

Oxcarbazepine에 의해 유발된 증후성 저나트륨증 2예

Symptomatic Hyponatremia Induced by Oxcarbazepine : 2 Cases

이상암 · 이순금 · 강중구

Sang-Ahm Lee, M.D., Soon Keum Lee, M.D. and Joong Koo Kang, M.D.

ABSTRACT

Although oxcarbazepine (OXC)-induced hyponatremia is usually asymptomatic, it can lead to serious complications. We reports two cases of symptomatic hyponatremia induced by OXC. First case was 39-year-old female with partial epilepsy who developed the exceeding tiredness, headache, and seizures under OXC with a serum sodium level of 121 mEq/L. After the discontinuation of OXC, serum sodium was normalized and the clinical symptoms disappeared. Second case was 48-year-old female with partial epilepsy who complained of the fluctuating tiredness and fatigability, and then eventually developed seizures after OXC was increased in dosage. At that time, serum sodium was 121 mEq/L. She remained asymptomatic with normal level of serum sodium even if OXC was maintained with topiramate. Our cases may suggest that symptomatic hyponatremia is not rare unlike the results from previous studies. Therefore, clinician should be alert to mild symptoms such as headache, lethargy, and tiredness in patients treated with OXC. (**J Korean Epilep Soc 5 : 79-81, 2001**)

KEY WORDS : Oxcarbazepine · Symptomatic hyponatremia · Serum sodium.

서론

Oxcarbazepine (OXC, Trileptal[®])에 의한 저나트륨증 (hyponatremia)은 복용환자의 23~73.3%에서 관찰될 정도로 흔한 부작용이지만,¹⁻³⁾ 대부분의 경우 그 정도가 경해서 임상증상을 동반하지 않으며, 수분 섭취 제한, 복용량의 감량, 또는 약물중단으로 쉽게 정상화 되기 때문에 임상적 의미가 적다고 평가되고 있다.⁴⁾ 그러나 저나트륨증은 비가역적인 뇌손상, 혼수, 간질발작 등 심각한 임상증상을 초래할 수 있고,⁵⁻⁷⁾ 또한 외래에서 혈중 나트륨 (serum sodium)을 측정 함으로서 쉽게 저나트륨증을 확인할 수 있기 때문에 두통, 무력감, 피로감, 오심 등 간과하기 쉬운 임상증상에 주의하여 경한 증후성 저나트륨증을 조기에 발견, 심한 부작용을 피해야 한다. OXC은 간질발작의 조절 효과가 carbamazepine (CBZ)과 비슷하면서 저나트륨증을 제외한 피부발진 등의 부작용이 상대적으로 적어서⁸⁾ 국외는 물론

국내에서도 점차 OXC의 사용이 늘고 있다. 저자들은 최근 OXC 사용 후 발생한 증후성 저나트륨증 환자 2예를 경험하였고, 국내에는 아직 이에 대한 보고가 없어서 이를 보고한다.

중례

중례 1 :

39세 여자 환자로 간헐적인 간질발작으로 1999년 4월 본원에 내원하였다. 특별한 과거력 없이 비교적 건강하게 지내던 환자는 1년 전 첫 간질발작을 경험하였으며, 이후 발작 빈도는 1달에 1~2회 정도 였다. 발작양상은 우측 상지가 뻣뻣해지면서 이차성 전신발작으로 이행되었다. 본원에서 시행한 뇌파검사 상 좌측 전두-측두부에 간헐적인 간질양뇌파가 관찰되었으며, MRI에서는 이상 소견이 없었다. 내원 후 환자는 OXC 900 mg/day, valproic acid (VPA) 600 mg/day로 복용하고 있었는데 발작이 지속되어 topiramate (TPM) 100 mg/day가 추가되었고, 1999년 8월 외래에서 다시 OXC 1200 mg/day, VPA 1200 mg/day로 증량하고 TPM는 50 mg/day로 감량하여 복용하였다. 환자는 1999년 9월 23일 간질발작으로 응급실을 방문하였는데, 응급실 내원 2주전부터 무력감, 심한 두통 및 구토 등의

