

클레보프라이드에 의한 파킨슨증

이채영 최복 황보송 손명진^a 이민우^b 유진혁^b 성기훈^c 조수진^a 김주용^a 권기한^a 강석윤^a

한림대학교 의과대학 강남성심병원 신경과, 한림대학교 의과대학 동탄성심병원 신경과^a, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 신경과^b, 한림대학교 의과대학 평촌성심병원 신경과^c

Clebopride-Induced Parkinsonism

Chae Young Lee, MD, Bohm Choi, MD, Bosong Hwang, MD, Myeong jin Son, MD^a, Minwoo Lee, MD^b, Jinhyuk Yoo, MD^b, Ki hoon Sung, MD^c, Soo-Jin Cho, MD, PhD^a, Jooyong Kim, MD, PhD^a, Ki-Han Kwon, MD, PhD^a, Suk Yun Kang, MD, PhD^a

Department of Neurology, Hallym University Gangnam Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea,
Department of Neurology, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hwaseong, Korea^a,
Department of Neurology, Hallym University Gangdong Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea^b,
Department of Neurology, Hallym University Pyungchon Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea^c

J Korean Neurol Assoc 34(3):261-263, 2016

Key Words: Drug induced parkinsonism, Clebopride, FP-CIT PET

클레보프라이드(clebopride)는 도파민D2수용체에만 선택적으로 길항작용을 나타내는 치환 벤즈아미드계(substituted benzamides)로 기능성 소화불량이나 구토 완화를 목적으로 사용되는 소화기약물이다. 안전한 약물이지만 중추신경계에 작용할 수 있기 때문에 파킨슨증, 급성근긴장이상증(acute dystonia), 지연증후군(tardive syndrome) 그리고 신경이완제악성증후군(neuroleptic malignant syndrome)가 발생할 수 있다.¹ 지금까지 해외에서는 파킨슨증을 포함하여 클레보프라이드와 관련된 이상운동증에 대한 증례 보고가 있었고¹ 국내에서는 2편의 연구에서 약물유발파킨슨증 원 인약제로 클레보프라이드를 언급한 적은 있으나,^{2,3} 임상증상과 도파민반체영상을 포함한 뇌영상을 함께 보고한 적은 없었다. 이에 클레보프라이드 사용에 대한 주의를 환기시키고 임상적 유용성이 있을 것으로 판단하여 보고하는 바이다.

증 례

73세 여자 환자가 떨림, 운동완만, 자세불안정 때문에 병원에 왔다. 내원 5개월전 발생한 교통사고로 요추 골절이 발생하여 다른 병원 정형외과에 입원하여 보존적인 치료를 받았다고 하였다. 환자는 입원한 이후부터 양쪽 상지떨림, 운동완만, 그리고 자세불안정이 발생하여 잘 넘어진다고 하였다.

사고 이후 환자는 불안과 우울증이 심해졌다고 하였다. 또한 자는 동안에 꿈에서 하는 행동을 하는 경우가 있다고 하여 렘수면장애(rapid eye movement sleep behavior disorder)를 의심하였다. 인지기능저하를 호소하지는 않았고, 후각기능은 정상이었다. 상지 떨림은 6년 전부터 양손에 나타났다고 하는데, 과거에는 물건을 집거나 수저질을 할 때와 같이 움직이는 경우에만 있었으나 최근에는 가만히 있는 경우에도 발생한다고 하였다.

과거력에서 약 6-7년 전 폐색전증과 뇌경색이 있어서 항응고제 복용 중이었고, 비슷한 시기에 요추추간판탈출증으로 인해 수술도 받았다. 6-7년 전부터 우울증으로 정신건강의학과에서 약물치료 중이었다. 교통사고 이후 정형외과에서 약을 추가로 처방받아 복용 중이었다. 약 8년전부터 변비가 있었다.

약물 복용력은 다음과 같았다. 6-7년 전부터 와파린(warfarin, 3

Received January 8, 2016 Revised April 14, 2016
 Accepted April 14, 2016

Address for correspondence: Suk Yun Kang, MD, PhD
 Department of Neurology, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea
 Tel: +82-31-8086-2310 Fax: +82-31-8086-2317
 E-mail: sukyunkang@hanmail.net

