

간기능 이상 당뇨병환자에서 경구혈당강하제의 사용

가천대학교 의학전문대학원 내과학교실 내분비대사내과
이기영

Use of Oral Hypoglycemic Agents in Type 2 Diabetic Patients with Hepatic Dysfunction

Ki Young Lee

Devision of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Gachon University School of Medicine, Incheon, Korea

Abstract

The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the Korea has increased dramatically over the past decade. Clinicians can prescribe the following six currently available classes of oral hypoglycemic agents: sulfonylureas, meglitinides, biguanides, thiazolidinediones, alpha-glucosidase inhibitors and dipeptidyl peptidase inhibitors. The availability of various oral hypoglycemic agents has given rise to several adverse effects and may result in worse outcomes in patients with comorbid conditions such as liver dysfunction, renal impairment and heart failure. When taking a cross-sectional view of hepatic dysfunction, we find that hepatitis B and alcoholic liver disease are most prevalent in Korea. The use of oral hypoglycemic agents in type 2 diabetic patients with hepatic dysfunction requires many considerations. [J Korean Diabetes 2011;12:190-193]

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Liver diseases, Hypoglycemic agents, Oral administration

제2형 당뇨병환자에서 경구혈당강하제의 사용

제2형 당뇨병은 부적절한 인슐린 분비와 인슐린 저항성에 의한 고혈당을 특징으로 하며 당뇨병성 만성 합병증을 일으키는 대사성질환이다. 초기에는 인슐린 분비가 증가하지만 이어지는 베타세포의 부전으로 고혈당과 망막병증, 신장병증, 신경병증, 심혈관질환과 같은 장기적인 합병증이 초래된다. 초기 발견되는 인슐린저항성을 치료하는 것이 베타세포의 부전을 늦추고, 당뇨병으로의 진행 및 그로 인한 합병증의 발생을 늦출 수 있음이 제안되었다. 혈당 조절을 위해 인슐린이 사용된 이래로 인슐린 분비 촉진제인 설폰요소제, 비구아나이드, 장에서의 포도당의 흡수를 지연시키는 알파글루코시다아제 억제제, 그리고 인슐린저항성 개선제인 thiazolidinediones (TZDs) 등의 경구 약제가 개발되어 사용되어 왔다. 최근에는 인슐린 분비촉진을 증강시켜주는 GLP-1의 유사체와 내인성 GLP-1의 분해를 억제하는 DPP-IV 억제제가 주사제와 경구 약제로 사용

되고 있다. 이러한 약제들은 그 이전에 맞게 단일요법 또는 복합요법으로 제2형 당뇨병환자에서 혈당강하를 위해 사용하고 있다.

경구혈당강하제의 간독성

최초의 경구혈당강하제인 설폰요소제가 발매된 지 40년 이상이 흘렀다. 대부분의 경우 경미한 간효소의 이상이 동반되었지만 제2형 당뇨병에서 보이는 steatosis 및 steatohepatitis와의 감별은 힘들다. 대부분의 설폰요소제는 낮은 간독성을 보이지만, 몇몇의 경우 심각한 간손상을 일으키기도 한다[1]. 초기 설폰요소제인 carbutamide와 metahexamide 2가지 약제는 심각하고 때때로 치명적인 간손상이 0.5~1.5%의 환자에서 관찰되었고, 이로 인해 후에 사용 중지되었다. Chlorpropamide 역시 간손상과 관련이 있으나 주로 담즙분비장애로 나타나며[2], carbutamide와 metahexamide의 간세포 독성에 비해 경미한 수준

이다[3]. Glyburide의 경우에는 담즙저류성 황달을 일으키는 것이 보고되었고 1예에서는 치명적 간손상이 보고되었다[4].

설펜요소제에 의한 간의 손상기전은 불명확하나, 발진, 발열, 호산구 증가 등이 동반되는 것으로 미루어 과민반응과 관련된 것으로 생각된다. glybuthiazone과 tolbutamide 등의 nithophenyl 함유제제에서 높은 간손상 발병률이 관찰되었는데, 이것은 이러한 약제들의 자체 독성에 의한 것일 가능성이 높다. 설펜요소제 계열의 담즙분비장애 및 간세포 손상은 계열 자체의 특성이라기 보다 개별적 약제에 대한 특발성 반응으로 보인다. 하지만 현재 사용되는 약제들의 낮은 간독성 발병률로 보아 사용에 특별한 주의는 필요 없을 것으로 보인다.

