

## 항경련제 복용과 혈액소견 및 간기능에 대한 일반 이학적 검사의 필요성

이화여자대학교 의과대학 신경정신과학교실  
연 규 월

### Abstract

#### Necessity of Routine Laboratory Monitoring for Hematological Finding and Liver Function of Antiepileptic Medications

Kyu Wol Yun

*Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University*

In a prospective study of 59 epileptic patients receiving anticonvulsant drugs, the author evaluated routine screening for hematologic and liver toxicity. CBC, differential, platelets and liver function were obtained within 6 months after anticonvulsant medication.

During this time, the author evaluated the psychiatric symptoms and adverse effects of drugs. In laboratory monitoring, 5.1% of patients had minor abnormalities of blood studies (minimal below level of Hb, Hct, MCV) and 18.6% of patients had abnormalities of liver function (elevation of ALP, ALT & AST) necessitating rechecks. All were the same finding on repeat, but there were no clinical symptoms of hematological abnormalities and liver toxicity. In clinical monitoring, 62.7 of patients had psychiatric symptoms and the most common symptom was depression (15.3%). 71.2% of patients had minor adverse effects of anticonvulsants and the most common symptom was disturbance of school performance (18.6%).

Conclusively, severe toxic reaction was not in the patients with abnormal hematologic & liver function, but psychiatric symptoms and adverse effects of drugs were sufficiently evaluated from clinical observation. So, the author believes that clinical monitoring is more important than laboratory monitoring and routine blood & liver function is not necessary.

### 서 론

항경련제의 부작용은 항경련 효과와 함께 공존하는 바람직하지 못한 약리학적 작용이다. 그런 부작용은 대개 혈청 항경련제 농도가 치료범위 이상일때 주로 나타나지만 보통의 용량, 농도에서도

발생될 수 있다.

대부분의 항경련제는 급성과 만성 부작용으로 나뉘게 되는데 급성 부작용은 주로 알레르기성 반응에 의한 것이고 만성은 약물에 의한 점진적인 독성 작용으로 알려져 있으나 대개는 둘다 약물에 대한 특이 체질적 민감도에 기인된 것이다. 이러한

약물로 인한 신체 반응은 검진(screening)에 의해 발견될 수 있는 무증상적 기간이 선행되기 때문에 만일 무증상적 기간내에 약물을 중단시키거나 감량시킨다면 급격한 독성반응은 예방될 것이고 적어도 더 악화되지는 않을 것이다.

이런 가정으로 De Vries<sup>1)</sup>는 항경련제를 복용하는 모든 환자들에 대해서 혈액과 뇨의 정기적인 이학적 검사를 실시해야 한다고 주장하고 있다. Carbamazepine, valproic acid, ethosuximide를 제조하는 제약회사에서는 일상적인 정구 혈액 및 뇨검사를 요구하고 있지만, phenytoin 제약회사에서는 비록 phenytoin이 심한 독성반응을 일으킨다 하더라도 정구 검사는 필요없다고 주장하고 있어서<sup>2)3)</sup> 일상적인 정기 혈액 및 뇨검사의 이점과 효과에 대해서는 논란이 많다.

아주 드물지만 항경련제의 심한 부작용은 간에 대한 독성과 골수 억제이다. 따라서 항경련제 치료동안 일상적인 혈액 및 간기능 검사가 필요하다는 임상가가 있는 반면<sup>4)5)</sup>, 어떤 임상가는 그런 측정은 비효과적이기 때문에 약물에 의한 부작용이나 정신증상을 임상적으로 관찰하는 것이 훨씬 더 효과적이라고 주장하고 있다<sup>6)7)8)</sup>.

혈액 및 간기능 검사가 간 독성, 백혈구 감소나 혈소판 감소증과 같은 만성 부작용의 조기 발견에 도움이 될 수는 있다. 그러나 불행하게도 급성 특이 반응으로 인한 약물의 부작용은 예측할 수 없고 아마도 특별한 표식자(marker)가 간질의 취약성이 있는 환자들을 구별시키는데 이용될 때 까지는 예방하지 못할 것이라는 견해도 있다<sup>9)</sup>.

일상적인 혈액, 뇨 및 간기능검사는 측정 횟수에서 제한이 있고 반복되는 검사로 비용이 들기

때문에 환자들에게 몇번씩 검사를 시도하는 데는 어려움이 있으며 또한 검사 자체가 민감도가 떨어지기 때문에 이런 단점을 고려해서 우리가 소홀이 할 수 있는 임상적 측정을 같이 병행한다면 항경련제로 인한 심한 부작용을 최대한 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다.

저자는 규칙적으로 항경련제를 투여받고 있는 간질환자를 대상으로 혈액과 간기능 검사를 실시하여 혈액학적 및 간기능의 이상소견과 이로 인한 신체증상을 관찰하고 이와 동시에 항경련제 투여 기간동안 나타나는 정신증상과 약물로 인한 부작용을 임상적으로 관찰하여 간질환자에서 항경련제 복용시 반드시 일상적인 일반 이학적 검사를 실시해야 할 지의 여부를 논하고자 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

1992년 3월부터 1993년 2월까지 만 1년간 이화여대 부속병원 정신과 외래로 내원하여 임상 및 뇌파검사상 간질로 확진을 받고 항경련제를 규칙적으로 복용하고 있는 환자 59명을 대상으로 하였고 이들 대상자 선정기준 Table 1에 나타난 바와 같다.

