

톨루엔에 의해 발생한 뇌병증 — 증례 보고 —

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 재활의학교실

박대권 · 황창호

Toluene-induced Encephalopathy — A Case Report —

Dae Kwon Park, M.D. and Chang Ho Hwang, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine

Toluene is one of well-known neuro-toxicants. It can readily cross the blood-brain-barrier and mainly affect the central nervous system (CNS). An inhalation is the typical route of its human exposure and show a variety of symptoms involving cerebral and cerebellar dysfunction, bronchial asthma, chemical pneumonitis, toxic hepatitis, renal tubular acidosis, intestinal obstruction, and myelo-dysplastic syndrome. In this case, toluene-inhalated showed numerous CNS and systemic symptoms. Authors performed such gait analysis, gross and fine motor evaluations, computerized neurocognitive test that we noticed the impaired results. After comprehensive rehabilitation for four weeks, patient improved as much as she could carry out the independent life, and finally discharged home. Authors report the case of toluene-induced encephalopathy in Republic of Korea for the first time. (*Brain & NeuroRehabilitation* 2015; 8: 109-112)

Key Words: toluene, encephalopathy, neurotoxin

서 론

톨루엔은 혈뇌장벽을 쉽게 통과하여, 주로 중추신경계에 영향을 미칠 수 있는 잘 알려진 신경 독성 물질이다.¹ 흡입은 인체 노출의 전형적인 경로로 대뇌 및 소뇌기능 장애, 기관지 천식, 화학성 폐렴, 독성 간염,² 세뇨관성 산증,³ 장폐색,⁴ 골수이형성증후군⁵을 포함하는 다양한 증상을 보일 수 있다. 톨루엔 신경독성의 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 것은 없으나, 톨루엔의 신경행동 및 신경독성 효과에 대해서는 급성, 아급성, 만성 노출에 따라서 광범위하게 연구되어 왔다.¹ Ramcharan K 등은 15년간,⁶ Suzuki K 등은 8년간 톨루엔 노출에 의해 발생한 뇌병증 증례를 보고한 바 있으나,⁷ 상기 보고처럼 급, 만성 톨루엔 노출에 의해 발생한 뇌병증을 보인 환자의 증례는 아직까지 없어 한국에서 최초로 보고하는 바이다.

증 례

10년 이상 도장공으로 일해온 59세 여자환자가 선박작업 중 발생한 급성 톨루엔 흡입으로 인한 의식 저하로 응급실에 내원하였다. 작업 당시 복합 유기용제 노출 평가가 이루어지지 않은 선박 아래층에서 보호구 미착용 상태로 혼자 작업을 하였으며, 약 4시간이 지난 후에도 나오지 않아 다른 근로자에 의해 구출되었다. 환자는 소장 경색 및 급성 담낭염으로 소장 절제, 우측 결장반절제술, 담낭절제술 및 공장루 수술을 시행받았다. 톨루엔에 의한 급성 신손상, 성인 호흡 곤란 증후군 및 범혈구감소증도 동시에 발생하였다. 재활의학과로 전과된 후, 환자에게서 나타나는 보행 장애, 우울감, 불명료 언어(slurred speech), 인지기능 저하 등의 중추신경계 증상에 대해 톨루엔에 의한 뇌병증을 의심하였다. 구출한 동료 근로자 또한 톨루엔 노출에 의한 것으로 생각되는 경도의 세뇨관성 산증 및 횡문근융해증(Rhabdomyolysis)을 보였으며, 1주일간의 입원 치료 후 퇴원하였다.

기능적 평가를 통해, 한글판 수정 바델지수(Korean-Modified Barthel Index)에서 100점 만점에 17점, 기능적 보행 지수(Functional Ambulation Category) 5점 만점에 2점

Received: August 11, 2015, Revised (1st): September 11, 2015,

Accepted: September 25, 2015

Correspondence to: Chang Ho Hwang, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 290-3 Jeonha-dong, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea

