

증례

삼환계 항우울제의 부작용으로 나타난 간대성 근경련증 1례

건양대학교 의과대학 응급의학교실, 신경과학교실¹

최종필 · 박성수 · 나상준¹ · 박준석

A Case of Myoclonus Presenting as a Side Effect of Amitriptyline

Jong Pil Choi, M.D., Seong Soo Park, M.D., Sang-Jun Na, M.D.¹, Joon Seok Park, M.D.

Department of Emergency Medicine and Neurology¹, Konyang University College of Medicine

Myoclonus is manifested in a variety of situations including metabolic derangements, brain lesions, epilepsy, and drugs toxicity. We reported a rare case of amitriptyline-induced myoclonus. A 64-year-old man with a tension-type headache was administered amitriptyline at 15 mg/day. Eight days after initiation of amitriptyline, multifocal myoclonus developed, involving the face and upper extremities. Two hours after the administration of clonazepam at 1 mg, myoclonus resolved completely.

Key Words: Myoclonus, Amitriptyline

서론

간대성 근경련 (myoclonus)은 갑작스럽고 순간적인 근육의 수축 및 이완으로 인하여 나타나는 불수의적 움직임이다. 간질, 저산소성 뇌손상, 대사성 뇌병증, 뇌혈관 질환, 척수 질환등 신경계의 다양한 원인으로 발생할 수 있으며 삼환계 항우울제를 비롯한 여러 약물의 과다복용 및 부작용으로 간대성 근경련이 나타날 수 있다¹⁾.

긴장성 두통의 치료제로 사용되는 삼환계 항우울제는 중뇌에서 세로토닌 활성화를 조절함으로써 두통을 경감시키는 기전으로 사용되는 약물이다. 삼환계 항우울제의 부작용으로는 흔히 항무스카린 효과, 항히스타민 효과 및 아드레날린성 효과가 있으며 운동계 침범(운동장애)는 극히 드문 편으로 알려져 있다. 저자들은 긴장성 두통 환자의 치료제로 삼환계 항우울제 약물인 amitriptyline 사용

후 부작용으로 발생한 간대성 근경련증 1예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

증례

64세 남자가 하루 전부터 시작된 상지근육 및 안면근육의 갑자기 단시간 움직이는 불수의적인 운동을 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 40년 전 결핵 진단받고 5년간 치료 후 완쾌된 것 외에 당뇨, 고혈압 등의 특이 과거력은 없었다. 환자는 약 4달 전부터 주로 양측 관자놀이부근에 조이는 듯한 통증이 이틀에 한번 발생하였다. 통증의 정도는 중등도였으며 증상 지속기간은 2~3시간 정도였다. 환자는 두통으로 약 2주간 근처 병원에서 약물 치료 후 호전이 없어 본원 신경과에 내원하였다. 외래에 처음 내원시 loxoprofen sodium 60 mg, afloqualone 20 mg을 하루 세번 1주일간 복용하였으나 두통은 호전이 없었다. 이에 신경과 외래에 다시 내원하여 긴장성 두통 진단을 받고 mefenamic acid 250 mg, amitriptyline 5 mg을 하루 세번 처방 받아 복용하다가 복용 8일 후 간대성 근경련으로 본원 응급실로 내원하였다.

책임저자: 나 상 준

대전광역시 서구 가수원동 685

건양대학교 의과대학 신경과학교실

Tel: 042) 600-9155, Fax: 042) 545-0050

E-mail: nukedoc@hanmail.net

내원 당시 시행한 생체 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 74회/min, 호흡 16회/min, 체온 36.9 °C였다. 신체검사상 감염의 징후나 뇌막 자극 증상은 없었다. 신경학적 검사상 의식은 명료하였으며 안면부 및 양측 상지의 간대성 근경련외에 이상 소견은 없었다. 입원 후 시행한 뇌자기공명검사에서도 특이 소견은 관찰되지 않았다. 일반 혈액 검사, 소변 검사, 호르몬 검사, 간기능 검사, 신장기능 검사, 및 자가 면역 혈청 검사상에서도 이상 소견은 발견되지 않았다. 응급실에서 한시간 간격으로 clonazepam 0.5 mg을 두번 경구 복용하였고 이후 증상이 경감되는 것을 관찰 할 수 있었다. 입원 다음날 실시한 뇌파 검사상 특이소견은 없었다. 입원 후 amitriptyline의 복용을 중지하고 valproate 300 mg 하루 두번, clonazepam 0.5 mg 하루 세번 경구 투여하였고 입원 2일째 증상 소실이 관찰되었다. 입원 3일째 환자에게 amitriptyline 5 mg을 실험적으로 하루 세번 투여한 결과 내원시와 똑같은 간대성 근경련이 유발함을 알 수 있었다. 이후 amitriptyline을 제외하고 valproate와 clonazepam으로 2일간 더 치료한 뒤 증상 없이 퇴원 후 외래관찰 중이다.

