원 저

대한신경과학회지 19(2):139~142, 2001 ISSN 1225-7044

Oxcarbazepine과 연관된 저나트륨혈증: Cross-Sectional Study

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경과학교실

이상암 이순금 강중구

Hyponatremia Associated with Oxcarbazepine: Cross-Sectional Study

Sang-Ahm Lee, M.D., Soon Keum Lee, M.D., Joong Koo Kang, M.D.

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

Background : Renewed attention was focused on hyponatremia when oxcarbazepine (OXC) was introduced. Although OXC-induced hyponatremia is usually asymptomatic, it can lead to serious complications. We estimated the frequency of hyponatremia in patients treated with OXC and investigated its risk factor in the Korean population. **Methods** : A cross-sectional study was carried out in 59 patients receiving OXC and 71 patients receiving carbamazepine (CBZ). Hyponatremia was defined as serum sodium levels less than 135 mEq/L. Data from our patients were examined to ascertain the characteristics of OXC-induced hyponatremia. **Results** : In the Korean population, the frequency of OXC-induced hyponatremia was 15% (9 out of 59) including 2 symptomatic patients compared to 7% (5 out of 71) without symptomatic cases in CBZ treated patients. The mean serum sodium level in OXC-treated patients was significantly lower than that in CBZ-treated patients. Sex was significantly related to serum sodium levels in both OXC- and CBZ-treated patients. OXC-induced hyponatremia was more frequently observed in females. Age, dosage, and polytherapy were probably not predisposing risk factors in both OXC- and CBZ-induced hyponatremia. **Conclusions** : In the Korean population, the prevalence of both OXC- and CBZ-induced hyponatremia seems to be lower than those in other countries. However, the symptomatic cases of OXC-induced hyponatremia are not rare compared to those in foreign countries. We therefore, strongly encourage the monitoring of sodium levels during OXC therapy especially in female patients.

J Korean Neurol Assoc 19(2):139~142, 2001

Key Words : Oxcarbazepine, Carbamazepine, Hyponatremia

서 론

Oxcarbazepine(OXC, Trileptal®)은 carbamazepine(CBZ, Tegretol-CR®)과 화학적으로 구조가 유사한 새로운 항경련제이다.[1] OXC은 간질발작의 조절 효과가 CBZ과 비슷하면서 피부발진 등을 포함한 부작용은 상대적으로 적은 장점이 있어서[2,3] 국외는 물론 국내에서도 점차 OXC의 사용이 늘고 있는 추세이다. 그러나 두 약물 모두의 부작용으로 알려진 저나트륨혈증(hyponatremia)은 CBZ에 비해 OXC 사용 때 오히려 더 그 발생빈도가 높은 것으로 보고되고 있다.[4,5] 국외의 보고에 의하면, 저나트륨혈증의 발생빈도는 CBZ 복용 때 4.8~40%인 반면 OXC 복용 때는 23~73.3%로 보고되고 있다.[6] 그러나 아직 CBZ에 비해 OXC에 관한 연구가 현저하게 적어서 OXC의 항이뇨(antidiuretic) 효과가 CBZ에 비해 더 강력하다는 결론을 내리지 못하고 있다.[6] 두 약물에 의한 저나트륨혈증은 대부분 임상 증상을 동반하지 않기 때문에 임상에서 쉽게 간과될 수 있다. 그러나 소수의 환자에서는 비가역적인 뇌손상, 혼수, 간질발작의 악화 등의 심각한 임상증상을 동반하기 때문에 주의해야 한다.[7,8] 최근에 저자 등은 OXC을 복용 중인 한 환자에서 무력감, 두통, 오심 및 구토 등으로 발현한 증상성 저나트륨혈증(Na 121 mEq/L)을 경험하게 되어 OXC에 의한 저나트륨혈증에 관심을 갖게 되었는데, 국내에는 아직 이에 대한 연구 보고가 없어서 한국인에서의 발생빈도를 알 수 없는 상황이다. 따라서 저자 등은 한국인

Manuscript received December 16, 2000.
Accepted in final form February 2, 2001.
* Address for correspondence
Sang-Ahm Lee, M.D.
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine
Pungnap-dong 388-1, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea
Tel : +82-2-2224-3445 Fax : +82-2-474-4691
E-mail : salee@www.amc.seoul.kr

에서의 OXC에 의한 저나트륨혈증에 관해 CBZ과 비교한 cross-sectional study 결과를 보고하고자 한다.

