

## 신 증후군 환아에서 Cyclosporin A 치료 중 발생한 급성 백색질 뇌증 1례

인하대학교 의과대학 소아과학교실

정석원 · 이경화 · 이지은 · 권영세 · 김순기 · 손병관

= Abstract =

### Acute Leukoencephalopathy During Cyclosporin A Therapy in a Pediatric Patient with Nephrotic Syndrome

Suk Won Jung, M.D., Kyung Hwa Rhee, M.D., Ji Eun Lee, M.D., Young Se Kwon, M.D., Soon Ki Kim, M.D., and Byong Kwan Son, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Cyclosporin A-induced central neurotoxicity has been rarely reported in patients with nephrotic syndrome. We report a pediatric patient who developed acute leukoencephalopathy diagnosed by MRI during CsA therapy for nephrotic syndrome. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:91-96)

**Key Words :** Acute leukoencephalopathy, Cyclosporin A, Nephrotic syndrome

### 서 론

Cyclosporin A(CsA)는 세포 매개성 면역 반응을 저해함과 동시에 lymphokine의 생성과 분비를 감소시킴으로써, 장기 이식 후 면역억제제로 널리 이용되고 있으며 자가 면역질환에서도 그 역할이 확대되고 있다[1]. 또한 신 증후군 환아에서 스테로이드와 함께 사용하였을 때, 스테로이드 단독요법에 비해 효과적인 관해 유도를 나타낸다고 보고되고 있다[2]. 그러나 CsA는 신 독성, 고혈압, 고지혈증, 신경 독성 등의 다양한 부작용을 일으킬 수 있으며, 치료범위가 좁고 부작용의 빈도 또한 적지 않아 약물의 사용을 중단해야 하는 경우도 발생한다[3].

신 증후군 환아에서도 CsA에 의한 중추신경계 독성의 발생이 드물게 알려져 왔다[3, 4]. 국내에서는 1997년 Lee 등[5]에 의해 보고된 바 있으나, 구체적인 뇌 병변을 확인할 수는 없었다. 저자들은 CsA치료를 받던 신 증후군 환아에서 뇌 자기공명영상 촬영으로 확진한 급성 백색질 뇌증을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 아 :** 박○○, 14세 남아

**주 소 :** 내원일 발생한 실신

**현병력 :** 내원 2개월 전 본원 소아과에서 급성 신부전과 신 증후군으로 진단된 환아로, 진단시 고혈압이 있어 enalapril, nifedipine을 투여하여 혈압은 110/80 mmHg로 잘 조절되고 있었다. 신 조직 검사를 시행한 결과 막증식성 사구체 신염 의증으로 진단되어 4주간의 경구용 deflazacort

접수 : 2005년 3월 15일, 승인 : 2005년 4월 11일  
책임저자 : 이지은, 인천시 중구 신흥동 3가 7-206  
인하대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 032)890-3617 Fax : 032)890-2844  
E-mail : anicca@inha.ac.kr

정석원 외 6인 : 신 증후군 환아에서 Cyclosporin A 치료 중 발생한 급성 백색질 뇌증 1례

및 2주간의 고용량 methylprednisolone 충격요법을 시행하였으나 관해가 이루어지지 않았다. 이후 경구용 CsA(5 mg/kg/day)와 경구용 deflazacort(48 mg/day)의 병합치료를 시작하였고 CsA 투여 18일째, 교회에서 예배도중 갑작스런 실신이 발생하여 응급실 경유, 본원 소아과에 입원하였다.

**진찰 소견** : 내원 당시 환아의 혈압은 150/79 mmHg이었고, 체온 36°C, 심박수 119회/분, 호흡수 28회/분, 체중 62 kg(75-90 백분위수), 신장 160 cm(50-75 백분위수)이었다. 응급실로 내원하면서 전신성 강직-간대 발작이 시작되었으며, 2-3분 후 저절로 소실되었고, 이후 의식이 명료해졌다. 환아는 두통을 호소하였으며 안면부종은 없었고 흉부 진찰에서 이상 소견은 없었다. 복부 진찰에서 간비종대는 없었으며, 양 하지에서 함요부종이 관찰되었다. 신경학적 검사와 안과적 검사에서 이상 소견은 없었다.

