

베르니케 코르사코프 증후군 환자에서 재활치료의 효과

계명대학교 의과대학 재활의학교실

박기영 · 오정섭 · 이소영 · 배정호

Effect of Rehabilitation in a man with Wernicke-Korsakoff Syndrome

Gi Young Park, M.D., Jeong Seob Oh, M.D., So Young Lee, M.D., Jung Ho Bae, M.D.

*Department of Rehabilitation Medicine Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea*

Abstract : Wernicke-Korsakoff syndrome is frequently diagnosed in alcoholics after an episode of acute thiamine deficiency. The common symptoms include nystagmus, ataxia, and confused mentality. Diagnosis can be obtained from clinical symptoms and MR diffusion weighted image, and treatment achieved by intravenous thiamine administration. However, severe complication can be developed in some cases even though taking of an early diagnosis and treatment. In addition, there has been insufficient rehabilitation approach to the patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. We report a case of 40-year-old man with Wernicke-Korsakoff syndrome who was hospitalized with gait difficulty and global apathetic-confusional state. After the diagnosis of Wernicke-Korsakoff syndrome, the patient was treated with intravenous thiamine administration. Nonetheless, the patient showed severe functional limitation with gait difficulty and persisted cognitive dysfunction. With comprehensive rehabilitation program with central nervous system stimulants, however, these symptoms were greatly improved.

Key Words : Central nervous system stimulants, Rehabilitation, Wernicke-Korsakoff syndrome

서론

베르니케 코르사코프 증후군은 여러 가지 원인에 의한 티아민 결핍으로 인해 발생하며, 정상인에 비해 알콜 중독자에서 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 진단은 보행 장애, 인지기능 장애, 안구운동 장애 등의 임상증상과 뇌 확산강조자기공명영상에서 내측 시상(medial thalamus), 시상하부(hypothalamus), 중뇌의 뇌수도관 주위 회질(periaqueductal gray matter), 유두체(mammillary body), 소뇌 등에 고신호 병변이 관찰될 때 진단할 수 있다[1]. 조기 치료를 위해 초기에 최소한 100 mg의 티아민 정맥주사가 필요하다. 그러나 베르니케 코르사코프 증후군에서 초기에 티아민을 투여하더라도 균형감각 저하로 인한 보행 장애, 기억력 저하에 의한 인지기능 장애 등 합병증이 흔히 발생한다[2].

저자들은 베르니케 코르사코프 증후군을 보이는 남성 환자에서 티아민 투여 후 중추신경계 활성화제 투약 치료와 보행 훈련 등을 포함한 적극적인 재활치료를 시행하여 인지 장애와 보행 장애에 호전된 결과를 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자는 44세 남자로 1개월간의 보행 장애를 주소로 2004년 10월 5일 계명대학교 동산의료원 응급실로 내원하였다. 환자는 내원 5년 전부터 매일 소주 1병을 마셨으며 알코올성 간질환, 위궤양으로 치료 받은 병력이 있었다. 가족력은 특이 사항이 없었다. 내원 1일 전 아침 의식 상태의 저하를 보였으나 간단한 질문에는 대답할 수 있었고, 독립 보행이 가능하였으나 이후 의식 장애와 보행 장애가 점점 심해져서 당일 보호자와 함께 응급실을 방문하였다.

내원 당시 혈압은 130/90 mmHg, 심박수는 93 회/1분, 호흡수는 20회/1분, 체온은 36.3°C였다. 신경학적 검사에서 의식은 기면 상태였고, 대광반

사는 정상이었으나 안구운동검사에서 수평안진이 관찰되었다. 사지 근력은 MRC(Medical Research Council) 등급 4로 약화되었으며, 감각 기능은 환자의 인지기능 저하로 정확히 측정할 수 없었다. 심부건반사는 상하지 모두 정상이었고, Berg 균형지수는 19점이었다. 뇌 확산강조자기공명영상에서 양 내측 시상 주위(paramedian thalami)와 소뇌충부(vermis)에 고신호 병변이 관찰되었다(Fig. 1).

