

Levosulpiride에 의해 유발된 파킨슨 증후군

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

김중석 고석범 한시령 김영인 이광수

Levosulpiride-induced Parkinsonism

Joong-Seok Kim, M.D., Seok-Beum Ko, M.D., Si-Ryung Han, M.D.,
Yeong-In Kim, M.D., Kwang-Soo Lee, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea

The present report discusses four cases of chronic renal failure, which developed symptoms of parkinsonism in response to levosulpiride. The temporal relationship between levosulpiride discontinuation and the disappearance of parkinsonism suggests a causal link. In addition, decreased striatal dopamine transporter bindings assessed by [I-123] IPT SPECT were observed in two patients suggesting that a dopamine blocking agent causes the dysfunction of nigrostriatal dopaminergic neurons and that such injury may be involved in the pathogenesis of drug-induced parkinsonism. J Korean Neurol Assoc 21(4):418~421, 2003

Key Words: Levosulpiride, Drug-induced parkinsonism, [I-123] IPT SPECT

약물에 의한 파킨슨증후군은 보통 정신과에서 사용되는 신경이완제나 항구역제, 항고혈압약 중 하나인 칼슘통로 억제제에 의해 발생하며,¹ 보고에 따라 차이가 있지만 특히 노인에서 약 15%에서 60% 사이에서 발생한다.^{2,3} 이러한 증상은 약물 시작시점으로부터 수일에서 수년 후 발생할 수 있기 때문에 특발성 파킨슨병(idiopathic Parkinson's disease)와 감별하는 것은 어렵다. 일부의 환자에서는 약제를 끊은 후에도 증상이 지속될 수 있지만, 60%에서 70%의 환자에서 사용하던 약제를 끊고 약 2개월 내에 증상의 호전을 보인다.⁴

Levosulpiride(Levopride Tab; 이하, 레보프라이드)는 우리 나라에서 항구역제로 시판되고 있는 약제로, 선택적으로 화학수용체방아쇠 영역(chemoreceptor trigger zone)과 위장계에서 D2 수용체를 억제하는 작용을 한다.⁵ 주로 뇌에서 시냅스전막(presynaptic membrane)의 D2 자가수용체(autoreceptor)에 작용하기 때문에 추체외로 증상이 상당히 적은 약제로 되어 있다.⁶

저자들은 레보프라이드 복용 후 발생한 가역적 파킨슨 증후군 4예를 관찰하고 이 중 2예에서 cocaine analogue [I-123] N - (3 - iodopropen - 2 - yl) - 2 β - carbomethoxy - 3 β - (4 - chlorophenyl) tropane ([I-123]IPT)를 이용한 SPECT 소견과 함께 보고한다.

증례

환자들은 2002년 1월부터 8월까지 강남성모병원 신경과를 내원한 레보프라이드에 의한 파킨슨 증후군으로 의심되는 4명의 환자를 대상으로 하였다(Table 1). 네 명의 환자 모두 만성 신부전으로 현재 투석치료를 받고 있었고, 투약받고 있는 약제 중에서 파킨슨병과 연관되어 있는 약제는 없었다. 주된 증상으로 세 명의 환자에서 보행장애와 서동증을 보였고, 나머지 한 명에서 안정시 진전을 보였다. 평균적으로 약제 복용 기간은 1.5 ± 0.6 개월이었고, 약제를 끊고 1.9 ± 0.9 개월 후에 증상은 완전히 사라졌다. 증상이 있는 동안 평균 UPDRS는 38.3 ± 3.9 , motor UPDRS는 25.3 ± 3.3 이었고, 평균 Hoehn & Yahr 점수는 2.8 ± 0.3 이었다. 대표적인 두 증례의 병력은 다음과 같다.

Manuscript received November 11, 2002

Accepted in final form March 13, 2003

* Address for correspondence

Kwang-Soo Lee, M.D.

