

카바마제핀 치료 중 발생한 항이노호르몬 부적합 분비증후군 1예

민지원, 이지현, 유봉구, 김광수, 유경무

고신대학교 의과대학 신경과학교실

Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone during Antiepileptic Treatment with Carbamazepine

Ji Won Min, Ji Hyun Lee, Bong Goo Yoo, Kwang Soo Kim, Kyung Moo Yoo

Departments of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Introduction : Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone(SIADH) is associated with hyponatremia and water retention caused by several drugs, including carbamazepine and diseases.

Case : A 41 year-old man was admitted because of gait ataxia and both hands asterixis for 1 month. On the past history, he was presented with temporal lobe epilepsy for twenty seven years. He had aura with unpleasant feeling before loss of consciousness. He was treated with carbamazepine, valproate and zonisamide for 3 years. He showed hyponatremia and it was corrected by water restriction and oral sodium supplement without tapering of the drug.

Conclusion : We report a case presenting SIADH associated with carbamazepine treatment.

Key words : Carbamazepine, SIADH, Epilepsy

서론

간질이나 삼차신경통의 치료로 카바마제핀을 사용하는 환자는 저나트륨혈증과 혈청 저삼투질농도가 나타날 수 있다. 이는 카바마제핀의 항이노 작용 때문인데, 심한 저나트륨혈증은 경련을 유발할 수 있기 때문에 임상적으로 중요하다. 더욱이 저나트륨혈증의 임상적 증세인 어지럼증, 두통, 기면, 오심, 의식저하 등은 항경련제의 흔한 부작용들과 유사하기 때문에 저나트륨혈증을 발견하지 못하면 항경련제의 직접적인 작용으로 오인할 수 있다.¹⁻⁴⁾ 또한 카바마제핀에 의한 저나트륨혈증은 대부

분 임상 증상을 동반하지 않기 때문에 임상적으로 발견되지 않는 경우가 있다. 그러나 소수에서는 비가역적인 뇌손상, 혼수, 간질발작의 악화 등의 심각한 임상증상을 동반한다고 한다.^{5,6)} 저자들은 카바마제핀을 포함한 복합요법으로 치료 중인 환자에서 항이노호르몬 부적합 분비증으로 나타난 저나트륨혈증을 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례

40세 남자로 1달 전부터 발생한 양손이 떨리며 걸을 때 걸을 때 비틀거리며 중심을 잡기 힘든 증상을 주소로 내원하였다. 1년 전부터 양손이 약간씩 떨리는 증세가 있었고, 1달 전부터는 이런 증세가 심해져 식사를 할 때

교신저자 : 김 광 수
602-702 부산 서구 암남동 34
TEL. (051)990-6274 FAX.(051)245-9364
E-mail:nekim@ns.kosinmed.or.kr

손을 갑자기 떨면서 잡고 있던 손가락을 떨어뜨리는 행동이 반복해서 나타났다. 손을 떠는 증세는 양손에서 비슷하게 나타났고, 약하게 떨다가 가끔씩 손이 좀 더 크게 떨렸다. 1달 전부터 걸을 때 어지럽지는 않으나, 중심을 잡기 힘들어 하였고, 몸이 중심을 못잡고 좌우로 비틀거리면서 걸었다. 과거력상 4세 때 일본 뇌염을 앓은 이후 5세 때부터 경련이 반복되었다. 경련은 갑자기 의식을 잃으면서 팔다리가 뻗뻗해졌다가 떠는 양상을 보일 때도 있고, 갑자기 얼굴 표정이 멍해지면서 눈이 한 쪽으로 돌아가면서 우측손을 떨었으나 완전히 쓰러지지는 않는 양상을 보이기도 하였다. 이런 증세로 5세부터 항간질약을 복용하기 시작하였다. 간질약을 복용하던 중에도 일년에 4-5회 가량은 전신 경련이 나타났다. 최근 1년 사이에는 전신경련은 한차례도 없었으나 국소경련은 여러 차례 있었다. 항간질약은 하루에 carbamazepine 900mg, valproate 1500mg, zonisamide 400mg으로 복합치료 중이었다. 열성 경련은 없었고, 뚜렷한 뇌 외상의 병력은 없었다. 가족력상 특이소견은 없었다. 진찰 소견상 혈압은 140/90mmHg, 맥박수는 78회/분, 호흡수는 18회/분, 체온은 36.4 °C였다. 신경학적 검사상 말을 더듬었고, 양측 주시시 유발되는 수평 안진, 양측으로 쓰러지려는 보행실조와 양손에서 고정자세 불능증이 관찰되었다. 검사실 소견상 혈중 나트륨 127mEq/dl, 혈소판 80000/ul, 혈중 osmolality 268mOsm/Kg, 소변 Osmolality 579mOsm/Kg, spot urine Na 209mEq/l, 24hr urine volume 900ml, Cr urine 50mg/dl, Na urine 189mEq/24hr로 낮은 것 이외에 다른 일반혈액검사, 전해질 검사, 소변검사, 생화학적 검사 등은 모두 정상이었다. 흉부 X선 촬영, 심전도 검사에서 특이 소견은 없었다. 각성시 뇌파검사서 전반적인 7-8Hz 서파가 배경파로 관찰되었다(Fig. 1). 뇌 자기공명영상에서 양측 소뇌, 그리고 양측 해마에 위축증이 있었고, 발작간 뇌파에서는 대뇌 전반의 7-8Hz의 서파 소견을 보였다(Fig. 2). 이후 카바마제핀을 900mg/day에서 600mg/day로 줄이고, 나트륨 교정을 하루에 1000ml 0.9% NaCl + NaCl 100mEq를 7일간 공급하였으나, 저나트륨혈증은 교정되지 않았다. 카바마제핀의 용량을 줄이자 1차례 경련 발작을 보여 다시 이전 용량으로 증량하였다.

