

페니토인을 복용중인 젊은 간질환자에서 발생한 대퇴골 골절

하윤석 · 김광수

고신대학교 복음병원 신경과학 교실

Femur Fracture in A Young Epileptic Person Taking Phenytoin

Yun-Suk Ha · Kwang-Soo Kim

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea*

Abstract

Background and purpose: The use of antiepileptic drugs for a long period is a known risk factor for bone loss and pathological fracture. An increased risk of fractures due to long-term treatment with antiepileptics has been attributed to the alterations in the levels of circulating calcium, calcitropic hormones and high homocysteine levels. The purpose is of this study to report bone fracture in an epileptic patient on chronic use of phenytoin may be associated with lower BMD (bone mineral density) and high plasma concentration of homocysteine.

Case: We report a case of a 35 year old young male who had been on phenytoin for 31 years presenting with a pathological femur fracture and frequent complex partial seizures. The plasma homocysteine level was increased as much as 15.93 μ mol/L. BMD of the lumbar spine and femur head were low. MRI of the thigh showed fibrodysplasia with cystic degeneration and pathologic fracture in the right proximal femur.

Conclusion: A patient on chronic use of phenytoin has alterations in bone metabolism characterized by lower BMD of the lumbar spine and femur and high plasma concentration of homocysteine. An increased risk of bone fracture in an epileptic patient may be associated with osteoporosis and high homocysteine.

Key words : Homocystein, Phenytoin, Osteoporosis, Femur fracture

서 론

호모시스테인은 메티오닌의 대사 중 발생하는 아미노산으로, 혈중 호모시스테인 농도가 현저하게 증가하는 유전적 질환인 호모시스테인 뇨증 환자에서 심한 골다공증이 발생함이 보고된 이후, 호모시스테인이 골대사에 유의한 작용을 가지고 있다고 여겨진다. 최근, 유전성 호모시스테인 뇨증을 가지고 있지 않은 일반인에서도 혈중 호모시스테인과 골다공증 사이의 상관관계가 있음이 알려져 있다. 혈중 호모시스테인 농도가 증가되어 있는 노인들에서 골량이 감소되어 있고 골절 위험이 증가하며,¹⁾ 호모시스테인 대사 과정에서 중요한 역할을 하는 methylenetetrahydrofolate reductase 유전자 다형성이 골다공증 및 골절 위험과 유의한 상관관계를 보인다. 또한,

뇌졸중을 가지고 있는 환자들에게 비타민 B12와 엽산을 투여하여 혈중 호모시스테인 농도를 떨어뜨림으로써 현저하게 고관절의 골다공증성 골절을 예방하였다는 보고가 있다.²⁾ 이러한 연구 결과들은 유전성 질환이 없는 일반인에서 호모시스테인 농도의 경미한 증가만으로 골다공증 및 골절의 위험을 증가시킬 수 있음을 제시한다.

골대사는 조골세포의 작용에 의한 골형성과 파골세포의 작용에 의한 골흡수라는 상반된 두가지 요소로 이루어져 있다. 정상적인 상태에서는 이러한 두가지 요소가 서로 짝을 이루어 평형을 이루고 있으나, 대사성 골질환의 경우에는 골형성 및 골흡수의 평형이 깨져 골대사의 변화가 초래된다. 골대사에영향을 끼칠 수 있는 인자로는 유전이나 호르몬 이상 등 내인성 인자는 물론 흡연, 신체활동의 부족, 칼슘섭취의 감소 및 제한된 태양광선에의 노출, 그리고 부신피질호르몬이나 항경련제 사용 등 외인성 인자를 들 수 있다. 간질 환자에서 사용되는 항경련제가 비타민 D 대사를 촉진시켜 이차적으로 골 변화를 초래하며, 그 후 항경련제를 장기간 복용한 간질 환

교신저자 : 김 광 수
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 복음병원 신경과
TEL : 051-990-6461 FAX : 051-990-3077
E-mail : nekim@ns.kosinmed.or.kr

자에서 구루병과 골연화증의 발생이 보고되기도 하였다.³⁾ 또한 Kruse⁴⁾는 항간질약물이 칼슘과 인의 대사에 영향을 미친다고 보고하였다. 골밀도에 영향을 미치는 항간질약물은 페니토인, 페노바비탈, 카르바마제핀 같은 간미소체효소(hepatic microsome 효소 미enzym내인) 유도 약물뿐만 아니라 간미소체 효소 유도 약물이 아닌 발프로산 등이 있다. 이들 약제가 골밀도를 감소시키는 기전은 약물의 간미소체효소 유도로 인한 비활성 비타민 D의 증가가 골밀도 감소와 관련있다.

