

세프트아지딴(Ceftazidime) 유발 비경련뇌전증지속상태

조남주 김건우 신혜은 강규식 박종무 권오현 김병건 이정주

을지대학교 의과대학 을지병원 신경과

Ceftazidime-Induced Nonconvulsive Status Epilepticus

Namjoo Jo, MD, Geonwoo Kim, MD, Hye-Eun Shin, MD, Kyusik Kang, MD, Jong-Moo Park, MD, Ohyun Kwon, MD, Byung-Kun Kim, MD, Jung-Ju Lee, MD

Department of Neurology, Eulji General Hospital, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea

Ceftazidime is a widely used third-generation cephalosporin. We report a case of ceftazidime-induced nonconvulsive status epilepticus in a patient with renal failure. A 56-year-old man experienced the gradual development of altered mentation after a diabetic foot ulcer was treated with ceftazidime. Rhythmic sharply contoured triphasic waves were evident in all electroencephalography leads. The clinical and electrographical seizures ceased after introducing antiepileptic drugs and discontinuing ceftazidime. This case demonstrates that altered mentality and nonconvulsive status epilepticus can be caused by ceftazidime in patients with renal dysfunction.

J Korean Neurol Assoc 33(3):183-185, 2015

Key Words: Ceftazidime, Nonconvulsive status epilepticus

세프트아지딴(Ceftazidime)은 3세대 세팔로스포린(Cephalosporin)으로 중증의 그람음성균 감염의 치료에 널리 쓰이는 광범위항생제이다. 세팔로스포린의 신경독성은 뇌병증과 비경련뇌전증지속상태, 혼수와 같은 중추신경계 부작용을 일으킬 수 있다.¹⁻⁴ 그러나 세프트아지딴의 중추신경계 독성효과는 드물게 발생하기 때문에 의심하지 않으면 진단하기 힘들고 적절한 치료가 지연될 수 있다.²⁻⁶ 아직 국내에서는 세프트아지딴과 연관된 비경련뇌전증지속상태가 보고된 예가 없었고 임상적 특징에 대해 잘 알려져 있지 않다. 저자들은 세프트아지딴 정맥치료를 받던 중 의식 변화와 함께 비경련뇌전증지속상태가 발생한 환자를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례

56세 남자가 의식의 변화가 있어 응급실에 왔다. 환자는 2일 전부터 말을 유창하게 할 수 없고, 하루 전부터는 아침에 기상한 후 대화가 되지 않으며 계속 자려고 하는 모습이 지속되어 내원하였다. 환자는 20년 전 당뇨와 고혈압을 진단받았고, 7년 전부터는 말기신부전으로 인해 혈액투석치료를 받고 있었다. 당뇨병성 족부궤양으로 3주 전부터 타 병원에서 정맥주사로 세프트아지딴(1.0 g 하루 2회) 치료를 받고 있었고, 의식 변화가 있는 동안에도 세프트아지딴 투여는 지속되었다. 뇌졸중이나 뇌전증의 과거력은 없었다.

내원 당시 활력징후는 혈압 199/84 mmHg, 맥박수 100회/분, 호흡수 12회/분, 체온 36.6°C이었다. 신경학적진찰에서 의식은 혼미하였고 질문에 전혀 반응을 하지 않았으며 통증에만 약간의 움직임을 보였다. 그 외 뚜렷한 국소신경학적결손은 없었다.

혈액검사서에서 크레아티닌이 4.3 mg/dL, 혈액요소질소가 29.3 mg/dL로 증가되어 있었지만 이전 수치와 큰 차이는 없었고, 혈당과 전해질검사 및 암모니아 등은 정상이었다. 내원 당일 시행한 확산강조영상(diffusion weighted image, DWI)을 포함한 뇌자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서는 전반적

Received January 20, 2015 Revised March 6, 2015

Accepted March 6, 2015

Address for correspondence: Jung-Ju Lee, MD

Department of Neurology, Eulji General Hospital, Eulji University College of Medicine, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea

