정신신체의학 1(1) : 25-34 (1993) □종 설□

신장질환환자들에서 향정신성 약물의 사용*

고 경 봉**

The Use of Psychotropics in Patients with Renal Diseases*

Kyung Bong Koh, M.D., Ph.D.**

ABSTRACT — *Korean J Psychosomatic Medicine 1(1) : 25-34, 1993*

The author reviewed the general principle in the use of psychotropics for patients with renal diseases, who have psychiatric problems. Durgs which are dialyzable and metabolized or eliminated by kidney should not be used for patients with renal failure. However, lithium can be effectively used in a single dose(300~600 mg/day) after each dialysis, though lithium has the double negative components. It is recommended that serum lithium level should be frequently monitored and the dose of lithium should be gradually increased to minimize its side effect. Most of other psychotropics such as benzodiazepine anxiolytics, tricyclic or tetracyclic antidepressants, and neuroleptics are metabolized in the liver, and they can be used in renal patients. The dose of these drugs should be reduced in two-thirds of the standard dose. In addition, it is necessary for liaison psychiatrists and other physicians to understand the interactions between psychotropics and drugs often used for treatment of renal diseases in order to prescribe psychotropics safely and effectively in renal patients.

KEY WORDS : Psychotropics · Renal diseases · Lithium.

서 론

향정신성 약물은 정신과 이외에 다른 과에서도 필요로 하는 약물일 뿐만 아니라 실제로 광범위하게 사용되고 있다. 신체질환 환자들에서 이런 약물을 사용할 때는 다음과 같은 점을 유의할 필요가 있다.

첫째, 향정신성 약물은 신체적 질병과 상호작용하여 합병증을 야기시킬 수 있다.

둘째, 신체적 질병으로 인한 대사장애가 약물역학을 변화시켜 약물독성의 위험을 증대시킬 수 있다.

세째, 신체질환 환자들이 향정신성 약물 이외의 다른 약물들을 복용하기 때문에 약물들 간 상호작용으로 인해 심한 부작용을 일으키거나 치료효

*본 논문은 1992년 4월 18일 대한신경정신과학회 춘계학술대회에서 발표되었음.
Thsi paper was presented at the annual academic meeting of the Korean Neuropsychiatric Association on Apr. 18, 1992
**연세대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

과에 나쁜 영향을 미칠 수 있다.

네째, 노인신체질환 환자들은 향정신성 약물의 사용으로 섬망(delirium)과 같은 중추신경계 부작용을 일으킬 위험이 높다(Stoudemire와 Fogel 1987).

정신증상이 관련된 신장질환으로는 신부전, 투석치료, 신장이식, 신장염 등이 있다. 이 중에서도 말기 신부전으로 투석치료를 받는 환자는 국내에서도 급격한 증가추세에 있다. 1988년 일년간 투석환자수는 총 4,160명으로 보고되었다(구완서와 방병기 1990).

여기서는 신부전환자들을 중심으로 이들의 심리적 합병증을 알아보고 이들에게 향정신성 약물을 사용할 때 이들 약물이 신장기능에 미치는 영향, 신장기능이 약물효과에 미치는 영향, 신장질환에서 사용되는 약물과 향정신성 약물 간의 상호작용에 관해 알아보고자 한다.

1. 심리적 합병증

신부전 자체가 장기간의 치료가 요구될 뿐 아니라 다른 질환들과 달리 완치가 불가능하고 치료를 중단하면 생명의 위협을 받는다는 점에서 환자들은 반복되는 심한 만성적인 스트레스에 노출되어 있다(Cobb 1976). 이들이 발병후 직면하는 문제들은 대부분 경제적 부담과 절망감, 불안 및 두려움과 같은 부정적 감정인 것으로 나타났다(고경봉과 한대석 1991).

신부전환자들에서 심리적 합병증을 일으키는 스트레스는 환자자신, 가족, 치료팀스탶에 의한 비현실적인 기대와 연관되어(Reichsman과 Levy 1972) 치료초기 중에 많은 환자들이 정신적 및 신체적 호전 때문에 상대적으로 기분앙양(euphoria)을 경험한다. 이때 환자들은 회복되어 직장, 가정, 학교에 나갈 것을 낙관한다. 그러나 이들 환자의 2/3는 예전처럼 직장으로 복귀하지 못하기 때문에(Gutman등 1981) 환자들은 직장의 상실에 따른 경제적 안전의 위협과 자존심의 상실 등을 경험한다.

투석 중인 말기 신부전 환자들에서 주요 심리적 합병증 중에는 우울이 가장 흔하고(Lefebvre등 1972 ; Abram 1978 ; 신정호 1978) 그 다음으로 불안, 성기능장애, 정신병의 순으로 알려져 있다. 투석환자들은 건강과 독립의 상실에 대한 반응으로 우울을 보이고, 일반인들에 비해 자살율(Levy 1987)과 자기파괴적 경향(Abram 1978 ; Haenel등 1980)이 높은 것으로 알려져 있다. 불안은 합병증이 일어날 위험과 결국 닥쳐올 죽음에 대한 지속적인 지각 때문에 일어날 수 있다. 질병의 만성화와 예후의 불량은 인격변화를 야기시키고 때로는 치료과정으로 인한 스트레스가 인격장애를 일으키기도 한다(Burton등 1986). 이외에 음위(impotence), 신체상(body image)장애, 섬망과 같은 기질적 정신장애가 일어나고(Richsman과 Levy 1972 ; Foster등 1973 ; Greenberg등 1973 ; Holcomb와 MacDonald 1973) 퇴행이 심한 경우 정신분열증, 조울증 등으로 나타나기도 한다. 이들은 때때로 치료를 거부하고 식이요법을 지키지 않음으로써 증상을 악화시키는 비적응성 질병행동을 보인다.

