

고용량 프레드니솔론에 호전을 보인 일산화탄소중독의 지연성뇌병증 2예

순천향대학교 의과대학 부천병원 신경과

신호식 · 강여정 · 김새로미 · 이태경

Delayed Encephalopathy after Carbon Monoxide Poisoning Improved by High Dose Prednisolone

Ho-Sik Shin, MD, Yeo Jeong Kang, MD, Saeromi Kim, MD, and Tae-Kyeong Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Soonchunhyang Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Background: Delayed encephalopathy after carbon monoxide (CO) poisoning is a severe neurologic impairment that occurs after apparent recovery from the acute event. These patients rarely remain neurologically independent, and no effective treatment has yet been validated.

Case Report: Two patients had survived acute CO intoxication without neurologic sequelae. Three weeks after each of the two patients recovered, the patients gradually developed cognitive impairment, urinary incontinence, akinetic mutism and parkinsonism. After the administration of high dose prednisolone, the treatment response was prompt within two weeks, and the patients have recovered with mild cognitive impairment within one year.

Conclusion: High dose prednisolone can be used for treatment of delayed encephalopathy after CO poisoning.

J Neurocrit Care 2016;9(1):41-44

Key Words: Carbon monoxide poisoning; Delayed encephalopathy; Prednisolone

서 론

일산화탄소(carbon monoxide, CO)는 산소보다 200배 이상 높은 친화성으로 헤모글로빈에 결합하여 일산화탄소헤모글로빈(CarboxyHemoglobin, COHb)을 이루게 되고, 이는 산소운반 장애와 산소해리방해를 하여 조직의 저산소증을 초래한다.¹ 일산화탄소 중독은 심장, 폐 등 모든 장기의 이상을 초래하지만, 특히 뇌는 더욱 예민하여 치명적인 손상을 받아 후유증을 남기거나 사망에 이르게 된다. 일산화탄소중독 발생시 2일에서 40일 이후에 갑자기 신경학적 증상을 보이는 경우가 있으면, 이를 일

산화탄소중독의 지연성뇌병증(delayed encephalopathy)이라 한다.² 지연성뇌병증 증상으로는 무운동무언증(akinetic mutism), 대뇌피질의 전반적 기능감소, 대변 및 소변 실금, 정신 혼동 및 정신병적 행동, 언어장애, 불수의 운동장애, 우울증 등이 있다.³ 이러한 일산화탄소중독의 지연성뇌병증은 그 기전이 정확히 밝혀져 있지 않고, 예후가 좋지 않을 뿐만 아니라 효과적인 치료 방법이 없다.⁴

저자들은 일산화탄소중독의 지연성뇌병증으로 무운동무언증, 파킨슨증과 인지기능저하를 보인 환자에서 고용량 프레드니솔론(prednisolone) 치료 후 증상의 호전을 보인 2개의 증례를 경험하여, 이에 대해 보고하고자 한다.

증 례

증례 1

78세 남자가 의식저하로 병원에 왔다. 환자는 15년 전부터 고혈압, 당뇨를 진단받고 약물투여 중이었다. 환자는 내원 1일전

Received: October 19, 2015 / Revised: March 9, 2016

Accepted: March 9, 2016

Address for correspondence: Tae-Kyeong Lee, MD, PhD
 Department of Neurology, Soonchunhyang Bucheon Hospital,
 Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro,
 Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea
 Tel: +82-32-621-5056, Fax: +82-32-621-5574
 E-mail: xorudoc@schmc.ac.kr

