https://doi.org/10.17340/jkna.2017.3.10

벨마비 환자에서 아시클로버의 투여 중 발생한 저나트륨혈증

최나리 이정윤 선우준상 권겸일 노학재 안무영 이경복

순천향대학교 서울병원 신경과

Hyponatremia during Acyclovir Treatment of Bell's Palsy

Nari Choi, MD, Jeong-Yoon Lee, MD, Jun-sang Sunwoo, MD, Kyum-il Kwon, MD, Hakjae Roh, MD, Moo-Young Ahn, MD, Kyung Bok Lee, MD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

A 61-year-old woman with chronic kidney disease presented with general weakness and a confused mentality. Two days before admission she had been diagnosed as Bell's palsy at an outpatient clinic, and started to take oral prednisolone and acyclovir. A blood test at admission revealed hyponatremia (128 mmol/L). After withdrawing acyclovir, her plasma sodium levels began to increase, returning to normal 2 weeks later. This case could provide further evidence for a causal relationship between acyclovir and hyponatremia.

J Korean Neurol Assoc 35(3):162-165, 2017

Key Words: Acyclovir, Hyponatremia, Bell's palsy

벨마비 환자의 치료에서 항바이러스제는 스테로이드와 더불어 널리 쓰이고 있는 약물이다.[1] 여러 연구들에서 스테로이드 단독 치료에 비해 동시 치료가 수개월 후 얼굴마비의 후유증을 줄이는 것으로 나타나, 임상에서 두 약제의 병합요법을 많이 사용하고 있다. 반면에 벨마비 환자에서 스테로이드와 아시클로버(acyclovir)의 치료로 인한 치명적인 부작용의 발생은 거의 없었다.[2]

아시클로버를 투여하는 환자에서 가장 많은 부작용으로는 신독성과 신경독성으로,[3] 주의가 필요하다는 것은 잘 알려져 있다. 하지만 아시클로버의 투여로 인한 저나트륨혈증의 발생에 대해서는 거의 알려진 바가 없다. 저자들은 복막투석을 시행중인 벨마비 환자에서 스테로이드와 아시클로버 병용투여 후 특별한 이유 없이 발생한 지남력장애를 동반한 저나트륨혈증을 경험하여, 아시클로버와의 연관성에 대해 보고하고자 한다.

Received March 14, 2017 **Revised** May 10, 2017
Accepted May 10, 2017

Address for correspondence: Kyung Bok Lee, MD
Department of Neurology, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesakwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel: +82-2-709-9026 Fax: +82-2-709-9026
E-mail: kblee@schmc.ac.kr

증 례

61세 여자가 하루 전부터 발생한 전신위약감 및 혼동으로 내원하였다. 과거력에서 토리병동반 전신홍반루프스로 인한 만성신장질환을 진단받고 5년 전부터 지속외래복막투석을 하고 있었다. 투석은 하루에 4번씩 매일 시행하며, 피지오닐액(1.5%, 2 L)과 뉴트리닐피디-4액(2 L)을 사용하였고, 칼슘제, 비타민제 외 투석과 관련하여 복용중인 약은 없었다. 환자는 4일 전 얼굴마비가 발생하여 2일 전 신경과 외래를 방문하였으며, 벨마비가 진단되어 프레드니솔론(prednisolone, 60 mg 하루 한번)과 아시클로버(acyclovir, 400 mg 하루 세 번)를 복용하였다. 약제 복용 2일째부터 환자는 전신위약감이 발생하였으며, 3일째는 횡설수설하면서 시간과 장소에 대한 지남력이 떨어지는 모습을 보여 응급실로 왔다. 두통은 없었고, 식이도 평소와 같았으며, 구역, 구토, 설사 등의 소화기계 증상도 호소하지 않았다. 신경학적진찰에서 의식은 명료하였으나 시간과 사람에 대한 지남력이 떨어져 있었다. 우측 말초얼굴마비(House-Brackmann척도 2등급)가 관찰되었고, 사지의 근력은 모두 정상이며, 수막자극징후는 없었다. 활력징후는 모두 정상이었으나, 신체진찰에서 양측 다리에 우묵부종이 확인되었다. 일반혈액검사에서 크레아티닌이 8.99 mg/dL로 상승되어 있었지만 일주일 전

