

Pseudoephedrine에 의해 유발된 가역적뇌혈관수축증후군 1예

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 부천병원 신경과¹, 순천향대학교 의과대학 순천향대학교 천안병원 신경과²,
순천향대학교 의과대학 순천향대학교 서울병원 신경과³

이동현¹ · 이승철² · 최나리³ · 이상우¹ · 이태경¹

Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Induced by Pseudoephedrine

Dong Hyun Lee, MD¹, Seung-Cheol Lee, MD², Nari Choi, MD³, Sang-Woo Lee, MD¹, and Tae-Kyeong Lee, MD, PhD¹

¹Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

²Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

³Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Background: Thunderclap headache and focal neurologic deficits are major diagnostic challenges to the neurologists. Besides subarachnoid hemorrhage and stroke, reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) should be given high priority in the differential diagnosis.

Case Report: A 46-year-old woman visited our hospital with thunderclap headache and left hemiparesis. Computed tomography (CT) angiography showed multifocal narrowing of the basilar artery. Headache, resistant to conventional medication, had a waxing and waning course during hospitalization. After a review of the medication history, administration of pseudoephedrine for allergic rhinitis was noted 3 days before hospital admission. History of a prior episode of severe headache after taking the same medication was also revealed. Under suspicion of secondary RCVS related to sympathomimetics, she was treated with nimodipine, and then, the headache improved gradually. Follow-up CT angiography showed normalization of the previously narrowed cerebral vessels.

Conclusion: The problem of underdiagnosis of RCVS cannot be overcome without a high level of vigilance. Thunderclap headache with normal brain parenchyma on MRI but multifocal narrowing of brain vessels highly suggests the need for scrutiny of potential triggers of RCVS.

J Neurocrit Care 2016;9(1):28-32

Key Words: Vasoconstriction; Thunderclap headache; Pseudoephedrine

서 론

벼락두통은 정의상 예고 없이 극심한 두통이 1분 이내에 최대 강도에 도달하며, 고전적으로는 뇌동맥류 파열에 의한 거미막 하출혈을 시사하는 임상 증상으로 여겨진다.¹ 하지만 뇌출혈 이외의 다양한 원인에 의해서도 이차적으로 벼락두통이 생길 수

있다. 갑자기 발생한 벼락두통으로 내원한 환자에서 반드시 감별해야 할 질환의 하나인 가역적뇌혈관수축증후군은 뇌졸중, 일과성허혈발작과 동반되어 나타날 수 있어서 고도의 임상적 의심이 정확한 진단과 치료에 요구된다. 특히 잘 알려진 유발인자에 의해서 발생하는 이차성 가역적뇌혈관수축증후군의 진단에는 자세한 병력청취가 필수적이다. 저자들은 교감신경작용제인 pseudoephedrine을 복용하고 나서 벼락두통과 국소신경학적 결손증세로 내원하여 가역적뇌혈관수축증후군으로 확인된 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

평소 건강하게 지내던 46세 여자환자가 내원 당일 새벽 화장

Received: October 18, 2015 / **Revised:** February 1, 2016

Accepted: February 2, 2016

Address for correspondence: Tae-Kyeong Lee, MD, PhD
Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro,
Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea
Tel: +82-32-621-5220, Fax: +82-32-621-6950
E-mail: xorudoc@schmc.ac.kr

