

중례

혈액관류 요법과 함께 L-카르니틴을 투여한 valproic acid 중독 환자 1례

이화여자대학교 의과대학 응급의학교실

정진희 · 김기범 · 안기옥 · 어은경

A Case of Hemoperfusion and L-Carnitine Management in Valproic Acid Overdose

Jin Hee Jung, M.D., Gi Beom Kim, M.D., Ki Ok Ahn, M.D., Eun Kyung Eo, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Valproic acid (VPA) is used in the management of a variety of conditions including simple and complex absence seizure disorder, bipolar disorder, and migraine prophylaxis. Clinical manifestation of VPA overdose vary in severity from mild confusion and lethargy to severe coma and death. The treatment of VPA toxicity is mainly supportive. There is no specific antidote, nor are there specific guidelines for the management of VPA intoxication. Anecdotal reports describe the efficacy of naloxone and L-carnitine, but the data are insufficient to make strong conclusions. Various techniques of extracorporeal therapy for the management of VPA toxicity have been described, but none has prevailed as standard therapy.

We report a patient with VPA overdose who was successfully treated with hemoperfusion with activated charcoal and L-carnitine. VPA levels of the patient was more than 1,000 µg/ml and was normalized after 3 times hemoperfusion. The patient was injected with L-carnitine by maximum 600 mg/kg/day for 5days without complications.

Key Words: Valproic acid, Hemoperfusion, L-carnitine

서론

Valproic acid(2-propylpentanoic acid; 이하 VPA)는 1978년 도입된 이후 단순 또는 복합성 간질, 양극성 장애, 편두통 등에 다양하게 처방되고 있는 약물이다^{1,2)}. VPA 중독으로 인한 임상양상은 중추신경계의 저하가 가장 흔하며 기면상태부터 혼수, 사망에 이르기까지 다양한 양상으로 나타날 수 있다³⁾. 또한 뇌부종, 저체온, 저혈압, 빈맥, 소화기계 장애, 고암모니아혈증, 간독성 등을 보일 수 있으며 고나트륨혈증, 저칼슘혈증, 대사성 산증, 고삼투성 등

의 전해질 불균형을 보일 수 있다⁴⁾. 최근까지 VPA 중독 치료는 해독제나 치료 지침서 없이 주로 대증적인 방법으로 이루어져왔다. 아직 제한점이 있긴 하지만 L-카르니틴이나 날록손 정맥 투여의 효과에 대해 발표한 보고들이 있으며 체외 순환을 통한 치료법에 대해서도 발표되고 있다⁵⁻⁸⁾.

저자들은 급성 VPA 중독 환자에 있어서 L-카르니틴의 투여와 함께 활성탄을 사용한 혈액관류 요법을 시행하여 치유한 증례를 경험하였기에 이에 대한 보고와 더불어 관련된 문헌들을 고찰하고자 한다.

중례

23세 여자 환자가 자살 목적으로 동생의 간질 치료약인 VPA 총 24 g 가량을 내원 3시간 전에 복용하고 내원 1시

책임저자: 어은경

서울특별시 양천구 목동 911-1

이화여자대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 02) 2650-2645, Fax: 02) 2650-5060

