

치료 용량 범위의 발프로산 복용과 관련한 고암모니아혈증성 뇌병증으로 추정되는 1예

맹세리 · 노지현 · 김철웅

인하대학교 의과대학 인하대학교병원 정신건강의학과교실

Therapeutic Dose Range of Valproate-Induced Hyperammonemic Encephalopathy: A Case Report

Se-Ri Maeng, MD, Ji-Hyun Roh, MD, and Chul-Eung Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Inha University College of Medicine, Inha University Hospital, Incheon, Korea

We report a case of a 34-year-old woman who was in temporary delirium and hyperammonemia during treatment of bipolar affective disorder with valproate. Patient showed delirium after 20 days of treatment, while the serum valproate level was within the therapeutic range without any sign of hepatic insufficiency. However, the patient had increased serum ammonia level (121 µg/mL), and valproate was discontinued due to suspicion of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy (VHE). Serum valproate level was normalized with reduced delirium after valproate has been discontinued. Few VHE in psychiatric literature has been documented, because of possible confusion between VHE and preexisting psychiatric symptoms. Clinicians should be cautious about the potential risk for hyperammonemic encephalopathy caused by valproate medication.

Korean J Psychopharmacol 2015;26(2):61-64

Key Words Valproate · Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy · Bipolar affective disorder.

Received: January 8, 2015 Revised: March 3, 2015 Accepted: March 16, 2015

Correspondence author: Chul-Eung Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Inha University College of Medicine, Inha University Hospital, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea

Tel: +82-32-890-3475, Fax: +82-32-890-3580, E-mail: kce320@inha.ac.kr

서론

발프로산(valproate)은 뇌전증의 치료에 흔히 사용되는 항경련제로, 정신건강의학과 영역에서도 양극성 장애의 급성 조증 삽화와 혼재성 삽화에서의 기분 안정제 및 충동성, 공격성을 조절하기 위한 약물로 광범위하게 사용된다.¹⁾

발프로산의 치료적 혈중 농도는 약 50 µg/mL부터 100 µg/mL로 알려져 있으며 급성 조증 삽화에서는 85~125 µg/mL 범위를 권장하기도 한다.²⁾ 발프로산은 일반적으로 부작용이 일시적이며 치명적이지 않아서 안전하고 내약성이 높은 약물로 알려져 있다. 그러나 혈중 농도 125 µg/mL가 넘으면 발프로산 중독에 의하여 오심, 구토, 진전, 진전, 체중 증가, 탈모 등의 부작용 발생이 증가하며,³⁾ 일부에서는 간독성을 일으키거나⁴⁾ 출혈성 궤양,⁵⁾ 고암모니아혈증으로 인한 뇌병증(hyperammonemic encephalopathy)과 같은 치명적인 부작용을 일으키기도 한다.^{6,7)}

발프로산 복용에 의한 고암모니아혈증은 대부분 무증상이지만, 고암모니아혈증에 의한 뇌병증(valproate induced hyper-

ammonemic encephalopathy, 이하 VHE)이 동반될 경우 경련, 운동실조, 의식 혼탁, 혼수(coma) 등에 이르는 심각한 결과를 초래할 수 있다.⁸⁾ 본래는 신경과 영역에서 먼저 증례 보고가 이루어졌는데, 정신과 영역에서도 1995년 Settle⁹⁾이 처음으로 VHE 증례를 보고한 이후로 꾸준히 사례가 발견되고 있다. 특히, 고암모니아혈증으로 인한 기면, 인지서행, 예민함, 부적절한 행동 등은 정신과 질환의 증상과 혼동될 수 있어 진단에 주의를 요한다.¹⁰⁾

본 증례 보고에서는 대사성 질환이나 간기능 이상이 없는 성인 여자에서 발프로산 투여 후 고암모니아혈증을 동반한 뇌병증 증후를 보였던 경험에 대하여 보고하고자 한다.

증례

환자는 34세 여성으로, 20세부터 네 차례 조증 삽화¹¹⁾로 입원한 과거력이 있었다. 내원 3년 전부터는 lithium 750 mg과 palliperidone 3 mg으로 유지 치료 중이었으나, 내원 일주일 전부터 불면, 이자극성, 과대망상, 공격적 행동을 보여 재입원하

었다. 환자는 약물에 대한 과민반응을 포함하여 내·외과적 병력은 없었으며, 입원 당시 시행한 신체 검사 및 흉부 방사선 검사, 갑상선 기능 및 간기능 검사 등의 혈액 검사 소견도 모두 정상 범주에 있었다.

