



Delayed Post-Hypoxic Leukoencephalopathy Induced by an Overdose with Fentanyl Patches: A Case Report

펜타닐 첩포 남용으로 인한 지연성 저산소성 백색질뇌증: 증례 보고

Jin Sol Choi, MD , Eun Ae Yoo, MD* , Jin Ok Choi, MD , Soo Jung Kim, MD

Department of Diagnostic Radiology, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

Fentanyl intoxication has occasionally been reported since fentanyl patches became available for medical use. Delayed post-hypoxic leukoencephalopathy is a complication of hypoxia. However, its neuropsychiatric symptoms can be delayed, and it can progress to leukoencephalopathy even after full recovery from coma due to acute intoxication. Herein, we report a case of fentanyl intoxication in a 65-year-old man who was presented to the hospital because of unconsciousness for 13 hours after using ten fentanyl patches simultaneously. Initial brain CT findings were non-specific. Twenty days later, delayed neuropathologic symptoms manifested, and MRI showed bilaterally symmetrical, heterogeneous, confluent high signal intensities on T2-weighted/fluid attenuated inversion recovery MRI in the cerebral white matter with diffusion restriction. This was followed by rapid exacerbation of neuropathological symptoms with diffuse severe cerebral atrophy over 1 year.

Index terms Leukoencephalopathies; Fentanyl; Drug Overdose

서론

펜타닐 첩포(fentanyl patch)는 다른 비마약성 진통제로 조절되지 않는 만성 통증에 자주 사용되는 마약성 진통제로, 사용 방법이 쉬워 외래에서 처방하기 용이하다는 장점이 있다. 그러나 그 이유로 남용되기도 쉬우며, 펜타닐에 의한 치명적인 부작용의 증례도 점차 늘고 있는 실정이다. 지연성 저산소성 백색질뇌증(delayed post-hypoxic leukoencephalopa-

Received April 2, 2019
Revised May 2, 2019
Accepted October 14, 2019

*Corresponding author
Eun Ae Yoo, MD
Department of Diagnostic Radiology, Presbyterian Medical Center, 365 Seowon-ro, Wansan-gu, Jeonju 54987, Korea.

Tel 82-63-230-8388
Fax 82-63-230-8387
E-mail silver-824@hanmail.net

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Jin Sol Choi
<https://orcid.org/0000-0002-7034-8243>
Eun Ae Yoo
<https://orcid.org/0000-0001-7903-354X>
Jin Ok Choi
<https://orcid.org/0000-0002-6691-6877>
Soo Jung Kim
<https://orcid.org/0000-0001-7861-6217>

thy; 이하 DPHL)도 이러한 부작용 중의 하나이다.

DPHL은 저산소증으로 인한 혼수상태에서 환자가 완전히 회복한 후에 지연성으로 발생하는 심각한 드문 합병증이다. 혼수의 원인으로는 일산화탄소 중독, 유독가스 중독, 심장 정지, 아편제제 중독, 벤조디아제핀 중독 등이 알려져 있으며 최근에는 펜타닐 철폐에 의한 예도 간혹 보고되고 있다(1). 대부분의 증례에서 환자는 DPHL에 선행해서 의식 불명을 겪는다(1-5). 환자들은 대부분 24시간 이내에 의식을 되찾고 일상으로 돌아가지만, 이후 새로운 신경병적 증상이 발생하여 재내원 하게 된다. 이 일시적 명료 기간(lucid interval)은 2~40일 사이로 다양하고 7~21일 내가 많다(2-4). 증상은 수일 간에 걸쳐 일상생활이 어려울 정도로 빠르게 진행된다(2). 주 증상은 인지기능 저하, 보행 장애, 파킨슨증, 무동무언증으로 알려져 있다(1, 2).