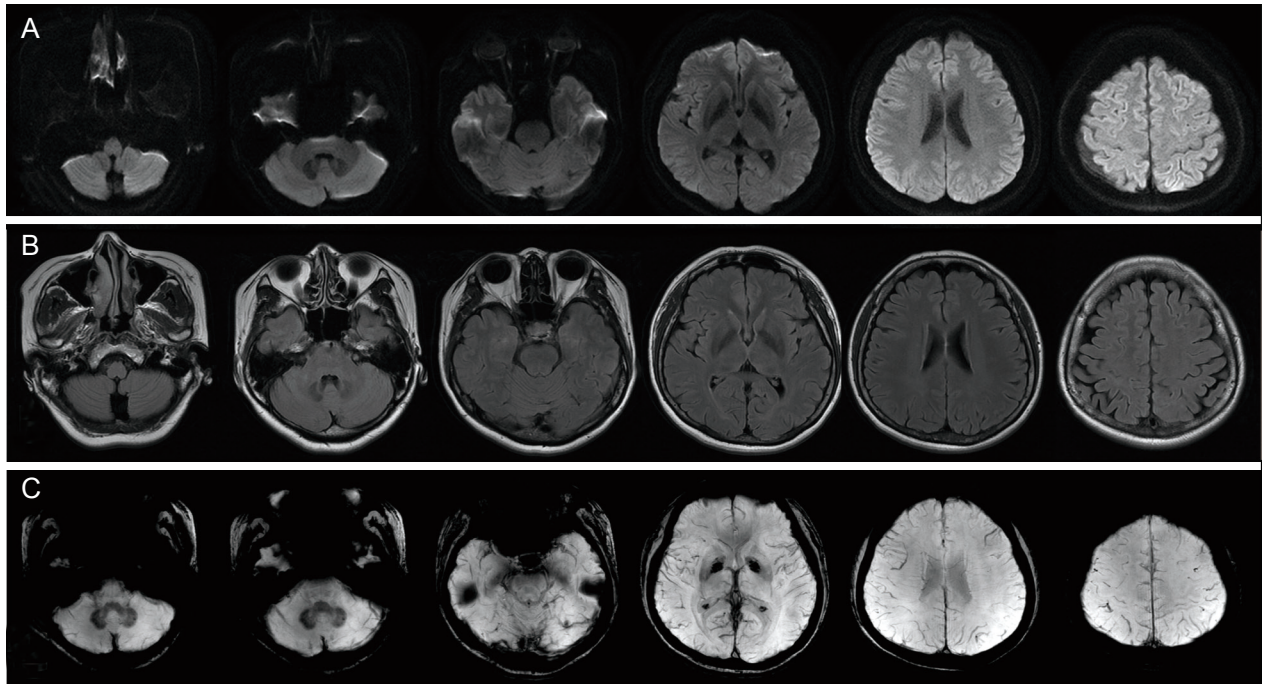


Figure 1. Diffusion weighed imaging (A), fluid-attenuation inversion recovery (B), susceptibility weighted imaging (C). There are no responsible lesions to explain the neurologic symptoms of this patient.

실에서 씻던 도중 갑자기 1분 이내에 최대 강도에 도달한 극심한 두통과 구역, 구토 증세가 생겼고, 이때부터 왼쪽 팔, 다리에 힘이 없고 발음이 어둔해져서 증상 발생 1시간 만에 응급실에 내원하였다. 고혈압, 당뇨, 흡연, 편두통의 병력은 없었고, 피임약제나 경구용 호르몬제 복용력도 없었다. 내원 당시 활력징후는 혈압 160/100 mmHg, 맥박 72회/분, 체온 36.0도로 측정되었다. 심전도 검사에서 부정맥은 없었고, 신체검진에서 경부강직이나 두부의 외상은 관찰되지 않았다. 신경학적 진찰에서 의식은 각성상태였고, 좌측 안면의 경미한 마비, 구음장애, 좌측 상하지의 Medical Research Council 등급 IV/IV의 위약, 좌반신의 통각 저하를 보였다. 환자의 신경학적 결손 징후는 시간이 지나면서 저절로 호전되어 증상 발생 2시간 만에 완전히 회복되었다. 두통도 내원 당시 visual analog scale (VAS) 9-10의 강도를 보였다가 VAS 3-4의 강도로 호전되었다. 뇌컴퓨터단층촬영에서 뇌출혈은 없었고, 말초혈액 검사에서 ESR, C-반응단백 검사는 정상이었었고, 백혈구증가도 없었다. 뇌경색 감별을 위해서 검사한 확산강조영상에서 급성 뇌경색은 없었고(Fig. 1A), 액체감쇠 역전회복(fluid attenuation inverse recovery, FLAIR) 영상에서 뇌부종은 보이지 않았다(Fig. 1B). 자화강조영상(susceptibility weighted imaging)에서 뇌실질내 출혈이나 거미막하출혈을 의심할 수 있는 소견은 없었다(Fig. 1C). 뇌관류컴퓨터단층촬영에서도 뇌혈관 전방순환계뿐만 아니라 후방순환계에 관류가 감소된 부위는 없었다. 뇌컴퓨터단층혈관조영술에서는 뇌기저동

맥 원위부의 직경이 불규칙하게 좁아져 있었고 뇌기저동맥의 협착 근위부는 정상보다 혈관이 팽창되어 있었다(Fig. 2A). 입원 중 일과성허혈발작 가능성을 배제할 수 없어서 항혈소판제와 스타틴제를 투여하고, 심장초음파검사, 24시간 심전도검사를 진행하였으며 정상으로 나왔다.

