



이 가 현

부산대학교 의과대학 신경과학교실

Neurologic adverse effects (seizure and encephalopathy) associated with antibiotic use

Gha-Hyun Lee, MD

Department of Neurology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Antibiotic drugs are commonly associated with neurotoxicity. The neurotoxicity may be reduced via dosage adjustments in high risk populations. Prompt identification of adverse effect of antibiotics is important to avoid irreversible neurologic complications. Awareness of the neurotoxic clinical manifestations of various antibiotics is essential for clinicians. Electroencephalography should be considered in patients with altered mental status in order to diagnose nonconvulsive status epilepticus. Treatment consists of discontinuation of the offending drug and use of antiepileptic drugs in case of seizures. In addition, antibiotic drugs may interact with antiepileptic drugs. Updated knowledge about drug interaction is important to predict the potential for excess or lacking effects involving antiepileptic drugs.

Key Words: Anti-bacterial agents, Anticonvulsants, Seizures, Neurotoxicity syndrome

서론

항생제는 입원 환자 및 외래 환자 모두에서 자주 처방하는 약물로 질병치료에 있어서 꼭 필요한 의약품이다. 적절하게 사용하는 경우 일반적으로 안전하게 복용할 수 있으며, 경증 부작용은 나타날 수 있으나 끊으면 호전되고 대부분 며칠 내에 해결된다.¹ 항생제 부작용 중 뇌병증을 동반한 중추신경계의 심각한 부작용은 1%이하에서 드물게 발생한다고 보고되었으나,² 최근 연구에 따르면 4세대 cephalosporin인 cefepime에 의한 뇌병증은 중증환자에서 15%까지 발생한다고 보고되었다.³ 또한 항생제의 직접적인 독성 효과에 의해서도 경련이 발생할 수 있으나 뇌전증 환자에서 이미 복용하고 있는 항경련제의 약물농도를

감소시켜 경련을 일으킬 수 있다.⁴

부작용을 일으키는 항생제를 계속 사용하면 비가역적인 합병증을 초래할 수 있으며 환자의 기저질환 회복을 저해할 수 있기 때문에 항생제의 신경학적 부작용이 발생하는지 신속하게 진단하는 것이 중요하다. 항생제 종류에 따라 나타날 수 있는 신경독성 중 경련과 뇌병증을 중심으로 알아보고, 항생제와 항경련제의 상호작용에 대해 기술한다.

본론

1. β -lactam 항생제

β -lactam은 가장 많이 사용되는 항생제 종류로 penicillin, cephalosporin 및 monobactam이 포함된다. β -lactam에 의해 신경독성이 유발되는 원리는 GABA (γ -aminobutyric acid) A 수용체에 GABA가 결합하는 것을 억제하는 것이다. β -lactam에 의해 GABA A 수용체의 기능을 억제함으로써 신경의 과흥분 및 시냅스 이후 탈분극을 유도하여 발작 역치를 감소시킨다.⁵ 하지만 신경 독성을 일으키는 위

Gha-Hyun Lee, MD

Department of Neurology, Pusan National University School of Medicine, Pusan national university hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7317 Fax: +82-51-245-2783

E-mail: ka-hyun-ii@hanmail.net

힘도는 모든 β -lactam 제제가 동일하지 않으며, 일반적으로 penicillin은 cephalosporin보다 신경 독성이 약한데, 이는 penicillin은 GABA를 비경쟁적, 전압의존적으로 억제하나, cephalosporin은 경쟁적으로 결합하기 때문에 신경독성의 위험이 커진다.⁶ β -lactam은 분자구조에 따라 GABA A 수용체와 다양한 상호작용을 보이기 때문에 제제에 따라 신경독성의 차이를 보일 수 있다.⁷ 또한 환자의 나이, 환자의 신장기능, 신경계질환의 동반, β -lactam의 용량 및 병용하는 다른 약물 등에 의해 신경독성의 위험성이 달라질 수 있다.⁸

1) Penicillin

1945년부터 penicillin의 신경독성은 잘 알려져 있으며, 원숭이 대뇌 피질에 penicillin을 주입하거나,⁹ 인체의 척수강 내로 penicillin을 주입할 때 경련이 발생하였다.¹⁰ penicillin은 신장에서 빨리 분해되기 때문에 신장기능이 떨어진 환자에서 고용량을 투여했을 때 경련이 더 많이 발생한다.¹¹