2. 신장질환치료제와 정신증상

신부전을 비롯한 신장질환환자들에서 사용되는 항고혈압제, 이뇨제 및 호르몬이 정신증상을 일으킬 수 있다.

항고혈압제 중 reserpine 및 metyldopa(Aldomet)는 우울증을 야기시키고(Quetsch 1959 ; Adler 1974), 특히 후자는 성욕을 감퇴시키고 남자들에서 음위를 일으킬 수 있다(Procci등 1983).

부종(edema)을 감소시키고 고혈압치료에 보조적으로 사용되는 thiazide 이뇨제도 경한 우울증상을 야기시킨다(Goodman과 Gilman 1975). 이외에 furosemide(Lasix), ethacrynic acid(Edecrin)와 같은 이뇨제를 사용하는 환자들에서도 우울증상이 발견된다. 이런 증상들은 세포내 칼륨(K)의 결핍과 관련된 혈청 칼륨의 감소와 흔히 상관되어 있다.

신장염, 신증후군 및 신장이식환자들에서 흔히 사용되는 prednisolone의 투여는 기분의 앙양(euphoria) 및 조증을 일으킬 수 있다. 그러나 이런 경우에 우울을 보이기도 하고 때로는 자살의 위험이 따른다(Relkin 1969).

비뇨기계 감염의 치료제로 사용되는 항생제인 Nalidixic aicd(Neg Gram) 및 Nitrofurantoin(Furadantin)도 두통, 졸리움, 무기력증을 일으키고 때로는 의식의 혼돈을 야기시킨다(Goodman과 Gilman 1975).

3. 신부전에서 약물치료의 일반원칙

투석될 수 있는 약물과 신장에 의해 대사되거나 배설되는 약물의 사용은 원칙적으로 피해야 한다. 그 이유는 투석되는 약물은 체외로 빠져나가 일정한 치료수준의 유지가 어렵고, 신장에 의해 대사 및 배설되는 약물은 신부전에 의해 약물이 체내에 축적되어 독성을 일으킬 위험이 높기 때문이다. 그러나 lithium은 예외적으로 사용이 가능하다.

4. 항불안제

가장 흔히 사용되는 benzodiazepine계 항불안제는 간장에서 대사되어 약리적으로 활성 혹은 비활성대사물을 생성한다. 신부전환자에서는 약리학적으로 활성대사물을 생성하는 diazepam(Valium)과 같은 benzodiazepine계 항불안제는 피하는 것이 바람직하다. 한편 활성대사물로 전환되지 않는 약물인 clonazepam, flunitrazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam 등은 조심스럽게 사용해 볼 수 있다(Levy 1985).

만성 신장질환환자들에서 모든 benzodiazepine계 약물들이 과도한 진정효과를 일으킬 수 있으므로 용량을 감소시킬 필요가 있다(Hershey와 Hales 1984). 따라서 신부전환자들에서 사용될 수 있는 약물의 용량은 신장이 정상인 환자들에서 투여되는 용량의 2/3를 투여하는 것이 권장된다(Levy 1985).

신부전환자들에서 barbiturate의 사용은 바람직하지 않다. 그것은 작용시간이 짧거나 긴 barbiturate 약물들은 모두 투석이 가능하고 작용시간이 짧은 barbilurate 약물들은 단백질에 더 많이 결합되기 때문에 이들의 제거는 신부전이 있을 때에 더 지연되기 때문이다. 신장이 정상기능을 하는 경우에 작용시간이 짧은 barbiturate는 주로 간장에 의해 제거되고 작용시간이 긴 barbiturate는 신장에 의해 제거된다(Levy 1985).

5. 항우울제

정신과의사들은 신부전환자들에서 우울을 보일 때 삼환계 항우울제의 사용을 주저하는 경향이 있다. 그러나 삼환계 항우울제는 간장을 통해 제거되고 투석되지 않기 때문에 신부전환자들에서 사용될 수 있다(Levy 1985).

신장이 항우울제의 작용에 영향을 크게 미치지 않는 것은 이런 약물들이 신장에서 배설되기 전에 비활성물질로 대사되기 때문이다. 삼환계 항우울제는 간장내 과립성 산화효소(microsomal oxidase)에 의해 산화된 후 glucuronidation되어 요로 배설된다(Lieberman등 1985).

Amitriptyline, nortriptyline 및 desipramine과 같은 항우울제들의 혈청치는 대조군보다 투석환자군에서 약간 더 높으나 모두 conjugation된 수산화대사물(hydroxylated metabolite)이 대조군환자들보다 혈액투석환자들에서 더 현저히 증가되었다(Liberman등 1985). 이렇게 conjugation된 수산화대사물이 신장질환환자들에서 현저히 증가되는 것은 배설이 감소되기 때문인 것으로 보인다(Dawling등 1982).

Nortriptyline과 imipramine의 수산화대사물이 항우울작용을 가질 수 있기 때문에 이런 대사물들이 치료효과는 물론 독성에도 영향을 미칠 것으로 보고 있다(Dawling등 1982). 이처럼 활성화된 삼환계 항우울제의 대사물은 투석환자들에서 현저히 증가된다. 이것은 삼환계 항우울제와 이들의 탈메칠(demethylation)대사물의 혈청치가 치료수준에 있음에도 불구하고 이 약물에 대한 부작용이 과민하게 일어날 수 있음을 시사해 준다(Stoudemire등 1991).

삼환계 항우울제대사물에 관한 최근 연구자료들은 보수적인 치료전략을 지지하고 용량의 지침으로서 대사이전 약물의 혈중치에만 의존하는데 대해 문제점을 제기하고 있다(Stoudemire등 1991).

