

증례

메트로니다졸에 의해 유발된 가역적 뇌증 2례

인하대학교 의과대학 신경과학교실

지기환 · 이 정 · 윤창호 · 하충건

Reversible Metronidazole-induced Encephalopathy

Ki Hwan Ji, M.D., Jeong Lee, M.D., Chang Ho Yun, M.D., Choong Kun Ha, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Inha University, Incheon

Metronidazole is an antimicrobial drug widely used against various types of infectious agents, including protozoa, amoeba, *Helicobacter pylori*, and anaerobes. Metronidazole may produce some adverse effects on hematologic, immunologic, neurologic and other systems. We report a case of reversible metronidazole-induced encephalopathy. The toxic dose of metronidazole and the onset of encephalopathy were variable. Two patients showed abnormally high signal intensity in the bilateral dentate nucleus of cerebellum, and characteristic abnormalities were detected by brain magnetic resonance imaging (MRI) and T2-weighted images, fluid-attenuated inversion recovery images and/or diffusion weighted imaging (DWI). Discontinuation of metronidazole resulted in the improvement of the neurologic symptoms over a period of two to three weeks. We followed up the brain MRI with DWI in one case following obvious clinical improvement, and the previously detected lesion had disappeared.

Key Words: Metronidazole, Encephalopathy, MRI

서론

메트로니다졸은 혐기성 감염 및 특정 기생충 질환에 효과적인 약물이다. 또한 대장 내에서 항염증작용을 갖고 있어 매우 효과적인 지사작용이 있다. 혐기성 환경에서 메트로니다졸 분자는 DNA 복구효소의 작용을 막음으로써 혐기성 세균에 작용한다. 하지만 장기간 또는 과용량 사용시 신경학적 이상을 동반할 수 있으며 말초신경병증, 경련, 뇌증 또는 소뇌의 기능 이상 등이 나타날 수 있다^{1,2)}.

메트로니다졸은 임상에서 매우 빈번하게 처방하는 약물인 만큼 그 약물의 부작용에 대하여 충분히 숙지하는 것이

중요하다. 하지만 실제로 메트로니다졸의 부작용에 의한 뇌증은 흔하지 않고, 국내외 보고도 드물다. 메트로니다졸을 포함한 항생제를 사용하는 환자 또는 메트로니다졸을 상당 기간 동안 사용한 병력이 있는 환자들에서 새로운 신경학적 이상이 병발하거나 특징적인 뇌 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, 이하 MRI)에서 병변이 확인되면 메트로니다졸에 의한 뇌증을 진단할 수 있다. 저자들은 메트로니다졸에 의해 발생한 뇌증 2례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

증례 1

48세 남자환자가 내원 일주일 전부터 좌측 안면마비 증상으로 한방 치료를 받으며 지내다가 3일 전에 복시가 발

책임저자: 하 충 건
인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대학교 의과대학 신경과학교실
Tel: 032) 890-3419, 3860, Fax: 032) 890-3864
E-mail: ckha@inha.ac.kr

생하고 호전되지 않아 응급실로 내원하였다. 환자는 복시, 어지럼증 및 경미한 열감을 호소하였고, 두통은 없었다. 4년 전 당뇨로 진단받았으나 치료받지 않았고 매일 소주 1병 이상을 마셨다. 내원 당시 체온이 38℃인 것 이외에 다른 활력징후와 이학적 검사는 정상이었다. 심전도 검사와 흉부 단순촬영에서 이상 소견은 없었다. 일반혈액검사에서 백혈구 18,200/mm³, 혈소판은 176,000/mm³였다. 혈중 혈당은 365 mg/dL로 상승되어 있었으며 급성 염증 소견을 시사하는 C-reactive protein (이하 CRP)는 23.83 mg/dL로 상승되어 있었으나 소변 검사는 정상이었다. 신경학적 검사에서 의식은 명료하였으나, 오른쪽 동공 크기는 4 mm, 왼쪽은 1 mm로 비대칭 이었고, 양안에서 좌측 주시마비가 확인되었다. 좌안은 내전 및 하전되어 있었고, 양안에서 우측방향의 회선안진이 보였다. 말초성 좌측 안면마비가 있었고, 좌측 다리의 근력이 grade V- 였다. 우측 안면부위와 체간부위의 통각과 온도 감각이 감소되었고, 진동감각은 보존되었다. 좌측 상하지에서 조화운동불능(ataxia)이 의심되었다.

