

소아 청소년에서의 신경이완제 악성증후군에 대한 종설

곽 영 숙¹⁾ · 류 재 성²⁾

제주대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,¹⁾ 제주대학교병원 정신건강의학교실²⁾

Neuroleptic Malignant Syndrome in Children and Adolescents : A Review

Young-Sook Kwack, M.D., Ph.D.¹⁾ and Jae-Sung Ryu, M.D.²⁾

¹⁾Department of Psychiatry, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

²⁾Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a severe iatrogenic complication of treatment with antipsychotic medication. The aim of this review is to provide the clinical characteristics and treatments of children and adolescents with NMS. Searches were conducted in Medline, Korean studies Information Service System (KISS), and Research Information Service System (RISS). Sixteen case reports and two review articles were selected in Medline, and two Korean cases reported in department of emergency medicine and pediatrics were selected from RISS. Heterogeneous and atypical presentations of NMS were observed in children and adolescents. Some noticeable differences were observed between adult patients and child patients with NMS. In addition, symptom presentations related to atypical antipsychotic agents differed from those of typical ones. In treatment, bromocriptine and benzodiazepine were recommended for management of symptoms. In particular, electroconvulsive therapy (ECT) was a useful treatment option. For prevention and early detection of NMS in children and adolescents, evaluation of risk factors and understanding of diagnostic features of NMS are very important.

KEY WORDS : Neuroleptic Malignant Syndrome · Child · Adolescent.

서 론

신경이완제 악성증후군(Neuroleptic malignant syndrome, NMS)은 항정신병 약물의 부작용으로써 과도한 근육 경직, 자율신경계의 불안정, 발열, 인지기능장애를 포함하는 증후군이다. NMS의 원인은 아직 명확하게 알려져 있지 않으나, 중추신경계와 말초 신경계 모두에 적용되는 과도한 도파민 차단 결과로 추정되고 있으며, 심각한 추체외로 증상으로 발현된다.¹⁾ 이는 항정신병 약물의 매우 드문 부작용으로, 성인에 있어 0.01-0.02%의 발생률을 보이고 사망률은 5-25%로 보고되고 있다.²⁾ NMS의 증상은 항정신병약물의 첫 복용시 수 시간 내에 발생할 수도 있고, 일정 기간의 유지 치료 후에도 약물 용량을 증가시킬 경우 발생할 수 있다. 새로운 비전형 항정신병 약물을 포

함한 모든 항정신병 약물이 NMS를 발생시킬 가능성이 있으며, 이환률과 사망률은 주로 심폐 기능과 신장 기능에 대한 합병증에 의해 결정된다.³⁾

성인에 비해 소아 청소년에 대한 연구와 보고는 매우 부족한 실정인데, 소아 청소년에서의 항정신병 약물 사용이 증가함에 따라 소아 청소년에서의 NMS 발생 빈도 또한 동반 상승하고 있다.⁴⁾ 그러나, 이전 연구에서 알려진 바와 같이, 모든 연령의 소아 청소년에서 나타나는 NMS는 성인에서와 달리 증상이 비전형적이고, 증례마다 증상이 이질적인 경우가 많아 진단에 대해 논쟁의 여지가 있다.^{5,6)} 또한, 최근에는 추체외로 부작용이 적은 비전형 항정신병 약물의 개발과 NMS 증상의 조기 발견으로 인해 소아 청소년에서 전형적인 NMS의 진단이 점차로 감소하고 있다.⁷⁾ 실제로 학계에 NMS 관련 논문 및 증례는 2009년 이후 매우 드물게 보고되고 있으며, 특히 국내에서는 2005년에 세 가지 비전형 항정신병 약물로 인해 유발된 NMS에 관한 증례 1예⁸⁾가 국제 학회에 보고된 이후, 2008년 신장내과,⁹⁾ 2010년 응급의학과¹⁰⁾에서 발표된 증례 각 1예 외에는 추가적인 증례 보고나 기타 연구 논문이 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 소아 청소년 환자에서 NMS의 진단, 위

접수완료 : 2012년 12월 27일 / 수정완료 : 2013년 2월 18일

심사완료 : 2013년 2월 27일

Address for correspondence: Young-Sook Kwack, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, Aran 13-gil, Jeju 690-767, Korea

Tel : +82-64-717-1850, Fax : +82-64-717-1849

E-mail : yskcpsy@cheju.ac.kr

험인자, 성인 증례와의 차이점, 전반적인 치료 방법 및 특수한 상황에서의 NMS에 대한 문헌 고찰을 시도하였다. 본 연구는 Medline의 국제 학술 검색 엔진을 통해 지난 2001년 이후 현재까지 6-12세 소아, 13-18세 청소년을 대상으로 MeSH Major Topic에 제한하여 “Neuroleptic Malignant Syndrome (Majr)”를 주제로 검색하였고 총 2개의 Review article과 16개의 Case report가 확인되었다.

또한, 한국학술정보(Korean studies Information Service System)와 한국교육학술정보원(Research Information Service System)의 검색 엔진을 통하여 같은 검색어로 확인하였고 총 2개의 증례 보고를 검색하였으며, 각각의 논문에서 제시한 참고 문헌을 참조하였다(Table 1).