**검사 소견** : 내원 시 말초 혈액 검사에서 혈색소 9.7 g/dL, 적혈구 용적률 29.7%, 백혈구 23,700/mm<sup>3</sup>(호중구 79%, 림프구 20%), 혈소판수 196,000/mm<sup>3</sup>이었다. 생화학적 검사에서 혈청 BUN 28.3 mg/dL, 혈청 creatinine 1.03 mg/dL, 총 단백 5.1 g/dL, 알부민 2.0 g/dL, AST 44 IU/L, ALT 39 IU/L, 혈청 나트륨 134 mEq/L,

혈청 칼륨 4.3 mEq/L, 혈청 염소 110 mEq/L, 총 콜레스테롤 363 mg/dL, 총 칼슘 7.8 mg/dL, 마그네슘 1.3 mg/dL, 혈당 122 mg/dL이었다. 소변검사에서 요비중 1.020, pH 5.0, 단백 3+, 잠혈 3+, RBC many/HPF이었다. 24시간 소변에서 단백질량은 9,800 mg/day이었고 Ccr 65.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>이었다. CsA의 혈중 농도는 238 ng/mL이었다. 뇌파검사 및 심전도 검사, 내원 당시 시행한 뇌 전산화 단층촬영에서 이상소견을 보이지 않았으나, 뇌 자기공명영상 결과 T2-강조영상에서 양측 두정엽 및 후두엽 피질하 백색질의 다발성 고신호 병변이 발견되었다(Fig. 1).

**치료 및 경과** : 입원 후 CsA의 용량을 1/2로 감량하였으나, 환아가 두통과 기억력 감퇴 및 무기력증을 간헐적으로 호소하여 입원 6병일에 CsA의 투여를 중지하였다. 이후 2주에 걸쳐 두통과 기억력 감퇴 등의 신경학적 증상은 완전히 소실되었으며, 입원 기간 동안 더 이상의 발작 및 실신의 재발은 없었다. 입원 후 복용하던 nifedipine 투여를 중지하고 angiotensin receptor antagonist와  $\alpha_1$ -adrenergic blocker로 병합치료 하면서 혈압을 조절하였다. 5개월 후, 외래에서 추적 관찰한 뇌 자기공명영상 촬영에서 이전의 병변은 완전히 소실되었으며(Fig. 2), 신경학적 후유증은 없는 상태이다. 추적 시행한 신 조



Fig. 1. Magnetic resonance(MR) using T2-weighted images showed multifocal high signal intensity lesions in both parietal and occipital lobes (arrows).



Fig. 2. Magnetic resonance(MR) using T2-weighted image 5 months later showed complete resolution of the lesions in both subcortical white matter.

직 검사에서 연구균 감염에 의한 메산지움 증식성 사구체 신염으로 재진단 되었다. 현재 부종 소실과 함께 생화학적 검사에서 혈청 BUN 12.2 mg/dL, 혈청 creatinine 1.10 mg/dL, 총 단백 8.0 g/dL, 알부민 4.8 g/dL이었고 소변검사에서 요비중 1.020, pH 5.0, 단백 1+, 잠혈 3+, RBC many/HPF이었다. 24시간 소변에서 단백량은 125 mg/day이었고 Ccr 85 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 등의 안정적인 상태이며 enalapril로 대증적 치료 중이다.

