

Paliperidone을 복용한 정신분열병 환자에서 발생한 당뇨병성 케톤산증 2예

가톨릭대학교 의과대학 내과학 교실¹, 내분비내과²

김현호¹, 양혜경^{1,2}, 함효주¹, 전호욱¹, 이준엽¹, 황세원¹, 장보현¹, 민기준¹, 이정민¹, 이승환^{1,2}

Two Cases of Diabetic Ketoacidosis Associated with Paliperidone Treatment in Schizophrenia

Hyun Ho Kim¹, Hae Kyung Yang^{1,2}, Hyoju Ham¹, Ho Wook Jeon¹, Joon Yub Lee¹, Sea Won Hwang¹, Bo Hyun Jang¹, Gi June Min¹, Jeong Min Lee¹, Seung-Hwan Lee^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²Division of Endocrinology and Metabolism, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

Atypical antipsychotics, which have better efficacy and fewer side effects compared to first-generation antipsychotics, are being used increasingly for the treatment of schizophrenia. However, adverse events such as weight gain, diabetes mellitus and abnormal lipid profile have been reported in patients treated with these agents. Diabetic ketoacidosis (DKA) is a rare side effect of atypical antipsychotics, but deserves attention due to its severity. Although various atypical antipsychotics have been reported as causing DKA, there have been no reports showing an association with DKA and paliperidone, which is a recently developed antipsychotic agent. Here, we report two cases of DKA in patients with paliperidone therapy. Both cases had no history of diabetes before use of paliperidone, and DKA was manifested within 2 years of starting paliperidone therapy. Like other atypical antipsychotics, use of paliperidone warrants monitoring for metabolic derangements including DKA. (J Korean Diabetes 2014;15:178-184)

Keywords: Diabetic ketoacidosis, Paliperidone, Schizophrenia

서론

2세대 항정신병 약제(비정형 항정신병 약제)는 1세대 항정신병 약제의 도파민 수용체 차단으로 인한 추체외로 증상과 지연성 운동장애를 줄이고 치료효과를 높이기 위해 1998년 도입되었다[1]. 그러나 clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine 등의 초기 비정형 항정신병 약제들은 체중 증가 또는 당뇨병 유발 효과가 있는 것으로 알려져 주의가 필요하게 되었다[1,2]. 최근 Guenette 등이 보고한 바에 따르면, 2011년 3월까지 비정형 항정신병 약제 사용 중 발생한 당뇨병성 케톤산증은 69예가 있었고 이 때 사용된 약제는

clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole 등이었다[3]. 국내에서도 clozapine, olanzapine, risperidone 사용과 관련된 5예의 증례가 보고된 바 있다[4-7]. Paliperidone은 risperidone의 주요 활성 대사물로 2006년부터 사용되기 시작한 비정형 항정신병 약제의 하나로[8], 저자들은 지금까지 당뇨병성 케톤산증을 일으킨 보고가 없었던 paliperidone을 투약 받은 환자에서 당뇨병성 케톤산증 발병 2예를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례 1

환자: 남자, 37세

주소: 졸리움

현병력: 14년전 정신분열병 진단받고 2년 전부터 paliperidone 3 mg을 하루 2회 경구 복용 중이던 환자로 내원 4일 전부터 다음, 다갈, 다뇨가 시작되었다. 내원 전일에는 식욕부진이 심하여 1차 의료기관에서 진료를 받았고 공복혈당 399 mg/dL, 당화혈색소 14.0% 확인되어 상급 의료기관 진료를 권유 받았다. 내원 당일 졸리움 반복되어 응급실로 내원하였다.

가족력: 특이사항 없었다.

과거력: 14년 전 정신분열병으로 약물 복용을 시작하였으나 불규칙적 복용을 반복하다가 자의로 약제를 복용하지 않았다. 이에 불안 증상 악화되어 입원치료 받고 13년 전부터 chlorpromazine 100 mg, valproic acid 300 mg, lorazepam 1 mg, benztropine 1 mg을 복용해 왔다. 2년 전부터 paliperidone 6 mg, benztropine 1 mg, buspirone 10 mg으로 약제를 변경하였고 6개월 전부터 지방간으로 ursodeoxycholic acid와 이상지혈증으로 rosuvastatin을 복용하기 시작하였다. 이외에 다른 약제의 투약력이나 한약 복용력은 없었다. 가장 최근 시행했던 공복혈당은 입원 6개월 전으로 109 mg/dL, 당시 체중은 92 kg이었고, paliperidone 복용 전 기록된 체중은 확인 할 수 없었다. 당뇨병이나 고혈압을 진단받은 적은 없었다.