하지만 입원 후에도 환자는 심할 때는 VAS 7-8 정도의 두통을 주로 아침 기상 시에 호소하였고 아세트아미노펜, 비스테로이드소염제에는 호전이 없었다. 입원 2일째 환자는 이전부터 알레르기성 비염으로 간헐적으로 인근 개인병원에서 약물 치료를 받았고, 입원 4개월 전에 비염 치료약(리노에바스텔®, Boryung Pharm, Seoul, Korea [ebastine 10 mg + pseudoephedrine 120 mg/cap] 1 캡슐씩 하루 2회)을 2일간 복용하면서 이번과 유사하게 심한 두통이 3-4일 정도 지속되다가 호전되었으며 입원 3일 전부터 2일간 동일한 비염 치료약제를 이전과 같은 용량으로 복용하였음을 확인하였고, 비염 치료약제에는 리노에바스텔®, 리나치올®, HYundai Pharm Co. Ltd. Seoul, Korea (s-carboxymethylcysteine 500 mg/cap) 캡셀이 들어 있었다. 이에 약제에 의한 이차성 가역적뇌혈관수축증후군을 의심하여, 증상 발생 2일째부터 비스테로이드성 소염제에 칼슘채널차단제 nimodipine 30 mg를 하루 2회 추가로 경구 투여하였고, 증상 발생 3일째부터 두통은 호전되기 시작하였다. 증상 발생 4일째 검사한 뇌컴퓨터단층혈관조영술에서 이전 검사에서 보였던 불규칙한 협착 부위가 호전

