이소니아지드와 리팜핀 복합 치료에 의하여 발생한 속섬유막뒤다리의 양측성 병변

박민원 노진홍^a 임서준 김민옥 김영수* 강종수 김도형 권오영*

경상대학교 의과대학 경상대학교병원 신경과 건강과학연구원, 새통영병원 신경과^a

Bilateral Lesions in the Posterior Limb of Internal Capsule Attributed to Combination Therapy of Isoniazid and Rifampin

Min Won Park, MD, Jinhong Roh, MD^a, Seojun Im, MD, Min Ok Kim, MD, Young-Soo Kim, MD*, Jongsoo Kang, MD, Do-Hyung Kim, MD, Oh-Young Kwon, MD, PhD

Department of Neurology and Institute of Health Science, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

Department of Neurology, Saetongyoung Hospital, Tongyoung, Korea^a

Transient isoniazid-induced brain lesions have rarely been reported. The lesions were in the dentate nucleus of cerebellum and thalamus. Meanwhile, the neurotoxicity of rifampin has not been reported evidently. We observed bilateral lesions in the internal capsule in a young woman after taking a combination of isoniazid and rifampin. She transiently suffered numbness in both hands, dysarthria, and left side motor weakness while taking the medication. Isoniazid may induce structural lesions in various brain areas including the internal capsule.

J Korean Neurol Assoc 36(4):354-357, 2018

Key Words: Isoniazid, Neurotoxicity syndromes, Internal capsule

이소니아지드는 신경독성을 초래할 수 있다. 발작과 같은 신경계 증상이 리팜핀의 부작용으로 발생할 수 있고, 이소니아지드와 리팜핀의 복합사용에 의한 중독으로 의식 변화, 발작, 대사산혈증과 같은 증상으로 나타난 보고도 있다.¹ 그러나 리팜핀의 단독 사용에 의한 신경독성은 보고를 찾기가 힘들다.

이소니아지드의 신경독성은 중추신경계에 일과성 병변을 발생시키기도 한다. 이 병변은 소뇌치상핵^{2,3}과 시상⁴에 발생하였다. 이 소니아지드신경독성이 어떻게 뇌병변을 초래하는지는 아직 명확

하지 않다. 이소니아지드는 체내에 전반적인 영향을 미치므로 소뇌치상핵과 시상 이외에 뇌의 다른 민감한 부위에도 병변을 발생시킬 수 있을 것이다.

저자들은 이소니아지드와 리팜핀을 복용하는 도중에 일시적으로 양손의 감각이 무뎠던 환자를 경험하였다. 구음장애와 왼쪽 반신마비도 일과성으로 발생하였다. 이 환자의 속섬유막뒤다리(posterior limb of internal capsule)에서 병변이 관찰되어 환자의 감각증상과 연관성이 있었다.

Received July 13, 2018 Revised September 3, 2018 Accepted September 3, 2018

Address for correspondence: Young-Soo Kim, MD

Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8077 Fax: +82-55-750-1709

E-mail: youngsookim0127@gmail.com

Address for correspondence: Oh-Young Kwon, MD, PhD

Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8077 Fax: +82-55-750-1709

E-mail: mnkwon21@daum.net

*These authors contributed equally to this work.

증 례

잠복결핵이 진단되어 2주 전부터 항결핵약을 복용하던 37세 여성에게 이상 증상이 발생하여 응급실에 왔다. 항결핵약은 하루에 이소니아지드 300 mg과 리팜핀 600 mg을 복용하였었다. 항결핵약과 함께 피리독신 50 mg도 하루에 한 번씩 복용하였다. 항결핵약을 복용하기 시작한지 3일이 지나서부터 환자는 어지럽고 정신이 몽롱해졌다. 3일 전부터 양손의 감각이 무뎠다. 하루 전에는 구음장애와 왼쪽 반신마비가 발생하였다가 곧바로 회복되었다. 환자는 운전을 하던 중에 구음장애와 왼쪽 반신마비가 다시 발생하였고, 증상이 생긴지 30분이 지나서 병원에 도착하였다. 병원에 도착하였을 때 환자는 왼쪽의 위약감은 4등급이었다(Medical Research Council scale for grading muscle strength). 구음장애가 있었으며 환자는 양손의 저린감을 호소하였으나 신경학적 진찰에서는 객관적인 소견은 없었다.