Tel: 052-250-7210, Fax: 052-250-7211

E-mail: chhwang1220ciba@yahoo.co.kr

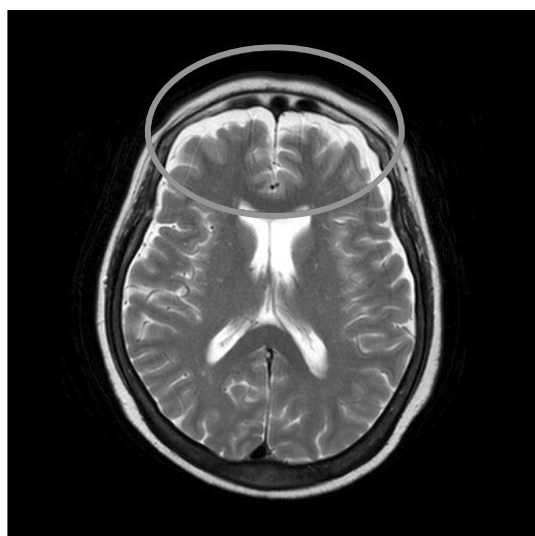


Fig. 1. Both frontal lobes mild cortical atrophy (grey circle) on axial T2-weighted MR image of the brain.

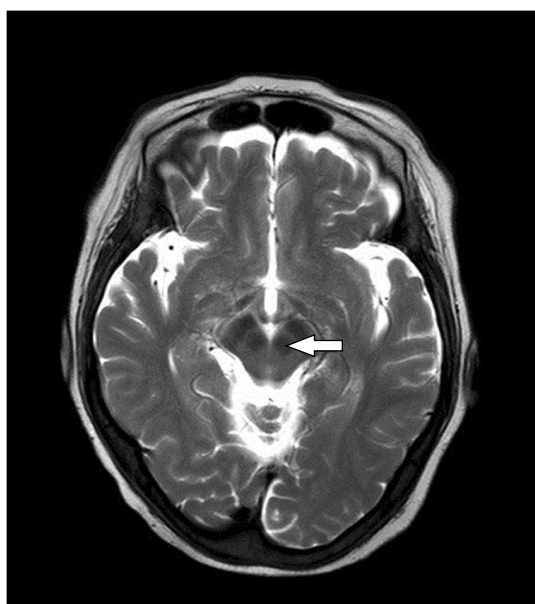


Fig. 2. Low signal intensities of the red nuclei (white arrow) at the level of the midbrain on axial T2-weighted MR image of the brain.

(보행을 위해 한 사람의 지속적 혹은 간헐적인 도움을 필요로 하는 경우), 장악력 측정에서 5.3 kg (우측, 정상: 20~38 kg), 4.7 kg (좌측), 상자와 나무토막 검사(Box and Block test)에서 36개(우측, 정상: 56~94개), 47개(좌측), 9홀 페그보드 검사(9-hole pegboard test)에서 21초(우측, 정상: 15.53~20.25초), 24초(좌측), Biodex System 4 Pro (Biodex Medical System, Inc., NY, USA)를 이용한 고유 수용성 감각(proprioception) 측정 검사에서 3.2도(우측, 정상: 0.61~4.08도), 3.8도(좌측), 보행속도(gait speed)는 28.59 cm/s (정상: 130~177 cm/s), 보속(cadence)은 62.98 steps/m (정

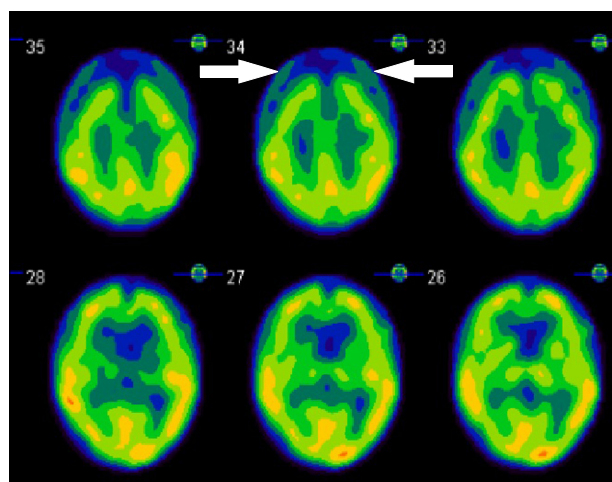


Fig. 3. Both frontal lobes atrophy (white arrows) on brain perfusion SPECT.

상: 90~133 step/m), 전산화신경인지기능검사(Computerized Neurocognitive Test)중, 숫자 폭 검사(digit span test)에서 T-score 27 (0.5%), 청각 연속 수행검사(auditory continuous performance test)에서 T-score 35 (7.5%), 한국형 간이정신상태검사(Korean-Mini Mental State Examination)에서 30점 만점에 21점, 한국형 이름대기 검사(Korean-Boston Naming Test)에서 60점 만점에 18점(0%) 결과를 얻어 중추신경 뇌증에 의한 기능적 제한이 중등도로 관찰되었음을 확인할 수 있었다. 뇌 자기공명영상을 통해 전두엽의 정도의 뇌 피질 위축(Fig. 1), 미묘하고 광범위한 뇌 실질의 고 신호 강도 및 적핵의 저 신호 강도를 확인하였으며(Fig. 2), 뇌 혈류 단일광자 단층촬영을 통해 양측 전두엽의 위축 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 추가적으로, 저린 감각에 대해 시행한 신경 전도 검사와 근전도 검사를 통해 탈수초성 감각운동성 말초 신경병증도 진단되었다.