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경과학교실
 Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan
 College of Medicine, Seoul, Korea
 교신저자 : 이상암, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1
 TEL : (02) 2224-3445 · FAX : (02) 474-4691
 E-mail : salee@www.amc.seoul.kr

증상이 계속되다가 간질발작이 생겼다고 한다. 일반혈액 검사 및 화학검사는 정상이었으나, 혈청 나트륨 치는 121 mEq/L로 떨어져 있었다. VPA의 약물농도는 123.7mg/L로 높았다. 응급실 내원 이후 VPA와 TPM를 중단하고 OXC 1200 mg/day 단독요법으로 치료하였다. 이후 간질발작은 없었고, 두통 및 구토 증상도 완화되어 비교적 잘 지내던 중 최근 수일간 정신이 맑지 못하고 다시 두통이 심해져서 1999년 10월 7일 응급실로 내원하였다. 역시 일반혈액검사 및 화학검사는 정상이었으나, 혈청 나트륨 치는 128 mEq/L로 떨어져 있었다. 이후 OXC를 900 mg/day로 줄여서 복용하면서 환자는 무력감 및 두통 등의 임상증상이 많이 호전되었다. 임상 호전 후 외래에서 검사한 혈청 나트륨 치는 10월 19일 142 mEq/L로 정상이었고, 10월 30일은 다시 132 mEq/L로 떨어져 있었다. 저자들은 OXC에 의한 증후성 저나트륨증의 재발 가능성이 있다고 생각하고 CBZ 800 mg/day로 항경련제를 교체하였다. CBZ 교체 1년 후인 현재 환자는 CBZ 1200 mg/day, TPM 150 mg/day, lamotrigine 150 mg/day 복용 중이며 현재까지 예전과 같은 무력감이나 두통 증세는 없었다. 혈청 나트륨은 2000년 1월 134 mEq/L, 2000년 12월 138 mEq/L였다.

증례 2:

48세 여자환자는 1999년 3월 28일 의식저하, 혼돈 및 경련발작으로 본원에 입원하여 뇌염으로 진단, 치료받고 퇴원하였다. 내원 당일 검사한 혈중 나트륨 치는 137 mEq/L로 정상이었으며, 일반혈액검사 및 화학검사도 정상이었다. 뇌파검사 상 간질양뇌파는 관찰되지 않았으며 MRI에서도 이상소견은 없었다. 퇴원 당시 신경학적 검사상 이상소견이 없었다. 퇴원 후 환자는 OXC 900 mg/day 단독요법으로 치료, 간질발작 없이 잘 지내고 있다가 1999년 9월 14일 간질발작이 재발하여 응급실을 방문하였는데, 발작은 우측 하지가 저려오면서 이차성 전신발작으로 이행하는 양상이었다. 당시 혈중 나트륨 치는 128 mEq/L로 떨어져 있었으나 특별한 조치 없이 7일 후 혈중 나트륨 치는 136 mEq/L로 회복하였다. 1999년 12월 17일 환자는 간질발작이 재발하여 응급실로 내원하였는데, 당시 혈중 나트륨 치는 130 mEq/L 이었다. 이후 간헐적인 감각성 부분 발작과 이차성 전신발작의 조절을 위해 OXC 1800 mg/day까지 증량을 시도하였으나, 환자는 피로감과 무력감으로 스스로 OXC 600 mg/day로 감량하여 복용하였다. 감각성 부분발작이 한 달에 1~2회 정도 지속되어서 OXC 600 mg/day와 함께 TPM 100 mg/day를 추가하여 복용하였으나, 부분발작이 여전히 지속되어 다시 OXC 1200 mg/day로 증량하였다. 증량 한

달 후인 2000년 7월 13일 환자는 외래로 내원하였는데, OXC 증량 후 피로감과 무력감이 간헐적으로 있었으나, 현훈, 복시, 구토, 두통 등은 없었으며, 발작은 부분발작으로 1회 있었다고 하여 다시 OXC 1800 mg/day로 증량하여 처방 받고 돌아가던 중 전신경련발작이 재발하여 응급실로 다시 내원하였다. 당시 혈중 나트륨 치는 121 mEq/L로 떨어져 있었다. 이후 6개월간 환자는 OXC 1500 mg/day, TPM 200 mg/day를 복용하면서 더 이상의 발작 없이 지내고 있으며, 간헐적으로 피로감을 느끼지만 예전처럼 불편하지는 않다고 한다. 2000년 12월 6일 외래에서 혈중 나트륨 치를 측정하였는데 139 mEq/L로 정상이었다.

