

Sodium Valproate 복용후 발생한 Hyperammonemia 1례

A Case with Hyperammonemia due to Sodium Valproate

박민규·이대희

Min-Kyu Park, M.D. and Dae-Hie Lee, M.D.

ABSTRACT

A 35-year-old woman diagnosed as complex partial seizure with secondary generalization has been treated with sodium valproate for the last 2 years. Progressive impairment of consciousness to deep drowsy state without focal neurologic signs hospitalized her and the following medical evaluation revealed hyperammonemia without hepatic cause. Hyperammonemia as well as her previously deteriorated consciousness was improved after the discontinuation of sodium valproate. Moreover her hepatic function, biliary system, and urea cycle were perfectly normal. Therefore, we report a case of hyperammonemia which is due to 2-year-course of sodium valproate administration could be recovered with removal of the offending agent. This suggests that sodium valproate induced hyperammonemia and hepatic failure after sodium valproate treatment may have a different biochemical basis. (J Korean Epilep Soc 1 : 146-150, 1997)

KEY WORDS : Complex partial seizure · Sodium valproate · Hyperammoninemia.

서론

Sodium valproate는 여러 유형의 간질 질환에 광범위하게 사용되는 약물로써 과거 20년동안 간질 치료제로써 사용이 증가되었다. 이에 따라 상기 약물의 복용이 간염, Reye-like syndrome, 그리고 고암모니아 혈증 (hyperammonemia)의 발생과의 연관성을 제시하는 몇몇 보고가 있었으나,¹⁾ 그중 간부전을 동반하지 않고 고암모니아 혈증을 일으킨다는 보고도 있었다.²⁾ 고암모니아 혈증의 일반적인 원인에는 약물을 포함한 독성 이외에도 ornithine carbamyl transferase 결핍, carbamyl phosphate synthetase 결핍, argininosuccinate synthetase 결핍 등의 urea cycle 이상등이 있으며 (Table 1),³⁾ 특히 sodium valproate를 복용하는 간질 환자에게서 뚜렷한 이유 없이 의식 변화를 보이거나 또는 간질 발작후 의식저하가 지속되는 경우 고암모니아 혈증을 감별하여야 한다고 보고하였다.

⁴⁾ Sodium valproate의 부작용 중에서 간기능 장애를 유발
고려대학교병원 신경과학교실
Department of Neurology, College of Medicine, Korea University,
Seoul, Korea

교신저자 : 이대희, 136-705 성북구 안암5가 126-1

TEL : (02) 920-5093 · FAX : (02) 925-2472

하지 않고 고암모니아 혈증을 일으킨 증례 1예를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환자 : 김○순, 여자, 35세.

주소 : 의식상태 저하.

현병력 및 과거력 : 상기 환자는 94년경부터 음식을 씹고 얼굴을 찌푸리는 듯한 구강하악 자동증, 행동정지를 보인 후 좌측 상하지에서 이긴장성 자세를 보이고 좌측으로 안구가 편이되면서 의식 소실과 이차 전신화로 인한 전신 근간대 경련이 수분이상 지속되었으며 이러한 발작은 주당 3~4회의 빈도를 보였다. 95년초 개인 신경정신과에서 1일 carbamazepine 800 mg을 투약하였으나 발진 등 부작용이 있어 투약 중단하고 phenytoin을 투약하였으나 계속 근간대 경련이 발생하는 등 간질이 조절 되지않아 본원 신경과로 전원되었다. 본원에서 95년 3월부터 phenytoin에 sodium valproate 1200 mg을 추가하여 간질이 잘 조절되었으며 계속 외래 치료 중이었다. 그러던중 97년 6월경 특별한 이유 없이 의식상태 저하되면서 본원 응급실 통해 입원되었다.

