심장이식 환자에서 Cyclosporine에 의한 중추신경독성

-1례 보고-

김 용 희* · 송 현* · 송 명 근*

=Abstract=

Cyclosporine-Associated Central Neurotoxicity after Hearat Transplantation

-1 Case Report-

Young Hee Kim, M.D. *, Hyun Song, M.D. *, Meong Gun Song, M.D. *

A 45-year-old man underwent heart transplantation due to dilated cardiomyopathy. Cyclosporine, 2 mg/kg per day, was intravenously given postoperatively. As central neurotoxicity signs that were included pin-point pupil, no light reflex, coma, were presented at 8 postoperative hours, cyclosporine was decreased to 1 mg/kg per day. At that time the cyclosporine level was 345 μg/L, the serum creatinine level was 1.8mg/dl and the serum magnesium level was within normal limit. He awaked at 31 postoperative hours and all sign of cyclosporine-induced central neurotoxicity was resolved after postoperative days. He was discharged without sequale at postoperative day 28.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997;30:1136-8)

Kew word: 1. Heart transplantation
2. Cyclosporine
3. Toxicity

증 례

환자는 내원 2년전 승모판 치환술(St. Jude 33 mm)을 시행받은 45세 남자로 운동시 호흡곤란이 심해져(NYHA Fc IV) 추적시행한 심초음파상 인공판막의 기능은 정상이었으나 심박출량이 10% 미만이었고, 좌심실의 전반적인 운동저하소견이 심해졌으며, 말기수축기심실용적(ESV)이 206ml, 말기이완기심실용적이 221 ml로 좌심실부전이 심화된 소견을 보였다. 환자는 확장성 심근증 진단하에 심장이식수술을 시행하기로 하였다. 술전 활력증후는 빈맥(100~120/min)외에는 이상소견이 없었으며 혈액학적 검사상 경도의 고빌리루빈혈증외에는 이상소견이 없었다(Table 1). 환자는 수술 4시간전에 cyclosporine(Neoral) 400 mg과 Immuran 250 mg을 경구투여하고 Solumedrol 500 mg을 정주하였다. 심장이식후 활력증후는 수축기혈압이 106mmHg, 이완기혈압이 50 mmHg, 심박수가 116/min, 중심정맥압이 10 mmHg였다. 술후 혈액학적 검사상 혈중마그네슘이 1.64 mEq/L, 크레아티닌이 1.8 mg/dl이었고 다른 이상소견은 없었다(Table 1). 술후투약은 Dopamine 10 μg/kg/min, Dobutamine 10 μg/kg/min, Isoket 2 mg/kg/min, Isuprel 0.01 μg/kg/min, Lidocain 2 mg/kg/min 및 cyclosporine 2.8 mg/kg/d을 정주하였다. 술후 7시간째 시행한 혈중 cyclosporine 농도는 343 μg/L였다. 본원에서 시행한 심장이식환

* 아산재단 서울중앙병원 울산대학교 의과대학 흉부외과
* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center
논문접수일 : 97년 4월 30일 심사통과일 : 97년 7월 5일
책임저자 : 김용희, (138-040) 서울시 송파구 풍납동 388-1. 서울중앙병원 흉부외과. Tel. (02) 224-3580, Fax. (02) 224-6966

Table 1. Hematologic Findings

POD(Day)	Preop.	Immediate postop.	1	2	3	4	6	7	14	21	26
WBC($\times 10^3$/mm^3)	5.5	13.5	11.6	17.6	18.7	15.8	11.1	8.9	11.2	4.2	3.1
Hb(g/dl)	13.6	10.7	11.3	11.6	10.6	10.6	10.3	9.8	10.3	10.1	8.3
Hct(%)	40.3	31.8	32.7	33.5	31.2	32.0	30.9	29.8	31.4	30.9	25.9
Plt($\times 10^3$/mm^3)	191	133	139	99	83	92	120	142	170	338	323
Glucose(mg/dl)	99	331	276	177	121	145	120	121			75
Calcium(mg/dl)	9.0		9.3	8.5	8.1		8.3				8.4
P(mg/dl)	3.6		2.4	4.8							
BUN(mg/dl)	18	19	22	46	58	67	44	41	19	24	27
Creatinine(mg/dl)	0.7	1.8	1.8	3.3	3.1	2.1	1.3	1.2	0.8	0.9	0.9
Cholesterol(mg/dl)	132		112	112	121		140				170
Albumin(g/dl)	4.5		3.7	3.3	3.5		3.7				3.4
AST(IU/L)	37		489	300	154	78	73	50			34
ALT(IU/L)	37		69	57	45	35	78	69			61
T.Bilirubin(mg/dl)	1.6	5.1	4.5	3.6	3.4	4.1	3.3	3.1			1.6
K (mEq/L)	3.5	3.0	3.3	4.7	4.6	4.1	3.8	4.0			4.1
Mg (mEq/L)		1.64	2.09	2.04	1.96	2.14	2.13				
Cyclosporine(μg/L)			343	253	203.3	260.9	252.0	273.8	404.2	468.9	403.7
CK(U/L)			5238	1822	2034	1845	1011				
MB(U/L)			231	49	26	18	15				
LD(U/L)			1896	1586	1451	1380	1227				

