View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Yonsei University Medical Library Open Access Repository

Brain & NeuroRehabilitation Vol. 7, No. 2, September, 2014
http://dx.doi.org/10.12786/bn.2014.7.2.147

외상성 뇌손상 후 발생한 구강 안면 운동이상에서 메토클로프라마이드의 투여 후 호전 1예 —증례 보고—

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소, [1]국민건강보험 일산병원 재활의학과
김승기 · 김준엽 · 김형섭[1]

Trial of Metoclopramide on Oro-facial Dyskinesia Following Traumatic Brain Injury —A Case Report—

Seung Ki Kim, M.D., Joon Yeop Kim, M.D. and Hyoung Seop Kim, M.D.[1]
Department of Rehabilitation Medicine, Severance Hospital, Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, [1]Department of Rehabilitation Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Oro-facial dyskinesia is characterized by involuntary repetitive movements of the tongue, lip, or jaw, which is known to be derived by variable causes. Pre- and post-synaptic dopamine receptor abnormalities by degenerative changes in the brain seem to be the key pathophysiology, but the exact mechanism still remained to be unknown. Metoclopramide can pass the blood-brain barrier, which is known for a selective presynaptic autoregulating dopamine D2 receptor antagonist in the brain, and is usually prescribed for dyspepsia, nausea and vomiting. In particular, it was also reported to improve the symptoms of diurnal bruxism after brain injury. With reviewing some of literatures, we present a case of 27 year old man with traumatic brain injury who showed improvement of oro-facial dyskinesia after taking oral metoclopramide.
(Brain & NeuroRehabilitation 2014; 7: 147-150)

Key Words: dopamine receptors, dyskinesias, metoclopramide

서 론

구강 안면 운동이상(Oro-facial dyskinesia)은 혀, 입술, 턱 등에 불수의적인 움직임이 나타나는 질환으로, 입맛을 다시고, 입술을 내밀며, 혀가 측방으로나 앞쪽으로 돌출되는 움직임을 주로 보이는 증후군이며, 그 원인이나 움직임의 양상에 따라 다양하게 분류되고 있다.[1,2] 이러한 구강 안면 운동이상은 생명을 위협하는 증상은 아니지만 구강 안면 통증, 언어 장애, 연하곤란, 의치 착용의 어려움 등을 일으켜 일상 생활 수행에 큰 문제를 일으키며, 심할 경우 무치아 환자에게서 뼈 손실이나 턱관절 변성을 가속시킨다.[1] 치료를 위하여 Haloperidol, Estradiol, Clonazepam, 항산화제 등의 서로 다른 기전을 가진 약물들이 시도되었는데, 보고자들은 대부분 의미 있는 호전을 보고 하였다.[3-6] 이러한 약물적 치료 이외에도 보툴리늄 독소 주입, 바이오 피드백이나 시상 파괴술 등이 효과가 있다는 보고가 있고,[7-9] 무치아 환자의 경우 의치를 사용하여 즉각적인 효과를 얻었다는 보고도 있다.[10]

이 증례에서는 외상성 뇌손상 이후에 발생한 구강 안면 운동이상 환자에게서 도파민 수용체 차단제인 Metoclopramide를 사용하여 의미 있는 증상의 호전을 보인 증례에 대하여 보고 하려고 한다.

Received: September 10, 2014, Revised (1st): September 15, 2014,
Accepted: September 17, 2014
Correspondence to: Hyoung Seop Kim, Department of Rehabilitation Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100, Ilsan-ro, Ilsan-dong-gu, Goyang 410-719, Korea
Tel: 031-900-0137, Fax: 031-900-0343
E-mail: rekhs@nhimc.or.kr

증 례

특이 과거력 없던 27세 남자로 교통사고 후 발생한 좌측 대뇌 반구의 뇌내출혈(Fig. 1, 2)로 타병원에서 수술적 치료 및 재활치료 받고, 발병 14개월 째 본원 재활의학과에 입원하였다. 입원 시 Choline alphoscerate (1200 mg/day),

