



## 비경련뇌전증지속상태로 발현된 메토트렉세이트유발백질뇌병증

김재형 안준우 이호원 전지예

칠곡경북대학교병원 신경과

### Non-Convulsive Status Epilepticus as a Manifestation of Methotrexate-Induced Leukoencephalopathy

Jae Hyoung Kim, MD, June Woo Ahn, MD, Ho-Won Lee, MD, Ji-Ye Jeon, MD

*Department of Neurology, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu, Korea*

Methotrexate (MTX) is an anti-metabolite used in the treatment of leukemia and autoimmune disease. Careful observation of MTX concentration should be performed as side effects such as seizure, headache, limb paralysis, and confusion are found in MTX-induced leukoencephalopathy. To our knowledge, there was no reported case of non-convulsive status epilepticus as a manifestation of MTX-induced leukoencephalopathy in South Korea. Here, we report a 54-year-old patient that was diagnosed with non-convulsive status epilepticus after long-term use of MTX.

J Korean Neurol Assoc 40(4):334-337, 2022

**Key Words:** Status epilepticus, Encephalopathy, Methotrexate

메토트렉세이트(methotrexate, MTX)는 백혈병 등의 다양한 약성 질환에서 항암제로 쓰일 뿐만 아니라 중증 류마티스관절염 치료제 등의 면역조절제로 광범위하게 사용되는 항대사물질이다.<sup>1</sup> 고농도의 MTX는 발작, 두통, 혼동 그리고 국소 위약 등의 다양한 신경독성이 발생할 수 있고, 고용량을 정맥으로 투여할 때 대뇌 또는 소뇌의 백질뇌병증(leukoencephalopathy) 등이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 국내에서는 장기간 MTX 경구 투여로 인한 소뇌백질뇌병증에 대한 보고가 있으며,<sup>3</sup> 저자들은 국내에서 최초로 장기간의 저용량 MTX 경구 복용 후 초기 증상으로 비경련뇌전증지속상태로 발현되어 메토트렉세이트유발백질뇌병증으로 진단된 환자를 경험하여 보고한다.

## 증례

54세 여환자가 언어장애 및 인지기능장애로 내원하였다. 이 환자는 2014년 양손가락과 손목, 어깨 관절 통증이 발생하여 류마티스관절염으로 진단받고 6년 전부터 MTX 15 mg을 일주일에 한번씩 복용하고 있었고 스테로이드 및 엽산 등은 동반 복용하지 않았다. 류마티스관절염 외의 과거력은 없었고 추가적인 다른 복용 약물도 없었으며 오른손잡이였다.

환자는 내원 2주 전 갑작스럽게 혼미한 의식상태를 보여 인근 병원 응급실에 후송된 뒤 흡인폐렴으로 진단받고 중환자실 입실하여 기관삽관 후 기계환기와 항생제 치료를 1주일간 받은 뒤 의식을 회복하여 퇴원하였다. 당시 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 및 뇌척수액검사를 시행하였으나 특이 소견은 없었고 퇴원 후 약 일주일간 정상적인 생활을 하였으나 이후 점차적으로 인지기능저하, 언어장애가 악화되어 신경과 외래에 내원하였다.

입원 당시 혈압 112/70 mmHg, 맥박수 80회/분, 체온 36.3°C였고, 신경계진찰에서 의식은 명료하였으나 완전실어증 및 우측 중추안면마비, Medical Research Council 4등급의 우측 근력 저하가 관찰되었다. 뇌 MRI에서 확산강조영상(diffusion-weighted

