

증례

## 페니토인의 장기 복용으로 발생한 감각운동성 다발성 신경병증

가천의과대학교 길병원 신경과

한동철 · 박현미 · 신동진 · 이영배

### A Sensorimotor Polyneuropathy Caused by Chronic Phenytoin Therapy

Dong Chul Han, M.D., Hyeon MI Park, M.D., Dong Jin Shin, M.D., Yeong Bae Lee, M.D.

Department of Neurology, Gil Medical Center, Gachon University of Medicine and Science

Phenytoin has been used globally as an effective anticonvulsant. Among its adverse effects, peripheral neuropathy including polyneuropathy has sometimes been reported. We report a case of sensorimotor polyneuropathy associated with high serum level and long-term phenytoin therapy. A 29-year-old male presented with motor weakness in all extremities. He was treated with phenytoin (400 mg/day) for about eight years because of generalized tonic clonic seizure. During nerve conduction assessment, sensorimotor polyneuropathy was discovered.

**Key Words:** Seizure, Phenytoin, Polyneuropathy

## 서론

페니토인은 널리 쓰이는 효과적인 항경련제이지만 잇몸 증식증, 소뇌위축, 혈액질환, 다모증 및 안구진탕 등 여러 부작용을 일으킨다<sup>1)</sup>. 또한 급성, 아급성 및 만성으로 말초 신경병증을 일으킨다. 페니토인의 부작용으로 말초신경병증은 대부분 임상증상 동반 없이 신경전도검사 이상을 보이며, 감각저하 및 위약감을 동반한 말초신경병증은 국내에서 보고된 바가 드물다<sup>2,3)</sup>. 이에 저자들은 페니토인의 장기 투약으로 인한 감각운동성 다발성신경병증 환자를 경험하였기에 보고한다.

## 증례

29세 남자 환자가 내원 수년전부터 서서히 시작된 어지럼증 및 양측 상하지 위약감으로 본원 응급실을 방문하였

다. 환자는 내원 8년 전부터 전신 강직 간대성 발작이 있어 페니토인 복용 중이었다(400 mg/day). 다른 과거력은 없었으며, 내원당시 체크한 활력징후도 정상범위였다. 신경학적 검사에서 의식수준은 명료하였고 안구진탕(nystagmus)의 뇌신경 검사에서 이상은 없었으나 사지의 위약감(Modified MRC grade, upper IV, lower III) 및 저림 증상과 함께 양측 이두근, 삼두근, 무릎, 발목 반사는 감소되어 있었으며 병적반사는 보이지 않았다. 소뇌기능 검사에서 운동거리조절이상(dysmetria)과 빠른 엇갈림 운동(rapid alternative movement)은 사지 위약감으로 인해 검사할 수 없었으나 몸통 운동실조(trunk ataxia)를 나타내었다. 상하지 신경전도검사에서는 감각운동성 다발성 신경병증의 소견을 보였다. 근전도 검사에서는 요골 쪽손목굽힘근(flexor carpi radialis), 척골쪽손목굽힘근(flexor carpi ulnaris), 상완요골근(brachioradialis), 앞정강근(tibialis anterior), 장단지근(gastrocnemius), 가쪽넓은근(vastus lateralis)에서 양성예파(positive sharp wave) 및 근육잔떨림전위(fibrillation potential)가 보였다. 내원 후 시행한 페니토인 혈중 검사는 51.8 µg/ml로 높게 측정되었고 각성 뇌파 검사에서는 경도의 광범위한

책임저자: 이 영 배

인천광역시 남동구 구월동 1198

가천의과대학교 길병원 신경과

Tel: 032) 460-3342, Fax: 032) 460-3344

E-mail: lyb@gilhospital.com

뇌기능 장애가 있었으며 간질양 파형은 보이지 않았다. 뇌 자기 공명영상에서는 소뇌 위축 외에 다른 뇌실질에 이상은 관찰되지 않았다(Fig. 1).

말초신경병증을 일으킬 만한 만성신부전, 당뇨, 알콜, 영양 장애 등 다른 원인은 없었으며, 원인으로 페니토인의 장기 투약을 고려하여 복용을 중지하였고 다른 항경련제를 투여하였다. 그 이후 사지 위약감은 경미하지만 서서히 회복되기 시작하였고, 3주 뒤에 퇴원하였다.

외래 추적 방문에서 임상증상은 호전되고 있었으며, 퇴원 6개월 뒤 신경전도검사를 시행하였다. 양측 정중신경 및 척골 신경의 말단 잠복기(terminal latency)의 감소 및 손목-팔꿈치의 운동 속도, 손바닥-손목, 손가락-손목의 감각속도가 증가 하였으나 양측 후 경골 신경, 비골 신경 및 비복 신경은 큰 차이를 보이지 않았다(Table 1).

## 고 찰

본 예는 페니토인의 장기 복용으로 인한 위약감 및 이상 감각의 임상증상과 전기생리검사에서 감각운동성 다발성 신경병증이 발견되었고 페니토인 복용 중단으로 호전되는 가역적인 양상을 보여주었다. 이는 페니토인으로 인한 말초신경병증은 가역적이라는 보고와 일치하는 소견이다<sup>1)</sup>.

