# 사이클로스포린 신경독성에 의한 가역성 뇌관류 저하 : 증례보고

경북대학교 의과대학 핵의학교실, 내과학교실[1]

**안병철 · 이재태 · 강도영 · 이상우 · 천경아 · 손상균[1] · 이규보**

# 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.[1] and **Kyubo Lee,** M.D.

*Department of Nuclear Medicine and Internal Medicine,[1] Kyungpook National University School of Medicine, Taegu, Korea*

## Abstract

We experienced a case of cerebral hypoperfusion due to cyclosporine neurotoxocity 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 cycloporine neurotoxicity. **(Korean J Nucl Med 2000;34:360-5)**

**Key Words:** Cyclosporine, Neurotoxicity, Tc-99m ECD, Brain SPECT, MRI

## 서 론

사이클로스포린은 장기이식 후 거부반응을 감소시키는 역할에 탁월한 효과를 나타내므로 장기 이식술 전후에 면역억제제로 널리 이용되며,[1] 특히 골수 이식 환자에서는 이식편대 숙주질환을 예방 또는 치료하기 위하여 사이클로스포린이 일상적으로 사용되고 있다.[2] 그러나 사이클로스포린은 다양한 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있고,[1] 그 가운데 하나인 신경독성은 사이클로스포린 사용환자의 40%에서 보고될 정도로 빈도가 높으며,[2] 증상 또한 두통, 진전 등 가벼운 정도에서부터 경련, 마비, 실명뿐만 아니라 혼수상태까지도 일으킬 수 있다.[2,3]

사이클로스포린 신경독성은 전산화단층촬영(computed tomography: CT)이나 자기공명영상(magnetic resonance image: MRI)에 비교적 특이한 소견

Received May 29, 2000; revision accepted Aug 10, 2000
Corresponding Author: Byeong-Cheol Ahn, M.D., Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital, Samduk 2-Ga 50, Taegu 700-721, Korea
Tel: 82-53-420-5583, Fax: 82-53-422-0864
E-mail: abc2000@knu.ac.kr

을 나타내는 것으로 보고되고 있으나 상당수의 환자에서는 방사선학적 뇌영상에서 정상소견을 보여주며 사이클로스포린 투여중지로 증상이 호전되어도 영상에는 이상이 지속된다는 단점이 있다.[4] 핵의학적 검사법인 뇌관류 단일광자 단층촬영(single photon emission computed tomography: SPECT) 역시 사이클로스포린에 의한 뇌독성을 진단하는 데 유용한 검사법으로 보고된 바 있다.[5]

저자들은 정상 MRI 소견을 가진 사이클로스포린 신경독성 환자에서 Tc-99m ECD 뇌 SPECT 이상소견이 발견되고 임상증상의 호전과 함께 뇌관류 SPECT 소견의 호전이 있었던 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

형질세포 림프종으로 진단 받은 53세 여자 환자가 항암화학요법에 반응이 없어 이종 말초혈액 조혈모세포 이식술을 받기 위해 입원하였다. 이식술 시행 2일전부터 이식편대 숙주질환을 예방하기 위하여 5 mg/kg의 사이클로스포린과 15 mg/kg의 항흉선 글로블린을 투여하였다.

19일간 사이클로스포린과 스테로이드를 병합 투여하고 있던 중, 환자는 약간의 기억력 장애와 불안, 우울증 증세를 보였으며, 인성의 변화도 발생하였다. 당시 시행한 뇌척수액 검사상 압력은 11 cm $H_2O$(정상범위: 5～18 cm $H_2O$), 세포수 22개/$mm^3$ (정상범위: 5개 이하/$mm^3$), 림프구 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 deaminse) 5.3 IU/L(정상범위: 7.9～19 IU/L)를 나타내었다. 세균성 혹은 바이러스성 뇌수막염으로 생각하여 항생제 및 항바이러스제를 투여하였으나 상태의 호전이 없었으며, 약물치료 중 전신 대발작이 발생하였다. 경련발생 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/dL 이었으나, 혈청 마그네슘은 1.4 mg/dL(정상범위:1.9～2.5 mg/dL)로 감소되어 있었으며, 전혈 사이클로스포린치도 962.6 ng/ml로