조증 삽화¹¹⁾의 재발로 간주하고 입원 직후 lithium을 900 mg으로 증량하고, palliperidone은 aripiprazole 30 mg으로 교체하여 투여하였으나 입원 6일째 lithium의 혈중 농도가 1.11 mEq/L로 측정되어 투여 용량을 일일 600 mg으로 감량하였다. 공격성의 조절을 위하여 입원 6일째부터 발프로산 500 mg을 추가하여 익일부터 1,000 mg으로 증량하였다.

공격성이 지속되어 신체 각박이 거의 매일 필요하였으며 입원 10일째, 14일째에는 과다활동(hyperactivity)으로 낙상을 하여 신경학적 검사 및 두부 CT를 시행하였으나 이상 소견은 없었다. 충분한 치료 효과가 없다고 판단하여 입원 14일째부터 aripiprazole을 olanzapine으로 교체한 후 30 mg까지 증량하였고 공격성이나 불면은 호전되는 양상을 보였다.

입원 16일째부터 손떨림과 구음장애가 관찰되었다. 입원 17일째, 발프로산 혈중 농도는 95.5 µg/mL로 정상 범위였으나 lithium 혈중 농도는 1.02 mEq/L로 치료 범위보다 증가되어 있어 lithium을 450 mg으로 감량하였다. 이후 손떨림과 구음장애는 사라졌으며 과대망상 및 공격성도 호전되어 입원 20일째부터는 olanzapine을 서서히 감량하였고, 격리실 사용도 해제하였다. 당시 시행한 조증 평가 척도(YMRS)는 16점으로, 과다활동(hyperactivity)은 거의 관찰되지 않았다.

그러나 입원 25일째부터 환자가 밤에 자다 깨어 횡설수설하고 갑자기 흥분을 하거나 안절부절 못하고, 의료진을 알아보지 못하는 등의 지남력이 상실된 모습을 보였다. 아침이 되면 환자는 간밤의 일을 기억하지 못하였고, 낮에는 안정적인 상태로 생활하였다. 입원 27일째의 혈중 lithium 농도는 0.75 mEq/L였으며, 혈중 발프로산 농도는 77.3 µg/mL로 모두 치료적 농도 범위 내에 있었다. 아스파르테이트아미노전달효소(AST)와 알라닌아미노전달효소(ALT) 또한 모두 정상이었으나, 혈중 암모니아 농도는 121 µg/dL로 검사실 참고치(0~75 µg/dL)에 비해 증가한 것을 관찰하였다. VHE의 임상 하에 발프로산을 중단하였고, 혈중 암모니아 농도는 이를 만에 54 µg/dL로 감소하였다. 암모니아 농도가 감소함에 따라 환자가 보였던 지남력 상실, 정신 운동 초조 등도 함께 호전되었고, 조증 삽화의 악화 소견 없이 안정된 모습으로 입원 31일째에 퇴원하였다.

고 찰

암모니아는 질소와 수소로 이루어진 화합물로 단백질 대사 과정에서 발생하는 부산물이다. 인체 내에서는 대부분 간의 요

소 회로(urea cycle)를 통해 요소로 합성되어 배출되므로¹²⁾ 간 기능이 저하된 환자에서 대사되지 못한 잔류 암모니아는 간성 뇌증(hepatic encephalopathy)을 일으키는 원인이 되기도 한다. 혈중 암모니아의 정상 수준은 연령에 따라 다르나 일반적으로 10~50 µg/dL(µmol/L)이며, 60 µg/dL 이상으로 증가할 경우 구역, 구토 등의 소화기계 증상과 기면, 이차극성 등이 나타날 수 있다. 상한치의 2배 이상으로 상승하게 되면 중추신경계의 기능이 저하되어(고암모니아혈증성 뇌병증) 지남력 상실, 간 떨림(flapping tremor)이 관찰되며, 심하면 혼수(coma)나 사망에 이를 수도 있다.¹⁰⁾ 발프로산에 의한 고암모니아혈증성 뇌병증(VHE)의 경우에는 뇌파의 변화도 동반할 수 있으며, 비경련 양상의 간질증첩증(status epilepticus)을 보일 수도 있다. 이러한 소견은 심각한 뇌병증을 시사한다.¹³⁾

