급성 뇌경색과 유사한 양상의 메토트렉세이트 유발 백질뇌병증

하우석 최보규 구유진 남효석

연세대학교 의과대학 신경과학교실

Methotrexate-Induced Leukoencephalopathy Presenting Like Acute Stroke

Woo Seok Ha, MD, Bo Kyu Choi, MD, Yujin Koo, MD, Hyo Suk Nam, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

J Korean Neurol Assoc 37(4):417-419, 2019

Key Words: Leukoencephalopathy, Methotrexate, Stroke

메토트렉세이트(methotrexate)는 백혈병, 용모질환 및 류마티스 관절염의 치료에 쓰이는 항대사물질이다. 고농도 메토트렉세이트에 의하여 발작, 두통, 혼동 그리고 국소 위약 등의 다양한 신경독성이 발생할 수 있다. 이러한 부작용이 급성으로 발현되어 뇌경색과 유사한 임상양상을 보인 경우는 보고된 예가 많지 않다. 저자들은 경막 내 메토트렉세이트를 투여받고 12일 뒤 급성 좌측 편마비가 나타난 급성 림프구 백혈병 환자를 경험하여 보고한다.

증 례

16세 남자가 3시간 전 갑자기 발생한 좌측 편마비로 왔다. 2년 전 급성 림프구 백혈병(acute lymphoblastic leukemia) 진단 후 강화 항암화학요법을 받고 있는 환자로, 지난 24개월 동안 총 23회 경막 내 메토트렉세이트를 투여받은 것을 포함하여 수차례 정맥 내 빈크리스틴(vincristine), 독소루비신(doxorubicin)을 투여받았다. 경막 내 메토트렉세이트는 9주마다 12 mg (0.16 mg/kg)을 투여 증으로 마지막 투여일은 내원 12일 전이었다. 이전에 편마비

및 얼굴마비와 같은 신경학적 증세는 겪은 적이 없으며 조짐 편두통, 두부 외상, 반복적인 정맥혈전증 및 음주력, 흡연력은 없었다. 신경계 진찰에서 의식은 명료하였고, 구음장애와 좌측 얼굴마비와 좌측 편마비가 보였다. 운동기능검사에서 좌측 상하지 위약은 Medical Research Council 등급으로 4/4+였으며 National Institute of Health (NIH) 뇌졸중척도(NIH Stroke Scale)는 4점이었다. 급성 뇌졸중을 의심하여 시행한 뇌 computed tomography에서 출혈은 보이지 않아 정맥내조직플라스미노겐활성제(intravenous tissue plasminogen activator) 투여를 고려하였으나 최근 메토트렉세이트 투약력을 확인하지 않았다. 증상 발생 8시간 후 뇌 자기공명영상(brain magnetic resonance image)을 촬영하였다. 확산강조영상(diffusion weighted image)에서는 반란형백색질중심부(centrum semiovale)를 포함한 심부 백질 부위에서 고강도신호가 보였고, T2강조영상 및 액체감쇠역전회복영상(fluid-attenuated inversion recovery imaging)에서는 이전에 발생한 백질뇌병증으로 보이는 고강도신호가 양쪽 대뇌반구의 심부 백질에서 관찰되었다. 병변은 조영제에 의하여 증강되지 않았으며 자기공명혈관영상, 관류영상에서는 이상이 없었다(Fig. A). 혈액검사상 D-이합체(D-dimer)는 78 ng/mL, 피브리노겐(fibrinogen)은 308 mg/dL로 정상범위였고, 그 외 일반 혈액검사, 일반 화학검사, 지질검사도 정상이었다. 병력과 진찰 및 뇌영상을 토대로 메토트렉세이트 유발 백질뇌병증으로 진단하고 증상 발생 9시간 뒤부터 dextromethorphan (0.5 mg/kg, 8시간마다) 투약을 시작하였고, 증상 발생 36시간 뒤에는 모든 증

Received April 13, 2019 Revised July 10, 2019

Accepted July 10, 2019

Address for correspondence: Hyo Suk Nam, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 50-1

Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1617 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: hsnam@yuhs.ac

상이 호전되었다. 예방 목적으로 10일간 dextromethorphan 투약을 유지하였으며 퇴원 후 환자는 빈크리스틴 단독 요법으로 변경하였다. 3개월 후 추적 뇌 자기공명영상에서 기존의 병변에서 확산강조 영상은 정상화되었으나 다소 축소된 T2고강도신호가 확인되었으며 다른 새로운 병변은 없었다(Fig. B).