자의 경우 대부분 술후 2 내지 4시간경이면 의식이 회복되었으나 환자의 경우 술후 6시간까지도 광선반사가 없으면서 양측 동공크기가 2 mm 이하로 혼수상태가 지속되었으며 술후 8시간경 동통자극시 혈압상승 소견외에는 다른 반응이 없었으며 심부건반사는 항진된 소견을 보여 cyclosporine에 의한 중추신경독성으로 진단하고 cyclosporine을 1 mg/kg/d로, 술후 15시간경 0.8 mg/kg/d로 감량하였다. 술후 16시간경 광선반사는 정상소견을 보였으나 의식수준에는 변화가 없었다. 술후 19시간경 cyclosporine을 0.4 mg/kg/d 로 감량하였다. 술후 21시간경 경미한 안검의 떨림이 관찰되었고, 동통자극시 혈압상승과 사지의 수축소견을 보였다. 환자의 의식이 완전히 회복된 후 환자에게 당시 상황을 상기시켰을 때 의료진이 하는 말을 듣고 이해했으나 사지를 수의적으로 조절할 수 없었고 눈을 자발적으로 뜰 수 없었다고 하였다. 술후 24시간 30분경에는 자발적으로 눈을 뜨고 사지의 수의운동이 가능해졌고, 술후 29시간경 cyclosporine 정주를 중지하였다 (혈중 cyclosporine 농도는 176 μg/L였다). 환자는 술후 31시간경 의식을 완전히 회복하였고 신경학적 검사상 이상소견은 보이지 않았다. 술후 34시간째에 별다른 문제없이 인공호흡기를 제거할 수 있었고 인공호흡기 제거후 환자의 의식은 명료하였으나 사지약화, 초조감, 간헐적인 두통, 난폭함, 환청, 환시 및 치료에 대한 과민반응을 보였다. 술후 4일째 모든 신경증상이 소실되었고, 술후 시행한 심근조직검사 및 심초음파검사는 정상소견을 보였다. 환자는 술후 28일째 별다른 문제없이 퇴원하였고 술후 12개월째까지 후유증을 보이지 않고 있다.

고 찰

Cyclosporine은 간, 신장, 심장 및 골수이식에서 장기의 거부반응을 예방하기 위해 혹은 다양한 자가면역질환을 치료할 목적으로 1978년이래 면역억제제로 널리 사용되고 있다. 약동학적으로 cyclosporine은 친지질성향이 큰 약물로서 간에서 N-demethylation과 hydroxylation되어 대사되고 대사산물은 주로 담도계로 배설된다. 혈중에서는 약 40% 정도가 적혈구에 결합되며 60%는 트리글리세라이드, phospholipids, free cholesterol, cholesterol ester, apolipoproteins을 함유한 lipoprotein fraction과 결합한다[1,2]. Cyclosporine에 의한 중추신경독성의 발병기전에 관해서 Lucey등은 유전적으로 P-450 liver enzyme이 낮은 경우 cyclosporine의 비정상적인 대사로 인해 중추신경독성이 발생한다고 하였으며, DeGroen 등은 저콜레스테롤증이 세포내로의 약물유입을 촉진시키고, 혈액-뇌 장벽의 변화로 인해 대뇌신경이나 뇌백질의 myelinolysis을 유발시켜 중추신경독성을 나타낼 수 있다고 하였다[3]. Thomson 등은 골수이식에서 cyclosporine을 투약받은 후 대발작경련, 우울증, 실어증, 운동실조가 발병한 12명의 환자에서 저혈중 마그네슘증에 대해 적절한 마그네슘의 투여로 신경증상이 모두 소실되고 재발하지 않았음을 보고하면서 cyclosporine에

