Reversible Cerebral Hypoperfusion in Cyclosporine Neurotoxicity: A Case Report

Byeong-Cheol Ahn, M.D., Jaetae Lee, M.D., Do-Young Kang, M.D., Sang Woo Lee, M.D., Kyung-Ah Chun, M.D., Sang Kyun Sohn, M.D. and Kyubo Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine and Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Taegu, Korea

Abstract

We experienced a case of cerebral hypoperfusion due to cyclosporine neurotoxicity confirmed only by Tc-99m ECD brain SPECT. A 53-year-old female had received allogenic peripheral blood stem cell transplantation due to refractory plasmacytoid lymphoma. Cyclosporine and steroid had been administrated to prevent graft versus host disease. Twenty days after transplantation, she became delirious and suffered from generalized tonic-clonic seizure. Immediately, brain MRI and MR angiography were performed and these studies did not show any abnormal findings. However, Tc-99m ECD brain SPECT showed diffuse hypoperfusion in the left cerebral hemisphere and blood cyclosporine level was 962.6 ng/ml. Cyclosporine administration was stopped and discontinuation of cyclosporine resulted in disappearance of all neurological symptoms. The same neurological symptoms recurred with cyclosporine re-administration for management of exacerbated graft versus host disease. In this case, Tc-99m ECD brain SPECT proved very helpful in the diagnosis of cyclosporine neurotoxicity. (Korean J Nucl Med 2000;34:360-5)

Key Words: Cyclosporine, Neurotoxicity, Tc-99m ECD, Brain SPECT, MRI
울 나타내는 것으로 보고되고 있으나 상당수의 환자에서는 방사선학적 외상상에서 경상소견을 보여 주며 사이클로포린 투여중지로 증상이 호전되어도 영상에는 이상이 지속한다는 단점이 있다. 5) 해외의 의학적 검사법인 뇌관류 단일광자 단층촬영 (single photon emission computed tomography: SPECT) 역시 사이클로포린에 의한 뇌손상을 진단하는 데 유용한 검사법으로 보고된 바 있다. 5)

저자들은 정상 MRI 소견을 가진 사이클로포린 신경독성 환자에서 Tc-99m ECD 외 SPECT 이 상소견이 발견되고 임상증상의 호전과 함께 뇌관류 SPECT 소견의 호전이 있던 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 말씀

혈청세포 림프종으로 진단 받은 53세 여자 환자가 항암화학요법에 반응이 없어 이중 말초혈액 조영장바로 이식술을 받기 위해 입원하였다. 이식수 시행 2일 전부터 이식판에 숙주혈관을 예방하기 위하여 5 mg/kg의 사이클로포린과 15 mg/kg의 항 홍성 글로불린을 투여하였다.

19일간 사이클로포린과 스테로이드를 병합 투여하고 있었던 중, 환자는 약간의 기억력 장애와 불안, 우울증 증세를 보였으며, 인상의 변화도 발생하였다. 당시 시행한 뇌척수액 검사상 암력은 11 cm H_2O(정상범위: 5~18 cm H_2O), 세포수 22개/mm^3(정상범위: 5개 이하/mm^3), 밀도구 75%(정상범위: 60~70%), 당 123 mg/dL(정상범위: 40~70 mg/dL), 단백 33 mg%(정상범위: 20~50 mg%), chloride 128 mEq/L(정상범위: 116~122 mEq/L), LDH (lactate dehydrogenase) 4 U/L(정상범위: 19 U/L 이하), ADA (adenosine deaminase) 5.3 IU/L(정상범위: 7.9~19 IU/L)를 나타내었다. 세균성 혹은 바이러 스성 뇌수막염으로 생각하여 항생제 및 항바이러스제를 투여하였으나 상태의 호전이 없었으며, 약물 치료 중 전신 뇌마비가 발생하였다. 정리발생 후 시행한 추적 뇌척수액 검사상 세포수 3개/mm^3(과립구 100%), 당 72 mg/dL, 단백 85 mg%, chloride 125 mEq/L이었으며, 혈중 sodium과 chloride는 142 mEq/L와 3.6 mEq/L로 정상범위였다. 혈중 콜레스테롤은 216 mg/dL이었으나, 혈청 마그네슘은 1.4 mg/dL(정상범위: 1.9~2.5 mg/dL)로 감소되어 있었으며, 전혈 사이클로포린치도 962.6 mg/ml로