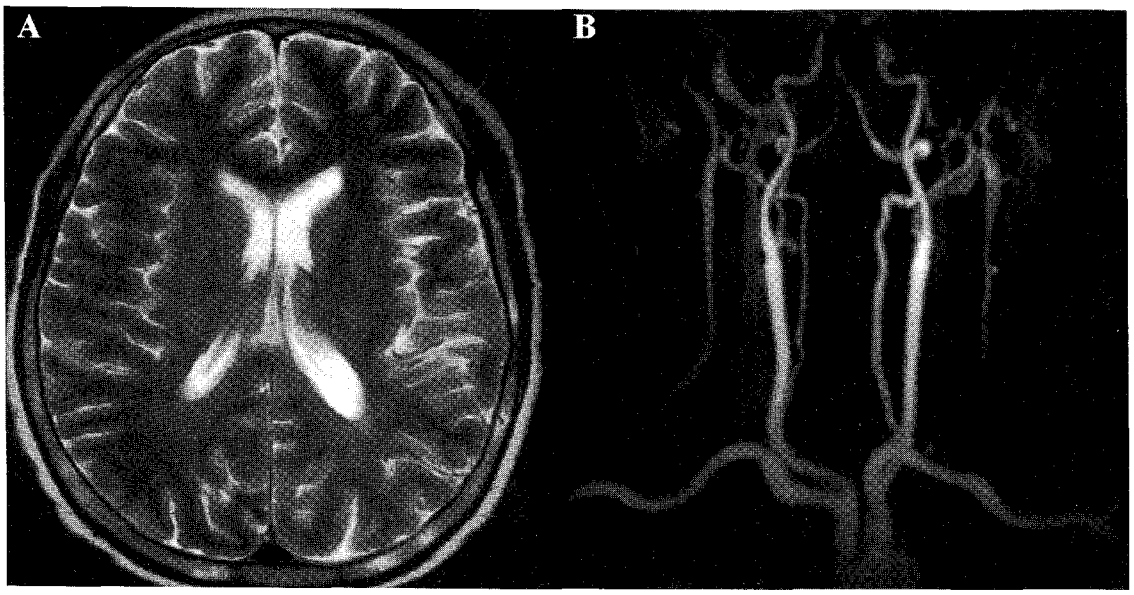


**Fig. 1.** Brain MRI (A) and MR angiography (B) show no remarkable abnormalities.

치료범위(200~400 ng/ml)보다 훨씬 더 높았다.

5 mg/kg의 phenytoin과 10 mg/kg의 valproic acid를 이용하여 경련을 치료한 다음 신경학적 증상들의 원인을 알아보기 위하여 뇌 MRI 및 MR 혈관조영술을 시행하였으나 특이한 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 같은 날 1,110 MBq의 Tc-99m ECD를 정맥주사 한 30분 후, 저에너지 고해상도 부채살 조준기를 부착한 3중 헤드 SPECT 카메라(Prism 3000, Picker, USA)를 사용하여 128×128 매트릭스 크기로 총 120개의 투사상을 얻었으며, Metz 여과기를 사용하여 여과 후 역투사 방법으로 재구성하고, Chang 방법으로 감쇠보정을 하여 영상을 얻었다. 이렇게 얻어진 Tc-99m ECD 뇌관류 SPECT 영상에서 좌측 대뇌반구 전반에 걸쳐있는 감소된 뇌관류 소견을 관찰할 수 있었으며(Fig. 2), 양측 뇌반구에 관심영역을 그려 측정한 좌측 뇌반구의 방사능 섭취량은 우측 뇌반구의 84%였다.

사이클로스포린에 의한 뇌독성을 의심하여 사이클로스포린 투여 중지 후 점차적으로 신경학적 증상이 호전되었다. 사이클로스포린 투여 중지 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) 관심영역을 그려 측정한 좌측 뇌반구의 방사능량은 우측 뇌반구의 95% 였다. 이식술 후 130일경에 이식편대 숙주 질환이 심해져 다시 사이클로스포린을 2 mg/kg 정도의 저용량으로 투여하였을 때도 경련 등의 신경학적 증상이 다시 발생되는 양상을 나타내었다.

