

항정신병약물악성증후군에 동반한 횡문근융해증으로 인한 급성 신부전 1례

고려대학교 의과대학 소아과학교실

박규희 · 정성관 · 임형은 · 유기환 · 홍영숙 · 이주원

= Abstract =

A Case of Acute Renal Failure due to Rhabdomyolysis Associated with Neuroleptic Malignant Syndrome

Kye Hee Park, M.D., Seong Kwan Jung, M.D., Hyung Eun Yim, M.D.
Kee Hwan Yoo, M.D., Young Sook Hong, M.D. and Joo Won Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Korea University

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare, but a potentially life threatening condition associated with the use of antipsychotics. The most frequent signs and symptoms of NMS include fever, muscle rigidity, autonomic dysfunction such as tachycardia, tachypnea, and labile blood pressure. Acute complications of NMS include disseminated intravascular coagulation, sepsis, seizure, myocardial infarction, acute renal failure due to rhabdomyolysis and death. We report a rare case of acute renal failure due to rhabdomyolysis associated with neuroleptic malignant syndrome. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2009;13:267-270)

Key Words : Neuroleptic malignant syndrome, Rhabdomyolysis, Acute renal failure

서 론

항정신병약물악성증후군은 항정신병약물의 사용과 관련하여 드물게 발생하는 부작용으로 생명을 위협하는 질환이다[1]. 항정신병약물악성증후군은 중추신경계의 도파민의 작용과 관련하여 발생하는 특이 체질 반응으로 의식변화, 혈압의 급격한 변화, 고열, 근육강직 등과 같은 자율신경계 과민성, 무언증이나 무동증 등의 증상을 보인다[2]. 횡문근융해증

은 또한 생명을 위협하는 가능성이 높은 질환으로 근육조직의 파괴로 인해 순환기로 근육 구성물이 누출되어 발생하며 소아에서 횡문근융해증의 가장 흔한 원인은 바이러스성 근염, 외상과 결체조직질환 등이 있다[3,4]. 횡문근융해증의 후기 합병증 중 가장 심각한 것은 급성 신부전으로 횡문근융해증 환자 중 약 5%에서 발생한다[3]. 소아에서 신경이완제 악성증후군이 발생한 예는 드물며 저자들은 신경이완제 악성증후군에 동반하여 횡문근융해증을 보인 급성 신부전 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

접수 : 2009년 9월 12일, 수정 : 2009년 9월 30일
승인 : 2009년 10월 8일
책임저자 : 유기환, 서울시 구로구 구로동 80번지
고려대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2626-1229, Fax : 02)2626-1249
E-mail : czrabbit98@naver.com

증 례

환 아 : 황○○, 8세 11개월, 남아

주 소 : 내원당일 발생한 의식변화

가족력 : 특이사항 없다.

과거력 : 내원 한 달 반 전 헤르페스성 뇌염으로 20일 간 입원치료 받았으며, 이후 언어, 보행 장애 있어 재활의학과에서 물리치료를 받으며 항경련제 (valproate, clonazepam, topiramate)를 복용하였으며 내원 2주 전부터 과격하고 폭력적인 행동을 보여 내원 10일 전부터 chlorpromazine 복용하였으나 호전이 없어 내원 2일 전부터 haloperidol을 추가 복용하였다.

진찰 소견 : 내원 당시 혼수 상태였으며 pupils가 동반되었다. 동공반사는 양쪽 동일하게 정상반사 보였으며 사지는 강직되어 있었다. 생체 징후는 혈압 90/50 mmHg, 맥박 200회/분, 호흡수 42회/분, 체온 39°C로 생체 징후는 불안정하였다.