증례 보고

한 65세 남성이 13시간 동안 잠에서 깨어나지 않아 가족들에 의해 응급실로 이송되었다. 과거력 상 근육통으로 정형외과 외래를 다니는 것 외에는 특별한 기왕력이 없었다. 환자는 반 혼수상태였고, 신체 검진상 점상 동공을 보였으며, 등에는 10개의 펜타닐 철폐를 붙이고 있었다. 이는 만성 근육통으로 인해 정형외과 외래에서 처방받은 것이었다. 펜타닐 중독이 강력히 의심되었고, ABGA 상 pH 7.1, pO₂ 74.0 mm Hg, pCO₂ 83.0 mm Hg, 산소 포화도 89%를 보여 호흡 저하에 의한 호흡성 산증 소견을 보였다. 응급실에서 촬영한 뇌 전산화단층촬영(이하 CT) 소견은 정상이었다. 날록손 투여를 포함한 보존적 치료 후 환자는 회복되어 퇴원하였다.

사고 20일 후 환자는 계산을 못하고 행동 의지가 없어 재내원하였다. 뇌 자기공명영상(이하 MRI)을 촬영하였고, T2, fluid attenuated inversion recovery (이하 FLAIR) 영상에서 양측 대뇌 백색질에 서로 대칭적인 불균일성 융합상 고신호 강도 병변이 관찰되었다. 이는 뇌실 주위 백색질에서 가장 저명하였다. 피질 및 U자형 섬유는 보존되었다. 대뇌 피질 회색질, 기저핵, 시상, 뇌줄기, 소뇌도 보존되었다. 확산 강조 영상(diffusion weighted imaging; 이하 DWI)에서는 양측 백색질에 대칭적으로 병변이 관찰된다는 점은 T2/FLAIR와 동일하였으나, 병변 범위는 T2/FLAIR 영상에서보다도 DWI 영상에서 조금 더 광범위했다. 또, 두정엽과 후두엽에서는 대뇌 피질 회색질 및 이에 인접한 피질 및 U자형 섬유에도 병변이 의심되었다(Fig. 1A).

그 후 1년간 환자는 운동 능력, 언어 능력, 지적 능력을 포함한 전반적인 기능이 빠르게 저하되었으며 사지마비, 삼킴곤란, 완전언어상실, 인지기능 상실, 떨림 등 다양하고 심각한 증상들이 새로 발생하였다. MRI에서의 영상학적 소견도 변화하여 이러한 환자의 임상 증상 악화를 잘 대변하였다. 1년 뒤 추적 검사상, T2/FLAIR 영상에서 고신호 강도 병변은 이전에는 주로 뇌실 주위 백색질에서 저명하였지만 이번에는 더 주변부인 피질 및 백색질까지 더욱 광범위하고 균질한 양상으로 퍼졌다(Fig. 1B). 하지만 피질 및 U자형 섬유는 여전히 보존되었다(Fig. 1C). 대뇌 피질 회색질, 기저핵, 시상, 뇌줄기, 소뇌도 여전히 보존되었다. DWI 영상에서 이전 관찰되던 확산 제한 병변들은 대부분 소실되었고 두정엽과 후두엽의 피질과 피질 및 U자형 섬유의 병변들도 소실되었다(Fig. 1B-D). 그러나 양측 피질 및 백색질에서 피질을 따라 선상의 병변들이 새로 관찰되었다.

또한 과거 환자는 Schelton 시각척도 상 전반적 피질 위축 및 내측두엽 위축점수가 모두 0점으로 뇌 위축이 없었으나, 1년 뒤 추적 검사에서 새롭게 뇌 위축이 발생하여 전반적 피질 위축 점수와 내측두엽 위축 점수 모두 2점으로의 변화를 보였다(Fig. 1D). 이러한 뇌 위축은 영구적이고 비가역적 손상이 일어났음을 시사하였다. 1년 뒤 촬영한 CT 소견도 MRI 소견과 비슷하게 양측 백색질의 광범위하고 균질한 저음영 병변과 뇌 위축 소견을 보였다.

