

칼시뉴린 억제제에 의하여 유발된 다발성 뇌경색

정해봉 · 김정민 · 유일한 · 배재한 · 권오상 · 박광열

중앙대학교 의과대학 신경과학교실

Calcineurin Inhibitor Induced Multiple Infarctions

Hae-Bong Jeong, M.D., Jeong-Min Kim, M.D., Il-Han Yu, M.D., Jae-Han Bae, M.D.,
Oh-Sang Kwon, M.D. and Kwang-Yeol Park, M.D.

Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Tacrolimus is the most commonly used immunosuppressant after kidney transplantation. Here, we report a patient with multiple cerebral infarctions during tacrolimus treatment after kidney transplantation. A 54-year-old female was admitted due to sudden onset right leg weakness. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed multiple acute infarctions but normal vasculature. Evaluations of cardiac embolism were unremarkable. After 8 months, her weakness progressed and follow-up brain MRI showed additional multiple infarctions. We changed here medication from tacrolimus to mycophenolate mofetil, and her symptoms improved gradually.

Key Words: Tacrolimus, Acute cerebral infarction, Kidney transplantation**중심 단어:** 타크로리무스, 급성 뇌경색, 신장이식

서 론

타크로리무스는 사이클로스포린에 비해 강력한 면역억제 효과를 보여서 신장이식 후 급성 거부반응의 발생률을 유의하게 감소시키고 이식신의 기능 유지에 더 우수한 것으로 알려져 현재 장기이식 후 면역억제 치료로 가장 흔하게 사용되고 있다(1,2). 성공적인 신장이식 후 면역억제제 사용과 관련하여 각종 부작용이 발생할 수 있는데 타크로리무스 관련 중추신경계 부작용은 진전, 불면증, 두통, 현

훈, 말초 신경병증, 기분 장애 등의 가벼운 증상부터 경련, 겹질 시각상실, 정신병, 뇌졸중, 후두부 뇌병증 등의 중대한 증상들까지 다양하게 보고되고 있다(2-4). 그러나 아직까지 성인에서 타크로리무스 사용 이후 발생한 뇌졸중에 대한 국내 증례는 없는 상태로 저자들은 신장이식 후 타크로리무스 사용과 관련하여 발생한 다발성 뇌경색에 대한 증례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

54세 여자 환자가 내원 8일 전 갑자기 발생한 우측 하지 위약감을 주소로 입원하였다. 환자는 증상 발생 당시 두통이나 어지럼증은 호소하지 않았고 시야 장애 또는 의식 저하 역시 부인하였다. 최근 감염력이나 음주력, 처방약 이외 약물 복용력도 부인하였다. 환자는 12년 전 당뇨, 고혈압 진단을 받았으며 5년 전부터 당뇨에 의한 만성 신부전으로 주 3회 정기적인 혈액 투석을 받던 중 4년 전 친언니

Received October 18, 2016

Revised December 6, 2016

Accepted December 8, 2016

Corresponding author: Jeong-Min Kim

Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea

Tel: 82-2-6299-3126, Fax: 82-2-6299-1504

E-mail: bellokim1@gmail.com

에게 신장을 공여받아 신장이식 수술을 받았다. 이식 직후 타크로리무스 3 mg/day, 마이코페놀산 모페틸 1,500 mg/day, 프레드니솔론(prednisolone) 20 mg/day로 면역억제제를 시작하였으며 18개월 후 마이코페놀산 모페틸은 중단하였다. 면역억제제 감량을 지속하여 입원 전날까지 타크로리무스 1.25 mg/day, 프레드니솔론 5 mg/2 days를 복용하면서 신장 기능은 정상으로 유지되었다.

