

신부전이 없는 환자에서 발생한 Cefepime에 의한 뇌병증 1예

김석현¹, 남영희^{1,2}, 전동섭¹, 이해원¹, 남희주^{2,3}, 이수결^{1,2}¹동아대학교 의과대학 내과학교실, ²동아대학교병원 지역약품 안전센터, ³동아대학교병원 약제부

Cefepime-induced encephalopathy without renal impairment

Suk-Hyun Kim¹, Young-Hee Nam^{1,2}, Dong-Sub Jeon¹, Hye-Won Lee¹, Hee-Joo Nam^{2,3}, Soo-Keol Lee^{1,2}¹Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan; ²Dong-A University Hospital Regional Pharmacovigilance Center, Busan;³Department of Pharmacy, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Cefepime is an extended-spectrum, fourth-generation cephalosporin that has been widely used for approved indications such as febrile neutropenia. Common adverse events of cefepime include headache, skin rash, gastrointestinal problems, and fever. However, encephalopathy caused by cefepime has been sporadically reported worldwide over the last decade. We experienced a rare case of cefepime-induced encephalopathy. A 75-year-old man with a 30-year history of chronic obstructive pulmonary disease was admitted to the medical intensive care unit under a diagnosis of pneumonia. Initial antibiotic therapy was started with piperacillin/sulbactam and ciprofloxacin. His condition was improved with this treatment. About 2 months later, his condition was aggravated again, with mild fever and purulent sputum. Intravenous cefepime was selected on the basis of antibiotic susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* isolated from his sputum. However, his mentality became drowsy 48 hours after cefepime administration. He showed tremors and right facial paralysis. Neurologic examination for motor power and sensory function revealed normal findings. Laboratory tests, including serum electrolytes, glucose, osmolality, and ammonia, gave normal results. Brain magnetic resonance imaging showed chronic ischemic and atrophic changes, and an electroencephalography revealed triphasic waves. The administration of cefepime was stopped, and his symptoms started to improve within 48 hours. Electroencephalography results became normalized, and he completely recovered within 48 hours after discontinuation of cefepime. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:213-217)

Keywords: Cefepime, Nervous system disorder, Electroencephalography

서론

Cefepime은 1990년대 초 개발된 4세대 세파제 항생제로 그람양성균과 그람음성균에 대해 광범위하게 작용하며 항균력이 3세대보다 우수하여 현재 널리 사용되고 있다. 주로 호중구감소증 열(neutropenic fever), 폐렴, 균혈증, 요로감염, 복강 내 감염, 피부 및 연조직 감염에 경험적 치료로 사용된다.¹⁾

Cefepime의 흔한 부작용으로 발진, 설사, 구역, 구토, 발열, 두통 등이 있으며, 신장기능이 저하된 환자에게서 혼돈, 초조, 근간대성반사(myoclonic jerk), 간질성 경련, 혼수 등의 증상을 보이는 뇌병증(encephalopathy) 증례가 드물게 보고된 바 있다.^{2,3)} 지금까지 국

내에서도 cefepime에 의한 뇌병증이 두 예 보고되었는데 모두 신부전 환자에서 발생한 경우였다.^{4,5)} 저자들은 신부전이 없는 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 환자에서 폐렴으로 cefepime 사용 후 뇌병증이 발생한 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증례

환자: 75세 남자, 조OO**주소:** 의식 저하**현병력:** 30년 전 COPD을 진단받고 개인 의원에서 지속적으로

Correspondence to: Soo-Keol Lee

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesangongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea

Tel: +82-51-240-2810, Fax: +82-51-242-5852, E-mail: skleeai@dau.ac.kr

• This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the Regional Pharmacovigilance Center in 2013.