VHE의 기전으로는 다양한 가설이 언급되고 있다. 하나는 발프로산이 간 내의 미토콘드리아(hepatic mitochondria)에서 자유 카르니틴(free carnitine)이나 조효소 A(co-enzyme A)와 결합하여 본래의 요소 회로(urea cycle)의 흐름을 방해하여 세포 내 암모니아 축적을 유발한다는 것이다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 또 다른 가설로는 발프로산이 신장에서 글루타민(glutamine)의 합성을 방해하고 분해를 촉진하여 신장의 암모니아 생성을 증가시킨다는 설명도 있다.^{17,18)}

VHE는 일반적으로 발프로산 치료 초기 수 일 혹은 수 주 이내에 발생하지만⁸⁾ 발프로산 복용 수 년 후에 증상이 처음 발생할 수도 있다.¹⁹⁾ 남녀 성별의 유의한 차이는 없으며 다양한 연령대에서 발병한다.²⁰⁾ 혈중 발프로산 농도와 혈중 암모니아 농도는 대체로 비례 관계를 가진다고 알려져 있으나,²¹⁾ 현재까지 보고된 증례들에서는 본 사례와 같이 혈중 암모니아 농도만 상승하고 혈중 발프로산 농도는 치료 범위 안으로 측정된 경우가 다수 있었다.^{16,22)}

VHE의 위험 요인으로는 영아(infancy), 정신 지체,²³⁾ 요소 회로 질환 및 카르니틴 결핍,²⁴⁾ 고질소부하(high nitrogen load) 등¹⁵⁾이 대표적이다. 특히 정신 지체의 경우 발프로산 장기 복용 시에 VHE 발생률이 31.7%까지도 나타나는 것으로 보고되어 있는데, 이는 정신 지체를 보이는 환자가 선천적으로 요소 회로 질환을 함께 가진 경우가 흔하기 때문이다.²³⁾ 또한 항경련제의 다제 요법도 VHE의 발생을 높이며, 토피라메이트, 페니토인, 페노바비탈, 카바마제핀 등이 특히 위험을 높이는 것으로 알려져 있다.^{8,13,23,25)}

VHE가 발생하였을 경우, 우선적으로 발프로산의 투여를 중지하는 것이 일차적인 치료법이다. 필요시 적절한 수액을 공급하고 고열량/무단백 식이(high caloric/protein-free diet)를 고려하며, 증상이 심할 경우 호흡 보조 기구를 사용할 수 있다.¹⁶⁾ 발프로산이 카르니틴을 고갈시켜 고암모니아혈증을 유발하

로¹⁴⁻¹⁶⁾ 하루에 체중(kg) 당 50~100 mg의 경구 또는 정주 카르니틴 보충요법을 통해 혈중 암모니아 농도를 낮추려는 시도를 해볼 수 있다.²⁶⁾ 그 밖에, 간성 뇌증의 일반적인 치료법을 따라 락툴로스,²⁷⁾ 네오마이신 등²⁸⁾을 사용할 수 있다. 혈중 암모니아 농도 400 μmol/L 이상의 심각한 고암모니아혈증을 동반한 뇌병증에서는 좀 더 적극적인 치료 방법이 필요하며 혈액투석은 혈중 암모니아 농도와 발프로산 농도를 낮추고, 빠르게 의식을 회복할 수 있는 가장 효과적인 치료 방법이다.²⁹⁾

본 증례의 환자는 기저의 대사질환이나 간부전, 정신 지체 등이 없었으나 lithium이나 다른 항정신병약물과 함께 발프로산을 병용 투여한 것이 VHE의 위험 요인으로 작용했을 것으로 보인다.¹⁵⁾ 고용량의 olanzapine은 hepatic enzyme을 상승시키고 지방간염(steatohepatitis)을 초래할 수 있는데, 두 약물 간의 상호작용으로 VHE와 같은 단독 약물로는 드문 부작용의 발생 가능성을 높일 수 있었던 것으로 보인다.^{30,31)} 의식 저하는 없었으나 야간에 지남력이 상실되었고, 부적절하고 혼란된 대화 양상이 보이며 주간에는 이를 기억하지 못하는 양상이 관찰되었다. 발프로산 중단 이틀 후에는 혈중 암모니아 농도가 54 μg/dL로 감소되는 것을 관찰하여 정상 범위를 회복한 것으로 판단하였다. 그러나 일반적인 혈중 암모니아의 농도가 0~50 μg/dL임을 고려하였을 때에는¹⁰⁾ 다소간 높은 수치이므로 무증상의 VHE 상태가 유지되었던 것으로도 추측할 수 있겠다.