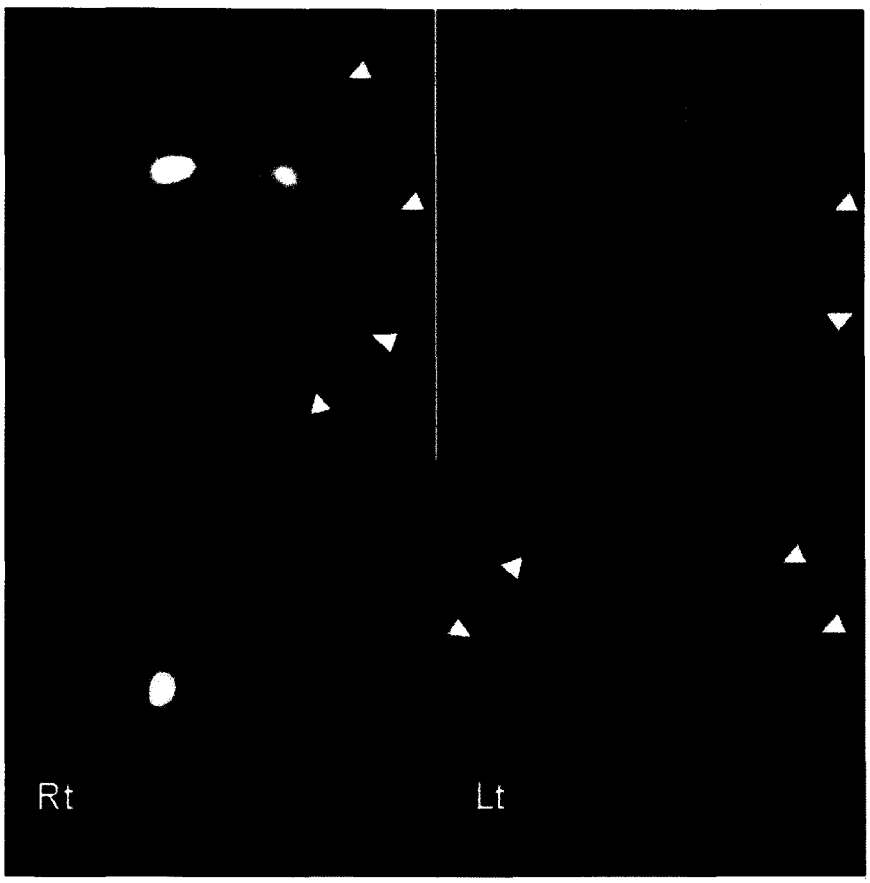


**Fig. 2.** Tc-99m ECD brain SPECT performed at symptomatic period shows diffuse hypoperfusion to the left cerebral hemisphere with sparing of the basal ganglia.

