

# 소아 경련 환자에서 carbamazepine과 oxcarbazepine 치료 시 환자 연령과 약물 용량과 저나트륨혈증의 연관성에 대한 연구

경희대학교 의과대학 소아과학교실

이규하 · 송준혁 · 차성호 · 정사준

= Abstract =

## The age and dose-related hyponatremia during carbamazepine and oxcarbazepine therapy in epileptic children

Kyu Ha Lee, M.D., Jun Hyuk Song, M.D., Sung Ho Cha, M.D., and Sa Jun Chung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Kyunghee University, Seoul, Korea

**Purpose :** To assess the prevalence of hyponatremia in epileptic children receiving carbamazepine or oxcarbazepine, we investigate serum sodium changes according to age, serum carbamazepine level, and daily oxcarbazepine dosage, and the prevalence of symptoms of hyponatremia.

**Methods :** We reviewed the clinical data of the 197 children receiving carbamazepine and/or oxcarbazepine with or without antiepileptic therapy. And these were classified into the carbamazepine treated patients (group I), oxcarbazepine treated patients (group II), and carbamazepine or oxcarbazepine with other antiepileptics treated patients (group III). Potentially predictive values for development of hyponatremia were examined in each group: age, plasma level of carbamazepine and daily dosage of oxcarbazepine. We assessed the symptoms of hyponatremia.

**Results :** The overall prevalence of hyponatremia was 20.8% (group I, II and III : 17.9%, 22.6%, and 21.8%, respectively), and the prevalence in groups II and III compared with controls ( $P < 0.03$ ) was significantly lower. The changes of serum sodium levels relation to age were not significantly different. The changes of serum sodium levels by increasing of serum levels of carbamazepine and dosage of oxcarbazepine were statistically significant ( $P < 0.01$ ). Among the 41 patients who had biochemical hyponatremia, the prevalence of hyponatremic symptoms was 17.1%.

**Conclusion :** Hyponatremia may occur relatively more frequently with oxcarbazepine or combined other antiepileptics than carbamazepine therapy only. Age of children receiving carbamazepine or oxcarbazepine was no predictive value for occurrence of hyponatremia. The patients whose serum level were less than 125 mEq/L showed more severe clinical symptoms than any other study groups. (Korean J Pediatr 2008;51:409-414)

**Key Words :** Hyponatremia, Carbamazepine, Oxcarbazepine, Epilepsy

### 서 론

Carbamazepine은 전신 긴장간대 발작과 부분발작에 효과적으로 사용되는 항경련제이다<sup>1)</sup>. 그러나 carbamazepine의 사용은 항 이뇨 작용과 저 나트륨 혈증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. Oxcarbazepine은 carbamazepine의 케톤 유도체로서 carbamazepine과 oxcarbazepine의 사용 후 일부 환자에서 저

나트륨 혈증을 유발 하는 것으로 보고 된 바 있다<sup>3, 4)</sup>. Carbamazepine은 직접 신 세뇨관에 작용해 나트륨 배출을 증가시키거나 arginine vasopressin (AVP)의 분비를 자극해서 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)를 통해서 신세뇨관 세포에서 수분의 재흡수를 증가시켜 혈중 삼투압을 감소시키는 것으로 보인다<sup>5, 6)</sup>. Carbamazepine과 구조적으로 유사한 oxcarbazepine도 비슷한 기전으로 전해질 불균형이 일어나는 것으로 보인다<sup>7)</sup>. Holtmann 등<sup>8)</sup>은 oxcarbazepine에 의한 저 나트륨 혈증의 빈도가 carbamazepine에 비해서 더 높다고 보고 하였다. Carbamazepine에 의한 저 나트륨 혈증은 대부분 증상이 없으나 나트륨 혈중 수치가 심하게 감소되면 오심, 구토, 두통, 혼돈 등을 유발 할 수 있다<sup>7)</sup>.