사회력: 흡연력과 음주력은 없었다

신체검사 소견: 급성병색 소견을 보이며 외부 자극에 대한 반응과 지남력은 정상이었으나 졸리움이 있는 의식저하 상태였다. 내원 당시 혈압 144/65 mm Hg, 맥박 114회/분, 호흡수 28회/분, 체온 36.1℃이었고 신장 171 cm, 체중 84 kg, 체질량지수는 28.7 kg/m²으로 6개월 전과 비교하여 8 kg의 체중 감소가 있었다. 양측 동공 크기와 모양은 정상이었고 양안의 대광반사도 정상이었다. 흉부 청진에서 심장 박동은 빠르고 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 양측 호흡음에서 특이 소견 없었고, 복부 신체진찰에서도 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 24,340/mm³(호중구 86.3%), 혈색소 16.8 g/dL, 헤마토크리트 46.7%, 혈소판 244,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서 공복혈당이 793 mg/dL로 상승되어 있었고 혈액요소질소 42.8 mg/dL, 크레아티닌 2.14 mg/dL로 상승되어 있었다. 나트륨 125 mEq/L, 칼륨 6.1 mEq/L, 염소 87 mEq/L, 총단백 7.2 g/dL, 아스파르테이트 아미노전달효소(AST) 19 IU/L, 알라닌아미노전달효소

(ALT) 39 IU/L, 총 빌리루빈 0.64 mg/dL, 칼슘 8.5 mg/dL, 인 6.9 mg/dL, 요산 16.8 mg/dL, 알칼리인 산분해효소 60 IU/L이었고, 케톤체(3+), 혈청 삼투압은 331 mOsm/kg이었다. 아밀라아제 311 IU/L (참고치: 48~176), 리파제 351.6 U/L (참고치: 7.0~50.0)로 상승되어 있었고 크레아티닌산화성효소 643 IU/L (참고치: 26~200), 락트산탈수소효소 544 IU/L (참고치: 250~450), 당화혈색소는 12.2%이었다. 소변 검사에서 포도당(3+ 이상), 케톤체(3+ 이상)이었다. 동맥혈 가스 검사는 pH 7.050, pCO₂ 10 mm Hg, pO₂ 141 mmHg, HCO₃⁻ 10 mmol/L, SaO₂ 98.3%, lactic acid 2.5 mmol/L (참고치: 0.5~1.6)로 대사성산증 소견을 보였고, 계산된 음이온 간격은 28로 증가되어 있었다.

심전도 소견: 동율동이었고 ST 분절 변화나 부정맥 소견 없었다.

방사선 소견: 흉부 X-선 검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 갑작스런 당뇨병성 케톤산증 발병과 아밀라아제, 리파제 상승으로 췌장염의 감별을 위해 복부 컴퓨터 단층 촬영을 하였으나 전반적인 췌장의 크기 증가, 췌관의 확장, 췌관석과 같은 췌장염을 의심할 만한 소견은 없었고 지방 변성과 다발성 담석 소견이 관찰되었다.

치료 및 경과: 내원 후 기존 투약하던 모든 약제는 중단하였고 적극적인 수액 치료와 함께 정맥을 통한 인슐린 투여 및 전해질 교정을 시작하여 이후 소변량은 100 cc/hr 이상 유지되었다. 내원 2병일에 활력징후는 안정화되었고 의식이 명료해졌다. 공복혈당은 219 mg/dL로 감소하였고, 혈청 생화학 검사에서 크레아티닌 1.20 mg/dL, 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L, 염소 106 mEq/L, 혈청 삼투압은 309 mOsm/kg이었다. 5병일에 측정된 C-peptide는 공복과 식후 2시간 측정에서 각각 1.19, 2.04 ng/mL이었고, anti-islet cell antibody, insulin antibody (6.20%), glutamic acid decarboxylase antibody (0.22 U/mL)는 모두 음성이었다. 인슐린 투여로 혈당 조절 상태 호전되어 내원 9병일에 아침 식전 lantus 40단위, 매 식전 humalog 10단위 피하주사와 metformin 850 mg 하루 2회 유지하여 퇴원하였고, 이후 외래에서 인슐린 모두 중단하고 경구 혈당강하제로 투약 변경하여 metformin 850 mg 2회, linagliptin 5 mg 1회, gliclazide 30 mg 2회 경구 복용 중이다. 퇴원 3개월 후에 시행한 혈청 생화학 검사에서 공복혈당 82 mg/dL, 식후 2시간 혈당 131 mg/dL, 당화혈색소 5.0%로 안정적인 혈당 관리가 이루어지고 있다. 항정신병 약제는 입원 기간 중 투약 중단 유지하였고 퇴원 후 정신과 외래에서 불안과 불면증

상의 재발로 paliperidone 하루 총 6 mg 경구 복용을 다시 시작하였다. 현재 정신분열병 증상은 적절히 조절되고 있으나, 추적 관찰 중에 혈당 상태 악화되거나 당뇨병성 케톤산증 재 발현 등의 부작용 확인 시 약제 변경 또는 감량을 고려할 계획이다(Table 1).

