

정신분열병에서 동시에 발생한 약물 유인성 신성 요붕증 및 고프로락틴혈증 1예

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 홍익병원 내과¹

유호열 · 이미영 · 이 연 · 고장현 · 김미진¹ · 신영구 · 정춘희

A Case of Drug Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus and Hyperprolactinemia in Schizophrenia Simultaneously

Ho Yoel Ryu, Mi Young Lee, Yeon Lee, Jang Hyun Koh,
Mi-Jin Kim¹, Young Goo Shin, Choon Hee Chung

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wounju, Korea

Department of Internal Medicine¹, Hongik Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

In schizophrenia, when treatment using antipsychotics fails, lithium, which is known as an antimanic drug, can also be administered. It is reported that 12~20% of patients taking lithium develop nephrogenic diabetes insipidus. Hyperprolactinemia is induced by typical antipsychotics, as they block the dopamine-2 receptors of lactotrophs in the pituitary gland. Therefore, atypical antipsychotics for decreasing the side effect, such as hyperprolactinemia, can be used. However, hyperprolactinemia can be induced by risperidone, one of the atypical antipsychotics.

Here, a case of drug induced nephrogenic diabetes insipidus and simultaneous hyperprolactinemia, which occurred in a patient with schizophrenia, is reported (J Kor Soc Endocrinol 20:407~412, 2005).

Key Words: Nephrogenic Diabetes Insipidus, Hyperprolactinemia, Lithium, Risperidone

서 론

정신분열병 환자에서 항정신병 약물을 적정기간 사용하여도 치료적 반응을 보이지 않는 경우, 일반적으로 사용하는 약물의 용량을 증량시키거나 다른 계열의 항정신병 약물을 추가해 볼 수 있다. 이 때 병용 치료제로 제안되고 있는 대표적 약물이 lithium, carbamazepine, valproate, benzodiazepine, propranolol 등이 있는데, 이 중 lithium을 사용한 환자의 12~20%에서 신성 요붕증(nephrogenic diabetes insipidus)이 발생했다는 보고가 있다[1,2,3]. 한편 전형적 항정신병 약물에 의해 발생하는 신경내분비 계통의 부작용

에는 불규칙한 월경, 무월경, 유루증, 유방비대 등이 있는데, 이와 같은 부작용들은 전형적 항정신병 약물에 의한 고프로락틴 혈증에 기인한다[4,5]. 이에 비해 비전형 항정신병 약물에 의해 발생하는 신경내분비 계통의 부작용에 대한 보고는 많지 않으나 De Coster 등[6]은 risperidone이 비전형 항정신병 약임에도 불구하고 혈청 프로락틴을 올린다는 보고를 하였다.

Lithium과 risperidone은 뚜렷한 치료효과가 없는 정신분열병 환자에서 새로운 대안으로 제시되고 있는 약물이지만 각각 신성 요붕증 및 고프로락틴 혈증을 일으킨다고 알려진 약물이다. 그러나 이 약물들을 동시에 사용하여 신성 요붕증과 고프로락틴 혈증이 동시에 발생한 증례는 현재까지 발표된 바 없기에 본 저자들은 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

접수일자: 2005년 1월 28일

통과일자: 2005년 6월 21일

책임저자: 정춘희, 연세대학교 원주의과대학 내과학교실

증 례

환 자: 양 ○ 석, 남자 24세

주 소: 다음, 다뇨

현병력: 본 24세 남자 환자는 과거력상 15세 때 정신분열병을 진단 받았으며 본원 정신과 외래 추적 관찰 중 환자가 임의로 병원을 방문하지 않아 치료 실패하였으며 21세 때 다시 환시와 환청이 발생하여 연고지 정신병원에서 치료 중 2년전부터 매일 10 liter 정도의 물을 마시면서 자주 소변을 보는 증상이 지속되어 본원 내분비 대사 내과로 외래 통해 입원하게 되었다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.

약물력: Lithium 1200 mg, Lorazepam 1 mg, Valproate 900 mg, Risperidone 8 mg, Valium 5 mg, Benzotropine 1 mg을 2년 5개월 동안 복용중임.

