

메트로니다졸 독성 뇌병증으로 인한 안구운동발작

이상우 김형석 허덕현 박정호

순천향대학교 부천병원 신경과

Oculogyric Crisis Due to Metronidazole Toxic Encephalopathy

Sang-Woo Lee, MD, Hyeongseok Kim, MD, Deokhyun Heo, MD, Jeong-Ho Park, MD

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

Oculogyric crisis is an acute dystonia involving ocular muscles characterized by sustained conjugate upward or lateral deviation of the eyes. Metronidazole is a commonly used antimicrobial agent in treatment of anaerobic infections. However, its long-term use can cause toxic encephalopathy particularly in patients with hepatic dysfunction. Here, we describe a case of oculogyric crisis as a presenting manifestation of metronidazole-induced encephalopathy.

J Korean Neurol Assoc 36(4):322-324, 2018

Key Words: Metronidazole, Encephalopathy, Dystonia

안구운동발작(oculogyric crisis)은 갑자기 발생하며 수초에서 수 시간까지 안구의 상방주시가 지속되는 급성 근긴장이상증(acute dystonic reaction)의 한 형태로 경부 후굴(retrocollis), 눈꺼풀연축(blepharospasm), 입턱근긴장이상증(omandibular dystonia), 활모양강직(opisthotonus)이 동반되기도 하며 응급을 요하는 이상운동증이다. 안구운동발작은 흔히 신경이완제를 비롯한 다양한 약물에 의하여 급성으로 발현되며, 구조적 뇌병변에 의하여 발생한 경우는 매우 드물다.^{1,2} 저자들은 메트로니다졸 독성 뇌병증으로 인한 안구운동발작(oculogyric crisis)을 보인 환자를 경험하여 특징적 뇌 영상 소견과 함께 보고한다.

증례

60세 남자가 내원 2일 전부터 갑자기 엉뚱한 말을 하거나 멍한 모습을 보이며 점차 악화되는 얼굴과 목의 이상운동증으로 응급실에 내원하였다. 환자는 13년 전 간세포암 및 간경화 진단 후 간동

맥 화학색전술을 시행받았으나 이후 간기능은 정상으로 유지되었고 정상적인 일상생활이 가능한 상태였으며 최근 타 의료기관에서 난치성 하부요로감염 치료를 위하여 메트로니다졸(500 mg/일)을 60일째 복용 중이었다. 활력징후는 안정적이었고 신경학적 검사에서 의식은 명료하였으며 시간, 장소, 사람에 대한 지남력과 세단어 지연회상검사는 정상적이었으나 진찰 도중 간혹 상황에 맞지 않는 말을 하거나 비교적 최근 일을 기억하지 못하는 모습을 보였다. 상하지 운동 및 감각기능은 정상이었다. 소뇌기능검사 상 손가락코 검사와 발꿈치정강이검사서 겨냥이상이나 실조증은 없었으나 양측 상지에서 상반운동반복장애가 관찰되었다. 검사 도중 환자는 불수의적으로 발생하는 양안의 상방 또는 측방 주시 현상과 함께 턱을 하늘로 쳐드는 자세를 보이거나, 이유 없이 혀를 내밀거나 얼굴을 찡그리는 듯한 표정을 짓기도 하였다(Fig. 1). 환자의 이러한 이상운동증은 시간당 수십 회 이상 발생하고 있었고 이로 인하여 환자는 일상생활이 불가능한 상태였다. 일반혈액검사서 총 빌리루빈(2.73 mg/dL)과 암모니아(67 µg/dL) 수치가 상승해 있었으나 2개월 전 검사 결과와 비교하여 호전된 상태였으며 나머지 검사 결과는 모두 정상범위였다. 증상 완화를 위하여 응급실에서 소량의 벤조디아제핀이 정주되었으나 증상은 지속되는 양상이었다. 입원 당일 구조적 뇌병변 유무를 확인하기 위하여 시행한 뇌 자기공명영상에서 T2 강조영상과 T2 액체감쇠역전회복영상에서 소뇌 양쪽 치아핵과 중뇌 덮개에 국한된 매우 강한 고신호강도를 보이는

Received April 30, 2018 Revised June 19, 2018

Accepted June 19, 2018

Address for correspondence: Jeong-Ho Park, MD
Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Bucheon 14584, Korea
Tel: +82-32-621-5056 Fax: +82-32-621-6476
E-mail: parkgene@schmc.ac.kr

대칭적 병변이 보였다(Fig. 2-A, B). 뇌척수액검사는 정상이었고 뇌파검사에서는 간헐적으로 발생하는 전반적 서파가 확인되었다. [^{18}F]FDG양전자방출단층촬영에서는 양측 소뇌의 치아핵과 기저핵, 중뇌 부위의 포도당대사 항진 소견이 확인되었다(Fig. 2-C, D).

