

Drug Safety Report

경구 혈당강하제의 주요 이상사례

대한약사회 지역의약품안전센터

개요

제2형 당뇨병으로 인해 외래 진료를 받은 65세 이상의 환자는 2020년 기준, 약 140만명으로 외래 진료 인원 순위 중 5위를 차지했다.¹⁾ 또한, 당뇨병은 암, 뇌혈관 질환, 심장 질환, 자살에 이어 국내 사망원인 5위를 차지하고 있다. 다만 당뇨병으로 인한 사망은 2015년에 비해 2019년에 23.7% 감소하였는데 이는 당뇨병 관리의 필요성을 시사하는 수치가이기도 하다.^{1, 2}

제2형 당뇨병은 주로 경구 및 주사 혈당강하제로 관리하는데, 경구 혈당강하제는 여러 계열이 있으며 주사 제제는 주로 GLP-1 효능제를 사용한다. 이들 약물은 합병증을 예방하고 삶의 질을 유지·개선하는데 필수적이거나, 투여 후 저혈당 등 치명적인 이상사례가 나타날 수 있으므로 주의를 기울여야 한다. 약물 계열에 따라 위장관계 증상, 요로감염, 철회염 등이 꽤 높은 빈도로 나타날 수 있으므로 계열별 약물의 대표적인 이상반응에 대해 알아둘 필요가 있다.

키워드

혈당강하제, sulfonylurea, metformin, SGLT-2 저해제, GLP-1 효능제, 저혈당, 위장관계 이상반응, 요로감염, 방광염, 철회염, 약물상호작용

경구 혈당강하제의 안전성 프로파일

제2형 당뇨병은 인체가 포도당을 연료로 사용하고 조절하는 기능에 장애가 있는 상태로서, 이러한 상태가 장기간 지속되면 혈류에 당이 지나치게 많아져 순환계, 신경계, 면역계 장애로 이어질 수 있다. 제2형

1) 1위 치은염 및 치주질환, 2위 본태성/원발성 고혈압, 3위 무릎관절증, 4위 등통증

당뇨병은 서로 연관되어 있는 두 가지 문제가 있는데, 첫째는 췌장에서 충분한 인슐린(당이 세포로 이동하는 것을 조절하는 호르몬)을 분비하지 못하는 것이며, 둘째는 세포가 인슐린에 잘 반응하지 않고 당을 흡수하지 못하는 것이다.

제2형 당뇨병은 주로 성인에게서 발병하는 것으로 알려져 있지만 최근에는 아동 비만이 증가함에 따라 젊은 층에서도 발병률이 증가하고 있다. 체중 감량, 건강한 식이와 규칙적인 운동이 당뇨병 관리에 도움이 될 수 있으나 대부분의 경우 인슐린, 혈당강하제 등 약물 치료가 필요하다.³

정상 혈당 기준은 8시간 이상 공복 후 혈장포도당 100 mg/dL 미만, 75 g 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 140 mg/dL 미만이다.²⁾ 당뇨병의 진단기준은 [표 1]과 같으며 이 중 1)~3)의 하나에 해당하는 경우 서로 다른 날 검사를 반복해야 하지만, 동시에 시행한 검사들에서 두 가지 이상을 만족한다면 바로 확진 가능하다.

[표 1] 당뇨병의 진단기준⁴

- 1) 당화혈색소(HbA1c, A1C) 6.5% 이상 또는
- 2) 8시간 이상 공복 후 혈장포도당 126 mg/dL 이상 또는
- 3) 75 g 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 200 mg/dL 이상 또는
- 4) 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)이 있으면서 무작위 혈장포도당 200 mg/dL 이상

대한당뇨병학회에서 발표한 [Diabetes Fact Sheet Korea]에 의하면 2012년 기준, 30세 이상의 성인 10명 중 1명(10%)이 당뇨병 환자였으나 2018년에는 7명 중 1명(13.8%)으로 증가하였고, 당뇨병과 공복혈당장애를 포함한 인구는 1,440만명에 달한다. 65세 이상의 성인에서는 약 10명 중 3명(27.6%)이 당뇨병 환자이다.³⁾

특히 당뇨병 환자의 대다수가 동반질환을 앓고 있었는데 유병자의 61.3%, 65세 이상에서는 74.3%가 고혈압을 앓고 있었다. 또한 유병자의 72.0%는 고콜레스테롤혈증이 있었으며 30세 이상 당뇨병 환자가 고혈압, 고콜레스테롤혈증을 모두 동반하는 경우는 43.7%, 65세 이상에서는 51.4%로 절반 이상이 세

2) 참고로 미국 당뇨병 협회(American Diabetes Association, ADA)의 지침에 따르면 합병증 또는 만성질환이 있는 노인의 혈당 목표를, 중등증의 경우 90~150 mg/dL, 중증의 경우 100~180 mg/dL로 건강한 상태(80~130 mg/dL)에 비해 높게 설정하도록 한다(ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021 Jan; 44(Supplement 1): S168-S179. <https://doi.org/10.2337/dc21-S012>).