증 례 2

환 자: 여자, 29세

주 소: 어지러움

현병력: 5년전 정신분열병 진단받고 3개월 전부터 paliperidone 100 mg을 주 1회 근육내 투약 받던 중이던 환자로 내원 2주 전부터 다음, 다갈, 당뇨 증상이 있었다. 내원 4~5일 전부터 식욕부진이 발생하였고, 내원 당일 기력저하와 함께 어지러움 동반되어 응급실 내원하였다.

가족력: 삼촌이 알코올 의존이 있었다.

과거력: 정신분열병으로 5년 전부터 aripiprazole 20 mg, benztropine 1 mg, lorazepam 1 mg, 복용하였으나 경구약제 복용에 환자 순응도가 낮고 행동 조절되지 않아서 3개월 전부터 경구약제 모두 중단하고 paliperidone 100 mg 주 1회 근육 내 투약으로 변경하였다. 이외에 다른 약제의 투약력이나 한약 복용력은 없었다. 내원 3개월 전 지방간 진단 받았으나 관련 약제 복용력은 없었고, 2010년 난소 낭종으로 난소 절제술을 받은 과거력이 있었다. 3개월 전 공복혈당은 100 mg/dL, 당화혈색소 5.9%이었으며, paliperidone 복용 시작 당시 체중 99.5 kg에서 입원 1주일 전 102 kg으로 2.5 kg의 체중 증가가 있었다. 당뇨병이나 고혈압을 진

단 받은 적은 없었다.

사회력: 흡연력과 음주력은 없었다.

신체검사 소견: 급성병색 소견을 보이며 의식은 명료하였다. 내원 당시 혈압 127/79 mm Hg, 맥박 118회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.5℃이었고, 신장 161 cm, 체중 97 kg, 체질량지수 37.4 kg/m²으로 1주일 전과 비교하여 5 kg의 체중 감소가 있었다. 양측 동공 크기와 모양은 정상이었고 양안의 대광반사도 정상이었다. 흉부 청진에서 심장 박동은 빠르고 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 양측 호흡음에서 특이 소견 없었고, 복부 신체진찰에서도 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 11,180/mm³ (호중구 80.9%), 혈색소 15.4 g/dL, 헤마토크리트 48.1%, 혈소판 352,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서 공복혈당이 1,072 mg/dL로 상승되어 있었고 혈액요소질소 32.3 mg/dL, 크레아티닌 2.03 mg/dL으로 상승되어 있었다. 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 5.2 mEq/L, 염소 91 mEq/L, 총단백 9.2 g/dL, AST 41 IU/L, ALT 114 IU/L, 총 빌리루빈 0.39 mg/dL, 칼슘 10.3 mg/dL, 인 6.7 mg/dL, 요산 11.9 mg/dL, 알칼리인산분해효소 101 IU/L이었고, 케톤체(3+), 혈청 삼투압은 390 mOsm/kg이었다. 아밀라아제 69 IU/L (참고치: 48~176), 크레아티닌인산활성효소 103 IU/L (참고치: 26~200), 락트산탈수소효소 570 IU/L (참고치: 250~450), 당화혈색소는 13.3%이었다. 소변 검사에서 포도당(3+ 이상), 케톤체(2+)이었다. 동맥혈가스 검사는 pH 7.193, pCO₂ 20.7 mm Hg, pO₂ 112 mmHg, HCO₃⁻ 10 mmol/L, SaO₂ 97.6%, lactic acid 2.2 mmol/L (참고치: 0.5~1.6)로 대사성 산증

Table 1. Clinical flow chart (Case 1.):

