



석 정 임

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Toxic neuromuscular disorders

Jung Im Seok

Department of Neurology, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

The toxic neuromuscular disorders are a clinically and pathologically diverse group of disorders that can be caused by a wide range of therapeutic drugs and other toxins. Because drug-induced disorders are potentially reversible if the offending medication is discontinued, it is important to recognize an iatrogenic cause in the early stages. This article reviews the recent publications on the subject of toxic neuromuscular disorders and focuses on the common and important iatrogenic causes such as statin, antibiotics, chemotherapeutics, and alcohol.

Key Words: Neuromuscular diseases, Toxic myopathies, Toxic neuropathies

서 론

신경근육질환은 다양한 원인에 의해 발생한다. 그 중에서 약제나 독성물질이 많은 비중을 차지하지는 않지만, 원인물질을 중단함으로써 치료가 가능한 경우가 많고 불필요한 검사나 치료를 하지 않을 수 있다는 점에서 정확한 진단이 중요하다. 또한, 유발약제의 종류가 다양하고 신약의 개발이 지속적으로 이루어지고 있기 때문에 새로운 유발약제에 대한 지식도 필요하다.¹ 말초신경과 근육을 나누어 유발약제와 독성물질을 정리하였고, 자주 접할 수 있고 중요한 약제에 대해서는 좀더 중점적으로 기술하였다.

본 론

1. 독성 근육병증

Jung Im Seok, MD.

Department of Neurology, Daegu Catholic University Hospital 33, Duryongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea
Tel: +82-53-650-3440 Fax: +82-53-654-9786
E-mail: jihelpgod@cu.ac.kr

약제에 의한 근육독성은 경미한 근육통, 근육경련부터 심한 근력약화를 초래하는 근육병증까지 다양하고, 근육병증이 생기는 기전도 다양하다. 독성 근육병증을 흔히 유발하는 약제를 기전에 따라 Table 1에 정리하였다.^{2,3} 이 중에서 흔한 독성 근육병증은 스타틴 유발 근육병증과 항바이러스제에 의한 미토콘드리아 근육병증이다.

1) 스타틴 근육병증(Statin-induced myopathy)

스타틴 근육병증의 위험성은 스타틴의 종류, 다른 약제와의 상호작용, 유전성 취약성 등에 의해 영향을 받는다.^{3,5} 스타틴 중에서 atorvastatin이 가장 근육병 발생의 위험성이 높고, fluvastatin이 가장 낮은 것으로 보고되었으며, atorvastatin의 긴 반감기가 높은 빈도의 원인일 수 있다. Cytochrome P450 효소(CYP3A4)에 의해 대사되는 스타틴(simvastatin, atorvastatin, lovastatin)은 이 효소의 작용을 방해하는 약제(clarithromycin, verapamil, cyclosporine 등)를 같이 복용할 때 근육병의 위험성이 증가한다. 또한 fibrate와 같이 복용 시에도 근육병증의 위험이 증가하는데 특히 gemfibrozil이 가장 위험성이 큰 것으로 보고되었다. 최근 연구에 의하면 SLCO1B1 유전자가 스타틴 근육병증의 발생과 관

런이 있고, 위험성이 높은 다형태(polymorphism)의 동종접합인 경우에 simvastatin(하루 80mg)을 복용하고 1년 내에 15%의 환자에서 근육병증이 발생하였다.

스타틴이 근육병증을 유발하는 기전은 아직도 명확하지 않으나 가능성 있는 기전은 다음과 같다.^{3,5} 스타틴은 HMG-CoA 환원효소(hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)를 억제함으로써 mevalonate 경로를 차단하여 콜레스테롤을 감소시키는 역할을 하는데 이때 콜레스테롤 뿐만 아니라 farnesyl pyrophosphate와 geranylgeranyl pyrophosphate도 생성이 감소한다(Fig. 1).⁶ 따라서 이 물질이 사용되는 세포내 중요 단계에 지장을 초래하여 단백질합

성이상, 세포자멸사(apoptosis)가 생긴다. 또한, 미토콘드리아의 전자운반체에 중요한 역할을 하는 ubiquinone (coenzyme Q10)의 합성도 방해한다.

스타틴 근육병증은 스타틴을 중단하면 서서히 증상이 호전되고 2-3개월내에 정상으로 회복된다.³ 중단 후 다시 사용할 때는 근육병증의 위험성이 낮은 종류의 스타틴(pravastatin, fluvastatin)으로 변경해 볼 수 있다.

