

Brief Communication

정상 신기능 환자에서 발생한 Acyclovir 유발 뇌병증

단국대학교 의과대학 단국대학교병원 신경과

이상길 · 윤일기 · 박정준 · 김재일 · 이근호 · 김지현

Acyclovir-Induced Encephalopathy in a Patient with Normal Renal Function

Sangkil Lee, Il-gi Yoon, Jung-Jun Park, Jae Il Kim, Geun-ho Lee, Jee Hyun Kim

Department of Neurology, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Key Words: Acyclovir, Normal renal function, Encephalopathy

Received 21 December 2012; received in revised form 22 March 2013; accepted 29 May 2013.

Acyclovir는 단순포진바이러스(herpes simplex virus, HSV), 수두대상포진바이러스(varicella zoster virus, VZV), 엡스타인-바바이러스(Ebstein-Barr virus) 감염 등의 치료에 쓰이는 항바이러스 약제이다. Acyclovir는 신장에서 초여과 및 세뇨관의 분비를 통해 체내에서 제거되므로 신독성이 흔한 부작용이며 신기능이 저하된 환자에서는 감량이 필요하다. 만성 신부전 환자나 신기능이 저하된 고령의 환자에서는 acyclovir에 의한 신경독성으로 진전, 지남력 장애, 환각 등이 나타날 수 있다.¹ 지금까지 신기능이 저하된 환자에서 acyclovir 사용 후 유발된 뇌병증의 증례는 종종 보고되었으나² 저자들은 정상 신기능이 유지되는 환자에서 acyclovir 사용 중 전신에 근간대성경련 및 눈담금질운동(ocular dipping)을 동반한 뇌병증이 관찰되었던 증례가 있어 보고하는 바이다.

증 례

61세 남자가 4일 동안 지속된 의식 착란을 주소로 내원하였다. 3년 전에 만성궤양염으로 궤장절제술을 받은 이후 합병된 당뇨병으로 인해 영양상태와 음식물 섭취가 불량하고 혈당 조절이 잘 되지 않아 종종 병원에 입원하여 치료를 받았다. 최근 약 1개월 전부터 상기 증상 및 요추부의 통증으로 타 병원에 입원하여 수액 치료 및 혈당 조절을 받던 중, 4일 전부터 발생한 의식 혼동으로 전원되었다.

입원 당시 활력징후는 혈압 136/79 mmHg, 맥박 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였고 체중은 47 kg이었다. 의식은 혼동 상태로 의사 소통이 불가능한 상태였으나, 사지의 움직임이나, 뇌간 반사, 심부 통증에 대한 반응 및 심부건 반사는 정상이었고 바빈스키징후도 음성이었다. 혈청 검사에서 백혈구 11,950/ μ L(중성구 61%), 혈색소 8.2 g/dL, C-반응단백 2.17 mg/dL 및 혈중 포도당 213 mg/dL이었다. 혈중 요소질소 6.5 mg/dL, 크레아티닌 0.66 mg/dL, 크레아티닌 청소율 130 mL/min/1.73 m²였으며 단백뇨는 관찰되지 않았다. 그 외 혈청 검사들은 정상 소견이었다. 뇌척수액 검사에서 압력 9 cmH₂O, 적혈구 3,744/ μ L, 백혈구 81/ μ L(중성구 39%, 임파구 33%), 단백질 264 mg/dL, 포도당

Address for correspondence;

Jee Hyun Kim

Department of Neurology, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 330-715, Korea