고찰

저자들의 두 증례는 모두 간질발작을 주소로 응급실로 내원하여 저나트륨증이 발견되었다. 본 증례는 모두 간헐적인 간질발작이 지속되는 환자였기 때문에 발작과 함께 무증후성 저나트륨증이 혈액 검사로 우연히 발견되었다고도 생각할 수 있다. 특히 증례 1은 내원 당시 VPA 약물 농도가 높았기 때문에 VPA의 부작용으로 구토 등의 증상이 발현하였고 이로 인해 저나트륨증이 생겼다고도 볼 수 있다. 그러나 응급실 내원 전후의 치료과정을 살펴보면, OXC에 의한 증후성 저나트륨증을 어렵지 않게 알 수 있다. 증례 1은 응급실 내원 후 VPA와 TPM을 중단하고 OXC 단독요법으로 치료하면서 구토는 소실되었으나 응급실 내원 전에 경험했던 무력감을 동반한 심한 두통으로 다시 응급실을 내원하였다. 저나트륨증을 확인하고 복용량을 줄인 후 임상증상이 완전히 없어지면서 혈청 나트륨 치가 정상으로 회복하였다. 증례 2는 약물 순응도가 좋은 환자였는데 OXC를 증량하면서 무력감 및 피로감이 현저히 증가하여 스스로 복용량을 줄인 후 증상의 호전을 경험했으며 다시 OXC 증량을 시도하던 중 무력감 및 피로감이 재발하면서 결국 경련발작으로 응급실로 내원, 혈중 나트륨 치가 121 mEq/L인 것을 확인하였다. 저자들이 본 증례를 통해 느낀 점은 문헌에 보고되는 것 만큼 OXC에 의한 증후성 저나트륨증이 드물지 않을 소지가 있다는 것과 두 증례 모두에서 응급실로 내원하기 전 이미 경한 임상증상을 경험하고 있었기 때문에 환자의 증상에 세심한 주의를 기울인다면 심한 증후성 저나트륨증은 예방할 수 있다는 것이다.

저나트륨증은 CBZ과 OXC 두 약물 모두의 부작용으로 알려져 있는데, 다른 부작용과 달리 CBZ의 4.8~40%에 비해 OXC 사용 때 23~73.3%로 오히려 더 그 발생빈도가

높은 것으로 보고되고 있다.¹⁻⁴⁾ 그러나 증후성 저나트륨증의 빈도는 두 약물 모두에서 매우 낮아 서로 비교하기가 힘들다. OXC에 의한 저나트륨증에 관한 기존의 보고를 보면, Pendlebury 등²⁾은 15명 중 12명에서 6 mEq/L 이하의 저나트륨증을 관찰하였으며, 그 중 3명이 증후성 저나트륨증이었다고 하는데, 이는 기존의 논문 중 가장 높게 그 빈도를 보고한 것이다. 이에 반해 Friis 등³⁾은 350명의 간질환자 중 23%에서 저나트륨증을 관찰하고 이 중 4명에서 약물을 중단하였지만 증후성 여부는 기술하지 않았다. Nielsen 등¹⁾은 41명 중 21명(51.2%)에서 135 mEq/L 미만의 저나트륨증이 있었으나 증후성 증례는 없었다고 했다.

