

# Cefepime에 의해 발생한 신경독성에 관한 환자대조군연구

울산대학교 의과대학, 서울아산병원 신경과<sup>1</sup>, 신장내과<sup>2</sup>

강종구<sup>1</sup> · 김순배<sup>2</sup>

## Neurotoxicity by Cefepime: Case-Control Study

Joong Koo Kang, MD, PhD<sup>1</sup> and Soon Bae Kim, MD, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

**Background:** Cefepime is a fourth-generation cephalosporin widely used for empiric treatment of severe infections. Neurotoxicity by cefepime have been reported due to  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptor inhibition or other mechanisms. The aim of this study was to evaluate the risk factors for cefepime-induced neurotoxicity between group showing cefepime-induced neurotoxicity and group without neurotoxicity.

**Methods:** From Jan 2005 to June 2010, a total of 2,461 patients (older than 20) who used cefepime were considered in this study. We compared patients who developed cefepime-induced neurotoxicity (patient group, n=21) to patients who had no cefepime-induced neurotoxicity (control group, n=31). We analyzed demographic, underlying diseases, and metabolic parameters before cefepime treatment and during cefepime treatment between the two groups. Statistical analysis was performed using SPSS 18 software.

**Results:** Of the total 2461 patients, 21 (0.85%) were diagnosed with cefepime-induced neurotoxicity. Impaired glomerular filtration rate (GFR at 15-30 ml/min) before cefepime use were significantly ( $P<0.05$ ) higher risk for developing cefepime-induced neurotoxicity in patient group compared to that in the control group. Age, sex, and other metabolic parameters except GFR before and during, usage of cefepime did not show any statistical difference between the two groups.

**Conclusion:** The present study revealed that cefepime-induced neurotoxicity was prone to develop in patients with impaired renal function before cefepime usage.

J Neurocrit Care 2014;7(2):104-110

**Key Words:** Cefepime; Neurotoxicity; Electroencephalography; Encephalopathy; Non-convulsive status epilepticus

## 서론

Cefepime은 4세대 semisynthetic cephalosporin으로 지역사회 혹은 병원 내에서 발생한 심한 감염증에 사용되는 항생제이다.<sup>1,2</sup> 이 항생제는 비교적 안전하며 사용환자의 3% 정도에서 약간의 신경학적 부작용이 보고된다.<sup>3</sup> 현재까지 cefepime을 사용한 후 발생한 신경계 부작용으로는 뇌증(encephalopathy), 경

련(seizure) 등이 발생하였다는 보고들이 있으며, 이런 신경계 부작용은 신장기능이 떨어진 환자들에서 더 잘 발생한다고 보고되었으나<sup>1,2,4-11</sup> 정상 신장기능을 가진 환자에서도 뇌증이나 비경련 뇌전증지속상태(nonconvulsive status epilepticus)가 발생할 수 있다고 보고되었다.<sup>12-14</sup>

Cephalosporin 계열의 항생제에서 신경독성은 항생제가 가지고 있는  $\beta$ -lactam ring 구조에 기인한다고 알려져 있고<sup>15</sup> 특히 경련이 발생하는 기전은  $\beta$ -lactam ring 구조가  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) A-수용체에 대한 경쟁적 길항작용(antagonism)을 갖기 때문에 GABA에 의한 억제 작용이 감소하여 결국 pro-epileptogenic activity의 역할을 하기 때문으로 알려져 있다.<sup>16</sup>

Cefepime에 의한 신경독성에 관한 연구에서 사구체여과(glomerular filtration) 기능에 심한 이상이 있는 경우 신경독성

**Received:** November 21, 2014 / **Revised:** December 2, 2014

**Accepted:** December 2, 2014

**Address for correspondence:** Joong Koo Kang, MD, PhD  
Department of Neurology, University of Ulsan College of Medicine,  
Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul  
138-736, Korea  
Tel: +82-2-3010-3448, Fax: 82-2-474-4691  
E-mail: jkkang@amc.seoul.kr

이 잘 발생한다고 하나<sup>1</sup> cefepime을 사용 전 어떠한 요인들에 의해 cefepime에 의한 신경독성이 더 잘 발생하는지에 대한 비교 연구는 아직 별로 없는 실정이다.

