

Valaciclovir 복용 후 중추신경계 부작용을 보였던 복막투석 환자 1예

김준석, 양지은, 이보영, 이서현, 박희정, 이선표, 이상구

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신장내과

A Case of Neurotoxicity Induced by Valaciclovir in a Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patient

Joon-seok Kim, Jee Eun Yang, Bo young Lee, Seohyun Lee, Hee jung Park, Sunpyo Lee, Sang Koo Lee

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine, Seoul, Korea

Valaciclovir is metabolized to acyclovir after ingestion and thereafter exerts its antiviral activity. Because of its superior pharmacokinetic profile, it has quickly replaced acyclovir in the treatment of herpesvirus infection. Neurotoxicity caused by valaciclovir has been reported, however, among patients with pre-existing impaired renal function. This paper reports a case of neurotoxicity of valaciclovir in a patient with end-stage renal disease who was undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). A 67-year-old female on CAPD took 500 mg of valaciclovir twice for herpes zoster. After she took her second dose orally, she developed confusion and disorientation, along with involuntary movements. Her mental confusion progressed to a coma. Discontinuation of valaciclovir showed no rapid improvement. Therefore, hemodialysis was started. After two sessions of hemodialysis, the patient became alert; and after four sessions of hemodialysis, her neurological abnormalities were completely reversed. In conclusion, valaciclovir can induce life-threatening neurotoxicity, especially in CAPD patients, even with appropriate dose reduction, which can be effectively managed by hemodialysis.

Key Words: Valaciclovir, Neurotoxicity syndrome, Peritoneal dialysis, Herpes zoster

서론

Valaciclovir는 acyclovir의 전구물질이며, 체내에서 대사에 의해 acyclovir로 변환된 후 항바이러스 효과를 보이게 된다. Valaciclovir는 acyclovir에 비해 경구 투여 횟수가 적어 복용이 간편하다는 장점이 있어 최근 헤르페스바이러스 감염 질환의 치료에 있어 valaciclovir의 사용이 선호되고 있다.

Valaciclovir는 신장으로 배설되며, 따라서 신기능 장애를 가진 환자에서는 감량하여 투여하여야 한다. Valaciclovir는

대체로 안전한 약물로 인식되고 있으나, 외국에서는 약제 투여와 관련된 중추신경계 부작용이 보고되고 있으며, 특히 급성 및 만성 신기능 장애가 동반된 환자에서 발생하고 있다. 국내에서는 아직 valaciclovir와 관련된 중추신경계 부작용이 문헌으로 보고된 바 없었다.

저자들은 만성 신부전으로 지속 외래복막투석을 하던 67세 여자 환자에서 valaciclovir 500 mg을 2회 복용한 후에 의식저하, 이상운동 등의 중추신경계 부작용이 발생하였고, 아울러 혈액투석을 시행하여 빠르게 호전된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: July 20, 2012, Accepted: August 28, 2012

교신저자: 이상구, 138-736, 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88
울산대학교 의과대학 서울아산병원 신장내과
Tel: (02) 3010-3265, Fax: (02) 3010-6963
E-mail: sklee2@amc.seoul.kr

증례

환자: 여자, 67세

주 소: 1일 전부터 시작된 의식 변화

현병력: 4년 전 말기 콩팥병으로 진단받고, 하루 4회 지속 외래복막투석을 시행하고 있는 환자로 평소 소변량이 거의 없는 상태였다. 입원 2일 전 우측 허벅지에 피부발진을 동반한 통증이 발생하였고, 당일 개인 의원에서 대상포진으로 진단받고, 항바이러스제(valaciclovir 500 mg, 하루 2회 복용)를 처방 받아 다음날 오전까지 총 2회 복용하였다. 이후 어지러움 및 구역, 경미한 기면 증상이 발생하여 본원 응급실에 내원하였다. 응급실에 머무는 동안 증상 완화를 위해 metoclopramide 5 mg 및 diazepam 2 mg을 정맥주사로 투여받았다. 수축기혈압 180 mmHg 이상의 심한 고혈압이 관찰되어 nicardipine을 정맥주사로 수 회 투여하였다. 말초성 현기증에 의한 증상으로 보고 trimetazidine 등의 경구 약제를 처방 받고 퇴실하였으나, 퇴실 시에 처방받은 경구 약제를 복용하지는 않았다고 하였다. 퇴실 이후 심한 무력감을 호소하면서 의식 수준이 감소하고 환시 및 하지의 비수의적 움직임이 발생하여 퇴실 5시간 만에 응급실로 다시 내원하였다.

