

클로자핀 사용과 관련된 심한 고중성지방혈증 및 급성 췌장염 1예

인제대학교 의과대학 상계백병원 내과

박혜경 · 원혜진 · 안효승 · 이반석 · 김승구 · 이우제 · 고경수 · 이병두

A Case of Acute Pancreatitis and Severe Hypertriglyceridemia Associated with Clozapine

Hye Kyeong Park, Hye Jin Won, Hyo Seung Ahn, Ban Suk Lee, Seung Gu Kim, Woo Je Lee, Kyung Soo Ko, Byoung Doo Rhee

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine

ABSTRACT

Clozapine, an atypical antipsychotic agent, has been linked to several cases of acute pancreatitis and hypertriglyceridemia. However, neither acute pancreatitis nor hypertriglyceridemia associated with clozapine has yet been reported in the Republic of Korea. Based on recent experience, we report on a case of severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis associated with clozapine. A 37-year-old schizophrenic woman in good physical condition presented with abdominal pain of acute onset. She had been taking clozapine for 20 months to control her schizophrenia. On admission, her serum triglyceride level was 6,670 mg/dL. Elevated serum amylase and lipase levels, as well as abdominal computed tomography findings, were compatible with acute pancreatitis. After discontinuing the use of clozapine, the serum triglyceride level was normalized and acute pancreatitis resolved. (J Kor Endocrine Soc 22:381~385, 2007)

Key Words: Clozapine, Hypertriglyceridemia, Pancreatitis

서론

급성 췌장염의 가장 흔한 원인은 담석과 알코올이며 드물게 고중성지방혈증[1,2]이나 약물[3,4]도 급성췌장염을 유발할 수 있다.

클로자핀(clozapine)은 비정형 항정신병 약물(atypical antipsychotic agents)중 하나로 전형적 항정신병 약물(typical antipsychotic agents)에 비해 추체 외로 증상이 적고 정신분열병의 양성증상뿐만 아니라 음성증상에도 효과적이어서 정신분열병 치료에 널리 사용되고 있는 약물이다[5]. 비정형 항정신병 약물은 체중 증가, 당뇨병, 이상지질혈증 등의 대사장애를 유발할 수 있으며 클로자핀은 비정형 항정신병 약물 중

에서도 대사 장애를 일으키는 경우가 다른 약물에 비해 많은 것으로 알려져 있다[5,6]. 클로자핀은 또한 급성 췌장염을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있는데[3], 클로자핀 사용과 관련된 이상지질혈증이나 급성 췌장염에 대한 보고는 모두 외국의 증례 보고로 국내에는 아직까지 이에 관한 보고가 없다.

저자들은 클로자핀을 복용하면서 심한 고중성지방혈증과 급성 췌장염을 보인 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 37세, 여자

주소: 복통

현병력: 환자는 회사 동료에 대한 관계 망상 등의 증상으로 11년 전 본원 정신과에서 정신분열증으로 진단 받았고, 약 2년 전부터 클로자핀(clozapine, 200 mg 하루 1회 투여)

접수일자: 2007년 8월 22일

통과일자: 2007년 9월 18일

책임저자: 이병두, 인제대학교 의과대학 내과

을 복용하고 있었으며 3일 전 발생한 상복부 복통과 구역으로 응급실을 방문하였다. 입원 1일 전부터는 찌르는 듯한 양상의 복통이 배 전체로 퍼지고 구토가 동반되었다. 복통은 음식을 먹으면 더 심해졌고, 자세 변화와는 큰 관련이 없었으며 등으로 방사되었다.

과거력: 입원 약 15개월 전 혈당이 높다는 말을 듣고 경구혈당강하제(glibenclamide 2.5 mg과 metformin 500 mg이 함유된 복합제를 하루 2회 투여)를 2개월간 복용하다가 자의로 약물 복용을 중단하였다. 환자는 불임으로 인해 13개월 전부터 산부인과에서 생리 주기마다 클로미펜(clomiphene, 200 mg 생리일 첫 5일 투여)과 프로게스테론(progesterone, 300 mg 생리일 첫 2주 투여)을 처방 받아 복용하면서 배란시기에는 사람융모생식샘자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG) 10,000 IU도 근육주사로 투여받았고, 입원 약 1개월 전에도 같은 시술을 받은 상태였다.

