항정신병 약물 과량 복용 후 발생한 횡문근융해증으로 인한 급성 구획증후군

황석하 · 홍성하[✉] · 서승표 · 김주영

성애병원 정형외과

Acute Compartment Syndrome Induced by Rhabdomyolysis Due to Antipsychotic Drug Overuse

Seok-Ha Hwang, M.D., Sung-Ha Hong, M.D.[✉], Seung-Pyo Suh, M.D., and Joo-Young Kim, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Sung-Ae Hospital, Seoul, Korea

A 49-year-old male was found unconscious at his accommodation and visited the emergency room. He was on antipsychotic and antidepressant drugs (vortioxetine hydrobromide, mirtazapine, sertraline hydrochloride, quetiapine, and alprazolam) for schizophrenia and major depression. At the time of discovery there were signs of overdose of the drugs around the patient. A physical examination revealed, pain, pallor, and edema in the left buttocks and lateral thigh. Active ankle movements below the left ankle were not possible and sensations in the tibia and peroneal nerves were lost. The pressure in the buttock compartment was measured at 42 mmHg. Magnetic resonance imaging revealed edema and high intensity signals in the left hip muscles and surrounding soft tissue. An emergency fasciotomy was performed and partial restoration of the lower extremity sensation and muscle strength were achieved after 24 hours.

Key words: rhabdomyolysis, compartment syndromes, antipsychotic agent

구획증후군은 근막으로 둘러싸인 폐쇄된 구획 내부 조직압의 상승으로 미세혈액 순환이 저하되어 허혈이 발생하고 구획 내부의 근육, 연부조직 및 신경의 괴사가 발생하는 것으로^{1,2)} 치료하지 않을 시 심각한 후유증이 발생하며 경우에 따라서는 사망에 이를 수 있는 정형외과적 응급 질환이다. 구획증후군의 가장 흔한 원인은 골절이고 연부조직의 손상, 출혈성 질환, 화상, 운동 및 약물 복용 등의 원인에 의해 발생하고³⁾ 항정신병 약물 복용으로 인한 구획증후군의 증례는 극히 드물다. 저자들은 항정신병 약물 복용으로 인한 횡문근융해증으로 인하여 비외상성으로 둔부 구획증후군이 발생한 증례를 경험하였고 아직 국내에 보고된 증례가 없

어 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

49세 남자 환자가 숙박업소에서 의식을 잃은 채 발견되어 응급실로 내원하였다. 환자는 과거력으로 조현병 및 주요우울증으로 항정신병 약물 및 항우울증 약물(vortioxetine hydrobromide, 10 mg; mirtazapine, 30 mg; sertraline hydrochloride, 100 mg; quetiapine, 150 mg; alprazolam, 0.5 mg)을 복용 중이었으며 발견 당시 환자 주변에 상기 약물들을 과량 복용한 흔적이 남아있었다. 항혈전제 복용력 및 기타 기저질환은 없었고 음주 및 흡연력도 없었다. 내원 당시 혈압 상승, 빈맥, 백혈구 수치 증가, 간효소 수치가 증가하였고 혈청 크레아틴인산활성효소(creatinine phosphokinase, CPK) 28,174 IU/ml (정상범위, 39-308 IU/ml), 락트산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH)가 778 IU/ml (정상범위, 100-250 IU/ml)으로 증가하였다. 크

Received January 18, 2019 Revised April 13, 2019 Accepted June 10, 2019

[✉]Correspondence to: Sung-Ha Hong, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Sung-Ae Hospital, 22 Yoidaebang-ro 53-gil Yondeungpo-gu, Seoul 07354, Korea

TEL: +82-2-840-7236 FAX: +82-2-840-7755 E-mail: hsh315@naver.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2913-0381>