이에 저자들은 carbamazepine과 oxcarbazepine을 복용한 환

Received : 20 October 2007, Accepted : 12 December 2007

Address for correspondence : Sa Jun Chung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Kyunghee University,  
1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul, 130-702 Korea

Tel : +82.2-958-8301, Fax : +82.2-967-1382

E-mail : sajchung@khmc.or.kr

자에서 복용 시 연령, 혈중 carbamazepine 농도, oxcarbazepine의 복용량과 저 나트륨 혈증과의 관계와 저 나트륨 혈증에 의한 증상의 유병률에 대해서 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2002년 1월부터 2006년 12월까지 경희대학교 소아청소년과에서 간질로 진단받고 carbamazepine을 단독 투여한 환자와 oxcarbazepine 단독 투여한 환자와 carbamazepine 또는 oxcarbazepine과 다른 항경련제를 병용한 환자 197명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. Carbamazepine을 단독 투여한 군은 67명, oxcarbazepine 단독 투여한 군은 75명, carbamazepine 또는 oxcarbazepine과 다른 항경련제(lamotrigine, sodium valproate, topiramate, phenytoin)를 병용 투여한 군이 55명이었다.

### 2. 방법

Carbamazepine을 단독 투여한 군은 I군, oxcarbazepine 단독 투여한 군은 II군, carbamazepine 또는 oxcarbazepine과 다른 항경련제(lamotrigine, sodium valproate, topiramate, phenytoin)를 병용 투여한 군을 3군으로 구분하였다. 각 그룹에서 항경련제 투여 기간이 최소 2개월 이상 되는 환자를 대상으로 하여 항경련제 투여 전과 투여 후 2개월에서 6개월에 혈액 채취를 통해서 혈중 나트륨 농도를 측정하였고 혈액 채취는 항경련제 복용 중간 시기에 시행하였다. 항경련제 투여 전의 각 그룹의 혈중 나트륨 농도를 대조군으로 설정하였다. I군의 carbamazepine의 혈중 농도를 측정하고 혈중 나트륨 농도와 관계를 비교하였고, III군은 oxcarbazepine의 1일 투여 용량에 따른 혈중 나트륨 농도 변화를 측정하였다.

저 나트륨 혈증의 정의는 135 mEq/L 미만으로 하였고 각 그룹의 연령과 경한 저 나트륨 혈증의 의한 증상(두통, 구토, 피로감)과 심한 저 나트륨 혈증에 의한 증상(경련, 불안, 섬망, 정신 착란) 증상의 존재 여부를 조사하였다.

### 3. 통계

모든 통계치는 SPSS (version 12.0)을 이용하여 분석하였다.

연속 변수의 세 그룹간 평균치의 비교에는 ANOVA (analysis of variance)를 적용하였다. 비연속 변수로 측정된 자료의 군간 비율의 비교에는 Chi-square test (카이제곱 검정)을 하였으며, 각각의 셀 중 어느 한 칸의 기대값이 5미만인 경우가 존재하는 경우에는 SPSS 프로그램에서 정확한 유의 확률항목을 추가하여 분석하여 Fisher's exact test (Fisher의 정확한 검정)를 하였다. 모든 분석은 P값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 그 외 연구 대상의 평균 연령 및 성별의 분포 등에 관한 정보는 기술통계로 구하였다.

## 결과

### 1. 연령 및 성별 분포

검사 대상 197명을 대상의 평균 연령은 6.5세(범위 3세 3개월-15세 6개월)이고 남아가 126명 여아가 71명이었다.

### 2. 항경련제 투여 후 저 나트륨 혈증의 발생 빈도 및 연령과의 관계

Carbamazepine의 평균 투여량은 12.5 mg/kg였고, oxcarbazepine의 투여량은 25.3 mg/kg였다. 검사 대상의 carbamazepine이나 oxcarbazepine 투여 전의 혈중 나트륨 농도는 평균 140.8 mEq/L (범위 137-148 mEq/L)이다. 전체 조사 대상의 항경련제 투여 후 저 나트륨 혈증은 41명(20.8%)에서 발견되었고 각각 I군은 12명(17.9%), II군은 17명(22.6%), 3군은 12명(21.8%)에서 저 나트륨 혈증이 나타났다(Table 1). 각 군에서 항경련제 투여 후 평균 혈중 나트륨 농도는 각각 1.7, 3.1, 2.6 mEq/L씩 감소하였고 II군과 III군은 항경련제 투여전의 대조군과 비교 시 유의한 차이를 보였다( $P < 0.03$ , Table 1).

혈중 나트륨 농도 변화와 환자의 연령 사이에는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

혈중 carbamazepine 농도 증가와 혈중 나트륨 농도의 변화, oxcarbazepine의 하루 투여량 증가에 따른 혈중 나트륨 농도의 변화 사이에는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $P < 0.01$ ).