근래에 스타틴이 면역-매개(immune-mediated) 근육병증을 유발하는 것이 알려졌다,^{3,6} 이것은 HMBCR에 대한 항체가 생성되어 발생하는 자가면역성 근육병증이다. 일반적인 스타틴 근육병증과는 달리 스타틴을 중단하는 것 만으로는

Table 1. Type of myopathies induced by drugs

Pathologic mechanisms	Drugs
Necrotizing myopathy	Statins, fibrates, ε-aminocaproic acid, alcohol
Mitochondrial myopathy	Zidovudine, clevudine, statins
Lysosomal/autophagic myopathy	Chloroquine, hydroxychloroquine, amiodarone, perhexiline
Microtubular myopathy	Colchicine, vincristine
Myofibrillar myopathy	Emetine
Myopathy with type 2 atrophy	Glucocorticoid
Inflammatory myopathy	Statins, interferon-α, D-penicillamine

Source: Mastaglia FL, et al. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012;12:54-61.

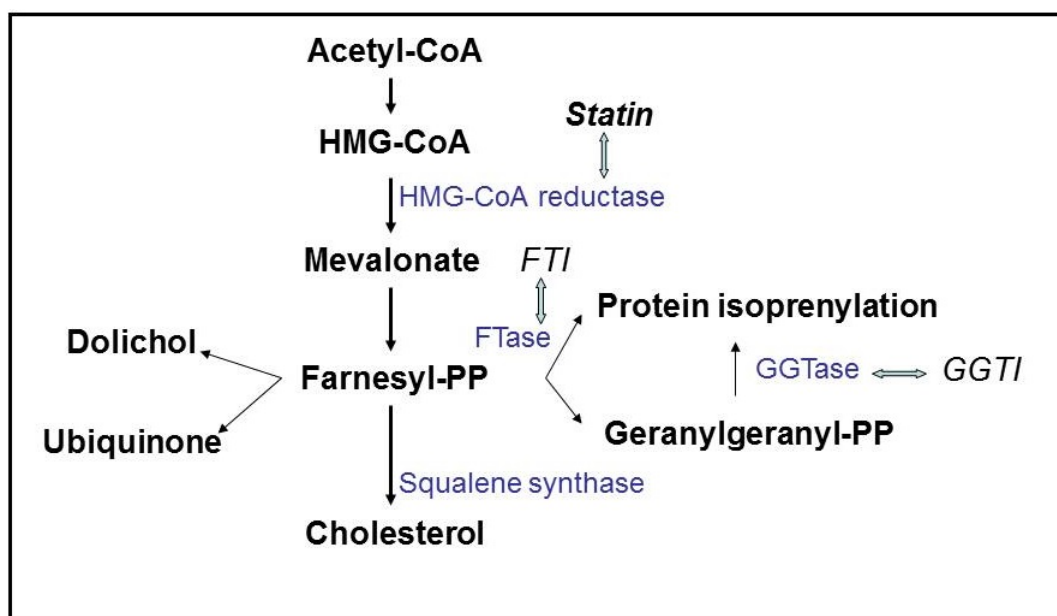


Figure 1. The mevalonate pathway. Inhibition of HMG-CoA reductase by statins results in decreased levels of cholesterol and the other downstream products of this pathway. Bidirectional arrows means inhibition. CoA; coenzyme A, HMG-CoA; hydroxymethylglutaryl coenzyme A, PP; pyrophosphate, GGTI; geranylgeranyl transferase inhibitor, FTI; farnesyl transferase inhibitor.

Table 2. Medications associated with neuropathy

Chemotherapeutic agents	Cardiovascular drugs	Antivirals /Antibiotics	CNS agents	Miscellaneous
Bortezomib	Amiodarone	Dapsone	Nitrous oxide	Colchicine
Ixabepilone	perhexiline	Isoniazid	Chlorprothixene	Dichloroacetate
Platinum compounds		Linezolid	Glutethimide	Etanercept
Suramin		Metronidazole	Phenelzine	Infliximab
Taxanes		NRTI	Phenytoin	Pyridoxine
Thalidomide		Chloroquine		Allopurinol
Vinca alkaloids		Chloramphenicol		Interferon- α
5-Fluorouracil		Fluoroquinolone		Leflunomide
5-azacitidine		Griseofulvin		Sulphasalazine
Cytarabine		Nitrofurantoin		Triazole
Etoposide		Podophyllin resin		
ifosfamide				

CNS; central nervous system, NRTI: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors
 Bold text indicates the more common or better established causes of neuropathy
 Source: Manji H. Curr Opin Neurol. 2011;24:484-490.