고 찰

1940년대 처음 삼환계 항우울제가 발명된 이후 현재에 이르러 그 사용빈도가 많이 낮아지기는 하였으나, 여전히 편두통, 긴장성 두통의 예방 및 우울증, 강박장애, 주의력 결핍장애, 공황장애, 공포장애, 불안장애, 먹기장애, 만성 통증증후군, 말초신경병, 야뇨증 등의 치료에 사용된다²⁾. 특히 만성 긴장성 두통의 예방 및 치료에는 삼환계 항우울제가 첫번째로 사용될 수 있는 약물이다. 그 사용빈도가 낮아진 이유로는 삼환계 항우울제의 좁은 치료지수 및 여

러 부작용 때문으로 대표적인 부작용으로는 첫째, 항무스카린, 항히스타민 및 항콜린성 효과들에 의한 진전, 섬망, 혼수, 경련, 동공확대, 빈맥 및 체온상승 등이 있으며 둘째, 알파아드레날린수용체를 차단함으로써 기립성 저혈압 및 반사빈맥이 발생한다. 세째로 세로토닌, 노에피네프린등과 같은 아민의 재흡수를 차단하여 발생하는 진전, 경련, 클로누스 등을 들 수 있으며 이중 운동계 침범은 세로토닌의 과다 자극에 의한 것으로 알려져 있다³⁾. 본 환자의 경우 그 임상양상이 만성 긴장성 두통진단에 부합했으며 이에 삼환계 항우울제를 사용하였다.

현재까지 보고된 삼환계 항우울제에 의한 간대성 근경련증은 매우 드물며 아직까지 국내에서 보고된바 없다.

간대성 근경련이 나타났을 때 감별해야 하는 상황이나 질환으로는 산소결핍, 외상, 비스무스 중독, 신기능장애, 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 진행성 핵상마비, 헌팅턴씨병 등이 있다. 환자의 병력청취, 신경학적 검사, 뇌자기공명 영상소견, 및 검사실 소견 등을 비추어볼 때 이러한 원인들을 배제할 수 있었다. 또한 증상이 소실된 후 환자에게 실험적으로 amitriptyline을 재 투여했을 때 증상이 다시 발생한 것으로 보아 본 환자의 간대성 근경련의 원인을 amitriptyline의 부작용으로 간주할 수 있었다.

기존의 보고들에서는 amitriptyline의 하루 용량이 125 mg~300 mg으로 과용량일 경우 간대성 근경련이 발생되었지만 본 증례의 경우 하루 용량이 15 mg으로 비교적 적은 용량일 때 증상이 발현되었다(Table 1). 본 증례의 경우 병용 투여한 mefenamic acid와 amitriptyline은 서로 상호작용을 하지 않는다는 사실을 생각해볼 때 amitriptyline에 대한 환자의 감수성이 높아 적은 용량에도 간대성 근경련이 유발되었을 것으로 생각된다.

Lippmann은 긴장성두통과 우울증으로 진단받은 25세

Table 1. Reported cases of TCA-induced myoclonus

Reporter	Sex/Age	Drugs	Daily dose (mg/day)	Site of myoclonus	Treatment duration
Darcourt et al. ⁵⁾	F/61	Amitriptyline	?	Head, tongue, pharynx	?
		Imipramine	?		?
	F/64	Amitriptyline	?	Head, face, legs	?
		Imipramine	?		?
Lippman et al. ⁴⁾	F/50	Imipramine	?	Head, face, neck, arms	?
	F/25	Amitriptyline	150	Violent jerking movements twitching movements	3 days
Lippman et al. ¹⁰⁾	F/58	Amitriptyline	125	Myoclonic jerking in the limbs	5 days
Koller and Musa ¹¹⁾	?/14	Amitriptyline	100	Myoclonic jerk of the arms, Upper trunk, and facial muscles	?
Masand ¹²⁾	M/28	Desipramine	300	Myoclonic jaw jerking	2 months
		+ doxepine	50		
Present case	M/64	Amitriptyline	15	Arms, facial muscle	2 days

여자에게서 하루에 amitriptyline 75 mg을 2주 동안 복용 후 3주째부터 150 mg 복용하였다. 150 mg 복용 3일째 환자는 간대성 근경련이 발생했다고 보고하였다⁴⁾.

