계명의대학술지 제30권 1호
Keimyung Med J
Vol. 30, No. 1, June, 2011

라모트리진에 의해 유발된 백질뇌병증

계명대학교 의과대학 신경과학교실

김연수 · 김지훈 · 김도형 · 조용원

Leukoencephalopathy Induced by Lamotrigine

Youn Soo Kim, M.D., Ji Hoon Kim, M.D., Do Hyung Kim, M.D., Yong Won Cho, M.D.

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Abstract

Lamotrigine (LTG) is a broad-spectrum antiepileptic drug and is well tolerated. Hypersensitivity reactions are well known serious adverse effects that may occur in some patients, including skin rashes, aseptic meningitis and leukopenia. However, there have been no reported cases of diffuse encephalopathy due to LTG in Korea. We report a case of encephalopathy which may have been caused by LTG. A 61-year-old male presented with complex partial seizures which may have been due to a transient ischemic attack. His brain MRI was normal at that time. His seizure was controlled with oxcarbazepine 600 mg. Ten days later, we switched it to LTG. After 3 days on LTG, he showed cognitive symptoms as general malaise, decrease of verbal fluency, inappropriate words, and slowness of thought. His follow-up MRI showed diffuse abnormal signals in the bilateral white matter in the FLAIR image and decreased signals in the ADC map. After we changed LTG to oxcarbazepine, his mental functions slowly improved. At 9 days after stopping LTG, his follow up MRI showed decreased abnormal signals in the bilateral white matter of the FLAIR image. His clinical symptoms and MRI findings continuously improved without any specific treatments. Our patient presented diffuse encephalopathy after starting LTG and improved the symptoms after stopping LTG. Though the cause of diffuse leukoencephalopathy was not confirmed, we strongly suspected that LTG was related with his brain lesion by temporal relation.

교신저자: 조용원, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 신경과학교실
Yong Won Cho, M.D., Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel: +82-53-250-7831 E-mail: neurocho@dsmc.or.kr

We consider it is one of the possible causes if some patient using LTG develops diffuse leukoencephalopathy.

Key Words : Lamotrigine, Leukoencephalopathy

서 론

라모트리진(lamotrigine)은 현재 흔히 사용되고 있는 광범위 항경련제 가운데 하나로서 고령에 발생된 간질에서 인지기능장애 없이 비교적 안전하게 사용될 수 있는 항경련제로 추천되고 있다[1]. 라모트리진은 나트륨 채널을 억제함으로써 신경막을 안정화시키고 시냅스 전 흥분성 신경전달물질을 조절하는 것으로 알려져 있다[2]. 라모트리진의 흔히 알려진 부작용으로 피부발진, 두통, 어지럼증, 실조, 구역 및 구토, 혈액학적 이상 등이 있으며, 드물게 무균성 뇌수막염의 보고도 있다[3,4]. 그러나 라모트리진에 의해 유발된 백질뇌병증에 대해서는 아직 국내에서 보고된 바가 없다. 저자들은 라모트리진에 의해 발생된 백질뇌병증 1례를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

61세 남자 환자가 2주 전부터 무기력감, 기억력 및 판단력 저하를 보이며 장소를 못 가리고 소변을 보며 집 앞 대문에 서서 들어오질 못하고 우두커니 서 있는 등 이상행동이 점차적으로 심해져 본원 내원하였다. 과거력 상 2개월 전부터 당뇨와 고지혈증을 진단받고 약물치료 중이었으며, 흡연 및 음주 과거력은 없었다. 환자는 내원 1개월 전 갑작스런 지남력 장애와 우측 편측 마비(MRC 2)를 주소로 본원에 입원하여 검사를 시행하였다. 당시 일반 혈액검사상 CPK 3717 mg/dl, myoglobin 1,010 mg/dl로 근육효소수치가 증가되었고, 뇌파 검사상 좌측 전두엽 부위에 간헐적인 간질양 파형이 관찰되었다(Fig. 1). 이때 시행한 뇌자기공명영상에선 특이소견이 관찰되지 않았으며, 뇌자기공명혈관영상에서 좌측 경동맥의 해면부위에 중등도의 협착이 관찰되었다(Fig. 2). 일과성 뇌허혈증에 의한 복합부분발작으로 발생된 Todd's paralysis 진단하에 환자는 항 혈소판제제와 같이 옥스카바제핀(oxcarbazepine) 600 mg/day를 복용하였다. 이후 의식은 명료해졌으며, 우측 편측 마비는 2일이 지난 뒤 완전히 회복되어 신경학적 후유증 없이 퇴원하였다.