Received March 13, 2022 Revised August 30, 2022

Accepted August 30, 2022

**Address for correspondence:** Ji-Ye Jeon, MD

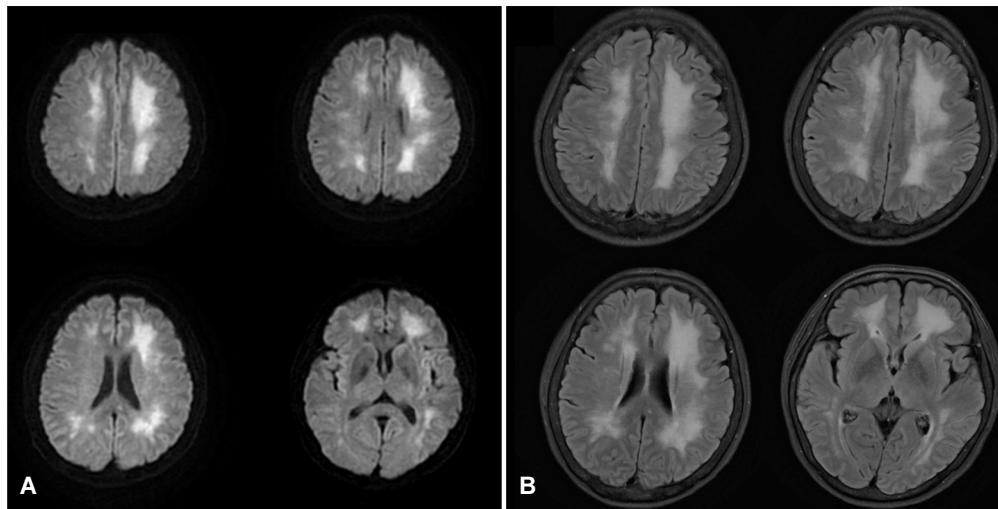
Department of Neurology, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Kyungpook National University School of Medicine, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea

Tel: +82-53-200-6853 Fax: +82-53-200-3866

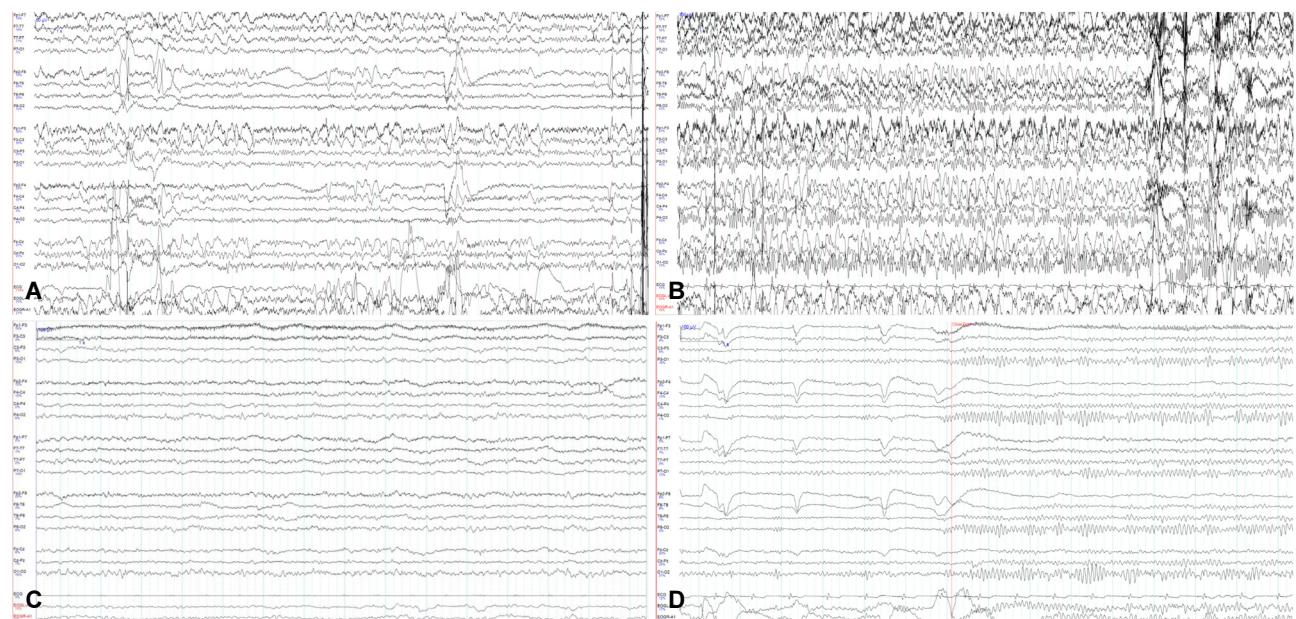
E-mail: jeonjiye87@gmail.com

image, DWI) 및 액체감쇠역전회복영상(fluoride attenuated inversion recovery, FLAIR)에서 양측 백질의 고강도신호가 관찰되었으나 겉보기확산계수지도(apparent diffusion coefficient map, ADC map)에서 확산계수는 뚜렷하지 않았다(Fig. 1). 혈액검사에서 류마티스인자(rheumatoid factor) 13.9 IU/mL, 항핵항체검사, 항중성구

