

Linezolid 사용 후 발생한 세로토닌 증후군 1예

전동섭¹, 남영희^{1,2}, 김석현¹, 최원종¹, 김은빈¹, 이혜원¹, 남희주^{2,3}, 송정은², 이수걸^{1,2}¹동아대학교 의과대학 내과학교실, ²동아대학교병원 지역약품안전센터, ³동아대학교병원 약제부

Serotonin syndrome associated with linezolid

Dong-Sub Jeon¹, Young-Hee Nam^{1,2}, Suk-Hyun Kim¹, Won Jong Choi¹, Eun-Bin Kim¹, Hye-Won Lee¹, Hee-Joo Nam^{2,3}, Jeong-Eun Song², 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

Serotonin syndrome (SS) is a potentially life-threatening drug reaction characterized by mental status change, increased neuromuscular tone, and autonomic instability. Linezolid, an oxazolidinone antibacterial agent, is widely used in general hospitals; however, it interacts with some serotonin agonists and may cause SS. We report a case of SS caused by linezolid, without the concomitant use of serotonin agonist. A 72-year-old patient was admitted due to recurrent wound infection of his left ankle. He developed fever, skin rash, and renal function deterioration, and blood eosinophils and liver enzymes increased after administration of vancomycin. The antibiotic was changed to linezolid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Four days later, he developed agitation, fever, increased blood pressure, and tachycardia. There were no abnormal findings in laboratory and image tests, including brain and chest computed tomography suggesting the cause of his symptoms. He had not taken any serotonin agonists, including serotonin uptake inhibitors and monoamineoxidase-inhibiting antidepressants. When administration of linezolid was stopped, his symptoms improved within 24 hours and fully recovered within 2 days without additional treatments. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:310-313)

Keywords: Linezolid, Serotonin syndrome, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

서론

세로토닌은 식욕, 수면, 기분, 행동, 체온 조절, 심혈관 기능, 근육 수축 등 다양한 기능에 관여하는 신경전달물질이다.¹⁾ 세로토닌 증후군은 세로토닌의 활성을 증가시키는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA), 모노아민산화효소억제제(monoamine oxidase inhibitors, MAOI) 등 세로토닌계에 영향을 주는 약물이나 이들 약물 간의 상호작용에 의해 세로토닌 수용체가 과도한 자극을 받아 발생한다.²⁾ 임상 양상으로는 의식 상태의 변화, 자율신경의 과다 반응에 의한 심박동 수 증가, 혈압 상승, 떨림, 발한, 동공 확장 등의 증후, 신경근 이상이 있다.³⁾

세로토닌증후군은 대부분의 증례에서 SSRI 과다 복용에 의해 발생하였다. Linezolid는 우울증을 치료하기 위한 MAOI로 처음

개발되었으며, 이후 methicillin 및 vancomycin 내성 그람 양성균에 대한 항균 효과가 알려지면서, 항생제로 널리 사용되고 있다.⁴⁾ Linezolid 사용 후 나타난 세로토닌증후군은 SSRI와 linezolid 병합 사용 시 발생한 몇몇 증례가 국외에서 보고되었으며, 국내에서는 아직 보고된 바가 없다.^{5,6)}

저자들은 linezolid 단독 사용 후 나타난 세로토닌증후군 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증례

환자: 72세 남자**주소:** 의식 저하

현병력: 내원 6개월 전 교통사고로 하지 다발성 골절을 수상하여 수술 시행 후 4개월 뒤 왼쪽 발목의 금속고정판 제거 수술을 시

Correspondence to: Young-Hee Nam

Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, Dong-A University College of Medicine,
26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: +82-51-240-5974, Fax: +82-51-240-5864, E-mail: dr00nam@hanmail.net

• This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the regional pharmacovigilance center in 2014.

Received: February 24, 2014 Revised: April 1, 2014 Accepted: April 2, 2014

© 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/>).