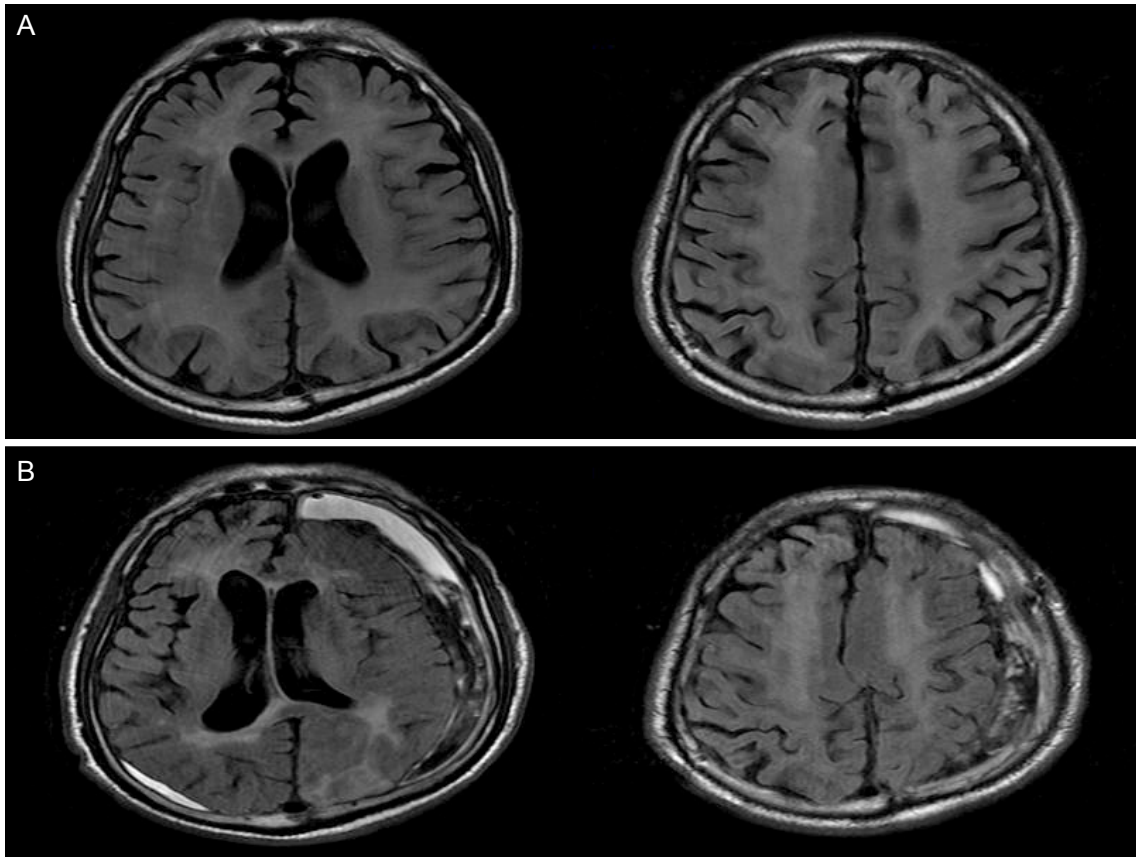


Figure 1. Brain MRI T2 fluid attenuation inversion recovery image. (A) It shows prominent bilateral symmetric confluent high signal intensities in the bilateral cerebral periventricular and subcortical white matters. (B) After 1 year, It shows decrease in the extent of high signal intensities in the bilateral cerebral periventricular and subcortical white matters. Thin subacute subdural hematoma occurred in the right posterior temporoparietal and left paramedian occipital convexities regardless of delayed CO encephalopathy. MRI, magnetic resonance imaging; CO, carbon monoxide.

까지는 보호자와 정상적인 전화 통화를 하였으나 내원 당일 오전에 컨테이너 박스 안에서 연탄불이 피워진 상태로 쓰러져 있는 것이 발견되어 타병원에 내원하였다. 타병원 내원 당시 신경학적진찰에서 의식수준은 혼미(Stupor)하였으며 우측 편마비 소견을 보여 급성 뇌졸중에 대한 평가 및 치료를 위해 본원으로 전원되었다. 본원 내원시 생체징후는 안정적이었고 혈액검사에서 COHb가 4.5%로 증가한 것 이외에는 이상소견이 관찰되지 않았다. 신경학적진찰에서 의식상태는 기면상태(Drowsy)였으며 우측 얼굴마비, 우측 시야장애, 우측 편마비, 실어증이 관찰되었으며, 뇌 MRI에서 급성좌측중대뇌동맥경색이 진단되었다. 환자는 심방세동에 의해 뇌경색이 발생하였고 이로 인한 의식 저하 및 편마비로 인해 움직일 수 없어 일산화탄소중독이 된 것으로 판단하였다. 당시 고압산소요법은 시행할 수 없어 100% 산소와 급성기 뇌경색 치료 시행 후에 mRS 0점으로 휴유증 없이 퇴원하였다.

