

Valproic Acid 투여로 인한 약인성 떨림 환자의 한방 치료 치험 1례

장한솔, 하유빈, 정승현
동국대학교 분당한방병원 한방내과

A Case Report of Valproic Acid-Induced Tremor by Korean Traditional Medicine

Hansol Jang, Yu-bin Ha, Seung-hyun Jung
Dept. of Korean Internal Medicine, Dongguk University Budang Korean Medicine Hospital

ABSTRACT

A 56-year-old male patient with a sudden onset of tremor and involuntary movement of right upper and lower extremities, head, and voice was diagnosed as having a drug-induced tremor, with valproic acid being the culprit drug. The patient had undergone admission treatment at an internal Korean medicine department with herbal medicine according to constitutional diagnosis, acupuncture, moxibustion, cupping, and rehabilitation. The change in the severity of tremor was assessed with the Fahn Tolosa Marine scale. After discharge, the patient took herbal medicine for two more months. After 20 days of admission and 2 months of treatment with herbal medicine, the patient's tremor improved. In this case, the patient with valproic acid-induced tremor showed improvement in symptoms after 20 days of hospitalization and further reduction of tremor and improvement of quality of life were confirmed through follow-up for 2 months.

Key words: valproic acid, tremor, medication induced tremor, case report, Korean medicine treatment

1. 서론

Valproic Acid(VPA)는 간질 발작의 치료 및 예방에 사용되는 대표적인 항경련제로 국내에서도 뇌졸중 환자에게 예방적 목적으로 다빈도로 사용되며, 편두통 및 양극성 장애 등의 신경계 질환의

치료에서도 처방되는 약물이다^{1,2}. VPA의 장기간 사용에 따를 수 있는 부작용 중 가장 흔하게 나타나는 신경학적 부작용은 떨림이다³. 연구에 따라 차이가 있으나 VPA 투약중인 환자 중 약 15%에서 떨림 부작용이 보고되며 치료 용량에서도 간대성 근경련 등의 운동이상증의 발현 가능성이 보고된다^{4,5}.

VPA로 유발된 떨림의 양상은 본태성 떨림과 유사하여 주로 자세 시(postural) 및 동작 시(kinetic) 떨림으로 나타나지만, 안정 시 떨림 및 파킨슨증(parkinsonism)의 형태로 발생 역시 가능하다. 또한 종류와 무관하게 떨림, 혹은 이상운동 질환이 있는 경우 이를 더욱 심화시킬 가능성이 높다^{6,7}. 떨

· 투고일: 2021.11.26, 심사일: 2021.12.31, 게재확정일: 2021.12.31
· Corresponding author: Seung-hyun Jung Dept. of Korean Internal Medicine, Dongguk University Budang Korean Medicine Hospital, Seongnam-si, Republic of Korea
TEL: +82-31-710-3727
FAX: +82-31-710-3780
E-mail: omdjeong@naver.com

림의 발현은 갑작스럽게 나타나며, 그 정도는 VPA의 투약 기간과 비례하여 증가될 수 있고, 대부분의 경우 VPA 중단으로 증상의 개선이 나타나거나 개선 속도와 예후는 예측할 수 없는 경우가 많다^{8,9}.

본 증례에서는 VPA의 장기간 복용 후 발생한 것으로 의심되는 떨림 및 불수의적 운동을 나타내는 환자에 대한 치험례를 보고하는 바이며, 동국대학교 분당한방병원 한방내과에서 입원치료를 받은 환자 1명을 대상으로 한 후향적 증례보고로 동국대학교 분당한방병원 생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 거쳤다(IRB Approval No. DUBOH 2021-0012).

II. 증례

1. 환자 정보 및 임상적 발견

202X년 4월 5일 56세 남성이 갑작스러운 의식 소실로 인하여 타 대학병원 응급실로 내원하였다. Brain MRI 상 급성 병변은 발견되지 않았고, histamine H1수용체 길항제 과다복용에 의한 부작용으로 인한 실신으로 진단받았으며 당일 의식 회복 후 시간 후, 현저한 우측 상, 하지 및 머리의 떨림이 나타났다. 이후 증상이 점점 심화되어 202X년 4월 13일 본원 입원 치료 시작 시에는 필기구나 수저를 이용하는 등의 상지의 동작 수행 및 기립유지 및 보행 시도가 불가하였으며, 더불어 우측 상지의 용력 시 불수의적 움직임이 나타났다. 또한, 발화 시 심한 목소리의 떨림 및 일정한 tone 유지가 불가하여 발음이 어눌해졌고 긴 문장을 말하는데 어려움을 겪고 있었다.

환자의 과거력으로는 1998년 발생한 뇌경색으로 인한 left hemiplegia 및 당시 함께 진단된 당뇨, 고혈압, 고지혈증이 있으며, 이와 관련하여 항혈전제 및 항전간제인 VPA를 포함하여 뇌경색 발병 직후 모 대학병원 내과에서 Table 1과 같이 투약 중이었으나 단, 환자 및 보호자 진술 상

1998년 투약 시작 이후 간질 발작이 발생하지는 않은 것으로 파악된다. 해당 환자는 실신 2달 전인 202X년 2월 경부터 입면에 어려움을 겪기 시작하여 동일 내과에서 sleepell tablet(diphenhydramine HCl 25 mg) 및 stilnox tablet(zolpidem tartrate 10 mg)을 처방받았으나 효과를 보지 못하고 대략 3~4주가량 여러 약국에서 임의로 항히스타민제 위주의 수면 유도 약물을 추가로 처방 받아 투약 중이었다. 수면 관련 약물(sleepell tablet, stilnox tablet, aron tablet, danzamin tablet, zolimin tablet)은 4월 5일 실신 이후 해당병원의 지도 하 8일째, 투약 중지 중인 상태로 입원하였다(Table 1).