Table 1. Inherited and aquired syndromes of hyperammoninamia and encephalopathy (adapted from William)

Inherited	Acquired syndromes
1. Urea cycle enzyme deficiencies	Transient hyperammonemia of the newborn
Carbamyl phosphate synthetase	Reye's syndrome
Ornithine transcarbamylase	Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy
N-Acetyl glutamate synthetase	Congenital portal-systemic shunts
Argininosuccinate synthetase	Chemotherapy-associated hyperammonemic encephalopathy
Argininosuccinatelyase	Urinary tract infections with ammonia-producing bacteria
Arginase	
2. Transport defects of urea cycle intermediates	
Hyperammonemia-hyperornithinemia-homocitrullinuria syndrome	
Lysinuric protein intolerance	
3. Organic acidemias	
Propionic acidemia (propionyl-CoA carboxylase)	
Methylmalonic acidemia (methylmalonyl-coenzyme A [CoA] mutase, cobalamin reductase, cobalalmin I : adenosine triphosphate adenosyltransferase)	
Isovaleric acidemia (isovaleryl-CoA dehydrogenase)	
Multiple carboxylase deficiency (holocarboxylase synthetase)	
4. Fatty acid oxidation disorders	
Carnitine shuttle defects	
Intramitochondrial β -oxidation effects	
5. Disorders of pyruvate metabolism (congenital lactic acidemia)	
Pyruvate carboxylase deficiency	
Pyruvate dehydrogenase complex deficiency	

이학적 검사 및 신경학적 검사 : 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 분당 72회, 체온은 37° 5'.C이었으며, 일반적 이학적 검사상 특이사항은 없었다. 내원 당시 신경학적 검사상 의식상태는 기면 상태이었으나, 뇌신경 검사와 운동신경 검사, 감각 신경 검사 및 소뇌 검사는 정상이었다. 또한 뇌막자극 증상이나 심부건 반사에서 특이소견은 없었으며, 병적 반사나 보행장애는 보이지 않았다.

검사 소견 : 말초혈액, 혈당, 혈청 전해질, 동맥혈액가스검사, 간기능 검사 및 대소변 검사는 모두 정상이었으며 심전도와 흉부 방사선 검사도 정상 소견이었다. 혈중 sodium valproate 농도는 109 ug/ml 이었으며 동맥혈 암모니아는 120 N- μ g/dl 이었다. 내원시 시행한 urea cycle의 amino acid profile은 혈청과 뇨에서 phenylalanine, ornithine, citrulline, argininosuccinic acid, arginine 등 40가지 항목에서 정상 수치를 나타내었다.

뇌파 소견 : 뇌파검사에서는 좌측 측두엽부위에 중증도 진폭의 극서파와 서파가 관찰되었다(Fig. 1). 그러나 세 번에 걸친 이후의 뇌파 추적 조사에서는 의식의 호전과 함께 특이소견은 관찰되지 않았다.

방사선 소견 : 흉부 사진 및 복부 초음파에서는 특이 소견

은 보이지 않았으며, 95년 5월경 시행한 뇌전산화 단층 촬영과 자기공명 영상진단에서는 미세한 대뇌 위축 소견이외에는 특이소견은 보이지 않았고, 97년 6월 입원 후 추적 시행한 자기공명 영상진단에서는 특별한 변화는 없었다.

임상경과 및 치료 : 입원기간중 정상 간기능검사 소견에도 불구하고 환자의 의식상태는 계속 기면 상태이었으며 동맥혈 암모니아 농도는 177 N- μ g/dl까지 상승되었다. 내원 7일후 sodium valproate 투여를 점차 감량하여 중단하고 phenytoin 만으로 단독치료 하였으며, 내원 14일경 동맥혈 암모니아는 53 N- μ g/dl까지 내려갔으며 의식상태도 명료해졌다. 그러나 이후 환자는 계속되는 간질 발작으로 phenytoin에 lamotrigine을 추가하여 치료하면서 간질의 빈도가 점차 감소되기 시작하면서 퇴원하였다. 그후 외래에서 상기 두 약제의 병합 치료로 간질은 잘 치료되고 있으며 의식의 변화는 없다.