결과와 차이는 없었고, 백혈구 및 C-반응단백질 수치도 정상이었다. 전해질검사에서 혈청 나트륨이 128 mmol/L로 저하되어 있었으나, 칼륨 및 다른 전해질 이상은 관찰되지 않았다. 뇌 컴퓨터단층촬영은 정상이었다. 환자는 최근 복막투석을 매일 빠짐없이 시행하고 있었으며, 복막액의 혼탁이나 복부팽만의 소견은 없었다. 항고혈압제인 올메사르탄(olmesartan 20 mg) 및 칼슘제, 철분제, 비타민을 복용 중이었는데, 최근 1년 이상 동안 처방의 변화는 없었다. 부신기능검사, 갑상선기능검사는 모두 정상이었고, 혈청 삼투압(298 mOsm/kgH_2O), 소변 삼투압(260 mOsm/kgH_2O), 소변 나트륨(90 mmol/L)도 모두 정상범위였다.

환자는 입원 첫날 스테로이드부작용을 의심하여 곧바로 복용 중이던 프레드니솔론은 중단하였고 아시클로버를 유지하며 생리식염수로 수액요법을 하였다. 초기 1-2일 동안 생리식염수 투여로 인해 혈청 나트륨 수치가 약간 상승했으나, 전신위약감 및 지남력장애가 지속되었고, 이후 저나트륨혈증은 더 악화되었다(121 mmol/L). 이에 입원 7일째부터 아시클로버의 투여도 중단하고 동일한 생리식염수 수액요법을 지속하였다. 아시클로버 중단 4일 후부터 혈청 나트륨이 점차 상승되며 증상이 회복되기 시작하였고, 중단 2주째 지남력과 혈청 나트륨 수치가 모두 정상으로 회복되어 퇴원하였다(Table 1).

고 찰

저나트륨혈증은 이뇨제 등의 약물, 부신기능저하증, 구토나 설사로 인한 나트륨의 소실, 심부전, 신기능의 저하, 갑상선기능저하증, 항이뇨호르몬부적절분비증후군(syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone, SIADH) 등의 원인으로 발생하게 된다.[4] 벨마비 환자에서 아시클로버는 비교적 안전하게 투여할 수 있는 약물이며,[2] 아시클로버 제품 특성에 대한 미국 식품의약국(Food and Drug Administration) 요약에서 부작용으로 저나트륨혈증이 표시되어 있지는 않다. 반면에 문헌에서 아시클로버를 투여한 환자에서 저나트륨혈증이 발생한 소수의 증례보고가 있었다.[5,6] 두 증례는 국소 수두-대상포진바이러스감염 환자에서 아시클로버 투약 후 저나트륨혈증이 발생한 경우였는데, 모두 혈액 및 소변검사에서 SIADH가 확인되어 바이러스감염 자체로 인한 SIADH의 가능성을 배제하지 못했다. 다른 한 증례는 바이러스뇌염환자에서 아시클로버의 경험적투여 후 저나트륨혈증이 발생하였다.[7] 이 환자에서는 약물투여와 증상발생 사이에 시간적 선후관계가 비교적 뚜렷했지만, 저나트륨혈증 발생 3일 전부터 수분과다섭취가 있어 과도한 수분섭취로 인한 저나트륨혈증의 가능성을 완전히 배제하지는 못했다.

벨마비의 치료로 아시클로버가 사용된 본 증례에서는 증상발생 전과 후의 신장기능을 비교했을 때 거의 차이가 없었으며, 오히려

Table 1. Daily measured values of plasma sodium during admission

Hospital day	Prednisolone (mg/d)	Acyclovir (mg/8 h)	Plasma Na^+ (mmol/L)	Serum Osm (mOsm/kgH_2O)	Urine Osm (mOsm/kgH_2O)
-2	60	400	-	-	-
-1	60	400	-	-	-
1	60	400	128	280	223
2	-	400	127	-	-
3	-	400	130	-	-
4	-	400	-	-	-
5	-	400	-	-	-
6	-	400	124	298	260
7	-	-	121	-	-
8	-	-	123	-	-
9	-	-	124	-	-
10	-	-	125	-	-
11	-	-	122	-	-
12	-	-	123	-	-
13	-	-	125	-	-
14	-	-	127	-	-
15	-	-	126	-	-
16	-	-	127	-	-
17	-	-	131	-	-
18	-	-	134	-	-
20	-	-	132	-	-
27	-	-	135	-	-

