

Cerivastatin과 Cyclosporine을 병용 투약한 신이식 환자에서의 횡문근융해증 1예

신성훈, 김민대, 강승수, 김찬욱, 이지영, 엄제섭, 권성일, 김길수, 정연순, 임학

고신대학교 의학부 내과학 교실

A Case of Rhabdomyolysis associated with Cerivastatin and Cyclosporine Combination Therapy in a Kidney Transplant Recipient

Seong Hoon Shin, Min Dae Kim, Seung Su Kang, Chan Ook Kim, Jee Young Lee, Jae Sup Eum,
Kil Su Kim, Sung Il Kweon, Yeon Soon Jung, Hark Rim

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Cerivastatin, a kind of statins, is a recently used lipid-lowering drug, which inhibits of hydroxymethylglutarate coenzyme A (HMG-CoA) reductase. The serum concentrations of statins in healthy volunteers are increased by the simultaneous administration of cyclosporine, itraconazole, as well as erythromycin and verapamil and increased risk of myalgia and rhabdomyolysis has been reported after concomitant use of HMG-CoA reductase inhibitors with these drugs.

A 57 year-old female kidney transplant recipient admitted because of a dark urine, myalgia and weakness of extremities. Six weeks before admission, the patient has taken cerivastatin 0.3 mg daily. Cyclosporine, prednisolone and mycophenolate mofetil were maintained for recent two years. Initial laboratory data showed serum creatinine 1.1 mg/dl, AST 235 IU/L, LDH 2,465 IU/L, CPK 1600 IU/L, myoglobin >3,000 ng/ml and cyclosporine 288ng/ml (TDX). Medication of cerivastatin was discontinued, and the patient recovered rapidly with supportive therapy. After eighteen weeks of cerivastatin withdrawal, the drug was represcribed to control the increased lipid levels. The patient showed the same clinical manifestations suggesting rhabdomyolysis following eight weeks of cerivastatin administration.

We report a case of rhabdomyolysis associated with cerivastatin and cyclosporine combination therapy in a kidney transplant recipient.

Key words : cerivastatin, cyclosporine, rhabdomyolysis

서론

세리바스타틴 (cerivastatin)은 HMG CoA 환원효소 억제제로 최근 사용되고 있는 스타틴계 고지혈증 치료제 중 하나이다. 스타틴계 약물들은 그 특성상

cyclosporine, itraconazole, verapamil, erythromycin, gemfibrozil 등의 약제와 병용 투약되는 경우 스타틴의 혈중 약제 농도가 증가되며, 근육통과 횡문근 융해증의 발생위험도 역시 증가하는 것으로 보고된 바 있다.¹⁾ 동일한 스타틴 계열의 약제인 cerivastatin 또한 이러한 횡문근 융해증의 가능성을 갖고 있을 것으로 추정된다.

저자 등은 신장이식 후 cerivastatin과 cyclosporine을

교신저자 임 학
TEL 051-990-6108 · FAX 051-248-5686
E-mail : nmhark@ns.kosinmed.or.kr

병용 투약한 환자에서 발생한 횡문근 용해증 1례를 경험하여 보고하는 바이다.

증례

환자 : 57세, 여자

주소 : 2주 동안 지속된 상하지 무력 및 동통

현병력 : 환자는 다낭종신으로 인한 말기신부전의 진단하에 1995년 12월부터 혈액투석을 받았다. 이후 1996년 4월 신이식을 받아 안정된 경과를 보이고 있었다. 2000년 3월 10일 총 콜레스테롤치가 288mg/dL를 보여 동년 4월 7일부터 cerivastatin 0.3mg/day 복용하였다. 환자는 2000년 5월 23일경부터 발생한 양측 하지의 무력, 동통 및 갈색뇨가 발생하였으나 별 조치 없이 집에서 7일간을 지내다가 5월 30일 외래를 방문하였다. 당시 환자는 1일 cyclosporine 225mg, prednisolone 7.5mg, mycophenolate mofetil 1g을 복용하고 있었다. 심장이나 뇌 손상을 시사하는 증상은 없었다.