3) 이때 당뇨병의 진단기준은 의사로부터 당뇨병을 진단받은 경우/경구용 혈당강하제 복용 또는 인슐린 치료 중인 경우/공복혈당이 126 mg/dL 이상인 경우/당화혈색소가 6.5% 이상인 경우 등 4가지 경우 중 하나 이상에 해당되는 경우로 한다.

가지 질병을 모두 앓고 있었다.⁵

1. 경구 혈당강하제의 대표적인 이상반응

경구 혈당강하제 계열별 대표적인 이상반응은 아래 [표 2]과 같다.

[표 2] 경구 혈당강하제의 대표적인 이상반응⁴

약물 계열	이상반응
Sulfonylureas (gliclazide, glipizide, glimepiride, glibenclamide)	체중 증가, 저혈당, 구역/구토 등 소화기계 증상, 간기능 이상 또는 간염, 과민반응, 관절통, 요통, 기관지염 - 금기: 중증의 간, 신장장애, 임신 및 수유, 중증 감염증, 수술 전후, 중증 외상, 설사, 구토 등 위장장애
Biguanide (metformin)	유산산증, 소화장애(설사, 구역, 구토, 복부팽만, 식욕부진, 소화불량, 변비, 복통), 피부발진, 비타민 B ₁₂ 결핍 - 금기: 중증 간 또는 신장장애, 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇼크), 급성심근경색증, 패혈증, 저산소증 상태, 급성 및 불안정한 심부전 - 요오드조영제 사용 검사 시: 동맥투여 시 신장기능과 무관하게 당일부터 48시간까지 중단하고 신장기능 평가 후 재개, 정맥투여 시 중등증 신장장애를 동반한 경우 당일부터 48시간까지 중단하고, 신장기능 평가 후 재개
α -glucosidase inhibitors (acarbose, voglibose)	저혈당(병용 시), 소화장애(복부팽만감, 방귀 증가, 묽은 변, 배변 횟수 증가 등), 급성간염 - 금기: 소화흡수장애를 동반한 만성장질환, 중증의 간 또는 신장장애, 고령, 중증감염
Meglitinides (repaglinide, nateglinide, mitiglinide)	체중 증가, 상기도감염, 변비 - 금기: 중증감염, 수술전후, 중증 간기능장애, 임신 및 수유 - Gemfibrozil과 병용 금기(repaglinide) - 투석을 필요로 하는 중증 신장기능 장애(nateglinide) - 주의: 중증의 신장기능 장애(repaglinide/mitiglinide)
Thiazolidinediones (pioglitazone, lobeglitazone)	체중 증가, 부종, 골절, 심부전 - 금기: 심부전, 유당불내성, 활동성 방광 및 방광암 병력(pioglitazone), 원인이 불명확한 육안적 혈뇨(pioglitazone)
DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, gemigliptin, alogliptin, teneligliptin, anagliptin, evogliptin)	비인두염, 상기도감염, 혈관부종-아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 박리성 피부질환, 수포성 유사천포창, 중증의 관절통(sitagliptin), 유사천포창(linagliptin, vildagliptin) - 금기: 유당불내성(saxagliptin, vildagliptin) - 주의: 췌장염, 췌장암, 심부전의 병력 또는 중등도-중증의 신장장애, 심부전으로 인한 입원의 위험 요소가 있는 환자(saxagliptin), 심부전 환자에게 대체로 권장되지 않음
SGLT2 inhibitors (dapagliflozin,	체중감소, 요로감염, 생식기감염, 회음부 괴저, 배뇨증가, 추정사구체여과율 감소, 적혈구용적률 증가, 케토산증, 하지절단

<p>empagliflozin, ipragliflozin, ertugliflozin)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 금기: 유당불내성(dapagliflozin, empagliflozin), 말기 신장질환 또는 투석중인 환자 - 주의: 급성신장손상 및 신장기능 장애, 고령자(75세 이상 주의), 중증 간장애(권장되지 않음), 저혈압(ertugliflozin)
<p>GLP-1 receptor agonists (exenatide, liraglutide, dulaglutide)</p>	<p>위장관 장애</p> <ul style="list-style-type: none"> - 금기: 갑상선수질암의 과거력 또는 가족력 - 주의: 췌장염, 과민반응, 급성신장 손상, 중증 간장애, 신장장애, 중증 위마비를 포함한 중증 위장관질환(권장되지 않음)

2. 대한약사회 지역의약품안전센터 보고 자료 분석

대한약사회 지역의약품안전센터로 보고된 약물 이상사례 자료에 의하면 2018년 기준 경구 혈당강하제 중에서는 metformin 단일제제에 대한 보고가 가장 많았으며(경구 혈당강하제 관련 보고건 중 약 23%), metformin과 DPP-4 억제제 복합제(약 19%), glimepiride(약 13%), DPP-4 억제제 단일제제(약 10%) 등에 대한 보고가 그 뒤를 이었다.