Table 3. Classification of drug-induced neuropathy

Sensory (axonal) /Neuronopathy	Motor (axonal)	Sensorimotor (axonal)	Sensorimotor (demyelinating)
Ixabepilone	Dapsone	Bortezomib	Amiodarone
Platinum compounds		Vinca alkaloids	Perhexiline
Taxanes		Colchicine	TNF inhibitors
Thalidomide		Interferon- α	Interferon- α
Isoniazid		Lefunomide	
Linezolid		Suramin	
Metronidazole		Nitrofurantoin	
NRTI		chloroquine	
Nitrous oxide			
Phenytoin			
Pyridoxine			
Chloramphenicol			

NRTI; Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, TNF; tumor necrosis factor
 Source: Manji H. Handb Clin Neurol. 2013;115:729-742

치료가 되지 않고 면역억제제 치료를 병행해야 한다. 스타틴의 사용 이외에도 바이러스 감염, 악성종양과 관련되어 항체가 생성되어 면역-매개 근육병증이 유발될 수 있다.

2) 미토콘드리아 근육병증(Mitochondrial myopathy)

후천성 면역 결핍 증후군 치료제인 zidovudine은 미토콘드리아 근육병증을 유발하는 대표적인 약제이다.⁷ 근래에 B형 간염 치료제인 clevudine이 유사한 기전으로 근육병증을 유발하는 것이 밝혀졌다.^{8,9} 이러한 뉴클레오시드유사체가 미토콘드리아에 이상을 초래하는 기전으로 미토콘드리아 DNA 중합효소기능억제가 가장 널리 알려져 있다. 공통적으로 근육통을 동반한 근위부 근력저하의 임상양상을 보이고

근육조직검사에서 불균일적색근육섬유(ragged-red fiber), COX(cytochrome c oxidase) 음성 근육섬유 및 근육괴사 소견을 보인다. 약제를 중단하면 증상이 호전되고, 근육조직 소견도 정상화된다.

2. 독성 신경병증

약제에 의한 독성 신경병증이 가장 많고, 특히 항암제에 의한 말초신경병증이 가장 흔하다(Table 2).¹⁰ 독성 신경병증의 일반적인 특징은 다음과 같다.¹¹ 우선, 용량 의존적으로 발생하기 때문에 사용한 용량이 많을수록 발생가능성이 높아진다. 일반적으로는 원인이 되는 약제를 중단하면 증상이 더 진행하지 않거나 호전을 보인다. 하지만, 약제를 중단 후

에도 수주에서 수개월간 증상이 더 나빠지는 경우도 있다 (casting phenomenon). 감각신경, 운동신경, 자율신경 모두가 이환될 수 있지만, 감각신경 증상이 가장 흔하게 나타난다.¹² 뒤뿌리신경절(Dorsal root ganglion)을 주로 침범한 경우는 예외지만, 주로 길이 의존적(length dependent)인 증상을 보인다(Table 3).

기존에 다른 말초신경병에 이환된 경우에 독성물질에 더 취약하여 말초신경병증이 발생할 가능성이 높다. 그리고, 간 질환이나 신장질환이 있는 경우에도 발생위험이 높다. 또한, 신경독성이 있는 약제를 두 가지 이상 사용하게 되면 위험성도 더 높아진다. 마지막으로 유전적으로 민감한 경우가 있어서 특정 유전자가 있는 경우에 더 발생가능성이 높아지기도 한다.

1) 항암제

빈카 알칼로이드(Vinca alkaloids)에는 vincristine, vinblastine, vinflunine, vinorelbine이 포함되며 미세관(microtubule)에 작용하여 축삭내 물질 이동을 방해하여 길이 의존적 축삭 신경병증을 유발한다. Vincristine이 가장 잘 알려져 있으며 발가락보다 손가락에 먼저 감각이상(가려움, 저림)이 생기는 특징이 있다. 약제를 중단하면 수주 이내에 증상의 회복이 보인다. 탁센(Taxanes)에는 paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel이 포함되며 빈카 알칼로이드와 마찬가지로 미세관(microtubule)에 작용하여 길이 의존적 축삭 신경병증을 유발한다. 최근에 전이성 유방암의 치료제로 나온 Ixabepilone도 유사한 기전으로 감각 축삭 신경병증을 유발하고, 이 약제를 이용한 3상 연구에 따르면 21%의 환자가 말초신경병증 때문에 치료를 중단하였다.¹³

백금화합물(Platinum derivatives)인 cisplatin, carboplatin, oxaliplatin는 DNA 합성을 방해하여 세포자멸사(apoptosis)를 유발한다. 뒤뿌리신경절 손상에 의해 감각신경원병이 발생하여 약제를 중단해도 증상이 비가역적이고, 항암제를 중단 후에도 증상이 점차 나빠지는 경우도 흔하다.