응급실에서 채취한 혈액검사에서는 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase)가 46 U/L로 약간 증가한 것 외에는 이상 소견이 없었다. 뇌척수액검사 결과도 정상범위였다. 처음에 촬영한 뇌자기공명영상의 확산강조영상(diffusion-weighted image)과 액체감쇠역전회복영상(fluid-attenuated inversion recovery image)에서 양쪽 속섬유막뒤틀리(posterior limb of internal capsule)에 고신호강도가 관찰되었고, 뒤틀리의 가장 뒤쪽에서 뚜렷하게 관

찰되었다. 그 다음 날에 다시 촬영한 뇌자기공명영상에서도 같은 병변이 관찰되었으며 다른 기법의 영상이 추가되었다. T2강조영상에서 고신호강도가 관찰되었고, T1강조영상과 겔보기확산계수지도(apparent diffusion coefficient map)에서는 속섬유막뒤틀리에 가장 뒤쪽에서만 저신호강도로 관찰되었으며, 조영증강은 되지 않았다(Fig. 1).

이소니아지드와 리팜핀은 즉시 중단하였고, 이소니아지드를 사용한 후 증상이 나타났으므로 함께 복용하던 피리독신은 증량하여 50 mg을 하루에 두 번 투약하였다. 항결핵약을 사용한 후에 증상이 나타났고 뇌병변도 관찰되었으나, 다른 가능성도 고려하며 치료를 하였다. 비특이적 염증일 가능성을 고려해서 메틸프레드니솔론 125 mg을 하루에 세 번 정맥주사로 투여하였다. 허혈병변일 가능성을 고려해서 아스피린을 하루에 100 mg씩 복용하도록 처방하였는데, 병변이 대칭적이어서 그 가능성은 낮았다.

입원 둘째 날에 환자의 구음장애는 사라졌고, 왼쪽 반신마비도 호전되어 손아귀 힘이 약간 떨어지는 정도였다. 입원 4일째 날에는 왼쪽 손아귀 힘이 정상으로 회복되었고 양손에서 무뎠던 감각도 회복되었다. 사용하던 메틸프레드니솔론 정맥주사는 같은 날에 중단하였고, 입원 5일째 날에 퇴원하였다.

처음 뇌자기공명영상을 촬영하고 26일이 경과한 후에 추적검사로 뇌자기공명영상을 다시 촬영하였다. 환자의 사정으로 추적검사에서는 확산강조영상과 액체감쇠역전회복영상을 선택적으로 촬영

Figure 1. Brain magnetic resonance imaging on the day after the admission day. High signal intensity was evident in the posterior limb of internal capsule (PLIC) in the both cerebral hemispheres on the (A) diffusion-weighted image, (C) fluid-attenuated inversion recovery image and (E) T2-weighted image. The high signal intensity was prominent in the most posterior part of PLIC of both hemispheres. The lesions were observed as low signal intensities on the (B) apparent diffusion coefficient map and (D) T1-weighted image.

하였다. 이 두 가지 영상기법에서, 처음 영상에서 관찰되었던 양쪽 속섬유막뒤다리 병변이 그대로 관찰되었다(Fig. 2).

고 찰

이소니아지드의 신경독성의 형태는 말초신경병증이 대표적인데, 중추신경을 침범하면 의식저하, 발작, 뇌전증지속상태와 같은 증상이 나타난다. 이소니아지드신경독성에 의하여 뇌에 병변이 발생한 증례는 드물게 찾아볼 수 있다. 성인에서는 소뇌의 치상핵^{2,3}에, 소아에서는 시상⁴에 이 병변이 관찰되었다. 치상핵 병변은 증례에서는 어지럼증과 운동실조가, 시상병변의 증례에서는 졸림과 발작이 증상이었다. 본 증례는 양쪽 감각이상, 왼쪽 반신마비, 구음장애가 있었고 병변은 양쪽 속섬유막뒤다리에서 관찰되었다. 이전의 증례와 마찬가지로 본 증례에서도 증상은 일과성이었다.