경구 혈당강하제 관련 보고 중 가장 많이 보고된 이상사례는 위장관계 장애(약 37%)였으며 그 중 소화불량이 전체의 약 14%를 차지하였고, 오심(약 7%), 설사(약 5%) 등이 다빈도 보고되었다. 중추 및 말초신경계 장애(약 17%)에서는 어지러움이 전체의 약 10%를 차지하였으며 두통(약 5%) 또한 많이 보고되었다. 그 외에 저혈당증과 식욕부진이 전체의 약 6%를 차지하였으며 가려움증, 근육통(약 3%), 전신 부종, 얼굴부종(약 2%) 등이 보고되었다.⁶

3. 당뇨병 치료제와 저혈당

경구 혈당강하제 복용 후 저혈당이 나타날 수 있다. 저혈당이란 혈당 수치가 이상 증상이나 징후가 나타날 정도로 낮아지는 것으로서 일반적으로 혈당 수치가 70 mg/dL 이하인 경우를 말한다. 혈당이 갑자기 낮아지면 혈당 수치가 정상이어도 저혈당 증상이 나타날 수 있으며, 반대로 반복적인 저혈당이 있는 경우에는 혈당 수치가 낮아도 증상이 나타나지 않을 수 있다. 심각한 저혈당은 혈관합병증 및 사망과 관련이 있으며 인지장애 위험을 증가시킬 수 있다.

저혈당의 주된 원인은 당뇨병 치료제(특히 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제)를 과량 투여하거나 부적절하게(시간, 방법) 투여하는 경우, 식사량이 감소하거나 식사를 거르는 경우, 과도한 운동(신체 활동)을 하는 경우, 수면 중인 경우, 과도하게 혈당을 조절하는 경우와 음주, 신장 기능 저하, 체중 감소 등이다.

저혈당의 증상은 흔히 땀이 나고 손이 떨리며 맥박이 빨라지고, 공복감을 느끼며 집중력이 저하되는 것이다. 증상이 심각해지면 의식소실로 이어질 수 있다. 저혈당 발생 시, 의식이 있는 경우 혈당을 측정하여 저혈당이 확인되면 15 g의 당질⁴⁾을 섭취한 후 15분 간 안정을 취하고 혈당을 재측정하는 방법을 반복한다. 혈당이 회복된 상태에서 1시간 이내에 식사를 하기 어려울 때에는 15g의 당질을 한 번 더 섭취한다. 의식이 없는 경우에는 응급 처치가 필요하다.

혈당 수치가 저혈당에 해당함에도 증상을 느끼지 못하는 '저혈당 무감지증'은 주로 유병기간이 길거나 진행된 당뇨병 환자에게서 나타나는 증상으로 반복적인 저혈당에 의해 방어기전이 저하되어 나타나는 증상이다. 이를 예방하기 위해서는 최소 2~3주 동안은 저혈당이 발생하지 않도록 혈당 목표를 상향 조절하는 것이 좋다.⁷⁾

저혈당 과거력은 저혈당 재발에 있어 가장 중요한 위험 요인이며, 특히 과도한 HbA1c 수준의 달성 (<6.5%)은 저혈당 위험을 약 3배 증가시킬 수 있다.

저혈당을 유발하는 약제로는 주로 인슐린, sulfonylurea, meglitinides 등이 있다. 국내에서 2011~2012년, 2년 동안 제2형 당뇨병으로 진단받고 혈당강하제를 처방받은 20세 이상 환자 220만명을 대상으로 연구한 결과 인슐린과 sulfonylurea를 병용하였을 때 저혈당의 위험이 가장 높았다. Sulfonylurea는 혈당 수준에 관계없이 인슐린 분비를 촉진하기 때문에 인슐린과 sulfonylurea를 병용하지 않도록 하는 것이 좋다.⁸⁾

4. β 차단제의 저혈당증 은폐 효과(masking)

β 차단제는 아드레날린성 효과를 억제하므로 저혈당증에서 나타나는 신경성 저혈당 증상, 즉 초기 말초 효과인 떨림과 빈맥, 배고픔, 자극과민성(irritability), 혼란 등을 가릴 수 있으므로(masking) 환자는 심각한 저혈당증과 같은 잠재적인 위험을 인지하지 못할 수 있다. 다만 땀이 나는 증상은 β 차단제에 의해 가려지지 않으므로, β 차단제 복용 환자의 경우 땀, 발한이 저혈당증의 유일한 징후가 될 수 있다.

한편 β_2 차단제는 근육과 간에서 글리코겐의 분해를 억제하여 포도당 생성이 감소시킬 수 있으므로,

4) 주스·청량음료 150 mL, 요구르트 1.5병(65 mL 기준), 우유 1.5컵, 사탕 5~6개, 설탕 큰 수저로 한 가득, 비스킷 5조각 등이 15 g의 당질에 해당한다.