그외 인슐린 분비 촉진제 중 비설펜요소제인 meglitinides인 repaglinide와 nateglinide에 대해서는 간독성 및 간효소 이상에 대한 보고가 없다.

최초의 guanide는 alkylguanidine인 synthalin으로 치명적인 간손상을 초래했고 곧 사장되었다. 현재 유일한 Biguanide인 metformin은 체내에서 대사가 되는 약물이 아니어서 약리기전이 확실하지 않고, 간독성에 대해서도 그 기전이 알려지지 않고 있다[5]. 다만 유산증을 유발한다는 것이 보고되었으나 이는 간독성과는 무관하며 현재는 제2형 당뇨병에서 보이는 비알콜성 지방간염의 치료에 사용하는 것에 대한 연구들이 진행 중이다.

알파글루코시다아제 억제제 중 acarbose, voglibose 그리고 miglitol이 현재 사용 가능한 약제이다. Acarbose에 대해서 4예의 간염 보고가 있었고, 2예에서는 황달이 보고되었다. 3%의 환자에서 ALT가 $3 \times \text{ULN}$ 이상 상승하였는데 위약 복용군에서는 1%에 비해 높게 나타났다. Miglitol의 간독성에 대해서는 아직 보고된 바가 없다.

인슐린저항성을 개선시키는 TZDs의 발견은 당뇨병의 연구 및 치료에 있어 획기적인 발전이었다. TZDs는 말초에서의 포도당 제거 및 포도당 생성 감소시키며 이것은 인슐린수용체의 인산화와 peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma)에서의 인슐린수용체 kinase 활성을 증가시킴으로써 인슐린저항성을 감소시킨다[6, 7]. Troglitazone의 대사는 cyochrome (CYP) P450 2C9, 2C8, 2C19, 3A4에 의해 이루어지는데, troglitazone이 이러한 효소들을 경쟁적으로 저해하여 약물 상호작용의 가능성 및 그 자체의 독성을 증가시킨다[8]. Troglitazone에 의한 급성 간부전의 발병률은 8개월간 치료받았을 때 15,154명 당 1명으로 추정되었고, 간과

관련된 사망률은 연간 0.0035%로 추정되었다.

이와 동시에 두 가지의 새로운 TZDs인 rosiglitazone과 pioglitazone이 발표되었다. 두 가지 모두 효과적인 항고혈당 제제이며 troglitazone과 같은 높은 발병률의 간독성은 보이지 않았다. 현재까지 rosiglitazone 간독성에 대해 몇 예의 공식 발표된 보고가 있고, FDA에 상세한 내용을 알 수 없는 29예의 보고가 있다[9]. 공식 발표된 사례에서는 동시 사용한 약제와 심혈관질환이 연관되어 있어 그 원인이 불명확하다. 급성 간부전의 몇몇 사례에서는 심부전에 의한 체액 저류가 원인으로 생각된다. FDA 보고 사례가 모두 일차성 간부전이라 하더라도 troglitazone에 비해 rosiglitazone의 간독성 발병률은 낮은 것으로 알려져 있다[10]. Pioglitazone의 경우에도 몇 예의 간독성과 관련된 공식 보고가 있고, 36예의 간독성 및 3예의 급성 간부전에 대한 FDA 보고가 있다. 이 역시 troglitazone보다 낮은 수치이며, 2예에서는 저명한 담즙울체성 소견을 보였다.