본 증례에서는 체형기상, 용모사기, 소증과 현증에 근거 少陰人 腎受熱表熱病 鬱狂病 重證으로 진단하였다. 본원 입원과 함께 시행한 망문문질상 사항 및 체질 변증과 관련한 사항은 아래와 같다.

- 1) 수면 : 202X년 04월 05일 이후 평균 총 수면 시간 1시간 가량. 입면 소요 시간 수 시간 및 10~20분 이상 수면 상태 유지 불가. 주간 졸음 표현하나 입면 불가
- 2) 식사 소화 : 1일 3회 1/2 공기 가량 섭취하였으며, 식사 후 하복부 불편감, 간헐적 쓰린 통증 및 장명음 동반. 中腕穴 부위 압통 자각
- 3) 대변 : 202X년 04월 05일 이후 04월 13일 입원 치료 시작 시까지 단 한 차례 좌약을 적용하여 배변. 변의 있으나 대변을 보지 못하였다. 발병 이전에는 무른 편이었다.
- 4) 소변 : 주간 약 3~4회. 야간뇨 3~4회. 야간 잦은 배뇨감에 대한 불편함 호소하나 배뇨량 소량
- 5) 寒熱 및 汗出 : 상, 하지 말단의 자각적 열감 지속되나 汗出 별무
- 6) 口乾/口渴/口苦 : +/+/+
- 7) 설진 : 舌質紅苔白, 厚
- 8) 맥진 : 脈細

- 9) 기타 증상 : 야간에 심화되는 양상, 하지의 소양감 및 해당 부위의 열감이 있었으며 또한 소양감과 열감 해소를 위한 침상의 철제 구조물에 비비거나 상의 하의를 걷으려고 하는 등의 안절부절하지 못하는 증상 및 불안감
- 10) 입원 시 생체징후는 blood pressure 150/90 mmHg, pulse 82회/min, BT 37.1도, BST 374 mg/dl였다.
- 11) 體形氣像 : 상체에 비해 하체가 발달한 체형. 앉아 있는 모습에서 흉부의 늑골 각이 좁고 움크려져 있는 형태이다.
- 12) 容貌詞氣 : 온순해 보이는 인상과 순한 눈매, 얼굴의 턱선 및 하악의 각이 부드럽다.
- 13) 性質才幹 : 발병 전 행동이 유순하고 침착한 면모가 있다고 보호자가 진술하였다.

Table 1. Medication History

Drug name	Substance	Usage
Prescription from Internal Medicine Clinic		
Glimepide Tab. 2 mg [§]	glimepiride 2 mg	bid*
Meforlin Tab. 500 mg [§]	metformin HCl 500 mg	bid
Guardlet Tab. 100 mg [§]	anagliptin 100 mg	bid
Rocotan Tab. 50 mg [§]	losartan potassium 50 mg	qd†
Rosuvat Tab. 10 mg [§]	rosuvastatin calcium 10 mg	qd
Disgren Cap. 300 mg [§]	triflusal 300 mg	qd
Promag Tab. 500 mg [§]	valproic acid 500 mg	qd
Sleepell Tab.¶	diphenhydramine HCl 25 mg	hs‡
Stilnox Tab. 10 mg¶	zolpidem tartrate 10 mg	hs
Prescription from Local Pharmacies		
Aron Tab.¶	doxylamine succinate 25 mg	hs
Danzamin Tab.¶	diphenhydramine HCl 25 mg	hs
Zolimin Tab.¶	diphenhydramine HCl 25 mg plus acetaminophen 500 mg combined	hs

*bid : two times a day, †qd : once a day, ‡hs : at night. §Glimepide tablet, Meforlin tablet, Guardlet tablet, Rocotan tablet, Rosuvat tablet, Disgren tablet and Promag tablet were constantly prescribed from internal medicine clinic since the onset of cerebral infarction at 1998. ¶Sleepell tablet and Stilnox tablet were additionally prescribed from internal medicine clinic since February, 202X due to insomnia. ¶Aron tablet, Danzamin tablet, and Zolimin tablet were not prescribed from internal medicine clinic but were prescribed from multiple pharmacies due to persistent insomnia, thus exposing the patient to excessive antihistaminergic medication.

The patient was taking all of the medications above at the time of admission at 202X.04.13, except Sleepell tablet, Stilnox tablet, Aron tablet, Danzamin tablet, and Zolimin tablet, which were withdrawn after syncope at 202X.04.05.