고찰

Zamora 등(3)은 5명의 DPHL 환자의 MRI 소견을 보고하였다. 환자들은 양측 대뇌 백색질에 광범위한 융합성의 T2/FLAIR 고신호 강도 병변을 보였으며 특히 뇌실 주위 백색질과 반란원중심(centrum semiovale)에서 저명하였다. 병변의 범위는 확산 강조 영상(DWI)과 비교해 보면 T2/FLAIR 영상에서 더욱 크게 관찰되었다. 병변은 선택적으로 백색질을 침범하였고 피질 밑 U자형 섬유는 보존되었다. 대뇌 피질 회색질, 기저핵, 시상, 뇌줄기, 소뇌도 보존되었다. 부종이나 조영증

Fig. 1. Brain MRI findings of a 65-year-old man with fentanyl patch-induced delayed post-hypoxic leukoencephalopathy.

A. The patient revisited the hospital because of newly appeared acalculia and abulia, 20 days after the coma. The T1WI shows no definite abnormalities. The T2WI and FLAIR images show bilateral, symmetrical, patchy high signal intensity lesions in both the white matters, predominantly the periventricular white matter. The DWI shows similar but slightly more extensive lesion distribution. In this case, both parieto-occipital cortex and subcortical U-fibers are involved, with a dark ADC value. The SWI reveals no bleeding in the involved areas.

ADC = apparent diffusion coefficient, DWI = diffusion-weighted image, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, SWI = susceptibility-weighted image, T1WI = T1-weighted image, T2WI = T2-weighted image

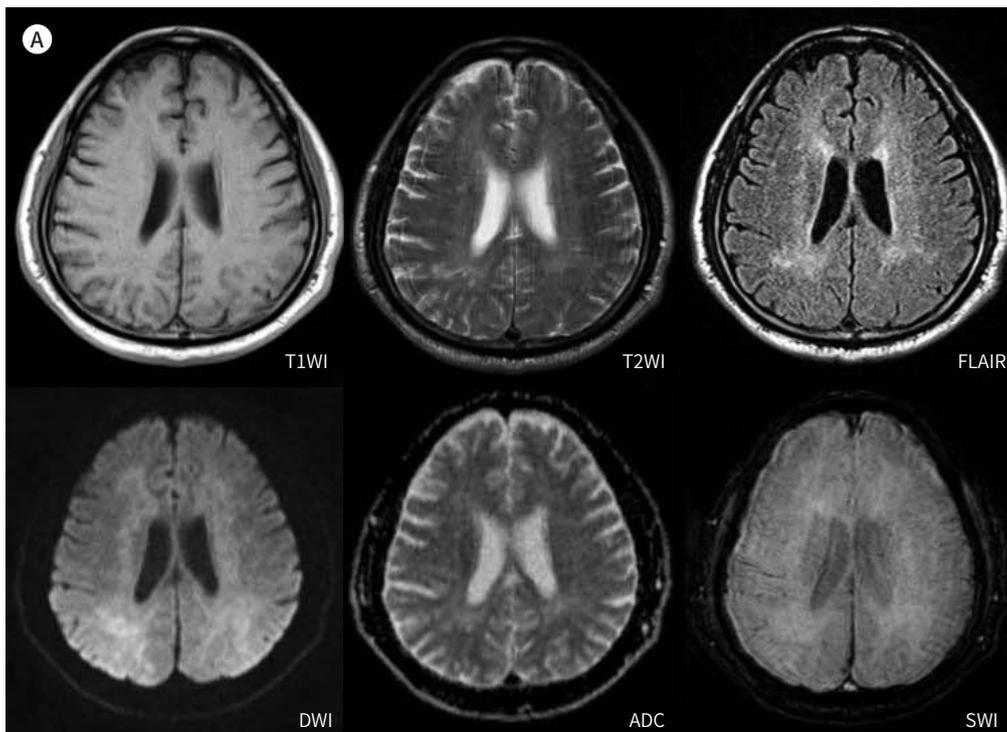
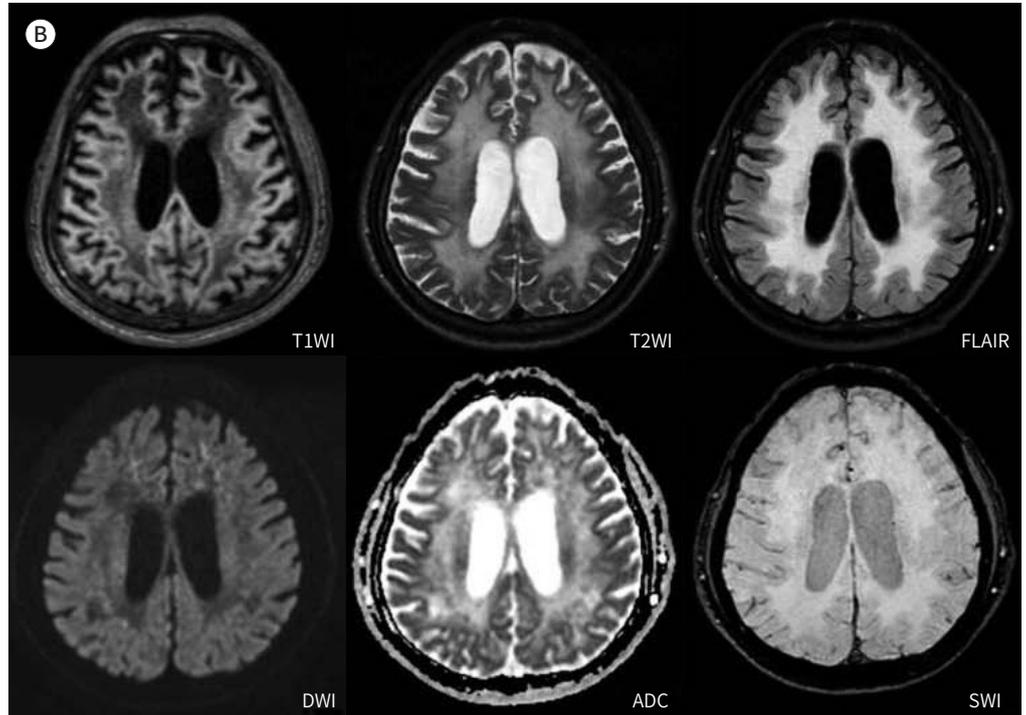


