

# Dapsone 사용 후 급성췌장염을 동반한 당뇨병성 케톤산증 1예

서정범<sup>1</sup>, 신광희<sup>2</sup>, 김민지<sup>1</sup>, 박지은<sup>1</sup>, 박근규<sup>1</sup>, 김정국<sup>1</sup>, 이인규<sup>1</sup>, 김성우<sup>3</sup>

경북대학교 의과대학 경북대학교병원 내과학교실<sup>1</sup>, 경북대학교 약학대학 약학연구소<sup>2</sup>, 차의과학대학교 구미차병원 내분비내과<sup>3</sup>

## A Case of Diabetic Ketoacidosis Caused by Dapsone-Induced Acute Pancreatitis

Jung Bum Seo<sup>1</sup>, Kwang-Hee Shin<sup>2</sup>, Min-Ji Kim<sup>1</sup>, Ji-Eun Park<sup>1</sup>, Keun-Kyu Park<sup>1</sup>, Jung-Guk Kim<sup>1</sup>, In-Kyu Lee<sup>1</sup>, Sung Woo Kim<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, Kyungpook National University School of Medicine,

<sup>2</sup>Research Institute of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Kyungpook National University, Daegu,

<sup>3</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Cha Gumi Medical Center, CHA University, Gumi, Korea

### Abstract

Drug-induced pancreatitis accounts for 0.1~2.0% of all pancreatitis cases. Generally, the mechanism of drug-induced pancreatitis is an immune reaction, accumulation of toxic material, and/or ischemia. However, how dapsone causes pancreatitis remains unclear. A 61-year-old man presented with a 2-week history of epigastric discomfort. He had taken dapsone for 2 months to treat psoriasis. Laboratory findings showed high blood glucose levels and metabolic acidosis; however, hemoglobin A1c was low. Serum amylase and lipase levels were elevated to 125/4,479 U/L. Abdominal computed tomography was indicative of pancreatitis. There was no causative history of pancreatitis and no other medication history except dapsone. Thus, we reached a diagnosis of diabetic ketoacidosis (DKA) followed by dapsone-induced pancreatitis. The patient fasted and was treated with insulin administration and fluid hydration in accordance with treatment guidelines. After treatment, amylase and lipase decreased and symptoms subsided, but insulin injection was required to control blood glucose levels. Drug-induced pancreatitis is a very rare adverse effect of dapsone. Only four cases of pancreatitis related to dapsone could be found in a PubMed search. Moreover, diabetes caused by dapsone-

Corresponding author: Sung Woo Kim

Department of Internal Medicine, Cha Gumi Medical Center, CHA University, 12 Sinsi-ro 10-gil, Gumi 39295, Korea, E-mail: sungwoocap@naver.com

Received: Feb. 23, 2016; Revised: Mar. 11, 2016; Accepted: Apr. 14, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

induced pancreatitis has not been reported previously. Here, we report a case of DKA caused by dapsone-induced acute pancreatitis.

**Keywords:** Dapsone, Diabetes, Pancreatitis

## 서론

Dapsone은 전통적으로 건선, 한센병, 포진성 피부염 등의 질환에 주로 사용되고 있으며, 수포성의 전신 홍반 루푸스, 아프타성 궤양, 피부 혈관염 등의 피부질환 및 후천성 면역결핍 증후군 환자의 Pneumocystis 폐렴, 말라리아, 톡소플라스마증 등의 감염성 질환과 같은 다양한 질환들에서도 사용되고 있다[1]. Dapsone의 부작용은 다양하게 보고되어 있는데, 대표적으로는 'dapsone syndrome'이라 불리는 과민성 증후군이 가장 치명적인 부작용이며[2], 이외에도 혈액학적 부작용(망상적혈구의 증가, 용혈, 메트헤모글로빈혈증), 심혈관계 부작용(빈맥), 소화기 질환(간염) 등이 있다[3].