환자는 일산화탄소중독 3주 후부터 묻는 말에 대답을 잘 하지 못하고 기억력이 저하되었다. 또한, 걷는 것이 느려지는 등의 보

행장애를 호소하였고, 증상이 점차 악화되면서 배뇨장애가 발생하여 재내원하였다. 신경학적진찰에서, 의식수준은 명료하였으나, 서동증(bradykinesia), 진전(tremor) 및 경직(rigidity)과 같은 파킨슨증을 보였다. 환자는 부분적인 명령수행은 가능하였으나 전반적으로 반응이 느리고, 무의지증(abulia)이 관찰되었다. 내원 후 혈액검사에서 혈당수치, 혈색소 수치, 간기능검사, 혈청 BUN/Cr, 갑상선 기능검사, COHb 모두 정상이었다. 뇌 MRI에서는 대칭적으로 양측 백질(white matter)의 변성이 뇌실 주위를 중심으로 광범위하게 관찰되었다(Fig. 1A). 뇌파검사에서는 지속적인 낮은 진폭의 델타파만 나타나 전반적인 기능 저하 소견만 보였다. 간이정신상태검사(mini-mental status examination, MMSE)에서 4/30점이었으며, 시간 및 장소에 대한 지남력, 기억등록, 기억회상, 주의 집중 및 계산, 언어 및 시공간 구성 영역 모두에서 저하를 보였다. 환자의 증상은 악화되어 내원 2일째부터 사지의 경직(rigidity)이 증가하였고, 자발적인 움직임이 없었으며, 외부자극에 반응이 없고 눈맞춤(eye contact)이 되지 않아 무동무언증(akinetic mutism)으로 판단되었다. 고

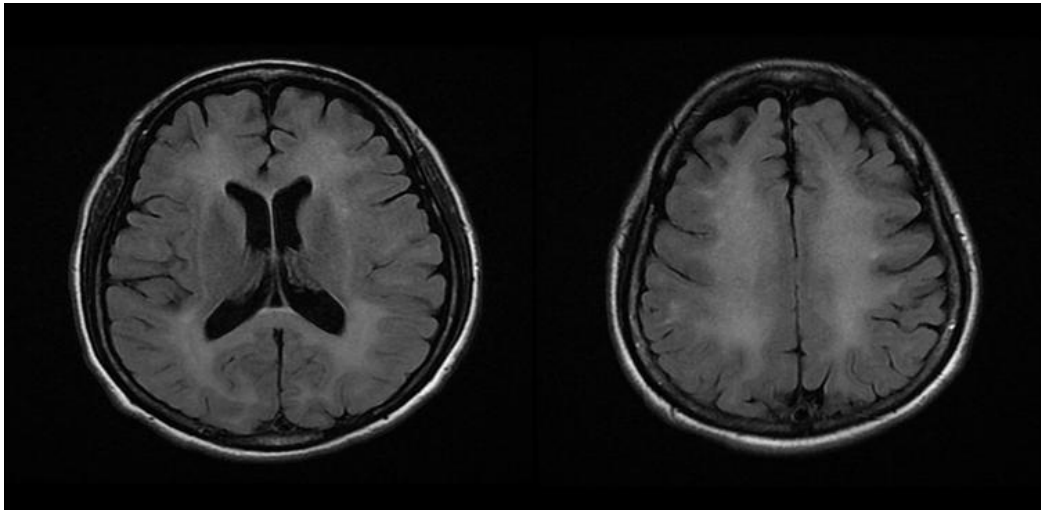


Figure 2. Brain MRI T2 fluid attenuation inversion recovery image shows prominent bilateral symmetric confluent high signal intensities in the bilateral cerebral periventricular and subcortical white matters. MRI, magnetic resonance imaging.

압산소요법은 시행하지 않았으며, 내원 2일째부터 고용량 프레드니솔론 치료를 10일간 60 mg/day로 시작하였다.

환자는 프레드니솔론 치료 10일 후부터 인지기능 및 파킨슨 증의 점차적인 회복을 보이기 시작하였다. 내원 1개월째는 부르는 말에 눈맞춤이 가능하였고 경직과 떨림 증상이 감소하기 시작하였다. 내원 2개월째는 대화를 시도하면 알아 들을 순 없지만 언어표현을 하기 시작하였고 부축하면서 있을 수 있는 정도로 회복하고 휠체어를 탈수 있었다. 내원 3개월째 도움을 받아 식사가 가능한 정도로 회복되어 퇴원하였다. 퇴원 후 18개월 만에 시행한 뇌MRI에서는 뇌실주위백질의 변성이 약간 감소하였고(Fig. 1B), MMSE는 10/30점으로 호전되었다.