Weight, Blood glucose, HbA1C, Insulin, Oral hypoglycemic agent, Antipsychotics

	6 months before	Admission	Discharge	After 1 week	After 1 month	After 3 months	After 5 months
Weight (Kg)	92	84			83		76
Fasting blood glucose (mg/dL)	109	793	90	< 100	< 100	82	87
2-hour Postprandial blood glucose (mg/dL)			120	< 120	< 120	131	< 120
HbA1C (%)		12.2				5.0	5.2
Insulin	No diabetes history	Admission: Continuous insulin infusion Discharge: Lantus 40 U once daily Humalog 10 U before a meals Metformin 850 mg twice daily			Lantus 36 U once daily Linagliptin 5 mg once daily Metformin 850 mg twice daily		Linagliptin 5 mg once daily Metformin 850 mg twice daily Gliclazide 30 mg twice daily
Oral hypoglycemic agent							
Antipsychotics	For 2 years, Paliperidone 6 mg/day, orally		Paliperidone Stopped			Paliperidone 6 mg/day, orally re-started	

소견을 보였고, 계산된 음이온 간격은 35 이상으로 증가되어 있었다.

심전도 소견: 동율동이었고 ST 분절 변화나 부정맥 소견 없었다.

방사선 소견: 흉부 X-선 검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 어지러움증에 대한 원인 질환 감별을 위해 촬영한 뇌 단층촬영 사진에서는 특이 소견은 없었다.

치료 및 경과: 내원 후 기존 투약하던 모든 약제는 중단하였고 적극적인 수액공급과 함께 정맥을 통한 인슐린 투여 및 전해질 교정을 시작하여 소변량은 50~100 cc/hr로 유지되었다. 내원 2병일에 공복혈당이 233 mg/dL로 감소하여 지속적 인슐린 정맥 투여 중단하고 다회 인슐린 요법으로 변경하였고, 혈청 생화학 검사에서 크레아티닌 1.14 mg/dL, 나트륨 144 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L, 염소 118 mEq/L 혈청 삼투압은 329 mOsm/kg이었다. 5병일에 측정한 C-peptide는 공복과 식후 2시간 측정에서 각각 1.15, 1.29 ng/mL이었고, anti-islet cell antibody, insulin antibody (4.77%), glutamic acid decarboxylase antibody (0.01 U/mL)는 모두 음성 이었다. 내원 11병일에 혈당 조절 양호하여 lantus 아침 식전 46단위, humalog 아침 식전 24단위, 점심 식전 24단위, 저녁 식전 14단위

피하주사와 metformin 500 mg 하루 2회 유지하여 퇴원하였다. 항정신병 약제는 입원 기간 중 투약 중단 유지하였고 퇴원 후 정신과 외래에서 경과에 따라 재 투약 여부를 결정하기로 하였다. 퇴원 후 정신분열병 증상의 재발이 있으며 경구 약제에 대한 낮은 순응도를 고려하여 입원 직전까지 증상조절이 잘 되었던 paliperidone을 혈당을 관찰하며 투약하기로 하였고 주 1회 75 mg 근주로 감량하여 다시 시작하였다. 현재까지 항정신병 약제는 용량과 약제 변경 없이 유지하고 있으며, 정신분열병 관련 증상은 적절히 조절되고 있다. 퇴원 2개월 후 lantus 아침 식전 52단위, humalog 매 식전 8단위로 감량한 상태에서 시행한 혈청 생화학 검사 결과 공복혈당 134 mg/dL, 식후 2시간 혈당 120 mg/dL 미만으로 식이조절과 체중 감량 격려하며 경과에 따라 지속적인 인슐린 감량을 고려하였다. 그러나 환자는 이후 인슐린 투약을 하지 않았고 경구 혈당강하제도 복용하지 않았으며, 생활 습관 변경 역시 이루어지지 않아 퇴원 5개월 후 시행한 혈청 생화학 검사에서 공복혈당 367 mg/dL, 식후 2시간 혈당 500 mg/dL 이상, 당화혈색소 11.4%로 일시적으로 호전되었던 혈당이 다시 악화된 소견을 보였다. 이후에는 3주 간격으로 추적 관찰하며, lantus 아침 식전 70 단위, humalog 매 식전 12 단위

Table 2. Clinical flow chart (Case 2.)

