

Zipeprol 남용환자에서 뇌 단일광자방출 전산화단층촬영술의 임상적 의의

경희대학교 의과대학 핵의학내과

조대옥 · 김재필 · 김덕윤 · 양형인
고은미 · 김광원 · 최영길

= Abstract =

Clinical Significance of Brain SPECT in Zipeprol Abusers

Dai-Ok Cho, M.D., Jae-Phil Kim, M.D., Deog-Yoon Kim, M.D., Hyung-In Yang, M.D.
Eun-Mi Koh, M.D., Kwang-Won Kim, M.D. and Young-Kil Choi, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kyung Hee University, College of Medicine, Seoul, Korea

Drug abuse is widespread in worldwide and has been associated with neurologic complication. Zipeprol is one of the drugs which been abused for psychological satisfaction in some adolescents. This agent is non-opioid antitussive agent, which is not legally considered as being capable of creating dependence or abuse liability at therapeutic serum levels. But it has been reported that acute or chronic overdose create neurologic complication such as convulsion as well as dependence.

Recently we experienced six zipeprol abusers who admitted due to convulsion and variable neurologic symptoms. The aim of our study was to determine the role of ^{99m}Tc-HMPAO brain SPECT in those patients. EEG and brain CT showed no abnormal finding, but brain SPECT showed focal or multiple perfusion abnormalities in frontal, parietal, occipital cortex, basal ganglia, thalamus and especially at temporal cortex.

These results suggest that brain SPECT may be a useful diagnostic tool to evaluate the cerebral dysfunction induced by zipeprol abuse.

Key Words: Brain SPECT, Zipeprol

서 론

최근 일부 청소년사이에 정신적, 육체적 만족을 위한 약물남용이 사회적인 문제가 되고 있다. 외국의 경우 코카인, 물핀 등의 약물남용이 흔히 보고되고 있으며 코카인 남용의 경우 심각한 신경학적, 심혈관계 손상을 동반할 수 있는 것으로 알려져 있다^{1,2)}. Holman 등³⁾은 코카인 중독환자에서 CT나 MRI 등의 검사에서 병변이 관찰되지 않는 경우에도, 뇌혈류 및 대사의 변화를 관찰할 수 있는 뇌 단일광자방출전산화단층촬영술(이하 뇌

SPECT로 약함)을 이용할 경우, 임상적인 증상과 연관이 있는 부위에 부분적인 관류저하가 일부 환자에서 관찰되었음을 보고하고 뇌 SPECT의 진단적 유용성을 시사하였다.

한편, 국내에서는 습관성 약물에 대한 법적 제재와 제조, 판매 및 사용에 대한 엄격한 규제로 환각제나 마약은 구하기 힘든 실정이다. 따라서 의료용으로 사용되는 약제중 과용량투여 또는 치료용량 이상의 반복투약시 나타나는 몽롱함, 환각, 쾌감 등의 약물효과를 노린 약물남용이 최근 사회적인 문제가 되고 있다. 이중 비마약성 진해제의 일종인 zipeprol의 경우 급성과다투여 혹은 반

복투약시 의식이 몽롱해지면서 기분이 좋아지고 환각, 환시 등의 효과가 있어 최근 일부 청소년층에서 남용되고 있으며, Perraro 등^{4,5)}은 zipeprol의 급성 또는 반복투여로 대발작 경련이 발생할 수 있음을 보고한 바 있다. 최근 PET나 SPECT를 이용한 뇌혈류 및 대사의 기능적 영상화가 간질병소의 국소화 및 정신장애의 국소화에도 유용하게 사용될 수 있음이 잘 알려져 있으나⁶⁻⁹⁾ zipeprol의 남용으로 발생한 간질 및 신경학적 이상에는 적용된 바가 없다.