고 찰

암모니아는 단백질과 아미노산의 대사 산물로서 아미노산의 이화작용은 대부분 간세포의 미토콘드리아와 세포질

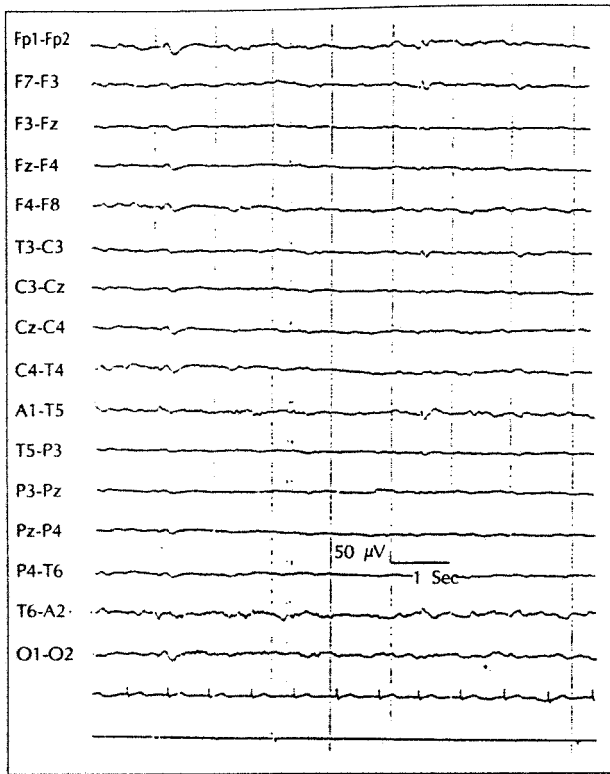


Fig. 1. The electroencephalographic finding of the patients.

내에서 이루어진다 (Fig. 2). Fig. 2. 아미노산은 transamination과 oxidative deamination을 통하여 암모니아를 생산하게 되는데, 암모니아는 간내 ornithine urea cycle에 의한 대사과정 또는 glutamine을 형성하는 glutamic acid의 detoxication의 대사 과정에 의해 생성된다. 지방산의 일종인 sodium valproate는 ω -oxidation과 β -oxidation에 의해 2-propyl-4-pentenoic acid와 2-propyl-2-pentenoic acid로 대사된다. 주로 생성되는 2-propyl-4-pentenoic acid는 sodium valproate의 대사 산물중 가장 강력한 간독성을 가지며, coenzyme A의 고갈과 3-cetoacyl-coenzyme A-thiolase의 분해를 가져온다.⁵⁾ 한편 phenytoin 등은 cytochrome P-450 system의 효소 유도 기전을 통하여 ω -oxidation을 자극하여 2-propyl-4-pentenoic acid를 증가시킨다. 따라서 이러한 phenytoin 등과 병합 투여가 sodium valproate의 다른 부작용을 강화시킨다고 하였으나,⁶⁾ sodium valproate와 phenytoin 등의 다른 항경련제와 병합 투여시 발생하는 2-propyl-4-pentenoic acid로의 대사 증가 자체가 고암모니아 혈증과 직접적인 연관성은 없다.⁵⁾ 오히려 고암모니아 혈