신체 검사: 입원당시 혈압은 140/80 mmHg였고, 맥박은 분당 75회, 호흡수는 분당 22회, 체온은 36.5℃이었다. 키는 174 cm 이었고 체중은 81 kg으로 최근 4 kg의 체중 증가 소견을 보였으며 비만도는 121.6%이고 체질량 지수는 26.75로 비만이었다. 허리둘레는 87 cm, 엉덩이둘레는 104 cm이었고, 허리엉덩이둘레비는 0.836으로 복부비만은 아니었다. 그리고 이차 성징의 진행에 장애는 없었으며 의식은 명료하였고, 흉부, 복부 및 사지에서 이상 소견은 없었다.

검사소견: 입원 당시 말초 혈액 검사 소견은 백혈구 5,200/mm³, 혈색소 14.0 g/dL, 혈소판 391,000/mm³이었

고, Na 144 mmol/L, K 4.7 mmol/L, BUN 3 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dl이었고, 공복시 혈당은 93 mg/dL이었으며, 요검사항 specific gravity 1.010, pH 5.5, 요단백 음성, 요당 음성, 요 케톤 음성이었고 혈청 삼투압은 281 mmol/kg, 요 삼투압은 161 mmol/kg이었다. 혈중 총콜레스테롤 수치는 188 mg/dL, 혈중 중성지방 수치는 244 mg/dL, 혈중 HDL 콜레스테롤 수치는 49 mg/dL였고, 혈중 LDL 콜레스테롤 수치는 90 mg/dL로 계산되었다.

진단 및 치료: 환자는 내분비 내과 입원 당시 수분 섭취량과 배설량을 측정하였는데 수분 섭취량은 12,780 ml/일이고 배설량은 11,050 ml/일로 심한 다음, 다뇨를 보이고 있었으며 혈장 항이노 호르몬의 농도는 3.1 pg/mL (정상: 1~4 pg/mL)로 정상이었고 내원 3일째 수분제한 및 항이노 호르몬 자극 검사를 시행하였는데 수분제한 시에 혈청 삼투압이 요 삼투압보다 크고 항이노 호르몬을 투여한 후 요 삼투압이 14% 증가하여 (Table 1) 부분 중추성 요붕증 (partial central diabetes Insipidus)이 의심되는 상태로 입원 4일 후부터 DDAVP를 투여하면서 원인을 찾기 시작하였는데 공복 혈당 정상으로 당뇨병은 배제되었고, 자기공명영상 안장조영상 특이 소견이 없어 뇌의 기질적 병변도 배제되었다 (Fig. 1). DDAVP 사용 3일 쯤까지 수분 섭취량 (4850 ml/일)과 배설량 (4000 ml/일)은 감소 추세였는데 DDAVP 4일 쯤부터는 다시 수분 섭취량과 배설량이 다시 증가하기 시작하면서 DDAVP에 대한 반응이 떨어지는 것으로 생각되어 중추성 요붕증과 신성요붕증이 함께 있을 가능성이 높아졌고

Table 1. Water Deprivation Test and ADH Challenge Test

시간	BP(mmHg)	Weight(kg)	U/O(ml)	Urine SG	U,Osm (mOsm/kg)	S,Osm (mOsm/kg)
7 AM	110/80	78.65	400	1.005	194	291
8	110/70	78.40	370	1.005	193	294
9	120/80	78	250	1.005	200	297
10	120/80	77.75	290	1.005	205	300
11	120/70	77.60	250	1.005	216	298
12 MD	140/90	77.50	250	1.005	221	297
1 PM	140/90	77.20	350	1.005	222	298
2	150/100	77.15	150	1.007	257	299
3	150/100	76.9	180	1.009	247	300
4	130/80	76.85	90	1.007	308	290
5	120/80	76.65	150	1.008	257	285
Pitressin 5 unit subcutaneous injection						
6	130/80	76.55	55	1.008	293	292