Received: August 20, 2013 Revised: October 1, 2013 Accepted: October 4, 2013

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

치료하였으나 증상이 잘 조절되지 않아 10년 전 동아대학교병원 알레르기내과를 내원하였다. 수차례 폐렴 및 COPD 급성 악화로 입원 치료를 하였으며, 최근까지 외래에서 tiotropium 흡입제제와 budesonide/formoterol 복합 흡입제제를 사용하며 COPD 증상을 조절하고 있었다. 환자는 내원 수일 전부터 기침과 가래를 동반한

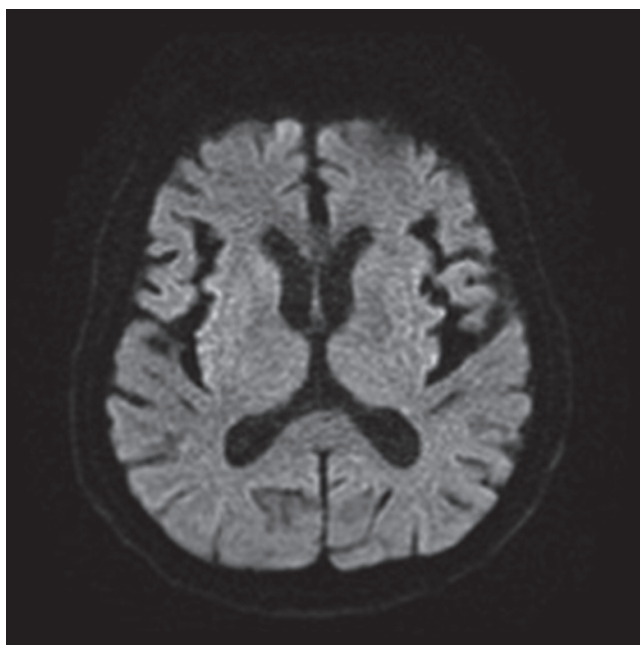


Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging shows chronic ischemic and atrophic changes.

호흡곤란 증상을 보여 본원 응급실을 통해 폐렴으로 입원하였다. 흉부 엑스선 사진에서 오른쪽 하엽에 폐렴 소견이 관찰되었고 산소 분압 47.8 mmHg, 이산화탄소 분압 101.6 mmHg, 산소포화도 82.5%로 측정되어 기도삽관 후 기계환기를 시행하였으며 경험적 항생제로 piperacillin/sulbactam 복합제제와 ciprofloxacin을 2주간 사용하여 폐렴은 호전되었으나 COPD로 인한 이산화탄소 저류로 인하여 동시간헐적강제환기법으로 기계환기를 지속하였다. 이후 2개월간 기계환기 이탈연습을 시행하고 있던 중 37.8°C 발열과 객담 증가를 보이며 객담배양검사상 *Pseudomonas aeruginosa*가 동정되어 항생제 감수성 결과에 따라 cefepime과 isepamicin을 병용 투여하였다. Sanford 가이드라인⁶⁾에 따라 환자의 신기능에서 권고되는 용량으로 cefepime (2 g 8시간 간격), isepamicin (200 mg 12시간 간격)을 사용하였다.

항생제 사용 후 발열 및 객담은 호전을 보였으나 항생제 사용 2일 후부터 부르는 말이나 소리에 반응하지 않으며 지시에 전혀 협조되지 않는 의식 저하소견을 보였다.

과거력: 심방세동, 심부전, 통풍

가족력: 특이사항 없음

사회력: 흡연 40갑년

진찰 소견: 활력징후에서 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 105회/min, 호흡 수 22회/min, 체온은 36.6°C였다. 신경학적 검사상 의식은 혼미하고 부름이나 지시에 따르지 못하고 눈만 깜박이는 정도의 반응을 보였다. 동공반사는 정상이었고 미약한 우측의 안면마비가 관찰되었다. 감각은 통증에 반응이 있으며 근력은 중력을 이

