

아산화질소 남용 후 발생한 다발신경병증

한림대학교 의과대학 강동성심병원 신경과
서진영, 김예림, 이지원, 배종석

Polyneuropathy Following Nitrous Oxide Abuse

Jin Young Seo, MD, Yerim Kim, MD, PhD, Ji won Lee, MD, Jong Seok Bae, MD, PhD

Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

KEYWORDS

Nitrous oxide, Vitamin B12, Polyneuropathy

Nitrous oxide (N₂O), an anesthetic gas, has been abused by some people for entertainment purposes. Recently, N₂O (under the name of "Happy Balloon") abuse has become problematic among young people in Korea. N₂O intoxication can develop a neuropathy, as well as other systemic disorders, either by inactivating vitamin B₁₂ or by a direct neurotoxic mechanism. Here, we report a case of peripheral neuropathy with possible coexisting myelopathy following N₂O abuse.

아산화질소(nitrous oxide)는 수술 및 치과 시술에 일반적으로 사용되는 흡입 마취제(마취가스)이지만 간혹 일부 사람들에게는 오락 목적으로 오용되어 왔다. 국내에서는 '해피-벌룬'이라는 별칭으로 클럽에서 성행하여 젊은 세대에게 쉽게 노출되고 있다.¹ 아산화질소는 신경 독성을 유발할 수 있지만 그 독성이나 남용의 부작용에 대한 인식은 부족하다.² 국내에서 아산화질소 남용과 연관된 말초신경병증 또는 척수병증이 보고된 바 있으나^{1,3} 최근까지 이의 오남용은 사회적으로 문제가 되고 있다. 저자들은 국내에서 아산화질소 남용 후 발생한 다발신경병증이 재발한 증례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

20세 여자가 양 다리에 힘이 없어 걷기 힘들다고 응급실을 방문하였다. 증상은 2달 전에 시작되고 상대적으로 빠르

게 악화되었다. 특이한 과거력이나 가족력은 없었고 사회적 음주자였으며 1갑년의 흡연력이 있었다. 7개월 전 미용수술을 받았고 1개월 전 급성 신우신염으로 항생제를 복용한 이력이 있었으나, 장기적으로 복용하는 약제는 없었다. 추가 문진을 통해 환자는 5개월 전부터 일주일에 2-4일, 평균 30분에서 1시간 동안 '해피-벌룬'을 흡입하였고 1달 전부터는 한 번에 2시간 이상으로 평소보다 더 많은 양을 흡입하였음을 확인하였다.

신경계진찰에서 의식은 명료하였고 뇌신경기능 이상은 없었다. 근력 검사에서 양측 발목 이하에서 Medical Research Council (MRC) 등급 4 이하로 근력이 감소되어 있었으며 원위부로 갈수록 근력 저하가 심하였다. 상체의 근력은 정상 이었고 깊은힘줄반사는 양측 이두근, 무릎, 발목에서 저하되어 있었다. 감각 검사에서는 가벼운 촉각, 온도, 통증 및 진동 감각이 양측 무릎 아래에서 대칭적으로 감소되어 있었다. 근섬유다발수축(fasciculation)이나 병적 반사는 없었다.

Received: June 14, 2021 / Revised: July 15, 2021 / Accepted: July 22, 2021

Address for correspondence: Jong Seok Bae, MD, PhD

Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

Tel: +82-2-2224-2206, Fax: +82-2-2224-2339, E-mail: jsbae69@gmail.com

혈액 검사 및 화학 검사는 정상이었고, 혈청 비타민 B₁₂ 농도도 382 pg/mL (정상 211-911 pg/mL)로 정상이었다. 그러나 혈청 호모시스테인(homocysteine) 및 소변 메틸말론산(methylmalonic acid)은 각각 29.27 μmol/L (정상 5.08-15.39 μmol/L), 6.27 mg/g/Cr (정상 0-3.70 mg/g/Cr)로 크게 증가되어 있었다. 항강글리오사이드 항체(anti-ganglioside antibody), 항벽세포 항체(anti-parietal cell antibody), 항내인자 항체(anti-intrinsic factor antibody), 항핵 항체(fluorescent antinuclear antibody), 항카디오리핀 항체, p-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), c-ANCA, anti-beta2 glycoprotein I antibody 검사는 모두 음성이었다. 엡스타인-바 바이러스, 거대세포바이러스, 매독, 인간면역결핍바이러스 항체에 대한 혈청 검사 및 갑상선기능 검사도 정상이었다. 뇌척수액(cerebrospinal fluid) 검사에서는 개방 압력 11.8 cmH₂O, 적혈구 1/mm³, 백혈구 0/mm³, 단백질 41 mg/dL, 포도당 58 mg/dL (혈청 포도당 93 mg/dL), 알부민 17.2 mg/dL로 확인되었으며 단백세포해리(albuminocytological dissociation)는 없었다.