Fig. 1. Brain MRI findings of a 65-year-old man with fentanyl patch-induced delayed post-hypoxic leukoencephalopathy.

B. One year later, the imaging finding rapidly progressed with the patient's symptoms. These images are at the same level as (A). The T1WI shows low signal change in both the white matters. The T2WI/FLAIR image shows more extensive and confluent white matter change compared to (A). The subcortical white matter change has become prominent. Subcortical U-fibers are spared. In the DWI, the previous lesions have almost disappeared, but new subcortical linear bright lesions with dark ADC value are seen. The SWI reveals no bleeding in the involved areas.

ADC = apparent diffusion coefficient, DWI = diffusion-weighted image, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, SWI = susceptibility-weighted image, T1WI = T1-weighted image, T2WI = T2-weighted image



강 병변은 관찰되지 않았다.

Yoo 등(1)은 펜타닐 첩포 중독으로 인한 DPHL의 1예를 보고하였는데, 비슷하게 양측 피질 밑 백색질 및 뇌실 주위 백색질에서 T2/FLAIR 고신호 강도 병변이 관찰되었다. 회색질은 보존되었다.

이번 증례에서, MRI 검사는 사고 20일 후 및 1년 후, 총 2회 실시되었다. 20일 후 촬영된 MRI의 T2 강조 영상 및 FLAIR 영상은 다른 증례와 비슷하였으나 DWI 영상에서 다른 증례와는 달리 병변의 범위가 T2/FLAIR 영상에서보다 더욱 광범위했다는 차이가 있었다. 또한 1년 후 추적 검사 소견은 보고된 바가 없는데, 추적 검사상 양측 대뇌 백질의 T2/FLAIR 고신호 병변은 이전보다 더욱 광범위해졌고 뇌 위축이 진행되었다. 또한 DWI 영상에서 이전 관찰되던 확산 제한 병변은 대부분 소실되었으나 양측 피질 밑 백색질에서 피질을 따라 선상의 병변들이 새로 관찰되었다.