증례 2

47세 여자환자가 이상행동을 주 소로 내원하였다. 환자는 내원 1달 전 폐쇄된 방에서 화로에 군고구마를 굽다가 잠이 들었고 14시간 후 의식이 저하된 상태로 발견되어, 급성 일산화탄소 중독 진단하에 타병원 중환자실에서 고압산소요법을 시행받았으며, 3일 만에 회복되어 휴유증 없이 지냈던 과거력이 있었다. 일산화탄소 중독 3주째, 환자는 밥을 하는 방법이 생각나지 않는 실행능력의 저하를 시작으로 기억력 저하, 실행증(apraxia), 무의지증(abulia), 무언증(mutism)을 보여 병원에 왔다. 내원시 생체징후는 안정적이었고 혈액검사서 혈당수치, 혈색소 수치, 간기능검사, 혈청 BUN/Cr, 갑상선 기능검사, COHb 모두 정상이었으며, 심전도, 가슴흉부사진에서 특이 소견 관찰되지 않았다. 신경학적진찰에서, 의식수준은 기면상태(drowsy)였고, 명령수행이 되지 않아 정확한 인지평가는 불가능 하였으며, 서동증(bradykinesia)이 관찰되었다. 뇌MRI에서는 대칭적으로 양측의 백질(white matter) 변성이 뇌실 주위를 중심으로 관찰되

었고(Fig. 2) 뇌파에서는 지속적인 델파타만 보여 전반적인 전반적인 기능저하 소견만 보였다. 환자의 정확한 인지상태를 확인하기 위하여 MMSE를 검사하려 하였으나, 시도조차 할 수 없었다. 환자의 증상은 점점 악화되어 입원 2주후에는 자발적인 움직임이 없었고 사지에서 경직(rigidity) 관찰되어 고용량 PDL 치료를 60 mg/day로 10일간 투여하였고 그 후 서서히 감량하였으며 고압산소요법은 시행하지 않았다.

환자는 프레드니솔론 치료 20일 후 검사한 MMSE는 11/30점이었고, 기억등록, 기억회상, 주의 집중 및 계산, 언어 및 시공간 구성 항목에서 전반적으로 저하되어 있었다. 이후 보조기를 이용한 보행이 가능하였고 명령수행이 가능할 정도로 점점 회복되어 한달 반 만에 퇴원하였다. 퇴원 후에는 독립보행이 가능하였고, 일상생활이 가능한 정도로 기억력이 회복하였으며, 퇴원 후 1년만에 검사한 MMSE에서 23/30점이었고 기억회상과 주의집중 및 계산 영역에서만 감소되었다. 추적검사한 뇌파에서도 정상소견을 보여 임상양상 및 검사소견 모두에서 호전양상을 보였다.

고 찰

CO는 뇌, 심장, 신장, 골격근, 피부, 말초신경 등을 포함한 모든 조직과 기관들에 영향을 끼치지만, 특히 뇌가 가장 민감하다. 일산화탄소 중독에 의한 신경학적 이상은 발생시기에 따라 크게 두가지로 나뉜다. 급성기 신경학적 증상으로는 두통, 어지러움, 혼돈, 구역, 발작, 의식손상이 나타나며, 지연성 신경학적 증상으로는 무운동무언증, 파킨슨증, 대소변 실조, 정신혼동 및 정신행동, 언어장애, 불수의적 운동장애, 우울증과 같이 다양한 증상을 보인다.³ 일산화탄소 중독의 지연성뇌병증은 연구마

다 다양하나 10%에서 최대 50%까지 다양하게 발생하며, 가스에 노출된 시간과 COHb 농도와 유의한 상관관계는 없으나,⁵ 급성 CO중독시 의식장애의 정도가 심하고 연령이 높을수록 발생 가능성이 높다고 알려져 있다.⁶

CO중독으로 인한 뇌손상의 기전은 복잡하며, 급성기뿐만 아니라 아급성기에도 지속적으로 발생할 수 있다. 발생기전은 아직 확실하지는 않으나, 저산소증, 세포독성, 세포내 단백질의 결합으로 인한 세포대사의 방해, 시토크롬(cytochrome) P450의 세포 내 기능 방해, 지방의 과산화 반응, 과산화질산의 침착으로 인한 혈관 내피세포의 손상, 세포자살 및 뇌부종으로 인한 것으로 추정된다.⁷ 특히, 백질, 기저핵, 해마, 시상 그리고 소뇌의 조롱박세포(Purkinje cell)가 저산소성 손상에 취약하다. 일산화탄소중독의 지연기에 발생하는 저산소성백질뇌증(anoxic leukoencephalopathy)는 세포의 탈수초화와 축삭돌기의 손상으로 인해 발생하고 일산화탄소에 의해 활성화된 중성구가 백질의 탈수초화(demyelination)를 더욱더 악화시키게 된다.⁸