이에 저자들은 경련발작으로 장기간 페니토인을 섭취한 젊은 성인남자에서 나타난 골감소증 및 혈청 호모시스테인 농도 상승과 관계가 있는 대퇴골 골절을 보고하고자 한다.

중 례

35세 남자환자가 약 1주일전 욕실에서 미끄러져 넘어진 이후 발생한 극심한 우측 대퇴부 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 소아때부터 잦은 복합부분발작을 경험하였으며 그 외 다른 질환이나 골절을 입은 과거력은 없었다. 정상적인 성장속도 및 발달을 보였으며 정상적인 식이를 섭취중이었다. 환자는 5세때 첫번째 발작 발생 이후 현재까지 약 30년동안 페니토인을 하루 150mg 씩 복용하였으며, 다른 항경련제는 복용하지 않았다. 음주, 흡연, 불법적인 약물의 복용은 없었다. 환자는 입을 오물거리며 양 손을 맞잡고 만지작거리며 양다리를 자전거 타듯이 휘젓는 양상의 구강 및 상하지 자동증, 의식소실이 동반된 복합부분발작 양상을 보였으며, 경련발작의 빈도는 약 1년에 2~3회 정도 였다.

이학적 검사상 우측 대퇴부의 심한 부종 및 압통 보였으



Fig. 1. Right femur X-ray shows severe osteopenia with pathological fracture on right proximal femur.

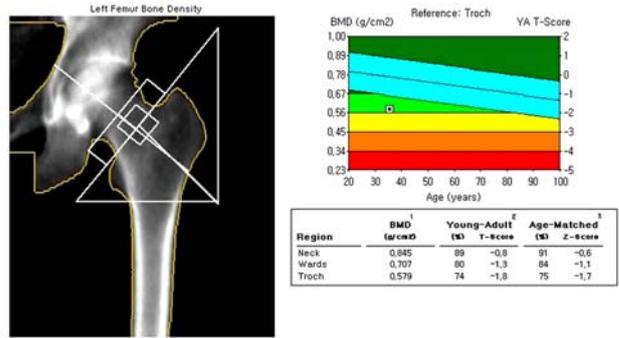


Fig. 2. BMD on left femur shows osteopenia.

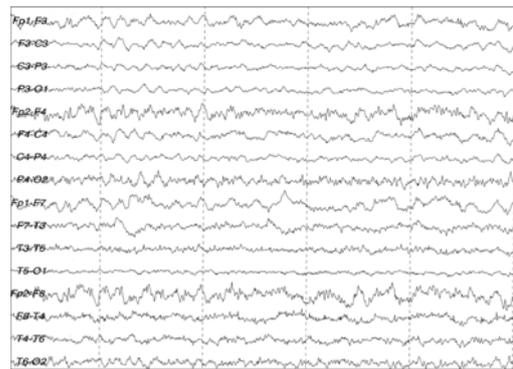


Fig. 3. 32-channel waking EEG shows background slow activity.

며, 잇몸비대, 진신피부발진 등이 관찰되었다. 신경학적 검사상 이상소견은 관찰되지 않았다. 대퇴부 X선 영상에서 우측 대퇴골 근위부의 심한 골감소증과 골절이 관찰되었으며(Fig. 1) 골밀도 검사상 대퇴골 골감소증을 보였다(Fig. 2). 혈액화학검사에서 혈청 호모시스테인 농도 15.93 $\mu\text{Mol/L}$ (정상치 4-14.4 $\mu\text{Mol/L}$), 혈청 칼슘 농도 8.9 mg/dl (정상치 9-10 mg/dl), 혈청 인 농도 2.5 mg/dl (정상치 3-4.5 mg/dl), 혈청 엽산 농도 2.60 ng/ml (정상치 3-17 ng/ml), 혈청 비타민 B12 농도 1319 pg/ml (정상치 200-950 pg/ml), 혈청 페니토인 농도 13.55 $\mu\text{g/ml}$ (치료 농도 10-20 $\mu\text{g/ml}$) 으로 호모시스테인 농도가 증가되었고 인 농도와 엽산 농도는 낮았다. 뇌파검사상에서 배경서파(background slow wave)를 보였으며(Fig. 3), 뇌 자기공명영상과 전산단층촬영에서 특이소견은 없었다.