이 연구의 목적은 cefepime에 의한 신경독성의 빈도를 밝히고, 대조군과 비교하여 cefepime에 의한 신경독성이 잘 발생하는 위험요인을 연구하고자 하는데 있다.

## 대상 및 방법

### 대상

연구대상환자는 2005년 1월1일부터 2010년 6월 30까지 서울아산병원에 입원하여 cefepime을 처방 받은 20세 이상의 2,461명 환자 중에서 cefepime 사용 기간 중에 신경학적인 상태의 변화가 발생하여 입원 중 신경과 진료 의뢰 및 뇌파(electroencephalography)를 시행 받은 52명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 52명 환자의 입원 당시 의무기록을 검토하여 환자를, cefepime에 의한 신경독성이 발생한 군(환자군)과 cefepime에 의한 신경독성이 발생하지 않은 군(대조군)의 두 군으로 분류하였다.

환자 군은 아래의 ‘cefepime의 신경독성의 기준’에 맞는 환자 21명이며, 대조 군은 cefepime을 사용하였으나 cefepime 사용 전후 의식 변화를 설명할 수 있는 다른 신경과적 원인이나 확인된 내과적 대사성 뇌증을 가진 환자 31명이다. 따라서 52명의 환자를 환자군 21명과 대조군 31명으로 나누어 두 군 사이의 어떤 요인의 차이로 인해 cefepime에 의한 신경독성 부작용이 더 잘 발생 하는 가를 연구하고자 하였다.

### Cefepime 신경독성의 진단

Cefepime에 의한 신경독성의 진단은 의무기록에 기록된 cefepime 사용 전의 신경학적 상태, 약을 사용하면서 신경학적 변화, 그리고 당시 시행한 뇌파 소견, 및 약을 끊은 후 회복 여부를 종합하여 판단하였다.

임상적 기준으로는 cefepime 사용한 후 기존의 기저 질환(underlying disease)의 악화로 설명할 수 없는 갑작스러운 혼돈(confusion) 상태, 섬망(delirium), 환각(hallucination), 행동변화(behavioral change), 근간대 경련(myoclonus), 떨림(tremors), 혹은 경련(convulsion)등의 증상이 발생 하였고, 이러한 증상(들)이 cefepime을 끊은 후 수일 내에 좋아져서 원래의 약 사용 전의 신경학적 상태와 유사하게 회복된 경우 cefepime에 의한 임상적인 신경독성에 해당한 것으로 판단하였다.

뇌파에서 cefepime에 의한 신경독성으로 해당하다고 판단한 소견은 첫째, 주기성(periodic) 혹은 반주기성(semi-periodic)으로 전신(generalized) 혹은 다초점(multifocal) 삼상파(triphasic waves)의 존재, 둘째, 뇌파의 기저리듬의 변화가 동반될 때로 하였다.<sup>1</sup>

모든 환자에서 추적 뇌파를 시행하지는 않았으나, 회복 여부는 신경학적 으로 원래 cefepime 사용 이전의 상태로 회복되었거나 혹은 추적 뇌파에서 약을 끊은 후 수일 내에 초기에 보였던 뇌파의 이상소견이 없어진 것으로 판단하였다(Fig. 1). 뇌파 기록은 international 10-20 system을 이용하여 19개의 전극을 부착하여 기록하였다. 뇌파의 판독은 뇌파를 전공한 신경과 의사가 판독하였다.



**Figure 1.** Electroencephalography (EEG) findings in a patient who had cefepime-induced neurotoxicity A) EEG shows continuous generalized sharp and wave discharge with frequency of 2 Hz. The patient was in nonconvulsive status epilepticus. B) Disappearance of the abnormality on EEG.

**환자에 대한 분석**

의무기록을 통해 cefepime 사용 전후의 전반적인 임상 소견, 신경학적 소견, 임상적인 예후 등을 정보를 얻었고, 이와 함께 당시의 약 사용 전후의 검사실 소견을 비교 분석하였다.

**신장 기능의 변화에 대한 평가**

신장 기능의 평가는 cefepime 사용 전후의 사구체 여과율 (glomerular filtration rate)을 이용하여 비교하였다. 여러 번의 검사를 시행한 경우에는 cefepime 사용 직전의 가장 나쁜 사구체 여과율 수치를, cefepime 사용 후 여러 번 검사를 시행한 경우 신경과 의뢰를 보기 직전의 가장 나쁜 수치를 이용하여 비교하였다.

