



Amisulpride 중독과 QT 간격 연장 1례

아주대학교 의과대학 응급의학교실

이정아 · 박현수 · 민영기 · 김기운

A Case of Amisulpride Induced QT Prolongation

Choung Ah Lee, M.D., Hyeon Soo Park, M.D., Young Gi Min, M.D., Gi Woon Kim, M.D.

Department of Emergency Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Republic of Korea

Amisulpride is a newly developed atypical antipsychotic agent effective in treating the positive and negative symptom of schizophrenia. Over-dose of amisulpride can cause hypocalcemia and thus may lead to QT prolongation. We report a case of hypocalcemia and QT prolongation. The QT prolongation was normalized after calcium supplement.

Key Words: Amisulpride, Hypocalcemia, QT prolongation

배 경

Amisulpride는 비전형 항정신병 약물로 정신분열증을 가진 환자에서 유지 치료 약제로 매우 효과적이다. 의도적인 목적으로 발생한 과량 복용은 세계적으로 드물게 보고되어 있으며, 우리나라에서의 보고는 아직까지 없다. 중독 시 그 부작용으로 경련, 정신운동 초조, 고체온증, 산동, 빈맥, 저칼슘혈증과 QT 간격의 연장이 있을 수 있다. QT 간격의 연장은 악성 부정맥의 원인이 될 수 있어 초기 환자의 평가 시 반드시 고려해두어야 한다. 이에 저자들은 Amisulpride 중독에 의한 심전도 이상, 전해질 이상을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

경 례

52세 여자 환자는 특이 병력 없는 자로 부부싸움 후 남

편을 겁주기 위해 내원 30분전 정신분열증인 딸이 복용하는 Amisulpride (Sedril[®]) 30정을 술과 함께 먹은 후 본원에 내원하였다. 환자는 복용 6시간 전 마지막 식사를 하였으며, 복용 후 구토는 하지 않았다. 내원 시 환자의 활력 징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 30회/분, 체온 36.2℃였고 의식 상태는 명료하였다. 환자는 발한 이외에 다른 증상은 없었으며, 이학적 검사 상 동공은 양쪽 3 mm로 동일하였으며 대광 반사는 정상이었다. 흉부 청진 상 호흡음은 깨끗했고 심장 박동은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 청진 상 장음이 증가되어 있었고, 상복부에 경도의 압통을 호소하였다. 말초 혈액 및 생화학 검사 상 마그네슘 1.3 mEq/L, 칼슘 7.3 mg/dl, 이온화 칼슘 3.5 mg/dl로 감소되었으며 크레아티닌 카이네이즈 89 U/L, MB 분획 1.7 µg/L로 정상 소견 보였다. 내원 후 처음 시행한 심전도(Fig. 1) 상에서는 심박수 82회의 정상 리듬이었고, 교정 QT(이하 QTc) 간격이 528 ms로 연장 및 T 파의 역위 등의 소견을 보였다.

비위관 삽입 및 위세척 2 L 시행하였고, 활성탄 250 ml를 3번에 나누어 투여하였다. 수액 보충을 하면서 마그네슘 2g, 칼슘 클로라이드를 정맥 투여 하였다. 내원 28시간 후 생화학 검사 상 마그네슘 1.7 mEq/L, 칼슘 8.5 mg/dl,

책임저자: 김 기 운

경기도 수원시 영통구 원천동 산 5

아주대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 031) 219-6011, Fax: 031) 216-6274

E-mail: flyinguy@korea.com

이온화 칼슘 4.7 mg/dl으로 교정되었고, 다시 시행한 심전도(Fig. 2) 검사 상 심박동수 73회, QTc 간격이 426 ms로 정상화되어 퇴원하였다.

고 찰

항정신병 약물은 1950년대 치료에 도입 후 새로운 약물

이 개발되고 이에 따라 음독 약물도 새롭게 변화하고 있다. 약물의 약동학적 기전이 밝혀진 후 정신과 질환의 생리학적 연구가 활발해지고 이에 따라 수많은 비정형 항정신병 약물이 소개되었다¹⁾.

새로운 항정신병 약물은 세로토닌-도파민 길항제(serotonin-dopamine antagonist)라는 공통된 특징이 있으며 추체외로 증상, 혈중 prolactin 농도 상승, 음성 증상에 대