### 2. 연구방법

이학적 검사: 모든 대상자는 약물복용 2주일후에 약물의 혈청농도를 측정하여 혈청농도가 정상치료 범위내에 있을 경우 약물순응도가 좋은 것으로 판정하였고 수치가 낮은 경우엔 다시 측정하거나 약물복용 유무를 확인하여 계속 항경련제를 투여시켰다. 이미 내원 이전에 약물을 복용하고 있었던

Table 1. Entry criteria

Age 3 to 57 years
Clinical diagnosis of epilepsy(grandmal, petitmal and temporal lobe epilepsy) or complex partial seizures requiring daily anticonvulsant prophylaxis
Prior treatment with no or only one anticonvulsant drug
Absence of brain tumor or metabolic disease or acute encephalopathy as a cause of the seizures
Resident of seoul
No systemic illness
No other chronic medication
Intelligence greater than borderline mental retardation(IQ<70)
Willingness to participate

환자는 2개월 이내에, 약물을 복용치 않았던 환자는 6개월 이내에 기본 혈액 검사(CBC, differential, platelets)와 간기능 검사(alkaline phosphatase-ALP, alanine aminotransferase-ALT, aspartate aminotransferase-AST)를 실시하였다. 이들중 이상소견이 나온 경우 다시 1개월후 재검사하여 첫번째 소견과 비교하여 정상으로 수치가 떨어졌을 경우엔 이상이 없는 것으로 하였고 같은 수치가 나온 경우엔 이상이 있는 것으로 판정하여 각 약물별로 비교하였다.

임상적 증상 : 항경련제를 복용하고 있는 동안 환자가 주관적으로 호소하거나 정신의학적 검사 및 심리검사 소견에 의해 정신증상의 유무를 조사하였고, 이와 동시에 약물복용으로 인해 환자가 호소하는 약물의 부작용이나 주치의가 관찰한 소견을 중심으로 각각의 항경련제의 부작용 유무를 조사하였다.

통계는 X<sup>2</sup>-검증으로 실시하였다.

## 결 과

### 1. 일반적 배경

연구대상자 59명중 남자가 29명, 여자가 30명이

었고 이들의 평균 연령은 20.6±7.8세이었다. 간질의 유형은 대발작이 43명(72.9%)으로 가장 많았고 다음 정신운동발작이 8명(13.5%), 부분발작이 7명(11.9%), 그리고 소발작이 1명(1.7%)이었다. 약물의 복용은 Carbamazepine(이하 CBZ) 단독복용이 21명(35.6%)으로 평균 혈청농도는 7.5±2.4µg/ml, Valproic acid(이하 VPA) 단독복용이 10명(16.9%)으로 평균 혈청농도는 53.3±31.3µg/ml, Phenobarbital(이하 PB) 단독복용은 6명(10.2%)으로 평균 혈청농도는 12.9±1.8µg/ml이었고 모두 혈청농도는 치료범위내에 있었다. 한편, 복합복용환자는 22명(37.3%)으로 Diphenylhydantoin(이하 DPH)과 Phenobarbital(이하 PB) 두가지를 병행하였고 각각의 혈청농도는 DPH가 19.2±15.5µg/ml, PB가 12.1±6.8µg/ml로 치료 범위내에 있었다(Table 2).

### 2. 항경련제 복용과 혈액학적 및 간기능 검사소견과의 관계

연구대상자 59명에게 항경련제 복용후 6개월 이내에 혈액학적 기본검사와 간기능 검사를 실시하여 각각 약물의 종류에 따라 그 결과를 비교하였다(Table 3).

먼저 CBC 결과를 살펴보면 전체 환자 59명중 3명(5.1%)에서 CBC상 이상소견이 있었다. 이들

Table 2. Description of sample(N=59)

Sex		N (%)
Male		29(49.2)
Female		30(50.8)
Age at study entry		
Mean,	20.6± 7.8(range 3-57 years)	
Seizure type		
Grandmal		43(72.9)
Temporal lobe epilepsy		8(13.5)
Partial complex		7(11.9)
Petitmal		1( 1.7)
Drug prescribed at study entry	Serum level(µg/ml)(mean±SD)	N (%)
Monotherapy		
CBZ	7.5± 2.4	21(35.6)
VPA	53.3± 31.3	10(16.9)
PB	12.9± 1.8	6(10.2)
Polytherapy		
DPH	19.2± 15.5	22(37.3)
PB	12.1± 6.8	

CBZ(Carbamazepine), VPA(Valproic acid), DPH(Diphenylhydantoin), PB(Phenobarbital)

**Table 3.** Hematological finding and liver function in relation to anticonvulsants

Hematologic and liver function	Monotherapy			Polytherapy	Total
	CBZ (N=21)	VPA (N=10)	PB (N=6)	DPH+PB (N=22)	(N=59)
CBC* Normal	19(90.5)	10(100)	6(100)	21(95.5)	56(94.9)
Abnormal	2( 9.5)	—	—	1( 4.5)	3( 5.1)
LFT* Normal	17(81)	10(100)	6(100)	15(68.2)	48(81.4)
Abnormal	4(19)	—	—	7(31.8)	11(18.6)

