

항경제의 혈중농도와 부작용에 관한 연구 II*

A correlation study of the appearance of side effects and serum concentrations of anticonvulsant II

서울대학교 의과대학 신경과학교실

이 상 복

서 론

장기간에 걸친 동일 또는 유사약물의 복용이 필요한 간질치료에 있어서, 그 약물의 혈중농도를 측정하여 유효농도의 범위를 정확히 밝혀 내어, 투여량부족에 의한 발작재발의 방지와 과량투여에 의한 부작용의 방지 및 다른 약물과의 상호작용에 의한 투여량의 유효농도의 변화, 그리고 유효혈중농도와 관련하여 약물의 흡수·배설의 동태를 아는 것은 매우 중요한 일이다.

항경제는 혈중의 치료유효농도와 중독농도가 접근되어 있으므로, 개개의 환자에 있어서의 최적투여량을 결정하는 것은 어렵고, 그 결정에 약물의 혈중농도 측정이 중요한 역할을 하고 있다. 과연, 간질환자치료에 있어서 항경제의 혈중농도 측정이 가능해진 후부터 항경제에 의한 경련발작방지율의 증가와 부작용의 감소 등 괄목할 발전을 보이게 되었다(Wilder and Bruni, 1981).

그러나, 항경제, 특히 Diphenylhydantoin (DPH)의 투여량과 혈중농도는 서로 직선적인 관계가 없음이 밝혀져 있고, 또 그 약물을 분말로 복용하느냐, 또는 정제로 사용하느냐에 따라라도 혈중농도의 차이를 보여 주며, DPH의 혈중농도 자체가 인종에 따른 차이를

보일뿐만 아니라, 측정치가 검사실에 따라, 큰 차이를 보여 주며, 혈중농도의 신뢰도를 의심하게 하는 보고도 있어(Pippenger, 1976), 복잡한 양상을 보여주고 있는 실정이다. 저자는 1973년 이래 증례보고 및 통계적 고찰을 통하여 계속 항경제 사용시 보이는 부작용에 관하여 연구하여 오고 있는바, 그 연구의 일환으로서, 본 논문에서는 DPH 투여시 보이는 부작용과 그때의 혈중농도와의 관계 및 복용량과 혈중농도와의 상관관계를 성별 및 연령별로 관찰한 저자의 자험례를 중심으로, 항경제장기 사용시 보이는 부작용 전반에 걸친 문제점에 관하여 분헌적 고찰도 아울러 하고자 한다.

대상 및 방법

서울대학교병원 신경과외래 및 병실에서 간질의 진단아래 치료받은 환자중에서 다른 항경제를 병용하지 않고 DPH만 단독 투여한 139명을 대상으로 하였다. 대상환자는 남자가 85명, 여자가 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 Multiple Immunoassay Technique (EMIT)를 이용하여 측정하였다. EMIT 측정회

Table 1. Distribution of the patients in 6 different age groups

Age		5~9 5~9	10~14	15~19	20~24	25~29	30	Total
Male	N	13	13	13	22	11	13	85
	Emit	17	20	15	33	26	14	125
Female	N	6	10	13	9	6	10	54
	Emit	11	15	18	11	5	15	75
Total	N	19	23	26	31	17	23	139
	Emit	28	35	33	44	31	29	200

† 접수일자: 1983. 2. 21.

* 본 논문은 1981년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

수는 총 200회였다. 제중에 따른 DPH복용량과 그 혈중농도의 관계를 비교하기 위하여, 환자들의 DPH혈중농도를 2.5 μ g/ml이하, 2.5~10.0 μ g/ml, 10.0~20.0 μ g/ml, 20.0~30.0 μ g/ml 및 30.0 μ g/ml 이상의 5군으로 나누어, 그와의 상관 관계를 검토하였다.

결 과

DPH의 혈중농도와 연령과의 관계에서, 9세이하 연령군중 10mg/kg이하의 약을 복용한 환자들에서는 표 2에서와 같이, 20.0 μ g/ml 이하의 혈중농도를 보였으며, 10~17mg/kg의 복용량에서도 20.0 μ g/ml이하의 혈중농도를 나타내는 환자들이 있어서, 전반적으로 볼 때, 9세이하의 소아에서는 적정수준의 DPH혈중농도를 유지하기 위하여 높은 복용량을 필요로 하였다.

