

## Phenytoin 복용과 관련된 다발성 골절과 저칼슘혈증을 동반한 골연화증 1예

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 영상의학과교실<sup>1</sup>, 신경과학교실<sup>2</sup>, 정형외과학교실<sup>3</sup>

김은경 · 이민석 · 정윤석 · 광규성<sup>1</sup> · 홍지만<sup>2</sup> · 원예연<sup>3</sup>

### A Case of Osteomalacia with Multiple Fractures and Hypocalcemia Associated with Phenytoin Therapy

Eun-Kyung Kim, Min-Suk Lee, Yoon-Sok Chung, Kyu-Sung Kwack<sup>1</sup>,  
Ji-Man Hong<sup>2</sup>, Ye-Yeon Won<sup>3</sup>

Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Radiology<sup>1</sup>, Department of Neurology<sup>2</sup>,  
Department of Orthopedic Surgery<sup>3</sup>, Ajou University School of Medicine

#### ABSTRACT

Many studies have shown that patients taking antiepileptic drugs are at an increased risk for metabolic bone disease and low bone mineral density. Traditionally, this has been attributed to alterations in vitamin D metabolism by antiepileptic drugs which induce hepatic microsomal cytochrome P450 enzyme. However, there appear to be multiple mechanisms for antiepileptic drug-induced bone loss including lack of physical activity, reduced sunlight exposure, increased propensity for falling, and fractures associated with seizures or loss of consciousness. We experienced a case of antiepileptic drug-induced osteomalacia in a 63-year-old woman who had been on phenytoin for 8 years and was admitted with hypocalcemic seizures and multiple pathological fractures. This patient also had other risk factors for osteomalacia including reduced sunlight exposure, prolonged immobilization, and decreased dietary vitamin D intake. We discontinued phenytoin, and started calcium and vitamin D replacement. The patient's serum calcium and vitamin D level were normalized after treatment. Metabolic bone disease including osteomalacia should be considered in patients who are taking antiepileptic drugs especially those who are exposed to other risk factors. (**J Korean Endocr Soc 24:212-216, 2009**)

**Key Words:** antiepileptic drugs, osteomalacia, phenytoin

#### 서 론

골연화증은 새로 형성된 유골(osteoid)의 무기질화 장애로 인해 발생하는 대사성 골질환으로 비타민 D나 인산염의 결핍 또는 대사 장애, 원발성 무기질화 장애 등이 그 원인이 다[1]. 이중 비타민 D의 작용 감소로 인한 골연화증은 일광 노출의 부족이나 비타민 D의 식이 섭취의 부족, 흡수 장애, 대사 증가 또는 간 질환 등으로 인해 발생한다. 특히 일부

항경련제가 간의 microsomal enzyme의 유도체로 작용하여 비타민 D의 이화작용을 촉진시킴으로써 골연화증 등의 골 대사질환의 발생 및 골절의 위험도를 증가시키는 것으로 알려져 있다[2,3]. Valmadrid 등은 장기간 항경련제를 복용중인 환자의 약 50%가 경미한 골감소부터 심한 골질환에 이환되어 있다고 보고한 바 있다[4]. 항경련제로 인한 골연화증의 발생 빈도는 대상 환자의 종류에 따라 7~50%로 매우 다양하게 보고되고 있다[5]. 특히 이러한 환자들 중에는 신체 활동이 제한된 경우가 많고 일광 노출이 부족하여 골다공증 및 골절 등의 발생이 더 빈번한 것으로 알려져 있다. 그러나 아직까지 이러한 항경련제의 골 대사와 관련된 부작용에 대한 인식은 많이 부족한 상태이다. 저자들은 phenytoin을 장기간

접수일자: 2009년 3월 30일

통과일자: 2009년 6월 11일

책임저자: 정윤석, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

복용한 환자에서 다발성 골절과 저칼슘혈증을 동반한 골연화증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 박 O O, 63세 여자