Tel: +82-2-970-8609 Fax: +82-2-974-7785

E-mail: sss331@eulji.ac.kr

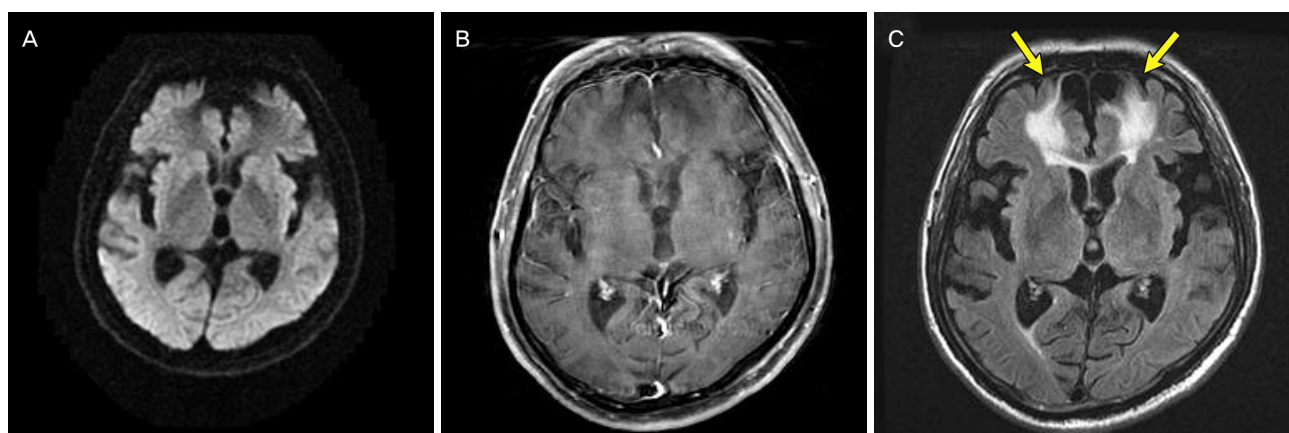


Figure 1. Brain MRI at admission. (A) DWI and enhanced T1W1 (B) show no abnormal lesion. (C) Fluid-attenuated inversion recovery image revealed old lesion in both frontal lobes (arrows). MRI; magnetic resonance imaging, DWI; diffusion weighted imaging.

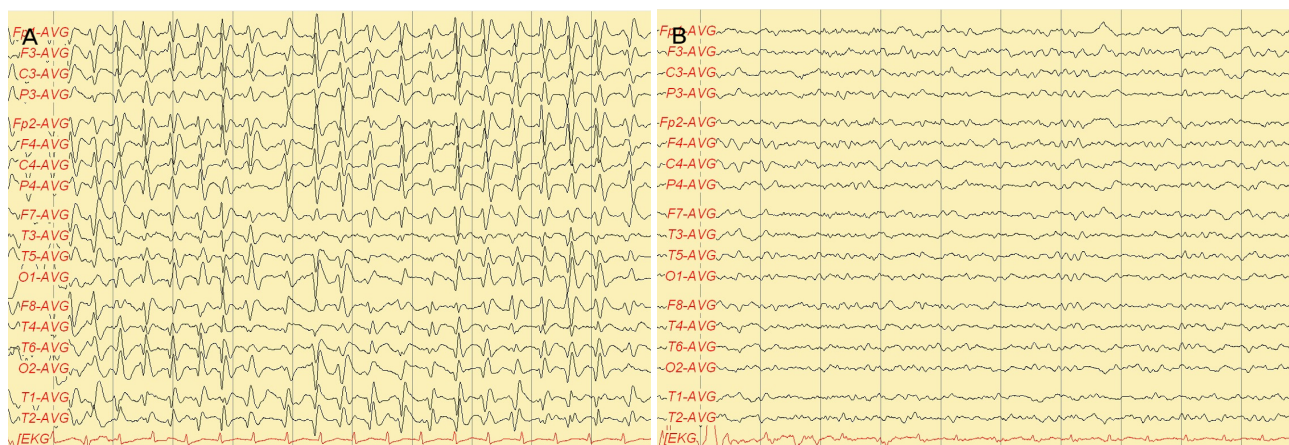


Figure 2. Electroencephalography (EEG). (A) The initial EEG shows rhythmic sharply contoured triphasic waves in all leads. (B) The follow-up EEG recorded 2 days later shows no epileptiform discharges.

인 뇌위축, 양측 전두엽의 만성 병변 외에 특이소견은 없었다 (Fig. 1). 뇌척수액검사에서 뇌압은 정상이었고, 백혈구나 이상 세포는 없었으며 포도당과 단백은 115 mg/dL과 71.5 mg/dL로 각각 증가되어 있었다. 뇌파검사에서는 모든 전극에서 율동적인 삼상파(triphasic wave)가 지속적으로 관찰되었다(Fig. 2-A). 뇌파검사와 함께 로라제팜(lorazepam) 2 mg을 정맥주사하였고 이후 환자는 간단한 질문에 대답하고 지시에 반응하며 스스로 몸을 움직이는 모습을 보이며 증상의 호전을 보였고 이에 비경련뇌전증지속상태로 판단하였다. 내원 당일부터 세프타지딴은 중단하였고 발프로산 1.0 g을 부하투여한 후, 하루 3회 300 mg을 지속적으로 투여하였다.

