

Valproic Acid 복용에 의해 유발된 연축성 발성장애 1예

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실,¹ 이비인후과학교실²
오지영¹ · 조현지¹ · 박기덕¹ · 정성민²

= Abstract =

Spasmodic Dysphonia Induced by Valproic Acid

Jee Young Oh, M.D.,¹ Hyun Ji Cho, M.D.,¹

Kee Duk Park, M.D.,¹ Seong Min Jung, M.D.²

Department of Neurology,¹ Otolaryngology,² College of Medicine, Ewha Womans University,
Seoul, Korea

Spasmodic dysphonia is a task-specific dystonia affecting the laryngeal muscles, resulting forced, strained voice. The pathophysiologic mechanism is not fully understood. We experienced a patient with epilepsy developed transient spasmodic dysphonia during valproic acid monotherapy. The spasmodic dysphonia resolved with dose reduction of valproic acid. Change of neurotransmitters, such as GABA in basal ganglia or blockade of sodium channel is possible mechanism in our case of drug-related spasmodic dysphonia.

KEY WORDS : Spasmodic dysphonia · Valproic acid · GABA.

서 론

연축성 발성장애(spasmodic dysphonia)는 운동 특이성 근긴장증(action specific dystonia) 중 하나로 안정 시에는 후두 근육과 성대가 정상이지만 발성 시에는 후두 근육의 근긴장도가 증가되어 발성 장애를 초래하는 질환이다.¹⁾ 1871년 Traube가 “강직성 형태를 띠는 신경증성 애성(spastic form of nervous hoarseness)”으로 처음 보고한 이후 현재까지도 일부에서는 심리적 또는 정신과적 문제에 의해 초래되는 것으로 오인되고 있다.

논문접수일 : 2003년 6월 3일

심사완료일 : 2003년 6월 15일

책임저자 : 정성민, 158-710 서울 양천구 목 6동 911-1

이화여자대학교 의과대학 이비인후과학교실

전화 : (02) 2650-6163 · 전송 : (02) 2648-5604

E-mail : sungmin@mm.ewha.ac.kr

아직까지 발생 기전은 명백하지 않지만 다른 근긴장이상증과 마찬가지로 대뇌 기저핵(basal ganglia)의 이상에 의한 것으로 생각되며 드물게 metoclopramide와 같은 도파민과 관련된 약물 복용에 의해서도 유발되는 것으로 보고되고 있다.²⁾

저자들은 항경련제인 valproic acid 복용 후 발생한 연축성 발성장애를 처음으로 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

40세 남자 환자가 처음 발생한 전신 근간대성 경련을 주소로 응급실로 내원하였다. 환자는 질병의 기왕력없이 건강히 지내왔다고 하며 내원 당일 밤 잠자던 도중 이상한 소리를 내며 전신을 떨면서 혀를 깨물고 침을 흘리는

것이 같이 자던 보호자에 의해 발견되어 응급실로 후송되었다. 경련은 약 5분여 동안 지속되었다고 하며 응급실 내원시에는 경련 발작 후 혼미 상태였다. 과거력상 열경련, 두부 외상, 알코올 중독 등의 특이 병력은 없었고 간질의 가족력도 없었다.

활력 징후는 정상이었으며 신경학적 검사상 뇌신경 및 운동, 감각 신경 기능은 정상이었고 고위 피질 기능과 소뇌 기능에도 이상 소견은 관찰되지 않았다. 뇌파에서 간질양 파는 발견되지 않았고 뇌자기공명영상 촬영에서도 이상 소견은 없었다. 환자는 일회성 경련 발작으로 생각되어 추적 관찰하기로 하고 항경련제 투여없이 퇴원하였으나 한달 후 다시 전신 근간대성 경련 발작으로 다시 응급실로 내원하였고 이후 항경련제인 valproic acid를 900mg/day로 투여받기 시작하였다.

다시 한달 여 후 환자는 경련 발작이 재발되어 외래로 내원하였다. 환자는 valproic acid의 용량을 1200mg/day로 증량한 후부터 말하는 중간에 갑자기 사래가 걸린 듯 하면서 목소리가 막혀 제대로 발음이 안되는 증상이 하루에 5~6차례, 심한 경우에는 수십 회까지도 나타났고 보통 10~20초간 지속되었다고 하였다. 또 어떤 경우에는 양 손이 뻗뻗해지는 듯한 느낌이 동반되기도 했다고 하였다. Valproic acid를 1500mg/day로 증량한 이후부터 이런 증상이 더 심해지는 것 같아 환자는 자의로 약물 복용을 중단하였고 이 후에는 이런 증상이 소실되었으나 경련 발작이 일어나자 곧 약물 복용을 다시 시작한 상태였다. 환자와 대화 도중 목에 힘이 들어가며 조이는 듯하여 음절이 끊어지는 음성이 간헐적으로 발견되었고 양손을 앞으로 뻗어 힘을 주었을 때 양 손가락의 근간장 이상(dystonia)이 관찰되었다. 그 외 신경학적 이상 소견은 없었다.