치료는 수분 제한과 하루에 3g씩 경구 나트륨 공급으

로 하였고, 치료 시작 5일후 추적검사한 혈중 나트륨치는 교정되었다.

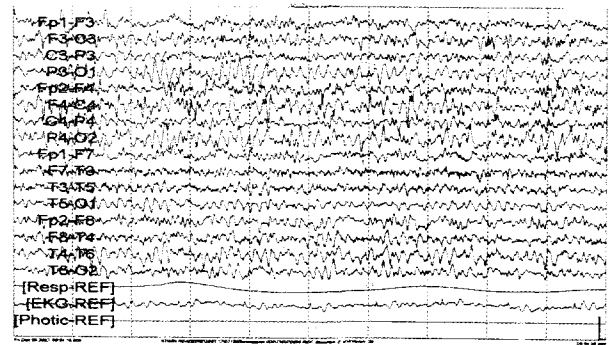


Fig. 1. Interictal electroencephalogram (EEG) shows generalized 6-7Hz theta slow waves.

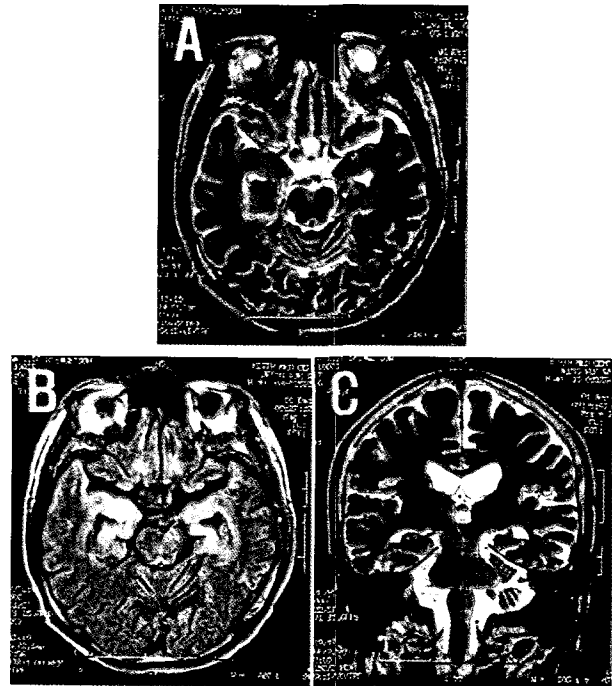


Fig. 2. Brain MRI shows atrophies of bilateral hippocampus and cerebellum. (A : T2WI, B : Flair WI axial, C : T2WI coronal).

고 찰

SIADH의 진단 기준은 혈장의 저삼투압, 저나트륨혈증, 나트륨요증, 부적합한 요농축, 그리고 수분제한을 통하여 신장으로의 나트륨 배설이 정상상태로 회복되는 소견과 신장이나 갑상선 및 부신 기능은 정상이고, 탈수

와 전신부종의 임상증세가 없어야 한다.

SIADH를 일으킬 수 있는 질환으로는 폐, 전립선, 갑상선, 췌장, 십이지장 등의 악성 종양이나 결핵, 폐렴 등의 폐의 염증성 질환, 뇌종양, 뇌염, 뇌혈관 질환 등의 중추신경질환 등이 있으며, 카바마제핀 등의 약물에 의한 원인으로도 발생할 수 있다.^{7,8)}

카바마제핀에 의한 저나트륨혈증은 고령, 혈중 약물농도의 증가, 복합 요법 등에서 위험이 증가하며, 보고된 빈도는 6%-31% 정도로 알려져 있으나, 아이들에게는 잘 나타나지 않는 부작용이다.⁹⁾