10~14세에서는 표 3에서와 같이 적정수준은 주로 5~10mg/kg이었으며, 10~15mg/kg 이상에서는 높은 혈중농도를 보여 주었다. 15세 이상에서 29세 이하까지의 연령군에서는 표 4, 5, 6에서와 같이 4~6mg/kg에서 적정수준을 보였으며, 5~10mg/kg의 복용량에서 30 μ g/ml이상의 혈중농도를 보이는 환자가 나타나서 소아에 비하여 낮은 복용량을 필요로 하였다. 30세 이상에서는 4~7mg/kg에서 적정수준을 보이었으며, 30 μ g/ml이상의 혈중농도를 보인 환자는 15mg/kg이하의 복용량에서는 없었다.

DPH혈중농도와 부작용과의 관계는 40세 남자 13.5 μ g/ml에서 복시, 8세 여자 18.0 μ g/ml에서 오심 및 안진, 21세 여자 26.0 μ g/ml에서 치욕비대, 29세 남자 28.0 μ g/ml에서 심한 소화장애, 30세 여자 30.0 μ g/ml 이상에서 구토, 26세 여자 30 μ g/ml 이상에서 현기증,

Table 2. Dosage and serum concentration of DPH in the age group between 5 and 9 years

Dose mg/kg weight	Phenytoin level μ g/ml	0~2.5			2.5~10.0			10.0~20.0			20.0~30.0			30.0~			
		M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	
0~1																	
1~2																	
2~3																	
3~4																	
4~5					1		1										
0~5					1		1										
5~6		1		1		1	1	1		1							
6~7						1	1	1		1							
7~8					1	1	2	2	1	3							
8~9					2	2	4	2	2	4							
9~10																	
5~10		1		1	3	5	8	6	3	9							
10~11					1		1					1	1	1	1	2	
11~12								1		1			1				
12~13																	
13~14																	
14~15									1	1							
10~15					1		1	1	1	2	1	1	2	1	1	2	
15~16																	
16~17					1		1	1		1							
15~17					1		1	1		1							

Table 3. Dosage and serum concentration of DPH in the age group between 10 and 14years.

Dose mg/kg weight	Phenytoin level $\mu\text{g/ml}$			0~2.5			2.5~10.0			10.0~20.0			20.0~30.0			30.0~		
	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total			
0~ 1																		
1~ 2																		
2~ 3																		
3~ 4				1	1	2	2		2	1		1						
4~ 5	1		1	1	1	2												
0~ 5	1		1	2	2	4	2		2	1		1						
5~ 6	1		1		2	2		3	3		2	2						
6~ 7							5	2	7									
7~ 8	1		1				1		1		1	1	1	1	1	2		
8~ 9					1	1	1	1	2	1		1	1			1		
9~10										1		1						
5~10	2		2		3	3	7	6	13	2	3	5	2	1	3			
10~11																		
11~12																		
12~13													1			1		
13~14																		
14~15																		
10~15													1			1		

Table 4. Dosage and serum concentration of DPH in the age group between 15 and 19 years

Dose mg/kg weight	Phenytoin level $\mu\text{g/ml}$			0~2.5			2.5~10.0			10.0~20.0			20.0~30.0			30.0~		
	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total			
0~ 1																		
1~ 2				1		1												
2~ 3																		
3~ 4							1		1									
4~ 5				1		1	1	2	3	2		2						
0~ 5				2		2	1	3	4	2		2						
5~ 6							6	3	9	5		5						
6~ 7							1	1	2	1		1	1	1	1	1		
7~ 8				1		1		1	1	1	1	2						
8~ 9															2	2		
9~10																		
5~10				1		1	7	5	12	7	1	8	1	1	3	3		
10~11																		
11~12																		
12~13																		
13~14																		
14~15																		
10~15																		

Table 5. Dosage and serum concentration of DPH in the age group between 20 and 24 years

