

# Carbamazepine에 의한 야뇨증 2례

## Two Cases of Nocturnal Enuresis Associated with Carbamazepine

노영일 · 문경래 · 박영봉

Young Il Rho, M.D., Kyung Rye Moon, M.D. and Yeong Bong Park, M.D.

### ABSTRACT

Urinary voiding disorders owing to anticonvulsants medications have been reported rarely. I have recently seen 2 patients in whom carbamazepine (Tegretol) therapy was associated with nocturnal enuresis. The first patient was a 7-year-old boy in whom carbamazepine 150 mg twice a day (15 mg/kg, early morning plasma level 10 µg/mL before the morning dose) was prescribed for control of complex partial seizure. Approximately 5 months after starting to take the drug he developed frequency of micturition and urgency. Soon followed by nocturnal enuresis. His development was normal. Sphincter control was complete at 3 years of age. Urinalysis was negative. Carbamazepine discontinued and within 1 week all urinary symptoms disappeared. Second patient was a 6-year-old girl in whom carbamazepine 100 mg twice a day (15 mg/kg, early morning plasma level 7.06 µg/mL before the morning dose) was prescribed for control of simple partial seizure. Approximately 10 weeks after starting to take the drug he developed urgency, and then after 2 weeks followed by daily nocturnal enuresis. Her development was normal. Urinalysis was negative. Carbamazepine was changed to oxcarbazepine, and the patient's urinary symptoms abated within 2 weeks disappeared and did not recur. The nocturnal enuresis in both patients can be attributed to carbamazepine ; it appeared after 3-4 months of the start of treatment ; during seizure-free period and disappeared on discontinuation of carbamazepine. The drug should be discontinued before any other invasive investigations are undertaken to clarify the cause of the urinary symptoms. (J Korean Epilep Soc 6 : 57-60, 2002)

**KEY WORDS :** Nocturnal enuresis · Carbamazepine.

## 서론

항경련제 사용으로 발생하는 요 배설 장애는 드물게 보고되고 있다. 소아에서 valproate 부작용으로 유뇨증이 초래되는 몇 례가 보고되었다.<sup>1)2)</sup> Anders 등<sup>3)</sup>은 측두엽 간질 환자에서 carbamazepine의 장기적인 투여로 방광 용적이 증가되고, 빈뇨와 긴박뇨를 동반한 요실금을 처음으로 보고하였다. 소아 간질 환자를 치료하는 임상자들은 여러 종류의 항경련제를 투여하면서 경험할 수 있는 빈뇨나 요실금같은 가역적인 부작용을 발작의 결과로 오인하여 약물의 농도를 올리는 실수를 할 수 있으며, 원인을 찾기 위한 불필요한 침습적인 검사를 하게 된다. 빈뇨나 유뇨증이 발생하였을 때

약물의 농도를 올리거나 검사를 하기 전에 먼저 약물을 중단해 보아야 한다.

이에 저자는 carbamazepine 투여 후 빈뇨, 긴박뇨를 동반한 야뇨증이 발생하였으며 약물 중단 후 증상 호전을 보인 2례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 중례

### 중례 1 :

환 아 : 박 ○, 7세, 남아

주 소 : 왼쪽 팔의 간대 발작

현병력 : 6년 10개월 때 처음으로 경련이 있어 입원하였다. 경련 전에 '눈앞에 물체가 왔다 갔다' 하였다 하였고, 경련의 형태는 왼쪽 팔의 간대 발작이었고, 안구 편위, 타액 분비, 노실금이 있었고 10분간 지속되었다. 열은 동반되지 않았다. 경련 조절을 위해 carbamazepine 150 mg(15 mg/kg)을 1일 2회 투여하여 경련은 조절되었다. 5개월 후 빈뇨, 긴박뇨가 발생되어 환자의 아버지가 임의로 약물을 중

조선대학교 의과대학 소아과학교실  
Department of Pediatrics, College of Medicine, Chosun University,  
Gwangju, Korea

교신저자 : 노영일, 501-717 광주광역시 동구 서석동 588번지  
TEL : (062) 220-3036 · FAX : (062) 227-2904  
E-mail : ryoung@mail.chosun.ac.kr

단하였으며, 2주 후에 증상이 소실되었다. 1개월 후 경련성 발작이 재발하여 다시 carbamazepine 150 mg (15 mg/kg) 을 1일 2회 투여하여 경련은 조절되었으나 1주 후에 빈뇨, 긴박뇨가 다시 나타나고 곧바로 야뇨증이 발생하였다.

