

증례

Lamotrigine 단독 과량복용으로 발생한 횡문근융해증

국민건강보험공단 일산병원 응급의학과

김건배 · 구홍두

Rhabdomyolysis after Lamotrigine Poisoning: A Case report

Gun Bea Kim, M.D., Hong Du Gu, M.D.

Department of Emergency Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, GyeongGi-do, Korea

Lamotrigine is a newer anti-epileptic drug for adjunctive treatment of refractory epilepsy, partial seizures, generalized tonic-clonic seizures, and bipolar disorder. Lamotrigine overdose causes serious central nervous and cardiovascular problems, but reports are uncommon.

Few lamotrigine overdoses have been described because anti-epileptic drug use is limited and usually used with combination of other anti-epileptic drugs. In addition, most patients visit emergency departments with multi-drug overdoses, so few cases of lamotrigine poisoning alone exist.

We had a female patient visit our emergency department a couple of hours after a lamotrigine overdose treated with intravenous hydration and urine alkalinization by NaHCO₃. She recovered successfully without any evidence of renal injury. However, she developed profound rhabdomyolysis, a previously unreported complication of this medication. We suggest that serial creatine kinase levels should be measured after lamotrigine poisoning.

Key Words: Lamotrigine, Rhabdomyolysis, Poisoning

서론

Lamotrigine은 최근에 널리 사용되는 항 전간제로서 처음에는 불응성 간질(refractory epilepsy)의 부가적인 치료제로서 승인되었으나, 부분 또는 대발작(partial or generalized seizure)의 치료제일 뿐 아니라 양극성 장애의 치료제로 사용이 될 정도로 그 유용성이 다양하여 사용이 점점 증가하고 있는 추세이다¹⁻⁴. 그러나 Lamotrigine은 아직 그 기전이 완전히 밝혀진 것이 없을 뿐 아니라, 과 용량에 의한 독성 작용에 대한 보고는 미미한 현실이다^{1-3,5}.

지금 까지 보고된 바에 의하면 의식 변화, 오심, 구토,

보행 실조, 어지러움, 빈맥을 나타낼 수 있고, 중증의 경우에는 혼수, 경련, 호흡 억제 등이 있을 수 있다^{1,2,6,7}. 하지만, lamotrigine 단독 과량 복용으로 인한 부작용에 대한 보고는 적고, 한 문헌에 의하면 횡문근융해증이 발생한 경우가 있었으나 Venlafaxine도 동시에 과량 복용하였기에 그 원인으로서의 인과관계가 명확하지 않다⁵. 이에 저자들은 응급실에 Lamotrigine 단독 과량 복용으로 내원하여 횡문근융해증을 보인 환자를 경험하였기에 이를 보고한다.

증례

46세 여자 환자가 내원 20분 전부터 발생한 의식 변화와 발작을 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 과거력에서 간질, 우울증이 있었고 내원 2시간 전 복용 중이던 Lamotrigine 100 mg 정제 50정 정도를 과량 복용한 것으로 추정되었다. 신체검진에서 의식 상태는 착란 상태였

책임저자: 구 홍 두
경기도 고양시 일산동구 백석동 1232
국민건강보험공단 일산병원 응급의학과
Tel: 031) 900-0755, Fax: 031) 900-0769
E-mail: gu.hongdu@gmail.com

으며(글라스고우혼수척도 9점) 동공 크기는 3 mm로 양측이 동일하며 안진은 없었으며 대광반사도 즉각적으로 있었다. 활력징후는 혈압 158/104 mmHg, 맥박 84회/분, 호흡수 28회/분, 체온 섭씨 36.0도였고, 공막은 황달 소견이 없었으며, 신경학적 검진에서 편향 징후, 심부 건 반사 항진, 발목 클로누스 반사(ankle clonus reflex)는 없었고, 바빈스키 반사(Babinski reflex)도 음성 이었다.