약물 유발 췌장염은 dapsone의 아주 드문 부작용으로 알려져 있으며, 몇몇 증례들이 보고되어 있으나 현재까지 알려진 증례의 수는 많지 않다[4]. 전 세계적으로 dapsone에 의한 췌장염의 발생 증례에 대한 보고 수는 2014년 12월까지 단 4예만이 보고되어 있으며(PubMed search using the key terms dapsone and pancreatitis) [4-7], 국내의 증례 보고는 아직 없는 상태이다. 뿐만 아니라 dapsone 치료 중 발생한 췌장염 환자에서 새롭게 당뇨병이 발병한 증례는 세계적으로도 보고된 바가 없다. 저자들은 당뇨병 병력이 없던 남성에서 dapsone 복용 후 발생한 급성췌장염에 의한 당뇨병 케톤산증 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

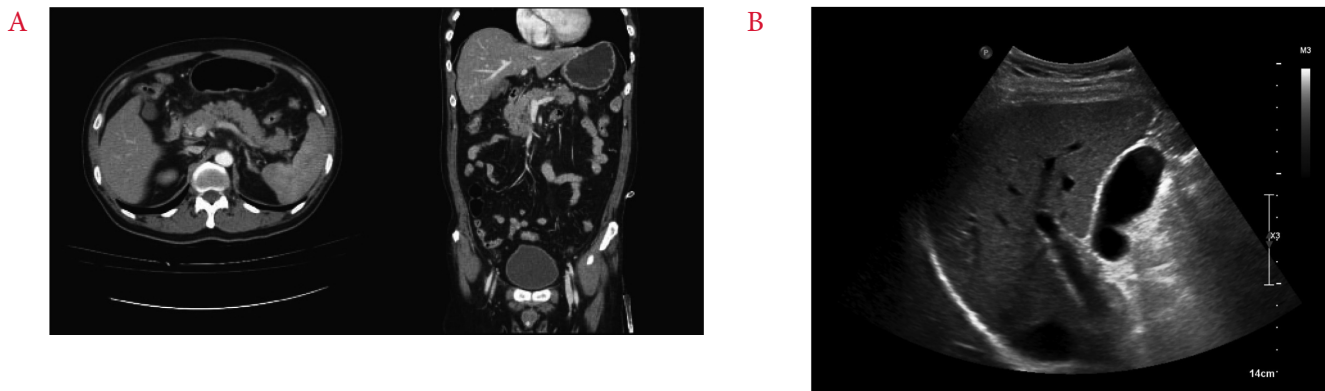
61세 남자가 3일간의 구토로 내원하였다. 환자는 양측 손

발의 과각화성, 박탈성 판 소견으로 개인의원에서 건선으로 진단받고 2개월간 dapsone (100 mg/day)을 복용하였으며 내원 2주 전부터는 상복부 불편감이 있었다고 한다. 병력 청취상 건선 외에는 다른 특이 병력이 없었으며 매년 시행한 직장 건강 검진상으로도 특별한 이상 소견이 없었다. 신체활력 징후는 혈압은 148/88 mm Hg, 맥박 111회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.4°C였으며, 키 170 cm, 몸무게 66.2 kg이었다. 의식은 명료하고 복부진찰상 압통은 없었다. 일 년에 한두 번, 소주 한두 잔 정도의 음주력, 40갑년의 흡연력이 있었으며 최근 다른 약제를 복용한 과거력은 없었다.