본 론

1. 위험인자

NMS의 위험인자로는 남성, 두 가지 이상의 항정신병 약물 병합 요법, 과거 추체외로 증상이나 NMS의 과거력, 심한 초조 감 등이 알려져 있다. 또 다른 위험인자로는 신체적 강박, 최근 항정신병 약물의 투약 시작이나 증량, 항정신병 약물의 근육 주사를 들 수 있고, 탈수 증상, 두부 외상이나 감염, 영양 실조 등의 불량한 전신적 건강 상태 또한 위험인자에 속한다.¹¹⁾

최근 남아프리카 공화국에서 2011년에 보고된 증례¹²⁾에 따르면 zuclopenthixol acetate(clopixol acuphase)의 사용이나 물질 남용(특히 methamphetamine)도 위험인자로 보고되고 있다. 정신병적 질환이 처음 발병한, 항정신병 약물의 투여 병력이 없는 소아 청소년 환자에서는 zuclopenthixol acetate 투여시 각별한 주의가 요망된다. 또한, methamphetamine이나 cocaine과 같은 정신운동 자극제의 장기간 사용은 NMS의 소인으로 작용할 수 있다.¹³⁾ Methamphetamine에 의해 초기 dopamine 자극이 일어난 이후 지속적으로 methamphetamine을 사용하게 되면 신경세포 내 dopamine 저장량이 고갈된다. 이런 상태에서 치료적으로 항정신병 약물을 투여하면 신경세포의 시냅스 후 수용체 차단에 의해 복합적인 dopamine 부족 상태를 야기하게 된다. 이러한 dopamine 작용의 감소를 기전으로, NMS 발생에 대한 병인론적 가설을 추론해볼 수 있다.¹²⁾

비전형 항정신병 약물을 사용했던 소아 청소년 환자에서의 NMS 발생에 대한 위험인자로는 약물 병합 요법(50%), 최근 1주간의 항정신병 약물 증량(80%), 이전의 추체외로 증상에 대한 병력(50%)이 알려져 있다.²⁾

또한, 정동장애나 섬망과 같은 특수한 정신과적 조건이나, 뇌종양이나 감염성 뇌염, AIDS와 같은 기질적 뇌 질환도 NMS의 위험을 증가시키는 요인이 될 수 있다.¹⁴⁾

최근 연구에서는 NMS의 유전적 소인에 대한 연구도 제안되고 있다.^{15,16)}

도파민 D2 수용체 유전자(DRD2)의 A1 allele의 빈도가 NMS 발생 환자군(59%)에서 NMS가 발생하지 않은 환자군(35%)에 서보다 유의하게 높아(p=0.003), 도파민 D2 수용체 유전자(DRD2)의 TaqI A 다형성(polymorphism)이 적어도 부분적으로 NMS의 유용한 예측인자가 될 수 있다는 연구 결과도 있었다.¹⁵⁾

2. 진 단

NMS는 다른 질환을 배제함으로써 진단이 확정되는 질환이다. 이 때문에 각종 감염(폐렴, 뇌수막염, 뇌염), 내분비 질환(갑상선 세포종, 갑상선 질환, 각종 내분비 종양), 중추 신경계 질환(뇌졸중, 두부 외상, 뇌종양, 정신병적 장애), 약물 중독(monamine oxidase inhibitors, SSRIs, cocaine, strychnine), 루프스(Lupus), 악성 고열(malignant hyperthermia)에 대한 감별 진단이 필요하다. NMS를 진단하는데 특이적인 검사는 존재하지 않으며, 백혈구 증가나 간수치 및 creatinephosphokinase (CPK)의 상승은 진단 기준에 해당하나 절대적인 것은 아니다.¹⁷⁾

The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)¹⁸⁾에 의하면, 발열과 근육 경직의 두 가지 핵심 증상에 더하여 발한, 연하곤란, 진전, 대소변 실금, 의식 수준의 변화, 함구증, 심계항진, 혈압의 변화, 백혈구 증가증, 근육 손상의 혈액 검사 상의 증거(예를 들어, CPK 상승) 중 2개 이상의 조건을 만족할 때 진단 가능하다. 그러나, 진단 기준 자체에 대한 논란이 지속되고 있으며, Levenson, Caroff and Mann 등이 제안한 여러 진단 기준들이 사용되고 있다.²⁾

3. 성인 NMS와의 비교

비전형 항정신병 약물 사용 중 발생한 소아 청소년의 NMS의 경우, DSM-IV 진단 기준에서 요구되는 핵심 증상인 발열과 근육 경직을 모두 나타내는 증례는 47.8%에 불과했다. 그러나, CPK의 경우 100%에서 증가를 보여, 소아 청소년에서의 NMS에서는 CPK의 증가가 진단적 특이성을 가진다고 할 수 있다.¹⁹⁾

증상의 발생 시기는 투약 즉시부터 투약 56일 후까지(평균 8.7 ± 16.2일)로, 1회 투약 직후부터 투약 2주 이내가 많았고 이는 성인의 결과와 유사하였다.^{20,21)} 단, 소아 청소년의 증례에서는 사망이나 영구적인 후유증을 남기는 경우는 없었다.¹⁹⁾

4. 전형과 비전형 항정신병 약물의 차이

소아 환자에 있어 전형과 비전형 항정신병 약물로 인해 발생한 NMS를 비교했을 때, 남자가 다수라는 것과 주된 증상이 발열, 근육 경직, 심계 항진, 정신 상태의 변화라는 것은 공통적으로 확인된다. 전형 항정신병 약물을 사용하는 소아에서 중

Table 1. Demographics and summary of case reports of neuroleptic malignant syndrome (NMS) in patients aged ≤18 years treated with atypical antipsychotics