$\beta 2$ 차단제 복용 시 저혈당증이 유발·악화되거나, 저혈당증으로부터의 회복이 느려질 수 있다.^{9, 10}

사례연구 (1) Metformin과 식욕부진

Metformin은 가장 많이 사용되는 경구 혈당강하제로서 단독 또는 병용으로 사용되며 체중 감소 효과가 있어 과체중인 당뇨병 환자에게 사용될 수 있다. 복용 후 위장관계 이상반응이 나타날 수 있으나, 점진적으로 증량하는 방법으로 개선할 수 있으며 최대 용량은 1일 2,000 mg이다. 용량 증가 시에는 매주 500 mg씩 증가시키도록 한다. Metformin 복용 후 드물게 심한 유산산증(lactic acidosis)이 나타날 수 있는데 이로 인해 사망이 보고된 바 있다. 유산산증은 매우 드물게(0.01% 미만) 발생하긴 하나 발생하는 경우 심각할 수 있으며 50%가 치명적인 것으로 알려져 있다. 오심, 구토, 설사, 복통, 식욕부진 등의 위장관 장애는 매우 일반적으로(10% 이상) 나타날 수 있으며 치료 초기에 가장 빈번하나 대부분 자연적으로 사라진다. 필요시 일시적인 감량이 도움이 될 수 있다. 임상시험에서는 약 4%의 환자가 위장관계 이상 반응으로 투약을 중지하였다.

고령의 환자는 노화에 따른 신기능 저하가 있을 수 있으므로 최소용량을 설정하는 것이 좋으며, 정기적으로 신장기능을 모니터링하고 최대 용량을 투여하지 않는다. 신장기능이 좋지 않거나 80세 이상의 환자에게는 metformin을 추천하지 않으나 전문가의 판단에 따라 사용하도록 한다.¹¹

다음은 2019년 대한약사회 지역의약품안전센터에 알려진 이상사례이다.

제2형 당뇨병 치료를 위해 약 1년간 metformin 500 mg을 복용해 온 81세 남성이 식욕이 심각하게 저하 되어 식사를 잘 하지 못하였고 심한 오심을 겪었다. 식사를 하여도 소화불량이 지속되고 식사량이 심각하게 감소하여 기초 체력 저하로 입원을 하기도 했다. 전신 검사에서는 이상이 없는 것으로 나타났다. 혹시나 하여 metformin 복용을 3일간 중지하였더니 식욕이 회복되어 식사를 잘 하게 되었다. 이후 sitagliptin으로 처방 변경되었다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 a. 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고, b. 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며, c. 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며, d. 재투여 시 임상반응에 대

한 정보는 없으므로 '상당히 확실함(probable)'으로 평가되었다.

Metformin은 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에게서 체중 감소를 촉진하기도 하는데 이는 주로 음식 섭취 감소에 의한 것이다. Metformin 복용 후 식욕 억제가 나타날 수 있으며 배고픔을 느끼는 정도 또한 감소할 수 있다.¹²

65세 이상의 환자와 65세 미만 환자의 당뇨병 발병기전은 유사하나 치료의 기준과 임상적인 결과는 매우 다를 수 있으므로 환자 개인의 특성에 맞는 치료가 필요하며 특히 노인 환자에게서는 HbA1c의 최적 목표치를 다소 상승시킨 7.5~9.0%로 제안하는 연구가 있었다. 노인 환자에게 있어 metformin의 사용은 유산산증 발생 위험 때문에 유의할 필요가 있으나 금기는 아니다. 식욕 억제 효과 또한 치료 효과의 일부로 생각할 수 있으나 영양실조 또는 저체중 노인 환자에게는 사용을 제한하는 것이 좋다. Metformin은 노인 환자의 당뇨병 치료에 있어 목표를 충족시키는 동시에 경제적인 관점에서도 위험보다 이익이 더 큰 약물이다.¹³ [상당히 확실함]

사례연구 (2) Glimepiride의 약물상호작용과 저혈당증

경구 혈당강하제는 평생 복용해야 하는 경우가 많으므로 다른 약물이나 식품과의 상호작용에 주의를 기울일 필요가 있다.

[표 3] 경구 혈당강하제와 병용 시 임상적으로 상호작용이 중요한 약물¹⁴

약물 계열	임상적인 증상
β 차단제	저혈당 증상을 은폐할 수 있음
Thiazides	인슐린 감수성을 저해, 인슐린 저항성을 증가시키며, 기초 인슐린 농도를 증가시키고 혈장 포도당 농도를 증가시킬 수 있음
Niacin	혈중 포도당 농도를 증가시킬 수 있음
전신 작용 glucocorticoids	혈중 포도당 농도를 증가시킬 수 있음

특히 sulfonylurea 계열의 약물을 고령의 환자에게 처방 시 저혈당증 위험이 높아지며 저혈당증은 낙상의 위험과도 관련이 있으므로 매우 주의해야 한다. 특히 투약 첫 주에 저혈당 위험이 높으므로 주의 깊