E-mail: liz0803@ewha.ac.kr

간 전 혼수상태로 발견되어 인근병원 경유하여 위세척 시행 후 본원 응급실로 전원되었다. 환자는 과거력 상 정신과 병력은 없었으며 내원 당시 생체 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 112 회/분, 호흡 28회/분, 체온 36.5℃이었다. 신체 검진에서 의식은 혼수상태로 Glasgow Coma Scale 3점이었으며, 동공은 양쪽이 같은 크기였으나 대광반사는 약간 느렸다. 호흡음과 심음은 모두 정상이었고 복부 검진 상 특이소견 보이지 않았다. 내원 즉시 기관내 삽관 시행 후 기계 환기 치료를 시작하였고 비위관 삽입하여 활성탄 50 g을 투여하였다. 혈당 검사 상 19 mg/dl 보여 20% 포도당 100 ml를 정맥 투여하였으나 의식 호전 없었고 날록손 2 mg 씩 2 회 정맥 투여하였으나 의식변화는 보이지 않았다. 심전도는 동성 빈맥 분당 117회로 그 특이소견은 없었고 흉부 방사선 촬영 상 정상 소견이었다. 일반 혈액 검사 상 백혈구 20,300/mm³(Seg 62.7%), 혈색소 14.1 g/dl, 혈소판 282,000/mm³였다. 생화학 검사 상 BUN/Cr 14/1.3 mg/dl, AST/ALT 37/17 U/L, Glucose 15 mg/dl, CK 55 IU/L, 암모니아(ammonia) 129 µg/dl, Osmolarity 316 mOsm/kg, Ca²⁺ 4.3 mg/dl 이었다. 전해질은 Na/K/Cl/T,CO₂ 145/3.4/101/12 mEq/L, 산소 투여 없이 시행한 동맥혈 가스검사 소견은 pH 7.033, PaCO₂ 76.0 mmHg, PaO₂ 78.8 mmHg, ABEE -13.7 mmol/L, HCO₃⁻ 19.2 mmol/L, SpO₂ 88.5% 이었다. 이상의 소견으로 본 환자는 VPA 중독 의심 하에 활성탄 혈액관류 시행을 계획하였다. 내원 한 시간 반 경과 후 혈압이 75/48 mmHg로 감소되어 중심 정맥관 삽입 후 혈압상승제를 사용하였으며 혈압 120/51 mmHg로 회복되었다. 동맥혈

검사 상(FiO₂ 1.0) pH 7.183, PaCO₂ 34.9 mmHg, PaO₂ 546.9 mmHg, ABEE -14.9 mmol/L, HCO₃⁻ 12.6 mmol/L, SpO₂ 99.9% 소견 보여 중탄산나트륨 100 mEq 정맥 투여하였다. 내원 2 시간 후 활성탄 혈액관류 요법을 총 6시간 동안 시행하였다. 내원 9 시간 경과 후 기면 상태로 의식호전 보였으나 동맥혈 검사 상(FiO₂ 0.6) pH 7.271, PaCO₂ 32.0 mmHg, PaO₂ 222.6 mmHg, ABEE -11.3 mmol/L, HCO₃⁻ 14.2 mmol/L, SpO₂ 99.6% 소견 보여 중탄산나트륨으로 다시 교정하였다. 약물 농도 검사에서 내원 당시 혈중 VPA 농도(정상 범위; 50~100 µg/ml)는 1159.4 µg/ml 이었으며 1회 혈액관류 요법 시행 후 628.9 µg/ml로 감소되었고 입원 2 일째에 두 번째 활성탄 혈액관류 요법 시행하였으며 이후 혈중 VPA 농도는 278.1 µg/ml로 감소되었다. 입원 3 일째 혈중 VPA 농도 199.0 µg/ml로 측정되어 다시 3 회째 혈액관류 요법 시행하였으며 이후 혈중 VPA 농도는 39.77 µg/ml로 정상 소견보여 더 이상 혈액관류 요법은 시행하지 않았다(Fig. 1). 입원 2일째 암모니아 317 µg/dl(정상 범위; 0~75 µg/dl)로 상승된 소견 보여 뇌부종을 방지하기 위해 L-카르니틴 60 mg/kg/day을 3 번에 나누어 정맥 투여하였으며 락툴로오스 관장을 3 시간마다 병행하였다. 입원 3 일째 L-카르니틴 용량을 증량하여 600 mg/kg/day을 3 번에 나누어 정맥 투여하였고, 입원 4~5 일째 암모니아 60 µg/dl로 감소되어 L-카르니틴은 300 mg/kg/day로 총 투여량을 감소시켰다. 입원 4 일째 환자는 의식이 명료해졌으며 대사성 산증 및 고암모니아혈증은 교정되었고 5 일째 기관내 삽관 튜브는 발관하였다. 입원 6 일째 정신과에 협진 의뢰한 결과 주요 우울장애로 진단되었으며 환자는 입원 16 일째 전신상태 호전되어 정신과 폐쇄병동으로 전원되었다.