이소니아지드중독이 동물에서 수초(myelin sheath)에 공포화를 형성하였다. 사람에서도 이 중독이 대뇌백질에 변화를 일으켜서 동물실험의 결과와 일치되었다.^{5,6} 시상에는 수초화되어 있는 신경트랙이 많이 분포되어 있으므로 소아의 이소니아지드신경독성이 시상에 병변을 유발하였다는 증례는 설득력이 있다. 이 시상병변은 확산이 제한되어 있었고 빠르게 회복되었기 때문에 수초안에 발생한 부종이라고 추정하였다.⁴ 본 증례에서 양쪽 속섬유막에 발생한 병변도 확산강조영상에서 고신호강도이고 겔보기확산지도계수에서 저신호강도여서 이소니아지드신경독성에 의한 세포독성부종이 발생한 것으로 판단하였다. 리팜핀신경독성에 대해서는 잘 알려지지 않았다. 본 증례의 환자도 이소니아지드와 리팜핀을 동시에 복용하였지만 리팜핀은 신경독성이 잘 알려지지 않은 점을

고려하면, 이소니아지드가 신경독성의 주된 원인일 것이다.

소뇌치상핵에 병변이 발생하였던 두 증례에서 병변은 가역적이었거나 추적검사를 하지 않았다. 전자는 뇌자기공명영상에서 관찰된 병변이 6주 후의 추적검사에서 완전하게 사라졌고,³ 후자는 추적검사에 대한 정보가 없었다.² 시상에 병변이 발견된 증례는 약을 중단하고 나서 7주 후에 사라졌다.⁴ 본 증례에서는 병변이 발생하고 한 달 후에 뇌영상을 다시 촬영하였다. 재촬영한 영상에서 양쪽의 속섬유막뒤다리의 병변은 그대로 관찰되었다(Fig. 2). 그러나 추적영상검사를 한 시기가 이전의 보고들과는 다르며, 본 증례에서는 한 달 후보다 좀 더 시간을 두고 추적영상검사를 하지는 못하였기 때문에 경과가 명확하지는 않다.

속섬유막의 뒤다리 양쪽에 병변을 발생시키는 원인으로 몇 가지가 보고되었다. 근위축측삭경화와 보통염색체열성유전강직하반신마비에서도 속섬유막뒤다리에 양측성 병변이 발생할 수 있다. 그러나 이 두 질환에서는 추체로를 따라 병변이 퍼져 있으므로 이소니아지드신경독성에 의하여 발생한 본 증례와는 다르다. 헤로인이나 저혈당증에 의한 병증의 경우에도 본 증례와 비슷한 병변을 초래할 수 있으나 이들의 경우에는 중추신경계의 다양한 위치에 광범위한 병변을 초래하므로 이들도 역시 다르다. 이런 병변들을 고려할 때 이소니아지드신경독성에 의하여 양쪽 속섬유막뒤다리에 발생하는 병변은 국소적이라는 특징이 있다.

몸의 감각섬유는 시상에서 시상피질투사를 통해서 대뇌피질로 전달된다. 감각을 담당하는 시상피질투사가 속섬유막뒤다리에서 어느 부위를 통과하는지는 아직 명확하지 않다. 속섬유막뒤다리에 작은 출혈이 발생하고 몸의 반대쪽에 감각이상을 겪은 82세 여성이 보고되었다.⁷ 저자들은 몸의 감각과 관련이 있는 시상피질투사

Figure 2. Follow-up brain magnetic resonance imaging (MRI) obtained 26 days after the first MRI study. The abnormal signal intensities in the posterior limb of internal capsule of both cerebral hemispheres were not changed in the (A) diffusion-weighted image, (B) apparent diffusion coefficient map and (C) fluid-attenuated inversion recovery image.

는 속섬유막뒤틀다리 중에서도 아주 뒤쪽에 위치하며 시상과 접해 있을 것이라고 유추하였다. 본 증례에서는 양쪽 속섬유막뒤틀다리에 동시에 병변이 나타났고 초기에 양손에 저린 증상을 호소하여 이런 주장을 뒷받침한다.

