

Cyclosporine에 의한 중추신경계 독성 1례

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실

이 도운 · 남궁 미경 · 김 황민 · 임 백근

서 론

Cyclosporine은 장기이식 후 거부반응을 예방하기 위해 널리 사용되는 면역억제제로서 부작용으로 신독성과 고혈압이 흔히 발생하는 것으로 알려져 있으며¹⁾, 최근 들어, 망상, 불안, 초조, 우울, 그리고 정신병 등과 같은 신경학적 증상이 일부 학자들에 의해 보고되고 있다^{2,3)}. Cyclosporine은 여러 가지 약물과 약동학적 상호작용을 가지고 있으며, 약물에 따라 cyclosporine의 작용을 증가 또는 감소시키게 된다⁴⁾.

저자들은 이차성 신증후군 환자에서 cyclosporine에 의한 중추신경계 독성을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김 ○ ○, 11세, 남아

주 소 : 두통, 환시, 환청과, 어지러움을 동반한 전신성 긴장성 발작

과거력 : 특이 사항 없음

가족력 : 특이 사항 없음

현병력 : 내원 3개월 전 Henoch-Schonlein 자반증과 함께 혈뇨와 신증후군 소견 관찰되어 내원후 신생검을 통해 Henoch-Schönlein 신염 (Grade III)으로 진단 받았다. 내원후 환이는 methylprednisolone (30 mg/kg)⁵⁾으로 치료 받았으나, 혈뇨와 단백뇨가 지속되고 부종이 점점 심해져 cyclosporine을 투여 받았으며, 증상호전과 함께 퇴원하였다. 퇴원 당시, cyclosporine을 복용하였으며, 1주일마다 methylprednisolone을 외래에서 정맥 투여 받았다. 환이는 퇴원 2주 후 (methylprednisolone 투여 1주일 후), 전신성 긴장성 발작을 주소로 응급실로 내원하였으며, 내원 당시 두통, 환청, 환시, 어지러움과 이명 등을 함께 호소하였다.

이학적 소견 : 입원 당시, 체중 46kg (97 백분위수 이상), 신장 145cm (75 백분위수)이었고, 체온 36℃, 맥박

96회/분, 호흡수 20회/분, 혈압 90/60mmHg (5/10 백분위수)이었다. 의식상태는 명료하였고, 안검부종을 포함한 안면부종이 있었으며, 흉부에 이상 소견은 없었다. 복부에서 간비종대는 없었으며, 양 하지에서 함요부종이 관찰되었고, 신경학적 검사에서 특이 사항은 없었다.

검사소견 : 입원 당시 말초혈액 검사상 혈색소 12.7g/dl, 적혈구 용적률 39.2%, 백혈구 10,240/mm³ (중성구 70%, 림프구 25%, 단핵구 5%, 호산구 1%), 혈소판 433,000/mm³, PT/aPTT는 11/23초, HBs 항원은 음성이었다. 생화학 검사상 BUN/Cr 8.6/0.6mg/dl, AST/ALT 23/21IU/L, 총단백/알부민 5.7/3.1g/dl, 총빌리루빈 0.6mg/dl, alkaline phosphatase 80IU/L, 칼슘 9.0mg/dl이었고, 전해질 검사소견은 정상이었다. 소변검사에서 요비중 1.015, pH 7.0, 단백 3+ (500mg/dl), 24시간 소변에서 총단백은 2,550mg이었다. 혈중 마그네슘치 1.74mg/dl였으며, 혈중 콜레스테롤치 222mg/dl이었다. Cyclosporine의 혈중 농도는 입원당시에는 측정하지 못했으며, 내원 3일째 측정된 값은 139ng/ml (치료 농도 150-300ng/ml)이었고, 2주 후에 측정된 값은 20ng/ml이었다. 뇌전산화 단층촬영은 정상이었다.

임상경과 : 입원 1일째부터 cyclosporine과 methylprednisolone의 투여를 중지하였으며, 상기 신경학적 증상은 2주에 걸쳐 점차 소실되었다. 증상이 소실된 후 2개월 동안 prednisolone만 투여하였으며, 그 후에 cyclosporine의 용량을 1/7로 감량하여 prednisolone (1mg/kg 이하)과 함께 투여하였다. 10개월 후에, 두통, 이명, 그리고 미시감 등과 같은 신경학적 증상이 다시 재발하여 cyclosporine의 투여를 완전히 중지하였으며, 재발 당시 cyclosporine의 혈중 농도는 172ng/ml이었다. 증상 소실 후 2년째인, 현재 환이는 prednisolone을 투여 받고 있으며, 부종 소실과 단백뇨 감소 등을 포함한 부분적인 증상의 호전을 보이고 있다.