항우울제의 주된 부작용은 일차적으로 자율신경계 즉 항콜린작용과 관련된 것으로서 detrusor 근육의 수축력을 억제하여 요정체(urinary retention)를 일으킬 수 있다(Merrill과 Markland 1972 ; Van der Kolk 등 1978). 이것은 특히 양성전립선비대(benign prostatic hypertrophy)가 있는 남자환자들에서 현저하다. 한편 항콜린작용을 보이는 항우울제를 갑자기 중단하면 반동현상(rebound phenomenon)으로 항콜린효과가 다시 일어날 수 있으므로 갑자기 투약을 중단하지 말고 서서히 감량하도록 한다(Siris와 Rifkin 1981).

요정체가 일어날 때 콜린성 약물인 bethanechol이 도움이 되는 것으로 보고 되었다(Everett 1975). 그러나 요로폐쇄(urinary obstruction)가 있을 때에는 detrusor 근육에 대한 콜린성 자극이 방광 파열을

일으킬 위험이 있기 때문에 이 약물은 권고되지 않는다. 만약 삼환계 항우울제가 필요한 주우울증 환자라면 비대한 전립선의 외과적 제거가 선행되어야 할 것이다(Siris와 Rifkin 1981).

Trazodone은 항콜린효과가 현저하지 않으나 지속발기증(priapism) 및 방광출구폐쇄를 일으킬 수 있다. 이런 경우 약물을 중단하고 비뇨기과 전문의에게 자문을 구하도록 한다(Davis와 Glassman 1989).

MAO 억제제도 삼환계 항우울제와 마찬가지로 단백질과 결합하나 신부전환자들에서는 단백질결합이 감소되고 따라서 혈중치도 올라가 약물사용에 주의를 요한다(Levy 1985).

투석 중인 환자들이나 신부전환자들에 대해서도 삼, 사환계 항우울제 및 trazodone이 투석되지 않고 간장에 의해 대사되기 때문에 이들 약물의 사용에는 문제가 없다. 그러나 이에 관한 자료들이 불충분하기 때문에 신장기능이 정상인 환자들에서 투여되는 용량의 2/3가 권장된다(Levy 1985).

한편 항우울제와 신장질환에서 사용되는 고혈압치료제들 간의 상호작용을 보면 삼(사)환계 항우울제는 guanethidine, reserpine 및 clonidine의 항고혈압효과를 방해하는 반면, prazocin의 항고혈압효과를 강화시킨다(Stoudemire와 Fogel 1987). 한편 MAO 억제제는 propranolol, alpha-methyl dopa, guanethidine 및 reserpine과 같은 항고혈압제와 병행사용시 고혈압이 일어날 수 있는 것으로 보고되어 사용에 주의를 요한다(Stoudemire와 Fogel 1987).

6. 정온제(항정신병 약물)

정온제는 투석이 안되고 이들 약물의 대사 및 배설은 대부분 간장을 통해서 이루어진다. 이들은 혈청단백질에 상당히 결합되는 경향이 있고 따라서 이들의 조직치가 신장기능이 정상인 환자들보다 신부전환자들에서 더 높아진다(Levy 1985).

현재까지 임상경험으로 볼 때 phenothiazine계 약물이 신부전환자들에서 이용될 수 있고 butyrophenone 및 thioxanthene계 약물들도 비록 임상경험은 적더라도 신장 질환에 미치는 효과는 비슷할 것으로 보고 있다. 다만 뚜렷한 자료가 없기 때문에 신장기능이 정상인 환자들에서 투여되는 용량의 2/3가 권장된다(Levy 1985).

신장은 항우울제와 마찬가지로 정온제에도 덜 영향을 미치는데 그것은 신장에서 배설되기 전에 비활성물질로 대사되기 때문인 것으로 보고 있다(Siris와 Rifkin 1981).

또한 정온제도 삼환계 항우울제와 마찬가지로 항콜린작용을 나타내어 detrusor 근육의 수축을 억제하여 요정체(urinary retention)을 일으킬 수 있다(Merrill과 Markland 1972 ; van der Kolk등 1978). 이것은 항정신병효과가 강한 약물보다는 낮은 약물에서 더 현저하다(Siris와 Rifkin 1981).

한편 정온제의 갑작스런 투약 중단은 항콜린작용을 다시 일으킬 수 있고 이것은 약물의 역가 즉 항정신병효과가 높은 정온제보다 낮은 약물을 중단할 때에 더 현저하다. 따라서 항콜린효과를 보이는 약물에 대해서는 갑작스런 중단보다는 점진적인 감량이 권장된다(Siris와 Rifkin 1981).

정온제의 사용으로 일어나는 합병증인 정온제 악성증후군(neuroleptic malignant syndrome)은 때때로 근육을 파열시켜 급성신부전을 일으킬 수도 있다(김문재 등 1986 ; Stoudemire와 Fogel 1987).

Chlopromazine 및 thioridazine과 같은 정온제도 지속발기증(priapism)을 일으킬 수 있다(Davis와 Glassman 1989). 또한 정온제는 guanethidine, clonidine과 같은 항고혈압제와 병행사용시에 항고혈압효과가 부분적으로 감소될 수 있다. 반면 alpha-adrenergic 수용체 차단제인 prazosin의 항고혈압 효과를 강화시킬 수 있다(Stoudemire와 Fogel 1987).

7. Lithium Carbonate

신장질환 특히 신부전에서 투석되거나 신장에 의해서 대사 혹은 배설되는 약물들은 원칙적으로 사용을 피해야 하나 lithium은 예외적으로 사용될 수 있다(Levy 1985).

