

스테로이드치료에 반응한 가역적뇌혈관수축증후군

이만용 신동훈^a 이선민 이진수

아주대학교 의과대학 신경과학교실, 가천대학교 길병원 신경과^a

Steroid-Responsive Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome

Manyong Lee, MD, Dong Hoon Shin, MD, PhD^a, Sun Min Lee, MD, Jin Soo Lee, MD, PhD

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

Department of Neurology, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea^a

A 50-year-old woman with thunderclap headache and transient neurologic symptoms was diagnosed with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Serial angiography showed multifocal arterial vasoconstrictions, and MRI revealed multiple scattered cerebral infarctions. New neurologic symptoms and vasoconstriction in other arteries occurred repeatedly despite the on-going administration of traditional treatments. However, the symptoms reduced dramatically after administering intravenous steroid pulse therapy. This case suggests that steroid therapy can be considered as an alternative treatment when reversible cerebral vasoconstriction syndrome is intractable to traditional treatment.

J Korean Neurol Assoc 34(1):33-36, 2016

Key Words: Vasoconstriction, Cerebral infarction, Steroids

가역적뇌혈관수축증후군(reversible cerebral vasoconstriction syndrome)은 갑작스럽게 발생하는 극심한 두통, 구역, 구토, 광선민감증, 시야장애, 혼동 등의 증상을 동반하는 대뇌혈관의 다발성 국소 협착 및 확장을 보이는 질환이다.¹ 뇌척수액검사의 이상이나 뇌동맥류에 의한 거미막하출혈의 증거가 없고, 경대퇴동맥조영술, 컴퓨터단층혈관조영술, 또는 뇌자기공명혈관조영술에서 확인된 뇌동맥 분절의 수축 및 협착이 12주 이내 혈관 검사에서 소실되면 진단한다.²

가역적뇌혈관수축증후군은 발병률이 낮아 무작위 대조군 연구가 어려우며 진단기준에 포함될 수 있는 환자들의 이질성(heterogeneity) 때문에 치료효과를 일률적으로 판단하기 어려워 가역적뇌혈관수축증후군의 치료는 대부분 전문가의 의견이나 후향연구, 증례보고 등을 통해 이루어지고 있다.¹ 현재 통상적으로 받아들여지고 있는 일차치료는 칼슘통로차단제와 같은 혈관확장제의 사용이다. 그러나 저자들은 대표적 치료제인 칼슘통로차

단제 등의 사용에도 불구하고 반복적으로 새로운 혈관에 가역적인 수축을 보이고 뇌경색의 재발이 있었던 가역적뇌혈관수축증후군 환자에서 정맥 내 스테로이드 펄스치료 후 회복된 증례를 경험하여 보고하고자 한다.

증례

50세 여자가 일주일 전에 발생한 일시적인 시야장애, 실어증, 우측 편마비로 왔다. 텔레비전을 시청하던 중에 전두부에서 갑작스런 욱신거리는 듯한 두통이 5-10분간 지속되었고 이후 오른쪽 팔, 다리가 움직여지지 않으며 말을 하고 싶은데 목소리가 안 나오고, 눈 앞이 안보였다가 5분 가량 후 회복되었다고 호소하였다. 10년 전 치핵절제술, 2년 전 자궁근종에 대해 자궁전절제술을 받은 과거력이 있었으며 철결핍성 빈혈로 철분제를 복용 중이었다. 최근 감기약 복용이나 마약 등의 복용력은 없었다. 또한 가족력, 사회력에 특이소견은 없었다. 당시 활력징후는 혈압이 152/93 mmHg로 약간 상승된 소견 이외에 발열은 없었으며 신체진찰이나 신경학적 진찰에서 특이소견을 보이지 않았다. 혈청화학적 검사에서 적혈구침강비율이 26 mm/hr (정상, 0-25 mm/hr)로 경미하게 상승된 소견과 헤모글로빈 8.6 g/dL, 헤마토크릿 28.0%의 빈혈 양상 외에 특이 소견은 관찰되지 않았으며

Received April 21, 2015 Revised August 10, 2015

Accepted August 10, 2015

Address for correspondence: Jin Soo Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, 164

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

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

E-mail: jinsoo22@gmail.com

심전도검사 역시 정상동율동(normal sinus rhythm) 소견이었다. 두통과 같이 발생한 일시적인 실어증 및 시각장애, 우측 편마비에 대한 평가를 위해 뇌자기공명영상과 뇌자기공명혈관조영술