2) Cephalosporin

Cephalosporin도 신장에서 대부분 배설되며, 신장기능저하가 있는 경우 Cephalosporin의 혈중 농도가 증가한다. 신부전이 있는 경우에는 중추신경 내에 증가된 독성 유기물질이 cephalosporin과 경쟁하여 cephalosporin을 CSF 밖으로 빠져나가는 것을 방해하여 중추신경계에 cephalosporin의 농도를 증가시킨다.¹² cefazolin, cefixime, ceftazidime 복용 중 신장기능저하가 있는 환자에서 비경련성뇌전증중첩증으로 진행되는 경우가 보고되어 있으며, cefepime 사용시 가장 흔하다. Cefepime 신경독성은 성인과 소아에서 모두 보고되어 있다.^{13,14} 신장기능저하가 있는 환자에서 cefepime을 사용한 경우 의식저하 없이 간대성근경련 및 혼돈이 발생한 비교적 경한 뇌병증은 11%, 의식저하를 동반한 비경련성 뇌전증중첩증은 1%에서 발생하였다.³ 비경련성 뇌전증중첩증은 의식저하 외에 임상적으로 나타나는 증상이 없는 경우가 많아 뇌파 검사로만 진단이 가능하며, 치료는 혈액투석으로 약물 농도를 빨리 떨어뜨리고 빠른 의식회복을 위해 항경련제를 사용하기도 한다. 드물게는 신장기능이 정상인 환자에서도 cefepime에 의한 비경련성 뇌전증중첩증이 발생하기 때문에,^{15,16} cefepime 사용중인 환자에서 갑작스러운 의식저하가 발생하면 cefepime 뇌병증을 고려해야 한다.

Cefepime에 의한 뇌병증을 빨리 인지하지 못했을 경우에는 환자의 사망률을 증가시킬 수 있으므로, cefepime 사용 환자에서는 신경독성을 항상 염두에 두어야 하고 환자의 신장기능에 따라 약물용량 조절이 필요하다.³ cefepime 뇌병증은 대개 항생제를 사용한지 수일 내에 증상이 나타나고 뇌파는 주기적 뇌전증양 전위 (periodic epileptiform discharge) 또는 삼상파 (triphasic wave)가 관찰된다.¹⁷

3) Carbapenem

Carbapenem은 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)를 잘 통과하여 중추신경계감염치료에 많이 사용되나, 중추신경 내에서 농도가 높아지기 때문에 경련을 유발할 수 있다.¹⁸ Carbapenem 중 imipenem이 가장 경련을 잘 일으키는 것으로 되어 있는데 이는 두개내 GABA A 수용체에 대한 친화성이 다른 약물에 비해 높기 때문이다. Imipenem에 의한 경련은 1-3% 정도로 보고되어 있으며, 신장기능이상에 의한 혈액 내 농도 증가보다는 중추신경계 질환에 의한 혈액뇌장벽 이상으로 인해 두개내 농도가 증가할 때 경련이 더 자주 발생한다.¹⁹ Meropenem에 의한 경련은 imipenem보다 훨씬 적어서 0.07%로 보고되었으나,²⁰ 뇌전증환자에서 valproic acid를 복용하고 있는 경우 valproic acid의 농도를 감소시켜 경련을 유발하는 경우가 많다. Meropenem은 glucuronidyl-hydrolase를 방해하여 valproic acid의 재생성을 막고, Caco-2 세포에서 valproic acid의 흡수를 방해한다. 또한 적혈구내에 p-glycoprotein을 방해하여 valproic acid가 적혈구 밖으로 빠져 나오지 못하게 하여 valproic acid의 혈중 농도 감소를 유발한다.²¹

2. Fluoroquinolones

Fluoroquinolones에서 신경학적 부작용은 비교적 흔한 것으로 되어 있으며 대개 두통, 어지럼증, 졸음 등의 경한 증상이 1%-3.3%정도 발생한다.²² 처음 복용할 때부터 발생하는 경우가 많고 끊으면 빨리 소실된다. 불안, 뇌병증, 정신병적 증상, 경련 등의 심각한 부작용은 매우 드물게 보고 되어 있으며, 경련은 대개 신경과적 질환을 가진 환자에서 발생하였다.²² 항생제를 시작한 지 수일 내에 증상이 발생하며 뇌파는 비정상적인 서파가 관찰되나 뇌전증양 전위는 드물다. Ciprofloxacin에서 신경과적 합병증이 가장 많이 보고되었으며, NSAIDs나 theophylline을 같이 복용하면 경련 발생률이 증가한다.²³ Fluoroquinolone도

β -lactam과 마찬가지로 GABA A 수용체를 방해하는 것으로 되어 있고 GABA A 수용체에 결합하는 특정한 위치가 있다.²⁴

3. Macrolides

Macrolides의 신경 독성은 비교적 드물다. Clarithromycin과 erythromycin에서 섬망 같은 정신병적 증상이 드물게 보고되었다. Clarithromycin 용량과 독성은 상관없으며, 칼슘채널 억제제, cyclosporine, cisapride와 같이 복용했을 때 신경독성이 발생한 보고가 있었다.^{25,26} Clarithromycin의 신경독성 기전에 관해서는 정확히 알려지지 않았으나 지용성인 14-hydroxycarithromycin이 중추신경계에 직접 작용하여 cortisol과 prostaglandin의 대사에 변화를 주어 Glutamine 신경전달을 방해하여 발생하는 것으로 생각된다.²⁶ Macrolides 중 가장 많이 사용되는 erythromycin과 clarithromycin은 CYP3A4를 방해하여 carbamazepine의 농도를 증가시키기 때문에 주의를 요한다.²⁷