따라서 본 연구는 zipeprol의 습관성 복용으로 경련과 의식장애 등의 증독증세를 보여 경희대학병원을 내원한 환자들을 대상으로 뇌파검사, 뇌컴퓨터단층촬영 및 뇌 SPECT의 임상적 유용성을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상환자는 92년 9월부터 93년 3월 사이에 경희대학병원 신경정신과에 zipeprol의 남용으로 경련을 포함한 다양한 신경증상을 보여 입원한 6명의 환자로 남자 5명, 여자 1명이었고 평균연령은 18세 (15~20)였다. 환자들은 과거력상 두부외상이나 간질의 병력은 없었다.

2. 방 법

^{99m}Tc-HMPAO (Ceretek[®]) 20 mCi를 상지정맥에 주사하고 30분이 경과한 후에 환자를 양와위로 눕히고 orbitomeatal line이 카메라와 수직이 되도록 두부를 고정하여 촬영을 하였다. 회전형 감마카메라 (Toshiba GCA-901)를 이용하여 360도에 걸쳐 매 6도 마다 총 64개의 투사상 (projection view)을 취했으며 이때 자료는 각 방향에서 최소 6만계수씩 64×64행렬로 수록하였다. 컴퓨터에 수록된 자료를 역투사 (backprojection)에 의해 재구성 (reconstruction)하여 약 5.3 mm 두께의 횡단면 (transverse), 관상단면 (coronal), 그리고 시상단면 (sagittal) 상을 얻었다.

Butterworth filter (Nyquist frequency 0.3 order 8)를 이용하였으며 smoothing은 시행하지 않았다. 영상의 분석은 핵의학 전문의사 2명이 동시에 육안 관독하여 의견이 일치하는 경우에 관류이상 부위로 정의하였으며, 의견이 일치하지 않는 경우는 각 혈류이상 부위를 횡단면에서 병변을 포함하고 있는 단면에서 병변부위에 관심영역을 그린 다음 반대측 정상 반구에 적용하여 각각의 계수를 구하였다. 두 관심영역 계수치의 비를 10% 이상의 차이를 병변으로 규정하였다. 뇌파검사와 뇌컴퓨터 단층촬영은 뇌 SPECT 검사 7일 전후로 시행되었으며,

Table 1. Subject Characteristics

Case	Sex/Age	Duration of zipeprol abuse	Clinical findings	Abnormal finding of neurological exam	Dependebct	Residual effect
1	female/18	8 months	euphoria visual hallucination	N	N	depression emptiness
2	male/18	12 months	euphoria ecstasy	N	N	sleep disturbance
3	male/15	10 months	agressive behavior auditory hallucination	N	P	sleep disturbance impulsive act
4	male/20	6 months	auditory hallucination	N	N	sleep disturbance impulsive act
5	male/17	12 months	ecstasy auditory hallucination visual hallucination	N	P	sleep disturbance
6	male/20	6 months	ecstasy auditory hallucination visual hallucination	N	P	none

* N : Negative, P : Positive.

MRI를 시행한 예는 없었다.

결 과

대상 환자들은 평균 10개월의 (6~12개월) 약물복용병력을 가지고 있었으며 처음 복용시 의식이 몽롱해지면서 기분이 좋아지고 환각을 경험하였다. 이들 모두 시간이 경과될수록 약물 요구량이 증가되었고 3명에서는 금단 증상이 나타나 약물을 끊을 수 없었다. 1~2일 사이에 10~20정씩 급성과다복용으로 이런 증상을 쉽게 경험할 수 있었다. 대발작 형태의 경련은 6명 모두에서 발생하

였고 3명에서는 발작이 수차례 반복하여 발생하였다. 모든 환자에서 경련후 신경학적 결손은 남지 않았으며 3명에서는 약을 중단후 4~5일부터 불안, 초조, 수면장애, 약물을 찾는 행동과 자해행동 등의 금단증상이 관찰되었고 5명에서 우울, 수면장애, 공격적 행동등의 장애를 보였다(Table 1). 치료는 증상에 따른 약물투약과 면담을 하였으며 1명에서만 2개월 치료후 증상이 호전을 보였고 5명은 경제적 손실, 치료에 대한 동기부족으로 퇴원하였다.