과거력 및 가족력 : 특기사항 없었다.

발달력 : DDST에서 정상적인 발달을 보였으며, 3세 때에 소변을 가렸다.

진찰 소견 : 입원 당시 체온은 36.2도, 심박수 104회/분, 호흡수 40회/분이었다. 신체 계측치는 체중, 신장, 두위, 흉위 모두 50 percentile 범위에 있었다. 두부는 정상이었고 폐음은 청명하였으며, 심음은 잡음 없이 규칙적이었다. 신경학적 검사에서 이상 소견은 보이지 않았다.

검사 소견 : 입원당시 시행한 일반혈액검사에서 백혈구 13,000/mm<sup>3</sup>, 혈색소 13.6 g/dL, 혈소판 285,000/ $\mu$ L이었고, 혈액화학검사에서 AST/ALT 44/46 IU/L이었다. 수면 뇌파 검사에서 우측 중심측두부에 극파와 극서파를 보였다. Carbamazepine 투여 4일째에 혈중 치료적 약물 농도는 아침 약물 투여 전에 채취한 혈장에서 10  $\mu$ g/mL이었다. 야뇨증이 발생한 후 소변 검사에서 이상 소견 없었으며, 복부 초음파검사에서도 정상 소견을 보였다.

임상 경과 : 빈뇨, 긴박뇨가 동반된 야뇨증의 발생을 carbamazepine 부작용으로 생각하고 약물을 중단하고 valproic acid로 대체하였으며 1주 후 야뇨증은 소실되었다. 현재 다른 부작용 없이 경련은 잘 조절되고 있으며 외래 추적 관찰 중이다.

**증 례 2 :**

환 아 : 김○○, 6세, 여자

주 소 : 경련

현병력 : 입원 당일 자다가 껍껍거리는 소리와 함께 몸이 처치되면서 수초 동안 우측 안구 편위와 타액 분비가 있었고, 복통을 호소하였으며 의식 소실은 없었다. 경련의 지속 시간은 1분 정도이었다. 입원 6개월 전에 자다가 구토를 한 후 과다한 타액 분비가 있었으나, 의식 소실은 없었고 안구 편위도 없었다. 개인 종합병원에서 시행한 뇌 자기공명영상검사에서 이상 소견은 없었고 뇌파 검사에서는 이상 소견이 있었으나 치료는 하지 않았다. 경련 조절을 위해 carbamazepine 100 mg을 1일 2회 투여하여 경련은 조절되었으나, 약물 투여 10주 후 긴박뇨가 있었고 12주 후 야뇨증이 발생하였다.

과거력 및 가족력 : 특기사항 없었다.

발달력 : DDST에서 정상적인 발달을 보였다.

진찰 소견 : 입원 당시 체온은 36.5도, 심박수 95회/분, 호

흡수 36회/분이었다. 신체 계측치는 체중, 신장, 두위, 흉위 모두 50~75 percentile 범위에 있었다. 두부는 정상이었고 폐음은 청명하였으며, 심음은 잡음없이 규칙적이었다. 신경학적 검사에서 이상 소견은 보이지 않았다.

검사 소견 : 입원당시 시행한 일반혈액검사에서 백혈구 9,030/mm<sup>3</sup>, 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 461,000/ $\mu$ L이었고, 혈액화학검사에서 AST/ALT 30/18 IU/L이었다. 수면 뇌파 검사에서 뇌 전반적으로 다발성 극파와 극서파를 보였다. Carbamazepine 투여 4일째에 혈중 치료적 약물 농도는 아침 약물 투여 전에 채취한 혈장에서 7.06  $\mu$ g/mL이었다. 야뇨증이 발생한 후 소변 검사에서 이상 소견 없었으며, 복부 초음파검사에서도 정상 소견을 보였다.

임상 경과 : 긴박뇨와 야뇨증의 발생을 carbamazepine의 부작용으로 생각하고 oxcarbazepine로 대체하였으며, 2주 후 야뇨증은 소실되었다. 현재 다른 부작용 없이 경련은 잘 조절되었으며 외래 추적 관찰 중이다.