조직학적으로 DPHL은 광범위한 말이집 탈락을 보이고 이 부위에는 지방을 포식한 대식세포와 반응성 별아교세포들이 다량 관찰되며 이 때문에 병변 부위에는 세포가 밀집된다고 보고된다(2, 3, 5). 이로 인해 병변 부위가 DWI 영상에서 고신호로 나타나는 것으로 생각되며, 따라서 DWI에서 고신호로 관찰되는 병변은 현재 말이집 탈락이 진행되고 있는 병변이라고 해석할 수 있다.

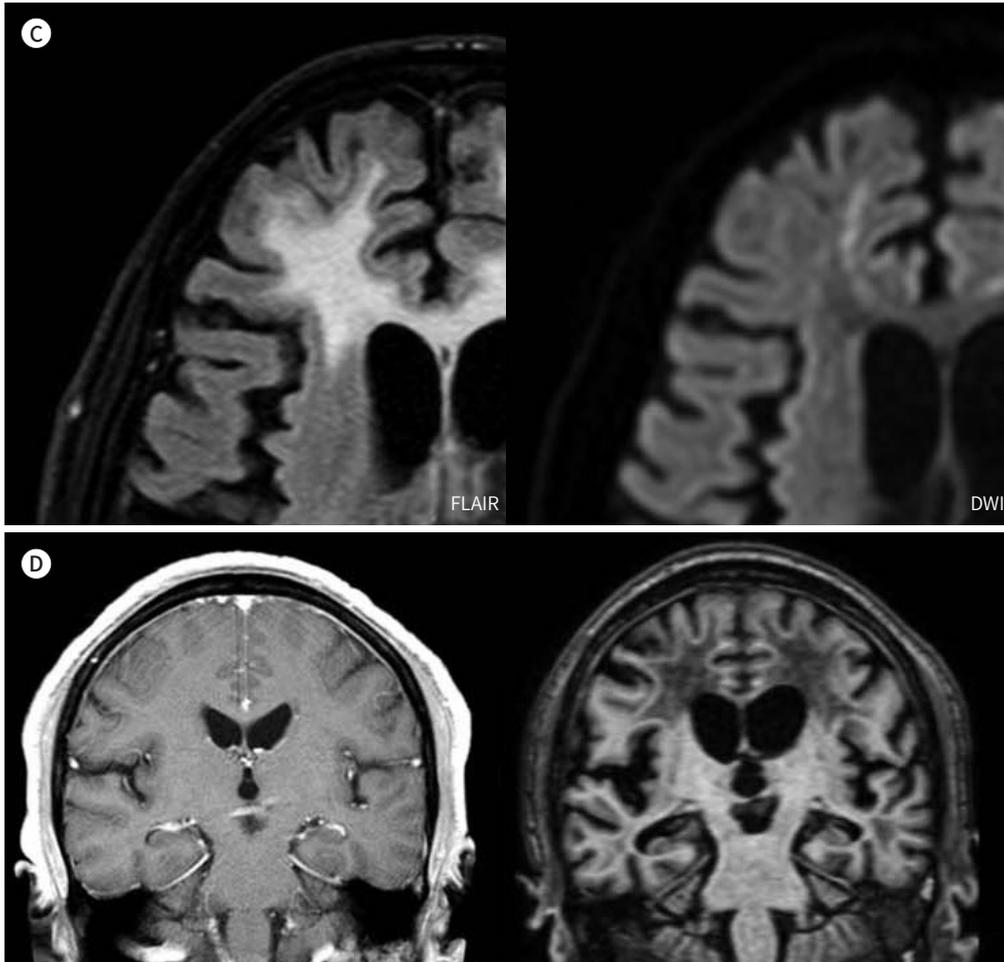
병태생리에 관해서는 아직 불명확하다. 제기되어 있는 가설들은 다음과 같다. 첫째, 말이집 형성

Fig. 1. Brain MRI findings of a 65-year-old man with fentanyl patch-induced delayed post-hypoxic leukoencephalopathy.