BP: Blood pressure

U/O: Urine output

Urine SG: Urine specific gravity

U,Osm: Urine osmolarity

S,Osm: Urine osmolarity

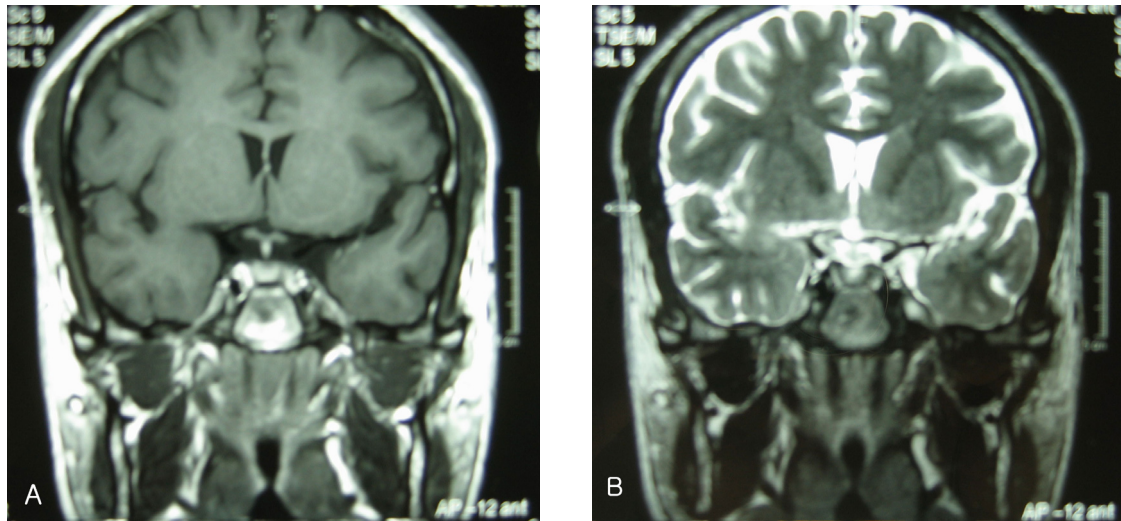


Fig. 1. Sellar MRI Contrst. No gross abnormality.

A. T1 Image coronal view. B. T2 Image coronal view

Table 2. Pituitary Challenge Test

	8:00 am	8:30	9:00	9:30	10:00
Glucose (mg/dL)	74	25	85	170	66
	normal range: <50mg/dL or <50% of basal				
GH (ng/mL)	<0.04	<0.04	<0.04	0.39	0.77
	normal range:<5ng/mL / 60,90,120분에 peak, 5ng or increase 5ng/mL over basal				
ACTH (pg/mL)	18.25	15.75	9.45	8.60	5.93
	normal range:<50pg/mL / 30,60,90,120분에 peak, 3-5배				
Cortisol (ug/dL)	20.44	24.65	17.88	27.04	15.11
	normal range:<5-25ug/dL / peak> 18920)ug/dL				
FSH (mIU/mL)	0.60	1.24	1.38	1.18	1.07
	normal range:2.1-9mIU/mL, 15-30분에 peak				
LH (mIU/mL)	3.68	20.51	18.51	13.28	11.85
	normal range:2.4-16.7mIU / 30-60분, 120분에 peak 2-3배				
TSH (uIU/mL)	2.88	11.86	6.52	4.30	2.62
	normal range:0.34-5.5uIU/mL / 15,30분에 peak, 120분에 normal				
Prolactin (ng/mL)	47.82	66.13	51.53	39.01	39.99
	normal range:3.1-20ng/mL / 15,30분에 peak, 남자는 3-5배, 여자는 5-8배				

lithium의 혈장 농도가 0.4 mM/L로 독성 농도(1.5 mM/L) 보다는 낮지만 장기간의 lithium 복용에 의해 신성 요붕증이 병합된 것으로 생각되어 lithium을 끊고 입원 6일째부터 indomethacin 50 mg과 thiazide 25 mg을 경구로 추가하였다. 그 후 환자의 다음, 다뇨 증상은 입원 10일 후 섭취량과 배설량이 각각 4,260 mL, 3,550 mL로 감소하여 만족할 만한 호전 소견을 보였다. DDAVP는 입원 8일까지 사용 후 끊었고 신성요붕증 치료 위해 indomethacin 50 mg과 thiazide 25 mg은 경구로 사용 중이다. lithium을 중단한 지 5개월 후에 혈청 삼투압은 284 mmol/Kg, 요 삼투압은 154

mmol/kg였고 8개월 후에는 혈청 삼투압이 293 mmol/kg, 요 삼투압이 454 mmol/kg, 16개월 후에는 혈청 삼투압은 297 mmol/kg (참고치: 275~295 mmol/kg, 요 삼투압은 852 mmol/kg (참고치: 50~1200 mmol/kg)으로 정상치까지 회복되었다.