신체질환환자들에서 lithium을 사용할 때 일차적으로 고려해야할 것은 환자의 신장기능이다. 그것은 lithium이 주로 신장에 의해 배설되고, 배설율은 연령과 creatinine 배설율(clearance)에 의해 영향을 받기 때문이다. 따라서 모든 신체질환환자들에서 lithium을 사용할 때는 사용전에 BUN, 혈청 creatinine, 혈청전해질, 표준요검사, 갑상선기능검사, 심전도 등을 반드시 실시해야 한다(Stoude-

mire와 Fogel 1987 ; Hershey와 Hales 1984).

Lithium의 배설은 일차적으로 사구체여과율(glomerular filtration rate : GFR)과 근위세관(proximal tubule)의 재흡수에 의해 영향을 받는다. Lithium은 사구체에서 쉽게 여과되고, 그때 여과된 약물의 약 55%는 근위세관(proximal tubule)에서 재흡수 되고 15%는 descending loop에서 재흡수된다(DePaulo 1984).

정온제와 항우울제는 대개 신장에서 배설되기 전에 비활성물질로 대사되기 때문에 신장이 이들 약물에 미치는 영향이 현저하지 않다. 반면 lithium은 거의 전적으로 신장에 의해 대사되고 배설되기 때문에 신장질환 즉 신부전 및 세관(tubule)의 손상이 현저한 만성신우신염(pyelonephritis)과 같이 나트륨소모가 많은 질환은 lithium의 처리와 용량에 크게 영향을 미칠 수 있다. 이런 경우 혈중치를 자주 측정하여 lithium을 서서히 올리고 가급적 낮은 용량에서 유지하는 것이 바람직하다(Siris와 Rifkin 1981).

1) Lithium의 신장에 대한 영향

Lithium의 장기간 치료가 신장에 미치는 영향은 일차적으로 말단세관(distal tubule)기능에 관련되어 있다(De Paulo 1984). 이 약물의 장기간 사용은 요농축능력을 감소시키나 사구체여과율(GFR)에서는 현저한 장애가 없는 것으로 알려져 있다(Hetmar등 1987 ; Gelenberg등 1987). 요농축 능력의 장애는 높은 혈청 lithium치보다 낮은 혈청 lithium치(0.7 mEq/L)에서 더 현저해지나(Schou와 Vestergaard 1988) 장기간 낮은 혈청 lithium치를 유지하였을 때 사구체기능에는 영향을 미치지 않았다(Schou와 Vestergaard 1988). 따라서 낮은 혈청 lithium치와 하루 단일용량의 투여는 편리할 뿐만 아니라 신장기능 즉 사구체와 세관(tublule) 양쪽에 미치는 영향도 적은 것으로 본다(Stoudemire등 1991). 그래서 투석환자에서는 매 투석후에 단일용량으로 하루 보통 300~600 mg이 권장된다(Port등 1979 ; Lippman등 1984 ; Stoudemire와 Fogel 1987). 이것은 신부전환자에서 배설되지 않고 혈청 lithium치가 다음 투석때까지 유지되기 때문이다. 투석시 lithium은 신체로부터 제거되고 같은 용량을 투석후 반복투여한다. 이때 혈청 lithium치는 쉽게 측정될 수 있다(Levy 1985).

그러나 나이가 젊은 양극성 장애 환자들에서는 혈청 lithium치를 1.0~1.5 mEq/L 보다 그 이하로 유지하는 것이 임상효과가 더 감소될 수 있음을 유의해야 한다(Gelenberg등 1989).

최근에 혈청 creatinine 측정은 creatinine 배설율(clearance) 측정의 대체물로 적합하지 않아 혈청 alpha-2-microglobulin의 측정이 개발 중이다. 이 방법은 lithium을 복용중인 환자들에서 혈청 creatinine측정보다는 creatinine 배설율(clearance)과 더 상관성이 높은 것으로 나타났다(Samiy와 Rosnick 1987). 이것이 보편화될 경우 lithium의 사구체기능에 미치는 영향에 대해 더 정확한 자료를 제공해 줄 것으로 보인다.

Lithium을 투여 중인 환자들의 대부분에서 신장의 요농축능력이 감소되어 이것이 다뇨증(polyuria)과 요붕증(diabetes insipidus)를 일으키기도 한다(Stoudemire와 Fogel 1987). 다뇨증은 하루 요배출량이 3ℓ를 초과하는 경우로 lithium을 복용 중인 환자들의 20~40%에서 일어날 수 있고(DePaulo 1984 ; Jefferson과 Greist 1989) 이것이 요붕증으로 진행되는 경우 위험할 수 있다(Jefferson과 Greist 1989). 이런 환자들은 과거력상 빈뇨와 배뇨량이 많았다. 다뇨증은 수면이나 일을 방해하고 방광조절장애가 있는 환자들에서 요실금(urinary incontinence)을 악화시킬 수도 있다(Stoudemire와 Fogel 1987).

다뇨증의 기전은 Henle loop와 말단세관(distal tubule)에 대한 lithium의 직접적인 독성효과로서 이런 효과는 용량과 관련되어 있다(Stoudemire와 Fogel 1987). 대부분의 경우 다뇨증은 항이뇨호르몬(ADH) 및 신장성 요붕증(nephrogenic diabetes insipidus)에 대한 신세관의 무감각에 기인된 것으로 보고 있다(Forrest등 1974).