지속적인 착란(confusion)과 간질 양 행동(seizure-like movement)를 보였고 lorazepam 4 mg을 정맥 투여로 진정되었다. 비 위관 위세척을 5L 시행하였고 활성탄 50g을 비 위관을 통하여 투여하였다. 전 혈구 계산 검사와 일반 화학 검사에서 특이 소견 없었으나 동맥혈 검사에서 pH 7.293, pCO₂ 45.8 mmHg, pO₂ 81.2 mmHg, HCO₃ 21.5 mmol/L, base excess -4.0, O₂ saturation 94.4% 로 대사성 산증이 있었다(Table 1). 흉부 X선 촬영에서 특이 소견 관찰 되지 않았으며, 심전도에서 QRS 확장, QTc 지연 소견 없이 정상동리듬(Normal sinus rhythm) 83회/분이었다. 혈청 에탄올 농도는 0.7 mg/dL이었고, 6시간 경과 관찰 후 의식 상태는 글라스고우혼수척도 14점으로 회복되었다. 추적 시행 된 동맥혈 검사에서 pH 7.315, pCO₂ 36.4 mmHg, pO₂ 76.6 mmHg, HCO₃ 18.0 mmol/L, base

excess -7.1, O₂ saturation 94.8% 로 지속적인 대사성 산증이 있었다. 12시간 경과 관찰 후 의식 상태는 완전히 명료하고 신경학적 검사 상 특이 소견 없었으나, 혈액 검사에서 AST/ALT 108/26 IU/L, amylase 663 U/L로 증가된 소견 있었고 동맥혈 검사에서 pH 7.319, pCO₂ 12.5 mmHg, pO₂ 143.0 mmHg, HCO₃ 6.2 mmol/L, base excess -19.3, O₂ saturation 98.5% 였다. Creatinine kinase 16,393 IU/L로 증가되며, 소변이 적갈색을 나타냈으며 요 검사에서 Urine myoglobin >3,000 ng/mL 이상으로 횡문근융해증 소견을 보였다(Table 2).

횡문근융해증 치료를 위해 Hartman solution을 시간당 400 ml/hr로 정주하면서 대량 수액 요법을 시작하였고, 중탄산나트륨을 urine pH >6.5 이상 유지위해 지속적 정맥 투여하였다. 투여 시작 1일 후 시행된 추적 검사에서 Creatinine kinase 34,745 IU/L로 증가되는 소견 보였으나, 소변이 황갈색으로 호전되는 소견 보였으며, 투여 시작 2일 후 creatinine kinase 16,879 IU/L로 감소되어 수액 및 중탄산나트륨 투여량을 조절하였고, 5일 후 creatinine kinase 1,820 IU/L로 감소되었다(Table 2).

입원치료 3일째 aspartate amino transferase(AST)/alanine amino transferase (ALT) 282/73 IU/L로 증가되는

Table 1. Serial arterial blood gas analysis results

Data	Initial	6 hours	12 hours	24hours	HD 2	HD 3
pH (g/dL)	7.293	7.315	7.319	7.431	7.453	7.436
pCO ₂ (mmHg)	45.8	36.4	12.5	40.7	41.7	42.6
pO ₂ (mmHg)	81.2	76.6	143.0	160.6	73.5	114.9
HCO ₃ (mmol/L)	21.5	18.0	6.2	26.6	28.7	28.2
Base excess (mmol/L)	-4.0	-7.1	-19.3	2.6	4.8	4.2
O ₂ saturation (%)	94.4	94.8	98.5	100	97	97.8

Table 2. Serial laboratory results

Data	Initial	HD 1	HD 2	HD 3	HD 4	HD 5	HD 6
Hb (g/dL)	15.4	13.3	11.6	11.8	12.7	13.4	13.3
WBC count x10 ³ (/L)	6.9	16.7	8.1	6.2	7.0	7.8	7.2
AST (IU/L)	20	108	280	236	282	190	113
ALT (IU/L)	13	26	45	63	73	79	59
Amylase (U/L)	92	916	388	421	153	88	93
BUN (mg/dL)	7	5	5	2	3	4	4
Creatinine (umol/L)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.4
Creatinine kinase (IU/L)	70	16,393	34,745	16,879	10,411	4,786	1,820
CK-MB (ng/mL)	<0.5	13.2					
Troponin-I (ng/mL)	0.01	0.29					
Urin myoglobin (ng/mL)		>3,000					
Urine pH	5.0	5.0	8.0	8.5	8.0	8.5	8.0

WBC: white blood cell, ALT : alanine aminotransferase, AST : aspartate aminotransferase, BUN : blood urea nitrogen, Hb : hemoglobin

소견 보였으나 시행 한 바이러스 표지자 검사 상 특이 소견 없고 신체 검진 상 복부에 특이 소견 관찰되지 않아 약물 과량 복용으로 인한 이차적인 증가로 생각하고 대증적 요법으로 치료 하였고, 입원치료 5일째 AST/ALT 113/59 IU/L로 감소되어 추후 외래에서 추적 관찰하기로 하였다 (Table 2). 입원치료 1일 후 amylase 916 U/L로 증가되었으나, lipase는 지속적으로 정상 소견 보이고 신체 검진 상 복부에 특이 소견 관찰되지 않아 경과 관찰 하였고, 추후 감소되어 입원치료 5일째 amylase 93 U/L로 되었다 (Table 2). 입원치료 6일 후 특이 증상 없었으며 퇴원 14 일째 외래에서 추적관찰 하기로 하고 퇴원하였다.

