

## Paroxetine 투여 후 저나트륨혈증이 발생한 환자 1예 — 증례 보고 —

충남대학교 의학전문대학원 재활의학교실

손민균 · 황선률 · 송현탁 · 임준호

### A Case of Hyponatremia Associated with Paroxetine —A case report—

Min-Kyun Sohn, M.D., Seon-Lyul Hwang, M.D., Hyun-Tak Song, M.D. and Jun-Ho Lim, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, School of Medicine, Chungnam National University

Paroxetine is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) widely used for depression in brain damaged patients as it is known for its few affects on cognition or psychomotor function. Major side effects observed for paroxetine are vertigo, headache and tremor. It is reported that hyponatremia is also rarely observed. In 69 year-old male with left hemiplegia due to cerebral infarction had started taking 20 mg/day of paroxetine for depression. Next day the patient showed severe generalized weakness and decreased consciousness. Laboratory tests showed that serum sodium level was decreased to 102 mEq/L. Paroxetine administration was stopped and 3% sodium and oral furosemide were administered under the diagnosis of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). We report a case of patient with severe hyponatremia due to SIADH within 2 days after use of paroxetine. This case emphasizes the need to monitor serum sodium level routinely at the initial treatment to prevent hyponatremia. (*Brain & NeuroRehabilitation* 2012; 5: 43-46)

**Key Words:** hyponatremia, paroxetine, SIADH

## 서 론

뇌졸중 후 우울증은 급성기 뇌졸중 환자의 19~44%에 서 발생한다.<sup>1</sup> 또한 치료하지 않고 지속될 경우 재활 및 기능 회복뿐만 아니라 삶의 질까지 나쁜 영향을 미치게 되는 주요한 합병증으로 초기에 적극적인 치료가 요구된다.<sup>2</sup>

뇌졸중 후 우울증의 치료는 약물요법, 운동요법, 정신사회요법, 환경요법 등이 있다.<sup>3</sup> 그 중 약물요법으로는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)나 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)가 모두 효과적이나 TCA는 부작용에 의해 중단해야 하는 경우가 많아 SSRI를 사용하는 것이 권장되고 있다.<sup>4</sup>

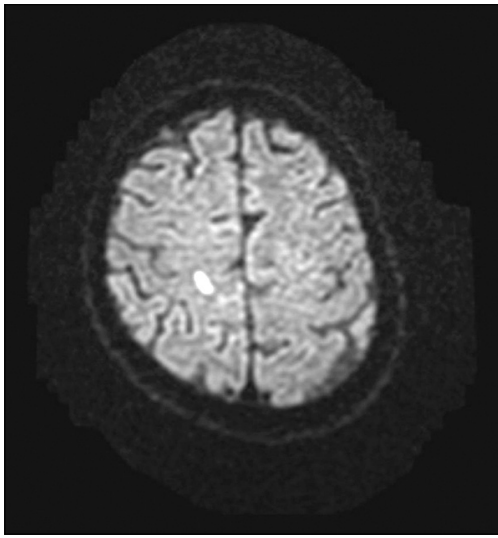
Paroxetine (Seroxat<sup>®</sup>, Paxil<sup>®</sup>)은 우울증, 공황장애, 불안

장애 등에 널리 사용되는 SSRI로, 부작용과 독성이 비교적 적고 만성적인 통증에도 효과가 있어 뇌손상 환자의 우울 증상에 선호되는 약제 중 하나이다.<sup>5</sup> SSRI의 부작용으로는 현기증, 두통, 진전, 졸림, 초조, 위장관계 증상이 주로 관찰되며, 저나트륨혈증 및 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)의 발생이 드물게 보고되고 있다.<sup>6</sup> SSRI 투여 후 발생한 저나트륨혈증에 대해 보고한 여러 연구<sup>6,7</sup>에 의하면 저나트륨혈증은 paroxetine 투여 후 평균 7일에서 13.5일 정도에 발생한다고 하였으나 본 증례의 경우 paroxetine 투여 다음 날에 SIADH에 의한 심한 저나트륨 혈증이 발생하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