또한 사구체 여과율은 Modification of Diet in Renal Disease 를 이용하여 계산하였고, 60 mL/min 이상, 59-30 mL/min, 29-15 mL/min, 그리고 15 mL/min 이하로 구분하여 비교 하였다. 또한 사구체 여과율 15 mL/min 이하의 말기신장질환(end stage renal disease)의 유, 무로도 구분하여 비교하였다. 또한 말기신장질환 환자를 제외하고 환자를 사구체 여과율 30 mL/

min 이상, 사구체 여과율 15-30 mL/min로 분류하여, 소집단화(subgroup) 분석을 하였다.

**자료처리**

각 군에서의 범주형 변수는 상대적인 빈도로, 연속형 변수는 평균 및 표준편차로 나타내었다. 통계적 분석 방법은 범주형 변수는 Fisher exact 혹은 Chi square 분석을, 연속형 변수의 통계 분석은 t-test를 이용하였다. P value<0.05 이하에서 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

**결 과**

**Cefepime에 의한 신경독성의 빈도**

해당 연구기간 중 cefepime을 투여 받은 20세 이상의 전체 환자 2461명 중, 의식변화, 떨림, 경련 등으로 인해 신경과 의뢰를 본 환자는 52명 (2.1%)이었다. 이 중 환자의 의식변화에 원인이 될 수 있는 다른 내과적인 원인(18명) 혹은 신경과적인 원인(13명)이 있었고 당시 시행한 뇌파검사서 cefepime에 의

**Table 1.** Characteristics of patients with cefepime-induced neurotoxicity

Patient no.	Sex/Age	Neurological presentation	Symptom onset from cefepime usage (days)	Recovery	Pre-GFR
1	F/52	Myoclonus, altered mental status	7	0	> 60
2	M/67	Altered mental status	3	Yes	30-59
3	F/71	Altered mental status	3	Yes	30-59
4	M/63	Altered mental status	1	Yes, but death	> 60
5	F/66	Altered mental status	6	Yes	> 60
6	M/60	Myoclonus, altered mental status	11	Yes	15-29
7	M/67	Myoclonus, altered mental status	5	Yes	< 15
8	F/60	Altered mental status	3	Yes	15-29
9	M/66	Seizure,myoclonus	3	Yes	< 15
10	F/34	Altered mental status	4	Yes	> 60
11	M/62	Altered mental status	8	Yes	15-29
12	M/69	Altered mental status	1	Yes	< 15
13	M/71	Altered mental status	1	Yes	15-29
14	F/61	Altered mental status	4	Yes	15-29
15	M/72	Altered mental status	7	Yes	> 60
16	F/64	Seizure,myoclonus	1	Yes	< 15
17	F/73	Altered mental status	1	Yes, but death	15-29
18	F/71	Altered mental status	4	Yes	> 60
19	F/55	Altered mental status	8	Yes	30-59
20	F/53	Altered mental status	4	Yes	15-29
21	M/72	Myoclonus, altered mental status	2	Yes	15-29

GFR, glomerular filtration rate.

한 신경독성의 기준에 맞는 소견이 관찰되지 않은 환자 31명을 제외한 21명(0.85%)가 cefepime에 의한 신경 독성으로 판단하였다 환자의 중요한 임상 소견은 Table 1에 요약되어 있다.

### Cefepime 신경독성의 임상 소견

Cefepime에 의한 신경독성이 관찰된 환자군 21명 모두에서 의식변화와 함께 뇌파에서 주기적 혹은 반주기적인 전신적 혹은 다초점의 삼상파가 관찰되었다. 이 중 명확하게 근간대성 경련 혹은 발작 양상이 관찰된 환자는 6명이었다.

Cefepime을 사용하면서 약에 의한 부작용이 발생할 때까지 걸린 기간은  $4.2 \pm 2.8$ 일이었으며, 2/3의 환자(14명)에서 cefepime에 의한 신경학적 부작용이 약을 사용하지 4일 이내에 발생하였다. cefepime 신경 부작용이 발생한 환자 21명에서 15명에서는 약을 사용하기 전에 사구체여과율이 60 mL/min 이하로 비정상이었고, 6명(28.6%)에서는 사구체여과율이 60 mL/min 이상으로 정상소견이었다(Table 1).