### 3. 저 나트륨 혈증에 의한 증상

혈중 농도 135 mEq/L 미만의 저 나트륨 혈증을 보인 41명의

**Table 1.** Median Decrease of Sodium Levels and Frequency of Hyponatremia by Group

Group characteristics	Median decrease of sodium levels (mEq/L)	Hyponatremia No. (%) <sup>*</sup>
Group 1 (n=67), taking carbamazepine	1.7	12 (17.9%)
Group 2 (n=75), taking oxcarbazepine	3.1	17 (22.6%) <sup>†</sup>
Group 3 (n=55), taking carbamazepine or oxcarbazepine with other anticonvulsant	2.6	12 (21.8%) <sup>†</sup>

<sup>\*</sup>Defined as serum sodium level <135 mEq/L

<sup>†</sup>Prevalence of hyponatremia were significantly lower in group II and III compared with controls ( $P < 0.03$ )

**Table 2.** Frequency of Serum Sodium Level Lower Than 135 mEq/L and Clinical Symptoms

Serum Na level	Frequency (%)	Symptoms
125 mEq/L-135 mEq/L	34 (17.2)	No symptoms
120 mEq/L-125 mEq/L	5 ( 2.5)	Nausea, vomiting, lassitude, headache
<120 mEq/L	2 ( 1.0)	Seizure, mental confusion, anxiety, delusion

환자 중에서 저 나트륨 혈증 증상을 보인 환자는 7명(17.1%)였다. 혈중 나트륨 농도가 120 mEq/L 이상 125 mEq/L 이하인 환자는 5명으로 그 중 2명이 오심과 구토, 3명이 피로감, 4명이 두통을 호소하였다. 혈중 나트륨 농도가 120 mEq/L 미만의 2명의 환자 중에서 2명 모두 반복되는 경련, 한 명이 의식 혼란, 한 명이 불안감, 한 명이 망상 증세를 보였다(Table 2).

### 고 찰

Carbamazepine은 전신 긴장간대 발작과 부분발작에 효과적으로 사용되는 항경련제이다<sup>1)</sup>. Oxcarbazepine은 carbamazepine의 케톤 유도체로서 빠르게 환원되어 대사물질인 10,11-dihydro-10-hydroxy-carbamazepine (10-OH-CZ)을 형성하고 주로 glucuronide와 결합되어서 불활성화되고 신장을 통해서 배설되고 전신 긴장간대 발작과 부분발작에 효과적이고 부작용은 감소시킨 항경련제로 carbamazepine과 oxcarbazepine의 사용은 모두 저 나트륨 혈증을 유발 하는 것으로 보고 된 바 있다<sup>1, 3, 4, 8)</sup>. 저 나트륨 혈증은 체액이 용질에 비해서 과도한 수분에 의해서 희석된 상태로 대부분의 경우 임상 증상이 없지만 만약 너무 늦게 교정 되거나 너무 빨리 교정되면 영구적인 뇌 손상을 가져올 수 있다<sup>7, 10, 11)</sup>. 항 이뇨 호르몬은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 의해서뿐 아니라 ANP (atrial natriuretic peptide)와 BNP(brain natriuretic peptide)에 의해서 조절 된다<sup>25)</sup>. 알도스테론은 소변, 땀, 타액, 위액 등에서 나트륨 재흡수를 증가시켜서 혈중 나트륨 농도를 높이는 반면 ANP와 BNP는 나트륨 이뇨와 수분 이뇨뿐 아니라 혈압 강하 효과를 나타내고 특히 ANP는 직접 신장에 작용해서 사구체엽세포로부터 레닌의 분비를 억제한다<sup>26, 27)</sup>. Braunhofer 등<sup>12)</sup>은 중심성 요붕증 환자에서 carbamazepine을 사용해서 항 이뇨 작용이 있음을 발견하고 처음 보고 하였다. Carbamazepine의 항 이뇨 작용을 설명하는 가설에는 4가지가 있는데 첫째는 carbamazepine이 신경하수체에서 항 이뇨 호르몬의 분비를 증가시킨다는 것이고<sup>13)</sup>, 둘째, carbamazepine이 항 이뇨 호르몬에 대한 신장의 수용체의 민감도를 증가시킨다는 것이며, 셋째, carbamazepine이 신장의 원위 세뇨관의 세포 수용체에 직접 작용 한다는 것이다<sup>6)</sup>. 마지막 네 번째 가설은 혈중 vasopressinase가 억제되어서 바소프레신의 반감기가 증가된다는 것이다<sup>17)</sup>.