치료는 우측 대퇴골 폐쇄정복과 내부고정과 자가골이식, 골소파술을 시행받았다. 골생검 결과 매우 심한 골다공증과 섬유형성이상을 보였다. 치료경과는 페니토인을 서서히 감량하고 라모트리진을 투여하였으며 이와 더불어 경구로 칼슘, 비타민 D, 엽산, 비타민 B12 등을 투여하였다.

고찰

본 증례는 장기간 항경련제인 페니토인을 복용해오면서 골밀도가 감소되고 호모시스테인 혈청치가 증가함으로 인하여 대퇴골 골절이 초래되었다.

골대사에 영향을 끼칠 수 있는 인자로는 유전, 호르몬 및 외인성 인자가 있으며, 골대사에 이로운 외인성 인자로는 칼슘을 풍부히 함유한 음식 섭취와 적절한 태양광선에 노출, 적당한 운동 등이 있고 골대사에 해가 되는 외인성 인자는 흡연, 신체활동의 부족, 칼슘 섭취의 감소 및 제한된 태양광선에의 노출 그리고 스테로이드, 항경련제 등 약제의 사용이 포함된다.

항경련제의 장기간 사용이 골대사에 영향을 미치는 정확한 기전에 대해서는 여러 가설이 있으나 대체로 비타민 D와 그것의 생물학적 활성화 물질이 간대사를 촉진하는 것으로 생각되고 있다. 항경련제는 주로 간의 미소체 효소의 활성화를 유도하여 비타민 D3의 이화작용을 촉진시키며 혈청의 비타민 D3가 25-(OH)D3로의 변화 과정을 차단하므로 혈청 25-(OH) D3는 물론 1, 25-(OH)2D3도 감소된다고 한다. 또한 유도된 간 효소들에 의해 25-(OH)D3, 1, 25-(OH)2D3가 불활성형으로 하이드록시화되고 글루쿠론산염으로 되어 담즙으로 배설된다. 결과적으로 장내에서 칼슘흡수에 필요한 1, 25-(OH)2D3가 감소되고, 장에서 칼슘과 인의 흡수가 감소된다. 이것을 방지하기 위하여 대상기전으로 부갑상선 호르몬의 분비가 항진되어 골에 작용하여 골대사 이상을 유발하게 된다.

페노바비탈이나 페니토인의 투여로 비타민 D의 대사에 변화를 일으켜서 골연화증의 발생이 증가하며 Christiansen 등⁵⁾은 장기간 페니토인치료를 받고 있는 10명의 간질환자와 대조군을 대상으로 골밀도를 측정 한 결과 항경련제를 복용하는 환자에서 높은 비율로 잠재성의 골연화증이 발생했다고 한다.

Liavainen 등⁶⁾은 복용 기간이 길수록, 복용량이 많을수록, 그리고 항경련제를 병용 요법시 골밀도, 혈청 칼슘, 혈청 인, 1, 25-(OH)2D3의 감소가 심하다고 하였다.

정사준 등⁷⁾은 항간질약물 복용 기간과 골밀도에 관한 연구에서 페니토인과 페노바비탈 단일 요법 군에서 복용 기간이 23개월 이하인 군은 대조군과 차이가 없었지만 24개월 이상 복용한 군에서 골밀도가 떨어져 있었으며, 갈비뼈와 척추뼈가 조기 변화에 민감하다고 하였다.

비타민 D의 감소도 여러 가지 인자들에 의해 영향을 받

는데, 태양의 조사량, 인종, 육체활동 및 섭취한 음식물내의 비타민 D 함유량이 주된 인자로 알려져 왔다. 겨울철이나 이른봄에는 태양의 조사량이 적어지고, 실내에서 주로 활동을 하거나 안개가 자주 발생하는 지역에서 거주하는 사람에게선 혈청내의 25-(OH)D3이 저하된다고 한다. 육체활동도 중요한 인자로서 정상적으로 활동이 가능한 환자에 비해 육체적인 활동이 제한되어 있는 환자에서 비타민 D의 저하가 나타난다. 이러한 이유로 골대사 이상을 예방하기 위하여 일광욕, 육체활동 및 충분한 양의 비타민 D의 섭취가 권장된다. Dent 등⁸⁾은 장기간 항경련제를 복용한 성인들에서 골연화증적인 골의 변화는 비타민 D의 보충에 신속하게 반응하는 것을 증명하였다. 그러므로 만성적으로 항경련제를 복용하는 아동에게는 비타민 D를 보충해주는 것이 바람직하며 특히 복합요법을 하는 경우, 흑인 그리고 태양광선에의 노출이 제한되거나 신체활동이 제한되는 환자에게 더욱 필요하다.