( ) percentage \*Chi-square, NS (P>.05)

**Table 4.** Clinical data of patients with abnormal hematological finding and liver function

Pt No.	Sex	Age	Seizure type	Serum level (µg/ml)	Seizure control	CBC	LFT (U/L)	Psychiatric sxs	Adverse effect
CBZ									
1.	M	17	TLE	11.6	fair	N	ALT 65 AST 46	depression obsession	Ash- dermatitis
2.	M	22	GM	9.1	fair	Hb 12.8 Hct 38.9 MCV 72.2	N	alcohol abuse	—
3.	F	22	TLE	6.8	good	N	ALP 135	—	acne
4.	F	25	GM	9.3	fair	N	ALT 71 AST 55	paranoia	urticaria dizziness tremor
5.	F	28	GM	5.1	good	N	ALP 163	depression	concentration difficulty
6.	F	57	PCS	7.1	fair	Hb 11.4 Hct 35.2 MCV 71.2	N	bipolar, manic	drowsiness concentration difficulty
DPH+PB									
7.	M	12	GM	9.0,12.1	good	N	ALP 725	—	—
8.	M	25	GM	7.1,11	fair	Hb 11.5 Hct 34.6 MCV 76.4	N	—	—
9.	M	29	GM	20.3,14.1	good	N	ALP 148	—	drowsiness
10.	M	38	GM	14.3, 9.4	poor	N	ALT 78 AST 42	borderline personality disorder	—
11.	M	43	GM	9.0, 4.9	good	N	ALP 126	anxiety	dizziness concentration difficulty
12.	F	10	GM	16.1,12.1	good	N	ALP 756	—	dizziness
13.	F	16	GM	2.5,10.7	good	N	ALP 54 AST 65	depression	disturbance of school performance
14.	F	25	GM	5.5, 1.5	good	N	ALP 147	—	dizziness

N : normal, TLE : temporal lobe epilepsy, GM : grandmal seizure, PCS : partial complex seizure

3명은 CBZ 단독복용환자 21명중 2명(9.5%), DPH+PB 복합복용환자 22명중 1명(4.5%)으로 WBC, RBC, Platelets의 감소는 한명도 없었고 Hemoglobin(Hb), Hematocrit(Hct), Mean corpuscular volume(MCV)이 정상치보다 약간 감소되었다. 그러나 VPA, PB복용환자중에선 한명도 CBC에서 이상소견이 나오지 않았고 각 약물별 비교에서 유의한 차이가 없었다( $X^2=0.4$ ,  $df=1$ ,  $p>.05$ ).

간기능 검사 결과를 살펴보면, 전체 환자 59명중 11명(18.6%)에서 LFT이상소견이 있었다. 이들 11명은 DPH+PB 복합복용환자 22명중 7명(31.8%), CBZ 단독복용환자 21명중 4명(19%)으로 ALT, AST, ALP가 상승되었다. 그러나 CBC결과와 마찬가지로 VPA, PB 단독복용환자에선 한명도 이상소견이 나타나지 않았다.

간기능 검사의 이상소견에서도 약물별 비교에서 유의한 차이가 없었다( $X^2=0.92$ ,  $df=1$ ,  $p>.05$ ).

혈액학적 및 간기능 이상소견을 보인 14명(23.7%) 환자의 임상적 자료는 Table 4에 나타난 바와 같다.

혈액학적 이상소견을 보인 3명(5.1%)은 약물의 혈청농도가 모두 치료적 범위내에 있어 약물의 순응도가 좋았고 발작조절도 비교적 양호한 편이었다. 이들의 CBC 결과에서는 Hb, Hct, MCV 세 가지가 정상수치보다 약간 낮은 수치를 나타냈으나 간기능은 정상이었다. 그러나 이들 3명중 CBZ 단독복용환자 2명은 알콜남용, 양극성 정동장애의 조증과 더불어 약물로 인한 졸리움, 집중력장애를 호소하였고 DPH+PB 복합복용환자 1명은 정신증상이나 부작용이 전혀 없었다.

한편, 간기능 이상소견을 보인 11명(18.6%)중 1명을 제외하고는 모두 약물의 혈청농도가 치료적 범위내로 약물의 순응도가 좋았고 발작조절도 비

교적 잘되는 편으로 11명 모두에서 임상적으로 간염의 증상은 없었다. 이들중 ALP가 증가된 환자는 7명(11.9%)으로 1명에서만 불안증상을 호소하였고 6명에서는 약물로 인한 부작용으로 여드름, 졸리움, 현기증 등의 증상을 호소하였다. ALT, AST 둘다 증가된 환자는 4명(6.8%)으로 4명 모두 우울증, 강박증, 편집증, 경계선인격장애, 불안 등의 정신과적 증상이 있었고 3명에서 피부염, 두드러기, 현기증, 진전, 학습장애 등의 약물로 인한 부작용을 호소하였다.