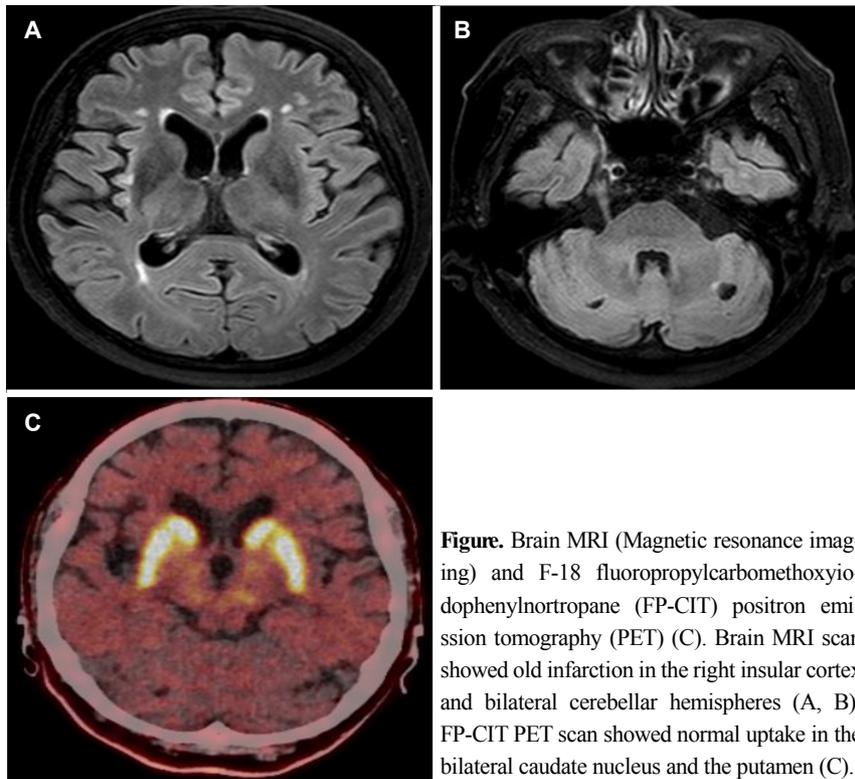


Figure. Brain MRI (Magnetic resonance imaging) and F-18 fluoropropylcarbomethoxyiodophenyl-nortropane (FP-CIT) positron emission tomography (PET) (C). Brain MRI scan showed old infarction in the right insular cortex and bilateral cerebellar hemispheres (A, B). FP-CIT PET scan showed normal uptake in the bilateral caudate nucleus and the putamen (C).

mg/d), alprazolam (0.8 mg/d), trihexyphenidyl (4 mg/d), 프로프라놀롤(propranolol, 20 mg/d), sertraline (50 mg/d), amitriptyline (10 mg/d)를, 약 5개월 전부터 본원 신경과에 올 때까지 클레보프라이드(cleboptide, 1.36 mg/d), simethicone (400 mg/d), Magnesium hydroxide (500 mg/d) Benexate HCL Betadex (400 mg/d)를 지속적으로 복용하고 있었다.

가족력에는 이상이 없었다. 활력징후를 포함한 신체검사는 모두 정상이었다. 자세변화(누웠을 때와 서 있을 때)에 따른 혈압저하는 없었다. 신경계진찰에서 의식은 명료하였다. 한국판간이정신상태검사(Korean-version of Mini-Mental State Examination)는 26점(초등학교 졸업)이었다. 전반적으로 우울한 기분을 호소하였고, Beck우울증목표표(Beck Depression Inventory)는 30점이었다. 얼굴은 걱정스럽고 무표정하였다. 떨림은 양상지에서만 나타났는데 안정 시와 양팔을 뻗거나 움직일 때 모두 나타났고 왼손에서 증세가 더 심하였다. 상하지 모두 운동 완만과 톱니바퀴경축(cogwheel rigidity)이 있었고 왼쪽이 더 심했다. 서 있을 때 구부정한 자세를 보였고 보행할 때 보폭은 작고 느렸지만 가속보행(festinating gait)이나 동결보행(freezing of gait)은 없었다. 자세불안정을 호소하긴 하였으나 pull test는 정상이었다. Hoehn and Yahr stage는 II였고 통합파킨슨병척도(Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS)는 총 48점(Part I: 8점; part II: 15점; part III: 25점; part

IV: 0점)이었다. 4개월 전 두통때문에 외부병원에서 촬영한 뇌자기공명영상에서는 양측 소뇌와 우측 섬이랑(insular gyrus)부근에 만성 뇌경색이 보였다(Fig. A, B). 환자가 다양한 약물을 복용하고 있었기 때문에, 약물유발파킨슨증과 파킨슨병을 감별하기 위하여 F-18 fluoropropylcarbomethoxyiodophenyl-nortropane (FP-CIT)양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)을 하였고 방사성 트래이서의 대칭적인 흡수가 양쪽 꼬리핵과 조가비핵에서 나타나 정상이었다(Fig C). 환자의 파킨슨증이 약물에 의한 것일 가능성이 높다고 판단하고 다른 추가 약물치료없이 클레보프라이드를 중지하고 경과관찰하였다. 한 달 뒤 외래 방문했을 때 증상은 점차 호전되었고 8개월 추적 기간 동안 운동완만, 안정시떨림, 톱니바퀴경축은 완전히 호전되었고, 움직일 때 나타나는 떨림은 이전보다 증세가 호전되기는 하였으나 남아 있었다.

