

感染後 腦水腫에 關係된 注意力 缺乏 過利運動 障礙 1例

高神大學 醫學部 神經精神科學 教室

田 珍 淑

A Case of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Association with Postinflammatory Hydrocephalus

Jin-Sook Cheon

*Department of Neuropsychiatry,
Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea*

=Abstract=

An arrested hydrocephalus viewed as enlarged lateral and the third ventricles with thinning of corpus callosum was found on MR imaging in a ten year-old boy whose behavior was disruptive with hyperactivity, impulsivity and inattention, a typical clinical features of attention deficit hyperactivity disorder according to the DSM-III-R, and was responsive to the stimulant. The hydrocephalus seemed to be secondary to tuberculous meningoencephalitis which had occurred at 12 months of his age.

I reported the case to speculate organic causes of attention deficit hyperactivity disorder and reviewed articles related to the etiology of the attention deficit hyperactivity disorder.

Key Words : Attention deficit hyperactivity disorder, Arrested hydrocephalus, Tuberculous meningoencephalitis, Stimulant.

서 론

DSM-III-R에 의거한 주의력결핍 운동과다 장애(attention deficit hyperactivity disorder,

이하 ADHD)는 발달상 부적합하게 집중력 결핍, 충동성, 운동과다가 6개월 이상 지속되며, 이러한 증상이 7세 전에 초발하는 파괴적 행동장애(disruptive behavior disorder,

der)의 범주에 속하는 질환이다³⁾.

병인은 아직까지 확실하게 알려지지 않았으나, 주의력결핍 운동과다 장애지닌 소아에 연성 신경학적 증후(soft neurological signs)의 빈도가 높고¹²⁾, 정상보다 낮은 지능지수를 지닌 순수한 과잉운동군에서 기질적 원인에 연관된 발달장애의 병력이 더 많이 발견되며⁴⁾, 또한 뇌손상 받은 소아에서 경미한 뇌기능부전(minimal brain dysfunction)의 행동 증후를 볼 수 있음¹⁷⁾은 기질적 원인이 중요하게 작용할 가능성을 시사한다.

저자는 최근에 전형적인 주의력결핍 운동과다 장애의 임상증상을 보이는 10세된 환자의 자기공명영상 검사에서 생후 12개월에 발병한 결핵성 뇌막염으로 인한 기저 지막막염(basal arachnoiditis)에 이차적으로 온 것으로 생각되는¹⁵⁾, 현재는 뇌척수액 흡수와 생산이 균형을 이룬 상태인 정체된 뇌수종¹⁹⁾을 볼 수 있었으므로 주의력결핍 운동과다 장애의 기질적 병인을 유추해 볼 수 있는 좋은 증례로 생각되어 증례보고와 아울러 병인을 중심으로 문헌고찰하고자 한다.

증 례

현재 국민학교 4학년에 재학중인 10세된 남자 환아로서 지적 기능중 어느 부분은 좋으나 어떤 부분은 떨어지고, 잠시도 가만히 있지 못하고, 충동적인 행동을 주소로 하여 1992년 5월 13일 고신의과대학 부속 복음병원 신경정신과에 내원하였다. 환자는 생후 12개월되던 1983년 2월 15일 우측 귀에서 화농성의 이루, 방사성(projectile) 구토, 열나고, 기면상태(lethargic)에 빠져서 울지 않는 등의 증상으로 고신의과대학 부속 복음병원 소아과에 결핵성 수막뇌염으로 입원하여 1983년 4월 5일 퇴원하였다. 퇴원후 소아과 외래에 정기적으로 내원해서 1주에 두 번 streptomycin 500mg 근육주사, isoniazid-B6 200mg 및 rifampin 150mg 경구 투여 등 항결핵제를 복용하다가 1984년 6월 15일경