### 3. 항경련제 복용과 정신증상 및 부작용 유무

대상환자 59명중 37명(62.7%)이 정신증상을 호소하였다. 이 중 CBZ 단독복용환자 21명중 19명(90.5%), DPH+PB 복합복용환자 22명중 14명(63.6%)에서 정신증상을 호소하였고 두 집단 비교시 유의한 차이가 있었다( $X^2=4.41$ ,  $df=1$ ,  $p<.05$ )(Table 5). 정신증상을 호소한 CBZ 단독복용환자 19명(90.5%)은 우울증이 4명(23.8%), 히스테리 전환증이 4명(19%), 물질남용(특히 알콜남용)이 3명(14.3%), 신체화장애, 경계선 인격장애가 각각 2명(9.5%), 불안, 조증, 편집증이 각각 1명(4.5%)씩이었다. 정신증상을 호소한 DPH+PB 복합복용환자 14명(63.6%)은 불안, 우울증이 각각 4명(18.2%), 히스테리 전환증, 신체화장애, 경계선 인격장애가 각각 2명(9.1%)씩이었다. VPA 단독복용환자는 10명중 2명(20%)이 정신증상을 보였고 행동장애, 주의력 결핍장애가 각각 1명씩이었고 PB 단독복용환자 6명중 2명(33.3%)에서 주의력 결핍장애, 야뇨증이 각각 1명(16.7%)씩이었다. 정신증상을 호소한 전체 환자 37명(62.7%)은 우울증이 9명(15.3%)으로 가장 많았고 다음이 히스테리 전환증으로 6명(10.2%), 불안이 5명(8.5%), 신체화장애, 경계선 인격장애가 각각 4명(6.8%), 물질남용이 3명(5.1%),

Table 5. Psychiatric symptoms in relation to anticonvulsants

Psychiatric sxs	Monotherapy			Polytherapy	Total (N=59)
	CBZ (N=21)	VPA (N=10)	PB (N=6)	DPH+PB (N=22)	
Absent	2( 9.5)	8( 80)	4( 66.7)	8( 36.4)	22( 37.3)
Present	19( 90.5)	2( 20)	2( 33.3)	14( 63.6)	37( 62.7)
Total	21(100.0)	10(100)	6(100.0)	22(100.0)	59(100.0)

( ) percentage

$X^2=4.41$ ,  $df=1$ ,  $p<.05$  : Psychiatric sxs in CBZ group Vs DPH+PB group

Table 6. Adverse effects in relation to anticonvulsants

Adverse* effects	Monotherapy			Polvtherapy	Total (N=59)
	CBZ (N=21)	VPA (N=10)	PB (N=6)	DPH+PB (N=22)	
Absent	7( 33.3)	3( 30)	4( 66.7)	3( 13.6)	17( 28.8)
Present	14( 66.7)	7( 70)	2( 33.3)	19( 86.4)	42( 71.2)
Total	21(100.0)	10(100)	6(100.0)	22(100.0)	59(100.0)

( ) percentage \*Chi-square NS(p>.05)

주의력 결핍장애가 2명(3.4%), 조증, 편집증, 행동장애, 야뇨증이 각각 1명(1.7%)이었다.

항경련제 복용후 대상환자 59명중 42명(71.2%)에서 약물로 인한 부작용을 호소하였다. 이중 DPH+PB 복합복용환자 22명중 19명(86.4%), VPA 단독복용환자 10명중 7명(70%), CBZ 단독복용환자 21명중 14명(66.7%), PB 단독복용환자 6명중 2명(33.3%)에서 약물로 인한 부작용을 호소하였으며 각 약물별로 유의한 차이는 없었다( $X^2=2.32$ ,  $df=1$ ,  $p>.05$ )(Table 6). 약물 부작용을 호소한 DPH+PB 복합복용환자 19명(86.4%)은 5명(22.7%)이 현기증을 호소하였고 오심, 학업장애가 각각 3명(13.6%), 졸리움, 잇몸비대가 각각 2명(9.1%), 운동실조, 소화불량, 집중력장애, 진전이 각각 1명(4.5%)씩이었다. VPA 단독복용환자 7명(70%)은 5명(50%)이 학업장애를 호소하였고 오심, 두드러기가 각각 1명(10%)씩이었다. CBZ 단독복용환자 14명(86.7%)은 현기증이 4명(19%), 두드러기, 여드름, 집중력장애가 각각 2명(9.5%)씩이었고 오심, 소화불량, 피부염, 학업장애가 각각 1명(4.8%)씩이었다. PB 단독복용환자 2명(33.3%)에서 학업장애를 호소하였다. 약물부작용을 호소한 42명(71.2%)은 학업장애가 11명(18.6%)으로 가장 많았고 현기증이 9명(15.2%), 오심이 5명(8.5%), 두드러기와 집중력장애가 각각 3명(5.1%), 졸리움, 잇몸비대, 소화불량, 여드름이 각각 2명(3.3%), 운동실조, 피부염, 진전이 각각 1명(1.7%)씩이었다.

## 고 찰

항경련제로 인한 심한 부작용은 약 20,000명에서 50,000명중 1명꼴로 매우 드물게 발생한다. 따라서 심한 부작용을 나타내는 환자를 혈액이나 뇨, 간기능 검사를 통해 증명하고자 할 때는 대상환자수가

아주 많아야 한다. 그러나 경미한 부작용은 항경련제 투여후 대부분의 환자에서 나타날 수 있으므로 치료 대상환자수가 적다 하더라도 항상 세심하게 관찰할 필요가 있다.

