리튬신경독성에 의하여 동시에 발생한 뇌량팽대병변과 하향안진

이정진 임서준 김민옥 박민원 김도형 김영수* 권오영*

경상대학교 의과대학 경상대학교병원 신경과 건강과학연구원

Simultaneous Occurrence of a Splenial Lesion and Downbeat Nystagmus Due to Lithium Neurotoxicity

Jeong Jin Yi, MD, Seojun Im, MD, Min Ok Kim, MD, Min Won Park, MD, Do-Hyung Kim, MD, Young-Soo 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

J Korean Neurol Assoc 36(4):372-374, 2018

Key Words: Lithium, Corpus callosum, Pathologic nystagmus

리튬은 혈중치료농도의 범위가 좁기 때문에 독성을 초래하기 쉽고 신경독성까지 초래할 수 있다. 리튬신경독성은 임계치가 개인마다 다양하고, 리튬혈중농도의 수치가 신경독성의 발생과 연관성이 항상 있는 것은 아니다. 신경독성은 다양하게 발현하는데, 뇌량팽대의 일시적인 병변^{1,2}과 자발안진^{2,3}도 보고되었다. 일시적인 뇌량팽대병변의 원인은 다양하게 보고 되었지만, 리튬에 의하여 발생한 예는 아직 보고가 드물다.^{1,2} 안진이 리튬신경독성으로 발생하였다는 보고는 있으나, 그 형태를 명확하게 기술한 경우도 드물다. 저자들은 검사가 가능한 수치를 상회한 리튬신경독성으로 뇌량팽대병변과 하향안진이 동시에 나타난 환자를 경험하였다.

증 례

외상후스트레스장애의 치료를 위하여 하루에 리튬을 600 mg씩 복용하던 34세 여자가 갑자기 의식을 잃었다. 외상후스트레스장애는 4개월 전에 환자가 성폭력을 당한 후에 발생하였다. 환자는 알코올중독으로 최근 5년간 맥주를 매일 3-4병씩 마셨다. 리튬을 복용하기 시작하면서, 환자는 양손을 떨었고 걸을 때 중심이 잡히지 않았다. 의식을 잃은 환자를 남동생과 아버지가 발견하고 병원으로 데리고 왔다. 환자는 독거생활을 하였기 때문에 의식소실이 언제부터였는지 확실하지 않았다.

처음 진료를 하였을 때 환자는 깊은 기면상태였고, 호흡은 정상이었지만 맥박은 빨랐다. 자발적 움직임이 있어서 환자에게 마비

Received April 25, 2018 Revised July 3, 2018 Accepted July 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 School 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.

가 없다는 것을 알 수 있었고, 양와위(supine position)에서 양쪽 눈에 하향안진이 관찰되었다. 혈액검사에서 백혈구증가증이 있었고 C-반응단백질이 215.7 mg/L로 증가되어 있었으며, 감마글루타밀전이효소도 208 U/L로 증가되어 있었다. 뇌척수액검사에서는 감염을 의심할 소견은 없었다. 응급실에서 환자가 깊은 기면상태 일 때 환자에게 뇌파검사를 하였다. 기록한 뇌파에서는 전반적인 서파가 관찰되었고 뇌전증모양파는 없었다.

뇌자기공명영상에서 뇌량팽대 부위에 병변이 관찰되었다. 뇌량 팽대중심부가 확산강조영상, 액체감쇠역전회복영상 그리고 T2강조영상에서 고신호로 나타났고, 겔보기화산계수영상과 T1강조영상에서는 저신호로 나타났다(Fig.). 뇌량팽대병변 이외에 소뇌, 뇌

간, 수도관주위화색질, 시상하부, 시상, 유두체 등에서는 특별한 병변이 확인되지 않았다. 이 병변은 리튬중독에 의하여 발생한 세포 독성부종일 것이라고 판단하고, 리튬혈중농도를 측정하였다.

이를 후에 보고된 리튬혈중농도 수치는 4.0 mEq/L를 초과하였다. 이 수치 이상을 측정할 수 없는 검사방법의 제한 때문에 정확한 수치는 알 수 없었다. 환자가 복용하던 리튬은 투약을 중단하였다. 신장내과에 입원해 있던 환자는 입원 5일째 의식이 명료하게 호전되었고 신경과로 전과되었다. 이 때에는 환자에게 하향안진이 관찰되지 않았고, 리튬혈중농도는 2.2 mEq/L로 감소하였다. 입원 14일째에 리튬혈중농도는 0.1 mEq/L 이하로 감소하였다. 입원 22일째는 뇌량팽대병변을 추적 관찰하기 위하여 뇌자기공명영상을 다

Figure. Brain magnetic resonance imaging on the day of admission. High signal intensity is strongly evident in the corpus callosum splenium on the DWI (A) and FLAIR images (C) and is faintly visible on T2-weighted images (D). In the same area, low signal intensity is strongly evident on the apparent diffusion coefficient map (B). There is no acute lesion in the cerebellum and brainstem DWI (E), FLAIR (F). DWI; diffusion-weighted images, FLAIR; fluid-attenuated inversion recovery.

시 촬영하였는데 뇌량팽대병변은 완전하게 사라졌다. 환자는 한 달간 입원 후에 양손 떨림, 보행실조, 하향안진과 같은 증상이 없이 퇴원하였다.