**주 소:** 경련 및 의식 저하

**현병력:** 환자는 8년 전 좌측 중대뇌동맥 영역의 경색 진단을 받고 신경과에서 입원 치료 받은 후 거동이 불편하여 거의 집에서만 지내며 8년 전부터 현재까지 항경련제(phenytoin, Phenytoin® 300 mg/day)를 복용 중이었다. 환자는 내원 18개월 전 특별한 이상없이 좌측 원위 경비골의 골절이 발생하였으며, 내원 1달 전에는 누워있는 상태에서 자세 변동하다가 우측 원위 대퇴골체의 골절이 발생하였으나 전신적 상태가 좋지 않아 수술적 치료를 하지 못하고 보존적 치료만 시행 받았다. 내원 15일 전 설사를 주소로 내원하여 7일 동안 입원 치료 후 퇴원하였고 이후에도 설사는 간헐적으로 있었다고 하며 퇴원 7일 쯤 경련 이후 의식 저하를 주소로 응급실을 내원하여 신경과 진료를 받던 중 심한 저칼슘혈증이 있어 내분비내과로 의뢰되었다.

**과거력:** 35년 전 고혈압, 15년 전 당뇨병을 진단 받고 약물치료 중이었으며 내원 5년 전 급성신우신염으로 인한 패혈증, 내원 1년 전 폐렴으로 입원치료 받은 병력이 있었다.

**가족력:** 특이소견 없었다.

**개인력:** 음주 및 흡연의 개인력은 없었다.

**신체진찰 소견:** 내원 당시 환자의 생체 징후는 혈압 96/61 mmHg, 맥박 92회/분, 호흡 24회/분, 체온 36.3°C이었고 신장 153 cm, 체중 40.7 kg로 마른 체형이었다. 환자는 만성 병색의 급성 악화 소견을 보였고 전반적으로 기운이 없었다. 의식은 기면 상태이었으나 경련 발작은 멈춘 상황이었고 동공의 크기는 양안이 같았으며 동공반사도 정상이었다. 경부 진찰 시 갑상선은 촉지되지 않았다. 심장 및 폐 청진에서 특이 소견은 없었으며 복부 진찰 시 간, 비장 종대나 종물은 촉지되지 않았고 복수도 관찰되지 않았다. 상하지의 운동 능력은 정확히 평가할 수 없었으며 감각 능력 및 심전부반사는 정상이었다.

**검사실 소견:** 내원 당시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 11,900/mm<sup>3</sup>, 혈색소 8.7 g/dL, 혈소판 471,000/mm<sup>3</sup>이었고, 혈청 생화학검사는 혈액요소질소 20.3 mg/dL, 크레아티닌 1.2 mg/dL, 총단백 5.9 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, 알칼리인산 분해효소 607 IU/L (참고치 20~120), 알라닌아미노전이효소 9 IU/L, 아스파르트산아미노전이효소 18 IU/L였다. 칼슘 3.6 mg/dL (참고치: 8.4~10.2), 이온화 칼슘 2.1 mg/dL (참고치: 4.2~5.4), 인 2.5 mg/dL (참고치: 2.7~4.5)로 모두 감소되어 있었으며, 25(OH)D 4.8 ng/mL (참고치: 9~38)로 감소되어 있었고, intact PTH 258 pg/mL (참고치: 10~60)로

