

말기 신질환 환자에서 발생한 Gabapentin에 의한 간대성 근경련

한림대학교 의과대학 신경과학교실

한석원 김수연 주민경 유경호 김윤중 이병철 김주용

Gabapentin-induced Myoclonus in a Patient with End-stage Renal Disease

Seok-Won Han, M.D., Soo-Yeon Kim, M.D., Min-Kyung Chu, M.D., Ph.D., Kyung-Ho Yu, M.D., Yun-Joong Kim, M.D., Ph.D., Byung-Chul Lee, M.D., Ph.D., Jooyong Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Myoclonus manifests in a variety of situations including epilepsy, metabolic derangements, brain lesions, and toxicity of drugs. A 57-year-old woman with end-stage renal disease was given gabapentin 900 mg/day for legs' paresthesia. Two days after taking gabapentin, multifocal myoclonus developed involving all extremities. Three days after discontinuation of gabapentin, myoclonus resolved completely. No deterioration of renal function was noted before and after the occurrence of myoclonus. Administration of gabapentin should be performed with caution in patients with impaired renal function.

J Korean Neurol Assoc 24(5):495-497, 2006

Key Words: Gabapentin, Myoclonus, End-stage renal disease

간대성 근경련(myoclonus)은 갑작스럽고 순간적인 근육의 수축 및 이완으로 인하여 나타나는 불수의적 움직임이다. 간대성 근경련은 간질, 저산소성 뇌손상, 대사성 뇌병증, 뇌혈관질환, 척수질환 등 신경계의 다양한 원인으로 발생할 수 있으며 항경련제를 비롯한 여러 약물의 과다복용 및 부작용으로도 간대성 근경련이 나타날 수 있다.¹ Gabapentin은 부분 간질발작 및 신경병성 통증의 치료에 주로 사용되는 약제로서 gabapentin과 관련된 간대성 근경련의 발생에 대해서 최근 일부 국외 보고가 있다.^{2,3}

저자들은 gabapentin으로 인해 간대성 근경련이 발생된 환자를 경험하였기에 국내 최초로 보고하는 바이다.

Received July 11, 2006 Accepted July 31, 2006

* Jooyong Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Hallym University Sacred Heart Hospital
896 Pyongchon-dong, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do,
431-070, Korea

Tel: +82-31-380-3749 Fax: +82-31-381-4659

E-mail: jooyon@hotmail.com, jooyon@hallym.or.kr

증례

57세 여자환자가 내원하기 2일 전부터 시작된 사지의 떨림과 불수의적 이상 움직임을 주소로 신경과에 내원하였다. 환자는 내원하기 10일 전 양쪽 하지의 저림과 감각 이상이 발생하여 개인의원에서 gabapentin을 300 mg씩 하루 세 번 복용하도록 처방 받았으며 복용 2일 후부터 상기 증세가 발생했다고 하였다. 신경학 검사상 환자의 사지에서 떨리는 듯한 순간적이고 불규칙한 간대성 근경련이 관찰되었다. 간대성 근경련은 상지에서 더욱 심했으며 간헐적으로 또는 초당 1~2회 정도의 속도로 발생하였고 환자가 수위적인 움직임을 하려할 때 더욱 심하게 나타났다. 그 외 의식변화나 근력약화 및 감각소실 등은 없었고 양쪽 하지의 건반사가 감소되어 있었다. 환자는 고혈압, 당뇨병, 말기 신질환(end-stage renal disease; ESRD)으로 본 병원 내과에서 통원 치료 중이었고 2년 전부터 혈액투석을 주기적으로 받고있었다. 신경과를 방문하기 전날에도 혈액투석을 받았다고 하였다. 기존에 환자가 복용하던 약은 하루 복용량 amlodipine 5 mg, candesartan 16 mg, furosemide 80 mg,



Figure 1. Myoclonic jerks without corresponding epileptiform discharges on EEG.