Tel: +82-41-550-3292 Fax: +82-41-556-6245

E-mail: fever26@gmail.com

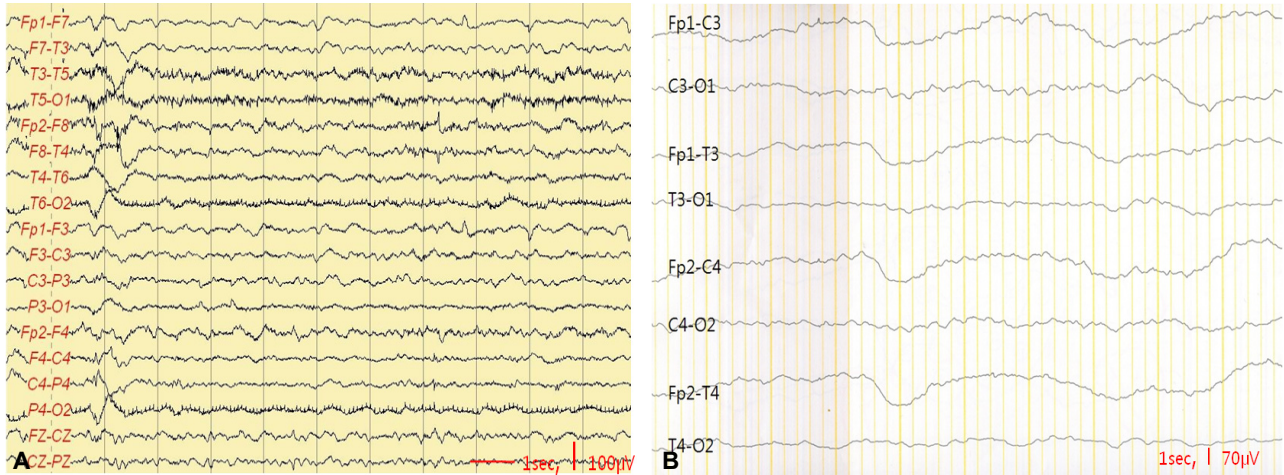


Figure 1. EEG findings. (A) Initial EEG shows generalized theta slowing without epileptiform discharge. (B) Follow-up portable EEG with 8 channels reveals generalized theta to delta waves with low amplitude after the treatment of intravenous acyclovir.

84 mg/dL였고 악성세포는 관찰되지 않았다. HSV 뇌염 의심 하에 acyclovir 정맥주사(750 mg q 8h) 치료를 시작하였다. Acyclovir 외에 티아민 150 mg, multivitamin, bromhexine 4 mg q 8 h, 인슐린이 함께 투여되었다.

뇌 자기공명영상에서는 특이 소견은 보이지 않았으며, 뇌파검사서 전반적인 서파가 관찰되었고 뇌전증모양파는 보이지 않았다(Fig. 1A). 입원 3일째 의식이 준혼수상태로 악화되었고 전신근간대성경련을 보이기 시작했다. 입원 4일째 추적 뇌척수액 검사 소견은 백혈구 1/mm³, 단백질 87 mg/dL, 포도당 148 mg/dL로 호전된 소견이었으나 입원 5일째 반혼수상태가 지속되었으며 안구가 하방으로 서서히 내려가다 다시 빠르게 중앙으로 돌아오는 눈담금질운동을 보였다. 추적 뇌파검사서서 간질양파나 간질중첩증 소견은 보이지 않았고(Fig. 1B), 추적 혈청검사서서 혈중요소질소 12 mg/dL, 크레아티닌 0.67 mg/dL, 크레아티닌 청소율 128 mL/min/1.73 m²로 신장 기능은 여전히 정상이었다. 뇌척수액검사서서 HSV-1, 2, VZV 및 Enterovirus 중합효소연쇄반응, 결핵균 검사나 진균 검사는 음성이었다. Acyclovir 투여 중임에도 의식 상태가 악화되고 전반적인 뇌기능의 장애 시에 보이는 눈담금질운동 및 전신근간대성경련이 관찰되나 뇌파검사서서 뇌전증중첩상태의 소견은 관찰되지 않으며 추적 뇌척수액 검사는 오히려 호전되어 acyclovir 사용 후 유발된 뇌병증이 발생한 것으로 판단하였다. Acyclovir는 투여 6일째 중단하였고, 약 24시간 경과 후 의식 상태는 명료해졌으며 눈담금질운동 및 전신근간대성 경련도 소실되었다.

고 찰

Acyclovir에 의한 뇌병증은 acyclovir 투여 중인 환자에서 의식 저하, 혼수, 전신근간대성경련, 눈담금질운동을 보이거나 뇌척수액 검사 혹은 추적 검사에서 뇌염의 증거가 없거나 호전된 소견을 보이는 경우에 acyclovir 투여를 중단한 뒤 신경학적 이상 소견들이 호전되는 경우에 진단할 수 있다.³ 또한 가능하면 증상 발생 당시에 혈중 및 뇌척수액 중의 acyclovir 농도를 측정하여 정상 치료 범위보다 비정상적으로 증가한 경우 의심할 수 있다.