을 시행하였다. 자기공명영상검사에서는 양측 후두 부위와 소뇌, 우측 시상 및 좌측 교뇌 부위에 작은 다발성 아급성 뇌경색이 보였다(Fig. A, B). 뇌자기공명혈관조영술에서는 좌측 중간

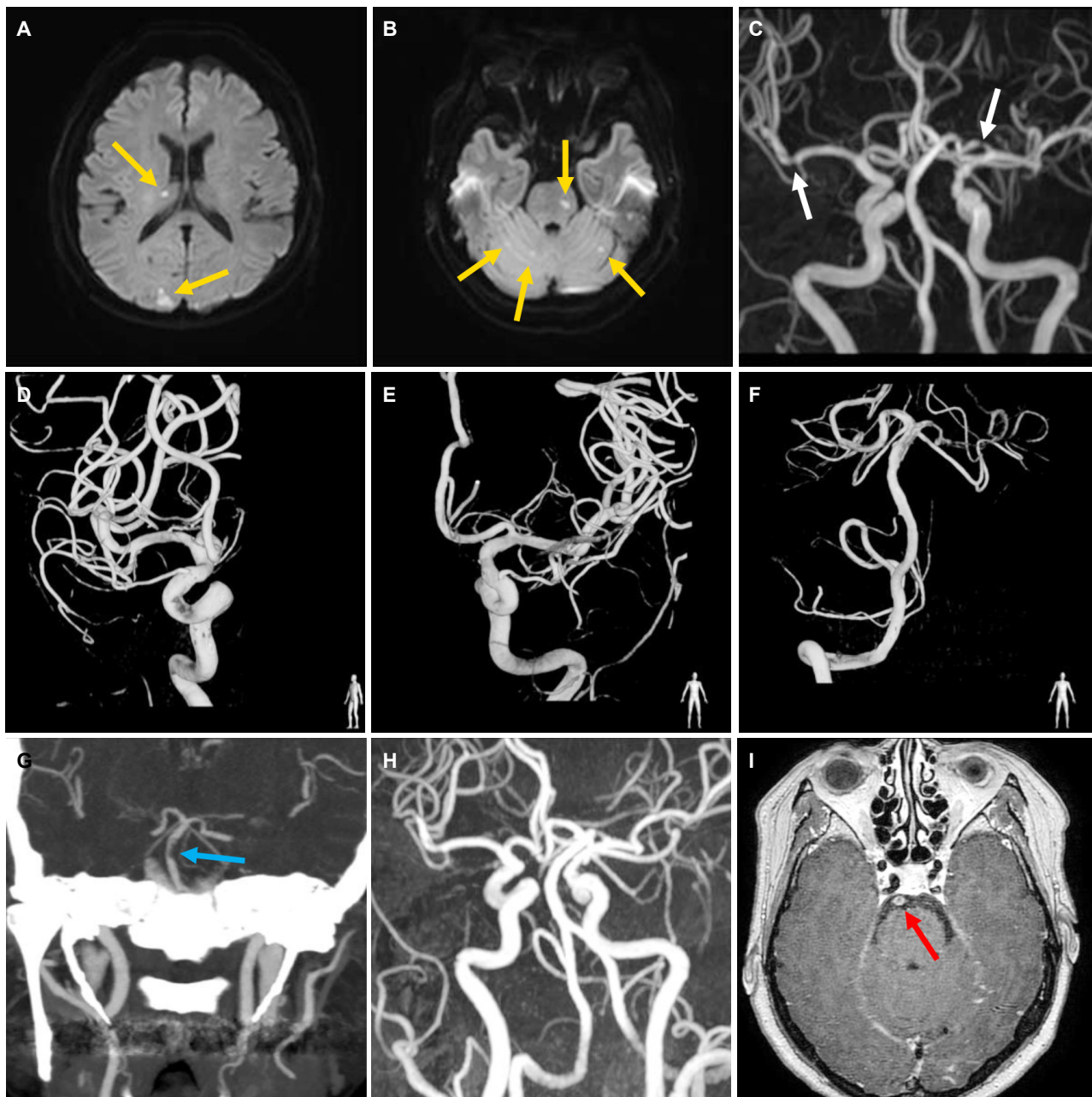


Figure. Serial imaging evaluations. (A, B) Diffusion weighted imaging shows multiple acute infarctions in the bilateral occipital lobe, cerebellum, left pons, and right thalamus (arrows). (C) Magnetic resolution angiography reveals multifocal stenosis in the M1 distal portion of the right middle cerebral artery, M2 proximal portion of the left middle cerebral artery, and A1 portion of the left anterior cerebral artery (arrows). (D-F) Transfemoral catheter angiography shows the improvement over the previous multifocal arterial stenosis. (G) Computed tomography angiography reveals the newly developed severe stenosis in the distal basilar artery (arrow). (H) Magnetic resolution angiography reveals the resolution of severe stenosis in the distal basilar artery. (I) Vessel wall imaging by high resolution magnetic resonance imaging technique detects the homogeneously enhanced vessel wall of basilar artery (arrow).