Carbamazepine의 복용 중에 나타나는 저 나트륨 혈증은 여러 원인이 복합적으로 연관되어 있는데 그 원인으로는 연령, 약의 투여용량 및 혈중 농도, 투여 전의 혈중 나트륨 농도, 다른 항경

련제와 병용 투여 여부 등이 있다<sup>7)</sup>. 첫 번째 O'Hare 등<sup>15)</sup>은 연령과의 관계는 성인에서는 연령 증가에 따라서 carbamazepine에 의한 저 나트륨 혈증의 위험도는 증가와 연관이 있으나 소아에서는 그 관련성이 있다고 하더라도 성인에 비해서 매우 낮은 것으로 보인다고 하였다. 그러나 이번 연구에서는 연령과 carbamazepine과 oxcarbazepine 투여 후 혈중 나트륨 농도 사이에는 별 상관 관계가 없는 것으로 나타났다. 그리고 Holtmann 등<sup>8)</sup>도 소아를 대상으로 한 연구에서 연령과 oxcarbazepine에 의한 저 나트륨 혈증과의 연관성은 없다고 하였다. 소아 환자에서는 성인에서 보다 carbamazepine의 대사물질인 carbamazepine-epoxide가 상대적으로 더 많이 생성되고<sup>31)</sup>, Tomson 등<sup>19)</sup>이 carbamazepine의 복용으로 저나트륨 혈증이 발생한 환자에게 carbamazepine의 대사물질인 carbamazepine-epoxide 투여 후에 혈중 나트륨 농도가 정상화 됨을 보고한 바가 있으므로 소아에서 carbamazepine 투여 후 carbamazepine-epoxide가 더 많이 생성되어 성인 보다 저 나트륨 혈증의 발생률이 저하 된 것으로 보인다. 또한 성장에 따른 간 산화 대사능의 변화와 관련되어 carbamazepine의 대사가 감소해서 연령이 증가함에 따라 carbamazepine의 청소율이 감소하는 것도 소아에서 carbamazepine 투여 후 저 나트륨 혈증 발생이 낮은 것과 관련이 있는 것으로 보인다<sup>32, 33)</sup>. Henry 등<sup>16)</sup>과 Kelly 등<sup>36)</sup>은 carbamazepine 투여량과 혈중 농도가 저 나트륨 혈증의 결정 요인으로 보인다고 하였고, Kelly 등<sup>36)</sup>도 carbamazepine 투여량과 혈중 carbamazepine 농도와는 연관성이 있다고 하였으며 carbamazepine 투여량과 혈중 나트륨 농도 사이에는 음의 상관관계가 있고 carbamazepine 혈중 농도와 혈중 나트륨 농도 사이는 더 큰 음의 상관관계가 있다고 하였다. 이번 연구에서도 carbamazepine의 혈중 농도 증가와 oxcarbazepine의 투여량 증가 시 혈중 나트륨 농도 감소가 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. Nielsen 등<sup>4)</sup>은 oxcarbazepine을 30 mg/kg 이상으로 투여 시 저 나트륨 혈증의 빈도가 증가한다고 하였다. Carbamazepine의 투여 전에 혈중 나트륨 농도와 저 나트륨 혈증과의 관계에 대해서 Xiaoming 등<sup>21)</sup>은 투여 전에 혈중 나트륨 농도가 낮은 경우(혈중 나트륨 농도 135 mEq/L 미만)가 혈중 나트륨 농도가 정상(혈중 나트륨 농도 135 mEq/L 이상)인 경우에 비해서 저 나트륨 혈증의 빈도가 높게 (64.7%: 7.0%) 나타난다고 하였다. 그러나 이번 연구에서는 투여 전 나트륨 농도와 투여 후 농도와의 관계에 대해서는 조사 하지 않았다.