이러한 증상중 혈액이나 간기능 장애로 인한 신체장애는 검사상 이상이 나타난다 하더라도 초기에는 증상이 없는 기간이 선행되거나 또는 예기치 못하게 급격히 발생하는 경우도 있다. 이런 부작용을 예방하기 위해서는 항경련제 투여전 반드시 기본 혈액, 뇨, 간기능검사를 실시해야하고 치료후 잦은 간격으로 규칙적인 검사를 시행해야 한다고 제시하고 있는데 특히 약물치료 첫 6개월 동안이 매우 중요하다는 이론이다<sup>2)</sup>.

그러나 이런 이론에 반대하여 검사실 측정은 해석에서의 오차가 있을 수 있고 경미한 이상을 보이는 경우 검사의 잦은 반복과 급성반응은 예견할 수 없다는 점, 또한 검사비용 문제, 종종 그리 중요치 않은 검사실 소견에 대한 반응으로 부적절하게 약물을 중단시킬 수 있다는 단점도 제시되고 있다<sup>6) 7) 8) 10)</sup>.

이러한 양분된 주장에도 불구하고 대부분의 항경련제는 항경련 효과와 더불어 약물로 인한 부작용이 같이 초래되고 임상적으로 나타나는 부작용이 혈액이나 간기능 이상으로 인한 신체적 증상을 은폐할 수도 있고 증상이 없는 기간이 선행되는 동안에는 독성 증상을 빨리 알아낼 수 없기 때문에 잦은 간격으로 주기적인 검사를 시행해야 한다는 주장이 우세하다.

본연구 대상자 59명은 간질로 확진을 받고 연구기간 1년동안 규칙적으로 내원하여 혈청농도를 측정하여 치료 순응도 및 약물의 치료범위를 정하여 치료하였는바, 비교적 간질발작의 조절이 매우 양호한 편이었고 또한 임상적으로 치료자가 정신증상이나 환자가 호소한 약물의 부작용을 자세히

관찰할 수 있었으며 혈액 및 간기능 검사도 치료후 6개월 이내에 실시하여 이상소견이 다시 검사하여 확실한 경우만 채택하였기 때문에 검사실 및 임상적 측정 두가지가 비교적 정확했다고 볼 수 있겠다. 단, 치료전 기본 이학적 검사를 수행치 않고 단지 임상적으로 혈액이나 간기능 장애가 없었다는 상황만으로 비교를 하여 항경련제 복용이전의 검사 소견과의 비교가 없었다는 점에서 제약이 있었다.

문헌적 고찰과 함께 본대상환자의 이학적 검사 결과를 논하고자 한다. 항경련제로 인한 혈액학적 이상소견은 주로 골수 기능저하의 징후로 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증이 오며 드물게 호산구 증가증, 백혈구과다증도 올 수 있다. 특히 CBZ 치료시 가장 심한 부작용으로 재생불량성 빈혈이 초래되는데 아주 드물고 1986년까지 21 case가 보고된 바 있다<sup>11)</sup>. 또한 CBZ 사용동안 일시적이거나 영구적인 백혈구 감소증이 올 수 있는데 약 2~10% 정도로 보고하고 있다<sup>12)13)</sup>. 대개는 경미하고 백혈구 수는 2,000/mm<sup>3</sup> 이상이며 드른 경우 염증이 동반된다. 그러나 이런 백혈구 감소증은 심한 골수 형성부전증의 초기 증상을 예고하는 것으로 나타나지는 않고 CBZ로 인한 백혈구 감소증의 원인도 잘 알려져 있지 않다. 이런 재생불량성 빈혈의 초기 증상은 치료 시작후 2~3주에서부터 수년까지 매우 다양하다. 그러나 약물의 과민반응으로 암시되며 약물을 감량시키면 대개는 회복된다.

DPH로 인한 혈액학적 이상은 거대적아세포성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 백혈구 감소증, 임파종변성 등이 올 수 있으나 매우 드물고 이런 이상도 과민반응에 의한 것으로 생각된다.

VPA로 인한 혈액학적 장애는 혈소판 감소증과 타박상이 나타날 수 있고 PB로 인한 혈액학적 이상은 거의 없으며 DPH와 같이 치료시 DPH에 의한 거대적아세포성 빈혈과 대적혈구 증가증이 초래될 수 있고 역시 DPH와 같이 복용할 때 folate 부족이 올 수 있으나 빈혈이 동반되지 않으며 별다른 치료가 필요 없다. 위의 4가지 약물중 CBZ 제약회사는 CBZ 치료 기간동안 혈액검사와 혈청 iron 측정을 권유하는데 3개월 동안에는 매 1주일마다 그리고 2~3년 동안에는 매달마다 검사를 요구하고 있다<sup>1)</sup>. 그러나 이런 검사에 대해 비용과 혈액 채취라는 불안, 공포심 등의 심리적 영향, 검사하는 동안의

작업 수행의 감소, 병원 방문으로 인한 시간적 손실 때문에 권유하지 않는 경우도 있다<sup>13)</sup> 그러나 Willie와 Willie<sup>14)</sup>는 정규 이학적 검사가 급성 특이반응으로 생기는 재생불량성 빈혈을 예견할 수는 없으나 의의있는 만성 백혈구감소증은 증명해 낼 수 있다고 주장하고 있다.