행하였으나 수술부위에서 메치실린 내성 황색포도알균(*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) 감염이 확인되었다. 타병원에서 vancomycin으로 치료하던 중, 혈청 크레아티닌이 1.0 mg/dL에서 3.0 mg/dL로 증가하고 피부 발진이 심하여 vancomycin 사용을 중지하고 piperacillin/tazobactam과 ciprofloxacin 병합용법을 시행하였다. 이후 소변량 감소 및 신기능 악화 소견을 보여 수액요법과 이뇨제를 사용하는 보존적 치료를 시행하였으나, 신기능이 호전을 보이지 않아 본원 신장내과로 전원되었다. 급성 신부전에 대해 정맥 수액요법과 수술부위 감염에 대한 치료로 piperacillin/tazobactam을 사용하였으나, 피부발진, 발열, 호산구 및 간수치 증가 소견을 보여 드레스증후군(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome) 진단 하에 알레르기내과로 전과되었다. 항생제를 linezolid로 변경하여 투여 후 발열이 소실되고, 피부 발진, 호산구 및 간수치가 호전되었으나, 투여 5일째 발열이 다시 발생하며 의식 저하, 호흡곤란, 혈압 상승, 빈맥이 동반되었다.

과거력: 고혈압

가족력 및 사회력: 특이사항 없음

진찰 소견: 활력징후에서 혈압 200/100 mmHg, 맥박 수 130 beats/min, 호흡 수 34 breaths/min, 체온 38.6°C였다. 의식 상태는 혼미하였으며, 양측 하지의 근육 경직도가 증가되어 있었다. 흉부 청진상 양측 폐하에서 수포음이 들렸고, 복부 신체검사상 특이 소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 혈액 검사 소견은 백혈구 9,360/ μ L (중성구 48.5%, 호산구 18.9%), 혈색소 10.9/dL, 혈소판 118,000/ μ L로 호산구가 증가되어 있었다. 간기능검사상 aspartate aminotransferase 64 IU/L,

alanine aminotransferase 68 IU/L로 증가 소견을 보였고, 혈중 젖산 38.7 mg/dL, 신기능검사상에서 blood urea nitrogen (BUN) 25 mg/dL, creatinine 1.2 mg/dL로 정상이었다. 흉부 단층촬영에서는 양측 흉수 소견을 보였다(Fig. 1). 두부 단층촬영에서는 뇌위축 소견의 특이 소견은 없었다(Fig. 2). 신경학적 검사상 국소 신경학적 이상은 보이지 않았다.

치료 및 경과: Linezolid 투약 전 혈액검사 소견에서 이상을 보였던 백혈구 21,770/ μ L (중성구 53.4%, 호산구 6.7%), BUN 38 mg/dL, creatinine 1.7 mg/dL은 linezolid 투여 5일째 백혈구 9,360/ μ L (중성구 48.5%, 호산구 18.9%), BUN 25 mg/dL, creatinine 1.2 mg/dL로 호전되는 양상이었다(Fig. 3). 신기능 호전에 따라 흉수도 감소하였으며, 신경학적 검사를 포함하여 의식 저하를 유발할 수 있는 이상 소견이 없었으며 5일 전 항생제를 linezolid로 변경 투약한 뒤 증

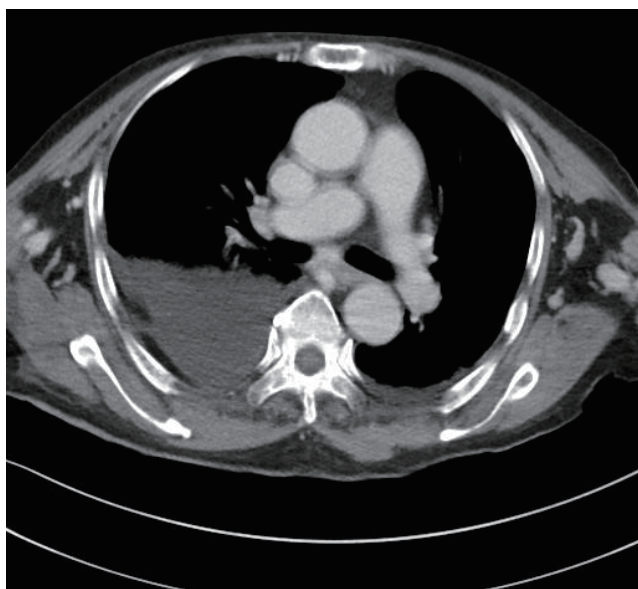


Fig. 1. Chest computed tomography shows pleural effusion.



Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging shows atrophic changes.