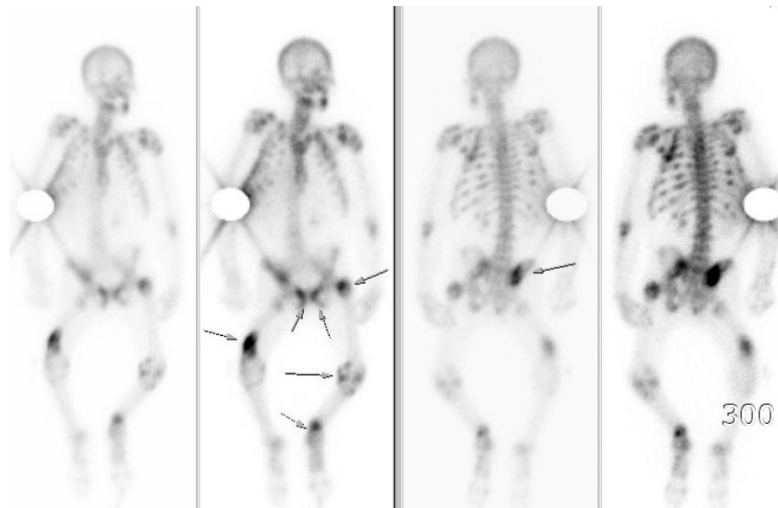
증가되어 있었다. 혈청 osteocalcin 127.2 ng/mL (참고치: 12.9~55.9), 소변검사에서 N-telopeptide는 96 nMBCE /mM Cr (참고치: 17~103)였다.

**영상 검사:** 흉부 X선 검사에서 전반적으로 심한 골감소와 다발성 늑골 골절 및 이로 인한 흉곽의 변형 소견이 관찰되었다. 척추 X선 검사 역시 심한 골감소 소견이 관찰되었고 흉추(T6,12) 및 요추(L1)의 압박골절을 보였다. 대퇴부 X선 검사에서는 심한 골피질의 두께감소(thinning of cortex)와 우측 원위부 대퇴골체 골절이 관찰되었다(Fig. 1). 좌측에서도 대퇴골경부 골절과 원위부 경비골 골절이 확인되었다. 수부 및 족부 X선 검사에서도 심한 골감소 소견이 보였다. 골스캔에서는 여러 골절 부위의 섭취 증가를 보였으며(Fig. 2), 골밀도검사(DXA, Prodigy, GE Lunar)에서 요추부의 T 값 -6.3, Z 값 -4.2로 심한 골감소가 관찰되었다(Fig. 3). 뇌자기공명영상에서 좌측 중대뇌동맥 영역 및 우측 대뇌기저핵 부위의 오래된 경색이 관찰되었으나 이전 검사와 변화가 없었으며 급성 병변은 관찰되지 않았다.

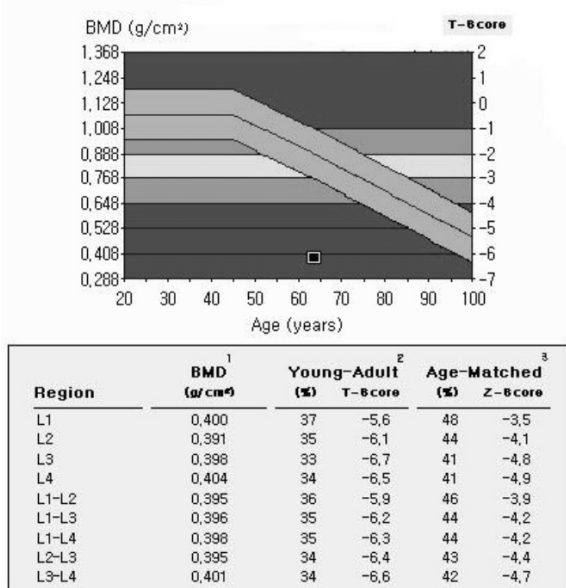
**치료 및 경과:** 환자는 내원 당시 경련은 멈춘 상태였으나 경련 발작 재발을 방지하기 위해 응급실 내원 직후 phenytoin을 정주하였으며 칼슘 수치가 감소되어 있음을 확인하고 글루콘산칼슘을 지속적으로 정맥 주사하였다. 내원 후 12시간 쯤부터 의식 상태가 호전되었으며 경련 발작의 원인 감별을 위해 신경과에서 신경학적 검사, 뇌영상 검사와 뇌파 검사를 시행하였으나 특별한 이상 소견이 보이지 않아 저칼슘혈증에 의한 경련 발작 및 의식 저하로 추정하였고 이에 대한 평가 및 치료를 위하여 내분비내과로 전과되었다. 환자의 병력 및 내원 초기 시행한 검사 소견으로 미루어 항경련제와 관련된 골연화증으로 진단하고 칼슘 및 비타민



**Fig. 1.** Plain radiography revealed thinning of cortices and fracture of right distal femoral shaft with cast application state.