## 고 찰

급성 백색질 뇌증은 급성 뇌증의 신경학적 증상과 함께, 뇌 자기공명영상에서 뇌 백질 병변을 보이는 병으로 관련한 기저 질환은 고혈압, 경련, 신부전의 동반, CsA나 tacrolimus의 투여, 드물게는 polyoma virus JC(JCV) 감염 등이 있다. 고혈압성 뇌병증은 아직까지 명확한 발생기전이 알려지지 않는으나, 뇌 혈관의 자동 조절기능 소실로 발생하는 질환이며 신경학적 증상 발현시 이완기 혈압이 130 mmHg 이상인 경우가 대부분으로, 이미 망막출혈, 유두부종, 신장이나 심장의 이상의 악성 고혈압 단계에 도달해 있다[6]. JCV 감염으로 인한 급성 백색질 뇌증은 장기 이

식 후나 HIV 감염 등의 면역 부전 환자에서 발생하며 진행성 다병소성인 경과를 보이면서 대부분 사망하는 불량한 예후를 보인다[7, 8]. 진단은 뇌척수액에서 JCV의 polymerase chain reaction로 확인하거나 뇌 생검을 통해서만 가능하다. 그러나 대부분의 급성 백색질 뇌증과 관련된 기저 질환에서는 원인 제거를 하면 증상 호전 및 뇌 자기공명영상 병변의 가역적인 호전을 보인다. 본 증례의 경우 급성 백색질 뇌증 발생시 신부전으로 인한 고혈압이 있었으나 이미 항고혈압제 투여로 상당기간 혈압조절이 잘 되고 있는 상태였으며 면역 조절제로 투여중인 경구용 스테로이드 또한 과량은 아니었다. 따라서 JCV 감염 및 고혈압에 의한 질환 유발을 배제할 수 있었고 임상 경과로 볼 때 CsA 투여 중지 후 증상 호전을 보여 저자들은 CsA에 의한 급성 백색질 뇌증으로 진단하였다.

CsA에 의한 신경 독성은 주로 장기 이식을 받은 환자에서 보고되어 왔으며, 발생률은 0.5-35%로 다양하다[9]. 가벼운 임상증상으로 미세진전, 불안, 불면, 두통 등에서부터, 심한 증상으로는 말초 신경병증, 지각이상, 망상, 실어증, 경직, 사지마비, 시력 이상 또는 실명, 경련, 혼수까지 다양한 신경학적 이상이 발생할 수 있다[10]. 신증후군 환자에서 이러한 합병증의 정도는 장기

이식 환자의 경우에 비해 심하지 않으며, 주로 두통과 실신의 형태로 나타난다[4].

CsA에 의한 신경 독성 유발의 발생 기전으로 최근 CsA에 의한 혈관내피세포의 손상과 혈관수축이 뇌 조직에 허혈성 손상을 일으킨다는 가설이 부각되고 있다[11]. 또한, CsA에 의해서 경련이 유발되는 기전은 명확히 밝혀지지는 않았지만, Wong과 Yamada[12]는 어린 쥐의 신경세포에서 CsA가 흥분성과 시냅스 전달에 직접적인 영향을 주어, 경련양 활동을 유발한다고 보고하였다.

신경독성 발생에 영향을 미칠 수 있는 위험 요인으로는 항암치료, 전해질 불균형, 저혈당증, 간 또는 신기능 장애, 고혈압, 알루미늄 중독, 저 마그네슘 혈증, 저 콜레스테롤 혈증, 고용량의 methylprednisolone, 기회 감염, 15세 이하의 연령 등이 있다[3].

Mcmanus 등[13]에 의하면, CsA는 친 지방성 물질로 혈중 CsA의 40-60%가 콜레스테롤, 중성 지방, 인지질을 함유한 지질단백과 결합하는데, 저 콜레스테롤 혈증시 지질단백이 감소하면 유리 CsA가 증가되어, LDL수용체를 통해 뇌조직 내로 침투하는 CsA의 양을 증가 시켜서 신경 독성을 유발한다고 하였다. 저 마그네슘 혈증의 경우에도 신경독성을 발생시킬 수는 있지만, 혈중 마그네슘 농도가 정상이면서, CsA 치료를 받던 장기 이식 환자에게도 신경 독성이 발생했다는 보고도 있어[14], 저 마그네슘 혈증 단독으로 신경 독성의 다양한 증상들을 유발할 수는 없다.