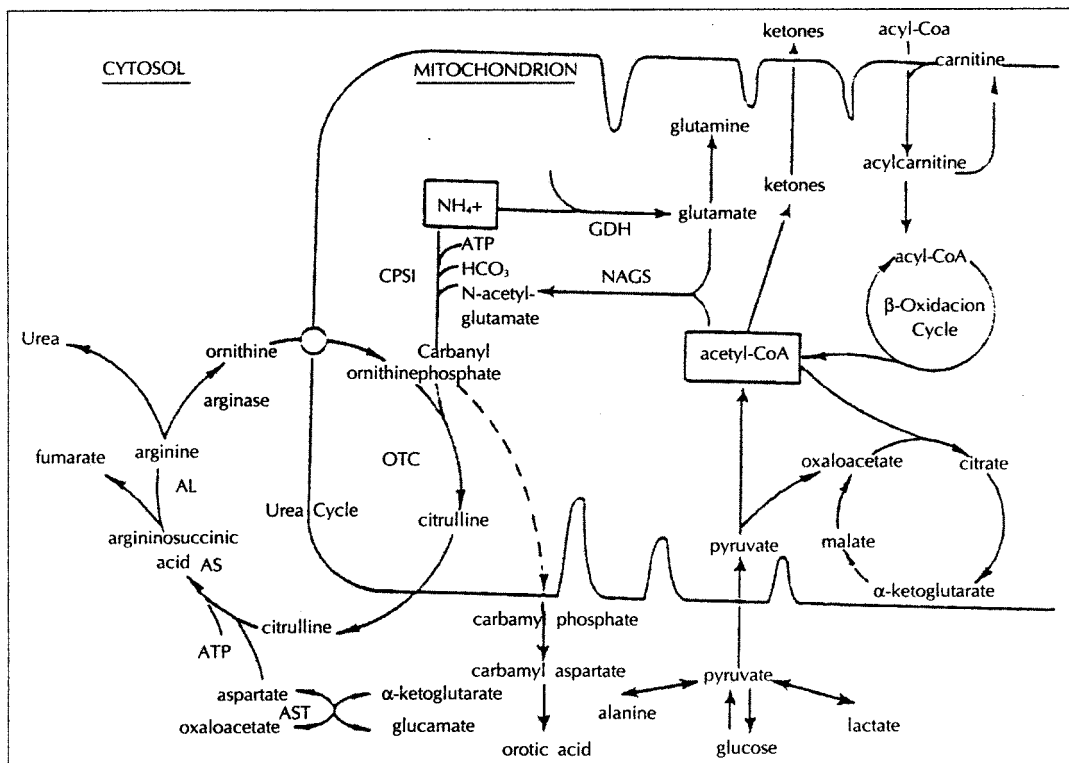


Fig. 2. The urea cycle and related metabolic pathways (adapted from Williams 1994).

Abb : Co A : coenzyme A ; ATP : adenosine triphosphatate ; NH₃ : ammonia ; NAGS : N-acetylglutamate synthetase ; CPSI : carbamoyl phosphatate synthatase I ; OTC : ornithine carbamoylase ; AS : argininosuccinate synthetase ; AL : argininosuccinate lyase ; AST : aspartate aminotransferase ; GDH : glutamate dehydrogenese

증의 기전은 미토콘드리아의 기능 장애로 β -oxidation 대사가 억제되면서 2-propyl-2-pentenoic acid의 감소가 일어나서 발생하게 된다.⁶ 특히 다른 항경련제와 병합 투여한 환자에게서 sodium valproate의 β -oxidation에 의해 생성된 2-propyl-2-pentenoic acid의 생성이 심하게 감소하는데, 이러한 화학적 변화는 간기능 부전의 결과보다는 병합 투여의 결과이며, 고암모니아 혈증을 초래하는 기전으로 사료된다. 따라서 다른 항경련제의 병합 투여에 의한 β -oxidation의 억제가 고암모니아 혈증의 원인일 것이다.⁸ Coulter와 Allen (1981)등은 sodium valproate가 고암모니아 혈증을 일으키는 기전은 명확하지 않다고 하였다.⁹ ¹⁰ Sodium valproate가 고암모니아 혈증을 일으키는 기전에 대한 가설은 다른 연구 보고들에 의하면 다음과 같다. Sodium valproate의 대사 산물인 propionic acid는 암모니아를 제거하는 urea cycle의 미토콘드리아 효소인 carbamyl phosphate synthetase을 억제 하거나,¹¹ valproate-coenzyme A esters가 형성되어 carbamyl phosphate synthetase을 활성화시키는 N-acetyl-L-glutamate의 생성을 억제한다.¹² 따라서 미토콘드리아 암모니아 대사의 억제가 간기능 장애 없이 sodium valproate에 의한 고암모니아 혈증을 일으킨다고 설명하여,¹³ β -oxidation의 대사 감소와 다른 기전을 제시 하기도 하였다.