환자들의 일반 생화학검사를 포함한 검사소견은 정상이었으며 경련후 최소 3일에서 10여일후에 시행한 뇌전

Table 2. Findings of EEG, Brain CT and Brain SPECT

Case	EEG	Brain CT	Brain SPECT
1	normal	mild cerebral edema	*Lt. temporo-occipital cortex
2	decreased activity	normal	Lt. temporo-occipital cortex Both basal ganglia
3	normal	normal	Lt. temporo-occipital cortex Rt. temporal cortex, basal ganglia and thalamus
4	normal	normal	Both temporal cortex and basal ganglia
5	normal	normal	Lt. frontal, occipital cortex Rt. basal ganglia
6	normal	normal	Lt. parietal cortex

* Location of focal perfusion defects.

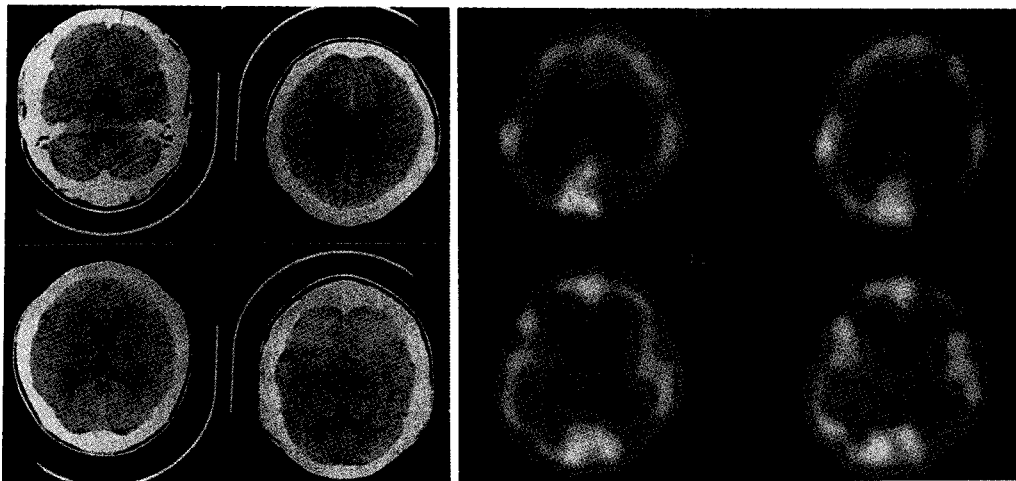


Fig. 1. In case 2, brain CT shows no abnormal finding, but SPECT image shows focal perfusion defect in Lt. temporo-occipital cortex area.