한편 신성요붕증의 원인을 찾던 중 기저 호르몬 검사상 IGF-1 459 ng/mL (100~366 ng/mL)로 증가되어 있고, testosterone은 2.99 ng/mL (2.8~11.0 ng/mL)로 정상 범위였으나 성장호르몬의 기저치가 < 0.04 ng/mL로 감소되어 있고, prolactin의 기저치는 47.82 ng/mL (3.1~20 ng/mL)로 증가

소견을 보여 뇌하수체 기능 저하증 동반이 의심되어 입원 7 일째 복합 뇌하수체 자극 검사를 시행하였는데, 성장 호르몬은 기저치가 저하되어 있었고, 인슐린에 의한 반응도 감소되어 있었다. 난포 자극 호르몬은 기저치가 0.60 mIU/ml (정상: 2.1~9 mIU/mL)로 감소되어 있었고 성선자극 호르몬에 의한 반응도 감소되어 있었으며 부신피질자극호르몬 (ACTH)의 기저치는 15.75 pg/mL으로 정상 (10~60 pg/mL) 하한에 있었으나 인슐린 자극에 대한 반응은 감소되어 있었다. 갑상선자극호르몬은 정상 반응을 보이고 있었으며, 갑상선 호르몬의 기저치도 정상 범위였다. Prolactin은 기저치 뿐 아니라 자극에 의해서도 계속적인 증가를 보였다 (Table 2). 이 것은 risperidone에 의한 부작용으로 사료되며 환자가 호소하는 증상이 없고 신체검사상 특이 소견 없어 일단 risperidone을 8 mg에서 4 mg으로 감량하였고 risperidone 감량 후에 prolactin은 2개월째에 35.94 ng/mL, 6개월째에는 29.82 ng/mL, 10개월째에는 35.68 ng/mL, 18개월째에는 18.16 ng/mL로 감소하였다. 그리고 성장호르몬은 risperidone 감량 후 6개월 후에 0.41 ng/mL로 정상 범위였다. 계속적인 외래 추적 검사상 혈중 prolactin 수치가 증가하고 증상이 나타나면 risperidone을 끊고 clozapine으로 약물을 바꿀 예정이다.

고 찰

Lithium은 투여량의 95%가 신장을 통해 소변으로 배설되며, 여과된 lithium의 약 80%는 신장의 근위세뇨관에서 재흡수 되는데 이때 나트륨 이온과 균형을 유지해야 하므로 체내 식염량이 부족하면 훨씬 많은 양의 lithium이 재흡수 된다[7]. 이 과정에서 lithium이 심한 이뇨를 일으키는데 이런 이유로 lithium은 조증 치료제 이외에도 이뇨제로서의 역할도 지닌다[8]. 그래서 lithium 사용 환자의 약 70%에서 다뇨증 및 다갈증이 나타나고 12~20%에서는 lithium 투여로 신성 요붕증 (nephrogenic diabetes insipidus)이 발생한다[2,3]. Lithium은 후천적으로 신성 요붕증을 초래하는 가장 흔한 원인이며, 이로 인하여 발생한 요붕증은 가역적이어서 거의 대부분 회복되지만 만성적으로 신장기능 장애를 초래하여 신장 생검상 만성적 세뇨관질성 병변 (chronic tubulointerstitial change)이 발견되기도 한다[9]. Lithium의 이뇨기전은 주로 집합관에서의 항이뇨 호르몬인 arginine vasopressin (AVP) 작용을 억제하기 때문인 것으로 밝혀져 있으며, 특히 AVP 작용의 첫 단계에서 G단백에 길항작용을 하여, adenylate cyclase의 활성화를 억제하고 cyclic adenosinemonophosphate (cAMP)의 생성을 차단하여 AVP에 의해 매개되는 물의 이동을 방해한다[10]. 그러나 이 외에도 lithium을 사용한 몇몇 환자에서 외인성 항이뇨 호르몬 투여로 떨어진 요의 삼투압이 다시 상승하는 것으로 보아 lith-

ium으로 인한 중추성 요붕증의 가능성도 제시되고 있다[9].