4. 그 외

1) Isoniazid

Isoniazid는 신경병성 증상 및 경련을 일으키고, 드물게 뇌전증중첩증을 유발한다.^{28,29} GAD로부터 GABA를 형성하는데 필요한 pyridoxil 5'phosphate를 억제하여 GABA 형성을 방해함으로써 뇌의 탈억제를 유발하여 과흥분 상태를 만든다.³⁰

2) Rifampicin

Rifampicin은 CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, glucuronidase를 유도하여 CYP450 metabolism 및 glucuronidation에 관계된 항경련제 (phenobarbital, phenytoin, valproic acid, carbamazepine, ethosuximide, zonisamide, topiramate, perampanel, lamotrigine) 의 약물농도를 감소시켜 경련이 발생할 수 있다.³¹

3) Metronidazole

Metronidazole 뇌병증은 항생제를 사용한 지 수주 후에 발생하며, 경련은 드물고 소뇌기능이상부터 발생하며, 뇌파는 비특이적인 소견을 보이나, MRI 에서 특징적인 이상을 보인다. 소뇌치아핵, 뇌간등쪽면, 뇌돌보팽대에 비정상적인 신호증가가 관찰되고, 혈관성 부종과 세포독성 부

Table 1. 항생제와 항경련제의 상호작용

항경련제에 의한 항생제의 농도변화	
Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin	↓Doxycycline, Itraconazole ↓Metronidazole, Praziquantel ↑Rifampicin
Valproic acid	↑Carbapenem (Imipenem, Meropenem)
항생제에 의한 항경련제의 농도변화	
Macrolide (Clarithromycin, Erythromycin)	↑Carbamazepine
Rifampicin	↑Lamotrigine, Carbamazepine
Isoniazid	↓Carbamazepine, Phenytoin, Valproic acid

종이 같이 나타난다.

5. 항생제와 항경련제와 상호작용

항생제와 항경련제의 상호작용은 약물 분해 효소를 유도하거나 억제하여 발생한다. 상호작용이 심한 약물로는 Cytochrome P450 효소에 의해 대사되는 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampicin이다. 약물의 상호작용은 개개인에서 다양하게 나타나기 때문에 되도록 상호작용이 있는 약물들은 같이 투여하지 않는 것이 좋으나, 꼭 투여해야 할 경우에는 약물농도검사를 시행하면서 체계적으로 접근해야 한다. Carbamazepine을 복용하고 있는 환자에서 erythromycin, clarithromycin, fluconazole, ketoconazole, rifampicin을 투여하면 carbamazepine 혈중농도를 증가시킨다.^{32,33} Isoniazid는 phenytoin과 valproic acid 농도를 감소시키고, rifampicin은 phenytoin 농도를 증가시키기 때문에 isoniazid와 rifampicin을 같이 투여하면 항경련제 약물농도에는 변화가 없을 수 있으나 약물농도 측정이 필요하다.³⁴ Carbapenem계열의 항생제는 앞서 기술한대로 valproic acid 농도를 감소시키고,³⁵ 효소유발성 항경련제는 doxycycline, itraconazole, metronidazole, albendazole 등의 농도를 감소시킨다.³⁶ 항생제와 항경련제의 상호작용은 표 1에 정리하였다.

결론

항생제는 널리 사용되는 약물로 대개 안전하지만 드물게 신경독성을 유발하고, 심하면 비가역적인 부작용을 일으킨다. 이러한 부작용을 감소시키기 위해서는 항생제 부작용에 대해 잘 인지하고 있어야 하고 약물농도 검사 등을 주기적으로 시행하여 독성이 발생하지 않는지 감시가 필

요하다. 대개 고연령, 신장기능저하가 있는 환자에서 잘 발생하기 때문에 이러한 환자에서 세심한 주의가 필요하다. 또한 항경련제를 복용하고 있는 뇌전증 환자에서는 약물 상호작용을 고려하여 상호작용을 최소화하는 약물을 우선적으로 투여하고, 상호작용을 피할 수 없는 경우에는 지속적인 환자 관찰 및 약물용량의 조절이 필요하다.

