

Finasteride 복용으로 유발된 뇌정맥혈전증

강동완 정한길 김항래 박찬영 편정민 김도연 이승훈

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 신경과

Finasteride Induced Cerebral Venous Thrombosis

Dong-Wan Kang, MD, Han-Gil Jeong, MD, Hang-Rai Kim, MD, Chan-Young Park, MD, Jung Min Pyun, MD, Do Yeon Kim, MD, Seung-Hoon Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

J Korean Neurol Assoc 33(3):238-240, 2015

Key Words: Cerebral venous thrombosis, Finasteride, Risk factors

뇌정맥혈전증(cerebral venous thrombosis)은 뇌혈관질환의 드문 형태로 신생아를 포함한 어떤 연령대에서도 발생할 수 있으며, 전체 뇌졸중의 0.5-1%를 차지한다.¹ 최근 급성 혹은 아급성 두통과 새로 발생한 발작(seizure) 환자에서의 자기공명영상 등 영상 진단 장치의 사용이 늘어나면서, 뇌정맥혈전증으로 진단되는 환자 수가 늘어나고 있다.² 뇌정맥혈전증의 위험인자는 크게 유전적 위험인자와 후천적 위험인자로 분류되며, 전자는 C단백질결핍(protein C deficiency), S단백질결핍(protein S deficiency)을 포함한 혈전유발성 경향, 결체조직질환 등이 있고, 후자는 수술, 감염, 외상, 임신, 산욕기, 암, 외인성 호르몬, 약물, 항인지질항체증후군(antiphospholipid antibody syndrome) 등이 있다.

저자들은 다른 유발 요인 없이 finasteride 복용에 의해 유발된 뇌정맥혈전증 환자를 경험하여 보고하고자 한다.

증 례

양성전립선비대(benign prostate hyperplasia) 외에 특이병력이

없던 46세 남자가 기억력 저하 및 혼동을 주소로 병원에 왔다. 환자는 내원 약 1개월 전부터 직장에서 수분 전에 있었던 일들을 잊어버려 같은 질문을 반복하는 모습을 보였다. 대화 도중 갑자기 다른 주제의 이야기로 빠지거나, 없었던 일을 마치 실제 있었던 일처럼 말하였다. 정신건강의학과에 입원하여 치료를 받았으나 호전이 없었고, 입원하고 나서 1주일 동안 환시를 느끼거나 안절부절못하고 양팔을 계속 움직이는 증상을 보여 신경과에 내원했다. 신경계 진찰에서 장소, 시간, 사람에 대한 지남력은 정상이었으나, 간이정신상태검사(mini-mental state examination, MMSE)에서 기억회상이 감소되었다. 뇌신경검사, 양상하지 운동기능과 감각기능검사, 상하지의 심부건반사, 소뇌운동검사는 모두 정상이었다. 시행한 T2 강조 뇌자기공명영상에서 양측 내측시상(medial thalamus)에 고신호강도가 있었고 왼쪽 속섬유막(internal capsule)에 급성 허혈성 변화가 관찰되었다. 컴퓨터단층혈관조영에서 내대뇌정맥(internal cerebral vein)에 충만결손 소견이 있어 뇌정맥혈전증으로 진단되었다(Fig.). 혈전유발성 경향을 확인하기 위한 검사를 진행하였고, 갑상선호르몬검사(thyroid function test), 항베타2당단백질항체(anti-β2-glycoprotein IgG, IgM), 항카디오리핀항체(anti-cardiolipin IgG, IgM), 루푸스 항응고인자(lupus anticoagulant) 모두 음성이었다. C단백질(Protein C), S단백질(Protein S), 항트롬빈(antithrombin), D-이합체(D-dimer), 호모시스테인(homocysteine), 비타민 B12 (vitamin B12) 수치도 정상이었다. 종양표지검사(AFP, CEA, CA19-9) 역시 정상이었고, 잠복한 악성종양(hidden malignancy) 여부를 확인하기 위해

Received March 11, 2015 Revised May 6, 2015

Accepted May 6, 2015

Address for correspondence: Seung-Hoon Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-1014 Fax: +82-2-3672-7553

