

사이클로스포린에 의해 유발된 가역적 파킨슨증 1례

계명대학교 의과대학 신경과학교실

최종환 · 이현아 · 이형 · 임정근 · 이상도

A Case of Cyclosporine-induced Reversible Parkinsonism

Jong Hwan Choi, M.D., Hyon A Yi, M.D., Hyung Lee, M.D.,
Jeong Geun Lim, M.D., Sang Doe Yi, M.D.

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Abstract : Cyclosporine A (CsA) widely used for immunosuppression has been associated with various neurologic side effects including postural tremor, seizure, headache, encephalopathy and Parkinsonism. However, there has been no report describing CsA induced Parkinsonism in Korea. We described a 41-year old woman with cyclosporine induced Parkinsonism characterized by bradykinesia, cogwheel rigidity, postural and resting tremor. She had been received CsA for a few months to prevent rejection after renal transplantation. There were high signal intensities in both putamen, subthalamic and caudate nuclei on T2-weighted MRI. After discontinued CsA, her symptoms were disappeared.

Key words : Parkinsonism, Cyclosporine A

서 론

Cyclosporine A (CsA)는 1978년 Calne이 처음으로 장기 이식에 사용한 이후 지금까지 각종 장기 이식 후 나타날 수 있는 거부 반응을 방지하기 위해 사용되는 가장 흔한 면역 억제제이다(Calne *et al.*, 1978). CsA 사용 환자의 40% 이상에서 신경계 부작용이 보고되고 있다(Gijtenbeek *et al.*, 1999). 이 중 가장 심각한 신경계 합병증으로는 가역성 후백질 뇌증 증후군(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

이며 그외 미만성 뇌병증, 소뇌 증후군, 추체외로 증후군 및 말초성 신경병증 등이 있다(Atkinson *et al.*, 1984; Berden *et al.*, 1985; Gijtenbeek *et al.*, 1999). 지금 까지 전 세계적으로 CsA가 파킨슨증을 유발시킨다는 보고(Wasserman & Honig, 1996)는 있었지만 증상에 합당한 특징적인 뇌 자기공명영상(MRI) 소견에 관한 언급은 없었으며 더욱이 국내에서는 아직 CsA에 의해 유발된 파킨슨증에 관한 보고가 없었다. 이에 저자들은 뇌 자기공명영상에서 특징적으로 양쪽 기저핵 및 시상하부에 대칭적인 병변을 보인 CsA에 의해 유발

된 파킨슨증 1례를 경험하였고 약물 중단 후에 그 파킨슨증이 호전되었으므로 문현 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

41세의 여자 환자가 2000년 4월 20일 심한 서동증(bradykinesia)과 양손의 진전을 주소로 신경과로 의뢰되었다. 환자는 만성 신부전증으로 1998년 3월부터 본원에서 주 3회의 혈액투석을 받았다. 2000년 3월 16일 사체 신이식을 시행받은 후 3월 19일부터 면역억제제로 매일 CsA 300 mg을 투여 받았다. 신이식 16일째인 4월 2일부터 환자의 양쪽 손에서 진전이 관찰되었으며 말을 하는데 약간의 떨림이 관찰되었으며 거의 동시에 점진적으로 진행하는 서동증이 나타나서 4월 20일에는 침상에서 스스로 앉을 수 없을 정도로 심한 서동증을 보였다. 당시 신경학적 검사상 양손에 대칭적인 진전이 안정시와 체위 변동시 경미하게 관찰되었으며 진전에 비해 서동증과 사지의 톱니바퀴식 경직(cogwheel rigidity)이 더 우세하게 나타났으나 특별히 근력 약화 소견 및 감각 손실은 보이지 않았다. 5월 2일 시행한 뇌 자기공명영상의 T2강조 영상에서 양쪽 피각, 미상핵 및 시상하핵 부위에 대칭적인 조영증강 소견을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 이에 약제 유발성 파

킨슨증으로 생각하고 CsA를 감량하였으나 증상은 호전되지 않았다. 5월 4일부터 하루 levodopa-carbidopa 125 mg부터 시작하여 점차 증량하여 5월 18일에는 900 mg까지 증량하였으나 증상 호전이 없어서 이식 69일째인 5월 23일 CsA를 중단하였다. 중단 후 6일경부터 진전이 호전을 보이기 시작하였고 2주 후부터는 서동증이 호전되어 스스로 앉아서 식사할 수 있었다. 환자는 CsA를 중단한 후 2개월에 걸쳐서 서서히 회복되었고 퇴원 당시 약간의 서동증이 있었으나 일상 생활에 큰 불편을 느끼지 않았고 현재까지 추적 관찰상 일상 생활에 거의 불편함이 없는 수준으로 회복하였다.