: Weight, Blood glucose, HbA1C, Insulin, Oral hypoglycemic agent, Antipsychotics

	3 months before	1 week before	Admission	Discharge	After 1 week	After 2 months	After 5 months	After 5 months + 2 weeks	After 8 months (re-Admission)	After 8 months + 1 week
Weight (Kg)	99.5	102	97	97.8	96	83	Not Tested	Not Tested	97	Not Tested
Fasting blood glucose (mg/dL)	100	Not Tested	1072	130	145	134	367	250	221	171
2-hour postprandial blood glucose (mg/dL)	Not Tested	Not Tested		120	< 120	< 120	131	300	323	169
HbA1c (%)	5.9		13.3			6.8	11.4		12.0	
Insulin	No diabetes history		Admission: Continuous insulin infusion Discharge: Lantus 46U, once daily Humalog 14-24 U, before meals Metformin 500 mg, twice daily		Lantus 54 U, once daily Humalog 8 U, before meals Metformin 500 mg, twice daily → Poor compliance		Lantus 70 U, once daily Humalog 12 U, before meals Pioglitazone 15 mg, once daily → Poor compliance		Lantus 40 U, once daily Humalog 20-26 U before meals Metformin 500 mg, once daily	
Oral hypoglycemic agent										
Antipsychotics	For 3 months Paliperidone 100 mg, intramuscular injection		Paliperidone Stopped				Paliperidone 75 mg intramuscular injection			

까지 증강하였으나 자가 측정한 공복혈당 250 mg/dL, 식후 2시간 혈당 300 mg/dL 정도로 혈당 조절되지 않아 8개월 만에 다시 입원하여 치료를 받았다. 식이 조절에 대한 교육 후 혈당이 안정되는 양상 보였으며 lantus 아침 식전 40 단위, humalog 매 식전 20~26 단위 피하주사와 metformin 500 mg 하루 2회 유지하여 퇴원하였다. 이 때 다시 측정했던 C-peptide는 공복과 식후 2시간 측정에서 각각 2.38, 2.80 ng/mL이었다(Table 2).

고 찰

정신분열병에서 항정신병 약제는 주요 치료제로 사용되고 있고 크게 1세대 항정신병 약제와 2세대 항정신병 약제로 구분할 수 있다. 1세대 항정신병 약제는 dopamine D₂ 수용체에 길항작용으로 망상, 환각, 와해된 언어나 행동과 같은 양성증상에 효과를 보인다. 반면에 2세대 항정신병 약제(비정형 항정신병 약제)의 경우, dopamine D₂ 수용체와 serotonin 5-HT_{2A} 수용체 둘 모두에 길항작용을 하여 양성증상에 효과를 보이면서 동시에 정서적 둔마, 무감동, 의욕저하와 같은 음성증상에도 치료적 효과를 보인다. 그리고 비정형 항정신병 약제의 5-HT_{2A} 수용체에 대한 높은 결합력은 1세대 항정신병 약제 사용에서 문제되었던 추체외로 증상과 지연성 운동장애 같은 부작용들을 줄여주었다. 하지만 비정형 항정신병 약제는 체중 증가와 이상지혈증, 고프로락틴혈증, 당뇨병과 같은 부작용이 일어날 수 있음이 알려져 약제 사용에 주의를 기울이도록 권고되고 있다[1,8,9]. 이러한 부작용들은 약제의 복용에 따른 비만도의 증가와 관련이 있다고 생각되어 왔다[1,2]. 비정형 항정신병 약제 복용에 따른 식욕증가와 체중증가는 인슐린 저항성을 증가시키고 내당능 저하를 일으켜 혈당 증가와 췌장 베타세포에서의 인슐린분비 저하를 유발하게 된다. 이는 비정형 항정신병 약제 복용 시에 공복혈당 증가와 당뇨병 그리고 당뇨병성 케톤산증이 나타나는 기전으로 생각되어졌다[10]. 하지만 최근 연구는 이런 체중증가뿐만 아니라 비정형 항정신병 약제들의 수용체에 대한 길항작용이 대사 이상 발현에 영향을 준다고 보고하고 있다[2,11]. Nasrallah는 비정형 항정신병 약제의 serotonin H₁ 수용체에 대한 결합력은 체중 증가와 밀접한 관계가 있고, serotonin H₁, muscarinic M₃ 그리고 serotonin 5-HT_{2C} 수용체에 대한 결합력은 혈당조절 그리고 당뇨병 발병 위험과 관련이 있다고 보고하였다[11]. 또한 dopamine D₂ 수용체에 대한 길항작용은 인슐린 분비를 증가시켜 비축된 인슐린을 고갈시키면서 한편으로는 췌장 베타세포에 인

슐린 분비를 억제시키는 D₂ 유사수용체 발현을 증가시켜 결국 혈당 변화에 따른 인슐린 분비를 억제하여 당뇨병 발생 위험을 높일 수 있다[12].

