

급성 뇌졸중의 증상을 보인 Cefepime 뇌병증

김영일 황수범 최병철 황정수 이상화

한림대학교 의과대학 춘천성심병원 신경과

Cefepime Induced Encephalopathy Mimicking Acute Stroke

Young-Il Kim, MD, Subum Hwang, MD, Byoungchul Choi, MD, Jeongsu Hwang, MD, Sang-Hwa Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Cefepime is a fourth-generation cephalosporin, developed in 1994, and is well known for its adverse effects. In 2002, the Food and Drug Administration adjusted the labeling to account for increased risk of seizures, encephalopathy and myoclonus, especially in the setting of renal impairment. Here we present a case of an 86-year-old female, undergoing Cefepime treatment, with encephalopathy mimicking acute stroke.

J Korean Neurol Assoc 37(4):372-375, 2019

Key Words: Cefepime, Encephalopathy, Stroke

Cefepime은 4세대 세팔로스포린(cephalosporin)계 항생제로 폐, 피부 등의 감염에 널리 사용되는 광범위 항생제이다. 원내 폐렴, 열성호중구감소증, 피부/연조직 감염 등에 권장되며, 현재도 많은 병원에서 흔히 사용되고 있다.^{1,2} 다른 세팔로스포린과 마찬가지로 Cefepime은 신장을 통하여 85% 변하지 않은 상태로 배설되며, 나머지는 N-메틸피롤리딘과 7-에피머 이성질체로 대사된다.³

2002년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에서는 Cefepime 관련하여 발작, 뇌증 및 근위축증의 위험이 증가할 수 있으며, 특히나 신기능장애가 있는 환자에서 더욱 빈도가 높을 수 있다고 발표하였다.¹ 이러한 사례는 대부분 50세 이상의 신기능장애 환자 그리고 용량 조절 없이 항생제를 투여받은 환자에서 주로 나타난다는 것을 알 수 있다.⁴ 저자들은 Cefepime 투여 후 발생한 뇌병증을 전신어증 및 우측 상하지 편마비 증상 때문에 좌측 중대뇌동맥 영역의 급성 뇌경색으로 오인한 환자를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례

86세 여자가 전신 쇠약감과 발열로 병원에 입원하였다. 환자는 2016년 좌측 중대뇌동맥 영역의 뇌경색, 심근경색증, 고혈압, 당뇨병, 만성 신부전 4기의 과거력이 있고, 이전 좌측 중대뇌동맥 영역 뇌경색에도 불구하고 실어증과 운동성 약화가 없이 수정 Rankin 척도 1점으로 지내는 환자였다. 환자는 내원 4일 전부터 열이 나기 시작하였고, 내원하여 시행한 혈액검사에서는 백혈구 12,800, 나트륨 130 mmol/L (135-145 mmol/L), 혈액요소질소/크레아티닌(blood urea nitrogen/creatinine) 31.1/1.9 mg/dL (10.0-26.0/0.6-1.2 mg/dL), C-반응단백 44.3 mg/L로 측정되고 있었다. 흉부 X-ray에서는 양 폐야 폐렴 침윤과 흉막삼출이 보였고, 환자는 폐렴이 의심되어 24시간마다 Cefepime 2 g, 12시간마다 clarithromycin 1 g을 투여하였다. 내원 후 5일간 혈액 소견 및 폐렴 증세의 호전을 보였으나 입원 6일째부터 환자는 좌측 안구편위 및 우측 상하지의 위약감(Medical Research Council grade 3), 전신어증(global aphasia)이 발생하여, 좌측 중대뇌동맥 영역의 뇌경색이 재발한 것으로 판단하였다. 증상 발생 후 보고된 것이 6시간을 지난 시점이어서 정맥내 혈전용해제는 사용하지 않았고, 혈관내 혈전제거술 시행 여부를 결정하기 위하여 응급으로 뇌 magnetic resonance imaging (MRI)을 시행하였다. 뇌 MRI에서 급성 뇌경색은 보이지 않았고 (Fig. 1), 경련질환을 감별하기 위하여 시행한 뇌파검사에서는 지속서파(continuous generalized theta to delta slowing) 및 3상파