Cefepime에 의한 부작용이 발생할 때까지 걸린 시간은 사구체 기능이 정상인 경우와 사구체 기능에 이상이 있는 환자들을 비교하였을 때 차이가 없었으며( $P$  value=0.34, Man-Whitney U test), 말기신장질환 여부에 따라 구분하였을 때도

말기신장질환이 있는 환자와 없는 환자 사이에 cefepime 부작용 발생 기간에 차이가 없었다( $P$  value=0.20, Man-Whitney U test).

### 환자 군과 대조 군 사이의 비교

#### 1. Demographic data 비교

두 군 사이의 cefepime을 사용할 당시의 성별, 나이를 비교할 때, 성별은 환자 군이 남자 10명이었고 대조 군이 남자 11명으로 두군 사이에 성별의 통계적 차이는 없었다. 환자 군의 나이는  $63.3 \pm 9.2$ 세, 대조 군은  $61.1 \pm 15.5$ 세로 통계적인 차이가 없었고( $P$  value=0.56), 약 사용기간도 환자 군은  $10.43 \pm 7.4$ 일, 대조 군은  $11.7 \pm 8.1$ 일로 두군 사이에 통계적인 차이는 없었다( $P$  value=0.57) (Table 2).

#### 2. 두 군 사이의 신기능 비교

환자 군에서 cefepime 사용 전 사구체여과율이 60 mL/min 이상이 6명(28.6%), 60 mL/min 이하인 환자가 15명(71.4%)였고, 대조 군에서 사구체여과율이 60 mL/min 이상인 환자는 18명(58.1%), 60 mL/min 이하인 환자는 13명(41.9%)으로, 두 군

**Table 2.** General characteristics of patients those who had cefepime-induced neurotoxicity and those who not

Characteristics	Case group (N=21)	Control group (N=31)	P value	Odd ratio (95%, CI)
Age (years)	$63.3 \pm 9.2$	$61.1 \pm 15.5$	0.56	
Sex, female number, no (%)	11 (52.4)	12 (38.7)	0.4	
Pre-GFR (%)			0.02	
≥ 60	6 (28.6)	18 (58.1)		
30-59	3 (14.3)	8 (25.8)		
15-29	8 (38.1)	3 (9.7)		
< 15	4 (19.0)	2 (6.5)		
Pre-GFR (%)			0.049	3.46 (1.058-11.33)
≥ 60	6 (28.6)	18 (58.1)		
< 60	15 (71.4)	13 (41.9)		
Pre-ESRD (%)			0.21	
≥15	17 (81.0)	29 (93.5)		
<15	4 (19.0)	2 (6.5)		
GFR ( more than 30 or not) (%)			0.01	7.7 (1.67-35.51)
≥ 30	9 (52.9)	26 (89.7)		
15- 30	8 (47.1)	3 (10.3)		
GFR ( more than 60 or not) (%)			0.13	
≥ 60	6 (35.3)	18 (62.1)		
15-60<	11 (64.7)	11 (37.9)		

CI, confidence Interval; GFR, glomerular filtration rate; ESRD, End Stage Renal Disease.

간에는 cefepime 사용 전 신장기능이 이상 유무에 있어 유의미한 통계적인 차이가 관찰되어( $P$  value<0.05), 환자 군에서 대조군에 비해 cefepime 사용 전 신기능에 이상이 유의하게 많음을 알 수 있었다. Cefepime 사용 전 신장기능이 비정상인 경우 cefepime의 신경독성이 발생할 교차비(odds ratio)가 신장기능이 정상인 경우보다 3.5배(CI 95%; 1.06-11.3) 높았다. 환자 군에서 대조군에 비해 cefepime을 사용하기 전에 말기신장질환 환자가 더 많은지를 비교하였을 때, 약 사용 전 말기신장질환의 빈도는 두군 사이에 차이가 없었다( $P$  value=0.21).