고 찰

메토트렉세이트는 엽산(folic acid)의 유사체로서 dihydrofolate reductase (DHFR)를 경쟁적으로 억제하여 DNA 합성 및 세포 복제 과정에 사용되는 대사 과정을 차단한다. 메토트렉세이트 유발 백질뇌병증(methotrexate-induced leukoencephalopathy)은 수초

표면에 있는 거대분자 합성의 억제, S-adenosylmethionine (SAM)의 생성 억제를 통한 신경세포의 탈수초화 그리고 호모시스테인(homocysteine)의 상승 등이 원인으로 생각된다.¹ 두통, 오심, 발작, 편마비, 의식저하 등이 메토트렉세이트 유발 백질뇌병증에 의하여 나타날 수 있으며 대개 경막 내 메토트렉세이트 투여 5-14일 후 급성 또는 아급성 형태로 발현한다.² 비단 경막 내 투여뿐 아니라 고농도의 정맥 내 또는 경구 투여 후에도 백질뇌병증이 보고된 바 있는데, 이는 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 투과하는 메토트렉세이트의 특성 때문인 것으로 보인다.^{3,4}

메토트렉세이트 유발 백질뇌병증에서는 확산강조신호 및 T2고강도신호가 주로 반란형백색질증심부를 포함한 양측의 뇌실 주위 백질에서 관찰된다. 확산강조신호와 동일한 병변에서는 겔보기화

Figure. (A) At 8-hour from onset, magnetic resonance imaging shows poorly-demarcated high signal intensity in right frontal white matter on diffusion weighted image (DWI) with matched low signal intensity on apparent diffusion coefficients (white arrows). Besides, there are a few T2 high intensities in the bilateral white matter on fluid-attenuated inversion recovery image, assume to be sequelae of previous asymptomatic insults. (B) At 3-month from onset, DWI shows diminished diffusion restriction and T2 weighted image shows decreased size and number of high signal intensities.

산계수(apparent diffusion coefficient)의 저신호가 함께 보이는데, 이는 앞서 설명한 탈수조화에 의한 세포독성부종(cytotoxic edema)으로 생각된다.² 일반적으로 발병 후 수일, 수주에 걸쳐 증상이 점진적으로 호전되거나 호전 과정 중 여러 차례 악화를 동반하는 변동(fluctuation) 경과를 보인다.¹ 증상의 호전과 함께 확산강조신호는 정상화되지만 T2강조 및 액체감쇠역전회복영상의 고강도신호는 계속될 수 있다.⁵ 본 증례의 경우 급성 편마비의 원인으로 보이는 우측 전두엽 심부백질의 확산강조신호 외에도 양측 대뇌반구의 T2고강도신호가 다수 관찰되었는데, 내원 2년 전부터 경막 내 메토트렉세이트를 투여받았으며 이번이 처음 발생한 신경학적 증상이었음을 고려할 때 이전에 발생하였던 무증상 백질뇌병증이 자기공명검사에서 관찰된 것으로 보인다.

메토트렉세이트 유발 백질뇌병증에 대한 치료로는 류코보린(leucovorin), 아미노필린(aminophylline), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 등이 알려져 있다. 본 증례에서 사용한 dextromethorphan은 호모시스테인 대사물이 작용하는 N-methyl-D-aspartate (NMDA)에 대한 대항제로서 메토트렉세이트의 신경독성을 억제한다.¹ 그러나 최근 한 후향적 연구에서는 뇌경색과 유사한 양상으로 메토트렉세이트 유발 백질뇌병증이 나타난 9명의 소아 환자에게 신경보호 목적의 edaravone 및 만니톨(mannitol)만 투약하였을 때에도 전원 5일 이내에 증상이 소실된 바 있어, 앞서 기술한 약제들의 치료 효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 것으로 생각된다.⁶

국소 신경학적 이상이 급성으로 발현될 수 있다는 특성 때문에 메토트렉세이트 유발 백질뇌병증은 뇌경색으로 오인될 수 있다. 그간의 증례를 고려하였을 때 뇌경색과의 감별점으로는 fibrinogen, fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) 및 D-dimer와 같은 응고검사가 정상인 점, 영상검사상 병변이 전형적인 혈관

영역을 따르지 않고 양측성 병변인 점, 수일간 증상이 기복을 갖고 점진적으로 호전되는 점을 들 수 있다.⁶ 급성 뇌경색 유사 증상에 대한 정맥내조직플라스미노겐활성제의 사용이 안전하다는 것이 여러 문헌에서 보고된 바 있어⁷ 응급 진료 상황에서 이러한 감별을 위한 문진이 처치를 지연시키는 요소가 되어서는 안되었으나 불필요한 치료를 줄이고 비용 효과를 높이기 위하여 메토트렉세이트 유발 백질뇌병증에서 급성 뇌경색과 유사한 증세가 발생할 수 있음을 숙지할 필요가 있다.

REFERENCES

1. Cruz-Carreras MT, Chافتari P, Shamsnia A, Guha-Thakurta N, Gonzalez C. Methotrexate-induced leukoencephalopathy presenting as stroke in the emergency department. *Clin Case Rep* 2017;5: 1644-1648.
2. Agarwal A, Vijay K, Thamburaj K, Ouyang T. Transient leukoencephalopathy after intrathecal methotrexate mimicking stroke. *Emerg Radiol* 2011;18:345-347.
3. Chung PW, Oh KM, Kim HY, Moon SY, Seo DW. A case of diffuse leukoencephalopathy following low dose intravenous methotrexate therapy. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:77-79.
4. Salkade PR, Lim TA. Methotrexate-induced acute toxic leukoencephalopathy. *J Cancer Res Ther* 2012;8:292-296.
5. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol* 2008;19:178-184.
6. Watanabe K, Arakawa Y, Oguma E, Uehara T, Yanagi M, Oyama C, et al. Characteristics of methotrexate-induced stroke-like neurotoxicity. *Int J Hematol* 2018;108:630-636.
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110.