

Lovastatin 복용 과정에 발생한 횡문근 용해증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

박재민 · 김철우 · 이지현 · 임승길 · 이현철 · 허갑범

서 론

Lovastatin은 HMG-CoA(Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A) reductase inhibitor의 일종으로 혈중 총 콜레스테롤과 저밀도지단백콜레스테롤(LDL-cholesterol)을 감소시키기 위해 많이 사용하는 약물이다. Lovastatin은 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물로 알려져 있으나, 위장 장애, 두통, 간효소치 상승, 피부발진과 소양감 등의 부작용이 있다. 또한 lovastatin은 다른 지질강하제(cholesterol lowering agents)와 마찬가지로 골격근 장애, 즉 횡문근 용해를 야기하여 심한 경우 급성 신부전증으로 진행되어 혈액 투석까지 시행해야 하는 경우도 있다¹⁻³⁾. 횡문근 용해의 발생기전은 아직 확실치 않으나 근육막 생성 및 조성의 변화와 Coenzyme-Q의 생성 저하에 기인하는 것으로 생각되고 있으며 약물의 사용 기간, 용량, 다른약물과의 상호작용 및 동반 질환 등이 발생에 관여하는 것으로 여겨진다²⁻⁵⁾. 본 저자 등은 고 콜레스테롤 혈증이 동반된 당뇨병 환자에서 단기간 동안 저용량의 lovastatin을 복용하는 과정에서 횡문근 용해증이 발병하여 약물 투여중지 및 충분한 수액 공급으로 임상적, 혈액화학적으로 호전된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○분, 54세, 여자.

주 소 : 내원 3일전부터 갑자기 발생한 보행 장애와 요통.

과거력 및 현병력 : 본 환자는 내원 8년 전 당뇨병

진단을 받았으나 별다른 치료없이 지내던 중 급성신우신염이 발병되어 본원으로 전원되어 항생제와 인슐린 투여 후 증상이 점차 호전되었다. 환자는 제 II형 당뇨병, 당뇨병성 신증과 고 콜레스테롤 혈증으로 인슐린과 20mg의 lovastatin을 처방받고 퇴원하였다. 환자는 내원 10여일 전부터 한약 10재를 복용하였으며 내원 3일전부터 갑자기 경부와 하지를 신전할 수 없을 정도의 근무력감, 보행 장애와 심한 요통이 발생하였다. 내원 2일전 부터는 소변 색깔이 자주 빛으로 비쳐 외래를 경유하여 입원하였다.

가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 내원당시 체중 67Kg, 신장은 155cm였고, 영양상태 및 발육상태는 양호하였다. 혈압은 170/100mmH, 맥박수 75/분, 체온 36.8℃, 호흡수는 18/분였고 의식은 명료하였다. 결막은 창백하지 않았으며 순환기와 호흡기는 정상이었다. 복부검사상 정상이었으며 사지의 부종은 없었다. 신경학적 검사상 양측 대퇴부와 둔부 굴곡근의 위축이 관찰되었으며 상지에서는 견갑부위의 외전과 내전시 4도의 쇠약이 관찰되었다. 하지는 양측 둔부 근육의 내전 및 외전과 굴곡 및 신전시 4도의 쇠약이 관찰되었으며 건반사는 전반적으로 감소해 있었으나 족반사는 관찰되지 않았으며 발목클로누스 반사 및 바빈스키증후는 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 말초혈액검사상 혈색소치는 10.2g/dl, 헤마토크릿 28.3%, 백혈구수는 11,200/mm³였고 이중 호중구는 72%였다. 요검사상 단백질(+), 적혈구 3(+), 백혈구 10-20/HPF였으며 마이오글로빈(myoglobin) 양성이었다. 혈청생화학검사상 ALT/AST는 316/95U/L, ALP 82U/L, Total bilirubin 0.5mg%, uric acid 6.2mg/dl, BUN/Cr은 23.1/1.3mg/dl였고, Total cholesterol 183mg/dl, HDL-cholesterol 44mg/dl, Triglyceride 277mg/dl였고 공복시