병원에 오기 하루 전에 본 환자는 일시적인 구음장애와 왼쪽 반신마비를 겪었다. 이 증상은 환자의 양쪽 속섬유막뒤틀다리에 병변이 무릎(genu)까지 번진 것과 관련이 있어 보인다. 반신마비가 한쪽에만 나타난 이유는 병변이 기능에 미치는 영향이 양쪽 반구에서 차이가 있기 때문이라고 추정하였다. 환자에게 두 번째로 촬영한 뇌영상에서도 병변은 변하지 않았다. 신경독성이 사라져도 신경독성에 의하여 발생한 병변이 회복하려면 어느 정도의 기간이 필요하기 때문일 것이다. 이 병변의 경과를 알려면 좀 더 장기간의 간격을 두고 추적관찰을 하는 것이 필요할 것이다.

이소니아지드에 의한 독성뇌병증의 치료 방침은 찾기 힘들지만, 신경독성이라는 측면을 생각하면 이소니아지드에 의한 말초신경병증을 참조로 하면 도움이 될 것이다. 말초신경병증이 발생하면 이소니아지드를 사용해야 하는 동안에 매일 피리독신을 100-200 mg씩 경구로 같이 복용하도록 권유한다.⁸ 본 증례의 경우처럼 아 이소니아지드의 상용량으로도 독성뇌병증을 초래할 수 있으므로 독성뇌병증이 발생하면 이소니아지드를 중단하는 것이 좋겠다.

치상핵병변이 발생한 이전의 성인 두 증례는 고용량의 결핵약을 오래 사용한 경우와² 신장질환으로 인하여 독성을 초래하기 쉬운 상태였다.³ 시상에 병변이 발생한 소아의 경우도 이소니아지드를 과용량으로 사용한 경우였다.⁴ 이에 반해서 본 증례는 건강하고 젊은 여성이 잠복결핵으로 이소니아지드를 복용하고 나서 뇌병변이 관찰되었고, 항결핵약을 상용량으로 복용하기 시작한 단계에서 중독이 발생한 점도 특이하다.

본 증례는 약을 사용한 후에 증상이 나타났고, 약을 중단하고 대항제를 증량한 후에 증상이 호전되었으며, 설명이 가능한 다른 원인이 밝혀지지 않았다. Naranjo 약물부작용확률척도(Naranjo

Adverse Drug Reaction Probability Scale)⁹로 평가하면 총점 13점 중 5점으로 평가되었다. 따라서 약과 임상사건과의 인과관계는 네 단계 중에 가능성이 두 번째로 높은 개연성이 있는 정도(probable)에 해당한다.

본 증례와 함께 이전의 보고를 고려하면, 이소니아지드신경독성은 뇌의 다양한 부위에 병변을 초래할 수 있다. 또한 이소니아지드 신경독성의 정도가 뇌병변을 초래하게 하는 요인이 되겠지만, 본 증례를 미루어 보면 이소니아지드신경독성이 경미하더라도 개인적 민감도가 뇌병변을 형성하는 데 영향을 줄 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Sridhar A, Sandeep Y, Krishnakishore C, Sriramnaveen P, Manjusha Y, Sivakumar V. Fatal poisoning by isoniazid and rifampicin. *Indian J Nephrol* 2012;22:385-387.
2. Deepesh A, Pendharkar HS. Isoniazid toxicity presenting as bilateral dentate hyperintensities. *Neurol India* 2017;65:1193.
3. Peter P, John M. Isoniazid-induced cerebellitis: a disguised presentation. *Singapore Med J* 2014;55:e17-e19.
4. Hawkes M, Kitai I, Blaser S, Cohen E, Bitnun A, Fluss J, et al. Neuroimaging findings in isoniazid central nervous system toxicity, presumed intramyelinic edema. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:512-515.
5. Blakemore WF, Palmer AC, Noel PR. Ultrastructural changes in isoniazid-induced brain oedema in the dog. *J Neurocytol* 1972;1:263-278.
6. Noguera-Pons R, Borrás-Blasco J, Romero-Crespo I, Anton-Torres R, Navarro-Ruiz A, Gonzalez-Ferrandez JA. Optic neuritis with concurrent etanercept and isoniazid therapy. *Ann Pharmacother* 2005;39:2131-2135.
7. Groothuis DR, Duncan GW, Fisher CM. The human thalamocortical sensory path in the internal capsule: evidence from a small capsular hemorrhage causing a pure sensory stroke. *Ann Neurol* 1977;2:328-331.
8. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs* 1982;23:56-74.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-245.