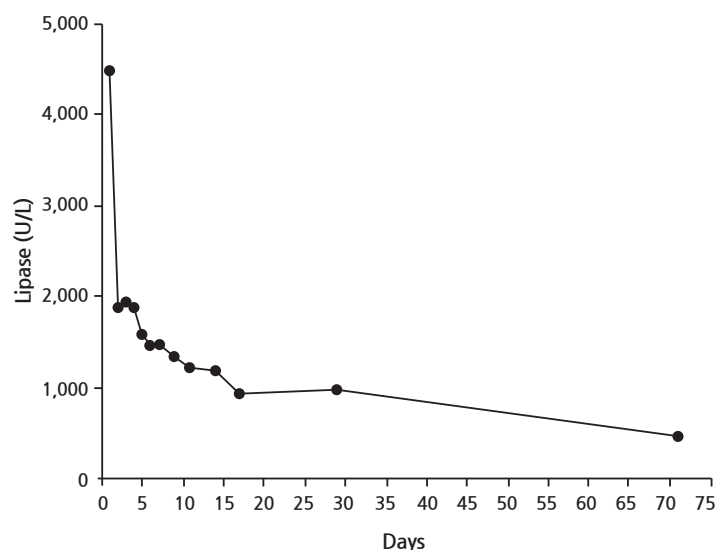
혈액 및 소변검사에서 백혈구, 12,950/ $\mu$ L; 혈색소, 12.5 g/dL; 혈소판, 376,000/ $\mu$ L; 아스파르트이트아미노전이효소/알라닌 아미노전이효소, 18/26 U/L; 혈청 총 단백/알부민, 6.1/4.0 g/dL; 혈청 나트륨/포타슘, 130/5.5 mmol/L; 칼슘/인/요산, 83.6/7.4/7.1 mg/dL; 혈액 요소질소/크레아티닌, 27.8/1.41 mg/dL (사구체여과율, 51.2 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>); 총 콜레스테롤, 114 mg/dL; 초고밀도 지질단백질, 32 mg/dL; 저밀도 지질 단백질, 68 mg/dL; 중성지방, 64 mg/dL였다. C 반응성 단백질은 9.64 mg/dL, 아밀라아제/리파아제는 125/4,479 U/L로 증가되어 있었다. 내원 당시 혈당은 527 mg/dL로 상승되어 있었으나 당화혈색소는 4.0%로 정상이었다. 정맥 혈액가스 검사상 pH 7.155, HCO<sub>3</sub> 7.1 mmol/L로 대사성 산증을 보였고, 혈장의 케톤체 5.6 mmol/L, 소변의 케톤은 3+로 당뇨병성 케톤산증에 합당한 소견을 보였다. 소변 단백은 음성, 뇨당 3+였으며 C-펩타이드 0.08 ng/mL로 감소되어 있었다. 반면 혈청 인슐린 농도는 28.65 IU/mL로 증가되어 있었으나 내원 당시 고혈당으로 레귤러 인슐린을 정주한 이후의 결과로 해석에 제한성이 있다. 소도 항체검사는 음성, 항인슐린 항체검사는

5.3%, 항글루탐산 탈카르복실 효소항체검사는 0.2 U/mL로 정상소견이었다. 복부전산화단층촬영상 담도 및 췌관의 확장소견은 없었고 다른 복부장기에는 특이소견이 없었으나, 췌장 주위 지방에 침윤의 소견이 있으며 불규칙한 윤곽과 불균질한 감쇠를 보여 Balthazar 전산화 단층촬영 점수 grade C에 해당되었고 급성 췌장염에 합당한 방사선학적 소견을 보였다. 복부 초음파 촬영에서도 간질의 에코음영은 정상이었으며 국소적인 병변은 없었고, 담석 소견 없었으며 담관 내에도 특이소견은 없었다(Fig. 1A, B).

