노인 환자에서 Quetiapine에 의해 발생한 급성췌장염 1예

국립중앙의료원 내과

이학철 · 최종경 · 고정아 · 김선재 · 주성택 · 김시은 · 최승규 · 남승우 · 권혁춘 · 정주원 · 정인아

Acute Pancreatitis Induced by Quetiapine in an Elderly Patient

Hak Chul Lee, MD, Jongkyoung Choi, MD, Jung A Koh, MD, Seon Jae Kim, MD,
Seong Taek Chu, MD, Si Eun Kim, MD, Seung Kyu Choi, MD, Seung Woo Nam, MD,
Hyuk Chun Kwon, MD, Ju Won Jung, MD, In A Jung, MD

Department of Internal Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

Quetiapine is an atypical antipsychotic that is frequently used to manage delirium in geriatric patients. Acute pancreatitis associated with quetiapine has rarely been reported. A 70-year-old male presented with severe abdominal pain a few hours after taking a dose of quetiapine prescribed for delirium. Despite the lack of risk factors of pancreatitis in his medical history, the patient had a slight increase of serum lipase and amylase levels. His general condition improved on discontinuation of quetiapine. A month later, quetiapine was readministered for the recurrence of delirium. Subsequently, the patient developed the same symptom with a significant increase in serum pancreatic enzyme levels, confirming that quetiapine induced the pancreatitis. We reported the first case of quetiapine-induced pancreatitis in Korea, together with a review of the literature.

Key Words: Acute pancreatitis, Quetiapine, Delirium

서론

급성 췌장염은 췌장의 가역적 염증성 질환으로 급성 중증 복통 시 반드시 감별해야 하는 질환이다. 급성 췌장염의 대부분은 경증 췌장염으로 3-5일 내에 호전되지만, 약 20%는 중증 췌장염으로 사망률이 10-30%에 이르며, 특히 고령인 경우 예후가 더 불량하다¹⁾. 급성 췌장염의 원인은 알코올과 담도 결석이 70-80%를 차지하고, 드문 원인으로 췌관협착, 감염, 약제, 고칼슘혈증, 고지혈증, 혈관질환, 외상, 내과적 수거나 수

술 후, 선천성 등이 있다¹⁾. 그 중 약제에 의해 유발되는 췌장염은 급성 췌장염 환자 중에서 0.5-3.0%로 매우 드물다²⁾.

Quetiapine은 정신분열병, 양극성 장애, 섭망 등에 사용되는 2세대 항정신병 약물로 1세대 항정신병 약물에 비해 추체외로 증상이 드물다는 장점이 있어 노인에서도 사용되는 약제이다³⁾. Quetiapine의 흔한 부작용으로 체중 증가, 고지혈증, 혈당 상승이 잘 알려져 있으며, 당뇨병성 케톤산증, 당뇨병성 혼수 등 심각한 부작용에 대한 증례들도 수차례 보고되기도 하였다⁴⁾. 그러나 quetiapine과 관련된 췌장염에 대한 보고는 드물어 국외에 몇 개의 문헌보고가 있으나, 지금까지 국내에서 보고된 증례는 없었다.

이에 저자들은 다제내성 폐결핵과 장결핵으로 격리 병실에 입원 중이던 노인 환자에서 섭망 치료를 위한 quetiapine 투약으로 발생한 급성 췌장염 1예를 경험하였기에 국내 최초로 문헌고찰과 함께 보고한다.

▶ Received: July 14, 2015 ▶ Revised: August 17, 2015

▶ Accepted: August 18, 2015

Address for correspondence: Jongkyoung Choi, MD
Department of Internal Medicine, Gastrointestinal Center, National Medical Center, 245 Eulji-ro, Jung-gu, Seoul 04564, Korea
Tel: +82-2-2260-7232, Fax: +82-2-2260-7142
E-mail: cjk@nmc.or.kr

