

저용량 polyethylene glycol 용액에 아스코르빈산을 첨가한 장정결제로 대장내시경 전처치 후 발생한 발작을 동반한 저나트륨혈증

이재영, 장병익, 남윤정, 송재이, 김민철, 정승민, 장종걸, 조재호

영남대학교 의과대학 내과학교실

Severe hyponatremia and seizures after bowel preparation with low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid solution

Jae Young Lee, Byung Ik Jang, Yoon Jeong Nam, Jay Song, Min Cheol Kim,
Seung Min Chung, Jong Geol Jang, Jae Ho Cho

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

The widely used polyethylene glycol (PEG)-based solutions have been proven effective for bowel preparation when 4 L of the solution is administered before colonoscopy. However, large volumes of the solutions are generally poorly tolerated. A new PEG-based solution consisting of 2 L of PEG and a high dose of ascorbic acid has recently become available. Electrolyte abnormalities caused by PEG-based solutions have rarely been reported. We report on a case of acute severe hyponatremia with associated generalized tonic-clonic seizures after bowel preparation with a low-volume PEG plus ascorbic acid solution in a 74-year-old woman with no history of seizures. She took a beta blocker, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, and glimepiride for hypertension and diabetes mellitus. She showed general weakness, nausea, agitation, muscle cramping, and seizures after ingestion of the PEG plus ascorbic acid solution. Her serum sodium level was 112 mEq/L. Her symptoms improved after intravenous administration of hypertonic saline. Physicians should pay attention to screening for electrolytes and development of neurological symptoms during bowel preparation.

Keywords: Polyethylene glycol; Bowel preparation; Hyponatremia; Seizure

서 론

대장내시경검사는 대장질환의 진단 및 치료에 표준적 검사법이며, 대장암 선별검사에 유용한 것으로 알려져 있다[1]. 대장내시경검사는 검사의 특수성으로 장정결 과정이 필요하다. 장정결제는 정확한 검사를 위한 우수한 장정결 능력, 복약의 편리성 및 안정성 등이 필수적이다. 흔히 사용되는 약제

로 삼투성 하제인 polyethylene glycol (PEG) 정결액과 sodium phosphate (NaP) 정결액이 있다[2]. 4L PEG 복용법은 장정결 효과가 좋으며, NaP 복용법에 비해 전해질 불균형의 유발이 적어 심부전이나 간 또는 신장질환을 가진 환자에서도 비교적 안전하게 사용되어 왔다. 그러나 적절한 효과를 얻기 위해서 다량을 복용해야 하며, 많은 양을 빠르게 복용할 때 오심, 구토, 복통 및 복부팽만감 등이 발생하며, 드물게 폐부종, 심장부정맥 등의 심폐계 부작용을 유발할 수 있다[3]. 또한 때로는 저나트륨혈증을 일으켜 의식변화, 경련 등 뇌병증을 일으킨다는 보고가 있다[4].

최근 오심, 구토 및 복부팽만감 등을 줄이고 순응도를 높인 2L PEG 용액에 아스코르빈산을 첨가한 장정결제가 출시되어 국내에서도 많이 사용되고 있다. 국내에서는 PEG 4L 복용

Received: June 12, 2014, Revised: July 12, 2014,
Accepted: July 22, 2014

Corresponding Author: Byung Ik Jang, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-703, Korea
Tel: +82-53-620-3900, Fax: +82-53-623-8038
E-mail: sjbi@med.yu.ac.kr

후 발생한 저나트륨혈증 5예가 보고된 바 있으며, 이중 심각한 신경학적인 증상인 경련을 동반한 경우는 2예로 드물었다 [5-8]. 저자들은 국내에서는 처음으로 경련의 과거력이 없는 74세 여자에서 기존보다 적은 양인 2 L PEG 용액에 아스코르빈산을 첨가한 장정결제(Coolprep, TaeJoon Pharmaceuticals, Seoul, Korea)로 전처치 후 발작, 근경련, 혼수 및 폐부종을 동반한 저나트륨혈증 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