세포질항체, C/S단백질, 항인지질항체, 루푸스항응고인자, 항이중기단DNA항체, 항마이크로솜항체(anti thyroid microsomal antibody), 자가면역뇌염항체 및 신생물딸림항체 등은 모두 음성이었다. 뇌척수액검사에서 바이러스, 세균, 결핵, 진균 감염에 대한 배양검사는 모두 음성이었으며, 동반된 종양을 찾기 위해 시행한



**Figure 1.** Magnetic resonance imaging of brain at initial presentation shows asymmetrical lesions in the white matter of the bilateral hemisphere. (A) Diffusion weighted imaging, (B) fluid attenuated inversion recovery.



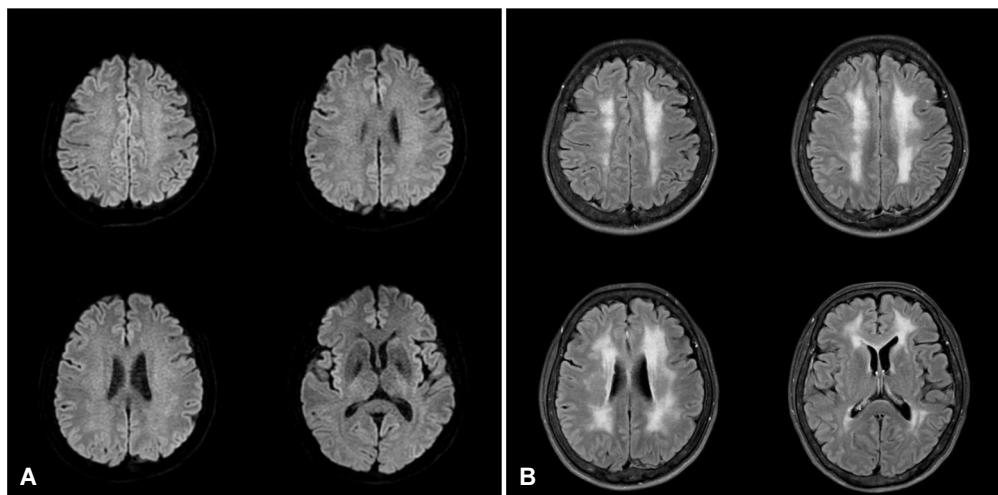
**Figure 2.** Electroencephalography (EEG) at initial presentation shows 2.5-3 Hz rhythmic delta activity (RDA) with triphasic morphology evolving to bilateral frontal area (A, B). (C) Follow-up EEG after administration of lorazepam, disappearance of RDAs. (D) EEG at the 3-month follow up, normal EEG was observed without anti-epileptic drugs.

흉부 및 복부의 컴퓨터단층촬영검사에서도 이상 소견은 관찰되지 않았다. 내원 당일 시행한 뇌파검사상 양측 전두엽의 2.5 Hz에서 3 Hz의 삼상파(triphasic wave)를 동반하는 리듬델타활동(rhythmic delta activity)이 관찰되었고 주파수(frequency)와 진폭(amplitude)이 진화(evolving)하고 변동(fluctuating)있는 형태로 관찰되었다 (Fig. 2-A, B). 로제제팜(Lorazepam) 4 mg을 정맥으로 투여 후 뇌파가 일시적으로 호전되었으며 본인의 이름을 대답하고 보호자의 이름을 말하는 등 간단한 명령을 적절히 수행하고 1어절의 단어로 대답하였으나 우측 안면마비와 근력저하는 호전되지 않았으며 20분 후 다시 이전과 같이 완전실어증 상태를 보였고 뇌파발작(electrographic seizure)이 반복 발생하여 포스페니토인(fosphenytoin) 1,500 mg, 레비티라세탐(levetiracetam) 3,000 mg, 발프로산(valproate) 3,000 mg 을 순서대로 투여한 뒤 뇌파는 안정화되었다 (Fig. 2-C). 대뇌의 백질변성을 일으킬 수 있는 다른 원인의 가능성을 모두 배제한 후 MTX 장기 복용에 의한 백질변성으로 진단하였다. 항경련제 유지와 함께 levoftolinic acid를 정맥 투여하였고 재활의학과 전과하여 재활 치료를 시행하였으며, 실어증은 뇌파 호전과 함께 회복되었으나 인지기능장애 및 우측의 위약은 3개월 후 모두 개선되었고 3개월 동안 항경련제를 단계적으로 중단한 후에도 뇌파검사상 정상 뇌파가 유지됨을 확인하였다 (Fig. 2-D). 6개월 후 시행한 뇌MRI FLAIR에서 이전 관찰되었던 병변이 호전되었으며 DWI에서 고신호강도는 없었다 (Fig. 3).