중 례

9년 전 다제내성 폐결핵으로 진단받고 치료 중단을 반복하던 70세 남자 환자가 내원 일주일 전부터 발생한 전신위약감, 식욕부진, 복통, 설사를 주소로 내원하였다. 내원 후 객담도말 및 배양검사, 흉부 및 복부 전산화 단층촬영(computed tomography, CT), 위내시경, 대장내시경 등 시행 후 다제내성 활동성 폐결핵과 장결핵이 진단되었고, 당시 담도 결석이나 결핵성 복막염 소견은 없었다. 항결핵제 치료 시작 후 전반적으로 증상이 호전되어 내원 2주째에는 정상 식사가 가능해졌다. 내원 4주째 야간 불면, 환시, 과활동 증상이 발생하여 섭망 진단하에 취침 전 quetiapine 12.5 mg 1회 투약하였다. 약제 복용 6시간 후인 다음날 새벽에 상복부 통증이 발생하였고, 이후 수 시간에 걸쳐 복통이 악화되며 구역, 구토도 동반되었다. 과거력상 당뇨나 고혈압은 없었고 음주나 흡연은 하지 않았다. 투약된 항결핵제제는 cycloserine 500 mg/day, pyridoxine 100 mg/day, prothionamide 5,000 mg/day, moxifloxacin 400 mg/day, kanamycin 0.44 g/day, amikacin 400 mg/day이었다.

당시 진찰 소견상 혈압 145/95 mmHg, 맥박 수 분당 113회, 호흡 수 분당 20회, 체온 36.5℃였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였다. 공막에 황달 소견은 없었고, 결막은 창백하지 않았다. 장음은 감소되어 있었으며, 촉진되는 장기 비대 및 종괴는 없었고, 상복부 압통이 관찰되었다.

혈액검사서 백혈구 12,700/mm³ (중성구 82%, 림프구 11%, 단핵구 6%), 헤모글로빈 11.1 g/dL, 헤마토크릿 33.3%, 혈소판 348,000/mm³였다. 혈청생화학검사서 총단백 6.7 g/dL, 알부민 2.4 g/dL, 혈중요소질소 24 mg/dL, aspartate aminotransferase 30 IU/L, alanine aminotransferase 17 IU/L, alkaline phosphatase 204 IU/L, 총빌리루빈 0.5 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 총 칼슘 8.4 mg/dL, 총 콜레스테롤 133 mg/dL, C-reactive protein 11.6 mg/dL였으며, 5일 전 시행한 각각의 검사 결과들과 비교 시 유의한 변화는 없었다. 아밀라아제 188 U/L(정상치: 25-100 U/L), 리파아제 123 U/L(정상치: 20-50 U/L)로 증가되어 있었다. 단순 복부 방사선 사진에서 마비성 장폐색(paralytic ileus)이 관찰되었다.

이에 모든 약제 중단, 경비위 배액, 금식, 수액 치료를 시작

하였다. 폐결핵의 악화나 일시적 역설적 반응을 감별하기 위하여 흉부 CT를 촬영하였다. 폐결핵 병변은 한달 전보다 호전된 상태였으며, 췌담도를 포함한 상복부에 이상 소견은 없었다. 복통, 식욕부진은 서서히 호전되고 췌장 효소 수치도 수일 내 정상화 되어 1주째부터는 정상 식사가 가능하였다. 섭망에 대해서는 보호자 상주 등 입원 환경 개선 후 호전되어 추가적인 약제는 투약하지 않았다. 이후 quetiapine을 제외한 기존 항결핵제제는 하루 중단 후 재투약하였으며, 별다른 문제 없이 격리병실 입원 치료 지속하였다.

그 후 한달 뒤 불면과 과활동성 섭망이 재발하여 취침전 quetiapine 12.5 mg을 투약하였다. 투약 다음날, 한달 전과 동일 양상의 상복부 통증, 구역, 구토가 발생하였다. 아밀라아제 160 U/L, 리파아제 193 U/L로 현저히 상승되어 있었다. 이에 quetiapine에 의한 췌장염으로 확진하였고, 금식 및 수액 치료를 통해 증상은 수일 이내 호전되었다. 섭망은 다른 항정신병 약물인 olanzapine 1.25 mg으로 교체 투약 후 호전되어 2주간 사용 후 중단하였다. 현재까지 2년 동안 동일한 결핵약을 지속적으로 투약하며, 추적 관찰하는 중으로 추가적 급성 췌장염 발생은 없었다.