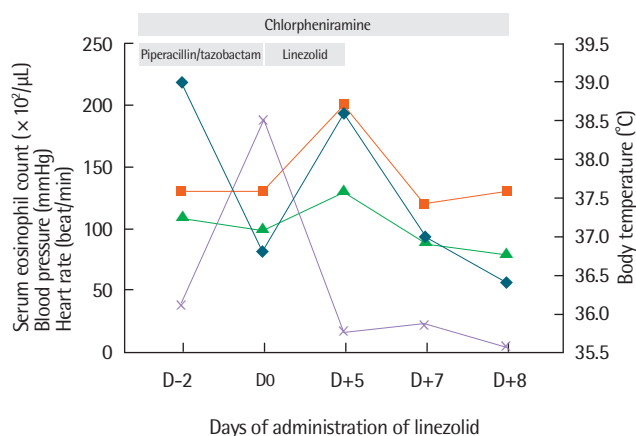


Fig. 3. The change of clinical parameters including systolic blood pressure (—■—), body temperature (—◆—), heart rate (—▲—), and serum eosinophil count (—×—) during admission.

상이 발생한 것을 고려하여 linezolid에 의한 이상 반응을 의심하고 약물 투여를 중단하였다. Linezolid 중단 2일 뒤부터 의식이 호전되어 이전 수준으로 회복되었으며, 중단 3일 뒤 발열 및 혈압 상승, 빈맥이 감소하였다. 중단 4일 뒤 체온 36.5°C, 혈압 120/80 mmHg, 맥박 수 80 beats/min으로 정상 소견 보였다.

고 찰

세로토닌증후군은 일반적으로 TCA, SSRI 등과 같이 신경세포 시냅스 내에 세로토닌을 증가시키는 약물을 증량하거나 이들을 복합 사용할 때 발생하며, 복합 사용할 때는 적정 치료 용량에서도 나타날 수 있다. 이외에도 마약성 진통제, 항구토제, 항경련제, 항파킨슨제, 항생제에 의해서도 세로토닌증후군이 발생할 수 있다.⁶⁾ 대부분의 경우 세로토닌증후군을 진단하지 못하여 각각의 약물에 의한 발생 빈도는 알려져 있지 않지만, SSRI 과량 복용 시 세로토닌증후군의 발생 빈도는 14%~16%로 보고되었다.³⁾

Linezolid는 MRSA뿐만 아니라 vancomycin-resistant enterococcus 등 다제 내성균에 효과적인 항생제일 뿐만 아니라 신기능에 따른 용량 조절이 필요 없고,⁷⁾ 부작용이 거의 없는 약물로 드물게 혈소판 감소증이 보고되고 있다.⁴⁾ 최근 연구에서 MRSA에 의한 원내 폐렴에 linezolid가 vancomycin보다 생존율이 우월하다는 보고가 있어 앞으로 그 사용 빈도가 증가할 것으로 예상된다.⁸⁾ MAO는 인체에 type A, B 두 가지 종류로 존재하는데, 이들 중 특히 type A MAO는 epinephrine, norepinephrine, serotonin 등의 monoamine neurotransmitter의 대사를 주로 담당한다. Oxazolidinones계 항생제인 linezolid는 MAO inhibitor와 유사한 구조를 가져 MAO 억제 효과를 나타낸다. 또한 linezolid 대사산물(metabolite)은 moclobemide와 구조적으로 유사한데, moclobemide는 가역적 MAO-A inhibitor로서 SSRI와 병용 투여 시에 세로토닌증후군을 일으킬 수 있다.⁹⁾ Linezolid 사용 후 세로토닌 독성(toxicity)이 보고된 11개의 증례 중 9예는 SSRI, 2예는 TCA와 병용 투여 후 발생하였다.⁹⁾ 하지만, linezolid 단독 사용 후 발생한 사례는 매우 드물어 국내외에서 아직 보고된 바가 없다. 본 증례에서는 piperacillin/tazobactam 사용 후 발생한 드레스증후군의 치료를 위해 chlorpheniramine을 투여 중이었다. Chlorpheniramine은 히스타민 수용체 중 H1-receptor 경쟁적 억제제로서 serotonin reuptake inhibitor 작용이 있어 linezolid와 상호 작용하여 세로토닌증후군이 발생하였을 가능성이 있다.¹⁰⁾ 그 외 세로토닌 농도에 영향을 미칠 수 있는 약제 및 음식은 본 증례에서 관찰되지 않았다.