입원 당시 신경학적 진찰에서 우측 상하지 medical research council grade IV+ 수준의 위약감이 있었고 심부전 반사 및 감각은 정상이었다. 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 검사에서 양측의 대뇌부챗살 등에 다발성 급성 뇌경색 및 다수의 미세출혈이 확인되었다(Fig. 1). 내원 시 혈액검사에서 혈청 크레아티닌 0.88 mg/dL, 추정 사구체여과율 67.22 mL/min으로 신기능은 정상이었으며 타크로리무스 최저 혈중 농도는 6.9 ng/mL(치료 범위; 5.0~20.0 ng/mL)이었다. 아스피린 100 mg/day, 실로스타졸 100 mg/day 유지하며 경과 관찰 중

양하지 위약감이 악화되어 시행한 추적검사 MRI에서 좌측의 속섬유막 뒷다리에 새로운 병변이 확인되었다. 심장기원 색전증 확인을 위하여 시행한 24시간 심전도, 심장초음파, 경식도 심장초음파에서 심장성 색전증이 의심되는 소견은 없었다. 환자는 증상 호전되어 입원 13일째 퇴원하였다.

환자는 퇴원 후 면역억제제 용량 변경 없이 항혈소판제를 병용하며 신경과 외래 추적 관찰하던 도중, 초기 뇌경색 발병 8개월 후 양하지 위약감 악화를 호소하였고 당시 구음 장애가 동반되었다. 뇌경색 재발 의심하에 입원하여 시행한 뇌 MRI에서 우측의 연수, 교뇌, 시상, 대뇌부챗살, 좌측 해마 머리, 양측 뇌들보 팽대에 새로운 다발성 급성 뇌경색을 확인하였다(Fig. 1). 재입원하여 시행한 심장기원 색전증 및 혈관염과 관련된 자가면역항체(류마티스인자, 세포질 항중성구세포질항체, 핵주위 항중성구세포질항체, 항핵항체, 이중가닥 데옥시리보핵산 항체), 혈액응고인자 검사(보체 3, 보체 4, S 단백질, C 단백질, 혈액응고