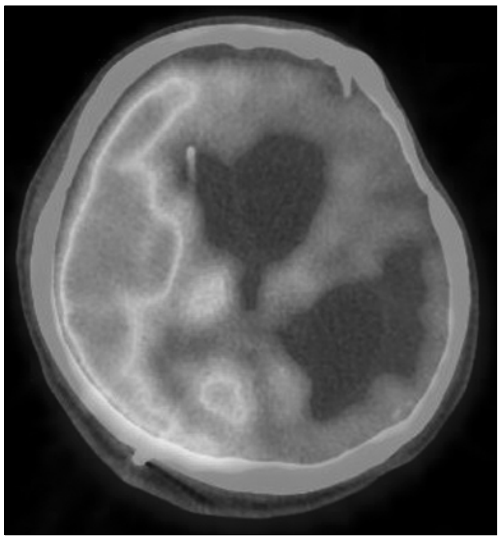

Fig. 1. Axial PET brain at 8 months from onset shows near total photon defect in the left hemisphere.

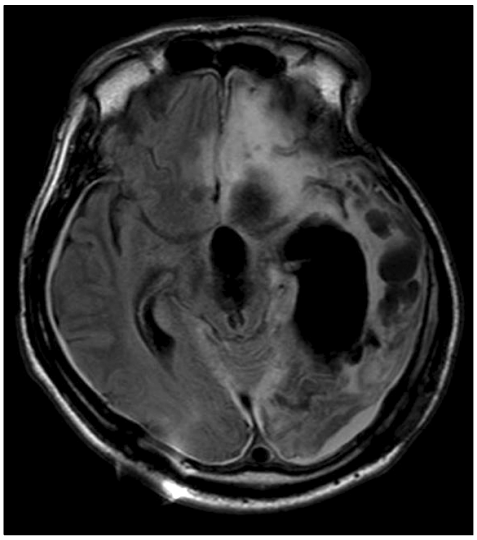

Fig. 2. FLAIR axial MRI at 9 months from the onset shows left hemisphere leukomalacia.

Amantadine sulfate (200 mg/day), Dantrolene sodium (75 mg/day), Trihexyphenidyl (6 mg/day), Acetylcysteine (600 mg/day), Magnesium oxide (1500 mg/day) 복용 중이었다. 환자 신경학적 검사 상 간이정신상태검사 1점 측정되었고, 1~2단계의 명령수행 가능하였으나 발성 및 발화 이루어지지 않았다. 뇌신경검사 상 안구운동장애 및 안면마비를 비롯한 특이 소견은 관찰되지 않았으나 혀를 약간 내미는 것과 턱을 움직여 입을 열고 닫는 것은 느린 동작으로만 가능하였다. 도수근력평가에서 양측 상하지 1~2등급이 측정되었고, 사지의 진전이나 이상운동증은 관찰되지 않았다. 환자 사고 발생 후 약 5개월째부터 초당 2~3회 턱을 좌우로 불수의적으로 움직이는 증상이 나타났으며, 증상은 낮 시간에 나타나고 수면 시 사라지는 양상이었다. 처음 증상 발생 시 Levetiracetam (2000 mg/day), Methylphenidate (10 mg/day), Dantrolene sodium (75 mg/day), Domperidone (30 mg/day), Acetylcysteine (600 mg/day), Magnesium oxide (1500 mg/day) 복용 중이었으며 Methylphenidate를 복용하고 나서 턱의 불수의적 움직임이 발생하였다고 하였다. 이후로 수상 후 8개월 째 Methylphenidate 복용을 중단하였으나 이후로도 증상 지속되는 상태였다. 환자는 식사 시 구강기에서 대부분의 음식이 진행되지 않아 경구섭취 하지 못하고 비위영양튜브 이용 중이었다. 수상 후 14개월 후 시행한 비디오 연하 조영검사 상 구강기는 혀 및 턱 움직임이 저하되어 지연 소견 관찰되었고, 인두기는 삼킴 반사 지연 및 불완전 인두연동운동 소견 관찰되었다. 이에 하루 3번 Metoclopramide 10 mg (30 mg/day)을 사용 시작하였고 이후 3시간 이후부터 턱 움직임의 진폭 및 빈도 감소하는 소견 보였고, 점차 증상 호전되어 구강 안면 운동 이상이 관찰되지 않았다. 약물 투여 일주일 후 시행한 비디오연하조영검사 상 인두기에서 삼킴반사 지연 및 인두연동운동 저하 소견은 큰 변화 없었으나 구강기에서 혀 및 턱 움직임의 호전 소견이 보였다. 이에 맞추어 연하 1단계부터 경구 식이 섭취 시작하여 연하 2단계 섭취까지 가능해졌고, 약물 투여 3개월째 특별한 문제 없이 연식 섭취 가능해졌으며, 약물 투여 4개월째까지 약물 복용으로 인한 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