Fig. 1. Brain MRI (A) and MR angiography (B) show no remarkable abnormalities.
치료범위(200~400 ng/ml)보다 혼신 더 높았다.
5 mg/kg의 phenytoin과 10 mg/kg의 valproic acid를 이용하여 경련을 치료한 다음 신경학적 증상들의 원인을 알아보기 위하여 뇌 MRI 및 MR 뼈 판조영상을 시행하였으나 특이한 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 같은 날 1,100 MBq의 Tc-99m ECD를 정맥주사한 30분 후, 저에너지 고해상도 부채살 조준기를 부착한 3층 헤드 SPECT 카메라(Prism 3000, Picker, USA)를 사용하여 128×128 페트릭스 크기로 총 120개의 투사상을 얻었으며, Metz 여과기를 사용하여 여과 후 역투사 방법으로 재구성하고, Chang 방법으로 감쇠보정을 하여 영상 을 얻었다. 이렇게 얻어진 Tc-99m ECD 뇌관류 SPECT 영상에서 좌측 대뇌반구 전반에 걸쳐있는 감소된 뇌관류 소견을 관찰할 수 있었으며(Fig. 2), 양측 뇌반구에 판상영역을 고려 축정한 좌측 뇌반
구의 방사능 섭취량은 우측 뇌반구의 84%였다.
사이클로스포린에 의한 뇌독성을 의심하여 사이클로스포린 투여 중기 후 점차적으로 신경학적 증상이 호전되었다. 사이클로스포린 투여 중기 13일 후 신경학적 증상은 완전히 소실되었고, 다시 시행한 Tc-99m ECD 뇌관류 SPECT 소견상 감소되었던 좌측 대뇌반구의 관류가 현저하게 호전되어 거의 정상화된 소견을 보였고(Fig. 3) 판상영역을 고려 축정한 좌측 뇌반구의 방사능량은 우측 뇌반구의 95%였다. 이식술 후 130일경에 이식관내 숙주 절환이 심해져 다시 사이클로스포린을 2 mg/kg 정도의 저용량으로 투여하였을 때도 경련 등의 신경학적 증상이 다시 발생되는 양상을 나타내었다.

Fig. 2. Tc-99m ECD brain SPECT performed at symptomatic period shows diffuse hypoperfusion to the left cerebral hemisphere with sparing of the basal ganglia.
고찰

사이클로스포린은 도움 T세포의 증식을 저해함과 동시에 lymphokine의 생성과 분비를 감소시킴으로써, 장기이식 후 면역억제 요법의 주된 치료제로 이용되고 있으며, 자가면역질환에서도 그 역할이 확대되고 있는 중요한 약물이다. 그러나 신독성, 고혈압, 고혈당증, 뇌독성 등 다양한 부작용을 일으킬 수 있으며, 간혹 부작용이 심각하여 약물의 사용을 중지하여야 하는 경우도 있다. 또한 사이클로스포린은 치료범위가 좁고, 부작용의 빈도 또한 적지 않으며, 치료용량 범위 내에서도 심각한 부작용을 일으키기도 한다.

사이클로스포린에 의한 뇌세포손상은 세포의 제적과 심혈관을 조절하는 기전과 고에너지 인산 대사에 영향을 줄으로 인하여 발생되는 것으로 생각되고 있으며, 사이클로스포린에 의한 신경독성의 원인으로는 저마그네슘혈증, 지질소포도혈증, 교감신경수용체 관련질 등이 가론되고 있으며, 최근에는 사이클로스포린에 의한 혈관내피세포의 손상과 혈관수축이 뇌조직에 허혈성 손상을 일으킨다는 가설이 부각되고 있다. 이러한 혈관 수축의 원인으로는 prostacyclin과 thromboxane A의 균형생산의 이상, 교감신경 긴장도의 변화, 혈관내피세포에서 endothelin-1을 포함한 혈관수축물질의 분비 등으로 생각되고 있다. 사이클로스포린은 이러한 다양한 기전으로 본부중, 대사성 뇌증, 저산소성 신경증 등을 일으키며, 임상증상으로는 심한 두통, 정신상태의 변화, 지각이상, 시력 이상 또는 실명 등.
이 있으며, 심한 경우는 흔히까지 이르기도 한다. 그 외에 사지마비, 경직, 정신병 발병, 뇌졸중, 추체 외로증후군 등 다양한 신경학적 이상도 보고된 바 있다. 이러한 신경독성은 혈중 사이클로스포린의 농도가 높을 때 호발하는 것으로 되어있으나 치료 용량범위 내에서도 발생할 수 있으며, 이 경우 신경독성 발생에 영향을 미칠 수 있는 요인으로는 고 혈압, 방사선 조사, 항암화학요법제 투여, 저마그네슘 혈증, 저콜레스테롤 혈증 등이 추정되고 있다. 본 증례에서는 처음에는 기억력 장애와 같은 가벼운 증상으로 시작해서 점차로 진행하였다. 경련발생 후 측정한 혈중 사이클로스포린의 농도는 962.6 ng/ml로 치료범위의 농도보다 2배 이상 높았으며, 혈중 마그네슘의 농도는 1.4 mg/dL로 감소되어 있었고, 혈증 콜레스테롤은 216 mg/dL였다. 사이클로스포린에 의한 신경독성의 위험인자인 이식 전 강력한 항암요법, 스테로이드 복합요법, 혈액검사상 저마그네슘혈증과 높은 혈중 사이클로스포린 농도를 보여 사이클로스포린에 의한 신경독성을 의심할 수 있었으나, 당시 시행한 MRI 및 MR 혈관 조영술에서는 이상소견을 발견할 수 없었다.

