

CASE REPORT

Oral Sulfate Tablet을 이용한 대장정결 후 발생한 저나트륨혈증에 의한 뇌전증 1예

홍성현, 이동석¹, 김지원, 이국래, 강현우, 김수환

서울대학교 보라매병원 소화기내과, 가톨릭대학교 인천성모병원 소화기내과¹

Hyponatremic Seizure after Ingestion of an Oral Sulfate Tablet for Bowel Preparation for Colonoscopy

Sung Hyun Hong, Dong Seok Lee¹, Ji Won Kim, Kook Lae Lee, Hyoun Woo Kang and Su Hwan Kim

Department of Gastroenterology, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea¹, Incheon, Korea

The oral sulfate tablet (OST), commercially available as Orafang[®] (Pharmbio Korea Co., Seoul, Korea) in Korea, is being used increasingly because of its bowel-cleansing efficacy, safety, and tolerability in adults undergoing colonoscopy. Other bowel cleansing agents, such as polyethylene glycol and sodium picosulfate/magnesium citrate, can cause plasma volume depletion and electrolyte disturbances, such as hyponatremia. On the other hand, the OST has never been reported to cause hyponatremia in Korea. To our knowledge, the authors experienced the first case of hyponatremic seizure in an 81-year-old woman to whom an OST was administered for bowel preparation before a colonoscopy. After ingesting the OST, she presented with seizure, confusion, and dyspnea. Upon arrival, her serum sodium level was 120 mEq/L, and the urine osmolality and sodium levels were 449 mOsm/kg and 253 mOsm/kg, respectively; chest imaging suggested pulmonary edema. The associated symptoms disappeared following treatment with an intravenous injection of normal saline and 3% NaCl to normalize the sodium level. This case shows that the OST can cause hyponatremia and other severe complications related to hyponatremia. (*Korean J Gastroenterol* 2022;80:154-157)

Key Words: Bowel preparation; Colonoscopy; Oral sulfate tablet; Seizures; Hyponatremia

서론

대장내시경은 대장암을 예방할 수 있는 가장 좋은 검사이며, 검사 전 장정결은 중요한 선행요소이다.^{1,2} 다양한 종류의 장정결제가 시판 중이며, 환자의 연령과 기저 질환을 고려하여 부작용을 최소화할 수 있는 약제를 선택해야 한다.³

장정결제는 polyethylene glycol (PEG)을 기반으로 하는 제제가 대표적이며 그 외 sodium phosphate 약제와 sodium picosulfate/magnesium citrate (SP/MC) 성분을 기

반으로 한 약제가 사용되고 있다. 최근에는 sodium sulfate anhydrous, potassium sulfate, magnesium sulfate 3가지가 포함된 trisulfate 기반 약제가 개발되어 액상 성분의 oral sulfate solution (OSS)과 정제 성분의 oral sulfate tablet (OST)이 이용되고 있다.⁴

이 중 OST는 국내에서 오라팡정(Orafang[®] tab, Pharmbio Korea Co., Seoul, Korea)의 이름으로 2019년부터 시판되었다. OSS와 비교 시 조성은 비슷하나 오라팡에는 시메티콘이 추가되어 기존 OSS 대비 장정결 효과가 비열등하였고, 내장에 관찰되

Received April 12, 2022. Revised April 29, 2022. Accepted May 9, 2022.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이동석, 21431, 인천시 부평구 동수로 56, 가톨릭대학교 인천성모병원 소화기내과

Correspondence to: Dong Seok Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea. Tel: +82-32-280-7400, Fax: +82-32-5969, E-mail: easeagle@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2231-0563>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

는 거품이 유의하게 적으며 정제의 복용 편의성으로 점차 선호도가 증가하고 있다.⁵

장정결제의 사용자에서 간헐적으로 발생하는 저나트륨혈증은 PEG와 SP/MC를 포함한 일부 약제에서 드물게 발생하며, 경련이나 의식저하가 동반된 중증의 사례들도 보고되고 있다.⁶ 지금까지 OST와 관련된 저나트륨혈증의 국내외 사례는 알려진 적 없는 상황에서 저자들은 대장내시경을 위한 OST 복용 후 발생한 저나트륨혈증 1예를 최초로 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