저나트륨혈증을 일으키는 기전은 4가지로 가설로 설명된다. 첫째는 뇌하수체에서 항이뇨 호르몬(ADH) 분비를 증가시킨다는 가설,¹⁰⁾ 둘째는 ADH에 대한 신장의 수용체 세포의 민감도를 증가시키거나 또는 약물이 직접적으로 신장 세포의 수용체에 작용한다는 가설,¹¹⁾ 셋째는 혈청 vasopressin의 반감기를 증가시킴으로써 ADH의 분해가 억제된다는 가설,¹²⁾ 넷째는 시상하부의 삼투성 수용체(osmoreceptor)의 민감도를 변화시킨다는 가설¹³⁾ 등이다. 이런 가설에 대한 설명으로 Smith 등¹⁴⁾은 carbamazepine을 사용하는 동안 혈중 ADH activity를 측정할 때 사용되는 arginine vasopressin농도가 증가된 것을 보고하고, 시상하부에 작용한다고 하였다. Ringel 등¹⁵⁾은 신장에 ADH-sensitive receptors에 길항 작용하는 demeclocycline에 의하여 carbamazepine의 항이뇨 효과가 줄어드는 것을 근거로 신장에 작용한다고 하였다. Fichman 등¹⁶⁾은 뇌하수체 후엽으로부터 ADH의 분비를 억제하는 것으로 알려진 phenytoin을 같이 사용했을 때 저나트륨혈증이 정상화되었다고 하였다.

본 증례는 carbamazepine 용량을 줄이지 않고, 수분 제한만으로도 저나트륨혈증이 교정되기 시작하였다. 또한 저나트륨혈증 교정과 함께 보행실조와 고정자세 불능증, 전신 무력감 등의 임상증세도 호전을 보였다.

Valproate는 혈액학적 부작용으로 혈소판 감소증과 조혈기능은 억제하여 백혈구 감소증 등을 일으킬 수 있다.^{17,18)} 본 증례에서 valproate의 투여용량을 줄인 후 혈소판 감소증이 호전된 점으로 혈소판 감소증의 직접적인 원인은 valproate라고 생각된다.

저나트륨혈증이 있을 경우 본 환자의 경우처럼 보행실조나 전신위약감 등의 증상이 나타날 수도 있지만, 증

상이 없는 경우도 있으므로 카바마제핀을 사용하는 환자는 혈중 나트륨과 백혈구 등에 대한 추적 검사가 필요하다.

본 증례는 카바마제핀 치료 중에 발생한 저나트륨혈증으로 나타난 SIADH를 발견하고, 카바마제핀의 용량 감소없이 수분제한만으로 치료 호전을 보인 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어 : 카바마제핀, SIADH, 저나트륨혈증, 수분제한

참고문헌

1. Rado JP : Water intoxication during carbamazepine treatment. Br Med J 3:479, 1973
2. Ashton MG, Ball SG, Thomas TH, Lee MR : Water intoxication associated with carbamazepine treatment. Br Med J 1:1134-1135, 1977
3. Henry DA, Lawson DH, Reavey P, Renfrew S : Hyponatremia during carbamazepine treatment. Br Med J 1:83-84, 1977
4. Stephens WP, Espir MLE, Tattersall RB, Quinn NP, Gladwell SRF, Galbraith AW, Reynolds EH : Water intoxication due to carbamazepine. Br Med J 1:754-755, 1977
5. Arieff AI, Ayus JC, Frase CL : Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. Br Med J 304:1218-1222, 1992
6. Steinhoff BJ, Stoll KD, Stodieck SR, Paulus W : Hyponatremic coma under oxcarbazepine therapy. Epilepsy Res 11:67-70, 1992
7. Grumer HA, Derryberry W, Dubin A : Idiopathic, episodic inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 32:954, 1962
8. Semel JD, Mcnerney JJ : SIADH during disseminated herpes varicella-zoster infection:relationship to vidarabine therapy. Am J Med Sci 291:115, 1986
9. Levy R, Mattson R, Meldrum B, Penry JK, Dreifuss FF : Antiepileptic drugs, 3rd ed, New York, Raven Press, 1989, 555-565
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 38:356-362, 1974
11. Meinders AE, Cejka V, Robertson GL : The antidiuretic action of carbamazepine in man. Clin Sci Mol Med 47:289-299, 1974
12. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S :

- Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy. *Epilepsia* 35:181-188, 1994
13. Stephens WP, Coe JY, Baylis PH : Plasma arginine vasopressin concentrations and antidiuretic action of carbamazepine. *Br Med J* 1:1445-1447, 1978
 14. Smith NJ, Espir MLE, Baylis PH : Raised plasma arginine vasopressin concentration in carbamazepine-induced water intoxication. *Br Med J* 2:804, 1977
 15. Ringel RA, Brick JF : Perspective on carbamazepine-induced water intoxication : reversal by demeclocycline. *Neurology* 36:1506-1507, 1986
 16. Fichman MP, Kleeman CR, Bethune JE : Inhibition of antidiuretic hormone secretion by diphenylhydantoin. *Arch Neurol* 22:45-53, 1970
 17. Loiseau P : Sodium valproate platelet dysfunction and bleeding. *Epilepsia* 22:141-146, 1981
 18. Smith FR, Boots M : Sodium valproate and bone marrow suppression. *Ann Neurol* 8:197-199, 1980