대상과 방법

1999년 10월부터 2000년 4월까지 본원 외래를 방문한 간질환자 중 다음과 같은 기준 및 방법으로 대상환자를 선택하였다. 1) OXC를 복용하고 있는 환자를 OXC 단독 요법 환자군과 OXC 복합 요법 환자군으로 나누어 각 군당 약 30명 정도의 환자를 대상으로 하였고, 2) 본원에서 최소 6개월 간 약물치료를 받으면서 순응도(compliance)가 높은 환자, 3) 최소 2개월 간 동일 약물, 동일 용량으로 치료 받고 있는 환자를 대상으로 하였다. 내외과적 만성질환이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 대조군은 CBZ를 복용하고 있는 환자로 하였으며 그 선택기준은 대상군과 동일하게 적용하였다. 혈중 CBZ 농도가 4 mg/L 미만인 환자는 제외하였다. 대상군은 총 59명으로 여자 21명, 남자 38명이었다. 평균 나이는 35.6세(15~65세)였다. OXC 단독 요법 환자군 31명, OXC 복합 요법 환자군 28명(OXC+valproic acid 18명, OXC+topiramate 3명, OXC+valproic acid+topiramate 3명, 기타 4명)이었다. 대조군은 총 71명으로 여자 21명, 남자 50명이었다. 평균 나이는 32.9세(15~75세)였다. CBZ 단독 요법 환자군 33명, CBZ 복합 요법 환자군 38명(CBZ+valproic acid 14명, CBZ+valproic acid+phenytoin 4명, CBZ+valproic acid+lamotrigine or vigabatrin or topiramate 각각 3명씩, CBZ+vigabatrin or topiramate 각각 3명씩, 기타 5명)이었다. 대상군과 대조군 사이의 성별 및 연령의 통계적 차이는 없었다.

모든 환자에서 혈청 소듐을 측정하였고, 대조군에서는 CBZ 약물농도를 함께 측정하였다. 혈액채취 시간은 통제되지 않았다. 저나트륨혈증은 혈청 소듐이 135 mEq/L 미만으로 정의하였다. 측정된 자료는 1) 대상군과 대조군간의 평균 혈중 소듐 값의 차이가 있는지, 2) 대상군 및 대조군에서 저나트륨혈증의 빈도는 어느 정도인지, 3) 단독요법과 복합요법 간의 평균 혈중 소듐 값의 차이가 있는지, 4) 성별, 나이 및 약물용량이 평균 혈중 소듐 값이나 저나트륨혈증의 빈도에 영향을 미치는지 등에 관해 분석되었다. 연령은 30세를 기준으로 나누었으며, 약물 용량은 OXC의 경우 900 mg/day, CBZ의 경우 600 mg/day를 기준으로 분류하였다. 통계는 SPSS for Windows(릴리이즈 7.5.2K)를 사용하여 독립 T-검정, Pearson 상관분석, 연속성 보정 카이제곱 검정(Pearson's chi-square test with Yate's correction) 및 Fisher 직접 확률계산법(Fisher's exact test) 등으로 분석하였다.