Department of Neurology, Kangnam St. Mary's Hospital,

505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul, 130-701, Korea

Tel: +82-2-590-2091-2 Fax: +82-2-599-9686

E-mail: ks1007@cmc.cuk.ac.kr

증례 1

58세 여자가 약 10일 전부터 시작된 안정시 진전과 서동증, 보행장애로 내원하였다. 환자는 6년 전 만성 신부전으로 진단되어, 2년 전부터 복막 투석을 하고 있었다. 복용하고 있는 약제는 이노제와 철분제제, 칼슘제제였다. 내원 1개월 전, 환자는 식후 소화장애를 호소하여 하루에 레보프라이드 50 mg을 처방받아 복용하고 있었다. 당시 정확한 신경학적검사는 이루어지지 않았지만, 환자와 보호자는 서동증이나 보행장애, 진전 등 파킨슨 증후군을 의심할 만한 증상은 부인하였다.

신경학적검사에서 양손에서 안정시 진전이 있었고, 사지에서 톱니바퀴식 경직(cogwheel rigidity)이 의심되었으며, 서동증과 구부정한 자세(stooped posture)로 작은 보폭의 가속 보행(festination)을 보였다. 자세반사는 소실되었다.

뇌자기공명영상은 정상이었다. 내원 4일째 5 mCi (185 MBq)의 I-123I 붙은 IPT를 정주한 후 100분 후에 [I-123] IPT SPECT를 하였다(ECAM plus; Siemens, Erlangen, Germany).

환자에서 측정된 후두엽과 비교한 선조체 도파민 수송체의 양은 우측에서 1.39, 좌측에서 1.34로 감소되어 있었다

(Fig. 1). 이 값은 8명의 신경학적 증상이 없는 정상인에서 측정된 수송체의 양의 95% 신뢰구간(우측 1.92 ± 0.14 , 좌측 1.89 ± 0.17) 이하였으며, 12명의 Hoehn and Yahr stage II 또는 III 파킨슨 병 환자에서 보인 값(우측 1.27 ± 0.21 , 좌측 1.29 ± 0.18)에 해당되었다. 환자는 다른 약제를 추가하지 않은 상태에서 레보프라이드만 끊고 관찰하였으며 약 2개월 후 추적조사에서 파킨슨 증상은 사라졌다.

증례 2

65세 여자가 약 3주 전부터 시작된 보행장애와 서동증으로 내원하였다. 환자는 3년 전 당뇨병으로 인한 만성 신부전을 진단받고 약 5개월 전부터 복막투석 중이었다. 내원 2개월 전부터 소화장애로 내과에서 레보프라이드 75 mg을 처방받아 복용 중이었다. 당시 정확한 신경학적검사는 이루어지지 않았지만, 내과 기록지에 신경학적 이상을 보이는 증상은 기록되어 있지 않았으며, 환자나 보호자 역시 파킨슨병을 의심할 만한 한국소신경학적 증상은 부인하였다.

신경학적검사에서 양손에서 안정시 진전이 있었고, 주로 하지보다는 상지에서 톱니바퀴식 경직이 보였다. 환자는 심한 보행 시작의 장애를 가지고 있었지만, 일단 보행이 시작되면 종종걸음으로 보행을 유지할 수 있었으며, 사지에

Table 1. Medical histories and neurologic findings in patients

Patient	1	2	3	4
Age/Sex	58/F	65/F	64/F	60/F
Etiology of CRF	unknown	DM	DM	unknown
Duration of CRF (yr)	3	4	6	
Current treatment method of CRF (yr)	PD (2)	PD (0.5)	HD (1)	PD (0.5)
BUN/Cr levels when the symptom of parkinsonism occurs (mg/dl)	42.4/8.9	38.9/9.2	53.2/9.3	46.1/6.2
Duration of levosulpiride ingestion (mo)	1	2	2	1
Dose of levosulpiride (mg/day)	50	75	50	50
First sign	bradykinesia	gait disturbance	gait disturbance	tremor
Cardinal sign of parkinsonism				
Tremor	+	+	-	+++
Bradykinesia	+++	+++	++	+
Cogwheel rigidity	+	+	+	++
Postural instability	++	+++	+++	++
Gait disturbance	++	+++	+++	++
UPDRS	36	41	42	34
UPDRS motor	23	27	29	22
Symptom improvement after drug cessation	complete	complete	complete	complete
Symptom duration of parkinsonism after drug cessation (mo)	1.5	2	3	1
Hoehn-Yahr stage at first examination	2.5	3	3	2.5
Hoehn-Yahr stage at 2 months after drug cessation	0	0	1	0

