 nigrostriatal dopamine neuron의 보상적 활성 때문에 일시적으로 상승한다. 도파민을 저장하는 vesicle의 고갈도 DIP를 야기하는 데 이 경우 CSF에서의 HVA와 선조체에서의 도파민 전환이 증가한다.

6. 예방, 치료

DIP의 최적의 치료는 반드시 필요하지 않은 원인약물의 사용을 회피하는 것을 포함한 예방이다. DIP를 유발할 가능성이 있는 약제를 사용하는 환자들에게서 초기 증상을 모니터하는 것과 발생 시 중단하는 것이 필요하다. 비전형 신경이완제가 1세대 항정신병치료제에 비해 위험도가 낮다. 고령자, 다제의 장기 사용, 파킨슨증이나 진전, 특발성 파킨슨병과 관련된 유전자 변형을 포함한 가족력을 가진 환자에게서 특별한 주의가 요구된다.

7. References

Mena MA, de Yébenes JG.: Drug-induced parkinsonism. Expert Opin Drug Saf. 2006 Nov;5(6):759-71.
Marti Marsso JF, Poza JJ: Drug-induced or aggravated parkinsonism: clinical signs and the changing pattern of implicated drugs. Neurologia 1996;11(1):10-15.

## Metoclopramide에 의한 Extrapyramidal Symptom의 본원 보고사례

| 제형 | 성별 | 진단명 | 유해반응 | 유해반응 상세 | 병용약제 | 인과성 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 주사 | 여/39 | Benign neoplasm of ovary | 감각 환각 | 몸이 붕 뜨는 느낌들었다가 자연 소실됨. | | Probable |
| 주사 | 여/24 | Acute gastroenteritis | 손발떨림 불안 | 몸이 붕 뜨는 것 같은 느낌 호소. Hydration 후 호전 | Famotidine Caroverine | Possible |
| 주사 | 남/61 | Acute myeloblastic leukemia | 손떨림 | 손의 tremor 발생. metoclopramide 투여중단. Gabapentin 투여 중단 후 호전 | Gabapentin Cytarabine (High dose regimen) | Possible |
| 주사 | 여/32 | Acute Hepatitis | 손발떨림 안절부절 | 안절부절 못하겠음을 호소함 | | Probable |
| 주사 | 남/32 | Acute gastroenteritis | 안절부절함 초조함 | 몸을 어떻게 해야할지 모를 정도로 불편하고 힘들어 함 | Famotidine Caroverine Propacetamol | Possible |
| 주사 | 여/73 | Hypo-osmolality and hyponatremia | 어지러움 손발떨림 이상운동 | | | Probable |
| 주사 | 여/31 | Hepatitis A | 언어장애 | 혀가 굳고, 발음하기 힘들어 함. | | Possible |
| 주사 | 여/24 | Drug-induced dystonia | 이상운동 | 오한은 없으나 저절로 온몸이 떨리고, 반복적으로 눈이 위로 치켜 떠지고 입 주변의 facial paralysis, tongue deviation 동반됨 | | Probable |
| 주사 | 남/69 | Malignant neoplasm of sigmoid colon | 떨림 | 얼굴이 떨리는 증상 호소 | 5-Fluorouracil Oxaliplatin | Possible |
| 경구 | 남/82 | Hypo-osmolality and hyponatremia | 손발떨림 | | Bethanechol | Possible |
| 경구 | 남/49 | End stage kidney disease | 수면장애 불안, 환시 | Psychosis 증상(환청, 환시) | | Possible |

## 10월 우수 보고자

2011년 10월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자중 **신장내과 박인휘 교수, 내과 김기찬, 가정의학과 이상훈 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **최영일 내과 최영일 의사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039  Fax (031) 219-5685
E-mail adr@ajou.ac.kr  http://hosp.ajoumc.or.kr/drug
443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터

발행일 | 2011. 10. 31.
발행인 | 예영민
발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터
편집인 | 이영희, 견진옥, 전하진, 이진아, 박은영

* 본 소식지는 2011년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비(약물감시사업단, 09182 약물감 889) 지원에 의해 발행되었습니다.