Coulter와 Allen (1981)등은 같은 연구 보고에서 sodium valproate를 투여한 수백명의 소아 환자중 11명에서 고암모니아 혈증을 관찰하고 투여하였던 sodium valproate를 감량하거나 중단하였을 때 대부분의 환자가 의식상태의 호전과 암모니아 농도가 감소되는 것을 관찰하고 소아들에서 암모니아 농도가 60 $\mu\text{mol/L}$ 이상인 경우 sodium valproate 용량을 감소하여야 한다고 하였다.⁹ 반면 Murphy와 Marquardt (1982)는 sodium valproate를 복용하고 있는 55명의 환자와 다른 항경련제를 병합 투여하고 있는 12명의 환자들에서 암모니아 농도를 측정하여 sodium valproate와 phenytoin을 동시에 투여한 환자와 sodium valproate와 phenobarbital을 동시에 투여한 환자들에게서 암모니아의 증가를 관찰하였다. 하지만 그들에게서 140 $\mu\text{mol/L}$ 정도까지의 암모니아 농도 증가에도 아무런 임상 증상이 나타나지 않았으며 sodium valproate의 용량감소가 필요하지 않음을 관찰하고 암모니아 농도와 임상적 증상과 연관성이 없으며 이전의 Coulter와 Allen의

(1981) 연구 결과와 다른 해석을 하였다.²¹ Phenobarbital 또는 phenytoin과 sodium valproate의 항경련제 병합 요법이 고암모니아 혈증을 일으키며 암모니아 대사에 영향을 주지만 임상적 증상은 나타나지 않을수 있어 이들 두 가지 병합 요법이 임상증상이 없는한 반드시 금기는 아니라고 하였다.²¹

Mark와 Peter (1994)등은 장기간 sodium valproate를 사용한 환자에게서 측두엽, 전두엽의 피질에 음영 변화를 동반한 valproic acid에 의한 고암모니아 뇌증을 보고하면서 고암모니아 혈증에 의한 뇌손상을 일으키는 기전에 대해 연구한 바있다. 상기 임상 증례에서는 혈액과 소변의 아미노산의 수치는 정상이었으며 간기능이나 혈중 sodium valproate 농도도 정상 범위였으며 뇌전산화 단층 촬영 소견은 정상적이었고, 자기공명영상 촬영 소견에서는 대뇌 피질에 음영 변화를 보였다.¹⁴ 대뇌의 정상세포는 암모니아의 해독기능을 가지고 있어 고암모니아 혈증이 있을 때에는 미토콘드리아와 Rough Endoplasmic Reticulum의 증식을 일으키며 정상세포 세포질 내에 glycogen과 수분의 침착을 일으켜 대뇌 부종을 유발한다. 따라서 고암모니아 혈증은 정상세포에 영향을 주어 이차적으로 대뇌 실질의 손상을 유발한다고 하였다.^{15,16}

Sodium valproate를 복용한 모든 환자에게서 고암모니아 혈증이나 간기능 장애를 일으키지 않는다. Sodium valproate의 혈중 농도와 부작용은 혈장 단백 결합 정도 또는 다른 항경련제와 병합 투여 여부등에 영향을 받는다. 특히 phenobarbital과 phenytoin은 sodium valproate를 복용하고 있는 환자에서 고암모니아 혈증을 악화시키며, 혈중 식이 단백질 농도 감소 또한 sodium valproate에 의한 고암모니아 혈증을 악화시킨다. Sodium valproate의 약물 부작용에 대한 감수성을 높이는 위험요인들로는 다음과 같은 것들이 있다. 1) 약물과 결합하는 알부민의 혈중 농도가 낮거나, 2) 지방산, salicylates와 phenytoin과 같은 약물이 알부민과 결합한 sodium valproate 약물과 경쟁하여 이를 치환시키거나, 3) 금식이나 만성 소모성 질환, 그리고 심한 운동으로 인한 glycogen 부족으로 sodium valproate를 제거하는 주요 경로인 uridine diphosphate-glucuronic acid의 유효성이 감소 하거나, glucuronidation의 감소시 상기 항경련제에 의한 고암모니아 혈증 및 뇌증이 쉽게 발생한다.¹⁷

결 론

과거의 몇몇 증례 보고와 본 환자의 증례 보고에서 간기능 부전의 소견 없이 고암모니아 혈증이 발생하였다. 이것은 sodium valproate를 투여한 후에 발생하는 간기능 부전과 고암모니아 혈증의 기전이 서로 다르다는 것을 제시한다. 따라서 임상에서 sodium valproate의 심각한 부작용의 위험을 줄이기 위해서는 1) 항경련제의 단독 투여가 경