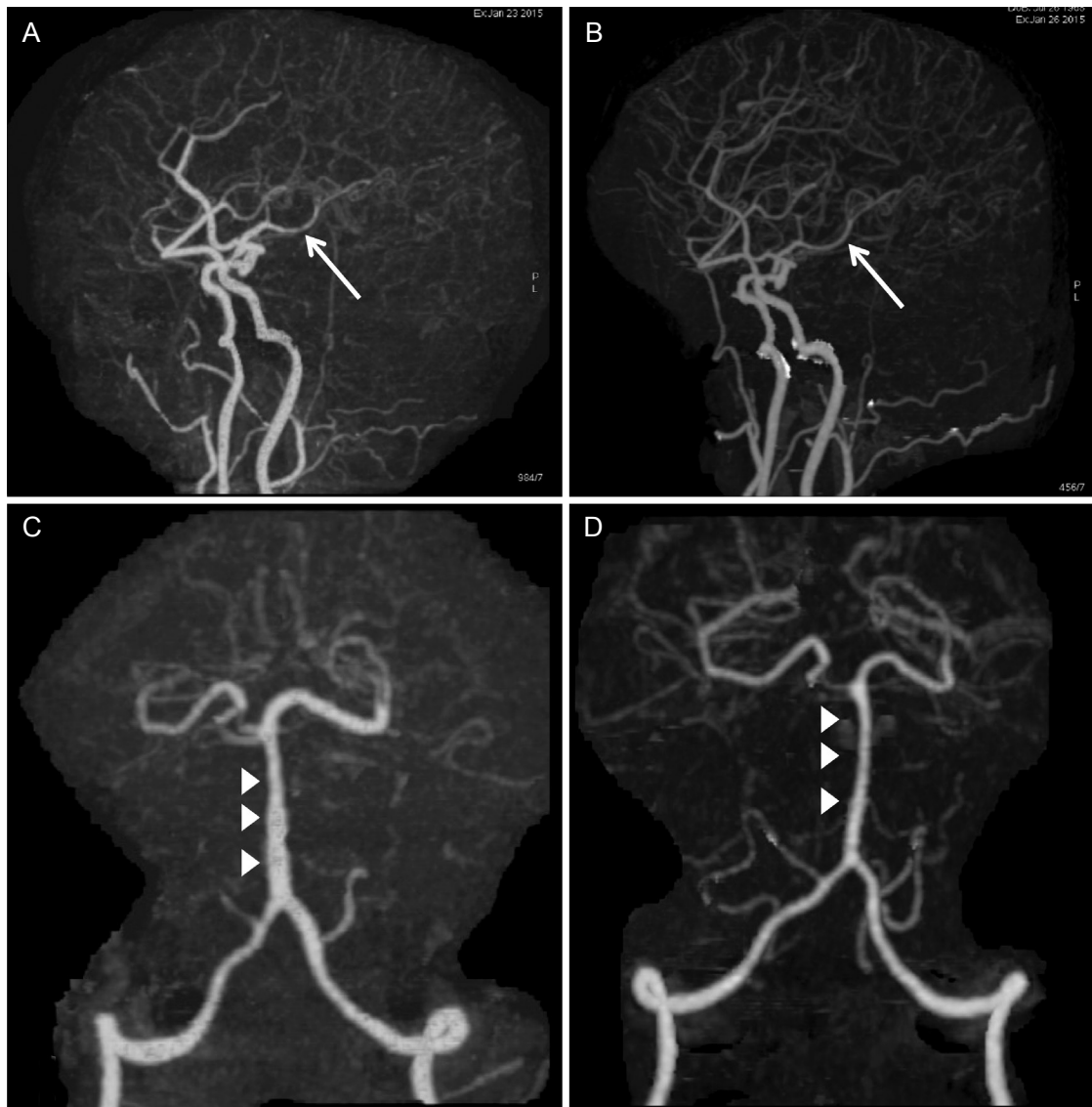


Figure 2. Baseline computed tomography (CT) angiography (A and C) shows multifocal narrowings (white arrows) in the distal part of left middle cerebral artery, artery and basilar artery. There is also a dilatation of the proximal basilar artery (white arrowheads). Follow-up CT angiography (B and D) 3 days later shows the normalization of multifocal narrowings and the dilatation in the intracranial vessels.

된 것을 확인할 수 있었고, 새롭게 확인되는 뇌동맥류의 증거는 없었다(Fig. 2B). 증상 발생 7일째에는 두통이 완전히 호전되어서, 증상 발생 8일째 환자는 퇴원하였다. 증상 발생 5주째 외래를 방문한 환자는 두통의 재발이 없이 정상적인 생활을 보였다.

고 찰

벼락두통으로 내원하는 환자에서 뇌졸중이나 뇌혈관박리, 뇌동맥류와 같은 뇌혈관질환을 배제할 수 있다면 중요한 감별진단으로 고려해야 할 질환의 하나가 가역적뇌혈관수축증후군이다. 가역적뇌혈관수축증후군은 여성에서 약 2배 더 많이 생기고, 20-50대 연령층에서 보고되지만 40대에서 가장 빈번하게 발

생한다.² 남성의 발병연령이 여성보다 10년 정도 낮다고 알려져 있다.² 본 증례에서도 특이 병력이 없는 건강한 40대의 여자 환자가 갑자기 극심한 두통에 구역, 구토와 함께 국소신경학적 결손을 보여 뇌졸중을 의심했으나 뇌출혈 또는 뇌경색 및 혈관박리 등을 시사하는 이상소견은 확인되지 않았다. 하지만 뇌컴퓨터단층혈관조영술에서 뇌기저동맥에 불규칙한 혈관협착이 있었고, 뇌기저동맥의 협착 근위부는 정상혈관보다 팽창되어 있었고, 임상적인 호전과 함께 혈관협착소견도 회복된 점을 고려하였을때 가역적뇌혈관수축증후군을 의심할 수 있었다.

가역적뇌혈관수축증후군에서 뇌혈관 수축은 여러 혈관영역에 함께 나타나며, 정상 직경의 혈관부위 사이를 좁아진 혈관부위가 다발성으로 분포하여 중간크기 이상의 동맥들이 특징

적인 염주모양을 보이게 된다.³ 본 증례와 같이 협착부위와 함께 주위에 팽대부위가 공존하는 경우도 있다.⁴ 협착부위는 추적혈관검사를 하면 기존에 보이던 부위는 회복되고 더 근위부에 새로운 협착이 보이는 경우가 많다고 알려져 있다. 증상 발생 첫 7일 동안 약 1/3의 환자에서 뇌혈관 수축이 발견되지 않을 수 있는데, 가역적뇌혈관수축증후군에서 혈관수축이 영상검사로 확인하기 어려운 작은 크기의 말단부 소동맥에서부터 시작하여 점차 근위부로 협착이 옮겨가는 구심성 진행(centripetal progression)을 보여서, 이후에 영상검사에서 중간크기 이상의 혈관에 수축이 확인되기 때문으로 설명하고 있다.^{3,5}