## 고찰

메토트렉세이트유발백질뇌병증은 정맥내 또는 경막내 고용량을 주사한 뒤 발생하는 것이 흔하며 저용량의 MTX 유지요법은 류마티스관절염의 치료에 흔히 사용되나 어지럼증, 기억장애, 두통 등과 같은 중추신경계 부작용은 드물고 경미한 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 그러나 저용량 MTX 경구 복용에 의한 백질뇌병증에 대한 보고는 매우 드물며, 특히 국내에서 비경련뇌전증지속상태로 발현된 보고는 없었다.

본 증례는 이전에 발작의 병력이 없던 환자가 저용량의 경구 MTX 복용 후 백질뇌병증과 비경련뇌전증지속상태 증상이 발생하였다. 환자의 뇌파는 2.5 Hz 이상의 리듬델타활동(rhythmic delta activity)이 주파수(frequency), 진폭(amplitude)의 진화(evolving) 및 변동(fluctuating)있는 형태를 보였고 항경련제 투여 후 임상적 호전을 보여 비경련뇌전증지속상태의 Salzburg 진단기준을 만족하였다.<sup>5</sup> DWI 및 FLAIR에서 관찰되는 신호증강은 뇌혈관영역과 일치하지 않으며 급성뇌졸중 또는 발작과 관련된 신호 변화의 가능성보다는 MTX에 의한 백질뇌병증 가능성이 높다. 또한 좌측에 더 심한 신호증강이 관찰되었고 바깥섬유마과 기저핵 등의 피질척수로(corticospinal tract)를 침범하여 중추안면마비, 우측의 근력저하가 발생한 것으로 진단하였다. 완전실어증의 경우 비경련뇌전증지속상태의 증상으로 관찰되는 경우는 흔치 않으나 본 증례의 경우 항경련제 투여 후 뇌파 호전과 함께 완전실어증의 호전이 관찰되어 비경련뇌전증지속상태에 의한 증상으로 진단하였고, 국내에도 비경련뇌전증지속상태에서 실어증을 보인 몇몇의 증례 보고가 있다.<sup>6,7</sup>



**Figure 3.** Magnetic resonance imaging of brain at 6-month follow up shows complete resolution of the previously observed lesions in diffusion weighted imaging (A), but in fluid attenuated inversion recovery have improved, some remain (B).

MTX에 의한 백질뇌병증의 유발 기전은 아직 정확하게 알려져 있지 않으나 MTX가 엽산(folic acid)의 유사체로서 dihydrofolate reductase (DHFR)를 경쟁적으로 억제하여 DNA 합성 및 대사 과정을 차단하여, 수초 표면의 거대분자 합성의 억제, S-adenosylmethionine의 생성 억제로 인해 신경세포의 탈수초화를 일으키는 것으로 추정한다.<sup>8</sup> 메토트렉세이트유발백질뇌병증의 경우 대개 경막내 투여 5-15일 후 급성 또는 아급성 형태로 발현하나,<sup>9</sup> MTX가 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 잘 투과하는 특성을 가지고 있어 본 증례에서는 6년 동안 저용량의 MTX를 경구 복용하며 혈액뇌장벽이 손상되고 백질내 흡수가 촉진되어 백질변성이 발생한 것으로 추정할 수 있다.<sup>10</sup>

기존 보고에 의하면 전형적인 메토트렉세이트유발백질뇌병증에서는 DWI 및 FLAIR 영상에서 고신호강도가 주로 양측의 뇌실주위백질에서 관찰되며, DWI와 동일 병변에서 ADC의 저신호강도가 보일 수 있으며 이는 탈수초화에 의한 세포독성부종(cytotoxic edema)에 의한 것으로 추정된다.<sup>9</sup> 통상적으로 MTX를 중단한 뒤 수주에 걸쳐 증상이 호전되며 DWI 신호는 정상화가 되나, T2강조 및 FLAIR 고신호강도는 계속될 수 있다. 본 증례에서도 임상 증상은 모두 호전되었음에도 불구하고, 6개월 후 시행한 뇌 MRI상 DWI의 고신호강도는 사라졌으나 FLAIR에서는 고신호강도가 계속되었다.

