

Terlipressin 투여 후 발생한 저나트륨혈증에 의한 간질발작 1예

한림대학교 의과대학 내과학교실

김진희 · 김자경 · 문소영 · 최청조 · 박한민 · 정용설 · 강준구

A Case of Hyponatraemic Seizure Following Terlipressin Therapy for a Variceal Hemorrhage in a Patient with Liver Cirrhosis

Jin-Hee Kim, Ja-Kyung Kim, So-Yeong Mun, Chung-Jo Choi, Han-Min Park, Yong-Seol Jeong, and Jun Goo Kang

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Terlipressin has splanchnic vasoconstrictive effects, and is generally used for the management of gastroesophageal variceal bleeding secondary to liver cirrhosis. Terlipressin is a synthetic arginine vasopressin (AVP) analog containing a nonapeptide sequence. Terlipressin has increased selectivity for the V1 receptor, compared with AVP; hence, it is considered to be a safe vasoconstrictor. However, side effects such as hyponatremia and seizure, although very rare, have been reported. Hyponatremia related to terlipressin may be caused by the syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD), which is a disorder of sodium and water balance characterized by hypotonic hyponatremia without elevation of the antidiuretic hormone level. Here, we report a case of hyponatremic seizure induced by an infusion of terlipressin in a 52-year-old female who had isolated gastric variceal bleeding secondary to alcoholic liver cirrhosis. (Korean J Med 2014;87:323-327)

Keywords: Terlipressin; Hyponatremia; Seizure

서 론

간경변 환자에서의 위식도정맥류 출혈은 문맥압 항진에 의한 결과로 그 사망률이 15-25%에 달하는 가장 심각한 합병증 중에 하나이다. 그러나 문맥압을 감소시키는 약물의 신속한 투여와 내시경적 치료들이 발달되면서 최근 20년 동안 정맥류 출혈로 인한 사망률은 크게 감소하였다[1]. 최근 치료

방침에 따르면 급성 정맥류 출혈 시 terlipressin, somatostatin 유사약제 등의 안전한 혈관수축제를 투여하는 동시에 내시경적 정맥류 결찰술(endoscopic variceal ligation, EVL)과 같은 시술을 시행하고 norfloxacin, ciprofloxacin 또는 ceftriaxone 등의 단기간 예방적 항생제를 병합하여 시행하는 표준치료를 권장한다[2]. 이 중 혈관수축제인 terlipressin은 vasopressin의 합성 유사약제로서 vasopressin보다 생리적 활성을 나타

Received: 2013. 9. 11

Revised: 2013. 10. 23

Accepted: 2013. 11. 26

Correspondence to Jun Goo Kang, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 22 Gwanpyeong-ro, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea

Tel: +82-31-380-3700, Fax: +82-31-383-3768, E-mail: kjg0804@empal.com

Copyright © 2014 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.

내는 시간이 더 길고 부작용이 적어서 보다 안전하고 효과적인 약제로 알려져 있다[2]. 하지만 terlipressin 투약 후 저나트륨혈증 혹은 혈청 나트륨 감소의 빈도는 많게는 67%로 다양하게 보고되고 있다[3]. 또한 저나트륨혈증에 의한 발작과 같은 부작용은 드물게 보고되고 있는데 이는 terlipressin이 SIAD (syndrome of inappropriate antidiuresis)를 유발하여 발생하는 부작용으로 추정된다[4,5]. SIAD는 콩팥 질환이 없는 상태에서 항이뇨호르몬과 같은 비삼투 자극제와 관련 없이 소변의 희석장애가 일어나 나트륨과 수분의 불균형을 일으켜 저삼투압성 저나트륨혈증이 발생하는 질환으로 현재까지 SIAD를 일으킬 수 있는 약제들은 다양하게 보고되어 있다[6].

저자들은 정맥류 출혈이 의심되는 환자에서 terlipressin 투여 후 발생한 SIAD에 의한 중증의 저나트륨혈증과 함께 그로 인한 간질발작을 보이는 환자를 1예 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 52세 여자

주 소: 왼쪽 옆구리 통증

현병력: 내원 5일 전부터 갑자기 발생한 왼쪽 옆구리 통증과 함께 동반된 하복부 통증, 발열, 오한으로 내원하였다.

