

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.

증례

61세 남자가 4일 동안 지속된 의식 착란을 주소로 내원하였다. 3년 전에 만성췌장염으로 췌장절제술을 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

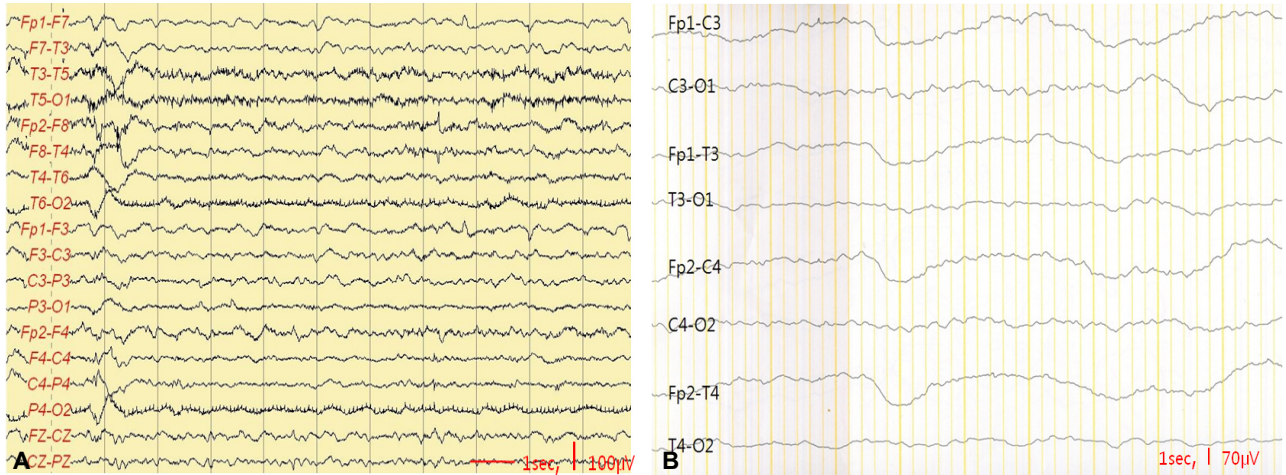


Figure 1. EEG findings. (A) Initial EEG shows generalized theta slowing without epileptiform discharge. (B) Follow-up portable EEG with 8 channels reveals generalized theta to delta waves with low amplitude after the treatment of intravenous acyclovir.

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 뇌전증모양 파는 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 뇌파검사서 간질양파나 간질중첩증 소견은 보이지 않았고(Fig. 1B), 추적 혈청검사서 혈중요소질소 12 mg/dL, 크레아티닌 0.67 mg/dL, 크레아티닌 청소율 128 mL/min/1.73 m²로 신장 기능은 여전히 정상이었다. 뇌척수액검사서 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 뇌파검사서 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 소변검사서 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.