**Fig. 2.** Increased uptakes in right distal femur, left proximal femur and distal tibia (arrows) were observed in whole body bone scan suggesting recent or unhealed fractures. Multiple focal increased uptake in both ribs showing multiple rib fractures and metabolic bone diseases.



**Fig. 3.** Bone mineral densitometry revealed severely decreased bone mineral density of lumbar (L1~4) vertebrae.

D를 투여하도록 하였다. 또한 신경과와 협의하여 기존에 복용하던 phenytoin 대신 levetiracetam (Keppra® 2 g/day) 과 oxcarbazepine (Tripleptal® 600 mg daily)으로 변경하여 복용하도록 하였고 입원 이후 경련은 발생하지 않았다. 내원 3일째 혈청 이온화 칼슘 수치가 4.3 mg/dL로 정상 수준까지 회복되었다. 이후 칼슘 1.8 g과 cholecalciferol 1,200 IU (Cal-D-Vita®) 및 calcifediol 40 µg (Caldiol®)을 경구 투여 하였으며 치료 3개월 후 혈청 이온화 칼슘 수치가 4.5 mg/dL로 정상화되었고 비타민 D 역시 35.4 ng/mL로 정상 수준까지 회복되었다.

### 고 찰

항경련제와 관련된 골 대사 질환은 이미 1967년 Schmid[2]에 의해 처음 보고되었으며 이후 많은 연구들을 통해서 항경련제의 복용이 골밀도의 감소 및 골절 위험도의 증가와 관련성이 있음이 알려져 왔다. 그러나 항경련제를 복용하는 환자군들의 특성 때문에 단면조사 연구가 대부분이었으며 최근에 와서야 몇몇 추적 연구들이 이루어졌다. Sato 등[6]이 40명의 항경련제 복용군과 40명의 정상 대조군을 대상으로 연구한 바에 의하면 항경련제 복용군이 정상 대조군에 비해 제2 중수골에서 평균 13%의 골밀도 감소가 있으며 혈청 칼슘과 25(OH)D가 저하되며 1,25(OH)<sub>2</sub>D와 intact PTH가 증가됨을 관찰하였다. 또한 Andress 등[7]은 항경련제를 복용 중인 103명의 환자들을 대상으로 2년 동안 추적 관찰을 시행하였고 이들에게서 대퇴경부의 골밀도가 연간 평균 1.8% 감소함을 보고하였다. 이에 따라 골절 위험도 역시 증가하는데 Cummings 등[8]은 항경련제 복용자는 대퇴부 골절의 위험도가 2.8배 증가함을 발표하였고 van Staa 등[9]은 6개월 이상 항경련제를 복용할 경우 골절의 비교위험도가 2.1로 부신피질호르몬(비교위험도: 1.3~1.6)을 포함한 다른 어떤 약제보다도 높음을 보고하였다.

Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital과 같은 항경련제가 골대사질환을 유발하는 주된 기전은 cytochrome p450 enzyme (CYP450)의 유도체로 작용하여 비타민 D의 이화작용을 증가시키고 비타민 D의 혈청 농도가 낮아져 이에 따라 골감소 및 골연화증이 나타나는 것으로 알려져 있다[12]. CYP450에 의하여 비타민 D 이화작용이 증가하면 혈청 25OH 비타민 D 농도가 감소하며 혈청 칼슘이 감소하고 알칼리인산분해효소가 증가하고 부갑상선호르몬 농도가 증가

