

지질강하제에 의한 횡문근 용해증 1예

경희대학교 의과대학 내과학교실

고 은 미 · 이 태 원 · 임 천 규
김 광 원 · 김 명 재 · 최 영 길

= Abstract =

A Case of Rhabdomyolysis Induced by Lipid Lowering Agent

Eun Mi Koh, M.D., Tae Won Lee, M.D., Chun Gyoo Ihm, M.D.
Kwang Won Kim, M.D., Myung Jae Kim, M.D. and Young Kil Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Bezafibrate is a lipid-lowering agent and one of the fibric acid derivatives. It is relatively safe and well tolerated and adverse reactions to bezafibrate have largely been restricted to gastrointestinal disturbances. But a few cases of rhabdomyolysis after bezafibrate administration have been reported and recently we experienced bezafibrate-induced rhabdomyolysis in patients with chronic renal failure. So we report this case with the bone scan finding and the literature review. We believe that this is the first case report of bezafibrate-induced rhabdomyolysis in Korea.

서 론 증 례

2-[4-(chlorobenzoyl aminoethyl) phenoxy]-2-methyl propionic acid (Bezafibrate, BZL)는 clofibrate, gemfibrozil과 같은 fibric acid 유도체로서 lipoprotein lipase activity를 증가시켜 plasma triglyceride, cholesterol을 낮추는 효과를 갖고 있다¹⁾. 본 약제의 부작용으로는 위장장애, liver enzyme의 증가, warfarin의 작용 상승 등이 있으나 큰 문제가 되지 않는다. BZL의 부작용 중에서 자주 생기지는 않으나 임상적으로 관심을 가져야 하는 것중의 하나로 근병증(myopathy)이 있다^{1,2)}. 특히 신부전증이 함께 오는 경우가 많아서 신기능을 악화시킬 가능성이 높으므로, 조기 발견을 해서 약물 투여를 중단해야 한다. 비교적 자주 사용되는 약물인데도 이에 의해 발생된 근병증의 국내 보고가 아직 없는 것은 이에 대한 관심이 적어서라고 생각된다. 저자들은 최근 BZL복용후 횡문근 용해증(rhabdomyolysis)이 생긴 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

53세 남자 환자가 식욕 부진, 오심, 전신쇠약 때문에 입원하였다. 환자는 4년전 만성신부전 진단을 받고 혈액 투석을 하다가 2년전 부터는 복막 투석으로 바꾸어 실시하고 있었으며 입원 3달전 triglyceride 1416 mg/dl, total lipid 2400 mg/dl의 고지질혈증때문에 BZL을 400 mg t.i.d로 복용하기 시작하였고 복용한지 40여일 후에 전신 근육통, 설사, 오심이 생겼다. 당시 실시한 검사에서 creatine kinase 619U/L, lactate dehydrogenase (LDH) 1714 U/L로 증가되어 있었고 SGOT 582 U/L, SGPT 393 U/L로 역시 증가되어 있어 본 약제에 의한 위장장애와 근육 손상이 의심되어 투여를 중단하였었다. 증상이 소실되지 한달째에 계속되는 고지질혈증 때문에 다시 BZL을 200 mg t.i.d로 복용하였고 복용한지 1주일 후에 설사, 구토가 생겼으며 오심, 식욕부진이 계속되어 입원하였다. 입원당시 식욕부진, 오심, 전신쇠약 등의 증상이 있었으며 “온 몸이 아프다”로 호소하였다. 이학적 검사상 혈압은 90/70 mmHg, 맥박수는 100

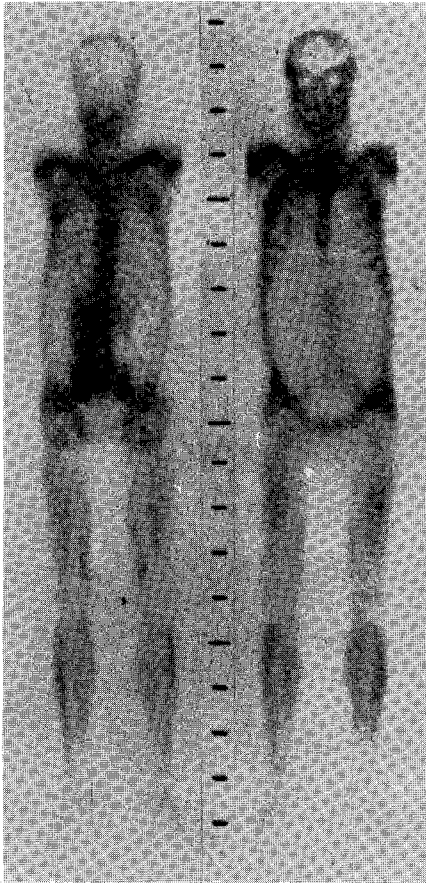


Fig. 1. Anterior and posterior whole body images showed diffusely increased concentration of Tc-99m MDP in the muscles.