Lithium에 의해 유도된 다뇨증의 치료는 충분한 수분공급, 가장 낮은 lithium용량의 효과적 사용, 하루 단일용량의 투여, 배뇨량을 감소시키는 thiazide 및 칼륨(K)을 보존시키는 이뇨제를 사용함으로써 가능하다(Jefferson과 Greist 1989). Thiazide 이뇨제들은 근위세관(proximal tubule)에서 lithium 재흡수를 증가시켜 말단세관(distal tubule)의 nephron을 높은 lithium농도로부터 보호하게 된다(For-

rest등 1974 ; Lippman등 1981 ; Macneil등 1975). 이때 전체 lithium 용량은 반으로 줄어든다.

칼륨을 보존시키는 이뇨제인 amiloride를 하루 10~20 mg 사용함으로써 다뇨증을 호전시킬 수 있다(Kosten과 Forrest 1986). 이때 호전을 안 보이는 경우에는 하루 50 mg의 hydrochlorthiazide를 추가할 수 있다. Amiloride도 lithium치를 증가시켜 lithium독성을 일으킬 수 있다. 그리고 이 약물을 단독으로 사용할 경우에는 hyperkalemia를 일으킬 위험이 있고 이것을 hydrochlorothiazide와 병행 사용할 때에는 lithium용량을 줄여야 한다(Stoudemire와 Fogel 1987).

Lithium을 하루 수회 투여하는 것보다 하루 단일용량으로 투여하는 것이 다뇨증을 덜 일으키는 것으로 보고되었다(Stoudemire등 1991). 따라서 하루 단일용량의 투여는 배뇨량을 감소시켜 신장보호에 도움이 될 수 있다(Plenge와 Mellerup 1986).

Lithium을 장기간 투여받은 기분장애 환자들의 15%가 주요 조직학적 이상을 보이고 약 30~35%는 중등도의 변화를 보이는 것으로 추정되었다. 또한 lithium이 신장의 병소위축(focal atrophy)과 간질섬유증(interstitial fibrosis)를 일으키고 이것이 신장기능을 영구적으로 감소시킬 수 있다고 보고되었다(Hestbech등 1977 ; Barrow등 1978). 사체연구를 통해서 가장 심각한 신장과 관련된 부작용은 극소변화 사구체신장병증(minimal change glomerulonephropathy), 신간질염(interstitial nephritis), 신부전으로 알려졌다. 그러나 이들은 임상적으로 발생빈도가 낮을 뿐더러 lithium의 치료용량만으로 영구적인 신장기능을 감소시키는지에 관해서도 논란의 여지가 있다(DePaulo 1984). 또한 lithium을 투여받지 않은 기분장애환자들에서도 비슷한 변화를 보이기도 하여(Jefferson과 Greist 1989) lithium이 신장의 변화에 대한 발생빈도는 앞으로 더 조사되어야 할 것으로 보인다.

이외에 lithium을 복용하는 환자들에서 체중증가 및 부종이 보고되었다. 또한 lithium을 투여 중인 모든 환자들에서 단백뇨(proteinuria)가 발견되었으나 lithium을 중단함으로서 호전되었다. 단백뇨의 발생은 lithium을 투여 중인 소수 환자들에서 신증후군(nephrotic syndrome)에 대한 취약성이 있음을 시사해준다(Stoudemire등 1991). 따라서 단백뇨가 계속 나타나거나 신증후군의 증상이 일어나면 lithium 대신에 carbamazepine(Tegretol) 및 valporate와 같은 약물로 대체해본다(Stoudemire등 1991).

이처럼 lithium의 만성적인 신장에 대한 독성의 가능성은 혈청 lithium치를 자주 측정하고 lithium 용량을 서서히 올리며 낮은 용량에서 유지하도록 하는 치료전략이 권장된다(Siris와 Rifkin 1981).

특히 연령이 많거나 신장질환, 울혈성 심부전 및 탈수때문에 사구체여과율이 감소될 때 높은 혈청 lithium치를 피하기 위해서 용량을 줄여야 한다. 또한 염의 제한, 이뇨제, phenylbutazone 및 indomethacin에 의해서 근위세관(proximal tubule)의 재흡수가 증가될 때에도 혈청 lithium치를 높일 수 있으므로 용량을 줄일 필요가 있다(DePaulo 1984).

결론적으로 심각한 신장장애가 일차적으로 lithium사용에 의해 일어난다고 보지는 않으나 계속 혈청 lithium치가 높은 환자들 중에서는 신장기능의 장애를 보일 수도 있으므로 임상의는 신장의 기능변화를 찾아 보도록 해야 한다. 특히 신장질환이 있는 환자들에서는 creatinine배설율(clearance)을 계속 측정할 필요가 있다(Stoudemire와 Fogel 1987).

2) 신장이식 환자들에서 lithium의 사용

국내에서도 신장이식은 흔히 행해지고 있기 때문에 임상의들은 이런 환자들에서 양극성장애(bipolar disorder)나 steroid 사용으로 인한 기질적 기분장애 때문에 lithium을 사용해야할 경우가 점차 많아질 것으로 예상된다.

이런 환자들에서 lithium의 용량은 creatinine 감소에 따라 낮게 조정할 필요가 있다(Csernansky와 Hollister 1985). Lithium이 신장질환의 진행을 악화시키는지에 관해 잘 알려져 있지 않기 때문에 신장질환상태에 대해서는 면밀하게 평가해야 한다. 만약 필요하다면 carbamazepine과 같은 다른 항조증 약물로 바꾸는 것도 고려해 본다.

이식자의 기능이 이식후 수주간 불안정하다면 lithium치의 면밀한 측정평가가 필수적이다.