내원 2일째 신경학적진찰에서 의식은 명료한 상태로 회복되었고 양 팔에서 경미한 근간대경련(myoclonus)이 관찰되는 것 외에는 특이소견이 없었다. 추적 뇌파에서 뇌전증모양파형(epil-

eptiform discharge)이 없이, 간헐적인 서파만이 나타났고 내원 4일째 평소와 다른없는 상태로 완전히 회복되었다(Fig. 2-B). 이후 세프타지딴은 지속중단하며 항뇌전증약(valproic acid, 900 mg/day)은 2주간 사용 후 중단했고 증상의 재발은 없었다.

고 찰

세팔로스포린의 신경독성은 뇌병증, 발작, 근간대경련, 자세 고정불능증(asterixis), 비경련뇌전증지속상태, 혼수에 이르기까지 다양하다.^{1,2,4-9} 신경독성의 발생기전은 세팔로스포린의 혈중 농도가 상승되어 혈액뇌장벽에서 투과성이 증가되고 뇌척수액 내에서 독성유기산(toxic organic acid)의 생성으로 인해 발생한다.^{1,8,9} 그러나 본 증례처럼 세프타지딴으로 인해 비경련뇌전증 지속상태로 발현하는 경우는 드물고, 국내에서는 아직 보고된

예가 없다.²⁻⁴

본 증례의 경우 세프트아지딴 치료를 받던 만성신부전 환자에
서 의식의 저하 및 비경련뇌전증지속상태가 다른 원인이 없이
발생하였고 항뇌전증약의 투여와 세프트아지딴의 중단으로 증상
이 호전되었다. 세프트아지딴에 의해 비경련뇌전증지속상태가 발
생하는 기전은 감마아미노부티르산(γ -aminobutyric acid,
GABA)-A 수용체가 억제됨에 따라 GABA 매개 억제반응이 감
소되어 발생하는 것으로 알려져 있다. 특히 고령이거나 신기능
이 저하된 환자 혹은 중추신경계 질환의 병력이 있었던 경우 이
로 인한 발작이 잘 유발되는 것으로 알려져 있다.^{1,9} 본 증례 환
자의 경우에도 기존의 만성 뇌병변이 있고 만성신부전이 있어
세프트아지딴의 신경독성에 취약한 상태였다고 보여진다. 세팔로
스포린 신경독성을 보이는 환자의 뇌파 소견은 다양하게 나타
나며 보통 투약 중단 2-7일 사이에서 호전된다.² 고위험 환자의
경우 이를 예방하기 위해서 투약 용량의 조절과 혈중 농도의 모
니터링이 필요하다.¹

세프트아지딴에 의한 비경련뇌전증지속상태는 매우 드물지만
본 증례처럼 초기 증상으로 나타날 수 있으며, 세프트아지딴의 신
경독성을 의심하지 못하면 치료가 지연되어 치명적인 결과를
초래할 수 있다. 세프트아지딴 치료를 받는 만성신부전 환자는 반
드시 신경독성의 가능성을 염두에 두어야 하며, 의식장애 또는
발작이 발생하면 즉시 뇌파를 시행하고 이상여부에 따라 세프
타지딴의 중단 및 항뇌전증약을 투여함으로써 심각한 중추신경
계 합병증을 예방할 수 있다.

REFERENCES

1. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother* 2008;42:1843-1850.
2. Martinez-Rodriguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, Iranzo A, Pareja JA, Revilla M, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med* 2001;111:115-119.
3. Primavera A, Cocito L, Audenino D. Nonconvulsive status epilepticus during cephalosporin therapy. *Neuropsychobiology* 2004;49:218-222.
4. Vannaprasaht S, Tawalee A, Mayurasakorn N, Yodwut C, Bansong R, Reungjui S, et al. Ceftazidime overdose-related nonconvulsive status epilepticus after intraperitoneal instillation. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:383-386.
5. Jackson GD, Berkovic SF. Ceftazidime encephalopathy: absence status and toxic hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:333-334.
6. Martin MG. Encephalopathy with myoclonic jerks resulting from ceftazidime therapy: an under-recognized potential side-effect when treating febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 2007;48:413-414.
7. Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Wong TY, Li PK. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy* 2003;23:369-373.
8. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:381-393.
9. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003;45:304-314.