1942년 Finkelman과 Arief가 페니토인에 의한 말초신경병증을 처음 보고한 후 페니토인의 장기 복용으로 인한

말초신경병증은 드물게 보고되고 있으며 페니토인을 10년 이상 복용하였을 경우 혹은 혈중 페니토인 농도가 높을 경우 말초신경병증의 다른 원인이 없이 비골신경 및 비복신경의 전도 속도의 감소 보고가 있다<sup>1,2,4)</sup>. 또한 정중 및 척골 신경 침범도 보고가 있었으며 다발성 말초 신경병증을 일으킨 경우도 있었다<sup>5)</sup>.

임상증상과 신경생리검사의 이상정도와는 명확한 연관성은 없다고 하였다<sup>1)</sup>. 운동 및 감각 전도 속도의 감소가 무증상으로 나타나는 경우가 종종 보고되고 있으며 위약감 및 감각저하의 임상증상을 동반한 경우는 드물다. 또한 무반사의 임상증상은 페니토인의 하루 투여 용량과는 명확한 연관관계가 없다는 보고가 있었으나 페니토인의 총 용량과 치료 기간은 신경전도 속도 감소와 의미있는 연관성이 있다는 보고도 있다<sup>2,6)</sup>. 통증, 감각장애 및 위약감 등 임상증상을 동반한 말초신경병증은 급성 또는 아급성의 경우보다 지속적으로 페니토인을 쓰는 만성인 경우에 흔하며, 임상 증상과 신경생리검사의 이상소견은 하지로 갈수록 심해지고 상지는 비교적 보존되며, 만약 상지를 침범한다고 하더라도 그 증상은 하지보다 경미하다<sup>1,2)</sup>. 본 예는 장기간 페니토인 복용으로 인한 임상증상이 동반된 다발성 말초신경병증으로 내원 시 하지의 위약감이 더 심하였으며, 페니토인 약물 중지 후 추적 신경생리검사에서도 상지의 회복이 더 빨랐다.

페니토인으로 인한 말초신경병증의 병리학적 소견 연구는 거의 없으나, Jose 등에 의하면 2차적 탈수초와 계수초

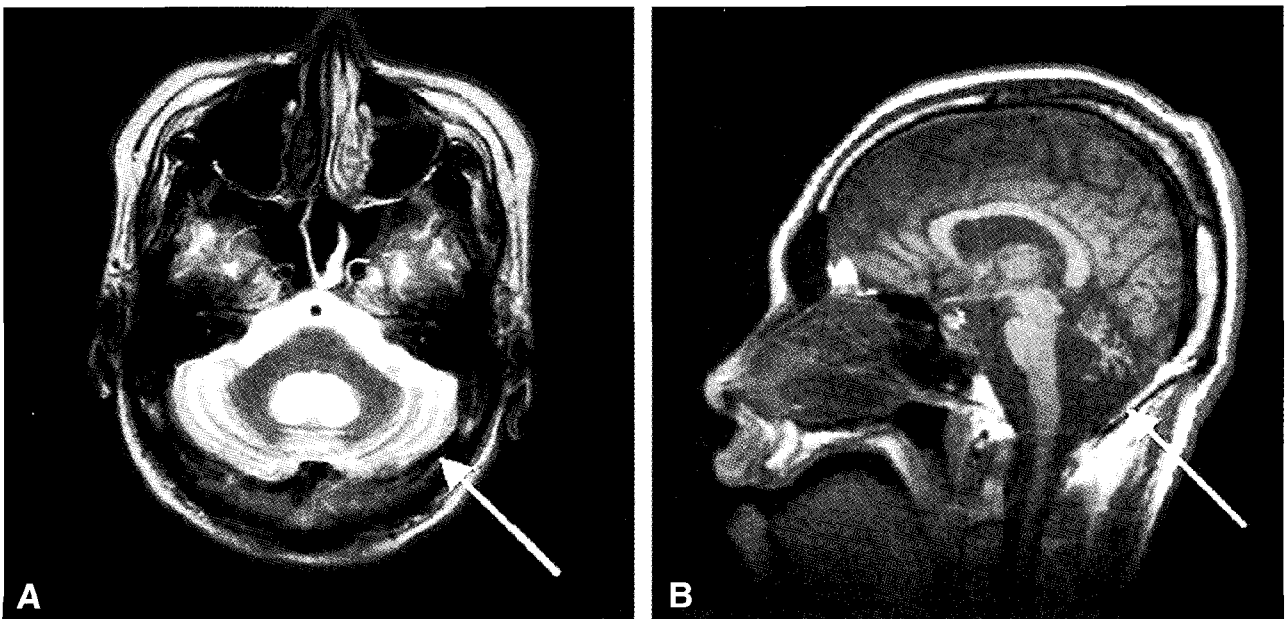


Fig. 1. Cerebellar atrophy in axial (A) and sagittal (B) view of brain MRI.

