

CASE REPORT

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2014;53(6):434-437
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

Received September 15, 2014
Revised October 21, 2014
Accepted October 27, 2014

Address for correspondence
Bongseog Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Sanggye Paik Hospital,
Inje University College of Medicine,
1342 Dongil-ro, Nowon-gu,
Seoul 139-707, Korea
Tel +82-2-950-1087
Fax +82-2-936-8069
E-mail kimbs328@paik.ac.kr

크레아티닌 정상 수준의 환자에서 리튬 유지 치료 중 발생한 리튬 독성 1예

인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학과교실,¹ 인제대학교 의과대학 상계백병원 내과학교실²
엄혜상¹ · 김형영² · 한성훈² · 김봉석¹

A Case of Lithium Toxicity within Normal Creatinine Range during Lithium Maintenance Treatment

Hye-Sang Ohm, MD¹, Hyoungyoung Kim, MD²,
Seong Hoon Han, MD, PhD², and Bongseog Kim, MD, PhD¹

¹Departments of Psychiatry, ²Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Lithium is a widely used drug for treatment of bipolar disorder. Because of its narrow therapeutic range and renal toxicity, most clinical guidelines recommend regular monitoring of serum lithium level and kidney function for patients taking lithium. We report on a case of a 20 year-old man with occurrence of lithium toxicity after more than one year of lithium maintenance therapy with daily lithium intake of 900 mg. His serum creatinine level was within normal range at admission and elevated compared to his baseline, but still within normal range when lithium toxicity occurred. Acute kidney injury associated with dehydration, analgesics, and nephrotoxic effect of lithium might be a risk factor of lithium toxicity. This case showed the importance of thorough monitoring of serum creatinine level change even if its elevated result is within normal range in observing renal function of patients treated with lithium.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2014;53(6):434-437

KEY WORDS Lithium toxicity · Creatinine · Bipolar affective disorder · Non-steroidal anti-inflammatory agents.

서 론

리튬(lithium)은 급성기 조증, 급성기 양극성 우울증의 일차 치료, 양극성 장애의 유지기 등 양극성 장애의 치료와 예방에 널리 사용되는 약물이다.^{1,2)} 치료적으로 적절한 리튬 혈중 농도는 급성기에는 1.0~1.5 mEq/L이고, 유지기에는 0.6~1.2 mEq/L이다. 리튬은 혈중 농도 1.5~2.0 mEq/L부터 구갈, 복통, 구토 등 위장관 증상, 근 무력, 현훈 등 신경학적 증상 등 정도 및 중등도 중독 증상을 나타낼 수 있으며, 2.5 mEq/L 이상에서는 고도 중독으로 경련 및 폐노, 신부전, 사망에까지 이를 수 있다.³⁾ 리튬은 치료 용량과 독성 용량 사이의 범위가 좁기 때문에 혈중 약물 농도를 확인하면서 사용해야 한다. 혈중 농도를 정기적으로 확인하고 치료 용량의 리튬을 복용하며 유지 치료를 하는 경우에도 때때로 혈중 리튬 농도 상승에 의해 리튬 독성이 발생할 수 있다. 전해질 이상, 탈수, 신장 기능 질환의 동반, 비스테로이드항염증제, 안지오텐신 전환

효소 억제제 등 약물 사용에 의해 신기능의 변화가 초래되는 경우 등이 알려져 있다.^{4,5)} 이 경우 대개 신기능의 변화를 동반하기 때문에 혈중 크레아티닌 등 신기능 검사에서 이상 소견을 나타낸다. 국내에서도 장기간 리튬 유지 치료를 하던 환자에서 갑작스러운 리튬 독성이 발생하여 신기능 검사에서 이상 소견을 보였으며 혈액 투석으로 호전된 증례가 보고된 바 있었다.^{6,7)} 유지기 환자의 신기능 검사에서 이상 소견을 나타내지 않는 경우, 리튬 독성에 의한 증상을 다른 질환에 의한 것으로 생각하거나 진행 중인 신장 손상을 간과하게 될 수 있다. 저자는 유지 용량의 리튬 복용 중, 혈중 크레아티닌 수치의 이상 없이 리튬 독성이 발생한 사례를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