가족력: 가족 중에 정신과 병력이나 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증을 가진 사람은 없었다.

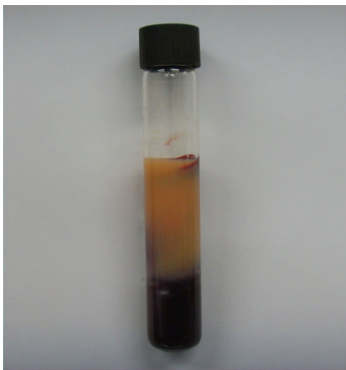


Fig. 1. Lipemic serum at admission. Turbid plasma layer appeared after leaving patient's serum in a refrigerator overnight.

사회력: 술은 모임이 있을 때만 맥주 1~2잔을 먹는 정도였고, 담배는 피우지 않았으며 동사무소에서 사무직으로 근무 중이었다.

진찰 소견: 신장 163 cm, 체중 73 kg (체질량지수 27.5 kg/m²)였다. 입원 당시 혈압 109/62 mmHg, 맥박 67회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.7℃였고, 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 피부에 황색판종(xanthelasma)이나 황달은 없었으며 혀와 거드랑이는 말라있었다. 복부 전체에 심한 압통이 있었고 최대 압통점은 명치 부위였으며 반사통은 명확하지 않았다. 이외에 신경학적 검사를 포함한 다른 신체검사서 이상소견은 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.4, PaCO₂ 39 mmHg, PaO₂ 66 mmHg, HCO₃⁻ 24.2 mmol/L, SaO₂ 93%였으며, 말초 혈액 검사에서 혈색소 17.0 g/dL, 백혈구 15,700/mm³ (중성구 88%, 호산구 0.2%), 혈소판 252,000/mm³였다. 혈청 아밀라제와 리파제는 각각 126 U/L (참고치, 30~110), 570 U/L (참고치, 114~286)였다. 혈당은 461 mg/dL, CRP는 29.2 mg/dL (참고치, 0.3 이하)였다. 혈청과 소변 모두에서 케톤 양성하였고 단백뇨는 없었으며, 혈청 전해질 검사에서 Na⁺ 121 mEq/L, K⁺ 3.3 mEq/L, Cl⁻ 86 mEq/L였다. 생화학 검사에서 혈청 총 단백 10.2 g/dL (참고치, 6.3~8.3), 혈청 알부민 3.9 g/dL (참고치, 3.5~5.3)였다. 총 콜레스테롤은 860 mg/dL (참고치, 130~230), HDL-콜레스테롤은 16 mg/dL였고 중성지방이 6670 mg/dL (참고치, 30~190)로 매우 증가한 소견을 보였다. 혈청 총 칼슘은 8.0 mg/dL, 아스파르테이트아미노전이효소(AST)는 105 U/L이었다. 총 빌리루빈은 1.0 mg/dL, 알칼리인산분해효소(ALP)는 55 IU/L였고 프로트롬빈시간(PT), 활성화부분트롬보플라스틴시간(aPTT), 크레아티닌(Cr), 알라닌아미노전이효소(ALT), 인(phosphorus)은 측정이 불가능했다. 환자의 혈액을 항응고