고 찰

뇌전증지속상태 환자에서 일시적인 병변이 뇌의 다양한 부위에서 관찰되었다. 뇌 자기공명영상에서 뇌량팽대병변의 양상도 주로 뇌전증지속상태를 통하여 알려져 있다. 이 병변은 확산강조영상, 액체감쇠역전회복영상 그리고 T2강조영상에서 고신호로 나타났고, 겔보기확산계수영상과 T1강조영상에서는 저신호로 나타났다.⁴ 일시적 뇌량팽대병변은 뇌전증지속상태 이외에도 리튬중독들과 같은 다양한 원인에 의하여 발생할 수 있으며, 발병의 기전도 다양하게 추론된다.

뇌량팽대에 선택적으로 병변이 발생하는 이유는 잘 모르지만, 발작이 원인인 경우에는 한쪽 대뇌에서 발생한 발작이 반대쪽 대뇌로 전파될 때 뇌량팽대부에 많이 분포되어 있는 신경섬유가 전파경로가 되기 때문이라는 설명이다.⁵ 그리고 항뇌전증약이 뇌량팽대병변과 연관성이 있다는 의견도 있으나 기전이 명확하지 않다. 뇌량팽대병변은 시간이 경과하면 사라지는 특성이 있어서, 국소적으로 발생하는 혈관부종 혹은 세포독성부종이라고 생각할 수 있다.⁴

이전에 보고된 증례에서 뇌량팽대병변과 리튬혈중농도와의 연관성은 모호하였다.^{1,2} 이 중 한 증례는 양극성정동장애 환자를 리튬으로 치료한 증례였다.¹ 초기 용량을 1주일간 투여 후 증량 도중 떨림과 구음장애가 발생하였다. 이 때 리튬혈중농도는 정상이었다. 입원 중에 신부전이 발생하면서 리튬혈중농도가 상승하여 1.11 mEq/L (정상범위: 0.40-1.00)가 되고 뇌량팽대병변이 발생하였다. 안진이 동반되지 않았던 이유는 혈중농도가 많이 높지 않았던 점과 연관성을 생각하여 볼 수 있다. 다른 한 증례는 양극성정동장애로 장기간 리튬을 복용하던 환자에서 어지럼, 보행실조, 구음장애가 발생하였고, 하향안진이 확인된 경우였다. 리튬은 입원하면서 복용을 중단하였는데 혈중농도를 위한 검체는 입원 2일째가 되어 서야 채취하였다. 리튬혈중농도는 정상이었으나 영상에서는 뇌량팽대병변이 관찰되었다.² 이 증례에서도 리튬을 중단하고 이틀이 지나서야 혈중농도를 검사하였기 때문에 신경독성이 발생하였을 때 혈중농도가 어느 정도였는지 알 수가 없었다.

리튬에 의하여 하향안진이 유발되었던 증례의 사후조직검사에서 뇌간 아래쪽에서 허밀신경앞핵과 안쪽안돌신경에서 세포가 양

쪽으로 소실되어 있었다.⁶ 그러나 하향안진을 유발시키는 병변의 주된 위치는 소뇌의 타래이고, 뇌간에 국소적으로 존재하는 병변이 임상적으로 하향안진을 유발시킨 증거는 없다.⁷ 본 증례에서 뇌영상에서 하향안진의 원인이 될 만한 병변은 관찰할 수 없었으나 리튬의 독성용량이 기능적으로 영향을 미쳐 하향안진을 초래하였을 것이다.

이전에 보고된 두 증례 중의 하나와 같이 본 증례에서도 뇌량팽대병변과 하향안진이 같이 발생하였다. 치료 도중 신부전이 발생하여 리튬혈중농도가 정상범위를 약간 상회하였거나, 시기를 놓쳐서 신경독성이 발생하였을 때 혈중농도를 측정하지 못한 이 전의 두 증례와는 달리 본 증례에서는 처음 진료할 때 혈중농도를 검사하였고, 리튬혈중농도가 측정할 수 있는 가장 최고치를 상회하였다. 본 증례의 하향안진은 검사를 통하여 자세하게 분석되지 않았고, 타과에 입원해 있는 동안에 하향안진이 사라져 반복적인 관찰을 하지 못하였다는 제한점이 있다. 그러나 본 증례에서 관찰된 하향안진을 이전의 보고된 증례들과 비교하면 의미를 찾을 수 있다. 리튬신경독성에 빠진 환자에서 뇌량팽대병변이 발생하는 경우에 리튬혈중농도가 상대적으로 높을 때 신경계에 영향을 미쳐 하향안진도 함께 동반되는 듯하다. 리튬중독 환자에서 뇌량팽대병변이 발생하고 하향안진이 동반되면 리튬혈중농도가 보다 높은 수준일 가능성이 있으므로 혈중농도를 떨어뜨리려는 노력을 더 기울여야 할 것이다.

REFERENCES

- Goto T, Ishitobi M, Takahashi T, Higashima M, Wada Y. Reversible splenial lesion related to acute lithium intoxication in a bipolar patient: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:528-529.
- Kim DU, Lee SH, Jung HJ, Kang KW. Lithium-induced downbeat nystagmus with reversible splenial lesion. *J Korean Bal Soc* 2007;6:150-154.
- Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clinical Neuropharmacol* 2005;28:38-49.
- Kim JA, Chung JI, Yoon PH, Kim DI, Chung TS, Kim EJ, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: perictal diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1149-1160.
- Oster J, Doherty C, Grant PE, Simon M, Cole AJ. Diffusion-weighted imaging abnormalities in the splenium after seizures. *Epilepsia* 2003;44:852-854.
- Corbett JJ, Jacobson DM, Thompson HS, Hart MN, Albert DW. Downbeating nystagmus and other ocular motor defects caused by lithium toxicity. *Neurology* 1989;39:481-487.
- Pierrot-Deseilligny C, Milea D. Vertical nystagmus: clinical facts and hypotheses. *Brain* 2005;128:1237-1246.