호모시스테인이 어떤 기전으로 골다공증과 골절의 위험을 증가시키는 지는 불명확하다. 호모시스테인노증 환자들을 대상으로 한 보고에 의하면 호모시스테인이 콜라겐섬유의 교차결합을 방해함으로써 골의 질을 떨어뜨리고 골절 위험을 증가시킨다.⁹⁾ 그러나 호모시스테인노증 환자는 일반인들에 비해 수혈에서 수백배로 혈중 호모시스테인 농도가 증가되어 있다. 따라서, 경도로 호모시스테인 농도가 상승되어 있는 일반인들에서도 호모시스테인에 의한 콜라겐 섬유의 교차 결합 역제가 골다공증 발생의 주기전이라고 단정하기는 어렵다.

호모시스테인은 강력하게 활성산소(reactive oxygen species, ROS)를 발생시키는 물질로 잘 알려져 있는데, 이와 같이 활성산소가 증가하는 상황에서는 그 전구세포로부터 파골세포로의 분화가 촉진된다. 혈중 호모시스테인 농도가 증가되어 있는 노인들에서 골량이 감소되어 있고 골절위험이 증가하며¹⁾, 호모시스테인 대사 과정에서 중요한 역할을 하는 methylenetetrahydrofolate reductase 유전자 다형성이 골다공증 및 골절위험과 유의한 상관관계를 보인다. 또한, 뇌졸중을 가지고 있는 환자들에게 비타민 B12와 엽산을 투여하여 혈중 호모시스테인 농도를 떨어뜨림으로써 고관절의 골다공증성 골절을 예방하였다는 보고가 있다.²⁾

그러므로 항간질약물을 장기적으로 복용하는 환자들에게 정기적으로 혈청 골 대사물질 및 골밀도검사를 하여야 하며 필요한 경우 적절한 치료가 이루어져야 할 것이며, 활성산소 발생을 억제하는 항산화제와 호모시스테인

농도를 줄일 수 있는 엽산과 비타민 B12 의 투여는 골량 감소를 억제시켜 골다공증 치료제로 사용 가능할 것으로 사료된다.

결 론

장기간 페니토인을 복용해온 젊은 성인 남성에서 골감소증과 높은 혈청 호모시스테인 농도를 보였다. 페니토인은 골대사 과정에 영향을 미쳐 골다공증과 골감소증을 일으킬수 있으며, 높은 혈청 호모시스테인 농도 역시 골다공증 및 골감소증의 위험요소가 된다. 그러므로 장기간 페니토인을 복용하는 환자에게 칼슘, 비타민 D, 엽산, 비타민 B12 등의 투여가 골절을 예방하는데 도움이 된다.

참고문헌

- 1) McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP : Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 350: 2042-2049, 2004
- 2) Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K : Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 293: 1082-1088, 2005
- 3) Richens A, Rowe DJF : Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Br Med J* 1970;4:73-6.
- 4) Kruse R : Osteopathies in antiepileptic long-term therapy (preliminary report). *Monatsschr Kinderheilkd* 1968;116 :378-381.
- 5) Tjellesen L, Christiansen C : Serum vitamin D metabolites in epileptic patients treated with 2 different anticonvulsants. *Acta Neurol Scand* 1982;66:335-41.
- 6) Laivainen M, Savolainen H : Side effect of phenobarbital and phenytoin during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1983;68:49- 52.
- 7) Chung S, Ahn C : Effects of anti-epileptic drug therapy on bone mineral density in ambulatory epileptic children. *Brain Dev* 1994;16:382-385.
- 8) Dent CE, Richens A, Rowe DJF, Stamp TCB : Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Br Med J* 1970;4:69-72.
- 9) Kang AH, Trelstad RL : A collagen defect in homocystinuria. *J Clin Invest* 52: 2571-2578, 1973