과거력: 7년 전부터 제2형 당뇨병 치료를 위해 인슐린과

경구혈당강하제 투여 중이었으며 낮은 순응도로 인한 식이 조절 실패와 불규칙적인 약물 복용 때문에 저혈당 2회, 당뇨병성 케토산증 1회 발생하였다. 약 18개월 전까지 매일 소주 4-5병 마시던 음주력이 있는 만성 알코올중독자로 이로 인한 만성 췌장염과 췌장의 가성낭종, 만성 간질환으로 수회 입원 치료했으며 이로 인한 합병증으로 위 정맥류를 진단받았다. 입원 중 vasopressin계열의 약물 투여한 적 없으며 최근에는 특별한 증상 없이 지내고 있었다.

가족력: 특이사항 없었다.

사회력: 약 18개월 전까지 매일 소주 4-5병 마시다가 최근에는 일주일에 2-3회 소주 1병 음주했으며 약 15갑년의 흡연력 있었다.

신체 검사 소견: 내원 시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 120회/분, 호흡 28회/분, 체온 38.5℃였으며 하복부에 압통이 있었고 늑골척추각압통이 동반되어 있었다.

혈액 검사 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 12,100/mm³ (중성구 82.6%, 림프구 6.8%), 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 191,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서 공복 혈당 220 mg/dL, 혈액 요소질소 12.2 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, AST/ALT 22/16 IU/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 감마-글루타밀트랜스펩티다제 25 IU/L, 알칼리성 포스파타제 326 IU/L, 당화혈색소 9.3%, 혈청전해질 검사에서 나트륨 131 mmol/L, 칼륨 3.4 mmol/L, 염소 95 mmol/L이었다. 소변 검사에서 백혈구 30-49 HPF의 농뇨를 보였으며 단백은 검출되지 않았고 포도당

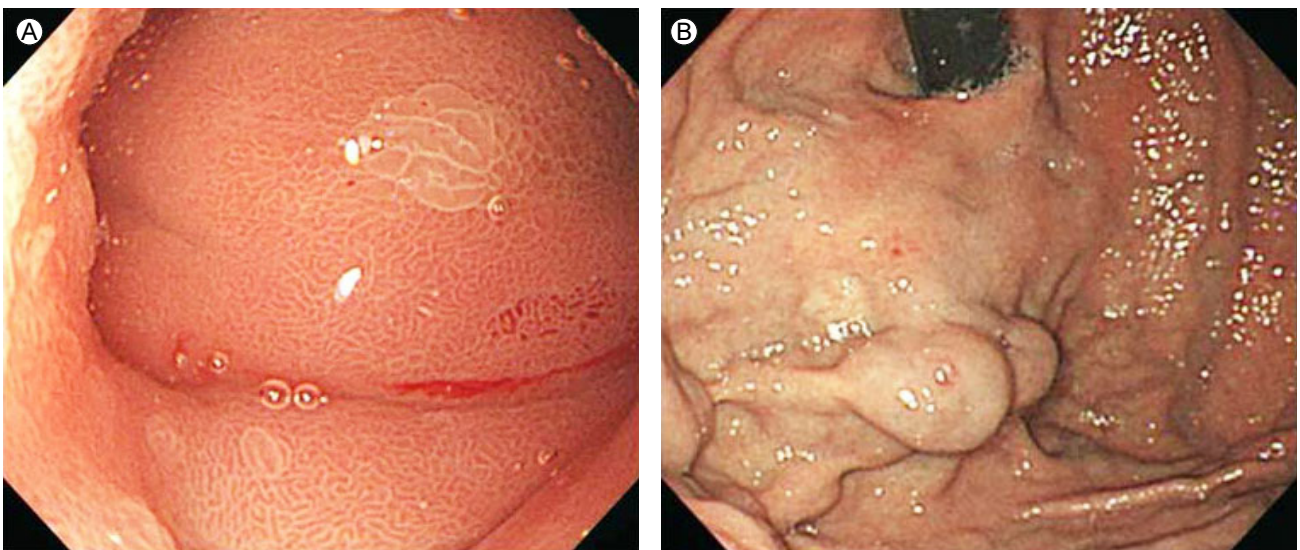


Figure 1. Endoscopic findings: (A) erythematous exudative gastritis with no bleeding; (B) multiple varices at the gastric fundus.

+++이었다. 소변 나트륨과 삼투압 농도는 각각 38 mmol/L, 590 mOsm/kg이었다.

내분비 검사 소견: 유리 T4 1.12 ng/mL (참고범위 0.93-1.7 ng/mL), 갑상선자극호르몬 0.59 uIU/mL (참고범위 0.27-5.0 uIU/mL)으로 정상이었고, 급속 부신피질자극 검사에서 ACTH 10.7 pg/mL (참고범위 0-80 pg/mL), 코르티솔은 기저치 23.8 ug/dL, 30분 43.5 ug/dL, 60분 48.8 ug/dL로 정상적인 반응을 보였다.