회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.8°C였으며 결막이 창백하고 복부에 CAPD를 위한 도관이 있는 것 이외에는 특이 소견이 없었다. 검사실 소견으로는 BUN 116 mg/dl, creatinine 15.3 mg/dl, calcium 6.9 mg/dl, phosphorous 11.2 mg/dl이었으며, creatine kinase 255 U/L, LDH 1619 U/L, SGOT 890 U/L로 증가되어 있었다. 횡문근 용해증이 의심되어 실시한 골주사 소견상 Tc-99m MDP의 골격계 섭취는 감소되어 있었고 전체적으로 근육 섭취가 증가되어 있어 횡문근 용해증에 합당한 소견을 보여주고 있다(Fig. 1). 특히 양측 psoas muscle과 hip girdle근육에 Tc-99m MDP의 섭취가 두드러져 있었다(Fig. 2). 환자는 BZL를 끊은뒤 전신증상이 호전되었으며 8일째 실시한 검사에서는 creatine

kinase치가 287 U/L, LDH가 1180U/L, SGOT 55 U/L, SGPT 45 U/L였다. 현재는 신장이식수술을 받은 후 외래에서 경과 관찰중이다.

고 안

BZL은 고지질혈증 치료에 이용되는 clofibrate, gemfibrozil, ciprofibrate와 같은 fibric acid 유도체이며 유럽에서 많이 사용된다³⁾. 그 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았지만 lipoprotein lipase의 활성을 증가시켜 VLDL triglyceride의 분해를 촉진시키며, cholesterol이 HDL로 transfer되는 것을 증가시키며 VLDL 합성도 감소되는 것으로 알려져 있다. 따라서 plasma triglyceride가 감소하고 HDL cholesterol은 약간 상승된다^{1,4)}. 또한 BZL 투여후 hypertriglyceridemia환자에서 LDL 수용체 결합이상이 개선되었다고 한다³⁾. 이러한 fibric acid 유도체들은 비교적 안전한 것으로 되어 있고 중요한 부작용으로는 위장장애가 있다¹⁾. 그외에는 항응고 치료시, 항응고 작용을 증강시키고, 발기불능, 중추신경계 영향등이 있을 수 있으나 이러한 부작용의 빈도는 다른 고지질혈증 치료제들보다 높지 않다^{1,2)}.

또한 근병증이 올 수 있는 것으로 되어 있는데^{1,2,4)}, BZL에 의한 근 용해증은 1984년에 처음으로 보고되었다⁵⁾. 이들은 신기능에 이상이 있었던 4명의 환자였으며 BZL 복용후 근육통, paresis, 근효소의 상승, myoglobinemia, myoglobinuria가 나타났었고 모두 자신들의 신기능에 비해 투여된 BZL의 용량이 많았던 것으로 생각되었었다. 그후에 1986년에 Rush등이 단백뇨가 있었던 환자에서 clofibrate투여후 횡문근 용해증이 왔던 증례와 함께 그 때까지 보고되었던 clofibrate myopathy 78례를 정리하여 보고하였으며⁶⁾, 1988년에는 clofibrate복용후 마치 협심증처럼 증상이 나타났던 횡문근 용해증예가 보고되었었다⁷⁾. 아직 fibric acid 유도체에 의한 횡문근 용해증의 기전은 정확히 알려지지 않고 있으나 이와 같이, 이번 증례를 포함해서 대부분의 증례가 신장기능에 이상이 있었던 예들이며 따라서 신기능에 이상이 있는 경우에는 BZL의 용량을 감소해서 사용할 것이 권장되고 있다¹⁾. 신기능이 정상인 경우에는 신장에서 재빨리 제거되므로 장기간을 투여해도 체내에 축적이 안되는 것으로 되어있다. 또한 BZL에 의한 횡문근 용해증은 일단 생겨도 투약을 중단하면 좋아지는