Bortezomib은 proteasome 억제제로서 다발골수종의 치료제로 사용된다. 다발골수종은 질환자체로 말초신경병이 동반되는 경우가 많아서 약제에 의한 손상에 더 취약하다. 주로 길이 의존적 감각 말초신경병증을 유발하고 약제를 중단하거나 용량을 조정하면 수주내지 수개월에 걸쳐서 회복하는 경우가 많다.¹⁴ Thalidomide도 다발골수종의 치료에 사

용되는 항암제로 사용한 환자의 50%정도에서 신경독성이 보고되었고, 주로 길이 의존적 감각 말초신경병증을 유발한다

2) 항생제

Fluoroquinolone을 사용하면 말초신경병에서 보이는 이상감각과 근육연축이 높은 빈도로 발생한다. 이러한 증상은 약제를 사용 후 수일 내에 발생하고 약제를 중단하면 빠르게 호전되는 특징이 있다. Linezolid는 약제내성 그람양성균에 사용하는 항생제로, 장기간 사용했을 때 뒤뿌리신경절에 손상을 주어 비가역적인 감각 신경병증을 유발할 수 있다. Metronidazole은 크론병의 치료에 많이 사용하며 감각신경을 주로 침범하는 축삭 신경병증을 유발할 수 있고, 약을 중단하면 증상은 서서히 호전된다. Isoniazid는 감각 축삭 신경병증을 유발하고 마찬가지로 약제를 중단하면 증상이 호전된다. Pyridoxine을 함께 사용하면 Isoniazid에 의한 신경병증의 발생을 예방할 수 있다.

뉴클레오시드 유사체 역전사효소 억제제(Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor)는 미토콘드리아 기능을 저해하여 감각 말초신경병증을 유발한다. 약을 중단하면 증상의 호전을 기대할 수 있다. Chloroquine과 colchicine은 말초신경병과 근육병증을 모두 유발할 수 있으며, 신장기능 저하가 있는 경우 위험성이 높아진다.

3) 알코올

알코올에 의한 신경병증은 만성 알코올중독자의 25-66%에서 발생한다.¹⁵ 만성 알코올중독자에서 발생하는 말초신경병증이 티아민 부족에 의한 것인지 아니면 알코올 자체의 독성에 의한 것인지에 대한 논쟁이 있었지만, 근래에는 독성 신경병증으로 분류하고 있다. 알코올중독자에서의 말초신경병증은 알코올 자체의 신경독성과 함께 티아민의 흡수와 세포 내에서의 활용이 알코올에 의해 감소되어 발생한다.¹⁶

결론

대부분의 독성 신경근육질환은 유발약제를 중단하면 호전을 보이지만 유발약제의 종류에 따라서 증상이 남아있거나 비가역적인 경우도 있다. 독성 신경근육질환의 빠른 진단과 적절한 치료를 위해서는 약복용력에 대한 자세한 병력청취가 필요하고 각각의 약제가 어떤 신경근육증상을 유발할 수 있는지 인지하고 있어야 한다.

References

1. Kushlaf HA. Emerging toxic neuropathies and myopathies. *Neurol Clin* 2011;29:679-687.
2. Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:832-838.
3. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:54-61.
4. Kuncel RW. Agents and mechanisms of toxic myopathy. *Curr Opin Neurol* 2009;22:506-515.
5. Mastaglia FL. Iatrogenic myopathies. *Curr Opin Neurol* 2010;23:445-449.
6. Mammen AL. Toxic myopathies. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19:1634-1649.
7. Scruggs ER, Dirks Naylor AJ. Mechanisms of zidovudine-induced mitochondrial toxicity and myopathy. *Pharmacology* 2008;82:83-88.
8. Seok JI, Lee DK, Lee CH, Park MS, Kim SY, Kim HS, et al. Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA. *Hepatology* 2009;49:2080-2086.
9. Jang JH, Kim JW, Jeong SH, Myung HJ, Kim HS, Park YS, et al. Clevudine for chronic hepatitis B: antiviral response, predictors of response, and development of myopathy. *J Viral Hepat* 2011;18:84-90.
10. Manji H. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2011;24:484-490.
11. Karam C, Dyck PJ. Toxic Neuropathies. *Semin Neurol* 2015;35:448-457.
12. Manji H. Drug-induced neuropathies. *Handb Clin Neurol* 2013;115:729-742.
13. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007;25:5210-5217.
14. Richardson PG, Xie W, Mitsiades C, Chanan-Khan AA, Lonial S, Hassoun H, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *J Clin Oncol* 2009;27:3518-3525.
15. Ammendola A, Tata MR, Aurilio C, Ciccone G, Gemini D, Ammendola E, et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol Alcohol* 2001;36:271-275.
16. Mellion M, Gilchrist JM, de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve* 2011;43:309-316.