방사선 검사 소견: 단순흉부 X-선 검사는 정상이었으며 복부 초음파 검사에서 왼쪽 콩팥 위쪽 부분의 에코발생도가 증가되어 있는 소견과 함께 하행결장과 구불결장의 장벽이 전반적으로 비후되어 있는 소견을 보였다.

입원 경과: 입원 4일째 배양 검사 결과 소변에서 quinolone 항생제에 민감도를 가진 E. coli가 검출되었고 혈액에서는 균주가 자라지 않았다. 신우신염에 대해 Ciprofloxacin 200 mg 하루 2회 정맥주사로 투여 유지하였다. 신체 검사 소견이 안정적이던 입원 7일째 흑색변과 함께 시행한 말초 혈액 검사에서 혈색소 4.4 g/dL 측정되어 기존에 있던 위 정맥류로 인한 출혈 의심하에 상부 위장관내시경 시행했으나 활동성 출

혈은 보이지 않았다(Fig. 1). 금식하면서 terlipressin 2 mg을 1회 투여 후, 4시간 간격으로 1 mg씩 정맥주사로 투여하였다. Terlipressin 정맥주사 투여 후 3일째 화장실에 가다가 갑자기 쓰러지면서 안구의 아래방향 편위를 동반한 강직간대 발작을 보여 중환자실로 이실하여 집중 치료를 시행하였다. 이실 당시 나트륨 114 mmol/L의 저나트륨혈증을 보였으며 뇌 컴퓨터 단층촬영과 뇌파 검사에서 특이소견 보이지 않았고 부신피질기능저하증에 의한 저나트륨혈증을 감별하기 위하여 시행한 급속 부신피질자극 검사에서는 정상적인 반응을 보였다. 환자의 증상에 대해 저나트륨혈증으로 인한 대사성 뇌증으로 판단하였고 3% 식염수를 지속적으로 투여하였으나 저나트륨혈증이 교정되지 않았다. Terlipressin으로 인한 SIAD로 발생한 저나트륨혈증의 가능성을 의심하여 수분 섭취를 제한하면서 terlipressin 투여를 중단하였고 약 36시간 후부터 정상 전해질 소견을 보이면서 환자의 증상도 호전되었다(Fig. 2). 또한 저나트륨혈증이 있을 때 감소되었던 혈액 삼투압 농도와 증가되었던 소변의 나트륨 농도와 삼투압 농도는 전해질이 교정된 후 정상 범위로 되돌아오는 양상을 보였다(Table 1). 환자 퇴원 후 이상소견 없이 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

저나트륨혈증은 혈중 나트륨 농도가 135 mmol/L 미만인 상태로 입원 환자의 15-30%에서 발생하는 가장 흔한 전해질 이상이며 이는 다양한 원인과 기전에 의해 발생할 수 있다 [6]. 감소된 혈중 나트륨 농도가 교정되지 않을 경우 뇌세포 외의 삼투압을 감소시켜 수분이 세포 내로 이동하게 되어 뇌부종을 유발시키며 이는 오심, 구토와 같은 가벼운 증상에서부터 뇌압상승에 의한 호흡부전, 간질발작, 심할 경우 천막탈출에 의한 사망 등의 결과를 초래할 수도 있다. 이러한 저나트륨혈증을 일으키는 흔한 원인 중 하나인 SIAD는 심

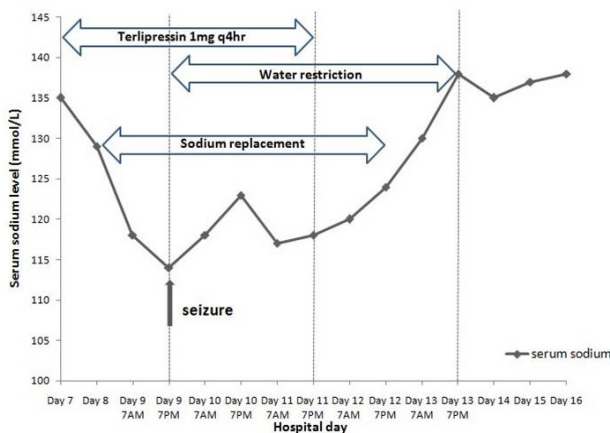


Figure 2. Variation in the serum sodium concentration during hospitalization.