검사 소견 : 혈액 검사 상 백혈구 15,500/uL, 혈색소 12.9 mg/dL, 혈소판 57,000/uL으로 감소되었고, AST와 ALT는 4,763 IU/L, 1,096 IU/L으로 증가되었으며 FDP 양성, fibrinogen <200 mg/dL, anti-thrombin III 69%로 파종성 혈관내 응고병증을 보였다. 혈중요소질소 114 mg/dL, 크레아티닌 6.2 mg/dL으로 증가하였으며, 나트륨 145.2 mmol/L, 칼륨 6.64 mmol/L, 칼슘 5.5 mg/dL, 인 11 mg/dL, 요산 16.5 mg/dL으로 고칼슘혈증, 저칼슘혈증, 고인산혈증 및 고요산혈증을 동반한 급성 신부전 소견을 보였다. 소변 검사에서는 요단백 3+, RBC 30-60/high-power field 및 마이오글로빈 양성 소견을 보이고 또한, 크레아틴키나아제(creatin kinase, 이하 CPK) 177,140 IU/L, LDH 14,976 IU/L까지 상승하여 횡문근융해증에 합당한 소견을 보이고 있었다.

흉부 X선 사진에서는 우측 상엽에 폐렴 침윤이 보였다.

치료 및 경과 : 응급 복막 투석 및 항생제 투여 등 대증적 치료 시작 수일 후 생체 징후는 안정되고 의식 및 혈액 검사는 호전을 보였으나 고열, 근육강직 등의 자율신경계 과민성 및 무언증은 지속되었다.

21일 간의 복막투석으로 급성 신부전과 자율신경

계 과민성도 호전을 보여 이후 복막 투석 중단하였으며 물리치료와 언어치료 등을 시행하였으며 입원 52일 째 퇴원하였다.

퇴원 후 경과 : 언어장애 및 보행 장애에 대한 물리 치료 유지하였다.

고 찰

항정신병약물약성증후군은 신경이완제 복용 후 드물게 발생하는 부작용으로 중추신경계의 도파민 작용과 관련하여 발생한다. 항정신병약물약성증후군은 haloperidol, fluphenazine이나 chlorpromazine과 같은 전형적인 항정신병약물과 관련하여 더 많이 발생하지만 quetiapine, risperidone, olanzapine과 같은 비전형적인 항정신병약물의 사용과 관련하여서도 발생할 수 있다[5]. 전형적인 항정신병약물의 치료를 받은 환자에서 0.5-3%의 경우에서 항정신병약물약성증후군이 보고되고 있으며 이중 절반 정도가 haloperidol의 의해 발생한다[6, 7]. 그러나 Strawn 등의 연구에 의하며 최근 들어 0.01-0.02%까지 항정신병약물약성증후군의 유병률이 줄어들었는데 이는 최근 들어 비전형적 항정신병약물의 사용이 이전에 비해 늘었기 때문으로 본다[8]. 본 증례의 환아도 내원 2주 전부터 발생한 성격 변화와 폭력적 성향으로 chlorpromazine과 haloperidol을 투여하였으며 이로 인해 항정신병약물약성증후군이 발생한 것으로 사료된다.

항정신병약물약성증후군의 주요 증상으로는 갑작스런 의식의 변화 발열과 근육강직이 있으며 그 외에도 자율신경계 이상으로 인하여 혈압의 이상, 빈맥, 빈호흡과 떨림 등이 발생할 수 있고 근육강직이 증가하며 흉벽의 움직임이 감소하여 호흡저하를 초래할 수 있다. Caroff 등에 의하면 의식변화 혹은 강직 증상이 80% 이상의 환자에서 보인다고 한다[9]. 의식의 변화는 초조, 긴장증, 심망, 혼미 혹은 혼수 등 다양하게 나타날 수 있다[9, 10]. 고열증은 항정신병약물약성증후군의 전형적인 특징으로 시상하부에

서 도파민의 차단으로 인하여 체온조절에 이상을 초래하여 발생하며 심한 근육강직 또한 과도하게 체열을 발생시켜 고열증을 유발한다[1]. 본 증례의 환아는 내원 당시 혼수 상태였으며 사지강직과 발열을 보이는 등 항정신병약물약성증후군의 전형적인 임상증상을 보이고 있었다. 또한 혈압저하, 빈맥과 빈호흡 등의 자율신경계 이상소견이 동반되어 있었으며 의식이 호전된 뒤에도 무언증이나 떨림 등이 지속되었다.