고 찰

Henoch-Schönlein 자반증에 의한 2차성 신증후군

* 본 논문은 1996년 제 46차 대한 소아과 추계학술대회에서 발표되었음

환자의 치료에 있어서 아직은 체계적인 과정이 정립되어 있지 않다. 1950년대부터 최근에 이르기까지 다양한 노력이 시도되고 있지만, 아직 분명한 성과를 기대할만한 치료방법은 없다. 최근 들어 스테로이드와 함께 면역억제제의 투여가 시도되고 있으며, 그 효과는 다양하게 보고되고 있다. 본 환아에서는 methylprednisolone과 면역억제제인 cyclosporine을 사용하였으며⁸⁻¹⁰⁾, 치료결과는 부분적으로 효과가 있었다. 즉 단백뇨 및 혈뇨 감소, 부종 소실, 그리고 혈중 BUN/Cr치의 감소 등과 같이 일부 증상은 호전되었지만 신증후군이 완전히 치유되지는 않았다.

Cyclosporine은 장기이식 후에 거부반응을 예방하기 위한 면역억제제로 1978년에 처음으로 사용되기 시작했다. Cyclosporine의 사용 이후 장기이식에는 많은 향상을 가져왔지만, cyclosporine 자체에 의한 부작용 또한 함께 대두되기 시작했다. 대표적인 cyclosporine의 부작용으로는 신독성과 고혈압이 있으며, 그 외에도 간 독성, 림프세포 증식성 질환, 악성종양, 감염 그리고 경련 등이 있다.

최근 들어 Graven^{2,5)}이 cyclosporine의 부작용으로 망상, 불안, 초조, 우울, 그리고 정신병 등과 같은 신경학적 질환을 보고하였고, Bashir⁶⁾도 cyclosporine과 연관된 경련과 환시 등을 보고하였다. 그 외에도 여러 학자들에 의해 cyclosporine과 연관된 신경독성이 보고된 바 있다¹¹⁻¹³⁾. 그러나 cyclosporine이 신경독성을 일으키는 기전에 관해서는 별로 언급된 바가 없으며 단지 cyclosporine이 뇌-혈관 장벽을 통과하여 직접적으로 뇌신경세포에 영향을 미칠 것으로 추정되고 있다. 이 밖에, Groen 등¹⁴⁾은 cyclosporine의 신경독성에 영향을 미치는 요소로 혈중 콜레스테롤과의 관계를 몇 가지 언급하였다. 우선 cyclosporine이 뇌로 가는 콜레스테롤과 지방을 차단하며, 낮은 콜레스테롤 치는 지방단백을 감소시키고, 이에 따라 유리 cyclosporine을 증가시켜 뇌로 흡수되는 cyclosporine의 양을 증가시키게 된다고 설명했다. 그러나 본 환아에서는 콜레스테롤 치가 낮지는 않았다. 기타 저마그네슘혈증과 고혈압 등이 cyclosporine에 의한 신경독성을 악화시키는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾.

Cyclosporine은 다른 여러 가지 약물과 상호작용을 하며¹⁶⁾, 약물에 따라 cyclosporine의 작용이 상승되거나 혹은 감소된다. Cyclosporine의 작용을 상승시키는 약물로는 항생제 (erythromycin, josamycin), 항진균제, 칼슘길항제, 스테로이드 호르몬, 에탄올 그리고 제산제 등이 있으며, cyclosporine의 작용을 감소시키는 약물로는 항경련제 (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine),

rifampin, nafcillin, 그리고 sulfonamide 등이 있다. 특히 cyclosporine을 methylprednisolone과 함께 투여했을 때, 이 두 약물은 동일한 간 미소체효소 (cytochrome P-450)를 사용하므로, 대사과정을 경쟁적으로 억제시켜 cyclosporine의 부작용을 증가시킬 수 있다^{14,16)}.