Table 1. Changes in the patient's serum and urinary sodium levels and osmolality values after admission

	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13 7 AM	Day 13 7 PM
Serum sodium (mmol/L)	135	129	114	118	117	124	130	135
Urine sodium (mmol/L)			55	122	99		48	
Serum osmolality (mOsm/kg)			275	263	255		237	
Urine osmolality (mOsm/kg)			423	594	605		647	

각한 이환율과 사망률을 보이므로 빠른 진단과 그에 따른 적절한 치료가 필요하다[6].

SIAD는 콩팥 질환이 없는 상태에서 항이뇨호르몬과 같은 비삼투자극제와 관련 없이 소변의 희석장애가 일어나고 그 결과 나트륨과 수분 불균형을 일으켜 저삼투압성 저나트륨혈증이 발생하는 질환이다[6]. 이는 뇌하수체 후엽에서 항이뇨호르몬의 분비가 지속되어 저삼투압성 저나트륨혈증을 일으키는 질환인 항이뇨호르몬 분비이상 증후군(Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)과는 다른 개념으로, 주로 콩팥의 소변 희석능력과 항이뇨호르몬의 이노작용으로 보상되지 않을 정도의 과도한 체내 수분 증가로 인해 혈장의 나트륨이 희석되어 저나트륨혈증이 발생하게 된다. SIAD는 혈장 내 삼투압 농도가 275 mOsm/kg 미만으로 감소되거나 체액이 정상 또는 증가된 상황에서 소변 삼투압 농도가 100 mOsm/kg 이상의 농축뇨가 발생하며 소변 나트륨 배설은 40 mmol/L 이상으로 증가되었을 때 진단할 수 있으며, 갑상선과 부신 기능이 정상이어야 하고 최근 이노제를 복용한 과거력이 없어야 한다[6]. 또한 SIAD를 일으키는 여러 임상 상황들인 폐렴, 폐결핵, 소세포암, 중추신경계 감염이나 외상 등과 같은 다른 질환들이 배제된 경우에 약제로 인한 SIAD를 진단할 수 있다. SIAD의 치료는 질환을 유발하는 원인을 교정하는 것으로 악성 질환에 의한 경우 효과적인 항암치료를 하거나 원인 약제가 있을 경우 약제를 중단하는 것 등이다. 그 외 SIADH에서와 같이 증상에 따라 적절한 나트륨 정맥주사 투여, 고리이뇨제인 furosemide, 수분섭취제한, demeclocycline이나 최근 소개되는 vasopressin 수용체 길항제인 vaptan 계열을 투여해 볼 수 있다[7]. 본 증례는 입원 당시 이노제와 같은 약물 복용력이 없고 입원 후 시행한 검사에서도 갑상선, 부신 기능 모두 정상 소견을 보였으며 폐나 중추신경계의 감염이나 그 외 악성 질환 등의 질환이 배제된 상태로, terlipressin에 의해 발생한 SIAD를 확인할 수 있었으며 그로 인해 발생한 중증의 저나트륨혈증에 의해 간질발작이 일어난 예이다.

Vasopressin (arginine vasopressin, AVP)은 뇌하수체 후엽에서 분비되는 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone ADH)으로, tissue-specific G-protein-coupled receptors (GPCRs)의 자극에 매개되어 V1 vascular (V1R), V2 renal (V2R), V3 pituitary (V3R), oxytocin (OTR) subtypes 그리고 P2 purinergic receptors (P2R) 등의 수용체에 작용한다[8]. 이 중 vasopressin이 심혈관계 항

상성에 기여하는 주된 기전은 V1과 V2 수용체와 연관이 있으며 이와 관련하여 심근허혈, 심근경색, 뇌혈관 경색, 저나트륨혈증, 수분중독 등의 심각한 부작용을 일으킬 수 있어 정맥류 출혈이나 간신증후군 치료약제로는 이러한 부작용을 줄인 합성 약제인 terlipressin이 흔히 사용된다[4].

Vasopressin이 작용하는 V1 수용체는 내장 순환계 중 동맥 혈관의 평활근에 주로 분포하여 혈관 수축작용을 일으키는 데 관여하고 V2 수용체는 콩팥 집합관의 주세포에 위치하여 aquaporin-2 (AQP2) 수분 통로의 개수를 증가시켜 집합관에서 수분 재흡수를 촉진시키는 데 관여한다[9]. Vasopressin은 V1과 V2 수용체에 대한 친화력이 비슷하지만 terlipressin은 V2보다 V1 수용체에 대한 친화력이 더 높으므로 V2 수용체 관련 작용이 적어 항이노작용이나 나트륨뇨 배설항진 등의 부작용이 약 3% 정도로 드물다[3]. 그러나 terlipressin 투여하는 동안 AQP2 단백질과 관련하여 항이노작용을 일으켜서 SIAD가 발생하게 되고 그로 인해 저나트륨혈증 등의 부작용이 발생된 사례들이 간헐적으로 보고되고 있다[4].