그러나 carbamazepine 단독 투여와 다른 항 경련제와 병용 투여 시 저 나트륨 혈증과의 관계에 대해서는 아직 논란의 여지가

있다<sup>7)</sup>. Kalfs 등<sup>17)</sup>은 carbamazepine과 phenytoin, valproic acid, ethosuximide, barbiturate와 병용 투여 후 저 나트륨 혈증을 비교하였는데 병용 투여 시 단독 투여 보다 저 나트륨 혈증이 더 많이 발생하였고, 특히 valproic acid나 barbiturate와 병용 투여 시 저 나트륨 혈증이 악화되었다고 보고하였다. Yoon 등<sup>34)</sup>은 CBZ-E의 대사에 관여하는 epoxide hydrolase를 억제하는 것으로 알려진 valproic acid를 병용 투여 시 carbamazepine 단독 투여 환자 군에 비해서 CBZ-E 농도를 증가시켰고 phenytoin 같이 CBZ-E를 생성을 유도하는 약물은 증가된 CBZ-E가 매우 빠르게 epoxide hydrolase에 의해서 trans-CBZ-diol로 변환된 후 배설되기 때문에 CBZ-E 농도 증가에 상대적으로 영향이 적다고 보고하였다. 이에 Tompson 등<sup>19)</sup>은 CBZ-E의 저 나트륨 혈증 예방 효과에 대한 사실과는 반대 되는 결과로 만약 CBZ-E가 저 나트륨 혈증 예방 효과가 있다면 혈중 CBZ-E를 증가 시키는 valproic acid와 병용 투여 시 저 나트륨 혈증이 덜 나타난다고 주장하였다. 다른 항경련제와 병용 투여 시 저 나트륨 혈증이 증가한다는 의견과는 반대로 저 나트륨 혈증이 다른 항 경련제와 병용 투여 시 보다 carbamazepine 단독 투여 시 더 흔하게 나타난다고 보고한 연구 결과도 있다<sup>16)</sup>. 이번 연구에서는 carbamazepine과 다른 항경련제와 병용 투여 시 혈중 나트륨 농도 감소가 대조군과 비교시 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 그 밖에 carbamazepine의 투여 기간과 저 나트륨 혈증과는 연관이 있다고 보고된 바는 없었고 이는 carbamazepine의 항 이뇨 작용 시간이 24-72시간으로 비교적 짧기 때문인 것으로 보인다<sup>23-24)</sup>.

Carbamazepine의 주요 대사경로는 hepatic monooxygenase에 의해 carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-E)로 산화 대사 후 다시 microsome epoxide hydrolase에 의해서 trans-CBZ-10, 11-diol로 변환되어서 소변으로 배설된다<sup>28)</sup>. 이 과정에서 생성되는 CBZ-E는 활성 대사물로 carbamazepine과 마찬가지로 항경련효과 및 유사한 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>29, 30)</sup>. Tomson 등<sup>19)</sup>은 carbamazepine의 복용으로 저 나트륨 혈증이 발생한 환자에게 carbamazepine의 대사물인 carbamazepine-epoxide 투여 후에 혈중 나트륨 농도가 정상화됨을 보고 하였다. 반면 oxcarbazepine에는 carbamazepine-epoxide가 발생하지 않고 빠르게 환원되어 대사물질인 10,11-dihydro-10-hydroxy-carbazepine (10-OH-CZ)을 형성한다<sup>8)</sup>. 그러므로 oxcarbazepine과 carbamazepine의 대사물의 차이로 인해 carbamazepine 보다 oxcarbazepine에 의한 저 나트륨 혈증의 빈도가 더 높다고 주장하였다<sup>20)</sup>. Isojärvi 등<sup>25)</sup>은 carbamazepine을 복용하다가 oxcarbazepine으로 변경했을 경우에 40%에서 carbamazepine 복용 시 정상 혈중 나트륨 농도를 가진 환자에서 oxcarbazepine으로 변경 후 저 나트륨 혈증이 나타났고 알도스테론 반응(aldosterone response)이 혈중 나트륨 농도 감소와 연관이 있는 것 같다고 보고하였다. Schmidt 등<sup>9)</sup>은 oxcarbazepine 복용 시 저나트륨혈증에 대해서 연구하였는데 oxcarbazepine 복용한 2,026명중 혈중 나트륨 농도 135 mEq/L 미만의 저 나트륨

혈증은 24.5% 본 연구의 22.6%와 유사한 결과를 보였다. Oxcarbazepine에 의한 저 나트륨 혈증은 수 주 또는 수 개월에 걸쳐서 천천히 나타나고 대부분 증상이 나타나지 않고 약의 복용의 감소나 중단 또는 수분 섭취 감소 등의 방법으로 정상 나트륨 농도로 회복 될 수 있다<sup>9)</sup>.