퇴원 이후 일상생활을 하며 평소와 다름없이 지냈으며, 10일 후 외래 방문하여 옥스카바제핀에서 라모트리진 25 mg/day로 항경련제가 교체되었고 1주 뒤 50 mg/day로 증량할 계획이었다. 라모트리진 복용 3일 째부터 전신 무력감을 호소하고 주위 질문에 머뭇거리며 답을 하며 말 수가 줄어드는 모습을 보였다. 시간이 지날수록 점점 가까운 주위 사람조차 알아보지 못하였고 기억력과 판단력이 떨어져 혼자서 일상 생활하기가 어려워졌다. 생체활력징후는 정상이었고, 신경학적 검사상 뇌신경 이상, 운동 마비 및 감각 소실, 운동 실조 등의 신경학적 장애는 관찰되지 않았다. 간이 정신상태 검사(K-MMSE)는 12점을 보였고, 서울 신경심리검사(SNSB)에서는 시각적 재인과 단순 과제에 대한 집중력만 보존되어 있었으며 기억력 저하, 전두엽 기능장애, 언어장애, 시공간장애, 실행불능증 등 전반적인 인지 기능 저하가 관찰되었다. 추적 뇌자기공명영상에서 확산 강조영상(diffusion weighted image, DWI), 액체감약반전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)영상 및 T2강조영상에서 양측 백질 부위에 고강도 신호를 보였고, 겉보기확산계수(apparent diffusion coefficient, ADC)지도에서는 감소된 신호를 보였다(Fig. 3). 뇌파 검사에서는 6-7 Hz 전반적인 서파 외 간질양 파형은 보이지 않았다. 추가적으로 종양표지자 검사, 자가면역질환 검사, 대사성 및 독성 선별검사, HIV 항원검사, 자가 항체를 포함한 갑상선 호르몬 검사, 14-3-3 단백질 검사를 포함한 뇌

Fig. 1. At the 1st admission, the electroencephalogram showed occasional frontal sharp wave (black arrow) in left cerebral hemisphere.

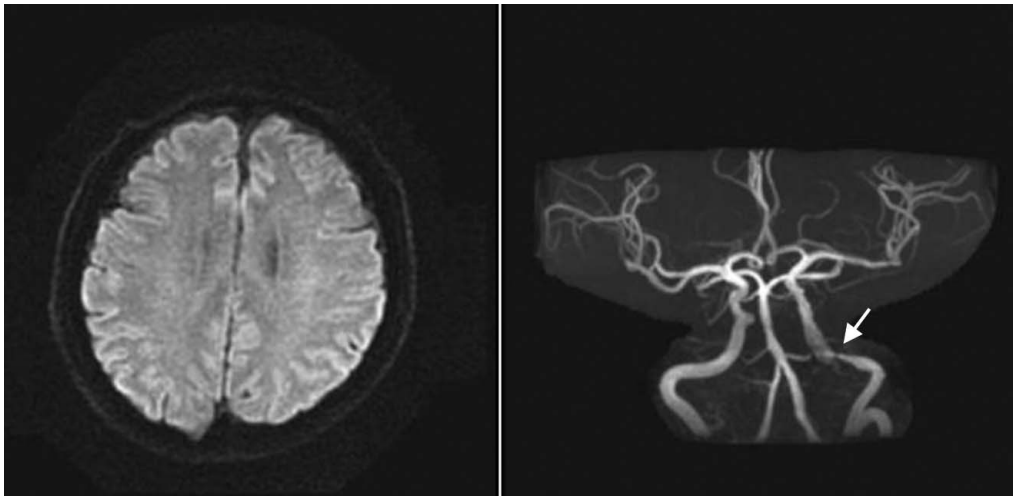

Fig. 2. At the 1st admission, the brain MRI and MRA demonstrated that diffusion-weighted image (DWI) did not show any signal change, but focal stenosis in the cavernous portion of left carotid artery was observed in MR angiography (white arrow).