본 증례에서 고려할 수 있는 뇌병증의 다른 원인으로는 우선 항정신병약물에 의한 섬망이 있다. Olanzapine의 경우 주로 섬망의 치료에 사용되며 일부 섬망 사례는 주로 고령 환자의 경우에 국한되어 있고,^{32,33)} 본 증례에서 olanzapine 등가의 aripiprazole을 사용한 기간에는 섬망이 관찰되지 않았다. 두 번째로 lithium에 의한 독성을 고려할 수 있다. 그러나 lithium 독성은 일반적으로 혈중 lithium 농도와 관련이 있고, 본 증례에서도 치료 중기에 혈중 lithium 농도가 증가함에 따라 손떨림, 구음 장애가 동반되어 lithium을 감량한 후 상기 부작용이 소실되는 것을 확인하였다. 마지막으로 입원 중기에 과다 활동, 진정 작용과 관련한 낙상으로 두 차례의 두부 충격이 있었으나 당시 시행한 두부 CT에서 이상 소견이 관찰되지 않았으며, 추후 반복적으로 시행한 신경학적 검사나 글라스고우 혼수척도(Glasgow Coma Scale)에서 정상 소견을 확인하여 기질적 손상에 의한 뇌병증의 가능성은 낮을 것으로 생각된다.

요 약

양극성 장애의 급성 조증 삽화를 치료하기 위해 발프로산을 투여한 후 일시적인 섬망 양상이 관찰된 34세 여자 환자의 증

례를 보고하였다. 환자는 내·외과적 기왕력이 없었으며 이전 입원시에는 비슷한 증상을 보이지 않았다. 환자는 발프로산을 추가한지 20일 후부터 섬망 양상을 보였으나 발프로산과 lithium의 혈중 농도는 치료 범위 내에 있었으며, 간부전의 가능성을 시사하는 혈액학적 소견은 관찰되지 않았다. 증상이 발생한 이후 혈중 암모니아 농도가 상승한 것을 관찰하였으며, VHE 인상 하에 발프로산 투여를 중단하였다. 본 증례에서는 발프로산의 투여 중단만으로 혈중 암모니아 농도가 정상 범위로 회복되었고, 섬망 양상이 호전되었으나 필요에 따라서는 카르니틴 치료나 락툴로스의 사용을 병행할 수 있을 것이다.

정신과 영역에서 발프로산의 사용은 흔하나 VHE에 대한 증례 보고는 많지 않다. 이는 VHE의 증상이 정신과 질환의 증상과 쉽게 혼동되는 것에서 기인한다. 따라서 발프로산을 처방하는 치료자들은 정신 증상의 변화가 있을 경우 고암모니아혈증의 가능성에 대해서도 유의해야 한다. 이전의 연구들에 따르면 기초 암모니아 농도, 기저 효소의 결핍, 식이 상태 등이 VHE의 발생과 관련이 있다.¹⁵⁾ 또한 발프로산과 함께 다른 항정신병약물을 병합하여 사용하였을 때 VHE와 같은 드문 부작용의 가능성을 높일 수 있으므로^{30,31)} 발프로산을 사용하는 환자에서는 입원 초기 및 치료 유지기간 중 주기적으로 혈중 암모니아 농도 검사를 시행하고, 다른 약물들을 병합하여 사용하는 것에 대한 주의를 기울이는 것이 추천된다.

중심 단어: 발프로산 · 고암모니아혈증성 뇌병증 · 양극성 정동장애.