calcium 2000 mg, folic acid 2 mg이었고 혈당은 insulin으로 조절하고 있었다. 내원 후 시행한 검사 소견은 hemoglobin 7.9 g/dl, hematocrit 22.7%, fasting glucose 129 mg/dl, calcium 8.7 mg/dl, sodium 134 mEq/l, potassium 5.6 mEq/dl, BUN 94.9 mg/dl, creatinine 5.6 mg/dl 등이었다. 뇌파검사는 정상이었으나 간질양파(epileptiform discharges)나 요독성 뇌병증(uremic encephalopathy)을 시사하는 소견은 없었다(Fig. 1). 신경전도검사에선 사지의 감각운동성 말초신경병증의 소견을 보였다. Gabapentin 복용을 중단하도록 하고 clonazepam 0.5 mg을 투여하였고 증상은 점차 호전되어 3일 뒤에는 간대성 근경련이 완전히 소멸되었다. 이후 clonazepam 투여도 중단하였으나 증상 재발은 없었다. 간대성 근경련 발생 전과 호전 후의 신장기능에 대한 혈액검사 결과는 별다른 변화가 없었다. 이후 환자는 현재까지 약 1년 동안 주기적으로 신경과 외래 통원하면서 amitriptyline 및 thioctic acid 처방 중으로 최근 신기능 검사 소견은 hemoglobin 5.8 g/dl, potassium 6.0 mEq/dl, BUN 145.1 mg/dl, creatinine 8.8 mg/dl 등으로 최초 방문 당시보다 매우 악화되었으나 간대성 근경련의 재발은 없는 상태이다.

고 찰

Gabapentin은 구조적으로 신경전달물질 γ -aminobutyric

acid (GABA)와 관련이 있는 약제로서 체내에서 대사가 되거나 혈청의 단백질에 결합되지 않고 신장을 통해서 모두 배출되는 것으로 알려져 있다.⁴ 따라서 gabapentin 청소율(clearance)은 creatinine 청소율에 비례하여 증가 또는 감소하게 되며 노인이나 신장 기능의 장애를 가진 환자에서는 creatinine 청소율이 감소하므로 gabapentin의 청소율도 같이 감소된다.⁵ 본 환자도 신장기능의 장애가 심하므로 저자들은 gabapentin의 독성 부작용으로 인해 간대성 근경련이 발생했을 것으로 추정하였고 gabapentin 중단 후 증상이 곧 호전됨으로써 이를 확인할 수 있었다.

물론 요독성 뇌병증에서도 asterix 등 간대성 근경련이 발생할 수 있다. 그러나 본 환자의 신장기능이 간대성 근경련 발생 전과 호전된 후에 별다른 변화가 없고 의식이나 인지기능의 변화도 없으며 뇌파상에서 서파와 triphasic파 등의 요독성 뇌병증을 시사하는 소견이 발견되지 않아 가능성은 떨어질 것으로 생각되었다. 간대성 근경련이 gabapentin에 의한 것인지 확실하게 진단하려면 gabapentin을 다시 투여하여 동일한 증상이 나타나는지를 확인하면 되지만 현실적으로는 어려움이 있다.

현재 환자는 간대성 근경련 발생 후 약 1년이 경과한 상태로 주기적으로 신경과 통원하면서 amitriptyline 및 thioctic acid 처방 중으로 신기능이 간대성 근경련 발생 당시보다 훨씬 악화되었으나 간대성 근경련의 재발은 없는 상태이다. 이는 간대성

근경련이 신부전 자체에 의한 것이 아니라는 간접적인 증거가 된다고 생각된다.