결 과

OXC 또는 CBZ을 복용 중인 대상군 및 대조군의 혈청 소듐 값은 각각 평균 136.9 mEq/L 및139.0 mEq/L로 대상군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 혈청 소듐 값이 감소되어 있었다(p=0.001, Table 1). 각 대상군 및 대조군 내에서 약물의 단독요법 및 복합요법에 따른 혈청 소듐 값의 차이는 없었다. 단독요법 환자군에서의 대상군 및 대조군의 혈청 소듐 값은 각각 평균 136.6 mEq/L, 139.4 mEq/L로 의미 있는 차이를 보였으나(p=0.000), 복합 요법 환자군에서의 대상군 및 대조군의 혈청 소듐 값은 서로간에 유의한 차이가 없었다(p=0.15).

저나트륨혈증은 OXC을 복용 중인 환자 59명 중 9명(15.3%)에서 관찰되었는데, 이중 7명이 단독요법, 2명이 복합요법 환자였다(Table 1). 임상증상을 동반한 환자가 2명이었는데 모두 여자였고, 혈청 소듐 값은 각각 120 mEq/L, 121 mEq/L이었다. 두 환자는 OXC 투약 4~5개월 후 용량 1200 mg/day 복용 중 무기력감, 심한 두통, 간질발작의 악화로 응급실을 내원하게 되었다. 반면 CBZ을 복용 중인 환자 71명 중에서는 5명(7%)에서 저나트륨혈증이 관찰되었으며, 이중 1명이 단독요법, 4명이 복합요법 환자였다. 임상증상을 동반한 환자는 없었다.

OXC을 복용 중인 환자 59명에서 남녀의 혈청 소듐 값은 각각 평균 137.8 mEq/L, 135.3 mEq/L로 여자에서 통계적으로 유의하게 떨어져 있었다(p=0.012). 동일 환자군에서 저나트륨혈증의 빈도는 남자 7.9%(38명 중 3명), 여자 28.6%(21명 중 6명)로 여자에서 약 3배 이상 증가되어 있었으며, 통계학적으로는 p 값이 0.057로 유의한 수준은 아니었으나 저나트륨혈증과 성별 간의 강한 연관성을 보여주었다(Table 2). 나이 및 약물 복용 용량은 평균 혈청 소듐 값이나 저나트륨혈증의 빈도와 연관성이 없었다. CBZ를 복용 중인 대조군에서도 남녀의 혈청 소듐 값은 각각 평균 139.5 mEq/L, 137.8 mEq/L로 여자에서 통계적으로 유의하게 떨어져 있었다(p=0.022). 저나트륨혈증의 빈도는 남자 6%(50명 중 3명), 여자 9.5%(21명 중 2명)로 서로 차이가 없었다. 나이, 혈중 약물 농도, 복용 용량 등은 평균 혈청 소듐 값과 연관성이 없었다.

고 찰

OXC 또는 CBZ에 의한 저나트륨혈증의 발생 기전에 대해서는 아직도 확실히 밝혀져 있지 않지만, 두 약물이 화학적 구조가 비슷하기 때문에 그 기전도 유사할 것으로 추정하고 있다. 현재 제시되고 있는 기전으로는 1) 두 약물이 뇌하수체에서 항이뇨 호르몬(antidiuretic hormone, ADH) 분비를 증가시킨다는 가설,[9] 2) 두 약물이 ADH에 대한 신장의 수용체 세포의 민감도(sensitivity)를 증가시키거나 또는 약물이 직접적으로 신장 세포의 수용체에 작용한다는 가설,[10] 3) 두 약물이 혈청 vasopressinase 활성도를 억제하여 vasopressin의 반감기를 증가시킴으로써 ADH의 분해가 억제된다는 가설,[6] 4) 두 약물이 시상하부의 삼투성 수용체(osmoreceptor)의 민감도를 변화시킨다는 가설[11] 등이다.