본 증례의 환자는 69세 남자로 과거력상 2009년 10월 관상동맥질환으로 진단 후 스텐트 삽입술을 시행 받았다. 2009년 12월 24일 좌측 하지 위약감이 발생하여 시행한 뇌자기공명영상촬영 결과 우측 중심앞이랑의 경색으로 진단되어 신경과 입원치료를 시행하였다(Fig. 1). 2010년 1월 7일 포괄적인 재활치료를 위해 재활의학과로 전과되

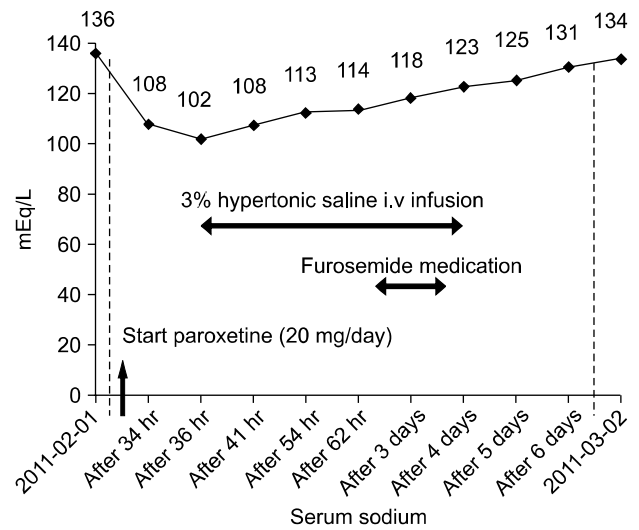
접수일: 2011년 7월 15일, 1차 심사일: 2011년 8월 17일,  
2차 심사일: 2011년 10월 5일, 3차 심사일: 2011년 10월 21일,  
게재승인일: 2011년 10월 24일  
교신저자: 임준호, 대전시 중구 문화로 282 (대사동 640번지)  
☎301-721, 충남대학교병원 재활의학과  
Tel: 042-280-7811, Fax: 042-256-6056  
E-mail: ljh2434@cnuh.co.kr



**Fig. 1.** Axial DWI image shows focal cerebral infarction in right precentral gyrus.

었다. 전과 당시 의식 상태는 명료하였다. 간이정신상태검사(mini-mental status examination, MMSE) 점수는 29점이었다. 체중 38.5 kg, 신장 152 cm로 체질량지수가 16.4로 낮은 상태였으며, 도수근력평가에서 좌측 상지 근력은 good, 좌측 하지 근력은 fair이었다.

포괄적 재활치료를 감시하에 독립적인 보행이 가능한 상태이었으나, 2010년 2월 초부터 계속 잠을 자려하고 운동에 대한 의욕이 저하되었으며 불안해 하고 식욕도 이전보다 떨어졌으며 거의 매일 피로해 하는 등의 우울증 증상을 보였다. 2011년 2월 5일 추적검사로 시행한 뇌자기공명영상촬영에서 특별한 변화 소견은 보이지 않았으며, 혈액검사에서도 이상소견은 보이지 않았다. 그 후로도 우울한 증상이 지속되어 2010년 2월 12일 paroxetine 20 mg을 처방하였다. 다음 날인 2월 13일부터 혼자 일어나지 못하고 심한 전신 위약감과 의식 저하를 보였다. 당시 생체징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 115회/분, 호흡수 15회/분, 체온 36.5°C이었다. 신체검사에서는 급성 병색을 보였고, 혀는 경한 정도의 탈수 소견이 있었으나 피부감촉은 정상이었다. 흉부 청진상 호흡음은 정상이었고 심잡음은 없었으며, 간, 비장, 신장 및 기타 복부에 촉진되는 종괴 및 복수도 없었다. 두부에 이상소견은 없었으며 경정맥 확장 소견은 관찰되지 않았다. 신경학적 검사에서 경도의 기면 상태로 한 단계의 지시 수행만 가능할 정도였으며, 시간, 장소, 사람 모두 모를 정도로 지남력이 감소되었다. 당시 시행한 혈액검사에서 혈청 나트륨 108 mEq/L로 paroxetine 투여 전(2010년 2월 1일) 마지막으로 시행하였던 혈청 나트륨 수치인 136 mEq/L보다 현저히 감소하였다. 소변 삼