20세 남자 환자가 내원 약 3년 전 자가면역용혈빈혈(auto-

immune hemolytic anemia) 치료로 prednisolone 및 cyclophosphamide 복용 후 발생한 조증 삽화로 인해 본원 정신건강의학과 보호 병동에 입원하였다. Prednisolone을 중단하고 리튬 1200 mg, risperidone 5 mg 등 투약하며 약 한 달 만에 제반 증상이 관해되었고, 이후 지속적으로 외래에서 약물 유지하며 추적 관찰하였다. 내원 약 5개월 전 조증 증상이 재발하여 두 번째 입원 치료를 받았고, 퇴원 후 하루 용량으로 리튬 900 mg, bextropine 2 mg, propranolol 80 mg, clonazepam 1 mg, diazepam 10 mg, olanzapine 30 mg을 꾸준히 복용하였다. 내원 약 6주 전, 환자는 양측 족부 통증으로 본원 정형외과 외래 진료를 받은 후 비스테로이드항염증제인 aceclofenac 200 mg/day를 처방 받아 약 2주 간 복용하였고, 족부의 피부 발진에 대하여 피부과 진료 후 백혈구파괴혈관염(leukocytoclastic vasculitis) 진단하에 내원 약 3주 전부터 fexofenadine 180 mg, levocetirizine 5 mg, prednisolone 10 mg, rebamipide 200 mg을 복용하였다. 환자는 상기 약물 복용 4일 후부터 전신 무력감, 주간 졸림, 손 떨림 등의 증상을 호소하였고, 손가락 근력 감소, 의욕 저하, 표정 변화가 감소한 모습이 관찰되었다. 또한 하루 한 끼, 평소의 절반 이하로 식사 횟수와 양이 감소하였고 하루 대부분의 시간 동안 수면을 취하려는 모습을 보였다. 내원 약 2주 전부터 주간 졸림 심화되어 환자는 피부과 약을 중단하였고, 피부과에서 시행한 혈액검사서 항핵항체 양성, 보체 감소, 항 dsDNA 항체 양성, 항 histone 항체 양성, 항 Sm 항체 양성 소견 보여 본원 내과 진료 후 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, 이하 SLE)에 대한 평가를 위해 2014년 2월 11일 본원 내과에 입원하였다. 내과적으로 항 histone 항체가 검출되어 리튬에 의한 약물 유발 SLE 진단하에 입원 2일째부터 SLE 치료로 hydroxychloroquine sulfate 400 mg을 투약하였다. 입원 3일째부터 prednisolone 10 mg을 추가하였고 점차 위약감 등의 증상 호전 관찰되어 입원 7일째부터 hydroxychloroquine sulfate 200 mg, prednisolone 5 mg으로 감량하였다.

입원 2일째 정신건강의학과 협진 의뢰시 손 떨림과 구음장애, 톱니바퀴경축, 발화량 감소, 무표정, 정신운동성 지체, 무의욕증 등이 관찰되었으나, 의식과 지남력은 명료하였으며 정신증적 증상은 관찰되지 않았다. 검사 소견은 표 1과 같았다.

환자가 입원 약 4개월 전 외래에서 검사한 혈중 리튬 농도는 0.87 mEq/L였으나, 입원 3일째 오전 리튬 투약 전 검사한 혈중 리튬 농도는 2.87 mmol/L로 확인되었다.

과거력에서 환자는 2011년 3월 대상 포진(herpes zoster)으로 치료를 받았고, 2011년 9월 자가면역용혈빈혈 진단하에 본원 내과에 입원하여 약 9일간 prednisolone 및 cyclophosphamide 치료를 받은 병력이 있었다.

환자는 입원 3일째부터 리튬 투약을 중단하였고 수액을 공급하였다. 또한 추체외로 증상의 악화 가능성을 완전히 배제할 수 없어 olanzapine 20 mg으로 감량하였다. 혈중 리튬 농도는 내원 5일째 1.68 mmol/L, 7일째 0.86 mmol/L, 8일째 0.82 mmol/L로 감소하였다(그림 1). 구음장애, 정동의 위축, 경직, 근력 감소 등의 증상은 호전되었으나 손 떨림은 지속되었다. 또한 입원 중 시행한 갑상선 기능 검사에서 TSH 13.536 uIU/mL(참고치 : 0.55~4.78 uIU/mL), fT₄ 0.86 ng/dL(참고치 : 0.89~1.76 ng/dL)로 이상 소견 관찰되어 내분비 내과 협진 시행 후 리튬 독성에 의한 갑상선 기능 저하증 진단하에 thyroxine 0.1 mg 투여를 시작하며 퇴원하였다. 본 증례는 환자의 증상 및 치료에 관하여 증례 보고됨을 환자에게 설명하였고 서면으로 동의를 받았다.