3) Lithium과 비향정신성 약물 간의 상호작용 (Table 1)

신장이식환자들에서 면역억제제로 흔히 사용되

Table 1. Drug interactions with lithium carbonate

Medication	Effect
Thiazide diuretics	Raise Li^+ levels
Spironolactone	
Triamterene	
Enalapril	
Captopril	
Nonsteroidal anti-inflammatories(e.g., indomethacin, ibuprofen, phenylbutazone, piroxicam)	
Acetazolamide	Lower Li^+ levels
Theophylline	
Aminophylline	
Calcium channel blockers	May either raise or lower Li^+ levels, effects not clear ; verapamil may cause bradycarida when used with Li^+
Metronidazole	May increase Li^+ levels ; may increase chances of nephrotoxicity
Cyclosporine	May increase Li^+ levels

*Source, Stoudemire A, Fogel BS(ed) : Medical Psychiatric Practice, 1991

는 cyclosporine은 lithium의 배설을 감소시켜 혈중 lithium치를 올릴 수 있다. 따라서 이 약물을 복용중인 환자들에서는 lithium의 용량을 낮게 조정할 필요가 있다.(Dieperink등 1987 ; Vincent등 1987 ; Das Gupta와 Jefferson 1990).

고혈압치료에 사용되는 angiotensin전환효소(ACE)억제제인 Enalapril을 lithium과 병행사용하면 혈청 lithium치를 높여 lithium독성을 일으킬 수 있는 것으로 보고되었다(Douste-Blazy등 1986 ; Navis등 1989). 이것은 Enalapril에 의해 유도된 lithium정체(retention) 때문일 수 있다(Douste-Blazy등 1986). 또한 ACE억제제인 Captopril과 병행시에도 같은 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 이런 효과는 renin-angiotensin-aldosterone axis의 억제에 기인되고 이것은 나트륨의 배설과 lithium의 정체(retention)를 증가시킨다. 따라서 ACE 억제제와 lithium을 동시에 사용할 때에는 lithium의 용량을 감소시키고 lithium을 자주 측정해야 한다(Stoudemire등 1991).

Thiazide이뇨제는 일차적으로 말단세관(distal tubule)에 작용하여 나트륨을 저하시켜 나트륨과 lithium의 근위세관(proximal tubule) 재흡수를 증가시키기 때문에 lithium의 재흡수가 증가된다. 이때 lithium의 독성을 감소시키기 위해서 lithium은 thiazide치료를 시작할 때 중단해야 한다. 다시 lithium을 사용할 때는 thiazide를 투여하지 않을 때 사용되는 용량의 반으로 줄이고 혈중치를 측정하면서 서서히 증가시킨다(Peterson등 1974).

Hyponatremia는 나트륨과%lithium 이온의 재흡수 분량을 95%까지 증가시켜 lithium의 배설율(clearance)을 감소시킨다. Furosemide(Lasix)와 같은 loop 이뇨제들도 나트륨을 저하시킬 수 있으나 hydrochlorothiazide 만큼 배설율(clearance)에는 영향을 미치지 못해 혈청 lithium치를 크게 증가시키지 않는 것으로 보고되었다(Crabtree등 1989).

Spironolactone과 triamterene과 같은 칼륨을 보존시키는 이뇨제들도 lithium배설율(clearance)을 감소시킬 수 있다. 근위세관(proximal tubule)에서 재흡수를 억제시키는 이뇨제인 acetazolamide, theophylline 및 aminophylline과 같은 약물들은 lithium의 배설을 웬만큼 증가시킨다(Stoudemire와 Fogel 1987). 또한 lithium과 함께 이뇨제를 복용중인 환자들에서는 혈청 칼륨을 자주 측정해서 hypokalemia로 인해 lithium독성 특히 심장에 대한 부작용이 일어나지 않도록 각별히 유의할 필요가 있다(Bernstein 1978).

이뇨제를 투여 중인 환자들에서 lithium을 서서히 투여하고 혈청 lithium치는 치료시작 전과 치료 중에 최소한 일주 2회 측정해야 한다. 이런 혈중치의 측정빈도는 이뇨제의 용량 및 음식물의 변화 후 2, 3주 동안 계속 유지시켜야 한다. 그리고 치료자는 이뇨제를 사용 중인 환자들과 가족들에게 lithium 독성의 초기징후에 관해서 자세히 설명해 주어야 한다(Stoudemire와 Fogel 1987).

Calcium channel차단제인 Verapamil은 lithium과 병행사용시 choreoathetosis가 관찰되었고(Helmuth 등 1989) 이것은 lithium독성의 징후로 간주되었다(Reed등 1989). 이외에 불수의적 운동장애가 보고되었다(Prince와 Giannini 1986).

Beta-adrenergic수용체 차단제인 propranolol과 lithium의 병행은 lithium과 creatinine 양쪽의 신장 배설율(clearance)를 감소시킬 수 있다(Stoudemire 등 1991). 따라서 lithium을 투여 중인 환자들에서 항고혈압제가 필요하다면 다른 약물을 선택하도록 한다(Stoudemire등 1991).

4) Lithium중독의 처치

Lithium중독이 발견되면 먼저 lithium을 중단한 후 지지적인 의학적 치료를 실시한다. 수분과 염의 부족을 보충해 주고 lithium의 배설을 촉진시킨다. 혈청 lithium치가 3.5 mEq/L를 넘거나 신장 lithium 배설율(clearance)에 장애가 있는 환자들에서는 장애초기에 혈액투석이 lithium을 빨리 제거시킬 수 있는 가장 효과적인 방법이다(DePaulo 1984).

결 론

신부전을 비롯한 각종 신장질환 환자들에서 정신증상이 일어날 때 향정신성 약물의 사용이 필요함에도 불구하고 이에 대한 지식이 불충분하기 때문에 정신과의사들은 이런 약물의 사용을 주저하기 쉽다. 따라서 이런 환자들에서 우울을 비롯한 정신장애의 치료가 소홀히 다루어질 가능성이 높다.