치료 중단하였다. 1983년 7월 2일 내원시 설수는 있으나 걸을 수가 없었고, 10월 경(생후 20개월)부터 걷기 시작하였다. 생후 24개월경 “엄마”, “아빠” 정도의 말을 하고 손발 다 놀리고 텔레비전 소리는 잘 들었으며 결핵성 수막뇌염의 후유증이 의심되었다. 1984년 7월 2일 내원시 책을 잘보고, 말은 아직 제대로 하지 못하며, 운동장애는 전혀 없었다. 1985년 12월 30일(생후 46개월) 내원시 말을 듣긴하나 하는 것은 서툴고 전혀 협조가 안되고 고집이 세어 정신지체가 의심되었다. 1986년 1월 15일 우측 경부에 화농성의 종괴가 보여 우측 경부의 결핵성 임파선염으로 본원 일반외과에 입원해서 수술후 1월 18일 퇴원해서 다시 항결핵제를 투여하였다. 1987년 2월 11일(5세) 내원시 운동과다의 양상을 보였고, 글은 좀 아는 것 같다고 하였으며 이차적인 과잉운동 증후군으로 생각되어 dextroamphetamine 5mg을 45일간 복용하였으며, 집중력은 약간 나아진 듯하였으나 배변이 힘들고 행동과다는 여전해서 methylphenidate 10mg으로 바꾸고 신경정신과에 자문 의뢰하였다.

1987년 6월 13일 신경정신과 외래에 내원시 집중력이 떨어지고, 말이 더디고, 잘 찢고, 아이들과 어울리지 못하고, 고집이 세며, 3세까지는 head banging이 있었다고 하였다. 당시 아버지는 30세, 어머니는 26세였고, 3세된 남동생은 건강하다고 하였으며 DSM-III에 의거해서 과잉운동이 동반된 집중력결핍장애(attention deficit disorder with hyperactivity)가 의심되어 좀 더 자세한 검사를 권하였으나 거부하였다. 1987년 12월 20일 경까지 항결핵제 복용하다가 중단하였으며 1988년 1월 13일 내원해서 국민학교 1학년 교과서 읽고있고, 들어오면서 인사하고, 글을 쓰지는 못한다고 하였다. 1988년 2월 2일 취학 연기를 위한 소견서를 가져갔고 올봄에 유치원에 보낸다고 하였다. 1992년 4월 28일 내원해서 1990년 3월부터 12월까지 백병원에서 항정신병제 투여받았다고 하였고,

현재 국민학교 4학년이나 지적수준이 낮아 부모가 고생한다고 하였으며, 소아과 의사의 권에 의해서 1992년 5월 13일 다시 신경정신과에 내원하여 DSM-III-R에 의거한 attention deficit hyperactivity disorder 의진하에 제반 검사를 시행하였다.

아동용 지능검사상 언어성 지능 71, 동작성 지능 72, 전체 지능 70으로서 경계선급의 장애를 보였고, 언어구사 능력에 비해서 낮게 평가된 것으로 보였으며, 심한 주의 집중력의 장애는 측정에서는 물론 일반 학교 학습 또는 바람직한 생활습관의 학습에도 지장을 주고 있는 것으로 보였으며, 문제 상황에서의 이해 능력과 판단력이 자기 평균 능력보다 낮은 편이며, 특히 추리나 추상적 사고를 하지 못하고 단순 반복 학습에 의한 기계적으로 지식이 습득되는 상식에서는 약간 높은 편이었다.

뇌파검사 결과 각성뇌파에서 전체에서 자주 격리된 극 또는 극이 혼합된 고진폭의 불규칙적인 서파가 보였으며, 특히 우측 전두 부위에서 현저했고, 자연적인 수면뇌파에서 극과 서파는 더 많아졌고, 특히 우반구에서 현저한 중등도 내지 극심한 이상소견을 보였다(Figure 1). 뇌파상 이상으로 보아 sodium valproic acid 1050mg(체중 36.5kg)을 며칠간 투여하였으나 온몸에 발진이 나고 환아가 더 난폭해져서 자기 불을 자꾸 때리는 행동이 보여 투약을 중단하고, 5월 27일부터 1주간 methy lphenidate 10mg을 이분해서 아침 및 점심 식전 30분에 복용토록 하였다. 이웃에서 환아가 착해졌다는 소리를 들었으며, 반응이 있는 듯하다고 하여 methy lphenidate 15mg으로 증량해서 현재까지 2주에 한번씩 외래에서 정기적인 추적 진료 중이며, 6월 17일 내원시 덜 부산하고 고분고분하였으며, 변소에 가기 싫어한다고 하여 magnesium oxide 1.0mg을 처방하였다.