Troglitazone의 주요 대사 산물은 sulfate conjugate와 quinine metabolite이다. Rosiglitazone은 N-demethylation과 hydroxylation 과정을 통해 대사되어 glucuronide conjugation을 형성하고, pioglitazone 역시 동일한 대사 과정을 거쳐 sulfate 및 glucuronide conjugation을 형성한다. 여기서 troglitazone의 gamma-tocopherol 측쇄가 간독성에 관여하는 것으로 추측된다. 특정한 연관은 quinine metabolite로 acetaminophen의 간독성 원인인 benzoquinone metabolite와 유사하다[11]. 또한 간기능 장애를 가진 환자에서 troglitazone 대사가 다른 방식으로 이루어지는 것 역시 독성의 원인으로 추측된다. Troglitazone 임상연구에서 2,510명 중 48명(1.9%)의 환자에서 ALT 상승($3 \times \text{ULN}$)을 보였다. 이는 rosiglitazone의 4,421명 중 11명(0.25%), pioglitazone의 1,526명 중 4명(0.26%)과 비교된다. 20명의 troglitazone 사용 환자에서 약을 중단하였고 ALT수치가 정상화 되었다[12]. ALT가 $10 \times \text{ULN}$ 이상 증가할 경우 간독성을 보다 더 확실히 예측할 수 있는데, troglitazone 사용군에서는 17명(0.7%)에서 ALT가 10배 이상 증가하였으나, rosiglitazone 사용군에서는 1명에서만 발생하였고, pioglitazone 사용군에서는 없었다. 약을 중단한 20명의 troglitazone 사용 환자에서 18명은 간세포성, 2명은 담즙울체성과 간세포성의 혼합형태였다. 이 중 2명의 환자에서 간생검을 시행하였고 특발성 간세포 반응으로 확인되었다[13]. Zimmermann rule (ALT가 $10 \times \text{ULN}$ 이상 상승한 환자의 10%에서 황달이 나타나고, 그 중

10%에서 간부전이 발생함)을 적용했을 시 troglitazone에서 0.007%의 확률로 간부전이 발생하고 rosiglitazone과 pioglitazone에서는 이론적으로 발생하지 않음을 예측할 수 있으며 현재까지 임상 결과와도 일치한다. 시판전의 임상연구와 실제 임상경험 모두에서 troglitazone이 rosiglitazone과 pioglitazone보다 높은 확률의 간독성을 보였다. 간세포 배양 연구에서는 TZDs 중 troglitazone만이 간독성을 가진다는 결과를 보였다[14]. 이에 더해 Lenhard와 Funk 등은 36세 여성에서 4개월간의 troglitazone 복용 후 중증의 간세포 반응을 보인 증례를 보고하였다. 이후 metformin과 rosiglitazone으로 바꿔 치료했을 때 10개월 후에도 간독성을 보이지 않았다. Troglitazone에 quinonemetabolite로 대사되는 독특한 α -tocopherol 측쇄가 존재하며 이러한 구조적인 차이가 위의 결과의 원인으로 보인다. 따라서 간독성은 TZDs 계열 약물 전체의 특성은 아닌 것으로 보인다. 하지만 최근 rosiglitazone은 심혈관질환의 위험도 증가로 인해 그 사용이 많이 제한되고 있다.

DPP-IV 억제제는 대부분의 약제가 cytochrome 대사경로를 통하지 않는다. 하지만 saxagliptine의 경우 CYP3A4의 경로에 의해 대사가 되므로 그 억제제인 ketoconazole을 같이 투여하는 경우에는 주의를 요한다. 그외 sitagliptine과 alogliptine은 투여한 용량의 70%가 신장에서 제거되고, saxagliptine은 24~36%, vildagliptine은 22%가 신장에서 제거된다[15]. 아직까지는 간독성에 대한 예가 많지는 않으며, 경도의 간장애헌을 가진 환자에서도 비록 혈중 농도를 높이지만 간독성의 발현이 없어 용량 조절을 하지 않고 사용할 수 있다. 다만 vildagliptine에서 100 mg 1회 투여가 50 mg 2회 투여에 비해 유의하게 AST/ALT 상승시켜 50 mg 2회 투여가 권장되고 있다[15].