신부전환자들에서 투석이 가능한 약물과 신장에 의해 대사 및 배설되는 약물들은 사용을 피해야 한다. 그러나 lithium은 투석되고 신장에 의해 배설되는 약물임에도 불구하고 매 투석후 단일용량(1일 300~600 mg)으로 투여함으로서 효과적인 치료가 가능한 것으로 알려져 있다. 다만 신장에 미칠 수 있는 부작용을 극소화시키기 위하여 혈중 lithium치를 자주 측정하고 용량을 서서히 증가시켜 낮은 용량에서 유지하는 것이 권장된다. Benzodiazepine계 항불안제, 삼(사)환계 항우울제 및 정온제는 대부분 간장에서 대사되기 때문에 신장질환 환자들에서 사용될 수 있으나 신장이 정상적인 환자들에서 투여되는 용량의 2/3로 감량하는 것이 바람직하다. 이외에 자문조정 정신과의사들과 타과의사들은 신장질환 환자들에서 향정신성 약물을 안전하고도 효과적으로 사용하기 위해서 향정신성 약물과 신장질환 환자들에서 흔히 사용되는 약물들 간의 상호작용을 이해할 필요가 있다.

중심 단어 : 향정신성 약물 · 신장질환 · Lithium.

REFERENCES

고경봉 · 한대석(1991) : 장기간 혈액투석 중인 말기신부전환자들의 대응전략. 신경정신의학 30(2) : 358-365

구완서 · 방병기(1990) : 우리나라 투석요법의 현황. 대한신장학회지 9(1) : 1-8

김문재 · 구철회 · 주현영 · 고경봉 · 이호영 · 한대석(1986) : Neuroleptic malignant syndrome에 합병된 급성신부전증 1예. 대한의학협회지 29(12) : 1371-1375

신정호(1978) : Hemodialysis에 관한 정신의학적 연구. 신경정신의학 17(4) : 364-373

Abram HS(1978) : Repetitive dialysis. In : Hackett TP & Cassem NH(ed), MGH Handbook of General Hospital Psychiatry, Saint Louis, CV Mosby Co. pp 342-364

Adler F(1974) : Methyldopa-induced decrease in mental acitivity. JAMA 230 : 1428-1429

Barrow GD, Davies B, Kincaid-Smith P(1978) : Unique tubular lesion after lithium. Lancet 1 : 1310-1313

Bernstein JG(1978) : Medical-Psychiatric drug interactions. In : Hackett TP & Cassem NH(ed), MGH Handbook of General Hospital Psychiatry, Saint Louis, CV Mosby Co. pp483-507

Burton HJ, Kline SA, Lindsay RM, Heidenheim AP(1986) : The relationship of depression to survival in chronic renal fialure. Psychosomatic Med 48 : 261-269

Cobb S(1976) : Social support as a moderator of life stress. Psychosom Med 38 : 300-314

Crabtree BL, Mack JE, Johnson CD(1989) : Effect of HCTZ versus furosemide on serum lithium(abstract). APA Annual meeting syllabus, pp150

Cseransky JG, Hollister LE(1985) : Using lithium in patients with cardiac and renal disease. Hospital Formularly 20 : 726-735

Das Gupta K, Jefferson JW(1990) : The use of lithium in the medically ill. Gen Hosp Psychiatry 12 : 83-97

Davis JM, Glassman AH(1989) : Antdepressant drugs. In : Kaplan HI & Sadock BJ(ed), Comprehensive Textbook of Psychiatry. Vol 2, 5th ed., Baltimore, Williams & Wilkins, pp1627-1655

Dawling S, Lynn K, Rosser R, Braithwaite R(1982) : Nortriptyline metabolism in chronic renal failure : Metabolite elimination. Clin Pharmacol Therapeutics 32(3) : 322-329

DePaulo JR(1984) : Lithium. Psychiatric Clinics North America 7(3) : 587-599

Dieperink H, Leyssac PP, Kemp E(1987) : Nephrotoxicity of cyclosporine A in humans ; effects on glomerular filtration and tubular reabsorption rates. Eur J Clin Invest 17 : 493-496

Duoste-Blazy PH, Rostin M, Livarek B(1986) : Angiotensin converting enzyme inhibitors and lithium treatment(letter). Lancet 1 : 1448

Everett HC(1975) : The use of bethanechol chloride with tricyclic antidepressants. Am J Psychiatry 132 : 1202-1204

Forrest JN, Choen AD, Toretti J(1974) : On the mechanism of lithium-induced diabetes insipidus in man and the rat. J Clin Invest 53 : 1115-1123

Foster FC, Cohn GL, McKegney FP(1973) : Psychobiologic factors and individual survival on chronic renal hemodialysis. A two-year follow-wp : Part 1. psychosom Med 35(1) : 64-82

Gelenberg AJ, Wojcik JD, Falk WE(1987) : Effects of lithium on the kidney. Acta psychiatr Scand 75 : 29-34

Gelenberg AJ, Kan JM, Keller MB(1989) : Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. New Engl J Med 321 : 1489-1493

Goodman LS, Gilman A(1975) : The pharmacological basis of therapeutics, New York, MacMillan, Inc.