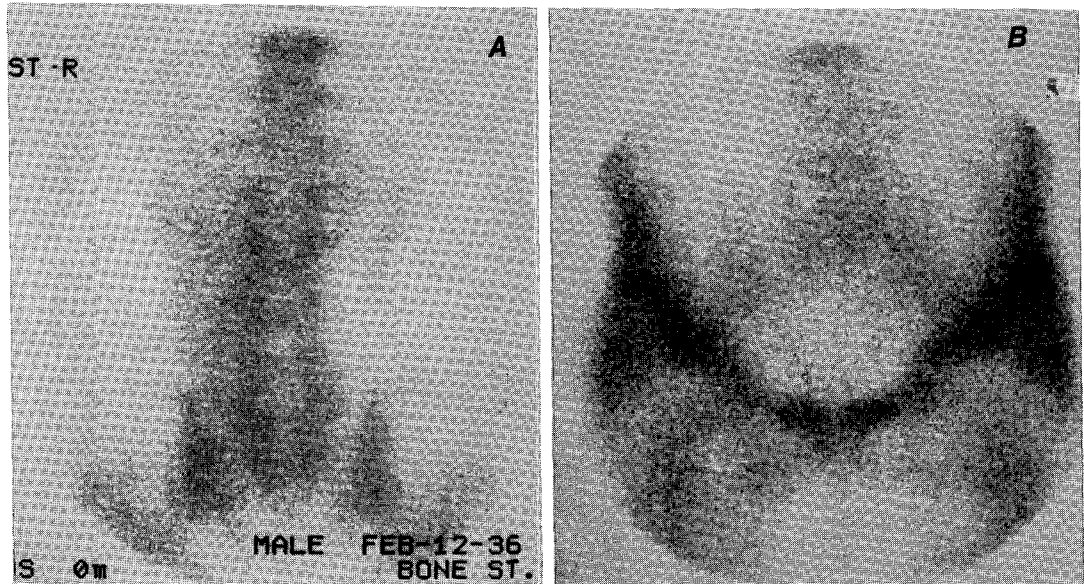


Fig. 2. Posterior view scintigraph of psoas muscles (A) and anterior view of hip girdle muscles (B). Both images showed intense uptake of Tc-99m MDP in these muscles.

것으로 되어 있다²⁾. 동물 실험에 의하면 clofibrate가 근육의 단백질 합성을 조절하는 leucine의 산화를 방해해 단백질 합성을 저하시키고, 근육에서 일어나는 지방산과 당의 산화에 장애를 가져와 에너지공급을 방해하는 것으로 알려져 있어 이러한 기전에 의해 근손상이 일어나는 것이 아닐까 추측되고 있다⁵⁾.

BZL에 의한 횡문근 용해증을 증명하기 위해서는 약을 먹은 병력, 근육통, 근육의 종창, 진한 색의 소변등과 같은 임상상, creatine kinase, LDH, SGOT, serum myoglobin, aldolase의 상승, myoglobinuria, bone scan상 손상된 근육에 방사성 의약품의 섭취가 있으며, 약을 끊은 뒤 증상 및 검사상의 호전이 있으면서 횡문근 용해증을 일으킬 만한 다른 상황이 없어야 한다. 근육 조직검사에서는 근 위축, 퇴행성 변화, fragmentation 등의 소견이 있을 수도 있고 정상일 수도 있다⁵⁾. 본 환자에서는 전형적인 임상증세와 근효소의 증가가 BZL 약물 투여와 함께 일어났으며, 약제 중단후 임상증세의 호전과 근효소의 감소를 관찰할 수 있었다. 횡문근 용해증의 중요한 진단 방법으로 골 주사 소견을 들 수 있는데, 횡문근 용해증때 손상된 근육에 Tc-99m polyphosphate bone scan agent가 섭취되는 것은 이미 우리나라에서도 보고가 많이 되어있다⁸⁻¹¹⁾. 그 섭취기전은 급

성 심근경색증시 손상된 심근에 Tc-99m pyrophosphate가 섭취되는 것과 같아, ischemia나 다른 손상에 의해 세포막의 integrity가 파괴되면 calcium ion이 세포내로 이동하게 되고 Tc-99m polyphosphate가 이 증가된 세포내의 calcium과 결합하게 된다¹²⁾. bone scan에서 bone scan agent가 근육에 섭취되는 경우는 다발성근염-피부근염에서도 볼 수 있으나 이 경우에는 주로 침범되는 부위가 shoulder girdle이나 pelvic girdle인 경우가 대부분이다¹³⁾. 본 환자에서도 횡문근 용해증에서 보이는 전형적인 소견을 보이고 있어 진단에는 문제가 없을 것으로 생각된다. 또한 골 주사는 근손상의 위치와 범위를 정확히 알 수 있다는 장점 때문에 진단과 함께 예후 및 경과 관찰을 위해 유용하다고 보고하고 있다⁸⁾.