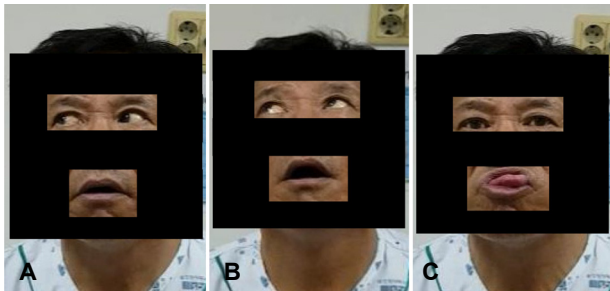


Figure 1. Photograph of the patient shows characteristic features of oculogyric crisis: sustained horizontal or upward deviation of the eyes with retrocollic head posture (A, B), and tongue protrusion (C).

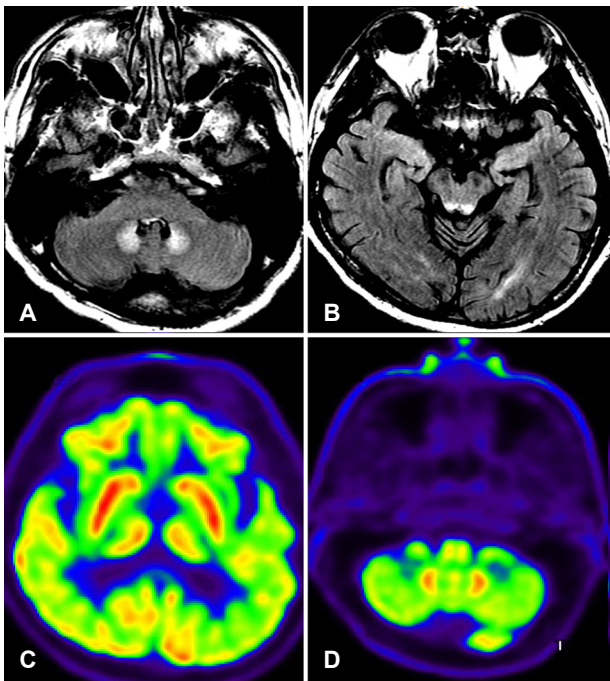


Figure 2. The T2 fluid-attenuated inversion recovery image of the patient shows bilateral symmetrical high signal intensity lesions in the cerebellar dentate nucleus (A) and the tectum of the midbrain (B), which is highly characteristic for the metronidazole-induced encephalopathy. The [^{18}F]FDG-PET of the patient reveals bilaterally increased metabolism in the neostriatum (C) as well as dentate nuclei of the cerebellum (D), suggesting functionally connected basal ganglia and cerebellar neural network.

저자들은 메트로니다졸에 의한 독성 뇌병증을 의심하여 메트로니다졸 투여를 중단하였고 1주일 이내 상기 이상운동증은 완전히 사라졌다.

고 찰

안구운동발작(oculogyric crisis)은 이상운동질환들 중에서 응급을 요하는 근긴장이상의 한 형태로 흔히 신경이완제에 의하여 발생하지만, 라모트리진(lamotrigine), 리튬(Lithium), 카바마제핀(carbamazepine), 가바펜틴(gabapentin)과 같은 항뇌전증제에 의하여 발생할 수도 있고,³⁻⁵ 드물게 구조적 뇌병변에 의하여 발생하는 경우도 있다.² 임상양상은 보통 상기 약물복용 72시간 이내 급성으로 발생하며 수초에서 수시간까지 지속되는 안구의 불수의적 상방 주시 또는 편측 주시가 특징이지만 종종 경부 후굴, 눈꺼풀연축, 턱근긴장이상, 활모양강직이 동반될 수 있다.¹ 본 환자에서도 특징적 안구 측상방 편위 및 안면, 경부에서 보이는 이상운동증은 안구운동발작에 해당하였으나 일반적인 대증적 약물치료에도 증상이 지속되어 구조적 뇌병변 유무를 확인하기 위하여 뇌 영상검사를 시행하게 되었다.