81세 여자가 2시간 전부터 발생한 발작을 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 응급실 내원 12일 전 간헐적인 복부 통증을 주소로 소화기내과 외래를 내원하였다. 환자는 과거력 및 약물 복용력에 특이 소견이 없었으며 발작의 과거력은 없었다. 신체 검진에서 의식은 명료하였으며, 양하지 근력 및 감각은 정상이었다. 호흡음의 특이 소견은 없었고 심음은 규칙적이었다. 외래에서 시행한 생화학 검사에서 요소질소 14 mg/dL, 크레아티닌 0.69 mg/dL로 신기능 저하 소견은 없었고 혈청 나트륨 135 mmol/L, 칼륨 4.5 mmol/L, 클로라이드 106 mmol/L로 전해질 이상은 확인되지 않았다. 이전에 대장내시경을 시행한 적은 없었고, 대장내시경 검사를 위해 복용 방법이 간편한 오라팡정을 처방받았다.

환자는 대장내시경 오후 검사를 위해 검사 당일 오전 5시에 약 600 mL의 물과 약제 14정을 복용 후 추가로 1 L의 물을 마셨고 약제 복용 2시간 후에 전신 발작이 발생하였다. 복약을 안내한 보호자의 설명으로 보아 전신성 강직-간대성 발작이었고 응급실 내원 시에는 기면 상태였으며 의식은 점차 호전



Fig. 1. Chest computed tomography scan showing mild diffuse ground-glass opacity in both lungs.

양상이었으나 호흡곤란을 호소하였다. 응급실에서 시행한 활력징후는 혈압 165/87 mmHg, 맥박 88회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.1°C였다. 혈액검사서 백혈구 9,960/ μ L, 혈색소 11.6 g/dL였고 생화학 검사상 혈청 나트륨 120 mmol/L, 클로라이드 86.7 mmol/L, 삼투압 253 mOsm/kg으로 감소되어 있었으며 칼륨은 4.0 mmol/L로 정상범위 이내였다. 소변 검사서 요비중 1.011, pH 5.5, 요삼투압 449 mOsm/kg, 요나트륨 168 mmol/L로, 혈청 삼투압 농도가 낮으나 요삼투압과 요나트륨의 농도는 증가된 소견이었다. 혈당 124 mg/dL, 요소질소 7 mg/dL, 크레아티닌 0.54 mg/dL였으며, 동맥혈에서 pH 7.417, pCO₂ 31.4 mmHg, pO₂ 69.6 mmHg, HCO₃⁻ 19.8 mEq/L, 산소포화도 94.0%로 산염기도는 정상이었다. 갑상선 기능 검사상 T3 138 ng/dL, free T4 0.97 ng/dL, 갑상선자극호르몬 2.26 uIU/mL로 특이 소견이 없었고 혈청 코티솔 16.2 ug/dL, 부신피질자극호르몬 21 pg/mL로 정상이었다.

흉부 단순촬영에서 심비대와 폐혈관음영 증가 소견으로 흉부 컴퓨터단층촬영을 시행하였고 양 폐의 경한 간유리음영의 폐출혈 소견이 확인되었다(Fig. 1). 뇌의 컴퓨터단층촬영에서 뇌실 주변과 피질하 영역의 백질에서 경도의 저음영 소견이 있었고 소혈관질환(small vessel disease)이 의심되었으나 증상을 유발할 만한 특이 소견은 관찰되지 않았다.

저나트륨혈증에 의한 증상으로 판단하고 첫 24시간 동안 혈청 나트륨 10 mmol/L 상승을 치료 목표로 설정하였다. 환자의 체중은 58.5 kg이었으며 총 체액량을 계산하여, 24시간 동안 나트륨 약 300 mmol 투여를 결정하였다. 급성증상을 동반한 저나트륨 혈증 상황이었으므로 3% 고장성 식염수(3% NaCl, 513 mEq/L) 100 mL를 20분간 초기 투여 후 생리식염수(0.9% NaCl, 154 mEq/L) 용액을 80 mL/hour로 지속 정맥 투여하였다. 6시간 후 혈청 나트륨은 124 mmol/L로 상승되었으나 4시간 후 123 mmol/L로 감소하여 3% 고장성 식염수 100 mL를 30분간 추가 투여하였다. 생리식염수 지속 정맥 투여를 유지하며 4시간 간격으로 혈청 나트륨 확인 시 132 mmol/L, 135 mmol/L까지 상승되며 전반 증상 호전되어 내원 20시간 후 퇴원하였다.