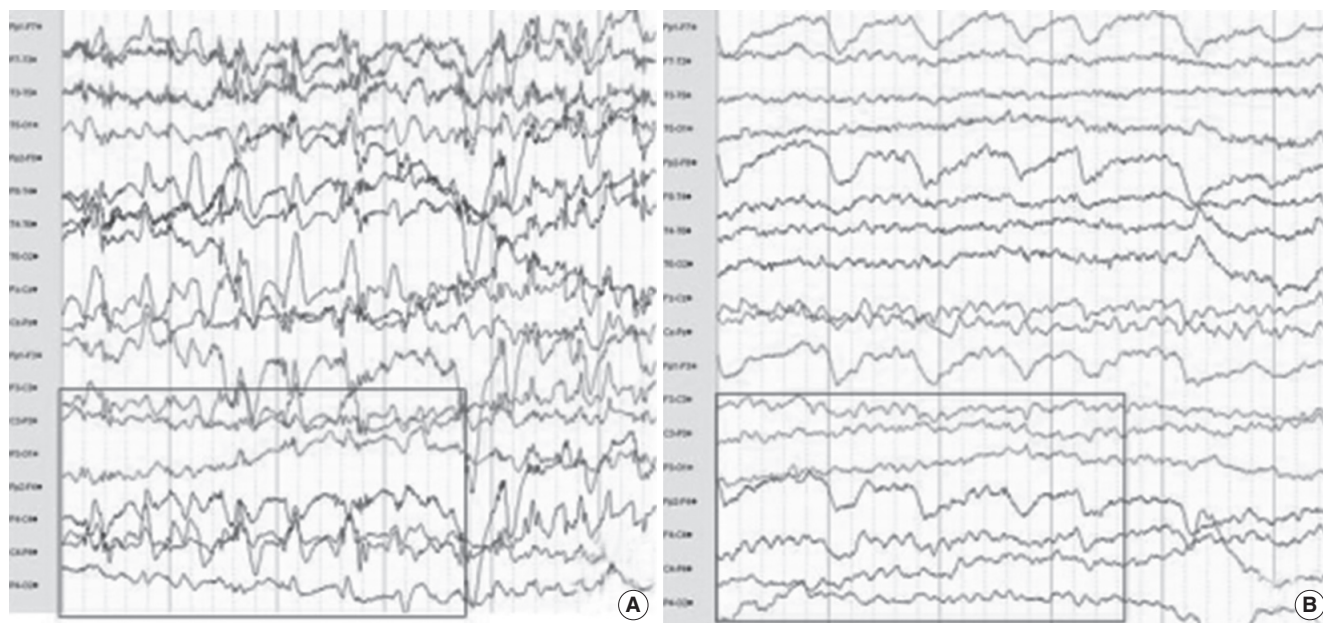


Fig. 2. The initial electroencephalography showed the triphasic nonconvulsive ictal wave (A), and the electroencephalography became normal shape without triphasic wave after discontinuance of cefepime (B). The green square box indicates triphasic ictal wave in frontal lobe.

기고 스스로 움직일 수 있었다. 양팔이 약하게 떨리는 경련 소견을 보였다. 흉부 청진상 양폐야에 호기성 천명음이 들리고 심음은 불규칙하였으나 심잡음은 없었다. 복부 진찰에서 특이 소견 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 혈액검사 소견은 백혈구 8,730/ μ L (호중구 62.8%), 혈색소 9.6 g/dL, 혈소판 203,000/ μ L이었고, 신기능은 혈액 요소 질소 58 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, 사구체여과율 69.4 mL/min/1.73 m^2 이었다. 일반혈액검사 중 암모니아 수치는 27 μ mol/L, 전해질 수치는 나트륨 135 mmol/L, 칼륨 3.4 mmol/L, 칼슘 8.8 mg/dL, 혈중 포도당은 109 mg/dL, 삼투압은 299 mOsm/kg이었다. 기계환기상태에 흡입산소의 동맥혈가스분석상 pH 7.463, 산소 분압 90.5 mmHg, 이산화탄소 분압 77.5 mmHg로 이산화탄소 분압 수치가 높았으나 입원하여 2개월 동안 70–90 mmHg 정도 유지되며 의식저하 등의 이상 증상은 없었다. 뇌자기공명영상(Fig. 1)에서는 만성적인 허혈성 변화 및 뇌위축 소견 외 특이 소견 없었다. 뇌파검사에서 삼상파(triphasic wave)의 비경련성 간질파(nonconvulsive ictal wave; Fig. 2A)가 관찰되었고, lorazepam 4 mg을 정맥 주사 후 간질파가 해소되었다.