74세 여자가 개인병원의 대장내시경검사서 막창자에 약 2 cm 크기의 관상용모성 선종이 발견되어 용종절제술을 위해 본원에 입원하였다. 환자는 3년 전 고혈압, 당뇨 및 고지혈증으로 진단받고 carvedilol 12.5 mg, valsartan 40 mg, glimepiride 1 mg, atorvastatin 10 mg을 복용 중이었다. 가족력, 사회력에서 특이 소견이 없었다. 내원 당시 활력징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8℃였다. 신체검사서 결막과 공막에 특이소견 없었으며, 경부축진과 흉부축진에서 이상소견 없었다. 복부는 편평하고 부드러웠으며 장음은 정상이었다. 간이나 비장, 종물 등은 촉진되지 않았고 압통이나 반발통은 없었다. 양하지 부종은 없었고, 동공반사 및 심검반사는 정상이었으며 바빈스키 징후는 없었다. 말초혈액검사서 백혈구 4,770/mm³, 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 209,000/mm³였고, 혈액응고검사서 프로트롬빈시간 11.2초(참고치 10.4-13.3)로 정상소견을 보였다. 혈청생화학검사는 총단백/알부민 6.54/4.23 (g/dL), 총빌리루빈 0.74 mg/dL, 아스파라테이트아미노전이효소/알라닌아미노전이효소 26/20 (IU/L), 알칼리인산분해효소 218 IU/L (참고치 80-270), 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN)/크레아티닌(creatinine, Cr) 16.51/0.93 (mg/dL)로 모두 정상소견을 보였다. 혈청 전해질은 Na⁺/K⁺/Cl⁻ 135/3.7/94 (mEq/L)였으며, 소변검사는 정상이었다.

환자는 검사 전날 자정부터 금식하였으며, 대장 정결액은 검사 당일 오전 8시부터 11시까지 2 L PEG 용액에 아스코르빈산을 첨가한 장정결제(Coolprep, TaeJoon Pharmaceuticals)와 1 L의 물을 복용하였다. 복용 당시 구역과 2차례 구토를 하였고, 오후부터 기면 증세가 있었다. 또한 의식저하 및 전신쇠약 양상을 보였으며, 대장내시경을 위한 체위를 잘 취하지 못하였고, 양다리에 쥐가 나는 증상을 호소하였다. 내시경 검사를 시도하였으나 협조가 되지 않아 중지하였으며, 회복

