

## 대상포진후 신경통 치료중 발생한 급성간염

— 증례 보고 —

광주기독병원 마취과

박희정 · 정미향 · 이철승 · 김원태

= Abstract =

### Acute Hepatitis during the Treatment of Postherpetic Neuralgia

— A case report —

Hee Jeung Park, M.D., Mi Hyang Jung, M.D.  
Cheol Seong Lee, M.D. and Won Tae Kim, M.D.

*Department of Anesthesiology, Kwangju Christian Hospital, Kwangju, Korea*

A 67 year old male with postherpetic neuralgia complained of right anterior chest throbbing pain and also allodynia.

We performed thoracic epidural block with 0.25% bupivacaine and 1% lidocaine. Oral carbamazepine and imipramine were also administered concomitantly.

One month later, patient complained of fatigue, anorexia, pruritis, jaundice, and dark urine. Liver function test values were significantly elevated then. Therefore we removed the epidural catheter and ceased all medication. Liver function test values decreased rapidly after discontinuation of medication. Hepatitis might have developed as result of drugs administered and could have been prevented if the patient had been monitored with regular clinical laboratory follow up.

The purpose of this case report is to emphasize the importance of early regular laboratory test to detect any possible side effect that may occur by administration of drugs during treatment of chronic pain.

**Key Words:** Liver: hepatitis. Pain: postherpetic neuralgia

대상포진 감염은 척수 후각과 후근 신경절의 잠복 바이러스 재활성화 결과로 그 피부 영역에 편측성 수포성 발진을 일으킨다<sup>1)</sup>.

대상포진후 신경통은 체내 면역 능력이 저하된 사람에게서 발현되는 난치성 질환 중의 하나로서 발진이 치유된 후 4~6주 혹은 2~6개월 후에 피부절을 따라 지속되는 통증으로 대상 포진의 가장 심각한 합병증이

다<sup>2,3)</sup>. 대부분의 대상포진 환자는 합병증이 없이 치유되나, 10% 정도에서는 대상포진후 신경통으로 이행되며 연령이 증가할수록 그 빈도는 증가하여 40세 이상에서는 10%, 60세 이상의 고령, 당뇨병이나 면역억제된 환자에서는 이환율이 20~50%에 달한다고 한다<sup>2,3)</sup>. 이러한 통증은 중추신경병적 통증으로 나타나고 한번 이 질환에 이환되면 치료가 어렵고 최근 치료는

삼환계 항우울제, 항경련제, 교감신경 차단, TENS 등 여러 방법이 시도되고 있으나 신경조직의 손상으로 생긴 대부분의 다른 통증과 같이 치료에 잘 반응하지 않는다. 또한 치료를 하므로 얻을 수 있는 장기간의 효과는 별로 없기 때문에 어떤 치료든지 환자에게 가장 상처를 적게 주는 치료로 시작하여야 한다. 따라서 치료를 시작할 때는 비침습적인 치료 즉, TENS나 약물요법으로 시작하는 것이 추천되고 있다<sup>3)</sup>. 약물요법중 많이 사용되는 방법은 항경련제의 단독 사용이나 삼환계 항우울제와의 병합사용이다. 주로 항경련제로는 carbamazepine, valproic acid, clonazepam 그리고 phenytoin 등이 처방되고 있는데 통증 억제 효과가 다양하기도 하지만 많은 약들이 약과 관련된 부작용들을 가지고 있다.

저자들은 대상포진후 신경통을 치료하던 중 발생한 간염을 경험하였기에 통증치료시에 투여전 필요한 기본적인 임상검사와 주기적인 추적검사의 중요성을 절감하여 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

67세 남자 환자로 우측 흉추 제 5, 6, 7, 8, 9번째 피부 분절에 반흔조직을 동반한 쥐어짜는 듯한 통증을 주소로 내원하였다. 초진 당시 시각 통증 등급(Visual Analog Scale, VAS)은 7점 정도였으며, 환자는 2개월 전부터 피부과에서 대상포진으로 진단 받아 치료받았으며 피진은 치료되었으나 통증으로 잠을 잘 수가 없었고 가슴가슴 거리는 느낌 때문에 옷을 입을 수가 없었다고 하였다. 과거력상 20년전부터 고혈압으로 ACE inhibitor인 Enalapril을 투여 받고 있었으며 7년전 녹내장으로 수술 받은 적이 있다 하였다. 검사 소견상 특이한 소견이 없었으며 간 기능 검사에서 SGOT 12unit, SGPT 17unit로 정상치였고 혈압은 130/90 mmHg, 심박수는 분당 58회로 안정되어 있었으며, 혈액 검사 결과는 모두 정상범위였다.