Study	Age	Gender	Diagnosis	Comorbid disease	Antipsychotic administered	Adjunctive medication	Symptoms	Lab finding	Treatment	Outcome	Discharge medication	Reference
Case 1	13	Male	Joubert syndrome	None	Risperidone 0.5mg/day	Clonazepam 0.1mg/kg/day	Agitation Fever Diaphoresis Dystonia Tachycardia	WBC 7,000 CPK 1,200IU/L	Antipsychotics were stopped. Conservative management	Full recovery from NMS.	None	Vurucu et al. ⁴⁰⁾
Case 2	17	Male	Schizophrenia	None	Haloperidol 2.5mg/day	Flupentixol 20mg IMI	Agitation Rigidity Tachycardia Dystonia	WBC 15,900 CPK 5,307IU/L	Antipsychotics were stopped. Diazepam	Full recovery from NMS.	Clozapine	
Case 3	16	Male	Bipolar disorder	None	Zuclopenthixol 25mg/day Haloperidol 3mg/day	Diazepam 60mg/day	Agitation Rigidity Tachycardia Diaphoresis	CPK 7,83IU/L	Antipsychotics were stopped. Lorazepam	Full recovery from NMS.	Quetiapine	Henderson ¹²⁾
Case 4	16	Male	Schizo phreniform disorder	None	Zuclopenthixol 50 mg IMI Risperidone 1mg/day	None	Rigidity Tachycardia Incontinence	WBC 7,860 CPK 10,000IU/L	Antipsychotics were stopped. Benzodiazepine	Full recovery from NMS.	Clozapine	
Case 5	16	Male	Schizophrenia	History of NMS	Zuclopenthixol 100mg IMI Haloperidol 10mg/day	Lorazepam 12mg/day	Rigidity	WBC 3,860 CPK 1,173IU/L	Antipsychotics were stopped.	Full recovery from NMS.	Risperidone	
Case 6	19	Female	Schizophrenia	None	Quetiapine 6400mg Drug intoxication	None	Confusion Fever Anuria	WBC 10,390 CPK 633,940IU/L	Benzodiazepine	Full recovery from NMS.	None	Choi and Oh ¹⁰⁾
Case 7	17	Male	Traumatic brain injury	None	Haloperidol 37.5mg IV	None	Confusion Fever Rigidity Tachycardia Anuria		Dantrolene 2.5mg/kg Bromocriptine 2.5mg/8h Hemodialysis	Full recovery from NMS.	None	Bellamy et al. ⁴¹⁾
Case 8	8	Male	Herpes encephalitis	None	Haloperidol	Valproate, Clonazepam Topiramate	Confusion Tachycardia Tachypnea Anuria	WBC 15,500 CPK 177IU/L	Peritoneal dialysis	Speech/gait disturbance	None	Park et al. ⁹⁾
Case 9	12	Male	Pervasive developmental disorder	Reactive airway disease	Aripiprazole 10mg/d	Methylphenidate 36mg/day	Rigidity Fever Agitation Tremor Confusion	CPK 401IU/L	Dantrolene 36 mg/6h Bromocriptine 2.5 mg/8h	Full recovery from NMS.	None	Palakurthi et al. ³¹⁾
Case 10	14	Female	Bipolar disorder	None	Zuclopenthixol 200mg depot injection	None	Rigidity Tremor Diaphoresis Sialorrhea Incontinence	WBC 13,900 CPK 2,300IU/L	Bromocriptine Diazepam	Full recovery from NMS.	Lorazepam Lithium	Eremis et al. ⁵²⁾
Case 11	9	Female	Epilepsy	Parkinsonism	Phenytoin	None	Rigidity Fever Tremor	CPK 11,380IU/L	Phenytoin were stopped. Bromocriptine	Full recovery from NMS.	Carbamazepin	Martinez et al. ⁴²⁾