Blancet 등[1]은 구강 안면 이상 운동질환을 증상 양상에 따라 협설하악 이상운동(Bucco-linguao-mandibular dyskinesia), 구강 안면 이상운동(Oro-facial dyskinesia), 입턱근육긴장이상(Oromandibular dystonia), 주간 이갈이(Diurnal bruxism), 틱(tics), 래빗 증후군(Rabbit syndrome)의 6가지 아형으로 분류 하였다. 그러나 구강 안면 운동이상이 흔치 않은 질환이고 그 증상 양상의 변이가 커서 증상만을 가지고 감별 진단하는 것은 어렵다고 알려져 있다.[1,3,11]

Chen 등[12]은 뇌손상이 있는 세 명의 노인에서 발생한 불수의적 주간 이갈이 환자에서 Metoclopramide 투여 후 극적 증상 호전을 보고 한 바 있었다. 우리 또한 각각 좌측 전교통동맥 파열로 인한 거미막하 출혈 환자와 외상성 뇌손상 환자에서 나타난 불수의적 주간 이갈이를 Meto-

cloprimde를 투여 후 성공적으로 조절한 증례를 보고하였다.[13] 이번 증례에서 우리는 환자에서 수면 중 구강 안면 운동 이상이 사라진 것을 확인하였고, 불수의적 주간 이갈이가 구강 안면 운동이상증의 다른 형태로 생각하여, 환자에게 Metocloprmide를 투여하였으며, 성공적으로 호전되는 것을 확인하였다.

구강 안면 운동이상의 원인으로 제시되는 질환으로는 항정신성 약물의 사용 이후 부작용으로 발생하게 되는 지연성 이상운동증(Tardive dyskinesia), 무치아 상태 혹은 이를 치료하기 위한 치과 시술이나 의치에 의해서 발생하거나,[2,10,14] 뇌졸중이나 외상성 뇌손상으로 인한 중추 신경계 손상이나 퇴행 등이 있다.[11]

발생기전은 아직 명확히 밝혀진 바는 없으나, L-dopa 사용 후 증상이 악화되었거나,[3] D2 수용체의 역작용제(inverse agonist)인 Haloperidol을 2.5 mg 사용하여 구강 안면 운동이상 증상의 호전을 보고 한 경우가 있으며14 시냅스전 도파민 수용체(presynaptic D2 autoreceptor)의 과민성이 중요한 원인으로 추정된다.[15] 이외에도 도파민 수용체 간의 불균형이 구강 안면 운동이상의 원인이 될 수 있다는 가설이 Rat 모델을 통해 제기되었으며,[16] 최근에는 knockout mice를 이용하여 만든 모델을 통한 실험에서 D2 수용체 이외에도 다양한 도파민 수용체가 구강 안면 운동이상의 한 부분을 담당하고 있음을 보여주었다.[17] 그러나 도파민성 약물 사용 후에도 증상의 악화가 관찰되지 않았다는 보고도 있어,[14] 도파민 수용체 과민성 가설로는 설명되지 않는 부분이 있다.