고 찰

Lamotrigine {3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazin}은 위장관에서 흡수력이 뛰어나고, 선상 약물역동학(linear pharmacokinetics)적 특성을 나타내며 다른 약물과의 상호작용에도 적은 영향을 미치는 비교적 안전하고 유용한 약물로써, 1993년 미국에서 상용화되기 시작하여 70개국 이상에서 간질의 치료제로서 널리 쓰이는 약물이다^{1-4,6)}.

작용 기전은 전압-의존성 나트륨 통로들(voltage-dependent sodium channels)을 막아 흥분성 신경전달 물질(excitatory neurotransmitter)의 분비를 억제하여 연결전막(presynaptic membrane)을 안정화시켜 항 간질 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다^{4,6)}. Lamotrigine은 경구 투여 후 위장관에서 거의 모든 흡수가 이루어지며, 최고 혈장 수치 (peak plasma level)은 24시간 이내로 알려져 있고, 약동학적으로 500~700 mg/day 에서는 선상 약물역동학적 특성을 보이나 과량 복용 시에 확실한 약동학은 밝혀지지 않은 상태이다³⁾. 초기 대사산물은 glucuronide conjugate로서 90%는 소변으로 배출되어 과량 복용 시에는 소변에서 검출될 수 있다³⁾.

Lamotrigine에 의한 급성 신경계 중독 증상으로는 Briassoulis 등³⁾에 의한 증례보고에 따르면 초기 2시간 이내에 간질을 일으킬 수 있으며, 2일까지 진전, 과다 근육 긴장증(hypertonia), 근 쇠약(muscle weakness), 보행 실조(ataxia)를 나타내었으나, 본 증례에서는 간질 양 행동(seizure-like movement) 외 다른 증상은 나타나지 않았다. 심독성으로는 Herold⁸⁾가 심전도 상 QRS 확장, 우측 전기 축 변위(right axis deviation)의 발생이 sodium channel blocking 효과에 의하여 발생할 수 있어 lamotrigine이 원인일 가능성에 대한 보고와 Peano 등⁹⁾이 ventricular tachycardia의 발생을 보고하였지만, 본 증례에

서는 초기 심전도 및 추적 관찰 된 심전도 상에서도 특이 변화는 관찰 되지 않았다. 항 전간제는 상당히 제한되어 사용되기 때문에 과량 복용에 대한 보고가 적고, 특히 lamotrigine에 대한 이전 연구 보고로는 현재까지 신경학적 이상에 대한 보고와 다른 항 전간제와 함께 과량 복용 시 심독성에 대한 보고가 있었으나^{1-3,5-10)}, 단독 과량 복용에 대한 보고는 매우 적다.

본 증례에서는 AST/ALT와 amylase가 관련된 증상 없이 미미하게 증가 되었다가 감소가 되었다. Sauv e 등¹¹⁾의 valproic acid를 복용하고 있는 환자에게 lamotrigine이 추가 투여 된 후 발생한 급성 간염에 대한 보고 3례를 통하여 valproate가 간의 glucuronic acid metabolism이 주요 대사 경로인 lamotrigine의 제거율을 감소시켜 치료 용량에서도 간 독성을 일으킬 수 있음을 제시 하였다. 따라서 이를 급성 과량 중독으로 인한 경우에도 간 효소 수치 상승의 원인으로 생각해 볼 수 있을 것이다. Jadresic¹²⁾의 lamotrigine이 투여된 후 발생한 급성 췌장염의 보고를 통하여 그 기전을 제시하지는 못하였지만 가능성을 제시하였다. 그러나 본 증례에서의 amylase의 상승은 급성 췌장염의 특이 증상이 없었고, lipase의 상승이 동반되지 않아 급성 췌장염으로 보기는 어려우나 증상 발생의 여부를 반드시 확인해야 할 것으로 생각된다.