환자는 과거력, 보행 장애, 인지기능 장애 등 임상 증상과 이학적 소견, 뇌 확산강조자기공명영상, 그리고 진단 목적의 티아민 100 mg의 정맥 투여로 증상의 호전을 보이는 점 등으로 베르니케 증후군으로 진단하고, 내원 당일부터 신경과에서 티아민 치료를 시작하였다. 투약 후 환자의 의식장애, 수평안진 등은 점차 호전을 보였으며, 내원 6일째 시행한 뇌 확산강조자기공명영상에서 고신호 병변은 감소하는 양상을 보였다(Fig. 2). 그러나 보행 장애와 인지기능 장애가 지속되고 독립적인 일상생활 동작에 제한이 있어, 내원 27일째 재활의학과로 전과되었다. 전과 후 시행한 임상심리검사에서 MMSEK 21점, K-WAIS 지능지수 84점, Rey-Kim 기억지수 58점, FIM 점수 75점으로 관찰되었고, 내원 30일째부터 총 3개월동안 중추신경계 활성화제(methylphenidate 30 mg, amantadine 200 mg, donepezil 5 mg)를 투여하였다.

Methylphenidate는 10 mg/day 경구투여로 시작하여 3일 간격으로 10 mg씩 증량하였으며, 효과와 부작용을 관찰하면서 총 9일에 걸쳐 30 mg/day까지 증량하였다. Methylphenidate 30 mg/day으로 증량 5일 후 amantadine 100 mg/day을 추가하고 5일에 걸쳐 200 mg/day까지 증량하였다. Amantadine 200 mg/day으로 증량한 5일 후 donepezil 5 mg/day을 추가하였다.

균형감각 저하를 포함한 보행 및 운동기능 장애, 일상생활동작의 제한에 대해서는 trihexyphenidyl(Trihexin®) 6 mg 투여와 함께 보행 훈련, 균형감각 훈련, 일상생활동작 훈련을 하루 2차례 실시하였다. 포괄적 재활치료 3개월 후인 2005년 2월 7일 실시한 검사에서 MMSEK 28점, K-

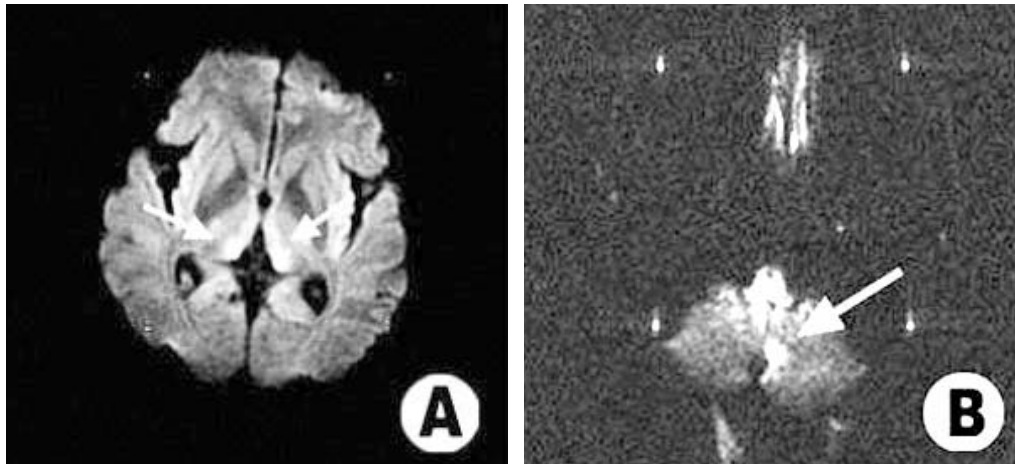


Fig. 1. MRI at the time of admission Axial T2-Weighted image (A) shows high signal intensity on bilateral paramedian thalami. Diffusion-Weighted image (B) shows high signal intensity in superior cerebellar hemisphere and vermis.