고 찰

리튬은 대부분 신장으로 배설되는 약물로 혈장 단백질과의 결합하지 않고 사구체를 통해 여과된다. 사구체를 통해 여과된 리튬의 80%가 재흡수되는데 이들 중 60%가 근위세관, 20%가 콩팥 세관 고리와 집합관 사이에서 재흡수된다.⁸⁾ 그러므로 사구체 여과율이 감소되거나 근위 세관의 재흡수가 증가하는 경우 혈중 리튬 농도가 증가할 수 있다. 유지용량의 리튬을 복용하는 환자에서도 탈수 등으로 근위세관의 재흡수가 증가하거나 안지오텐신 전환 효소 억제제, 비스테로이드항염증제, chlorthiazide 등 사구체 여과율의 감소를 초래할 수 있는 약물을 복용하는 경우 리튬 독성이 발생할 수 있다.^{4,5,9)} 그러나 정기적으로 혈중 리튬 농도를 모니터링하며 장기간 유지 용량의 리튬을 복용해온 환자에서 이상 증상 발생시에는 리튬 독성에 의한 가능성을 간과하기 쉽다.

본 증례에서는 정기적인 리튬의 복용으로 인해 신장 기능 손상의 잠재적인 위험 요인을 포함하는 상태에서 비스테로이드항염증제 복용, 식욕 저하에 의한 경구 섭취의 감소로 체

Table 1. Laboratory findings on admission

Variable	Normal range	
Hb (g/dL)	9.8	13-17
Hematocrit (%)	30.3	39-52
Sodium (mmol/L)	134	135-145
Potassium (mmol/L)	3.9	3.5-5.5
Chloride (mmol/L)	111	98-110
Blood urea nitrogen (mg/dL)	17.4	7-25
Creatinine (mg/dL)	1.12	0.7-1.4
Urinalysis		
Blood	1+	Negative
RBC (/HPF)	5-9	0-2

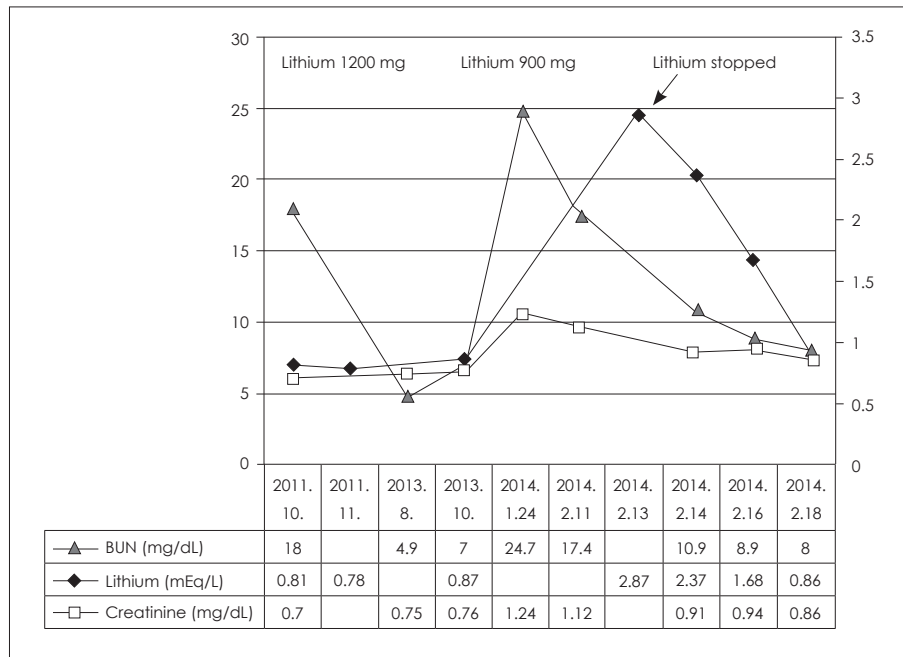


Fig. 1. Serum lithium, BUN, creatinine concentration. BUN : Blood urea nitrogen.

액량 결핍 및 신기능의 감소가 초래되어 리튬 배설이 감소하고 리튬 중독이 발생한 것으로 추정된다.