한다. 그러나 최근에는 CYP450 system과 관계없는 항경련제인 valproic acid 역시 골감소를 일으키는 것으로 나타났으며[11], Weinstein 등[10]은 항경련제를 복용한 환자군과 정상 대조군을 비교해 볼 때 혈청 25(OH)D와 1,25(OH)<sub>2</sub>D의 농도가 정상이면서도 칼슘이 감소되고 골감소증이 발생한다고 보고하여 이러한 “유도체 가설(inducer theory)” 외에 다른 기전들도 골연화증의 발생에 관여할 것으로 사료된다[11]. 한편 항경련제를 복용하는 환자들의 특성을 고려하여 볼 때 일광 노출이나 육체적 활동량이 일반인에 비해 적고 칼슘과 비타민 D의 식이 섭취가 충분하지 못할 가능성이 높아 이 역시 골감소 및 골연화증을 악화시키는 요인과 관련이 있을 것으로 생각되고 있다. 실제로 Gough 등[13]은 항경련제의 복용 여부와 관련 없이 장기간 입원 환자의 경우에 비타민 D가 감소된 것을 관찰하여 장기간의 입원 상태 자체로만으로도 골대사질환의 위험 요소가 될 수 있다고 하였다. 또한 항경련제를 복용하더라도 정상 생활을 영위하면서 외래치료를 받는 환자에서는 그렇지 않은 환자에 비해 임상적으로 유의한 골대사질환의 빈도가 크게 감소하는 것으로 나타나 장기간의 입원으로 여러 위험 인자에 노출되면 골대사질환의 위험도가 크게 증가된다고 하였다[14].

Valmadrid 등[4]이 조사한 바에 의하면 미국 신경과 의사의 28%, 소아신경과 의사의 41%만이 항경련제 복용 환자에서 정기적으로 골대사질환에 관한 검사를 시행하며 예방적으로 비타민 D나 칼슘 제제를 투여하는 경우는 더 적은 것으로 나타났다. 국내 상황 역시 비슷하여 항경련제 관련 골대사질환에 대한 인식은 아직 낮은 편이며 이와 관련 하여 몇몇 연구들이 보고된 바 있으나 아직 미흡한 실정이다[15,16].

앞서 언급된 바와 같이 여러 요인이 항경련제와 관련된 골대사질환에 작용하며 그 기전이 불분명하여 이에 대한 감시 및 치료 원칙 역시 아직 확실히 정해진 것은 없다. Heller 등[17]은 항경련제를 장기 복용하는 모든 환자들에게 기저 혈청 칼슘 및 인, 골밀도검사를 하도록 권고하였고 이상 소견이 발견되는 경우 25(OH)D 및 intact PTH 등 정밀검사를 시행하도록 권고하였다. 또한 예방 및 치료와 관련하여 barbiturate, phenytoin, carbamazepine을 복용 중인 모든 환자에서 칼슘과 비타민 D를 복용하도록 권고하였으나 최근 valproic acid도 골대사질환을 일으킬 수 있는 것으로 나타나 이들 역시 포함될 수 있겠다. Drezner[18]는 보다 구체적으로 골대사질환에 아직 이환되지 않은 경우 2,000 IU, 골감소증이나 골다공증인 경우 2,000~4,000 IU, 골연화증의 경우에는 이보다 더 많은 양의 비타민 D를 복용하여야 한다고 하였다. 또한 비타민 D 투여와 함께 장기간 입원 또는 신체 활동의 제한으로 일광 노출이 부족한 환자들에게 자외선 치료가 도움이 된다는 연구들이 있으나 아직까지 정확한 방법 및 효과는 확립되지 않은 상태이다[19,20].