도파민 수용체 이외에도, GABA 고갈(GABA depletion), 콜린 결핍(cholinergic deficiency), 신경독성(neurotoxicity), 시냅스 가소성(synaptic plasticity), 결손 신경적응 신호(defective neuroadaptive signaling) 등이 원인으로 추정 되어 지고 있다.[7]

우리가 사용한 Metoclopramide는 주로 항구토제로 많이 사용되고 있는 약물로 도파민 수용체 중 시냅스전 D2 수용체에 친화력이 높고 약한 5-HT4 작용제, 5-HT3의 길항제로 작용하며, 이 중 D2 수용체 길항제로 작용하는 것이 위장운동촉진 효과를 나타낸다고 알려져 있다.[18] Chen 등[12]은 주간 이갈이 환자에서 Metoclopramide 투여 후 뇌 SPECT 상에서 전두엽의 혈류가 12% 증가하였음을 보이며, 뇌내 시냅스전 D2 수용체 길항작용이 증상 호전에 중요한 역할을 한다고 추측하였다. 따라서 고용량의 Metoclopramide는 시냅스 전후 도파민 수용체에 모두 작용하여 효과가 없는 반면 본 환자의 경우처럼 소량(30 mg)을 사용하였을 때는 선택적으로 시냅스전 수용체에만 작용하여, 도파민 길항제임에도 불구하고, 오히려 시냅스 전 뉴런에서 뇌내 도파민의 분비가 증가하여 증상이 호전된 것으로 추정된다.

한편 혈액뇌장벽을 일부 통과하는 Metoclopramide의 약물 특성 상 부작용이 흔하고 특히 국소 근긴장이상이나 약물 유발 파킨슨증 같은 추체외로 증상이 문제가 되어 사용에 주의를 요구하는 약물이다. Metoclopramide는 이러한 부작용 이외에도 지연성 이상운동증을 유발할 수 있는 약으로 알려져 있으며, 2009년 FDA에서는 Metoclopramide를 장기간 혹은 고용량으로 사용하였을 경우 지연성 이상운동증이 발생할 가능성이 높아진다고 발표 하였다.[19] 하지만 Rao와 Camilleri[20]가 Metoclopramide를 사용 후 지연성 이상운동증이 발생할 확률은 1% 미만이라고 발표 하는 등 아직 일부에서는 논란이 있는 상태이다. 한편 본 증례의 환자에서는 사용 4개월째까지도 부작용 없이 구강 안면 운동이상 증상의 호전을 관찰할 수 있었지만, 이러한 부작용의 우려로 Metoclopramide 사용시 단기간 추적관찰을 하면서 면밀한 감시가 필요할 것으로 여겨진다.

구강 안면 운동이상의 치료에서 가장 중요한 점은 다른 질환과의 감별이다. 서[14]는 이러한 구강 안면 운동이상증을 지연성 이상운동증, 헌팅턴 무도병, 노인 무도병, Choreo-acanthocytosis 등의 질환과 감별 진단 해야 한다고 하였다. 따라서, 지연성 이상운동증의 경우 항도파민성 약물에 의해 악화되기 때문에, 병력에서 약물에 의한 구강 안면 운동이상이 아닌 경우, 고역가 약물인 Haloperidol에 비해 비교적 안전하며 많이 사용되고 있는 제재인 Metoclopramide를 사용하여 증상의 호전 여부를 확인하는 것이 치료뿐 아니라 감별 진단에도 도움이 될 수 있을 것이라 판단된다.