고 찰

급성 췌장염의 진단을 위해서는 특징적인 급성 상복부 통증, 췌장효소인 아밀라아제나 리파아제의 정상 상한치의 3배 이상의 상승, 영상검사서 췌장염 소견 중 2가지 이상을 만족해야 하며, 다른 췌장 질환이나 급성 복통 유발 질환이 배제되어야 한다¹⁾. 담도 결석과 알코올이 급성 췌장염의 잘 알려진 위험 요인이지만, 급성 췌장염 일부는 예측 가능한 위험 요인이 없이도 발생하기 때문에 급성 중증 복통 시 반드시 급성 췌장염을 고려해야 한다⁵⁾. 특히 약인성 급성 췌장염은 매우 드물고 특이적인 예측 인자가 없기 때문에 임상에서 놓치기 쉽다. 한 역학 연구에서는 노인, 소아, 여자, 진행성 human immunodeficiency virus, 염증성 장 질환 시 약인성 췌장염의 위험성이 증가된다고 보고하였지만, 그 이전에 대해서는 아직 명확히 알려지지는 않았다⁶⁾. 노화에 따른 약제 대사 과정 변화, 노인의 빈번한 다제 약제 사용이 노년층에서 약인성 췌장염의 위험성 증가시킬 것으로 추정해볼 수는 있으나, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다⁶⁾.

Table 1. Patient characteristics of previously reported quetiapine-induced acute pancreatitis

Sex/age	Quetiapine dosage (mg/day)	Quetiapine duration	History of diabetes /dyslipidemia	Glucose level	Triglycerides level	Outcome	Rechallenge	Ref.
F/35	400	2 mo	No/-	-	-	Expired		8
F/58	50	1 mo	No/-	-	-	Recovered	Chronic pancreatitis	8
F/48	-	6 mo	No/-	-	-	Recovered	Chronic pancreatitis	8
F/30	200	7 mo	No/No	DKA	Very high*	Recovered	Not done	9
M/78	100	3 day	No/No	Normal	Normal	Expired		3
F/51	800	2 mo	Yes/Yes	-	Very high	Recovered	Not done	10
M/27	400	1 yr	No/-	DKA	Extremely high [†]	Expired		4
M/58	500	10 yr	No/No	Normal	Normal	Recovered	Acute pancreatitis [‡]	11
M/78	12.5	6 hr	No/-	Normal	-	Recovered	Acute pancreatitis	Present study

DKA, Diabetes ketoacidosis.

*Very high, 500–1,000 mg/dL; [†]Extremely high, >1,000 mg/dL; [‡]The authors stopped quetiapine for 14 days and gradually titrated the dose to 100 mg/day; low dose quetiapine did not induce acute pancreatitis after observation for 6 months

현재로서는 약인성 급성 췌장염을 진단할 수 있는 특이적 임상 소견이나 생체 표지자가 없다. 약인성 췌장염은 이상 약물 반응을 시사하는 발진, 림프절 종대, 호산구 증가와 같은 증상을 동반하지 않고, 일단 췌장염이 발생한 후의 경과나 예후가 다른 원인의 췌장염과 다르지 않기 때문에 췌장염의 원인이 약제임을 밝히는 것은 어렵다²⁾. 현재로서는 임상적으로 다음 4가지 조건이 충족하는 경우에만 약인성 췌장염으로 인정하고 있다⁶⁾. 첫째, 약제 사용과 췌장염 발생 간의 시간적 선후 관계가 성립해야 한다. 둘째, 췌장염을 일으킬 수 있는 다른 원인인 담도 결석, 알코올, 췌담도계 해부학적 이상, 대사성 이상이 배제되어야 한다. 셋째, 약제 중단 후 증상이 호전되어야 한다. 넷째, 원인 의심 약제의 재투여 시 췌장염이 재발되어야 한다^{6,7)}. 그러나 재투여에 의한 확진은 위험성 및 윤리 문제 때문에 거의 시행되지 않아 이 조건을 모두 만족하는 경우는 드물다. 지금까지 급성 췌장염 유발 가능성이 언급된 약제들은 500종 이상이지만 인과 관계가 명확히 확인된 약제는 30여 종에 불과하다⁶⁾. 이번 증례의 quetiapine도 몇 예의 증례 보고가 있을 뿐 인과 관계가 확고하지 않은 약제 중 하나이다.