다리뇌의 뇌병변을 의심하여 시행한 뇌 전산화단층촬영에서 중뇌 피개에 저음영이 보이고 조영증강되는 소견이 보여 급성 뇌경색이 의심되었다. 뇌 MRI에서는 왼쪽 중간 소뇌다리와 수질 및 다리뇌에 국소적인 출혈을 동반한 심한 부종과 2.5 cm 미만 크기의 공동이 관찰되어 급성 뇌경색 또는 화농성 뇌농양이 의심되는 소견이었다(Fig. 1). 뇌척수액 검사를 시행하였고, 압력은 250mmH₂O였고, 적혈구 4,000/mm³, 백혈구 11,600/mm³, 단백질 1,672 mg/dl, 포도당은 10 mg/dl 미만의 소견을 보였다. 화농성 뇌농양으로 진단하고 Ceftriaxone, Nafcillin, Metronidazole로 항생제 치료를 시작한 뒤 경과를 관찰하였다. 3주 후 시행한 추적 뇌 MRI에서 이전 병변에서 보이던 공동은 거의 사라졌으나 양측 앞피질, 피질밑 백질

과 우측 소뇌반구에 아급성의 뇌경색 소견이 보였다. 뇌척수액 검사를 재시행하였고, 압력은 100 mmH₂O, 적혈구 170/mm³, 백혈구 440/mm³, 단백질 705 mg/dl, 포도당은 122 mg/dl로 호전되었으나 환자의 신경학적 소견은 변화가 없었다. 방사선소견 및 뇌척수액 검사에서 뇌농양 호전 소견으로 항생제 사용을 유지하였고, 이후 환자는 안면마비 및 안구운동 장애의 부분적 호전을 보였다.

항생제 사용 8주 후 구음장애, 양쪽 손가락과 발가락의 자통이 갑자기 발생하였고, 체간의 조화운동불능이 악화되어 뇌 MRI를 재촬영하였다. T2 강조 영상, fluid-attenuated inversion recovery (이하 FLAIR) 및 확산 강조 영상에서 소뇌의 양쪽 치아핵(dentate nucleus)에 조영증강이 되지 않는 대칭적인 고음영 강도의 새로운 병변이 보였다(Fig. 2). 뇌척수액 검사에서, 압력은 120 mmH₂O, 적혈구 300/mm³, 백혈구 260/mm³, 단백질 808 mg/dl, 포도당은 95 mg/dl로, 화농성 뇌농양이 악화된 소견은 없었다. 당시까지 환자는 54일간 총 108 g의 메트로니다졸을 정주 받았고, 뇌 MRI에서의 치아핵의 대칭의 고음영 강도를 고려하여 메트로니다졸에 의한 뇌증으로 생각하고 그 사용을 중지하였다. 하루 후 환자는 구음장애의 호전을 보였고, 이틀 후 체간의 조화운동불능은 사라지고 양쪽 손가락과 발가락의 자통은 크게 호전되었다. 2개월 후 환자는 재차 뇌 MRI를 촬영하였다(Fig. 3). 대칭적인 치아핵의 고음영은 사라졌고, 환자는 경미한 말초성 좌측 안면마비, 구음장애를 보였다. 퇴원 4개월 후 추적조사에서 환자는 양쪽 손가락과 발가락의 자통을 호소하는 것 이외의 신경학적인 이상은 없었다.