결 론

우리는 외상성 뇌손상 후 발생한 구강 안면 운동이상 환자를 대상으로 하루 30 mg의 용량으로 Metoclopramide를 사용하였고, 빠른 시간 내에 증상의 호전과 경구 영양섭취가 가능한 것을 경험하였다. 이는 도파민 수용체가 구강 안면 운동이상에 중요한 역할을 한다는 기존의 가설을 뒷받침 하며, 정확한 기전에 대하여는 앞으로 많은 연구가 진행되어야 할 것이다. 또한 구강 안면 운동이상 환자에게서 Metoclopramide의 사용은 비교적 안전하며 증상의 호전뿐 아니라 감별 진단에도 도움을 줄 수 있을 것이라 생각되나, Metoclopromide가 추체외로 증상 등의 부작용을 일으킬 수 있으므로 밀접한 감시가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Blanchet PJ, Rompre PH, Lavigne GJ, Lamarche C. Oral dyskinesia: a clinical overview. *Int J Prosthodont.* 2005;18:10-19
2) Koller WC. Edentulous orodyskinesia. *Ann Neurol.* 1983;13:97-99
3) Wenier WJ KH. lingual-facial-buccal movements in the elderly. *Am Geriatr Soc.* 1973;21:314-317
4) Bedard P, Boucher R, Di Paolo T, Labrie F. Biphasic effect of estradiol and domperidone on lingual dyskinesia in monkeys. *Exp Neurol.* 1983;82:172-182
5) Fukasawa T, Takahashi M, Otani K. A successful clonazepam treatment without tolerance in a patient with spontaneous oral dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001;25:1477-1480
6) Rotrosen J, Adler L, Lohr J, Edson R, Lavori P. Antioxidant treatment of tardive dyskinesia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1996;55:77-81
7) Rana AQ, Chaudry ZM, Blanchet PJ. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7: 1329-1340
8) Fudge RC, Thailer SA, Alpert M, Intrator J, Sison CE. The effects of electromyographic feedback training on suppression of the oral-lingual movements associated with tardive dyskinesia. *Biofeedback Self Regul.* 1991;16:117-129
9) Narabayashi H, Yokochi F, Nakajima Y. Idiopathic oromandibular dyskinesia treated by Vo complex microstereotactic thalamotomy. *Appl Neurophysiol.* 1985;48:309-314
10) Sutcher HD, Underwood RB, Beatty RA, Sugar O. Orofacial dyskinesia. A dental dimension. *JAMA.* 1971;216:1459-1463
11) Clark GT, Ram S. Four oral motor disorders: bruxism, dystonia, dyskinesia and drug-induced dystonic extrapyramidal reactions. *Dent Clin North Am.* 2007;51:225-243, viii-ix
12) Chen WH, Lu YC, Lui CC, Liu JS. A proposed mechanism for diurnal/nocturnal bruxism: hypersensitivity of presynaptic dopamine receptors in the frontal lobe. *J Clin Neurosci.* 2005;12:161-163
13) Yi HS, Kim HS, Seo MR. Trial of oral metoclopramide on diurnal bruxism of brain injury. *Ann Rehabil Med.* 2013;37:871-874
14) Seo M-W. Four cases of senile oro-facial dyskinesia and discussion on the pathophysiology. *J Kor Neurol Ass.* 1998;16(4):458~466
15) Kobayashi RM. Orofacial dyskinesia: Clinical features, mechanisms and drug therapy. *Western Journal of Medicine.* 1976;125:277
16) Rosengarten H, Schweitzer J, Friedhoff A. Selective dopamine D< sub> 2</sub> receptor reduction enhances AD< sub> 1</sub> mediated oral dyskinesia in rats. *Life sciences.* 1986;39:29-35
17) Waddington JL, O'Sullivan GJ, Tomiyama K. Regulation of orofacial movement: dopamine receptor mechanisms and mutant models. *Int Rev Neurobiol.* 2011;97:39-60
18) Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza G, De Ponti F. Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2004;19:379-390
19) Metoclopramide-Containing Drugs. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumaNMedicalProducts/ucm106942.htm:February 26, 2009
20) Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:11-19