

## 抗痙攣劑의 血中濃度와 副作用에 관한 研究\*

### A Correlation Study of the Appearance of Side Effects and Serum Concentrations of Anticonvulsant

서울大學校 醫科大學 神經科學教室

李 尚 蘭

#### 서 론

항경제 특히 diphenylhydantoin(이하 DPH)의 과량 내지는 장기복용에 의하여 생기는 부작용에 관하여 서 저자는 1973년 이래, 종례보고 및 통계적 고찰을 통하여 계속 연구하여 오고 있는 바(李, 1973, 1975, 1977, 1978, 1979), 그 연구의 일환으로서 본 논문에서는 DPH 투여시 보이는 부작용과 그때의 혈중농도와의 관계를 알아보고 아울러 복용량과 혈중농도의 상관관계를 성별 및 연령별로 고찰하고자 한다.

#### 대상 및 방법

최근 반년간 서울대학교병원 신경과 외래 및 병실에서 간질의 진단아래 치료받은 환자중에서 phenobarbital 등 다른 항경제를 복용하지 않고 DPH만 단독 투여한 139명을 대상으로 하였다. 대상환자는 남자 85명, 여자 54명이고, 연령분포는 5~9세가 19명, 10~14세가 23명, 15~19세가 26명, 20~24세가 31명, 25~29세가 17명, 30세 이상이 23명이었다. DPH의 혈중농도는 서울대학교병원 임상검사실에서 Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT) (Johannessen, 1977; Schottelius, 1978)를 이용하여 측정하였고 EMIT측정 회수는 남자 합계 125회, 여자 합계 75회로서 총합 200회이였다. 이것은 동일 환자에서 2회 이상 혈중농도를 측정하여서 초래된 결과이다. 체중에 따른 DPH 복용량과 그 혈중농도의 관계를 비교하기 위하여 환자들의 DPH혈중농도를  $2.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 이하,  $2.5\sim10.0\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $10.0\sim20.0\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $20.0\sim30.0\mu\text{g}/\text{ml}$  및  $30.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상의 5群으로 분류하여 성별, 연령 및 부작용과의 관계에서 검토하였다.

#### 결 과

DPH의 혈중농도와 성별과의 관계에서는 성별에 따른 차이를 보이지 않았다. DPH의 혈중농도와 연령과의 관계에서 9세 이하 연령군에서  $10\text{mg}/\text{kg}$ 이하의 약을 복용한 환자들에서는  $20.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 이하의 혈중농도를 보였으며  $10\sim17\text{mg}/\text{kg}$ 의 복용량에서도  $20.0\mu\text{g}/\text{ml}$  이하의 혈중농도를 나타내는 환자들이 있어서 전반적으로 볼 때 9세 이하의 소아에서는 적정 수준의 DPH혈중농도를 유지하기 위하여 높은 복용량을 필요로 하였다.  $10\sim14\text{세}$ 에서는 적정수준은 주로  $5\sim10\text{mg}/\text{kg}$ 이었으며  $10\sim15\text{mg}/\text{kg}$  이상에서는 높은 혈중농도를 보여주었다. 15세 이상에서 29세 이하까지의 년령군에서는  $4\sim6\text{mg}/\text{kg}$ 에서 적정수준을 보였으며  $5\sim10\text{mg}/\text{kg}$ 의 복용량에서  $30\mu\text{g}/\text{ml}$  이상의 혈중농도를 보이는 환자가 나타나서 소아에 비하여 낮은 복용량을 필요로 하였다. 30세 이상의 년령군에서는  $4\sim7\text{mg}/\text{kg}$ 에서 적정수준을 보였으며  $30\mu\text{g}/\text{ml}$  이상의 혈중농도를 보인 환자는 15  $\text{mg}/\text{kg}$  이하의 복용량에서는 있었다.

DPH혈중농도와 부작용과의 관계는 표 1에서 표시하는 바와 같이 모두 8명이었으며 40세 남자  $13.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 복시, 8세 여자  $18.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 오심, 21세 여자  $26.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 치육비대, 29세 남자  $28.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 소화장애, 12세 남자  $30.0\mu\text{g}/\text{ml}$  이상에서 실조성 보행, 13세 남자  $3.0\mu\text{g}/\text{ml}$  이상에서 교호운동장애, 16세 여자  $30.0\mu\text{g}/\text{ml}$  이상에서 구토증, 26세 여자  $30.0\mu\text{g}/\text{ml}$  이상에서 현기증 등을 보였다.