과거력: 2002년 음성혈청 반응 류마티스관절염으로 진단 받고 sulfasalazine을 복용 중이며, 2006년 갑상샘저하증으로 진단받고 levothyroxine을 복용 중이었다. 2011년 대장암이 진단되어 복강경을 이용한 전방절제술을 시행받았으며, 대장암은 수술로 완전히 제거된 상태였다. 음주력 및 흡연력은 없었다.

가족력: 특이 사항이 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 혈압 190/78 mmHg, 맥박수 120회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36°C였고, 의식이 혼미하였다. 또한 시간, 장소, 사람에 대한 지남력이 없었으며, 대화가 불가능하였다. 입술 및 하지를 반복적으로 움직이는 양상의 비정상 운동이 관찰되었다. 경과 중에 의식 수준은 점차 감소하여 혼수 상태까지 진행하였다.

경부 강직이나 브루진스키징후, 커니그징후 등 뇌수막의 자극을 시사하는 신체 검사 소견은 관찰되지 않았으며, 국소적인 신경학적 결손 역시 보이지 않았다. 안저검사에서 유두부종 등 악성고혈압 및 두개내압의 증가를 시사하는 소견은 관찰되지 않았다.

우측 허벅지에 4번 요추신경의 피부 분절을 따라 다수의 작은 농포 및 미란 모양의 피부 병변이 모여 있었으며, 일부에는 딱지가 형성되고 있었다. 대상포진에 합당한 피부병변이었다.

기타 전신에 대한 신체 검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 내원 당시 말초혈액 검사에서 백혈구 5,200/mm³, 혈색소 10.1 g/dL, 혈소판 310,000/mm³였고, 생화학검사에서 BUN 59 mg/dL, creatinine 11.0 mg/dL, protein 6.4 g/dL, albumin 3.1 g/dL, AST 22 IU/L, ALT 10 IU/L, Na 130 mmol/L, K 4.3 mmol/L, total CO₂ 19.3 mmol/L, Ca 8.9 mg/dL, CRP 1.71 mg/dL를 보였다. 혈액응고 검사에서 PT 10.4초, activated PTT는 28.4초로 정상 범위였다.

갑작스런 의식 변화와 심한 고혈압이 동반되고 있어 가역적 후두부뇌병증 증후군(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 및 뇌혈관사고 등을 의심하여 확산강조영상을 포함한 자기공명영상 검사와 컴퓨터단층촬영을 시행하였으나, 이상 소견이 관찰되지 않았다. 뇌파 검사 상에서 간질 양상의 방전은 없었으며, 전체적으로 대사 뇌병증에 합당한 소견이었다.

치료 및 경과: 수 시간 전에 어지럼증에 대해 도파민 수용체 길항제 및 진정제가 투여된 상태로 우선 약제에 의한 신경정신계 부작용일 가능성을 고려하여 흡인 및 낙상 등에 주의하면서 약제 중단 후 관찰하였지만, 의식 수준은 점차 악화되는 경과를 보였다.

조절되지 않는 고혈압과 관련된 중추신경계 증상일 가능성에 대하여 perindipine을 지속 정맥투여 하면서 혈압을 조절하였다. 평소 복막 투석에는 문제가 없었기 때문에 요독성 뇌병증의 가능성은 낮을 것으로 보았고, 복막투석은 평소와 동일한 일정으로 지속하기로 하였다. 뇌 컴퓨터단층촬영 및 자기공명영상 검사에서 정상 소견을 보여 갑작스런 혈압 증가에 의한 후두부뇌병증은 아니었고, 발열이나 백혈구 증가증과 같은 감염증을 시사하는 소견이 관찰되지 않고 valaciclovir 복용 후 곧 의식 저하가 발생한 점으로 보아 수두대상포진바이러스에 의한 뇌염이나 수막염은 아니라고 생각하였다. valaciclovir의 총 복용량이 적기는 하였지만, 신부전 환자에서는 권장 투여 용량에서도 valaciclovir에 의한 신경계 부작용이 올 수 있다는 보고가 있어 valaciclovir에 의한 신경계 부작용의 가능성을 고려하여 valaciclovir을 중단하고 경과 관찰하였다. 하지만 내원 3일째에도 의식 저하는 호전 없이 지속되었다.