1.0 Tesla 초전도형장치 SMT 100(Shimadzu사제, 1991년형)을 사용하여 spin echo 방법으로 T₁-강조영상(TR/TE=500

ms/20ms)과 T₂-강조영상(TR/TE=3000 ms/90ms)을 횡단, 관상 및 종단 방향으로 시행하고 gadolinium-DTPA 8cc(체중 kg당 0.1mMol) 정맥주사로 증강시킨 자기공명영상 검사상 뇌실은 확대되고 뇌량(corpus callosum)은 얇아져서 장기간 지속된 뇌실확대(ventriculomegaly)의 양상을 보였다. 매우 극소한 뇌실변 고신호가 있었고, 피질 구는 확대되지 않았다. 시상 및 측 평면에서 도수관(aqueduct sylvius)이 보였고 signal void는 보이지 않았으며, 제4뇌실은 정상 크기 및 형태였다. 증가된 횡상의(transependymal) 뇌척수액 흐름없이 측뇌실과 제3뇌실의 확대는 도수관의 봉쇄를 나타낸다. 따라서 뇌실내압의 상승없이 측뇌실 및 제3뇌실의 확대 및 도수관 협착(aqueductal stenosis)의 의진을 보였다(Fig. 2). 신경외과에 자문의뢰한 결과 1990년 백병원에서 시행한 뇌전산화단층촬영상 좌측 기저핵 및 뇌저조(basal cistern)에 다수의 석회화 지닌 중등도의 뇌실확대를 보였는데 그와 비교한 결과 약간 뇌실 크기가 커졌으나 현재로는 정체된(arrested) 뇌수종으로 생각되어 치료없이 1년 후 다시 자기공명영상검사를 받아보도록 권하였다.

고 찰

소아에서 운동과다는 각성저하(underarousal) 또는 성숙지체(maturational-lag)에 기인한다는 가설이 있으며, 성숙지체설은 운동과다 소아는 더 어린 정상 소아와 똑같이 행동한다는 점과 운동과다의 어떤 양상은 해가 감에 따라 사라진다는 것을 근거로 하고 있고, 각성저하설은 운동과다 소아의 행동은 그들을 적극적으로 참여시키는 과제로 각성시킬 때 극적으로 호전되고 또한 자극제(stimulant)에 좋은 반응을 보인다는 점을 근거로 한다⁶⁾. Rutter¹⁸⁾는 육안적인 외상성 뇌손상의 경미한 변이라는 연속관점(continuum notion)과 어떠한 형태의 손상에 대한