증례 2

66세 여자환자가 우상복부 통증으로 급성 담낭염을 진

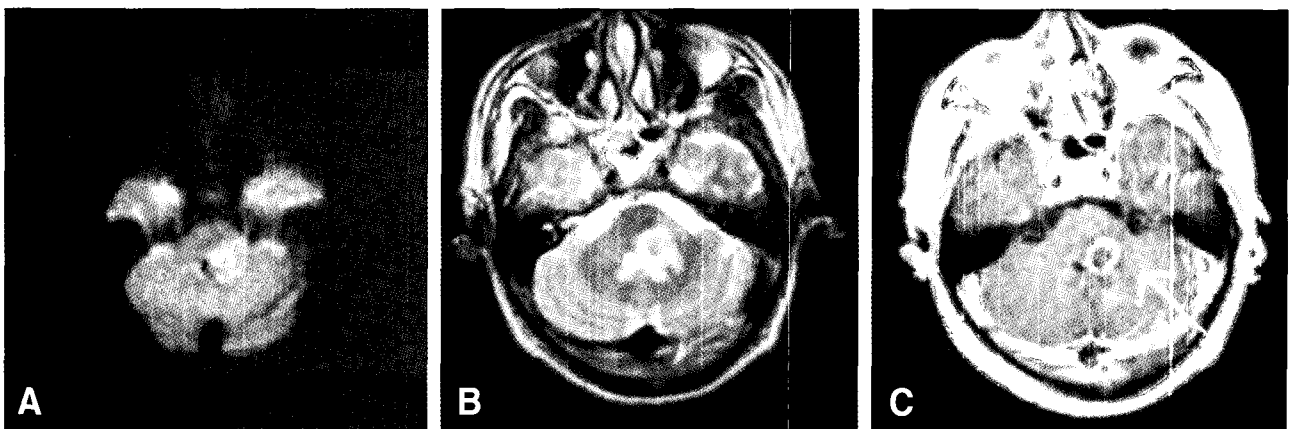


Fig. 1. DWI (A) and T2-weighted image (T2WI) (B) show edematous change with central hemorrhage in left pons and middle cerebellar puduncle. Gadolinium (Gd)-T1-enhancing image (C) shows small rim enhanced cavitory lesion.

단받고 담낭 절제술 시행을 위해 본원으로 전원되었다. 18년 전 당뇨병으로 진단받고 치료 중이었으며, 가족력에서 특이 사항은 없었고 음주나 흡연력도 없었다. 환자는 복강경 담낭절제술을 받은 후 서서히 진행되는 의식 저하와 안

구 운동장애로 신경과로 전과되었다. 당시 활력증후는 정상이었으며, 이학적 검사에서 특이소견은 없었다. 일반혈액 검사 및 생화학 검사에서 백혈구 6,700/mm³, 혈색소 10.1 g/dl, 혈소판 230,000/mm³, 총 단백 5.9 g/dl, 알부민 2.5