본 연구에서 혈액학적 이상소견은 전체 59명중 3명(5.1%)이었으나 WBC, RBC, platelets 감소는 한명도 없었고 단지 Hb, Hct, MCV가 거의 정상 수준에 가까운 경미한 이상소견을 보였고 이런 소견은 CBZ 단독복용자 2명, DPH+PB 복합복용자 1명에서만 나타났을 뿐더러 임상적으로 빈혈이나 혈소판감소증과 같은 혈액학적 장애는 없었다. 이와 같은 결과는 Camfield등<sup>7)</sup>이 199명의 항경련제 복용자중 증상이 없는 어린아이를 대상으로 CBC, 간기능검사를 실시하였는데 CBC 결과에서는 몇번의 반복검사에서도 혈액학적 이상 소견이 한명도 없었다는 보고와 비교할 때 다소 차이는 있었으나 본 연구 대상자들의 Hb, Hct, MCV 감소가 매우 경미하고 빈혈과 같은 증상이 나타나지 않았다는 점에서는 일치되었다.

한편 간기능에 대한 이상소견은 매우 드물긴 하나 한번 독성증상이 나타나면 치명적이다. DPH로 인한 간독성은 대개 발진, 발열, 임파종변성과 호산구증가가 오며 이런 증상 또한 과민반응에 의한 것이다. 대개 DPH 복용후 6주내에 생기고 DPH 용량이나 혈청농도와는 관계가 없다는 주장이다<sup>15)</sup>. 그러나 오랜 기간의 DPH 치료는 증상이 없는 생화학적 변화를 초래하기도 하는데 예를 들면 혈청 alkaline phosphatase(ALP)의 상승, alanine aminotransferase(ALT)의 상승, 여기에다 간비대가 올 수 있는데 이런 변화는 DPH의 효소 유도 성분에 의한 것으로 내인성 및 외인성 물질의 대사를 변화시킨다<sup>16)</sup>.

CBZ로 인한 간기능장애는 DPH 보다는 드물지만 증상은 더 심하고 치료 첫달에 생기고 이 또한 과민반응에 의한 것으로 암시된다. 지금까지 20년 동안 18 case가 보고된 바 있는데 이중 14명은 치료 시작 한달내에 증상이 나타났고 1 case는 4년후에 발생되었다고 보고하였다<sup>10)</sup>.

VPA에 의한 간독성은 종종 치명적인 결과를 보이나 빈도는 매우 드물다. 대개 전형적으로 보고된

경우 간손상의 초기 증상은 치료 첫 6개월내에 발생되었고 몇 case에서는 잠재기간이 1~3년 걸리기도 한다고 보고하였다<sup>17)18)19)</sup>.

초기 증상으로 오심, 구토, 기면, 복통, 간질발작 조절의 상실, 잇달아 황달이 오고 복수가 차며 혼수에 빠져 사망하게 되는데 이런 신체적 질병 기간동안 간효소의 수치가 현저히 증가되는데 모든 환자에서 적어도 AST가 정상보다 3배 이상 증가되고 73%에서는 5배 이상 증가된다고 보고한 바 있다<sup>20)</sup>.

VPA도 신체적 증상이 없이 간효소의 증가가 초래될 수 있다. Powell 등<sup>21)</sup>은 11% 정도라고 보고하였고 다른 연구들에서는 VPA 복용자의 7~44%에서 증상이 없이도 효소의 증가가 있다고 보고하였는데<sup>20)22)23)</sup> VPA로 인한 간효소의 증가는 약물에 의존적이며 간독성의 증상이 없다 하더라도, 경미하고 만성으로 진행되는 간독성을 의미하므로 간효소의 증가는 의의가 있다는 견해가 우세하다.

한편, PB에 의한 간독성은 모든 항경련제중 빈도가 가장 낮고 아직까지 심한 경우가 보고된 바 없다.

본 연구에서 항경련제 복용후 간기능 이상소견을 나타낸 경우는 전체 환자 59명중 11명(18.6%)이었고, 약물중엔 DPH+PB 복합복용환자 22명중 7명(31.8%), CBZ 단독복용환자 21명중 4명(19%)이었으나 VPA, PB 단독복용환자에선 한명도 없었던 점에서 Camfield 등<sup>7)</sup>의 연구 보고와는 차이가 있었다. 이 연구에서는 VPA 복용시 26명중 4명(15.4%)에서 간기능 이상소견이 있었고 다음이 PB 복용으로 114명중 17명(14.9%), CBZ 복용시 109명중 9명(9%), DPH 복용시엔 11명중 1명(9%)이었다. 그러나 본 연구에서나 Camfield 등<sup>7)</sup>의 연구에서 공통점은 간기능 이상 소견이 있었던 환자 모두에서 임상적으로 간염이나 간경화, 심한 간성 혼수와 같은 간독성 징후는 한명도 없었다는 점에서 결과가 같았다.

