허혈성 뇌병변이 발견된 고호모시스테인혈증과 동반된 비타민B12 결핍

이선민 서홍일 길영은 권혜미 임태성

아주대학교 의과대학 신경과학교실

Vitamin B12 Deficiency with Extreme Hyperhomocysteinemia Presenting with a Brain Ischemic Lesion

Sun Min Lee, MD, Hong Il Suh, MD, Young Eun Gil, MD, Hye Mi Kwon, MD, Tae Sung Lim, MD, PhD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

J Korean Neurol Assoc 35(4):261-263, 2017

Key Words: Vitamin B12 deficiency, Hyperhomocysteinemia, Cerebral infarction

비타민B12 결핍은 비타민B12 혈중 농도가 감소되어 있고, 이와 관련하여 임상증상이 발생하였을 때로 정의한다. 이는 아급성연합 변성(subacute combined degeneration), 거대적혈모구빈혈(megaloblastic anemia)과 같은 신경학적 및 혈액학적 질환을 유발할 수 있고, 치료가 늦어질 경우 심각한 후유증을 남긴다.¹ 따라서 비타민 B12 결핍의 다양한 임상증상에 대한 숙지가 필요하며, 질환이 의심될 경우 적절한 혈액검사들을 시행하여 빠른 치료가 시행되어야 한다.² 저자들은 보행장애, 전신위약감, 발음 및 연하장애로 내원한 환자에서 아급성연합변성, 범혈구감소증(pancytopenia) 및 허혈성 뇌병변을 발견하고, 이에 대한 원인평가를 위한 혈액검사 중 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia)이 동반된 비타민B12 결핍을 진단 및 치료한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

60세 남자가 9개월 전부터 시작된 양쪽 상하지 위약감, 보행장

애와 5일 전부터 발생한 발음 및 연하장애로 내원하였다. 4-5년간 매일 소주 1병씩 음주하였으며, 지난 1년간 식사를 거의 하지 않아 9개월간 15 kg의 체중 감소가 있었다. 3개월 전부터 한의원에서 한약은 복용하였으나 다른 약물을 복용하지는 않았다. 고혈압, 당뇨병 등의 만성 질환은 없었으며, 수술력과 가족력 또한 특이사항은 없었다. 신경학적 진찰에서 발음장애가 저명하였고, 근력은 양쪽 상하지 모두 medical research council 등급 4+였으며, 감각은 양쪽 하지에서 진동과 위치감각이 저하되어 있었다. 일자보행은 불가능하였고, 롬버그(romberg)검사서 이상 소견을 보였다. 시행한 혈액검사에서 백혈구 $1.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 4.4 g/dL, 적혈구용적률 13.1%, 혈소판 $70 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 범혈구감소증이 있었고, 평균적혈구혈색소량 40.1 pg (참고치, 27.8-35.4) 및 평균적혈구용적 119.3 fL (참고치, 80.0-99.0)로 측정되었으며, 위내시경검사에서 만성 위축성 위염이 진단되어 설링검사(schilling test) 등 추가적인 혈액검사 없이도 거대적혈모구빈혈로 진단되었다. 말초신경병 확인을 위해 시행한 신경전도검사는 정상이었다. 체성감각유발전위검사서 중 추신경전도차단 소견이 관찰되어 척수자기공명영상을 시행하였으며, 5일 전부터 발생한 발음장애와 연하장애가 동반되어 뇌 자기공명영상을 촬영하였다. 척수 자기공명영상에서는 T2강조영상에서 경추, 흉추부 척수의 척수뒤기둥(posterior column)에 고신호강도 소견이 관찰되었으며, 뇌 자기공명영상에서는 뇌량팽대(splenium)와 좌측 피질하백질에 확산강조영상(diffusion weighted image)에

Received July 5, 2017 Revised August 16, 2017

Accepted August 16, 2017

Address for correspondence: Tae Sung Lim, MD, PhD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, 164

Worldcup-ro, Youngtong-gu, Suwon 16499, Korea

Tel: +82-31-219-5175 Fax: +82-31-219-5178

E-mail: Lts0204@hanmail.net

서 고신호강도를 보이는 다발병변이 보였는데, 좌측 피질하백질 병변은 겔보기확산계수영상(apparent diffusion coefficient)에서 저신호강도로 관찰되었다(Fig.). 아급성연합변성 의심하에 시행한 혈중 비타민B12 농도는 30 pg/mL 이하로 측정이 불가능할 정도로 낮았으며, 호모시스테인(homocysteine)은 104.0 $\mu\text{mol/L}$ 로 극단적인 고호모시스테인혈증을 보였다. 다발성으로 관찰된 뇌병변에 대해 색전증 감별을 위하여 심장초음파와 24시간심전도검사를 시행하였으나 특이 소견은 없었다. 비타민B12 결핍 치료를 위해 근육주사로 1주일간 매일 코바마미드(cobamamide) 1 mg을 투여하고, 이후 1주 간격으로 4주간 유지하였다. 환자는 입원기간 중 증상의 회복을 보였으며, 퇴원 한 달 뒤 외래 방문 시 독립 보행이 가능하였다. 혈액검사상에서 확인된 비타민B12 혈중농도는 2,000.0 pg/mL 이상으로 측정되었으며, 범혈구감소증도 호전을 보였다. 환자는 퇴원 5개월 후에는 등산이 가능하였고, 혈액검사상의 이상 소견 모두 교정되어 경과 관찰 중이다.