이번 증례에서는 담도 결석과 음주력이 없는 입원 환자에서 quetiapine 1회 투여 후 급성 복통이 발생하여 투약을 중단 후 증상이 회복되었고, 한달 후 재투여 시 급성 췌장염으로 확진되어 quetiapine 유발 췌장염으로 진단한 국내 첫 증례 보고이다. 재투여가 이루어졌던 이유는 처음 복통의 원인을 급성

췌장염으로 확진할 수 없었기 때문이다. 환자가 다제내성 폐결핵, 장결핵에 대하여 항결핵제 치료하며, 호전되던 중 발생한 급성 복통으로 장결핵의 악화나, 역설적 반응의 증상일 가능성도 배제할 수 없었다. 당시 췌장 효소 상승이 정상치의 3배 이하의 경미한 변화였고, CT에서 췌장염 소견이 없어 급성 췌장염으로 진단하기에는 미흡하였었다. 경도의 혈청 췌장 효소 상승은 췌장염 이외에도 동반된 장 폐쇄, 폐 질환에 의한 것일 수도 있다고 판단하였다. 그러나 한달 뒤 quetiapine 재투약 후 동일 증상 발생과 정상 상한치 3배 이상의 췌장 효소 수치 상승이 확인되어 최종적으로 quetiapine에 의한 급성 췌장염이었음을 확인할 수 있었다.

Gropper와 Jackson⁸⁾이 2004년에 최초로 quetiapine 관련 급성 췌장염 3예를 발표한 이후 지금까지 국외에서만 8예가 보고되었다(Table 1). 증례별로 급성 췌장염 발생 전 quetiapine의 투약 기간(중간값, 400일; 범위, 3일–10년)과 투약 용량(중간값, 400 mg; 범위, 50–800 mg)은 다양하였고, 8명 중 3명이 사망하여 37.5%의 사망률을 보였다^{3,8–12)}. 생존한 5예 중 재투약은 3예에서 이루어졌고, 그 중 1예만 급성 췌장염이 재발하였으나 감량 투약하여 유지 후에는 췌장염 재발이 없었다고 보고하였다^{8,11)}. 급성 췌장염 발생 시 고중성지방혈증이 확인된 증례는 3예로 모두 투약 수개월 후에 급성 췌장염이 발생하였었고, 그 중 2예는 당뇨병 케톤산증이 병발하였었다^{4,9,10)}. 반면 정상 중성지방 수치였던 2예 중 1예는 투약 3일째, 다른

1에는 투약 10년째 발생하여 투약 후 발병 기간에 큰 차이가 있었다^{3,11)}.

약제 유발 췌장염의 발병기전은 아직 불분명하며 췌관 수축, 약제의 직접적 세포 독성, 대사 이상 유발, 대사 산물의 축적, 세동맥 혈전, 혈관부종, 과민성 반응 등 다양한 원인이 제시되고 있다⁶⁾. 약제 투약과 증상 발생 시기로도 발병기전을 예측할 수 있다⁶⁾. 과민성 반응은 약제에 대한 면역 반응이 첫 한달 이내에 나타나기 때문에 약제 유발 췌장염은 대개 투약 4-8주에 발생한다⁶⁾. 약제의 독성대사 산물의 축적에 기인하는 경우나, 약제로 인한 고중성지방이나 고칼슘혈증에 의한 경우는 투약 수 개월 후 발생한다⁶⁾. 그러나 약물 이상 반응의 기전이 특이 반응(idiosyncrasy)에 의한 경우 같은 약제라도 개개인의 감수성이 각각 다를 수 있으며, 한 개인에게서도 손상 발현 여부와 시간이 일정치 않을 수 있기 때문에 투약 시기만으로 발병기전을 추측하는 것은 한계가 있다.

이번 증례는 quetiapine 최소 투여량인 12.5 mg 1회 투약 후 급성 췌장염이 발생하여 기존 증례들과 비교 시 최소량, 최단 기간 발생한 부작용이었으며, 재투약으로 동일 양상 증상이 유발되어 약제와 췌장염의 인과 관계를 명확히 밝혔다는 데 큰 의의가 있다. 투약과 부작용 발생 기간으로는 특이 반응에 의한 것으로 추정된다. 한편 병용 투약된 2차 결핵약들이 quetiapine 대사 과정에 영향을 미쳐 최소량 사용에도 췌장염이 발생하였을 가능성도 있다. Quetiapine은 간의 cytochrome p450 (CYP)에 의해 주로 대사가 되어 clarithromycin, ketoconazole과 같은 CYP3A4 효소를 억제하는 약제와 병용 투약 시 혈중 농도가 증가된다. 환자에게 투약된 2차 결핵약 중 하나인 prothionamide 역시 CYP3A4 효소를 억제하는 약제이다¹³⁾. 그러나 prothionamide를 비롯한 CYP3A4 억제제들이 임상적으로 quetiapine의 부작용을 증가시켰다는 보고들은 현재까지는 없다.