최근에는 우리나라에도 고지혈증으로 약물치료를 받는 사람이 많아지고 BZL나 clofibrate외에도 HMG-CoA reductase inhibitor인 Lovastatin에 의한 횡문근 용해증도 많이 보고되고 있으므로¹⁴⁻¹⁷⁾ 이런 약을 쓰는 환자, 특히 신기능이 감소된 환자에서는 약의 용량을 줄이고 항상 횡문근 용해증의 발생 가능성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

결 론

만성신부전에 의한 고지질혈증으로 BZL를 복용하던 중 횡문근 용해증이 발생하였던 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이며 최근에는 우리나라에도 고지질혈증 환자가 증가되어 이러한 약제의 사용이 많아 질 것으로 사료되므로 횡문근 용해증과 같은 부작용에 대한 관심이 필요할 것으로 생각되어 진다.

REFERENCES

- 1) Assmann G: *Lipid metabolism disorder and coronary heart disease. 1st ed. MMV medizin Verlag, München, 1989*
- 2) Monk JP, Todd PA: *Bezafibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hyperlipidemia. Drugs 33(6): 539, 1987 (Abstract)*
- 3) 김영설 : 고콜레스테롤혈증의 치료. 대한내분비학회지, 제 4 권 부록 2호:75S, 1989
- 4) 김성운 : 지질대사 이상과 건강. 한국공연구회지 5(2): 12, 1988
- 5) Rumpf KW, Barth M, Blech M, Kaiser H, Koop I, Arnold R, Scheler F: *Bezafibrate-induced myolysis and myoglobinuria in patients with impaired renal function. Klin Wochenschr 62(8):346, 1984 (Abstract)*
- 6) Rush P, Baron M, Kapusta M: *Clofibrate myopathy: A case report and a review of the literature. Semin Arthritis Rheum 15(3):226, 1986*
- 7) Chauvin M, Zupan M, Brechenmacher C: *Atypical*

muscular syndrome with myolysis during long-term treatment with fibrates. Arch Mal Coeur 81(7):921, 1988 (Abstract)

- 8) 문희범, 한진석, 김삼용, 조보연, 이정상, 고창순, 조경삼 : 급성 신부전이 동반된 근괴사에 있어서의 Tc-99m MDP 골주사. 대한핵의학회지 14(2):61, 1980
- 9) 박정국, 이황복, 차순주, 이민재 : 골주사를 이용한 사교상 환자의 경과 관찰 2예 보고. 대한핵의학회지 19(2):105, 1985
- 10) 범희승, 박석진, 정준기, 이명철, 조보연, 고창순 : Tc-99m-Methylene diphosphonate의 연조직 섭취에 관한 연구. 대한핵의학회지 20(1):17, 1986
- 11) Lee MH, Park SK, Hong CK: *Two case of rhabdomyolysis demonstrated by Tc-99m MDP bone scintigraphy. 대한핵의학회지 23(2):242, 1989*
- 12) Fogelman I: *Bone scanning in clinical practice. 1st ed, Springer-Verlag, London, 1987*
- 13) 최성재, 고창순 : 피부근염-다발성근염에서 골주사를 이용한 근염활성도에 관한 연구. 대한핵의학회지 16(1):15, 1982
- 14) Corpier, C, Jones PH, Suki WN, Lederer ED, Quinones MA, Schmidt SW, Young JB: *Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. JAMA 260(2):239, 1988*
- 15) Ananian JZ, Fuchs CS, Stone RM: *Lovastatin and rhabdomyolysis. Ann Int Med 15:682, 1988*
- 16) East C, Alivizatos PA, Grundy SM, Jones PH, Farmer JA: *Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. NEJM 318(1):47, 1988*
- 17) Reaven P, Witztum JL: *Lovastatin, nicotinic acid, and rhabdomyolysis. Ann Int Med 1:597, 1988*