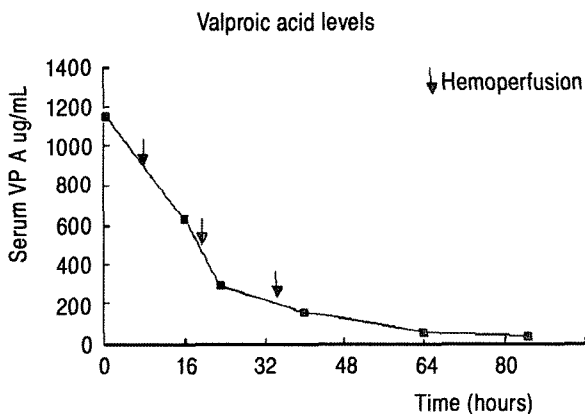


Fig. 1. Valproic acid levels after hemoperfusion with activated charcoal. The serum valproic acid levels decreased from 1159.4 µg/ml to 628.9 µg/ml after first hemoperfusion. After three times hemoperfusion, serum valproic acid level was normalized. Arrows indicate hemoperfusion.

고 찰

현재까지 VPA 중독 환자의 치료는 특별한 해독제가 없어 위세척 및 활성탄 투여를 비롯한 대증치료 위주로 이루어져 왔으며 복용 용량이 많지 않은 경우에는 대부분 좋은 결과를 보여 왔다. 그러나 VPA는 경구 복용 시 흡수가 빠르기 때문에 복용 후 즉시 내원하지 않은 경우 위세척은 효과적이지 않은 것으로 보고 있다⁹⁾. 또한 체외순환을 통한 제거 방법에 대해서는 아직 밝혀진 바가 많지 않은 상태이다.

VPA는 경구투여 후에 빠르게 흡수되며 1~4시간 후 최고농도에 달하게 된다¹⁰⁾. 또한 글루쿠로니산 결합과 메타, 오메가 산화를 통해 간에서 일차 대사되며 대사물은 소변

으로 배출된다¹¹⁾. 일반적으로 치료범위는 혈중 농도 50~100 $\mu\text{g/ml}$ 이다. 체외순환을 통한 VPA 제거가 적절하지 않은 것은 VPA가 혈장 단백질 결합이 많고 수용성이 떨어지기 때문이지만 다른 한편 VPA의 적은 분자량(144 daltons)과 상대적으로 적은 체적 분포는 체외순환을 통한 제거 방법에 더 적절한 조건이기도 하다. 특히 체외 순환을 통한 제거 방법 중 혈액관류는 단백질 결합이 많고 활성탄을 통해 흡착되는 약물을 제거할 수 있다. 치료 농도에서 VPA는 90%가 단백질에 결합되어 체외 순환을 통한 제거가 용이하지 않지만 치료 농도 이상에서는 단백질 결합 정도가 감소하게 되어 치료 농도가 300 $\mu\text{g/ml}$ 이상인 경우에는 단지 35%만이 단백질 결합을 하게 되어 체외 순환을 통한 제거 방법이 고려의 대상이 된다¹²⁾. 최근 혈액 투석이나 혈액 관류 등의 체외 순환을 통한 VPA 제거에 대한 여러 보고들이 있다^{4,7,8,12)}. Roodhooft 등¹³⁾은 1990년 처음으로 혈액투석과 혈액관류를 통한 VPA 제거에 대해 보고하였으며 Tank 와 Palmer⁸⁾은 이러한 두 가지 방법을 통해서 VPA의 반감기를 13 시간에서 1.7 시간으로 줄였다고 보고하였다. Franssen 등¹²⁾은 혈액투석과 활성탄 또는 레진을 사용한 혈액관류를 연속적으로 시행한 경우를 비교하여 혈액관류는 컬럼의 포화 때문에 혈액투석이 더 효과적인 것으로 보고하였다. Graudins와 Aron⁷⁾은 활성탄을 사용한 혈액관류를 통해 성공적으로 VPA 수치를 낮추었다고 보고하였다. 국내의 한 보고에서는 혈중 농도 1400 $\mu\text{g/ml}$ 의 VPA중독 환자에게 연속적으로 혈액관류 1회, 혈액투석 1회를 시행한 후 VPA 농도의 효과적인 감소 및 임상 증상의 호전을 보고하고 혈액관류 및 혈액투석이 치명적인 VPA중독에서 효과적인 치료라고 제시하였다¹⁴⁾. 본 연구에서도 혈액관류에 의한 VPA의 반감기를 정확하게 알 수는 없었으나 처음 혈액관류 요법 이후에 혈중 농도가 1159.4 $\mu\text{g/ml}$ 에서 628.9 $\mu\text{g/ml}$ 로 감소되었으며 환자의 의식상태가 호전되어 VPA의 치명적 중독인 경우 혈액관류가 도움이 되었다고 생각된다. 따라서 체외순환 제거 방법 중 혈액관류는 VPA 제거에 효과적인 방법으로 여겨지며 혈액투석과의 비교는 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