본 증례에서는 초기에 DDAVP를 사용하여 효과를 보았으나, 후반기에 DDAVP의 반응이 떨어져, 신성 요붕증에 준하여 치료를 변경하였다. Lithium으로 초래된 신성 요붕증 환자의 요에서 prostaglandin E₂ (PGE₂)가 다량 검출되는 것으로 보아 아직 명확하게 밝혀지지는 않았으나 PGE₂가 신장에서 정상적인 cAMP의 생성을 억제하는 역할을 하여 AVP에 의한 수분의 재흡수를 방해한다고 한다[10]. 그러므로 indomethacin 사용은 cyclo-oxygenase를 억제하므로 신장에서 PGE의 영향을 줄여 다뇨를 치료하게 된다. Guirguis 등[20]은 lithium 치료 후 발생한 신성 요붕증 57개월 동안 지속된 예를 보고하였는데 본 증례에서는 lithium 중단 후 외래 추적 8개월 후부터 요 삼투압이 정상적으로 농축되는 것을 관찰할 수 있었다.

전형적 항정신병 약물에 의해 발생하는 신경내분비 계통의 부작용에는 불규칙한 월경, 무월경, 유루증, 유방비대 등이 있다[4]. 그 중 무월경은 약물 복용을 하는 정신과 환자의 18~95%에서 나타나며 약물 복용의 순응도에 영향을 미칠 수 있는 중요한 부작용의 하나이다[4]. 이와 같은 부작용들은 전형적 항정신병 약물이 뇌하수체 lactotrophs의 D₂ 수용체를 차단함으로써 생기는 고프로락틴혈증에 기인하며 약물의 용량이 많을수록 그리고 여성에 있어서 더 민감한 반응을 보이는 것으로 알려져 있다[5,11,12]. 이에 비해 비전형 항정신병 약물에 의해 발생하는 신경 내분비 계통의 부작용에 대한 보고는 그리 많지 않은데 Gelder 등[13]의 연구에서는 risperidone을 복용한 725명의 환자 중 (남자 410명, 여자 315명) 무월경은 2.9%, 유루증과 질염은 1~2%로 비교적 낮은 발생율을 보고하고 있다.

그러나 risperidone은 D₂ 수용체뿐만 아니라 5HT₂ 수용체에 대하여 길항작용이 있는 비전형 항정신병약임에도 불구하고 혈청 프로락틴을 올린다는 보고가 있다[6]. 또한 risperidone으로 치료했던 5명의 여자 환자에서 무월경증과 혈청 프로락틴의 증가가 관찰되었고 전형적 항정신병약으로 바꾼 후 프로락틴치가 감소되고 무월경증이 개선되었다는 보고도 있었다[14]. 비전형적 항정신병약물인 risperidone은 전형적 항정신병 약물과 같이 우수한 항정신병 효과를 나타내면서도 추체외로 증상이나 무월경증, 지연성 운동 부전증을 적게 유발하는 것으로 알려져 있다[15]. 그러나 비전형적 항정신병약물도 체중 증가의 부작용을 나타낼 수 있는데, aripiprazole, risperidone, quetiapine, olanzapine (clozapine) 순으로 체중증가를 많이 일으킨다[19]. 그리고 risperidone을 복용한 남성 환자에서 전형적 항정신병의 부작용처럼 고프로락틴혈증에 의한 유즙분비 증례 보고가 있으며, 이에 대해 Fade 등[16,17]은 risperidone이 dopamine D₂ 수용체뿐만 아니라 세로토닌 수용체에도 강력하게 결합하여 5HT₂ 수용체가 Corticostriatal pathway에 작용하는 도파

민 D2 수용체를 조절하는 것으로 설명하였다. 또한 추체의 로 증상이 적는데 비하여 강력한 prolactin 분비능이 있다는 것은 risperidone이 tubuloinfundibular pathway에 선택적으로 또는 강력하게 작용한다는 것을 예상할 수 있다[18].

본 증례에서는 4 kg의 체중증가가 있었는데, risperidone의 부작용으로 사료되며[19], 자기공명영상 안장 조영 상 특이 소견은 없었고(Fig. 1) metoclopramide, domperidone 등의 고프로락틴 혈증을 일으킬 수 있는 약물 복용력이 없고, 심한 스트레스등과 같은 고프로락틴 혈증을 일으킬 수 있는 상황이 아니며, risperidone을 장기 복용한 약물력을 고려할 때 risperidone에 의해 고프로락틴 혈증이 발생하였고, risperidone의 dopamine 길항 작용에 의해 성장호르몬이 감소한 것으로 사료되어졌고, Insulin 자극에 의한 부신피질자극호르몬(ACTH)의 반응 감소와 성선자극 호르몬에 의한 난포자극호르몬의 반응 감소는 이런 현상을 일으킬 수 있는 특별한 다른 원인이 없는 상태이므로 risperidone에 의한 뇌하수체 기능저하증이 발생한 것으로 사료되었다.