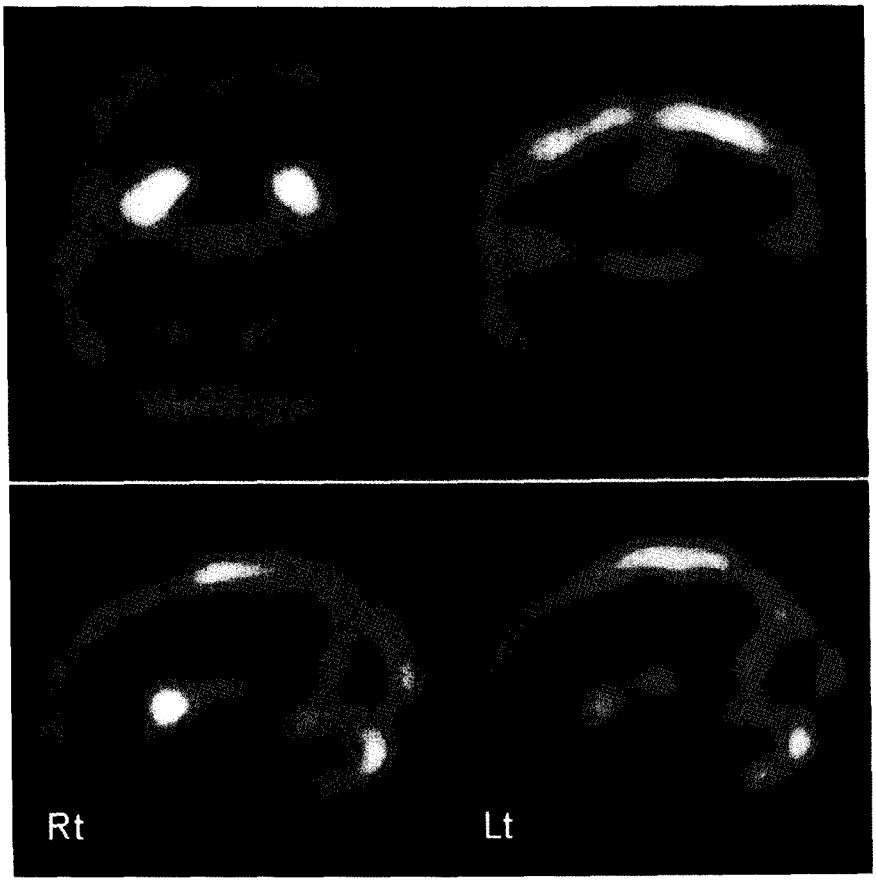


**Fig. 3.** Tc-99m ECD brain SPECT performed at recovery phase shows near normal perfusion in the left cerebral hemisphere.

## 고 찰

사이클로스포린은 도움 T세포의 증식을 저해함과 동시에 lymphokine의 생성과 분비를 감소시킴으로써, 장기이식 후 면역억제 요법의 주된 치료제로 이용되고 있으며,[2] 자가면역질환에서도 그 역할이 확대되고 있는 중요한 약물이다.[6] 그러나 신독성, 고혈압, 고지혈증, 뇌독성 등 다양한 부작용을 일으킬 수 있으며, 간혹 부작용이 심각하여 약물의 사용을 중지하여야 하는 경우도 있다.[2] 또한 사이클로스포린은 치료범위가 좁고, 부작용의 빈도 또한 적지 않으며, 치료용량 범위 내에서도 심각한 부작용을 일으키기도 한다.[5,7]

사이클로스포린에 의한 뇌세포손상은 세포의 체적과 삼투압을 조절하는 기전과 고에너지 인산 대사에 영향을 줌으로 인하여 발생되는 것으로 생각되고 있으며,[8] 사이클로스포린에 의한 신경독성의 원인으로는 저마그네슘혈증,[9] 저콜레스테롤혈증,[10] 교감신경수용체 관련설 등이 거론되고 있으며, 최근에는 사이클로스포린에 의한 혈관내피세포의 손상과 혈관수축이 뇌조직에 허혈성 손상을 일으킨다는 가설이 부각되고 있다.[2] 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 뇌부종, 대사성 뇌증, 저산소성 신경증 등을 일으키며, 임상증상으로는 심한 두통, 정신상태의 변화, 지각이상, 시력 이상 또는 실명 등

이 있으며, 심한 경우는 혼수까지 이르기도 한다. 그 외에 사지마비, 경직, 정신병 발생, 뇌졸중, 추체외로증후군 등 다양한 신경학적 이상도 보고된 바 있다. 이러한 신경독성은 혈중 사이클로스포린의 농도가 높을 때 호발하는 것으로 되어있으나 치료용량범위 내에서도 발생될 수 있으며,[5] 이 경우 신경독성 발생에 영향을 미칠 수 있는 요인으로는 고혈압, 방사선 조사, 항암화학요법제 투여, 저마그네슘혈증, 저콜레스테롤 혈증 등이 추정되고 있다.[2]

본 증례에서는 처음에는 기억력 장애와 같은 가벼운 증상으로 시작해서 경련으로 진행하였다. 경련발생 후 측정한 전혈 사이클로스포린의 농도은 962.6 ng/ml로 치료범위의 농도보다 2배 이상 높았으며, 혈중 마그네슘의 농도는 1.4 mg/dL로 감소되어 있었고, 혈중 콜레스테롤은 216 mg/dL였다. 사이클로스포린에 의한 신경독성의 위험인자인 이식전 강력한 항암요법, 스테로이드 복합사용, 혈액검사상 저마그네슘혈증과 높은 혈중 사이클로스포린 농도를 보여 사이클로스포린에 의한 신경독성을 의심할 수 있었으나, 당시 시행한 MRI 및 MR 혈관조영술에서는 이상소견을 발견할 수 없었다.