Chan 등이 170,000명의 혈당강하제 치료 환자를 대상으로 1977년에서 1999년 사이에 급성 간부전 발병률을 조사한 연구에서 다양한 혈당강하제들 간의 간독성 발병률에 아무런 차이가 없다는 것을 제시되었다[16]. 하지만 troglitazone을 사용한 환자는 9,564명에 불과하여 연구의 신뢰성에 한계가 있다. FDA의 Graham 등은 간효소 추적검사의 순응도에 대한 연구를 시행하였고 첫번째 코호트 군은 추적검사를 하지 않았고, 네번째 코호트 군은 기저치 측정 후 12개월간 1개월 간격으로 간효소 추적검사를 하였다. 기저치 측정은 15% 증가하였고, 44.6%가 FDA의 조사에 마지막까지 참여하였다. 마지막 조사 후 33.4%의 환자가 초치료 1개월 후 추적 검사를 받았다. 하지만 troglitazone 사용 후 5개월이 되었을 때 추적 검사를

받은 환자는 13%뿐이었고, 전체적으로 5% 미만의 환자만이 모든 권장 추적검사를 받았다[12]. 매달 간효소 검사를 하는 것이 급성 간부전으로부터 환자를 보호해주는지는 불명확하다. 1999년 3월 FDA 자문 위원회에 보고된 43예 중 12예가 매달 추적 검사를 받았다. 그 중 9예는 1개월 안에 정상 간효소 수치에서 비가역적 간부전으로 진행하였다. 이러한 데이터는 추적검사의 효율성에 의문을 갖게 만든다. 개연성 분석은 1개월 간격의 추적검사의 효용성이 없음을 보여준다.

지금까지의 연구결과에 의하면 혈당강하제에 의한 간독성의 발현은 인슐린의 경우 연간 1,000명당 0.3명, 설폰요소제는 0.2명, 메트포민은 0.28명, troglitazone은 0.29명으로 발생한다고 한다.

우리나라에서의 간질환과 제2형 당뇨병

제2형 당뇨병환자에서 보일 수 있는 간질환으로 비알콜성 지방간염, 자가면역성 간염, 간경변, C형 간염 등이 있으나, 대부분 저명한 간기능 장애는 동반하지 않는다. 우리나라에서는 B형 간염과 알코올성 간질환환자가 많은데, 2008년도에 국민영양조사에서 B형 간염 유병률이 3.2%로 조사되었고, 2009년에 발표된 조사에 의하면 1998년부터 1999년의 2년 동안 현성 A형 간염환자가 1391명이 발생하였으며 이후로 계속 증가하고 있다고 한다. 또한 10세 미만의 소아에서의 A형 간염 항체 양성률이 50% 정도여서 점진적으로 A형 간염환자가 늘어날 것으로 예측이 된다[17]. 우리나라에서 바이러스성 간염의 대부분은 B형 간염인데, 2009년에 발표에 의하면 1980년대 B형 간염 항원의 양성률이 6.6~8.6%였고, 1990년대에 5.7%였다. 하지만 어린이 세대에서는 B형 간염 항원의 양성률이 0.2%여서 B형 간염은 계속해서 줄어들 것으로 예상된다[18]. C형 간염의 경우 우리나라에서 유병률은 1% 정도로 알려져 있다. 하지만 40세 이상에서의 유병률은 1.29%로서 남녀의 차이는 없지만 지역적으로는 한반도 동남부 지역에서 유병률이 가장 높다. 고위험군은 수혈을 받는 사람이었다[19]. 독성 및 알코올성 간염의 경우 연간 2,400명의 환자가 발생하는데 그 중 가장 많은 원인이 한약이었다고 한다[20]. 비알코올성 지방 간질환은 전체 인구의 10~25%를 차지하며[21], 제2형 당뇨병 및 비만과 연관지어 고려한다면 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.

간기능 이상 당뇨병환자에서 경구 혈당강하제의 사용

이런 모든 결과를 보면 급성 간질환환자에서는 모든

경구 약제가 금기가 되어야 할 것으로 보이나, 만성 간질 환환자에서는 반드시 금기만은 아닌 것으로 판단된다. 간효소치가 정상치보다 그 이상이라 하더라도 간기능 추적검사를 하면서 조심스럽게 사용해 보고, 정상 상한치보다 3배 이상이 되었을 때는 중단하는 것이 바람직할 것으로 보인다. 이미 심한 간기능 이상이 있는 환자에서는 인슐린 분비 촉진제의 경우는 금기가 되고, 메트포민 역시 심한 간기능 이상 환자에서는 사용이 금기이다. 최근 사용되고 있는 DPP-IV 억제제 중 vildagliptine은 50 mg 2회 요법이 추천되고 있으며, sitagliptine, saxagliptine, alogliptine 그리고 linagliptine은 정도의 간장애환자에서 용량의 감량 없이 사용할 수 있다. 하지만 심한 간장애환자에서는 사용하지 않는 것이 바람직하다. DPP-IV 억제제 사용 후 C형 간염환자에서 간암이 발생한 증례보고가 있다[15].