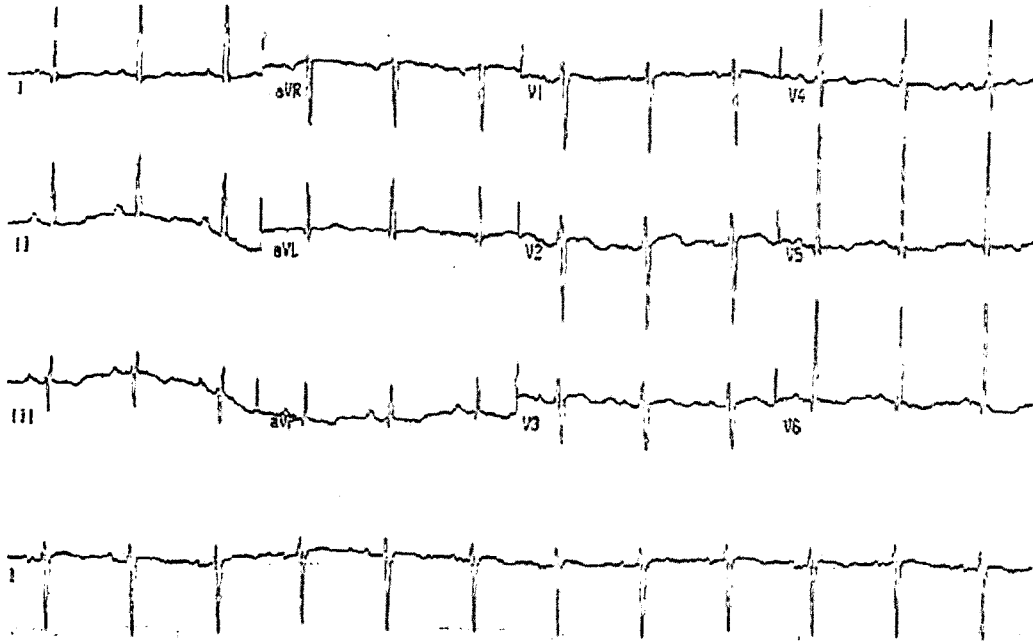


Fig. 1. Initial ECG shows QTc prolongation(automatically measured to 523 ms) and terminal T wave inversion in V4, V5 and V6.

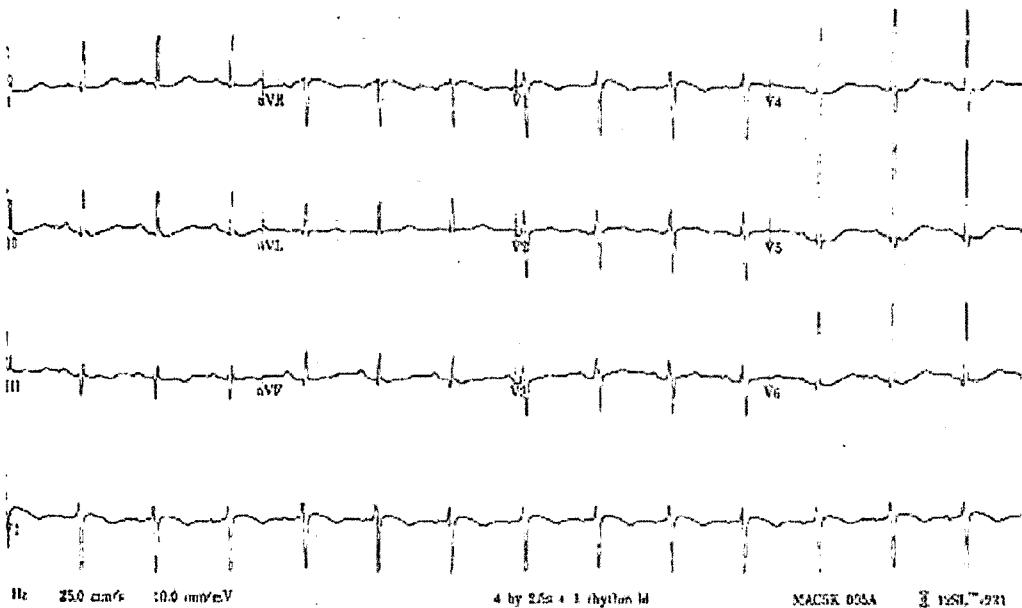


Fig. 2. ECG after calcium supplement shows normal QTc (426 ms automatically measured) and absence of T-wave inversion.

한 효과, 불응성 정신분열병 증상에 대한 효과 등 네가지 측면에서 기존 항정신병 약물과 다르다는 점에서 비전형 항정신병 약물로 알려지게 되었다. 각각의 약물은 여러 수용체에 대한 친화성, 정신 증상에 대한 효과나 부작용 또한 다르지만 전체적으로 새로운 항정신병 약물은 기존의 약제와 비교해볼 때 적어도 비슷한 효능을 보인다. 또한 안전성과 부작용 및 약물 순응도 면에서는 매우 우수한 약제로 알려져 있어 정신분열병 치료시 일차 약으로 권장되고 있으며, 기존의 항정신병 약물을 대체해 나가고 있는 추세이다²⁾.

최근에는 고용량에서도 추체외로 증상이 위약 수준으로 알려진 quetiapine과 amisulpride가 시판중이며, ziprasidone는 1998년 QTc 간격 연장으로 논란이 있었으나 미국 식품의약품국의 허가를 받아 시판되기 시작하였다.