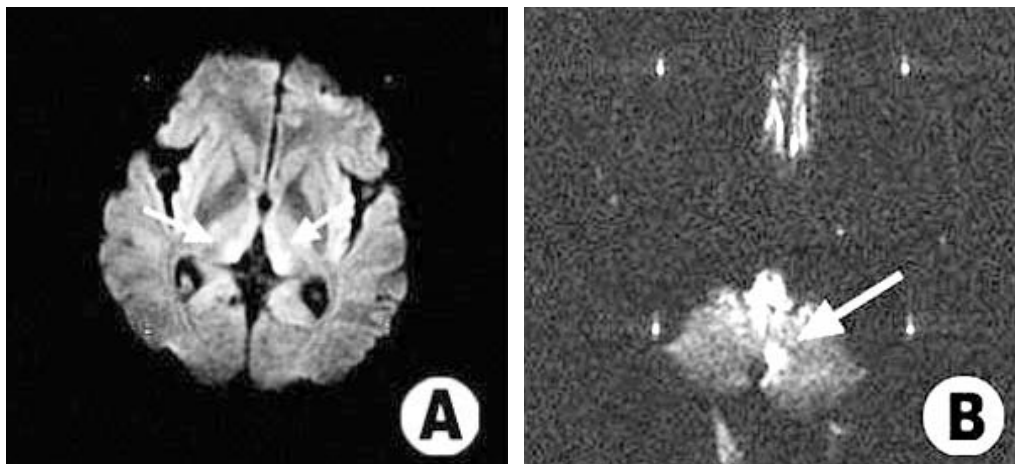


Fig. 2. MRI at the time of 7 day after admission axial T2-Weighted image (A) and diffusion-weighted image (B) show resolved high signal intensity on paramedian thalami, superior cerebellar hemisphere and vermis

WAIS 지능지수 99점, Rey-Kim 기억지수 64점으로 호전되었으며, 사지 근력은 MRC 5등급으로 회복되었다. 균형감각의 호전으로 환자는 독립적으로 실내, 실외 보행이 가능하였으며, FIM 점수는 108점으로 사회적 인지와 의사 소통을 제외한 모든 부분이 회복되었다.

고 찰

베르니케 증후군은 1881년 Carl Wernicke에 의해 최초로 기술되었으며 발병나이는 평균 50세로 주로 알콜중독자에서 호발하지만, 그 외에도 장기간의 정맥 내 영양공급, 정맥 내 고농도 영양주입, 신경성 식욕부진, 지속적 공복, 기아 후 재 영양공급, 위추벽형성술, 요독증 환자의 만성 혈액투석, 임신 오조 등 여러 가지 원인에 의한 티아민 결핍으

로 발생할 수 있다[3].

알콜중독자에게 흔히 발병하는 이유는 알콜이 위장관에서 티아민의 이동을 방해하며, 만성 알콜중독에 동반되는 만성 간질환으로 인해 티아민에서 티아민 피로포스페이트(pyrophosphate)로의 전환이 감소되어 간의 저장능력이 저하되기 때문이라고 생각되고 있다[4]. 티아민 결핍에 관한 동물실험에서 혈뇌장벽의 이상, 혈관주위 염증, 혈관중식 등이 일어나고 이어서 신경세포 소실, 신경교증이 발생한다고 보고됨으로써 이러한 소견들이 베르니케 증후군의 발병 기전과 관련이 있을 것으로 추정된다[5,6].

코르사코프 증후군은 1887년 Sergei Korsakoff에 의해 최초로 기술되었으며, 베르니케 증후군의 급성기가 끝난 이후 발병하며 작화증과 기억상실증, 즉 정신적인 장애가 있으면 코르사코프 증후군으로 진단할 수 있다[7].

임상적으로 베르니케 코르사코프 증후군은 안구운동장애, 정신 혼란, 보행실조를 특징으로 한다. 안구증상으로는 수평안구진탕, 양측 외직근마비, 공동주시마비(conjugate gaze palsy)가 흔히 나타나며, 동공부동(anisocoria)이나 안검하수도 관찰될 수 있다. 정신 증상으로는 무감동(apathy), 인지장애, 지남력 상실, 주의산만, 불안정 등이 나타날 수 있다[8]. 보행실조는 아급성 또는 만성기의 소뇌기능 장애에 의한 것으로 알려져 있고 초기에 전정기능 장애가 관찰될 수 있다[9]. 그 외에도 저체온증, 저혈압, 혼수 등의 증상도 나타날 수 있다[10].

