

지속성 정정맥 혈액투과여과로 치료된 급성발프로산 중독 1예

- 증례 보고 -

아주대학교 의과대학 응급의학교실

최상천 · 안정환 · 정윤석 · 민영기

A Case of Valproic Acid Overdose Treated with Continuous Venovenous Hemodiafiltration

- A Case Report -

Sang Cheon Choi, M.D., Jung Hwan Ahn, M.D., Yoon Seok Jung, M.D. and Young Gi Min, M.D.

Department of Emergency Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Valproic acid intoxication is a fairly common clinical problem that can result in serious complications. Traditionally the treatment of valproic acid overdose has been limited to supportive measures, but high blood levels may require extracorporeal removal, and publications on this experience are scarce. This case demonstrated continuous venovenous hemodiafiltration successfully used in patient with severe valproic acid overdose who was hemodynamically unstable.

Key Words: hemodiafiltration, overdose, valproic acid.

발프로산(2-propylpentanoic acid; valproic acid)은 1970년대 후반부터 여러 종류의 간질 및 조울증의 치료 및 편두통의 예방 목적으로 널리 사용되고 있는 분자량 144 Da의 branched-chain carboxylic acid이다. 급성 중독시 중추신경계를 억제하여 호흡억제와 함께 기면에서부터 혼수 상태까지 다양한 양상의 의식저하를 유발할 수 있으며 치명적인 뇌부종을 동반하기도 한다. 발프로산 급성 중독의 치료는 대개 보존적 치료이지만 혈중 발프로산 농도가 100 mg/L 이상이거나, 임상적으로 빠르게 악화될 경우, 간독성이 동반될 경우에는 체외제거를 시도할 수 있다.^{1,2)} 여러가지 방식의 체외제거 방법이 발프로산 중독의 치료에 사용되어지고 있으나 대부분의 연구는 증례 보고에 그치고 있어 아직까지 대규모의 전향적인 연구에 의해 그 효과가 증명된 체외제거 방법은 없는 실정이다.

저자들은 의식저하를 동반한 중증 발프로산 중독 환자를 지속성 정정맥 혈액투과여과(Continuous venovenous hemodia-

filtration, CVVHDF)를 이용하여 성공적으로 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

28세 여환이 내원 7시간 전 자살 목적으로 Depakote ER[®] 500 mg 21알, Ativan 2 mg 21알을 먹은 후 발생한 의식저하를 주소로 본원 응급실로 내원하였다. 과거력상 5년 전 양극성 장애 진단 받고 외래 추적 관찰하며 경구 약물 복용하던 중 내원 4개월 전부터 자살의사를 표현하였다고 한다. 내원 당시 혈압 138/90 mmHg, 맥박 94회/분, 호흡수 16회/분, 체온 36.5°C였으며 의식 상태는 반혼수였다. 흉부 청진상 심음은 정상이었으며, 호흡음도 명료하였다. 대광반사는 정상이었으며 비정상적인 반사는 관찰되지 않았다. 말초 혈액 검사상 혈색소 12.8 g/dl, 백혈구 9,100/mm³, 혈소판 231,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사상 혈중 요소질소 10 mg/dl, 크레아티닌 0.7 mg/dl, 총단백 6.7 g/dl, 알부민 3.9 g/dl, AST 15 U/L, ALT 9 U/L, CK 425 U/L, 암모니아 38 uMol/L였다. 혈청 전해질 검사상 나트륨 142 mMol/L, 칼륨 3.8 mMol/L, 염소 108 mMol/L였고 혈청 발프로산 농도는 87.8 ug/mL였다. 내원 당시 시행한 동맥혈 가스 검사 상 pH

논문접수일 : 2009년 4월 16일, 승인일 : 2009년 6월 22일
책임저자 : 민영기, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5
아주대학교병원 응급의학과
우편번호: 443-721
Tel: 031-219-7750, Fax: 031-219-7760
E-mail: youngmd@ajou.ac.kr

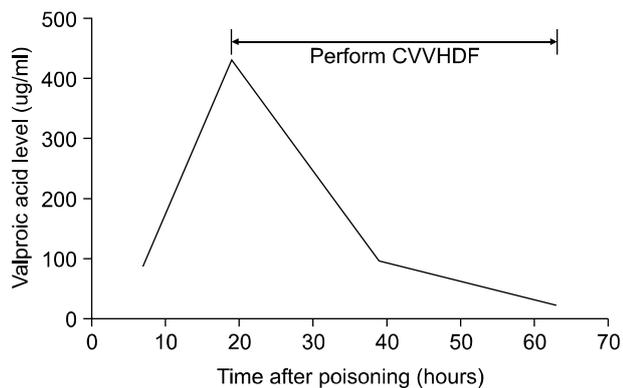


Fig. 1. Serial serum valproic acid levels.

