

진행된 파킨슨병 환자에서 불명열로 오인된 파킨슨병 고열 증후군

순천대학교 의과대학 부천병원 신경과학교실¹, 감염내과학교실²

김새로미¹ · 이승근¹ · 강여정¹ · 성기범¹ · 김 탁² · 박정호¹

Parkinsonism Hyperpyrexia Syndrome Mimicking Fever of Unknown Origin in Advanced Parkinson's Disease Patient

Saeromi Kim, MD¹, Seung-Keun Lee, MD¹, Yeo-Jeong Kang, MD¹, Ki-Bum Sung, MD¹, Tark Kim, MD, PhD², and Jeong-Ho Park, MD, PhD¹

Departments of ¹Neurology and ²Infection, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, Bucheon, Korea

Background: The parkinsonism hyperpyrexia syndrome (PHS) is a rare but potentially fatal disorder. We reported an advanced Parkinson's disease (PD) patient who was initially diagnosed with fever of unknown origin and finally with PHS, together with a review of the literature.

Case Report: A 67-year-old woman with PD presented with high-grade fever accompanied by altered consciousness and rigidity. Prior to the symptom onset, she had a couple week's history of poor feeding due to her dental problem. However, she had regularly taken her anti-Parkinsonian medication even during that period, which hampered early recognition of PHS at the emergency room. Her anti-Parkinsonian medication was withheld for more than 30 hours during her stay in our emergency room and extensive diagnostic work-up to identify the fever focus. Her neurologic symptoms deteriorated with concurrent acute hepatic failure and disseminated intravascular coagulopathy. Levodopa treatment was resumed on correction of underlying medical conditions. The patient recovered dramatically with normalization of laboratory tests.

Conclusion: This case indicated that PHS could occur in patients without prior history of withdrawal of antiparkinsonian medication, possibly due to poor absorption or poor feeding conditions.

J Neurocrit Care 2015;8(2):112-114

Key Words: Parkinson disease; Malignant hyperpyrexia; Neuroleptics

서 론

파킨슨병 고열 증후군(Parkinsonism hyperpyrexia syndrome, PHS)은 파킨슨 환자에서 파킨슨병 약물의 갑작스런 중단이나 감소가 원인이 되어 발열, 근육경직, 의식 저하 및 자율신경계 이상과 혈청 크레아틴 키나아제(creatine phosphokinase, CK)의 상승을 보이는 임상 증후군이다.¹ 항정신병 약물과 관련된 반

응으로 나타나는 악성증후군과 동일한 임상 증상을 보여 항정신병 제제 연관 악성 증후군 양 증후군(neuroleptic malignant syndrome like syndrome)과 같은 용어로 사용되며, 파킨슨병 약물의 중단 이외에도 장내 약물흡수 농도의 저하, 기저의 감염, 주변의 온도상승, 탈수 등도 원인으로 제시된 바 있다.^{2,3} 저자들은 진행된 파킨슨병 환자에서 지속되는 약물흡수의 저하에 의해 파킨슨병 고열 증후군이 촉발된 후 갑작스런 약물 중단으로 인해 보다 악화된 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

67세 여자가 3일 전부터 발생한 고열과 내원 당일 아침 악화된 의식 저하를 주소로 응급실에 내원하였다. 과거력상, 17

Received: October 13, 2015 / **Revised:** November 19, 2015

Accepted: December 2, 2015

Address for correspondence: Jeong-Ho Park, MD, PhD
Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea
Tel: +82-32-621-5056, Fax: +82-32-621-6476
E-mail: parkgene@schmc.ac.kr