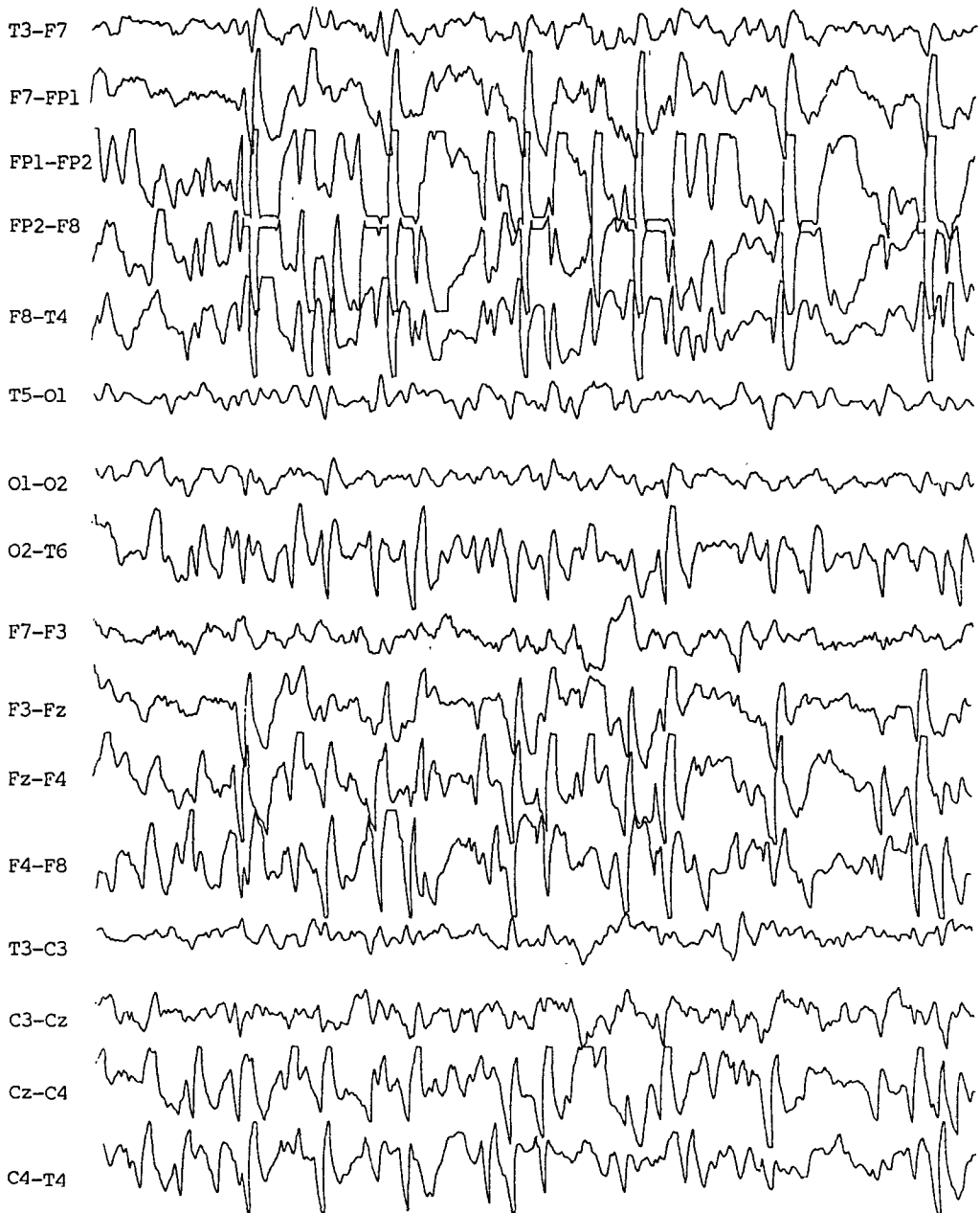


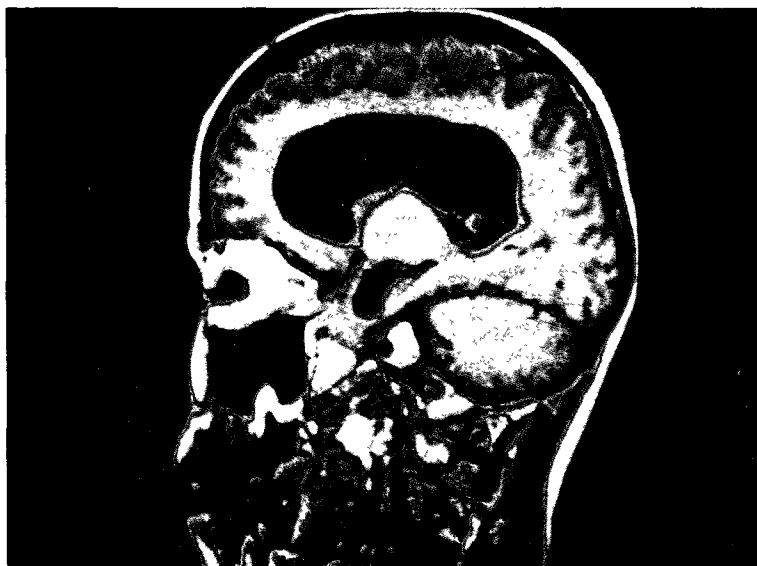
Fig. 1. The EEG recordings showed frequent brief runs of high voltage irregular delta waves intermixed with active spikes in all leads, more in the right fronto-temporal areas. The aforementioned findings were accentuated during sleeping period.