Lamotrigine 과량 복용 후 발생한 횡문근융해증의 보고로는 Schwartz와 Geller¹³⁾가 보고한바 있으나 quetiapine과 알코올을 동반 섭취하였고 그 원인으로서는 paradoxical seizure 또는 진정작용으로 인한 이차적인 부동상태(immobility)의 가능성을 배제하지 못하였으나 본 증례에서는 동반되어 복용된 알코올이 없고 부동상태의 시간이 짧아 좀 더 lamotrigine으로 인한 횡문근융해증을 의심할 수 있다. 횡문근융해증이 생기게 되는 기전은 명확하지가 않은데 Peano 등⁵⁾은 증례보고에서 lamotrigine의 나트륨 통로 억제(sodium channel blocking) 효과가 골격근 세포(skeletal muscle cell)을 불안정하게 하여 발생할 수 있을 것이라고 추측한 보고가 있었다.

하지만 약물 과량 복용 환자의 대부분이 여러 약제를 동시에 복용하고 있고, 알코올의 동반 섭취가 많아 단독 과량 복용 후 발생한 보고는 현재 까지 없었고 과량 복용 후 발생할 수 있는 간질이나 이에 따른 이차적인 약제의 사용이나 장기간의 의식변화 등이 있어 횡문근융해증의 원인이 lamotrigine의 과량복용에 의한 것임을 입증하기는 매우 어렵고 그 기전 또한 명확히 설명하기 어렵다. 본 증례는 lamotrigine 단독 과량 복용 후 발생한 횡문근융해증을 대량 정맥 내 수액 요법과 중탄산나트륨 투여를 통한 소변 알칼리화(urine alkalization)을 시행하여 특별한 합병증

없이 치료한 경우이며, 저자들은 이를 통해 lamotrigine 과량 복용 시 횡문근융해증 발생여부를 확인하여야 하며 추후 연구들을 통하여, 본 증례에서 측정되지 못한 횡문근융해증을 발생시킬 수 있는 lamotrigine의 용량과 이를 확인하기 위한 검사의 시간 간격 및 중단 시점을 결정할 수 있는 요인들에 대하여 연구가 지속되어야 한다고 생각한다. 결론적으로, 본 증례에서 알 수 있듯이 횡문근융해증은 lamotrigine 과량 복용 시 감별진단으로 반드시 확인되어야 하며, 연속적인 creatine kinase 수치의 확인이 필요하다.

참고문헌

1. Sbei M, Campellone JV. Stupor from lamotrigine toxicity. *Epilepsia* 2001;42(8):1082-3.
2. Lofton AL, Klein-Schwartz W. Evaluation of lamotrigine toxicity reported to poison centers. *Ann Pharmacother* 2004;38(11):1811-5.
3. Briassoulis G, Kalabalikis P, Tamiolaki M, Hatzis T. Lamotrigine childhood overdose. *Pediatr Neurol* 1998;19(3):239-42.
4. Walker MC, Tong X, Perry H, Alavijeh MS, Patsalos PN. Comparison of serum, cerebrospinal fluid and brain extracellular fluid pharmacokinetics of lamotrigine. *Br J Pharmacol* 2000;130(2):242-8.
5. Peano C, Leikin JB, Hanashiro PK. Seizures, ventricular tachycardia, and rhabdomyolysis as a result of ingestion of venlafaxine and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 1997;30(5):704-8.
6. O' Donnell J, Bateman DN. Lamotrigine overdose in an adult. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(6):659-60.
7. Thundiyil JG, Anderson IB, Stewart PJ, Olson KR. Lamotrigine-induced seizures in a child : case report and literature review. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(2):169-72.
8. Herold TJ. Lamotrigine as a possible cause of QRS prolongation in a patient with known seizure disorder. *CJEM* 2006;8(5):361-4.
9. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Self-poisoning with lamotrigine. *Lancet* 1993;342(8886-8887):1552-3.
10. Willis T, Roper H, Rabb L. Lamotrigine poisoning presenting as seizures : a case of deliberate poisoning. *Child Abuse Negl* 2007;31(1):85-8.
11. Sauv e G, Bresson-Hadni S, Prost P, Le calvez S, Beckser MC, Galmiche J, et al. Acute hepatitis after lamotrigine administration. *Dig Dis Sci* 2000;45(9):1874-7.
12. Jadresic D. Acute pancreatitis associated with dual vigabatrin and lamotrigine therapy. *Seizure* 1994;3(4):319.
13. Schwartz MD, Geller RJ. Seizures and altered mental status after lamotrigine overdose. *Ther Drug Monit* 2007;29(6):843-4.