대상포진후 신경통으로 진단하고 제 6번과 7번째 흉추사이에 0.25% bupivacaine 6 ml로 경막외 차단술을 시행하고 경막외 카테테르를 거치하였다. 경막외 차단 후 통증 정도는 VAS 0.5-1 정도였으며, 2달만에 처음으로 깊은 잠을 잤다고 하였다.

경막외 카테테르를 통해서 매일 1회씩 0.25%

bupivacaine 6 ml와 1% lidocaine 6 ml을 교대로 투여했으며, 2주일 간격으로 3번에 걸쳐 triamcinolone 40 mg씩을 경막외강에 투여하였다. 그리고 carbamazepine 300 mg/day, imipramine 50 mg/day을 동시에 경구 투여하였으며 경막외강내의 염증을 방지하기 위해서 ampiciline 제제를 카테테르 교체시 2~3일간 투여하였고 제거한 카테테르의 끝부분을 배양하였으나 균은 검출되지 않았다.

내원 33일째 우측 흉추 제 7번과 8번째 피부 분절에는 통증은 없었으나 제 5번과 6번째 피부 분절에 지속적인 통증이 남았다. 통증 정도는 VAS 3-4 정도로 입이 마르고, 변비가 심하고, 식욕이 없고 깊은 잠을 잘 수가 없다고 호소하였다. 이에 흉추의 제 6번과 7번째 사이에 경막외차단을 시행하여 카테테르 끝을 3 cm 정도 올려서 고정하고 시험량으로 0.25% bupivacaine 4ml를 투여하여 흉추 제 5, 6번째 피부 분절이 차단되는 것을 확인한 후, 시간당 0.5 ml의 속도로 들어가는 Baxter infuser(60 ml)를 이용하여 0.25% bupivacaine을 지속적으로 투여하였으며, 경막외 카테테르를 통해 매일 1회씩 투여해 주던 0.25% bupivacaine 6 ml를 2회로 늘려서 집중적인 치료를 실시하였다. 내원 40일째 환자는 온몸이 나른하고, 가려우며 피곤하고 식욕이 없고 소변색깔이 흑갈색이라고 하였다. 약간의 황달 증상이 보였으며 당시 혈압은 100/60 mmHg, 심박수는 분당 54회 정도였다. 간기능 검사 결과 SGOT 415unit, SGPT 357unit,  $\gamma$ -GTP 1162unit, bilirubin direct 0.5 mg/dl, bilirubin total 0.9 mg/dl, 뇨검사 결과는 bilirubin++였다. 저자들은 환자에게 투여하고 있는 모든 약을 바로 중단하였다.

내원 42일째 환자의 간기능 검사 결과 SGOT 324unit, SGPT 456unit,  $\gamma$ -GTP 905unit, Alkaline phosphatase 566unit, bilirubin direct 2.3mg/dl, bilirubin total 3.3 mg/dl였으며, 뇨검사 결과 bilirubin+++였고 다른 혈액검사상 별다른 이상이 없었다. 복부 초음파상 전반적인 급성간염 양상을 보이고 총담관이 약간 확장되어 있었으며, A형, B형, C형간염의 표식자를 검사하였으나 음성이었다. 약물에 의해 유발된 간염이 의심되어 정밀 검사와 치료를 하기 위해 내과로 의뢰하였으나, 환자와 보호자가 원하여 타병원으로 전원하였다. 추적 조사 결

과 환자는 약물에 의한 급성 간염으로 진단되어 치료를 받고 호전되어 퇴원하였다. 퇴원후 지금까지 환자는 VAS 1-2정도로 특별한 불편없이 지내고 있다.