CRF; chronic renal failure, DM; diabetes mellitus, PD; peritoneal dialysis, HD; hemodialysis, BUN; blood urea nitrogen, Cr; creatinin

서반복 운동 시에중등도 이상의 서동이 관찰되었다. 자세 반사는 심하게소실되어있었다.

내원 2일째 시행한 뇌 자기공명영상은 정상이었다. 내원 3일 후 시행한 [I-123]IPT SPECT에서 후두엽과 비교한 선조체 도파민 수용체 양은 우측에서 1.49, 좌측에서 1.36로감소되어 있었다. 환자는다른 약제를추가하지 않은 상태에서 레보프라이드만 끊고 약 2개월 후 추적 조사에서 파킨슨증상은사라졌다.

고 찰

파킨슨 증후군은 진전과 경직, 서동증, 보행장애, 자세 반사의 소실을 특징으로 하는 증후군이다. 많은 임상 연구에서 약제에 의한 파킨슨 증후군은 두 번째로 흔한 원인으로 주로 신경이완제나 항구역제, 항고혈압 약제에 의해 발생한다. 또한 특발성 파킨슨병 환자에서 이러한 약제를 투여할 경우증상의 악화를보이는경우가많다.

레보프라이드는 우리 나라에서는 주로 구역, 구토를 억제하는 기능적 소화제 목적으로 사용되지만, 외국에서는 비전형적 신경이완제로도 사용되는 benzamide 유도체 중 하나이다. 약제 작용 기전에서 보이듯, 세로토닌, α 아드레날린, 아세틸콜린, D1 신경전달물질 수용체에 대한 작용이 없기 때문에 임상적으로 신경이완제가 가지는 특징적

인 부작용(이상운동증, 기립성 저혈압, 기면효과)은 없지만,⁷ 드물게 추체외로 현상이 보고되고 있다.⁸ 레보프라이드 투여 시에 메토클로프라미드, 티아프라이드 같은 다른 benzamide 유도체에 비하여적게 추체외로현상이 나타나는 이유는크게두가지 작용기전의차이때문이다.^{5,6} 레보프라이드는 주로 변연계와 뇌하수체 수용체에 선택적인 친화성이 있어 신경이완 효과와 혈중 프로락틴을 상승시키는효과를 가지지만, 선조체의D2 수용체에 대해서는 가장 낮은 친화성을 가져 추체외로 현상의 발현이 적다. 또한 레보프라이드는낮은중추신경계투과도를가지는데, 이러한 사실은 백서에서 레보프라이드를 두개강 내 직접 주입한 경우 말초에 주입한 것보다 특징적인 신경이완 효과를 보이는것으로 증명되었다.⁶

저자들이 관찰한 증례에서 환자들은 레보프라이드를 끊고 약 2개월 정도 경과 후에 임상 증상의 호전을 보였다. 이러한 증상의 가역성은 일반적으로 약물에 의한 파킨슨 증후군에서 보이는 가장 중요한, 특발성 파킨슨 증후군과 감별되는 특징이다. 물론 환자들에게 증상이 사라진 후 다시 약물을 투여하여 임상 증상을 유발시킨 것이 아니기 때문에 약물에 의한 파킨슨 증후군이라고 단정할 순 없지만, 레보프라이드의 작용 기전과 증상의 가역성으로 볼 때 상당한인과관계를 가진다고 생각한다.