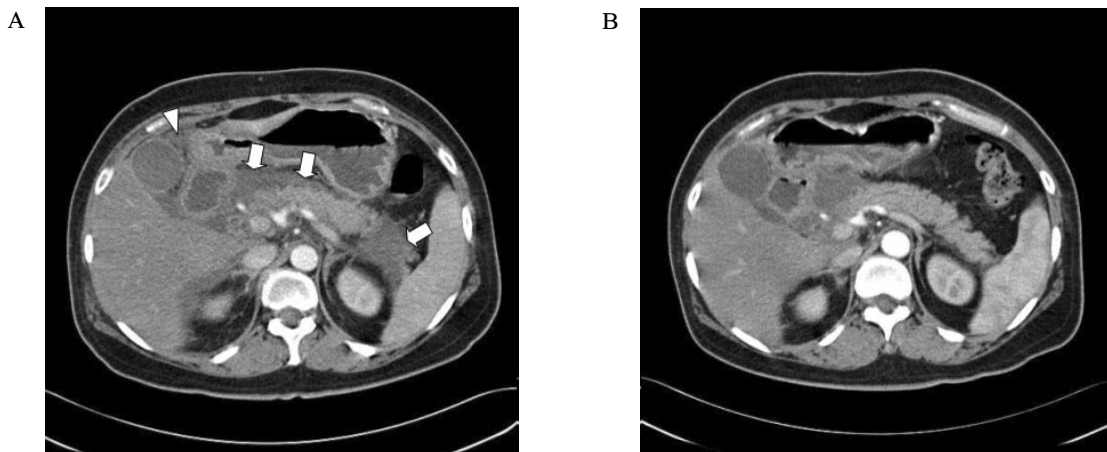


Fig. 2. Computed tomography (CT) findings. A. Initial abdominal CT shows multiple peripancreatic fat infiltration (arrows), pericolic fluid collection (arrow head), demonstrating CT grade E acute pancreatitis. B. Follow-up abdominal CT shows improvement of peripancreatic fat infiltration and fluid collection.

Table 1. The change of laboratory profiles before and during clozapine use and follow-up

	Before clozapine use (1 month before)	After 13 months' clozapine use	At admission	HD 5	HD 11	4 months later (after discharge)
Glucose (mg/dL)	106	297	461	151	119	93
Triglyceride (mg/dL)		1,008	6,670	301	183	132
Total cholesterol (mg/dL)	224	281	860	396	349	170
HbA1c (%)		8.9				5.5

제가 첨가되지 않은 시험관에 넣어 밤 동안 냉장고에 세워 두었는데 상층액이 탁한 색을 띄었다(Fig. 1).

단순 복부 촬영에서 장 마비 소견은 보이지 않았으며, 입원 당일 시행한 복부 전산화 단층 촬영 (Fig. 2A)에서 췌장 주변에 지방 음영의 침범이 관찰되었으며 복강 내 복수가 동반되어 있어 급성 췌장염에 합당한 소견이었다.

치료 및 경과: 급식과 함께 생리 식염수, 인슐린, 항생제 및 진통제를 이용한 치료와 경정맥 영양요법을 시작하였다. 약 4일간의 보존적 치료 후에 복통이 호전되었고 입원 5일째부터는 음식섭취를 시작할 수 있었다. 클로자핀이 고중성지방혈증 및 급성 췌장염의 원인일 가능성이 있어 클로자핀 투여는 중단했고 정신과와 협의하여 지프라시돈(ziprasidone)으로 약물을 변경하였다. 고중성지방혈증에 대해 페노피브레이트(fenofibrate)를 투여하였고 입원 11일째에 추적한 혈청 중성지방은 183 mg/dL로 감소하였으며 혈청 아밀라제와 리파제도 각각 52 IU/L, 375 IU/L로 감소하였다. 입원 12일째 다시 시행한 복부 전산화 단층 촬영(Fig. 2B)에서는 입원 당시에 보이던 급성 췌장염 소견은 호전되었다. 혈당 조절은 중간형 인슐린을 사용하다가 메트포르민으로 바뀌어 조절하였고 페노피브레이트는 퇴원 후 투약을 중단하였다. 이후 약 1년간 외래에서 추적관찰하며 시행한 생화학 검사에서 중성지방은 정상으로 유지되었고, 경구혈당강하제는 중단하였으며 급성 췌장염은 재발하지 않았다. 클로자핀을 투여하기 전부터 퇴원 후까지의 혈액 검사 결과는 표와 같다(Table 1).

고 찰

본 증례는 고중성지방혈증이나 급성 췌장염의 위험요인이 없는 사람에서 약 20개월 간 클로자핀을 복용하던 중 심한 고중성지방혈증과 급성 췌장염이 발생하였고, 클로자핀 복용을 중단한 후 고중성지방혈증과 급성 췌장염이 모두 호전된 예이다.