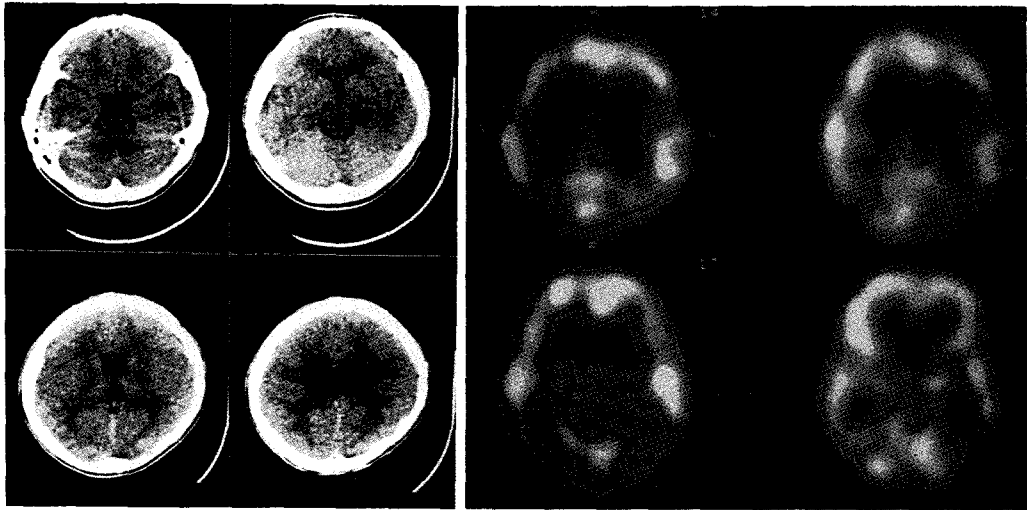


Fig. 2. In case 6, brain CT shows no abnormal finding, but SPECT image shows multiple perfusion defects in Lt. parietal cortex, both temporo-occipital cortex area.

산화단층촬영에서 1명에서 경한 뇌부종을 시사하는 간접소견외에 기질이상은 관찰되지 않았다. 같은 시기에 시행한 뇌파소견은 1예에서 전반적인 활성도가 감소된 것 외에는 정상이었으며, 6예 모두에서 뇌컴퓨터단층촬영 후 평균 7일 후에 시행했던 뇌 SPECT상 다발성 국소 결손부를 관찰할 수 있었는데, 결손부위는 5예에서 측두피질 관류감소가 특징적이었고, 후두피질(4/6), 전두피질(1/6), 두정부피질(1/6)에서의 관류감소와 기저핵(4/6)과 시상부(1/6)에도 부분적 관류저하 소견을 관찰할 수 있었다(Table 2, Fig. 1, 2). 입원하여 약물복용 중단 후 경련재발이 없어 경련시의 뇌 SPECT 검사는 시행하지 못하였다.

고 찰

Zipeprol은 1969년 Busch에 의해 합성되어 비마약성 진해제로 사용되고 있는 piperazine 유도체로 화학명은 1-(2-methoxy-2-phenyl)-ethyl-4-(2-hydroxy-3-methoxy-3-phenyl) propylpiperazine dihydrochloride 이다. 이 약제는 기존에 사용되던 마약성 진해제의 중추호흡억제, 기관지 경련과 소화기 장애를 줄이고자 개발되었으며 경구 투약시 장점막과 간에서 활성형으로 전환되어 혈장을 순환하며 쉽게 혈뇌장벽을 통과하여 중추에 작용 진해효과를 나타내는 것으로 생각되나 정확한 약리기전은 알려져 있지 않고 반감기는 4.5~5.5시간으로 소변

으로 배설되는 것으로 알려져 있다^{10,11}. 1950년대 요충과 회충의 치료로 사용되었던 piperazine 염이 치료용량에서 쉽게 신경 독성을 보이는 것에 비하여^{12,13}, 이의 유도체인 zipeprol은 치료용량에서의 신경학적 부작용은 없는 것으로 보고되었다¹¹.

그러나 Perraro 등^{4,5}은 쾌의상태(euphoria)를 목적으로 일부 청소년 사이에 이 약물의 급성 또는 반복투약으로 인한 대발작을 포함한 신경증상이 발생함을 보고하였다. 11명의 환자에서 뇌파검사상 2명에서는 정상이었고 9명에서는 diffuse 6-7 Hz spikes, spike-wave burst와 slow theta wave를 보였으며, 뇌컴퓨터단층촬영에서는 2명에서만 이상소견이 관찰되었는데 1예에서는 좌측 뇌량체(corpus callosum)에 또 다른 1예에서는 좌측소뇌반구에 저농도소견을 보여 이 약물의 신경부작용을 시사하였다. 또한 3~6개월 후 추적한 뇌컴퓨터단층촬영상 정상소견을 보여 가역적인 병변임을 보고하였다.