요 약

본 증례에서 전형적 항정신병에 잘 반응하지 않는 정신분열병의 치료를 위해 비전형적 항정신병 약물인 risperidone과 병용 치료제인 lithium을 동시에 사용하였고, lithium에 의하여 신성요붕증이 발생한 상태에서 risperidone에 의한 고프로락틴 혈증이 동시에 발생한 예는 지금까지 알려진 적이 없기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. 강홍조, 고경봉, 김경희, 김도훈, 김병후, 김임, 김중주, 김준기, 김찬형, 남궁기, 노재성, 민성길, 박기창, 박종한, 박청산, 서신영, 신의진, 신정호, 안정숙, 양창순, 오병훈, 이만홍, 이성훈, 이영문, 이재승, 이종범, 이종섭, 이흥식, 이희상, 전우택, 정문용, 정성덕, 정영기, 조현상. 최신정신의학. 제4개정판. pp251-252. 서울, 일조각, 1999
2. Martin A: Clinical management of lithium-induced polyuria. *Hosp Community Psychiatry. Psychiatry* 44: 427-428, 1993
3. Wells BG: Amiloride in lithium-induced polyuria. *Ann Pharmacother* 28:888-889, 1994
4. Molitsh M, Reichlin S: The amenorrhea, galactorrhea and hyperprolactinemia syndrome. *Adv Intern Med* 26:37-65, 1980
5. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN: Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm* 11:851-856, 1992
6. De Coster R: Effect of single oral dose administration of risperidone on plasma prolactin, growth hormone, and cortisol levels in healthy male volunteers, Beerse, Belgium, Janssen Research Foundation: clinical research report R6476617, 1988
7. Alan J, Ellen L, Stephen C: The prationer's guide to psychoactive drug. 3rd ed. pp.96-99. New York, Plenum Medical Company, 1991
8. Williams WO, Gyory AZ: Aspects of the use of lithium for the non-psychiatrist. *Aust N Z J Med* 6:233-242, 1976
9. Boton R, Gaviria M, Batlle DC: Prevalance, pathogenesis and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 10: 329-345, 1987
10. Passavanti G, Buongiorno E, De Fino G, Rutigliano G, Giannattasio M, Coratelli P: Lithium induced polyuria and polydipsia. *Adv Exp Med Biol* 252:215-231, 1989
11. Zito JM, sofair JB, Jaeger J: Self-reported neuroendocrine effects of antipsychotics in women: apilot study. *DICP* 24:176-80, 1990
12. Kuruvilla A, Peedicayil J, Srikrishna G, Kuruvilla K, Kanagasabapathy A: A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp pharmacil Physiol* 19:603-606, 1992
13. Gelder Y, De Coster R, Woestenbrorghs C: First clinical experience with R64766, a new antipsychotic. Beerse Belgium: Janssen Research Foundation: Clinical Research Report R64766/1, 1987
14. Dickson RA, Dalby JT, williams R, Edward AL: Risperidone-induced prolactin elevations in premenopausal women with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152: 1102-1103, 1995
15. Casey DE: Clozapine: neuroleptic induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 99(Suppl): S47-53, 1989
16. Philip S, Teresa T: Rapid relaease of antipsychotic drugs from dopamine D₂ receptors: An explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry* 156:876-884, 1999
17. Farde L, Nyberg S, Oxentierna G, Nakashima Y, Halldin C, Ericsson B: Position emission tomography studues on D2 and 5HT2 receptor binding in risperi-

- done treated schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacology 15(Supp1):19-23, 1995*
18. Schiwach RS, Carmody TJ: *Prolactogenic effects of risperidone in male patients. Acta Psychiatry Scand 98:81-83, 1998*
19. Baptista T, Zarate J, Joobor R, Colasante C, Beaulieu S, Paez X, Hernandez L: *Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. Curr Drug Targets 5:279-99, 2004*
20. Guirguis AF, Taylor HC: *Nephrogenic diabetes insipidus persisting 57 months after cessation of lithium carbonate therapy: report of a case and review of the literature. Endocr Pract 6:324-328, 2000*