레아티닌(creatinine) 및 혈액요소질소(blood urine nitrate) 수치 및 배뇨량은 정상이었다. 급성 약물중독으로 먼저 내과로 입원해 치료하던 중 입원 24시간 후 좌측 둔부 및 가측 대퇴부의 심한 동통, 부종 및 창백 그리고 좌측 하지 감각 및 근력저하를 호소하여 본과로 의뢰되었고 환자의 의식이 회복되어 의사소통이 가능한 상태였다. 신체검사에서 좌측 둔부 및 가측 대퇴부가 심하게 부어있었고 발적 및 피부 병변은 보이지 않았다(Fig. 1). 좌측 천추 1번 신경근 지배영역의 피부감각이 우측에 비해 감소되어 있었으며 근력 검사에서 좌측 족관절 신전력 0등급, 족부지 신전력 0등급, 족관절 굴곡력 0등급으로 저하되어 있었고 고관절 굴곡력, 고관절 외전력 및 슬관절 신전력은 4등급이었다. 족배동맥 및 후경골동맥의 맥박은 정상적으로 촉진되었다. 활력징후는 혈압 150/80 mmHg, 심박수 95회, 체온 37.5도, 호흡수 18회/분이었으며 C반응성단백(C-reactive protein) 10.9 mg/dl (정상

범위, 0.0–0.500 mg/dl), 백혈구(white blood cell) 14,800/ μ l (정상범위, 4,000–10,000/ μ l)이었다. CPK 44,375 IU/ml, LDH 778 IU/ml로 입원 당시보다 더 증가하였다(Fig. 2). Whitesides 등⁴⁾의 방법으로 측정한 좌측 둔부의 조직압은 42 mmHg였으며 자기공명영상에서 좌측 대둔근, 중둔근, 소둔근, 대퇴 내전근군 및 주변 연부조직의 미만성 부종 및 고강도 신호를 보이고 있었다(Fig. 3). 횡문근융해증에 의해 발생한 급성 구획증후군을 의심해 환자 발견 24시간 만에 응급 근막절개술을 시행하였다.

수술 시야에서 후방구획의 근육을 포함한 대퇴부 근육 전체에서 전반적으로 미만성의 부종이 관찰되어 있었고(Fig. 4) 후방 근육군의 좌골신경 주변부로 혈종이 있어 좌골신경을 압박하고 있

Figure 1. Diffuse swelling of the left proximal thigh can be seen.

Figure 2. Serial changes in the serum CPK level. CPK, creatinine phosphokinase; POD, postoperation day.

Figure 3. Preoperative T2-weighted axial magnetic resonance imaging shows increased signal and edema in the gluteus muscle and adductor muscle areas.

Figure 4. Intraoperative photograph shows edematous change and low viability of the gluteus muscles (arrow).

었다. 가측 대퇴부로 접근해 후방구획을 포함하여 근막절개술을 시행한 후 일차봉합을 시행하지 않고 지속적으로 괴사조직 제거술, 음압 치료 등을 시행하였고 근막절개술 5일 후 지연일차봉합을 시행하였다. 수술 다음날부터 족관절 신전력 2등급, 족무지 신전력 2등급, 족관절 굴곡력 2등급으로 일부 호전 소견 보였다. 본원에서 퇴원한 후 환자가 외래로 내원하지 않아 수술 6개월 후 유선상으로 추시했으며 타병원 정신건강의학과에서 새롭게 약물을 조절 중이며 현재 보행 가능한 상태라고 답변하였다.

고 찰

둔부 구획증후군은 흔히 앓은 질환으로 가장 흔한 원인은 알코올 중독, 약물과다, 잘못된 수술 자세 등으로 인해 한 자세로 오래 고정되어 있는 경우이다. 고관절 및 슬관절 치환술 등의 하지의 수술 역시 원인이 될 수 있다. 그 외에도 항응고제의 사용, simvastatin 치료, 근육 내 주사, 경막외마취 및 둔상 역시 둔부 구획증후군의 원인이 될 수 있다.⁵⁾ 본 증례의 경우 횡문근융해증의 발생 원인이 약물에 의한 것인지 의식 저하로 인한 장시간 압박에 의한 것인지 명확하지 않지만 수술 시야에서 후방구획의 근육들 뿐만 아니라 대퇴 근육에 전반적으로 미만성의 부종이 관찰되어있었던 것으로 미루어 항정신병 약물 및 항우울증 약물에 의해 대퇴부 근육군 전체가 영향을 받아 발생했을 것으로 생각된다.