인지재활치료, 작업특이성 재활훈련, 체간조절 및 동적 균형 훈련, 보행 및 지구력 훈련 등을 포함한 4주간의 포괄적인 재활치료와 더불어 Levodopa (Sinemet[®]), Venlafaxine (Effexor[®]), Mirtazapine (Remeron[®]) 등을 투약하였고, 이를 통해 보행 장애, 운동 실조, 인지기능 장애, 가면 얼굴(masked face), 우울감(depressive mood), 운동완서(bradykinesia) 등이 크게 호전되어 이전 주부로서의 가정 생활로 복귀할 수 있었다.

고 찰

톨루엔 흡입은 인체 노출의 전형적인 경로로 폐를 통해 빠르게 흡수된다. 위장관 및 피부 흡수 또한 함께 일어난다. 흡수가 발생하면, 톨루엔은 지질 풍부기관에 높은 비

울로 분배되어 퍼진다. 지질에 대한 높은 친화력 때문에, 톨루엔은 혈액뇌장벽을 쉽게 통과할 수 있다. 뇌로의 혈액 공급이 매우 풍부한 만큼, 뇌로 흡수되는 톨루엔의 농도도 매우 높아지게 된다.^{1,8}

톨루엔 노출의 영향에 대한 여러 연구들에서 톨루엔은 주로 중추신경계에 작용하여 빈번한 두통, 눈 과민, 기억력 장애,^{3,9} 어지럼, 우울증, 피로, 만성 톨루엔 노출 환자에서는 소뇌기능이상, 대뇌 및 해마 위축, 뇌 용적 감소,¹⁰ 지능 지수 감소, 판단 장애, 충동성 증가⁹ 등을 일으킨다고 알려졌다. 본 증례 환자에서는 만성 톨루엔 노출 환자에서 나타나는 소뇌기능이상은 저명하지 않았지만, 그 외 급성 및 만성 노출에서 빈번하게 나타나는 중추신경계 증상들은 모두 관찰되었다. 톨루엔 노출은 중추신경계 뿐만 아니라, 세노관성 산증,³ 간 독성,² 청력 감소,¹¹ 골수이형성 증후군⁵ 등을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있으며, 본 증례 환자에서도 급성 신손상, 골수이형성 증후군 등이 중추신경계 증상과 함께 진단되었다. 또한, 임상적 특징 뿐만 아니라, 영상학적으로도 독성 뇌병증에 대해 진단에 도움을 받을 수 있다. 뇌 자기공명영상에서, 회백질과 백질의 구분이 모호해지고, 뇌실주위 백질의 T2 고신호강도 변화와 전반적인 위축이 관찰될 수 있으며, 적핵과 흑질의 T2 저신호강도, 뇌량의 가늘어짐, 소뇌와 해마의 위축 등을 보일 수 있다.⁶ 본 증례 환자에서는 영상학적으로 의미있는 저명한 특징들은 보이지 않았으나, 독성 뇌병증을 의심할 수 있는 양측 전두엽의 전반적인 위축과 적핵의 T2 저신호강도, 뇌 실질의 미묘한 미만성 T2 고신호강도를 관찰할 수 있었다.

독성 뇌병증의 진단은 다음의 기준을 만족해야 한다; 1) 신경 독소에 대한 충분한 강도 혹은 장기적인 노출, 2) 추정되는 신경 독소에 적합한 신경학적 증후군, 3) 시간적 과정에 따른 증상과 징후의 변화, 4) 비슷한 증후군으로 설명될 수 있는 다른 신경학적 장애의 배제¹²