혈청 크레아티닌 수치가 입원 전에 비해 약간 감소되어 있어 신기능의 악화로 인한 저나트륨혈증의 가능성은 배제되었다. 또한, 소변의 삼투압 및 나트륨 검사상 SIADH의 소견과는 부합하지 않았다. 저나트륨혈증의 대표적 원인인 갑상선기능저하증과 부신기능저하증에 대한 검사도 모두 정상소견이었다. 혈청 삼투압이 정상인 저나트륨혈증을 일으킬 수 있는 고지질혈증, 고단백혈증 등에 대한 감별을 위해 혈액검사를 하였으며 총콜레스테롤의 경미한 상승소견이 있었지만 그 외에는 모두 정상 범위였다(Table 2). 입원 전 환자가 복용하고 있던 약물 중에서도 저나트륨혈증의 원인이 되는 약은 포함되어 있지 않았고, 벨마비 진단 후 투여된 프레드니솔론과 같은 코르티코스테로이드는 콩팥에 작용하여 나트륨의 배설을 억제하는 기전으로 나트륨의 체내 양을 증가시키는 역할을 하므로 원인으로 생각하기 어려웠다. 환자의 증상은 아시클로버의 투약 2일째부터 발생하여 지속되었고, 입원 중 투여기간에는 저나트륨혈증이 악화되었으며, 약제중단 후 수일이 경과하면서 혈청 나트륨 수치가 회복되기 시작하여 2주 후 정상으로 돌아왔다. 비록 아시클로버의 재투약으로 인한 증상의 발생이나, 위약투여 후 증상 재발생 여부는 확인하지 못했으나, 아시클로버의 투약 및 중단에 따른 저나트륨혈증의 발생과 회복에 시간의 선후관계는 매우 뚜렷하였다.

벨마비의 치료에 사용되는 항바이러스 약에는 아시클로버 외에도 팜시클로버(famciclovir)와 발라시클로버(valacyclovir)의 효과가 알려져 있다. 팜시클로버와 발라시클로버 역시 신장독성, 신경독성으로 인한 부작용은 비교적 흔하게 보고되었지만 저나트륨혈증과 관계된 부작용에 대한 보고는 없었다. 하지만 최근 미국 식품의약국에 보고된 바에 따르면, 다발골수종(multiple myeloma) 환자에서 아시클로버를 투여받은 1,042명의 환자 중 15명(1.44%)에게서 저나트륨혈증이 발생하였다.[8] 물론 이들 환자 중 많은 경우에서 동반된 질환이나 다른 약물이 저나트륨혈증을 유발시켰을 것으로 보이나, 아시클로버가 저나트륨혈증과 연관되어 있을 가능성도 충분히 있을 것으로 추정된다. 비록 인과관계가 뚜렷하지는 않을 수도 있으나, 아시클로버에 의한 저나트륨혈증의 사례는 매해 꾸준히 제기되고 있으며,[8] 이전 증례보고에서도 Karch and Lasagna 알고리듬을 통해 아시클로버와 저나트륨혈증의 인과적 연관성을 보여주었다.[7] 국내에서는 아시클로버에 의한 저나트륨혈증이 아직 보고된 바 없다.

투석을 받는 만성신장질환 환자에서 아시클로버의 사용은 특히 많은 주의를 요한다. 신기능이 저하된 환자에서 아시클로버의 반감기는 3.8시간에서 20시간까지 증가되며, 특히 복막투석으로는 아시클로버의 제거가 효율적으로 이루어지지 않아 혈청 약물농도가 올라갈 수 있다. 이로 인해 신경독성과 같은 부작용의 빈도가 늘어나게 되므로 신기능에 따른 아시클로버용량의 감량이 권고된다. 하지만 권고용량대로 투여가 된 환자에서도 실제 혈중 약물농도는 치료농도보다 더 높게 증가하는 경향이 있어, 용량을 감량투여하더라도 부작용의 발생에 대한 주의 깊은 감시가 필요하다.[9] 본 증례의 환자는 복막투석 환자이기는 하나, 아시클로버 투여 후 크레아티닌과 토리여과율의 악화는 없었고, 실제 권고용량에 비해 적은 용량이 투여되었다는 점에서 과용량에 의한 부작용보다는 약물특이체질(drug idiosyncrasy)에 의한 반응일 가능성이 높아 보인다.