고 찰

저나트륨혈증은 혈청 나트륨 수치가 135 mEq/L보다 낮은 수준 균형의 장애로 정의된다. 120 mEq/L 이하로 감소되지 않으면 보통 무증상이지만, 갑작스러운 나트륨 수치의 감소는 구역, 구토, 두통, 전신쇠약, 초조, 망상에서부터 발작, 무기력, 혼수, 폐출혈에 의한 호흡부전, 심지어 사망까지도 유발할 수 있어 응급 치료가 필요하다.⁷ 장정결제에 의한 전해질 불균형은 잘 알려진 합병증이며 그중 저나트륨혈증은 7.5-8.8%까지

보고될 만큼 빈도가 높다.⁸ 장정결제 복용 시 다량의 설사로 인하여 전해질 소실과 수분의 부족이 발생하게 되고 혈장 내 항이뇨호르몬이 증가하여 장내 수분흡수를 높이게 되며, 탈수를 느껴 수분 섭취를 더 하게 되면 심한 저나트륨혈증까지 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.⁹ 구역, 구토와 장의 과다 활동은 대장 내시경 환자에서 항이뇨호르몬 분비에 더 자극이 될 수 있으며, 고령이거나 당뇨, 신부전과 같은 기저 질환의 위험요인이 더해지면 저나트륨혈증이 심해질 수 있다.¹⁰ 고령의 환자군에서는 총 체수분 감소, 항이뇨호르몬에 대한 신장 반응성, 사구체여과율의 감소 등으로 인해 약물로 유발되는 스트레스에 대처하는 능력이 감소하여 저나트륨혈증이 더 높게 발생할 수 있다.¹¹ 약물 중에서는 티아지드계 이뇨제, 비스테로이드성 항염증제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 아편계 진통제 및 세로토닌 재흡수 억제제 등의 약물을 복용하는 경우 저나트륨혈증의 위험이 증가된다고 알려져 있다.¹²

1990년대 이전부터 널리 사용되는 PEG는 ethylene oxide의 불활성 중합체로 장내 수분 저류효과와 과량의 약제 복용에 의한 장내용물의 물리적 이동 및 증가된 연동운동으로 장세척이 이루어지고 장점막을 통한 수분과 전해질의 과도한 이동을 유발하지 않아 안전한 하제이나 신경학적 증상을 동반한 저나트륨혈증의 사례가 국내외에서 보고되고 있다. Sodium phosphate는 고장성 약제로 삼투압에 의한 수분과 전해질이 장내로 배출되어 소량으로도 효과적인 장세척을 할 수 있으나 이로 인해 전해질불균형의 합병증을 유발할 수 있으며 인 성분 침착에 의한 신 독성 발생이 보고되며 사용의 빈도가 감소하였다.¹³ 이후 보편화되어 사용 중인 SP/MC는 대장의 연동운동을 증가시키는 자극성 하제와 대장의 수분함유를 높이는 삼투성하제가 조합된 복합제이며, PEG 대비 65세 이상에서 입원을 요하는 저나트륨혈증의 상대위험도가 2.4배 유의하게 높은 것으로 보고되었다.¹⁴

2009년 개발된 OSS는 고삼투압 제제로서 황산염이 잘 흡수되지 않는 음이온이기 때문에 장점막의 과도한 수분 및 전해질 이동을 일으키지 않는다.¹⁵ PEG와 비교한 두 전향 연구에서 장정결 효과가 동등하였고 나트륨을 포함한 전해질수치의 임상적 유의성은 확인되지 않았으며 후속 연구에서도 SP/MC와 비교하여 장정결 효과가 우월하였고 혈청학적 이상 및 이상반응은 그룹 간 차이가 없었다.¹⁶ 미국에서 SUPREP® (Braintree Laboratories, Inc., Braintree, MA, USA)의 이름으로 시판된 후 기존 시판되는 PEG를 포함한 다른 장정결제들과 함께 묶어 비교한 추가 연구에서 전해질 불균형의 발생 비율은 0.34%로 다른 약제의 0.41%보다 낮았고, 발작 또한 0.27%로 다른 약제 0.34%보다 낮았다. 국내에서 65-75세 참가자에서 시행한 PEG와의 비교 연구에서도 두 약제 모두 장정결제 복용 후 나트륨 수치는 임상적으로

