편두통 환자에서 토피라메이트 사용 중 발생한 가역적 뇌량팽대병변

허덕현 이승근 박정호 이태경

순천향대학교 부천병원 신경과

Reversible Lesion in The splenium of The Corpus Callosum Induced by Topiramate in a Patient with Migraine

Deokhyun Heo, MD, Seung-Keun Lee, MD, Jeong-Ho Park, MD, Tae-Kyeong Lee, MD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Reversible lesion in the splenium of the corpus callosum in patients with epilepsy is often associated with some antiepileptic drugs. However, topiramate has never been reported as a possible inducer of the focal lesion. We report a case of reversible splenial lesion of the corpus callosum presumed to be induced by low dose topiramate in a patient with chronic migraine. J Korean Neurol Assoc 35(3):173-175, 2017

Key Words: Splenium, Migraine, Topiramate

항뇌전증제를 복용하고 있는 뇌전증 환자의 뇌자기공명촬영에서 드물게 관찰되는 가역적 뇌량팽대(splenium of corpus callosum) 병변의 병태생리학적기전은 아직 명확하지 않다. 다만, 소규모 임상 및 증례를 통한 연구에서는 항뇌전증제의 갑작스런 중단에 의한 급격한 체내 농도 변화와¹ 항뇌전증제의 독성이 가능한 원인으로 추정되었으나 대부분 증례들이 뇌전증 환자에서 발생하였기 때문에 경련 발작과의 연관성을 배제하기 어려운 점이 있었다.²⁻⁴ 저자들은 뇌전증의 과거력이 없는 편두통 환자에서 저용량 토피라메이트(topiramate)에 의해 가역적 뇌량팽대병변이 유발된 것으로 추정되는 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례

35세 남자가 3년 전부터 시작된 두통을 호소하며 내원하였다.

처음 두통이 발생했을 때는 우측 귀 뒤쪽으로 쥐어짜거나 망치로 두들기는 듯한 양상이었으며 우측 후두부위는 손을 대기만 하여도 통증이 더 심해지는 듯 하였다. 두통이 있을 때 구역감이 동반되었으며 수시간에서 이틀 정도 증상이 지속되었다. 환자는 타병원에서 편두통으로 진단받았으며 증상 발생을 예방하기 위해 3개월 전부터 토피라메이트 25 mg을 하루 두 번 복용하고 있었다. 내원 20일 전부터는 상기 두통의 강도가 더욱 심해져서 일상 생활이 불가능할 정도로 이르렀으며, 특이하게도 우측 안면부, 우측 상하지의 저린 느낌의 이상감각 증상이 지속되어 입원하였다.

입원 당시 혈압을 포함한 생체징후는 정상이었고 신경학적 진찰에서 객관적 감각이상 없었다. 기질적 병변을 배제하기 위해 뇌자기공명영상을 촬영하였다. 확산강조영상에서 뇌량팽대 중앙에 위치한 6-7 mm의 타원형 고신호강도병변이 관찰되었으며, 겹보기 확산계수에서는 동일 부위에 저신호병변으로, 액체감쇠역전회복영상에서는 고신호강도병변으로 보였으며(Fig. A-C), 뇌자기공명혈관조영술에서 후대뇌동맥을 비롯한 대뇌혈관의 이상 소견은 전혀 관찰되지 않았다. 과거력상, 고혈압, 당뇨 등의 심뇌혈관질환 위험 인자가 없었으며 심전도검사와 심장초음파검사에서도 정상이었다. 국소뇌염 등 감염성 질환을 배제하기 위해 시행한 뇌척수액검사에서 백혈구 1개, 포도당 72.4 mg/dL, 단백질 41.0 mg/dL로 정상

Received April 17, 2017 Revised May 30, 2017
Accepted May 30, 2017

Address for correspondence: Jeong-Ho Park, MD
Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro,
Bucheon 14584, Korea
Tel: +82-32-621-5221 Fax: +82-32-621-5018
E-mail: parkgene@schmc.ac.kr

Figure. Serial brain magnetic resonance images of the patient. Diffusion-weighted image (A) and T2-FLAIR image (B) showed focal oval shape high signal intensity lesion in the center of the splenium of corpus callosum with low signal intensity in ADC image (C), suggesting cytotoxic edema. Four weeks after withdrawal of antiepileptic drugs, previous lesion disappeared completely (D-F). FLAIR; fluid attenuated inversion recovery, ADC; apparent diffusion coefficient.