척수액 검사를 시행하였고, 그 결과 원인이 되는 이상소견을 발견할 수 없었다. 증상에 대해서는 수액치료를 하며 라모트리진에서 옥스카바제핀으로 교체를 하였고, 이 외에 다른 치료는 하지 않았다. 간이 정신상태 검사를 사용해 인지기능 변화를 추적평가하였다. 라모트리진 중단 2일 째에 시행한 간이 정신상태검사상 15점, 7일 째에는 22점으로 인지 기능의 점진적인 호전을 보였고 이상행동도 더 이상 관찰되지 않았다. 라모트리진 중단 9일 째 추적검사로 시행한 뇌자기공명영상에서 DWI,

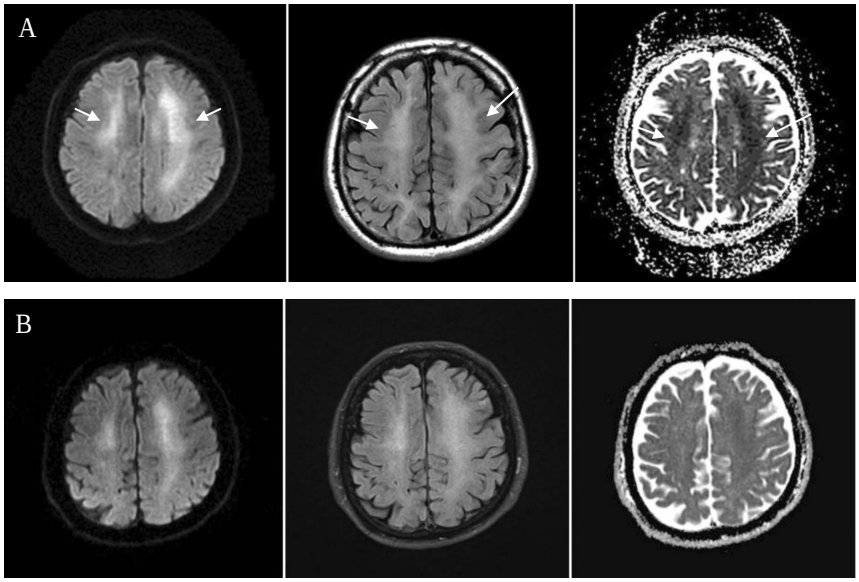

Fig. 3. A: At the 2nd admission, the brain MRI showed high signal intensity in DWI, FLAIR, and low signal intensity in ADC map (white arrows). B: Follow-up brain MRI showed that these signal changes were more decreased than previous image.

FLAIR 및 T2강조영상에서 이전에 보이던 고강도 신호는 감소되었고, ADC 지도에서의 저강도 신호도 완화되었다(Fig. 3). 척수 병변의 동반유무 확인을 위해 추가적으로 시행한 척추자기공명영상에서도 이상소견은 관찰되지 않았다. 환자는 라모트리진 중단 후 인지기능이 호전된 상태로 퇴원하였다.

고 찰

뇌병증은 다양한 유발 요인들에 의해 의식 장애, 인지기능 손상과 같이 대뇌 기능의 저하가 초래되는 질환을 일컫으며 흔한 원인 인자로는 감염성 원인, 간, 신장, 갑상선 질환 같은 대사성 원인 그리고 항암제나 면역억제제, 항경련제 등 약물에 의한 부작용, 자가면역성 질환, 저산소성 뇌손상, 중금속 및 이산화탄소 중독증 등이 알려져 있다[5]. 이전 보고에 의하면 항경련제에 의한 뇌병증 발생은 주로 페니토인, 카바마제핀, 발프로에이트와 같이 고전적 약물에 의한 경우가 많았으며, 최근 새로이 개발된 라모트리진이나 비가바트린, 토피라메이트 복용 후 발생된 뇌병증의 경우는 외국에서 보고된 바 있으나 일반적으로 매우 드문 것으로 알려져 있다[6-9]. 항경련제에 의한 뇌병증의 임상적 증상은 혼동, 각성 수준의 감소, 신경학적 결손 혹은 경련빈도의 증가가 주로 나타나게 되며, 뇌파 검사상에서는 전반적인 서파 혹은 간질양 파형을 관찰할 수 있다. 이러한 뇌병증은 항경련제의 비독성 혈중 농도 수준에서도 초래될 수 있으며, 이를 뒷받침하는 병태생리학적 기전으로서 고암모니아혈증, 대뇌 수용체에 대한 직접적인 내재적 효과(intrinsic effect) 그리고 약물상호작용, 약물 대사와 관련된 간효소 상호작용, 항경련제의 역설적 전간질 효과(paradoxical proconvulsive effect) 등의 여러 가지 요인들이 관여하는 것으로 보고되었다[10].