Dose mg/kg weight	Phenytoin level $\mu\text{g/ml}$			0~2.5			2.5~10.0			10.0~20.0			20.0~30.0			30.0~		
	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total
0~ 1																		
1~ 2																		
2~ 3						1		1										
3~ 4						3		1		4								
4~ 5						4				4		2		2		1		1
0~ 5						8		1		9		2		2		1		1
5~ 6		2	1	3		3		2		5		6		2		8		2
6~ 7						1		2		3		2		2		1		1
7~ 8												2		2				
8~ 9						1		1		2				1		1		
9~10																		
5~10		2	1	3		5		5		10		10		3		13		3
10~11																		
11~12																		
12~13																		
13~14																		
14~15																		
10~15																		

Table 6. Dosage and serum concentration of DPH in the age group between 25 and 29 years

Dose mg/kg weight	Phenytoin level $\mu\text{g/ml}$			0~2.5			2.5~10.0			10.0~20.0			20.0~30.0			30.0~		
	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total
0~ 1																		
1~ 2																		
2~ 3																		
3~ 4						1		1		2		1			1			
4~ 5						2				2		2		1		3		1
0~ 5						3		1		4		3		1		4		1
5~ 6						5				5		1			1	7		7
6~ 7						1		1		2				1		1		1
7~ 8																		
8~ 9			1		1													
9~10																		
5~10			1		1		6		1	7		1			1	8		8
10~11																		
11~12																		
12~13																		
13~14																		
14~15																		
10~15																		

Table 7. Dosage and serum concentration of DPH in the age group above the age of 30 years

Dose mg/kg weight	Phenytoin level $\mu\text{g/ml}$			0~2.5			2.5~10.0			10.0~20.0			20.0~30.0			30.0~		
	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total			
0~1																		
1~2																		
2~3																		
3~4																		
4~5	1		1	2	2	4	1	3	4									
0~5	1		1	2	2	4	1	3	4									
5~6				5	1	6	1	1	2									
6~7					3	3	3	1	4	1	1	2						
7~8																		
8~9																		
9~10																		
5~10				5	4	9	4	2	6	1	1	2						
10~11													1	1				
11~12									2	2								
12~13																		
13~14																		
14~15																		
10~15									2	2			1	1				

12세 남자 30.0 $\mu\text{g/ml}$ 이상에서 실조증 및 보행장애, 그리고 13세 남자 30.0 $\mu\text{g/ml}$ 이상에서 교호운동장애 및 실조증을 보이는 등 모두 8명에서 부작용을 보였다.

고 안

표 1은 본연구에서 30세이하의 연령군을 5개군으로 세분하여, 성장기에 있어서의 적정혈중농도유지를 위한 DPH복용량의 특수성을 보려고 한 것이다. 표 2에서는 9세이하의 소아에서 적정수준의 DPH혈중농도를 유지하기 위하여 높은 복용량을 필요로 함을 보이고 있고, 표 3~6은 연령의 증가에 따라 적정혈중농도를 유지하기 위한 복용량이 감소하여, 15세 이상에 와서 비로소 성인에서와 같은 복용량이 되는 것을 보이고 있다. 그러나, 성별에 따른 차이는 어느 연령군에서나 보이지 않고 있다. DPH혈중농도와 부작용의 관계는 일반적으로 DPH의 혈중농도가 높아짐에 따라서 부작용의 출현빈도가 높아지는 것을 암시하고 있지만, DPH의 부작용이 13.5 $\mu\text{g/ml}$ 와 18.0 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈중농도에서

이미 나타나서, 적정혈중농도로 인정되는 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 안에서 부작용을 보인다고 하는 심각한 문제를 제기하고 있다. 따라서 본 고안에서는 DPH의 부작용과 그에 관여하는 인자들을 일반적으로 고찰한 다음, 적정혈중농도내에서의 부작용의 출현문제와 투여량과 혈중농도 및 중독증상의 관계, 그리고, 혈중농도의 측정방법에 따른 문제등에 관해서 순차적으로 고찰해 보겠다.

1. 항경제의 부작용과 그에 관여하는 인자들

부작용은 과량투여에 의하는 경우가 대부분이지만, 상용량에서도 생길 수 있다. 그것은 드물지만, 개체특이성의 부작용과 약물의 상호작용에 의해서도 생기기 때문이다.