## 고 찰

대상포진후 신경통 치료에 있어서 약물학적 치료는 삼환계 항우울제와 항경련제 사용이 보편화되어 있는 약물들이다. 항우울제중 하나인 amitriptyline의 용량에 따라 우울 정도가 현저하게 영향을 받지는 않지만 통증은 상당히 감소된다<sup>4)</sup>. 삼환계 항우울제의 통증 억제 기전은 중추 통증 억제 작용을 하리라 생각되는 신경 전달 물질인 세로토닌의 중추신경내 농도를 증가시키는 것이다. 날카롭고 쑤시는 듯한 통증은 종종 삼환계 항우울제에 반응하지 않고 이러한 경우에 항경련제가 동시에 처방되기도 한다. 그러나 삼환계 항우울제는 약에 따라 심혈관계 합병증, 체중 증가, 다양한 정도의 진정작용같은 항콜린성 부작용을 나타내기도하고 이러한 부작용들은 마약제의 투여로 악화된다. 고령의 환자에 있어 약을 투여하기전 심전도 검사를 시행하여야 하고 증상이 있는 광우각 녹내장이나 전립선 비대증 환자에 이러한 약물의 투여는 상대적 금기로 되어 있다. 삼차 신경통이나 대상포진후 신경통, 환상 지통 같은 중추성 통증에서는 자극이 외부요소라기 보다는 중추신경계에서 발생한다고 하며 이러한 통증은 신경 전달 체계의 결손에 의해서 생기는 반면 중간의 세포들은 유해한 원심성 자극을 만들어낸다. 이러한 조건들은 신경 체계의 감각 입력면에서 비정상적인 간질 활성 형태와 비슷하고 이러한 통증은 특별한 치료를 요한다. 중추적 통증에 가장 효과적인 약은 phenytoin(Dilantin<sup>®</sup>)과 carbamazepine(Tegretol<sup>®</sup>)이다. 특히 carbamazepine은 삼차 신경통 같은 발작적인 연속성의 통증에 가장 효과적인 것으로 되어 있다. Carbamazepine은 오래 전부터 정신운동성 간질 환자의 치료에 유용하게 쓰여 왔으며 구조상 이 약은 삼환계 항우울제와 연관이 있고 경구 흡수는 매우 빨라 2~6시간에 혈장 최고 농도에 이른다. 혈장 단백질과의 결합은 80%에 이르고 혈장 제거 반감기는 13~17시간이다. 부작용은 진정, 현훈, 이중시, 오심, 구토 그리고 운동실조이며 재생불량성빈혈, 혈소판 결핍증, 간세포성종양과 담즙 정체성 황달, 궤양증, 고혈압 그

리고 급성 좌심실 부전증이 나타날 수 있으며, 3%환자에서는 알러지같은 피부 발진이 생기기도 한다. 따라서 이러한 약을 사용한 환자는 골수 검사, 간, 신장, 심장 기능 검사를 2주간격으로 하여야 하고 치료 용량을 얻기 위해서 하루에 200 mg씩 서서히 용량을 올려야 하며 최고 하루에 1,500 mg까지 투여할 수 있다. 그러나 심각한 부작용이 나타나면 용량을 증량시키기 전의 양으로 낮추어 수일 동안 유지하고 난 후 다시 서서히 증량하여야 한다<sup>4)</sup>.

본 증례에서 경우 여러 가지 검사상 약물에 의한 간염이라 생각하고 투여하고 있는 모든 약을 중단함으로써 10여일후에 간 기능이나 황달등이 정상으로 회복되어 퇴원하였다. 저자들은 이 환자에게 투여되었던 약물중 간염을 일으킬 수 있는 원인이 되는 약물을 생각해 보게되었고, 사용하였던 lidocaine, bupivacaine, carbamazepine, imipramine, ampicillin 등을 고찰해 보게 되었다. lidocaine이나 bupivacaine등 국소마취제는 세포막의 이온 통로를 직접 차단함으로써 심혈관계와 중추신경계에 독작용을 일으키고 드물게 알러지반응을 일으킨다. GABA 수용체 복합체에 작용하여 신경 전도를 차단하지 못하게 함으로써 경련을 일으키기도 하고, 고농도에서 나트륨 통로를 차단함으로써 심한 중추신경 저하를 나타내기도 한다. 심장 독작용은 역시 나트륨 통로를 차단함으로써 전도를 방해하기도 하지만 아직까지 bupivacaine으로 인한 직접 간손상을 일으켰다는 보고는 없고, 일본 Masui<sup>5)</sup>는 대상포진후 통증치료중 lidocaine에 의하여 발생한 원인 불명의 고열과 비정상적인 간기능 수치를 나타낸 증례를 보고한 바 있으며, 0.5% lidocaine에 의한 림프구자극시험상 양성 반응을 나타냈고 호산구수도 증가했다고 한다. 한편 카테테르 교체시에 단기간 동안 투여한 ampicilline은 간 손상의 직접적인 원인이라 생각되지는 않는다.