2. 치료 방법

상기 환자는 202X년 4월 13일부터 202X년 5월 4일까지 입원 치료를 시행하였으며, 한약, 침, 부항 및 뜸 치료를 받았다. 입원과 동시에 본원 양방 재활의학과 의뢰 하, 떨림을 유발한 약물로 VPA를 의심하여 투여를 중단하였다. 입원 치료

기간 동안 환자에 대한 세 차례 평가가 202X년 04월 13일, 202X년 04월 19일, 202X년 05월 04일 및 퇴원 후 환자에 대한 네 차례 평가가 202X년 05월 15일, 202X년 05월 29일, 202X년 06월 12일, 202X년 07월 10일에 이루어졌다. 추적 관찰 중 주 1회 이상 환자 및 보호자와 유선상 통화를

통하여 처방된 한약 복용 여부를 확인하였다. 입원 기간 중, 한약 처방은 202X년 4월 13일 ~ 202X년 5월 4일까지, 蔘 15 g, 黃耆 15 g, 肉豆久 8 g, 甘草 7.5 g, 大棗 7.5 g, 生薑 5 g, 良薑 5 g, 川芎 5 g, 當歸 5 g, 白芍藥 5 g, 白僵蠶 5 g, 小茴香 4 g, 肉桂 4 g, 桂枝 4 g, 枳殼 4 g, 陳皮 2.5 g, 青皮 2.5 g, 白朮 2.5 g, 蒼朮 2.5 g, 砂仁 2.5 g 을 한 첩으로 하여 매일 3첩을 4포로 나누어 1 포당 120 ml를 탕전하여 매 식후 30분 후 및 수면 전에 투여되었다. 퇴원 후 환자는 동일한 처방 총 35첩을 2개월에 걸쳐 추가적으로 복용하였다. 침 치료에 사용한 경혈은 足陽明胃經과 手陽明大腸經의 五輸穴 및 GV20(百會) EX-HN(四神聰) 등이었으며, 0.20×30 mm 굵기의 스테인리스 스틸 호침((주)동방침 제작, 일회용 호침)을 사용하여 1일 2회, 20분 동안 유치하였다. 부항 치료는 환자의 요배부 足太陽膀胱經을 따라 5~10분 동안 유관법으로 1일 1회 적용하였다(1호, 대견 부항, 대견 양행). 뜸 치료는 CV12(中脘) 및 CV4(關元)에 1일 1회 30분 동안 간접에 주구(해님온구기, 쑥뜸)를 이용하여 적용하였다. 또한 본원 재활의학과에 의뢰하여 매트 및 이동 치료와 언어치료를 주 3일, 30분씩 진행하였다.

3. 중재에 대한 치료 평가방법

Fahn Tolosa Marin rating(FTM) scale을 이용하여 떨림에 대한 치료 경과를 평가하였다. FTM scale은 본태성 떨림(essential tremor)의 정도를 측정하기 위한 척도이다. 해당 척도의 part A에서는 해부학적 위치(본 증례의 경우 머리, 우측 상지, 우측 하지)에 대한 자세 시 및 운동 시 떨림 진폭의 정도를 평가하며, part B에서는 쓰기(handwriting), 그림 그리기(drawing), 액체 붓기(pouring water)로 상지의 동작 시 떨림을 평가한다. 그리고 part C에서는 말하기(speaking), 식사 시 수저사용(feeding, bringing liquids to mouth)에 대한 떨림 및 위생 유지, 옷 입기 등

의 기능 장애 들을 추가로 평가할 수 있다^{10,11}. 본 증례에서는 part A, part B와 part C 중 speaking, feeding, bringing liquids to mouth 문항에 대한 평가를 하였다. FTM scale의 자세한 채점기준은 appendix에 별첨하였다. 수면의 질은 총 수면 시간, 수면 잠복기, 수면 중 각성 횟수의 세 가지 범주로 평가되었다. 소양감, 口乾/口渴, 복부불편감은 입원 첫날의 점수를 10으로 가정하여 주관적 증상 호전도를 Global Assessment Rating (G/A)로 평가하였다.

4. 입원 치료 경과

Fig. 1은 202X년 04월 13일 입원 후부터 202X년 07월 10일까지 치료 과정을 요약한 timeline으로, FTM scale의 세부 점수 변화는 Fig. 1에 표기하였다(Fig. 1).

1) 떨림

- (1) 4월 13일(입원 시) : 우측 상지 및 하지의 자세 시 및 동작 시의 떨림 및 머리의 떨림이 매우 극심하였다. 또한 그림 그리기, 물 따르기, 음식 섭취 및 손가락 및 컵을 이용하여 액체류 섭취 등의 세밀함을 요구하는 움직임 시 현저한 떨림으로 인하여 수행에 어려움을 겪었으며, 일상생활에서 간병인의 도움이 요구되었다. 또한 발화 시 목소리의 높낮이 변화를 동반한 떨림이 매우 심하여 일부 단어를 알아듣기 힘들 정도였다.
- (2) 4월 19일 : 자세 시 머리의 떨림은 대폭 감소하였고, 체간의 자세 유지 능력도 향상되어 좌위 유지가 가능하였다. 구음 시 떨림에 대해서는 환자 및 평가자 동일하게 50%가량의 호전도를 보였다고 판단하였다. 그러나 우측 상, 하지의 떨림의 경우 현저하게 유지되었으며 여전히 식사 시 간병인의 보조가 필요하였고 기립 상태 유지 및 보행 시도가 불가능하였다.