Dam<sup>8)</sup>은 항경련제가 간에 미치는 영향은 주로 간을 비대시키고 효소 유도를 초래하는데 그 중 DPH가 가장 중요한 gamma-glutamyltransferase( $\gamma$ -GT) 유도체이고 다음이 PB이며 CBZ나 VPA는 비교적 약한 유도체로 이로 인해 다른 간의 효소, 특히 ALT, AST가 변화된다고 하였다. 본 연구에서는

DPH+PB 복합복용시 간효소의 증가가 가장 많았으나 이들 모두 간염등의 간독성 징후가 없었고 오히려 불안, 우울 등의 정신증상이나 약물의 부작용으로 현기증, 졸리움, 집중력장애, 학습장애 등을 호소했는 바 DPH+PB 복합복용시 나타나는 간기능 이상소견은 의의가 없다고 보겠다.

대부분의 간질환자는 항경련제 복용의 직접적 영향이 없이도 간질 그 자체가 스트레스가 되므로 대부분에서 가볍거나 또는 심한 정도에 이르기까지 다양한 정신증상을 가지고 있다. 가장 많은 정신증상은 스트레스로 인한 불안이고 다음이 우울증이다. 불안은 정상적인 경험의 일부로 나타나기도 하나 우울증의 한 형태로 나타날 수 있다. Williams<sup>22)</sup>에 의하면 간질의 전구 증상으로 우울증이 오기도 하지만 불안보다는 매우 드물고 2000명의 간질환자중 100명만이 발작의 일부로 감정을 느꼈을 뿐 대부분은 간질이라고 하는 질병 그 자체로 인한 가족이나 사회적 스트레스에 기인된 개개인의 반응으로 정신증상이 나타난다고 하였다.

본 연구 대상자 59명중 37명(62.7%)에서 본인의 주관적 호소와 더불어 심리검사, 정신의학적 검사상 정신증상을 보였는데 CBZ 단독복용환자는 거의 대부분(90.5%)이었고 DPH+PB 복합복용자는 63.6%에서 정신증상이 있었으며 두 집단 모두 불안, 우울증이 가장 많았다. 한편 VPA나 PB 단독복용자도 빈도는 적었으나 행동장애, 주의력 결핍장애, 야뇨증 등 대부분 소아 청소년에서 보이는 정신증상이 많았다.

본 연구 대상자에서 42명(71.2%)이 약물의 경미한 부작용을 호소하였는데 신체적 증상보다는 학업장애(18.6%)가 가장 많았고 각 약물의 종류에 따라 차이를 보였다. 소화기계통의 증상, 졸리움, 피부염, 현기증 등이 혈액이나 간질환의 일부 신체적 증상으로 나타날 수 있다고는 하나 본 연구 대상자들에서는 간기능 이상소견이 없는 환자들에서도 위의 증상들이 있었고 빈도가 매우 적기 때문에 약물에 의한 경미한 부작용으로 볼 수 있겠다.

본 연구에서 항경련제 복용환자에 대한 임상 연구결과를 보면, 역시 임상적 측정이 검사실의 이학적검사 측정보다 더 낮고 중요하다고 생각되었다. 더불어 혈액검사 및 간기능 검사에서만 의지하다가 간과할 수 있는 정신증상의 중요성을 알



수 있겠다.

따라서 혈액이나 간기능검사에 대한 일상적인 정규 검진은 필요치 않다고 생각되고 각각의 독성반응과 관련된 약물의 부작용과 신체적 소견에 더 주의를 기울이는 것이 효과적인 것으로 여겨지며 임상 의사는 만일 이런 증상이 나타난다면 즉시 약물을 조절할 필요가 있다고 생각된다. 혈액검사, 간기능검사를 하지 않고도 독성반응이 있을 때 초기증상을 인식할 수 있다는 의견도 제시되고 있다. 즉 VPA로 인한 간염은 항상 식욕부진, 오심, 구토, 졸리움으로 시작되고 CBZ로 인한 재생불량성 빈혈은 빈혈, 출혈 또는 설명할 수 없는 감염이 동반되며 DPH로 인한 간염은 항상 발진이 동반된다는 주장이 있다<sup>23)24)</sup>.

따라서 독성증상이 없는 환자에서 생화학적, 혈액학적 검사를 실시하기 보다는 좀 더 포괄적이고 해석이 용이한 임상적인 검진과정을 공급하는 것이 항경련제 복용으로 인한 신체적 증상 예방에 도움이 될 것으로 사료되는 바이다.

## 결 론

1992년 3월부터 1993년 2월까지 만 1년간 이화여대부속병원 정신과 외래로 내원하여 항경련제를 복용하고 있는 간질환자 59명을 대상으로 혈액검사와 간기능검사를 실시하였고 동시에 정신증상 및 약물의 부작용유무를 임상적으로 관찰하여 항경련제 복용후 일상적인 정규 혈액 및 간기능검사의 필요성 여부를 조사하였다. 결과는 다음과 같다.

1) 대상환자 59명중 3명(5.1%)에서 혈액검사상 Hb, Hct, MCV가 정상수치보다 다소 감소되었고 이들 3명은 CBZ 단독복용자가 2명, DPH+PB 복합복용자가 1명이었다. 그러나 혈액학적 이상소견에 의한 신체적 장애는 없었다.