valaciclovir의 대사산물인 acyclovir는 복막투석으로 제거가 잘 이루어지지 않을 수 있어 혈액투석을 시행하기로 하였고, 내경정맥에 혈액투석용 도관을 삽입한 후 하루에 1회씩, 매일 혈액투석을 시행하였다. 두 번의 혈액투석을 시행한 이후 의식수준이 호전되어 호명에 눈을 뜨고 간단한 지시에 따를 수 있게 되었다. 세 번째 혈액투석을 시행한 후에는 간헐

적으로 엉뚱한 얘기를 하는 모습이 관찰되기는 하였지만, 지남력 및 의식은 완전히 회복되었으며, 병동 내에서 거동이 가능하였다. 신경정신학적 증상이 개선되면서 고혈압 및 빈맥도 호전되었으며, 지속정맥주사로 투여하던 perdepine을 중단할 수 있었다. 네 번째 혈액투석을 시행한 후로는 엉뚱한 얘기를 하는 증상도 없어지고 평소와 다른 없는 상태를 보여 혈액투석용 도관을 제거한 후 복막투석을 지속하기로 하고 퇴원하였다. 퇴원 당시 우측 허벅지의 대상포진은 대부분의 병변에서 딱지가 형성되었으며, 심한 통증이나 이차감염증 등의 합병증은 보이지 않아 외래에서 경과 관찰하기로 하였다.

고 찰

Acyclovir는 우수한 항바이러스 효과를 보이는 약제이나 경구 투여 시 생체 이용률이 낮아 다량의 약제를 자주 투여하여야만 한다. 특히 수두대상포진바이러스처럼 상대적으로 감수성이 떨어지는 바이러스에 대해 투여할 경우 하루에 5회씩 복용하여야 하며, 이는 복약 순응도 문제를 유발하게 된다.^{1,2}

하지만, acyclovir의 L-valyl ester 체인 valaciclovir는 경구 투여 시 빠르게 흡수되고, 위장관 및 간에서 acyclovir로 대사되어 항바이러스 효과를 보이게 된다. 이전 연구에 따르면 valaciclovir는 54.2%의 생체이용률을 보여 acyclovir의 3-5배에 달하였다. 실제로 valaciclovir 1,000 mg을 하루 3회 투여할 경우 acyclovir 5 mg/kg을 정맥주사로 하루 3회 투여했을 때와 비슷한 혈중 약물 농도를 보였다. 따라서 하루 2-3회 투여로 적절한 효과를 얻을 수 있게 되어 valaciclovir의 임상적 사용이 점차 증가하고 있다.¹

Acyclovir는 대부분 대사되지 않은 상태로 신장을 통해 배설된다. 배설과정에서 acyclovir는 신장독성을 유발할 수 있으며, 신기능장애가 있는 경우에는 혈중 약물 농도가 증가되어 전신부작용의 위험도가 높아지므로 투여 용량을 조정해야 한다.^{3,4} Valaciclovir 역시 acyclovir의 형태로 배설되므로 신기능 장애가 있는 경우 감량 투여가 필수적이다.