본 증례들에서 임상적으로 특이한 것은 모든 환자가 만성 신부전을 가지고 있으며 투석 치료를 받고 있다는 사실

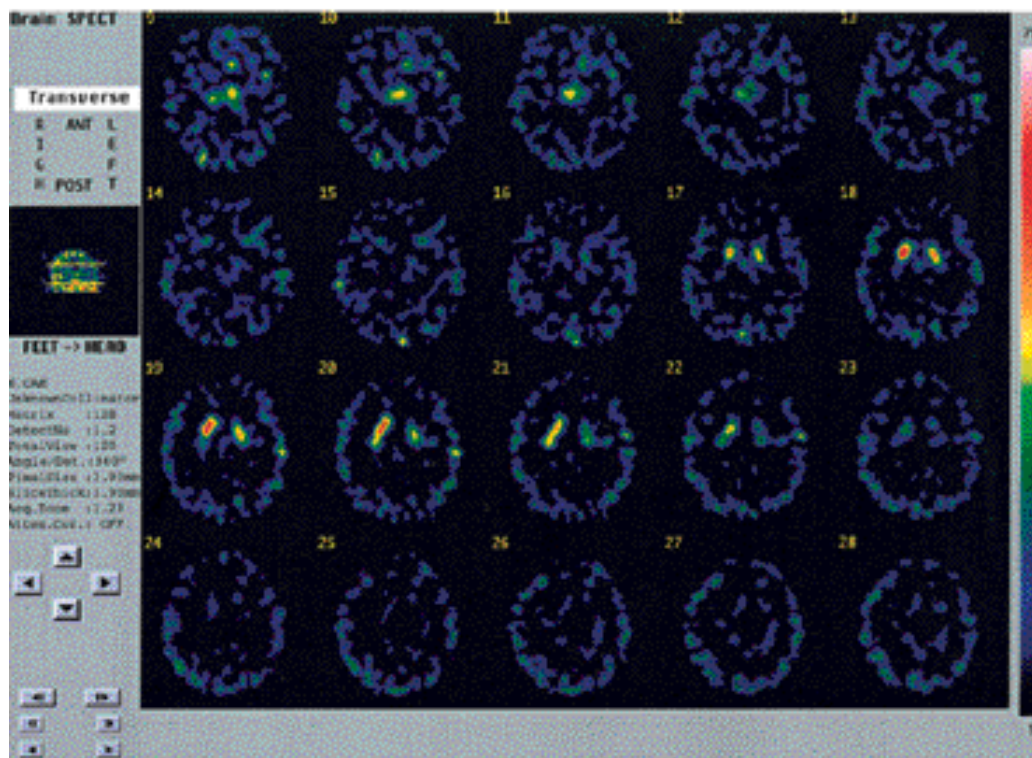


Figure 1. Single-photon emission computed tomography (SPECT) axial images from a patient 1 after injection of 185 MBq of I-123 labeled with IPT. It shows asymmetric reductions in striatal dopamine transporter binding more marked in the putamen than caudate.

이다. 레보프라이드는 99% 이상이 신장을 통하여 배설되는 약물로 약물 복용 후 약 10시간의 반감기를 가지며 30% 정도의 생활성도를 가지는 약제이다.⁶ 아직까지 만성 신부전 환자를 대상으로 약동학적 연구가 이루어진 않았지만, 비교적 큰 분자량으로 인하여 만성 신부전 환자에서 생활성도와 배설은 상당히 차이가 있을 수 있으며 상대적으로 높은 혈장 농도가 유지될 가능성이 있다. 그러므로 만성 신부전 환자에서 본 약제를 투여할 경우, 용량이나 투여 간격에 주의하여 신중한 투약이 요구되며 신경학적 관찰이 필요하다. 또한 만성 신부전 환자에서 약제의 약동학과 독성학에 대한 연구가 선행되어야 할 것이다.