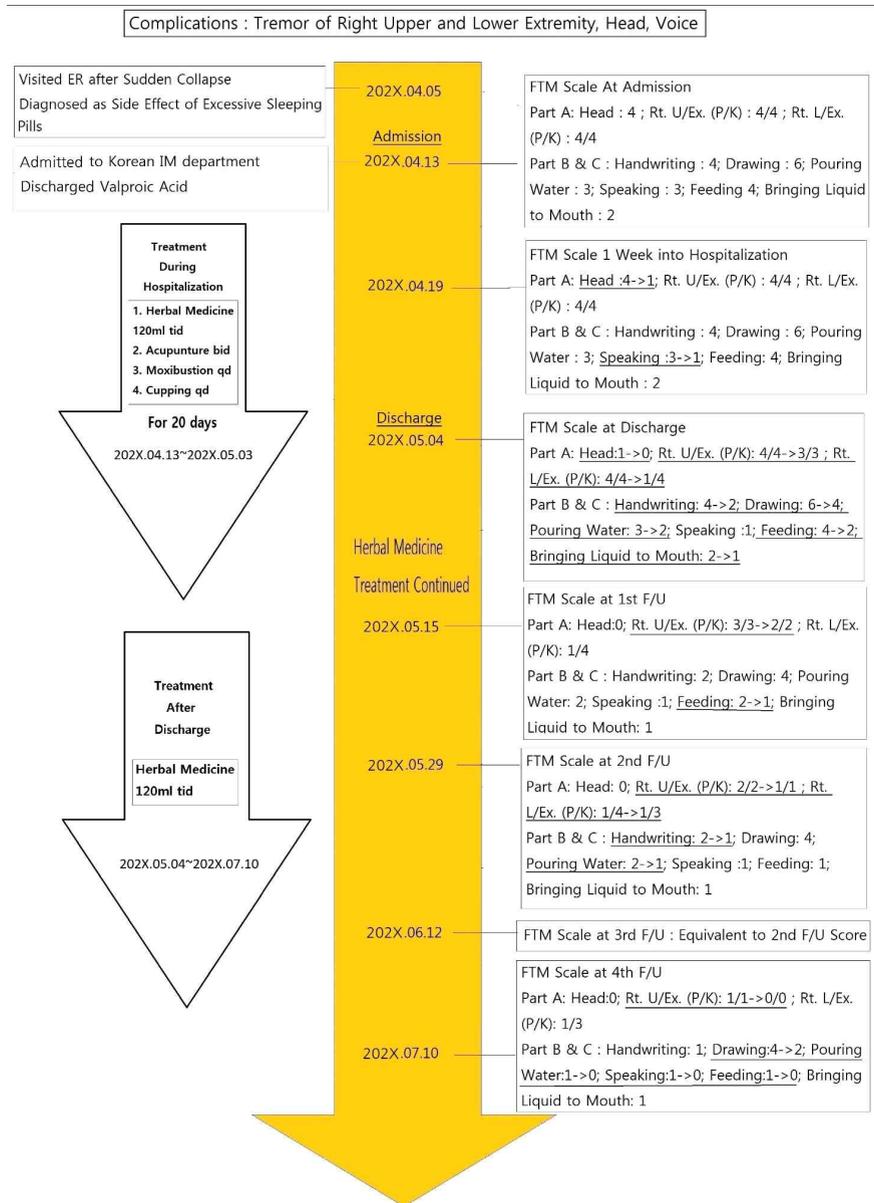


Fig. 1. Timeline of treatments and outcomes according to Fahn Tolosa Marin scale.

ER : emergency department, IM : internal medicine clinic, FTM : Fahn Tolosa Marin scale, Rt. : right, U/Ex. : upper extremity, L/Ex. : lower extremity, P : postural, K : kinetic, tid : three times a day, bid : two times a day, qd : once a day, F/U : follow up

During 20 days of hospitalization, the patient received herbal medicine with acupuncture, moxibustion, and cupping therapy. After discharge, the patient maintained taking the same herbal medicine prescription for 2 more months. Score changes of Fahn Tolosa Marin scale were checked at admission, a week after hospitalization and at discharge. Follow-ups were done four more times at 202X.05.15, 202X.05.29, 202X.06.12, 202X.07.10.

- (3) 5월 4일(퇴원 시) : 퇴원 시에는 우측 상지의 자세 시 및 동작 시 떨림 점수는 입원 시 대비 4에서 3점으로 감소하였는데, 실제로 입원 시 떨림이 매우 극심하였기 때문에 환자 진술 상 70%가량의 주관적 호전도를 나타냈다. FTM scale의 part B와 C 항목에서도 떨림의 감소와 함께 과제수행 능력의 향상이 나타났다. 예를 들어, 자력으로 물 따르기, 숟가락을 이용하여 국 떠먹기 등의 동작이 가능해져 보조 없이 식사를 마칠 수 있게 되었고, 필기구를 쥐고 글씨를 쓰거나 선을 긋는 등의 동작에서도 떨림의 호전을 보였다. 우측 하지의 경우 자세 시 떨림은 감소하여 자력으로 기립 상태유지는 가능하였으나, 움직임 시의 떨림은 4점으로 유지되어 여전히 보행 훈련 시 현저한 우측 하지의 떨림이 나타났다. 머리의 떨림은 소실된 상태로 평가되었다.
- 2) 수면 및 기타 제반 증상 : 환자는 입원 시 매우 심각한 불면증을 호소하였다. 입원 초기에는 총 수면시간은 3~4시간, 수면 잠복기는 약 2시간 정도였으며, 간병인 진술 상, 환자는 5~10분의 수면 유지와 각성을 반복하였다. 이후 입원 기간 동안 총 수면 시간은 변동이 있었으나 퇴원 4일 전부터는 3~4시간을 유지하였으며, 수면 중 각성 횟수는 2~3회로 유지되었으며, 퇴원 시 1시간 이상의 수면의 연속 유지가 가능하였다. 단 여전히 입면 소요 시간은 1시간 정도로 입면에 대한 어려움을 호소하였다.
- 계통적 문진상의 변화에서 환자는 입원 치료 3일 후 자력으로 소량 배변하였고 이후 3~4일에 걸쳐 추가로 묽은 변을 수회 배변하였으며, 퇴원 시 복부 불편감 및 中腕穴 부위 압통이 주관적인 평가로 G/A 3/10까지 호전되었고 매일 또는 격일로 보통변을 배변하였다. 또한 口乾/

口渴과 사지 말단의 소양감과 열감이 입원 시 대비 G/A 5/10로 호전되었으며 특히, 야간에 소양감 및 이로 인해 호소하던 답답함이 감소하였다. 환자의 생체 징후와 관련하여, 상당한 변화는 공복 시 혈당과 관련하여 있었는데, 입원 직후 오전 공복 시 혈당은 300 mg/dl이었으나, 점진적으로 감소하여 대략 1주일 후 200 mg/dl 수준으로 유지되었으며, 퇴원 4일 전부터는 100 mg/dl 수준으로 감소하여 유지되었다.