접 수 : 1995년 4월 24일

통 과 : 1995년 5월 30일

Table 1. Changes for Laboratory Data of habdomyolysis

Hosp. day	CPK(IU/L)	LDH(U/L)	AST/ALT(U/L)	urine-myoglobin
0	8613	497	316/95	(+)
5	5230	578	243/165	
7			26/62	(-)
14	46	190	16/26	(-)

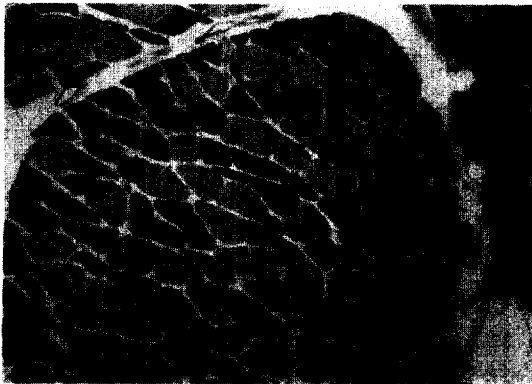


Fig. 1. ATPase histochemical staining of muscle of vastus lateralis, left. ; Mainly type II fibers (arrow) are atrophied (ATPase 9.4, $\times 100$).

혈당은 263mg%였다. 혈청 creatine kinase와 CK-MB는 각각 8613/168.1 IU/L로 증가되었으나 분획은 정상이었다. 혈구침강속도는 72mm/hr, C-reactive protein은 1.4mg/dl로 증가 되었으나 Anti-nuclear antibody와 Rheumatoid ractor는 음성이었다. 24시간 집뇨검사상 단백질 1.1g/24hr, 알부민은 250mg/24hr, creatinine clearance는 45.2ml/min/1.73m²였다.

근전도 소견 : 우측 경부 및 요천추부 근육과 양측 상완 이두박근에서 안정기에 근긴장성양파가 관찰되어 경미한 근병증이 의심되었다.

근육조직 생검 소견 : 외측광근에서 시행한 조직생검상 비염증성의 제 2형 위축이 관찰되었다(Fig. 1).

고 안

관상동맥질환과 깊은 연관이 있는 고 콜레스테롤 혈중의 치료를 위해 여러 종류의 지질강하제가 개발되었으며 이중 lovastatin은 HMG-CoA reductase innibitor로써 혈중의 총 콜레스테롤과 저밀도지단백

콜레스테롤을 감소시키는데 효과가 있어 현재 많이 사용되고 있다. Lovastatin은 곰팡이인 *Aspergillus terreus*와 *Monascus ruber*에서 추출된 반합성물질이며, 비활성형태인 closed ring lactone form으로 되어있다가 장에서 흡수된 후 간에서 활성형태인 open ring form인 mevinolinic acid(β , δ -dihydroxy acid) 등으로 가수분해되어 대부분이 대변으로, 일부는 소변으로 배설되는데, 이들은 HMG-CoA와 유사한 구조를 가져 HMG-CoA reductase를 경쟁적으로 억제하여 HMG-CoA가 콜레스테롤의 초기 전구물질인 mevalonic acid로 전환되는 것을 감소시킨다. 또한 상기 작용에 의하여 간세포에서의 콜레스테롤 형성이 감소하면 보상작용으로 간세포의 저밀도 지단백수용체가 증가하여 혈액내 저밀도지단백콜레스테롤의 흡수가 증가되고 결국 혈중내 저밀도지단백콜레스테롤도 감소케 된다^{6, 7)}.