REFERENCES

1. Benjamin JS, Virginia AS. *Synopsis of psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer: Lippincott Wiliam & Wilkins;2007. p.1113-1116.*
2. McNamara JO. *Pharmacology of the epilepsies. In Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill;2011. p.583-609.*
3. Dealberto MJ, Sarazin FF. *Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy without cognitive sequelae: a case report in the psychiatric setting. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2008;20:369-371.*
4. Dreifuss FE, Langer DH. *Side effects of valproate. Am J Med 1988;84:34-41.*
5. Connacher AA, Macnab MS, Moody JP, Jung RT. *Fatality due to massive overdose of sodium valproate. Scott Med J 1987;32:85-86.*
6. Andersen GO, Ritland S. *Life threatening intoxication with sodium valproate. J Toxicol Clin Toxicol 1995;33:279-284.*
7. Thabet H, Brahmi N, Amamou M, Ben Salah N, Hédhili A. *Hyperlactatemia and hyperammonemia as secondary effects of valproic acid poisoning. Am J Emerg Med 2000;18:508.*
8. Hamer HM, Knake S, Schomburg U, Rosenow F. *Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. Neurology 2000;54:230-232.*
9. Settle EC Jr. *Valproic acid-associated encephalopathy with coma. Am J Psychiatry 1995;152:1236-1237.*

10. Ji YJ, Kim SH, Choi JH. *A Case of Valproate-Induced Hyperammonemic Encephalopathy. J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:784-788.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;2013. p.123-132.*
12. Anthony SF, Braunwald E, Dennis LK, Stephen LH, Dan LL, Jameson JL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition (Harrison's Principles of Internal Medicine). McGraw-Hill Professional;2008. p.1924.*
13. Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. *Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. Acta Neurol Scand* 2006;114:1-7.
14. Carr RB, Shrewsbury K. *Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. Am J Psychiatry* 2007;164:1020-1027.
15. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. *Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. Metab Brain Dis* 2002;17:367-373.
16. McCall M, Bourgeois JA. *Valproic acid-induced hyperammonemia: a case report. J Clin Psychopharmacol* 2004;24:521-526.
17. Ahn SH, Choi JH, Kim D, Han SI, Lee SW. *Prospective Study on the Prevalence and Risk Factor of Valproate-Induced Asymptomatic Hyperammonemia. J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2013;19:146-153.
18. Elhamri M, Ferrier B, Martin M, Baverel G. *Effect of valproate, sodium 2-propyl-4-pentenoate and sodium 2-propyl-2-pentenoate on renal substrate uptake and ammoniogenesis in the rat. J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:89-96.
19. Stewart JT. *A case of hyperammonemic encephalopathy after 11 years of valproate therapy. J Clin Psychopharmacol* 2008;28:361-362.
20. Dealberto MJ. *Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: review of 14 cases in the psychiatric setting. Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:330-337.
21. Raja M, Azzoni A. *Valproate-induced hyperammonemia. J Clin Psychopharmacol* 2002;22:631-633.
22. Duarte J, Macias S, Coria F, Fernandez E, Claveria LE. *Valproate-induced coma: case report and literature review. Ann Pharmacother* 1993;27:582-583.
23. Rousseau MC, Montana M, Villano P, Catala A, Blaya J, Valkov M, et al. *Valproic acid-induced encephalopathy in very long course treated patients. Brain Inj* 2009;23:981-984.
24. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. *Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. J Pediatr* 1982;101:782-785.
25. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. *Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:290-298.
26. LoVecchio F, Shriki J, Samaddar R. *L-carnitine was safely administered in the setting of valproate toxicity. Am J Emerg Med* 2005;23:321-322.
27. Prakash R, Mullen KD. *Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515-525.
28. Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. *Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. Drugs* 2010;70:1131-1148.
29. Eyer F, Felgenhauer N, Gempel K, Steimer W, Gerbitz KD, Zilker T. *Acute valproate poisoning: pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism, and changes during therapy. J Clin Psychopharmacol* 2005;25:376-380.
30. Gonzalez-Heydrich J, Raches D, Wilens TE, Leichtner A, Mezzacappa E. *Retrospective study of hepatic enzyme elevations in children treated with olanzapine, divalproex, and their combination. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1227-1233.
31. Vella T, Mifsud J. *Interactions between valproic acid and quetiapine/olanzapine in the treatment of bipolar disorder and the role of therapeutic drug monitoring. J Pharm Pharmacol* 2014;66:747-759.
32. Burns MJ. *The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:1-14.
33. Lim CJ, Trevino C, Tampi RR. *Can olanzapine cause delirium in the elderly? Ann Pharmacother* 2006;40:135-138.