리튬은 주로 신장 세뇨관 손상을 통해 신장 기능 이상을 유발하는 것으로 알려져 있다. 리튬은 세뇨관에서 수분 재흡수에 관여하는 항이뇨 호르몬을 길항하여 다뇨를 유발한다. 다뇨에 의해 신장에서 리튬 재흡수가 증가하게 되고 이는 혈중 리튬 농도 증가로 이어진다.¹⁰⁾ 특히 리튬 투약을 1년 이상 하는 경우 사구체 여과율이 감소하고 만성 신장 질환 발생 가능성이 높아진다.¹¹⁾ 따라서 리튬을 복용하는 환자들에게 정기적인 신기능의 모니터링은 필수적이다. 그러나 한 연구에 의하면 8년간 리튬으로 치료 받은 환자들 1179명 중 41%가 혈청 크레아티닌 검사를 단 한 번도 시행하지 않은 것으로 나타났다.¹²⁾

미국 정신의학회의 양극성 장애 치료 지침에 의하면 신기능은 리튬 치료 시작 후 첫 6개월간 2~3개월마다 평가해야 한다. 그리고 이후에는 안정적인 환자들의 경우 6~12개월마다 평가하도록 하였다.¹³⁾ 신기능 평가에는 요 삼투압(urine osmolality), 요 비중(specific gravity), 혈중 크레아티닌, 요 중 알부민 등 다양한 모니터링 방법이 사용될 수 있다.¹⁴⁾ 국제 조울증 학회에서는 리튬을 복용하는 환자들에게 3~6개월마다 혈중 요소(urea)와 크레아티닌 검사를 시행할 것을 권고하였다.¹⁵⁾ 그러나 혈중 요소 수치는 크레아티닌에 비해 신기능에 특이적이지 않은 것으로 알려져 있다.

혈청 크레아티닌은 요 검사에 비해 간편하고 저렴하게 신기능을 모니터링할 수 있는 장점이 있으며, 사구체 여과율을 추정하거나 24시간 크레아티닌 청소율(24 h creatinine clear-

ance)를 측정하는 데 필수적이다. 크레아티닌은 주로 근육 크레아틴의 분해에 의해 생성되기 때문에 연령, 근육량, 운동 등에 따라 달라질 수 있으며, 탈수, 크레아티닌을 함유한 식이 등에 영향을 받을 수 있다.¹⁴⁾ 따라서 크레아티닌의 기저치는 개개인마다 다를 수 있지만, 기저치에서 크레아티닌 수치의 변동은 각 개인에서 신장 기능의 변화를 암시한다. 세계 신장병 예후 개선 위원회(Kidney Disease Improving Global Outcomes)의 급성 신손상(acute kidney injury) 진단 기준은 48시간 이내에 혈청 크레아티닌이 기저치에서 0.3 mg/dL 이상 상승하거나 1주 내에 크레아티닌 기저치의 1.5배 이상 상승하는 것이다.¹⁶⁾

이전 연구에 따르면 리튬을 복용하는 환자 중 신기능 부전(renal insufficiency)에 이른 사람들의 혈청 크레아티닌 수치의 상승은 상대적으로 빠르게 발생하며 수년간에 걸쳐 일어났다. 또한 이러한 혈청 크레아티닌 수치의 빈번하고 일관된 상승 전에 나타나는 산발적인 상승으로 이를 예측할 수 있다고 하였다. 따라서 혈청 크레아티닌 수치가 낮은 수치를 유지하다가 산발적으로 증가하는 경우에도 안심해서는 안 된다고 하였고, 혈청 크레아티닌 1.3 또는 1.4 mg/100 mL는 크레아티닌 수치가 1.5 mg/100 mL 이상으로 상승하는 신기능 부전을 예측하는 지표가 될 수 있으므로 주의 깊고 빈번하게 혈청 크레아티닌과 크레아티닌 청소율 모니터링을 해야 한다고 권고하였다.¹⁷⁾

본 증례의 환자는 1년 이상 리튬을 복용하였기 때문에 잠재적인 신장 손상의 가능성이 추정되었지만 정상 범위의 크레아티닌 수치를 나타내어 신손상 가능성이 간과되었다. 그

려나 내원 1년 전에 측정한 환자의 크레아티닌 기저치에 비해 크레아티닌이 상승되어 있어 신장 기능 저하가 시사된다.

