

고용량 Cytosine arabinoside 화학요법 후 발생한 대뇌증후군

연세대학교 의과대학 내과학교실

장윤수 · 정소영 · 민유홍 · 한지숙 · 고윤웅

A Case of Cerebral Syndrome Associated with High-Dose Cytosine Arabinoside Chemotherapy

Yoon Soo Chang, M.D., So Young Chong, M.D., Yoo Hong Min, M.D.,
Jee Sook Hahn, M.D. and Yun Woong Ko, M.D.

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

Cytosine arabinoside(Ara-C) is a highly active agent in the treatment of acute leukemia and malignant lymphoma. The use of high-dose Ara-C therapy has been advanced as a possible means of overcoming resistance. High dose Ara-C regimens are occasionally associated with cerebellar and cerebral toxicities while toxicities in conventional dose regimens are mainly restricted to the bone marrow and gastrointestinal tract. A 21-year-old male patient with acute lymphoblastic leukemia in second relapse developed cerebral syndrome 10 days after high-dose Ara-C chemotherapy. We present a case of acute cerebral toxicity after high dose Ara-C chemotherapy with relevant literature review.

Key Words : High-Dose Ara-C Chemotherapy, Neurotoxicity, Cerebral Syndrome

서 론

Cytosine arabinoside(이하 Ara-C)는 백혈병과 악성 림프종 등의 치료에 널리 사용되고 있는 효과적인 약제로 고식적인 용량에서의 주요 부작용은 골수억제 및 위장관계의 합병증이며, 신경 독성은 매우 드물다. 그러나 고용량 Ara-C 치료에서는 신경독성, 특히 중추신경계 장애가 6~47%까지 보고되고 있다.¹⁻⁸⁾ 중추신경계의 대표적인 장애로는 급성으로 발병하는 구어장애, 안구진탕, 보행실조 등을 주소로 하는 소뇌 증후군이 나타나며 대뇌에 국한된 병변과 대뇌 기능장애를 보이는 경우는 드문 것으로

보고되어 있다.⁸⁾ 최근 약제내성을 극복하고 치료반응을 증대시키기 위하여 고용량 Ara-C 화학요법의 이용이 늘어나는 추세를 고려할 때 Ara-C의 신경독성에 대한 보다 많은 주의와 연구가 필요할 것이다.

저자들은 재발성 급성 림프구성 백혈병 환자에서 고용량 Ara-C 항암화학요법 후 대뇌증후군이 발생한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○○, 남자 21세

주 소 : 7일간의 어지러움증

현병력 : 환자는 내원 10년전 급성 림프구성 백혈병(ALL, L1) 진단하에 vincristine, prednisolone 및 L-asparaginase로 완전관해에 도달하였고 중추신경계 예방으로 methotrexate 수막강내 주입 및 1800cGy의

접수 : 1998년 9월 25일, 승인 : 1998년 10월 26일
책임저자 : 장윤수, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)361-7740, Fax : 02)363-7690

두개 방사선조사를 받았으며, 6-mercaptopurine 및 methotraxate로 유지요법을 받았다. 1995년 5월 급성 림프구성 백혈병 재발로 본원에 입원하여 VPD 요법 (vincristine 1.4mg/m², IV, Prednisone 40mg/m², Daunorubicine 45mg/m²)으로 2차 완전관해가 유도되었으며, 중추신경계 예방으로 6회의 methotraxate 10mg 수막강내 주입을 시행하였다. 1개월 후 mitoxantrone (10mg/m², 2일간), VP-16(100mg/m², 3일간), cytarabine(2,000mg/m², 4일간)으로 공고요법 후 외래에서 6-mercaptopurine 및 methotraxate로 유지요법 중 2차 완전관해 후 1년만에 백혈병 재발로 입원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 혈압은 130/60mmHg, 심박동수 108 회/분, 체온 38.0℃이었다. 급성 병색을 띄고 있었으며, 의식은 명료하였다. 우측 늑골하연에서 간이 4 cm으로 촉지되는 것 외에 다른 이상소견은 없었다.

검사 소견 : 내원 당시 말초혈액검사상 혈색소 3.3 g/dL, 헤마토크릿 9.8%, 백혈구 238,000/μL(아세포 96%, 림프구 3%, 호중구 1%), 혈소판 13,000/μL 이었다. 혈청 생화학검사상 젖산탈수소효소치가 246 IU/L이었다. 골수검사상 세포충실도가 100%이었으며 아세포가 총유헤세포의 98%를 차지하였다.