뇌병증의 초기에는 경미한 인지기능 증상만 나타낼 수 있으며, 이를 인식 못하고 지나치면 점차로 심해지면서 치매, 무동성 함구증이 발생되고 심지어는 혼수, 사망까지 초래될 수 있다[11]. 이를 조기에 찾아내는 유용한 방법으로는 현재까지 뇌자기공명뇌영상의 확산강조영상과 액체감약회복영상이 가장 유용한 것으로 보고되고 있다[12]. 뇌자기공

명영상의 병변 정도는 반드시 뇌병증 임상증상의 정도와 일치하는 것은 아니며, 독성 및 대사성 질환의 원인 인자에 따라 침범되는 부위도 대뇌 피질, 기저핵, 시상 그리고 대뇌 백질 등으로 다양하다[12-14]. 일반적으로 간, 신장 질환, 저혈당, 저산소증, 메탄올 혹은 일산화탄소 중독증에서 흔히 침범되는 구조물은 대뇌피질과 회색질 심부핵(deep gray nucleus)으로 주로 회백질(gray matter)이 손상된다. 반면에, 대뇌 백질에 선택적으로 손상을 일으키는 뇌병증이 있는데, 넓게 포괄하여 백질뇌병증이라고 일컫으며 이는 대개 항암제, 면역억제제와 같은 약물이나 환경물질에 의한 경우가 흔하다. 대뇌 백질의 신경 손상은 구성 요소인 수초(myelin), 축삭(axon) 그리고 희돌기교세포(oligodendrocyte), 성상세포(astrocyte), 혈관에 선택적으로 발생되는 것으로 보고되며, 이 중 수초는 지질 성분이 높아 지질 친화성 물질에 의한 손상에는 매우 취약하다. 메토트렉세이트(methotrexate)의 경우에는 성상세포, 사이클로스포린(cyclosporine)은 희돌기교세포, 톨루엔(toluene)은 수초를 파괴시키고, 방사선이나 carmustine의 경우에는 혈관에 손상을 가해 섬유질 괴사 및 혈전 생성을 조장하여 허혈성 백질 변성을 초래하는 것으로 알려져 있다[11]. 그러나 본 증례에서처럼 라모트리진이 대뇌 신경세포에 손상을 초래하는 기전에 대해서는 아직까지 명확히 밝혀지지 않았다. 라모트리진은 시냅스 전 신경말단에서 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트(glutamate)의 분비를 억제함으로써 나트륨 통로 차단효과와 더불어 부가적인 항경련효과를 나타낸다. 글루타메이트의 시냅스 전 분비 억제로 인해 성상세포에서 글루타메이트의 세포 내 농도가 증가되며, 이로 인해 직접적인 신경 독성이 초래되는 것으로 추정된다[2].