음성 검사시에는 증상이 유발되지 않아, 비디오스트로보스코피(videostroboscopy, Kay Elementrics, RLS 9100, N.J.)를 이용한 후두검사서 성대의 모양이나 진동 상태는 정상 소견을 보였고, 기류 저지법을 이용한 음성기능검사기(phonatory function analyzer PS-77, Nagashima, Tokyo, Japan)에 의한 공기역학적 검사와 computerized speech lab(CLS, Kay Elementrics, USA) 중 Multi-dimensional voice program(MDVP) 4305를 이용한 음향학적 검사는 모두 정상범위 내에 있었다.

음성 장애 발생시 청시각적 평가에서는 내전형 연속성

발성장애(adductor type spasmodic dysphonia)에서 특징적으로 나타나는 쥐어짜는 듯한 긴장성 발성과 간헐적으로 음성이 끊기는 발성(voice break) 및 외전형 연속성 발성장애(abductor spasmodic dysphonia)의 특징적 소견인 갑자기 바람이 새는 듯한 쉼 목소리가 복합적으로 관찰되었다.

이어 시행한 후두 근전도검사에서 이상 자발 전위는 없었고 발성시 운동단위 활성화전위(motor unit action potential)의 모양도 정상이었다. 그러나 환자에게 글을 읽도록 하여 연속적인 발성을 유도하자 과다한 운동단위가 간섭되어 지속적으로 발화(firing)하는 양상이 나타났고 이는 환자가 발성을 멈춘 상태에서도 수초간 지속되었다.

Valproic acid에 의해 연속성 발성장애(spasmodic dysphonia)와 운동 유발성 근간장 이상이 유발된 것으로 판단되어 valproic acid를 600mg/day로 감량하고 phenytoin 병합요법을 시작하면서 이러한 증상은 소실되었고 간질 발작도 조절되었다.

고 찰

연속성 발성장애의 원인은 아직까지 명확하지 않으나, 본 증례의 환자의 경우 음성 장애를 유발할 만한 후두 질환의 기왕력 또는 외상의 병력이 없으며, valproic acid의 용량을 증가하면서 증상이 시작되었고 약물 복용을 중단하자 증상이 소실된 점, 다시 약물을 복용하면서 증상이 재현된 점으로 미루어 valproic acid에 의해 유발된 것으로 판단된다.

Valproic acid는 전신 간질 및 국소 간질에 효과가 뛰어난 항경련제로 대뇌 γ -aminobutyric acid(GABA)의 농도를 증가시켜 GABA 매개성 억제 작용을 증강시키며 전류에 의해 활성화 되는 나트륨 통로를 차단하고 시상(thalamus)으로의 칼슘 전류를 변화시키는 등 다양한 기전을 가지고 있다.³⁾ 지금까지 보고된 신경계 부작용으로는 두통, 졸리움, 보행실조 등이 있으며³⁾ 추체외로 증상으로는 비교적 잘 알려진 진전(tremor)⁴⁾과 함께 드물지만 일시적인 파킨슨양 증상과⁵⁾ 자세가 비정상적으로 앞으로 굽어지는 camptocormia가 발생된 증례⁶⁾가 있다. Valproic acid에 의해 진전이 유발되는 기전에 대해서도 아직은 확실하지 않지만 중추신경계에서 GABA의 재흡수를 선택적으로 억제하는 항경련제인 tiaga-

bine에 의해서도 진전이 발생하는 것으로 보아⁷⁾ GABA 복합체가 도파민성 흑질-선조체 신경원 세포에 작용하여 아세틸콜린, 도파민, 세로토닌 등 진전을 유발하는 신경 전달물질의 상호작용에 관여함으로써 증상을 유발하는 것으로 생각되고 있다. 따라서 진전과 유사한 과운동성 추체외로계 증상인 근긴장이상증의 발생에도 GABA가 어느 정도 관여할 것으로 추측된다.

