

Olanzapine으로 치료 중인 조현병 환자에서 발생한 저나트륨혈증유발발작

김민구 이세진

영남대학교 의과대학 신경과학교실

Hyponatremia-induced Seizures in Schizophrenic Patient Treated with Olanzapine

Min Ku Kim, MD, Se Jin Lee, MD

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Severe hyponatremia (serum sodium concentration <120 mEq/L) is a well-known etiology of acute symptomatic seizure. Severe hyponatremia may occur as a rare but clinically important adverse reaction of psychotropic drugs. Among them, patients with psychogenic polydipsia have especially higher risk of severe hyponatremia. We present a schizophrenic patient with polydipsia who developed severe hyponatremia and symptomatic seizures while receiving olanzapine treatment.

J Korean Neurol Assoc 36(2):86-88, 2018

Key Words: Hyponatremia, Olanzapine, Seizure

할로페리돌(haloperidol), thioridazine, 클로르프로마진(chlorpromazine) 등과 같은 항정신병 약물은 드물게 저나트륨혈증을 일으킬 수 있으며, 최근에는 ziprasidone, risperidone, olanzapine 등과 같은 비전형 항정신병 약물에 의한 저나트륨혈증도 보고되었다.^{1,2} 정신질환자의 6-20%에서 다음증(polydipsia)이 동반되고, 다음증 환자의 10-20%에서 저나트륨혈증이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 특히 조현병 환자에서 발생빈도가 높은 것으로 알려져 있다.³ 국내에서 항정신병 약물에 의한 저나트륨혈증이 보고되었지만 olanzapine에 의한 증례는 없었고 국외에서도 많지 않다.⁴⁻⁷ 이에 저자들은 다음증이 동반된 조현병 환자에서 olanzapine 치료 중 발생한 심한 저나트륨혈증과 이로 인한 급성 증상발작을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

조현병으로 치료 중이던 53세 남자가 전신강직간대발작과 의식 저하로 응급실에 내원하였다. 집에서 의식을 잃고 쓰러진 상태로 발견되었고, 이후 4차례의 전신발작이 발생하여 인근 병원에서 lorazepam 4 mg을 정맥 주사한 후에 전원되었다. 발작은 1분 가량 지속되었고, 2시간 동안에 4번 발생하였으며, 발작 사이에 의식은 회복되지 않았다. 약 20년 전에 조현병을 진단받고 인근 정신과에서 치료를 받고 있었으나 내원 4개월 전부터 매일 6-8리터 가량의 물을 마셨고, 2개월 전부터 심리적 초조함과 혼잣말하는 증상이 악화되어 olanzapine 15 mg을 추가로 처방받았다. 이 외에 20년간 기존에 복용하고 있던 약물은 프로프라놀롤(propranolol) 10 mg, benztropine 1 mg, alprazolam 0.25 mg이고, 해당 약물들은 저나트륨혈증을 유발하지 않는다고 알려져 있으며 식사도 정상적으로 하였다. 뇌전증의 병력이나 가족력은 없었고, 다른 질환의 과거력은 없었다.

내원 시 활력징후는 혈압 150/90 mmHg, 맥박 90회/분, 체온 섭씨 37.2°C, 신체검사에서 전신부종은 없었다. 신경학적 진찰에서 의식은 혼미하였고 대화가 불가능하였다. 양쪽 동공크기와 대광반사는 정상이었다. 통증자극을 주면 양쪽 팔다리가 비슷하게 강한 회피

Received August 31, 2017 Revised December 7, 2017

Accepted December 7, 2017

Address for correspondence: Se Jin Lee, MD

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea

Tel: +82-53-620-3683 Fax: +82-53-627-1688

E-mail: sejinmayo@ynu.ac.kr

반응을 보였다. 국소신경학적결손과 근육경직은 관찰되지 않았다.