과거력 : 1987년 자궁근종으로 전자궁 절제술을 시행받았고, 1991년 제 4, 5요추의 척추간판 탈출증과 척추강 협착증로 추간판 절제술을 시행받았다.

가족력 : 특이 사항 없음.

진찰 소견 : 본원 입원할 당시의 진찰 소견상 혈압 120/80mmHg, 맥박 68회/min, 호흡수 19회/min 체온 36.6 °C였다. 흉, 복부 이상소견 없었으며 경한 탈수가 의심되었다. 신경학적 검사상 특이 소견은 보이지 않았다. 양측하지 근위부의 경미한 압통과 함께 경미한 근력의 저하를 보였다. 내원 당시 갈색뇨는 관찰되지 않았다.

검사 결과 : 본원 방문 당시의 말초 혈액검사 소견은 백혈구 5,100/mm³, 혈색소 10.2mg/dL, 혈소판 235,000/mm³이었고, 혈청 생화학 검사에서는 혈요소 질소 20mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.1mg/dL, 나트륨 143mEq/L, 칼륨 4.3mEq/L, 총 콜레스테롤 261mg/dL, 중성 지방 46mg/dL, 고밀도 지단백 211mg/dL, 총 빌리루빈 0.8mg/dL, 알카리성 포스파타제 108U/L, γ -GTP 20U/L, 총 단백 6.2g/dL, 알부민 3.9g/dL, AST 537IU/L,

ALT 422IU/L, LDH 2,465IU/L, CK-MB 154U/L, CPK 1600IU/L, 미오글로빈 >3,000 μ g/L, cyclosporine 288ng/ml (TDX) 였다. 요 검사상 단백 음성, 백혈구 0-1/강확대 시야, 적혈구 1-4/강확대시야를 보였으며 요중 미오글로빈은 음성이었다. 흉부 방사선 사진상 특이 소견 보이지 않았으며, 심전도는 정상 소견이었다. 입원 제3일에 시행한 전신 골주사 검사에서는 특이한 소견을 관찰할 수 없었다.

치료 및 경과 : 환자는 입원하여 수액 치료 등의 지지치료 후 근력의 회복, 동통의 소실, 검사상 AST, ALT, CPK, LDH, CK-MB등이 신속히 감소하여 입원 제 7일에 퇴원하였다. 환자는 퇴원 후 안정적인 경과를 보였으며, 면역억제제는 기존의 약제로서 동일 용량을 복용하였으며, HMG CoA 환원효소 억제제는 복용하지 않았다.

2000년 9월 검사한 총 콜레스테롤이 284mg/dL로 다시 증가하여 동년 10월 4일부터 1일 cerivastatin 0.3mg을 재처방하였다. 그러나 환자는 2000년 12월초부터 양측 하지의 무력 등 이전 5월과 동일한 증상, 즉 양측하지 근위부의 경미한 압통과 함께 경미한 근력의 저하를 호소하였다. 이로 인해 2000년 12월 5일 환자는 재입원하게 되었으며, 당시 혈청 크레아티닌 0.9mg/dL, 총 빌리루빈 1.0mg/dL, 알카리성 포스파타제 97U/L, γ -GTP 22U/L, AST 573IU/L, ALT 658IU/L, LDH 4078IU/L, CPK 1600IU/L, CK-MB 300U/L, 미오글로빈 >3,000 μ g/L, cyclosporine농도는 159ng/ml (TDX) 였다. 요 검사상 특이소견 없었다. 입원과 함께 cerivastatin 복용을 중단하고 안정 및 수액 치료를 병행하였다.

입원 다음날 양측 엉덩이근 (bilateral iliopsoas muscles)에서 시행한 침근전도 (needle electromyography) 검사에서 비정상 자발전위 (abnormal spontaneous potential)는 유발되지 않았으나 근수축시 작은 진폭과 짧은 지속시간을 가지는 다상성의 운동단위 활동전위 (short duration and polyphasic motor unit action potentials) 소견을 보였고(Fig. 2), 양측 큰 볼기근과 복직근 (bilateral gluteus maximus and rectus abdominis muscles)에서는 심하게 감소된 동원양상 (recruitment pattern)을 보였다.