Table 1. Continued

Study	Age	Gender	Diagnosis	Comorbid disease	Antipsychotic administered	Adjunctive medication	Symptoms	Lab finding	Treatment	Outcome	Discharge medication	Reference
Case 12	12	Female	Bipolar disorder	Mild mental retardation ADHD	Risperidone 2mg/day	Valproic acid 450mg/day	Fever Myalgia Tachycardia Hypotension Tachypnea	CBC 11,210 CPK 701IU/L	Antipsychotics were stopped.			
					Olanzapine 2.5mg/day Quetiapine 75mg/day Olanzapine 2.5mg/day	Valproic acid 150mg/day None Lithium 900mg/day Valproic acid 960mg/day	Fever Fever Fever Fever	CPK 750IU/L CPK 2,299IU/L CPK 1,345IU/L	Antipsychotics were stopped. Antipsychotics were stopped. Antipsychotics were stopped. ECT	Full recovery from NMS.	Valproic acid 760mg/day	Chungh et al. ⁵¹⁾
Case 13	18	Female	Bipolar disorder	Toxic epidermal necrolysis	Carbamazepine 300mg/day chlorpromazine 200mg/day	None	Tachypnea Tachycardia	CPK 294IU/L	Betamethasone 8mg/day	Full recovery from NMS.	Thioridazine	Raman ⁵³⁾
Case 14	15	Male	Schizoaffective disorder	None	Ziprasidone 80mg/day	None	Confusion Fever Tremor Diaphoresis Incontinence	WBC 15,000 CPK 40,177IU/L	Dantrolene 2mg/kg q6h	Full recovery from NMS.	Olanzapine 10mg/day	Leibold et al. ⁵⁴⁾
Case 15	11	Male	Psychotic disorder	None	Clotiapine 40mg/day	None	Confusion Fever Hypertension		Antipsychotics were stopped.			
					Olanzapine	None	Fever Tachycardia Dystonia Respiratory Distress	CPK 6,150IU/L	Antipsychotics were stopped. Bromocriptine 4mg/kg/day	Full recovery from NMS.	None	Abu-Kishk et al. ⁵⁵⁾
Case 16	7	Female	Viral encephalitis	None	Haloperidol 1mg IM/6h	None	Rigidit fever Tachycardia	CPK 1,661IU/L	Antipsychotics were stopped. Carbidopa/ Levodopa 30/300/day	Full recovery from NMS.	None	Hillis and Lee ⁵⁶⁾
Case 17	17	Male	Psychotic disorder	None	Olanzapine 5mg/day	Valproic acid 750mg/day	Confusion Fever Tachycardia Tachypnea Hypertension	CPK 2,288IU/L	Dantrolene 100mg/6h Lorazepam 1mg/q6h	Full recovery from NMS.	Clazapine	Hanff et al. ⁵⁷⁾
Case 18	17	Female	Psychotic disorder	None	Haloperidol 2mg/day olanzapine 15mg IMI	Lorazepam	Confusion Fever Tachycardia	CPK 411IU/L	Bromocriptine 7.5mg/day Lorazepam 3-6mg/day ECT	Full recovery from NMS.	Quetiapine 50mg/day	Ghaziuddin et al. ⁵⁸⁾

상의 발현이 투약 즉시부터 59일까지의 범위(평균 4.4±9.5)를 가지는데 비해, 비전형 항정신병 약물을 사용한 소아에서는 평균 증상 발생 시간이 2배(평균 8.7±16.3 days)에 달했다.¹⁾ NMS 증상을 보이는 기간 동안 비전형 항정신병 약물군에서는 사망률이 0%인데 반해, 전형 항정신병 약물군에서는 44%(1973-1980)와 5.5%(1981-1990)로 높게 확인되었다. NMS의 증상 발생과 항정신병 약물 투약 중단 사이의 시간이 전형 항정신병 약물군에서는 4.4±9.5일, 비전형 항정신병 약물군에서는 0.43±1.2일로 전형 항정신병 약물군에서 10배 길게 나타났다(Table 2).²²⁾

5. 남녀의 차이

비전형 항정신병 약물 사용 중 발생한 소아 청소년의 NMS에서는 남자의 발생률이 70%로 높았는데, 이는 남녀 성별에 따른 정신병적 질환의 발생 연령 차이로 설명된다. 또한, NMS가 발생한 남자의 78.6%가 급성 정신병, 조현병, 분열형 정동 장애 등의 정신병적 증상을 경험한데 비해, 여자는 66.7%가 양극성 장애나 우울증과 같은 기분장애를 가지고 있었다는 사실이 특이하다.²¹⁾

6. 치 료

1) 약물 치료

비전형 항정신병 약물 사용 이후 발생한 NMS에서 bromocriptine은 26%, dantrolene은 39%, benzodiazepine은 30%, electroconvulsive therapy(ECT)는 17.4%에서 사용되었다. Bromocriptine 사용은 평균 증상 발생 기간을 평균 5±2.75일로 감소시키는데 효과적이었으나 dantrolene은 증상의 기간을 단축시키는데 도움을 주지 못했고(평균 8.4±8.8일) 이는 성인에서의 결과와 일치하였다. Benzodiazepine을 투약했을 경우 증상 발생 기간을 3.86±2.91일로 감소시켰다.¹⁹⁾

2) Electroconvulsive therapy(ECT)

ECT는 NMS와 정신과적 기저 질환 모두를 치료하는데 효과적인 방법으로 알려져 있다.²⁾ The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry(AACAP)에서는 2004년 청소년에서 NMS 발생 시 ECT를 가능한 치료법으로 승인하였지만, 여전히 잘 활용되고 있지 못한 치료법이다.^{23,24)} 소아에서 명

확하게 확인되지는 않으나, 성인에 있어 ECT로 인한 사망률은 10,000명 당 0.2명 이하, 마취 관련 합병증의 발생률은 10,000명 당 1.1명 이하로 매우 낮다.^{23,25,26)}

또한 성인에서와 같이, 소아 청소년에서도 ECT에 대한 절대적인 금지 사유는 없다. 수막척수염나 수두증이 있는 청소년에서도 안전하게 ECT를 시행한 증례들이 있고, 경련 관련 질환에 대해서도 ECT가 증상을 악화시킨다는 증거는 없었다.²⁷⁻³⁰⁾