VPA 해독제로서 시도되는 연구로는 날록손과 L-카르니틴이 있다. VPA 급성 중독시 날록손의 투여는 Steiman 등¹⁵⁾에 의해 처음 보고 되었는데 용량은 0.01 mg/kg를 정맥 투여 방법으로 사용하였다. 그의 연구에 의하면 날록손 투여 3 분 후 환자는 의식이 회복되었으며 20 분 후 다시 기면상태로 빠져 두 번째 용량을 투여하였고 이후 처음과 비슷한 반응을 보였다고 한다. 그러나 다른 연구에서는 날록손이 의식을 회복하는데 효과를 보이지 않는다고 보고하

고 있는데 본 연구에서도 날록손을 2회 투여하였으나 의식회복은 없었다¹⁶⁾.

L-카르니틴의 사용은 VPA 중독으로 인한 고암모니아혈증인 경우에 추천되고 있다. 1996년 Pediatric Neurology Advisory Committee Consensus 에서는 VPA의 급성 중독인 경우와 VPA로 인한 고암모니아혈증인 경우에 L-카르니틴 150~500 mg/kg/day부터 총 3 g/day 까지 정맥 투여를 적극 권장하고 있다. L-카르니틴의 투여로 손상된 베타산화를 교정하였다는 증례 보고가 있으며 위의 간세포에 L-카르니틴을 공급하여 고암모니아혈증을 억제할 실험을 보고하고 있다¹⁷⁾. 그러나 아직 정확한 기전은 알려져 있지 않다. VPA 중독환자의 경우 긴 사슬 지방산이 미토콘드리아 벽을 통과하기 위해 필요한 L-카르니틴이 부족하다는 것에 근거하여 valproyl-Co A와 같은 toxic acyl group의 수용체로서 작용할 것으로 추정하고 있다¹⁸⁾. L-카르니틴의 투여로 인한 부작용은 생선냄새가 나는 것 외에 별로 보고된 것이 없으며 적정 용량에 대해서는 결정되지 않은 상태이다. Ishikura 등¹⁷⁾은 초기 100 mg/kg 정맥 투여 후 8 시간 간격으로 250 mg/kg로 4 일간 투여하였으며 부작용은 없었다고 한다. Sztajnkrzyer 등¹⁹⁾은 한명의 환자는 150 mg/kg 투여 후 8 시간 간격으로 500 mg씩 투여하였고 나머지 환자에서는 처음 3,000 mg 경구 투여하였으며 이후 8 시간 간격으로 660 mg씩 경구 투여하였다. 본 연구에서는 정맥 투여로 입원 2 일째 60 mg/kg/day으로 시작하여 다음날 600 mg/kg/day까지 증량하였으며 이후 2 일간 300 mg/kg/day로 투여하였고 특별한 부작용은 보이지 않았다. 본 증례 환자의 경우 내원 당일 측정된 암모니아가 129 $\mu\text{g/dl}$ 에서 입원 2 일째 317 $\mu\text{g/dl}$ 까지 상승하였다가 입원 3 일째부터 정상으로 감소하였고 입원 4 일째부터는 더 이상 고암모니아혈증은 보이지 않고 의식도 회복이 되었다. 그러나 본 연구에서는 L-카르니틴 치료와 락툴로오즈 관장을 함께 병용한 경우이므로 임상적으로 L-카르니틴만의 효과를 설명할 수는 없었다. Sztajnkrzyer¹⁹⁾의 L-카르니틴 투여시의 암모니아 대사에 대한 연구에서 실험군과 대조군간의 암모니아 반감기의 차이가 유의하지는 않았으나 이는 적은 수의 대상군이라는 제한점이 있었다. 최근 한 연구에서 VPA 중독으로 인한 중추신경계 저하시 아직까지 L-카르니틴 투여의 효과에 대한 충분한 근거는 없으나 VPA에 의한 간독성이나 고암모니아혈증을 보이는 경우에 L-카르니틴의 투여가 해로운 부작용을 초래하지 않으면서도 유용한 방법이므로 결과적으로 VPA 중독으로 인한 고위험군 환자에서는 L-카르니틴의 예방적 투여가 유용할 것으로 보고하였다²⁰⁾.