게 모니터링할 필요가 있고, 다른 약물과 병용투여 시 더욱 주의를 기울여야 한다. 저혈당의 증상은 위에서 언급한 바와 같이 두통, 심한 배고픔, 구역, 구토, 피로, 수면장애, 불안, 공격성, 집중력 저하, 민첩성 또는 행동력 저하, 우울, 혼란, 언어이상, 실어증, 시각장애, 진전, 어지럼 등이 있는데 종종 저혈당의 임상 증상은 뇌졸중과 유사하기도 하다. 대부분의 증상은 저혈당을 교정하면 사라진다.¹⁵

다음은 2020년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

제2형 당뇨병, 협심증, 이상지질혈증을 앓고 있는 67세 남성이 약 2년간 glimepiride 2 mg, bisoprolol 2.5 mg, lobeglitazone 0.5 mg, sitagliptin 100 mg, triflusal 300 mg을 복용해왔다. 환자는 몇 달에 한 번씩 심한 저혈당증을 경험하였고 의식을 잃어 응급실에 가는 경우도 여러 번 있었다. 환자는 이러한 증상을 "수년간 수 차례 겪었다"고 하였다. 최근에는 땀도 나지 않은 채 쓰러졌으며 다행히 의식은 잃지 않았고 본인이 저혈당증임을 인지하고 누워서 회복되기를 기다렸다고 한다. 환자는 glimepiride 투여를 중지하였으며 증상에서 회복중이다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 a. 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고, b. 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며, c. 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며, d. 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '상당히 확실함(probable)'으로 평가되었다.

Sulfonylurea 계열의 약물과 상호작용하여 저혈당증 위험을 증가시킬 수 있는 약물은 [표 4]과 같다.

[표 4] Sulfonylurea 계열과 병용 시 저혈당증 위험을 증가시키는 약물¹⁴

상호작용 위험이 있는 약물	기전	임상적 필요 조치	임상적 관련성
Fluconazole, miconazole, fibrates, H2-antagonists, phenylbutazone, sulfonamide, chloramphenicol	CYP2C9를 억제하여 저혈당 위험을 증가시킴	가능하다면 sulfonylurea 를 감량하고 혈당을 모니터링	중간
Clarithromycin, verapamil	P-당단백과 CYP 효소를 억제하여 저혈당 위험을 증가시킴		
Salicylic acid, phenylbutazone, sulfonamide, heparin	혈중 단백질결합을 치환하여 저혈당 위험을 증가시킴	혈당을 모니터링	낮음

ACE inhibitors	혈관확장을 통해 조직의 인슐린 감수성을 증가시킴		
Ethanol	당신생을 억제	알코올 소비 증가를 피하도록 함	높음
Magnesium salts	위의 pH를 증가시킴	제산제 복용 최소 1시간 전에 sulfonylurea 약물을 복용하도록 함	불확실
DPP-4 inhibitors, GLP1 analogs	시너지 효과	감량	중간

Salicylic acid는 췌장의 β 세포에 직접적으로 작용하여 인슐린 분비를 유도함으로써 혈당을 강하시킬 수 있다.¹⁶ 위 사례의 환자는 salicylic acid 유도체에 속하는 triflusal를 복용하고 있어 혈당 강하 효과가 증가되었을 수 있다. [상당히 확실함]

사례연구 (3) Dapagliflozin과 방광염

Dapagliflozin과 같은 SGLT-2(sodium-glucose co-transporter-2) 저해제는 신장에 분포한 SGLT-2를 선택적으로 억제하여 과다 흡수된 포도당을 소변으로 배출시킴으로써 혈당을 조절하는데 이로 인해 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염 등의 이상반응이 나타날 수 있다. 특히 급성신장손상 및 신기능 장애를 유발할 수 있으므로 투여 시작 전과 이후(최소 매 년), 신기능을 손상시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전과 그 이후에 정기적으로 신장 기능을 모니터링해야 하며, 중등도의 신장애로 진행되는 경우에도 모니터링이 필요하다.¹⁷

특히 2018년 8월, 식약처에서는 '의약품 안전성 서한'을 통하여 SGLT-2 저해제 사용 시 '회음부 괴저'라는 중증 감염이 발생할 수 있음을 알렸는데 이는 미국 FDA의 발표에 따른 것이며 canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin 등 모든 SGLT-2 저해제에 해당하는 내용이다. '회음부 괴저'는 생식기 주변조직의 심각한 감염으로 피부, 조직이 손상되는 괴사성 감염이다. 환자에게 생식기 또는 주변의 압통, 발적, 부종이 나타나거나 38°C 이상의 고열이 있는 경우 회음부 괴저 등 중증 감염증 위험이 있음을 알려야 한다. 해당 부작용이 의심되는 경우 즉시 광범위한 항생제로 치료하고 필요시 적절한 외과적 절제술을 시행해야 한다. 이러한 생식기 또는 주변의 감염은 급속히 악화되어 조직에 손상을 줄 수 있으므로 즉시 치료를 해야 한다.¹⁸

다음은 2020년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

77세 여성이 dapagliflozin 10mg 복용 후 원인 불명의 방광염을 앓게 되었다. 대학병원 진료 시 상담을 통해서도 원인을 찾지 못하였으며 방광염으로 인한 불편함을 지속적으로 느끼고 있는 상태이다. 환자의 경우 약물 에 의한 방광염 발생 가능성이 있으므로 약물 처방 변경 가능성에 대해 알아볼 예정이다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 a. 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고, b. 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며, c. 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 확실치 않으며(혈중칼륨농도가 일시적으로 감소하였으나 약물 중단에 의한 것인지 판단하기 어려운 측면이 있음), d. 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '가능함(possible)'으로 평가되었다.