또한 환자가 복용했던 aceclofenac은 크레아티닌 청소율을 감소시킴으로써 혈중 리튬 농도를 증가시키는 비스테로이드 항염증제로 알려져 있다.¹⁸⁾ 리튬을 복용하는 환자에서 비스테로이드항염증제를 사용하는 경우에는 신기능과 리튬 혈중 농도의 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

리튬 중독은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 다량의 리튬을 복용하여 발생하는 급성 중독은 대개 혈중 리튬 농도와 관계 없이 가벼운 증상을 보이는 경우가 많으며, 리튬 배설 반감기가 짧기 때문에 예후가 좋은 편이다.¹⁹⁾ 위세척과 수액 공급이 필요하며, 신기능 장애시 투석을 고려한다. 반면에, 일정 용량의 리튬으로 치료를 받고 있는 환자에서 갑자기 리튬 농도가 증가하여 발생하는 만성 중독은 급성 중독과 달리 혈중 리튬 농도와 증상의 중등도가 연관성을 나타내는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ 대부분의 중독 환자들에서 체액량 결핍이 관찰되며, 수액 주입으로 요량을 유지함으로써 신기능의 회복과 증상 완화를 보이는 경우가 많다.⁹⁾ 본 증례에서도 지속적인 생리 식염수 주입으로 증상이 호전되었다. 그러나 혈중 리튬 농도가 4.0 mEq/L 이상이거나 심각한 중독 증상이 동반된다면 투석을 신속하게 시행해야 한다.²¹⁾

결 론

유지용량으로 리튬을 복용해오던 환자에서 신기능 부전의 지표로 사용될 수 있는 크레아티닌 수치가 정상 범위에 해당하였지만 신기능 저하 및 리튬 독성이 발생하였다는 점에서, 본 증례는 리튬 치료 환자의 독성 발생 모니터링에 있어서 시사하는 바가 있다. 신기능 부전은 체내의 리튬 축적을 야기하여 리튬 독성을 일으키고, 리튬 독성에 의해 신기능 저하가 더욱 악화될 수 있다. 따라서 리튬 복용 환자에서는 주기적인 신기능 모니터링이 필요하다. 혈청 크레아티닌 수치가 정상 범위에 있더라도 기저치에서 상승되어 있다면 신장 기능의 변화를 암시할 수 있다. 따라서 크레아티닌의 절대적인 수치 뿐만 아니라 기저치에서의 상승 정도와 속도가 신기능 부전을 예측하는데 중요할 것으로 보인다.

중심 단어 : 리튬 독성 · 크레아티닌 · 양극성 정동 장애 · 비스테로이드항염증제.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155:638-645.
- 2) Keck PE Jr, Mendlewicz J, Calabrese JR, Fawcett J, Suppes T, Vestergaard PA, et al. A review of randomized, controlled clinical trials in acute mania. *J Affect Disord* 2000;59 Suppl 1:S31-S37.
- 3) Korean College of Neuropsychopharmacology. *Clinical neuropsychopharmacology*. 2nd ed. Seoul: Sigma Press;2014. p.164-166.
- 4) Stoudemire A, Moran MG, Fogel BS. Psychotropic drug use in the medically ill: Part I. *Psychosomatics* 1990;31:377-391.
- 5) Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:666-674.
- 6) Park SW, Kim JY, Kim SC, Chung IW. A case of lithium toxicity in a patient treated with maintenance dose of lithium. *Korean J Psychopharmacol* 2011;22:157-160.
- 7) Yoon SI, Kim BC, Kwon SK, Kim HY, Kim SK. A case of lithium poisoning with a maintenance dose treated by hemodialysis. *Korean J Med* 2007;72:95-99.
- 8) Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med* 1994;97:383-389.
- 9) Solomon JG. Lithium toxicity precipitated by a diuretic. *Psychosomatics* 1980;21:425, 429.
- 10) Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:270-276.
- 11) Raedler TJ, Wiedemann K. Lithium-induced nephropathies. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:134-149.
- 12) Bassilios N, Martel P, Godard V, Froissart M, Grünfeld JP, Stengel B; Réseau Néphropar. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients--an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:562-565.
- 13) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159(4 Suppl):1-50.
- 14) Jefferson JW. A clinician's guide to monitoring kidney function in lithium-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1153-1157.
- 15) Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord* 2009;11:559-595.
- 16) KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
- 17) Janowsky DS, Buneviciute J, Hu Q, Davis JM. Lithium-induced renal insufficiency: a longitudinal study of creatinine increases in intellectually disabled adults. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:769-773.
- 18) Tonkin AL, Wing LM. Interactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol* 1988;2:455-483.
- 19) El-Mallakh RS. Treatment of acute lithium toxicity. *Vet Hum Toxicol* 1984;26:31-35.
- 20) Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Tritsch L, Flesch F. When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:429-447.
- 21) Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2007. p.1056-1062.