Greenberg RP, Davis G, Massey R(1973) : The psychological evaluation of patients for a kidncey transplant and hemoidalysis program. Am J Psychiatry 130 : 274

Gutman RA, Stead WW, Robinson RR(1981) : Physical activity and employment status of patients on maintenance dialysis. N Engl J Med 304 : 309-313

Haenel T, Brunner F, Battegay R(1980) : Renal dialysis and suicide : Occurrence in Switzerland and Europe. Compr Psychiatry 21 : 140-145

Helmuth D, Ljaljevic Z, Ramirez L(1989) : Choreoathetosis induced by verapamil and lithium treatment (letter). J Clin Psychopharmacol 9 : 554-555

Hershey SC, Hales RE(1984) : Psychopharmarologic approach to the medically ill patient. Psychiatr Clinics North America 7(4) : 803-816

Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A(1977) : Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. Kidney International 12 : 205-213

Hetmar O, Clemmesen L, Ladefoged(1987) : Lithium : long-term effects on the kidney, III : prospective study. Acta psychiatr Scand 75 : 251-258

Holcomb JL, MacDonald RW(1973) : Social functioning of artificial kidney patients. Soc, Sci Med 7 : 109-119

Jefferson JW, Greist JH(1989) : Lithium therapy. In : Kaplan HI & Sadock BJ(ed), Comprehensive Textbook of psychiatry. Vol 2., 5th ed., Baltimore, Williams & Wilkins, pp1655-1662

Kosten TR, Forrest JN(1986) : Treatment of severe lithium-induced polyuria with amiloride. Am J Psychiatry 143 : 1563-1568

Lefebvre P, Nobert A, Crombez JC(1972) : Psychological and psychopathological reactions in relation to chronic hemodialysis. Can Psychiatr Assoc J 17 : 9-13

Levy NB(1985) : Use of Pshchotropics in patients with kidney failure. Psychosomatics 26 : 699-709

Levy NB(1987) : Chronic renal disease, dialysis, and transplantation. In : Stoudemire A & Fogel BS(ed), Principle of Medical Psychiatry, Orlando, Grune & Straton, Inc., pp583-593

Lieberman JA, Cooper TB, Suckow RF(1985) : Tricyclic antidepressant and metabolic levels in chronic renal failure. Clin Pharmcol Therapeutics 37 : 301-307

Lippman SB, Manshadi MS, Gultekin A(1984) : Lithium in a patient with renal failure on hemodialysis. J

Clin Psychiatry 45 : 444

Lippman S, Wagemaker H, Tuker D(1981) : A practical approach to management of lithium concurrent with hyponatremia, diuretic therapy, and chronic renal failure. J Clin Psychiatry 42 : 304-306

MacNeil S, Hanson-Nortey E, Paschalis C(1975) : Diuretics during lithium therapy. Lancet 1 : 1925-1926

Merrill DC, Markland C(1972) : Vesical dysfunction induced by the major tranqulizers. J Urol 107 : 769-771

Navis GJ, de Jong PE, Dezeeuw D(1989) : Volume homeostasis, angiotensin converting enzyme inhibition, and lithium therapy. Am J Med 86 : 621

Petersen V, Hvidt S, Thomsen K(1974) : Effect of prolonged thiazide treatment of renal lithium clearance. Brith Med J 3 : 143-145

Plenge P, Mallerup T(1986) : Lithium and the kidney : Is one daily dose better than two ? Compr Psychiatry 27 : 336-342

Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J(1981) : Sexual dysfunction in the male patients with uremia : a reappraisal. Kidney Int 19 : 317-323

Procci WR, Goldstein A, Kletzky OA(1983) : Impotence in uremia : Preliminary results of a combined medical and psychiatric investigation. In : Levy NB (ed), Psychopharmacology 2 : Psychological problems in kidney failure and their treatment, New York, Plenum Publishing pp235-246

Price W, Giannini RJ(1986) : Neurotoxicity caused by lithium-Verapamil synergism. J Clin Pharmacol 26 : 717-719

Quetsch RM, Anchor RWP, Litin EM, Faucett RL(1959) : Depressive reaction in hypertensive patients : a comparison of those treated with Rauwolfia and those receiving no specific antihypertensive treatment, Circulation 19 : 366-375

Reed SM, Wise MG, Timmerman I(1989) : Choreoathetosis : a sign of lithium toxicity. J Neuropsychiatry 1 : 57-60

Reichsman F, Levy NB(1972) : Problems in adaptation to maintenance hemodialysis. A four-year study of 25 patients. Arch Intern Med 130 : 850-865

Relkin R(1969) : Effects of endocrines on central nervous system. NY state. J Med 69 : 2133-2145, 2247-2265

Samiy AH, Rosnick PB(1987) : Early identification of renal problems in patients receiving chronic lithium treatment. Am J Psychiatry 144 : 670-672

Schou M, Vestergaard P(1988) : Prospective studies on a lithium cohort, 2 : renal function of water and electrolyte metabolism. Acta psychiatr Scand 78 : 427-433

Siris SG, Rifkin A(1981) : The problem of psychopharmacotherapy in the medically ill. Psychiatr Clin North America 4(2) : 379-390

Stoudemire A, Fogel BS(1987) : Psychopharmacology in the medically ill. In : Stoudemire A & Fogel BS(ed), Principles of Medical Psychiatry, Orlando Grune & Stratton, pp79-112

Stoudemire A, Fogel BS, Gulley LR(1991) : Psychopharmacology in the medically ill : an updete. In : Stoudemire A & Fogel BS(ed), Medical Psychiatric Practice, Washington. Am Psychiatric Press, pp29-44

Van der Kolk BA, Shader RI, Greenblatt DJ(1978) : Autonomic effects of Psychotropic drugs. In : Lipton MA, DiMascio A, Killam KF(ed), Psychopharmacology : A Generation of Progress, New York, Raven Press, pp1009-1020

Vincent HH, Weimar W, Schalekamp MADH(1987) : Effect of cyclosporine in fractional excretion of lithium and potassium in kidney transplant recipients (Abstract). Kidney Int 31 : 1048