비정형 항정신병 약물인 클로자핀 복용으로 인한 급성췌장염은 고중성지방혈증 없이 발생할 수 있다[7,8]. 그러나 고중성지방혈증도 급성췌장염을 일으킬 수 있으므로[1,2,9], 본 증례의 경우는 클로자핀을 복용한 후 고중성지방혈증이 생기고 이로 인해 급성 췌장염이 발생하였을 가능성도 완전

히 배제할 수는 없다. 고중성지방혈증에 의해 급성 췌장염이 생기는 기전은 지금까지 정확히 알려져 있지 않지만 Havel 등[10]은 중성지방이 췌장의 모세혈관에 존재하는 췌장 리파제에 의해 가수분해되어 다량의 유리지방산이 생성되고 이 유리지방산이 췌장의 모세혈관에 미세혈전을 형성하여 모세혈관막을 파괴함으로써 국소빈혈 및 췌장염을 일으키는 것이라고 설명하고 있다.

약물에 의한 급성췌장염은 전체 급성 췌장염의 2% 정도에서 생긴다고 알려져 있으며[4] 일반적으로 약물에 의한 급성 췌장염의 발생기전은 약물 과민반응 혹은 독성물질의 생성이 관여하는 것으로 추정되고 있다[11,12]. 비정형 항정신병 약물 중에서 특히 클로자핀과 올란자핀이 다른 약물에 비해 제2형 당뇨병, 고중성지방혈증 등의 대사 장애나 급성 췌장염을 더 잘 일으키는 것으로 알려져 있는데[3,5,6,13], 이 약물들이 5-HT_{2c} 수용체에 대한 강력한 길항 작용을 통해 과식을 유발하고, 그 결과 비만과 당뇨병을 일으키는 것은 알려져 있다[14,15]. 그러나 클로자핀이 다른 약물들에 비해 고중성지방혈증이나 급성 췌장염을 더 잘 유발하는 기전은 아직 분명치 않다.

본 증례는 클로자핀을 약 20개월 정도 사용하던 중에 심한 고중성지방혈증 및 급성 췌장염이 발생하였는데 지금까지의 여러 보고를 보면 클로자핀 투여를 시작한 후 대개 2주에서 6개월 내에 고중성지방혈증이나 급성 췌장염이 발생하는 것으로 알려져 있다[3,7,8]. 본 증례의 경우 클로자핀을 사용하기 시작하고 약 13개월 후에 시행한 혈액 검사에서 중성지방이 1,008 mg/dL로 증가되어 있었기 때문에 이전부터 클로자핀 사용과 관련해 중성지방이 증가되어 있었을 가능성이 있다. 본 증례처럼 클로자핀을 장기간 복용하던 중에 급성 췌장염이 생긴 증례는 없었지만, 올란자핀의 경우에는 강 등[17]이 3년 동안 올란자핀을 복용하던 환자에서 급성 췌장염이 발생한 증례를 보고하였고 Kahn 등[18]은 5년간 올란자핀을 복용하던 사람에서 고중성지방혈증과 이로 인한 급성 췌장염 및 당뇨병성 케톤산증이 발생한 증례를 보고한 바 있다.

입원 당일의 혈청 총 단백이 10.2 mg/dL였으나 다음날 재검사 결과 5.0 mg/dL로 감소되었고, 입원 당일 함께 시행한 혈청 단백 전기 영동 검사는 정상 소견을 보였는데, 이러

한 점으로 볼 때 당시의 검사 결과는 측정 상 오류로 생각되었다. 이렇게 생화학검사에서 오류가 나타난 것은 입원 당일 측정이 불가능했던 크레아티닌, 프로트롬빈시간, 활성화 부분트롬보플라스틴시간, 알라닌아미노전이효소, 인 등과 마찬가지로 심한 고중성지방혈증으로 인해 생긴 기계의 측정 오류 때문으로 생각된다.