1) 약물과량투여 : 약물의 복용량이 증가하면 부작용은 반드시 나오게 마련이다. 항경제에서는 특히 치료 유효량과 중독량이 근접되어 있고, 폐로는 중첩되어 있는 경우도 있으므로 더욱 중독증상이 많이 나온다. 약물과량투여와 특히 관계되는 것은 약물치료 개시할 때 부터 보이는 급성중독이다. 안진, 현훈, 복시, 동공산대, 운동실조, 건반사항진, 근긴장저하, 진전, 구

음장애, 두통, 눈립증 때로는 우울증, 다량감, 환각, 착란등도 보이고, 심한 경우 혼수상태에 빠진다. 이들 증상은 일반적으로 DPH의 감량이나, 중단으로 곧 소실되지만, 비가역성변화를 보이게 되는 수도 있다. 초과량인 경우, DPH는 benzodiazepine과 마찬가지로, 경련물질로도 작용한다. 투여량은 체중보다도 체표면에 전주어 고려하는 것이 더 합리적이다. 같은 투여량에 있어서도 환자에 따라서, 부작용의 출현상태가 다른데 그것은 약물의 내사율이 신천적으로 다르기 때문인 것으로 설명되고 있다.

항경제는 또한 장기간에 걸쳐 사용하여야 하므로, 만성중독증상을 보이기 쉽다. Purkinje세포탈락에 의한 소뇌위축증과 지적능력의 진행성감퇴와 행동장애를 보이는 아급성 또는 만성 DPH뇌증(subacute or chronic DPH encephalopathy)이 잘 알려져 있다(Reynolds, 1970; 이상복 1978). 발작의 빈도와는 관계없이 DPH의 혈중농도가 높을 수록, 정신운동기능의 완만, 지적능력의 감퇴, 정신병증상, 인격변화등을 보이는 바, DPH 감량으로, 이러한 증상들이 소실된다. 그러나, Purkinje세포탈락에 의한 소뇌위축증은 비가역적 영구병변으로 남는다(Reynolds, 1970). DPH는 또한 골수조혈계에 관여하여 엽산결핍, 거적아구성빈혈을 보이는 수가 있다. 이때, 치매, 우울, 정신병증상을 수반하는 수가 있는데, 엽산 내지는 비타민 B₁₂투여로 좋아진다. 그러나, 때로는 엽산이 간질발작을 증오시키는 경우가 있으므로 주의 해야 한다. 또한 DPH는 vitamin D 대사에 관여하여, 곱추병, 골연화증을 보이기도 한다. 따라서, 배부통, 요통, 하지통, 근력저하등을 호소하는 환자에서는 저 Ca혈중, alkaline phosphatase 증가여부를 확인해야 한다. 그밖에 치욕비데, 입술이나 안면 피하조직의 비후, 다모(hirsutism), 색소침착, acne양 발진 등과, 드물게는 임파선종, 임파구감소, 면역 globulin 감소와, 내분비조직, 간장, 신장등에도 영향을 미친다.

2) 개체특이성 : 대부분 복용량과는 관계없이 드물게 보는 가역성변화로써 비특이적 증상인 수가 많다. 이것은 환개체가 특수한 부인(負因), 또는 감수성을 갖고 있는 경우에, 약물이 작용하여 생기는데, allergy 반응이나, 면역반응에 의한 것은 이에 속한다 또한 약물투여로, 그전부터 있던 질환이 활성화된다던가, 잠재되었던 질환이 표면화하는 경우도 있다. 가령 DPH는 insulin의 분비를 억제하여 과혈당을 초래하기도 하고, 중증근무력증을 악화시키기도 한다. 그밖에 SLE 감상선염, 임파선종, 신생아출혈, porphyria, steroid대사항진, coumarine 항응고제등에도 관여하여 중독한 개체

특이 반응을 보인다. 개체특이성의 부작용이 보이는 기원은 불분명한 점이 많다. 그러나, 용현성빈혈을 이르는 경우는, 적혈구의 glucose-6-phosphate dehydrogenase 활성부전이 선천적으로 존재하기 때문인 것으로 알려져 있다. 학자에 따라서는 특이체질에 의한 약물의 부작용은 모두 유전자에 의해서 결정된다고 하는 극단적 주장도 하고 있으나, 위에서 말한 allergy 반응과 약물과 질병의 상호작용에 의한 부작용 등도 큰 몫을 하고 있다.