혈청검사서 나트륨농도 109 mEq/L (135-145 mEq/L), 삼투압 217 mOsm/kgH₂O (289-300 mOsm/kgH₂O), 혈액요소질소 0.46 mg/dL (8-23 mg/dL), 크레아티닌 0.73 mg/dL (0.6-1.5 mg/dL), 크레아티닌산화효소 38,956 IU/L (1-171 IU/L), 미오글로빈 429 ng/mL (12-76 ng/mL)였다. 소변검사서 요삼투압은 394 mOsm/kg 이었고, 혈청갑상샘기능검사서 갑상샘자극호르몬 0.48 mU/L, 유리티록신 21.75 pmol/L, 삼요오드티로닌 1.45 nmol/L로 정상범위였다. 또한 부신결절자극호르몬 26.33 pg/mL, 코티솔 41.92 µg/dL, 알도스테론 63.66 pg/mL, 레닌 0.12 ng/mL/hr로 정상범위였다. 뇌 자기공명영상에서 이상소견은 관찰되지 않았고, 뇌파검사는 환자 및 보호자의 거부로 시행하지 못하였다.

Olanzapine에 의한 항이뇨호르몬분비이상증후군(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)과 다음증으로 인한 저나트륨혈증, 이로 인한 급성 증상발작과 횡문근융해증으로 판단하고, 발프론산 1,200 mg과 900 mg을 각각 부하용량과 유지용량으로 정맥 주사하였다. 아울러 3% 식염수를 투여하였고, 나중에는 생리식염수로 변경하였다. 혈청 나트륨농도는 하루에 10 mEq/L 이하로 교정하였고, 횡문근융해에 대한 치료도 병행하였으며, olanzapine은 중단하였다.

항경련제와 식염수를 투여한 이후 발작은 재발하지 않았고, 다음 날부터 의식이 호전되기 시작하여 약간 졸려하였지만 간단한 말을 하였으며, 혈청 나트륨농도도 서서히 증가하였다. 내원 3일째에는 혈청 나트륨농도가 정상범위로 회복되었고, 횡문근융해도 호전되었으며, 의식이 거의 정상으로 회복되어 구두명령을 수행하고 대화가 가능하였다. 일주일 후에는 항경련제를 중단하였으며 신경계 후유증은 없었다. Olanzapine은 재투약하지 않았고 이후 4년 동안 저나트륨혈증은 재발하지 않았다.

고 찰

기질적 원인 없이 매일 3리터 이상의 수분을 섭취하면 원발다음증으로 진단할 수 있으며, 물중독과 저나트륨혈증이 발생할 수 있고, 혈청나트륨농도가 120 mEq/L 이하로 감소하면 의식저하뿐만 아니라 급성 증상발작과 같은 신경계 증상이 발생할 수 있다. 국제 뇌전증학회에서는 저나트륨혈증에 의한 급성 증상발작의 기준을 115 mEq/L 미만으로 정의하였기 때문에 본 증례는 저나트륨혈증에 의한 급성 증상발작에 해당된다.

정상적으로 식사하는 건강한 성인은 하루에 20리터의 물을 마셔도 저나트륨혈증이 발생하지 않기 때문에 물을 천천히 마신다면

하루에 20리터 이상을 마셔야 물중독이 발생할 수 있다.⁸ 그러나 시간당 배출할 수 있는 소변의 양이 제한되어 있기 때문에 한꺼번에 많은 양의 물을 마시면 하루에 20리터 이하의 물을 마셔도 물중독이 발생할 수 있다. 그러므로 물중독의 발생은 마신 물의 양뿐만 아니라 속도가 중요하다. 본 증례에서 마신 물의 양이 20리터보다 훨씬 적었고, 물을 마신 속도도 알 수 없기 때문에 다음증에 의해 발생한 저나트륨혈증이라고 단정지를 수는 없지만 다음증이 저나트륨혈증의 발생에 어느 정도 영향을 미쳤을 것으로 판단된다.