Amisulpride는 benzamide 유도체로 저용량에서는 시냅스 전 도파민 자가 수용체를 차단하여 도파민 합성을 조절하며, 고용량에서는 시냅스 후 도파민 D2 수용체에 작용하여 차단작용을 한다³⁾. 이는 D2, D3 수용체에 선택적인 높은 친화성을 보이고 D1, D4, D5에는 친화성이 떨어지며, 세로토닌성 알파 아드레날린성 수용체(serotonergic adrenergic receptor), H1 히스타민성 수용체(H1-histaminergic receptor)나 콜린성 수용체에는 친화성이 없다⁴⁾.

용도는 정신분열증 환자에서 양성 및 음성 증상을 조절하는데 효과적이며 기존의 항정신성 약물에 비해 안전하다⁵⁾. 부작용으로 불면증, 불안, 초조가 흔하며, 기면, 변비, 오심, 구토 등을 유발될 수 있고 다른 증상으로는 체중 증가, 급성 근육긴장이상, 추체외로 증상, 지연 운동이상증, 저혈압, 서맥, 저칼슘혈증 및 QT 간격 연장이 올 수 있다⁶⁾.

Amisulpride와 저칼슘혈증과의 관계는 명백히 밝혀지지 않았다. Sulpride는 도파민 수용체에 작용하여 세포내 칼슘 농도를 높인다⁷⁾. 부신의 도파민 수용체는 세포의 칼슘 흡수를 변화시키고, 성상세포(astrocyte)에서의 도파민 채널을 활성화 시켜 일시적으로 세포내 칼슘을 증가시킨다. 다른 항정신성 약물과 달리 sulpride는 도파민 수용체의 민감도를 떨어뜨리지 않고 혈장 내 칼슘을 감소시킨다⁸⁾.

QTc 간격 연장은 Torsades de pointes와 같은 치명적인 심실 부정맥을 야기시킬 수 있어 문제가 되고 있다. QTc 간격 연장 정도는 약물 뿐 아니라 음식이나 운동 등 여러 요인의 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 동일한 사람의 경우에도 75~95 ms까지 변화할 수 있어 심전도가 정상이라 하여 약물 투여 후 어느 정도의 QT 간격 연장이 문제되지 않는다고 보장할 수 없다. 아직 정립된 바는 없으나 QTc 간격이 450~470 ms 이상이면 주의를 요하며 500 ms 이상이면 Torsades de pointes 발생 위험이 있다

고 볼 수 있으며, 본 증례의 QTc는 528 ms 로 위험한 상태였다⁹⁾.

저칼슘혈증에 의한 Torsades de pointes 는 보고된 사례가 없으나 Amisulpride가 고용량 혈장에 남아 있을 경우 심장독성으로 인해 사망을 유발한 보고가 있었으며 정확한 기전은 밝혀지지 않았다⁹⁾. 그러나 Benzamide 유도체 계열 약물이 동물 실험에서는 Torsades de pointes을 일으킨 바 있다¹⁰⁾.

Amisulpride에 의한 중독은 전 세계적으로 드물게 보고되어 있다. 다른 문헌 증례에 의하면 44세 여환이 5 g의 Amisulpride 복용 후 혈장 칼슘 농도가 떨어지고 QT 간격의 연장 사례가 있으며 27세 남환이 3.6 g의 amisulpride 복용 후 칼슘과 마그네슘 농도가 떨어져 칼슘 글루코네이트 정주하고 QT 간격 연장이 회복되었다. 두 증례에서는 QT 간격 연장이 칼슘 투여에 반응하여 정상화 되었다고 한다¹⁰⁾.

참고문헌

1. Goldfranks LR, Flmenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th ed. New York: McGraw-Hill;2002. p.875.
2. Kim CY. Newer atypical antipsychotic drugs. Korean J Psychopharmacol 2001;12:3-14.
3. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, et al. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. J Pharmacol Exp Ther 1997;280:83-97.
4. Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, Fleurot O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. Neuropsychobiology 1999;39:25-32.
5. Montgomery SA. Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders. Int. Clin. Psychopharmacol 2002;17 suppl 4:9-15.
6. Pedrosa GF, Grohmann R, Ruther E. Asymptomatic bradycardia associated with amisulpride. Pharmacopsychiatry 2001;34:259-61.
7. Hayashi T, Su TP, Kagaya A, Nishida A, Shimizu M, Yamawaki S. Neuroleptics with differential affinities at dopamine D2 receptors and sigma receptors affect differently the N-methyl-D-aspartate induced increase in intracellular calcium concentration: involvement of protein kinase. Synapse 1999;31:20-8.
8. Reuss B, Unsicker K. Atypical neuroleptic drugs down-regulate dopamine sensitivity in rat cortical and striatal

- astrocytes. *Mol Cell Neurosci* 2001;18:197-209.
9. Tracqui A, Mutter-Schmidt C, Kintz P, Berton C, Mangin P. Amisulpride poisoning: a report on two case. *Hum Exp Toxicol* 1995;14:294-8.
10. David IW. Two cases of amisulpride overdose: A cause for prolonged QT syndrome. *Emerg Med Australas* 2005;17:274-6.