3) 약물의 상호작용 : 약리학적으로 유사한 약물을 병용하는 경우, 약물상호 작용에 의하여 중독증상을 이르기 쉽다. DPH의 작용을 증강시키는 약물로는, disulfiram, sulthiam, isoniazid, dicoumarol, phenyramidol, chloramphenicol, methylphenidate, chlordiazepoxide, diazepam, sulphamethizole, phenylbutazone, sulfophenazole, ethosuximide, chlorpromazine, prochlorperazine, propoxyphene, clonazepam, valproate sodium (단기)등이 있다(이상복, 1981). 이들은 약물간섭현상으로 DPH대사가 저해되어 DPH의 혈중농도가 상승하여 중독을 이르는 것이 대부분이다. 체내에서, 약물은 일부분이 담백과 결합한 형태로, 일부분이 유리형으로 존재한다. 이 담백비는 약물에 따라서 일정한 값을 보이며 약리학적 특성은 유리형에 있게 된다. DPH의 혈중농도가 같더라도, 담백비결합형 DPH의 비율이 증가하면, 부작용이 생기게 된다. 가령, aspirin은 담백결합을 유리시키므로, 급성중독을 초래할 수 있고, 발열, acidosis, 고bilirubin, 고노소 등 병적상태도 마찬가지이다.

DPH의 혈중농도와는 관계없이, 약물에 의해서 수용기의 감수성이 변화하여 부작용이 생기는 경우도 있다. DPH가 유효농도이하인데, 치료효과가 없다고 생각하여 다른 약물을 역시 치료농도 이하로 투여하면, 발작억제효과는 없으면서, 부작용만 나오는 경우도 많이 있다.

4) 약물의 장기복용 및 오용에 의한 경우 : 장기간 장기복용하는 경우, 혈중농도는 같더라도, 치료효과가 점차 감소하여, 복용량을 늘려, 부작용이 더 많이 나오는 경우도 있고, 소발작등에 DPH를 오용하여, 치료효과는 없으면서, 부작용만 나오는 경우도 있다.

2. 최적혈중농도내에서의 부작용출현문제

최적혈중농도의 기준은 그농도에서 경련발작이 일어나지 않으면서, 부작용을 보이지 않는 것이지만, 각 환자에 따라서, 큰 차이를 보이기 때문에 개별적으로 그 정확한 수치 결정은 쉬운일이 아니다. Buchthal (1960)은 DPH혈중농도가 10 μ g/ml에서는 85%의 환자

에서 항경작용을 보이는 것을 발견하고, 최적치료량의 범위를 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 로 잡았다(Buchthal et al., 1960). 이미 1958년, Schider 등은 혈중 DPH농도가 15 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 유지되면, 뇌파가 정상화되는 경향이 있음을 보고 하고 있다. 그러나 D. Chadwick 등 (1977)은 혈중농도 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 서도 경련발작이 일어나는 것을 보고 하고 있고(Chadwick et al., 1977), 따라서 Glaser (1973)는 치료 혈중농도를 20~25 $\mu\text{g/ml}$ 로 잡고 있다. 그런데, 문제는 저자가 본 논문 전회분 (1981)에서 보고 한바와 같이 13.5 $\mu\text{g/ml}$ 서 이미 복시를 보이고 있고 13.8 $\mu\text{g/ml}$ 서 실조증상을 보였다고 하는 보고도 있어서, 유효치료량내 또는 유효치료량미달상태에서 이미 중독증상이 보이기 시작한다는 점이다(이상복, 1981). 18.0 $\mu\text{g/ml}$ 서 안진과 오심이 나오는 것도 최적혈중농도내에서의 부작용이 출현하는 것으로서, 치료량과 중독량 범위의 중첩 내지는 전이대의 존재를 암시하는 것이라고 보겠다(이상복, 1981). Kokenge 등 (1965)도 DPH 혈중농도 14~25 $\mu\text{g/ml}$ 서 안진이 나오는 것을 보고하고 있다.