5. 추적 관찰 및 경과

- 1) 5월 15일 : 떨림에 대한 평가 시, 퇴원 시와 비교하여 FTM scale 상에서 자세 시 및 움직임 시의 우측 상지의 떨림이 소폭 감소하였으며, 숟가락 사용 시 흘림이 거의 소실됨을 관찰하였다.
- 2) 5월 29일 : 특히 오른팔의 떨림이 자세 시 및 움직임 시 호전됨을 보였으며, 숟가락에서 음식을 흘리지 않고 혼자서 식사를 마칠 수 있게 되었고, 흘림 없이 컵에 물을 따를 수 있었다. 단 필기도구를 사용하여 글씨를 쓸 때는 떨림이 나타나 어려움을 겪었다.
- 3) 6월 12일 : 5월 29일 평가 시와 대비하여 떨림의 수준은 유지되는 것으로 평가되었다.
- 4) 7월 10일 : 수저 사용 및 물 따르기의 동작이 흘림 없이 부드럽게 나타났으며, 발화시의 떨림 역시 크게 호전되어 알아듣기 힘든 단어나 구절 없이 의사소통이 가능하였다. 자세 시 및 움직임 시의 우측 상지의 떨림의 소실이 확인되었으나 필기도구를 이용한 섬세한 움직임에서는 떨림이 발생하였다. Fig. 2는 FTM scale part B 상의 평가 방법 중 그림 그리기 평가와 관련하여 입원 시와 7월 10일에 비교한 archimedes spiral drawing 및 일직선 긋기이다 (Fig. 2).

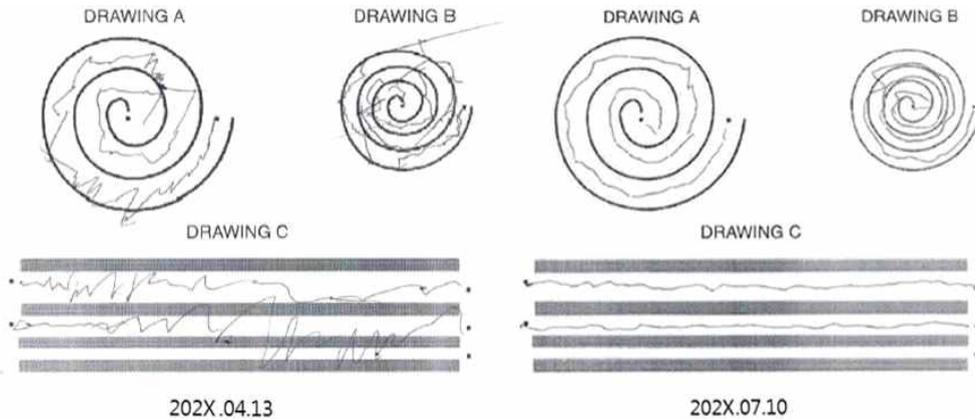


Fig. 2. Archimedes spiral drawing and line drawing for the assessment of Fahn Tolosa Marin scale part B "Drawing".

At admission, score for "drawing" category was 6 (3 points for spiral, 3 points for line). The patient accomplished the task with great difficulty. While attempting to draw spiral line, the patient dropped the pen few times due to extreme tremor. At 202X.07.10, score for "drawing" category was 2 (1 point for spiral, 1 point for line). The patient displayed slight tremor with occasional errors. Compared to drawings done at 202X.04.13, number of errors decreased significantly.

- 5) 2개월 동안의 한약 추가 복용 후 수면의 질은 점진적으로 증가하여 7월 10일 평가기준으로 수면 잠복기는 10분 미만이었으며 각성 횟수는 2회 가량, 총 수면시간은 6시간으로 증가하였다. 복부 불편감 역시 점진적으로 감소하여 해소된 상태였고, 추적관찰 동안 간헐적으로 묽은 변을 배변하는 경우도 있었으나 배변 상태 양호하였다. 또한, 양 상, 하지 말단의 소양감은 4월 입원시에 비하여 G/A 3/10 정도 수준으로 호전되었다고 진술하였다.

6. 안전성 평가

본 증례에서는 치료 중 및 후에 부작용은 보고된 바 없다. 또한 한방병원 퇴원 후 떨림 관리를 위하여 퇴원 당시 및 이후 처방된 한약 처방 외에는 다른 치료가 필요하지 않았다.