7.285, PaO₂ 251 mmHg, PaCO₂ 42 mmHg, HCO₃ 19.9 mmol/L, Base excess -6.5 mmol/L, SaO₂ 99.5%였고 혈중 젖산 농도는 1.89 mmol/L였다. 단순 흉부 X선 사진과 뇌전산화 단층촬영상 특별한 병변이 관찰되지 않았다. 의식상태 저하로 인한 호흡 억제 및 기도폐쇄를 예방하기 위해 기도 삽관 후 경비위관을 통해 활성탄을 투여하면서 기계호흡을 시행하였으며 감시 및 호흡기치료를 위해 집중치료실로 입원하였다. 집중치료실로 입원 후 혈압이 89/57 mmHg로 감소하여 norepinephrine을 0.4 ug/kg/min의 속도로 정주하기 시작하였다. 음독 19시간 후 시행한 혈중 발프로산 농도가 430 ug/ml로 증가하여(Fig. 1) 체외제거 시행을 결정하였다. 당시 혈압은 110/78 mmHg로 측정되었으나 저혈압으로 인하여 norepinephrine을 0.4 ug/kg/min의 속도로 정주하고 있었기 때문에 혈액투석 대신에 CVVHDF에 의한 체외제거를 시행하기로 결정하였다. 대퇴정맥으로 이중 혈액투석도관을 삽관한 후 Multi-filtrate® (Fresenius medical care, 독일)를 이용하여 CVVHDF를 시행하였으며 투석액 및 보액은 Multi-Bic® (Fresenius medical care, 독일)을 사용하였다. 혈류속도는 200 cc/분, 보충액 속도는 1,800 cc/시간, 투석액 속도는 1,000 cc/시간이었으며 항응고제는 헤파린을 사용하였다. 음독 31시간 후에 측정된 혈중 암모니아 농도가 285 uMol/L 이상으로 증가되어 L-카르니틴 투여를 시작하였다. CVVHDF 시행 20시간 후에 측정된 혈중 발프로산 농도는 96.70 ug/ml로 감소하였으며 CVVHDF 시행 44시간 후에 측정된 혈중 발프로산 농도는 23.10 ug/ml, 혈중 암모니아 농도는 23 uMol/L으로 감소하여 CVVHDF를 중지하였다. 총 CVVHDF시행 시간은 44시간이었다. 이후 환자의 의식 상태는 점차 호전되어 입원 5일째 기계호흡에서 이탈 후 정신과로 전원되었다.

고 찰

발프로산의 항경련 작용의 기전은 명확히 밝혀지지는 않

았지만 억제성 신경전달물질인 GABA (γ -aminobutyric acid)의 농도를 증가시킴으로서 기능을 하는 것으로 알려져 있으며,³⁾ 항경련제로서 모든 경련에 효과적이고 비교적 부작용이 적어 널리 이용되고 있다. 1962년 발프로산이 항경련제로서의 효과뿐만 아니라 기분 조절에도 효과가 있다는⁴⁾ 사실이 밝혀진 이후 미국에서는 1995년 미국식품의약국에 의해 조울증의 치료제로 승인이 내려져 현재에는 항경련제뿐만 아니라 정신분열증, 공황장애, 신경통, 편두통 등의 예방 및 치료에도 사용되고 있다. 이처럼 발프로산의 효과가 널리 인정되고 사용되면서 그 만성 복용 또는 급성 과다 복용으로 인한 발프로산 중독의 발생이 증가하고 있는 현실이다.⁵⁾ 발프로산의 혈중 치료 농도는 50-100 ug/ml로 경구 섭취 후 1시간에서 4시간 사이에 혈중 최고 농도에 도달하지만 본 증례처럼 서방형 제제를 복용할 경우에는 혈중 최고 농도는 17시간까지 지연될 수 있는 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 발프로산에 의한 중추 신경계 증상은 기면, 혼수 등의 의식저하로 나타나고 호흡 감소로 기도 확보가 필요한 경우도 생길 수 있다.