뇌 컴퓨터단층촬영(computed tomography)은 정상이었고, 척추 자기공명영상(magnetic resonance imaging)에서는 역경추전만증 외 특이 소견은 없었다. 신경전도 검사(nerve conduction study, NCS)와 비늘 근전도 검사(electromyography)는 운동신경에 더 두드러진 감각운동다발신경병증에 합당한 결과를 보였다(Tables 1, 2). 양측 경골신경 체감각유발전위(posterior tibial nerve somatosensory evoked potential)에서 양측 피질전위(cortical potential)의 지연이 있어 중추성 혹은 말초성의 전도 결함이 있음을 유추할 수 있었다. 또한 위축성 위염을 감별하기 위한 위내시경에서는 역류성 식도염과 홍반성/삼출성 위염만이 확인되었다.

환자의 아산화질소 흡입 병력, 혈액 검사, 전기생리학적 검사를 바탕으로 최종 진단은 아산화질소와 연관된 다발신경병증으로 결론지었다. 이에 환자에게 ‘해피-벌룬’ 흡입을 중단할 것을 교육하였고 하루에 1 mg의 cobamamide를 6일

간 투여한 후, 퇴원하면서 하루에 mecobalamin 1.5 mg을 복용하도록 지시하였다. 치료 3개월 후 환자의 근력은 거의 호전되었다. 환자는 증상이 호전된 후 5개월만에 다시 ‘해피-벌룬’을 흡입하기 시작하였고 이후 2달 뒤, 본원에 처음 입원하였을 때와 같은 증상인 양측 발의 MRC 등급 4 이하의 근력 저하로 본원 외래를 방문하였다. 환자는 검사와 적극적인 치료를 거부하고 귀가하였다.

고 찰

아산화질소에 의해 유발된 신경병증에 대한 기전은 아직까지 정확히 규명된 바 없지만, 두 가지 유력한 가설이 있다. 첫째, 아산화질소가 비타민 B₁₂를 비활성화시켜 신경독성을 유발하는 것이다.⁴ 비타민 B₁₂는 메싸이오닌 합성효소(methionine synthase)의 보조인자(cofactor)로써 작용하는데 아산화질소는 비가역적 산화를 통해 비타민 B₁₂을 비활성화시켜 이 과정을 억제한다. 메싸이오닌이 감소되며 수초(myelin sheath) 인지질의 메틸화가 감소하고 결과적으로 신

Table 2. Sensory nerve conduction study

Nerve	Amplitude (μV)	Conduction velocity (m/s)
Median, R	39.1	41.2
Median, L	35.2	41.9
Ulnar, R	23.4	38.7 (↓)
Ulnar, L	25.0	42.9
Peroneal, R	4.6 (↓)	26.9 (↓)
Peroneal, L	6.3	29.2 (↓)
Sural, R	7.4	30.0 (↓)
Sural, L	12.5	30.0 (↓)

Similar to the motor nerve conduction study, the sensory nerve conduction study shows that lower extremities were more damaged than upper extremities. Compared to the motor nerve conduction study, motor nerves were more damaged than sensory nerves.

R, right; L, left; ↓, decreased; ↑, increased.

Table 1. Motor nerve conduction study

Nerve	Distal latency (ms)	Amplitude (mV)	Conduction velocity (m/s)	F-wave latency (ms)
Median, R	3.6	13.1	42.4 (↓)	31.01 (↑)
Median, L	3.8 (↑)	11.4	45.9 (↓)	29.85
Ulnar, R	2.5	10.9	42.4 (↓)	31.94 (↑)
Ulnar, L	2.8 (↑)	11.0	48.0 (↓)	30.43
Peroneal, R	NR	NR	NR	NR
Peroneal, L	NR	NR	NR	NR
Tibial, R	NR	NR	NR	40.0
Tibial, L	NR	NR	NR	NR

Motor nerve conduction study shows that lower extremities were more damaged than upper extremities.

R, right; ↓, decreased; ↑, increased; L, left; NR, no response.

경계의 탈수초(demyelination)를 유발하게 된다. 이 가설에 의하면 아산화질소가 비타민 B₁₂를 직접적으로 비활성화시키므로 아산화질소 유발 신경병증에서는 비타민 B₁₂ 결핍이 나타날 수 있다. 본 증례에서 혈청 비타민 B₁₂ 농도는 정상이었지만 혈청 호모시스테인이나 소변 메틸말론산의 증가가 확인되어 비타민 B₁₂의 기능적인 결핍이 존재함을 알 수 있었다.^{1,3} 비타민 B₁₂의 농도가 정상 범위 내에 있을 수 있는 이유는 비타민 B₁₂ 농도는 결합하는 단백질 분포에 따라 측정되어 아산화질소에 의해 비타민 B₁₂가 비활성화되더라도 결합하는 단백질 분획이 보존된다면 검사상 정상으로 나타날 수 있기 때문이다.⁵