가역적뇌혈관수축증후군의 병태생리는 아직 불분명하고 추가연구가 필요한 상태이지만 다양한 요인들이 관여한다고 보고 있다. 공통적으로 일시적인 뇌혈관 긴장도 이상으로 혈관수축이 일어난다고 알려져 있다.⁶ 조직병리 검사에서도 활동성 염증반응이나 혈관염의 증거는 없다고 알려져 있다.^{7,8} 특별한 유발요인 없이 발생할 수도 있으나 최소 50% 이상의 경우에서 혈관반응성 약제에 노출되었거나 출산 후 시기에 생긴다.⁴ 20-40%의 환자가 편두통의 병력을 갖고 있으며, 뇌혈관 긴장도 조절의 이상에 의해 발생하는 가역적후뇌병증이 동반되기도 하므로, 교감신경계의 과활성, 혈관내피세포의 기능장애, 산화스트레스가 혈관 긴장도 조절이상에 중요하게 관여할 것으로 생각하고 있다.²

가역적뇌혈관수축증후군에 의한 벼락두통은 1-2주 동안 반복적으로 생길 수가 있으며, 대개는 증상 발생 후 수일에서 3주 이내에 호전이 되고, 벼락두통이 없는 중간에도 증등도의 두통이 지속된다.⁹ 가역적뇌혈관수축증후군은 일반적으로 재발 없이 단상의 경과를 취하지만, 최근의 전향적 연구에서는 5.4%의 환자에서 재발을 보였다.¹⁰ 본 증례에서와 같은 일시적인 국소신경학적 결손 증세는 약 10%의 환자에서 보이며 1분에서 4시간까지 지속되는 것으로 알려져 있다.⁵ 다만 일과성허혈발작이나 뇌경색이 합병하는 경우는 두통 발생 시점으로부터 대개 7-14일 지나서 발생하게 된다는 이전 보고들과는 달리 두통 발생과 거의 동시에 국소신경학적 이상이 생겼다는 점은 특기할 만하다.

최근의 약물복용력을 추가로 조사하여 교감신경작용제인 pseudoephedrine을 확인하였고, 수개월 전에도 동일 약물을 복용하고 나서 심한 두통이 있었던 점으로 미루어 약제에 의한 이차성 가역적뇌혈관수축증후군을 의심할 수 있었다. Pseudoephedrine은 대표적인 교감신경작용제로 교감신경과 혈관벽의 민무늬근육 사이의 접합부위에 위치하는 아드레날린 수용체를 자극하는 기전을 갖고 있어서 정상적으로 교감신경섬유에서 분비되는 노르에피네프린의 혈관수축 작용과 유사한 약리효과를 보이며, 작용 지속시간이 평균 5-6배나 길다.¹¹ 따라서 혈관연

축과 고혈압을 유발시켜서 가역적뇌혈관수축증후군 이외에도 협심증, 심근경색, 뇌졸중, 심실상성 빈맥, 허혈성 대장염 등이 발생함이 잘 알려져 있다.¹¹⁻¹⁴

본 증례는 동일한 양상의 두통의 재발이 1개월 이내에 없었고, 발병 당시에 보였던 다발성 분절성 뇌혈관수축이 12주 이내에 다시 회복됨을 확인해서 가역적뇌혈관수축증후군의 진단기준에 부합하였다.² 다발성 분절성 뇌혈관 수축이 의심되는 경우 감별해야 할 중요한 질환으로 혈관촬영술에서 이상이 확인되지 않은 거미막하출혈과 중추신경계 혈관염이 있다. 거미막하출혈 중 중뇌주변부에 생긴 경우(perimesencephalic subarachnoid hemorrhage)와 국소 혈전동맥류에 의한 거미막하출혈(focal thrombosed aneurysmal subarachnoid hemorrhage)은 혈관조영술에서 이상이 확인되지 않을 수 있고, 추적 혈관영상검사에서 동맥류가 발견될 수 있어서 세심한 주의를 필요로 한다. 본 증례에서는 뇌혈관조영술을 진행하지 않은 것이 주요한 제한점이 될 수 있다. 하지만 이러한 거미막하출혈의 확인에 자화강조영상이 도움이 될 수 있으며, 추적 뇌컴퓨터단층혈관조영술에서 뇌동맥류가 새로이 발견되지 않아서 본 증례에서는 거미막하출혈의 가능성을 배제할 수 있었다. 중추신경계 감염을 의심할 수 있는 발열, 뇌막자극 징후, 백혈구증가, 염증표지자 증가와 같은 임상양상이 없어서 중추신경계 혈관염의 감별을 위한 뇌척수액검사는 진행하지 않은 점도 제한점이 될 수 있다. 하지만 반복적인 벼락두통 양상이 있고, 다발성 분절성 뇌혈관수축이 영상검사에서 확인되었을 경우 뇌척수액검사와 뇌혈관조영술과 같은 침습적인 검사가 가역적뇌혈관수축증후군의 진단에 필수적인 요소는 아니라는 주장도 있다.¹