사이클로스포린에 의한 신경독성은 CT 영상에서 백질의 응영 감소소견을 보이며, MRI 영상에서는 T1 비중 영상에서 신호강소 소견을 보이고, T2 비중 영상에서는 피질하 백질의 신호강도가 증가되는 데, 주로 후두엽 부위에 발생되거나 전두엽이나 측두엽 등에 체질되기도 한다. 후두엽 주로 체질되는 이유는 아직 명확하지 않으나, Schwartz 등은 두개내 혈관의 교감신경 수용체의 분포가 이를 참인으로 제시하고 있다. 즉 헤르파 기저동맥과 그 분지혈관들은 비교적 교감신경분포가 적어, 높은 혈관내 압력에 대항하는 혈관저항의 증가가 부족한 것이 그 원인이라고 설명하고 있다. 본 증례에서는 MRI 영상과 MR 혈관영상술 상장소견으로 관찰되었다. 본 증례처럼 심한 사이클로스포린 신경독성환자에서 정상적인 CT 및 MRI 소견을 나타낸 경우의 증례도 드물지 않게 보고되고 있다. 

Tc-99m ECD나 Tc-99m HMPAO를 이용한 뇌 SPECT 영상은 뇌조직의 관류정도를 나타내는 검사법으로, 사이클로스포린에 의한 신경독성이 의심되는 환자에서 CT 및 MRI가 정상으로 나타나도 뇌조직의 관류이상을 증명함으로써 사이클로스포린 신경독성을 진단하는데 도움을 줄 수 있다. 본 증례에서 Tc-99m ECD 뇌전위 SPECT 영상에서 좌측 뇌반구 전반에 걸친 혈류감소 소견이 나타나 사이클로스포린에 의한 신경독성을 진단하는데 도움을 주었다.

사이클로스포린에 의한 신경독성은 온장의 감량이나 투여증가로 임상증상이 호전 및 회복되는 것 이 일반적인 것이다. 영상소견은 시기별로 임상소견 보다 늦게 회복되며, 영상검사법 중 뇌전위 SPECT 의 이상소견이 CT 영상에서의 이상소견보다 빨리 정상화되며, 환자의 임상경과와 더 잘 부합하는 소견을 보여준다고 알려져 있다. 본 증례에서는 사이클로스포린의 투여 중지 후 숲전의 발현은 없었으며, 기억력 장애, 인성변화 등의 가벼운 신경증상들도 점차 회복되었다. 그리고 사이클로스포린 투여 중지 13일 후 촬영한 Tc-99m ECD 뇌 SPECT 영상에서도 거의 정상화된 소견을 보여 Tc-99m ECD 뇌전위 SPECT 영상 소견이 임상증상과 잘 부합됨을 보여주었다.

환자는 이식술 후 130일경에 심해진 이식관내막 주입물으로 사이클로스포린을 제거하여 하였을 때 경련이 채해되어, 이 증례에서 나타난 신경학적 증상이 사이클로스포린에 의한 신경독성을 다시 한번 확인할 수 있었다.

결론적으로 사이클로스포린을 사용하는 환자에서 신경학적 증상이 발생하는 경우에 뇌전위 SPECT가 임상적 진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되며, 특히 MRI에서 정상적인 정상소견을 보이는 경우에도 뇌전위 SPECT의 시행이 필요하다고 생각된다.

참고문헌

3) Hauben M. Cyclosporine neurotoxicity. Pharma-