검사 소견 상 근육강직과 함께 고열로 인한 횡문근융해증으로 인하여 혈청 내 CPK의 상승과 마이오글로빈뇨증이 잘 동반되며 이로 인해 신부전을 유발할 수 있다. 혈청 내 CPK와 근효소는 근육손상 후 2-4시간 내에 상승하며 이는 근육의 손상이 얼마나 진행되었는지 알 수 있는 지표가 되며 횡문근융해증의 발생시기를 알려주는 지표가 되기도 한다. 다른 검사 결과로는 조직 손상으로 인해 이차적으로 혈청 내 백혈구 수치가 상승하고 단백뇨가 보일 수 있으며 대사성 산혈증이 동반된다[11]. 본 증례에서는 내원 당일 CPK와 LDH가 상승하고 마이오글로빈뇨증을 보였으며 대사성 산혈증과 혈청 내 백혈구가 증가하였으며 혈청요소질소, 크레아티닌의 상승, 고칼륨혈증, 고요산뇨증 등 항정신병약물약성증후군과 횡문근융해증과 함께 급성 신부전이 동반된 소견을 보였다.

항정신병약물약성증후군의 고열증은 드물게 횡문근융해증의 원인이 될 수 있으며 급성 신부전은 횡문근융해증의 합병증으로 흔하게 발생하며 마이오글로빈이 주요한 역할을 한다. 횡문근융해증 환자에서 급성 신부전이 생기는 기전은 신장 혈관의 수축 및 허혈, 원위세뇨관에서의 마이오글로빈 원주의 형성, 근위세뇨관에 작용하는 마이오글로빈의 직접적인 독성이다. 동반하여 발생하는 혈량저하증은 대사성 산혈증과 소변의 산성화를 유발하여 마이오글로빈의 신독성을 증가시킨다[12-14]. 급성 신부전이 발생한 경우에는 이뇨제를 사용하고 심한 고칼륨혈증과 대사성 산증이 있거나 대증적 치료에도 신부전이

호전되지 않을 시에는 투석을 시행하기도 한다[15]. Lazzarin 등은 1996년 haloperidol과 decanoate를 복용하던 59세 남자 환자에서 항정신병약물약성증후군과 동반하여 횡문근융해증을 보이던 급성 신부전 환자의 증례를 보고하였으며[16] Sanai T 등은 마이오글로불린혈증성 급성 신부전을 동반한 항정신병약물약성증후군 성인 환자 6명을 혈액투석으로 성공적으로 치료한 증례를 보고한 바 있다[17]. 본 증례의 환아는 급성 신부전의 증상을 보여 즉시 복막투석을 시작하였으며 성공적으로 치료하여 21일 후 복막투석을 중단하였고 신기능은 모두 정상으로 돌아왔으며 검사 소견도 정상 소견을 보였다.

항정신병약물약성증후군의 치료로 가장 중요한 것은 원인이 되는 약물의 투여를 중단하는 것이다. 대부분의 환자들은 생체 징후가 불안정하기 때문에 중환자실에서 치료할 것을 권장한다[11]. 발열에 대하여서는 적극적으로 치료하여 한다[11]. 또한 증상에 따른 대증적 치료가 항정신병약물약성증후군의 주된 치료가 되며 특히, 발열에 대하여서는 적극적으로 치료하여야 한다[11, 18, 19]. 또한 알칼리화 수액이나 중탄산염의 투여가 급성 신부전을 예방하는데 부분적인 효과가 있다는 보고도 있다[20]. 본 증례에서는 즉각적으로 약물투여를 중단하였으며 내원 당시 심한 대사성 산증을 보여 중탄산염을 투여하였고 해열제와 물리적인 냉각으로 발열을 조절하였으며 혈압저하 등에 대한 대증적 치료를 시행하였다.