Carbamazepine이나 oxcarbazepine을 복용하고 있는 환자가 기면, 혼돈, 두통, 구토나 신경학적 이상 증세를 보이면 수분 중독에 대한 검사를 시행해야 하고 특히 경련 조절이 잘 안되거나 나이가 많거나 이뇨제를 지속적으로 사용하거나 머리에 외상을 입은 적이 있는 고 위험군 환자들은 주기적으로 혈중 나트륨 농도를 검사해야 한다<sup>7)</sup>. 약물에 의한 저 나트륨 혈증은 적절한 치료가 이뤄지는 한 안전하나 혈중 나트륨 농도가 130 mEq/L 미만인 환자에게는 carbamazepine이나 oxcarbazepine의 투여는 정상 혈중 나트륨 농도로 회복될 때까지 중단하여야 한다<sup>7)</sup>. 그리고 약물 투여 용량을 감량이나 중단 하면 혈중 나트륨 농도가 정상으로 회복하는데 도움이 된다<sup>7)</sup>. 경도나 중등도의 저 나트륨 혈증에는 수액 투여를 제한하는 치료법을 사용하고 중증도의 저 나트륨 혈증에는 중심성 고탈수초증이 발생하지 않도록 고장성 용액을 천천히 정맥 주입해야 한다<sup>7)</sup>. 본 연구의 한계점은 본 논문에서는 carbamazepine 대사물인 carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-E)을 측정하지 못해서 carbamazepine의 혈중 농도나 투여량 외에도 CBZ-E와 저 나트륨 혈증과 연관 관계에 대해 밝히지 못한 것이다.

결론적으로 carbamazepine은 치료 농도 범위가 좁은 약물로서 혈중 약물 농도 모니터링과 함께 투여하는 환자가 이상 증세를 보이면 혈중 나트륨 농도를 검사해야 한다. 특히 carbamazepine을 다른 항경련제와 병용하는 경우나 carbamazepine에서 oxcarbazepine으로 변경한 경우 carbamazepine 단독 투여 시 보다 저 나트륨 혈증이 호발할 수 있으므로 주의해야 한다. 약물에 의한 저 나트륨 혈증이 나타나면 약물 투여 용량을 감량하거나 중단하고 경도나 중등도의 저 나트륨 혈증에는 수액 투여를 제한하고 중증도의 저 나트륨 혈증에는 고장성 용액을 천천히 정맥 주입해서 치료하는 것이 필요하다. Carbamazepine에 의한 저 나트륨 혈증 환자에서 CBZ-E의 투여가 저 나트륨 혈증이 호전되었다는 연구 결과가 있었으나 혈중 CBZ-E농도를 증가시키는 valproate 같은 항 경련제와 병용 투여 후에 저 나트륨 혈증이 악화되는 것은 CBZ-E와 저 나트륨 혈증과의 관계에 대해서 여러 의문점을 남긴다. 그러므로 향후 carbamazepine과 그 대사산물인 CBZ-E의 저 나트륨 혈증과의 연관성에 대해서 추가적인 연구가 필요한 것으로 사료된다.

## 요 약

**목 적 :** Carbamazepine은 전신 긴장간대 발작과 부분발작에 효과적으로 사용되나 부작용으로 항이뇨 작용과 저 나트륨 혈증이 유발될 수 있다. 또한 oxcarbazepine도 carbamazepine의 케

톤 유도체로서 저 나트륨 혈증을 유발 할 수 있다. 이에 저자들은 carbamazepine과 oxcarbazepine을 복용한 환자의 연령, 혈중 carbamazepine 농도, oxcarbazepine의 복용량과 저 나트륨 혈증과의 관계, 저 나트륨 혈증 증상의 유형률에 대한 연구를 시행하였다.