두 번째 가설은 아산화질소가 직접적으로 신경손상을 유발한다는 것이다.⁶ 이는 N-methyl-D-aspartate 수용체의 억제 및 노르아드레날린성 하행 신경 경로(noradrenergic descending nerve pathways)의 자극을 포함한 다양한 기전을 통해 발생하는 것으로 추정된다.^{6,7} 아산화질소의 직접적인 신경 독성은 감각신경보다 운동신경 축삭(axon)에 더 두드러지고^{6,7} 전기생리학적 검사상 상지보다 하지 원위부를 더 많이 침범⁴하는 것으로 알려져 있다. 감각증상이 있음에도 불구하고 감각 NCS 결과가 운동 NCS 결과에 비해 이상이 적게 나올 수 있는 이유는 젊은 성인에서 병전(pre-morbid) 감각 신경활동전위(sensory nerve action potential)가 상대적으로 높을 개연성과 작은 섬유 신경병증(small fiber neuropathy)에 대한 NCS의 낮은 민감성에 기인할 것으로 설명하고 있다.^{6,7} 결론적으로 위의 기전들을 통해 아산화질소의 남용은 척수와 말초신경의 축삭 및 수초의 손상을 함께 일으킬 수 있고 본 증례의 운동/감각 증상과 보행장애와 같은 임상 소견과 전기진단학적 이상 소견을 설명할 수 있다.

아산화질소에 의해 유발된 신경병증의 치료는 우선 아산화질소 흡입을 중단하고 비타민 B₁₂를 보충하는 것인데, 치료 후 회복속도는 척수 손상 정도에 따라 다르므로² 척수 손상이 발생하기 전에 신속하게 치료하는 것이 중요하다. 최근 한 연구는 아산화질소가 용량 의존성(dose dependent)이 강하고 용량이 높을수록 여성이 그 독성에 더 취약하다는 것을 보고하였다.⁸ 이는 장기간 동안 많은 양의 아산화질소를 남용하는 것은 말초 및 중추신경계에 심각한 손상을 줄 수 있다는 것을 의미하여 그 정도는 여성에서 더 심하다는 것을 제시한다. 따라서 본 증례와 같이 젊은 여성에서 아급성으로 운동신경 손상이 더 두드러진 말초신경병증에 대해 임상자들은 다양한 말초신경병의 원인 중 하나로

서 아산화질소 남용의 가능성을 고려하고 필요 시 적극적인 치료를 시작해야 한다. 아산화질소 남용으로 인한 신경병증 재발의 위험인자가 정확히 규명된 적은 없으나 약물 남용의 위험인자에 대한 연구에 따르면 강력한 가족의 지지와 인지-행동 치료, 심리 교육 등이 포함된 다각도적인 치료 프로그램이 약물 남용의 재발을 낮추는 것으로 알려져 있다.⁹ 따라서 본 증례에서처럼 아산화질소에 의한 신경병증의 재발된 경우를 예방하기 위해서는 적극적인 가족의 지원과 다각도적인 치료 프로그램이 필요할 것으로 보인다. 또한 오락 목적의 ‘해피-벌룬’ 흡입은 아산화질소 중독을 유발하고 중독되면 이를 끊기 어려우므로 ‘해피-벌룬’ 사용자들에게 유발될 수 있는 신경학적 이상에 대한 경각심과 적극적인 사회적 규제가 필요하다.

REFERENCES

1. Kim SJ, Lee J, Kim YS, Kim SH, Park J. Subacute combined degeneration and pulmonary thromboembolism due to nitrous oxide inhalation for recreational use. *J Korean Neurol Assoc* 2018;36:238-240.
2. Choi C, Kim T, Park KD, Lim OK, Lee JK. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: a report of two cases. *Ann Rehabil Med* 2019;43:530-534.
3. Kwoun YJ, Choi YJ, Oh JY, Park KD, Choi KG. Myeloneuropathy following chronic abuse of nitrous oxide. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:432-435.
4. Bao L, Li Q, Li Q, Chen H, Zhang R, Shi H, et al. Clinical, electrophysiological and radiological features of nitrous oxide-induced neurological disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16:977-984.
5. Green R. Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017;129:2603-2611.
6. Tani J, Weng HY, Chen HJ, Chang TS, Sung JY, Lin CS. Elucidating unique axonal dysfunction between nitrous oxide abuse and vitamin B12 deficiency. *Front Neurol* 2019;10:704.
7. Lee M, Abbas A, Lee O, Record CJ, Moodley KK, Nirmalanathan N. Nitrous oxide-induced motor-predominant axonal peripheral neuropathy: a phenotype distinct from isolated vitamin B12 deficiency. *J Neurol Sci* 2021;424:117390.
8. Winstock AR, Ferris JA. Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. *J Psychopharmacol* 2020;34:229-236.
9. Moeeni M, Razaghi EM, Ponnet K, Torabi F, Shafiee SA, Pashaei T. Predictors of time to relapse in amphetamine-type substance users in the matrix treatment program in Iran: a Cox proportional hazard model application. *BMC Psychiatry* 2016;16:265.