통상적으로 대상포진에 대해서 valaciclovir 1,000 mg을 하루 3회 투여하며, 제약사에서는 투석 환자를 비롯한 심한 신기능 장애자에게는 1,000 mg을 하루 1회 투여할 것을 권유하고 있다.⁵ 그러나 적은 용량을 투여한 경우에도 valaciclovir에 의한 중추신경계독성이 발생한 사례가 보고되고 있으며, 특히 복막투석을 받고 있는 환자의 적절한 valaciclovir 용량에 대해서는 아직까지도 논란이 있다.^{6,7}

복막투석 환자에서 valaciclovir 500 mg을 투여할 경우 반감기가 15시간으로 정상인의 5배에 달하며, 약물 농도 역시

높게 측정되어 복막투석을 하는 환자에서는 valaciclovir 500 mg을 48시간 마다 복용하는 것을 추천하는 보고가 있으며,⁷ Stathoulopoulou 등도 복막투석을 하는 환자에서는 valaciclovir 500 mg을 24-48시간 마다 투여할 것을 권유하고 있다.⁶

본 증례의 환자는 valaciclovir 500 mg을 단지 2회 복용한 후에 의식 저하가 발생하였는데, Izzedine 등은 본 증례와 비슷하게 valaciclovir 500 mg을 하루 1회 복용하도록 처방 받은 환자가 총 1,500 mg을 복용하고 나서 중추신경계 부작용이 발생한 사례를 보고한 바 있다.⁷

Acyclovir에 의한 중추신경계 독성은 주로 약물 복용 72시간 이내에 발생하며, 약제 투여를 중단할 경우소변으로 약제가 배설되면서 2-7일 경과한 후에 자발적으로 호전되는 것으로 알려져 있다.³ 하지만 본 증례에서와 같이 말기 콩팥병을 가지고 있는 환자에서는 소변으로의 약제 배설을 기대하기 어려우므로 투석을 통해 체내의 약제를 제거해 줄 필요가 있다.

Stathoulopoulou 등에 따르면 복막투석환자에서 24시간 동안 복막투석액을 통한 acyclovir의 배설은 투여량의 6.51%에 불과하나, 혈액투석을 6시간 시행할 경우 acyclovir 투여량의 33-60%가 혈액투석을 통해 제거됨을 보고한 바 있다.⁶ 따라서 복막투석을 시행하는 환자에서 valaciclovir나 acyclovir에 의한 중추신경계 부작용이 발생한 경우에 복막투석으로는 호전이 더딜 수 있겠으며, 혈액투석이 환자의 의식을 회복시키는데 도움을 줄 수 있겠다. 본 증례에서도 혈액투석을 시작한 이후 의식이 빠르게 회복되었다.

Valaciclovir에 의한 중추신경계 합병증은 다양한 임상상을 보이게 되는데, 혼란, 지남력상실, 환각 등의 고위뇌기능장애가 가장 흔하며, 그 외에 안절부절증, 의식저하, 불수의운동, 운동실조증 등도 드물지 않게 관찰되는 것으로 알려져 있다.⁸

대상포진으로 valaciclovir를 복용 중인 환자에서 신경정신계 증상이 새로 발생한 경우약제에 의한 부작용 외에 이와 비슷한 증상을 보일 수 있는 다른 기질적 질환을 감별해야 한다. 특히 대상포진 환자의 0.5-1%에서 뇌염이나 수막염, 뇌혈관질환이 동반되는 것으로 알려져 있다.^{9,10}

그러나 valaciclovir의 부작용을 수두대상포진 바이러스에 의한 중추신경계 합병증으로 오인할 경우 항바이러스제를 지속적으로 혹은 증량하여 투여함으로써 임상적 악화를 초래할 수 있으므로 감별에 유의하여야 한다. Valaciclovir 부작용의 경우 복약 72시간 이내에 증상이 발생하나 수두대상포진 바이러스와 관련된 중추신경계합병증의 경우 피부증상이 발생하고 평균 1주일 정도 후에 신경계 증상이 발생하는 것으로 알려져 있어 감별에 도움이 되겠으며, 뇌척수액검사 및 뇌자기공

명영상 등의 영상 진단법을 시행하는 것도 도움이 된다.¹¹

본 증례의 경우 바이러스에 의한 중추신경계 감염의 증후가 없었고, 자기공명영상검사 및 뇌파 검사에서 뇌염이나 수막염의 증거를 찾을 수 없었으며, valaciclovir를 투여한 후에 곧 의식 저하가 나타났기 때문에 valaciclovir의 부작용을 가장 먼저 의심할 수 있었다. 뇌척수액 검사도 고려하고 있었으나, 보호자가 요추 천자를 거부하여 시행하지 못했다.