Paliperidone은 9-hydroxyrisperidone으로 비정형 항정신병 약제의 하나인 risperidone의 주요 활성 대사물이다. Risperidone의 부작용은 줄이고 치료적 효과는 높이기 위해 개발되었으며 2006년 정신분열병의 치료 약제로 미국 FDA의 승인을 받았다[8]. 경구 서방형 제제가 먼저 개발되었고 비정형 항정신병 약제의 장기 복용이 필요한 정신분열병에서 환자의 순응도를 높이기 위해 1주일 또는 1개월에 1회 근육내 주사로 투여가 가능한 약제가 개발되어 사용되고 있다. 투약 경로에 따른 치료효과와 부작용의 차이는 없다고 알려져 있다[13]. 비정형 항정신병약제와 체중증가, 당뇨병 발병과 같은 대사 이상 사이의 관련성에 대한 기존 연구와 사례 보고에서 paliperidone은 비교적 최근 개발된 약제로 연구와 보고가 많지는 않다. 6주의 짧은 추적 기간 동안의 paliperidone 서방형 제제의 안전성 연구에서는 위약과 비교하였을 때 paliperidone 투약 후 공복혈당, 중성지방, 콜레스테롤 수치의 유의한 변동은 없었다[9]. 체중 증가는 paliperidone 6 mg/day, 12 mg/day, 위약 복용군에서 각각 7%, 18%, 6%로 확인되어 paliperidone 복용 용량과 관련이 있을 것으로 추정되었고, 이때 관찰된 체중 증가의 정도는 1~2 kg으로 보고되었다[9]. 이어진 공개연장 연구에서는 507명이 52주의 paliperidone 장기 복용을 마쳤고 공개연장 연구 시작 시기와 52주 후를 비교하였을 때 1.1 kg의 유의한 체중 증가는 있었지만, 공복혈당, 중성지방, 콜레스테롤 수치의 유의한 변동은 관찰되지 않았다[14]. 최근에는 paliperidone을 복용한 환자군에서 체질량 지수에 따른 대사이상의 발생 빈도를 조사한 연구가 있었고 체질량 지수가 높은 환자군에서 대사이상의 발생 빈도가 의미 있게 높다고 보고되었다[15].

비정형 항정신병 약제의 복용으로 유발된 당뇨병성 케톤산증은 드문 부작용으로, 지금까지 paliperidone 복용과 관련된 당뇨병성 케톤산증의 발병의 예는 보고가 없었다. Paliperidone 이외의 다른 비정형 항정신병 약제의 경우, 국내에서는 clozapine 1예, olanzapine 2예, risperidone 2예로 총 5예의 보고가 있었다[4-7]. 국외에서는 2013년 Guenette 등이 2011년 3월까지 보고된 증례들을 분석한 결과, aripiprazole 6예, clozapine 18예, olanzapine 29예, quetiapine 7예, risperidone 9예 등 다양한 약제에 의해 당뇨병성 케톤산증이 유발될 수 있는 것으로 보고하였다[3]. 이 중에서 50명의 환자가 당뇨병성 케톤산증의 급성기 치료 이후 추적관찰이 이루어졌고, 각 증례 별 추적관찰 기간

은 명시되어있지 않았지만, 더 이상 치료가 필요 없는 환자군이 36%, 생활습관 교정으로 지속적인 당뇨 조절이 필요한 환자군이 14%, 그리고 경구 혈당강하제 또는 인슐린 투약이 혈당 조절을 위해 지속적으로 필요한 환자군이 50% 이었다[3]. 추적 관찰된 환자 중에서 9명은 기존 복용하던 비정형 항정신병 약제 복용을 지속하였고 그 중 여섯 명은 혈당 조절을 위한 인슐린 또는 경구 혈당강하제 사용을 지속하였으며, 3명은 인슐린과 경구 혈당강하제 모두 사용을 중단하였다[3]. 증례1의 경우, 현재 paliperidone 복용을 입원 전과 동일하게 유지하고 있으나, 인슐린을 중단하고 경구 혈당강하제로 적절한 혈당 조절이 이루어지고 있어 모든 약제의 중단 가능성에 대해 지속적인 추적 관찰이 필요하겠다.

Paliperidone을 사용했던 본 증례들은 다른 비정형 항정신병 약제 복용 후 당뇨병성 케톤산증이 발생한 경우와 비교해 발병 연령과 발병 시까지의 약물 복용 기간이 유사하였다. Guenette 등의 보고에 따르면, 비정형 항정신병 약제를 복용한 사람들 중에서 당뇨병성 케톤산증의 발병 평균 연령은 37.5세로 20~39세(30~39세가 70%, 20~29세가 20%)가 대다수를 차지하였고 당뇨병성 케톤산증 발병 시까지 비정형 항정신병 약제의 평균 복용 기간은 9개월이었다(4일~4년)[3]. 본 증례들은 발병 당시 나이가 37세, 29세였고 paliperidone의 투약 기간은 증례1은 2년, 증례2는 3개월이었다.