III. 고 찰

본 환자는 1998년 발생한 뇌경색의 후유증의 관

리를 위하여, 고혈압, 당뇨, 이상 지질 혈증과 관련된 약물과 더불어 항혈전제와, 항경련제인 VPA를 복용 중이었다. 본 증례의 환자에서는 1998년 뇌경색 이후 현재까지 간질 발작이 발병하지 않았고, 보호자 진술 상 약물 종류의 변화가 없었다는 점으로 미루어 보아 예방 목적으로 투여되었다고 사료된다. 뇌졸중 후 경련발작의 빈도는 연구마다 다르지만 뇌경색에서 6.4~15.2%로 조사되었으며, 발병 후 1년 이상 지난 후기경련발작이 전신발작형태 나타나는 것으로 보고된다¹². 또한 뇌경색 환자에서 예방적 항경련제를 사용 시 VPA의 사용빈도가 레비티라세탐(levetiracetam), 페니토인(phenytoin), 라모트리진(lamotrigine)과 비교하여 다빈도로 사용되고 있는 것으로 보고된다².

환자는 202X년 3월경부터 수면장애의 해소를 위하여 여러 약국에서 처방받은 항히스타민성 수면유도제를 3~4주간 과다 복용하였고, 이는 실신으로 이어졌다. 의식 회복 후 곧바로 수면 관련 약물은 복용 중단을 하였으나 우측 상하지와 머리의

떨림 및 불수의적 운동과 더불어 발화 시 구음장애가 나타났으며 이후 약 1주일간 증상의 심화가 나타났기에, 내원 후 입원치료를 결정하였다. 본 증례에서는 실신 전 3~4주가량 여러 약국을 통하여 디펜히드라민(diphenhydramine) 위주의 수면 유도 약물을 처방 받아 복용하였는데, 실제로 수면 개시 및 유지의 어려움의 개선을 위해 항히스타민제로 대표되는 일반의약품(over-the-counter, OTC) 약물 복용을 하는 경우가 흔하다¹³. 그러나 1세대 히스타민 H1 수용체 길항제의 진정 효과에 대한 내성의 발달은 사용 3일 또는 4일 만에 발생하는 것으로 보고되며¹⁴, 이에 자가 투약 용량 증가로 이어졌을 것으로 사료된다. 중추신경계 억제제인 1세대 항히스타민제의 대표적인 부작용이며, 상지와 하지의 무도정위 운동, 경부의 근육 및 후두경련, 연하 곤란, 구음 장애, 상지의 떨림 및 사지의 추체외로 증상 등을 포함한 이상운동 부작용 역시 과다 복용과 연관되어 보고되고 있다¹⁵⁻¹⁷.

디펜히드라민은 히스타민 H1 수용체 길항제일뿐만 아니라 나트륨 통로의 차단 기전을 가진 약물이다¹⁸. VPA 역시 전압 개폐 나트륨 통로(voltage-gated sodium channels) 차단을 통하여 항진간 작용을 가지며, 나트륨 통로 차단 기전을 가진 약물과 VPA와 병용되는 경우 어지러움, 두통, 복시, 운동실조 및 중추신경 억제작용이 일어날 가능성이 있다고 보고된다^{15,19}. 환자는 2021년 4월 5일 실신 후, 항히스타민제 과다복용으로 인한 의식 소실 가능성을 진단받았으며 당일 모든 항히스타민제의 중지를 권유 받아 투약 중단하였다. 단, 의식 회복 나타난 후 우측 상 하지 및 머리의 떨림과 불수의적 운동, 그리고 구음 장애는 항히스타민제 중지 8일 후 본원 입원 시까지 점진적으로 심화되었으므로 이에 대한 유발 약물로 VPA를 의심하여 입원과 동시에 본원 재활의학과 consult 하 투약 중지하였다.

증례에 대한 WHO-UMC 기준 Causality assessment scale²⁰에 따라 VPA와 떨림 증상의 인과성 평가를 시행하였다. VPA의 복용과 떨림 증상 발현의 시간적 관

계가 부적절하지 않으며(reasonable time relationship to drug intake), 다른 약물 혹은 질환에 의한 것으로 사료되지 않으며(unlikely to be attributed to disease or other drugs), VPA 복용 중단 시 임상적 반응이 적절하며(response to withdrawal clinically reasonable), VPA를 재투약하지 않은 상태로 평가가 완료되어, 기준에 따라 probable/likely(인과성이 가능성이 높음)에 해당하여 최종적으로 VPA로 인한 약물 유발성 떨림이라고 진단하는 것이 합당할 것으로 사료된다²¹.

그러나 떨림 발생이 항히스타민제 과다 복용으로 인한 실신 후 발생하였던 점, 항히스타민제 과다복용으로 인한 떨림 및 추체외로 증상과 관련한 부작용이 발생가능한 점 및 20년 이상 운동증상 없이 VPA를 복용해 왔던 점에 미루어 보아 VPA 뿐만 아니라 항히스타민제의 과다 투여 역시 떨림의 유발 요인으로 고려할 수 있다. 다만, 본 증례에서는 항히스타민제를 8일째 중단한 상태에서 본원에 내원하여 입원치료를 시작하였고 떨림이 점진적으로 심화되고 있는 상태였으며, 따라서 치료 방향의 설정 과정에서 VPA를 떨림 유발 의심 약물로 지정하여 중단 후 경과 관찰을 하였다.

VPA로 유발된 떨림 등의 이상 운동과 관련한 부작용은 투약 후 짧게는 6개월, 길게는 25년 후에도 갑작스럽게 발생할 수 있다 보고되며, 또한 치료 수준의 용량으로도 발생 가능하다^{22,23}. 또한 VPA는 소뇌 기능에 대한 약영향을 미친다고 알려져 있으며²⁴, 뉴런의 흥분 및 억제 조절의 불균형을 초래하는 GABA성 신경세포의 기능 장애 역시 초래할 수 있어²⁵, 떨림 부작용 발생 시 소뇌에 대한 영향을 고려할 수 있다²⁶.