년 전 파킨슨병 진단 후 항파킨슨병 약물 치료 중이었으며, 증상 발생 이전까지는 수정호엔야치도(H & Y) 2.5로 독립 보행은 가능한 정도였다. 음주력, 흡연력 및 기타 다른 병력은 없었다. 약물은 levodopa 125 mg 하루 4회, Sinemet CR (levodopa/carbidopa 200 mg/50 mg) 취침 전 1회, pramipexole IR 0.25 mg 하루 3회, pramipexole ER 1.5 mg 아침 1회 복용하였으며, 간헐적인 환시로 clozapine 12.5 mg 하루 2회 복용중이었다. 상기 약물은 최근 6개월 이상 변동이 없는 상태로 유지되고 있었다. 내원 2주 전부터 치과 치료로 진통소염제를 복용중이었으며, 이로 인해 이전에 비해 절반 정도로 식사량의 저하가 있었다고 하였다. 3일 전부터는 전신의 오한, 열감으로 개인 내과 의원에서 감기로 진단받고 해열제를 복용하였으며 기존 항파킨슨병 약물은 의식저하가 발생하기 전까지 규칙적으로 복용하였다고 하였다. 내원 당시 생체 징후는 혈압 140/65 mmHg, 맥박은 125회/min, 호흡 24회/min 및 체온 39.9°C였다. 신체진찰에서 전신의 발한 및 떨림 증상이 있었고, 전신경직이 관찰되었다. 신경학적 검사에서 의식은 기면(drowsy)상태였으며, 시간과 장소에 대한 지남력이 없고 묻는 말에 적절한 반응을 보이지 않았으며, 이외 뇌신경 검사상 이상소견은 보이지 않았다. 국소 신경학적 징후나 뇌막자극징후, 병적 반사는 없었다. 운동기능 검사에서 양측 상하지는 Medical Research Council (MRC) G3 이상으로 관찰되었으며, 사지의 심부건반사는 저하되었다. 악화되는 의식 저하 및 산소포화도의 감소로 기관삽관이 시행되었으며 고열과 의식저하의 원인 감별을 위한 검사가 진행되었다. 혈액 검사에서 백혈구와 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)는 각각 5300/ μ L, 35 mm/hr로 정상이었으나, C 반응성단백(C-reactive protein, CRP)은 9.29 mg/dL(정상 0-0.5)로 증가하였다. 이외 혈청 크레아틴(creatinine) 1.6 mg/dL 및 젖산탈수효소(lactate dehydrogenase test, LDH) 522 IU/L의 경미한 증가를 보였다. 하지만 혈청 CK는 228 IU/L로 정상이었으며, 혈청전해질, 간기능, 혈청응고 검사에서 특기할 소견은 관찰되지 않았다. 고열에 대한 중추신경계 감염을 감별하기 위해 시행한 뇌전산화단층촬영과 뇌척수액검사에서 이상소견은 없었다. 추가로 복부 및 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하였으나, 발열의 뚜렷한 원인이 될만한 이상소견은 없었다. 파킨슨병 고열증후군의 특별한 요인이 없다고 판단되었고 지속되는 고열과 CRP의 상승으로 불명열(fever of unknown origin, FUO) 진단하에 경험적 항생제 치료가 시작되었다. 당시 응급실 체류 동안 레보도파를 포함한 항파킨슨 약제는 마지막 약물 복용 시간을 기준으로 약 30여시간 이상 중단되었다. 이후 중환자실 집중치료가 시작되었으며 추적 검사실 검사가 진행되었다. 혈액검사에서 백혈구 (7120 / μ L) 및 CRP (9.69 mg/dL) 수치는 큰 변화 없었으나, 혈청 CK

2985 IU/L, AST 1471 IU/L, ALT 302 IU/L, 혈중 myoglobin 671 ng/mL, 뇨중 myoglobin 312 ng/mL로 급격한 증가를 보였다. 이와 함께, 응고검사서 PT 16.3 sec 및 INR 1.41 로 연장 소견 및 D-dimer 68.65 mg/L의 상승을 보였다. 의식상태는 혼수(stupor)로 악화를 보였으며 전신 근육경직은 지속되었다. 경험적 항생제 사용에도 고열(39.7°C)은 떨어지지 않았으며, 세균배양검사서 균은 동정되지 않아 항생제는 중단 후, 비감염성 발열을 유발할 수 있는 질환에 대한 감별 위해 본과에 협의 진료로 문의되었다. 파킨슨병 고열 증후군 의증 하에, 수액요법 및 냉각요법, 해열제 등의 대증요법을 유지하며 내원 3일째부터는 기존에 복용하던 항파킨슨 약제를 다시 유지하였다. 이후 환자는 점진적인 의식의 호전을 보였으며, 5일째부터는 근육 경직이 호전되었고 체온도 정상으로 회복되기 시작하였다. 증가된 혈중 CK 및 간효소 수치, 비정상적인 응고인자 수치도 모두 정상 수준으로 회복되었다.

고 찰

파킨슨병 고열증후군은 시상하부, 흑질선조체계(nigrostriatal system) 및 중뇌변연계(mesolimbic system)에서 급격한 도파민의 활성 저하로, 고열과 자율신경계의 이상 및 운동증상의 악화, 의식저하와 혈청 CK 수치의 상승등을 특징으로 하는 증후군이다.²⁻⁴ 파킨슨병 환자에서 레보도파의 갑작스런 사용 중단과 연관되어 발생할 수 있다는 것이 Toru 등에 의해 최초 보고된 이후,⁵ 약물의 중단 외에 고열과 탈수 등 증상을 유발할 수 있는 다양한 위험인자들이 보고되고 있다.¹⁻³ Harada 등⁶의 보고에 의하면 파킨슨병 고열증후군은 전체 파킨슨 환자의 2-3% 이내에서 발생하며, 특히 장기적인 레보도파 치료를 받는 진행된 파킨슨병 환자의 경우 도파민 분비 감소에 대한 도파민성 신경원 및 수용체의 보상작용이 저하 때문에 더욱 취약하다는 보고도 있다.⁷ 진단 후 빠른 처치가 이뤄지지 않을 경우 횡문근융해증의 악화로 급성 신부전이 발생하며, 흡인성 폐렴 및 호흡 부전 이외에도 본 환자처럼 급성 간부전과 파종성 혈관내 응고(disseminated intravascular coagulation) 등의 치명적인 합병증이 발생한다.^{1,2} 사망률은 전체 환자의 4%까지도 보고되어 있으며, 3분의 1에서 영구적인 후유증이 남기 때문에^{4,6} 약물 복용력 및 유발원인이 될만한 촉진 인자에 대한 자세한 문진을 통해 빠르고 정확한 진단이 필요하다.