Darcourt 등은 삼환계 항우울제에 의한 간대성 근경련을 유발한 세명의 환자를 보고하였다. 세명 환자 모두에서 목적 있는 운동에 근간대성 반사가 촉진되었으며 복용을 중단하였을 때 이상운동은 소실되었다⁵⁾.

Noble 등은 삼환계 항우울제 과용량에 의한 급성 독성에 관한 연구에서 연구대상 100명중 43명에서 울동성 운동을 보였다고 하며, 이 운동은 주로 사지의 원위부에서 나타났고 청각 및 촉각 자극에 의해 촉진 되었다고 보고하고 있다⁶⁾.

Burks 등은 항우울제 과복용에 의해 무도형 운동과 근간대성 반사를 모두 보인 2명의 환자를 보고 하였고 이 운동은 콜린에스테라아제 억제제인 physostigmine에 의해 소실 되었다⁷⁾.

Klawans 등은 기니아피그에게 serotonin 전구체인 5-hydroxytryptophan (5-HTP)을 다량 주입후 간대성 근경련이 발생함을 관찰 하였고, Coleman은 5-HTP를 사용한 젊은이에게 발생한 간대성 근경련을 보고하였으며 이 운동은 특별히 세로토닌 길항제인 methysergide에 의해 소실 되었다⁸⁾. 후에 Westheimer과 Klawans의 연구에서는 imipramine과 5-HTP가 간대성 근경련 발생하는데 서로 상승효과를 보인다고 보고하였다⁹⁾.

이와 같이 간대성 근경련이 세로토닌 약물에 의해 발생하며 세로토닌 길항제와 콜린성 효현제에 의해 소실된다는 사실은 간대성 근경련이 기저핵내에서 아세틸콜린에 비해 세로토닌이 상대적으로 많아 발생한다는 것을 암시한다.

삼환계 항우울제에 의한 간대성 근경련의 치료는 일반적인 간대성 근경련의 치료법과 동일하여, 원인이 되는 약물의 복용을 중단하고 clonazepam, valproate 등으로 증상을 경감시키는 것이다. 본 환자에서도 amitriptyline 사용을 중지하고 clonazepam, valproate을 사용하였을 때 간대성 근경련이 소실되었다.

저자들은 긴장성 두통환자에서 amitriptyline을 사용함

으로 드물게 발생하는 간대성 근경련증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Gordon MF. Toxin and drug-induced myoclonus. *Adv neurol* 2002;89:49-76.
2. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. *Emergency medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. 1025.
3. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. *Emergency medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. 1026-7.
4. Lippmann S, Moskovitz R, O' Tuama L. Tricyclic-induced myoclonus. *Am J Psychiatry* 1977;134:90-1.
5. Darcourt G, Fadeuilhe A, Lavagna J, Cazac A. Three cases of action myoclonus during treatment with imipramine and amitriptyline. *Rev Neurol (Paris)* 1970; 122:141-2.
6. Noble J, Mathew H: Acute poisoning by tricyclic antidepressants: clinical features and management of 100 patients. *Clin Toxicol* 1969;2:403-21
7. Burks JS, Walker JE, Rumack BH, Ott JE. Tricyclic antidepressant poisoning. Reversal of coma, choreoathetosis, and myoclonus by physostigmine. *JAMA* 1974 4;230: 1405-7.
8. Klawans HL Jr, Goetz C, Weiner WJ. 5-Hydroxytryptophan-induced myoclonus in guinea pigs and the possible role of serotonin in infantile myoclonus. *Neurology* 1973; 23: 1234-40.
9. Westheimer R, Klawans HL. The role of serotonin in the pathophysiology of myoclonic seizures associated with acute imipramine toxicity. *Neurology* 1974;24:1175-7.
10. Lippman S, Tucker D, Wagemaker H, Schulte T. A second report of tricyclic-induced myoclonus. *Am J Psychiatry* 1977;134:585-6.
11. Koller WC, Musa MN. Amitriptyline-induced abnormal movements. *Neurology* 1985;35:1086.
12. Masand P. Desipramine-induced oral-pharyngeal disturbances: stuttering and jaw myoclonus. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:444-5.