Gabapentin의 시장 전 임상시험(Premarketing clinical trials)에 의하면 gabapentin을 복용한 1,486명의 간질 환자 중 간대성 근경련은 2명(0.1%)에서 발생한 것으로 되어 있다.⁶ 또 다른 연구에선 gabapentin을 복용하는 간질 환자군 104명 중 13명(12.5%)에서 간대성 근경련이 발생하였고 이때 gabapentin의 평균 용량은 2000 mg/day (9.4~52 mg/kg/day)이었으며 13명 모두 다른 항경련제를 병용하여 복용하였고 그 중 6명은 심한 만성 뇌병증을 가지고 있었다고 한다.² 말기 신질환 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서는 gabapentin을 복용한 71명 중 3명 (4.2%)에서 간대성 근경련이 발생하였고 평균 용량은 1000 mg/day (9~20 mg/kg)이었다.³ 이 연구들에서 간대성 근경련은 gabapentin 복용 후 짧게는 3일에서 길게는 28주까지 다양한 간격을 두고 발생하였고 gabapentin 중단 후 모두 호전되었다.

Gabapentin에 의해 간대성 근경련이 발생하는 기전은 serotonin (세로토닌, 5-HT)에 의해 매개된다는 연구 결과들이 있지만 아직 자세히 밝혀져 있지는 않다. 동물 실험에서 gabapentin과 serotonin 신경전달체통의 활성화에 대한 연관성의 보고가 있고, gabapentin을 복용 중인 건강한 사람의 혈액에서 serotonin이 증가되었다는 연구 결과도 있다.^{7,8} Serotonin과 간대성 근경련은 밀접한 관계가 있다고 알려져 왔다. 동물실험에서 serotonin에 의해 간대성 근경련이 유발된다는 연구 결과와 일부 간대성 간질의 피질 조직에서 serotonin 수용체의 변화가 발견된다는 보고도 있다.^{9,10} Gabapentin의 용량과 간대성 근경련이 발생이 비례하는지는 아직 확실하지 않다.

결론적으로, gabapentin은 말기 신질환 환자에서 간대성 근경련의 위험을 증가시키며 간질 환자의 항경련제 병용 투여 시

에도 간대성 근경련을 일으킬 수 있다. 따라서 신장 기능이 저하된 환자 또는 간질환자의 항경련제 병용 투여 시에는 gabapentin의 사용에 주의가 필요하다. 간대성 근경련이 발생하였을 경우에는 약물을 바로 중단하는 것만으로도 증상의 호전을 기대할 수 있다.

REFERENCES

1. Gordon MF. Toxin and drug-induced myoclonus. *Adv Neurol* 2002;89:49-76.
2. Asconape J, Diedrich A, DellaBadia J. Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 2000;41:479-481.
3. Zhang C, Glenn DG, Bell WL, O' Donovan CA. Gabapentin-induced myoclonus in end-stage renal disease. *Epilepsia* 2005;46:156-158.
4. Blum RA, Comstock TJ, Sica DA, Schultz RW, Keller E, Reetze P, et al. Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:154-159.
5. Basilios N, Launay-Vacher V, Khoury N, Rondeau E, Deray G, Sraer JD. Gabapentin neurotoxicity in a chronic haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2112-2113.
6. Reeves AL, So EL, Sharbrough FW, Krahn LE. Movement disorders associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 1996;37:988-990.
7. Suzuki R, Rahman W, Rygh LJ, Webber M, Hunt SP, Dickenson AH. Spinal-supraspinal serotonergic circuits regulating neuropathic pain and its treatment with gabapentin. *Pain* 2005;117:292-303.
8. Rao ML, Clarenbach P, Vahlensieck M, Kratzschmar S. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J Neural Transm* 1988;73:129-134.
9. Pranzatelli MR. Serotonin and human myoclonus. Rationale for the use of serotonin receptor agonists and antagonists. *Arch Neurol* 1994;51:605-617.
10. Pappert EJ, Goetz CG, Stebbins GT, Belden M, Carvey PM. 5-Hydroxytryptophan-induced myoclonus in guinea pigs: mediation through 5-HT1/2 receptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 1998;347:51-56.