혈중 acyclovir 농도는 중추신경계 부작용과 상관관계가 있으나, acyclovir 농도가 정점에 오르고 24-48시간이 경과한 후에 심한 의식장애가 발생하는 것으로 되어 있어 심한 증상을 보이는 시기에는 오히려 혈중 농도가 낮게 측정될 수 있다. Hellden 등은 acyclovir의 주요 대사물질인 9-carboxymethoxymethylguanine (CMMG)의 농도를 측정하는 것이 중추신경계 부작용의 발생을 예측하고 진단하는데 도움을 준다고 보고하였다.⁸ 따라서 9-CMMG의 측정은 valaciclovir에 의한 중추신경계 부작용을 진단하고, 수두대상포진 바이러스와 관련된 중추신경계 합병증을 감별하는데, 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

노인 인구가 증가하면서 대상포진이 증가하고 있다. Valaciclovir의 경우 뛰어난 약물 동력학적 특성을 가지고 있어 점차 사용이 늘어가고 있다. 하지만 이번 증례에서 보듯이 신장 기능이 감소된 환자에서는 적은 용량에서도 중추신경계 합병증의 발생이 가능하므로 처방을 결정하기 전에 신장기능의 감소 여부에 대해 주의를 기울이는 것이 필요하겠으며, 고령 및 당뇨, 탈수 등 콩팥기능 부전의 위험 인자를 가지고 있는 환자에서는 신장 기능을 확인하고 투여 용량을 적절히 조정하는 것이 필요할 것으로 생각한다. 특히 복막투석을 받는 환자에서는 제조사에서 추천하는 작은 용량에서도 중추신경계 합병증이 발생할 수 있어 valaciclovir 500 mg을 48시간 마다 투여하는 것을 고려해야 하겠고,^{6,7} 중추신경계 합병증이 발생한 경우에 복막투석으로는 약물 제거가 어려울 수 있으므로 혈액투석을 시행하는 것이 효과적인 치료법이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Soul-Lawton J, Seaber E, On N, Wootton R, Rolan P, Posner J. Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2759-64.
2. Mac Dougall C, Guglielmo BJ. Pharmacokinetics of valaciclovir. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:899-901.
3. Haefeli WE, Schoenenberger RA, Weiss P, Ritz RF. Acyclovir-induced neurotoxicity: concentration-side effect relationship in acyclovir overdose. *Am J Med* 1993;94:212-5.
4. Laskin OL, Longstreth JA, Whelton A, Krasny HC, Keeney RE, Rocco L, et al. Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. *Am J Med* 1982;73:197-201.
5. Prescribing information for VALTREX [Internet]. Seoul: GlaxoSmithKlein; [updated 2011 Jul 7; cited 2012 Aug 01]. Available from: [http://www.gsk-korea.co.kr/upload/product/valtrex\[3\].pdf](http://www.gsk-korea.co.kr/upload/product/valtrex[3].pdf)
6. Stathouloupoulou F, Dhillon S, Thodis H, Stathakis C, Vargemzis V. Evaluation of valaciclovir dosage reduction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephron* 2002;91:164-6.
7. Izzedine H, Mercadal L, Aymard G, Launay-Vacher V, Martinez V, Issad B, et al. Neurotoxicity of valacyclovir in peritoneal dialysis: a pharmacokinetic study. *Am J Nephrol* 2001;21:162-4.
8. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson JO, et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1135-41.
9. Sigaloff KC, de Fijter CW. Herpes zoster-associated encephalitis in a patient undergoing CAPD: case report and literature review. *Perit Dial Int* 2007;27:391-4.
10. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007;6:1015-28.
11. Asahi T, Tsutsui M, Wakasugi M, Tange D, Takahashi C, Tokui K, et al. Valacyclovir neurotoxicity: clinical experience and review of the literature. *Eur J Neurol* 2009;16:457-60.