복약 중단 제7일에 시행한 검사상 AST 318IU/L, LDH 2,029IU/L, cyclosporine 202ng/ml, 혈청 크레아티닌 0.9mg/dL 였다. 환자는 입원 제10일 근무력 증상이 호전되어 퇴원하였으며, 복약 중단 제30일에 시행한 AST 35IU/L, cyclosporine 255ng/ml, 혈청 크레아티닌 1.1mg/dL 였다(Fig. 1).

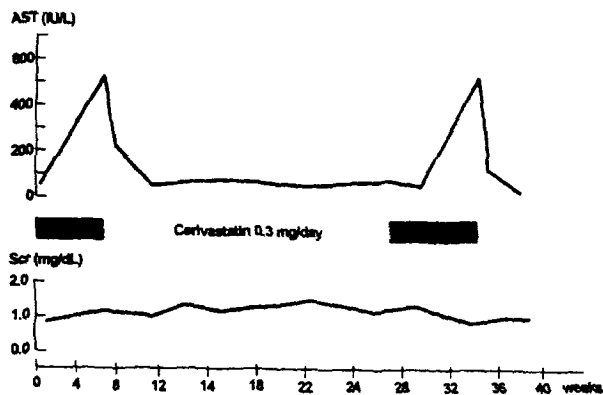


Fig. 1. Changes in AST and serum creatinine following cerivastatin administration

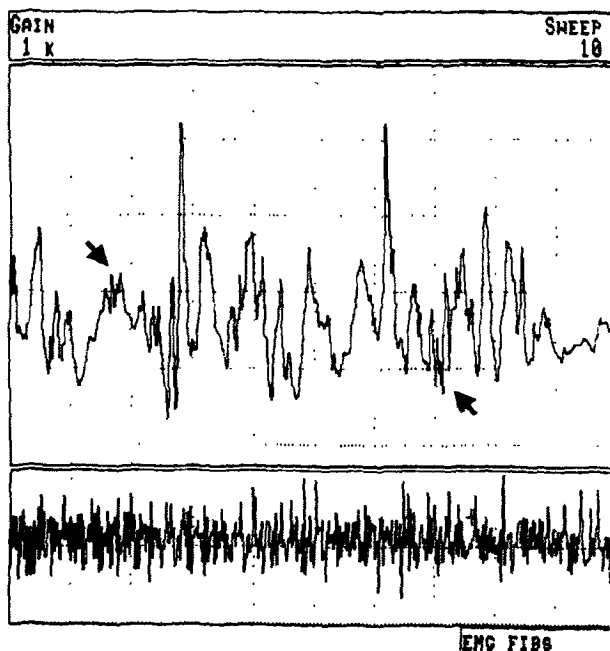


Fig. 2. Needle electromyography shows short duration and polyphasic motor unit action potentials on iliopsoas muscle

고찰

혈청 총 콜레스테롤의 증가, 특히 저밀도지단백 콜레스테롤의 증가에 따라 심혈관과 뇌혈관 질환의 발생 위험도가 급격히 증가한다는 최근 보고들에 의해 고콜레스테롤혈증의 약물요법의 사용이 확대되고 있다. 주요 약물로는 담즙산 제거제(resins), 니코틴산, 그리고 HMG CoA 환원효소 억제제를 들 수 있으며 또 다른 약제로 fibric acids와 probucol이 있다.²⁾ 이 들 중에서 HMG CoA 환원효소 억제제는 콜레스테롤 합성의 가장 중요한 단계인 HMG-CoA를 메발론산 (mevalonic acid)으로 전환시키는 단계를 억제함으로써 간세포에서의 콜레스테롤 양을 줄이게 되고 그 결과 간 표면에 저밀도 지단백 수용체의 발현이 증가되어 혈중 콜레스테롤을 많이 제거하게 된다. 저밀도 지단백 수용체는 저밀도 지단백 콜레스테롤 뿐만 아니라 초저밀도 지단백도 섭취하기 때문에 혈중 중성 지방치도 감소하게 된다.²⁾