결론

제2형 당뇨병환자에서 약물 치료 시작 전 간기능 이상이 있는지를 알아보고, 간기능 이상의 원인을 찾는 노력이 필요할 것으로 보인다. 정도 및 중증도의 간기능 이상 당뇨병환자에서 경구혈당강하제의 투여 시 주의를 하면서 주기적인 관찰을 하면서 사용을 해야 한다. 하지만 심한 간기능의 이상 당뇨병환자에서는 대부분의 약제는 금기이다.

참고문헌

- Clements P, Hansen CL, Høegholm A. Glipizide induced toxic hepatitis. *Ugeskr Laeger* 1986;148:771-2.
- Schneider HL, Hornbach KD, Kniaz JL, Efrusy ME. Chlorpropamide hepatotoxicity: report of a case and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1984;79:721-4.
- Anderson RC, Harris PN, Worth HM. Toxicological studies on carbutamide. *Diabetes* 1957;6:2-7.
- Goodman RC, Dean PJ, Radparvar A, Kitabchi AE. Glyburide-induced hepatitis. *Ann Intern Med* 1987;106:837-9.
- Babich MM, Pike I, Shiffman ML. Metformin-induced acute hepatitis. *Am J Med* 1998;104:490-2.
- Rocchi S, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: a versatile metabolic regulator. *Ann Med* 1999;31:342-51.
- Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999;16:179-92.
- Yamazaki H, Suzuki M, Tane K, Shimada N, Nakajima M, Yokoi T. In vitro inhibitory effects of troglitazone and its metabolites on drug oxidation activities of human cytochrome P450 enzymes: comparison with pioglitazone and rosiglitazone. *Xenobiotica* 2000;30:61-70.
- U.S. Food and Drug Administration. Zawadzki JK, Green L, Graham BJ. Thiazolidinedione-associated 15-month postmarketing hepatotoxicity. FDA Science Forum [Internet]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2001 [cited 2002 Feb 5]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/ScienceForums/forum02/AB-04.htm>.
- Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report. *Ann Intern Med* 2000;132:121-4.
- Moore GA, Rossi L, Nicotera P, Orrenius S, O'Brien PJ. Quinone toxicity in hepatocytes: studies on mitochondrial Ca²⁺ release induced by benzoquinone derivatives. *Arch Biochem Biophys* 1987;259:283-95.
- Graham DJ, Drinkard CR, Shatin D, Tsong Y, Burgess MJ. Liver enzyme monitoring in patients treated with troglitazone. *JAMA* 2001;286:831-3.
- Gittlin N, Julie NL, Spurr CL, Lim KN, Juarbe HM. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998;129:36-8.
- Elcock FJ, Lyon JJ, Hitchcock J, Morgan DG, Bertram TA, Bugelski PJ. Toxicity of troglitazone in cultured rat hepatocytes (abstract). *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A63.
- Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:648-58.
- Chan KA, Truman A, Gurwitz JH, Hurley JS, Martinson B, Platt R, Everhart JE, Moseley RH, Terrault N, Ackerson L, Selby JV. A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hypoglycemic agents. *Arch Intern Med* 2003;163:728-34.
- Kwon SY. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis A. *Korean J Hepatol* 2009;15 Suppl 6:S7-12.
- Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2009;15 Suppl 6:S13-24.
- Lim YS. Current status of liver disease in Korea: hepatitis C. *Korean J Hepatol* 2009;15 Suppl 6:S25-8.
- Kim KA. Current status of liver diseases in Korea: toxic and alcoholic liver diseases. *Korean J Hepatol* 2009;15 Suppl 6:S29-33.
- Park SH. Current status of liver disease in Korea: nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol* 2009;15 Suppl 6:S34-9.