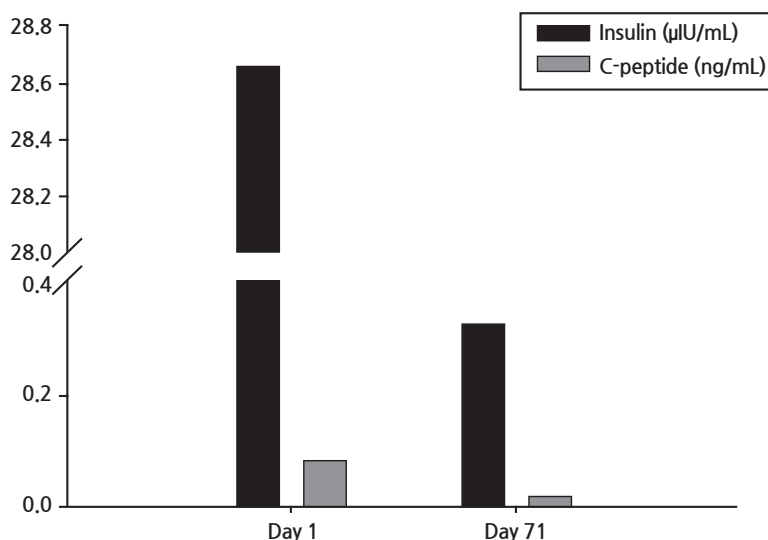
환자는 상복부 불편감의 증상과 혈청 아밀라아제와 리파아제의 상승 그리고 방사선학적 소견으로 급성 췌장염으로 진단되었다. 또한 혈당의 증가, 혈장 및 소변의 케톤 양성, 정맥혈 검사상 대사성 산증 등의 소견으로 당뇨병성 케톤산증이 진단되었다. 췌장염 및 당뇨병성 케톤산증에 대해 금식 및 수액 치료와 함께 지속적으로 인슐린을 정주하였으며 dapsone은 중지하였다. 생체 징후, 동맥혈의 pH, 혈당 및 전해질에 대한 모니터링을 지속하며 혈당 조절 및 대사성 산증의 호전 여부를 관찰하였다. 입원 2일째 환자는 대사성



**Fig. 1.** (A) Abdominal and pelvic computed topography findings. Findings of indistinct pancreatic margins, heterogeneous pancreatic parenchymal tissue, and surrounding retroperitoneal fat stranding suggest acute pancreatitis. Obstruction of the biliary duct and pancreatic duct are not shown. (B) Abdominal ultrasonography findings. There are no focal lesions in the liver parenchyme. Also, there are no specific lesions in and the gallbladder (GB) or bile duct, nor any signs of GB stones.



**Fig. 2.** Flow chart of serum lipase levels. After cessation of dapsone, serum lipase levels improved.



**Fig. 3.** Flow chart of serum insulin and C-peptide levels. Despite improvement in acute pancreatitis, fasting insulin and C-peptide levels did not return to normal.

산증이 교정되고, 입원 3일째 복부 불편감 호전을 보여 경구식이를 시작하였으며 혈당 조절을 위해 기저 인슐린과 매식전 속효성 인슐린을 사용한 후 혼합형 인슐린과 메트포르민을 병합하여 퇴원하였다. 퇴원 후 외래에서 시행한 검사상 혈청 리파아제는 점차 감소하였으나(Fig. 2), 혈청 인슐린과 혈청 C-펩타이드 수치는 회복되지 않는 결과를 보여주었다(Fig. 3). 혈당 역시 지속적으로 조절이 잘 되지 않아 혼합형 인슐린에서 다시 기저인슐린과 식전 인슐린 용법으로 변경하여 조절하였고 총 인슐린 사용량은 42단위였다.

## 고찰

췌장염은 대부분 췌장관의 결석, 알코올, 고지질혈증 등에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으나[8], 약물에 의해서도 이차적으로 유발될 수 있으며 약물에 의한 췌장염은 전체 췌장염의 0.1~2.0%로 보고되고 있다[9]. 고지혈증약제, angiotensin converting enzyme 차단제, 여성호르몬제, 이뇨제, 항바이러스제, valproic acid 등이 대표적으로 췌장염을 일으킬 수 있는 약제로 알려져 있고[10], 매우 드물지만 dapsone 역시 췌장염을 일으킬 수 있다고 보고되고 있다[8]. 약물 유발 췌장염의 발생 기전은 면역반응, 독성대산물

의 축적, 허혈, 췌장액의 점도 증가 등이 제시되고 있으며, 기전에 따라 약물복용 후 췌장염의 발생시기는 수주에서 수개월까지 다양하게 나타난다. 하지만 dapsone에 의한 췌장염의 경우 현재 정확한 발생 기전은 밝혀져 있지 않다.