현재 우리나라에는 lovastatin, provastatin, simvastatin, fluvastatin, cerivastatin 등이 소개되어 있으며 콜레스테롤 농도를 감소시키는 효과는 우수한 편이다.³⁾ 부작용으로 투여 환자의 약 1%에서 간손상이 일어날 수 있어 치료 시작 6주 후, 3개월 후 그 다음부터는 6개월마다 간 효소 수치를 검사하여 alanine transaminase(ALT)가 정상 최고 수치의 3배 이상 증가되면 이 약제의 사용을 중단시켜야 한다. 또한 가볍고 일시적인 creatine kinase(CK)의 상승이 치료 중 종종 나타날 수 있으나, CK가 최고 정상치의 10배 이상 증가되고 근육통이나 근무력 증상을 호소하면 근염 또는 횡문근 융해증의 발생을 의심하여 약제의 사용을 중단하여야 한다.⁴⁾

스타틴계 약제들로 인한 횡문근융해증의 원인은 콜레스테롤 합성억제로 인한 세포막의 안정성 변화 및 다른 기전도 관여하는 것으로 알려져 있다. 이 약제들은 HMG CoA로부터 메발론산으로의 전환을 차단하여 콜레스테롤과 보조소Q10 (coenzyme Q10 : CoQ10)의 생성을 억제한다.⁵⁾ CoQ10은 산화적 인산화 과정에 관여하며, 이 물질의 결핍은 사립체 (mitochondria)내의 ATP 생성을 저해시켜 사립체 기능 부전과 함께 세포괴사를 유발시킬 수 있다.⁵⁾

스타틴계 약물들은 간 마이크로소움 산화효소계 약물대사효소인 cytochrome P450 (CYP)에 의해 대사되는데 cytochrome P450은 기질 특이성이 낮아서 동일한 효소에 의해 대사를 받는 지용성 약물을 동시에 투여할 경우 다른 약물의 대사를 억제할 수 있게 된다. CYP 동종 효소들 중 CYP3A4은 우리 몸에서 가장 많이 존재하고 중요한 효소로 알려져 있으며 이로 인해 대사되는 기질 약물들은 cyclosporine, erythromycin, lidocain 및 nifedipine 등이 대표적이다⁶⁾(Table 1).

Table 1. Substrates of CYP3A4

Acetaminophen	Losartan
Amiodarone	Lovastatin
Benzphetamine	Midazolam
Carbamazepine	Nifedipine
Cyclophosphamide	Quinidine
Cyclosporine	Steroid
Dapsone	Tamoxifen
Digitoxin	Taxol
Diltiazem	Terfenadine
Erythromycin	Triazolam
Ethinyl estradiol	Troleandomycin
Etoposide	Verapamil
Ifosfamide	Warfarin
Lidocaine	

또한 이 효소의 억제제로는 clotrimazole, itraconazole, ketoconazole, miconazole 및 nargenin등이 알려져 있다.^{6,7)} 또한 cyclosporine은 스타틴계 약물 배설을 지연시켜 스타틴계 약제의 부작용인 근염 또는 횡문근 융해증의 위험성을 증가시킨 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 스타틴계 약제 단독 복용시 근염 발생의 빈도는 약 0.5-1% 가량으로 알려져 있으며, 이 빈도는 CYP3A4로 인해 대사되는 약제와 병용시 그 빈도가 상승한다. 그러므로 HMG CoA 환원효소 억제제 계열의 약제를 사용할 경우에는 CYP3A4 동종 효소의 기질 약물이나 억제 약물이 병용 사용되고 있는지 확인하여 사용 여부나 용량의 결정에 신중을 기해야 한다.¹⁾

스타틴계 약물로 인한 근손상의 일반적인 병리학적 양상은 근세포괴사 등 대개 비전형적이며, 때로 단핵구의 침윤이 발견되기도 하며, 이 염증세포의 침윤은 약제 자체로 인한 것보다는 손상 후 치유과정 중에 나

타나는 이차적인 현상으로 이해되기도 한다.⁸⁾

Cerivastatin의 약물 상호작용에 관한 보고는 많지 않으나, 이 약제 또한 여타의 스타틴계 약물과 유사한 약물 상호작용을 나타낼 것으로 추정되며, 실제로 cyclosporine과 cerivastatin을 병용 사용한 신이식 환자에게서 발생한 횡문근융해증이 외국에서 보고된 바 있다.⁵⁾ 반면 우리나라에서는 cerivastatin으로 인한 횡문근융해증의 보고를 찾을 수 없었다.