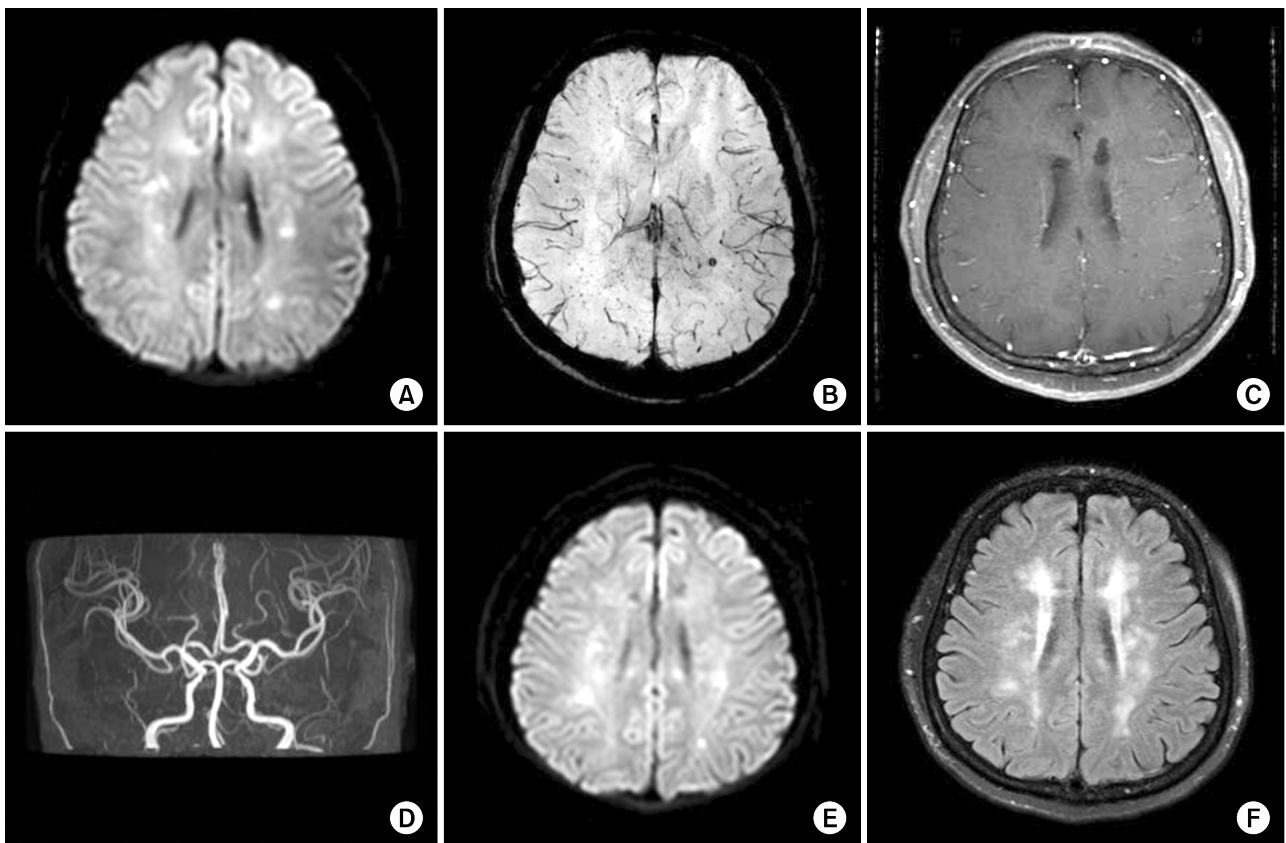


Fig. 1. Initial magnetic resonance imaging (MRI) including (A) diffusion-weighted sequence and (B) susceptibility-weighted sequence shows multiple infarctions involving bilateral corona radiata. (C) Enhanced T1-weighted image and (D) intracranial angiography are normal. Follow-up MRI on re-admission shows (E) recurrent acute infarctions involving brain stem and bilateral subcortical white matters from diffusion-weighted sequence and (F) increased white matter changes from fluid attenuated inversion recovery sequence.

인자 V, VIII, X, 피브리노겐, 항트롬빈 III) 확인하였으나 모두 정상이었다. 두 번째 내원 시 혈청 크레아티닌 0.84 mg/dL, 추정 사구체여과율 70.66 mL/min으로 신기능은 정상이었으며 타크로리무스 최저 농도는 7.3 ng/mL으로 역시 정상 수준이었다.

타크로리무스에 의해서 유발된 뇌경색 의심 하에 타크로리무스를 중단하고 마이코페놀산 모페틸 720 mg/day로 변경하고 프레드니솔론 5 mg/2 days와 함께 유지하였다. 입원 12일까지 주관적인 양하지 위약감은 지속되었으나 신경학적 진찰에서 양하지 근력은 호전되어 환자는 퇴원하였다. 이후 약제 감량 및 변경하여 환자는 현재 마이코페놀산 모페틸 720 mg/day, 미조리빈 100 mg/day, 프레드니솔론 5 mg/day 복용하면서 퇴원 이후 1년 동안 새로운 신경학적 증상 없이 외래 경과 관찰 중이며 최근 혈액검사서 혈청 크레아티닌 0.84 mg/mL, 추정 사구체여과율 70.39 mL/min으로 급성 거부반응 없이 정상 신기능 유지 중이다.

고 찰

이 환자는 비교적 안정적으로 장기간 타크로리무스를 복용하던 중 갑자기 발생한 신경학적 증상으로 뇌백질에 국한된 다발성 뇌경색이 발생하여 내원하였고 당시 시행한 정밀 심장검사 및 혈액응고 체계검사는 정상이었다. 최근 감염이나 전신 상태 악화를 시사하는 병력은 없었고 뇌경색 위험인자로 고혈압 및 당뇨는 적절하게 조절중이었다. 환자는 적극적인 항혈소판제 치료에도 불구하고 뇌경색이 재발하여 타크로리무스에 의한 혈관독성 및 뇌혈관 병증으로 유발된 뇌경색으로 진단하였고 면역억제제 조절 이후 1년 동안 뇌졸중 재발 없이 안정된 상태로 경과 관찰 중이다.