이러한 복잡한 메커니즘으로 인하여 발생하는 일산화탄소중독으로 인한 뇌손상은 다양한 치료가 시도되었다. 가장 대표적인 치료로 고압산소요법이다. 일산화탄소중독의 급성기에 고압산소요법을 시행함으로써 일산화탄소를 해모글로빈으로부터 해리시키고 산소의 해모글로빈 포화도를 증가시켜 조직으로의 산소 공급을 통해 손상을 최소화 시킬 수 있다.⁹ 또한 급성기 일산화탄소중독환자에서 스테로이드 치료를 시행한 보고도 있다. Oh와 Choi⁷에 의하면 스테로이드는 강력한 항염증 작용과 면역억제 작용을 하여 일산화탄소중독 급성기부터 아급성기까지 지속되는 염증반응과 면역반응을 억제시켜 증상의 진행을 막고 완화하는데 도움을 줄 것으로 생각하였다. 이와 같이 현재까지 급성기 일산화탄소중독의 치료는 여러 보고가 있으나, 일산화탄소중독의 지연성뇌병증에 대한 치료를 다룬 보고는 드물며, 현재까지는 효과적인 치료방법이 없다. 단, 최근 실험용 쥐를 대상으로 한 연구에서 급성기 일산화탄소중독을 유발하여 치료 효과를 비교하였는데, 고압산소요법 단독보다는 고압산소요법과 함께 덱사메타손(dexamethasone)을 투여하는 것이 지연성뇌병증이 감소한다고 보고하였다.¹⁰

일산화탄소의 지연성 뇌병증에 대하여 고압산소요법이 효과가 있다는 연구와 메틸프레드니솔론과 메만틴(memantine hydrochloride) 투여시 효과가 있다는 보고는 있으나, 현재까지 인간을 대상으로 일산화탄소중독의 지연성뇌병증에서 스테로이드의 단독효과에 대한 연구보고는 없다. 고용량 프레드니솔론 치료 후 약 10-20일 후에 회복이 시작되었던 2개의 증례를 통하여 저자들은 고용량 프레드니솔론이 일산화탄소중독 후 지연성뇌병증의 치료의 하나로 제시 될 수 있다고 생각한다.

일산화탄소중독의 지연성뇌병증의 대표적인 병리학적 소견은 가역적인 대뇌백질의 탈수초화이다.¹¹ 이러한 탈수초화는 자가면역반응과 관련되어 있으며,¹² 이에 프레드니솔론의 면역억제효과(immunosuppressive effect)가 일산화탄소중독의 지연성 뇌병증에 효과적일 수 있을 것으로 생각한다. 본 논문은 2가지 증례를 보고한 것으로, 비교군이 없다는 점에서 스테로이드치료의 효과에 대해 단정적으로 말할 수는 없으나, 추후 일산화탄소중독 후 지연성뇌병증에서 더 많은 환자 수를 대상으로 비교군을 이용한 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning--a public health perspective. *Toxicology* 2000;145:1-14.
2. Plum F, Posner JB, Hain RF. Delayed neurological deterioration after anoxia. *Arch Intern Med* 1962;110:18-25.
3. Wang P, Zeng T, Chi ZF. Recovery of cognitive dysfunction in a case of delayed encephalopathy of carbon monoxide poisoning after treatment with donepezil hydrochloride. *Neurol India* 2009;57:481-2.
4. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2009;360:1217-25.
5. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, Weaver LK, Victoroff J, Foley JF, et al. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology* 2002;58:1525-32.
6. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:491-7.
7. Oh S, Choi SC. Acute carbon monoxide poisoning and delayed neurological sequelae: a potential neuroprotection bundle therapy. *Neural Regen Res* 2015;10:36-8.
8. Quinn DK, McGahee SM, Politte LC, Duncan GN, Cusin C, Hopwood CJ, et al. Complications of carbon monoxide poisoning: a case discussion and review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11:74-9.
9. Stoller KP. Hyperbaric oxygen and carbon monoxide poisoning: a critical review. *Neurol Res* 2007;29:146-55.
10. Li Q, Song J, Zhang H, Fu K, Lan H, Deng Y. Dexamethasone therapy for preventing delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning. *Biotech Histochem* 2015:1-7.
11. Chang KH, Han MH, Kim HS, Wie BA, Han MC. Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication: MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions. *Radiology* 1992;184:117-22.
12. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, Zhang J, Gimotty P. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13660-5.