한편, 메트로니다졸은 혐기성 세균감염 치료에 일차적으로 사용되는 약제로 혈액뇌장벽을 자유롭게 통과할 수 있어 뇌농양과 같은 중추신경계 감염의 치료에도 사용되는 비교적 내약성이 뛰어난 안전한 약물이지만, 드물게 신경계 합병증을 유발한다. 메트로니다졸 장기 투여에 의한 신경계 합병증으로는 말초신경병 외에 구음장애, 보행실조, 의식변화 및 경련 등의 증상을 동반하는 독성 뇌병증(metronidazole toxic encephalopathy)이 잘 알려져 있다.⁶ 메트로니다졸에 의한 독성 뇌병증이 의심되는 경우, 뇌 자기공명영상에서 특징적으로 관찰되는 소뇌 치아핵의 대칭적 고신호병변과 약물 중단에 의하여 증상과 함께 병변이 소실되는 경우 진단할 수 있다.⁷ 이러한 경우, 유사 영상 소견을 보일 수 있는 베르니케뇌병증의 가능성을 완전히 배제하기는 어렵겠지만 티아민 보충요법 없이 임상증상 호전 경과를 보이기는 어려웠을 것으로 생각되어 저자들은 메트로니다졸 독성 뇌병증에 의한 안구운동발작으로 진단하였다.

본 증례 환자는 경미한 혼동과 함께 안구운동발작이 지속되어 응급실을 방문하게 되었고, 당시 시행한 뇌 자기공명영상에서 메트로니다졸 독성 뇌병증을 강력히 시사하는 병변이 관찰되었으며 메트로니다졸 복용 중단 후 인지기능은 수일 내 정상으로 회복되었고 안구운동발작은 횟수와 증상 지속 시간이 점차 감소되어 1주일 이후에는 증상이 거의 사라진 상태로 퇴원하였다. 저자들의 문헌

고찰에 의하면, 뚜렷한 이상운동증이 메트로니다졸 독성 뇌병증에 동반된 경우는 매우 드물고, 특히 안구운동발작이 메트로니다졸 독성 뇌병증의 초발 주증상으로 발현된 경우는 보고된 적이 없다.⁶

안구운동발작은 급성 근긴장이상증의 한 형태로 기저핵 신경전달 불균형에 의한 결과로 설명되고 있으나, 최근 동물실험과 기능적 뇌 영상검사 연구를 통하여 각기 독립된 기저핵과 소뇌 신경망이 시상과 교뇌핵을 연결고리로 피질하단계에서 기능적으로 연결되어 있음이 밝혀진 이후⁸ 소뇌 신경망의 기능 변화가 기저핵-시상-피질 신경망의 기능 변화를 유발할 수 있다는 가설이 점차 설득력을 얻고 있다. 본 증례에서도 정확한 기전을 밝힐 수는 없으나 [¹⁸F]FDG양전자방출단층촬영에서 소뇌 치아핵뿐만 아니라, 기저핵 대사도 함께 항진되어 있는 소견을 고려하였을 때 메트로니다졸 독성에 의한 소뇌 신경망의 기능 변화가 기저핵 신경망의 기능 변화를 초래하여 근긴장이상증의 한 형태인 안구운동발작이 발생하였을 것으로 추정하였다.

저자들은 메트로니다졸 장기 투여 후 발생한 독성 뇌병증의 초발 주증상으로 안구운동발작을 보인 환자를 경험하여 특징적 뇌 영상 소견과 함께 최초 보고한다. 안구운동발작은 안면 경부 근긴장이상을 함께 동반하기도 하는 응급질환으로 대부분 신경이완제, 항우울제, 항뇌전증약물 또는 메토클로프라미드(metochlorpramide)에 의하여 급성으로 발생하지만 널리 사용되는 항생제인 메트로니다졸의 장기 복용에 의한 독성 뇌병증의 초발 증상으로도 나타날 수 있으

로 주의가 필요하며 의심이 되는 경우 특징적 뇌 자기공명영상 촬영이 진단에 도움이 될 수 있다.

REFERENCES

1. Barow E, Schneider SA, Bhatia KP, Ganos C. Oculogyric crises: etiology, pathophysiology and therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;36:3-9.
2. Heimbürger RF. Positional oculogyric crises. Case report. *J Neurosurg* 1988;69:951-953.
3. Veerapandian A, Gallentine WB, Winchester SA, Baker J, Kansagra SM, Mikati MA. Oculogyric crises secondary to lamotrigine overdosage. *Epilepsia* 2011;52:e4-e6.
4. Sandyk R. Oculogyric crisis induced by lithium carbonate. *Eur Neurol* 1984;23:92-94.
5. Reeves AL, So EL, Sharbrough FW, Krahn LE. Movement disorders associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 1996;37:988-990.
6. Roy U, Panwar A, Pandit A, Das SK, Joshi B. Clinical and neuro-radiological spectrum of metronidazole induced encephalopathy: our experience and the review of literature. *J Clin Diagn Res* 2016;10:OE01-OE09.
7. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1652-1658.
8. Neychev VK, Fan X, Mitev V, Hess EJ, Jinnah HA. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain* 2008;131:2499-2509.