약물에 의한 파킨슨 증후군 환자에서 선조체의 도파민 신경계의 변화를 기능적 영상으로 관찰한 연구는 아직까지 많지 않다. 다양한 도파민 수용체 길항제를 투여한 약물-유발 파킨슨 증후군 환자에서 L-6-[18F]-fluorodopa ([18F]dopa)을 이용한 PET 연구에 의하면, 약 31%의 환자에서 [18F]dopa 흡수 감소를 보였고 이들 환자에서 추적 조사에서 예후가 좋지 않았다. 하지만, 이 연구의 저자들이 지적하듯 대부분의 임상적 호전을 보인 환자는 쉽게 약물-유발 파킨슨 증후군을 진단할 수 있었던 반면, 임상적 호전을 보이지 않았던 환자에서 특발성 파킨슨 증후군이 감별되지 못했기 때문에, 이 연구의 결과는 [18F]dopa 흡수가 정상인 경우와 임상 증상의 개선 사이의 상관 관계 이상을 의미하진 않는다.⁴ 유사하게 D2 수용체 영상인 [I-123]IBZM SPECT를 통해 haloperidol과 risperidone 복용한 약물-유발 파킨슨 증후군 환자와 일반인에서 D2 수용체 점유율은 상당한 차이가 있음을 보고하였다.⁹ 아직까지 약물-유발 파킨슨 증후군의 병태 생리는 명확하지 않지만, 이러한 연구 결과들은 현재 보고되고 있는 파킨슨 증후군을 유발하는 여러 약물에 의하여 흑질-선조체의 도파민 신경의 시냅스 전·후의 기능적 이상 유발될 가능성을 제시한다.

우리 나라에서 시행되고 있는 도파민 수송체 영상 ([I-123]IPT SPECT, β -CIT SPECT)은 임상적으로 파킨슨 병 환자에서 운동기능의 이상을 반영하며 도파민 수송체는 도파민 신경에만 위치하기 때문에 선조체에서의 시냅스 전 도파민 신경의 이상을 직접적으로 나타낼 수 있다.¹⁰ 저자들이 관찰한 레보프라이드에 의한 파킨슨 증후군 환자에서 [I-123]IPT SPECT 결과는 정상인에 비하여 감소된 선조체의 도파민 수송체 결합을 보였다. 물론 추적 조

사가 이루어지지 않아 임상적으로 파킨슨 증후군의 증상이 사라진 후 도파민 수송체의 변화를 관찰할 수 없었고, 동시에 D2 수용체를 반영하는 기능적 영상이 이루어지지 않아 정확한 흑질-선조체 도파민 신경의 상태를 반영하진 못했지만, 레보프라이드가 선택적으로 시냅스 전막 수용체에 길항적으로 작용하여 도파민 분비를 저하시키고 이로 인하여 도파민 수송체가 감소될 가능성을 시사한다.

REFERENCES

1. Friedman JH. Drug-induced parkinsonism. In: Lang AE, Weiner WJ. *Drug-induced movement disorders*. Mt. Kisco, NY: Futura Publishing; 1992;41-83.
2. Rajput AH, Rozdilsky B, Hornykiewicz O, Shannak K, Lee T, Seeman P. Reversible drug-induced parkinsonism: clinicopathological study of two cases. *Arch Neurol* 1982; 39:644-646.
3. Korczyn AD, Goldberg GJ. Extrapyramidal effects of neuroleptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:866-869.
4. Burn DJ, Brooks DJ. Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Neurology* 1993; 43:552-556.
5. Rossi F, Forgione A. Pharmacological aspects of levosulpiride. *Pharmacol Res* 1995;31:81-94.
6. Mucci A, Nolfi G, Maj M. Levosulpiride: a review of its clinical use in psychiatry. *Pharmacol Res* 1995;31:95-101.
7. Arienti V, Pretolani S, Boriani L, Gasbarrini G. l-sulpiride. In: Braga PC, Guslandi M, Tittobello A. *Drugs in gastroenterology*. New York: Raven press. 1991;41-53.
8. Benazzi F. Side-effects of benzamide derivatives. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:132.
9. Knable MB, Heinz A, Raedler T, Weinberger DR. Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Res* 1997;75:91-101.
10. Schwarz J, Linke R, Kerner M, Mozley PD, Trenkwalder C, Gasser T, et al. Striatal dopamine transporter binding assessed by [I-123]IPT and single photon emission computed tomography in patients with early Parkinson's disease: implications for a preclinical diagnosis. *Arch Neurol* 2000;57:205-208.