반응이라기 보다는 유전적으로 결정된 장애라는 증후군 관점 (syndrome notion)에서 ADHD의 개념을 정리하면서 ADHD는 뇌과 이상, 연성 신경학적 증후, 주산기 합병증, 선천적 표징을 보이거나 무엇보다도 유전적으로 결정된 생화학적 이상이 중요한 기전이라고 하였다. 납 농도와의 관련성도 제시되었으나 Gittelman과 Eskenazi⁹⁾는 이를 입증할 수 없었다. Porrino등¹⁴⁾은 과잉운동아에서 단순운동 행위의 전반적 증가를 보고하면서 이는 수업시간 동안이란 상황적 특수성 (situational specificity) 가설을 지지한다고 하였다. Taylor²²⁾는 ADHD의 원인으로서는 뇌손상, 뇌에 대한 주산기(perinatal) 외상, 연성 신경학적 증후 등 경미한 뇌기능부전, 신경생리학적 무반응성, 집중력 결함, 유전, 납과 식품첨가제 등 화학제품, 사회심리적 요소가 있고, 동물 model로서 원숭이에서 전전두(prefrontal) 손상, 백서에서 복측피개(ventral tegmental) 병소, dopamine과 norepinephrine에 대한 화학적 손상, 태생시 납에 노출, 신생아 저산소증, 사회적 격리 등을 열거하였다. Shaywitz등²⁰⁾도 실험적 model로서 실험적 납중독, 뇌염, 저산소증 등 주산기 독성 침해 및 뇌 dopamine의 고갈을 제시하면서 serotonin 보다는 뇌의 dopamine 기전이 경미한 뇌 기능부전의 병인에 기본적인 역할을 한다고 하였다.

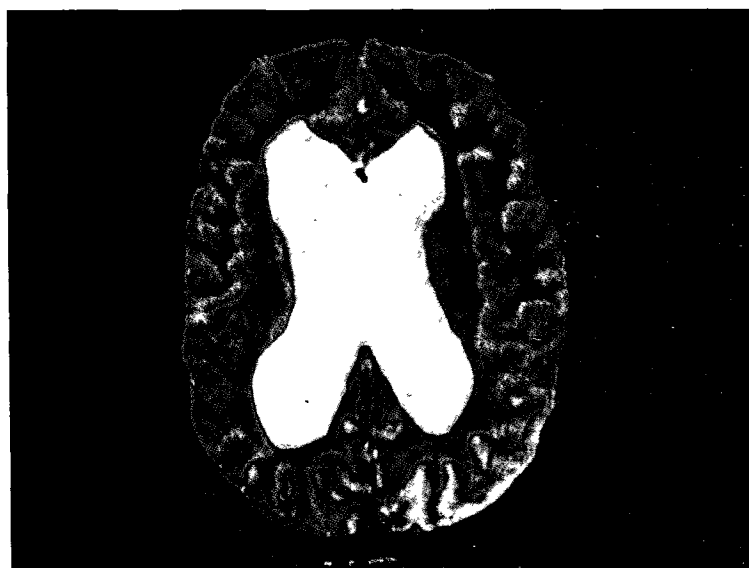
본 증례에서는 생후 12개월에 발병한 결핵성 수막뇌염이 일차적인 뇌손상을 가져왔고, 이차적으로 합병된 뇌수종으로 인해서 뇌손상이 가중된 것으로 보인다. 뇌손상후 정신장애의 생성에 관여되는 중요한 요소는 손상 당시의 연령으로서 2세 전이 가장 예후가 나쁜 것으로 알려졌는데, 이는 미숙한 기관은 더 손상받기 쉽고 뇌가 가장 빨리 성장하는 시기-산전기 및 출생후 첫 2년-에 가장 소지가 높으며, 또한 미숙한 뇌는 기능의 소성(plasticity)이 더 크기 때문으로 추정된다¹⁷⁾. 한편 Biederman등⁵⁾은 ADHD가 행동장애(conduct disorder), 적대반항장

애(oppositional defiant disorder), 기분장애(mood disorder), 불안장애, 학습장애 및 기타 정신지체, Tourette씨 증후군, 경계성 인격장애(borderline personality disorder) 등과 병발하는 불균일한 장애로서 ADHD 아군은 다양한 위험요소, 경과, 신경생물학, 약물 반응을 보이므로 이를 규명함이 예방과 치료에 중요하다고 하였다.