C. Subcortical U-fiber sparing. One year after the coma, the axial FLAIR image shows confluent periventricular and subcortical white matter lesions, sparing the subcortical U-fibers. The DWI shows a linear lesion in the frontal subcortical white matter, also sparing the subcortical U-fibers.

D. Coronal T1-weighted images of the hippocampus head 3 weeks (left) and 1 year (right) after the coma. Much developed brain atrophy is seen. There is combined ventricular dilatation and diffuse T1 low signal change in both the white matters.

DWI = diffusion-weighted image, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery



에 관여하는 adenosine triphosphate (이하 ATP) 의존성 대사경로가 저산소증에 의해 막히고, 이후에 지연성 말미집 탈락이 발생한다는 설이다(6). 말미집 형성에 필수적인 효소 중 하나가 아릴설파타아제-A인데, 이것이 결핍되면 비슷하게 광범위한 백색질 말미집 탈락을 보이는 질환인 이염색백색질장애(metachromatic leukodystrophy)를 일으킨다. 이에 기반하여 DPHL 환자들에서 아릴설파타아제-A 수치를 측정하는 연구가 있었으나, 정상 수치를 보였다. 다른 대사 경로에 대한 연구는 아직 없다(2, 6-8). 둘째, 노화 연관성 소혈관 질환이 원인이라는 가설이 있다. 뇌의 백색질은 성기고 서로 문합이 적은 소동맥에 의해 공급받기 때문에, 상대적으로 회색질보다도 장시간 지속된 저산소혈증 및 동반된 관류저하에 더욱 취약하다(9). 실제로 환자들 중에는 고령이 많으며, 따라서 원래부터 갖고 있었던 혈관 질환에 더해 저산소혈증과 관류저하에 장시간 손상을 입은 결

과 선택적으로 백색질만 손상을 받는 상태가 되었을지도 모른다(2). 셋째, 지속된 저산소증에 의해 말미집 형성에 중요한 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)의 세포자멸사(apoptosis)가 일어났다는 설이 있다. ATP가 결핍된 상황에서 희소돌기아교세포와 축삭돌기에서 글루탐산염이 유리되고, 이로 인해 세포 내 칼슘 유입이 일어나 세포자멸사 과정이 시작된다. 단계적으로, 희소돌기아교세포가 사멸하면, 말미집 재형성이 멈추고, 손상된 말미집은 결국 염증을 일으키게 된다는 것이다(2).

DPHL의 영상소견은 비특이적이기 때문에, 과거력이 주어지지 않는다면 진단하기가 어렵다. 필요하다면 추가적인 검사를 통해 다른 백색질뇌증을 일으키는 질환들을 배제해야 한다. 임상적으로는 빠르게 진행되는 정신증과 인지기능 저하를 보이는 크로이츠펠트-야콥병과 감별이 필요하다. 이때 MRI를 촬영하면 크로이츠펠트-야콥병은 DPHL과 달리 대뇌 피질 회색질과 기저핵을 잘 침범하므로 도움이 된다. 영상학적 검사상 비슷한 소견을 보여서 감별이 필요한 질환들은 독성 백색질뇌증(toxic leukoencephalopathy), 빈스완거병, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 성인 발병 백색질장애 등이 있다.

