

심부전 환자에서 Tolvaptan 유발 삼투압성 탈수초 증후군 1예

경상대학교 의학전문대학원 경상대학교병원 순환기내과

김계환 · 강민규 · 박정량 · 황진용 · 곽충환

Osmotic Demyelination Syndrome Resulting from an Unexpected Response to Tolvaptan in a Patient with Heart Failure

Kyehwan Kim, Min Gyu Kang, Jeong Rang Park, Jin-Yong Hwang, and Choong Hwan Kwak

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

Hyponatremia is commonly encountered in patients with heart failure and has a poor prognosis. Tolvaptan, a novel selective vasopressin V2 receptor blocker, has received attention as an effective drug for treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and hypervolemic hyponatremia. However, the safety of tolvaptan in the treatment of hyponatremia is not clear. We experienced a 78-year-old woman with a history of heart failure, atrial fibrillation, and hyponatremia who developed osmotic demyelination syndrome as an unexpected response to treatment with tolvaptan. (Korean J Med 2017;92:62-65)

Keywords: Tolvaptan; Osmotic demyelination syndrome; Heart failure

서 론

저나트륨혈증은 심부전 환자에서 흔하게 관찰되며, 질병 이환율 및 사망률의 증가와도 관련되어 있다[1]. 비록 수분 제한, 이뇨제, 리튬과 데메클로시클린(demeclocycline)과 같은 저나트륨혈증의 고식적인 치료가 잘 알려져 있지만 앞선 치료 방법들이 효과적이지 못한 경우를 임상에서 흔히 겪게 된다[1]. 데메클로시클린과 리튬은 실제 임상에서는 거의 사용하지 않으며, 아직 심부전 환자에서 저나트륨혈증의 원인

이 되는 기저 질환을 표적으로 하는 특정한 치료 방법은 아직 없는 실정이다. 심부전에서 저나트륨혈증의 병태생리는 유효 순환 혈장량의 감소에 대한 신체 반응으로, 압력수용체의 활성화로 인한 부적절한 알지닌 바소프레신(arginine vasopressin, AVP)의 분비가 중요한 역할을 한다[1]. Tolvaptan은 저나트륨혈증의 새로운 치료 약제로 저나트륨혈증에 대한 tolvaptan의 대규모 연구가 있지만, 삼투성 탈수초 증후군에 관련된 보고는 거의 없다[2-6]. 이에 저자들은 심부전으로 내원한 환자로, 심한 저나트륨혈증이 관찰되어 tolvaptan 치료

Received: 2015. 12. 1

Revised: 2016. 10. 12

Accepted: 2016. 10. 20

Correspondence to Jeong Rang Park, M.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8058; Fax: +82-55-755-9078, E-mail: parkjrang@gmail.com

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

중 예상치 못하게 삼투성 탈수증 증후군이 발생한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

78세 여자가 한 달 전부터 시작된 전신 부종 및 두통과 내원 하루 전부터 발생한 오심, 구역 및 구토 증상으로 방문하였다. 5년 전 심방세동을 동반한 급성 울혈성 심부전으로 입원 치료를 하였다. 당시 안지오텐신전환효소차단제와 항응고제 치료를 시작하였고, 2년 전 2차례 반복되는 비외상성 혈관절증이 발생하여 항응고제 중단 후 아스피린으로 변경하여 약물 치료 유지 중이었으며 이노제 복용은 하지 않았다. 과거력에서 당뇨나 고혈압은 없었으며, 최근 6개월간 약제의 추가나 변경은 없었다.

입원 당시 생체 활력 징후는 혈압 110/80 mmHg, 맥박수 분당 73회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.7°C였다. 키는 148 cm 이고 몸무게는 44 kg이었다. 양측 하지에 오목부종이 관찰되었고, 폐 청진상에서 양측 폐에 거친 호흡음이 뚜렷이 들렸으며, 이것은 단순 흉부 엑스선 검사의 폐부종 소견과 상응하는 검사 소견이었다. 혈액 검사에서 나트륨 농도 112 mmol/L, 칼륨 농도 4.4 mmol/L, 염화물 농도 74.7 mmol/L, N-terminal pro-B type natriuretic peptide 756.6 pg/mL, 삼투질 243 mosm/Kg, 혈액요소질소 12 mg/dL, 크레아티닌 0.4 mg/dL였다. 소변 삼투질 농도 340 mosm/kg, 소변 나트륨 84.8 mmol/L, 소변 칼륨 32.2 mmol/L, 소변 염화물 116 mmol/L였다. 갑상선 기능은 트리요오드 타이로닌(T3) 74.38 ng/dL (정상 범위 80-200), 갑상선자극호르몬 0.79 ng/dL (정상 범위 0.27-4.2), 유리티록신(free T4) 1.59 ng/dL (정상 범위 0.93-1.70)로 정상이었다. 부신피질자극호르몬 48.25 pg/mL (정상 범위 5-60)과 부신피질호르몬 급속 자극 검사 또한 정상이었다. 경흉부 초음파에서 좌심방의 확장(좌심방 용적 지수 85 mL/kg), 중등도의 폐동맥 고혈압이 관찰되었고, 좌심실 기능은 66%로 정상 범위 내였다.