이번 증례에서는 췌장염 발생 시 중성지방의 혈중 수치가 확인되지 않았다는 한계가 있으나, quetiapine 사용 후 혈청 중성지방 증가는 투약 후 수개월에 걸쳐 서서히 발생하는 부작용이며, 1회 투약으로 발생하는 현상이 아니다¹²⁾. 따라서 이번 증례에서 quetiapine이 고중성지방혈증을 유발하여 췌장염을 일으켰을 가능성은 희박하다. Quetiapine과 유사한 기전으로 작용하는 olanzapine도 현재까지 급성 췌장염 발생에 대한 8예의 문헌보고가 있으나, 고중성지방혈증은 1예 뿐

이었다¹⁴⁾. 본 증례를 포함하여 quetiapine관련 췌장염 9예에서는 일관된 특징을 찾을 수 없어 quetiapine이 췌장염을 유발하는 기전에 대해서는 추가적 증례나 연구가 필요할 것으로 보인다. 본 증례의 또 다른 한계는 급성 췌장염을 영상학적으로 확인하지 못하였다는 것이다. 그러나 여러 연구를 통해 복부 CT는 급성 췌장염의 확인에 가장 유용한 검사이지만, 임상 증상과 췌장효소 수치로 췌장염을 진단할 수 있는 경우에는 치료를 하면서 48-72시간 이내에 호전되지 않을 경우에 시행하는 것이 치료 방향 결정에 도움이 된다¹⁾. 이번 증례는 첫 복통 발생일에 시행한 CT에서 췌담도에 이상이 없었으며, 한달 후 증상 재발 시 급성 췌장염 진단 후 신속한 원인 제거 및 치료로 조기에 호전되어 추가적 영상학적 검사가 불필요하였다.

이번 증례에서는 다제내성 결핵으로 장기간 입원 중인 노인에서 섬망 치료 위해 quetiapine을 투약하여 급성 복통이 발생되었으며, 약제 중단에 의해 호전되었다가 한달 후 재투약 시 급성 췌장염이 확인되어 quetiapine으로 인한 췌장염을 국내에서 처음으로 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

이해관계 명시(Conflict of Interest Disclosures) : 저자(들)은 본 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 천명합니다.

REFERENCES

1. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-15;1416.
2. Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist? *World J Gastroenterol* 2014;20:16529-34.
3. Potolidis E, Mandros C, Karakitsos D, Kountra PM. Quetiapine-associated pancreatitis in a geriatric critical care patient with delirium. *Case Rep Psychiatry* 2012;2012:625954.
4. Madsen KR. Fatal hypertriglyceridaemia, acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis possibly induced by quetiapine. *BMJ Case Rep* 2014 Jan 8 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-202039>.
5. Jeong SK, Lim JY, Hong SY, Choi SM, Choi SP. Chief complaints and related features of elderly patients presenting to one region wide emergency medical center with medical problems. *J Korean Geriatr Soc* 2013;17:118-25.
6. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:143-55.

7. Vinklerova I, Prochazka M, Prochazka V, Urbanek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2977-81.
8. Gropper D, Jackson CW. Pancreatitis associated with quetiapine use. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:343-5.
9. Rashid J, Starer PJ, Javaid S. Pancreatitis and diabetic ketoacidosis with quetiapine use. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6:34-7.
10. Liou LS, Hung YJ, Hsieh CH, Hsiao FC. Aggravation of hypertriglyceridemia and acute pancreatitis in a bipolar patient treated with quetiapine. *Yonsei Med J* 2014;55:831-3.
11. Chang TG, Chiu NY, Hsu WY. Acute pancreatitis associated with quetiapine use in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:382-3.
12. Alastal Y, Hasan S, Chowdhury MA, Hammad T, Safi F, Rapport D, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in psychiatric patients: a case report and review of literature. *Am J Ther* 2014 doi:10.1136/bcr-2013-202039
13. Shimokawa Y, Yoda N, Kondo S, Yamamura Y, Takiguchi Y, Umehara K. Inhibitory potential of twenty five anti-tuberculosis drugs on CYP activities in human liver microsomes. *Biol Pharm Bull* 2015;38:1425-9.
14. Baysal B, Kayar Y, Ozmen A, ElShobaky M, Mahdi N, Ince AT, et al. Olanzapine-induced acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2015;26:289-90.