치료 및 경과: 환자에서 의식저하나 간질의 과거력 없이 증상이 갑자기 발생한 것을 고려하여 약물에 의한 부작용을 원인으로 추정하였다. 2일 전 새로 추가된 항생제 cefepime과 isepamicin를 원인 약물로 의심하고 이를 중단하였다. 그 외 심방세동 및 심부전, COPD 증상 조절을 위해 diltiazem, warfarin, furosemide, 흡입제를 사용하고 있었으나 이 약물들은 의식저하에 영향을 미칠 가능성이 낮아 그대로 유지하였다. 혈중 이산화탄소 수치는 평소보다 증가하지는 않았으나 의식저하에 영향을 주었을 가능성을 배제할 수 없어 기계환기의 호흡 수를 14회/min에서 20회/min으로 올려

이산화탄소 분압의 감소를 유도하였다. 뇌파검사 당시 사용했던 lorazepam은 경련 징후가 없어 더 이상 사용하지 않았다.

의식저하 발생 후 즉시 cefepime 사용을 중단했고 이후 48시간 동안 신경학적 검사상 큰 변화는 없었으며 이산화탄소 분압 수치는 70–80 mmHg 정도 유지되었다. 혈액 요소 질소와 크레아티닌은 cefepime과 isepamicin 투여 중단 후에도 증가되었고, 3일 후까지 증가하여 혈액 요소 질소 64 mg/dL, 크레아티닌 1.4 mg/dL까지 상승 후 감소하기 시작하였다(Fig. 3).

Cefepime 투약 중단 약 48시간 후부터 의사 소통이 가능해지고 지시에 협조하는 등 의식호전을 보였고 양팔에 보이던 미약한 경련도 사라졌다. 이후 2시간에 걸쳐 이전의 의식수준을 대부분 회복하였고 다시 시행한 뇌파검사에서 삼상파의 비경련성 간질파는 관찰되지 않았다(Fig. 2B). 의식회복 후 기계환기 이탈을 지속적으로 시행하였으며, 이후 의식저하 및 신경 이상 증상은 보이지 않았다.

고 찰

Cefepime에 의한 뇌병증에 대한 보고는 주로 신부전을 지닌 고령의 환자에서 보고되었다. 주요 증상으로는 지남력 저하부터 혼돈, 초조, 근간대성 반사(myoclonic jerk), 간질성 경련, 혼수까지 매우 다양하다. 이러한 신경 증상은 cefepime 사용 후 4.75 ± 2.25 일에 발생하였다.⁷⁾ 본 증례에서는 cefepime 투여 후 48시간 뒤에 증상이 발생하였으며 지시에 협조가 되지 않고 눈만 깜박이는 정도의 혼미한 의식수준을 보였다.

Cefepime에 의한 뇌병증을 진단하기 위해서는 cefepime 사용 후 의식변화가 발생한 환자 중 대사성의 뇌병증이나 뇌영상 검사상 구조적인 문제가 없는지 또는 의식저하를 가져올 수 있는 다른 약제가 없는지 먼저 확인하여야 한다. 이러한 다른 원인들이 배제되었을 때 cefepime에 의한 뇌병증을 의심할 수 있다. Cefepime에 의한 뇌병증의 여러 증례에서 공통적인 특징은 특정한 뇌파가 관찰되는 것이다.⁸⁾ 주로 양측 전두엽에 지속적인 삼상파의 비경련성 간질파를 보이며 benzodiazepine을 정맥 내 투여 시 간질파가 호전되거나 해소되는 특성을 지닌다. 이러한 뇌파상의 이상 소견은 cefepime을 중단하고 48–72시간 후 사라진다.²⁾ 본 증례에서도 의식저하 발생 당시 동맥혈검사 및 일반혈액검사와 뇌자기공명영상을 시행하였으나 의식저하를 일으킬 만한 이상 소견은 없었다. 환자가 사용하던 다른 약들은 수년간 지속 복용했던 약물로 갑작스런 의식저하를 일으킬 약은 없었다. Isepamicin의 경우 환자에게 이전 입원에서 사용한 과거력이 있었으며 당시 이상 소견은 보이지 않았고, 문헌고찰에서도 뇌병증을 일으키는 보고가 없어 의식저하의 원인에서 배제할 수 있었다. 본 환자의 뇌파검사에서 이전의 증례들과 유사한 삼상파의 비경련성 간질파가 관찰되었으며 lorazepam 투여 후 간질파가 해소되었다. Cefepime 중단 후 48시간 후에 의식