최근 간헐성 근긴장이상증의 원인으로 이제까지 알려진 선조체의 도파민 과잉반응이 선조체의 GABA 매개성 탈억제(disinhibition)에 의한 이차적 현상이며⁸⁾ 양자자 기공명분광경(proton magnetic resonance spectroscopy)를 이용한 연구에서 서경(writer's cramp) 환자의 반대측 감각운동피질과 피각핵(lentiform nucleus)에서 GABA 농도가 감소된 것이 확인되어⁹⁾ 국소 근긴장이상증에서의 GABA의 역할이 강조되고 있다. 그러나, Valproic acid는 억제성 신경전달물질인 GABA 농도를 증가시키므로 phenobarbital, baclofen과 더불어 이론상으로는 근긴장이상증에 효과적인 약물임에도 불구하고 본 증례에서는 오히려 후두 근육의 근긴장이상을 초래하였다. 이는 증상이 단순히 GABA 매개 신경의 이상에 의해 유발된 것이 아니라 아직은 알 수 없으나 다른 신경 전달물질과의 상호작용 및 보다 복잡한 경로를 통해 발생된 것으로 생각된다.

한편, 유전성 간헐성 근긴장이상성 무도정위증(paroxysmal dystonic choreoathetosis)의 동물 모델에서 저용량의 gabapentin이 근긴장이상을 감소시키는 효과가 있지만 고용량에서는 그 효과가 없고 오히려 근긴장이상을 악화시키는 실험 결과와 고용량의 gabapentin을 투여받은 간질 환자에서 근긴장이상이나 무도증을 보인 임상 증례를 들어 이러한 현상은 GABA 복합체가 고용량에서는 나트륨 통로를 차단하기 때문이라는 연구 결과들도 있다.¹⁰⁾ 실제로 여러 종류의 나트륨 통로 차단제에 의해 근긴장이상이 발생한 사례들이 보고된 바 있다. 본 환자에서도 valproic acid 투여량을 증가시킨 후 증상이 시작되어 용량을 감소시킨 후에는 증상이 소실된 점을 고려하면 GABA 매개성 기전과는 별개로 나트륨 통로 차단에 의해 이상운동증이 발생하였을 가능성도 고려할 수 있다.

그 밖에도 운동 조절에 중요한 출구 역할을 하는 시상로의 칼슘 전류에 변화를 일으켜 시상의 탈억제를 초

래하였을 가능성도 무시할 수는 없다.

Valproic acid는 여러 기전을 가진 항 경련제로 본 증례에서 어떤 기전에 의해 연속성 발성장애를 초래하였는지는 단언하기 어려우나 일부 취약한 환자들에게서는 GABA, 나트륨 통로, 또는 시상로의 칼슘 전류의 이상 등이 연속성 발성장애의 원인이 될 수 있음을 시사하였다고 생각된다. 또한 연속성 발성장애의 증상을 보이는 환자에게서는 GABA 및 이와 관련된 약물 복용 여부를 확인하는 것이 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.

중심 단어 : 연속성 발성장애 · Valproic acid · GABA.

References

- 1) Watt RL, Koller WC : *Movement Disorders : Neurologic principles and practice*. McGraw-Hill New York, 1997
- 2) Warren J, Thompson P : *Drug-induced supraglottic dystonia and spasmodic dysphonia*. *Movement Dis.* 1998 ; 13 : 978-979
- 3) Holland KD : *Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs*. *Neurol Clin.* 2001 ; 19 : 313-346
- 4) Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Bauman AW : *Valproate tremors*. *Neurology.* 1982 ; 32 : 428-432
- 5) Wils V, Goluke-Willemsse G : *Extrapyramidal syndrome due to valproate administration as an adjunct to lithium in an elderly manic patient*. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1997 ; 12 : 272-273
- 6) Kiuru S, Iivanainen M : *Camptocormia, a new side effect of sodium valproate*. *Epilepsy Res.* 1987 ; 1 : 254-257
- 7) Wolanczyk T, Grabowska-Grzyb A : *Transient dystonias in three patients treated with tigabine*. *Epilepsia.* 2001 ; 42 : 944-946
- 8) Hamann M, Richter A : *Effects of striatal injection of GABA receptor agonists and antagonists in a genetic animal model of paroxysmal dystonia*. *Eur J Pharmacol.* 2002 ; 443 : 59-70
- 9) Levy LM, Hallett M : *Impaired brain GABA in focal dystonia*. *Ann Neurol.* 2002 ; 51 : 93-101
- 10) Richter A, Loscher W : *Gabapentin decreases the severity of dystonia at low dose in a genetic animal model of paroxysmal dystonic choreoathetosis*. *Eur J Pharmacol.* 1999 ; 369 : 335-338