실에서 경과관찰하였다. 경과 관찰 중 전신성 긴장성-간대성 경련(generalized tonic-clonic seizure)이 1분 30초간 발생하였고, 머리와 안구는 좌측 편향되었으며, 동공반사는 정상이었다. 산소포화도 78%로 앰부 짜기(ambu bagging)를 시행하였으며 경련이 멈춘 뒤 호흡은 정상화되었다. 응급으로 시행한 조영증강뇌단층촬영에서는 뇌경색이나 출혈 등의 급성 뇌병변은 관찰되지 않았다. 혈액검사서 혈당 91 mg/dL, Na⁺/K⁺/Cl⁻ 112/2.9/83 (mEq/L), Ca²⁺ 3.3 mg/dL(참고치 4.07-5.17 mg/dL)로 저나트륨혈증, 저칼륨혈증 및 저칼슘혈증의 소견을 보였다. 혈청삼투압은 235 mOsm/kg(참고치 289-300 mOsm/kg)로 감소되었으며, 소변삼투압은 354 mOsm/kg이었다. 동맥혈가스분석에서 pH 7.413, pCO₂ 30.2 mmHg, pO₂ 62.8 mmHg, HCO₃⁻ 18.9 mmol/L, base excess -4.1 mmol/L, 산소포화도 93.6%로 대사성산증의 소견을 보였다. BUN/Cr 13.89/0.89 (mg/dL)로 정상이었으며, 갑상선기능검사 및 부신피질호르몬검사는 정상이었다. 의식저하를 동반한 저나트륨혈증이었으므로, 고장성 식염수(3% NaCl, 514 mEq/L)를 40 cc/hr 정맥투여 하였다. 경련 1시간 뒤 50초간 2차 경련을 하여 lorazepam 4 mg 및 항경련제를 투여하였다. 2차 경련 당시 동맥혈가스분석에서 호흡성산증(respiratory acidosis) 소견을 보이며, 의식저하와 구토소견을 보여 기도 확보를 위해 기관삽관을 시행하였다. 흉부 X-ray 촬영에서 양측성 폐부종 소견이 관찰되어 furosemide를 함께 사용하였다. 이후 지속적인 식염수 투여 후에는 추가적인 경련은 없었다. Na⁺는 고장성 식염수 주입 6시간 뒤 116 mEq/L, 12시간 뒤 122 mEq/L로 교정되었으며, 환자는 의식의 호전을 보였다. 이후 고장성 식염수 주입을 중단하고 등장성 식염수를 주입하였고, 치료 24시간 뒤 Na⁺/K⁺ 127/3.6 (mEq/L)로 회복되었다. 의식을 완전히 회복하고 안정적인 산소포화도를 보여 기관내관의 발관을 시행하였다. 뇌혈관의 이상소견 및 경련의 다른 원인을 배제하기 위해 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 및 뇌파검사를 시행하였으며, 뇌 MRI에서 뇌부종, 급성뇌졸중, 출혈 및 뇌동맥의 협착이나 동맥류 등의 특이소견 등은 보이지 않았다(Fig. 1). 뇌파검사에서도 경련파는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 환자는 PEG 정결제 복용 후 발생한 경련을 동반한 급성 저나트륨혈증으로 진단되었다. 치료 4일 후 Na⁺는 136 mEq/L로 회복되었으며, 이후에도 발작은 보이지 않았고, 신경학적 후유증도 없었다. 환자는 퇴원 2주 뒤 복강경 우반결장절제술을 통해 막창자 용종을 제거하였다.

고찰

대장내시경은 안전하고 정확한 검사를 위해 장정결 과정이 필요하다. 많은 연구에 의해 가장 많이 사용되고 있는 장정결제는 NaP와 PEG이다. NaP 정결제는 삼투성 하제로 PEG보다 적은 양을 복용하므로 환자의 순응도가 좋은 반면

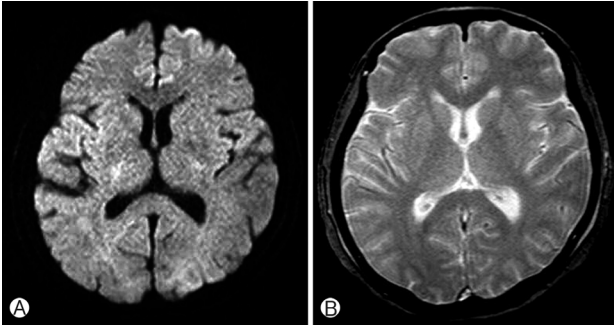


Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging findings. (A) No evidence of acute infarction or hemorrhage is seen on the diffusion weighted image. (B) No significant high-signal intensity in both areas of periventricular white matters is seen on the T2 weighted image.

저나트륨혈증, 고나트륨혈증, 저칼슘혈증, 고인산혈증 및 저칼륨혈증 등의 전해질 이상 및 호흡부전, 심부전 및 급성신부전 등의 부작용이 보고되었다. 따라서 신장, 심장, 간질환, 고령 및 장마비 환자에서는 사용하지 말 것을 권고하고 있다[2].

고전적으로 사용되던 PEG 전해질 용액(polyethylene glycol-electrolyte lavage solution)은 장관 내에서 나트륨이 능동적으로 흡수될 때 필요한 염화이온을 황산이온으로 대체시켜 장흡수를 줄여, 혈장 내 수분량의 증가로 인한 부작용을 줄이고 복용량의 대부분이 대변으로 배설되도록 하였다[9]. 이후 황산나트륨에 의한 짜맛과 썩은 달걀 향에 따른 환자의 불편감을 줄이기 위해 황산염이 포함되지 않은 PEG 정결액이 개발되었다. 최근에는 국내에서도 기존 4L PEG 용액 외에 2L PEG 용액에 고용량의 아스코르빈산을 첨가하여, 적은 양으로도 기존 PEG액 만큼 우수한 장정결도를 보이며 환자의 순응도를 높인 PEG 용액(Coolprep, TaeJoon Pharmaceuticals)이 시판 중이다. 이때 고용량의 아스코르빈산은 흡수되지 않고 삼투성 하제의 역할을 한다. 따라서 PEG 용액 2L로도 기존 장정결제만큼의 우수한 정결 효과를 얻을 수 있다 [10,11].