뇌컴퓨터단층촬영과 자기공명영상의 발전은 중추신경계 질환의 진단, 치료추적에 많은 발전을 가져왔으나 해부학적 변화가 동반되지 않는 기능적 병소의 진단에는 제한점이 있다. 이에 반해 최근 임상적 이용이 증가하고 있는 PET, SPECT의 경우 뇌혈관 질환, 간질, 정신질환, 치매, 종양등에서 나타나는 기능적 병소의 진단에 유용함이 알려져 있다⁶⁻⁹. 특히 간질 환자에서 발작시 국소혈류증가와 발작간 혈류감소를 보이는 뇌 SPECT

소견은 병변의 국소화에 많은 도움을 준다. 그러나 특정 약물중독에 의한 신경증상을 이해하는데 뇌 SPECT의 유용성에 대해서는 아직 보고된 바가 많지 않고 코카인 중독환자중 일부에서 1 cm 이하 크기의 국소적인 뇌피질과 기저핵에 관류저하를 보이는 SPECT 소견을 보여 뇌 SPECT가 코카인중독에 의한 뇌의 병소를 국소화하는데 유용함을 보고하였다³⁾. 그러나 ziperol 남용으로 인한 경련환자에서 뇌 SPECT가 병소의 진단에 유용할 것인지에 대해서는 보고된 바가 없었다.

본 연구에서 경련을 주소로 방문했던 6명의 환자 모두 뇌 SPECT상 피질부나 기저핵에서 관류저하소견을 보였다. 그러나 뇌파검사와 뇌컴퓨터단층촬영에서는 대부분 정상 소견을 보여 ziperol 남용으로 인한 경련과 신경증상을 이해하는데 뇌 SPECT가 더 유용함을 시사하였다.

Moretti 등¹⁴⁾은 ziperol이 쥐의 동일한 뇌절편에서 마약길항제인 (5H) naloxone과 ziperol 과의 결합해리 에 대해 서로 경쟁적으로 작용하는 것을 관찰하였다. 따라서 ziperol이 뇌의 오피오이드수용체와 친화력이 있어 이 약제의 약물중독효과가 오피오이드수용체를 통하여 나타나는 것으로 추정하였다. Janiri 등¹⁵⁾이 30명의 거리 부랑아들을 상대로 보고한 바에 의하면 고용량복용 시 오피오이드에 의해 유도되는 효과와 비슷한 효과를 보이며 약물중단시 금단증상도 야기되었고 마약길항제인 naloxone에 의해서 금단증상을 야기시킬 수 있음을 보고하여 ziperol의 중독성과 약리작용이 어떤 형태의 오피오이드수용체와 결합하여 작용하리라 보고하였다.

본 연구에서 뇌컴퓨터단층촬영상 1예의 경한 뇌부종의 간접소견외에는 정상이었는데 Perraro 등⁴⁾은 뇌컴퓨터단층촬영상 소뇌반구에 뇌부종이 있었던 예를 보고한 바 있으며 약물 중단후 추적검사시 이런 변화가 정상화 되었음을 관찰하였다. Merigot 등¹⁶⁾은 ziperol과 이러한 뇌부종과 경련의 관계를 GABA 신경물질의 합성 장애와 piperazine의 대사산물에 의해 야기되었을 가능성을 제시하였다. 이런 뇌부종이 영구적인 병변이라는 증거는 없으며 약물 중단시 회복되는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 경련을 포함한 다양한 신경증상을 호소하는 ziperol 남용 환자에서 뇌컴퓨터단층촬영상 해부학적 병변이 보이지 않는 상태에서도 뇌의 병소를 관찰하는데 뇌 SPECT가 유용함을 볼 수 있었다. 이들 환자