Dapsone에 의한 급성췌장염은 매우 드문 경우로 세계적으로 몇몇 증례만이 보고되어 있다. Jha 등[4]은 dapsone을 복용한 87세 남자 환자에서 복부통증을 동반한 췌장염이 발생하였고 dapsone 중단 후 복부증상이 호전된 1예를 보고하였다. 또 다른 증례에서 Das와 Jawed [6]는 음주력이 없는 건강한 31세 남성에서 dapsone을 복용한 후 췌장염과 간염이 발생한 증례를 보고하였다. 본 환자는 평소에 일 년에 한두 차례 술을 마실 정도로 거의 음주력이 없으며, 최근 몇 달간 술을 마신 과거력이 없었다. 병력상 바이러스 혹은 세균성 감염을 의심할만한 소견도 없었으며, 복부 전산화 단층촬영과 복부 초음파상 담도 췌관 내에 폐쇄 병변 혹은 담관석 소견이 없었고 담낭 내에 담석 또한 관찰되지 않았다. 또한 고지질혈증 소견 역시 보이지 않아 췌장염의 원인이 될 만한 다른 요인들은 명확히 관찰되지 않았다. 따라서 본 증례는 dapsone에 의한 약물 유발성 췌장염으로 진단하는 것이 합당하다 할 수 있겠다.

급성 췌장염은 당뇨병의 원인 중의 하나이며, 췌성 당뇨

병은 췌장염 이후의 췌장 괴사로 인한 인슐린 결핍으로 인해 주로 발생한다[11]. 나이, 성별, 췌장염의 원인, 췌장염의 정도 등은 당뇨병의 발병에 미미한 영향만을 끼치는 것으로 알려져 있으며[11], 급성 질환에서 일시적인 고혈당은 향후 당뇨병 발생의 위험을 증가시킬 수 있다[12]. 한 연구에서는 췌장염 이후 췌성 당뇨병의 발생이 22.5%까지 보고되기도 하였다[13]. 하지만 일반적으로 급성 췌장염 이후의 고혈당은 일시적인 증상으로 췌장염의 호전과 함께 대부분 혈당이 정상화되며, 1회의 급성 췌장염으로 영구적인 당뇨병이 발생하는 경우는 흔하지 않다. 그럼에도 불구하고 급성 췌장염 이후 영구적인 당뇨병의 발생은 꾸준히 보고되어 왔다[11,13]. 급성 췌장염 발생 후 퇴원한 환자를 대상으로 한 연구에서 당뇨병이 발생한 50명의 환자 중 5명이 퇴원 후 12개월째에도 지속적으로 인슐린 치료가 필요하였으며, 또 다른 연구에서는 60개월까지 추적관찰하였을 때 108명 당뇨병 환자들 중 27명의 환자가 여전히 인슐린 치료가 필요하였다는 보고도 있었다[11]. 본 환자의 경우 평소 당뇨병과 관련된 다음, 다뇨 등의 증상은 없었으며 내원 당시 당화혈색소는 4.0%로 확인되었다. 비록 당화 혈색소 수치가 ribavirin, 항레트로바이러스 약제 등과 함께 dapsone을 복용하는 환자들에서 실제보다 낮게 측정될 수 있기는 하나[14,15], 본 소견은 췌장염 이후 급성으로 발생한 췌성 당뇨병에 합당한 소견이라 할 수 있겠다.

본 환자는 2개월 전 건선으로 진단받고 dapsone의 투약을 지속하여 왔다. 당뇨병 환자에서 몇몇 피부 질환들이 동반될 수 있음이 역시 알려져 왔는데, 특히 환상 욱아종, 수포성 유천포창 등이 당뇨병의 발생과 관련이 있을 가능성이 제시되어 왔다[16-18]. 98명의 수포성 유천포창 환자들 중 15명의 환자가 당뇨병을 동반하였다는 보고가 있으며, 통계적 유의성은 없으나 환상 욱아종 환자에서도 126명 중 11명에게서 당뇨병이 동반되었음이 보고되기도 하였다[16,17]. 본 환자는 건선에 대한 진단 당시 임상 소견 외 특별히 피부 생검을 시행하지 않았고, 피부질환에 대한 정확한 진단이 이루어지지 않아 건선이 아닌 다른 피부질환에 의해 당뇨병이 동반되었을 가능성도 있다. 뿐만 아니라, 최근 드물지만