제2형 당뇨병은 질병 자체로 박테리아성 요로감염 위험을 60%까지 증가시킬 수 있는데 이는 포도당뇨의 존재, 요로 상피에 박테리아 부착력 증가, 세포 및 체액성 면역 반응 약화 등 여러 요소에 의해 복합적으로 나타날 수 있으며 나아가 무증상 세균뇨 또한 흔히 나타날 수 있다. 감염의 위험은 남성에 비해 여성에게서 2~3배 높으며 60세 이상인 경우, 허약한 상태에서 더 높게 나타난다. 그러나 신우신염과 패혈증 등 심각한 감염은 제2형 당뇨병 환자에게서 유의하게 높게 나타나지는 않으며 이러한 심각한 감염 위험은 약물에 의해 증가할 수 있다.¹⁹

특히 다른 SGLT-2 저해제 약물에 비해 dapagliflozin 복용 시 용량에 비례하여 요로감염 및 생식기 감염의 위험이 증가할 수 있으며 치료 첫 6개월 동안 흔하게 발생할 수 있다. Dapagliflozin 복용 후 요로감염과 생식기 감염은 여성에게서 더 높게 나타났으나 요로감염 자체가 여성에게서 유병률이 높으므로 성별 차이에 대한 해석에는 논란이 있을 수 있다. 전문가들은 성별을 떠나 SGLT-2 저해제를 복용하는 모든 환자에 대해 요로감염 및 생식기 감염에 대한 모니터링을 할 필요가 있다고 주장한다.²⁰ [가능함]

사례연구 (4) Dulaglutide와 급성췌장염

Dulaglutide는 GLP-1 효능제(glucagon like peptide-1, 글루카곤양 펩티드-1 유사체/수용체 작용

제)이며 GLP-1은 인슐린 분비를 증가시키는 인크레틴(incrutin)이라는 장호르몬에 속하는 물질이다. GLP-1은 인슐린 분비를 촉진하고 글루카곤 분비를 억제하여 식후 혈당 증가를 막는 역할을 한다. GLP-1은 DPP-4(dipeptidyl peptidase-4) 효소에 의해 효과가 감소하므로 GLP-1 효능제와 DPP-4 억제제가 인크레틴을 이용한 당뇨병 치료제로 개발되었다. 특히 dulaglutide 주사제는 1주일에 1회 투여하므로 편리하고 복약이행도가 높다. 저혈당 위험이 낮으며 체중 감소에도 도움이 되므로 사용량이 지속적으로 증가하는 추세이다. 그러나 동물실험에서 갑상선 C세포 종양 발생률을 증가시켰으므로 갑상선 수질암의 개인 또는 가족력이 있는 환자에게 금기이다.

또한 dulaglutide는 사이토카인 유도, 췌장 혈관 손상 유발 등의 기전으로 췌장을 손상시킬 수 있으므로, 투여 시작 후 중증의 복통을 보이는 췌장염 징후 및 증상이 있는지 신중하게 관찰해야 한다.²¹

다만 췌장에 만성적으로 염증이 있는 경우 인슐린을 생산하는 세포를 손상시킬 수 있으며 이로 인해 제2형 당뇨병이 발생할 수 있고, 제2형 당뇨병 환자에게는 급성췌장염 발생 가능성이 2~3배 높기 때문에, 제2형 당뇨병 환자에게서 급성췌장염이 나타나는 경우 그 원인을 기저질환과 명확히 분리하기 어려운 면이 있다.²²

다음은 2020년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

57세 여성이 약 2~3개월 동안 dulaglutide 주사를 투여하였는데 이후 심한 울렁거림을 느껴 병원 진료 시 상담하였다. 그러나 울렁거림은 dulaglutide 투여 후 나타날 수 있는 흔한 이상반응이므로 시간이 지남에 따라 적응될 것을 기대하였다. 이후 환자는 급성췌장염 진단을 받았고 췌장점액성낭종이 있으며 약성의 가능성도 있다고 한다. 환자는 주변으로부터 dulaglutide 투여 시 췌장염이 발생할 수 있다는 이야기를 들었으며 이에 dulaglutide 투여를 중단하고 insulin glargine을 증량하였다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 a. 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고, b. 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며, c. 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 확실치 않으며(혈중칼륨농도가 일시적으로 감소하였으나 약물 중단에 의한 것인지 판단하기 어려운 측면이 있음), d. 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '가능함(possible)'으로 평가되었다.