소아 청소년에게 ECT를 사용할 때 문제가 될 수 있는 주요 부작용은 대략 세 가지이다. 먼저 지속적인 경련이 문제가 될 수 있는데 이는 경련이 180초 이상으로 지속될 경우로, 청소년에서 0-10%로 보고되고 있으며, diazepam이나 lorazepam 투여로 치료할 수 있다.³¹⁻³³⁾ Propofol 또한 경련의 시간을 단축시키는데 도움을 줄 수 있다.³⁴⁾ 두 번째 부작용은, 흔하지는 않지만 발생 가능한 지연성 경련(Tardive seizures)으로 ECT 후 24-48시간 후 발생하는 경련을 말한다.³⁵⁾ 이에 대해서는 신경과적 평가가 필요하고 EEG 결과에 따라 향후 항경련제의 투약을 할지 결정해야 한다.²³⁾ 세 번째로 인지기능장애가 발생할 수 있는데, ECT 전후와 ECT 3-6개월 후 단기 기억력에 중점을 둔 인지 기능 평가를 시행하는 것이 권장된다.²⁶⁾ ECT 이후 10일 경에 주의력, 집중력, 언어적, 시각적 기억력에 대한 평가가 필요한데 ECT에 의한 인지기능의 저하는 8.5개월 후 재평가시 완전히 회복된 것으로 알려져 있다.³⁶⁾ 기타 발생 가능한 부작용인 일시적 두통은 15-100%에서 보고되며 NSAID가 치료제로 권장된다. 한 시간 이내로 지속되는 일시적 심방(5%), 초조감(3%), 경조증적 증상(2%), 주관적 기억력 저하(2%), 구토(1%)가 가능한 부작용으로 보고되고 있다.³¹⁾

7. 예 후

전형 항정신병 약물 사용시 발생한 NMS의 경우, 다수의 소아 청소년 환자가 사망하거나 영구적인 후유증을 남긴 것으로 보고되고 있다.^{1,37)} 이에 반해 비전형 항정신병 약물의 경우 사망이 보고되지 않았고 부작용 또한 완전히 회복되었으며, 40%의 환자에서 다른 종류의 비전형 항정신병 약물을 선택하여 성공적으로 치료되었다.¹⁹⁾ 다른 연구에서는 45%의 환자에서 비전형 항정신병 약물을 NMS의 재발 없이 재사용할 수 있었다.²⁾ 전형 항정신병 약물에 비하여 비전형 약물에서 사망률과 후유증이 적은 것에 대해서는 비전형 항정신병 약물로 인한 NMS

Table 2. Difference of NMS between Children on Typical and Atypical Antipsychotics

	Typical antipsychotics	Atypical antipsychotics
Average time to onset (days)	4.4±9.5	8.7±16.3
Mortality rate (%)	5.5-44	0
Physical sequelae (%)	23.1	0
Average time from onset of NMS to medication discontinuation (days)	4.4±9.5	0.43±1.2

의 증상 자체가 가벼울 가능성을 생각할 수 있으나, 실제 증례가 소수에 불과하여 명확한 결론을 내리기는 어렵다. 2008년에 보고된 중설 논문²⁾에서는 clozapine 사용 중 발생한 NMS 증례 3예를 보고하고 있는데, 이 중 2예는 NMS 진단 기준에 부합하지 않았다. 이전 연구에서 알려진 바와 같이, clozapine은 도파민 D2 수용체에 대한 화학적 친화성이 낮은 편이고, 추체외로 증상의 발생 빈도가 적으며, clozapine 단독 요법으로 인해 NMS가 발생하였다는 근거가 충분치 않다. 이에 근거하여, 여전히 여러 연구자들이, 심각한 부작용의 가능성에도 불구하고, clozapine을 NMS의 병력을 가진 환자의 항정신병 약물 선택에 있어 유용한 약물로 인정하고 있다.²⁾ 국내에서도 조증 증세를 보인 18세 남자 청소년에서 NMS에서 회복된지 약 2주경부터 clozapine을 사용하여 NMS의 재발 없이 조증의 호전을 경험한 증례가 보고되었다.³⁸⁾

8. 특수한 상황에서의 NMS

1) Joubert syndrome

Joubert syndrome은 소뇌충부의 형성 저하, 또는 무발생을 특징으로하는 상염색체 열성 유전질환으로, 발작적인 무호흡과 과호흡, 혀와 안구의 비정상적 운동, 근육긴장 저하, 운동실조, 정신운동지연을 특징으로 한다. 40℃가 넘는 고열이 나고, 저혈압 증상이 발생하는 경우도 있다.³⁹⁾

Joubert syndrome에 의해 발열, 초조, 발한, 목과 사지의 경련을 주소로 내원한 13세 남아의 경우, risperidone(0.5mg/day)을 1년간 사용하다 38.5-39.5℃의 발열, 근육 경직이 급격하게 악화되어 NMS 진단을 받았다. 이 환자의 경우 진전, 운동 실조, 비정상적 안구 운동, 호흡 문제 등 증상이 중복되는 부분이 많아 Joubert syndrome과 NMS를 감별하는 데 어려움이 있었다. NMS에 대한 조기 진단과 치료가 환자의 생명을 구할 수 있는 만큼, 이러한 기저 질환이 있는 환자에게 항정신병 약물을 투약할 때는 더 집중적인 주의가 필요하다.⁴⁰⁾

2) 외상성 뇌손상(Traumatic brain injury, TBI)

Traumatic brain injury 환자에 있어 과민성과 행동 조절을 위해 haloperidol 37.5mg을 정맥 주사하던 17세 남자 환자에게서 NMS가 발생하였다. 환자는 haloperidol을 중단하고 28일간 투석 치료 후 완전히 호전되어 퇴원하였다. 그러나, 성인 환자의 경우 50%의 환자에서 단기 기억력 저하, 성격 변화, 지속적인 기능 저하가 확인되었다. 뇌손상은 NMS의 위험인자로 알려져 있으며, 항정신병 약물 투약시 보다 주의가 필요하다.⁴¹⁾

3) 파킨슨병(Parkinsonism), 간질(Epilepsy)