PEG 용액은 수분과 전해질의 변화 및 혈액학적 영향이

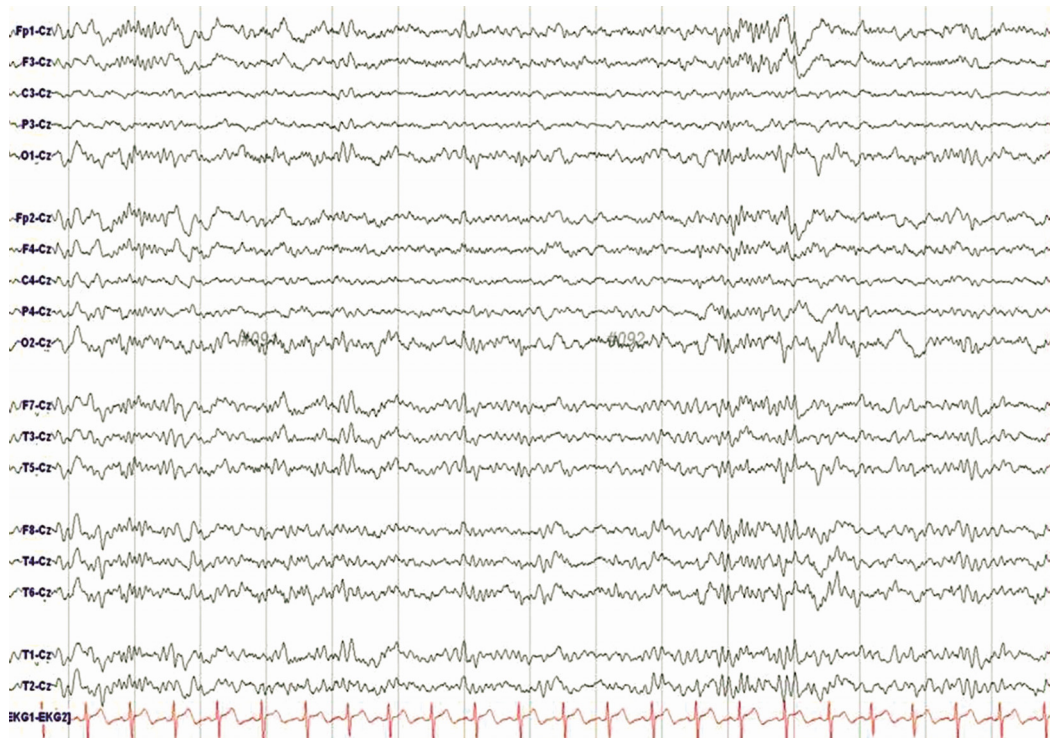


Fig. 2. Electroencephalography (EEG) finding. There are bilateral slowing posterior background rhythms, indicating mild cerebral dysfunction. The EEG shows no epileptiform discharges on the wave.