2013년 3월 미국 FDA는 인크레틴 관련 제제에서 췌장염 위험이 나타날 수 있다는 안전성 정보를 발표하였다. Exenatide와 sitagliptin의 시판 후 조사에서 급성췌장염 사례가 보고되었기 때문인데 이후에 이루어진 메타분석에서는 인크레틴 제제와 급성췌장염 발생 간의 관련성이 유의하게 나타나지는 않았다. 다만 FDA에서 200명을 대상으로 진행한 메타분석에서 인크레틴 관련 제제와 췌장염 또는 췌장암과의 관련성이 작지만 존재하는 것으로 나타나기도 하였다.

GLP-1 효능제가 급성췌장염을 발생시키는 원리에 대해서는 명확히 밝혀지지 않았으나 몇 가지 가설이 있는데 그 중 하나는 담석과 관련된 것이다. GLP-1은 위장관 움직임을 억제하므로 쓸개 및 쓸개관의 운동성 또한 억제되어 담석이 생성될 수 있다. 담석은 급성췌장염의 주된 발병 원인 중 하나이다. 또한 GLP-1은 외부비성 췌장에 전염증·증식성(proinflammatory·proliferative) 작용을 하여 급성췌장염을 유발할 수 있다.

그러나 제2형 당뇨병 자체로 인해 급성췌장염이 발생할 수도 있으며, GLP-1 효능제에 의한 급성췌장염은 일반적인 췌장염 증상과 다소 다르고, 자기제한적인 특성(자발적 치유)을 지니고 있으므로 인지 및 보고하는 비율이 실제보다 훨씬 낮을 수 있다. 현재까지 보고된 사례 또한 적기 때문에 인크레틴 관련 제제와 급성췌장염의 관계에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하다.^{23, 24, 25} [가능함]

약사 Point

- 당뇨병 치료제 투여 시 저혈당증이 발생할 수 있는데 발한, 진전, 빈맥, 공복감, 집중력 저하 등이 나타날 경우 혈당을 측정하고 저혈당(70 mg/dL)이 확인되면 15 g의 당질 섭취 후 15분 간 안정을 취하도록 한다. 이후 혈당을 다시 측정하여 이 과정을 반복하고, 혈당이 회복된 상태에서 1시간 이내에 식사를 하기 어려운 경우 15 g의 당질을 한 번 더 섭취한다. 주스 또는 청량음료 150 mL, 요구르트 1.5병(65 mL 기준), 우유 1.5컵, 사탕 5~6개, 설탕 큰 수저 한 가득, 비스킷 5조각 등이 당질 15 g에 속한다. 저혈당으로 인한 의식 소실 시 신속히 응급실로 이동하도록 해야 한다.
- 과도한 HbA1c 수준의 달성(<6.5%)은 저혈당 위험을 약 3배 증가시킬 수 있으며(노인 환자에게는 HbA1c의 최적 목표치를 7.5~9.0%로 제안하는 연구도 있음), 인슐린, sulfonylurea, meglitinides 등에서 저혈당 발생 위험이 높다. β 차단제는 저혈당에서 나타나는 진전, 빈맥, 배고픔, 자극과민성, 혼란 등의 증상을 가림으로써(masking), 환자가 위험을 인지하지 못할 수 있으므로 β 차단제 병용 시 유의해야 한다.
- Metformin은 가장 많이 사용되는 경구 혈당강하제로서 위장관계 이상반응이 흔하게 나타날 수 있다. 치료 초기에 빈번하게 나타날 수 있으나 대부분 자연적으로 사라지는 편이며, 식욕 억제 효과가 있어 비만인 환자에게 도움이 될 수 있다. 그러나 영양 실조 또는 저체중 노인 환자에게 사용 시 주의를 기울일 필요가 있다.
- Sulfonylurea 계열의 약물을 fluconazole, chloramphenicol, clarithromycin, verapamil, salicylic acid, ACE inhibitors, 알코올 등과 병용 시 저혈당 위험이 증가할 수 있으며 DPP-4 억제제, GLP-1 효능제 등과 병용 시에도 시너지 효과에 의해 저혈당 위험이 증가할 수 있다.
- SGLT-2 저해제는 혈중 포도당을 소변으로 배출하는 기능을 하므로 이로 인해 요로감염, 방광염 등의 감염이 발생하기 쉽다. 특히 dapagliflozin 복용 시 용량에 비례하여 요로감염 및 생식기 감염 위험이 증가할 수 있고 치료 첫 6개월 동안 가장 흔하게 발생할 수 있으므로 SGLT-2 저해제를 복용하는 환자에 대해 요로감염 및 생식기 감염 모니터링을 할 필요가 있다.
- GLP-1 효능제와 DPP-4 억제제 등 인크레틴 관련 제제에 의해 급성췌장염 발생 위험이 증가할 가능성이 있는데 이들은 대체로 자기제한적인 특성을 지니고 있어 증상을 크게 느끼지 못할 수도 있다. 그러나 발생 가능성을 인지하도록 하며, 지속적인 중증의 복통 등 췌장염이 의심되는 징후가 있을 경우 전문가와 상의해야 한다.