에서 추적 검사를 시행하지 못하여 증상회복후 이런 병변의 가역성 여부는 관찰하지 못하였으나, Perraro 등⁴⁾의 결과와 비교해 볼 때 이런 병소는 일시적인 병소로 생각된다. 본 연구에서 경련시 뇌 SPECT는 시행하지 못하였으며, 관류저하의 소견이 경련후에 보이는 관류저하인지 대사장애로 인한 일시적인 뇌기능장애인지는 감별할 수 없었다. 환청, 환시를 경험했던 일부 환자에서 측두, 후두엽 피질에 관류저하를 보이기도 하였으나 뇌 SPECT상 병변의 크기, 병소의 수와 임상증상과의 연관성을 관찰하기에는 예 수가 적어 분석이 불가능하였다. 따라서 향후 병소의 정도와 임상적 양상과의 연관성과 병소에 대한 추적검사를 통하여 ziperol 남용환자에서 발생하는 경련 및 신경증상을 이해하고 그 예후를 판정하는데 유용하게 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Jacobs IG, Roszler MH, Kelly JK, Klein MA, Kling GA: Cocaine abuse: Neurovascular complication. *Radiology* 170:223-22, 1989
- 2) Narji AA, Filipenko JD: Asystole and ventricular fibrillation associated with cocaine intoxication. *Chest* 85:132-133, 1984
- 3) Holman BL, Carvalho PA, Mendelson J, Teoh SK etc: Brain perfusion is abnormal in cocaine dependent polydrug users: A study using Technetium-^{99m}-HMPAO and ASPECT. *J Nucl Med* 32:1206-1210, 1991
- 4) Perraro F, Beorchia A: Convulsions and cerebral oedema associated with ziperol abuse. *Lancet* 1:45-46, 1984
- 5) Moroni C, Cerchiari E.L., Gasparini M, Roto E: Overdose of ziperol, A non-opioid anti-tussive agent. *Lancet* 1:45, 1984
- 6) Kuhl DE, Engel J, Phelps ME, et al: Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of 18 FDG and 13 NH3. *Ann Neurol* 8:348-360, 1980
- 7) 김종호, 김종순, 김상은, 최창운, 이동수, 정준기, 이명철, 고창순, 이남수, 명호진: 측두엽간질의 간질병소 편측화에서 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT의 유용성: 뇌파, 자기공명영상 및 전산단층촬영과의 비교. 대한핵의학회지 25(1):17-26, 1991
- 8) Stefan H, Pawlik G, Bocher-schwarz HG, et al:

- Functional and morphological abnormalities in temporal lobe epilepsy: A comparison of interictal and ictal EEG, CT, SPECT and PET. J Neurol* 234:377-384, 1987
- 9) Theodore WH, Doewat R, Holmes M, Porter RJ, Dichiro G: *Neuroimaging in refractory partial seizures. Comparison of PET, CT and MRI. Neurology* 36:750-759, 1986
 - 10) Rispat G, Burgi H, Cosnier D, Duchene-Maullar P, Streichenger G: *General pharmacological properties of a new non-opioid antitussive agent (zipeprol); Action on respiratory function and acute toxicity. Drug Res* 26:523-540, 1976
 - 11) Constantin M, Pognat JF: *Zipeprol metabolism in man and in the animal. Drug Res* 28:64, 1978
 - 12) Laurance N. Nickey: *Possible precipitation of Petit Mal seizures with piperazine citrate. JAMA* 27(2):121-125, 1991
 - 13) Schuch P, Stephan U, Jacobi G: *Neurotoxic side effects of piperazines. Lancet* 28:1218, 1966
 - 14) Vincenzo Moretti, Carolina Concettoni, Piero Giusti, Lamberto Re: *An experimental study on dependence liability of zipeprol. Pharma Res* 21(2):223-229, 1989
 - 15) Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Diotato S, Tempesta E: *Zipeprol is a newly abused anti-tussive with an opioid spectrum and hallucinogenic effects. Drug-Alcohol-Depend* 27(2):121-125, 1991
 - 16) Merigot P, Garnier R: *Seizures with three piperazine compounds used as antitussive agents (Zipeprol). Ann Pediat, Parish*, 32:604-611, 1985
-