**방법** : 경희대학교 소아청소년과 외래에서 carbamazepine을 단독 투여한 환자와 oxcarbazepine 단독 투여한 환자와 carbamazepine 또는 oxcarbazepine과 다른 항경련제를 병용한 환자 197명을 대상으로 하였다. Carbamazepine을 단독 투여한 군(I군, 67명), oxcarbazepine 단독 투여한 군(II군, 75명), carbamazepine 또는 oxcarbazepine과 다른 항경련제를 병용 투여한 군(III군, 55명)으로 구분하여서 연령과 항경련제 투여 후의 혈중 나트륨 농도를 비교하고 I군에서는 carbamazepine의 혈중 농도와 혈중 나트륨 농도를, II군에서는 oxcarbazepine의 투여 용량과 혈중 나트륨 농도 변화를 비교하였다. 각 그룹의 저 나트륨 혈증의 의한 증상(두통, 구토, 피로감, 경련, 불안, 섬망, 정신 착란)을 기록하였다.

**결과** : 전체 조사 대상의 항경련제 투여 후 저 나트륨 혈증은 41명(20.8%)에서 발견되었고 각각 I군은 12명(17.9%), II군은 17명(22.6%), III군은 12명(21.8%)에서 저 나트륨 혈증이 나타났다. II군과 III군은 항경련제 투여 전과 비교 시 유의한 차이를 보였다( $P<0.03$ ). 혈중 나트륨 농도 변화와 환자의 연령 사이에는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 혈중 carbamazepine 농도 증가와 혈중 나트륨 농도의 변화, oxcarbazepine의 하루 투여량 증가에 따른 혈중 나트륨 농도의 변화 사이에는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $P<0.01$ ). 혈중 농도 135 mEq/L 미만의 저 나트륨 혈증을 보인 41명의 환자 중에서 저 나트륨 혈증 증상을 보인 환자는 7명(17.1%) 였고 혈중 나트륨 농도가 120 mEq/L 이상 125 mEq/L 이하 인 환자는 5명으로 오심과 구토, 피로감, 두통을 호소하였다. 혈중 나트륨 농도가 120 mEq/L 미만의 2명의 환자들은 반복되는 경련, 의식 혼란, 불안감, 망상 증세를 보였다.

**결론** : Carbamazepine의 단독 투여 시 보다 oxcarbazepine이나 다른 항경련제와 병용 투여 시 저 나트륨 혈증의 발생률이 높았다. 연령과 carbamazepine과 oxcarbazepine 투여 후 혈중 나트륨 농도 사이에는 별 상관 관계가 없는 반면 carbamazepine의 혈중 농도 증가와 oxcarbazepine의 투여량 증가 시 혈중 나트륨 농도가 통계학적으로 의미있게 감소하였다. 혈중 나트륨 농도가 125 mEq/L 미만인 환자에서 심한 임상 증상을 보였다.