참고문헌

1. 국민건강보험. (2021). 알아두면 도움되는 건강생활 통계정보. 강원

2. "최근 주요 사망원인별 사망률 변화", 통계청, 2021년 9월 29일 수정, 2021년 12월 15일 접속, http://www.index.go.kr/potal/stts/idxMain/selectPoSttsIdxMainPrint.do?idx_cd=1012&board_cd=INDX_001
3. "Type 2 diabetes", Mayo Clinic, last modified Jan 20, 2021, accessed Dec 13, 2021, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-2-diabetes/symptoms-causes/syc-20351193>
4. 대한당뇨병학회. (2021). 2021 당뇨병 진료지침/제7판. 서울: 동 학회.
5. 대한당뇨병학회. (2020). Diabetes Fact Sheet in Korea 2020. 서울: 동 학회.
6. 이정민. (2018.09). 당뇨병 치료 의약품 부작용 보고 현황과 사례. 2018년도 환자안전약물관리본부 심포지엄. 대한약사회 환자안전약물관리본부. 서울.
7. 김남훈. (2018.09). 당뇨병 환자들의 저혈당 관리/당뇨병 신약의 안전성 이슈. 2018년도 환자안전약물관리본부 심포지엄. 대한약사회 환자안전약물관리본부. 서울.
8. 신주영. (2018.09). 국내 저혈당 유병률과 혈당강하제 계열별 저혈당 발생 연관성 -국내 건강보험자료 기반 연구. 2018년도 환자안전약물관리본부 심포지엄. 대한약사회 환자안전약물관리본부. 서울.
9. Edoardo Casiglia & Val?rie Tikhonoff. (2017). Long-Standing Problem of β -Blocker-Elicited Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. Hypertension American Heart Association. July Vol 70, Issue 1. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09378>
10. Mays H. Vue & Stephen M. Setter. (2011). Drug-Induced Glucose Alterations Part 1: Drug-Induced Hypoglycemia. Diabetes Spectrum Aug; 24(3): 171-177. <https://doi.org/10.2337/diaspect.24.3.171>
11. "의약품 상세정보: 다이아벡스정500mg", 약학정보원, 2021년 12월 14일 접속, https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=A11ABBBBB1043
12. Lee A & Morley JE.(1998). Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. Obes Res. Jan;6(1):47-53.
13. Graziano Onder, Elena Ortolani & Luca Pellizzari(2016). Metformin in the diabetic elderly patient: an old, safe and effective treatment". Focus Farmacovigilanza 93(3):7
14. Marcus May and Christoph Schindler. (2016). Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. Ther Adv Endocrinol Metab. Apr; 7(2): 69-83. Published online 2016 Mar 31. doi: 10.1177/2042018816638050
15. "의약품 상세정보: 아마릴정1mg", 약학정보원, 2021년 12월 14일 접속, https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=A11A0740A0405
16. Jose ´-Manuel Ferna ´ ndez-Real, et al. (2008). Salicylates Increase Insulin Secretion in Health

- hy Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(7):2523-2530.
17. "의약품 상세정보: 포시가정5mg", 약학정보원, 2021년 12월 15일 접속, https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=2013112700009
 18. "의약품 안전성 서한 배포 알림(SGLT2 저해제)", 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템, 2018년 8월 31일 수정, 2021년 12월 15일 접속, <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBAC01/getItem?totalPages=6&limit=50&page=2&&safeLetterNo=283>
 19. John Wilding. (2019). SGLT2 inhibitors and urinary tract infections. *Nature Reviews Endocrinology* volume 15, page s687-688.
 20. Dandan Li, et al. (2017). Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. Mar;19(3):348-355.
 21. "의약품 상세정보: 트루리시티0.75mg/0.5mL일회용펜", 약학정보원, 2021년 12월 15일 접속, https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=2015060300277
 22. Noel, R. A., Braun, D. K., Patterson, R. E., & Bloomgren, G. L. (2009). Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes care*, 32(5), 834-838. <https://doi.org/10.2337/dc08-1755>
 23. Yoshifumi Saisho. (2018). Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions. *Ann Transl Med*. 2018 Apr; 6(7): 131. doi: 10.21037/atm.2018.02.24
 24. Edwards, K., & Minze, M. (2015). Dulaglutide: an evidence-based review of its potential in the treatment of type 2 diabetes. *Core Evidence*, 11. doi:10.2147/ce.s55944
 25. Bogdan Augustin Chis & Daniela Fodor. (2018). Acute pancreatitis during GLP-1 receptor agonist treatment. A case report. *Clujul Med*. 2018; 91(1): 117-119. Published online 2018 Jan 15. doi: 10.15386/cjmed-804