OXC에 의한 저나트륨혈증의 발생 빈도는 연구자에 따라 다소 차이를 보인다. Pendlebury 등[5]은 15명 중 12명에서 6 mM 이하의 저나트륨혈증을 관찰하여 기존의 논문 중 가장 높게 그 빈도를 보고하면서 그 중 3명에서 임상적 증상이 있었다고 했다. 반면 Friis 등[12]은 350명의 간질환자

Table 1. Serum sodium levels and the prevalence of hyponatremia in oxcarbazepine (OXC)- and carbamazepine (CBZ)-treated patients

	OXC group			CBZ group		
	monotherapy (n=31)	polytherapy (n=28)	total (n=59)	monotherapy (n=33)	polytherapy (n=38)	total (n=71)
serum sodium (mean±SD mEq/L)	136.6±2.9†	137.3±4.4‡	136.9±3.7*	139.4±2.8†	138.7±3.0‡	139.0±4.7*
all cases of hyponatremia	7 (22.6%)	2 (7.1%)	9 (15.3%)§	1 (3.0%)	4 (10.5%)	5 (7.0%)§
symptomatic hyponatremia	1 (3.2%)	1 (3.6%)	2 (3.4%)	0	0	0

* p=0.001
† p=0.000
‡ p=0.15
§ p=0.223

Table 2. Sexual differences in serum sodium levels and the prevalence of hyponatremia in oxcarbazepine (OXC)- and carbamazepine (CBZ)-treated patients

	OXC group		CBZ group	
	female (n=21)	male (n=38)	female (n=21)	male (n=50)
serum sodium (mean±SD mEq/L)	135.3±4.5*	137.8±2.9*	137.8±2.8†	139.5±2.9†
all cases of hyponatremia	6 (28.6%)‡	3 (7.9%)‡	2 (9.5%)	3 (6.0%)
symptomatic hyponatremia	2 (9.5%)	0	0	0

* p=0.012
† p=0.022
‡ p=0.057

중 23%에서 저나트륨혈증을 관찰하고 이중 4명에서 약물을 중단했다고 했고, Nielsen 등[4]은 41명 중 21명(51.2%)에서 135 mEq/L 미만의 저나트륨혈증이 있었으나 증상성 증례는 없었다고 했다. 본 연구에서는 OXC을 복용한 59명 중 9명(15.3%)에서 저나트륨혈증이 관찰되었으며 이중 2명에서 임상적 증상이 있었다. 본 연구 결과를 외국의 보고와 비교해서 보면, 저나트륨혈증의 발생 빈도는 낮으나 증상성 증례는 상대적으로 높은 경향이 있다는 것을 알 수 있다. 이와 같은 결과가 인종간의 차이를 반영하는 것인지는 국내의 비교할 자료가 없기 때문에 현재로서는 판단할 수 없지만 가능성이 있다고 생각된다. OXC에 비해 CBZ에 의한 저나트륨혈증의 발생 빈도는 다소 낮게 보고되고 있다. 간질 환자를 대상으로 한 연구에서 보면, 135 mEq/L 미만의 저나트륨혈증 발생 빈도는 Kalff 등[13]이 573명 중 4.8%로 가장 낮게 보고한 반면, Henry 등[14]은 전향적 연구를 통해 16명 중 31.3%로 가장 높게 보고하였다. 두 연구 모두에서 임상 증상을 동반한 환자는 없었다. 본 연구에서는 7%로 기존의 연구 결과에 비해 낮은 편이었다.

두 약물간에 항이뇨 효과가 서로 다른 것은 두 약물의 대사 과정이 서로 다르기 때문으로 설명되고 있다. Tomson 등[15]은 CBZ의 활성 대사물질인 CBZ-epoxide로 CBZ을 완전 대치한 후 혈청 소듐이 정상으로 회복되었으며, CBZ를 재투여 하였을 때 저나트륨혈증이 재발하는 것을 관찰하였다. 또한 그들은 CBZ, CBZ-epoxide, OXC의 항이뇨 효과를 서로 비교하였는데, CBZ-epoxide에서 혈청 소듐 값이 가장 높았고 OXC에서 가장 낮았다고 보고하였다. 한편 Pendlebury 등[5]은 비슷한 정도의 항경련 효과를 보기 위해 CBZ에 비해 OXC의 투여량이 1.5배 많기 때문에 증가된 분자(molecule)에 의해 항이뇨 효과가 높은 것으로 추정하기도 했다.