국내에서는 비충혈완화제, 감기약으로 흔하게 사용되는 pseudoephedrine에 의해 발생한 가역적뇌혈관수축증후군이 아직 보고된 바는 없다. 본 증례에서와 같은 국소신경학적 결손이 동반되지 않고 두통으로만 내원한 경우 임상적 의심을 바탕으로 평가를 하지 않으면, 진단을 그르치기가 쉬우며 가역적뇌혈관수축증후군 대신에 편두통, 군발두통 등으로 오진할 수 있다. 두통의 지속시간이 길지 않고 특별한 처치 없이 수일 이내에 회복되는 경증의 가역적뇌혈관수축증후군에는 환자나 의사 모두 대수롭지 않게 여기는 경우가 많고, 적극적인 평가를 진행하지 않게 된다. 이러한 점들이 실제 가역적뇌혈관수축증후군의 발생빈도에 비해서 진단빈도가 높지 않은 것에 하나의 이유가 될 수 있을 것으로 생각한다.

약제에 의해 유발되는 이차성 두통은 본 증례와 같이 자세한 약물복용력을 확인하지 않으면 약제와 두통의 연관성을 놓치기 쉽다. 따라서 응급실로 벼락두통으로 내원하는 환자가 국소신경학적 결손증상이 동반되어 있는데, 뇌영상검사에서 뇌출혈, 뇌경색과 같은 기질성 병변이 확인되지 않으면 뇌혈관검사

에서 협착이 있는지 면밀히 검토해 보아야 한다. 만일 다발성 협착이 의심될 경우 죽상경화에 의한 협착뿐만 아니라 가역적 뇌혈관수축증후군에서 보이는 가역적 혈관수축의 가능성을 염두에 두고 추적 혈관검사를 고려해야 한다. 또한 두통의 유발인자가 있는지 약물투약력을 포함해서 자세한 추가 병력청취를 해야 하고, 이를 통해서 감별진단을 하는 것이 바람직할 것이다.

REFERENCES

1. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2011;11:1265-76.
2. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, Part 1: epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:1392-9.
3. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, Part 2: diagnostic work-up, imaging evaluation, and differential diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:1580-8.
4. Ducros A. L37. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: distinction from CNS vasculitis. *Presse Med* 2013;42:602-4.
5. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091-101.
6. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:906-17.
7. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011;68:1005-12.
8. Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, Harker Rhodes C. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:67-77.
9. John S, Hajj-Ali RA, Min D, Calabrese LH, Cerejo R, Uchino K. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Is it more than just cerebral vasoconstriction? *Cephalalgia* 2015;35:631-4.
10. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Wang YF, Wang SJ. Recurrence of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology* 2015;84:1552-8.
11. Laccourreye O, Werner A, Giroud JP, Couloigner V, Bonfils P, Bondon-Guitton E. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132:31-4.
12. Sherid M, Samo S, Husein H, Sulaiman S, Vainder JA. Pseudoephedrine-induced ischemic colitis: case report and literature review. *J Dig Dis* 2014;15:276-80.
13. Celiker M, Tuncer M, Sekeralmaz A. A Case with Repeated Recurrent Acute Coronary Syndrome due to Pseudoephedrine Use: Kounis Syndrome. *Case Rep Med* 2014;2014:742905.
14. Farid H, Tatum JK, Wong C, Halbach VV, Hetts SW. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: treatment with combined intra-arterial verapamil infusion and intracranial angioplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:E184-7.