투석을 시행하는 말기신장질환을 제외한 소집단화분석을 시행하였다. 대상 환자를 사구체여과율이 15-30 mL/min인 경우와 30 mL/min 이상인 환자로 구분하여 환자 군과 대조군을 비교하였을 때, 환자 군에서 사구체여과율이 30 mL/min 이상인 경우가 9명(52.9%), 15-30 mL/min인 환자는 8명(47.1%)이었고, 대조군에서는 사구체여과율이 30 mL/min 이상인 환자가 26명(89.7%), 15-30 mL/min인 환자가 3명(10.3%)으로 두군간에는 약 사용 전 사구체여과율 30 mL/min와 15-30 mL/min에 있어 통계적으로 유의미한 차이가 있었다( $P$  value=0.01). 사구체여과율이 15-30 mL/min 경우가 30 mL/min 이상인 경우에 비해 cefepime에 의한 신경독성이 발생할 교차비가 7.7배 높았다(CI, 95%, 1.671-35.511). 하지만 사구체여과율이 15 mL/min 이하인 말기신장질환을 제외하고 사구체여과율이 60 mL/min 이상인 경우와 15-60 mL/min의 군으로 나누어 환자 군과 대조군을 비교하였을 때 두군 사이에는 cefepime 사용 전 신장기능 저하에 있어 유의미한 통계적인 차이가 관찰되지 않았다( $P$  value=0.13)(Table 2).

그 외 다른 검사실 소견에서는 두군 사이의 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다.

## 고 찰

본 연구의 중요한 소견은 첫째 cefepime에 의한 신경독성은 약 사용 전 신장 기능이 저하된 환자에서 더 많이 발생할 수 있으며 특히 약 사용 전에 신장기능에 이상이 있으나 투석하지 않는 환자로 사구체여과율이 15-30 mL/min 인 경우에 특히 cefepime의 부작용이 발생할 위험이 높았다. 둘째, cefepime에 의한 신경독성은 20세 이상의 전체 cefepime 사용 환자 중 약 0.85%에서 발생하였고 주 증상으로는 의식저하와 이에 동반된 경련 혹은 근간대 경련이 많았다. 또한 cefepime에 의한 신경독성이 발생한 21명의 환자 중 6명(28.6%)은 약 사용 전의 신장기능이 정상이었다. 본 연구는 국내에서는 처음으로 cefepime을 사용한 환자를 대상으로 하여 약 사용 전에 어떠한 요인에 의해 신경독성이 더 잘 발생하는지를 분석한 첫 환자-

대조군 연구로서 의의가 있다. 현재까지 국내에서는 cefepime에 의한 신경계 부작용에 대한 연구는 두 개의 증례 보고가 있는 정도이다.<sup>10,11</sup>

$\beta$ -lactam 계열의 항생제에 의한 신경학적 부작용으로 penicillin에 의해 사람에서 뇌증이 발생하는 것이 보고 되었고,<sup>17</sup> cefepime에 의해서도 이러한 신경 부작용이 보고 되고 있다.<sup>4-8,10-14,18-20</sup>

본 연구는 비록 후향적 연구이나 5년 기간의 환자를 모아 cefepime에 의한 신경 부작용을 연구한 것으로 20세 이상 전체 환자 2461명 중 임상소견 및 뇌파 소견으로 cefepime에 의한 신경 부작용에 합당한 환자는 21명(0.85%)으로 분석되어 기존에 알려진 1-3% 정도<sup>1,21</sup>보다 약간 낮은 빈도를 보였다. 이 이유는 첫째, 기존 연구에 비해 본 연구는 오랜 기간의 환자를 대상으로 의무기록에 기반한 후향적 연구로 환자들이 주로 타과에 입원하여 치료하다가 신경학적인 문제가 생겼을 때만 신경과 자문을 봐서 확인된 환자만을 대상으로 하였다는 점에서, 비록 약 사용 후 신경학적 문제가 생겼더라도 이를 놓치고 신경과 자문을 하지 않았거나, 뇌파 등을 시행하지 않은 환자들이 제외 되었을 수 있다는 점에서 실제의 빈도보다 낮은 빈도를 보였을 가능성이 높다. 둘째, 본 연구에서는 cefepime에 의한 환자 군을 판단하는 기준으로 cefepime 사용 전후에 환자의 신경학적 상태의 변화를 설명할 수 있는 기저질환 상태 변화가 없고, 약을 끊은 후 임상적인 호전이 관찰되는 것, 그리고 기존 논문들에서 cefepime 사용 시 잘 관찰되는 것으로 알려진 뇌파 소견 등 비교적 엄격한 기준을 정한 것도 빈도가 좀 더 낮게 나온 이유일 수도 있다. 셋째, 본 연구에서 다른 연구에 비해 cefepime 신경 부작용의 빈도가 낮은 또 다른 이유는 대부분의 환자에서 신장 기능에 따라 cefepime의 용량을 조절하여 사용한 것도 한 이유라고 할 수 있다. 넷째, 대조군의 경우도 기저질환의 악화나 혹은 전형적인 뇌파 소견이 없더라도 기저 질환의 악화와 동반되어 cefepime의 부작용이 같이 병합되었을 수 있으나 본 연구에서 이 경우 cefepime에 의한 부작용에서 제외하였는데, 이 또한 cefepime에 의한 약의 부작용의 빈도가 낮게 나온 다른 이유일 수도 있다.