고용량의 glucocorticoid 치료와 같은 약물의 병합요법 시, 두 약물은 동일한 간 미소체 효소(cytochrome P450)를 사용하므로, 대사과정에 경쟁적으로 영향을 미쳐 신경 독성의 위험도를 증가 시킨다[10]. P-glycoprotein은 뇌세포의 기저극(basal pole)에서 선단극(apical pole)으로 CsA의 이동을 촉진하며, CsA의 농도가 독성을 일으킬 정도까지 상승하지 못하도록 해독물질로 작용하는데, calcium-channel antagonist는 P-

glycoprotein을 저해하여 CsA에 의한 신경 독성을 유발한다[15]. 본 증례에서는 환아의 혈청 총 콜레스테롤 농도는 363 mg/dL으로 상승되어 있었고, 마그네슘의 농도는 1.3 mg/dL으로 정상보다 낮았다. 저자들은 본 증례의 낮은 마그네슘 혈중 농도와 calcium channel blocker의 투여력, 15세 이하의 연령 등을 위험 요인으로 여겼고 CsA에 의한 신경 독성을 의심한 후부터는 calcium channel blocker 투여를 중지하고 다른 항고혈압 약제로 변경하고 마그네슘 투여를 하였다.

CsA에 의한 신경독성은 하루에 1 mg/kg 이하의 CsA 투여 시에도 발생할 수 있으며[16], 발생 시기 또한 CsA의 투여 1일에서 3년까지 다양하지만 대부분 CsA 투여 1개월 이내에 신경 독성의 증상이 발생하며, 특히 1/3에서 1주 이내에 발생하는 양상을 보인다. 본 증례에서는 CsA 투여 18일 만에 전신성 강직-간대 발작 및 실신의 임상 양상이 나타났으며, 두통 및 기억력 감퇴, 무기력증 등의 다양한 신경학적 증상을 보였다. 입원 당시 측정된 CsA의 혈중농도는 238 ng/mL로 치료농도(100-150 ng/mL)에 비해 증가되어 있으나, 장기이식 환자의 경우 목표표하는 치료농도가 2배 이상 높다는 점을 고려할 때, 본 증례의 혈중 CsA의 농도는 부작용을 유발할 정도의 높은 농도는 아니라고 평가된다. 즉, 이러한 사실은 CsA에 의한 신경 독성은 CsA의 용량과 연관이 없으며 중추 신경 독성은 약물에 따른 개개인의 특이 체질 반응의 결과임을 의미한다[17].

증상 발현시, Hauben[18]은 133명의 환자에서 투약 중지나 용량 감량 후 약 90%에서는 완전 회복이나 증상 호전을 보였다고 하며, 비가역적 신경 손상이 1명에서 발생하였고, 사망률은 7.5%라고 하였다. 회복에 걸리는 시간은 투약 중지 후 6시간에서 3년으로 다양하였으나, 반수의 환자에서는 3일 이내에 증상이 호전되었다고 했다. 본 증례에서도 처음에는 CsA의 용량을 1/2로 감

량하였으나, 두통과 기억력 감퇴증상이 간헐적으로 지속되어 투약을 중단하였고 약 2주에 걸쳐 증상이 점차 소실됨을 관찰할 수 있었다.

CsA에 의한 신경독성은 영상학적 검사에서 이상소견을 보이는 경우가 많다. 뇌 전산화 단층촬영 영상의 경우, 약 50%의 환자에서 뇌 백질의 음영이 감소되며, 뇌 자기공명영상에서는 T2 강조 영상에서 백질의 신호강도가 증가되는데, 주로 침범되는 부위는 후두엽, 소뇌, 뇌실 등이다 [19]. 본 증례에서는 뇌 전산화 단층촬영에서 이상 병변을 보이지 않았으나, 뇌 자기공명영상의 T2 강조 영상에서 양 측두엽과 후두엽의 다발성 고신호 병변이 발견되었다.