Acyclovir는 신장 기능이 정상인 환자에서는 61-92%가 대사되지 않은 상태로 그대로 소변을 통하여 배설되고, 8-14%는 알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase)와 알데히드 탈수소효소(aldehyde dehydrogenase)에 의해 각각 9-carboxymethoxy methyl guanine (CMMG)과 일부 8-hydroxy-9-(2-hydroxy-ethoxymethyl) guanine (8-OH-ACV)으로 대사되어 배설된다.^{4,5} 아직 각 대사산물과 acyclovir와의 독성에 대한 비교는 아직 알려지지 않았다. 그러나 대사산물 중 CMMG가 인체 내에서 독성과 좀 더 상관성이 있을 것이고 특히 혈중 농도가 높을수록 신경학적 이상 증상이 발생할 가능성이 높다고 알려져 있다.^{5,6} 그리고 신부전 환자에서는 acyclovir나 CMMG의 반감기가 연장되어 체내에 축적되는 acyclovir나 CMMG의 양이 증가하고 그로 인해 신경학적 이상이 발생할 가능성이 정상 신기능 환자와 비교하여 더 높을 것으로 추정된다.^{5,7}

본 증례의 경우 비교적 고령의 환자로 잘 조절되지 않은 당뇨병이 3년간 지속되었으나 소변검사서서 단백뇨 음성

이었고 정상 신기능을 보였다. 그러나 치료 초기에 acyclovir를 환자의 체중(47 kg)대비 권장 투여량(10-15 mg/kg q 8 hr)보다 고용량으로 투여하였다. 따라서 acyclovir나 CMMG의 혈청 및 뇌척수액 내의 농도가 증가되었을 가능성을 고려해볼 수 있다. 또한 신기능이 저하된 환자 및 신대체 요법을 받는 환자에서 적절한 용량의 acyclovir를 투여 받는다 하더라도 뇌병증의 발생이 보고된 예도 있어³ acyclovir의 신경 독성은 단순히 약물 농도에 비례하는 것 뿐만 아니라 개인의 감수성과도 관련이 있는 것으로 생각된다.

환자가 갑작스러운 의식변화나 혼동상태를 보이면서 발열과 뇌척수액 검사결과에서 바이러스성뇌염이 의심되는 소견을 보인다면 일반적으로 HSV 뇌염을 고려하여 경험적으로 acyclovir를 정맥 투여하게 된다. 이 때 신기능이 정상이라도 저체중, 고령, 장기간 지속된 잘 조절되지 않는 당뇨병 등의 잠재적으로 신기능이 떨어져 있을 가능성이 있는 환자에서는 acyclovir 투여시에 체중에 따라 용량을 감량하여 투여하는 것이 acyclovir 뇌병증을 예방하기 위해 중요하다. Acyclovir 치료 중에도 임상 양상 및 신경학적 증상들이 호전을 보이지 않고 오히려 악화되거나 눈담금 질운동이나 전신근간대성경련 등 대뇌의 전반적인 기능 저하 시에 보일 수 있는 신경학적 소견들이 나타난다면 신기능이 정상인 환자라 할지라도 acyclovir에 의한 뇌병증을 의심하고 acyclovir의 투여 중지를 고려해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Peces R, de la Torre M, Alcázar R. Acyclovir-associated encephalopathy in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:752.
2. Revankar SG, Applegate AL, Markovitz DM. Delirium associated with acyclovir treatment in a patient with renal failure. *Clin Infect Dis* 1995;21:435-436.
3. Rashiq S, Briewa L, Mooney M, Giancarlo T, KhatibR, Wilson FM. Distinguishing acyclovir neurotoxicity from encephalomyelitis. *J Intern Med* 1993;234:507-511.
4. Laskin OL, Longstreth JA, Whelton A. Acyclovir kinetics in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31:594-601.
5. Hellde'n A, Odar-Cederlof I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson JO, et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1135-1141.
6. Hellde'n A, Lycke J, Vander T, Svensson JO, Odar-Cederlof I, Stahle L. The acyclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during acyclovir and valaciclovir treatment. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:945-949.
7. Smith JP, Weller S, Johnson B, Nicotera J, Luther JM, Haas DW. Pharmacokinetics of Acyclovir and its metabolites in cerebrospinal fluid and systemic circulation after administration of high-dose valaciclovir in subjects with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1146-1151.