**고 찰**

항경련제 사용으로 발생하는 요 배설 장애는 드물게 보고되고 있다. 항경련제 투여로 발생하는 유뇨증은 배뇨근 수축력의 기능적 결손을 초래하여 방광 용적이 커지고 저긴장성 방광이 되어 초래된다. 소아에서 valproate 부작용으로 유뇨증이 초래되는 몇례가 보고되었다.<sup>1)2)</sup> Anders 등<sup>3)</sup>은 측두엽 간질 환자에서 carbamazepine 장기 투여 후 부작용으로 일출성 요실금(overflow incontinence)을 처음으로 보고하였다. Chaddock 등<sup>4)</sup>은 동물실험에서 diazepam에 의한 저긴장성 방광을 증명하였으며, 이 약물에 의해서 초래되는 저긴장성 방광에서 중요한 것은 약물의 용량이나 투여 기간이라고 하였다. Panayiotopoulos<sup>5)</sup>는 sodium valproate의 용량 의존성 부작용으로 야뇨증 2례를 보고하였으며, 대체 약물을 선택할 때에는 대체할 약물의 배뇨 장애에 대한 부작용을 신중하게 평가하여야 한다고 하였다. Caine과 Raz<sup>6)</sup>는 phenytoin은  $\alpha$ -교감신경 수용체 차단 효과로 근위 요로 압력이 감소되어 요실금을 일으킨다고 보고하였다. Clonazepam에 의한 배뇨 장애는 3례에서 보고되었다.<sup>7)8)</sup> Clonazepam은 요로 외괄약근에 중추적 혹은 말초적 근이완 효과에 의하여 방광내 압력을 감소시켜 배뇨장애를 초래할 것으로 추측하고 있다.<sup>9)</sup> Phenobarbital은 치료 용량에서는 배뇨장애가 보고된 바 없으나, 과량 투여로 심한 중추 신경이 억제되어 요실금이 초래될 것으로 추측하고 있다. Primidone에 의한 배뇨 장애는 불확실하며, ethosuximide는 아직 보고되지 않았다.

Carbamazepine에 의한 배뇨장애는 Anders 등<sup>3)</sup>이 보고하기 전까지 보고된 적이 없다. Carbamazepine에 의한 요실금과 요저류는 약물학적 특성상 민감한 환자에서 일어날 수 있다. Carbamazepine은 컷제, 화학적으로 삼환향우울제와 유사하고 비슷한 부작용이 일어난다. 후신경절의 부교감 수용체를 차단함으로써 방광 배뇨근의 강력한 항콜린성 효과를 나타내어,<sup>10)</sup> 방광 수축과 방광의 배출을 방해함으로써 뇨저장을 촉진시켜 요저류가 오며, 결국에는 일출성 요실금을 초래하게 된다. 둘째, 화학적으로 이미프라민과도 유사하여, 전시냅스 노르에피네프린 재흡수를 차단함으로써 방광의 배출 저항을 증가시키고 방광 내괄약근의 긴장을 증가시킨다.<sup>11)</sup> 셋째, carbamazepine은 중추신경을 억제시켜 배뇨를 위한 척수 신경을 억제할 수 있다.<sup>12)</sup> 넷째, 항이뇨호르몬의 분비를 촉진시켜, 수분 정체를 일으키며 혈장삼투압저하와 저나트륨혈증을 초래한다.<sup>13)</sup>

Anders 등<sup>3)</sup>은 측두엽 간질 환자에서 carbamazepine 장기 투여 후 부작용으로 일출성 요실금을 처음으로 보고하였다. 17세 여자 환자에서 1년동안 carbamazepine 사용 후 장기적인 투여로 방광 용적이 증가되고, 빈뇨와 긴박뇨가 시작된 다음 요실금이 바로 발생하였으며, 약물을 중단하고 3주 후에 배뇨장애의 증상은 소실되었다. 간질을 조절하기 위해 primidone으로 대체하였고 발작은 조절되었으며, 배뇨장애 증상은 재발되지 않았다. 저자들의 경우 2명의 환자에서 경련 조절을 위해 carbamazepine을 각각 10주, 20주 동안 투여 후 빈뇨, 긴박뇨가 나타나고 곧이어 야뇨증이 발생하였다. 약물의 부작용으로 생각하고 복용 중인 약을 중단하고 다른 약물로 대체하여 경련은 재발되지 않았으며 2주 후 배뇨 장애의 증상은 소실되었다.