Carbamazepine은 항경련제로써 널리 사용되고 있으며 이 약으로 인해 간세포적 손상이나 담즙 정체, 육아종성 간염<sup>6-8)</sup>, 사망<sup>9)</sup>에까지 이른 전격성 간염 등이 보고되고 있으며, carbamazepine에 의해 유발된 간염의 기전은 잘 모르지만 아마도 과민성 간 장애에 의해서 유발된 것이라고 생각한다<sup>6)</sup>. Ramsay<sup>8)</sup>에 의한 증례보고에서 재투여 시험을 통해 carbamazepine이 간 장애를 일으킨 것을 확인하였고,

Michael 등<sup>9)</sup>은 carbamazepine의 혈중농도와 간생검을 통해 확인하였다. 본 증례의 경우 타 병원으로 전원 되었기 때문에 혈청 내의 carbamazepine농도 측정이나 간생검, carbamazepine의 재투여 시험을 실시하지 못하였기에 간염의 원인이 carbamazepine이라는 확실한 증거는 없다.

삼환성 항우울제인 imipramine을 사용해 과민성 심근염과 간염을 유발한 보고가 있었으며<sup>10)</sup>, 사용도중 증상없이 혈청 aminotransferase농도가 증가하거나, 혈청 alkaline phosphatase 농도가 변할 수 있고, 폐쇄성 황달 그리고 간염 등을 유발할 수도 있다.

투여된 약물간의 상호관계에 있어 carbamazepine과 삼환계 항우울제인 imipramine과의 병용투여에 의해서 담즙 정체 간 손상을 유발한 경우의 보고도 있었다<sup>6)</sup>.

결과적으로 환자에서 발생한 간염은 대상포진 환자가 급성기에 치료받지 못하고 대상포진후 신경통으로 이행한 후 치료를 시작하였기 때문에 장기간의 치료를 요했으며, 통증치료를 위해 지속적인 약물을 투여함에 있어서 환자에게 적절한 추적 임상검사를 실시하지 못하여 간기능의 장애를 초기에 발견할 수 없었다. 따라서 장기간의 약물요법을 시행함에 있어 삼환계항우울제나 항경련제의 단독 혹은 병용사용시 발생할 수 있는 약물에 의한 부작용의 가능성을 항상 염두에 두어야 하며, 대상포진이나 대상포진후 신경통 환자를 치료할 때에는 반드시 정기적인 임상검사를 실시하는 것이 약물요법도중 생길 수 있는 부작용을 예방하고 최소화할 수 있는 방법이라고 생각한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Hoffman V, Coppjans H, Vercauteren M, Adriaensen H. Successful treatment of postherpetic neuralgia with oral ketamine. *Clinical Journal of Pain* 1994; 10: 240-2.
- 2) 최미경, 문동연, 서재현. 대상포진후 신경통의 치료중 발생한 갑상선 증독 발증. *대한마취과학회지* 1995; 28: 318-22.
- 3) Bonica JJ. *Management of pain*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febigher 1990; 257-63.
- 4) Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 2nd ed. Philadelphia: J.B Lippincott company. 1987; 525-6.
- 5) Masui. Unknown fever and abnormal liver functions after repeated epidural blocks with lidocaine for management of herpes zoster pain. *Japanese Journal of Anesthesiology*. 1994; 43: 405-8.
- 6) Michell MC, Boitndtt JK, Arregin A, Maddrey WC. Granulomatous hepatitis associated with carbamazepine. *Am J Med* 1981; 71: 733-35.
- 7) Levy M, Goodman MW, Van Dyne BJ, Summer HW. Granulomatous hepatitis secondary to carbamazepine. *Ann Intern Med* 1981; 95: 64-5.
- 8) Ramsay ID. Carbamazepine induced jaundice. *Br Med J* 1967; 4: 155.
- 9) Zuccker P, Daum F, Cohen M. Fatal carbamazepine hepatitis. *J Pediatr* 1977; 91: 667-8.
- 10) Morrow PL, Hardin NJ, Bonadies J. Hypersensitivity myocarditis and hepatitis associated with imipramine and its metabolite, desipramine. *J Forensic Sci* 1989; 34: 1016-20.