본 증례의 경우 환자가 8년 전 뇌경색을 진단 받고 당시

경련 발작 소견이 있어 이후 phenytoin을 복용하던 중 전신 쇠약으로 인해 거동이 불편한 상태로 거의 집에서 누워만 지냈으며 영양 상태 또한 좋지 못하였다. 환자는 내원 15일 전 실사를 주소로 내원하여 당시에 저칼슘혈증을 보여 약 1주일간 칼슘 및 비타민 D (Dicamax<sup>®</sup> 1T: calcium 500 mg, cholecalciferol 1,000 IU)를 복용하였으나 입원 당시 심각한 저칼슘혈증, 고인산혈증, intact PTH의 증가 소견을 보였다. 이는 실사로 인해 약제의 흡수가 저하되어 저칼슘혈증이 악화되었고 경련 발작으로까지 이어진 것으로 생각된다. 본 증례의 경우 단순한 골다공증이 아니라 혈청 알칼리 인산분해효소가 증가하였고 25(OH)D 농도가 매우 낮았으며 영상 검사에서 골피질의 두께 감소와 비전형적인 부위의 다발성골절 등의 소견을 보여 골연화증으로 진단할 수 있었다. 원인으로서 phenytoin 복용, 일광 노출 부족, 영양 불량 등이 종합적으로 작용한 것으로 추정되었다.

## 요 약

항경련제는 매우 빈번히 사용되는 약물이나 이와 관련된 합병증인 골대사질환에 대한 인식은 아직 부족한 상태이다. 항경련제 관련 골대사질환은 cytochrome P450 enzyme 유도에 의한 비타민 D의 이화작용 증가 외에도 다양한 요인들이 관여하는 것으로 알려져 있다. 저자들은 장기간 phenytoin을 복용하던 환자에서 저칼슘혈증으로 인한 경련 및 다발성 골절을 동반한 골연화증을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Frame B, Parfitt AM: Osteomalacia: current concepts. *Ann Intern Med* 89:966-982, 1978
2. Schmid F: Osteopathien bei antiepileptischer Dauerbehandlung. *Fortschr Med* 85:381-382, 1967
3. Kruse R: Osteopathies in antiepileptic long-term therapy (preliminary report). *Monatsschr Kinderheilkd* 116:378-381, 1968
4. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, Schneyer CR: Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 58:1369-1374, 2001
5. Hoikka V, Savolainen K, Alhava EM, Sivenius J, Karjalainen P, Parvianinen M: Anticonvulsant osteomalacia in epileptic outpatients. *Ann Clin Res* 14:129-132, 1982
6. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, Maeda H, Satoh K: Decreased bone mass

- and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 57:445-449, 2001
7. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, Spain W: Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 59:781-786, 2002
  8. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332:767-773, 1995
  9. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C: Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among men and women. *Bone* 31:508-514, 2002
  10. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB: Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 58:1003-1009, 1984
  11. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H: Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 35:177-181, 2006
  12. Fitzpatrick LA: Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 5:S3-S15, 2004
  13. Gough H, Bissesar A, Goggin T, Higgins D, Baker M, Crowley M, Callaghan N: Factors associated with the biochemical changes in vitamin D and calcium metabolism in institutionalized patients with epilepsy. *Ir J Med Sci* 155:181-189, 1986
  14. Fogelman I, Gray JM, Gardner MD, Beastall GH, McIntosh WB, Allam BF, Boyce BF, Boyle IT, Lawson DH: Do anticonvulsant drugs commonly induce osteomalacia? *Scott Med J* 27:136-142, 1982
  15. Cho YW, Lee IK, Hur SH: Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in women with epilepsy. *J Korean Endocr Soc* 17:218-225, 2002
  16. Suh YS, Kim YG, Lee JH, Yoo KH, Lee JW, Tockgo YC: The effect of long-term phenobarbital administration on the bone mineral density of children. *J Korean Pediatr Soc* 37:368-375, 1994
  17. Heller HJ, Sakhae K: Anticonvulsant-induced bone disease: a plea for monitoring and treatment. *Arch Neurol* 58:1352-1353, 2001
  18. Drezner MK: Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav* 5:S41-S47, 2004
  19. Toss G, Andersson R, Diffey BL, Fall PA, Larkö O, Larsson L: Oral vitamin D and ultraviolet radiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly. *Acta Med Scand* 212:157-161, 1982
  20. Williams C, Netzloff M, Folkerts L, Vargas A, Garnica A, Frias J: Vitamin D metabolism and anticonvulsant therapy: effect of sunshine on incidence of osteomalacia. *South Med J* 77:834-836, 1984