본 환자에서 아시클로버의 중단 후 4일간 저나트륨혈증이 지속되다가 그 이후부터 지연성으로 나트륨수치의 상승이 일어난 것 또한 복막투석 환자에서 나타나는 반감기가 연장되는 약동학적 특성이 반영되었을 것으로 추정해 볼 수 있다. 12명의 복막투석 환자를 대상으로 아시클로버의 L-valyl ester체인 발라시클로버를 투여하여 관찰한 연구에서 아시클로버의 혈중 농도가 치료 농도에 비해 더 높게 측정되며, 반감기가 최대 60시간까지도 증가된 예가 있어 본 증례의 환자 또한 약 중단 후 수일간 약효가 지속된 후 지연성으로 혈중 나트륨 수치가 회복되었다고 추정할 수 있다.[9]

아시클로버에 의한 저나트륨혈증은 전세계적으로도 매우 드물게 보고되고 있고, 아직 뚜렷하게 기전이 밝혀져 있지 않다. 흔히 치료제로 사용되는 벨마비나 대상포진 환자에서 아시클로버투여 중 저나트륨혈증이 발생할 가능성을 염두에 두는 것이 필요할 것으로 사료된다.

Table 2. Laboratory tests for differential diagnosis of hyponatremia

	Result	Normal range
Serum sodium	128	136-145 mmol/dL
Urine sodium	90	20-200 mmol/L
Serum osmolality	298	280-300 mOsm/kgH_2O
Urine osmolality	260	300-900 mOsm/kgH_2O
Hyperglycemia	136	70-100 mg/dL
Triglycerides	97	0-200 mg/dL
Total cholesterol	203	0-200 mg/dL
Total protein	6.2	6.4-8.3 g/dL
Albumin	3.6	3.5-5.2g/dL
BUN	87.8	6-20 mg/dL
Creatinine	8.99	0.5-1.2 mg/dL
eGFR	4.28	60-90 mL/min/1.73
Free T4	1.25	0.89-1.78 ng/dL
T3(triiodothyronine)	98.30	79-200 ng/dL
TSH	3.40	0.3-0.4 μIU/mL
Rapid ACTH stimulation test	Normal response	

Acknowledgements

본 연구는 순천향대학교 학술연구비 지원으로 수행하였음.

REFERENCES

1. Sullivan F, Daly F, Gagyor I. Antiviral agents added to corticosteroids for early treatment of adults with acute idiopathic facial nerve paralysis (Bell Palsy). *JAMA* 2016;316:874-875.
2. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007;357:1598-1607.
3. Krieble BF, Rudy DW, Glick MR, Clayman MD. Case report: acyclovir neurotoxicity and nephrotoxicity--the role for hemodialysis. *Am J Med Sci* 1993;305:36-39.
4. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-1589.
5. Kageyama Y, Nakamura M, Sato A, Sato M, Nakayama S, Komatsuzaki O, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with Ramsay Hunt syndrome: report of a case and review of the literature. *Jpn J Med* 1989;28:219-222.
6. Kucukardali Y, Solmazgul E, Terekeci H, Oncul O, Turhan V. Herpes zoster ophthalmicus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Intern Med* 2008;47:463-465.
7. Cortejoso L, Gomez-Antunez M, Muino-Miguez A, Duran-Garcia ME, Sanjurjo-Saez M. Acyclovir and hyponatremia: a case report. *Am J Ther* 2014;21:e151-e153.
8. FDA reports. Acyclovir sodium and Hyponatraemia [online] 2017 April 28 [cited 2017 May 10] Available from: URL: http://www.ehealthme.com/ds/acyclovir-sodium/hyponatraemia/
9. Stathoulopoulou F, Dhillon S, Thodis H, Stathakis C, Vargemezis V. Evaluation of valaciclovir dosage reduction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephron* 2002;91:164-166.