또 본 연구에서 흥미로운 점은 cefepime에 의한 신경독성이 발생한 21명의 환자 중 6명(28.6%)에서는 약 사용 전 신장기능이 정상인 환자에서 발생하였다는 것으로 약물사용 전 신장기능이 정상이라도 약 사용 중 다른 기저질환의 변화로 설명이 안 되는 신경학적 상태의 악화가 관찰되는 경우 cefepime에 의한 신경독성의 가능성을 고려하여야 한다는 것을 시사한다.

본 연구에서 cefepime 사용 전에 말기신장질환 환자를 제외하고 사구체여과율이 15-30 mL/min인 환자가 사구체 여과율이 30 mL/min 이상인 환자보다 cefepime에 의한 신경 부작용

이 발생할 위험이 높은 것으로 나타났다. 반면 cefepime 사용 전 이미 사구체여과율이 15 mL/min 미만인 말기신장질환 경우는 환자 군이 대조 군에 비해 cefepime에 의한 신경부작용이 특별히 더 증가되지 않는 것으로 분석되었다. 저자들의 판단으로 이러한 결과가 나온 이유는 말기신장질환 환자는 약물 사용 전부터 지속적으로 투석을 받고 또한 약을 사용할 때 신장 기능의 저하에 맞추어 투여용량을 조절한 것 때문으로 생각된다. 신장기능이 15-30 mL/min 사이에 있었던 경우에는, 신장기능은 저하되었으나 투석은 받지 않는 환자들로 약 사용 전에 이런 상태에 있는 환자에서 cefepime에 의한 신경 부작용이 더 잘 발생할 수 있다는 것에 주의하여야 한다는 것을 본 연구에서 알 수 있다.

하지만 본 연구에서 기존 다른 연구에 비해, 말기신장질환 환자에서 cefepime에 의한 신경부작용이 높지 않게 나온 이유는 본 연구의 대조 군의 인구학적 특성도 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 즉, 본 연구의 대조 군은 의식저하 등의 이상 소견이 발생했으나 cefepime 아닌 기저질환의 악화 혹은 다른 대사 이상의 소견으로 설명할 수 있는 환자들이었다. 따라서 이 환자들 역시 어느 정도, cefepime에 의한 신경 부작용이 복합되었을 가능성을 배제 할 수 없다. 또 말기신장질환 환자에서 cefepime 사용에 의한 신경부작용에 두 군 사이에 차이가 없었던 다른 이유는 본 연구에서 포함된 말기신장질환 환자의 숫자가 양 군간에 많지 않은 것도 통계적인 차이가 없는 원인일 수 있다. 따라서 좀 더 많은 말기신장질환 환자를 포함한 연구를 통해 이를 더 명확히 밝히는 것도 필요하다고 하겠다.

다른 논문에서는 cefepime에 의한 신경부작용을 진단하는 보조적 방법으로 뇌척수액 및 혈청에서 cefepime의 약물농도를 측정하는 것이 도움이 된다고 했으나,<sup>22,23</sup> 본 연구에서는 이 방법을 이용하지 못한 한계가 있고 향후 cefepime의 약물 농도를 이용한 방법은 다른 기저 질환의 악화에 의한 것인지 아니면 이와 동반된 cefepime의 신경독성이 있는 지를 판단하는데 도움이 될 것으로 생각된다. 또한 cefepime에 의한 신경부작용 때 관찰되는 뇌파 소견은 주기적 혹은 반주기적 극파 혹은 삼상파가 관찰될 수 있고, 뇌파 변화는 benzodiazepine를 정맥 주사하면 소실되어 비경련성뇌전증지속상태를 진단하는데 도움이 된다고 하나<sup>1</sup> 본 연구는 후향적 연구로 benzodiazepine 투여에 의한 뇌파의 호전과 환자의 임상상태의 개선을 연구에 포함하지는 못했다. 향후 전향적인 연구를 통해 cefepime에 의한 신경부작용이 관찰될 때 benzodiazepine의 약물 효과에 대한 연구도 필요하다고 하겠다.