급성 독성 백질뇌병증의 뇌자기공명영상 소견은 다른 원인에 의한 가역성 뇌 질환과 감별하는 데 중요하다[12,13]. 백질뇌병증의 초기 뇌 영상소견으로는 겉보기확산계수지도에서 낮은 신호 강도를 보이며, 확산강조영상에서는 세포의 손상으로 인해 수분의 이동이 저하되어 높은 신호 강도를 보이는 세포독성 부종 양상을 나타내며, 이러한 변화는 뇌실 주위의 방사관(corona radiata), 뇌실 상부의 반난형 백질 중심부(centrum semiovale) 부위에 걸쳐 미만성으로 보이게 된다. 가역적 후두부 뇌병증 증후군(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)의 경우는 단지 증상이 심할 경우에만 뇌실 주위 백질까지 병변이 확대되며, 대부분은 대뇌피질과 피질 하 백질에 주로 병변이 관찰된다. 방사선에 의한 뇌병증도 뇌실 주위 백질의 손상을 일으키는 다른 주요 원인으로 소혈관의 허혈성 탈수초 변화를 보이게 되나, 이러한 경우에는 본 증례처럼 비융합적이며 미만성의 변화를 일으키기보다는 국소적 혹은 다발국소적인 변화가 점진적으로 증가하는 양상을 보여 감별할 수 있겠다. 이외에도 진행성 다발성 백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), 급성 파종성 뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)과도 감별이 반드시 고려되어야 한다. 본 환자의 경우에는 뇌병증을 일으킬 수 있는 다른 유발 원인에 대한 검사들을 시행하였으나 밝혀진 다른 원인은 없었다.

대사성 질환이나 약물에 의한 뇌병증의 경우에는 의식 및 각성의 장애, 뇌파의 전반적 서파 혹은 삼상파와 같이 임상적으로는 뇌병증에 합당한 증상을 나타내면서도 뇌자기공명영상에서는 특별한 이상 소견을 발견할 수 없는 경우를 흔히 볼 수 있다[11]. 이전에 외국에서 보고된 라모트리진에 의해 발생된 뇌병증을 보면, 라모트리진 복용 후 의식장애가 발생되며 혈중 라모트리진 농도가 적정 치료농도보다 높았고 약물 중단 후 의식이 호전되었으나, 본 증례에서처럼 뇌자기공명영상에서 대뇌 백질 손상이 관찰되지는 않았다[9]. 이러한 점에서 볼 때, 본 증례는 대뇌 신경세포의 전기적 신호의 장애를 초래하는 단순 뇌병증보다는 약물에 의해 직접 유발된 세포독성 백질뇌병증에 적합하다고 생각된다.

라모트리진은 다른 항경련제와 달리 화학적 약리 구조에서 hydroxylated aromatic compound를 가지고 있어 DRESS 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사융해증과 같이 독성 피부발진을 일으키는 특이과민반응 증후군(idiosyncratic

hypersensitivity syndrome)을 보인다[15]. 일반적으로 약물에 대한 과민반응 증후군은 type III와 IV의 두 가지 면역 기전으로 설명이 되고 있다. Type III 과민반응은 약물 혹은 대사물질이 혈청 내 항체들과 복합체를 이루어 보체 관련 반응을 순차적으로 활성화시키는 연속반응인 반면, type IV 과민반응은 과거에 감작된 T-helper cell이 염증반응 부위로 이동되어 모임으로써 염증반응이 유발되게 된다. 이러한 현상은 주로 라모트리진의 대사를 저해하는 약물을 병용 투여하였을 때, 카바마제핀과 같은 방향족 화합물과 병용하였을 때, 그리고 라모트리진의 용량을 급격히 올릴 때 호발하는 것으로 알려져 있다. 본 증례에서는 옥스카바제핀에서 라모트리진으로 교체를 하였고, 두 약물은 약역학적으로 옥스카바제핀은 cytochrome P450 효소를 통해 라모트리진은 UDP-glucuronosyl-transferase (UGT) 효소를 통해 각기 서로 다른 경로로 대사되며, 약동학적으로도 두 약물 간 유의한 상호작용이 알려진 것은 없다. 또한, 라모트리진을 서서히 증량하였고, 특이과민반응 증후군에서 흔히 동반되는 열감, 근육통, 두통, 빈맥 등의 전신 증상과 혈액검사 및 뇌척수액 검사상 증가된 염증반응이 관찰되지 않아 특이과민반응 증후군이라고 단정하기 어렵겠다.