본 증례는 응급실에서 시행된 초기 병력 조사에서 파킨슨병 고열증후군을 의심할 만한 약물 복용력상 특이점이 없었고, 당시 근육 효소 검사 결과가 정상이었던 점이 응급 상황에서 조기 진단을 지연시키게 되었던 주된 요인으로 생각된다. 그러나, 본 환자는 내원 2주 전부터 치주염을 동반한 치통으로

치과치료를 받고 있었으며, 당시부터 통증으로 평소 식사량의 절반가량으로 섭취량의 저하를 보였다. 탄수화물, 단백질 등의 충분한 섭취가 이뤄지지 않아 병전까지는 일정하게 유지되던 도파민의 흡수에 불균형이 유발되었을 가능성이 높으며, 이로 인해 위장 및 소장에서의 일시적인 도파민 흡수저하가 혈관뇌장벽을 통한 도파민의 흡수저하를 유발시켜 파킨슨 병 고열증후군이 유발될 수 있었을 것으로 추정된다.^{7,8}

의식저하와 고열로 내원한 파킨슨병 환자에서 파킨슨 약물의 중단으로 파킨슨병 고열증후군을 일으키는 경우는 임상에서 간혹 경험할 수 있으나, 초기에 약물중단 병력 없이도 파킨슨 고열증후군이 발생했다는 점이 이 환자에서 보여지는 흥미로운 점이며, 처음 환자 문진 시 약물중단에 대한 확인 뿐만 아니라, 약물의 흡수 불균형이 유발 될 수 있는 식욕저하나 섭취량 저하 등 자세한 병력청취가 중요하고⁹, 약물중단력이 없다고 파킨슨 고열증후군을 완전히 배제해서는 안된다는 경각심을 본 증례를 통해 간과하지 말아야 할 것이다.

본 환자에서처럼 약물 중단 이외에도 병발감염, 식욕감퇴, 탈수 등 다른 원인에 의해 파킨슨 고열증후군이 발병한 다양한 증례 보고들이 있으며, 특히 최근에는 haloperidol이나 fluphenazine 등의 전형적 항정신병 약물에 비해 추체외로 증상 및 항정신약물 악성증후군(neuroleptic malignant syndrome, NMS) 유발이 덜하다고 알려진¹⁰ clozapine, risperidone 등 비전형 항정신병 약물에 의한 파킨슨 고열증후군도 보고되고 있으며,^{11,12} 국내에서도 olanzapine에 의한 증례가 보고된 바 있어,¹³ 파킨슨 환자에서 고열 및 의식저하 등 임상증상이 파킨슨 고열증후군을 시사하고 있다면 이를 촉진시킬 만한 다양한 원인에 대한 문진 및 확인이 필요할 것이다.

결론적으로, 파킨슨병 고열증후군은 빠른 진단과 치료가 예후를 결정하는 매우 중요한 요인이며 진행된 파킨슨병 환자의 경우 파킨슨병 고열증후군에 더욱 취약하다. 그러므로, 의식저하와 고열을 동반한 진행된 파킨슨병 환자에서는 항파킨슨병 약물중단의 과거력이 없을지라도 파킨슨병 고열증후군의 가능성을 염두에 두어야 하며 유발 가능한 다양한 요인들에 대한 자세한 확인이 필요하다.

REFERENCES

1. Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care* 2009;10:136-40.
2. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9 Suppl 1:S3-9.
3. Hashimoto T, Tokuda T, Hanyu N, Tabata K, Yanagisawa N. Withdrawal of levodopa and other risk factors for malignant syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9 Suppl 1:S25-30.
4. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9 Suppl 1:S31-41.
5. Toru M, Matsuda O, Makiguchi K, Sugano K. Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of anti-parkinsonian drugs. *J Nerv Ment Dis* 1981;169:324-7.
6. Harada T, Mitsuoka K, Kumagai R, Murata Y, Kaseda Y, Kamei H, et al. Clinical features of malignant syndrome in Parkinson's disease and related neurological disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9 Suppl 1:S15-23.
7. Gordon PH, Frucht SJ. Neuroleptic malignant syndrome in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:960-2.
8. Contin M, Riva R, Martinelli P, Albani F, Baruzzi A. Effect of meal timing on the kinetic-dynamic profile of levodopa/carbidopa controlled release [corrected] in parkinsonian patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:303-8.
9. Ikebe S, Harada T, Hashimoto T, Kanazawa I, Kuno S, Mizuno Y, et al. Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9 Suppl 1:S47-9.
10. Trollor JN, Chen X, Chitty K, Sachdev PS. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2012;201:52-6.
11. Mesquita J, Siva L. Fatal neuroleptic malignant syndrome induced by clozapine in Parkinson's psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014;26:E34.
12. Johnson D, Philip AZ, Joseph DJ, Varghese R. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome in neurodegenerative disease: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:237-8.
13. Kwak YT, Koo MS. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:249-51.