침흘림이 과도해지고 행동이 느려지며 보행 장애, 양 쪽 상지의 진전을 보여 파킨슨병을 진단 받은 9세 여아에게서 간질이 발생하여 phenytoin을 처방하였고, 이후 3일만에 고열과 근육 경직, CPK 상승이 발생하였다. 이에 NMS가 진단되었고, 이후 phenytoin을 중단하고 보존적 치료 후 2주 만에 증상은 호전되었다.⁴²⁾ 파킨슨병은 점차 진행되는 퇴행성 운동 장애로 소아 청소년기에는 매우 드문 질환이다.⁴³⁾ 40세 이전에 발생하는 청소년 파킨슨병(Juvenile parkinsonism)이라는 용어도 사용되고 있으나, 6세부터 16세까지의 연령층에서 발생하는 경우는 더욱 희귀하다.⁴⁴⁾ 이 연령층에서 보이는 임상적 증상은 진전이 동반되거나 동반되지 않을 수도 있는 무동작-경직 증후군, 파킨슨 증상과 근육 긴장 이상 등이 혼합된 형태로 나타난다.⁴⁵⁾ 소아 인구에서 흔히 파킨슨병을 유발하는 약물은 haloperidol과 같은 신경이완제, metoclopramide나 prochlorperazine 등의 항구토제와 같은 도파민 수용체 차단제이다.⁴⁶⁾ 갈슘 통로 차단제(flunarizine, cinnarizine), captopril, lithium, 독극물(methylphenyltetrahydropyridine, manganese, carbon disulfide, cyanide), phenytoin, valproate 등과 같은 약물도 파킨슨병을 유발할 수 있다.⁴⁷⁾

Dopamine은 경련이 대뇌 내에서 전파되는 과정과 경련 역치의 결정에 중요한 영향을 미친다고 알려져 있다.⁴⁸⁾ 간질에서의 발작적인 대뇌 피질의 활동은 피질 내의 글루타민성 섬유의 활동을 증가시키고, 이에 의해서 도파민의 분비가 순간적으로 증가하게 된다.⁴⁹⁾ 또한, 항경련제에 노출된 소아 청소년 환자에서 NMS의 정확한 발생 기전은 알려져 있지 않으나, 대뇌 기저핵부터 시상하부 사이의 도파민 수용체를 차단하는 작용과 연관되어 있을 것으로 추정된다.^{43,46)}

이처럼, 파킨슨병과 간질, NMS 모두에서 도파민 조절 장애는 병태 생리학적 공통분모로 나타나고 있다.⁴²⁾

4) 바이러스성 뇌염(Viral encephalitis)

38.4℃ 발열과 cerebrospinal fluid(CSF) 검사 상 45 leukocytes/mm³(95% lymphocytes, 5% polymorphonuclear cells), 5 erythrocytes/mm³, glucose 62mg/dL, protein 33mg/dL를 보인 7세 남아는 바이러스성 뇌염으로 진단 받았다. 이후 전신적인 경련을 하였고 electroencephalogram(EEG)상 간질 뇌파가 보여 phenytoin을 15mg/kg 용량으로 정맥 주사하였다. 심한 불안, 초조 증상을 보여 양쪽 손목의 강박을 시행하고 haloperidol 1mg을 6시간 마다 근육 주사하였다. 이후 환자는 안정되었으나 4일째 고열, 전신적인 근육 강직, CPK 상승 등이 관찰되어 NMS로 진단되었다. 이 환자의 경우 NMS 발생의 위험인자로는 탈수 증상, 초조, 두부 외상 병력과 기본 장애, 항정

신병 약물의 근육 주사, 갑작스런 항정신병 약물 투약의 시작과 증량을 들 수 있다. 이러한 중추 신경계 감염이 발생한 환자에 있어서는 benzodiazepine 계열의 약물을 사용하는 것이 기타 NMS를 유발할 수 있는 신경이완제 사용을 감소시킬 수 있는 방법이 될 수 있다.⁵⁰⁾

결 론

NMS는 정신건강의학과 치료 영역에 있어, 발생시 치명적인 위험을 야기할 수 있는 초응급 질환이다. 신속한 감별진단과 조기 치료를 위해서는 신경이완제를 투여하는 환자의 위험인자를 파악하는 것이 무엇보다 중요하다. NMS의 위험인자로는 1) 남성, 2) 두 가지 이상의 항정신병 약물 병합 요법, 3) 과거 추체외로 증상이나 NMS의 과거력, 4) 심한 초조감, 기분장애나 섬망 같은 정신과적 질환 5) 최근 항정신병 약물의 투약 시작이나 증량, 6) 항정신병 약물의 근육 주사, 7) 신체적 강박, 탈수증상, 두부 외상이나 감염, 영양 실조, 뇌종양, 뇌염, AIDS 등의 불량한 전신적 건강 상태, 8) zuclopenthixol acetate(clopixol acuphase)의 사용, 9) 물질 남용을 들 수 있다. 또한, NMS의 위험 인자가 될 수 있는 기저 질환이 동반된 상황에서 신경이완제를 투약하는 경우, 보다 신속한 약물 투여와 증량이 필요하다.