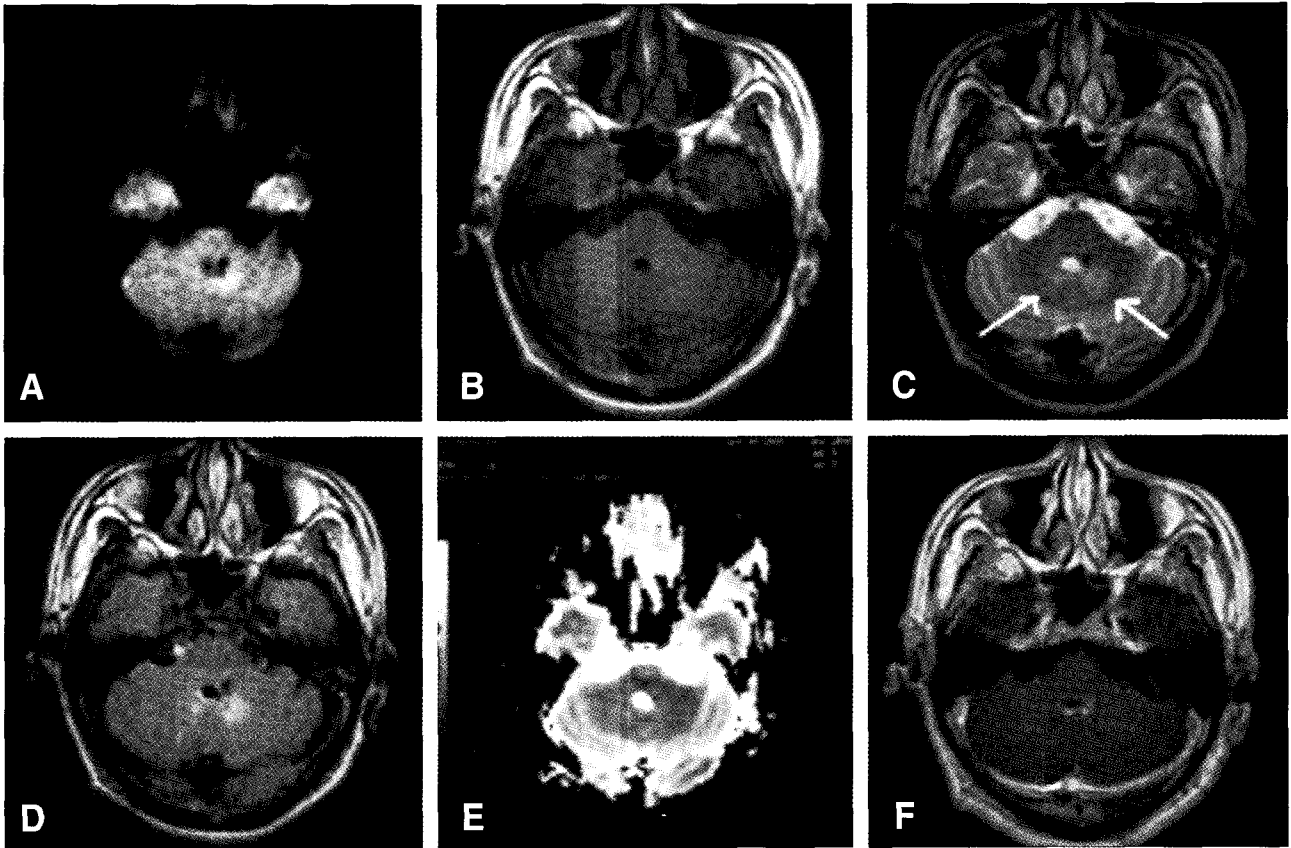


Fig. 2. Follow up after three weeks later, suspicious brain abscess lesions were nearly disappeared. However, unexpected subacute infarction lesions were checked without clinical deterioration. Above figures were taken when patient showed acute neurologic deterioration during his antibiotics treatment. DWI (A), T2WI (C) and FLAIR image (D) show newly appeared high signal intensity in bilateral dentate nucleus of cerebellum. However, the lesion is not enhanced in Gd-T1-enhancing image (F). T1WI (B) and ADC map (E) show no abnormal signal intensity.

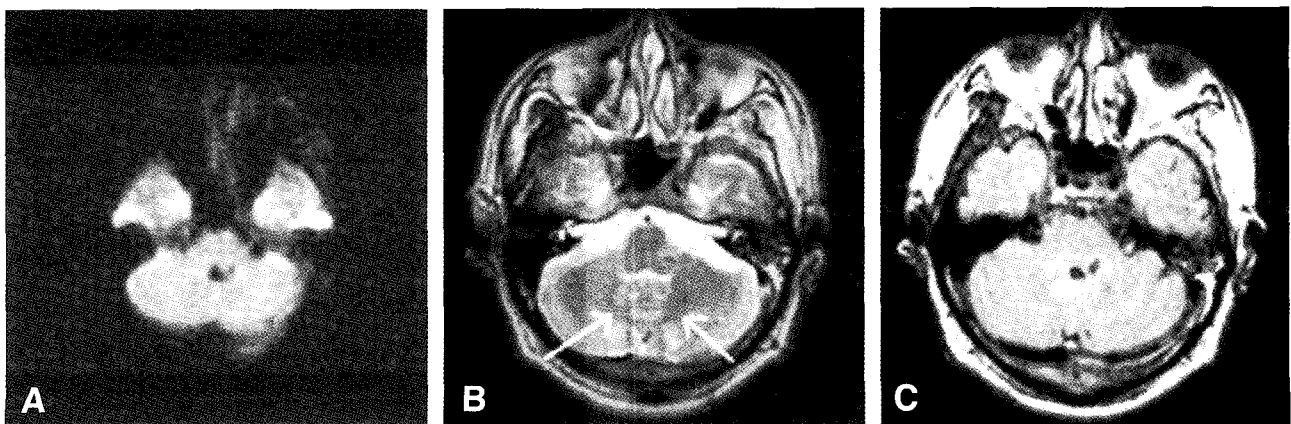


Fig. 3. Follow up image after 2-month discontinuation of metronidazole, DWI (A), T2WI (B) and FLAIR image (C) show completely disappeared high signal intensity in bilateral dentate nucleus of cerebellum.

g/dl, 총 빌리루빈 0.6 mg/dl, 암모니아 37 μ g/dl, AST 13 IU/L, ALT 7 IU/L, Na 138 mEq/L, K 4.1 mEq/L, BUN 13.9 mg/dl, 크레아티닌 2.0 ng/dl, 혈당 166 mg/dl 이었다. 신경학적 검사에서 환자의 의식은 기면상태였으며, 양안 안구는 모든 방향으로 움직이지 않았고 양안의 안검하수가 보였다. 사지의 근력은 약간 감소되었고 체간의 조화운동불능이 보였다.