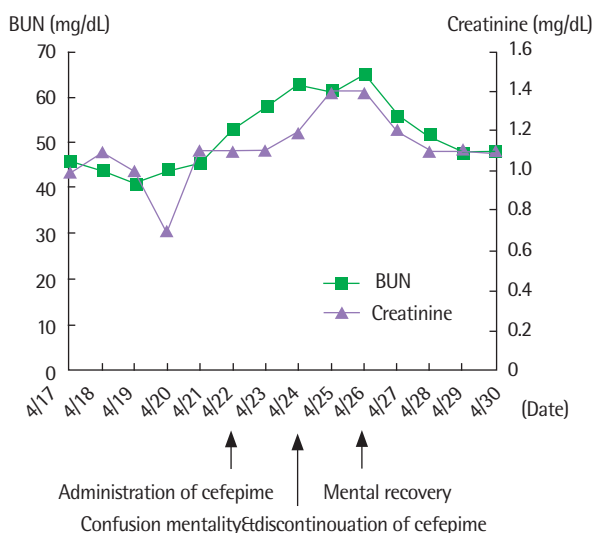


Fig. 3. The change of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine during hospital admissions was presented.

이 회복되었고, 다시 시행한 뇌파검사서서 간질파가 보이지 않았다. 이를 통해 본 증례에서 cefepime에 의한 뇌병증으로 진단할 수 있었다.

Cefepime은 대략 85%가 신장에 의해 배설되며 cefepime의 청소율은 사구체여과율 감소에 비례하여 감소한다.⁹⁾ 신장기능저하가 cefepime의 청소율을 감소시키므로 cefepime에 의한 뇌병증에 대한 증례들은 대부분 신부전을 동반한 환자들에게서 보고되었다. 유일하게 한 문헌에서 사구체여과율이 50 mL/min/1.73 m² 이상인 환자에서 두 건의 뇌병증 발생을 보고한 적이 있었다.¹⁰⁾ 또한 대부분의 증례에서 50세 이상의 고령의 환자에서 주로 발생되었다. 본 증례에서는 75세의 환자로 50세 이상의 고령의 환자라는 것은 이전의 증례와 유사하였으며 cefepime 사용 당시 크레아티닌 1.1 mg/dL, 사구체여과율 69.4 mL/min/1.73 m²이며, 뇌병증 증상 발생 당시 크레아티닌 1.2 mg/dL, 사구체여과율 62.7 mL/min/1.73 m²로 약간의 신기능 장애가 있으나 사구체여과율이 60 이상으로 신부전에는 해당되지 않았다. 크레아티닌 증가 시 사구체여과율이 과평가될 가능성은 있으나 cefepime 투여 시점에서 증상 발생까지 크레아티닌은 1.1 mg/dL에서 1.2 mg/dL로 안정적인 상태로 사구체여과율의 계산이 과평가될 가능성은 낮다고 할 수 있다.