E-mail: sb0516@snu.ac.kr

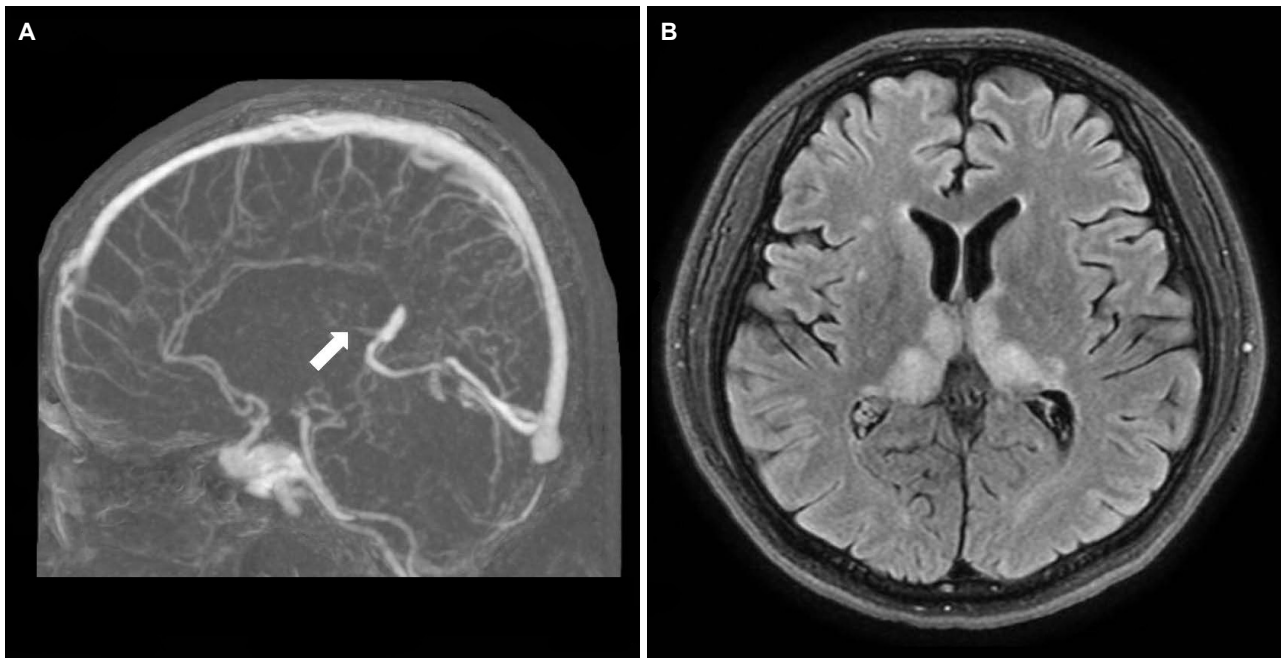


Figure. Radiologic findings of the patient. (A) Computed tomography angiography shows filling defect at internal cerebral vein (arrow). (B) T2-weighted image shows high signal intensities at the medial portion of bilateral thalami.

흉복부, 골반 컴퓨터단층촬영(CT) 및 전신 양전자단층촬영(whole body ^{18}F -FDG PET)까지 시행하였으나 악성종양의 증거는 없었다. 전신홍반루푸스, 쇼그렌증후군, 베체트병, 염증성 장염 등 염증 질환을 시사하는 발진, 관절통, 입마름, 안구건조, 복통, 설사 등의 증상은 없었고, 혈액검사상에서 백혈구 $5880/\mu\text{L}$, CRP 0.04 mg/dL 로 정상이었다. 뇌척수액검사에서 백혈구 $0/\text{mm}^3$, 적혈구 $9/\text{mm}^3$, 포도당 74 mg/dL (혈청 포도당 89 mg/dL), 단백질 69 mg/dL , IgG index 0.5로 경미한 단백질 증가 소견만 있었다. 한편 환자가 양성전립선비대로 finasteride를 2년 전부터 하루에 5 mg씩 꾸준히 복용하고 있었고, 1년 전부터는 탈모로 다른 병원에서 finasteride 1 mg을 추가로 처방 받아서 복용 중이었다. Finasteride를 중단하였고 dabigatran 110 mg bid를 처방하였으며, 더 이상의 증상 악화는 없었다. 현재 퇴원 후 3개월째 추적 관찰 중이며, 증상은 호전 추세이나 아직 단기 기억력 저하는 완전히 회복되지 않았다. Dabigatran은 총 3개월간 유지 후 중단하고 경과를 관찰할 예정이다.

고 찰

뇌정맥혈전증은 임상 양상이 다양하고 특징적인 증상이 없기 때문에 의심하지 않으면 진단하기 어렵다. 실제로 증상 발생부터 진단까지 걸리는 시간은 7일로 알려져 있다.³ 또한 다양한 원

인으로 유발될 수 있기 때문에 정맥혈전증 자체에 대한 치료에 더불어 혈액 응고와 관련된 기저 원인에 대한 치료가 병행되어야 한다.