반면 초기용량 혹은 단기간의 항경련제 치료로 긴박뇨나 빈뇨가 초래되는 경우가 있는데, 그 대표적인 예는 valproate의 투여이다. Valproate에 의해 유뇨증이 초래되는 기전은 아직은 불확실하지만, 흔히 두 가지로 설명될 수 있다. Valproate의 갈증 중추(thirst centre)에 이차적인 중추효과로 다음(polydipsia)을 초래하여 오거나,<sup>12)</sup> 중추 신경계 억제 효과에 의해 깊은 수면이 증가되거나 배뇨 반사의 중추 억

제 장애 때문에 빈뇨나 야뇨증이 초래된다.<sup>3)</sup> 하지만 valproate와 유뇨증의 발생이나 심한 정도는 일정한 관계가 있는 것은 아니다. Carbamazepine 투여에 의해서도 중추 신경계의 억제 효과에 의해 방광 수축 억제를 하지 못해 긴박뇨, 빈뇨가 나타날 수 있다.<sup>12)</sup>

소아에서 항경련제에 의해 배뇨장애가 초래되었는지에 대한 원인과 효과에 대한 관련을 결정하기란 어렵다. 왜냐하면 이런 환자들은 대부분 일차성 유뇨증이 쉽게 발생할 수 있는 나이이기 때문이다. 그래서 임상자들은 항경련제에 의한 배뇨 장애의 부작용이 나타났을 때, 사용중인 약물을 줄이거나 다른 약물로 대체함으로써 발작 조절이 잘 안될 수 있다는 진퇴 양난에 빠지게 된다. 부작용이 약물의 용량에 의존적인 경우 약물을 줄이면 증상은 소실되고 발작은 발생하지 않았다는 보고가 있고,<sup>3),5)</sup> 또 약물의 용량에 의존적이지 않다면 대체 약물을 선택해야 한다고 하였다.<sup>3)</sup>

결론적으로 소아 간질 치료를 위해 사용되는 여러 종류의 항경련제는 드물게 요배설 장애를 초래할 수 있다. 임상자들은 여러 종류의 항경련제를 투여하면서 경험할 수 있는 빈뇨나 요실금같은 가역적인 부작용을 발작의 결과로 오인하여 약물의 농도를 올리는 실수를 할 수 있으며, 원인을 찾기 위한 불필요한 침습적인 검사를 하게 된다. 빈뇨나 유뇨증이 발생하였을 때 약물의 농도를 올리거나 검사를 하기 전에 먼저 약물을 중단해 보아야 한다.

## 요 약

저자들은 carbamazepine 투여 후 빈뇨, 긴박뇨를 동반한 야뇨증이 발생하였으며, 원인을 찾기 위한 침습적인 검사를 하기 전에 약물의 중단과 약물을 대체하여 배뇨장애가 자연소실된 2례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어 :** 야뇨증 · Carbamazepine.

- 논문접수일 : 2002년 8월 29일
- 심사통과일 : 2002년 10월 17일

## REFERENCES

- Herranz JL, Arteaga R, Armijo JA. Side effects of sodium valproate in monotherapy controlled by plasma levels: a study in 88 pediatric patients. *Epilepsia* 1982; 23:203-14.
- Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone, and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels. *Epilepsia* 1984;25:89-95.
- Anders RJ, Wang E, Radhakrishnan J, Sharifi R, Lee M. Overflow urinary incontinence due to carbamazepine. *J Urol* 1985;134:758-9.
- Chaddock WM, Loar CR, Denton IC. Vesical hypotonicity with diazepam. *J Urol* 1973;109:1005-6.
- Panayiotopoulos CP. Nocturnal enuresis associated with sodium valproate. *Lancet* 1985;1:980-1.
- Caine M, Raz S. Some clinical implications of adrenergic receptors in the urinary tract. *Arch Surg* 1975;110:247-50.
- Williams A, Gillespie M. Clonazepam-induced incontinence. *Ann Neurol* 1979;6:86.

- 8) Sandyk R. Urinary incontinence associated with clonazepam therapy. *S Afr Med J* 1983;64:230.
- 9) Giesy JD, Hatch TR. Micturition neuropharmacology. *Amer J Surg* 1983;145:558-61.
- 10) Bissada NK, Finkbeiner AE, Welch LT. Uropharmacology: X. Central nervous system stimulants and depressants. *Urology* 1979;13:464-73.
- 11) Merrill DC, Markland C. Vesical dysfunction induced by the major tranquilizers. *J Urol* 1972;107:769-71.
- 12) Wein A. Pharmacological treatment of non-neurogenic voiding dysfunction. In: Caine M, editor. *The Pharmacology of the Urinary Tract*. New York: Springer-Verlag, 1984; 100-34.
- 13) 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.