결론적으로 VPA 급성 중독환자의 치료에서 혈중 VPA

농도가 많이 상승되어 있을 경우 치료 방법으로 체외순환 제거 방법 중 활성탄 혈액관류 요법을 통한 VPA 제거는 큰 효과가 있을 것으로 사료된다. 그러나 혈액관류가 필요한 VPA의 혈중 농도에 대한 연구는 더 필요할 것으로 보인다. 또한 아직까지 L-카르니틴에 대한 연구가 부족한 상태이나 고암모니아혈증 및 이로 인한 뇌부종을 방지하기 위해서 특별한 부작용이 없는 L-카르니틴의 투여는 적절한 치료방법이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

- Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev* 2003;9:199-216.
- Doyon S: Anticonvulsants. In: Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N, Howland MA, Hoffman R, Nelson L (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. New York: McGraw-Hill, 2002.
- Swann AC. Major systemic toxicities and side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001;62:16-21.
- Al Aly Z, Yalamanchili P, Gonzalez E. Extracorporeal management of valproic acid toxicity: a case report and review of the literature. *Semin Dial* 2005;18:62-6.
- Montero FJ. Naloxone in the reversal of coma induced by sodium valproate. *Ann Emerg Med* 1999;33:357-8.
- Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982;101:782-5.
- Graudins A, Aaron CK. Delayed peak serum valproic acid in massive divalproex overdose treatment with charcoal hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:335-41.
- Tank JE, Palmer BF. Simultaneous "in series" hemodialysis and hemoperfusion in the management of valproic acid overdose. *Am J Kidney Dis* 1993;22:341-4.
- Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. *American Academy of clinical toxicology; European Association of poisons centres and clinical toxicologists. J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:721-41.
- al-Shareef A, Buss DC, Shetty HG, Ali N, Routledge PA. The effect of repeated-dose activated charcoal on the pharmacokinetics of sodium valproate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:109-11.
- Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:67-83.
- Franssen EJ, van Essen GG, Portman AT, de Jong J, Go G, Stegeman CA et al. Valproic acid toxicokinetics: serial hemodialysis and hemoperfusion. *Ther Drug Monit* 1999;21:289-92.
- Roodhooft AM, Van Dam K, Haentjens D, Verpooten GA, Van Acker KJ. Acute sodium valproate intoxication: occurrence of renal failure and treatment with haemoperfusion-haemodialysis. *Eur J Pediatr* 1990;149:363-4.
- Park JH, Park JS, Park MY, Joo HS, Yang JO, Lee EY et al. A life-threatening case of acute valproic acid overdose treated successfully with serial hemoperfusion and hemodialysis. *Korean J Med* 2004;67:404-8.
- Steiman GS, Woerpel RW, Sherard ES Jr. Treatment of accidental sodium valproate overdose with an opiate antagonist. *Ann Neurol* 1979;6:274.
- Mortensen PB, Hansen HE, Pedersen B, Hartmann-Andersen F, Husted SE. Acute valproate intoxication: biochemical investigations and hemodialysis treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983;21:64-8.
- Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, Ishihara T, Takeyama N, Tanaka T. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996;20:55-8.
- Takeuchi T, Sugimoto T, Nishida N, Kobayashi Y. Protective effect of D,L-carnitine on valproate-induced hyperammonemia and hypoketonemia in primary cultured rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 1988;37:2255-8.
- Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:789-801.
- Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? *Crit Care* 2005;9:431-40.