간기능검사상 이상소견을 보인 환자는 59명중 11명(18.6%)으로 ALP 증가가 7명(11.9%), ALT, AST 둘다 증가된 환자는 4명(6.8%)이었다. 이들 11명은 DPH+PB 복합복용자가 7명, CBZ 단독복용자가 4명이었다. 이들 모두에서도 간기능장애로 인한 신체증상은 없었다.

2) 약물복용당시 대상환자 59명중 37명(62.7%)에서 정신증상이 있었고, CBZ 단독복용자가 21명중

19명(90.5%)으로 가장 많았으며( $p < .05$ ) 우울증(15.3%)이 가장 많았다. 한편 59명중 42명(71.2%)에서 약물로 인한 부작용을 호소하였고, DPH+PB 복합복용자가 22명중 19명(86.4%)으로 가장 많았고 학업장애(18.6%)가 가장 많았다.

3) 위의 결과로 볼 때 혈액학적 또는 간기능 이상소견을 보인 모든 환자에서 약물로 인한 신체적 독성반응은 없었고, 오히려 임상적 측정에 의해 약물로 인한 정신증상이나 부작용을 더 많이 관찰할 수 있었다. 따라서 저자는 항경련제 복용중 일상적인 정규 혈액 및 간기능검사가 반드시 필요하지 않다는 견해이다.

## References

- 1) De Vries SI : *Haematological aspects during treatment with anticonvulsant drugs. Epilepsia* 1965 : 6 : 1-15
- 2) *Physicians Desk Reference, 44th edition. Oradell, NJ Medical Economics Co. 1990*
- 3) *Parke-Davis & Co. Journal advertisement, Neurol* 1985 : 35(6) : 16A-18A
- 4) Zafrani ES, Berthelot P : *Sodium valproate in the induction of unusual hepatotoxicity. Hepatol* 1982 : 2 : 648-649
- 5) Zimmerman NJ, Ishak KG : *Valproate-induced hepatic injury : analysis of 23 fatal cases. Hepatol* 1982 : 2 : 591-597
- 6) Green SH : *Sodium valproate and routine liver function tests. Arch Dis Child* 1984 : 59 : 813-814
- 7) Camfield C, Camfield P, Smith E, Tibbies JAR : *Asymptomatic children with epilepsy : little benefit from screening for anticonvulsant-induced liver, blood or renal damage. Neurol* 1986 : 36 : 838-841
- 8) Dam M : *Side-effects of drug treatment in epilepsy. Acta Neurol Scand* 1988 : 78 : (suppl 117) : S534-541
- 9) Wyllie E, Wyllie R : *Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of antiepileptic medications : The controversy. Epilepsia* 1991 : 32 : (suppl 5) : S 74-79
- 10) Travers RD, Reynolds EH, Gallagher BB : *Variation in responses to anticonvulsants in a group of epileptic patients. Arch Neurol* 1972 : 23 : 29-33
- 11) Laidlaw J, Richens A, Oxley J : *A textbook of epilepsy.*

- 3rd ed. New York Churchill Livingstone Inc. 1988 : 435-437
- 12) Livingston S, Pauli LL, Berman W : *Carbamazepine in epilepsy. Nine years follow-up with special reference on unwanted reactions. Dis Nerv Syst* 1974 : 35 : 103-107
  - 13) Hart R, Easton J : *Carbamazepine and hematological monitoring. Ann Neurol* 1982 : 1 : 309-312
  - 14) Parker WA, Shearer CA : *Phenytoin hepatotoxicity : a case report and review. Neurol* 1979 : 29 : 175-178
  - 15) Andreason PB, Lyngbye J, Trolle E : *Abnormalities in liver function tests during long-term diphenylhydantoin in epileptic out-patients. Acta Medica Scand* 1973 : 194 : 261-264
  - 16) Zafrani ES, Berthelot P : *Sodium valproate in the induction of unusual hepatotoxicity. Hepatol* 1982 : 2 : 648-649
  - 17) Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, et al : *Valproic acid hepatic fatalities : a retrospective review. Neurol* 1987 : 37 : 379-385
  - 18) Scheffer D, Koenig S, Rauterberg-Ruland L, et al : *Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. Epilepsia* 1988 : 29 : 530-542
  - 19) Sussman NM, McLain LW : *A direct hepatotoxic effect of valproic acid. JAMA* 1979 : 242 : 1173-1174
  - 20) Sherard ES, Steinman GS, Couri D : *Treatment of childhood epilepsy with valproic acid : results of the first 100 patients in a 6-month trial. Neurol* 1980 : 30 : 31-35
  - 21) Powell-Jackson PR, Tredger JM, Williams R : *Hepatotoxicity to sodium valproate : a review. Gut* 1984 : 25 : 673-681
  - 22) Williams D : *The structure of emotions reflected in epileptic experiences. Brain* 1956 : 79 : 29-67
  - 23) Trimble MR : *The psychopharmacology of epilepsy. Chichester New York John Wiley & Sons © 1985 : 157-162*
  - 24) Hopkins A : *Epilepsy. London Chapman and Hall © 1987 : 266-271*