Lovastatin을 비롯한 simvastatin, pravastatin등 HMG-CoA reductase inhibitor들은 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물이다. 그러나 부작용으로 위장 장애가 가장 흔하며, 간효소치 상승, 피부발진, 두통과 소양감 등이 알려져 있으나 장기적으로 사용시 안전성과 효용성은 확실히 정립되지는 않았으며^{7, 8)}, lovastatin이 심각한 결과를 초래할 수 있는 근병증을 유발했다는 보고들이 있다^{1, 9-11)}. 또한 niacin, fibric acid 유도체등 HMG-CoA reductase inhibitor외의 혈중 콜레스테롤을 낮추기 위해 사용되는 다른 약물들도 근병증을 유발하는 것으로 알려져 있다^{9, 12-14)}.

일반적으로 위장장애는 경미하여 이로 인해 복용을 중단해야 하는 경우는 거의 없다. 간효소치 상승은 약 1.9%의 환자들에서 관찰되는 데 복용시작후 약 6주 안에 많이 발생하며, 간효소치가 정상의 3배이상 증가 시 약의 복용을 중단해야 하나 이는 가역적인 현상으로서 약의 복용을 중단하면 정상화 된다⁶⁾. 그러나 골격근장애는 횡문근 용해에 의한 급성신부전을 초래하

여 환자의 생명을 위태롭게 할 수 있으므로 주의를 요한다^{15, 16)}.

황문근 용해의 발생기전은 아직 정확하게 밝혀지지 않았으나, 크게 두가지로 생각된다. 콜레스테롤은 근육막의 생성과 유지에 필수적이며 콜레스테롤 생성의 초기전구물질인 mevalonic acid로 부터 Coenzyme-Q와 Heme-A가 합성되는데, Coenzyme-Q는 체내의 항산화제로 작용할 뿐만 아니라, Heme-A와 함께 미토콘드리아의 내측막의 전자전달계의 보인자로 작용하여 ATP 생성에 중요한 역할을 한다. 즉 lovastatin을 비롯한 HMG-CoA reductase inhibitor들은 콜레스테롤 생성을 감소시켜 세포막 형성과 유지를 방해하고 콜레스테롤의 전구물질로 부터 생성되는 Coenzyme-Q와 Heme-A을 감소시킴으로써 독성을 나타내는 것으로 생각된다^{3, 5)}.

일부보고에 의하면 황문근 용해는 lovastatin 단독 사용시 0.2-0.5%의 발생빈도를 보이나, niacin, gemfibrozyl, cyclosporin과 같은 면역억제제, 혹은 erythromycin 등과 같은 약물과 병합사용시 그 빈도가 증가하여 gemfibrozyl과 병합사용시 5%, 특히 cyclosporin 혹은 다른 면역억제제와 병합사용시 약 30%까지 빈도가 증가한다고 한다. 이들 약물과 병합사용시 황문근 용해가 일어나는 경우에는 약물의 종류에 따라 복용시작 후 부터 발병시까지의 기간이 수 주에서 수 개월까지 다양한데, gemfibrozyl과 같이 사용시는 주로 수 주안에서, cyclosporin과 사용시는 주로 수 개월이 지난 후 황문근 용해가 있었다 하며, lovastatin 단독복용시는 보통 복용 후 수 개월이 지난 후 황문근 용해가 발생한다고 한다^{2, 4)}.

통상적인 치료 용량에서는 황문근 용해가 잘 발생하지 않고, 젊고 건강한 사람에게서 lovastatin이 혈중 creatine kinase의 증가를 유발치 않는다¹⁷⁾하며, 황문근 용해를 일으켰던 환자들의 lovastatin 혈중농도가 치료농도의 수배이상 증가해 있었다는 보고¹⁸⁾ 등으로 보아 어떤 이유에서든 lovastatin의 혈중 농도가 증가되는 경우 황문근 용해를 일으킬 수 있는 것으로 보인다. Cyclosporin은 간기능을 저하시킬 수 있고, 간에서 lovastatin과 유사한 방법으로 대사되어 결과적으로 혈중 lovastatin 농도를 올리는 것으로 생각되어지며, erythromycin등 macrolide 계통의 항생제들은 간의 cytochrome P-450 효소계에 의해 산화되어

cytochrome P-450 효소계를 비활성화시켜 lovastatin의 간에서의 대사를 감소시키는 것으로 생각된다. 또한 신장기능부전이나 활동성 간질환이 있는 경우도 lovastatin의 배출과 청소율에 영향을 주어 황문근 용해등 골격근 장애를 일으킬 가능성이 증가될 것으로 생각된다^{6, 18-20)}. 또한 lovastatin 복용중 갑작스런 근육운동이 근육의 손상을 촉발했다는 보고가 있다²⁾.