Sunwoo 등⁶⁾에 의하면, clozapine, loxapine, melperone, risperidone, olanzapine, haloperidol 등의 강력한 5-HT_{2A} 길항작용을 하는 항정신병 약물을 복용한 환자에서 근육활동과는 관계 없이 특징적 신경근육 기능 장애에 의하여 정상 상한치의 50배를 웃도는 CPK 수치의 상승이 발생한 11명의 증례가 보고된 바 있다. 일부 항정신병 약물들은 세로토닌 수용체에 대한 길항작용을 하여 골격근 세포의 투과성을 일시적으로 증가시킨다.⁷⁾ 다른 기전으로 흑질-선조체경로의 도파민성 차단이 강성, 경직, 파킨슨병 유사 운동, 정좌불능 등이 비자발적인 과도한 운동을 초래하여 혈중 CPK를 증가시킨다.⁸⁾ Packard 등⁹⁾은 횡문근융해증이 발생한 673명의 환자 중에서 71 (10.5%)명에서 quetiapine 및 clozapine 등의 항정신병 약물 복용 중이었음을 발표하여 항정신병 약물로 인한 횡문근융해증의 발생 가능성에 대해 보고하였다. 저자들은 이러한 기전으로 본 증례에서도 quetiapine 및 clozapine 등의 항정신병 약물의 과도한 용량의 투여에 의해 골격근 세포 투과성의 일시적 증가 및 비자발적으로 과도한 운동이 발생하여 둔부의 횡문근융해증이 발생하였고 이로 인해 급성 구획증후군이 발생하였을 것으로 생각된다.

둔부 구획증후군 환자는 극심한 동통 및 둔부의 종창, 피부 변화, 고관절 수동적 신연 운동에 대한 동통 그리고 좌골신경의 지배를 받는 하지 영역의 감각 및 근력저하가 발생할 수 있다.⁵⁾ 좌골신경의 두 가지 분지 중 비골신경이 조금 더 손상에 민감하므로

로 비골신경 마비에 의한 족하수가 발생하게 된다. 하지만 둔부의 동통 및 종창의 경우 골반부위의 정맥혈전증이나 대퇴부의 출혈 및 농양에서도 흔히 나타난다. 구획 내 근육의 정상 조직압은 13 mmHg 내외로 둔부 구획증후군에서는 구획내 압력이 30 mmHg 이상으로 증가한다. 자기공명영상, 컴퓨터 단층촬영 등을 이용하여 근육 부종 또는 손상을 관찰할 수 있고 감염 및 출혈에 의한 질환들을 배제할 수 있다. 근육의 허혈성 사멸에 의한 혈중 CPK 및 LDH의 증가 역시 진단에 도움을 줄 수 있다. 높은 구획 내 압력은 저산소증에 의해 가장 허혈에 약한 근육의 괴사가 먼저 발생하며 이는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor), endothelin-1 및 일산화 질소(NO)의 방출을 촉진하게 된다.^{3,5)} 구획 내 압력이 30 mmHg 이상으로 8시간 이상 지속될 시 심각한 근육 괴사가 발생한다는 연구결과가 있었으며, 50 mmHg 이상으로 유지될 시 7시간 이내에 신경 전도가 억제되며 40-80 mmHg로 12시간 이상 유지 시 영구적인 신경변화를 초래할 수 있다는 연구도 있었다.³⁾ 둔부에서 좌골신경은 대퇴외회전근과 대둔근의 심부 사이를 지나간다. 둔부의 가측에서 내측의 순서로 두꺼운 근막으로 둘러싸여 대퇴장근막, 중둔근과 소둔근, 마지막으로 대둔근의 세 개의 구획으로 나뉜다.¹⁰⁾

급성 구획증후군의 표준치료법은 손상을 받은 모든 구획의 근막절개술이다. 근막절개술은 6시간 이상 구획 내 압력이 30 mmHg 이상으로 올라갈 때 시행해 주어야 한다. 발생 후 12시간이 지나면 수술 결과는 현저히 나빠지며 근막절개술을 빨리 시행할수록 둔부 구획증후군에서 동반된 좌골신경 마비 증상의 회복 가능성이 더 커진다. Owen 등¹⁰⁾은 둔부의 구획 조직압이 30 mmHg 이상이며 급성신부전이 동반되었을 경우 응급 근막절개술이 필요하고 신경손상을 동반하지 않은 조직압이 30 mmHg 이하의 환자에서는 비수술적 처치만으로 치료할 수 있음을 보고하였다.