대뇌동맥의 M2 근위부 및 전대뇌동맥의 근위부와 우측 중간대뇌동맥의 M1 원위부의 다발성 국소협착이 보였다(Fig. C). 정확한 혈관구조 평가를 위해 24시간 후 경대뇌동맥조영술을 하였으며 기존에 보였던 혈관의 협착은 사라졌다(Fig. D-F). 중추신경계를 침범하는 혈관염 등의 염증질환에 대한 평가를 위해 요추천자를 통한 뇌척수액 평가에서도 이상소견은 없었다. 두부의 상이나 신경외과적 수술에 대한 병력이 없고 임신이나 산욕기 상태가 아니었으며 가역적뇌혈관수축증후군 유발과 연관된 것으로 알려진 약물의 복용력이 없었다. 갑작스런 두통과 함께 다발성 뇌경색이 동반된 가역적인 다발성 국소 혈관협착이 관찰되어 가역적뇌혈관수축증후군을 의심하였다. 칼슘통로차단제인 니모디핀을 경구로 투여하기 시작하였고 색전성 뇌경색을 배제할 수 없어 정맥 헤파린 투여도 동시에 시작하면서 뇌경색 원인에 대한 평가를 하였다. 심인성 색전을 일으킬 수 있는 원인을 평가하기 위해 시행한 흉부경유심장조음과 및 24시간 심전도모니터링 등의 검사에서 이상 소견은 없었으며 열린타원구멍을 평가하기 위한 뇌혈류조음과검사에서도 미세색전신호는 없었다. 입원 후 뇌허혈을 시사할 만한 증상이 재발하지 않았고 심인성 원인도 없었기 때문에 입원 7일째부터 헤파린을 중단하였으며 중단 2일 전부터 실로스타졸을 추가하였다. 그러나 헤파린 중단 후 6시간 지난 무렵 다른 명확한 신경학적결손은 보이지 않았지만 급성한 박동성 두통과 함께 회전성 어지럼이 발생하였다. 증상 발생 직후 뇌자기공명영상에서 급성 뇌병변은 없었고 특별한 조치 없이 1시간가량 후 증상은 모두 회복되었으나, 항응고제 중단 과정에서 증상이 재발했기 때문에 헤파린을 며칠 더 유지하기로 하였고 동시에 경구로 복용하던 니모디핀을 정맥내 투여로 변경하였다. 증상 재발 후 18시간 지난 시점에 혈관상태의 변화를 확인하기 위해 컴퓨터단층혈관조영술을 하였으며 경미한 기저동맥의 협착이 보였다. 니모디핀, 실로스타졸, 헤파린을 투여하며 신경학적 결손이나 증상 없이 유지되던 중 5일 후 3번째 증상이 재발하였다. 증상은 침대에 누워있던 중에 발생하였고 이전과 비슷하게 급성한 두통과 회전성 어지럼을 호소하였으며 양측의 시야장애를 호소하였다. 신경학적 진찰에서는 좌측 방향을 향하는 수평 자발안진과 좌안의 내전장애를 보이고 있었으며 시력검사에서는 양측에서 손동작만을 인지할 수 있었다. 증상 재발 직후 시행한 컴퓨터단층혈관조영술에서는 기저동맥 원위부의 심한 협착이 새롭게 발견되었다(Fig. G). 그러나 뇌자기공명영상을 했을 때 급성 뇌경색은 보이지 않았다. 항응고제, 혈관확장제, 항혈소판제의 충분한 사용에도 불구하고 지속적으로 재발하는 가역적 혈관협착에 대해 스테로이드 펄스치료를 사용하기로 하였다. 메틸프레드니솔론 1,000 mg를 정맥으로 투여하였고 기존의 항응고제와 항혈소판제, 혈관확장제는 그대로