치료면에 있어서 행동치료¹⁾, 인지훈련(cognitive training)²⁾이 제시되기도 하였으나 ADHD 환자의 75% 이상이 자극제에 좋은 반응을 보인다. 일반적으로 자극제(stimulant)는 운동활동을 감소시키고, 각성을 증가시키고, 학습을 증진시킨다¹⁶⁾. Shekim등²¹⁾은 ADHD와 중추신경계 norepinephrine(이하 NE) 대사 간에 관계가 있으며 dextroamphetamine의 치료 효과도 이와 연관된다고 하였다. methylphenidate은 학습을 증진시키는데 특히 효과가 있는데 이는 용량(0.3mg/kg)에 관계된다¹³⁾. 본 증례에서는 학습능력에서는 별반 차이가 없었으나 methylphenidate 투여로 충동성이 줄고, 주의 집중력이 증진됨을 볼 수 있었다. methylphenidate의 효과는 dextroamphetamine과 달라서 dextroamphetamine 치료후 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol(이하 MHPG)의 감소는 NE 발화, 합성, 유리의 되먹이적 억제(feedback inhibition)에 기인하며 methylphenidate 치료시 NE 교체의 증가는 상대적으로 약한 monoamine oxidase 억제 및 NE 유리와 수용 봉쇄(uptake blockade)에 대한 다른 기전에 의한²³⁾. Conners와 Taylor⁷⁾는 인지 기능을 증진시키는 pemoline이 methylphenidate보다 작용시간이 더 길고 효력시발이 느리므로 학령기 아동에게 더 좋다고 하였다. 한편 자극제 복용하는 환자에서 성장의 억압이 보고되는데, 이는 growth hormone, insulin 또는 somatostatin에 대한 영향일 수도 있다^{10,11)}. 그러나 구조적으로 dextroamphetamine과 비슷하고, 혈장 MHPG 치와 요중 NE치를 감소시키는 등 catechola-



(A)



(B)



(C)

Fig. 2. The MRI taken on sagittal(A), axial(B) and coronal(C) planes showed dilatation of the lateral ventricles and the third ventricle with thinning of corpus callosum.

mine 대사와 체중에도 비슷한 효과를 미치는 fenfluramine은 dextroamphetamine의 치료효과나 운동활동에 영향을 미치지 않았고, 이는 혈장 prolactin치를 증가시키고 혈소판 내 serotonin치를 감소시킨다⁸⁾. 또한 Zametkin등²⁴⁾은 monoamine oxidase inhibitor 투여로 dextroamphetamine의 치료효과와 식별하기 힘든 즉각적인 임상적 효과를 볼 수 있었다.

결 론

운동과다, 충동성, 주의력결핍 등 DSM-III-R에 의거한 전형적인 주의력결핍 운동과다 장애(attention deficit hyperactivity disorder)

의 임상 양상을 보이는 10세된 남아에서 자기공명영상 검사상 측뇌실 및 제삼 뇌실의 확대 및 뇌량이 얇아진 정체된 뇌수종이 발견되었으며, 이는 생후 12개월에 발병한 결핵성 수막뇌염에 이차적인 것으로 생각되었고, 환아는 중추신경 자극제에 좋은 반응을 보였다.

주의력결핍 운동과다 장애의 기질적 원인을 유추해 볼 수 있는 좋은 증례로 생각되어 증례보고와 아울러 주의력결핍 운동과다 장애의 병인을 위주로 문헌고찰 하였다.

중심단어 : 주의력결핍 운동과다 장애, 정체된 뇌수종, 결핵성 수막뇌염, 중추신경 자극제.

