

미다졸람에 의한 일과성 용혈 1예

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 신경과

박혜리 곽동석 박홍균 김경준 박성호

A Case of Transient Hemolysis Caused by Midazolam

Hyeri Park, MD, Dong-Seok Gwak, MD, Hong-Kyun Park, MD, Kyeong-Joon Kim, MD, Seong-Ho Park, MD

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

J Korean Neurol Assoc 29(4):404-405, 2011

Key Words: Midazolam, Transient hemolysis, Epilepsia partialis continua

벤조디아제핀(benzodiazepine)은 진정, 쇠면, 항불안효과, 근이완, 선행기억상실 등을 유발하는 약물이며, 이의 일종인 미다졸람(midazolam)은 난치뇌전증지속상태에서 비교적 자주 쓰이고 있다.^{1,2} 미다졸람을 투여할 때 호흡억제, 심박정지, 두통, 구역 및 구토, 기침, 진정과다 같은 부작용이 드물지 않게 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다.³ 그 외에 미다졸람을 이용한 동물실험 (10 mg/kg vs. 25 mg/kg)에서 용량의존적인 일과성 용혈작용이 보고되었다.⁴

저자들은 미다졸람으로 인한 일과성 용혈작용을 보인 환자 1예를 경험하였고 이러한 예가 보고된 바가 없기에 보고한다.

증례

특이 병력 없이 건강하던 26세 남자가 6개월 전부터 왼쪽 손에 발생한 불수의적인 움직임을 주소로 내원하였다. 처음에는 커피잔을 들 때 왼손 엄지와 검지가 가볍게 떨리기만 하였고, 손이 뻣뻣하다거나 움찔거리지는 않았다. 환자는 당시 대학원생으로서 과도한 스트레스와 수면부족 상태였으며, 피곤해서 나타나는 증상으로 여겼다고 한다. 3-4개월 전부터는 점차 뻣뻣해지기

도하면서 의지와는 무관하게 손가락이 오그라들었다. 긴장하거나 피곤하면 증상이 악화되었으나 수면 중에도 증상은 지속되었다. 또한 가끔씩 왼쪽 팔꿈치 이하 내측이 칼로 베이는 듯한 통증이 동반되었다. 타 병원에서 근간대경련, 상세불명의 떨림으로 4개월 동안 약물치료를 하였으며, 카르바마제핀(600 mg/day), 토피라메이트(200 mg/day), 페니토인(200 mg/day), 발프로에이트(1000 mg/day), 클로나제팜(1 mg/day)을 복용하였으나 뚜렷한 호전은 없었다.

의식은 명료하였으며 원손에 국한된 비교적 규칙적인 떨림과 유사한 불수의적 움직임이 있었다. 그 외에 사지의 근력이나 감각, 소뇌기능검사는 모두 정상이었고 보행장애도 없었다. 그리고 일반혈액검사, 일반화학검사, 갑상선기능검사와 외부 병원에서 검사한 혈중과 소변의 구리수치, 혈중 세룰로플라스민농도는 정상이었고 DYT1 유전자검사도 정상이었으며 뇌자기공명영상도 정상이었다. 본원에서 검사한 뇌파에서는 우측 이마관자엽 부위에서 거의 지속적인 간질파가 있었다(Fig.).

환자가 느끼기에는 항경련제의 효과가 아예 없는 듯하다고 하여 입원하여 외부 약물을 모두 끊고 경과 관찰하자 증상이 경미하게 악화되었으며, 레비티라세탐(3,000 mg loading 후 3,000 mg/day) 및 발프로에이트(1,200 mg loading 후 1,200 mg/day에서 1,800 mg/day로 증량)로는 호전되지 않았다. 이에 반복두개경유 자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation)까지 시도하였다.⁵ 총 출력의 60% 및 80%로 1헤르츠로 회당 총 1,800번 우측 수부 운동피질 부위를 자극하였고, 총 5회 시도하는 것을 계획하였으나 3회까지 시행하였을 때 증상의 호전이 전혀 없어 중

Received July 4, 2001 Revised July 26, 2011

Accepted July 30, 2011

* Seong-Ho Park, MD

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, 166 Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7469 Fax: +82-31-787-4059
E-mail: nrpsh@snu.ac.kr



Figure. EEG finding of the case. Recurrent bursts of spike and waves are seen in right frontotemporal area, most active at F8, throughout the recording.