크지 않아 심장, 신장 및 간질환 환자에서 비교적 안전하게 사용되며, 대장정결도가 우수하고, 대장점막의 변화를 일으키지 않는 장점이 있다. 하지만, 복용량이 많아 오심이나 구토, 복부팽만감 등이 유발되어 환자의 순응도가 좋지 않으며, Mallory-Weiss tear, 흡인성폐렴, 급성신부전 및 폐부종 등의 부작용이 보고된 바 있다[12]. 또한, 드물지만 PEG 역시 저나트륨혈증 등의 전해질 이상을 일으킬 수 있다. 외국문헌을 보면, PEG 용액에 의해 유발된 저나트륨혈증은 의식저하, 발작 등 다양한 신경학적 증상을 보였으며, 저나트륨혈증을 조장할만한 다른 기저질환과 약물복용력이 있었다. 고혈압으로 엔지오텐신전환효소억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitor)나 티아지드(thiazide)계 약물을 복용하거나, 당뇨병성 말기신부전환자, 갑상선기능저하증, 우울증으로 선택적 세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor)를 복용 중이던 환자 등에서 PEG 용액에 의한 저나트륨혈증이 보고되었다[12,13]. 국내에서는 PEG 용액 복용 후 발생한 저나트륨혈증 5예가 보고되었으며, 이 중에서 심각한 신경학적인 증상인 경련을 동반한 경우는 2예로 드물었다[5-8].

저나트륨혈증은 체내 총나트륨량에 대한 총체액량이 상대적으로 증가함으로써 혈청나트륨 농도가 136 mEq/L 미만으로 감소하는 전해질 장애로, 혈청나트륨 농도가 125-130 mEq/L인 경우 대개 무증상이거나 오심 및 구토 등의 증상이 나타날 수 있다. 그리고 혈청나트륨 농도가 125 mEq/L 미만으로 감소하면 두통, 기면, 발작, 혼수 및 호흡부전 등 뇌부종에 의한 신경학적 이상이 관찰되며 사망에까지 이를 수 있다[14]. PEG 전처치에 의한 저나트륨혈증의 발생기전은 명확하지 않으나, 구토와 설사로 인한 직접적인 전해질의 소실과 항이뇨호르몬의 과다분비(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)로 설명할 수 있다. 항이뇨호르몬은 뇌하수체 후엽에서 생산되는 펩티드호르몬(peptide hormone)으로 신장의 집합관에 작용하여 수분재흡수를 촉진시킴으로써 소변을 농축시키며 혈압을 유지한다. 대장정결에 의한 탈수로 인한 삼투성 자극에 의해 항이뇨호르몬의 분비가 촉진될 수 있으며, 다량의 전처치 용액의 복용에 의해 유발된 오심, 구토, 통증 및 스트레스 등의 비삼투성 자극도 항이뇨호르몬의 분비를 촉진하는 원인으로 알려져 있다[15]. 또한 고령 및 티아지드계 이뇨제, 비스테로이드성 항염증제, 엔지오텐신 전환 효소 억제제, 아편계 진통제 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 등의 약물을 복용하는 경우 저나트륨혈증의 위험을 증가시킨다고 알려져 있다[12].

이 증례는 기존 4 L PEG 용액의 절반인 2 L PEG 용액에

아스코르빈산을 첨가한 장정결제를 복용하였음에도 기관 삼관을 요하는 혼수, 근경축 및 발작을 동반한 급성저나트륨혈증 및 폐부종이 유발되었다. 환자는 고령이고 고혈압으로 베타차단제 및 안지오텐신전환효소억제제를 복용하고 있었고, 당일 내시경 검사를 위해 장정결제를 단시간 내에 복용하였으며, 복용 시 오심과 구토 등이 있었다. 저나트륨혈증을 조장하는 복합적인 요인이 작용하여 경련을 동반한 급성저나트륨뇌병증을 일으켰을 것으로 생각된다.

본 증례와 같이 48시간 이내 발생한 급성 저나트륨혈증의 치료는 고장성식염수(3% NaCl) 1-2 mL/kg/hr을 투여하여 1-2 mmol/hr 속도로 총 4-6 mmol을 빠르게 교정하는 것이 심각한 급성증상을 완화할 수 있다. 하지만, 저나트륨혈증 관련 삼투성탈수초증후군의 발생은 기저 나트륨 농도가 낮을수록, 교정속도가 빠를수록 발생위험이 높기 때문에 혈청 나트륨 115 mEq/L 미만의 중증 저나트륨혈증은 서서히 교정하는 것이 중요하다[16]. 대개 혈청나트륨 농도상승폭이 1일 8-10 mEq/L (0.33-0.42 mEq/L/hr)를 넘지 않도록 권고하고 있다[17,18]. 이번 증례에서도 고장성 식염수 투여 후 성공적으로 교정되었으며, 특별한 합병증 없이 의식이 명료한 상태로 회복되었다. 또한, 이러한 부작용을 방지하기 위해 대장내시경 전처치 시에는 적절한 수액공급이 필요하겠다[19].

