

제2형 당뇨병 환자에게서 항경련제인 Topiramate 사용 후 유발된 지속성 저혈당증 1예

건양대학교 의과대학 내과학교실

이명준 · 염윤식 · 임현우 · 김성태 · 이유미 · 조윤주 · 이강우 · 김병준 · 박근용 · 임동미

A Case of Prolonged Hypoglycemia Post Topiramate Treatment an Anti-convulsant, in a Type 2 Diabetic Patient

Myung Jun Lee, Yoon Shick Yom, Hyun woo Lim, Sung Tae Kim, Yu Mi Lee,
Youn Zoo Cho, Kang Woo Lee, Byung Joon Kim, Keun Young Park, Dong Mee Lim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Konyang University

ABSTRACT

Topiramate is a drug used to treat epilepsy, and is known for its effects including reduced appetite resulting in lower body weight, and the lowering of neutral fat. In addition, topiramate is known to reduce blood sugar levels by increasing insulin sensitivity and by increasing insulin secretion by glucose stimulation. The authors report a case of persistent hypoglycemia, in a patient who had been administrating topiramate, as a treatment for epilepsy following an episode of cerebral infarction. (*J Korean Endocr Soc* 24:277-280, 2009)

Key Words: diabetes mellitus, hypoglycemia, topiramate

서론

저혈당증은 주로 당뇨병 환자에게서 설폰요소제나 인슐린 치료를 시행하면서 발생하며, 당뇨병이 없는 환자의 경우 인슐린종, 장기부전, 패혈증, 부신부전 등의 호르몬 결핍, 비베타세포종양, 유전성 대사질환이나 위절제술 등에 의해 발생할 수 있다[1,2]. 그러나, 이러한 질환뿐 아니라 당뇨병이 없는 사람에게서 ramipril, amiloride 같은 고혈압약제에 의해서도 지속성 저혈당증이 유발된다는 보고[3]가 있으며 항비만제인 topiramate를 사용 후 발생한 저혈당증도 보고된 바 있다[4]. Topiramate는 간질 치료에 사용되는 약물로 우울증, 조울증, 두통 및 알코올중독 등의 질환에도 사용되고 있으며, 식욕억제, 체중감소, 중성지방을 낮추는 효과 등이 알려져 있으나[5~7] 그 기전은 정확히 밝혀져 있지 않다. Topiramate의 또 다른 효과로 인슐린 감수성 증가, 포도당

자극에 의한 인슐린 분비능 향상으로 인한 혈당강하 작용이 보고되고 있다[8]. 저자들은 뇌경색에 동반된 경련 때문에 topiramate를 복용하던 환자에서 지속성 저혈당증이 유발된 예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 76세, 남자

주소: 기침, 가래

현병력: 5년 전 당뇨병을 진단받고 약 1년간 중간형 인슐린(NPH)을 사용하다가 중단하였고 이후 생활습관 개선만으로 혈당을 조절하던 환자로 2일 전부터 기침, 가래 및 38℃ 정도의 고열로 폐렴 의심 하에 입원하였다. 입원하여 항생제 치료를 받으며 호전되던 중에 급성 뇌경색이 발생하면서 경련이 동반되었고 이후 지속적인 저혈당이 있어 내분비내과로 전과되었다.

과거력: 5년 전 고혈압을 진단받았으나 치료 없이 경과 관찰 중이었으며 3년 전 위암으로 위전절제술 시행 받았다.

접수일자: 2009년 7월 17일

통과일자: 2009년 9월 7일

책임저자: 임동미, 건양대학교 의과대학 내분비대사내과

가족력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 내분비내과로 전과될 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박 100회/분, 호흡수 24회/분, 체온 37℃이었다. 뇌경색 발생과 경련 이후 상태로 의식은 혼미하였으며 양측 폐하엽 부위에 수포음이 청진되었다. 이외의 다른 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 $8,100/\text{mm}^3$, 혈색소 8.1 g/dL, 혈소판 $523,000/\text{mm}^3$ 이었고 생화학 검사에서 혈액요소질소 13.3 mg/dL, 크레아티닌 0.72 mg/dL, 혈당 99 mg/dL, 단백질 5.63 g/dL, 알부민 2.34 g/dL, 총빌리루빈 0.97 mg/dL AST 63 IU/L, ALT 69 IU/L, 알칼리인산 분해효소 131 IU/L, 총콜레스테롤 108 mg/dL, 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 3.92 mEq/L이었다.