단하였다. 일상생활이 불가능할 정도의 증상이었기 때문에 뇌전증 지속상태에 준하여 미다졸람치료를 시작하기로 하였다.

환자를 중환자실로 옮겨서 삽관을 한 후 뇌파감시를 하면서 미다졸람을 투약하였고, 저용량(0.2 mg/kg/hr)에서는 뚜렷한 변화가 없었으나 5시간에 걸쳐 증량하자($3-4 \text{ mg/kg/hr}$) 뇌파에서 간질파의 빈도가 급격히 감소되었고 증상도 소실되었다. 신체 활력징후는 안정적이었고 다른 부작용이 없었으므로 용량을 더 올려서(5 mg/kg/hr) 36시간 정도 유지하기로 계획하였다.⁶ 이후 12시간 후부터 적색뇨가 보이기 시작하였다. 비슷한 시기의 정규 혈액검사에서 검체가 용혈이 되었고, 기술적인 오류로 인한 것으로 판단하여 다시 채혈하여 재검하였다. 그러나 반복적으로 용혈이 되어 검사진행이 불가능하였다. 동맥혈검사는 가능하였으나 전해질을 포함한 일반화학검사, 혈액응고검사 결과를 확인할 수 없었고, 약물에 의한 부작용일 수 있다고 판단하여 미다졸람투여를 중단하였다. 환자의 소변량은 줄고 있었고 약물에 의한 급성신기능상실 가능성이 높다고 판단하였으나 크레아티닌 수치 확인은 불가능하였고, 다행히도 동맥혈검사에 포함되어 확인한 전해질수치는 정상 범위에 있었다. 거의 매시간 채혈하였으나, 검체가 계속 용혈되어 검사결과는 확인을 하지 못했음에도 채혈 위치인 동맥과 정맥부위의 지혈에는 큰 이상이 없었다. 진단검사의학과에 의뢰한 결과, 원인은 알 수 없으나 생체 내에서 (*in vivo*) 용혈작용이 일어나고 있을 가능성이 높다고 하였다.

미다졸람 중단 후 6시간 후부터 일반화학검사와 혈액응고검사의 결과가 나왔다. 크레아티닌 수치(3.5 mg/dL)와 간효소 수치

는 상승되어 있었으나 다른 전해질이나 혈구, 혈액응고검사 결과는 비교적 양호했다. 약을 끊고 뇌파상에서도 극서파복합체가 나오며 증상이 다시 나타났으나 이전보다는 경미한 상태였다. 보존적으로 치료하며 수일 내에 간효소와 크레아티닌 수치는 정상화되었고, 조니사마이드로 시작하여 경구 항뇌전증제병용 요법으로 치료를 재개하였다. 이후 환자는 조니사마이드(400 mg/day), 비가바트린($3,000 \text{ mg/day}$), 페노바르비탈(180 mg/day)을 유지하며 특별한 부작용 없이 퇴원하였고, 증상은 입원 당시 보다는 경미한 상태로 지속되었다.

고 찰

이 증례는 정맥 내 고용량 미다졸람 투약에 인한 일과성 용혈 작용이 나타난 예이다. 이러한 용혈작용은 아직 사람에서는 국외 및 국내에서 보고된 바가 없는 매우 드문 현상이고, 약을 끊고 수시간 내에 호전되기는 하였으나 매우 치명적일 수 있다. 현재로서는 이에 대한 정확한 기전을 설명할 수는 없으나 임상적으로 이러한 용혈작용이 의심되면 즉시 약물을 끊고 다른 원인을 찾으면서 보존적인 치료를 해야 할 것이다. 추후 원인에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006;13:445-450.
- Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhaupl KM, Meierkord H, Buchheim K. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 2003;74:1095-1099.
- Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008;118: 69-86.
- Lei B, Popp S, Cottrell JE, Kass IS. Effects of midazolam on brain injury after transient focal cerebral ischemia in rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009;21:131-139.
- Rotenberg A, Bae EH, Takeoka M, Tormos JM, Schachter SC, Pascual-Leone A. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsia partialis continua. *Epilepsy Behav* 2009;14: 253-257.
- Rabinstein AA. Management of status epilepticus in adults. *Neuro Clin* 2010;28:853-862.