췌장 세포에 대한 자가항체가 음성이면서 케톤산증을 동반하며 급격한 진행 양상을 보이는 전격성 제1형 당뇨병들이 보고되고 있다[19]. 보고된 증례들에 따르면 전격성 제1형 당뇨병의 경우 혈청 췌장효소 상승은 있으나 췌장염의 소견은 보이지 않은 것에 반해[20], 본 환자는 혈청 리파아제 수치 높은 증가와 복부 전산화 단층촬영에서 중등도의 췌장염 소견을 보였다는 점에서 차이가 있으나 전격성 제1형 당뇨병에 대한 가능성을 완전히 배제하기는 어려울 수 있다.

저자들의 문헌 고찰에 의하면 본 증례는 dapsone에 의한 약물유발 췌장염에 대한 국내에서의 첫 보고일 뿐만 아니라 이로 인해 당뇨병이 발생한 경우는 세계적으로도 첫 번째 증례보고이다. 현재까지 dapsone에 의한 췌장염에서 병발한 당뇨병에 대한 연구가 거의 없는 상태로, 저자들은 dapsone에 의한 췌장염에서 당뇨병이 새롭게 발생한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

1. Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 1993;129:507-13.
2. McKenna KE, Robinson J. The dapsone hypersensitivity syndrome occurring in a patient with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997;137:657-8.
3. Lawrence WA, Olsen HW, Nickles DJ. Dapsone hepatitis. *Arch Intern Med* 1987;147:175.
4. Jha SH, Reddy JA, Dave JK. Dapsone-induced acute pancreatitis. *Ann Pharmacother* 2003;37:1438-40.
5. Navarro-Mingorance A, Castellanos-Alcarria AJ, Ibañez-Micó S, Cervantes-Pardo A, Sánchez-Pedreño P. Dapsone-



- induced isolated acute pancreatitis in a child with linear IgA dermatitis. *Indian J Pediatr* 2014;81:735-6.
6. Das AK, Jawed Q. Drug-induced acute pancreatitis: a rare manifestation of an incomplete "dapsone syndrome". *Indian J Pharmacol* 2014;46:455-7.
  7. Corp CC, Ghishan FK. The sulfone syndrome complicated by pancreatitis and pleural effusion in an adolescent receiving dapsone for treatment of acne vulgaris. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:103-5.
  8. Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008;21:77-81.
  9. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:143-55.
  10. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:709-16.
  11. Das SL, Singh PP, Phillips AR, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014;63:818-31.
  12. Gornik I, Vujaklija A, Lukić E, Madzarac G, Gasparović V. Hyperglycemia in sepsis is a risk factor for development of type II diabetes. *J Crit Care* 2010;25:263-9.
  13. Shen HN, Yang CC, Chang YH, Lu CL, Li CY. Risk of diabetes mellitus after first-attack acute pancreatitis: a national population-based study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1698-706.
  14. Shah AD, Fox RK, Rushakoff RJ. Falsely decreased HbA1c in a type 2 diabetic patient treated with dapsone. *Endocr Pract* 2014;20:e229-32.
  15. Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Drugs affecting HbA1c levels. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:528-31.
  16. Nebesio CL, Lewis C, Chuang TY. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 2002;146:122-4.
  17. Kibsgaard L, Bay B, Deleuran M, Vestergaard C. A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time, and co-morbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre. *Acta Derm Venereol* 2015;95:307-11.
  18. Duff M, Demidova O, Blackburn S, Shubrook J. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Clin Diabetes* 2015;33:40-8.
  19. Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Toyoda T, Maruyama T, Makino H. Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* 2003;26:2345-52.
  20. Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:36-45; quiz 2p following 69.