Lovastatin에 의한 황문근 용해시는 근육경련, 근육통, 근무력감 및 운동 장애 등의 근병증의 증상을 보인다. 혈액 검사상 creatine kinase, aldolase, ALT/AST 및 마이오글로빈의 상승과 소변내 마이오글로빈이 검출되면 진단할 수 있다. 근전도상 근긴장성경련(myotonic discharge)등 근병증의 소견을 보인다⁹⁾. 근육조직검사상 주로 2형 근섬유(type 2 fiber)의 비역중성 괴사성 변화를 보이는 제 2형 위축(type 2 atrophy)의 소견을 보여 진단에 도움을 주는데 이는 독성 손상을 받았음을 시사한다고 하며, 전자현미경적 소견상 미토콘드리아와 근형질 세망에 현저한 손상을 관찰할 수 있다고 한다^{1, 3, 11, 15)}. 치료로는 일단 황문근 용해증이 의심되면 약의 복용을 중단하고 충분한 수액공급과 필요하면 이노제 사용으로 혈중 마이오글로빈을 제거하여 신장의 손상을 막아야 하며, 심한경우 혈액투석도 고려해야 하며¹⁻³⁾ 스테로이드가 치료에 도움이 된다는 보고도 있다⁹⁾.

본 예에서는 고 콜레스테롤 혈증으로 lovastatin을 일일 20mg 복용시작 약 30여일 후 갑자기 발생한 근육통 및 보행장애와 자주빛의 소변을 주소로 입원하여 시행한 혈액 검사상 creatine kinase가 8000IU/dl이상, LDH 및 AST/ALT의 증가와 소변검사서 마이오글로빈이 검출되어 lovastatin에 의한 황문근 용해증을 의심하였고, 근전도검사상 근병증이 의심되는 소견과 근조직생검상 비염증성 근섬유괴사의 소견을 보였다. 또한 lovastatin의 복용 중지와 함께 충분한 수액공급 후 증상들이 완전히 정상화 되었으며, 소변에서 마이오글로빈이 검출되지 않았던 점으로 보아 lovastatin에 의한 황문근 용해를 확인할 수 있었다. 일일 20mg의 적은 용량과 30여일의 단기간 복용 후 황문근 용해가 발생한 것은 아마도 환자가 퇴원후 복용한 한약과 당뇨병성 신증에 의한 신기능 저하가 발현을 촉진하였을 것으로 생각된다.

결 론

Lovastatin은 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물이지만, 단기간 동안 저용량을 복용하는 과정에 경미한 횡문근 용해증이 발생하였던 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

본 약제의 복용시 드물지만 횡문근 용해증과 같은 부작용이 발생할 수 있으므로 주의를 요하며, 특히 근병증의 위험인자가 있는 환자들에서 본 약제 복용시에는 주기적인 creatine kinase와 간효소치를 측정하고 근병증의 초기증상 발현여부에 관심을 가져야 할 것으로 생각된다.

= Abstract =

A Case of Lovastatin Induced Rhabdomyolysis

Jae Min Park, M.D., Cheol Woo Kim, M.D.
Ji Hyun Lee, M.D., Sung Kil Lim, M.D.
Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Lovastatin is an inhibitor of HMG-CoA reductase used to reduce total plasma cholesterol and LDL-cholesterol. Lovastatin is relatively well tolerated at usual dosage, and has a low incidence of adverse effects.