고 찰

본 증례는 클레보프라이드 복용 후 파킨슨증이 발생하였고 약물 중단 후 완전히 회복되었으며 FP-CIT PET검사가 정상이었기 때문에 약물유발파킨슨증에 해당하였다. 일반적으로 약물유발파킨슨증의 증상은 양측에 대칭적으로 발생하고 운동완만이나 경축(rigidity)이 파킨슨병보다 더 심하다.⁴ 안정시떨림과 체위떨림

(postural tremor)이 동시에 나타나는 경우가 많고 입혀이상운동증(oro-lingual dyskinesia)이 자주 나타난다고는 하지만, 임상증상만으로 감별할 수는 없다.⁴ 약물유발파킨슨증의 경우에도 안정시떨림이 나타날 수 있고 비대칭적인 파킨슨증도 30-50%까지 보고하였으며 비운동증상도 나타날 수 있기 때문으로,^{4,5} 본 환자도 임상증상만으로는 약물유발파킨슨증과 파킨슨병의 감별이 쉽지 않았다. 안정시떨림이 있었고 입혀이상운동증은 없었다. 체위떨림과 활동떨림이 있었지만 파킨슨증이 발생하기 오래 전부터 있었던 증상으로 이번에 발생한 파킨슨증과의 연관성은 불확실하였다. 다만 파킨슨증 발생시점이 약 5개월 전으로 비교적 짧은 기간이었던 점이 약물유발파킨슨증 가능성을 의심해볼 수 있을 뿐이었다.

환자의 체위떨림과 활동떨림의 원인은 불확실했다. 6년 전 발병시점부터 선택적세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor)와 삼환계항우울제(tricyclic antidepressant)를 복용하고 있었기 때문에 약물유발떨림 가능성도 있었고, 외부 신경과에서 베타차단제(beta blocker)와 항콜린제(anticholinergic)를 복용한 점으로 미루어 근긴장이상떨림(dystonic tremor) 가능성도 있었다. 본원에서 관련 약제를 모두 중단하고 추적 관찰하는 동안에도 활동떨림이 남아 있었기 때문에 약물유발떨림 가능성은 낮다고 생각했다. 근긴장이상떨림은 배제하기 어려웠다. 양손에서 비대칭적으로 나타났지만 불규칙적으로 움직이는(jerky) 양상이 아니었다. 감각계교(sensory trick)는 미처 평가하지 못했다.

본 증례와 같이 FP-CIT PET은 약물유발파킨슨증과 파킨슨병을 감별할 때 유용하다. 약물과 파킨슨증 발생과 인과관계가 명확한 경우에도 FP-CIT PET에서 이상이 나타날 수 있는데 이러한 경우는 파킨슨병 증상전기(presymptomatic phase)가 드러나게(unmasking)되어 보이는 것으로 생각한다.⁴ 또한^{1,2,3} I-metaiodobenzyl-

guanidine (MIBG) 심광심근조영(myocardial scintigraphy)에서 정상인 것, 안정떨림의 진폭이 낮고 빈도가 높은 것, 동기 패턴(synchronous pattern)을 보이는 것은 약물유발파킨슨증의 가능성이 더 높다고 한다.^{5,6} 비운동증상 중 소변증상, 주간과다졸림증, 하지불안증후군, 집중력 장애, 후각 저하가 있으면 특발파킨슨병의 가능성이 더 높다는 보고도 있다.⁷ 본 환자는 FP-CIT PET검사가 정상이고 원인 약물을 중지한 후 새로 발생한 파킨슨증이 완전히 호전되었기 때문에 순수 약물유발파킨슨증환자(pure drug-induced parkinsonism)로 생각한다.

REFERENCES

1. Jimenez-Jimenez FJ, Cabrera-Valdivia F, Ayuso-Peralta L, Tejeiro J, Vaquero A, Garcia-Albea E. Persistent parkinsonism and tardive dyskinesia induced by clobopride. *Mov Disord* 1993;8:246-247.
2. Ahn HJ, Yoo WK, Park J, Ma HI, Kim YJ. Cognitive Dysfunction in Drug-induced Parkinsonism Caused by Prokinetics and Antiemetics. *J Korean Med Sci* 2015;30:1328-1333.
3. Ma HI, Kim JH, Chu MK, Oh MS, Yu KH, Kim J, et al. Diabetes mellitus and drug-induced Parkinsonism: a case-control study. *J Neurol Sci* 2009;284:140-143.
4. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012;8:15-21.
5. Kim JS, Youn J, Shin H, Cho JW. Nonmotor symptoms in drug-induced parkinsonism and drug-naive Parkinson disease. *Can J Neurol Sci* 2013;40:36-41.
6. Lee PH, Kim JS, Shin DH, Yoon SN, Huh K. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:372-374.
7. Nisticò R, Fratto A, Vescio B, Arabia G, Sciacca G, Morelli M, et al. Tremor pattern differentiates drug-induced resting tremor from Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;25:100-103.