3. 투여량과 혈중농도 및 중독증상의 관계

환자가 실제로 복용한 DPH의 용량과 혈중농도 사이에는 밀접한 비례관계가 있기는 하지만 직접적인 관계는 없다. 동일 용량이라 하더라도, 정제 또는 분말로 투여하는 방식이 다름에 따라 혈중농도의 차이를 보이고, 또 환자에 따라서도 동일용량을 복용한 경우 현저한 차이를 보인다. Kutt 등 (1964)은 혈청중 DPH 농도를 증가시키는 인자로서 DPH를 para hydroxylation 시키는 효소의 선천적 결핍, 간장질환, 신질환, sulthiame, paraaminosalicylic acid와 isoniazid의 병용 dicumarol, disulfiram, phenyramidol, chlopromazine, prochlorperazine, chlordiazepoxide와 estrogen 등 DPH의 대사를 저해하는 약제들을 들었고, 반면, 혈청 DPH농도를 치료량이하 즉 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하로 하는 인자로는 phenobarbital에 의한 DPH대사의 촉진, 유전적 인자에 의한 신속한 대사율, DPH의 흡수장애 및 의사가 지시한 용량을 그대로 복용 안하는 것등을 들고 있다. 그밖에 엽산대사의 장애가 부신 및 뇌하수체기능 감상선기능과 vitamin D 그리고 중금속등 다른 대사 장애에 관한 광범한 논의는 본 소론에서는 언급하지 않겠다.

일반적으로 혈중 DPH농도가 그 중독증상을 일으키는데 중요하다는 것은 인정하지만 Kokenge (1965) 등은 DPH의 혈중농도가 뇌조직내의 농도를 정확히 반영하지는 않는다고 말하고 있어 아직도 DPH의 혈중농도와 DPH의 부작용에 관한 상관관계는 그리 간단하지

않은 인자들에 의해 영향을 받는다고 보아야겠다.

여기서 주의할 것은 처방 조제된 약물을 환자가 부주의 해서, 또는 고의로 의사지시에 쫓지 않는 경우가 많다는 점이다. M. Lund 등 (1964)은 환자 217예중, 반작이 멈추지 않는 136예를 조사한 결과, 부주의로 복용중단이 41예 (30%), 환자 자신의 판단에 의한 감약이 9예 (7%), 의사의 지시에 의한 감약은 11예 (8%) 및 위 둘이상이 중복된 경우가 4예 (3%)로 보고하고 있다(Wilder and Bruni, 1981). 반면 과잉복약에는 10예로서, 그중 9예는 여자였고, 6예에서 과잉복약의 유인을 분석한 결과, 불안, 발작의 예감 또는 환자가 병에 관한 인식상태에 달려 있었다. 또한 40세 이상 환자의 약 60%는 불규칙적인 복용을 하며, 나이 많을수록 그런 경향이 짙어졌다. Lund 등은 또한 간질환자를 퇴원후 2, 6 및 12주후에 내원시켜서, 그때마다 혈중농도를 측정한 환자군과, 퇴원 12주후에 내원시켜 DPH혈중농도를 측정한 환자군을 비교한 결과 유효농도인 10 $\mu\text{g/ml}$ 이상을 보인 경우는 앞의 환자군에서는 22명중 17명이었는데 반하여, 뒷군에서는 29명중 10명에 불과하였다(Wilder and Bruni, 1981).

그런데 DPH 혈중농도는 약물의 체내동태, 그개인차, 인종차 및 복용후 채원시간등에 따라서도 변동함으로 주의하여야 한다.