MTX 유발 백질뇌병증의 치료는 폴리닌산(folinic acid), 아미노필린(aminophylline), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 등이 알려져 있다. 폴리닌산은 환원형 엽산으로 류코보린(leucovorin)으로도 알려져 있으며, DHFR에 의한 활성화가 필요하지 않다. MTX 고용량 투여 후 엽산구제요법(folinic acid rescue)은 표준 치료요법이며, 고용량의 폴리닌산 투여로 메토트렉세이트유발백질뇌병증의 완화시켰다는 해외 증례가 있으나, 추가적인 연구가 필요하다.

저용량 MTX 경구 복용 후 발생한 백질뇌병증은 드물고 국내에서는 소뇌에 병변이 발생한 증례 보고가 유일하며,<sup>3</sup> 해외에서도 정맥내 고용량의 MTX 투여 후 비경련뇌전증지속상태로 증상이 발현된 경우는 한 예의 증례가 있을 뿐이며 국내 보고는 없다. 본 증례는 장기간 MTX를 경구 복용하였으며, 백질뇌병증을 유발할

수 있는 다른 요인은 없었고 병변 확인 후 MTX 중단 및 levofo-linic acid 보충요법 후 증상이 호전되었으며 항경련제 중단 후에도 경련의 재발이 없고 DWI에서 보인 병변이 모두 호전된 것은 MTX 복용이 원인임을 추정할 수 있다.

저자들은 저용량의 MTX를 장기간 경구 복용한 환자에서 비경련뇌전증지속상태로 발현된 가역백질뇌병증을 경험하여 MTX를 복용하는 환자에게 정기적으로 신경계진찰 및 인지기능 등에 대한 평가가 필요하고, 뇌 MRI 및 뇌파검사 등을 시행할 필요가 있으며, 경구 MTX 복용을 중단하면 임상 증상, 뇌병변 호전 및 경련이 호전될 수 있음을 보고한다.

## REFERENCES

1. González-Suárez I, Aguilar-Amat MJ, Trigueros M, Borobia AM, Cruz A, Arpa J. Leukoencephalopathy due to oral methotrexate. *Cerebellum* 2014;13:178-183.
2. Chung PW, Oh KM, Kim HY, Moon SY, Seo DW. A case of diffuse leukoencephalopathy following low dose intravenous methotrexate therapy. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:77-79.
3. Lee JY, Oh ES, Jeong SH, Sohn EH, Lee AY. Reversible cerebellar leukoencephalopathy associated with oral methotrexate. *J Korean Neurol Assoc* 2014;32:168-170.
4. Wernick R, Smith DL. Central nervous system toxicity associated with weekly low-dose methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 1989;32:770-775.
5. Leitinger M, Beniczky S, Rohracher A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus--approach to clinical application. *Epilepsy Behav* 2015;49:158-163.
6. Lee JJ, Park JM, Kang K, Kwon O, Lee WW, Kim BK. Three cases of aphasic status epilepticus: clinical and electrographic characteristics. *Clin Med Insights Case Rep* 2021;14:11795476211009241.
7. Chung PW, Seo DW, Kwon JC, Kim H, Na DL. Nonconvulsive status epilepticus presenting as a subacute progressive aphasia. *Seizure* 2002; 11:449-454.
8. Cruz-Carreras MT, Chaftari P, Shamsnia A, Guha-Thakurta N, Gonzalez C. Methotrexate-induced leukoencephalopathy presenting as stroke in the emergency department. *Clin Case Rep* 2017;5:1644-1648.
9. Agarwal A, Vijay K, Thamburaj K, Ouyang T. Transient leukoencephalopathy after intrathecal methotrexate mimicking stroke. *Emerg Radiol* 2011;18:345-347.
10. Salkade PR, Lim TA. Methotrexate-induced acute toxic leukoencephalopathy. *J Cancer Res Ther* 2012;8:292-296.