이었고, 뇌파검사도 정상이었다. 사람면역결핍바이러스항체, 비타민B12를 포함한 검사실검사에서 이상은 없었다. 허혈성 뇌병변의 가능성을 고려하여 항혈소판제를 투여하였으며 최근 3개월 전부터 복용하기 시작한 토피라메이트와 연관된 병변일 가능성을 고려하여 토피라메이트를 중단하였다. 두통에 대해서는 수마트립탄과 비스테로이드성 진통제를 필요에 따라 사용하였다. 편측 이상감각증상은 증상 발생 약 4주째 사라졌으며 추적 뇌자기공명영상에서 이전에 보였던 병변도 완전히 소실되어 있었다(Fig. D-F).

고 찰

뇌자기공명촬영에서 발견되는 가역적 뇌량팽대병변은 다양한 원인에 의해 발생할 수 있으나, 주로 뇌전증 환자에서 항뇌전증제 치료와 관련되어 발생하며, 영상학적으로는 뇌량팽대 중앙에 위치한 타원형 국소 병변으로 세포독성부종에 합당한 소견을 보이지만,

임상적으로는 항뇌전증제 중단 이후 소실되는 가역성을 보이는데, 이러한 점은 허혈성 뇌병변과는 확연히 구별되는 차이점이다.^{1,2,5,6} 연관된 항뇌전증제로는 페니토인(phenytoin), 비가바트린(vigabatrin), 카바마제핀(carbamazepine)이 보고되어 왔으나 본 증례에서처럼 저용량 토피라메이트에 의해 발생한 경우는 극히 드물고, 특히 뇌량팽대병변에 상응하는 신경학적증상이 동반된 경우는 없었다.

토피라메이트는 뇌전증의 증상 조절과 편두통의 예방 치료를 포함해 다양한 질환에서 사용되고 있으며, 감각이상(paresthesia)과 기억력 저하, 그리고 언어장애가 부작용으로 나타날 수 있으며, 감각이상은 뇌전증 치료 초기에 용량을 증량할 때 간혹 나타날 수 있다.⁷ 그러나 본 증례에서처럼 편측성 증상으로 나타난 점, 그리고 약물 중단 후에 증상이 소실된 점은 약물이상반응보다는 뇌량팽대병변 자체에 의한 가능성을 보다 시사한다. 뇌량팽대병변에 의한 편측 감각이상 증상은 신경기능해리(diaschisis)에 의해 대뇌 반구 간의 신경입력(neural input) 차이로 일측의 두정엽에 기능적인 저

하가 일어나면서 편측 감각이상 발생할 수 있는데,⁸ 본 증례에서는 증상 발생 당시 단일광자방출컴퓨터단층촬영 검사를 시행하지 못해 정확한 기전을 밝힐 수는 없었다.

항뇌전증제와 관련된 뇌량팽대병변의 기전은 잘 알려져 있지 않지만 원인 약물에 따라 차이를 보인다. 페니토인은 엽산염(folate)의 흡수를 저해해 탈수초를 동반한 축삭병변을 일으킬 수 있으며, 비가바트린은 축삭신경로(myelinated tract)에서 축삭 내 부종이 동물 실험에서 관찰된 점을 근거로 가역적 탈수초 현상이 기전으로 제시되었다.³ 카바마제핀은 아르기닌-바소프레신(Arginine-vasopressin)의 체내 감수성을 증가시키며, 약의 급격한 농도 변화가 뇌 실질의 수분 균형에 영향을 주어 수초 내 세포독성 부종이 초래하여 뇌량팽대병변을 발생시키는 것으로 알려져 왔다.^{1,5} 그러나, 기존의 증례들은 뇌전증 환자에서 발생하였기 때문에 반복적인 경련 자체로 인한 일시적인 에너지 대사와 이온 전달의 장애와 연관된 기전을 배제하기 어렵다.⁹