내분비 검사소견: 저혈당에서 회복된 상태에서 시행한 검사에서 혈청인슐린 4.0 uIU/mL (4.0~16.0), C-펩타이드 1.85 ng/mL (0.48~3.30), 당화혈색소 6.3%, 항인슐린항체 4.9% (0~7.0)이었고 갑상선기능검사에서 T3 48.5 ng/dL (78.0~182.0), 갑상선자극호르몬 2.88 IU/mL (0.17~4.05), 유리 T4 13.36 pmol/L (11.5~23.0)이었다. 부신피질 자극검사에서 코르티솔 기저치가 7.68 ug/dL (6.7~22.6), 부신피질 자극호르몬 기저치가 89.3 pg/mL (10.0~60.0)이었고, 30분째 코르티솔은 15.9 ug/dL, 60분째는 19.0 ug/dL이었다.

방사선 검사소견: 인슐린종 감별 및 복부 검사를 위해 시행한 위장 컴퓨터단층촬영에서 위장두부에 2.8×2.0 cm 크기의 종괴가 관찰되었으며 방사선학적으로 가성낭종에 해당하였다(Fig. 1).

치료 및 경과: 뇌경색에 동반된 경련에 대해 항경련제인 topiramate를 100 mg 하루 2회 투여하기 시작하였다. Topiramate를 투여하기 시작한 후에도 경련이 지속되어 용량을 200 mg 하루 2회로 증량한 후 더 이상의 경련은 보이지



Fig. 1. Pancreatic dynamic CT shows about 2.8×2.0 cm-sized, lobulating contoured cystic mass with thin wall, but no enhancing solid portion in pancreatic head (white arrow). There is no associated pancreatic duct dilatation, pancreatic parenchymal swelling, or peripancreatic fluid collection.

지 않았다. Topiramate 투여 10일째에 의식이 저하된 상태에서 식은 땀을 보이며 혈장 포도당이 45 mg/dL로 측정되었다. 50% 포도당 용액 100 cc를 정맥 주사한 후 혈장 포도당 농도가 160 mg/dL로 회복되면서 증상이 좋아졌고 포도당 용액을 지속적으로 주입할 때는 이상이 없다가 포도당 용액 주입을 중단하면 식은땀 및 차가운 피부를 보이면서 혈당은 50~80 mg/dL 정도로 측정되었다. 저혈당 발생을 막기 위해 5% 포도당 용액 1 L에 50% 포도당 용액 100 mL를 혼합하여 40 cc/hr로 정맥주사 하면서 혈당을 110~120 mg/dL로 유지하였다. 위절제술로 인한 반응성 저혈당증을 고려하였으나 이는 식후 저혈당증의 대표적인 예로 혈당의 변화와 식사여부와 관계성이 보이지 않아 배제할 수 있었다.

약제로 인해 발생한 저혈당증을 고려하여 최근에 추가된 약제인 topiramate의 투약을 중단하였고, 중단 2일 후부터 포도당 용액을 주입하지 않아도 혈당이 90~120 mg/dL로 유지되며 더 이상 저혈당증을 보이지 않았다.

고 찰

저혈당증은 혈당을 낮추기 위해 사용하는 약물에 의해 가장 많이 발생하나 혈당강하제가 아닌 약물에 노출 시에도 나타날 수 있다. 이 밖에도 인슐린종, 장기부전, 패혈증, 영양실조, 호르몬 결핍, 비베타세포종양, 유전성 대사질환, 이전의 위 수술 등이 저혈당을 일으킬 수 있다[1,2].

당뇨병 환자의 수가 점차 늘면서 혈당강하제를 사용하는 일이 많아지고 있으며 이와 관련된 저혈당증 발생의 위험성이 강조되고 있다[2]. Wei 등[9]은 고혈당뿐만 아니라 저혈당 또한 심혈관질환의 위험을 높인다고 보고하였다.

본 증례의 경우 이전에 당뇨병을 진단받은 과거력은 있으나 입원 전에는 당뇨병에 대한 치료 없이도 혈당이 잘 조절되던 환자로, 입원 중 반복적으로 저혈당증이 발생하였다. 저혈당증의 원인으로 부적절한 당뇨병 약제의 사용, 위절제술로 인한 반응성 저혈당증, 인슐린종, 부신피기능저하증, 갑상선기능이상, 약제 유발성 등을 의심하였다.