결론적으로 cefepime에 의한 신경독성은 약 사용 전 신장기능이 저하된 환자, 특히 신장기능이 저하되었으나 투석하

지 않는 사구체여과율이 15-30 mL/min인 경우 부작용이 발생할 위험이 높았고 신경독성은 20세 이상의 전체 환자 중 약 0.85%에서 발생하였고 발생한 21명의 환자 중 6명(28.6%)은 약 사용 전의 신장기능이 정상이었다.

## Acknowledgement

This work was supported by the National Research Foundation of Korea grant founded by the MSIP (No. 2013R1A2A2A040-15925).

## REFERENCES

- Garces EO, Andrade de Anzambuja MF, da Silva D, Bragatti JA, Jacoby T, Saldanha Thomé F. Renal failure is a risk factor for cefepime-induced encephalopathy. *J Nephrol* 2008;21:526-34.
- Sanders WE, Tenney JH, Kessler RE. Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant Enterobacter species. *Clin Infect Dis* 1996;23:454-61.
- Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med* 1996;100:68S-75S.
- Lam S, Gomolin IH. Cefepime neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. *Pharmacotherapy* 2006;26:1169-74.
- McNally A, Pithie A, Jardine D. Cefepime: a rare cause of encephalopathy. *Intern Med J* 2012;42:732-3.
- Lin CJ, Chen SP, Wang SJ, Fuh JL. Cefepime-related encephalopathy in peritoneal dialysis patients. *J Chin Med Assoc* 2011;74:87-90.
- Ferrara N, Abete P, Giordano M, Ferrara P, Carnovale V, Leosco D. Neurotoxicity induced by Cefepime in a very old hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 2003;59:388-90.
- Martínez-Rodríguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, Iranzo A, Pareja JA, Revilla M, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med* 2001;111:115-9.
- Weathers AL, Lewis SL. Rare and unusual ... or are they? Less commonly diagnosed encephalopathies associated with systemic disease. *Semin Neurol* 2009;29:136-53.
- Lee CI, Hong MJ, Hong SC, Park JH, Park E, Han JS, et al. Cefepime-induced nonconvulsive status epilepticus presenting as coma in a patient with ESRD on hemodialysis. *Korean J Nephrol* 2011;30:537-41.
- Baek SD, Park SJ, Baek CH, Koo TY, Kang JK, Kim SB. Neurotoxicity induced by cefepime on a patient with minimal change disease. *Korean J Nephrol* 2010;29:796-801.
- Capparelli FJ, Diaz MF, Hlavnicka A, Wainsztein NA, Leiguarda R, Del Castillo ME. Cefepime- and cefixime-induced encephalopathy in a patient with normal renal function. *Neurology* 2005;65:1840.
- Fernandez-Torre, JL. Cefepime- and cefixime-induced en-

- cephalopathy in a patient with normal renal function. *Neurology* 2006;67:367; author reply 367.
14. Maganti R, Jolin D, Rishi D, Biswas A. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepime in a patient with normal renal function. *Epilepsy Behav* 2006;8:312-4.
  15. 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;39:232-7.
  16. 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;45:304-14.
  17. Conway N, Beck E, Somerville J. Penicillin encephalopathy. *Postgrad Med J* 1968;44:891-7.
  18. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care* 2013;17:R264.
  19. Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R, Coeytaux A, Picard F, Heftt S, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol Clin* 2000;30:383-6.
  20. Landgrave LC, Lock JL, Whitmore JM, Belcher CE. Pediatric cefepime neurotoxicity. *Pediatr Neurol* 2012;47:458-60.
  21. Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:966-70.
  22. Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, Ader F, Chopin C, Derambure P, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 2002;28:214-7.
  23. Fishbain JT, Monahan TP, Canonico MM. Cerebral manifestations of cefepime toxicity in a dialysis patient. *Neurology* 2000;55:1756-7.