뇌증의 감별을 위해 시행한 뇌척수액 검사는 정상이었고, 뇌 MRI에서 수질 후방, 중뇌, 기저핵 및 치아핵에 T2 강조영상과 FLAIR 영상에서 대칭의 고신호 강도를 보였고, 조영증강되지 않았다(Fig. 4). 치료력에서, 환자는 수술 전까지 23일간 총 33 g의 메트로니다졸을 정주 및 경구 투여 받았었으며, 수술 후 메트로니다졸을 중단한지 2 주째였다. 신경학적 이상을 동반한 특징적인 뇌 자기공명 영상 소견과 메트로니다졸 사용력에 근거하여 메트로니다졸에 의한 뇌증으로 진단하고 특별한 치료 없이 경과를 관찰하였다. 약 2주간에 걸쳐 서서히 환자의 의식은 명료해졌으며 안구 운동 및 체간 조화운동불능은 호전되었다. 환자는 외래에서 추적 관찰 중이며 현재 신경학적 이상소

견은 보이지 않고 있다. 증상 호전 후 뇌 MRI는 재촬영하지 않았다.

고 찰

메트로니다졸은 아메바, 원충, 혐기성 감염 등에 널리 사용 되는 항생제이다. 메트로니다졸의 부작용으로 현훈, 운동실조, 구음장애, 말초신경병증, 경련, 뇌증 등이 나타날 수 있다^{1,2}. 현재까지 보고는 주로 간담도계 감염, 크론씨병, 뇌농양, 백혈병 치료에서 병발한 불명열에 대한 치료과정 중 발생한 경련이나 뇌증에 대한 것이 주였다³. 메트로니다졸 유발 뇌증은 발생 당시까지 메트로니다졸 사용 용량(30 g~180 g) 및 기간(2주~8주)이 매우 다양하였다^{1,6,7,9}. 대부분 약물의 총 사용량이 많고 사용기간이 긴 경우였다. 주로 환자들은 급속한 의식저하를 보였고, 항생제를 중단시 대체로 3일에서 16주 이내에 호전되는 양상을 보였다^{1,2}. 그러나 최근 메트로니다졸 유발 뇌증이 불안정한 호전을 보이거나 전혀 임상적인 호전을 보이지 않는 증례들이 보고되었다⁹. 메트로니다졸을 사용하고 48시간