이에 대한 원인으로 저자들은 두 가지 가능성을 생각하였다. 첫 번째는 환자의 신기능은 정상이었으나 신기능에 영향을 줄 수 있는 isepamicin과 furosemide를 병용하고 있었다는 점이다. Isepamicin은 객담세균배양검사에 따라 cefepime과 병합 사용하였으며, furosemide는 환자가 심부전이 있어 오랫동안 사용한 약물이다. Isepamicin을 사용한 뒤부터 사구체여과율이 69.4 mL/min/1.73 m²에서 2일 후 뇌병증 증상이 발생하였을 때에는 62.7 mL/min/1.73 m², cefepime과 isepacin 중단 이후에도 3일 후까지 52.5 mL/min/1.73 m²로 경미한 감소 소견을 보였다. Isepamicin과 furosemide 병용이 신기능저하를 유발하여 뇌병증이 발생하였을 가능성이 있다. 두 번째는 베타락탐 항생제가 억제성 신경전달물질인 γ -amino-butyric acid (GABA)와 GABA 수용체의 결합을 방해한다는 것이다. 이는 뇌척수액 내 항생제 농도에 따라 영향을 받는다고 알려져 있는데 항생제 농도가 높을수록 GABA 억제 정도가 크다.¹¹⁾ 만성적인 저산소증에 노출되어 뇌에 허혈이 발생하면 혈액 뇌장벽(blood-brain barrier)의 투과도가 증가한다.¹²⁾ 본 증례의 환자는 30년 전 COPD를 진단받은 환자로 10년 전부터 산소 분압이 60-70 mmHg 정도로 유지되었다. 저자들은 환자가 오랫동안 저산소혈증에 노출되어 뇌에 만성적인 허혈성 상태가 지속됨에 따라 혈액 뇌장벽(blood-brain barrier)의 투과도가 증가되어 cefepime의 뇌척수액 농도가 높을 가능성이 있다고 생각한다. 하지만, 본 증례에서 혈중이나 뇌척수액의 cefepime 농도를 측정하지 않아 확인하기는 어렵다.

Cefepime에 의한 뇌병증의 치료는 cefepime을 중단하는 것으로

중단 후 평균 2.4일 후 의식 회복을 보인다.⁷⁾ 대부분의 증례에서 cefepime 중단 후 의식이 회복되었으며 몇몇 증례에서 중단 후 환자가 사망하였으나 이는 cefepime의 중단으로 기저질환이 악화된 경우로 이러한 경우에도 중단 후 의식은 회복되었다.⁷⁾ 뇌파검사에서도 cefepime 중단 48-72시간 후 간질파가 해소되었으며 이는 의식을 회복하는 시간과 일치하였다. 신기능 정도에 따른 의식 회복 시간의 차이에 대해서는 연구가 없는데 이는 아직 신기능 정도에 따라 분석할 정도로 증례 수가 충분하지 않기 때문이라고 생각된다. 본 증례의 환자도 증상이 생기고 즉시 cefepime 투여를 중단하였으며 48시간 내에 이전 상태로 의식을 회복하였고, 뇌파검사에서도 간질파의 해소를 보였다. 이후 환자에게 cefepime을 사용하지 않았으며 더 이상의 의식저하는 관찰되지 않았다.

Cefepime에 의한 뇌병증은 신부전이 있는 환자에서 주로 발생한다고 알려져 있지만 신부전이 없는 환자에서 신기능을 악화시킬 수 있는 약제를 사용하거나 혈관뇌장벽의 투과도가 증가할 수 있는 질환이 있는 경우 발생할 수 있으므로 주의를 기울여야 할 것이다.

REFERENCES

1. 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;7:338-48.
2. Bragatti JA. Cefepime-induced neurotoxicity. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2008;8:229-33.
3. Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R, Coeytaux A, Picard F, Heftt S, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol Clin* 2000;30:383-6.
4. Ryu JA, Lee SM, Kim JI, Lee GH, Lee CM, Song YM, et al. Cefepime-induced reversible encephalopathy with triphasic waves in patients with impaired renal function. *J Korean Epilepsy Soc* 2009;13:15-8.
5. Baek SD, Park SJ, Baek CH, Koo TY, Kang JK, Kim SB. Neurotoxicity induced by cefepime in a patient with minimal change disease. *Korean J Nephrol* 2010;29:796-801.
6. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, editors. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 43th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, 2013.
7. Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:966-70.
8. Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Wong TY, Li PK. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy* 2003;23:369-73.
9. Barbhuiya RH, Knupp CA, Forgue ST, Matzke GR, Guay DR, Pittman KA. Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:268-76.
10. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4360-7.
11. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, et al.

Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003;45:304-14.

12. Yang Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke* 2011;42:3323-8.