#### 고 안

표 1에서 제시된 결과는 DPH의 부작용이  $13.5\mu\text{g}/\text{ml}$  서의 복시 및  $18.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서의 오심, 인구진탕 두증례를 제외하고는 모두  $26\mu\text{g}/\text{ml}$  이상의 DPH혈중농도에서 보이고 있는데 이는 DPH의 혈중농도가 높아짐에

\* 본 논문은 1980년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

**Table 1.** Correlation of the appearance of side effects and serum concentration of DPH

Cases	Serum Conc.	Side effects
Sex	Age	(mcg/ml)
M	40	13.5 Diplopia
F	8	18.0 Nausea & Nystagmus
F	21	26.0 Gum hypertrophy
M	29	28.0 G-I disturbances
F	30	30.0 Vomiting
F	26	30.0 Vertigo
M	12	30.0 Ataxia & Gait disturbances
M	13	30.0 Dysdiadochokinesis & Ataxia

따라 부작용의 출현빈도가 높아지는 것을 시사한다. 그러나  $13.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 와  $18.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서도 복시 및 오심과 안구진탕 등 부작용이 보인 것은 DPH의 최적치료량의 범위로 알려진  $10\sim20\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서도 부작용이 나올 수 있다고 하는 치료량과 중독량 범위의 중첩 내지는 전이대의 존재를 암시하는 것이라고 보겠다. Buchthal (1960)은 혈청중 DPH농도가  $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서는 85%의 환예에서 항경작용을 보이는 것을 발견하고 최적치료량의 범위를  $10\sim20\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 잡았다. DPH의 혈청농도가  $30\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 넘으면 약 50%의 환예에서 심한 부작용을 가져왔고, 24%에서는 경도의 부작용 그리고 나머지 26%에서는 아무 부작용도 나타나지 않았다고 보고하고 있다. Glaser(1973)도 치료 혈중농도를  $20\sim25\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 잡고  $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 을 넘으면 차차 중독증상이 증가하여  $45\sim50\mu\text{g}/\text{ml}$ 서는 모든 환자에서 중독증상을 볼 수 있었다고 했다. 그러나 Husby(1963)는  $30\mu\text{g}/\text{ml}$  이상의 DPH혈중농도 이상에서도 단지 66%가 5~18개월 후에야 비로소 혈중, 기립 및 보행장애와 우울증 및 치매 등 정신증상을 가져왔다고 보았고 Kokenge 등 (1965)도 혈중 DPH농도  $14\sim25\mu\text{g}/\text{ml}$ 서는 안구진탕,  $30\sim40\mu\text{g}/\text{ml}$ 서는 운동실조증 및  $40\mu\text{g}/\text{ml}$  이상서는 기면증, 집중력장애 및 정신착란상태 등 정신증상이 나타나는 것을 보고했다. 그런데 이러한 혈중 DPH농도와 환자의 실제 복용량 사이에는 밀접한 비례 관계가 있다고 보는 학자도 있지만 동일 용량의 환자들에서는 혈청중 DPH의 농도가 현저하게 다르다고 지적하는 학자도 있다(Husby, 1963; Kutt et al., 1964). Kutt 등 (1964)은 혈청중 DPH농도를 증가시키는 인자로서 DPH를 para hydroxylation시키는 효소의 선천적 결함, 간장질환, 신질환, sulthiame, paraminosalicylic

acid와 isoniazid의 변용, dicumarol, disulfiram, phenyramidol, chlorpromazine, prochlorperazine, chlordiazepoxide와 estrogen 등 DPH의 대사를 저해하는 약제들을 들었고, 반면 혈청 DPH농도를 치료량 이하 즉  $10\mu\text{g}/\text{ml}$  이하로 하는 인자로는 phenobarbitone에 의한 DPH 대사의 촉진 유전적 인자에 의한 신속한 대사율 DPH의 흡수장애 및 의사가 지시한 용량을 그대로 복용 안하는 것 등을 들고 있다. 그밖에 엽산대사의 장애가 부신 및 뇌하수체기능 감상선기능과 vitamin D 그리고 중금속 등 다른 대사장애에 관한 광범한 논의는 본 소문에서는 언급하지 않겠다. 그리고 혈중 DPH농도가 그 중독 증상을 일으키는데 중요하다는 것은 일반적으로 인정되는 바이지만 Kokenge 등(1965)은 DPH의 혈중농도가 뇌조직내의 농도를 정확히 반영하지는 않는다고 말하고 있어 아직도 DPH의 혈중농도와 DPH의 부작용에 관한 상관관계는 그리 간단하지 않은 복잡한, 그러나 아직 알려지지 않은 인자들에 의해 영향을 받는다고 보아야겠다.