본 증례에서는 환자의 발견으로부터 근막절개술을 통한 감압에 이르기까지의 시간이 지연되었던 이유로 수술 후에도 좌골신경의 마비 증상이 완전히 회복되지 않았다. 항정신병 약물을 복용하고 있는 환자에 있어서 횡문근융해증 및 급성 구획증후군의 가능성을 항상 염두해 두어야 하며 특히 좌골신경 마비를 동반한 둔부의 구획증후군 환자는 신속한 진단을 하여 근막절개술을 통한 감압이 필요할 것으로 생각된다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

ORCID

Seok-Ha Hwang, <https://orcid.org/0000-0003-3116-211X>

Sung-Ha Hong, <https://orcid.org/0000-0002-2913-0381>
 Seung-Pyo Suh, <https://orcid.org/0000-0002-1457-8984>
 Joo-Young Kim, <https://orcid.org/0000-0002-8997-1406>

REFERENCES

1. Hargens AR, Romine JS, Sipe JC, Evans KL, Mubarak SJ, Akeson WH. Peripheral nerve-conduction block by high muscle-compartment pressure. *J Bone Joint Surg Am*. 1979;61:192-200.
2. Ojike NI, Roberts CS, Giannoudis PV. Pelvic compartment syndrome: a systematic review. *Acta Orthop Belg*. 2012;78:6-10.
3. Lee KB, Lee SH. Diagnosis and management of acute compartment syndrome. *J Korean Fract Soc*. 2015;28:93-101.
4. Whitesides TE, Haney TC, Morimoto K, Harada H. Tissue pressure measurements as a determinant for the need of fasciotomy. *Clin Orthop Relat Res*. 1975;113:43-51.
5. Panagiotopoulos AC, Vrachnis I, Kraniotis P, Tyllianakis M. Gluteal compartment syndrome following drug-induced immobilization: a case report. *BMC Res Notes*. 2015;8:35.
6. Sunwoo YK, Lee SH, Kang MH, Kim CE, Lee JS, Bae JN. Rhabdomyolysis associated with ziprasidone. *Korean J Psychopharmacol*. 2007;18:181-4.
7. Meltzer HY, Cola PA, Parsa M. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15:395-405.
8. Devarajan S, Dursun SM. Antipsychotic drugs, serum creatine kinase (CPK) and possible mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;152:122.
9. Packard K, Price P, Hanson A. Antipsychotic use and the risk of rhabdomyolysis. *J Pharm Pract*. 2014;27:501-12.
10. Owen CA, Woody PR, Mubarak SJ, Hargens AR. Gluteal compartment syndromes: a report of three cases and management utilizing the Wick catheter. *Clin Orthop Relat Res*. 1978;132:57-60.

항정신병 약물 과량 복용 후 발생한 횡문근융해증으로 인한 급성 구획증후군

황석하 • 홍성하[✉] • 서승표 • 김주영

성애병원 정형외과

49세 남자 환자가 숙박업소에서 의식을 잃은 채 발견되어 응급실로 내원하였다. 환자는 조현증 및 주요우울증으로 항정신병 약물 및 항우울증 약물(vortioxetine hydrobromide, mirtazapine, sertraline hydrochloride, quetiapine, alprazolam)을 복용 중이였으며 환자 주변에 상기 약물들을 과량 복용한 흔적이 남아있었다. 신체검사에서 좌측 둔부 및 가측 대퇴부로 동통, 창백 및 부종 관찰되었으며 좌측 족관절 이하의 능동 관절운동이 불가하였다. 그리고 경골 및 비골신경 영역의 감각이 소실되어 있었다. 가장 종창이 심했던 가측 대퇴부에서 측정된 둔부 구획 내 압력은 42 mmHg 이었으며 자기공명영상에서 좌측 둔부 근육 및 주변 연부 조직의 부종 및 고강도 신호를 보이고 있었다. 응급 근막절개술을 시행하였고 24시간 이후 하지 감각 및 근력이 일부 회복되었다.

색인단어: 횡문근융해증, 구획증후군, 항정신병 약물

접수일 2019년 1월 18일 수정일 2019년 4월 13일 게재확정일 2019년 6월 10일

[✉]책임저자 홍성하

07354, 서울시 영등포구 여의대방로53길 22, 성애병원 정형외과

TEL 02-840-7236, FAX 02-840-7755, E-mail hsh315@naver.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2913-0381>