Graven⁵⁾은 cyclosporine에 의한 부작용은 cyclosporine의 혈중농도에 의해 좌우되며, 특히 혈중농도가 300ng/ml 이상일 때 잘 나타난다고 보고하였다. 그러나 Graven⁵⁾의 또 다른 보고에 의하면 cyclosporine의 혈중농도가 300ng/ml 이하임에도 불구하고 망상과 같은 신경학적 증상이 유발되었으며, 따라서 cyclosporine에 의한 신경학적 증상이 반드시 혈중농도에 비례하지는 않는다고 설명하였다. 본 환아에서는 입원 당시에 cyclosporine의 혈중농도를 측정하지 못했으며, 입원 3일 측정된 cyclosporine의 혈중농도는 139ng/ml이었다. 그리고 증상이 소실된 2주 후에 측정된 cyclosporine의 혈중농도는 20ng/ml이었다. 저자들은 환아에서 나타난 신경학적 증상이 cyclosporine 자체 또는 methylprednisolone에 의한 상승작용으로 인한 부작용으로 생각하였으며, 이를 뒷바침 할 만한 근거로는 cyclosporine과 methylprednisolone의 투여 중지 후 신경학적 증상이 소실되었고 증상 소실 이후에 cyclosporine의 용량을 1/7로 감량하여 투여하였으며, 10개월 후에 증상이 재발하여 cyclosporine 투여를 완전히 중지하였고, 그후에 prednisolone만 사용하면서 증상이 소실되었다는 것을 들 수 있다. 비슷한 예로 Boogaerts 등¹⁷⁾과 Durrant 등¹⁸⁾이 cyclosporine과 고용량의 methylprednisolone을 사용한 경우에서 신경독성의 발생을 보고한 바 있다. 물론 이와는 반대로 상기 신경학적 증상이 methylprednisolone 자체에 의한 것이거나^{19,20)}, 또는 cyclosporine이 methylprednisolone의 작용을 증강시켜 methylprednisolone에 의해 신경독성이 나타났고 cyclosporine의 투여 중지 후에 이 상승작용이 소실되었을 가능성도 있다. 그러나 본 환아에서 cyclosporine 사용 전에 methylprednisolone을 4주간 투여하였음에도 불구하고 상기 증상은 나타나지 않았다. 특히 증상 소실 후에 외래에서 cyclosporine의 용량을 감소시켜 투여하였으며 10개월 후에 증상이 다시 재발하였는데 이 때는 methylprednisolone을 투여하지 않았었다. 한편 신경학적 증상은 Henoch-Schönlein 자반증 자체에 의해서도 생길 수 있다. Henoch-Schönlein 자반증에서 보이는 혈관염은 신체 어느 곳에서나 생길 수 있으며 특히 중추신경계를 침범했을 경우에는 두통, 의식변화, 경련, 마비, 그리고 다발성 신경염 등을 동반하게 된다^{21,22)}. 또한

이러한 경우에는 고혈압을 자주 동반하게 되며 따라서 고혈압성 뇌증과의 감별을 필요로 하기도 한다. 그러나 본 환자에서 뇌전산화단층촬영상 혈관염에서 관찰되는 비정상적인 혈관(조영제 투여 후 음영이 증가되는 확장된 혈관)이 관찰되지 않았으며, 함께 동반된 환시 역시 Henoch-Schönlein 자반증에 의한 합병증에 의한 시력소실과는 다른 양상이었고 이러한 경우에 자주 동반되는 고혈압도 본 환자에서는 나타나지 않았다. 더욱이, 이러한 혈관염은 대개 아급성기에 나타나는데 비해 본 환자에서는 수개월 후에 증상이 나타난 것도 다른 점으로 볼 수 있다. 그러므로 본 환자에서의 상기 신경학적 증상을 Henoch-Schönlein 자반증 자체에 의한 것으로 설명하기에는 미흡한 점이 많으며, 이보다는 cyclosporine에 의한 것으로 생각하는 것이 타당하다고 생각된다.

Cyclosporine에 의해 신경독성이 나타났을 때 cyclosporine을 중지 또는 다른 면역억제제로 대체해야 하는지 아니면 cyclosporine의 용량을 감량해야 하는지에 관해서는 아직 미지수이다. 전 세계적으로도 cyclosporine의 신경독성에 관해서는 상당한 연구가 있었지만 부작용이 나타났을 때 cyclosporine의 용량을 어느 정도 감량해야 하는지에 관해서는 거의 조사된 바가 없다. 특히 Graven⁵⁾의 보고에 의하면 치료농도(150-300ng/ml)에서도 부작용이 나타나므로 cyclosporine의 농도를 치료농도 이하로 낮출 것인지, 또는 치료농도 이하로 용량을 낮추어 투여했을 때 어느 정도 치료효과를 기대할 수 있을 지는 의문으로 남는다. 본 환자에서는 용량을 1/7로 감량하여 투여하였음에도 불구하고 치료농도를 유지할 수 있었다. 따라서 앞으로 cyclosporine의 신경독성이 나타났을 때 cyclosporine을 중지할 것인지 또는 용량을 감량하여 투여할 것인지 그리고 cyclosporine의 혈중농도가 치료농도 이하에 있을 때 어느 정도 치료효과를 기대할 수 있는지에 관해서도 조사하여야 할 것이다.