Lovastatin like other Cholesterol-lowering agents can induce rhabdomyolysis and induce acute renal failure needing hemodialysis in severe cases. The myotoxicity has been attributed to an interference of biosynthesis of Coenzyme-Q or to a decrease in availability of cholesterol for the formation and maintenance of muscle membranes. The duration of drug use, dosage, interaction with other drugs and associated disease are all thought to be of some importance in the pathogenesis of lovastatin induced myopathy.

Recently we experienced a diabetic patient associated with hypercholesterolemia, who developed mild rhabdomyolysis after short period of low dose Lovastatin treatment. We report the case with the review of the literature.

Key Words : Hypercholesterolemia-Lovastatin-Myopath-/Rhabdomyolysis

REFERENCES

- 1) Manoukian AA, Bhagavan NV, Hayashi T, Nestor Ta, Rios C, Sottolini AG: *Rhabdomyolysis secondary to lovastatin therapy. Clin chem* 36: 2145, 1990
- 2) Sylvain-Moore H, Worden JP: *Lovastatin-associated rhabdomyolysis. Heart Lung* 20:464, 1991
- 3) Waclawik AJ, Lindal S, Engel AJ: *Experimental lovastatin myopathy. J Neuropathol Exp Neurol* 52:542, 1993
- 4) Wallace CS, Mueller BA: *Lovastatin-induced rhabdomyolysis in the absence of concomitant drugs. Ann Pharmacother* 26:190, 1992
- 5) Hume AL: *Lovastatin-induced rhabdomyolysis in the absence of concomitant drugs. Ann Pharmacother* 26:1303, 1992
- 6) Tobert JA: *Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. AM J Cardiol* 62:28, 1988
- 7) Sirtori CR: *Pharmacology and mechanism of action of the new HMG-CoA reductase inhibitors. Pharmacological Research* 22:55, 1990
- 8) Grundy SM: *HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N Engl J Med* 319:24, 1988
- 9) London SF, Gross KF, Ringel SP: *Cholesterol-lowering agent myopathy. Neurology* 41:1159, 1991
- 10) Kogan AD, Orenstein S: *Lovastatin induced acute rhabdomyolysis. Postgrad Med J* 66:294, 1990
- 11) Spach DH, Bauwens JE, Clark CD, Burke WG: *Rhabdomyolysis associated with lovastatin and erythromycin use. West J Med* 154:213, 1991
- 12) 고은미, 이태원, 임천규, 김광원, 김명재, 최영길: 지질강하제에 의한 횡문근 용해증 1예. 대한핵의학회지 24:145, 1989
- 13) 김경년, 김형언, 유남진, 신봉주, 조정규: *Bezafibrate*에 의해 유도된 횡문근 용해증 1예. 대한내분비학회지 9:50, 1994
- 14) 은연기, 김성운, 양인명, 김진우, 김영철, 김광원, 최영길: *Bezafibrate*에 의한 *rhabdomyolysis* 1예. 대한내분비학회지 5:64, 1990
- 15) de Alava E, Sola JJ, Lowano MD, Pardo-Mindán FJ: *Rhabdomyolysis and acute renal failure in a heart transplant recipient treated with hypolipemiant. Nephron* 66:242, 1994
- 16) Fernandez Zatarain G, Navarro V, Garcia H, Villatoro J, Calvo C: *Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with lovastatin. Nephron* 66:483, 1994

- 17) Reust CS, Curry SC, Guidry JR: *Lovastatin use and muscle damage in healthy volunteers undergoing eccentric muscle exercise. West J Med 154:198, 1991*
 - 18) Suki WN: *Myopathic effects of lovastatin. West J Med 154:223, 1991*
 - 19) Glueck CJ, Oakes N, Speirs J, Tracy T, Lang J: *Gemfibrozil-lovastatin therapy for primary hyperlipoproteinemia. AM J Cardiol 70:1, 1992*
 - 20) Bradford RH, Shear CL, Chermos AN, Dujorne C, Downton M, Franklin FA, Gould L, Hesney M, Higgins J, Hurley DP, Langendorfer A, Nash DT, Pool JL, Schnapen H: *Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results. Arch Intern Med 151:43, 1991*
-