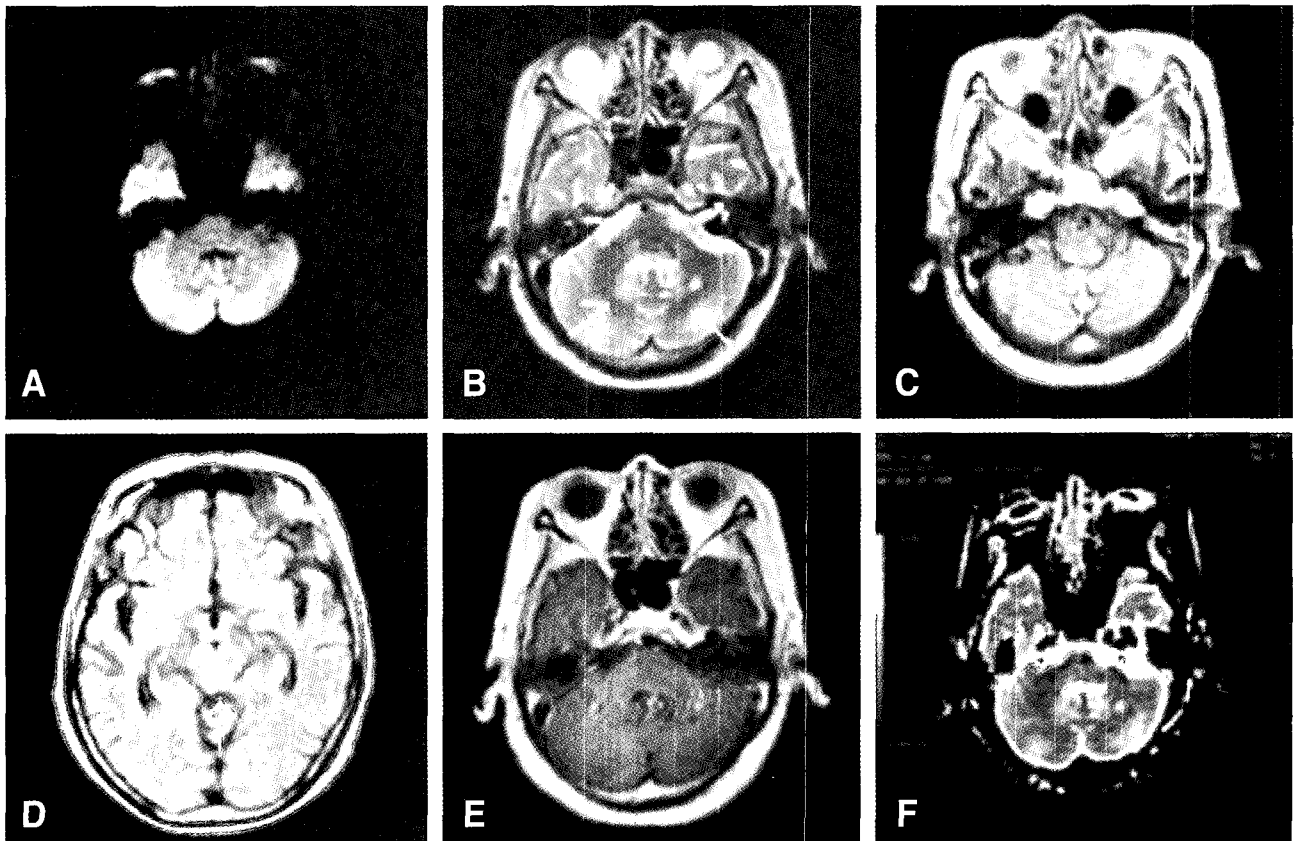


Fig. 4. T2WI (B) and FLAIR image (C, D) show high signal intensity in bilateral dentate nucleus of cerebellum, posterior medulla and midbrain. However, the lesions are not enhanced in Gd-T1-enhancing image (E). DWI (A) show iso-signal intensity and ADC map (F) show high signal intensity.

이 지난 후 급속한 의식 저하를 보이다가, 중지 후 24시간 내 의식의 호전을 보이고, 이후 이 병력을 모르고 다시 메트로니다졸을 사용하여 급속한 의식의 저하를 보인 예가 있다³⁾. 시간적인 인과관계로 인해서 메트로니다졸 뇌증을 임상적으로 진단한 예이며 당시 신경방사선 검사는 시행하지 않았다. 증례 1은 화농성 뇌농양으로 진단 후 메트로니다졸을 포함한 항생제 치료를 받았고, 메트로니다졸 유발뇌증으로 진단되기 전까지 총 108 g의 메트로니다졸을 정주로 사용하였다. 증례 2는 급성 담낭염 진단을 받고 수술 받기 전까지 총 33 g의 메트로니다졸을 정주 및 경구로 사용하였으며 신경학적 이상은 메트로니다졸 사용 중단 이후 약 2주 후 발생하였다.

뇌 MRI 등 영상학적인 연구는 1995년 이후 처음 보고되었다¹⁾. 특징적으로 대칭의 병변을 보였고, 주로 소뇌의 치아핵 주위에 국한되었다. 드물게 뇌량, 중뇌, 기저핵 등에서 대칭의 다발성 병변이 확인되기도 하였다. T2 강조 영상, FLAIR 및 확산 강조 영상에서 고신호 강도가, 드물게 apparent diffusion coefficient (이하 ADC) map에서 저신호 강도가 확인되었다^{4,9)}. 메트로니다졸은 혈뇌장벽을 통과한다¹⁰⁾. 동물연구에서 개에게 장기간, 고용량의 메트로니다졸 투여시 폴킨에세포의 손상을 관찰하였고¹¹⁾, 쥐에서는 메트로니다졸과 그 대사물이 뇌, 척수, 후근신경절의 RNA에서 방사성 동위원소 활성이 나타나며, 해당 신경세포 RNA에 결합하여 단백질 합성을 억제하여 축삭 변성을 가져왔다¹²⁾. 뇌 MRI에서 T2 강조영상에서 나타나는 고강도 신호는 동물 실험에서 보이는 탈수초과정과는 달리 급성 독성손상으로 인한 수분함량 증가로 축삭부종을 초래하기 때문으로 추정된다¹⁾. 확산 강조 영상에서 고신호강도를, ADC map에서 저신호강도를 보이는 경우 세포허혈과는 다른 기전에 의해 세포독성부종이 발생하고, 환자는 비가역적인 불량한 예후를 보였다는 보고가 있다⁹⁾. 본 증례들에서는 ADC map에서 저신호강도를 보이지 않았고, 환자들은 양호한 예후를 보였다. MRI에서 종괴효과 없이 뇌 백질과 회색질의 다발성 대칭성 병변이 있는 경우 감별진단으로 탈수초성, 대사성, 염증성 질환 및 약물 독성을 고려해야 한다. 다발성 경화증 등의 탈수초성 질환은 대개 회색질에 병변이 나타나지 않으며, 병변이 가역적으로 좋아지지 않는다¹³⁾. 또한 염증성 질환은 비슷한 병변을 보이더라도 뇌척수액검사 등을 통해 염증을 확인하고 또한 원인 균을 동정할 수도 있다. 메트로니다졸 유발 뇌증은 진단되면 사용 중이던 메트로니다졸을 중단 후, 비가역적인 손상을 받은 2례를 제외하고는⁵⁾, 증상이 호전되는 가역적인 질환이다¹³⁾. 하지만, 본 증례2 예서와 같이 메트로니다졸 사용 중 발생한 뇌증이 아닌 사용 후 2주가