## 결 론

최근 반년간 서울대학교병원 신경과에 내원한 간질 환자중 항경제로서는 DPH를 단독 사용한 139명의 환자를 대상으로 DPH의 부작용과 DPH혈중 농도와의 상관관계에서 고찰하였다.

DPH의 부작용중, 복시와 오심 및 안구진탕은 치료 최적농도 범위내인  $13.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 와  $18.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 나왔고 나머지 구토증, 실조증, 교호운동장애, 혼란증 및 위장장애 등은 중독량으로 알려진  $26.0\mu\text{g}/\text{ml}$  이상에서 보였다. 복용량과 혈중농도와의 관계에서는 성별에 따른 차이는 있었으나 14세 이하의 소아에서는 년령군이 낮을 수록 성인에 비하여 적정 혈중농도를 유지하기 위해 복용량이 더 많이 소요되었다. 아울러 DPH 부작용과 혈중농도의 상관관계에 대한 문헌고찰을 하였다.

## —ABSTRACT—

A correlation study of the appearances of side effects and serum concentrations of anticonvulsant

Sang Bok Lee

Department of Neurology, College of Medicine  
Seoul National University

In the 139 epileptic patients attending the neurologic

department of SNUH in last half year, appearances of the side effects of diphenylhydantoin (DPH) were observed in relation to its serum concentrations. They had taken DPH as only anticonvulsant. Among side effects of DPH, diplopia, nausea nystagmas were appeared at the serum concentration of 13~5 $\mu$ g/ml and 18.0  $\mu$ g/ml respectively, which belong to the optimal therapeutic serum concentration of DPH. Other side effects, such as vomiting, ataxia, dysdiadochokinesis, dizziness and G-I disturbances were observed all over the 30 $\mu$ g/ml. There are no difference of sex in the relation to the dosage and serum concentration but, there shows the tendencies to take more drugs to maintain the optimal therapeutic serum concentration as young the age group of patients.

The related literature were briefly reviewed.

### 参考文献

- 李尚馥 : 癲疾患者에 있어서 抗痙攣剤의 長期服用時 나타나는 副作用에 관한 症例研究. 最新醫學, 16:71-75, 1973.
- 李尚馥 : 痙攣性疾患의 醫原性 障害에 관한 研究. 最新醫學, 18:461-465, 1975.
- 李尚馥 : 癲疾患者의 醫原性 障害에 관한 研究. 神經精神醫學, 16:35-38, 1977.
- 李尚馥 : Dilantin의 副作用에 관한 研究. 最新醫學, 21:1347-1350, 1978.
- 李尚馥 : 癲疾의 長期藥物治療時 보이는 副作用에 관한 研究. 最新醫學, 22:1103-1106, 1979.
- Buchthal, F., Svensmark, D., Schiller, P.J.: Clinical

and electroencephalographic correlation with serum levels of diphenylhydantions. Arch. Neurol., 2:624-630, 1960.

Glaser, G.H.: Convulsive disorders. In: A Textbook of Neurology, H.H. Merritt, 5 ed., 740-772, 1973.

Husby, J.: Dan. Med. Bull. 10 236, 1963. In: Reynolds. Modern trends in Neurology. 5. ed 271-286, 1970.

Johannessen, S.I.: Evaluation of Enzyme Multiplied Immunoassay Technique(EMIT) in Routine Analysis of Antiepileptic Drugs. A comparison of Methods Antiepileptic Drug Monitoring(ed. C. Gardner-Thorpe et al) Pitman medical, 7-20, 1977.

Kokenge, R., Kutt, H., McDowell, F.: Neurological sequelae following Dilantin overdose in a patient and in experimental animals. Neurology, 15:824-829, 1965.

Kutt H., Winters, W., Scherman, R., and McDowell, F.: Diphenylhydantoin and phenobarbital toxicity. The role of liver disease. Arch. Neurol., 2:949-952, 1964.

Reynolds, E.H.: Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism. Brain, 91:197-1114, 1968.

Reynolds, E.H.: Iatrogenic disorders in epilepsy in: Modern trends in neurology, D. Williams, 5 ed., London, Butterworths, 271-286, 1970.

Schottelius D.: Homogeneous Immunoassay System (EMIT) for Quantitation of Antiepileptic Drugs in Biological Fluids. 95-108, In: Antiepileptic Drugs: Quantitative Analysis and Interpretation, C.E. Pippenger et al., ed. Raven Press, 1978.