첫 번째로 환자는 입원 후 혈당이 인슐린이나 혈당강하제의 사용 없이 잘 조절되는 상태로 당뇨병 약제로 인한 저혈당증은 배제하였다. 두 번째로 위암으로 위절제술 시행했으므로 저혈당증의 원인으로 반응성 저혈당증 가능성을 생각해 볼 수 있으나, 이는 식후 저혈당증의 대표적인 예로, 본 환자의 경우에는 식사에 상관없이 저혈당증이 지속적으로 발생하였고 식사 후 급격한 혈당의 상승 소견이 보이지 않아 배제하였다. 반응성 저혈당증 외에도 위절제술 후 덤핑 증후군(Dumping syndrome)이 저혈당증을 유발할 수 있는데 이는 대부분 식사 1시간 내에 일어나므로 배제할 수 있다[10]. 세 번째로 갑상선 기능 검사 및 부신피질 호르몬

검사 결과상 T3 48.5 ng/dL (78.0~182.0), 갑상선자극호르몬 2.88 IU/mL (0.17~4.05), 유리 T4 13.36 pmol/L (11.5~23.0), 코르티솔 기저치가 7.68 ug/dL (6.7~22.6), 부신피질자극호르몬 기저치가 89.3 pg/mL (10.0~60.0)이었고, 30분째 코르티솔은 15.9 ug/dL, 60분째는 19.0 ug/dL로 부신 기능 저하증과 갑상선 기능 저하증에 의한 저혈당증 발생을 배제하였다. 네 번째로 인슐린종 유무를 확인 위해 혈액검사상 혈장 인슐린 4.0 uIU/mL (4~16), C-peptide 1.85 ng/mL (1.77~4.68)이었으나 인슐린종의 진단은 저혈당에도 불구하고 혈중 인슐린, c-peptide의 증가되어 있는 것을 확인하는 것으로[11] 환자의 경우 저혈당증이 발생 후 포도당 용액을 정맥주사하며 혈당을 110~120 mg/dL로 유지하면서 측정한 결과이기에 이를 가지고는 인슐린종을 완전히 배제할 수는 없는 제한점이 있지만 포도당을 지속 주입함에도 불구하고 낮은 혈당 상태를 유지하던 상태에서 확인한 검사이며 인슐린과 c-peptide가 정상 값의 최저치에 해당하여 인슐린종의 가능성이 떨어진다고 판단하였다. 혈액 검사 결과로 인슐린종의 가능성이 떨어진다고 판단하였으나 이에 대한 확인과 췌장의 다른 병적 상태와 환자의 다른 복부 병변에 대한 검사 목적으로 복부 CT를 촬영하여 췌장 두부에 2.8 × 2.0 cm 크기의 낭성 병변이 보였으나 조영증강이 되는 내부의 고형 부분은 보이지 않아 종양을 배제하였고, 동반된 췌장염의 소견도 보이지 않았다.

저혈당증발생 시 환자의 신체활동정황은 정상이었으며 항생제 사용 후 폐렴은 많이 호전되어 안정적인 상태였다.

저혈당증의 여러 원인을 배제한 후 환자가 사용하던 약물에 의한 저혈당증 발생 가능성을 의심하였다. 환자는 저혈당증 발생 10일 전에 topiramate를 투약 받기 시작하였고 topiramate는 기전은 알려져 있지 않으나 체중을 줄이고 인슐린 감수성을 증가시키며 혈당개선능력이 있다고 보고되고 있어[5,6] topiramate로 인한 저혈당증 발생의 가능성을 생각하여 투약을 중단하였다. 약물 중단 2일 후부터는 포도당 용액을 주입하지 않아도 혈당이 90~120 mg/dL로 유지되면서 더 이상 저혈당증을 보이지 않았다.

Topiramate 사용 후 저혈당이 발생한 증례보고는 국내외 모두에서 매우 드물다. Hong 등[4]은 당뇨병이 없는 38세 여자가 항비만제로 topiramate를 사용한 후 저혈당증이 발생한 예를 보고하였는데 이 증례는 topiramate로 인해 인슐린 자가면역 증후군이 생겼고 이로 인해 지속적인 저혈당증이 발생한 경우로 본 증례의 경우 항인슐린 항체의 발생으로 인한 것이 아니라 topiramate 자체의 작용으로 인한 저혈당증으로 차이가 있다.