SIADH는 저삼투압성 저나트륨혈증이 있으면서 요삼투압이 100 mOsm/kg 이상이고, 부종이 없으며, 저나트륨혈증의 다른 원인이 없을 때 진단을 내릴 수 있다.⁹ 본 증례도 SIADH의 진단기준과 일치하였기 때문에 SIADH와 다음증에 의하여 저나트륨혈증이 발생한 것으로 판단하였다. 그리고 olanzapine의 중단과 보존 치료 후 혈청 나트륨농도가 정상으로 회복되었고, 이후 재발이 없었기 때문에 olanzapine에 의한 SIADH로 결론을 내릴 수 있었다. 횡문근융해가 동반되었지만 근육의 경직, 고열 및 자율신경 불안정이 동반되지 않았고, 저나트륨혈증 교정 후에 신속히 회복되었기 때문에 olanzapine에 의한 신경이완제 악성 증후군은 배제할 수 있었다.

본 증례에서 환자가 쓰러진 채로 발견되었고 이후에 발작이 목격되었는데, 의식을 잃은 원인이 저나트륨혈증인지 혹은 발작인지 분명하지 않지만 혈청 나트륨농도가 109 mEq/L였기 때문에 의식저하가 동반되었을 것으로 추정된다. 심한 저나트륨혈증에서는 전신발작 이후에 복합부분발작 뇌전증 지속상태가 발생하여 의식회복이 지연되었던 증례 보고가 있었는데,¹⁰ 본 증례에서는 뇌파검사를 시행하지 않았기 때문에 이러한 가능성을 완전히 배제할 수 없지만 저나트륨혈증이 호전되면서 곧바로 의식이 회복되었기 때문에 복합부분발작은 없었던 것으로 판단된다.

메타분석 결과에 의하면 항정신병 약물의 용량과 혈중 나트륨농도는 상관성이 없었고 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만 SIADH에 의한 것으로 추정된다.^{1,5} Olanzapine은 비전형 항정신병 약물 가운데 ziprasidone, risperidone에 이어 세 번째로 빈번하게 저나트륨혈증을 일으키는 약물로 보고되었기 때문에 생각보다 저나트륨혈증의 발생률이 높을 것으로 추정된다.^{4,7} 현재까지 olanzapine에 의한 저나트륨혈증 증례 보고를 종합해보면 용량과 복용기간이 다양하였다. 용량은 5-20 mg, 복용기간은 40일-2년이었는데 본 증례에서는 15 mg을 2개월 복용한 후에 발생하였다.

다음증이 동반된 조현병 환자들에게 olanzapine을 사용하면 저나트륨혈증이 발생할 수 있으므로 매일 수분 섭취량과 배설량을 확인하고 정기적으로 소변 비중과 혈청 나트륨농도를 측정하는 것이 바람직하다.

REFERENCES

1. Mannesse CK, van Puijenbroek EP, Jansen PA, van Marum RJ, Souverein PC, Egberts TC. Hyponatraemia as an adverse drug reaction of antipsychotic drugs: a case-control study in VigiBase. *Drug Saf* 2010;33:569-578.
2. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatraemia a systematic review of the published evidence. *Drug Saf* 2010;33:101-114.
3. Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: etiology, differential, and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9: 236-241.
4. Dudeja SJ, McCormick M, Dudeja RK. Olanzapine induced hyponatraemia. *Ulster Med J* 2010;79:104-105.
5. Chiang CL, Lin YH, Hsieh MH. Olanzapine-induced hyponatremia in a patient with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23: 699-700.
6. Bakhla AK, Guria RT, Kumar A. A suspected case of olanzapine induced hyponatremia. *Indian J Pharmacol* 2014;46:441-442.
7. Olanzapine and hyponatraemia. The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb 2006. [online] 2014 Aug 21 [cited 2017 Aug 31]. Available from: URL:https://databankws.lareb.nl/Downloads/kwb_2006_1_olanz.pdf.
8. Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997;102:67-77.
9. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015;294-295.
10. Lee HS, Lee J, Lee SJ. Complex partial status epilepticus caused by hyponatremia. *J Korean Neurol Assoc* 2012;30:125-127.