약물 중에서는 대표적으로 경구피임약이 뇌정맥혈전증을 잘 유발한다고 알려져 있다. 한 메타분석 연구에서 경구피임약의 뇌정맥혈전증에 대한 상대위험도는 15.9배였다(95% 신뢰구간 6.98-36.2). 경구피임약은 섬유소원, 프로트롬빈, 응고인자 VII, VIII, X의 혈중 농도를 증가시키고 응고인자 V, 항트롬빈, S 단백질의 혈중 농도를 낮추는 등 혈전 형성을 유발한다고 잘 알려져 있다.

Finasteride는 5 α 환원효소억제제로, 테스토스테론이 디하이드로테스토스테론으로 변환되는 과정을 억제한다. 스테로이드 생합성 과정에서 테스토스테론이 디하이드로테스토스테론으로 변환되지 못하기 때문에 방향화효소(aromatase)에 의해 에스트라디올(estradiol)로 대사되는 것으로 예상된다. 이를 뒷받침하는 근거로, 전립선암 환자에서 finasteride를 하루에 5 mg 투여했을 때 투여하지 않았을 때보다 에스트론(estrone, E1)과 에스트라디올(estradiol, E2)이 유의하게 증가했다는 보고가 있다.⁴ 또한 finasteride를 하루에 1 mg 복용한 환자에서 여성형 유방(gynecomastia)이 발생했고 중단한 후 호전되었다는 보고가 있다.⁵

본 증례에서는 E1, E2를 측정하지는 못했으나, finasteride의

약리학적 기전에 따라 E1과 E2가 상대적으로 증가하여 혈전증이 발병한 것으로 추정된다. 특히 본 증례에서는 뇌정맥혈전증의 다른 원인인 수술, 감염, 외상, 약성종양, 갑상선호르몬 이상, 혈전유발성 경향, 염증성 질환이 충분히 배제되었으며, 양성전립선비대 및 탈모증에 대해 finasteride를 상용량보다 높은 6 mg을 복용하고 있었다는 점이 finasteride가 뇌정맥혈전증을 유발하였을 가능성을 더 시사한다. 2014년 the Japan Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA)는 finasteride 복용 중 발생한 혈전증 14예를 보고하였고, 그 중 2예는 뇌정맥혈전증, 2예는 뇌경색, 6예는 급성심근경색, 나머지 4예는 기타 혈전증이었다. 환자군은 30-50 대 남성이었고 약물 복용 기간은 1주일에서 6년까지 다양하였다.⁶

뇌정맥혈전증을 유발하는 것으로 보고된 다른 약물로는 안드로겐(androgen), 호르몬대체요법, 타목시펜(tamoxifen)과 같은 외인성 호르몬이 있고, 엘-아스파라기나제(L-asparaginase), 시스플라틴(cisplatin), 사이클로스포린(cyclosporine)과 같은 항암제가 있다. 드물게 리튬(lithium), 탈리도마이드(thalidomide), 실데나필(sildenafil), 카바마제핀(carbamazepine)이 뇌정맥혈전증을 유발하였다는 보고도 있으며, 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않다.⁷

향후 finasteride 복용과 혈전 생성 사이의 인과 관계를 잘 보

여줄 수 있는 연구가 필요하며, 본 증례에서와 같이 일반적으로 알려진 유발인자가 없는 뇌정맥혈전증 환자에서 복용 중인 약물까지 철저히 조사하는 것이 필요하다.

REFERENCES

1. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6:162-170.
2. Ferro JM, Canhao P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:523.
3. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
4. Yao S, Till C, Kristal AR, Goodman PJ, Hsing AW, Tangen CM, et al. Serum estrogen levels and prostate cancer risk in the prostate cancer prevention trial: a nested case-control study. *Cancer Causes Control* 2011;22:1121-1131.
5. Volpi R, Maccarini PA, Boni S, Chiopera P, Coiro V. Case report: finasteride-induced gynecomastia in a 62-year-old man. *Am J Med Sci* 1995;309:322-325.
6. Tsuji Y NT, Bono K, Kitamura M, Imafuku I. Two cases of stroke associated with the use of finasteride, an approved drug for male-pattern hair loss in Japan. *Rinsho Shinkeigaku* 2014;54:423-428.
7. Saadatnia M, Fatehi F, Basiri K, Mousavi SA, Mehr GK. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. *Int J Stroke* 2009;4:111-123.