저나트륨혈증의 위험인자로는 일반적으로 많은 연령, 높은 약물 용량 및 혈중 농도, 복합 요법 등이 알려져 있다.[6] 이러한 연관성은 CBZ 복용 환자에서 연구되었으며, OXC에서는 연구가 매우 빈약한 상태이다. OXC에 의한 저나트륨혈증 연구를 보면, Nielsen 등[4]은 30 mg/kg/day 이상의 용량을 복용하는 환자에서 의미 있게 발생 빈도가 높았으며, 또한 통계적 유의성은 없었으나 나이 많은 환자에서 그 빈도가 증가되는 경향이 있었다고 하였다. Pendlebury 등[5]은 복용 용량과 저나트륨혈증간에 유의한 연관성이 있었다고 보고했다. 본 연구에서는 성별이 가능성 있는 위험인자로 생각되는 반면 연령과 복용 용량은 혈중 소듐 값이나 저나트륨혈증과 연관성이 없었다. 본 연구결과를 보면, OXC을 복용중인 여자 환자에서 평균 혈청 소듐 값이 남자에 비해 통계적으로 유의하게 낮았고, 저나트륨혈증의 빈도도 여자에서 28.6%로 남자에서의 7.9%에 비해 약 3배 이상 증가되어 있었으며 이는 통계적으로 거의 유의한 수준(p=0.057)이었다. 또한 증상성 저나트륨혈증을 보인 2명은 모두 여자였다. 이와 같은 본 연구결과는 성별과 OXC의 항이뇨 효과와의 강한 연관성을 암시하고 있다. 몇몇 동물실험 결과, 암컷 쥐가 수컷 쥐에 비해 만성 저나트륨혈증 상태에서 대사성 뇌증 발생률 및 사망률이 높다고 보고되고 있다.[16,17] 특히 Kozniewska 등[18]의 동물실험 결과를 보면,

vasopressin 유도성 저나트륨혈증 상태에서 암컷 쥐가 수컷 쥐에 비해 뇌혈류 및 뇌산소소모량이 의미 있게 감소하였고, 수컷 쥐에 estrogen을 전처치한 후 저나트륨혈증을 유도하면 뇌혈류 및 뇌산소소모량이 암컷 쥐와 차이가 없어지는 것을 관찰하였다. 이와 같이 여성 호르몬이 저나트륨혈증에 의한 대사성 뇌증을 촉진한다는 것은 점차 분명해지고 있으나 여성 호르몬이 혈청 소듐 값 자체를 떨어뜨릴 수 있는지는 알려져 있지 않다. Van Parys와 Meinardi[19]는 OXC에 의한 피부발진 및 알레르기가 여성에서 호발한다고 보고한 바 있다.

본 연구에서는 CBZ에 의한 저나트륨혈증의 빈도가 낮아서 위험인자를 분석할 수가 없었고, 단지 혈중 소듐 값과 연령, 성별, 복용 용량, 혈중 약물 농도, 복합 요법 등과 연관성을 조사하였다. OXC과 같이 여자 환자에서 혈중 소듐 값이 떨어져 있는 것 이외에는 의미 있는 위험인자를 찾을 수 없었다. 복합 요법이 저나트륨혈증의 위험인자로 작용하는지의 여부는 아직 불분명하다. 이것은 보고자 마다 결과가 다르기 때문이다.[13,20,21] 본 연구에서는 CBZ에 의한 저나트륨혈증 빈도는 복합 요법 환자에서 10.5%로 단독 요법 환자의 3%에 비해 높았으나, 반면 OXC에 의한 저나트륨혈증 빈도는 복합 요법 환자에서 7.1%로 단독 요법 환자의 22.5%에 비해 오히려 낮았다. 그러나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. 약물의 용량은 일반적으로 저나트륨혈증의 위험인자로 인정되고 있다.[6] 본 연구에서는 환자의 체중을 감안하지 않았고, OXC의 대사물질인 10, 11-dihydro-10-hydroxy-*5H*-dibenzo(*b, f*)azepine-5-carboxamide(MHD)를 측정하지 않고 단순히 약물 복용량으로 분석하였기 때문에 향후 위험인자에 대한 연구에서는 이 점이 고려되어야 하겠다.