로 유지하였다. 스테로이드 펄스요법 이후 6시간 지난 시점부터 환자의 증상은 호전되기 시작하였으며 12시간 지난 시점에는 자발안진 및 좌안의 내전장애, 시력장애 등은 모두 회복되었다. 뇌자기공명혈관조영술에서는 전일 보였던 기저동맥의 협착 또한 호전된 것을 확인할 수 있었다(Fig. H). 그러나 고해상도자기공명영상(high resolution magnetic resonance imaging)을 이용하여 혈관벽의 상태를 확인하였을 때 기저동맥의 혈관벽에서 조영증강이 보였다(Fig. I). 스테로이드 펄스요법은 5일 유지하였으며 이후 증상 재발 없이 안정적으로 유지되어 체중당 1 mg의 용량의 프레드니솔론으로 변경하였고 10일 동안 추가적인 증상 재발이 없어 프레드니솔론, 실로스타졸, 아스피린을 유지하며 퇴원하였다. 이후로 1년간 두통 혹은 신경학적 증상의 재발은 없었고 6개월 후 컴퓨터단층혈관조영술에서도 정상으로 보였다.

고 찰

본 증례는 반복적으로 여러 뇌혈관에 걸쳐 호전과 악화를 반복하는 뇌혈관 국소 분절협착이 심한 두통과 뇌경색을 일으킨 가역적뇌혈관수축증후군으로 결론 내릴 수 있었다. 다만 칼슘통로차단제, 헤파린 등 다양한 치료에도 불구하고 여러 뇌혈관에 발생하는 가역적 협착은 지속되었고, 최종적으로 스테로이드 펄스치료를 통해 회복된 증례이다.

임상적으로 가역적뇌혈관수축증후군은 원발중추신경계동맥염과의 감별이 필요하다. 가역적뇌혈관수축증후군은 주로 여성에서 호발하는 반복적인 벼락두통과 국소신경학적결손, 염주모양의 수축과 확장이 있다가 1-3개월 내에 가역적으로 개선되는 특징적인 임상증후군이다.² 원발중추신경계동맥염의 경우 남자에게서 호발하고, 두통은 서서히 만성적으로 나타나는 특징이 있다.³ 또한 부검(autopsy) 연구나 혈관조영술 상 상대적으로 직경이 작은 200 μ m 이하의 뇌혈관에 호발하는 것이 특징이다.^{4,5} 원발중추신경계동맥염의 경우 뇌척수액검사에서 백혈구 증가와 함께 단백질이 증가하는 경우가 많은 것으로 보고된다.⁴ 이를 종합하여 볼 때 본 증례는 원발중추신경계동맥염의 기준에 맞지 않고 가역적뇌혈관수축증후군으로 진단하기에 합당하였다.

가역적뇌혈관수축증후군의 병태생리는 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않다. 가장 널리 받아들여지고 있는 가설은 뇌혈관의 긴장도 조절의 장애이다.² 뇌동맥류에 의한 거미막하출혈시 발생하는 혈관수축은 카테콜아민(catecholamine), 엔도텔린-1(endothelin-1), 칼슘, 세로토닌, 산화질소(nitric oxide), 프로스타글란딘(prostaglandin), 히스타민(histamine), 트롬복산(thromboxane), 류코트리엔(leukotriene) 등의 다양한 면역학적 인자 및 생화학학적 인자가 관여하는 것으로 알려져 있다.⁶ 거미막하출혈과 마

찬가지로 가역적뇌혈관수축증후군에서도 상기 인자들이 중요한 역할을 할 것으로 추측되고 있으며 이들 인자에 의한 교감신경의 과다활성(sympathetic overactivity), 혈관 내피기능이상(endothelial dysfunction), 산화 스트레스(oxidative stress) 등이 유발되어 혈관의 긴장도 조절장애와 혈관수축을 유발시키는 것으로 생각되고 있다.⁷