사이클로스포린에 의한 신경독성은 CT 영상에서 백질의 음영 감소소견을 보이며, MRI 영상에서는 T1 비중 영상에서 신호감소 소견을 보이고, T2 비중 영상에서는 피질하 백질의 신호강도가 증가되는데,[2,5,7] 주로 후두엽 부위에 발생되나 전두엽이나 측두엽 등에 침범되기도 한다. 후두엽이 주로 침범되는 이유는 아직 명확하지 않으나, Schwartz 등[11]은 두개내 혈관의 교감신경 수용체의 분포차이를 그 원인으로 제시하고 있다. 즉 척추골 기저동맥과 그 분지혈관들에는 비교적 교감신경분포가 적어, 높아진 혈관내 압력에 대항하는 혈관저항의 증가가 부족한 것이 그 원인이라고 설명하고 있다. 본 증례에서는 MRI 영상과 MR 혈관촬영술상 정상소견으로 관찰되었다. 본 증례처럼 심한 사이클로스포린 신경독성환자에서 정상적인 CT 및 MRI 소견을 나타낸 증례들도 드물지 않게 보고되고 있다.[9,12]

Tc-99m ECD나 Tc-99m HMPAO를 이용한 뇌 SPECT 영상은 뇌조직으로의 관류정도를 나타내는 검사법으로, 사이클로스포린에 의한 신경독성이 의심되는 환자에서 CT 및 MRI가 정상으로 나타난 경우 뇌조직의 관류이상을 증명함으로써 사이클로스포린 신경독성을 진단하는데 도움을 줄 수 있다.[5] 본 증례에서 Tc-99m ECD 뇌관류 SPECT 영상에서 좌측 뇌반구 전반에 걸친 혈류감소 소견이 나타나 사이크로스포린에 의한 신경독성을 진단하는데 도움을 주었다.

사이클로스포린에 의한 신경독성은 용량의 감량이나 투여중지로 임상증상이 호전 및 회복되는 것이 일반적이다.[2] 영상소견은 시기적으로 임상소견보다 늦게 회복되며, 영상검사법 중 뇌관류 SPECT의 이상소견이 CT 영상에서의 이상소견보다 빨리 정상화되며, 환자의 임상경과와 더 잘 부합하는 소견을 보여준다고 알려져 있다.[5] 본 증례에서는 사이클로스포린의 투여 중지 후 경련의 발생은 없었으며, 기억력 장애, 인성변화 등의 가벼운 신경증상들도 점차 회복되었다. 그리고 사이클로스포린 투여 중지 13일 후 촬영한 Tc-99m ECD 뇌 SPECT 영상에서도 거의 정상화 된 소견을 보여 Tc-99m ECD 뇌관류 SPECT 영상 소견이 임상증상과 잘 부합됨을 보여주었다.

환자는 이식술 후 130일경에 심해진 이식편대숙주질환으로 사이클로스포린을 재투여 하였을 때 경련이 재발되어, 이 증례에서 나타난 신경학적 증상이 사이클로스포린에 의한 신경독성임을 다시 한번 확인할 수 있었다.

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

## 참 고 문 헌

1) Kahan BD. cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321:1725-38.
2) Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999;246:339-46.
3) Hauben M. Cyclosporine neurotoxicity. Pharma-

cotherapy 1996;16:576-83.
4) Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, DeMarco T. MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *Am J Neuroradiol* 1991;12:651-9.
5) Lorberboym M, Bronster DJ, Lidov M, Pandit N. Reversible cerebral perfusion abnormalities associated with cyclosporine therapy in orthotopic liver transplantation. *J Nucl Med* 1996;37: 467-9.
6) Kochi S, Takanaga H, Matsuo H, Naito M, Tsuruo T, Sawada Y. Effect of cyclosporin A or tacrolimus on the function of blood-brain barrier cells. *Eur J Pharmacol* 1999;372:287-95.
7) Sheth TN, Ichise M, Kucharczyk W. Brain perfusion imaging in asymptomatic patients receiving cyclosporin. *Am J Neuroradiol* 1999; 20:853-6.
8) Serkova N, Litt L, Leibfritz D, Hausen B, Morris RE, James TL, et al. The novel immunosuppressant SDZ-RAD protects rat brain slices from cyclosporine-induced reduction of high-energy phosphates. *Br J Pharmacol* 2000;129: 485-92.
9) Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED. Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. Lancet 1984;2: 1116-20.
10) de Groen PC. Cyclosporine, low-density lipoprotein, and cholesterol. *Mayo Clin Proc* 1988;63: 1012-21.
11) Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, Hsu L, Barnes PD, Robson CD, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *Am J Roentgenol* 1995;165:627-31.
12) Stein DP, Lederman RJ, Vogt DP, Carey WD, Broughan TA. Neurological complications following liver transplantation. *Ann Neurol* 1992;31: 644-9.