최근에 많이 사용되는 비전형 항정신병 약물 사용 중에 발생한 소아 청소년의 NMS에서는 DSM-IV 진단 기준에서 요구되는 핵심 증상인 발열과 근육 경직이 모두 나타나지 않는 등 비전형적인 증상을 보이는 경우가 많고, 투약부터 증상 발생까지의 기간이 전형 항정신병 약물보다 2배 이상 길게 나타나 진단을 더욱 어렵게 하고 있다. 그러나, CPK의 증가가 모든 소아 청소년 환자의 NMS 증례에서 관찰된 만큼, 진단적 특이성을 가진다고 할 수 있다.

NMS가 진단되면 즉시 충분한 수액 치료 및 체온 강하를 위한 신속한 노력이 동반되어야만 급성 신부전 등의 합병증을 예방할 수 있으며, bromocriptine, benzodiazepine의 투여가 치료기간 단축에 도움을 준다. 기저 정신 질환 때문에 신경이완제의 중단이 어려운 환자에서 발생한 NMS의 경우, ECT는 NMS와 정신과적 기저 질환 모두를 치료하는데 매우 효과적인 방법이다. ECT의 효과와 안전성에 대한 충분한 검증이 이루어졌으므로, 치료자들의 적극적인 활용이 권장된다.

여전히 소아 청소년에 있어 NMS에 대한 연구는 매우 부족하며, 앞으로 NMS의 정확한 진단 기준과 치료 방법, 위험인자에 대한 연구가 필요하다.

중심 단어: 신경이완제 악성 증후군 · 소아 · 청소년.

References

- 1) Silva RR, Munoz DM, Alpert M, Perlmutter IR, Diaz J. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:187-194.
- 2) Croarkin PE, Emslie GJ, Mayes TL. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotics in pediatric patients: a review of published cases. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1157-1165.
- 3) Khan HM, Syed NA, Sheerani M, Khcalani B, Kamal A, Wasay M. Neuroleptic malignant syndrome: need for early diagnosis and therapy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006;18:17-21.
- 4) Mills KC. Serotonin syndrome. A clinical update. *Crit Care Clin* 1997;13:763-783.
- 5) Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 1998;155:1113-1116.
- 6) Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65:464-470.
- 7) Keck PE Jr, Pope HG Jr, McElroy SL. Declining frequency of neuroleptic malignant syndrome in a hospital population. *Am J Psychiatry* 1991;148:880-882.
- 8) Chung DS, Kim BN, Cho SC. Neuroleptic malignant syndrome due to three atypical antipsychotics in a child. *J Psychopharmacol* 2005;19:422-425.
- 9) Park KH, Jung SK, Yim HE, Yoo KH, Hong YS, Lee JW. A case of acute renal failure due to rhabdomyolysis associated with neuroleptic malignant syndrome. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2009;13(2):1226-5292.
- 10) Choi HJ, Oh SB. Neuroleptic malignant syndrome complicated with acute renal failure secondary to quetiapine: a case report. *J Korean Soc Emerg Med* 2010;21:278-281.
- 11) Viejo LF, Morales V, Puñal P, Pérez JL, Sancho RA. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:45-49.
- 12) Henderson T. Neuroleptic malignant syndrome in adolescents: four probable cases in the Western Cape. *S Afr Med J* 2011;101:405-407.
- 13) Akpaffiong MJ, Ruiz P. Neuroleptic malignant syndrome: a complication of neuroleptics and cocaine abuse. *Psychiatr Q* 1991;62:299-309.
- 14) Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin* 2004;22:389-411.
- 15) Mihara K, Kondo T, Suzuki A, Yasui-Furukori N, Ono S, Sano A, et al. Relationship between functional dopamine D2 and D3 receptors gene polymorphisms and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;117B:57-60.
- 16) Kishida I, Kawanishi C, Furuno T, Kato D, Ishigami T, Kosaka K. Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D(2) receptor gene. *Mol Psychiatry* 2004;9:293-298.
- 17) Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985;142:1137-1145.
- 18) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association;2000.
- 19) Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents on atypical antipsychotic medication: a review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:415-422.
- 20) Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 1987;22:1004-1020.
- 21) Farver DK. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical

- antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:21-35.
- 22) **Ty EB, Rothner AD.** Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Child Neurol* 2001;16:157-163.
 - 23) **Ghaziuddin N, Kutcher SP, Knapp P, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al.** Practice parameter for use of electroconvulsive therapy with adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1521-1539.
 - 24) **Shoirah H, Hamoda HM.** Electroconvulsive therapy in children and adolescents. *Expert Rev Neurother* 2011;11:127-137.
 - 25) **Rey JM, Walter G.** Half a century of ECT use in young people. *Am J Psychiatry* 1997;154:595-602.
 - 26) **Aubas S, Biboulet P, Daures JP, du Cailar J.** [Incidence and etiology of cardiac arrest occurring during the perioperative period and in the recovery room. Apropos of 102,468 anesthesia cases]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991;10:436-442.
 - 27) **Mansheim P.** ECT in the treatment of a depressed adolescent with meningomyelocele, hydrocephalus, and seizures. *J Clin Psychiatry* 1983;44:385-386.
 - 28) **Ghaziuddin N, DeQuardo JR, Ghaziuddin M, King CA.** Electroconvulsive treatment of a bipolar adolescent postcraniotomy for brain stem astrocytoma. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9:63-69.
 - 29) **Viparelli U, Viparelli G.** ECT and Grand Mal Epilepsy. *Convuls Ther* 1992;8:39-42.
 - 30) **Griesemer DA, Kellner CH, Beale MD, Smith GM.** Electroconvulsive therapy for treatment of intractable seizures. Initial findings in two children. *Neurology* 1997;49:1389-1392.
 - 31) **Kutcher S, Robertson HA.** Electroconvulsive therapy in treatment resistant bipolar youth. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995;5:167-175.
 - 32) **Hill MA, Courvoisier H, Dawkins K, Nofal P, Thomas B.** ECT for the treatment of intractable mania in two prepubertal male children. *Convuls Ther* 1997;13:74-82.
 - 33) **Ghaziuddin N, King CA, Naylor MW, Ghaziuddin M, Chaudhary N, Giordani B, et al.** Electroconvulsive treatment in adolescents with pharmacotherapy-refractory depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;6:259-271.
 - 34) **Bailine SH, Petrides G, Doft M, Lui G.** Indications for the use of propofol in electroconvulsive therapy. *J ECT* 2003;19:129-132.
 - 35) **Schneekloth TD, Rummans TA, Logan KM.** Electroconvulsive Therapy in Adolescents. *Convuls Ther* 1993;9:158-166.
 - 36) **Ghaziuddin N, Laughrin D, Giordani B.** Cognitive side effects of electroconvulsive therapy in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:269-276.
 - 37) **Steingard R, Khan A, Gonzalez A, Herzog DB.** Neuroleptic malignant syndrome: review of experience with children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1992;2:183-198.
 - 38) **Bahn GH, Cho SC, Hong KE, Kim YS, Chung SJ.** A case of Clozapine trial for a manic episode suffered by an adolescent recovering from neuroleptic malignant syndrome. *Korean J Child & Adol Psychiatr* 1998;9:247-252.
 - 39) **Dahlstrom JE, Cookman J, Jain S.** Joubert syndrome: an affected female with bilateral colobomata. *Pathology* 2000;32:283-285.
 - 40) **Vurucu S, Congologlu A, Altun D, Unay B, Akin R.** Neuroleptic malignant syndrome due to risperidone treatment in a child with Joubert syndrome. *J Natl Med Assoc* 2009;101:273-275.
 - 41) **Bellamy CJ, Kane-Gill SL, Falcione BA, Seybert AL.** Neuroleptic malignant syndrome in traumatic brain injury patients treated with haloperidol. *J Trauma* 2009;66:954-958.
 - 42) **Martínez HR, Cantú-Martínez L, González HC, Flores Lde L, Villarreal HJ, Onofre-Castillo J.** Epilepsy, parkinsonism, and neuroleptic malignant syndrome in a child. *J Child Neurol* 2006;21:1073-1075.
 - 43) **Pranzatelli MR, Mott SH, Pavlakis SG, Conry JA, Tate ED.** Clinical spectrum of secondary parkinsonism in childhood: a reversible disorder. *Pediatr Neurol* 1994;10:131-140.
 - 44) **Lima B, Neves G, Nora M.** Juvenile Parkinsonism: clinical and metabolic characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:345-348.
 - 45) **Yokochi M, Narabayashi H, Iizuka R, Nagatsu T.** Juvenile parkinsonism--some clinical, pharmacological, and neuropathological aspects. *Adv Neurol* 1984;40:407-413.
 - 46) **Rodnitzky RL.** Drug-induced movement disorders in children and adolescents. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:191-102.
 - 47) **Park-Matsumoto YC, Tazawa T.** [Valproate induced parkinsonism]. *No To Shinkei* 1998;50:81-84.
 - 48) **Ring HA, Trimble MR, Costa DC, Moriarty J, Verhoeff NP, Ell PJ.** Striatal dopamine receptor binding in epileptic psychoses. *Biol Psychiatry* 1994;35:375-380.
 - 49) **Starr MS.** The role of dopamine in epilepsy. *Synapse* 1996;22:159-194.
 - 50) **Hillis RE, Lee DA.** Viral encephalitis complicated by neuroleptic malignant syndrome in a 7-year-old girl. *Pediatr Emerg Care* 2003;19:99-100.
 - 51) **Palakurthi HB, Parvin MM, Kaplan S.** Neuroleptic malignant syndrome from aripiprazole in an agitated pediatric patient. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:47-51.
 - 52) **Eremeris S, Bildik T, Tamar M, Gockay A, Karasoy H, Ercan ES.** Zuclopenthixol-induced neuroleptic malignant syndrome in an adolescent girl. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:277-280.
 - 53) **Muhammed K, Raman P.** Simultaneous occurrence of toxic epidermal necrolysis and neuroleptic malignant syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:270-272.
 - 54) **Leibold J, Patel V, Hasan RA.** Neuroleptic malignant syndrome associated with ziprasidone in an adolescent. *Clin Ther* 2004;26:1105-1108.
 - 55) **Abu-Kishk I, Toledano M, Reis A, Daniel D, Berkovitch M.** Neuroleptic malignant syndrome in a child treated with an atypical antipsychotic. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:921-925.
 - 56) **Hillis RE, Lee DA.** Viral encephalitis complicated by neuroleptic malignant syndrome in a 7-year-old girl. *Pediatr Emerg Care* 2003;19:99-100.
 - 57) **Hanft A, Eggleston CF, Bourgeois JA.** Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent after brief exposure to olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:481-487.
 - 58) **Ghaziuddin N, Alkhoury I, Champine D, Quinlan P, Fluent T, Ghaziuddin M.** ECT treatment of malignant catatonia/NMS in an adolescent: a useful lesson in delayed diagnosis and treatment. *J ECT* 2002;18:95-98.