결 론

본 환자에서 나타난 환시, 환청, 미시감, 그리고 경련 등과 같은 신경학적 증상은 cyclosporine에 의한 것으로 여겨지며, 고용량의 methylprednisolone에 의해 상승작용이 나타난 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. De Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, Forbes GS, Krom RA: Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med* 317:861-866, 1987
2. Graven JL: Cyclosporine-associated organic mental disorder in liver transplant recipients. *Psychosomatics* 32:94-102, 1991
3. Adams DH, Pansford S, Gunson B, Boon A, Honigsberger L, Williams A, Buckels J, McMasier T: Neurologic complications following liver transplantation. *Lancet* 25:949-951, 1987
4. Bashar M: Visual hallucinations and cyclosporine. *Transplantation* 43:768-769, 1987
5. Graven JL: Postoperative organic mental syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Transplant* 9:129-132, 1990
6. Yee GC: Pharmacokinetic interactions between cyclosporine and other drugs. *Transplant Proc* 22:1203-1207, 1990
7. Mendosa SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM: Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Ped Nephrol* 4:303-307, 1990
8. George B: The treatment of glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2:247-255, 1988
9. Cole BR, Brockleband JR, Kienstra RA, Kissane JH, Robson AM: "Pulse" methylprednisolone therapy in the treatment of severe glomerulonephritis. *J Pediatr* 88:307-314, 1976
10. Rose GM, Cole BR, Robson AM: The treatment of severe glomerulopathies in children using high dose intravenous methylprednisolone pulses. *Am J Kidney Dis* 1:148-156, 1981
11. Atkinson K, Biggs JC, Darveniza P, Boland J, Concannon A, Dodds A: Cyclosporine associated central nervous system toxicity after allogenic marrow transplantation. *N Eng J Med* 310:527, 1984
12. Berden JH, Hoitsma AJ, Merx JL, Keyser A: Severe central nervous system toxicity associated with cyclosporine. *Lancet* 1:219-220, 1985
13. Bhatt BD, Meriano FV, Buchwald D: Cyclosporine

- associated central nervous system toxicity (letter). *N Engl J Med* 313:788-789, 1988
14. Klintmalm G, Sawe J: High dose methylprednisolone increase plasma cyclosporine levels in renal transplant recipients. *Lancet* 31:731, 1984
 15. Ost L: Impairment of prednisolone metabolism by cyclosporine treatment in renal graft recipients. *Transplantation* 44:533-535, 1987
 16. Ost L: Effects of cyclosporine on prednisolone metabolism. *Lancet* 25:451, 1984
 17. Boogaerts MA, Zachee P, Verwilghen RL: Cyclosporine, methylprednisolone, and convulsion. *Lancet* 2:1216-1217, 1982
 18. Durrant S, Chipping PM, Palmer S, Gardon EC: Cyclosporine, methylprednisolone, and convulsion. *Lancet* 2:829-830, 1982
 19. Wysenbeek AJ, Leibovici L, Zoldan J: Acute nervous system complications after pulse steroid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol* 17:1695-1696, 1990
 20. Travlos A, Hirsch G: A cause of confusion on the acute spinal cord injury unit. *Arch Phys Med Rehabil* 74:312-315, 1993
 21. Kendall WF, Donald BK: Magnetic resonance imaging of central nervous system vasculitis. *Acta Paediatr Scand* 79:710-713, 1990
 22. Fasel S, Artmann H: Severe encephalopathy in Henoch-Schönlein purpura. *Klin Padiatr* 202:109-111, 1990

=Abstract=

A Case of Central Nervous System Toxicity Associated with Cyclosporine

Do Yoon Lee, Mee Kyung Namgoong, Hwang Min Kim and Baek Keun Lim.

Department of Pediatrics, Yonsei University, Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Cyclosporine is an immunosuppressant usually used to prevent renal transplantation rejection. Nephrotoxicity and hypertension are considered as the most frequent side effects of cyclosporine treatment. The neurotoxic effects of cyclosporine such as agitation, anxiety, delirium, depression and psychosis have recently been found. Methylprednisolone may increase as well plasma concentration of cyclosporine, which leads to side effects. Here we report a Henoch-Schönlein nephritis patient treated with cyclosporine and methylprednisolone who has experienced psychosis including visual and auditory hallucination and convulsion.

Key words: Cyclosporine side effects, Central nervous system toxicity, Henoch-Schönlein nephritis