항정신병약물약성증후군이 완전히 회복된 후 다시 항정신병약물을 투여하는 경우, 30%에서 다시 항정신병약물약성증후군이 발생할 수 있다[21]. 하지만 대부분의 환자에서 다시 항정신병약물을 투여해야 하는 경우가 많으며 약물의 재투여가 필요한 경우에는 항정신병약물약성증후군이 완전히 회복된 후 충분한 기간을 두고 투여해야 하며 저용량부터 시작하여 서서히 투여하거나 전형적인 항정신병약물을 투여한 경우에는 비전형적인 항정신병약물로의 전환을 고려해 보아야 한다. 본 증례의 환아는 퇴원 후 이전에 보이던 성격변화와 폭력적인 성향을

보이지 않아 더 이상 항정신병약물을 투여하지 않았으며 퇴원 후 물리치료와 언어치료를 병행하였다.

요 약

항정신병약물약성증후군은 항정신병약물의 사용과 관련하여 드물게 발생하는 부작용으로 생명을 위협하는 질환으로 의식변화, 고열증, 근육강직의 특징적 증상을 보인다. 항정신병약물약성증후군 환자에서 고열증과 근육강직으로 인하여 횡문근융해증이 발생하여 합병증으로 급성 신부전이 생기는 경우가 드물게 발생하며 심한 경우 투석 등의 치료가 필요하며 생명에 위협이 되므로 빠른 진단과 치료가 요구된다. 저자들은 소아에서 보고되지 않던 항정신병약물약성증후군에 동반하여 횡문근융해증을 보인 급성 신부전의 예를 경험하였기에 보고하는 바이다

References

- 1) Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993;77:185-202.
- 2) Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Symptoms of neuroleptic malignant syndrome in 82 consecutive inpatients. *Am J Psychiatry* 1986;143:1587-90.
- 3) Watanabe T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1072-5.
- 4) Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics* 2006;118:2119-25.
- 5) Troller JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS drugs* 2009;23:477-92.
- 6) Brunelle J, Gouin P, Tamion F, Thibaut F. Aripitrazole and neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:212-4.
- 7) Kipps CM, Fung VS, Grattan-Smith P, de Moore GM, Morris JG. Movement disorder emergencies. *Mov Disord* 2005;20:322-34.
- 8) Strawn JR, Keck Pe Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164:

- 870-6.
- 9) Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. In: Mann SC, Caroff SN, Keck PE Jr, Lazarus A. *Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Condition*. 2nd ed. Washington D.C, American Psychiatric Publishing, 2003;1-44.
- 10) Chandran GJ, Mikler JR, Keeqan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ* 2003;169:439-42.
- 11) Harrison PA, McErlane KS. Neuroleptic malignant syndrome: *Am J Nurs* 2008;108:35-8.
- 12) Zaqer RA, Gamelin LM. Pathogenesis mechanisms in experimental hemoglobinuria acute renal failure. *Am J physiol* 1989;256:446-55.
- 13) Sandhu JS, Sood A, Midha V, Singh AD, Jain D, Sandhu P. Non-traumatic rhabdomyolysis with acute renal failure. *Ren Fail* 2000;22:81-6.
- 14) Sulowicz W, Walatek B, Sydor A, Ochmanski W, Milkowaki A, Szymczakiewicz-Multanowska A, et al. Acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Med Sci Monit* 2002;8:24-7.
- 15) Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:553-6.
- 16) Lazzarin M, Benati F, Cesario V. Rhabdomyolysis and acute renal failure caused by haloperidol-decanoate(neuroleptic malignant syndrome). *Recenti Prog Med* 1996;87:422-4.
- 17) Sanaï T, Matsui R, Hirano T, Torichigai S, Yotsueda H, Higashi H, et al. Successful treatment of six patients with neuroleptic malignant syndrome associated with myoglobulinemic acute renal failure. *Ren Fail* 2006;28:51-5
- 18) Woodury MM, Woodury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:1161-64.
- 19) Andreassen MD, Pedersen S. Malignant neuroleptic syndrome. A review of epidemiology, risk factors, diagnosis, differential diagnosis and pathogenesis of MNS. *Ugeskr Laeger* 2000;162:1366-70.
- 20) Pope HG Jr, Aizley HG, Keck PE Jr, McElroy SL. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1991;52:208-12.