Terlipressin 투약 부작용인 SIAD에 의한 저나트륨혈증은 약제 투여 후 바로 나타날 수 있고 심각한 경우 신경학적 증상까지 일으킬 수 있으며 부작용이 의심될 경우 약물을 중단하면 혈중 나트륨 농도는 빠르게 정상으로 되돌아가게 되지만 그로 인해 삼투성 탈수초 증후군이 발생할 수도 있다. 그러므로 약제 투여 중에는 부작용 감시를 위해 매일 혈중 나트륨 농도를 측정하고 기저치보다 약 10 mEq/L 이상 감소할 경우 약물을 중단해야 하며 혈중 나트륨 농도가 떨어지는 추세인 환자에서는 신경학적 검사를 시행해야 한다[10]. 또한 저나트륨혈증에 빠질 위험도가 높은 환자 즉, MELD score (Model for End-Stage Liver Disease score)가 낮거나 혈중 나트륨 농도의 기저치가 정상범위 하한치에 근접한 환자에서 저장성 수액 투여는 피해야 한다[10].

위식도정맥류는 간경변 환자의 약 50%에서 발견되는 합병증으로, 정맥류 출혈은 사망률이 15-25%에 달하는 간경변의 가장 치명적인 합병증이다. 급성 정맥류 출혈 시 내시경적 시술과 함께 혈관 수축제 등의 약물 치료를 병합하는 방법이 권고되고 있으며 terlipressin은 이 때 흔히 사용되는 치료약제이다[2]. 본 증례는 terlipressin으로 인해 발생한 저나트륨혈증에 의해 발작이 발생한 경우로 원인제거 및 저나트륨혈증에 대한 치료가 빨리 이루어지지 않을 경우에 심각한 합병증을 남길 수 있으므로 저나트륨혈증을 감시하기 위한

주기적인 혈청 전해질 검사와 신경학적 검사가 반드시 필요할 것이다. 또한 향후 terlipressin과 관련한 심각한 저나트륨혈증의 발생 빈도, 위험인자 등을 규명하기 위한 대규모 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

Terlipressin은 vasopressin 유사약제이지만 그에 비해 부작용이 적게 발생하여 안전하게 사용되는 혈관수축제로 간경변에서의 정맥류 출혈이나 간신증후군 치료에 일차적으로 사용되고 있다. Terlipressin은 vasopressin과 다르게 V2 수용체보다 V1 수용체에 주로 작용하기 때문에 V2 수용체와 관련된 항이뇨 작용이나 나트륨뇨 배설항진이 거의 일어나지 않는다고 알려졌다. 그러나 실제 임상에서 terlipressin에 의해 SIAD가 발생하고 그로 인해 저나트륨혈증이 생긴 예가 다양하게 보고되고 있다. 본 증례에서는 terlipressin 투여로 인해 SIAD가 발생한 것으로 생각되며 그 결과 중증의 저나트륨혈증과 그로 인한 경련발작을 일으켰으나 terlipressin을 중단하고 수분 섭취를 제한하는 등의 SIAD에 준한 치료 후에 증상이 모두 호전된 예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: Terlipressin; 저나트륨혈증; 발작

감사의 글

본 환자의 치료 및 추적관찰에 도움을 주신 소화기내과 박충기 교수님께 진심으로 감사드립니다. 또한 본 증례를 체계적으로 작성할 수 있도록 검토해주시고 의견주신 내분비내과 임성희 교수님과 소화기내과 박지원 교수님께 진심으로 감사드립니다.

REFERENCES

1. D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis: post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
2. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
3. Solà E, Lens S, Guevara M, et al. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension. *Hepatology* 2010;52:1783-1790.
4. Dunwoodie E, Jowett S. Terlipressin causing a hyponatraemic seizure. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:665.
5. Hyun JJ, Seo YS, Lee KG, et al. Terlipressin-induced hyponatremic seizure. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:501-504.
6. Ellison DH, Berl T. Clinical practice: the syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-2072.
7. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol* 2010;162(Suppl 1):S13-18.
8. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 1: receptor physiology. *Crit Care* 2003;7:427-434.
9. Krag A, Bendtsen F, Pedersen EB, Holstein-Rathlou NH, Møller S. Effects of terlipressin on the aquaretic system: evidence of antidiuretic effects. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F1295-1300.
10. Solà E, Lens S, Guevara M, et al. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension. *Hepatology* 2010;52:1783-1790.