결론적으로 한국인에서의 OXC 및 CBZ에 의한 저나트륨혈증의 발생빈도는 외국의 보고와 비교하여 볼 때 낮은 편이지만, OXC에 의한 증상성 저나트륨혈증은 외국과 차이가 없는 것으로 사료된다. 따라서 OXC를 투약하는 환자, 특히 여자 환자에서는 간헐적으로 혈청 소듐을 측정하여 증상성 저나트륨혈증을 조기 발견 및 예방하는 것이 필요하다.

REFERENCES

1. Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia* 1999;40(suppl 5): 37-46.
2. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3:70-76.
3. Dam M. Practical aspects of oxcarbazepine treatment. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 3):23-25.
4. Nielsen OA, Johannessen AC, Bardrum B. Oxcarbazepine-induced hyponatremia, a cross-sectional study. *Epilepsy Res* 1988;2:269-271.
5. Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ. Hyponatraemia during oxcarbazepine therapy. *Hum Toxicol* 1989;8:337-344.
6. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35:181-188.
7. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *Br Med J* 1992;304:1218-1222.
8. Steinhoff BJ, Stoll KD, Stodieck SR, Paulus W. Hyponatremic coma under oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res* 1992;11:67-70.
9. Kimura T, Matsui K, Sato T, Yoshinaga K. Mechanism of carbamazepine(Tegretol)-induced antidiuresis: evidence for release of antidiuretic hormone and impaired excretion of a water load. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:356-362.
10. Meinders AE, Cejka V, Robertson GL. The antidiuretic action of carbamazepine in man. *Clin Sci Mol Med* 1974; 47:289-299.
11. Stephens WP, Coe JY, Baylis PH. Plasma arginine vasopressin concentrations and antidiuretic action of carbamazepine. *Br Med J* 1978;1:1445-1447.
12. Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic outpatients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993;87:224-227.
13. Kalff R, Houtkooper MA, Meyer JW, Goedhart DM, Augusteijn R, Meinardi H. Carbamazepine and serum sodium levels. *Epilepsia* 1984;25:390-397.
14. Henry DA, Lawson DH, Reavey P, Renfrew S. Hyponatraemia during carbamazepine treatment. *Br Med J* 1977;1: 83-84.
15. Tomson T, Andersson DEH, Bertilsson L. Antidiuretic effects of carbamazepine, carbamazepine-10, 11-epoxide and oxcarbazepine. *Acta Neurol Scand* 1990;82(suppl 133):51-52.
16. Fraser CL, Swanson RA. Female sex hormones inhibit volume regulation in rat brain astrocyte culture. *Am J Physiol* 1994;267:C909-914.
17. Fraser CL, Kucharczyk J, Arieff AI, Rollin C, Sarnacki P, Norman D. Sex differences result in increased morbidity from hyponatremia in female rats. *Am J Physiol* 1989;256: R880-885.
18. Kozniewska E, Roberts TP, Vexler ZS, Oseka M, Kucharczyk J, Arieff AI. Hormonal dependence of the effects of metabolic encephalopathy on cerebral perfusion and oxygen utilization in the rat. *Circ Res* 1995;76:551-558.
19. Van Parys JA. Meinardi H. Survey of 260 epileptic patients treated with oxcarbazepine(Trileptal) on a named-patient basis. *Epilepsy Res* 1994;19:79-85.
20. Perucca E, Garratt A, Hebdige S, Richens A. Water intoxication in epileptic patients receiving carbamazepine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:713-718.
21. Perucca E, Richens A. Reversal by phenytoin of carbamazepine-induced water intoxication: a pharmacokinetic interaction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:540-545.