少陰人 腎受熱表熱病에서는 桂枝湯이 기본이 되는 처방이라 할 수 있으며, 發熱, 惡寒, 無汗者이며, 身熱, 煩惱, 大便秘燥, 腹滿 등을 나타내는 경우 鬱狂病으로 진단, 川芎桂枝湯, 獨參八物君子湯 등을 사용하도록 한다^{27,28}. 본 증례의 환자 역시 입원 시, 극심한 불면, 변비, 두통, 사지 말단의 가려움증, 복

부 불편감 및 압통을 보이고 있어 소증과 현증에 근거 少陰人 腎受熱表熱病 鬱狂病重證으로 진단하였다. 실신 후 본원 입원 시까지 8일간 배변하지 못하여 관장을 시행한 상태였으며, 사지 말단의 가려움증의 경우 소양감이 나타나는 부위의 열감으로 인하여 병상의 철제 레일에 손발을 비비는 등의 안절부절하지 못하는 증상이 함께 나타났다. 입원 초기 총 수면시간은 3~4시간, 수면 잠복기는 약 2시간 정도였으며, 야간뇨 및 야간에 심해지는 가려움증과 불안, 답답함으로 인하여 5~10분 이상 수면유지가 불가능한 상태였다. 《東醫壽世保元》에 따르면 “窮巷僻村, 病起倉卒, 雖單方, 猶百勝於束手無策. 陽明病, 雖單黃芪, 桂皮, 人蔘, 芍藥, 亦可用”이라 하여²⁷, 少陰人 陽明病에 쓰여야 하는 약물은 桂枝, 芍藥과 더불어 人蔘, 黃芪이며, 본 증례에서의 처방 구성에서 역시 해당 약물들이 토대가 되며, 腎陽困熱한 것을 升補, 즉 升陽益氣 하며, 回陽生津 하고자 하였다.

떨림과 관련하여 20일간의 입원 치료 후 퇴원 시에는 우측 상지의 떨림이 FTM scale 상 4점에서 3점으로 감소하였으며, 불수의적 운동의 발생 빈도 역시 확연히 감소하였다. 머리 및 체간의 떨림은 소실되었으며, 구음 시 목소리의 불안정함을 동반한 떨림 역시 FTM score 상 3에서 1점으로 감소하였다. 또한 퇴원 후 2개월 동안 한약 투약을 유지하였으며 이후 자세 시 및 동작 시 우측 상지의 떨림이 소실되어 물을 따르거나 수저를 사용함에 있어 불안한 모습을 보이지 않았고, 글쓰기 및 그림 그리기 등 필기도구를 이용한 섬세한 움직임이 더욱 부드러워짐을 확인하였다.

본 증례에서는 VPA로 인하여 유발된 것으로 의심되는 떨림을 주소로 하는 56세 남성 환자의 20일간의 입원 치료를 통한 증상 호전이 나타났다. 또한 본 증례는 입원치료 이후 2개월 동안의 추적관찰을 통하여 떨림의 추가적인 감소와 삶의 질 개선을 확인하였으므로, VPA로 인한 약물 유발성 떨림의 관리 사례를 제시하고자 하였다. 단, 본 보고

는 약물유발 떨림의 한의 치료 효과를 분석하고자 하였으나 1례의 증례연구에 기반하였기 때문에 단독 약물 회피요법 후 자연적으로 호전되는 경과와의 관찰을 통한 비교가 불가능하였던 점이 한계로 남으며, 또한 추후 원인 약물 및 유발된 증상에 따라 어떠한 치료법이 더 적합할 수 있을지에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

IV. 결 론

본 증례에서는 본원 한방내과에 내원한 valproic acid로 유발되는 것으로 의심되는 떨림을 호소하는 56세 남성 환자를 대상으로 하며, 유의한 호전을 보였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:479364.
2. Lee JH, Jo WH, Park PK, Kim JH, Jang WY, Kim HY, et al. A Survey of the Use of Antiepileptic Drugs in Stroke Patients. *J Korean Neurol Assoc* 2013;31(2):101-7.
3. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16(10):695-714.
4. Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 16th edition. Amsterdam: Elsevier; 2016, p. 303-37.
5. Morgan JC, Kurek JA, Davis JL, Sethi KD. Insights into Pathophysiology from Medication-induced Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov*