유의한 변화는 없는 것으로 확인되었다.¹⁷ 다만 울혈성 심부전, 복수가 동반된 간경화에서는 금기이며 사구체 여과율 30 mL/min/1.73 m² 미만 및 투석 환자에서는 평가된 바 없어 금기에 해당되나, 만성 콩팥병 사구체 여과율 30-60 mL/min/1.73 m² 환자 및 간경화 Child Pugh score A 또는 B에서는 안전함이 제시되었다.¹⁸

OSS와 조성은 비슷하고 시메티콘(simethicone)이 추가되는 국내 유일한 정제형인 OST, 오라팡정은 검사 전날 및 검사 당일 분할 요법으로 14정씩 복용하는 약제로서 OSS 대비 전해질 및 신기능에 유의한 변화는 관찰되지 않았고 두 제제 모두 중대한 이상 반응은 보고되지 않았으나 다른 약제와의 비교 연구는 아직 없다.^{4,5} 시메티콘은 포함되어 있지 않고 국내에는 도입되지 않았지만 미국에서 개발된 OST인 SUTAB® (Braintree Laboratories, Inc., Braintree, MA, USA)는 대규모 전향 연구에서도 적절한 장정결 효과가 PEG에 비해 떨어지지 않는 것으로 보고되며 전해질 불균형이나 저나트륨혈증 발생의 유의미한 차이는 보이지 않았다.¹⁹ OSS나 OST 복용 후 발생한 중증의 증상을 동반한 저나트륨혈증에 대한 증례 보고는 확인할 수 없었다.

본 증례 환자의 경우 81세의 고령이지만 기저 질환 및 약물 복용력이 없었고 이전 외래에서 시행한 생화학적 검사상 이상 소견은 없었다. 응급실 내원 시 시행한 검사상 소견에서 갑상선기능저하증, 코티솔 결핍증은 배제되었고, 저삼투질혈증과 함께 요 삼투질 농도와 요 나트륨 농도가 높았으며 장정결제 복용 과정에 특별한 문제가 없었던 것을 고려할 때 OST 복용 후 유발된 저나트륨혈증으로 판단하였다. 전신성 강직-간대성 발작은 급성 저장성 저나트륨혈증에 의해 뇌세포에 수분이 유입되고 뇌실압이 증가해 유발된 것으로 판단되며, 뇌압 상승에 의한 폐혈관 단백질의 투과성 증가로 비심인성 폐울혈이 발생하여 호흡곤란을 호소하였을 가능성이 있겠다.²⁰

본 환자의 저나트륨혈증의 치료는 Adrogué-Madias 공식을 적용하여 총 체액량 및 염화나트륨 투여 목표치를 계산 후 생리식염수 투여 속도를 결정하였으며 특별한 합병증 없이 저나트륨혈증이 교정되었다. 48시간 이내 발생한 급성 저나트륨혈증의 치료는 3% 고장성 식염수 1-2 mL/kg/hour (0.33-0.42 mEq/L/hour)를 투여하여 혈청 나트륨을 4-6 mmol/L를 빠르게 교정하여 심각한 급성 증상을 완화할 수 있으나, 혈청 나트륨 교정 속도가 빠를수록 삼투성탈수초증후군의 발생 위험이 높고 혈청나트륨 농도상승폭이 24시간 동안 10 mmol/L를 넘지 않도록 권고하고 있어 치료 시 이점을 유의하였다.

결과적으로 OST는 임상 연구 및 미국에서의 시판 후 비교 연구에서 저나트륨혈증을 포함한 전해질불균형의 이상반응이 보고되지 않았으나 임상적 사용 기간이 비교적 짧은 만큼 처

방 시 이상반응 발생 가능성을 염두해야 할 것으로 생각된다. 신부전, 갑상선 기능저하증, 부신기능저하증 등의 기저질환 및 약물 복용력을 확인하여 저나트륨혈증의 위험요소가 있는지 면밀히 검토하고 고령인 경우 주의가 필요하겠다.