이외에도 발프로산은 저혈압, 간독성, 췌장염, 전해질 불균형, 급성 신부전, 혈액 이상 등의 합병증을 유발할 수 있다. 발프로산 중독 시 초기 치료는 일반적인 중독 치료 방법으로서 의식 상태와 호흡 및 심전도, 혈액학적 감시를 시행하고, 발프로산 혈중 농도 및 암모니아 농도를 추적 관찰하며 위장관 세척 및 활성탄 투여를 시도한다. 혈중 약물의 제거는 신장을 통한 일차 역학에 따르므로 치료농도에서 8-21.5시간(평균 12.2 ± 3.7시간)의 반감기를 가지며 과다 복용시는 반감기가 2-3배로 증가하게 된다.⁷⁾ 발프로산은 분자량이 작고(144 Da) 분포용적(Volume of distribution)이 작기 때문에(0.31-0.23 L/kg) 중증의 중독시 혈액투석이나 혈액여과, 혈액관류 등과 같은 체외제거법에 의해 효과를 볼 수 있다. 그러나 발프로산 중독에 대하여 체외제거 방법에 따른 효과를 기술한 연구는 많지 않으며 그 적용 또한 다양하게 나타나고 있다. 일반적인 치료 농도(50-100 mg/L)에서 발프로산은 대부분(90-95%)이 단백질과 결합하고 있어 혈액투석에 의한 제거는 미미하다. 그러나 중증 중독에서와 같이 혈중 발프로산 농도가 상승하게 되면 단백질 결합 부위가 포화(saturation)되어 단백질과 결합하지 않은 발프로산의 농도가 증가하게 되며 이것은 투석에 의해 제거가 가능하게 된다.⁸⁾

발프로산 중독시 체외제거의 효과를 보고한 연구는 많지 않은 실정이다. 혈액투석 또는 혈액관류를 이용하여 발프로산 중독을 성공적으로 치료한 몇몇의 보고들⁹⁻¹¹⁾ 외에, CVVHDF에 비해 혈액투석이 발프로산 체외제거에 효과적이라는 보고도 있으며⁸⁾ CVVHDF를 적용하여 발프로산 농도를 성공적으로 낮추었으나 뇌부종의 발생을 방지하지 못했다는 보고도¹²⁾ 있듯이 연구 결과에 따라 상반된 결과를

보여주는데 이는 보고된 대부분의 연구가 규모가 작은 증례의 보고에 그치고 있고 환자의 예후가 아닌 발프로산의 제거율에 초점을 두고 있기 때문인 것으로 생각된다.

본 연구에서는 혈액학적으로 불안정한 발프로산 중독 환자에게 체외제거의 방법으로 CVVHDF를 적용하여 후유증 없이 성공적으로 치료하였다. 그러나 발프로산 중독에서 환자의 예후에 미치는 영향을 고려하여 가장 적합한 체외제거가 어느 것인지에 대한 연구는 좀 더 진행될 필요가 있을 것으로 판단되며, 현재까지 보고된 문헌들을 종합해 볼 때 아직까지는 본 증례와 같이 혈액학적으로 불안정한 경우를 제외하고는 체외제거의 일차방법으로 혈액투석을 우선적으로 고려하는 것이 합당할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Doyon S: Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York, McGraw-Hill. 2006, pp 737-9.
- 2) Ruskosky D, Holmes C, Schauben J: Utilization of hemodialysis to enhance valproic acid (VPA) elimination. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 132.
- 3) Bolanos JP, Medina JM: Effects of valproate on the metabolism of the central nervous system. *Life Sci* 1997; 60: 1933-42.
- 4) Johnson LZ, Martinez I, Fernandez MC, Davis CP, Kasinath BS: Successful treatment of valproic acid overdose with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 786-9.
- 5) Goldberg JF: Treatment guidelines: current and future management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 12-8.
- 6) Anthony SM, Andrew RE, Alan DW, Peter AC, Caravati EM, Scharman EJ, et al: Valproic-acid poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 2008; 46: 661-76.
- 7) Litovitz TL, Klein SW, White S, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC: 2000 annual report of the american association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 337-95.
- 8) Kay TD, Playford HR, Johnson DW: Hemodialysis versus continuous veno-venous hemodiafiltration in the management of severe valproate overdose. *Clin Nephrol* 2003; 59: 56-8.
- 9) Andersen G, Ritland S: Life threatening intoxication with sodium valproate. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 279-84.
- 10) Kane SL, Constantiner M, Staubus AE, Meinecke CD, Sedor JR: High-flux hemodialysis without hemoperfusion is effective in acute valproic acid overdose. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1146-51.
- 11) Jung JH, Kim KB, Ahn KO, Eo EK: A case of hemoperfusion and L-carnitine management in valproic acid overdose. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2005; 3: 126-9.
- 12) Field J, Daly FS: Continuous veno-venous haemodiafiltration in sodium valproate overdose complicated by cerebral oedema: a case report. *Crit Care Resusc* 2002; 4: 173-6.