본 증례의 환자의 경우 직업적 과거력, 두통, 기억력 장애, 주의력 결핍, 우울증, 피로, 판단 장애, 인지기능 저하, 운동실조, 운동완서 등의 신경정신학적 결손 및 영상학적 특징, 그리고 구출한 동료 근로자에서 함께 발생한 증상과 환자의 증상 발생을 설명할 수 있는 다른 의학적 문제가 없었음을 고려하였을 때, 톨루엔에 의한 영향이 가장 의미있을 것으로 사료되었다. 본 증례의 환자에서 초기에는 톨루엔에 의한 급성 뇌병증에서 보일 수 있는 소견이 많았으나, 재활의학과 전과 이후 시행한 영상의학 검사 및 전산화신경인지기능검사 등을 통해 톨루엔의 만성 노출에 의해 나타나는 뇌 실질의 미묘한 고신호강도, 기억력 및 집중력 저하를 포함하는 인지기능 저하, 운동 실조, 감

각 운동성 말초신경병증 등이 관찰된 것으로 미루어 보아 이러한 가능성 또한 배제할 수 없음을 시사하였다. 입원당시 톨루엔의 부산물인 메틸히푸르산(methylhippuric acid) 검사에서 2.55 g/g creatinine (정상: 1 g/g creatinine 이하)로 상승되어 있는 소견 관찰되어, 이 또한 본 증례 환자의 톨루엔에 의한 뇌병증 진단의 근거가 되었다. 한달 뒤 증상의 호전과 함께 시행한 메틸히푸르산 추적 검사에서는 0.09 g/g creatinine으로 정상화된 소견을 보였다.

하지만, 당시 작업 환경을 고려하였을 때 톨루엔 뿐만 아니라 다른 종류의 복합 유기용제들도 혼재되어 증상을 유발하였을 가능성 또한 있을 것으로 사료되었다. 특히, 소장 경색 및 당뇨병 증상은 동반된 저산소증에 의한 결과에 의한 것일 가능성도 고려되어야 한다. 본 증례의 경우, 모든 증상 및 소견을 오로지 톨루엔에 의해서만 설명하기에는 다소 무리가 있을 수 있다는 점을 간과해서는 안 될 것이다.

저자들은 톨루엔의 급, 만성 노출에 의한 뇌병증의 자연적 과정에 대한 이해를 돕기 위해 한국 최초로 증례를 발표하는 바이다.

References

- 1) Slivia LC, Maria TRG, John JW. Review of toluene action: clinical evidence, animal studies and molecular targets. *J Drug Alcohol Res.* 2014; 3: doi:10.4303/jdar/235840
- 2) Malaguarnera G, Cataudella E, Giordano M, Nunnari G, Chisari G, Malaguarnera M. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World J Gastroenterol.* 2012;18(22):2756-2766.
- 3) Nakajima T, Wang RS. Induction of cytochrome P450 by toluene. *Int J Biochem.* 1994;26(12):1333-1340
- 4) Shadnia S, Ahmadimansesh M, Ghazi KM, Zamani N. Intestinal obstruction in acute inhalational toluene 2,4-diisocyanate gas toxicity. *Int J Occup Environ Med.* 2013;4(3):164-166
- 5) Jung KH, Chu K, Kim YA, Jeon BS. Rapidly progressive toxic leukoencephalomyelopathy with myelodysplastic syndrome: a clinicopathological correlation. *J Clin Neurol.* 2007;3(1):45-49
- 6) Ramcharan K, Ramesar A, Ramdath M, Teelucksingh J, Gosein M. Encephalopathy and neuropathy due to glue, paint thinner, and gasoline sniffing in Trinidad and Tobago-MRI findings. *Case Rep Neurol Med.* 2014;850109. Doi: 10.1155/2014/850109
- 7) Suzuki K, Wakayama Y, Takada H, Okayasu H. A case of chronic toluene intoxication with abnormal MRI findings: abnormal intensity

- areas in cerebral white matter, basal ganglia, internal capsule, brain stem and middle cerebellar peduncle. *Rinsho Shinkeigaku*. 1992; 32(1):84-87
- 8) Echeverria D, Fine L, Langolf G, Schork T, Sampaio C. Acute behavioural comparisons of toluene and ethanol in human subjects. *Br J Ind Med*. 1991;48:750-761
- 9) Yucel M, Takagi M, Walterfang M, Lubman DI. Toluene misuse and long-term harms: a systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(5):910-926
- 10) Deleu D, Hanssens Y. Cerebellar dysfunction in chronic toluene abuse: beneficial response to amantadine hydrochloride. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38:37-41
- 11) Fuente A, McPherson B. Organic solvents and hearing loss: The challenge for audiology. *Int J Audiol*. 2006;45(7):367-381
- 12) So YT. Current occupational and environmental medicine. *Neurotoxicology*. 2007;2:373-83