본 증례들에서 당뇨병성 케톤산증의 발현은 당뇨병 관련 자가항체들의 음성 결과와 낮지만 유의한 C-peptide 분비능, 그리고 증례1환자에서 퇴원 후 인슐린을 중단하고 경구 혈당 강하제로만 적절한 혈당 조절이 이루어지고 있음을 고려할 때, 제1형 당뇨병의 발병이 그 원인으로 생각되지는 않는다. 두 증례 모두 비만과 공복혈당 장애가 있었지만, 당뇨병 발병의 최초 양상이 당뇨병성 케톤산증으로 나타났다는 것을 고려할 때, 전형적인 제2형 당뇨병의 발병을 당뇨병성 케톤산증의 발현 원인으로 생각하기에도 타당하지 않다. 따라서 당뇨병 첫 진단 시에 당뇨병성 케톤산증으로 발현하였지만 제1형 당뇨병의 임상적 특징과 부합되지 않는 경우에 분류되는 Ketosis-prone diabetes mellitus (KPD) 증후군을 고려한다면, 두 증례 모두 당뇨병 관련 자가항체는 음성이면서 췌장 베타 세포의 인슐린 분비능이 남아있는 A-β+ KPD로 분류해 볼 수 있겠다[16]. Balasubramanyam 등이 보고한 바에 따르면 A-β+ KPD는 비만, 진단 시 평균 나이 39세, 당뇨병성 케톤산증으로부터 회복 후 6개월 이내 인슐린을 중단한 경우는 51%, 그리고 당뇨병 가족력이 있는 경우는 88%로 보고되었다[16]. 이는 가족력을 제외하고는 두 증례의 임상 양상과 유사한 것으로 생각된다. 하지만

2013년 Liu 등은 KPD와 Ketosis-onset diabetes를 구분하기 위한 연구를 하였고, Ketosis-onset diabetes가 KPD에 비하여 유의하게 진단 당시 더 젊은 나이, 더 높은 당화혈색소와 공복혈당 수치를 보여 두 그룹은 임상적으로 구분할 수 있는 다른 군이라고 주장하였다[17]. 이와 같은 연구결과들을 바탕으로, 본 증례는 KPD 증후군을 배제할 수 없지만, paliperidone의 복용력과 다른 비정형 항정신병 약제에서 발생한 당뇨병성 케톤산증과 유사한 임상경과, 그리고 젊은 나이, 높은 당화혈색소 수치 등을 고려하면, paliperidone에 의한 당뇨병성 케톤산증의 발현으로 분석하는 것이 타당하겠다. 다만, 정신분열병의 경우 증상 조절을 위해 치료 약제의 중단이 어렵고 장기간 복용해야 하는 점이 있어 당뇨병 발생의 2차적 원인 감별을 위해 비정형 항정신병 약제의 투약 중단이 어려울 수 있다. 두 번째 증례 환자의 경우도 과거 정신분열병의 증상 조절과 치료 순응도 문제로 결국 paliperidone을 다시 선택하였고, 이후 당뇨병 치료에 대한 낮은 순응도로 인하여 혈당이 다시 악화되었다. 이 과정에 paliperidone 투여가 영향을 미쳤는지에 대해서는 추후 약제 조절을 통해 확인해야 할 것으로 생각된다.

비정형 항정신병 약제를 복용하는 환자들에서 체중증가, 지질 이상 발생과 그에 따른 당뇨 발병의 위험도가 증가할 수 있음이 알려져 있으나, 대사적 이상에 따른 입마름, 식욕저하, 체중변화와 같은 증상들이 비정형 항정신병 약제를 복용함에 따른 부작용과 유사한 경우가 많아 실제 임상에서 구분하기가 쉽지 않다. 그러므로 비정형 항정신병 약제를 복용하는 환자들은 주기적인 관찰과 검사가 필요하다. 2004년 발표된 미국당뇨병학회와 정신병학회의 권고안에서는 비정형 항정신병 약제 복용 전에 환자의 과거력, 가족력, 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 공복혈당과 지질이상 여부를 확인하도록 권고하고 있다. 복용 후 4, 8, 12주와 그 이후에는 정기 외래 방문 시 체중을 추적관찰 하도록 하고, 복용 후 12주에 혈압, 공복혈당과 지질이상 여부를 확인하며, 그 이후 혈압과 공복혈당은 매년, 지질이상 여부는 5년마다 추적 관찰하도록 권고하고 있다[18]. 그리고 최근 보고들은 앞의 권고안에 추가로 항정신병 약제 복용 12주 이후부터 1년 이내에는 분기별로 체중, 공복혈당, 지질이상 여부를 확인하도록 권고하고 있다[19,20]. 비정형 항정신병 약제와 관련된 대사이상의 보고들과 미국당뇨병학회의 권고안에서 다루었던 약물들은 clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone이었고 비교적 최근 개발된 paliperidone에 관한 언급은 없었다. 하지만 paliperidone 역시 비정형 항정신병 약제의 하나로