**Table 1.** Comparison of nerve conduction velocity between admission and 6 months later

|                               | Motor                 |          |                                     |         | Sensory                  |         |                            |         |
|-------------------------------|-----------------------|----------|-------------------------------------|---------|--------------------------|---------|----------------------------|---------|
|                               | Terminal latency (ms) |          | Wrist-elbow segment (m/s)           |         | Palm-wrist segment (m/s) |         | Finger-wrist segment (m/s) |         |
|                               | A*                    | B†       | A                                   | B       | A                        | B       | A                          | B       |
| Median nerve, right           | NL <sup>†</sup> (3.8) | NL (3.8) | DC <sup>‡</sup> (42)                | DC (40) | -                        | NL (35) | -                          | DC (39) |
| Median nerve, left            | PL <sup>§</sup> (4.1) | NL (3.8) | DC (47)                             | DC (49) | DC (29)                  | NL (39) | DC (37)                    | DC (39) |
| Ulnar nerve, right            | PL (3.5)              | PL (3.1) | DC (48)                             | DC (48) |                          |         | DC (35)                    | DC (35) |
| Ulnar nerve, left             | PL (3.4)              | NL (2.3) | DC (48)                             | NL (51) |                          |         | DC (35)                    | DC (40) |
|                               | Terminal latency (ms) |          | Ankle-popliteal fossa segment (m/s) |         |                          |         |                            |         |
| Posterior tibial nerve, right | NL (4.3)              | NL (4.0) | DC (34)                             | DC (37) |                          |         |                            |         |
| Posterior tibial nerve, left  | NL (4.2)              | NL (4.2) | DC (31)                             | DC (36) |                          |         |                            |         |
|                               |                       |          | Ankle-knee segment (m/s)            |         |                          |         |                            |         |
| Peroneal nerve, right         |                       |          | -                                   | -       |                          |         |                            |         |
| Peroneal nerve, left          |                       |          | -                                   | -       |                          |         |                            |         |
|                               |                       |          |                                     |         |                          |         | Calf-ankle segment (m/s)   |         |
| Sural nerve, right            |                       |          |                                     |         |                          |         | -                          | -       |
| Sural nerve, left             |                       |          |                                     |         |                          |         | -                          | -       |

A\*: admission; B†: 6 months later; NL<sup>†</sup>: normal; PL<sup>§</sup>: prolonged; DC<sup>‡</sup>: decreased

형성을 동반한 축삭위축이 있다고 하였으며, 길이와 연관된 원위 감각운동성 축삭병증을 보고하였다<sup>6)</sup>. 하지만 다른 보고에서는 신경 조직검사에서 분절성 탈수초는 보이고 있었으나 축삭은 보존된다고 하였다<sup>2)</sup>. 이와 같이 페니토인의 말초신경병증 원인기전은 정확히 밝혀지지 않았으며, 비타민 B12와 엽산 결핍, 저알부민 혈증도 연관성이 있다<sup>2,4,7,8)</sup>. 본 예에서는 근전도 검사에서 양성예과의 탈신경소전이 관찰되어 축삭도 영향을 받았을 것이라 생각된다.

국내는 증례 1례만 보고 되었으며, 본 증례와 마찬가지로 지속적인 페니토인 복용으로 임상증상을 동반한 가역적인 말초신경병증이 관찰되었다<sup>3)</sup>. 하지만 본 증례는 국내 보고와 달리 약물 복용중지 후 5일 만에 51.8 µg/ml에서 12 µg/ml으로 감소하여 페니토인의 대사 속도는 적절하였으나 초기 혈중 농도는 더욱 높았으며 임상증상도 더 심하였다.

본 예는 페니토인의 장기 복용으로 인한 다발성 말초신경병증으로, 보고된 바가 적고 드물게 임상증상을 동반하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

**참고문헌**

1. Yoshikawa H, Abe T, Oda Y. Extremely acute phenytoin-induced peripheral neuropathy. *Epilepsia* 1999;40:528-9.
2. So EL, Penry JK. Adverse effects of phenytoin on peripheral nerves and neuromuscular junction: a review. *Epilepsia* 1981;22:467-73.
3. Han YS, Cho JS, Park SE, Kim JM, Ha SW, Han JJ et al. A case of reversible peripheral neuropathy caused by chronic phenytoin intoxication. *J Korean Epilepsy Soc* 2006;10:56-9.
4. Dobkin BH. Reversible subacute peripheral neuropathy induced by phenytoin. *Arch Neurol* 1977;34:189-90.
5. Mochizuki Y, Suyehiro Y, Tanizawa A, Ohkubo H, Motomura T. Peripheral neuropathy in children on long term phenytoin therapy. *Brain Dev* 1981;3:375-83.
6. Ramirez JA, Mendell JR, Warmolts JR, Griggs RC. Phenytoin neuropathy: structural changes in the sural nerve. *Ann Neurol* 1986;19:162-7.
7. Chokroverty S, Sayeed ZA. Motor nerve conduction study in patients on diphenylhydantoin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:1235-9.
8. Martinez FA, Johnson RH, Lambie DG, Shakir RA. The role of folate deficiency in the development of peripheral neuropathy caused by anticonvulsants. *J Neurol Sci* 1980;48:315-23.