Received May 7, 2019 Revised July 8, 2019

Accepted July 8, 2019

Address for correspondence: Sang-Hwa Lee, MD, PhD
Department of Neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 77 Sakju-ro, Chuncheon 24253, Korea
Tel: +82-33-240-5255 Fax: +82-33-241-8063
E-mail: bleulsh@naver.com

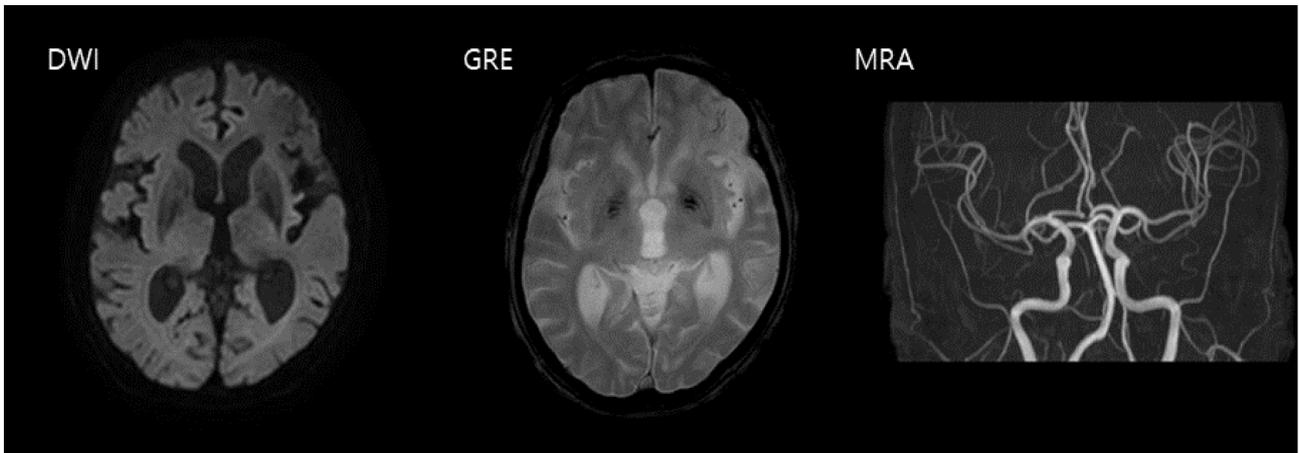


Figure 1. Brain magnetic resonance imaging at the onset of symptoms. DWI revealed no acute lesions. Old encephalomalacia in left fronto-temporal area. DWI; diffusion weighted image, GRE; gradient echo, MRA; magnetic resonance angiography.

(triphasic waves)가 관찰되었으며 뇌전증모양방전은 보이지 않았다(Fig. 2). Cefepime을 다른 항생제 대체 없이 중단하였고 중단 1일 뒤 좌측 안구편위가 호전되었으며, 중단 2일째 실어증과 우측 상하지 위약감은 모두 호전되었다. 증상 호전 후 재시행한 뇌파검사에서는 모두 정상 파형이었으며, 경제적인 사유로 추적 MRI는 시행하지 못하였다.

고 찰

본 저자들의 증례는 Cefepime 투여 후 갑자기 발생한 좌측 안구편위, 우측 상하지 위약감 및 실어증으로, 좌측 중대뇌동맥 영역의 급성 뇌경색 증상을 보이고 있었으나 뇌 MRI와 뇌파검사상 이상은 발견되지 않고 Cefepime 중단 후 증상이 모두 호전되어 Cefepime으로 인한 뇌병증으로 진단하였다. 전형적인 급성 뇌경색과 유사한 증상을 보이는 Cefepime뇌병증 보고는 국내외 해외 모두 보고된 바가 없다.