**Fig. 2.** Changes of serum sodium level after paroxetine medication.

투압은 650 mOsm/kg, 혈청 삼투압은 230 mOsm/kg이었으며, 소변 나트륨은 99 mEq/L이었다. 소변양이 줄었고 진한 색을 띠며 농축뇨 소견을 보였으며, 전신 부종 등의 소견은 관찰되지 않아 저나트륨혈증의 원인은 SIADH로 진단되었다. SIADH의 원인으로는 전일부터 투여하기 시작한 paroxetine이 의심되어 투여를 중단하였으며 수분투여를 제한하였다. 2시간 후에 시행한 혈액검사에서 혈청 나트륨이 102 mEq/L로 더 감소하여 3% 고장성 식염수를 정맥 주사하였다. 이후 2~3시간마다 혈액검사를 추적하면서 수액 속도를 조절하였으며, 초기 7시간 경과 후에도 혈청 나트륨이 108 mEq/L로 지속적으로 낮아 furosemide 80 mg을 경구 투여하였다. 치료 20시간 경과 후 혈청 나트륨 114 mEq/L로 상승하였으며, 사람을 알아볼 정도로 의식은 회복되었다. 치료 2일 후 furosemide를 중단하였으며, 치료 후 5일에 혈청 나트륨이 131 mEq/L이었고 재활 치료를 다시 시행할 수 있었다(Fig. 2). 퇴원시 환자의 상태는 도수근력평가상 좌측 상지 근력은 good, 좌측 하지 근력은 good이었으며, 보행기를 가지고 감시하에 보행이 가능하였다. 저나트륨혈증의 발생 이후 인지기능의 감소 상태는 지속되었으며, 재활치료를 시행하였지만 크게 호전되지 않았고, 퇴원시 시행한 MMSE 점수는 6점으로 이전과 비교하여 많이 감소하였다.

## 고 찰

SSRI는 항콜린성 부작용, 경련, 심독성, 기립성 저혈압 등의 신경계 부작용이 비교적 적고 항우울 효과가 강력하여 노인환자의 우울증 치료에 첫번째 약물로 사용하고 있

다.<sup>8</sup> 하지만 위장관계통의 증상, 피부과적 증상, 금단에 따른 초조 및 불안 증상, 세로토닌 증후군, 저나트륨혈증 등의 부작용도 보고되고 있어 사용에 주의가 필요하다.<sup>9</sup>

SSRI에 의한 저나트륨혈증은 paroxetine 이외에도 fluoxetine, citalopram 등의 SSRI제제에서도 보고되었으며,<sup>6,10</sup> 그 발생원인은 현재까지 정확히 알려져 있지 않다. Pergola 등<sup>11</sup>의 연구에 의하면 세로토닌은 ADH 분비의 강력한 자극 물질로 항우울제 투여에 의한 세로토닌 활성의 증가는 ADH의 분비를 촉진시키며 이로 인하여 저나트륨혈증이 초래된다고 하였다. SIADH 발생 위험을 높이는 인자로는 고령, 여성, 갑작스러운 투약 용량의 증가, 낮은 체질량지수 및 낮은 기저 혈청나트륨의 농도 등이 알려져 있다.<sup>6,7</sup> 본 증례의 환자는 69세로 고령의 나이와 16.4의 낮은 체질량지수, 136 mEq/L의 낮은 기저 혈청 나트륨의 농도 등의 세가지 위험인자를 가지고 있었다.