결론적으로 소아 신 증후군에서 CsA 치료시 드물지만 급성 중추 신경계 독성이 발생할 수 있음을 유념해야 하며, 본 환자의 경우 임상 증상이나 영상학적 검사에서 가역적으로 완전 회복되었으나, 위의 보고[18]와 같이 영구적인 신경학적 손상이 남을 수 있으므로 증상 발현 시 조기 진단 및 처치가 중요하다.

### 한 글 요 약

CsA 유발성 중추 신경독성은 신증후군 환자에서 드물게 보고되고 있다. 저자들은 신 증후군 환아에서 CsA 치료 중에 뇌 자기공명 영상으로 확진한 급성 백색질 뇌증 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Kahan BD. Cyclosporine. N Engl J Med 1989;321:1725-38.
- 2) Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. Clin Nephrol 1991; 35(suppl1):31-6.
- 3) Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity. a review. J Neurol 1999;246:339-46.

- 4) Waldo FB, Kohaut EC. Therapy of focal segmental glomerulosclerosis with cyclosporine A. Pediatr Nephrol 1987;1:180-2.
- 5) Lee DY, Namgoong MK, Kim HM, Lim BK. A case of central nervous toxicity associated with cyclosporine. J Korean Soc Pediatr Nephrol 1997;1:179-82.
- 6) Tam CS, Galanos J, Seymour JF, Pitman AG, Stark RJ, Prince HM. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome complicating cytotoxic chemotherapy for hematologic malignancies. Am J Hematol 2004; 77:72-6.
- 7) Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. Transplantation 2000;69:467-72.
- 8) Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, Tate LG, Bell MD, Limonte LP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. Radiology 1993;187:233-40.
- 9) Bohlin AB, Berg U, Englund M, Malm G, Persson A, Tibell A, Tyden G. Central nervous system complications in children treated with cyclosporin after renal transplantation. Child Nephrol Urol 1990;10:225-30.
- 10) Fryer JP, Fortier MV, Metrakos P, Verran DJ, Asfar SK, Pelz DM, et al. Central pontine myelinolysis and cyclosporine neurotoxicity following liver transplantation. Transplantation 1996;61:658-61.
- 11) 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.
- 12) Wong M, Yamada KA. Cyclosporine induces epileptiform activity in an in vitro seizure model. Epilepsia 2000;41:271-6.
- 13) McManus RP, O'Hair DP, Schweiger J, Beitzinger J, Siegel R. Cyclosporin-associated central neurotoxicity after heart transplantation. Ann Thorac Surg 1992;53:

- 326-7.
- 14) Cooper DKC, Novitzky D, Davis L, Huff JE, Parker D, Schlesinger R, et al. Does central nervous system toxicity occur in transplant patients with hypocholesterolemia receiving cyclosporine? *J Heart Transplant* 1989;8:221-4.
  - 15) Jeruss J, Braun SV, Reese JC, Guillot A. Cyclosporine-induced white and gray matter central nervous system lesions in a pediatric renal transplant patient. *Pediatr Transplant* 1998;2:45-50.
  - 16) Kunzendorf U, Brockmoller J, Jochimsen F, Keller F, Walz G, Offermann G. Cyclosporin metabolites and central-nervous-system toxicity. *Lancet* 1988;1:1223.
  - 17) Taque S, Peudener S, Gie S, Rambeau M, Gandemer V, Bridoux L, et al. Central neurotoxicity of cyclosporine in two children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:276-80.
  - 18) Hauben M. Cyclosporine neurotoxicity. *Pharmacotherapy* 1996;16:576-83.
  - 19) Bosmuller C, Steurer W, Konigsrainer A, Willeit J, Margreiter R. Increased risk of central nervous system toxicity in patients treated with cyclosporin and imipenem/cilastatin. *Nephron* 1991;58:362-4.