고찰

파킨슨증에서 가장 흔히 볼 수 있는 추체외로 증상은 도파민을 만드는 흑질 세포나 흑질-선조체 경로의 병변 혹은 도파민의 최종적인 작용 부위인 선조체 자체의 이상에 의해 발생한다. 이 중 선조체에 있는 도파민성 수용체의 이상에 의해 유발되는 대표적인 파킨슨증으로는 약물 유발성 파킨슨증을 들 수 있으며 임상에서 주로 phenothiazine, butyrophenone 및 dibenzodiazepine 계열의 항정신성 약물이 그 대표적인 약제로 알려져 있으며 이외에도 그 작용기전은 정확히 알

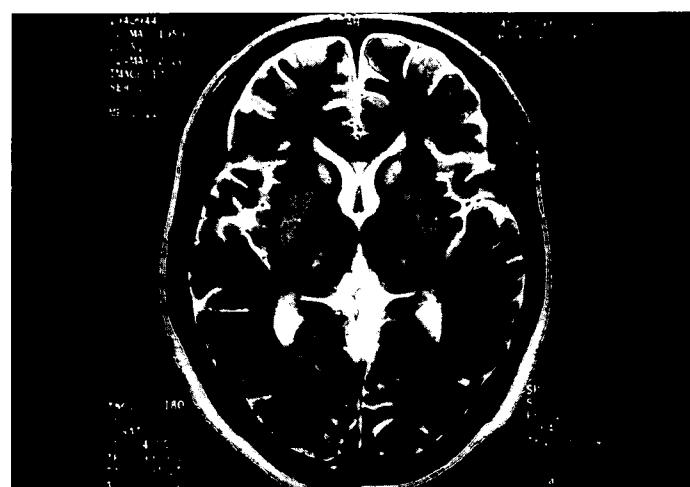


Fig. 1. Brain MRI of the patient. T2-weighted axial image shows high signal intensities on both putamen, caudate and subthalamic nuclei.

수는 없지만 드물게 reserpine, flunarizine, lithium, fluoxetine, 5-fluorouracil 및 cyclosporine 등이 있다(Watts & Koller, 1997).

이 증례는 증상 발현부터 양측 상지의 대칭적인 체위성 및 안정시 진전이 관찰되었으며 진전에 비해 누운 상태에서 스스로 일어날 수 없을 정도의 심한 서동증을 보였다. 상기 증상이 수 주 만에 비교적 급속히 진행한 점은 일반적인 특발성 파킨슨증과는 다른 전형적인 약물 유발성 파킨슨증으로 생각되며 증상 발현과 CsA 사용 시점과의 시간적 연관성 및 CsA 복용 중단과 더불어 증상의 호전이 있었던 것으로 보아 환자의 가역적 파킨슨증은 CsA에 의해 유발된 것으로 사료된다.

CsA의 부작용은 여러가지가 보고되어 있으며 이 중 신경계 부작용은 진전, 미만성 뇌병증, 소뇌 증후군, 간질, 추체로 또는 추체외로 증상, 말초 신경병증 등이 있으며 대개 자기공명영상촬영이나 전산화 단층촬영상 회백질 및 백질에 그 이상이 관찰되는 것으로 알려져 있다(Atkinson et al., 1984; Berden et al., 1985; Gijtenbeek et al., 1999). CsA에 의해 유발된 파킨슨증은 드물게 보고(Wasserstein & Honig, 1996)되었지만 임상적 증상에 합당한 영상 소견에 관한 구체적인 언급을 포함한 연구는 없었다. 증례에서는 뇌 자기공명 영상 T2강조 영상에서 도파민성 수용체가 존재하는 양쪽 피각과 미상핵을 포함한 기저핵에 대칭적인 병변을 관찰할 수 있었고 이는 환자의 증상인 파킨슨증과 일치하는 영상 소견으로 생각된다.

CsA에 의한 중추 신경계 부작용은 흔한 반면에 그 작용 기전은 정확하게 알려져 있지 않다. CsA는 혈중에서 대부분 지단백질(lipoprotein)과 결합된 형태로 존재하고, 고지질 친화성(high lipophilic)으로 혈뇌 장벽(blood brain barrier)을 쉽게 통과하여 뇌실질에 침착될 수 있다(Wasserstein & Honig, 1996). 이 환자에서는 뇌 자기공명영상 소견상 도파민성 수용체가 있는 피각 및 미상핵 등의 기저핵에 비정상적인 이상 신호를 보인 점과 외부에서 도파민을 공급하여도 그 증상의 호

전이 없는 점에서 외인성 독성 물질인 CsA가 도파민을 생성하는 흑질세포 자체보다는 도파민성 신경전달의 최종적인 작용 부위인 기저핵에 작용하여 도파민성 신경 전달의 차단을 일으켜 파킨슨증이 유발된 것으로 추정할 수 있으나 왜 기저핵에만 선택적으로 작용하는지에 대해서는 규명되지 않았으며 추후 CsA에 의한 파킨슨증의 병인에 관한 자세한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

이 증례를 통해 CsA를 투여 받는 환자에서 파킨슨증이 관찰되는 경우에 반드시 그 원인 인자로서 CsA의 부작용을 고려하여 약제를 중단한 후 파킨슨증의 증상이 호전되는지를 추적 관찰하여야 한다.

참 고 문 헌

- Atkinson K, Biggs J, Darveniza P, Boland J, Concannon A, Dodds A: Cyclosporine-associated central nervous system toxicity after allogenic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1984; **38**: 34-37.
- Berden JHM, Hoitsma AJ, Merx JL, Keyser A: Severe central nervous system toxicity associated with cyclosporine. *Lancet* 1985; **1**: 219-220.
- Calne RY, White DJ, Thiru S, et al.: Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; **2**: 1323-1327.
- Gijtenbeek JMM, Van den Bent MJ, Vecht CJ: Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999; **246**: 339-346.
- Wasserstein PH, Honig LS: Parkinsonism during cyclosporine treatment. *Bone Marrow Transplant* 1996; **18**: 649-650.
- Watts RL, Koller WC: *Movement Disorders*. 1st ed., New York, McGraw-Hill, 1997, pp325-328.