타크로리무스는 고형 장기 및 조혈모세포이식 이후 주로 사용되는 면역억제제로 이식편에 대한 급성 거부반응을 억제 및 예방하여 이식편의 생존에 기여하나 약제 부작용으로 혈관독성발생이 가능한 것으로 알려져 있다(1-4). 중추신경계 부작용으로는 떨림, 불면증, 악몽, 신경통, 두통, 어지럼증과 같은 가벼운 증상부터 의식 변화, 무운동 함구증, 환시, 시야 장애, 경련발작, 위약감, 소뇌실조, 중추신경계 기회감염, 가역적 후두부 뇌병증 증후군과 같은 중대한 증상까지 발생 가능하다(2-4). 타크로리무스가 뇌경색을 유발하는 병태생리기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나 강력한 혈관수축에 의한 혈관내피세포의 손상으로 혈액-뇌 장벽의 기능저하를 유발하여 투과도를 증가시

키고 혈관성 부종을 초래한다고 추정된다(1-2,4-6). 그리고 동반된 뇌 혈관 손상으로 혈관 연축을 유발하여 뇌 관류 저하에 의한 뇌경색도 의심할 수 있다(2,6). 또한 타크로리무스는 P-당단백질을 억제함으로써 타크로리무스의 대뇌 분포 및 신경독성을 증가시킨다(5).

현재까지 보고된 타크로리무스 관련 중추신경계 부작용 증례를 살펴보면 타크로리무스 복용 중 신경독성 발생 시 약물 혈중 농도는 대부분 정상이었는데(3,4) 그 이전으로 타크로리무스에 의해 억제된 P-당단백질이 혈중 농도와 달리 타크로리무스의 대뇌 분포를 증가시켜 신경 독성을 유발할 수 있으리라 추정된다(5). 본 증례의 환자도 두 차례에 걸쳐 타크로리무스 최저 혈중 농도는 정상 수준임을 확인하였다. 국내 증례로는 신이식을 받은 11세 여아에서 이식 후 복용중이던 타크로리무스 신경 독성으로 발생한 뇌경색이 보고된 바 있다(5). 환자는 갑자기 발생한 좌측 편마비를 호소하여 뇌 MRI에서 우측 피질하 뇌백질의 급성 뇌경색 및 양측 전, 중대뇌동맥의 다발성 협착 확인하였고 타크로리무스 중단 후 증상 및 영상검사상 호전 확인하였다(5).

타크로리무스는 정상 혈중 농도에서도 잠재적으로 혈관 독성 발생이 가능하며 이 때 진전과 같은 경미한 증상부터 경련, 혼수, 뇌병증과 같은 심각한 증상까지 유발할 수 있다(2-4). 신장이식 이후 타크로리무스를 면역억제제로 사용 중인 환자에서 뇌경색이 발생하였을 때 일반적인 뇌경색 원인이 배제되고, 뇌백질을 선택적으로 침범하는 다발성 뇌경색 패턴이 뇌 영상검사에서 확인된다면 타크로리무스 관련 뇌경색을 의심하고 면역억제제 조절 고려가 필요하다.

감사의 글

이 논문은 2014년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2014 R1A1A2056601).

REFERENCES

- Kim Y, Lee SH, Lee DW, Jung H, Oh TS, Kim MJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome improved by changing immunosuppressant from calcineurin inhibitor to sirolimus in a kidney transplantation recipient. J Korean Soc Transplant 2015;29:166-9.
- Wu Q, Marescaux C, Wolff V, Jeung MY, Kessler R, Lauer V, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in a kidney transplantation recipient. J Korean Soc Transplant 2015;29:166-9.

- phalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Eur Neurol* 2010;64:169-77.
- 3) Chegouchi M, Hanna MG, Neild GH. Progressive neurological disease induced by tacrolimus in a renal transplant recipient: case presentation. *BMC Nephrol* 2006;7:7.
 - 4) Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2009;22: 269-78.
 - 5) Kim MU, Kim SY, Son SM, Park YH. A case of tacrolimus-induced encephalopathy after kidney transplantation. *Korean J Pediatr* 2011;54:40-4.
 - 6) Imataki O, Uemura M, Shintani T, Matsumoto K. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome resulted in cerebral infarction after allogeneic stem cell transplantation: a case report. *Ann Hematol* 2014;93:895-6.