REFERENCES

1. Abikoff H, Gittelman R : Does behavior therapy normalize the classroom behavior of hyperactive children ? Arch Gen Psychiat 41 : 449-454, 1984
2. Abikoff H, Gittelman R : Hyperactive children treated with stimulants ; is cognitive training a useful adjunct ? Arch Gen Psychiat 42 : 953-961, 1985
3. American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(Third Edition-Revised), Washington, D.C., American Psychiatric Association, 1987, pp49-53
4. August GJ, Stewart MA : Is there a syndrome of pure hyperactivity ? Brit J Psychiat 140 : 305-311, 1982
5. Biederman J, Newcorn J, Sprich S : Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. Am J Psychiat 148 : 564-577, 1991
6. Callaway E, Halliday R, Naylor H : Hyperactive children's event-related potentials fail to support underarousal and maturational-lag theories. Arch Gen Psychiat 40 : 1243-1248, 1983
7. Conners CK, Taylor E : Pemoline, methylphenidate, and placebo in children with minimal brain dysfunction. Arch Gen Psychiat 37 : 922-930, 1980
8. Donnelly M, Rapoport JL, Potter WZ, Oliver J, Keysor CS, Murphy DL : Fenfluramine and dextroamphetamine treatment of childhood hyperactivity ; clinical and biochemical findings. Arch Gen Psychiat 46 : 205-212, 1989
9. Gittelman R, Eskenazi B : Lead and hyperactivity revisited, an investigation of nondisadvantaged children. Arch Gen Psychiat 40 : 827-833, 1983
10. Klein RG, Landa B, Mattes JA, Klein DF : Methylphenidate and growth in hyperactive children ; a controlled withdrawal study. Arch Gen Psychiat 45 : 1127-1130, 1988
11. Mattes JA, Gittelman R : Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. Arch Gen Psychiat 40 : 317-321, 1983
12. McMahon SA, Greenberg LM : Serial neurologic examination of hyperactive children. Pediatrics 59 : 584-587, 1977
13. Pelham WE, Bender ME, Caddell J, Booth S, Moorner SH : Methylphenidate and children with attention deficit disorder ; dose effects on classroom academic and social behavior. Arch Gen Psychiat 42 : 948-952, 1985
14. Porrino LJ, Rapoport JL, Behar D, Sceery W, Ismond DR, Bunney WE Jr : A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys I. comparison with normal controls. Arch Gen Psychiat 40 : 681-687, 1983
15. Prockop LD : Hydrocephalus, in Merritt's Textbook of Neurology, ed by Rowland LP, Philadelphia, Lea & Febiger, 1984, pp199-206
16. Rapoport JL, Buchsbaum MS, Weingartner H, Zahn TP, Ludlow C, Mikkelsen EJ : Dextroamphetamine ; its cognitive and behavioral effects in normal and hyperactive boys and normal men. Arch Gen Psychiat 37 : 933-943, 1980
17. Rutter M : Psychological sequelae of brain damage in children. Am J Psych

- chiat 138 : 1533-1544, 1981
18. Rutter M : Syndromes attributed to "minimal brain dysfunction" in childhood. Am J Psychiat 139 : 21-33, 1982
 19. Schurr PH : Hydrocephalus. Med Intern 31 : 1461-1464, 1983
 20. Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA : The biochemical basis of minimal brain dysfunction. J Pediat 92 : 179-187, 1978
 21. Shekim WO, Dekirmenjian H, Chapel JL : Urinary MHPG excretion in minimal brain dysfunction and its modification by *d*-amphetamine. Am J Psychiat 136 : 667-671, 1979
 22. Taylor EA : Childhood hyperactivity. Brit J Psychiat 149 : 562-573, 1986
 23. Zametkin AJ, Karoum F, Linnoila M, Rapoport JL, Brown GL, Chuang L-W, Wyatt RJ : Stimulants, urinary catecholamines, and indoleamines in hyperactivity : a comparison of methylphenidate and dextroamphetamine. Arch Gen Psychiat 42 : 251-255, 1985a
 24. Zametkin AJ, Rapoport JL, Murphy DL, Linnoila M, Ismond D : Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors I. clinical efficacy. Arch Gen Psychiat 42 : 962-966, 1985b
-