OXC에 의한 증후성 저나트륨증의 증례도 매우 드물게 보고되고 있다. Steinhoff 등⁶⁾은 OXC 사용 후 혼수 상태로 빠진 한 환자를 보고하였다. 환자는 50세 여자로서 CBZ를 OXC로 바꾼 후 6주째 혈청 나트륨이 115 mEq/L로 떨어져서 혼수상태가 되었다가 이후 OXC를 중단하고 혈청 나트륨치와 의식이 정상으로 회복되었다. Rosendahl과 Friis⁹⁾은 33세 남자 환자에서 VPA와 OXC 사용 중 의식의 저하와 대사성 뇌증에 합당한 뇌파 소견을 보인 증후성 저나트륨증을 보고한 바 있고, Johannessen과 Nielsen⁷⁾은 OXC에 의한 증후성 저나트륨증으로 정신이 흐려지고 피로감과 간질발작의 빈도가 증가한 한 증례를 보고하였다.

OXC에 의한 저나트륨증의 발생 기전에 관한 연구는 별

로 없는 편이며, OXC이 CBZ과 화학적 구조가 비슷하기 때문에 그 기전도 유사할 것으로 추정하고 있다. 현재 제시되고 있는 기전으로는 1) 두 약물이 뇌하수체에서 항이뇨 호르몬(antidiuretic hormone, ADH) 분비를 증가시킨다는 가설,¹⁰⁾ 2) 두 약물이 ADH에 대한 신장의 수용체 세포의 민감도(sensitivity)를 증가시키거나 또는 약물이 직접적으로 신장 세포의 수용체에 작용한다는 가설,¹¹⁾ 3) 두 약물이 혈청 vasopressinase 활성도를 억제하여 vasopressin의 반감기를 증가시킴으로써 ADH의 분해가 억제된다는 가설,⁴⁾ 4) 두 약물이 시상하부의 삼투성 수용체(osmoreceptor)의 민감도를 변화시킨다는 가설¹²⁾ 등이다.

OXC에 의한 저나트륨증의 위험인자로는 일반적으로 많은 연령, 높은 약물 용량 및 혈중 농도 등이 알려져 있다.⁴⁾ 본 증례에서도 OXC을 증량하면서 무력감 및 피로감이 증가했고 간질발작과 함께 심한 저나트륨증이 발견되었던 점으로 보아 OXC의 용량과 항이뇨 효과와는 상관성이 있을 것으로 추정된다.

중심 단어 : 옥스카바마제핀 · 증후성 저나트륨증 · 혈청 나트륨.

- 논문접수일 : 2001년 2월 20일
- 심사통과일 : 2001년 7월 10일

REFERENCES

A review. *Epilepsia* 1994;35:181-8.

- 1) Nielsen OA, Johannessen AC, Bardrum B. Oxcarbazepine-induced hyponatremia, a cross-sectional study. *Epilepsy Res* 1988; 2:269-71.
- 2) Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ. Hyponatraemia during oxcarbazepine therapy. *Hum Toxicol* 1989;8:337-44.
- 3) Friis ML, Kristensen O, Boas J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic outpatients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993;87:224-7.
- 4) Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: A review. *Epilepsia* 1994;35:181-8.
- 5) Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. *Br Med J* 1992;304: 1218-22.
- 6) Steinhoff BJ, Stoll KD, Stodieck SR, Paulus W. Hyponatremic coma under oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res* 1992;11: 67-70.
- 7) Johannessen AC, Nielsen OA. Hyponatremia induced by oxcarbazepine. *Epilepsy Res* 1987;1:155-6.
- 8) Dam M. Practical aspects of oxcarbazepine treatment. *Epilepsia* 1994;35 (Suppl 3) : 23-5.
- 9) Rosendahl L, Friis ML. Metabolic encephalopathy: oxcarbazepine (Trileptal)-induced hyponatremia. *Ugeskr Laeger* 1991;153: 2637-8.
- 10) Kimura T, Matsui K, Sato T, Yoshinaga K. Mechanism of carbamazepine (Tegretol)-induced antidiuresis: evidence for release of antidiuretic hormone and impaired excretion of a water load. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:356-62.
- 11) Meinders AE, Cejka V, Robertson GL. The antidiuretic action of carbamazepine in man. *Clin Sci Mol Med* 1974;47:289-99.
- 12) Stephens WP, Coe JY, Baylis PH. Plasma arginine vasopressin concentrations and antidiuretic action of carbamazepine. *Br Med J* 1978;1:1445-7.