SSRI복용에 의한 SIADH는 여러 증례보고와 통계 연구들을 통하여 보고되었다. Wilkinson 등<sup>6</sup>에 의하면 65세 이상의 우울증 환자 845명을 대상으로 시행한 후향적 연구 결과, paroxetine을 투여 받은 군에서 연간 치료받은 환자 1,000명당 3.5명에서 저나트륨혈증이 발생한다고 하였으며, 이 때 혈청 나트륨 수치는 110~129 mEq/L로 평균 124.1 mEq/L이었다. Fabian 등<sup>7</sup>은 paroxetine을 투여 받은 노인 우울증 환자에서 12주간 저나트륨혈증의 발생을 조사한 결과, 75명 중 9명(12%)에서 저나트륨혈증이 발생되었다고 하였다. 저나트륨혈증으로 인한 증상은 혈청 나트륨의 수치와 변화하는 속도에 관련되어 있다.<sup>12</sup> 혈청 나트륨이 130 mEq/L 이하로 내려가기 전까지는 보통 증상과 징후가 나타나지 않고 125~130 mEq/L에서는 오심, 구토, 복통 등의 위장 관계 증상이 나타난다.<sup>12</sup> 혈청 나트륨 수치가 115~125 mEq/L에서는 초조, 혼란, 환각 등의 신경학적 증상이 두드러지며, 115 mEq/L 이하로 내려가면 뇌압이 증가하여 발작이나 혼수 등의 심각한 신경학적 후유증이 나타나며, 이는 응급상태로 긴급한 치료가 필요하다.<sup>12</sup> Inaguma 등<sup>13</sup>은 혼수 증상을 보인 세 명의 증례를 보고하였으며 이들의 혈청 나트륨 수치는 103~112 mEq/L이었다. 본 증례의 경우 혈청 나트륨 수치가 102 mEq/L로 매우 심한 저나트륨혈증을 보였다.

저나트륨혈증의 발생시점은 paroxetine 투여 후 4일에서 64일<sup>6</sup>로, 평균 9.3일<sup>7</sup>에서 13.5일<sup>6</sup>이었다. 그러나 본 증례의 경우 저나트륨혈증의 발생시점이 paroxetine 투여 다음 날에 발생하여 지금까지 보고되었던 다른 증례들에 비하여 초기에 발생하였다.

SIADH에 대한 치료는 원인이 되는 약제를 중단하고 수분섭취를 제한하는 것이다. 신경학적인 증상을 동반한 심

한 저나트륨혈증의 경우에는 고장성 식염수의 주입 또는 furosemide 투여가 필요하다.<sup>14</sup> 이 경우 심부전이나 중심성 뇌교 수초증(central pontine myelinolysis)을 주의하여 투여해야 한다.<sup>14</sup> 본 증례에서는 이를 예방하기 위하여 24 시간동안 혈중 나트륨이 12 mEq/L 이상 상승되지 않도록 주의하며 2~3시간마다 혈액검사 추적하며 수액 속도를 조절하였다. Twardowschy 등<sup>15</sup>은 약제의 중단 후 완전히 회복되기까지는 수일에서 수주의 기간이 필요하며 이는 약제의 washout 기간으로 paroxetine의 경우 2주로 알려져 있다고 하였다. Kazal 등<sup>16</sup>은 고령 환자의 회복기간은 2~14일로 2~3일의 회복기간을 가지는 젊은 환자에 비하여 오래 걸리지만 저나트륨혈증의 증상은 대부분 완전히 회복된다고 하였다. Bouman 등<sup>17</sup>은 고령의 환자의 경우 회복이 지연될 수 있으며, 이로 인하여 합병증의 이환률이 증가할 수 있다고 하였다. 본 증례의 경우에는 치료 후 16일이 지나서야 혈청 나트륨 수치가 134 mEq/L로 회복되었다. 하지만 치료 후 경과관찰 기간 동안 시행한 MMSE 점수가 6점으로 저나트륨혈증의 발생 이전과 비교하여 인지기능의 감소를 보였으며, 지속적인 재활치료와 약물치료에도 큰 호전을 보이지 않았다. 이는 심한 저나트륨혈증으로 인한 신경학적 후유증이나 치료 초기에 혈청 나트륨 수치의 빠른 교정으로 인한 중심성 뇌교 수초증 등을 의심해 볼 수 있지만, 뇌자기공명영상촬영을 추적검사로 시행하지 못하여 정확한 원인을 파악할 수는 없었다.