횡문근융해증의 진단에 있어 근육통과 orthotoluidine 양성인 갈색뇨가 중요한 단서가 되지만 CPK와 미오글로빈 상승이 더 예민한 것으로 알려져 있으며, 특히 CPK는 근손상의 가장 예민한 지표이다.⁹⁾ CPK는 혈장 내 반감기가 1.5일로 비교적 길어 검사 당시에 증가된 상태로 남아 있기 쉽지만, 미오글로빈의 혈장내 반감기는 신배설과 빌리루빈으로의 대사를 통해 1-6시간 이내에 급속히 제거되기 때문에 검사 당시 높지 않게 측정되기 쉽다. 또한 요중 미오글로빈의 검출은 이와 결합한 혈중 단백질의 양, 사구체여과율, 요류속도 등 여러 요인에 의해 영향을 받으므로 횡문근융해증에서도 요중 미오글로빈이 검출되지 않을 수 있다.¹⁰⁾

본 증례의 경우 스타틴계의 약제를 복용하던 중 갑자기 발생한 사지 근력의 저하 및 동통을 보였으며 심장이나 뇌 손상을 시사하는 소견 없이 AST 및 CPK가 증가한 점, 그리고 근전도상 근수축시 작은 진폭과 짧은 지속시간을 가지는 다상성의 운동단위 활동전위 소견등으로 보아 cerivastatin으로 인한 횡문근융해증을 진단하였다.

한편 본 증례의 경우 증상 발생 후 약 10일 후 시행한 전신 골주사 검사에서 특이한 소견을 관찰할 수 없었는데, 일반적으로 근손상 후 1주일이 지나면 골주사 검사에서 근섭취가 발견되지 않는다고 알려져 있다.¹¹⁾

저자들은 신이식 후 cyclosporine과 cerivastatin을 병용 복용하던 중 발생한 횡문근 융해증을 경험하였다. 환자는 cerivastatin 복용을 중지하고 지지적 치료 후 호전되었으나, 재투약 후 다시 횡문근융해증이 재현되었다. 이에 저자들은 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Rodriguez M, Mora C, Navarro JF : Cerivastatin-induced rhabdomyolysis Ann Int Med 132:598, 2000
2. Witztum JL, Steinberg D : Cecil's Textbook of Medicine, 20th ed, Philadelphia, Saunders, 2000, 1086-1095
3. 정명호, 차광수, 박종철, 서정평, 박주형, 조정관, 박진균, 서순팔, 박종춘, 강정채 : 고지혈증 환자에서 Simvastatin 투여 효과. 순환기 27:417-425, 1997
4. 신현호 : 고지질혈증의 약물요법. 한국지질학회 제1차 동맥경화와 고지혈 중 workshop. 41-49, 1994
5. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A : Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo controlled study. J Clin Pharmacol 33:226-9, 1993
6. 신재국 : 약물대사 상호작용, 약물대사 촉진. 대한의사협회지 40:24-33, 1997
7. Pogson GW, Kindred LH, Carper BG : Rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy. Am J Cardiol 83:1146, 1999
8. Goldman JA, Fishman AB, Lee JE, Johnson RJ : The role of cholesterol-lowering agents in drug induced rhabdomyolysis and polymyositis. Arthritis Rheum 32:358-359, 1989
9. Hess WJ, MacDonald RP, Frederick RJ, Jones RN, Neely J, Gross D : Serum creatine phosphokinase (CPK) activity in disorders of heart and skeletal muscle. Ann Int Med 61:1015-1028, 1964
10. Koskela P, Kekki M, Wager O : Kinetic behavior of ¹³¹I-labelled myoglobin in human beings. Clin Chim Acta 17:339-1967
11. Ignac Fogelman : Bone scan imaging in clinical practice. 1st ed, London, Springer-Verlag, 131, 1987