그러나 일반적으로 DPH의 복용량이 일정량 이상이 되면, 급격하게 혈중농도가 증가함으로, 중독증상을 될수록 피하기 위해서는 혈중농도를 monitor하면서, 소량씩 증량시켜나 가야 한다. 안진은 앞서 말한바와 같이 18.0 $\mu\text{g/ml}$ 에서도 보이지만, 일반적으로는 20 $\mu\text{g/ml}$ 이상, 운동실조는 30 $\mu\text{g/ml}$ 이상, 기면(嗜眠) 등 의식장애는 40 $\mu\text{g/ml}$ 이상에서 보이게 된다. 그러나 40 $\mu\text{g/ml}$ 의 높은 값에서도 간질발작이 빈발하고, 또 농도의존성의 부작용이 나타나지 않는 역설적 중독상태도 있다(Troupin, 1976). 26.5~100 $\mu\text{g/ml}$ 에서 chorea, athetosis, dystonia가 나타나고, 30 $\mu\text{g/ml}$ 이상에서 배골신경전도 속도의 지연이 보였다고 하는 보고가 있다. 치유비나나, 다모증등은 DPH 농도가 낮더라도 생긴다. 혈중 DPH의 대부분은 단백질과 결합하고 있는데, 생물학적으로 활성을 보이는 것은 비결합형의 유리 DPH이며, 따라서 엄밀하게는 유리 DPH 농도가 중요하다(Booker and Dercey, 1973).

4. 혈중농도의 측정방법에 따른 문제

본 연구에서 이용하고 있는 EMIT는 homogenous enzyme immunoassay 법이다(Johannessern, 1977). EMIT의 원리는 효소표식항원이 항체와 결합하면 기질이 입체장애 때문에 효소활성부위에 결합할 수 없게

되어 효소는 활성화되지 않는다는 성질을 이용한 것이다. 목적으로 하는 항원을 공존시키면 항체에 대해서 효소표식항원과의 사이에 결합반응이 생겨서 항원량에 비례해서 효소표식항원이 항체로부터 유리되어서 효소 활성을 보이고, 이 효소활성은 측정대상물질의 농도와 상관하는 것을 이용하고 있다. EMIT는 원심분리조작이 불필요하며, 짧은 시간에 다수의 검체가 처리되어 매우 편리하지만 시약이 고가인 단점도 있다. EMIT법이 gas chromatography법 및 competitive enzyme immunoassay법과의 상관성이 매우 높아 좋은 성적을 보여주고 있으나(Johannessen et al., 1980), Pippenger 등(1976)의 연구에 의하면, DPH 혈중농도를 측정하는 109검사실중 54곳에서만 5군데의 표준검사 설치와 ± 1 표준편차의 범위 안에서 정확한 값을 보여줄 뿐, 나머지 반수서는 믿을수 없는 측정치를 보여 주었다.

결 론

DPH의 혈중농도와 연령과의 관계에서, 연령이 어릴수록 적정혈중농도를 유지하기 위해서 체중당 복용량이 많아짐을 보여주고 있는데 15세 이상의 연령군에서 비로소 성인에서와 같은 복용량이 되었다. 이는 15세 이하의 소아에서는 복용량과 혈중농도의 관계가 단순한 비례관계가 아님을 보여 주는 것이다. 부작용은 일반적으로 DPH의 혈중농도가 높아짐에 따라서 출현빈도 또한 높아지고 있지만 지정혈중농도로 밝혀진 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 안에서 복시, 오심 및 안진등 부작용이 출현하는 치료량과 증독량의 중첩현상도 보여주고 있다. 이에 관련하여 DPH의 혈중농도와 부작용, 투여량과 혈중농도 및 증독증상의 관계 및 혈중농도의 측정방법에 따른 문제등에 관해서 문헌고찰을 하였다.

—ABSTRACT—

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

Sang Bok Lee

Department of Neurology, College of Medicine,
Seoul National University

Diphenylhydantoin was given without combination of other anticonvulsants to 85 male and 54 female epileptic patients of different age groups. All in-

vestigated patients were free from seizure during the study period of a half year. Each patients were investigated clinically and checked serum concentration of the drug more than 1 times in that period. We have used EMIT system by determination of the serum concentration of the drug. We have found that the tendencies to took more drugs to maintaining the optimal therapeutic serum concentrations as younger the age groups of patients.

The patients under the age of 9 needs 10~17mg/kg to maintain the optimal serum concentration just below 20.0 $\mu\text{g/ml}$. This tendencies was remarkable under the age of 15 years. Age groups above 15 years, there are no differences of the optimal daily dosage compared with adult groups. They need 4~7 mg/kg of drugs to obtain the optimal serum concentrations.