SSRI 투여 후 발생한 저나트륨혈증의 교정 후 우울증에 대한 치료는 원인이 되는 SSRI를 중단 후 다른 종류의 SSRI나 다른 종류의 항우울제를 투여하기도 하는데 아직 까지 이에 대해서는 일치된 바가 없다.<sup>18</sup> Fluoxetine에 의한 SIADH의 발생 이후 다른 종류의 SSRI인 sertraline을 투여한 후 다시 저나트륨혈증이 생긴 증례가 보고되었다.<sup>19</sup> 다른 증례에서는 sertraline을 투여한 후 저나트륨혈증이 생긴 후 TCA의 일종인 lofepramine을 투여하자 반복적으로 저나트륨혈증이 발생하였다.<sup>20</sup> 본 증례의 경우는 저나트륨혈증 발생 이후 심한 인지기능의 저하로 우울증에 대한 치료는 더 이상 시행하지 않았다.

본 증례와 같이 항우울제 paroxetine의 투여는 투여 초기부터 심한 저나트륨혈증을 일으킬 수 있다. 따라서 저나트륨혈증의 발생을 예방하기 위해서는 투여 전 위험인자의 확인이 필요하며, 투여 시작시점부터 주기적인 혈청 나트륨 수치의 추적검사가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of

- depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36:1330-1340
- 2) Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke*. 2001;32:113-117
- 3) Harvey RL, Roth EJ, Yu D. Rehabilitation in Stroke Syndromes. In: Braddom RL, ed. *Physical medicine and rehabilitation*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2007:1195-1196
- 4) Hackett ML, Anderson CS, House AO. Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke*. 2005;36:1098-1103
- 5) Masand PS, Narasimhan M, Patkar A. Paroxetine for somatic pain associated with physical illness: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8:122-130
- 6) Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47:211-217
- 7) Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, Corey SE, Begley AE, Bensasi SG, Weber E, Dew MA, Reynolds III CF, Pollock BG. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: A 12-Week Prospective Study. *Arch Intern Med*. 2004; 164:327-332
- 8) Skerrett U, Evans R, Montgomery SA. Serotonin reuptake inhibitors in old patients. A tolerability respect. *Drugs Aging*. 1997;10:209-218
- 9) Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27:85-102
- 10) Bourgeois JA, Babine SE, Bahadur N. Case of SIADH and Hyponatremia Associated With Citalopram. *Psychosomatics*. 2002;43:241-242
- 11) Pergola PE, Sved AF, Voogt JL, Alper RH. Effect of serotonin on vasopressin release. *Neuroendocrinology*. 1993;57:550-558
- 12) Hannon MJ and Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:S5-S12
- 13) Inaguma D, Kitagawa W, Hayashi H, Kanoh T, Kurata K, Kumon S. Three cases of severe hyponatremia under taking selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). *Nippon Jinzo Gakki Shi*. 2000;42:644-648
- 14) Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone: 1957. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2860-2870
- 15) Twardowsky CA, Bertolucci CB, Gracia CM, Brandão MAS. Severe hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with fluoxetine. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64:142-145
- 16) Kazal LA, Hall DL, Miller LG, Noel ML. Fluoxetine-induced SIADH: a geriatric occurrence? *J Fam Pract*. 1993;36:341-343
- 17) Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13:12-15
- 18) Lee SH, Min SK. A Case with the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Associated with Sertraline. *Korean J Psychopharmacol*. 1999;10:95-98
- 19) Jackson C, Carson W, Markowitz J, Mintzer J. SIADH associated with fluoxetine and sertraline therapy. *Am J Psychiatry*. 1995;152:809-810
- 20) Bouman WP, Johnson H, Trescoli-serrano C, Jones RG. Recurrent hyponatremia associated with sertraline and lofepramine. *Am J Psychiatry*. 1997;154:580