피부 발진, 호산구 증가증, 간수치 상승 등의 드레스증후군은 호전을 보이던 중에, linezolid 투여 후 발열, 의식 저하, 혈압 상승과 빈맥이 새로이 발생하여 드레스증후군의 일시적인 증상으로 보기는 어려울 것으로 판단된다. Linezolid 투여 후 드레스증후군이 발

생한 이전 보고에서, 피부 발진, 호산구 증가증, 급성 간질성 신염의 이상 소견이 관찰되었지만, 자율신경계 증상과 의식 저하 소견은 보이지 않았다.¹¹⁾ 본 증례에서 급성 신부전이 호전되는 기간 중에 linezolid를 사용하였고, 급성 신부전 및 다약제에 대한 과민 반응이 세로토닌증후군과 연관성이 있는지에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

세로토닌증후군 진단에 특이적인 혈청학적, 영상학적 검사법은 현재까지 없다. 세로토닌계에 영향을 미치는 약물의 사용력이 있으며, 다른 이유로 설명되지 않는 의식 상태의 변화, 자율신경의 과다 반응, 신경근 이상 같은 임상 양상이 있을 때 세로토닌증후군을 진단할 수 있다. 본 증례에서는 MAOI 작용이 있는 linezolid 투여 후 의식 저하, 혈압 상승, 빈맥 소견을 보였으며, 혈액검사와 영상학적 검사에서 의식 변화를 설명할 이상 소견이 없었다. Chlorpheniramine은 지속적으로 투여를 유지하며, linezolid 투여 중단 후 증상이 호전되어 linezolid에 의한 세로토닌증후군으로 진단할 수 있었다.

세로토닌증후군은 비교적 단기간 내에 발생한다고 알려져 있으며 Mills¹²⁾는 세로토닌을 증가시키는 약물 투여 후 50%는 2시간 이내에, 25%는 24시간 이후에 증상이 발생하며, 드물게는 수 주 후에도 발생된다고 보고하였다. 하지만, 세로토닌증후군의 발생과 세로토닌을 증가시키는 약물의 사용 혹은 증량 시기가 일치하지 않는다는 보고도 있다.¹³⁾ 따라서 약물 투여 후 임상 양상 등을 잘 살펴보고 세로토닌증후군이 의심되면 즉시 약물 투여를 중지해야 한다. 본 증례에서 환자는 linezolid 투여 96시간 이후에 의식의 혼미, 발열, 호흡곤란, 혈압 상승, 빈맥을 보였으며, 투여 중단 4일 뒤 증상이 완전히 회복되었다.

세로토닌증후군의 치료는 유발 약물의 중단 및 증상에 대한 대증적 요법을 시행하는 것이다. 유발 약물 중단 후 24시간 내 대부분 증상이 호전되나, 긴 반감기를 가진 약물 또는 배설 장애가 있는 경우에는 더 오래 지속될 수 있다. 증상에 대한 치료로는 벤조다이아제핀, 세로토닌길항제 등이 주로 사용된다.³⁾ 본 증례에서는 linezolid 중단 2일 뒤부터 증상이 호전되었으며, 혈압 상승에 대해 칼슘길항제를 사용하였고 의심 약물 중단 후 혈압은 정상으로 회복되어 투여를 중단하였다.

Linezolid를 사용하는 동안 의식 변화 및 신경학적 증상이 나타나는 경우 세로토닌증후군의 가능성에 대하여 확인해 보는 것이 필요하다.

REFERENCES

- Gellynck E, Heyninck K, Andressen KW, Haegeman G, Levy FO, Vanhoenacker P, et al. The serotonin 5-HT₇ receptors: two decades of research. *Exp Brain Res* 2013;230:555-68.
- Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ* 2003;168:1439-42.

3. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112-20.
4. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;138:135-42.
5. Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis* 2002;34:1651-2.
6. Quinn DK, Stern TA. Linezolid and serotonin syndrome. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11:353-6.
7. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159-68.
8. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.
9. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1578-83.
10. Alisky JM. Can chlorpheniramine cause serotonin syndrome? *Singapore Med J* 2006;47:1014.
11. Savard S, Desmeules S, Riopel J, Agharazii M. Linezolid-associated acute interstitial nephritis and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Am J Kidney Dis* 2009;54:e17-20.
12. Mills KC. Serotonin syndrome. *Am Fam Physician* 1995;52:1475-82.
13. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-13.