Appearance of the side effects began as low serum concentration as 13.5 $\mu\text{g/ml}$ with the symptom of diplopia. The frequencies of the appearance of the side effects increase there after as the serum concentration increases. These increases rapidly as the serum concentrations are above 30.0 $\mu\text{g/ml}$, while below this level randomly appears. The related literature were reviewed in detail.

REFERENCES

- Booker, H.E. and Dercey, B.: *Serum concentrations of free diphenylhydantoin and their relationship to clinical intoxication. Epilepsia*, 14:177-184, 1973.
- Buchthal, F., Svensmark, D. and Schiller, P.J.: *Clinical and electroencephalographic correlation with serum levels of diphenylhydantions. Arch. Neurol.*, 2:624-630, 1960.
- Chadwick, D., Vydellingum, L., Galbraith, A. and Reynolds, E.H.: *The value of serum phenytoin levels in new referrals with epilepsy. One drug in the treatment of epilepsy. Antiepileptic Drug Monitoring*. 187-196, 1977.
- Glaser, G.H.: *Convulsive disorders. In: A Textbook of Neurology, II. H. Merritt, 5ed., 843-885, 1979.*
- Johannessen, S.I.: *Evaluation of enzyme multiplied immuncassay technique(EMIT) in routine anal-*

- ysis of antiepileptic drugs. A comparison of methods antiepileptic drug monitoring(ed. C. Gardner-Thorpe et al) Pitman medical, 7-20, 1977.
- Johannessen, S.L., Morseili, P.L., Pippenger, C.E., Richens, A., Schmidt, D. and Meinardi, H.: *Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring*, Raven Press, New York, 1980.
- Josef Parnas: *Excretion of antiepileptic drugs in sweat. Acta Neurol. Scand.*, 58:197-204, 1978.
- Kokenge, R., Kutt, H. and McDowell, F.: *Neurological sequelae following dilantin overdose in a patient and in experimental animals. Neurol.*, 15: 824-829, 1965.
- Kutt, H., Winters, W., Scherman, R. and McDowell, F.: *Diphenylhydantoin and phenobarbital toxicity. The role of liver disease. Arch. Neurol.*, 2:949-652, 1964.
- 李尙馥: Dilantin의 副作用에 관한 研究. 最新醫學 21:1347-1350, 1978.
- 李尙馥: 抗痙劑의 血中濃度와 副作用에 관한 研究. 서울醫大學術誌, 22:98-100, 1981.
- Pippenger, C.E., Penry, J.K., White, B.G., Daly, D.D. and Buddington, R.: *Interlaboratory variability in determination of plasma antiepileptic drug concentrations. Arch. Neurol.*, 33:351-355, 1976.
- Reynolds, E.H.: *Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism. Brain*, 91:1197-1114, 1968.
- Reynolds, E.H.: *Iatrogenic disorders in epilepsy. In: Modern trends in neurology, D. Williams, 5ed., London, Vutterworths, 271-286, 1970.*
- Schottelius, D.: *Homogeneous immunoassay system (EMIT) for quantitation of antiepileptic drugs in biological fluids. In: Antiepileptic Drugs: Quantitative Analysis and Interpretation, C.E. Pippenger et al., ed., 95-108, Raven Press, 1978.*
- Swanson, B.N., Harland, R.C., Dickinson, R.G., Nicholas Gerber: *Excretion of valproic acid into semen of rabbits and man. Epilepsia*, 19:541-546, 1978.
- Tassinari, C.A., Gastaut, H., Dravet, C. and Roger, J.: *A paradoxical effect: status epilepticus induced by benzodiazepines. Electroencephalography Clin. Neurophysiol.*, 31:182, 1971.
- Troupin, A.S.: *The choice of anticonvulsants: A logical approach to sequential changes A comment from American Neurologist In: J. Laidlaw, A. Richen (ed), A Textbook of Epilepsy, Livingston, pp.248-271, 1976.*
- Wilder, B.J. and Bruni, J.: *Seizure disorders. A Pharmacological approach to treatment. Raven Press, New York, 1981.*