의한 중추신경독성이 저혈중마그네슘증과 밀접한 관계가 있다고 하였다[4]. Windebank 등은 정주용 cyclosporine은 비수용성이기 때문에 용매로써 ethyl alcohol과 polyoxyethylated caster oil을 혼합하는데 polyoxyethylated caster oil은 nonionic detergent로 중추신경계와 같은 지질이 풍부한 곳에 주로 축적됨으로서 0.001%의 polyoxyethylated caster oil만으로도 demyelination을, 0.1%에서는 신경축삭부종이나 퇴화가 진행되었으나, cyclosporine만으로는 이런 변화가 없음을 보고하여 cyclosporine에 의한 중추신경독성은 cyclosporine자체보다는 용매에 의한다고 하였다[1]. Cyclosporine의 부작용으로는 용량과 관계된 신독성이나 고혈압이 있으며, Mueller[5]등이 간이식 환자에서, Atkinson[6]등이 골수이식 환자에서 중추신경독성을 보고하였고, McManus[7]등이 심장이식 환자에서의 중추신경독성을 1예 보고하였다. 중추신경독성에 의한 증상으로는 두통, 오심, 구토, 의식소실, 환청, 환시, 지남력 상실, 양측성 시력 상실, 운동실조, 지각이상, 경련, 마비 등을 들 수 있다[1]. Cyclosporine에 의한 중추신경독성의 진단은 신경증상과 더불어 혈액학적 검사상 마그네슘, 빌리루빈, 크레아티닌, 콜레스테롤, 칼슘, 알부민, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein 등의 검사가 도움이 되는데 혈중 cyclosporine농도는 중추신경독성과 직접적인 상관관계는 없다고 하였다. 방사선 검사소견은 Pace[8]등에 따르면 cyclosporine에 의한 중추신경독성이 있는 경우 뇌전산화단층촬영상 가역적인 low attenuation area가 보이거나 자기공명촬영상 대뇌반구의 회백질 혹은 백질에 대칭적으로 high T2-weighted signal change를 보일 수 있으며 이런 이상소견은 5주내지 7주후에는 정상화되었다고 하였다[8]. 치료는 cyclosporine에 의한 중추신경독성이 의심되면 주사용량을 줄이거나 끊고, 저마그네슘혈증과 같은 혈액학적 이상소견들을 교정하는 것이 중요하며, cyclosporine에 의한 신경증상은 가역적이기 때문에 후유증은 남지 않는다[4,7].

본 증례의 경우 환자의 수술전 신경학적 검사상 이상소견이 없었고 수술중 대뇌손상의 증거가 없는 상태에서 수술후 나타난 혼수상태의 지속, 근무력 소견 등을 근거로 cyclosporine에 의한 중추신경독성으로 진단을 내릴 수 있었고, 진단과 동시에 cyclosporine정주를 감량 중지하여 가역적인 회복을 경험하였다.

아산재단 서울중앙병원 흉부외과에서는 심장이식 환자에서 cyclosporine에 의한 중추신경독성을 1예 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Windebank AJ, Blexrud MD, De Groen PC. *Potential Neuro- toxicity of the Solvent Vehicle for Cyclosporine.* J Pharmacol Exp Ther 1993;268(2):1051-6
2. Fryer JP, Fortier MV, Metrakos P, et al. *Central Pontine Myelinolysis and Cyclosporine Neurotoxicity Following Liver Transplantatin.* Transplantation 1996;61(4):658-61
3. DeGroen PC, Akasmit AJ, Rakela J. *Central Nervous System Toxicity after Liver Transplantation.* N Engl J Med 1987; 317(14):861-66
4. Thomson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED. *Asso- ciated Between Cyclosporine Neurotoxicity and Hypoma- gnesaemia.* Lancet 1984;Nov(17):1116-20
5. Mueller AR, Platz KP, Bechstein WO, et al. *Neurotoxicity after Orthotopic Liver Transplantation.* Transplantation 1994; 58(2):155-69
6. Atkinson K, Biggs J, Darveniza P, Boland J, Concannon A, Dodds A. *Cyclosporine-Associated Central Nervous System Toxicity after Allogenic Bone Marrow Transplantation.* Trans- plantation 1984;38(1):34-7
7. McManus RP, O'Hair DP, Schweiger J, Beitzinger J, Siegel R. *Cyclosporine-Associated Central Neurotoxicity After Heart Transplantatuion.* Ann Thorac Surg 1992;52:326-7
8. Pace MT, Slovis TL, Kelly JK, Abella SD. *Cyclosporine A toxicity:MRI appearance of the brain.* Pediatr Radiol 1995; 25:180-3

=국문초록=

승모판막 폐쇄부전증으로 승모판막 치환술을 받은 45세 남자가 확장성 심근증으로 심장이식수술을 받았다. 환자는 수술전 면역억제를 위하여 cyclosporine 400 mg, Immuran 250 mg과 Solumedrol 500 mg을 투약하였다. 술후 cyclosporine을 2 mg/kg/day로 정주했는데 술후 8시간이 지나도 혼수상태가 지속되어 cyclosporine을 1 mg/kg/day로 감량하였다. 당시 혈장내 cyclosporine 농도는 345 μg/L, 크레아티닌 수치는 1.8 mg/dl였으며 마그네슘 수치는 정상수준이였다. 환자의 의식은 술후 31시간째 완전히 회복되었으나 술후 36시간경부터 전신근력약화, 초조감, 환청 및 환각을 호소하였다. 신경증상들은 술후 4일째 정상으로 회복되었으며, 환자는 술후 28일째 퇴원하였고 12개월째 후유증은 보이지 않고 있다.

중심단어: 1. 심장이식
2. 싸이클로스포린
3. 중추신경독성