입원 첫째 날 혈청 나트륨 및 삼투질 농도 감소와 동반되어 폐부종 및 양측 하지부종 소견을 보여 급성 심부전으로 발생한 과혈량성 저나트륨혈증으로 판단하고 3%의 고농도 생리식염수를 0.5 mL/kg/h 속도로 주입을 시작하였고, 동시에 정맥주사용 furosemide를 투약하였다. 24시간 동안 치료를 시행했음에도 불구하고 나트륨 농도는 113.8 mmol/L였다. 나트륨 농도의 변화가 없어서 고농도 생리식염수 및 이노제 투약은

중단하고 tolvaptan 7.5 mg를 저녁부터 경구 투약하였다. Tolvaptan 투여하는 동안은 수분 제한은 시행하지 않았으며 tolvaptan 투약 후 8시간 동안 3,000 mL의 소변 배출이 있었으나, 다음 날 측정된 나트륨 농도는 111 mmol/L로 오히려 감소하였다. 따라서 입원 3일째 오전에 tolvaptan 7.5 mg에서 15 mg으로 증량하여 투약하였으나 약제 증량에도 불구하고 소변량이 늘지 않았고 첫 날 관찰되던 소변량 증가와 같은 약제의 반응도 없었다. 넷째 날 아침 다시 tolvaptan 15 mg를 투약하였고, 재투약 후 여전히 8시간 동안 약제 반응이 없는 상태로 전날과 같이 별다른 변화가 없다가 투약 8시간 이후부터 갑작스럽게 소변량이 증가되었으며, 당시 혈청 나트륨 농도는 118 mmol/L로 확인되었다. 예상치 못한 시점에서 과도한 이노 반응으로 이후 8시간 동안 급격한 수분 배출(소변량 4,850 mL)이 발생하였다. 나트륨 농도는 118에서 133.9 mmol/L로 빠르게 증가되었다(Fig. 1). 소변량 증가와 동반하

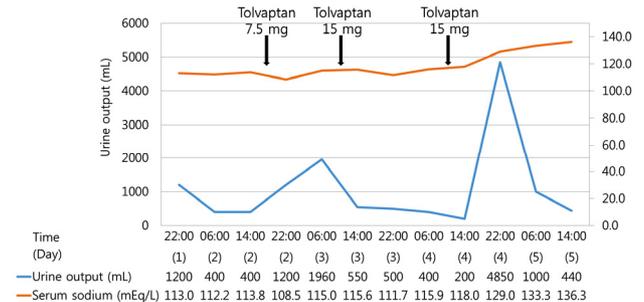


Figure 1. Trends in the serum sodium concentration and urine output after administering tolvaptan.



Figure 2. Axial T2-weighted magnetic resonance image shows that there was no evidence of osmotic demyelination syndrome within the pons at the time of unconsciousness.

여 의식 소실이 발생하였고, 강한 심부 통증 자극에도 반응이 없고 의식은 혼미 상태였다. Tolvaptan 치료는 중단하고, 전해질의 빠른 교정으로 유발된 삼투압성 탈수초 증후군으로 판단하여 5% 포도당 수액 및 0.45% 생리식염수를 투여하였다. 의식 소실의 원인 감별을 위해 뇌 컴퓨터단층촬영 및 뇌 자기공명영상 검사를 시행하였으나, 의식저하를 설명할 만한 특이 소견은 발견되지 않았다(Fig. 2). 양측 상, 하지 움직임은 심부 통증 자극에도 반응이 없었고, 의식은 혼미한 상태에서 2-3일 지속되다가 기면 상태로 점차 회복되었고, 양측 상, 하지 마비도 호전되는 양상을 보였다. 의식저하는 2주 정도 지속되었고, 이후 점차 회복되어 신경학적 결손 및 손상 없이 퇴원하였다.

고 찰

삼투압성 탈수초 증후군은 신경학적 질환으로 다리뇌의 말미집 수초와 희소돌기아교세포의 대칭적 손상을 특징으로 한다[1,7]. 저나트륨혈증의 빠른 교정으로 삼투압성 탈수초 증후군이 발생한다고 잘 알려져 있다. 특히 심부전, 알코올 중독증, 기아와 같은 소인이 삼투압성 탈수초 증후군과 관련된다[1,7]. 삼투압성 탈수초 증후군 발생으로 비가역적이며 심한 신경학적 변화 및 손상을 초래할 수도 있으나 유감스럽게도 고식적인 치료 방법 이외에 특별한 치료 방법은 없다. 따라서 삼투압성 탈수초 증후군의 치료의 핵심적인 요소는 조기에 빠른 진단 및 예방이 중요하며 신경학적 이상 증상이 발생하기 전에 혈청 나트륨 농도, 소변 배출량 및 신경학적 이상 증상 발생 여부 등을 자주 확인할 필요가 있다.