장정결제 복용 중 구역, 구토가 발생하면 항이뇨호르몬의 분비가 촉진될 수 있어 위 팽만이나 구역, 구토의 증상이 있을 시無理하게 복용하지 않아야 할 것이다. 비특이적인 증상이라도 저나트륨혈증을 의심할 수 있는 소견이 확인되는 경우 중증 합병증으로 이어지지 않도록 혈중 나트륨농도의 측정과 신속한 조치 또한 필요하다. OST는 타 약제 대비 복용 편의성이 높아 사용 빈도가 증가할 것으로 생각되는 상황에서 특히나 안전에 더 주의를 기울이고 지속적인 사례수집을 통해 안정성에 대한 추가 보고가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369:1095-1105.
2. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014;348:g2467.
3. Leitao K, Grimstad T, Bretthauer M, et al. Polyethylene glycol vs sodium picosulfate/magnesium citrate for colonoscopy preparation. *Endosc Int Open* 2014;2:E230-E234.
4. Na JE, Kim ER. How to choose the optimal bowel preparation regimen for colonoscopy. *Ewha Med J* 2021;44:122-132.
5. Yang HJ, Park DI, Park SK, et al. Novel sulfate tablet PBK-1701TC versus oral sulfate solution for colon cleansing: a randomized phase 3 trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:29-36.
6. Weir MA, Fleet JL, Vinden C, et al. Hyponatremia and sodium picosulfate bowel preparations in older adults. *Am J Gastroenterol* 2014;109:686-694.
7. Cho YS, Nam KM, Park JH, Byun SH, Ryu JS, Kim HJ. Acute hyponatremia with seizure and mental change after oral sodium picosulfate/magnesium citrate bowel preparation. *Ann Coloproctol* 2014;30:290-293.
8. Marín Gabriel JC, Rodríguez Muñoz S, de la Cruz Bértolo J, et al. Electrolytic disturbances and colonoscopy: bowel lavage solutions, age and procedure. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95:863-875.
9. Cohen CD, Keuneke C, Schiemann U, et al. Hyponatraemia as a complication of colonoscopy. *Lancet* 2001;357:282-283.
10. Erasmus RT, Matsha TE. The frequency, aetiology and outcome of severe hyponatraemia in adult hospitalised patients. *Cent Afr J Med* 1998;44:154-158.
11. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003;337:169-172.
12. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:15-28.
13. Choi KS, Lee YM, Jung SW, et al. Three cases of hyponatremia caused by ingestion of bowel preparation solution for colonoscopy. *Korean J Nephrol* 2005;24:295-299.
14. Ko SH, Lim CH, Kim JY, Kang SH, Baeg MK, Oh HJ. Case of inappropriate ADH syndrome: hyponatremia due to polyethylene glycol bowel preparation. *World J Gastroenterol* 2014;20:12350-12354.
15. Kwon KH, Lee JA, Lim YJ, et al. A prospective randomized clinical study evaluating the efficacy and compliance of oral sulfate solution and 2-L ascorbic acid plus polyethylene glycol. *Korean J Intern Med* 2020;35:873-880.
16. Spadaccini M, Frazzoni L, Vanella G, et al. Efficacy and tolerability of high- vs low-volume split-dose bowel cleansing regimens for colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1454-1465.e14.
17. Kwak MS, Cha JM, Yang HJ, et al. Safety and efficacy of low-volume preparation in the elderly: oral sulfate solution on the day before and split-dose regimens (SEE SAFE) study. *Gut Liver* 2019;13:176-182.
18. Pelham RW, Alcorn H Jr, Cleveland MV. A pharmacokinetics evaluation of a new, low-volume, oral sulfate colon cleansing preparation in patients with renal or hepatic impairment and healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:350-354.
19. Di Palma JA, Bhandari R, Cleveland MV, et al. A safety and efficacy comparison of a new sulfate-based tablet bowel preparation versus a PEG and ascorbate comparator in adult subjects undergoing colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2021;116:319-328.
20. Ayus JC, Varon J, Arieff AI. Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med* 2000;132:711-714.