이전에 보고된 여러 증례 및 메타분석에서 보여주듯이 Cefepime은 간대성근경련증, 근위축, 뇌전증, 혼돈증상 등 많은 신경계 부작용이 보고되고 있다.^{1,5,6} 본 증례에서는 기존에 보고된 증상과 다르게 급성 뇌경색 증상을 보였다는 점에서 이전 증례들과 차이를 둘 수 있다. 이전 국내 증례에서는 Cefepime으로 인한 뇌전증지속상태를 보고하였는데, 뇌전증의 원인이 좌측 전두엽의 뇌출혈 때문인지 Cefepime으로 인한 것인지 모호하다.⁷ 그러나 본 증례에서는 좌측 중대뇌동맥 영역의 뇌경색 과거력은 있으나 증상 발생 후 시행한 MRI에서 급성 병변이 관찰되지 않았으며, 임상증상 및 뇌파 소견 등으로 미루어 Cefepime으로 인하여 좌측 중대뇌동맥의 뇌경색처럼

보이는 뇌병증이 발생한 것으로 판단된다.

Cefepime뇌병증은 세팔로스포린 계열의 항생제에서 자주 보고되는 신경독성 작용이 환자의 증상에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 유독 Cefepime이 그 위험을 증가시킨다고 잘 알려져 있으며, 신기능장애뿐만 아니라 고령, 간기능장애, 기존의 신경계 동반 질환도 위험인자가 될 수 있다. 세팔로스포린 약물의 특정 분자 구조가 GABA 수용체에 대하여 과도하게 친화도가 높아져서 발생한다는 가설이 있고, 특히 Cefepime의 경우 뇌척수액에 축적되는 경향이 있어 그 위험이 증가한다고 한다.⁸ 더욱이 본 증례처럼 과거 발생한 뇌경색 부위에서 혈액뇌장벽(blood brain barrier)이 파괴되어 있고 신기능장애가 동반된 상태라면 Cefepime에 더욱 취약한 모습을 보였을 것으로 예상해볼 수 있다.⁹ 다만, 시행한 뇌파검사서 전체적인 서파와 3상파 이외에 좌측 대뇌반구에 국한된 서파, 뇌전증모양방전(epileptiform discharge) 등 좌측 대뇌반구 증상을 설명할 수 있는 결과를 보이지 못하였다는 점이 본 증례의 한계점이라 할 수 있겠다.

Cefepime의 사용이 점차 증가하고 있는 현 시점에서 이에 의한 뇌병증을 항상 고려해야 하며, 진단을 위해서는 뇌졸중과 같은 신경계 원인 및 대사질환, 감염질환 등이 반드시 배제되어야 한다. 정상 신기능 환자 및 신기능장애 용량으로 투여 중인 환자에서도 Cefepime뇌병증이 발생할 수 있기 때문에 반드시 감별되어야 한다.¹⁰ 본 증례 환자에서도 증상 발생 후 빨리 보고되었다면 급성 뇌경색으로 오인하여 혈전용해제 등의 치료가 시행되었을 가능성이 있다. 고령과 신장기능 저하가 동반되어 이로 인한 출혈의 위험성이 증가될 수 있어 이러한 환자에서는 Cefepime뇌병증과 감별하는 데 더욱 주의해야 할 것으로 사료된다.