2005년 미국식품의약국의 승인 이후 바소프레신 V2-수용체 항길항제로 알려진 tolvaptan은 과혈량성과 정상혈량성 저나트륨혈증 환자의 치료에 이용되고 있다. Tolvaptan은 신장의 집합관에 존재하는 V2-수용체를 통해서 소변의 나트륨과 칼륨의 배출 증가 및 소실 없이 순수한 물만 배뇨하도록 촉진하는 특성이 있다[1,8,9]. 소변으로 전해질의 배출 없이 순수 물만 빠져나가기 때문에 저혈량성 저나트륨혈증을 제외한 그 외 다양한 저나트륨혈증의 치료에 사용되고 있다[1,2,10]. Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia 1 and 2 trials (SALT-1 and SALT-2), the Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure (The EVEREST Outcome trial)와 Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart

Failure (ACTIVE-HF trial)의 3가지 연구에서 살펴보면, 다양한 원인으로 발생한 과혈량성 및 정상혈량성 저나트륨혈증의 환자에서 혈청 나트륨 농도의 유지 및 증가에 tolvaptan은 효과적인 약제로 확인되었다[2-5]. SALT-1, SALT2 연구에서 [2], tolvaptan을 한 달 복용한 환자의 대부분의 부작용 및 이상 증상으로 갈증 및 입마름이 흔한 주된 증상이었다. 다른 부작용으로 탈수, 급성 신부전 및 고나트륨혈증(> 146 mmol/L, 4/223 patients)이 일부 환자에서 보고되었지만 삼투압성 탈수초 증후군은 보고된 바가 없었다[2]. 또 다른 연구로 EVEREST는 4,133명의 대상 환자가 연구에 등록되었고, 2년 이상의 추적 관찰 기간이 있었지만 저나트륨혈증의 급속 교정과 관련된 합병증으로 삼투압성 탈수초 증후군의 발생은 보고되지 않았다[3]. 앞서 언급한 연구들은 대부분 아시아인에 비해서 상대적으로 체질량지수가 높은, 서양인으로, 아시아인이 거의 포함되지 않았다[2-4]. Kinugawa 등[5]은 시판 후 조사 보고서에서 이노제에 반응하지 않는 심부전 환자의 치료에 tolvaptan이 효과적이었던 것은 앞선 연구와 유사하였다. 하지만 동양인을 대상으로 한 이 연구에서는 동일한 용량의 tolvaptan 15 mg에서 EVEREST 연구와 비교하여 고나트륨혈증의 발생률(3.8% vs. 1.4%)이 더 높았다[3,8]. Kinugawa 등[5]의 연구 대상 환자들은 EVEREST 연구 대상과 비교하여 상대적으로 몸무게가 적게 나가고, 고연령대 환자가 많이 분포되어 있다(각각 평균 나이, 76세 vs. 65.9세; 평균 몸무게, 57.9 kg vs. 82 kg). 따라서, 본 증례의 환자처럼 고령 및 저체중은 의도하지 않은 급속한 고나트륨혈증 발생에 중요한 위험 인자라고 생각할 수 있다. Tolvaptan의 생체이용률은 약 40%이며 경구 복용 후 약 6-8시간 후 체내 약물 농도는 최고에 도달한다[8]. 그러나 본 증례의 환자의 경우에는 둘째 날은 tolvaptan 복용에도 소변량의 증가나 혈청 나트륨 농도의 증가와 같은 약제에 대한 반응이 없었고, 셋째 날은 예상치 못하게 약물 효과가 지연되어 나타나면서 갑작스런 소변량 증가 및 혈청 나트륨 농도 증가가 발생하였다. 본 증례에서, 저자들은 tolvaptan의 경우 경구 복용 약제이기 때문에, 심부전으로 인하여 전신 부종과 함께 위장의 울혈이 동반되어 약제의 흡수 및 반응이 지연되었을 가능성이 높을 것으로 생각하였다. 더욱이 본 증례 환자는 고령, 저체중의 위험 인자가 같이 동반되어 있어 이런 요소들이 예측하기 어려운 혈청 나트륨 농도의 빠른 교정속도를 더욱 가속시켜 삼투압성 탈수초 증후군이 발생하였을 것으로 생각한다.