## References

- 1) Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. 7th ed. Connecticut: Simon & Schuster Co, 1998:391
- 2) Ashton MG, Ball SG, Thomas TH, Lee MR. Water intoxication associated with carbamazepine treatment. *BMJ* 1977; 1:1134-5.
- 3) Lahr MB. Hyponatremia during carbamazepine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:693-6.
- 4) Niesen OA, Johannesen AC, Bardrum B. Oxcarbazepine induced hyponatremia, cross-sectional study. *Epilepsy Res* 1988;2:269-71.
- 5) Kimura T, Matsui K, Sato T, Yoshinaga K. Mechanism of carbamazepine (Tegretol)-induced antidiuresis: evidence for release of antidiuretic hormone and impaired excretion of a water load. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:356-62.
- 6) Meinders AE, Cejka V, Robertson GL. The antidiuretic action of carbamazepine in man. *Clin Sci Mol Med* 1974;47: 289-99.
- 7) Van Amelsfort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35:181-8.
- 8) Holtmann M, Krause M, Opp J, Tokarzewski M, Korn-Merker E, Boenigk HE. Oxcarbazepine-induced hyponatremia and the regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oxcarbazepine in children. *Neuropediatrics* 2002;33:298-300.
- 9) Schmidt D, Arroyo S, Baulac M, Dam M, Dulac O, Friis ML, et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand* 2001;104:167-70.
- 10) Arieff AI. Hyponatremia and death, or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-22.
- 11) Stern RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. *Ann Intern Med* 1987;107:656-64.
- 12) Braunhofer J, Zicha L. Eröffnet tegretal neue therapiemöglichkeiten bei bestimmten neurologischen und endokrinen krankenheitsbildern? *Med Welt* 1966;17:1875-80.
- 13) Frahm H, Smejkal E, Kratzenstein R. Antidiuretic effect of an anticonvulsant drug associated with measurable increase of ADH activity in serum of patient suffering from diabetes insipidus and of patients with polyuria and polydipsia following hypophysectomy. *Acta Endocrinol* 1969; Suppl 1:S138.
- 14) Smejkalova E. Einfluss von tegretal auf die serumvasopressinase. *Rev Roum Endocrinol* 1970;7:339-42.
- 15) O'Hare J. Hyponatremia and carbamazepine intoxication. *Ir J Med Sc* 1980;149:10-4.
- 16) Henry DA, Lawson DH, Reavey P, Renfrew S. Hyponatremia during carbamazepine treatment. *Br Med J* 1977;1: 83-4.
- 17) Kalff R, Houtkooper MA, Meyer JWA, Goerdhart DM, Augusteijn R, Meinardi H. Carbamazepine and serum sodium levels. *Epilepsia* 1984;25:390-7.
- 18) Perucca E. Water intoxication in epileptic patients receiving carbamazepine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:713-8.
- 19) Tomson T. Antidiuretic effects of carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide and oxcarbazepine[abstract]. *Acta Neurol Scand* 1990;82:51-2.
- 20) Dickinson RG, Hooper WD, Pendlebury SC, Moses D, Eadie MJ. Further clinical and pharmacokinetic observations on the new anticonvulsant, oxcarbazepine. *Clin Exp Neurol* 1988;25:127-33.
- 21) Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from

- oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005;27:1976-8.
- 22) Flegel KM, Cole CH. Inappropriate antidiuresis during carbamazepine treatment. *Ann Intern Med* 1977;87:722-3.
- 23) Sordillo P, Segransky DM, Mercado R, Michelis MF. Carbamazepine induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Reversal by concomitant phenytoin therapy. *Arch Intern Med* 1978;138:299-301.
- 24) Stephens WP, Espir MLE, Tattersall RB. Water intoxication due to carbamazepine. *Br Med J* 1977;1:754-5.
- 25) Isojärvi JIT, Huuskonen UEJ, Pakarinen AJ, Voolteenaho O, Myllylä VV. The regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 2001; 42:741-5.
- 26) Needleman P, Blaine EH, Greewald JE, Michener ML, Saper CB, Stockmann PT. et al. The biochemical pharmacology of atrial peptides. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989;29:23-54.
- 27) Anand-Srivastava MB, Trachte GJ. Atrial natriuretic factor receptors and signal transduction mechanisms. *Pharmacol Rev* 1993;45:455-97.
- 28) Tomson T, Tybring G, Bertilsson L. Single-dose kinetics and metabolism of carbamazepine-10,11-epoxide. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:58-65.
- 29) Rambeck B, Salke-Treumann A, May TH, Boenigk HE. Valproic acid induced carbamazepine-10,11-epoxide toxicity in children and adolescents. *Eur Neurol* 1990;30:79-83.
- 30) Tomson T. Interdosage fluctuation in plasma carbamazepine concentration determine intermittent side effects. *Arch Neurol* 1984;41:830-4.
- 31) Pynnonen S, Silanpaa M, Frey H, Iisalo E. Carbamazepine and its 10,11-epoxide in children and adults with epilepsy. *Europ J Clin Pharmacol* 1977;11:129-33.
- 32) Gray AL, Botha JH, Miller R. A model for the determination of carbamazepine clearance in children on mono- and polytherapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:359-62.
- 33) Flurlanut M, Montanari G, Bonin P, Casara GL. Carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide serum concentration in epileptic children. *J Pediatr* 1985;106:491-5.
- 34) Yoon YR, Whang TG, Cha IJ, Shon JH, Kim KA, Rim EJ, et al. Plasma concentration of carbamazepine-epoxide in Korean pediatric patients with epilepsy. *Kor J Clin Pharmacol Ther* 1998;6:152-64.
- 35) Kelly BD, Hillery J. Hyponatremia during carbamazepine therapy in patients with intellectual disability. *J Intellectual Disabil Res* 2001;45:152-6.