- (NY) 2017;7:442.
- Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005;4(12):866-76.
 - Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, Politzer N, Wennberg R, Carlen P, et al. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(2):147-51.
 - Zhang CQ, He BM, Hu ML, Sun HB. Risk of Valproic Acid-Related Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2020; 11:576579.
 - Silver M, Factor SA. Valproic acid-induced parkinsonism: levodopa responsiveness with dyskinesia. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(8):758-60.
 - Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993, p. 271-80.
 - Elble R, Bain P, Forjaz MJ, Haubenberger D, Testa C, Goetz CG, et al. Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord* 2013;28(13): 1793-800.
 - Zelano J, Holtkamp M, Agarwal N, Lattanzi S, Trinka E, Brigo F. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy. *Epileptic Disord* 2020 Jun 1;22(3):252-63.
 - Culpepper L, Wingertzahn MA. Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Prim Care Companion CNS Disord* 2015;17(6):10.4088/PCC.15r01798.
 - Monti JM, Monti D. Histamine H 1 receptor antagonists in the treatment of insomnia. *CNS drugs* 2000;13(2):87-96.
 - Zlott DA, Byrne M. Mechanisms by which pharmacologic agents may contribute to fatigue. *PM&R* 2010;2(5):451-5.
 - Sweetman S. Martindale: The Complete Drug Reference. 36th edition. London: Pharmaceutical Press; 2009, p. 561, 577.
 - Scharman EJ, Erdman AR, Wax PM, Chyka PA, Caravati EM, Nelson LS, et al. Diphenhydramine and dimenhydrinate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 2006;44(3):205-23.
 - Kuo CC, Huang RC, Lou BS. Inhibition of Na(+) current by diphenhydramine and other diphenyl compounds: molecular determinants of selective binding to the inactivated channels. *Mol Pharmacol* 2000;57(1):135-43.
 - Heo K. New antiepileptic drugs. *J Korean Med Assoc* 2012;55(2):155-73.
 - World Health Organization (WHO). The use of the WHO- UMC system for the standardized case causality assessment. 2013. [online][cited on Nov. 19 2021]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/WHOcausality_assessment.pdf
 - Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356(9237):1255-9.
 - Masmoudi K, Gras-Champel V, Masson H, Andréjak M. Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39(1):9-12.
 - Farkas Z, Gulyás S, Molnár R, Szirmai I, Kamondi AJS. Quantitative analysis of motor performance in epilepsy patients treated with valproate. *Seizure* 2010;19(3):173-7.
 - Spisák T, Román V, Papp E, Kedves R, Ságghy K, Csölle CK, et al. Purkinje cell number-correlated cerebocerebellar circuit anomaly in the valproate model of autism. *Sci Rep* 2019;

- 9(1):9225.
25. Li Y, Zhou Y, Peng L, Zhao Y. Reduced protein expressions of cytomembrane GABAAR β 3 at different postnatal developmental stages of rats exposed prenatally to valproic acid. *Brain Res* 2017;1671:33-42.
26. Paparella G, Angelini L, De Biase A, Cannavacciuolo A, Colella D, Di Bonaventura C, et al. Clinical and Kinematic Features of Valproate-Induced Tremor and Differences with Essential Tremor. *Cerebellum*. 2021;20(3):374-83.
27. Lee JM. Donguisusebowon (Constitutional Medicine in the East). Seoul: Yeokang Publishing: 1992, p. 74-164.
28. Kim JH, Song JM. A Study about modification of Gejitang that showed on symptom and prescription about Soumin. *J Sasang Constitut Med* 1999;11(1):201-20.

【Appendix 1】 Definitions of Fahn Tolosa Marin Tremor Scale¹⁰

Category	Scoring method
<p>Tremor (Part A) 1) At Rest (in repose). For head and trunk when lying down 2) With posture holding (Upper extremity : arms outstretched, wrists mildly extended, fingers spread apart; lower extremity: legs flexed at hips and knees, foot dorsiflexed; tongue: when protruded; head and trunk: when sitting or standing) 3) With action and intention (Upper extremity: finger to nose and other actions; lower extremity: toe to finger in a flexed posture)</p>	<p>Scoring : 0=None: 1=Slight (amplitude <0.5 cm). May be intermittent; 2=Moderate amplitude (0.5-1 cm). May be intermittent; 3=Marked amplitude; 4=Severe amplitude (>2 cm)</p>
<p>Handwriting (Part B) Test each hand, beginning with the lesser, without leaning the hand or the arm on the table.</p>	<p>Scoring : 0=Normal: 1=Mildly abnormal. Slightly untidy, tremulous; 2=Moderately abnormal. Legible, but with considerable tremor; 3=Markedly abnormal. Illegible; 4=Severely abnormal. Unable to keep pencil or pen on paper without holding hand down with the other hand.</p>
<p>Drawing (Part B) Test each hand, beginning with the lesser, without leaning the hand or the arm on the table.</p>	<p>Scoring : 0=Normal: 1=Slightly tremulous. May cross lines occasionally; 2=Moderately tremulous or crosses lines frequently; 3=Accomplishes the task with great difficulty. Many errors; 4=Unable to complete drawing</p>
<p>Pouring Water (Part B) Use firm plastic cups (8 cm tall), filled with water to 1cm from top. Ask patient to pour water from one cup to another. Test each hand separately.</p>	<p>Scoring : 0=Normal: 1=More careful than a person without a tremor, but no water is spilled.; 2= Spills a small amount of water (up to 10% of total amount); 3=Spills a considerable amount of water (>10-50%); 4=Unable to pour without spilling most of the water</p>
<p>Speaking (Part C, This includes spastic dysphonia if present.)</p>	<p>Scoring : 0=Normal: 1=Mild voice tremulousness when "nervous"; 2=Mild voice tremor, constant; 3=Moderate voice tremor; 4=Severe voice tremor. Some words difficult to understand</p>
<p>Feeding (Part C)</p>	<p>Scoring : 0=Normal: 1=Mildly abnormal. Can bring all solids to mouth, spilling only rarely; 2=Moderately abnormal. Frequent spills of peas and similar foods, May bring head at least halfway to meet food; 3=Markedly abnormal. Unable to cut or uses 2 hands to feed; 4=Severely abnormal. Needs help to feed.</p>
<p>Bringing liquids to mouth (Part C)</p>	<p>Scoring : 0=Normal: 1=Mildly abnormal. Can still use a spoon, but not if it is completely full. ; 2=Moderately abnormal. Unable to use a spoon; 3=Markedly abnormal. Can drink from cup or glass, but needs 2 hands; 4=Severely abnormal. Must use a straw</p>