본 증례들에서 볼 수 있듯이 대사이상을 유발할 가능성이 있으므로 약제 복용 시작 시와 복용 후 체중, 공복혈당, 지질상태에 대한 정기적인 추적관찰이 필요하겠다.

요 약

정신분열병 치료에서 1세대 항정신병 약제와 비교하여 치료효과와 부작용이 개선된 비정형 항정신병 약제의 사용은 증가하고 있다. 하지만 비정형 항정신병 약제를 사용한 환자들에서 체중증가, 당뇨병, 지질이상과 같은 부작용이 보고됨에 따라 이에 대한 주의가 필요하게 되었다. 저자들은 최근 개발된 비정형 항정신병 약제 중의 하나인 paliperidone을 투약받은 정신분열병 환자들 중에서 당뇨병성 케톤산증이 발생한 2예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다. 다른 비정형 항정신병 약제들과 마찬가지로 paliperidone 역시 체중, 공복혈당, 지질 상태를 정기적으로 확인하고 당뇨병 위험요인과 건강한 생활습관에 대한 추적관찰과 환자 교육이 필요하겠다.

참고문헌

- Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003;349:1738-49.
- Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19 Suppl 1:1-93.
- Guenette MD, Hahn M, Cohn TA, Teo C, Remington GJ. Atypical antipsychotics and diabetic ketoacidosis: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;226:1-12.
- Two cases of diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics. *J Korean Diabetes Assoc* 2005;29:566-70.
- Lee IJ, Kim HS, Kang JG, Kim CS, Ihm SH, Yoo HJ, Lee SJ. A case of diabetic ketoacidosis associated with long-term risperidone use. *Korean J Med* 2009;77:S1212-6.
- Kim SH, Woo J. A case of diabetic ketoacidosis by olanzapine. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2007;46:262-6.
- Jeon YJ, Lee SH, Jang SN, Kim JH, Hong SH, Cho JH, Kwon HS, Yoon KH, Cha BY, Son HY. Diabetic ketoacidosis in a patient with long-term clozapine therapy. *J Korean Endocr Soc* 2007;22:376-80.
- Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Pae CU, Fleischhacker WW. Paliperidone: a review of clinical trial data and clinical implications. *Clin Drug Investig* 2012;32:497-512.
- Rodríguez-Martínez A, Quilo CG. Paliperidone extended-release: safety and tolerability from a metabolic profile perspective. *Clin Drug Investig* 2013;33:867-76.
- Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:504-14.
- Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008;13:27-35.
- Hahn M, Chintoh A, Giacca A, Xu L, Lam L, Mann S, Fletcher P, Guenette M, Cohn T, Wolever T, Arenovich T, Remington G. Atypical antipsychotics and effects of muscarinic, serotonergic, dopaminergic and histaminergic receptor binding on insulin secretion in vivo: an animal model. *Schizophr Res* 2011;131:90-5.
- Markowitz M, Fu DJ, Levitan B, Gopal S, Turkoz I, Alphas L. Long-acting injectable paliperidone palmitate versus oral paliperidone extended release: a comparative analysis from two placebo-controlled relapse prevention studies. *Ann Gen Psychiatry* 2013;12:22.
- Emsley R, Berwaerts J, Eerdekens M, Kramer M, Lane R, Lim P, Hough D, Palumbo J. Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 52-week open-label studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:343-56.
- Sliwa JK, Fu DJ, Bossie CA, Turkoz I, Alphas L. Body mass index and metabolic parameters in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone palmitate. *BMC Psychiatry* 2014;14:52.
- Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:292-302.
- Liu B, Yu C, Li Q, Li L. Ketosis-onset diabetes and ketosis-prone diabetes: same or not? *Int J Endocrinol* 2013;2013:821403.
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.
- Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WV, Pandurangi AK. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010;10:209-16.
- Hasnain M, Vieweg WV, Fredrickson SK, Beatty-Brooks M, Fernandez A, Pandurangi AK. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. *Prim Care Diabetes* 2009;3:5-15.