보존적 치료 외에 DPHL에 효과적인 치료는 아직 없다. 따라서 예방이 중요한데, 본 경우와 같이 펜타닐 첩포에 의한 경우 주치의에 의한 지속적인 교육과 경고가 가장 효과적일 것이다. 매우 드물기는 하지만 일단 발생하면 굉장히 치명적이고 회복할 수 없는 질환이기 때문에, 의사들은 이것에 대해 알아야 하며, 임상자들은 펜타닐 첩포를 처방할 때에는 남용하면 뇌 손상을 입을 수 있음을 환자에게 설명하여야 한다. 영상의학과 의사들도 DPHL에 대해 알아야 하며 원인 모르게 빠르게 진행되는 양측성 대칭성 백색질뇌증이 발견되면서 환자가 과거 펜타닐 첩포를 사용한 과거력이 있다면, 펜타닐 첩포에 의한 DPHL의 가능성에 대해서도 염두에 두어야 한다. 그리고, 임상 의들에게 앞으로도 현재 보이는 병소보다도 더욱 진행할 수 있으며, 이에 따라 환자의 상태도 빠르게 악화될 수 있음을 알려야 할 것이다.

Author Contributions

Conceptualization, Y.E.A.; data curation, C.J.S.; investigation, C.J.S.; methodology, Y.E.A.; project administration, K.S.J.; resources, K.S.J.; supervision, Y.E.A.; visualization, C.J.S.; writing—original draft, C.J.S.; and writing—review & editing, C.J.O.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Yoo IS, Lee SH, Suk SH. A case of fentanyl intoxication and delayed hypoxic leukoencephalopathy caused by incidental use of fentanyl patch in a healthy elderly man. *J Neurocrit Care* 2015;8:35-38
2. Shprecher D, Mehta L. The syndrome of delayed post-hypoxic leukoencephalopathy. *NeuroRehabilitation* 2010;26:65-72
3. Zamora CA, Nauen D, Hynecsek R, Ilica AT, Izbudak I, Sair HI, et al. Delayed posthypoxic leukoencephalopathy: a case series and review of the literature. *Brain Behav* 2015;5:e00364
4. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983;40:433-435
5. Plum F, Posner JB, Hain RF. Delayed neurological deterioration after anoxia. *Arch Intern Med* 1962;110:18-25
6. Shprecher DR, Flanigan KM, Smith AG, Smith SM, Schenkenberg T, Steffens J. Clinical and diagnostic features of delayed hypoxic leukoencephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:473-477

7. Gottfried JA, Mayer SA, Shungu DC, Chang Y, Duyn JH. Delayed posthypoxic demyelination. Association with arylsulfatase A deficiency and lactic acidosis on proton MR spectroscopy. *Neurology* 1997;49:1400-1404
8. Lee HB, Lyketsos CG. Delayed post-hypoxic leukoencephalopathy. *Psychosomatics* 2001;42:530-533
9. Ginsburg R, Romano J. Carbon monoxide encephalopathy: need for appropriate treatment. *Am J Psychiatry* 1976;133:317-320

펜타닐 첩포 남용으로 인한 지연성 저산소성 백색질뇌증: 증례 보고

최진솔 · 유은애* · 최진욱 · 김수정

펜타닐 첩포가 의학적으로 이용됨에 따라 간간이 펜타닐 중독 증례가 보고되고 있다. 지연성 저산소성 백색질뇌증(delayed post-hypoxic leukoencephalopathy)은 저산소증에 의한 합병증의 하나이다. 이로 인해 급성 중독으로 인한 혼수상태에서 완전히 회복하더라도, 뒤늦게 신경병적 증상이 발생하고, 이후 백색질뇌증으로 진행하기도 한다. 여기 10개의 펜타닐 첩포를 한 번에 사용하고 13시간 동안 깨어나지 못하여 본원으로 내원한 65세 환자의 증례를 소개하였다. 첫 내원 당시 촬영한 CT 소견은 정상이었으나, 20일 뒤 지연성 신경병적 증상이 발생하여 촬영한 MRI 상 양측 대뇌 백색질에 대칭적인 불균일하고 융합하는 고신호 강도 병변이 T2와 FLAIR 영상에서 관찰되었으며 이 병변은 확산 제한을 보였다. 이후 환자의 신경병적 증상은 빠르게 악화되었고 1년 후 심한 전반적 뇌 위축으로 진행하였다.

전주예수병원 영상의학과