영상학적 소견으로는 T2 강조영상, 유체감쇄반전회복(FLAIR: fluid attenuated inversion recovery)영상이나 확산강조자기공명영상에서 내측 시상, 시상하부, 중뇌의 뇌수도관 주위 회질, 유두체, 소뇌 등에서 병변이 관찰된다[1].

베르니케 증후군은 가역적인 질환이므로 조기 진단이 중요하며, 특히 초기에 티아민 투여가 중요하다. 티아민은 효과적인 흡수를 위해 정맥주사로 투여하며 초기에 최소한 100 mg을 투여한다. 적절한 조기 진단과 치료 시 가역적인 급성기의 생화학적 손상, 뇌자기공명영상의 병변소견, 신경학적

증상이 완전히 회복되기도 하는 반면, 치료가 늦어지거나 만성 알콜중독 등 동반된 문제가 있을 경우에는 유두체의 위축과 같은 뇌의 기질적 손상[11]이나 코르사코프 정신병과 같은 치명적인 신경학적 후유증을 남기기도 한다.

Kim 등[12]은 티아민 치료를 받은 11명의 베르니케 증후군 환자 중 8명에서 건망증, 작화증 등을 보고하였고, 10명에서 운동실조와 중증도의 근력 감소, 8명에서 현저한 심부건반사의 감소, 절반의 환자에서 사지에 국한된 감각변화가 관찰되었다고 보고하였다. Carota와 Schnider[13]는 초기에 치료받은 환자에서도 27%가 보행 장애를 보이며, 54-75%가 영구적으로 기억력 장애가 생긴다고 보고하였다. 또한, 초기에 티아민을 투여한 환자에서 보행 장애와, 인지기능 장애에 유의한 호전을 보이는 경우는 각각 38%와 10-25% 정도로 보고하였다.

저자들은 베르니케 코르사코프 환자에서 티아민 투여 후 호전이 되지 않는 보행 장애, 인지기능 장애, 일상생활동작 제한 등의 합병증에 대해 약물치료와 함께 재활치료를 실시하였다.

중추신경 활성제인 methylphenidate는 소아에서 주의력 부족 행동과다장애의 치료에 사용되어 왔으나 최근 임상적으로 이와 유사한 인지기능 장애를 보이는 환자에 대한 투약이 활발해지고 있다. 특히 여러 연구들에서 외상성 뇌손상이나 뇌졸중 등 뇌의 기질적인 문제로 인한 인지기능 저하에서 부작용이 적고 신속한 약물효과를 보고하고 있으며[14], 베르니케 증후군에서 사용된 보고는 아직 없었지만 인지기능 장애에 유사한 치료 효과가 있을 것으로 생각된다.

Donepezil은 piperidine 계열 약물로 가역적 아세틸콜린에스테라아제 억제제로 알츠하이머병 환자의 인지기능 향상에 효과가 입증된 약물이다. 작용기전으로는 대뇌의 아세틸콜린 가수분해효소인 아세틸콜린에스테라아제를 가역적으로 억제함으로써 인지기능을 향상시키는 것으로 알려져 있다[15]. Pires 등[16]의 연구에서 보면 티아민 부족이 아세틸콜린의 분비를 억제시킴으로 인해 인지기능의 저하가 올 수 있다고 하였으며, 저자들은 아세

틸콜린에스테라아제 억제제 투여로 인한 인지기능의 향상을 가져올 수 있다고 생각하였다. 특히 선택적으로 아세틸콜린에스테라아제를 저해하며 간 대사를 거치지 않으므로 간 독성을 일으키지 않고 말초에서 나타나는 콜린성 부작용이 적은 것으로 알려져[17] 간질환과 인지기능 저하가 같이 있는 환자, 특히 과도한 알코올 섭취로 인해 발병한 베르니케 증후군 환자에 있어서 간독성에 대한 영향을 최소화하면서 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

아만타딘(amantadine)은 원래 인플루엔자 A의 예방에 사용되던 약이었으나 우연한 기회에 파킨슨병의 증상을 호전시키는 효과가 알려져 도파민성 작용이 있음이 밝혀졌다. 아만타딘이 중추신경계에서 작용하는 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않지만, 중심 신경원에서 도파민의 분비를 촉진시키고 도파민의 재흡수를 억제하는 작용이 있다. 또한 직접적인 효과로서 연결전과 연결후 신경세포에서 도파민성 신경전달을 증진시켜 인지기능과 전두엽 증후군의 정신행동학적 증상을 호전시키는 것으로 보고되고 있다[18,19].