고 찰

비타민B12 결핍의 임상증상 중 거대적혈모구빈혈은 비타민B12의 결핍에 의해 엽산의 결핍이 발생하여 적혈구 내 DNA 합성이 저해되어 발생하는 것으로 알려져 있다.³ 아급성연합변성은 비타민B12가 중요한 보조인자로 작용하는 메티오닌(methionine) 대사 과정에 문제가 생겨 수초형성장애가 생기기 때문이라는 가설이 타당하게 여겨진다.⁴ 본 증례에서 보인 고호모시스테인혈증은 비타민B12 결핍으로 인해 호모시스테인이 메티오닌으로 합성되지 않아 발생하는 것으로 알려져 있다.⁵

혈중 호모시스테인 농도는 5-15 $\mu\text{mol/L}$ 가 정상 범위이며, 100 $\mu\text{mol/L}$ 이상일 때를 극단적인(extreme) 고호모시스테인혈증으로 정의하는데, 고호모시스테인혈증을 보일 경우 심뇌혈관계 질환의 위험도가 높아진다.⁵ 고호모시스테인혈증은 혈관벽의 내피세포(endothelial cell)와 혈액응고체계에 독성으로 작용하여 내피세포에서 민무늬 근육세포의

Figure. Spine and brain magnetic resonance imaging (MRI) of the patient. Sagittal (A) and axial (B) cervical T2-weighted MRI show high signal intensities at posterior spinocerebellar tract and dorsal column (arrows). Diffusion weighted images of initial brain MRI show multiple high signal lesions on left corona radiata (C) and splenium of corpus callosum (D) (arrows). The lesion on left corona radiata (E) shows low signal intensity on apparent diffusion coefficient image (arrow), while the lesion on splenium of corpus callosum (F) shows no diffusion restriction.

증식, 저밀도 지질단백질의 산화, 아교질 합성과 응혈 촉진성(procoagulant activity)이 증가하도록 하는데, 모두 죽상경화증의 발생 기전과 직결된다.⁵ 이러한 이유로 혈중 호모시스테인 농도는 뇌졸중 증상 발현 전 표지자로 주목 받아 많은 연구가 이루어지고 있으나, 비타민 B12 결핍 환자에서 유발된 고호모시스테인혈증으로 인한 뇌졸중은 드물게 보고되었고, 국내 보고는 없는 상태이다.

비타민B12 결핍의 치료는 근육주사 또는 경구약제로 비타민 B12를 보충하는 것으로, 둘 중 어떤 것이 우세한가에 대해서는 표준 치료지침이 없는 상태이다.⁶ 일반적으로 처음 투여하는 1-2주 동안에는 수일간 매일 cobalamin 1 mg을 근육주사로 투여하고, 이후에는 1-2주 간격으로 4-6주간 유지하며 임상증상 및 실험실검사상 호전을 보이는지 확인한 후에 한 달 간격으로 투약 간격을 조정한다.⁶ 본 증례에서는 임상경과와 혈중 비타민B12 농도검사 결과를 토대로 1주일 동안만 매일 근육주사로 투여하고, 이후 1주 간격으로 유지하였다가 한 달 뒤 외래에서 추적하여 경구약제로 변경하였다.

본 증례는 비타민B12 결핍 환자에서 거대적혈모구빈혈과 아 급성연합변성뿐 아니라 극단적인 고호모시스테인혈증과 허혈성 뇌병변이 함께 관찰되었다는 점에서 기존 보고와 차별점이 있다. 본 증례의 뇌병변들과 관련하여, 뇌량팽대 부위의 경우 만성 알코올중독 병력을 생각한다면, 마르키아파바-비냐미 병(Marchiafava-Bignami disease)의 감별이 필요하겠으나,⁷ 좌측 피질하 백질병변은, 내원 5일 전에 발음, 연하장애가 발생했던 병력, 확산강조영상에서 고신호강도, 겔보기확산계수영상에서 저신호강도로 관찰되

면서 렌즈핵선조체동맥(lenticulostriate artery) 영역을 따라 관찰되는 병변이라는 점에서 허혈성 뇌병변일 가능성을 우선 고려할 수 있다. 뇌혈관 영상 및 심장 초음파, 24시간심전도검사 등에서도 특이 소견이 없었으며, 기저질환도 없었다는 점에서 극단적인 고호모시스테인혈증과 관련하여 허혈성 뇌병변이 발생하였을 가능성이 높다. 이는 비타민B12 결핍에서 호모시스테인의 혈중 농도 측정이 중요하며, 허혈성 뇌병변에 대한 감별의 필요성을 시사한다.

REFERENCES

1. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357-375.
2. Scalabrino G. Cobalamin (vitamin B(12)) in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. *Exp Neurol* 2005;192:463-479.
3. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res* 2006;4:236-241.
4. Carmel R, Melnyk S, James SJ. Cobalamin deficiency with and without neurologic abnormalities: differences in homocysteine and methionine metabolism. *Blood* 2003;101:3302-3308.
5. Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review. *J Clin Neurol* 2014;10:281-288.
6. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-160.
7. Wenz H, Eisele P, Artemis D, Forster A, Brockmann MA. Acute Marchiafava-Bignami disease with extensive diffusion restriction and early recovery: case report and review of the literature. *J Neuroimaging* 2014;24:421-424.