저자들의 문헌 검색에 의하면, 뇌전증의 병력이 전혀 없는 환자에서 항경련제와 관련하여 상기 뇌병변이 발생한 경우는 뇌 수술 후 경련 예방과 삼차신경통의 치료를 위해 페니토인, 비가바트린을 투여 후 발생한 경우가 있으나,² 토피라메이트와 관련된 가역적 뇌량팽대병변은 보고된 바가 없다. 정확한 기전을 밝힐 수는 없으나 토피라메이트가 뇌양전자방출단층촬영(18F-fluorodeoxy glucose brain positron emission tomography)에서 시상, 백색질(white matter), 그리고 뇌량팽대에서 포도당대사의 감소를 유발할 수 있다는 점을 고려하면,¹⁰ 토피라메이트에 대한 뇌량팽대의 상대적 취약성에 의해 병변이 발생하였을 가능성을 추정해 볼 수 있다.

결론적으로, 가역성 뇌량팽대병변은 중추신경계 감염, 대사이상, 독성 물질, 항뇌전증 약물, 경련과 같은 다양한 원인에 의해 발생할

수 있으므로 이들 원인에 대한 감별 진단이 필요하겠으나, 본 증례처럼 기존에 알려진 페니토인, 비가바트린, 카바마제핀과 같은 항뇌전증 약물 외에도 드물지만 저용량의 토피라메이트 또한 가역적 뇌량팽대병변을 유발할 수 있는 원인으로 고려되어야 한다.

REFERENCES

1. Gurtler S, Ebner A, Tuxhorn I, Ollech I, Pohlmann-Eden B, Woermann FG. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum and antiepileptic drug withdrawal. *Neurology* 2005;65:1032-1036.
2. da Rocha AJ, Reis F, Gama HP, da Silva CJ, Braga FT, Maia AC Jr, et al. Focal transient lesion in the splenium of the corpus callosum in three non-epileptic patients. *Neuroradiology* 2006;48:731-735.
3. Kim SS, Chang KH, Kim ST, Suh DC, Cheon JE, Jeong SW, et al. Focal lesion in the splenium of the corpus callosum in epileptic patients: antiepileptic drug toxicity? *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:125-129.
4. Lin FY, Yang CY. Reversible splenial lesion of the corpus callosum in migraine with aura. *Neurologist* 2011;17:157-159.
5. Anneken K, Evers S, Mohammadi S, Schwindt W, Deppe M. Transient lesion in the splenium related to antiepileptic drug: case report and new pathophysiological insights. *Seizure* 2008;17:654-657.
6. Groppe G, Gallmetzer P, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. Focal lesions in the splenium of the corpus callosum in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1354-1360.
7. Ben-Menachem E, Sander JW, Stefan H, Schwalen S, Schauble B. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. *Clin Ther* 2008;30:1180-1195.
8. Chang TP, Huang CF. Unilateral paresthesia after isolated infarct of the splenium: case report. *Acta Neurol Taiwan* 2010;19:116-119.
9. Oster J, Doherty C, Grant PE, Simon M, Cole AJ. Diffusion-weighted imaging abnormalities in the splenium after seizures. *Epilepsia* 2003;44:852-854.
10. Joo EY, Tae WS, Han SJ, Han SK, Lee SI, Seo DW, et al. The effect of topiramate and lamotrigine on cerebral glucose metabolism in idiopathic generalized epilepsy patients. *J Korean Epilepsy Soc* 2005;9:129-136.