가역적뇌혈관수축증후군 치료에 대한 대규모 임상연구는 현재까지 존재하지 않으며 다양한 후향연구 및 증례보고를 통해 좋은 효과를 보여 현재 사용되는 가역적뇌혈관수축증후군의 대표적인 치료방법은 니모디핀, 베라파밀과 같은 칼슘통로를 차단하는 기전의 혈관확장제 정맥주입이다. 또한 혈관확장제의 정맥주입에 저항성을 보일 때 동맥 내 주입으로 효과를 보인 몇몇 증례 보고 역시 존재한다.⁸ 가역적뇌혈관수축증후군 환자 139명을 후향적으로 분석한 한 연구에서는 통계적으로 유의하지는 않았으나 스테로이드를 사용한 환자군에서 예후가 더 나쁜 경향 보였고($p=0.08$), 이는 스테로이드 자체가 질환에 나쁜 영향을 미쳤다가 보다는 증상이 더 심한 환자에서 스테로이드를 사용하였기 때문으로 생각되며 가역적뇌혈관수축증후군 환자에서 스테로이드를 사용하는 것에 대한 증거는 아직 불충분하다는 결론을 내리고 있었다.⁹

그러나 기존 치료에 효과적으로 조절되지 않을 경우 가역적뇌혈관수축증후군이 뇌경색이나 뇌출혈의 심각한 합병증을 초래할 수 있으며 정립된 치료 방법이 아직 없기 때문에 고농도의 스테로이드 펄스치료는 시도해 볼 수 있는 하나의 치료법이라고 생각된다. 이에 대한 근거로는 가역적뇌혈관수축증후군 환자에서 이러한 기존 치료약물에 저항성을 갖는 경우 스테로이드 등의 면역조절제를 사용하여 호전된 증례가 존재하며⁸ 이에 대한 기전으로는 위에서 열거한 다양한 면역학적 인자가 혈관수축과 관련되어 있고 스테로이드가 이러한 염증 및 면역학적 과정의 억제를 통해 효과를 나타내는 것으로 추측하고 있다. 또한 가역적뇌혈관수축증후군은 다양한 원인에 의해 유발될 수 있는 이질적인 질환군으로 뇌조직 생검을 하지 않는 이상 원발중추신경계동맥염과의 완벽한 구분이 어렵다는 점도 경험적 스테로이드 사용의 정당성을 뒷받침한다고 할 수 있겠다. 본 증례에서 시행한 고해상도자기공명영상에서 증상을 유발한 기저동맥 혈관벽의 조영증강이 확인되었지만, 전형적인 원발중추신경계동맥염은 혈관 직경이 작은 200 μm 이하의 혈관에서 특징적 괴사 육아

종 병리를 보인다는 부검 연구를 고려해 볼 때 이러한 점이 원발중추신경계동맥염을 시사한다고 보기는 어렵다.^{3,5,10} 오히려 이러한 조영증강은 뇌척수액검사에서 정상을 보였어도 가역적뇌혈관수축증후군의 발병기전에 염증성 기전도 관여한다는 가설을 지지하는 소견이라고 생각된다.⁶ 이러한 염증성 기전이 관여했기 때문에 스테로이드 펄스치료를 통한 면역억제치료가 효과가 있었다고 추정해 볼 수 있다.

결론적으로 본 증례는 기존의 칼슘통로차단제의 사용에도 불구하고 여러 뇌혈관에 수축이 재발하고 반복되는 국소신경학적 결손을 보였던 경우로, 일반적 치료에 저항성을 보이는 가역적뇌혈관수축증후군 환자에서 스테로이드 사용 후 급격한 호전을 보인 경우이다. 본 증례를 토대로 볼 때 혈관수축과 연관된 면역학적 기전을 고려하여, 기존의 칼슘통로차단제 등의 치료에도 반복적으로 재발하는 가역적뇌혈관수축증후군 환자에서 스테로이드 펄스치료를 고려해 볼 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Sattar A, Manousakis G, Jensen MB. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8:1417-1421.
2. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146:34-44.
3. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 2009;66:704-709.
4. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62:442-451.
5. Kolodny EH, Rebeiz JJ, Caviness VS, Richardson EP. Granulomatous angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 1968;19:510-524.
6. Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovasc Med* 2005;15:24-34.
7. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2011;11: 1265-1276.
8. Sturm J, Macdonell R. Recurrent thunderclap headache associated with reversible intracerebral vasospasm causing stroke. *Cephalalgia* 2000;20:132-135.
9. 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;68:1005-1012.
10. Powers WJ. Primary Angiitis of the Central Nervous System: Diagnostic Criteria. *Neurol Clin* 2015;33:515-526.