저자들은 경련의 과거력이 없는 고령의 여자에서 국내에서는 처음으로 2 L PEG 용액에 아스코르빈산을 첨가한 장정결제의 전처치 후 발작, 혼수 및 폐부종을 동반한 급성저나트륨혈증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다. 의료진은 비교적 안전하다고 알려진 PEG 용액으로 대장내시경 전처치 시에도 전해질불균형에 대한 합병증 가능성을 인지하고 저나트륨혈증에 대한 주의와 감시가 필요할 것으로 생각된다. 특히, 기저질환과 약물복용력의 확인이 필수적이며, 고령이거나 위험요소가 있을 경우 보다 주의를 기울여야 할 것이다. 또한 안전하고 순응도를 높일 수 있는 대장내시경 전처치제의 개발 및 복용방법에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. JAMA 2003;289:1288-96.
2. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:373-84.
3. Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM, Schowengerdt SW, Yust JB, Choudhary A, et al. Bowel preparation with split-dose

- polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1240-5.
4. Frizelle FA, Colls BM. Hyponatremia and seizures after bowel preparation: report of three cases. *Dis Colon Rectum* 2005;48:393-6.
 5. Choi KS, Lee YM, Jung SW, Kim BS, Shin JH, Baek SH, et al. Three cases of hyponatremia caused by ingestion of bowel preparation solution for colonoscopy. *Korean J Nephrol* 2005;24:295-9. Korean.
 6. Ok KS, Kim YS, Jang WC, Jeong TY, Huh JG, Ryu SH, et al. Hyponatremic encephalopathy following a sulfate free polyethylene glycol-based bowel preparation for colonoscopy. *Korean J Gastrointest Endosc* 2008;37:303-7. Korean.
 7. Heo C, Oh HC, Kim JW, Kim JG. Acute hyponatremic encephalopathy after ingestion of polyethylene glycol solution before colonoscopy. *Korean J Gastrointest Endosc* 2009;39:169-71. Korean.
 8. Lee MH, Lee BH, Oh SK, Seo JY, Kim HJ, Seo BJ. Acute severe hyponatremia with seizure following polyethylene glycol-based bowel preparation for colonoscopy. *Kosin Med J* 2012;27:173-6. Korean.
 9. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980;78:991-5.
 10. Bitoun A, Ponchon T, Barthet M, Coffin B, Dugué C, Halphen M, et al. Results of a prospective randomised multicentre controlled trial comparing a new 2-L ascorbic acid plus polyethylene glycol and electrolyte solution vs. sodium phosphate solution in patients undergoing elective colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1631-42.
 11. Valiante F, Pontone S, Hassan C, Bellumat A, De Bona M, Zullo A, et al. A randomized controlled trial evaluating a new 2-L PEG solution plus ascorbic acid vs 4-L PEG for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Dig Liver Dis* 2012;44:224-7.
 12. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:15-28.
 13. Nagler J, Poppers D, Turetz M. Severe hyponatremia and seizure following a polyethylene glycol-based bowel preparation for colonoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:558-9.
 14. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
 15. Cohen CD, Keuneke C, Schiemann U, Schroppel B, Siegert S, Rascher W, et al. Hyponatraemia as a complication of colonoscopy. *Lancet* 2001;357:282-3.
 16. Lee DY, Hong CW, Lee IH. A case of osmotic demyelination syndrome in a patient with severe hyponatremia complicated by rhabdomyolysis. *Yeungnam Univ J Med* 2013;30:25-30. Korean.
 17. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:282-99.
 18. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl 3):iii22-8.
 19. Lichtenstein GR, Cohen LB, Uribarri J. Bowel preparation for colonoscopy--the importance of adequate hydration. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:633-41.