References

1. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008;47:735-743.
2. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: A review. *Clin Ther* 2014;36:1489-1511 e1484.
3. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: A cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care* 2013;17:R264.
4. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Nair PP. Association of antibiotics with status epilepticus. *Neurol Sci* 2013;34:327-331.
5. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, et al. Evidence for the involvement of gaba(a) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003;45:304-314.
6. Sugimoto M, Fukami S, Kayakiri H, Yamazaki S, Matsuoka N, Uchida I, et al. The beta-lactam antibiotics, penicillin-g and cefoselis have different mechanisms and sites of action at gaba(a) receptors. *Br J Pharmacol* 2002;135:427-432.
7. De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, De Sarro GB. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:232-237.
8. Barrons RW, Murray KM, Richey RM. Populations at risk for penicillin-induced seizures. *Ann Pharmacother*. 1992;26:26-29
9. Walker AE, Johnson HC, Kollros JJ. Penicillin convulsions; the convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man. *Surg Gynecol Obstet* 1945;81:692-701.
10. Walker AE, Johnson HC. Principles and practice of penicillin therapy in diseases of the nervous system. *Ann Surg* 1945;122:1125-1135.
11. Schliamser SE. Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics. Experimental kinetic and neurophysiological studies. *Scand J Infect Dis Suppl* 1988;55:1-61.
12. Fernandez-Torre JL, Martinez-Martinez M, Gonzalez-Rato J, Maestro I, Alonso I, Rodrigo E, et al. Cephalosporin-induced nonconvulsive status epilepticus: Clinical and electroencephalographic features. *Epilepsia* 2005;46:1550-1552.
13. Lam S, Gomolin IH. Cefepime neurotoxicity: Case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. *Pharmacotherapy* 2006;26:1169-1174.
14. Landgrave LC, Lock JL, Whitmore JM, Belcher CE. Pediatric cefepime neurotoxicity. *Pediatr Neurol* 2012;47:458-460.
15. Choi JY, Seok HY, Lee SH, Kim BJ, Park KW, Jung KY. Epidural adhesiolysis complicated by cefazolin-induced status epilepticus: Two cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:1041-1043.
16. Tanaka A, Takechi K, Watanabe S, Tanaka M, Suemaru K, Araki H. Comparison of the prevalence of convulsions associated with the use of cefepime and meropenem. *Int J Clin Pharm* 2013;35:683-687.
17. Garces EO, Andrade de Anzambuja MF, da Silva D, Bragatti JA, Jacoby T, Saldanha Thome F. Renal failure is a risk factor for cefepime-induced encephalopathy. *J Nephrol* 2008;21:526-534.
18. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic potential of carbapenem agents: Mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. *Pharmacotherapy* 2011;31:408-423.
19. Calandra G, Lydick E, Carrigan J, Weiss L, Guess H. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: Experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988;84:911-918.
20. Cunha BA. Meropenem in elderly and renally impaired patients. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:167-177.
21. Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother* 2009;43:2082-2087.
22. Owens RC, Jr., Ambrose PG. Antimicrobial safety: Focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 2:S144-157.
23. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: A review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999;28:352-364.
24. Green MA, Halliwell RF. Selective antagonism of the gaba(a) receptor by ciprofloxacin and biphenylacetic acid. *Br J Pharmacol* 1997;122:584-590.
25. Ma TK, Chow KM, Choy AS, Kwan BC, Szeto CC, Li PK. Clinical manifestation of macrolide antibiotic toxicity in ckd and dialysis patients. *Clin Kidney J* 2014;7:507-512.
26. Bandettini di Poggio M, Anfoso S, Audenino D, Primavera A. Clarithromycin-induced neurotoxicity in adults. *J Clin Neurosci* 2011;18:313-318.
27. Carranco E, Kareus J, Co S, Peak V, Al-Rajeh S. Carbamazepine toxicity induced by concurrent erythromycin therapy. *Arch Neurol* 1985;42:187-188.
28. Nelson LG. Grand mal seizures following overdose of isoniazid. A report of four cases. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:600-604.
29. Tibussek D, Mayatepek E, Distelmaier F, Rosenbaum T. Status epilepticus due to attempted suicide with isoniazid. *Eur J Pediatr* 2006;165:136-137.
30. Wood JD, Peesker SJ. A correlation between changes in gaba metabolism and isonicotinic acid hydrazide-induced seizures. *Brain Res* 1972;45:489-498.
31. Villikka K, Kivisto KT, Luurila H, Neuvonen PJ. Rifampin reduces plasma concentrations and effects of zolpidem. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:629-634.
32. Pauwels O. Factors contributing to carbamazepine-macrolide interactions. *Pharmacol Res* 2002;45:291-298.

33. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuroparmacol* 2010;8:254-267.
34. Holdiness MR. Neurological manifestations and toxicities of the antituberculosis drugs. A review. *Med Toxicol* 1987;2:33-51.
35. Park MK, Lim KS, Kim TE, Han HK, Yi SJ, Shin KH, et al. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: Overview of 6 cases. *Ther Drug Monit* 2012;34:599-603.
36. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 2014;16:409-431.