Topiramate가 저혈당을 유발하는 기전은 아직 분명히 밝혀진 것이 없으나 Wilkes 등[5]의 연구에 의하면 topiramate가 인슐린 감수성을 증가시킬 수 있다고 보고하였다. Liang 등[8]은 topiramate가 체중이나 식사량을 줄이는 것과 관계

없이 혈당강하 효과가 있으며 또한 포도당 의존적인 인슐린 분비도 향상시키는 것으로 보고하였다. 또한 Roy Chengappa 등[12]은 비만과 제2형 당뇨병이 있으면서 양극성장애를 가진 환자에게 topiramate를 투여하면 기분의 안정성을 향상시키고 체중을 약 16~20.5% 줄이며 혈당을 의미 있게 낮출 수 있음을 보고하였다. 또한 비만인 제2형 당뇨병환자의 치료에 topiramate를 사용해 본 몇몇 연구에서는[13,14] 체중 감소와 체지방 감소에 의한 효과로 설명하였으나 이외에도 간이나 췌장에서의 인슐린에 대한 작용이 있을 가능성도 배제할 수 없어 더 많은 연구가 필요하다 하였다.

본 증례는 항경련제인 topiramate를 사용하던 환자에게서 지속적인 저혈당이 발생하여 저혈당증의 흔한 원인들을 배제한 후 topiramate에 의한 저혈당증을 의심하여 약물 중단 후 저혈당이 회복되었던 예이다. 본 증례와 같이 topiramate를 사용하면서 저혈당증이 발생하는 경우 다른 흔한 원인들이 배제되면 topiramate에 의한 저혈당증의 가능성을 고려해야 할 것이다.

요 약

Topiramate는 간질 치료에 사용되는 약물로 식욕억제, 체중감소, 중성지방을 낮추는 효과 등이 알려져 있으며 그 외에도 인슐린 감수성 증가, 포도당 자극에 의한 인슐린 분비능 향상으로 인한 혈당강하 작용이 알려져 있다. 저자들은 뇌경색에 동반된 경련 때문에 topiramate를 복용하던 환자에서 지속성 저혈당증이 유발된 예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Service FJ: Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:519-532, 1999
2. Choi TJ, Woo JT, Yang IM, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Choi YK: Frequency and clinical features of hypoglycemia. *J Korean Diabetes Assoc* 19:72-79, 1995
3. Cho MH, Kim DM, Kim CS, Park JS, Nam JY, Chang JH, Park J, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC: A case of severe prolonged hypoglycemia caused by combined ramipril and amiloride treatment in a nondiabetic woman. *J Korean Diabetes Assoc* 28:554-557, 2004
4. Hong JH, Lim EJ, Lee JM, Chang SA: A case of insulin autoimmune syndrome that developed after topiramate anti-obesity medication. *Korean J Med*

- 75:866-869, 2008
5. Wilkes JJ, Nelson E, Osborne M, Demarest KT, Olefsky JM: Topiramate is an insulin-sensitizing compound in vivo with direct effects on adipocytes in female ZDF rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288:E617-E624, 2005
6. Astrup A, Toubro S: Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. *Obes Res* 12:S167-S173, 2004
7. Glauser TA: Topiramate. *Epilepsia* 40:S71-S80, 1999
8. Liang Y, Chen X, Osborne M, DeCarlo SO, Jetton TL, Demarest K: Topiramate ameliorates hyperglycaemia and improves glucose-stimulated insulin release in ZDF rats and db/db mice. *Diabetes Obes Metab* 7:360-369, 2005
9. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Stern MP, Blair SN: Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation* 101:2047-2052, 2000
10. Lee KW: Hypoglycemia. *J Korean Soc Endocrinol* 8:231-240, 1993
11. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, Kwekkeboom DJ, Oberg K, Eriksson B, Wiedenmann B, Rindi G, O'Toole D, Ferone D; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society: Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 84:183-188, 2006
12. Roy Chengappa KN, Levine J, Rathore D, Parepally H, Atzert R: Long-term effects of topiramate on bipolar mood instability, weight change and glycemic control: a case-series. *Eur Psychiatry* 16:186-190, 2001
13. Stenlof K, Rossner S, Vercruysse F, Kumar A, Fitchet M, Sjostrom L; OBDM-003 Study Group: Topiramate in the treatment of obese subjects with drug-naive type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 9:360-368, 2007
14. Eliasson B, Gudbjornsdottir S, Cederholm J, Liang Y, Vercruysse F, Smith U: Weight loss and metabolic effects of topiramate in overweight and obese type 2 diabetic patients: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 31:1140-1147, 2007