본 증례의 경우 불임으로 인해 호르몬제를 투여 받고 있었는데 이 중 클로미펜은 시상하부에 대한 에스트라디올의 되먹임을 차단하여 생식샘자극호르몬 분비를 촉진시키는 약물로 고중성지방혈증 및 급성 췌장염을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다[19,20]. 하지만 클로미펜 사용과 관련해 급성 췌장염이 발생한 증례는 국내외를 합쳐 지금까지 단 2건이 보고되었고[19,20], 이들 증례에서는 클로미펜을 사용하기 시작하여 약 1주에서 2개월 후 급성췌장염이 발생한 것으로 보고되었으나 본 증례의 경우에는 1년 이상 클로미펜을 사용하던 중이었다. 또한 본 증례의 경우 퇴원 후 임신 을 위해 다시 클로미펜을 사용했으나 고중성지방혈증이나 급성 췌장염이 재발하지 않은 것으로 보아 클로미펜으로 인해 고중성지방혈증과 급성 췌장염이 발생했을 가능성은 떨어진다고 할 수 있다.

본 증례는 클로자핀에 의해 고중성지방혈증과 급성 췌장염이 발생한 첫 번째 국내 보고이며, 클로자핀을 사용 중인 환자를 대할 경우 고중성지방혈증 및 급성 췌장염의 발생 가능성을 염두에 두고 혈청 지질에 대한 정기적인 검사를 시행하고 급성 췌장염이 의심되는 임상 증상이 나타날 경우에는 이에 대한 적절한 검사 및 치료가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

비정형 항정신병 약물인 클로자핀은 고중성지방혈증과 급성 췌장염을 유발할 수 있다. 저자들은 약 20개월간 클로자핀을 복용하던 사람에서 심한 고중성지방혈증 및 급성 췌장염이 발생한 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 클로자핀을 복용하는 사람의 경우 장기적으로 고중성지방혈증 및 급성 췌장염 발생 가능성을 염두에 두고 이에 대해 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd: Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 90:2134-2139, 1995
2. Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, Vasiliadis TV, Bouloukos VI, Kontopoulos AG, Eugenidis NP: Long-term follow-up of patients with acute hypert-

- riglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 34:472-475, 2002
3. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Malozowski SN: Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports. *Pharmacotherapy* 23:1123-1130, 2003
4. Trivedi CD, Pitchumoni CS: Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 39:709-716, 2005
5. Llorente MD, Urrutia V: Diabetes, psychiatric disorders, and the metabolic effects of antipsychotic medications. *Clin Diabetes* 24:18-24, 2006
6. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P: Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 172: 1703-1711, 2005
7. Frankenburg FR, Kando J: Eosinophilia, clozapine, and pancreatitis. *Lancet* 340:251, 1992
8. Garlipp P, Rosenthal O, Haltenhof H, Machleidt W: The development of a clinical syndrome of asymptomatic pancreatitis and eosinophilia after treatment with clozapine in schizophrenia: implications for clinical care, recognition and management. *J Psychopharmacol* 16:399-400, 2002
9. Bae JH, Baek SH, Choi HS, Cho KR, Lee HL, Lee OY, Yoon BC, Hahm JS, Lee MH, Lee DH, Kee CS: Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia: report of 2 cases. *Korean J Gastroenterol* 46:475-480, 2005
10. Havel RJ: Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 15:117-154, 1969
11. Kumar AN, Schwartz DE, Lim KG: Propofol-induced pancreatitis: recurrence of pancreatitis after rechallenge. *Chest* 115:1198-1199, 1999
12. Steinberg WM: Acute drug and toxin induced pancreatitis. *Hosp Pract* 20:95-102, 1985
13. Wetterling T: Diabetes mellitus type II__induced by "atypical" neuroleptics? *Fortschr Neurol Psychiatr* 71: 312-322, 2003
14. Meyer JM: Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 21:369-374, 2001
15. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC: Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 44:778-783, 1998
16. Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejias MA, Hernandez L: Antipsychotic drugs and

- obesity: is prolactin involved? *Can J Psychiatry* 46:829-834, 2001
17. Kang SH, Kim CY: Acute pancreatitis associated with olanzapine. *Korean J Psychopharmacol* 15:485-487, 2004
 18. Kahn D, Bourgeois JA: Acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis in a schizophrenic patient taking olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 27:397-400, 2007
 19. Castro MR, Nguyen TT, O'Brien T: Clomiphene-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 74:1125-1128, 1999
 20. Keskin M, Songür Y, İşler M: Clomiphene-induced acute pancreatitis without hypertriglyceridemia. *Am J Med Sci* 333:194-196, 2007