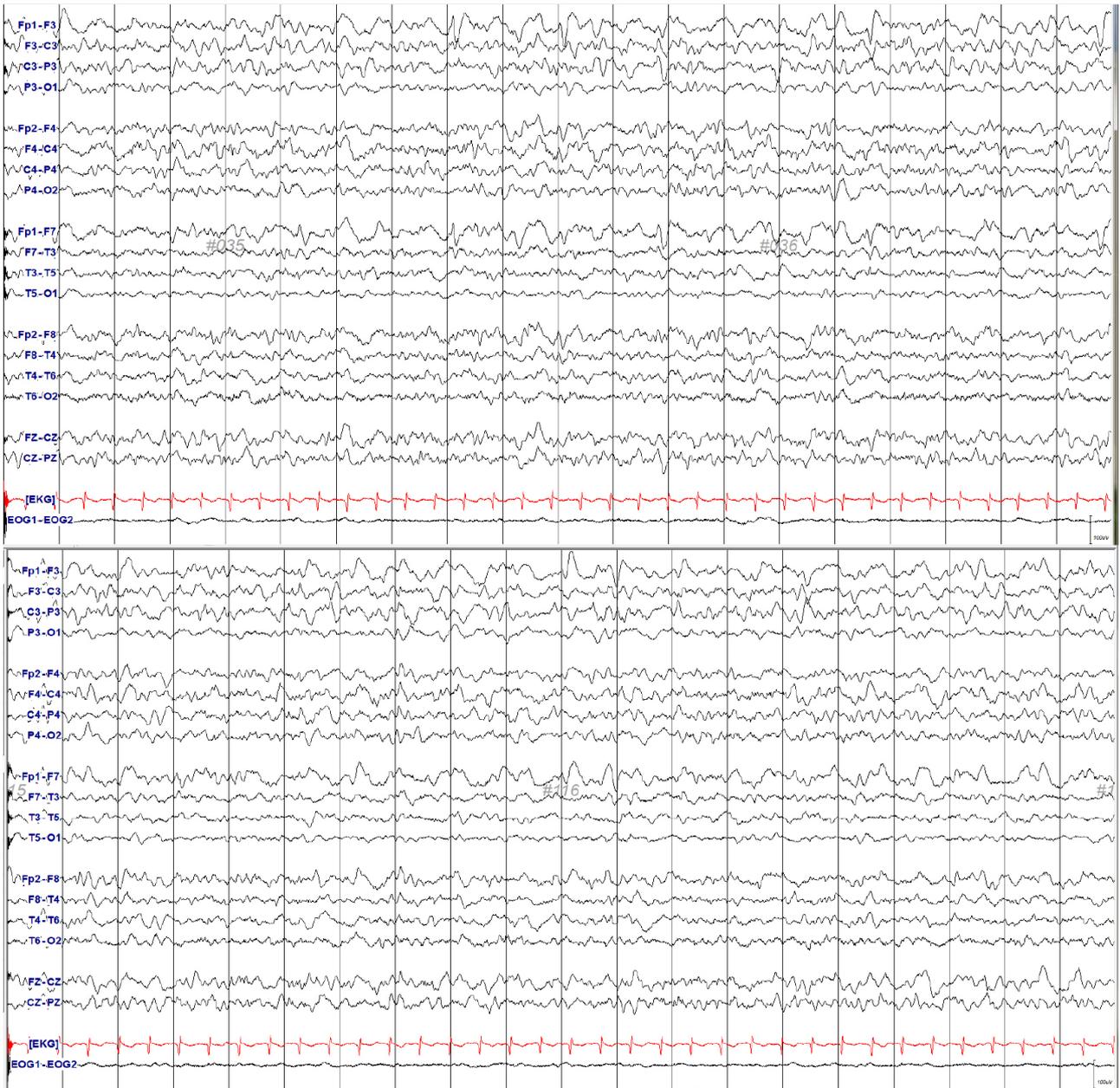


Figure 2. Continuous generalized theta to delta slowing with triphasic waves.

저자들은 본 증례를 통하여 전형적인 급성 뇌경색 증상을 보이는 환자에서 Cefepime뇌병증으로도 뇌경색과 유사한 증상이 발생할 수 있음을 제시하였다. 향후 Cefepime뇌병증에서 급성 뇌경색 증상이 나타날 수 있음을 유념하고 빠른 감별진단을 하는데 도움을 줄 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. *Med Clin North Am* 2011;95:743-760.
2. Burgess SV, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH. Evaluating outcomes of alternative dosing strategies for cefepime: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 2015;49:311-322.
3. Martin SI, Kaye KM. Beta-lactam antibiotics: newer formulations and

- newer agents. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:603-619.
4. U.S. Food & Drug Administration. FDA drug safety communication: Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment. [online] 2016 Feb 9 [cited 2019 Apr 20]. Available from: URL:<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm309661.htm>.
 5. Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R, Coeytaux A, Picard F, Hefft S, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol Clin* 2000;30:383-386.
 6. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:338-348.
 7. Kwon J, Choi JY, Bae EK. Cefepime-induced aphasic status epilepticus mimicking acute stroke. *J Epilepsy Res* 2014;4:85-87.
 8. Isitan C, Ferree A, Hohler AD. Cefepime induced neurotoxicity: a case series and review of the literature. *eNeurologicalSci* 2017;8:40-43.
 9. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:649-653.
 10. Maganti R, Jolin D, Rishi D, Biswas A. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepime in a patient with normal renal function. *Epilepsy Behav* 2006;8:312-314.