일반적으로 전형적인 삼투압성 탈수초 증후군 환자의 뇌

자기공명영상 소견은 fluid-attenuated inversion recovery images 기법 영상에서 다리뇌와 대뇌 피질에서 비정상적인 높은 시그널이 관찰된다[1,7]. 그러나 삼투압성 탈수초 증후군과 관련된 뇌 자기공명영상의 비정상적인 소견은 신경학적 증상 발생 후 2-4주 뒤에 나타나며, 이미지 검사에서 보이는 뇌 병변의 정도와 증상의 중등도는 연관성이 없다[7,9]. 본 증례의 환자는 신경학적 증상이 발생하자마자 뇌경색 발생 가능성 및 의식 소실 원인 감별을 위해 뇌 컴퓨터단층촬영 및 뇌 자기공명영상 촬영을 시행하여 삼투압성 탈수초 증후군과 관련된 전형적인 이미지 소견은 발견되지 않았다. 의식저하 및 사지의 근력 약화가 약 2주간의 고식적인 저나트륨혈증 교정 치료를 유지하고 점차 회복되었고, 이후 신경학적 손상은 관찰되지 않아서 삼투압성 탈수초 증후군의 진단을 위한 뇌 자기공명영상의 재검사는 시행하지 않았다. 앞서 언급한 대로 삼투압성 탈수초 증후군의 증상 발생 후 2-4주 정도의 시간이 흐른 뒤 뇌 자기공명영상 촬영을 시행하였으면 특징적인 소견을 확인할 수 있었을 것으로 생각한다.

본 증례에서 심부전으로 내원한 고령의 환자에서 경구로 tolvaptan 복용 후 예상치 못한 시점에서 소변량 증가와 동반되어 빠른 혈청 나트륨 농도 증가로 인해 삼투압성 탈수초 증후군이 발생하였다. 삼투압성 탈수초 증후군 유발 위험 인자로 심부전, 고령과 저체중이 영향을 주었고, 경구 복용 후 신체내 흡수 및 이용률이 예상치 못한 반응으로 이어져 급성 신부전, 고나트륨혈증, 삼투압성 탈수초 증후군이 발생하였다고 판단한다. Tolvaptan은 약제 독성에 대한 특정 해독제가 존재하지 않고, 대부분이 혈액내 단백질에 결합되어 있어서 체내 독성을 일으키더라도 투석으로도 해결되지 않는 문제점이 있다[9]. 따라서 삼투압성 탈수초 증후군의 위험 인자가 있는 환자를 대상으로 처음 사용할 때에는 저용량부터 시작하여 점차 용량을 증량하면서 모니터링을 자주하는 등, 철저한 감시가 필요하다는 것을 알 수 있었다.

요 약

저나트륨혈증은 심부전 환자에서 흔하게 관찰되며 이환율 및 사망률의 증가와 관련되어 있다. Tolvaptan은 V2-수용체 항길항제로서 심부전 환자에서 저나트륨혈증의 새로운 치료 약제로 이용되고 있다. 그러나 tolvaptan에 의한 삼투성 탈수초 증후군의 보고는 거의 없었다. 78세 여자가 심부전, 심방세동 및 저나트륨혈증으로 내원하여 tolvaptan을 투여받

았다. 약제 처방 후 3일째 갑작스런 소변량 증가 및 혈청 나트륨 증가가 발생하였으며 의식저하가 동반되었다. 고령, 저체중 등의 위험 인자를 가진 심부전 환자에서 tolvaptan의 비정상적인 지연 반응이 나타나 탈수초 증후군이 발생한 증례를 보고하는 바이다.

중심 단어: Tolvaptan; 삼투압성 탈수초 증후군; 심부전

REFERENCES

1. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11 Suppl 1):S1-S21.
2. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355: 2099-2112.
3. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST clinical status trials. *JAMA* 2007;297: 1332-1343.
4. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1963-1971.
5. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, Shimakawa T, Iwatake N, Mizuguchi K. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload. *Circ J* 2014;78:844-852.
6. Malhotra I, Gopinath S, Janga KC, Greenberg S, Sharma SK, Tarkovsky R. Unpredictable nature of tolvaptan in treatment of hypervolemic hyponatremia: case review on role of vaptans. *Case Rep Endocrinol* 2014;2014:807054.
7. Graff-Radford J, Fugate JE, Kaufmann TJ, Mandrekar JN, Rabinstein AA. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. *Mayo Clin Proc* 2011;86:1063-1067.
8. Reilly T, Chavez B. Tolvaptan (samsca) for hyponatremia: is it worth its salt? *Pharmacol Ther* 2009;34:543-547.
9. U.S Food and Drug Administration. Warning: initiate and re-initiate in a hospital and monitor serum sodium [Internet]. Silver Spring (US): U.S Food and Drug Administration, c2013 3 [cited 2013 Apr]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022275s0091b1.pdf.
10. Nemerovski C, Hutchinson DJ. Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. *Clin Ther* 2010;32:1015-1032.