련 조절에 실패하지 않는 한 다른 항경련제와의 병합투여는 피해야 하며, 2) 병합 투여가 필요하다면 phenobarbital이나 pheytoin등과 sodium valproate의 병합 투여는 피해야 하고, 3) 기면 상태, 소화기 증상, 의식 장애 등 임상 증상이 나타나면 주의 깊은 관찰과 함께 sodium valproate 투여를 중단해야 한다.¹⁸⁾

중심 단어 : 인격변화 · 복합 부분 발작 · 계쉬윈드 증후군.

- 논문접수일 : 1997년 9월 19일
- 심사통과일 : 1997년 10월 27일

REFERENCES

- 1) Powell-Jackson PR, Tredger JM, Williams R. Hepatotoxicity to sodium valproate: a review. *Gut* 1984;25:683-91.
- 2) Murphy JV, Marquardt K. Asymptomatic hyperammonemia in patients receiving valproic acid. *Arch Neurol* 1982;39:591-2.
- 3) Rowland LP. Merritt's textbook of Neurology 9th Ed. Baltimore A Waverly Co 1995: 575-7.
- 4) Kulick SK, Kramer DA. Hyperammonemia secondary to valproic acid as a cause of lethargy in a postictal patient. *Ann Emerg Med* 1993;22:610-2.
- 5) Tsuyoshi K, Masayuki I, Sunao K, Takayuki H, Koichi O, Yutaka F, Hideki M, et al Is 2-propyl-4-pentenoic acid, a hepatotoxic metabolite of valproate, responsible for valproate-induced hyperammonemia?. *Epilepsia* 1992;33(3):550-4.
- 6) Kuhara T, Inoue Y, Matsumoto M. Marked increased omega-oxidation of valproate in fulminant hepatic failure. *Epilepsia* 1990;31: 214-7.
- 7) Sugimoto T, Woo M, Nishida N, Takeuchi T, Sakane Y, Kobayashi Y. Hepatotoxicity in rat following administration of valproic acid. *Epilepsia* 1987;29:543-7.
- 8) Haidukewych D, John G. Chronic valproic acid and coantiepileptic drug therapy and incidence of increase in serum liver enzymes. *The Drug Monit* 1986;8:407-10.
- 9) Coulter DL, Allen RJ. Hyperammonemia with valproate therapy. *J Pediatr* 1981;99: 317-9.
- 10) Zaret BS, Beckner RR, Marini AM, Wagle W, Parsarelli C. Valproate-induced hyperammonemia without clinical hepatic dysfunction. *Neurology* 1982;32:206-8.
- 11) Coulter DL, Allen RJ. Secondary hyperammonemia : a possible mechanism for valproate encephalopathy. *Lancet* 1980;2: 1310-1.
- 12) Marini AM, Zaret BS, Beckner RR. Hepatic and renal contributions to valproic acid induced hyperammonemia. *Neurology* 1988: 38:365-71.
- 13) Tokatli A, Coskun T, Cataltepe S, Ozalp L. Valproate-induced lethal hyperammonemic coma in a carrier of ornithine carbamoyltransferase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:836-7.
- 14) Mark DB, Peter ED. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy : MR appearance. *Am J Neuroradiol* 1994;45:1779-81.
- 15) Dolman CL, Clasen RA, Dorovini-Zis K. Severe cerebral damage in ornithine transcarbamylase deficiency. *Clin Neuropathol* 1988;7:10-5.
- 16) Stryer L. Biochemistry New York WH Freeman & Co. 1988:495-515.
- 17) William RT. Inherited and acquired syndromes of hyperammonemia and encephalopathy in children. *Seminars in Liver Disease* 1994;14(3):236-58.
- 18) Jucinto D, Santiago M, Francisco C, Enrique F, Luis EC. Valproate-induced coma : case report and literature review. *The Annals of Pharmacotherapy* 1993;27:582-3.