지난 이후 발생한 뇌증에 대한 보고는 아직 없었다.

메트로니다졸을 장기간 사용한 환자에서 나타나는 급성, 아급성의 신경학적 증상이 환자의 현재 질환에 의해서 설명되지 않거나, 유발할 수 있는 다른 원인을 교정하였으나 증상이 호전되지 않을 때, 뇌 MRI를 촬영하여 소뇌 치아핵, 수질, 중뇌, 기저핵 등에 나타나는 대칭의 고신호 강도를 확인하는 것이 환자의 진단에 도움이 된다. 또한 임상적으로 메트로니다졸 유발 뇌증이 의심될 때 우선 약제의 투여를 중단하고, 일정 기간동안 경과를 관찰하는 것도 진단에 도움이 될 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Ahmed A, Loes DJ, Bressler EL. Reversible magnetic resonance imaging findings in metronidazole-induced encephalopathy. *Neurology* 1995;45:588-9.
2. Kusumi RK, Plouffe JF, Wyat RH, Fass RJ. Central nervous system toxicity associated with metronidazole therapy. *Ann Intern Med* 1980;93:59-60.
3. Wienbren M, Perinpanayagam RM, Camba L, Lee CA. Convulsions and encephalopathy in a patient with leukemia after treatment with metronidazole. *J Clin Pathol* 1985;38:1076.
4. Kim DS, Jung JW, Kim JY, Kim JH, Kim EG, Kim SE. Reversible MRI findings in metronidazole-induced cerebellar dysfunction. *J Korean Neurol Assoc* 1997;17:904-7.
5. Kim DW, Park JM, Yoon BW, Baek MJ, Kim JE, Kim SY. Metronidazole-induced encephalopathy. *J Neurol Sci* 2004;224:107-11.
6. Heaney CJ, Campeau NG, Lindell EP. MR Imaging and diffusion-weighted imaging changes in metronidazole (Flagyl)-induced cerebellar toxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1615-7.
7. Woodruff BK, Wijdicks EF, Marshall WF. Reversible metronidazole-induced lesions of the cerebellar dentate nuclei. *N Engl J Med* 2002;346:68-9.
8. Seok JI, Yi H, Song YM, Lee WY. Metronidazole-induced encephalopathy and inferior olivary hypertrophy: lesion analysis with diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient maps. *Arch Neurol* 2003;60:1796-800.
9. Kim KH, Choi JW, Lee JY, Kim TD, Paek JH, Lee EJ, et al. Two Cases of Metronidazole-induced Encephalopathy. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:195-200.
10. Finegold SM. Metronidazole. *Ann Intern Med* 1980;93:585-7.
11. Scharer K. Selective alterations of Purkinje cells in the dog after oral administration of high doses of nitroimidazole.

- zole derivatives. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1972;56:407-10.
12. Bradley WG, Karlsson IJ, Rassol CG. Metronidazole neuropathy. *Br Med J* 1977;2:610-1.
13. Osborn AG, Harnsberger HR, Smoker WRK et al. Multiple sclerosis in adolescents: CT and MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:489-94.