본 증례에서는 3가지 약물을 3개월간 투여 후에 실시한 검사에서 MMSEK, K-WAIS 지능지수의 호전을 보였으나, Rey-Kim 기억지수는 64점으로 기억력 장애는 유의한 호전을 보이지 않아 향후 기억력 장애를 위한 치료 방법이 모색되어야 할 것이다.

포괄적 재활치료 3개월 후 환자는 독립적으로 실내, 실외 보행이 가능하였으며, FIM 점수는 사회적 인지와 의사 소통을 제외한 모든 점수에서 호전을 보였다.

요 약

저자들은 조기에 티아민 투약 후 인지 장애와 보행 장애를 보이는 베르니케 코르사코프 증후군 환자에서 중추신경계 활성제 투약과 함께 보행 훈련, 일상생활동작 훈련 등을 포함한 적극적인 재활 치료를 실시하여 환자의 증상 호전에 도움을 주었다.

참 고 문 헌

1. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fenandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol* 1998;**171**:1131-7.
2. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders due to Alcoholism and Malnutrition, ed 2. Philadelphia, Davis, 1989.
3. Paul R, Aamer R, Scott N, James B. Wernicke encephalopathy in nonalcoholic patients. *Am J Med Sci* 2002;**323**:107-11.
4. Tomasulo PA, Kater RMH, Iber FL. Impairment of thiamine absorption in alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1968;**21**:1341-4.
5. Nicolt P, Guichard JP, Djomby R, Sellier P, Bousser MG, Chabriat H. Transient decrease of water diffusion in Wernicke's encephalopathy. *Neuroradiol* 2002;**44**:305-7.
6. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser* 1971;**7**:1-206.
7. Matsushita S, Kato M, Muramatsu T, Higuchi S. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes in Korsakoff Syndrome. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2000; **24**(3):337-40.
8. Victor M, Ropper AH. *Principles of neurology*. 7th ed. New York: 2001;1206-11.
9. Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Current concepts Wernicke's encephalopathy. *N Engl J Med* 1985;**312**:1035-9.
10. Wallis WE, Willoughby E, Baker P. Coma in Wernicke-Korsakoff syndrome. *Lancet* 1978;**2**:400-1.
11. Galluci M, Bozzao A, Splendiani A, Masciocchi C, Passariello R. Wernicke encephalopathy; MR findings in five patients. *Am J Neuroradiol* 1990;**11**:887.

12. Kim JS, Roh JK, Lee SB, Myung HJ. A clinical study on Wernicke disease. *J Korean Neurol Assoc* 1985;**3**:49-62.
13. Carota A, Schnider A. Dramatic recovery from prolonged Wernicke-Korsakoff disease. *Eur Neurol* 2005;**53**:45-6.
14. Johnson ML, Roberts MD, Ross AR. Methylphenidate in stroke patients with depression. *Am J Phys Med Rehabil* 1992;**71**:239-42.
15. Masanic CA, Bayler MT, VanReekum R, Simard M. Openlabel study of donepezil in traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;**82**:896-901.
16. Pires RG, Pereira SR, Oliveira-Silva IF, Franco GC, Ribeiro AM. Cholinergic parameters and the retrieval of learned and re-learned spatial information: A study using a model of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Behav Brain Res* 2005;**162**:11-21.
17. Shigeta M, Homma A. Donepezil for Alzheimer's disease: pharmacodynamic, pharmacokinetic and clinical profiles. *CNS Drug Rev* 2001;**7**:353-68.
18. Jung HY, Lee SY, Kim YR. Therapeutic effect of amantadine in traumatic brain injury patients: two cases and review. *J Korean Soc Biol Psychiat* 2001;**8**:156-61.
19. Aoki FY, Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet* 1988;**14**:35-51.