최근 연구에 의하면, 라모트리진을 간에서 대사시키는 UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 계열 동질효소인 UGT1A4 단백질에 P24T와 L48V 두 가지 유전적 다형성이 발견되었다[16]. 이러한 유전적 다형성을 가지는 사람에게서는 간에서의 라모트리진 대사 저하로 인해 혈중 농도가 상승되어 예기치 못한 부작용을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 본 환자의 경우는 라모트리진을 25 mg부터 소량 복용 시작하였고 3일 뒤 증상이 발생하여 당시 치료적정 농도를 초과하였을 가능성은 낮겠으나, 라모트리진의 혈중 약물농도를 객관적으로 측정하지 못하였기에 알 수 없다. 외국에서는 라모트리진의 혈액 내 약물농도 측정이 가능하나 국내에서는 라모트리진과 같이 1990년대 이후 새로이 개발된 항경련제에 대해서는 혈중 약물농도 검사는 아직 어려운 실정이다. 본 증례에서는 라모트리진과 뇌병증과의 연관성을 확진하기 위해서는 유발 의심 약물을 재투여한 뒤 증상의 재발현을 확인하는 것이 필요하나, 이는 실제 임상에서 윤리적으로 적절하지 못하므로 제한점이 있겠다.

현재 라모트리진은 인지기능에 미치는 부작용이 적기 때문에 노인에서 발생하는 경련성 질환에 대해 안전하게 사용될 수 있는 항경련제로 권고되고 있다. 그러나 본 증례를 통하여 라모트리진을 처음 사용하거나 라모트리진을 복용하고 있는 환자에게서 정신행동의 장애가 발생된 경우 약물로 인한 뇌병증의 발생 가능성을 반드시 감별해야 하겠으며, 세심한 신경학적 검사와 조기 뇌자기공명영상검사를 통해 중추신경계의 손상 여부를 조기에 발견하여 예방해야 하겠다.

참 고 문 헌

1. LaRoche SM, Helmer SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004;**291**(5):605-14.
2. Pellock JM. The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. *Neurology* 1994;**44**(11suppl8):S29-35.
3. Boot B. Recurrent lamotrigine induced aseptic meningitis. *Epilepsia* 2009;**50**:968-9.
4. Green M, Abraham M, Horn A, Yates TE, Egbert M, Sharma A. Lamotrigine-induced aseptic meningitis: a case report. *Int Clin Pharmacol* 2009;**24**:159-61.
5. Leonard JV. Acute metabolic encephalopathy: an introduction. *J Inherit Metab Dis* 2005;**28**(3):403-6.
6. Gerstner T, Buesing D, Longe E, Bendl C, Wenzel D, Scheid B, *et al*. Valproic acid induced encephalopathy -19 new cases in Germany from 1994 to 2003-A side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure* 2006;**15**:443-8.
7. Kifune A, Kubota F, Shibata N, Akata T, Kikuchi S. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsia* 2000;**41**:909-12.
8. Smith CR. Encephalomyelopathy as an idiosyncratic reaction to carbamazepine: a case report. *Neurology*

1991;**41**(5):760-1.
9. Hennessy MJ, Wiles CM. Lamotrigine encephalopathy. *Lancet* 1996;**347**(9006):974-5.
10. Sobaniec-Lotowska ME, Ultrastructure of synaptic junctions in the cerebellar cortex in experimental valproate encephalopathy and after terminating chronic application of the antiepileptic. *Folia Neuropathol* 2002;**40**(2):87-96.
11. Filley C, Kleinschmidt BK. Toxic leukoencephalopathy. *N Eng J Med* 2001;**345**:425-32.
12. McKinney A, Kieffer S, Paylor R, SantaCruz K, Kendi A, Lucato L. Acute toxic leukoencephalopathy: potential for reversibility clinically and on MRI with diffusion-weighted and FLAIR imaging. *AJR* 2009;**193**:192-206.
13. Arora A, Neema M, Stankiewicz J, Guss Z, Guss J, Prockop L, *et al*. Neuroimaging of toxic and metabolic disorders. *Semin Neurol* 2008;**28**:495-510.
14. Sharma P, Eesa M, Scott JN. Toxic and acquired metabolic encephalopathies: MRI appearance. *AJR* 2009;**193**:879-86.
15. Schlienger RG, Knowles SR, Shear NH. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Neurology* 1998;**51**(4):1172-5.
16. Erichsen TJ, Ehmer U, Kalthoff S, Lankisch TO, Muller TM, Munzel PA, *et al*. Genetic variability of aryl hydrocarbon receptor (AhR)-mediated regulation of the human UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 gene. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;**230**(2):252-60.