치료 및 경과 : 급성 림프구성 백혈병 2차 재발 상태에서 고용량 cytosine arabinoside(3,000mg/m², 2시간 정주, bid, 3일간)와 idarubicin(12mg/m², 정주, 3일

간)으로 구제화학요법을 시행하였다. 항암화학요법 투여 8일째부터 발열이 있어 광범위 항생제를 투약하기 시작하였으며 당시 시행한 혈액 배양검사상 *Streptococcus viridans*가 동정되었다. 화학요법 10일째 의식상태가 기면상태에 빠지고, 1회의 전신 긴장간대성 간질발작이 발생하여 시행한 뇌 전산화단층촬영상에서는 이상 소견이 관찰되지 않았다. 화학요법 12일째 부터는 시간, 장소에 대한 지남력이 없어지며, 혼미한 의식 상태가 되었으며 현저한 경부강직 현상이 발생하였다. 뇌수막염을 의심하였으나 뇌척수액 천자 소견상 뇌척수압은 14.8mmHg, 뇌척수액은 무색 투명하였고 pH 7.5, 비중 1.006, 단백질 100mg/dL, 포도당 99mg/dL, 적혈구수 130/μL, 백혈구수 8/μL이었으며, 세균배양은 음성이었다. Cytospin 검사상 성숙한 림프구와 단핵구가 관찰되었으나 백혈병 아세포는 관찰되지 않았다. 항암화학요법 16일째 부터는 시간과 공간에 대한 지남력은 어느 정도 회복되는 양상 보였으나 17일째 부터는 공격적 상태와 외부 자극에 대한 과민반응, 감정적 장애를 보였다. 항암화학요법 21일째 다시 1분간의 전신 긴장간대성 간질발작이 있었으며, 이후 의식은 기면상태를 보였다. 항암화학요법 22일째 시행한 뇌 자기공명촬영상 양측 대뇌 반구의 피질하부와 심부 백질에 미만성으로 산재된 점상의 gadolinium-증강 신호가 관찰되었다. 이러한 병변은 T2-강조 영상에서



Fig. 1. Brain MRI taken 22 days after high dose Ara-C chemotherapy. Punctate gadolinium-enhanced lesions are diffusely scattered in subcortical and deep white matter of both hemispheres(A). In T2-weighted images, the lesions show high signal intensity(B).

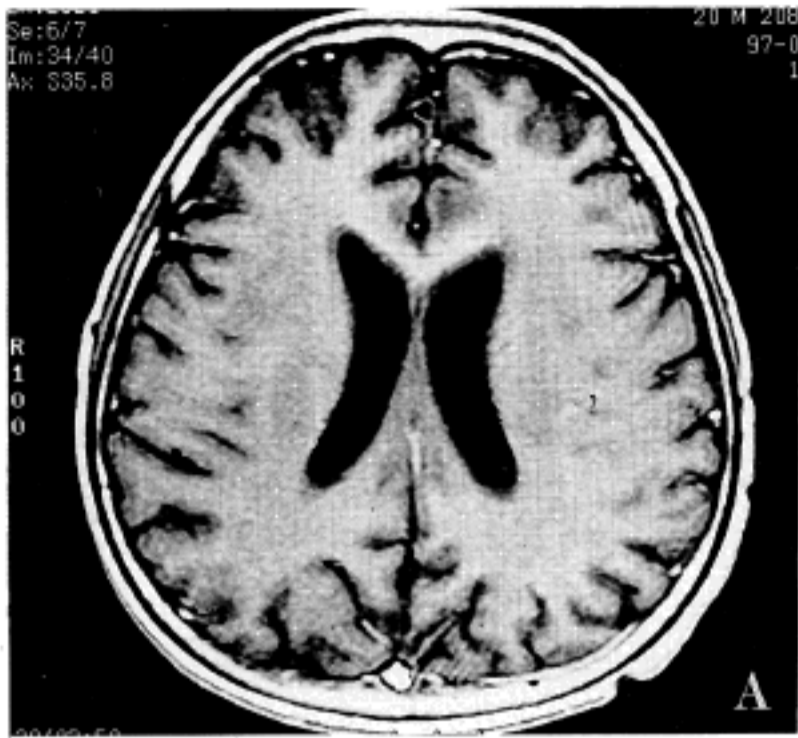


Fig 2. Brain MRI taken 62 days after high dose Ara-C chemotherapy. Multiple scattered punctate high signal intensity lesions are much decreased than previous study(A). Linear enhanced lesions on anteromedial portion of both basal ganglia are still remained(B).

는 미세한 고신호 강도로 관찰되었다(Fig. 1). 전신의 강직 상태가 점차 심해지고, 간헐적인 기도 흡인을 보여 항암화학요법 25일째 기관지 삽관을 시행하였으며, 이후 환자는 기면상태에서 불수의적 운동만 간간히 보이는 상태에서 보존적인 치료를 하였다. 항암화학요법 30일째 시행한 골수검사상 완전관해가 확인되었다. 화학요법 36일째 시행한 뇌파검사상 빈번한 양측성 동시발동이 동반된 연속성 예파가 초당 1~2회의 빈도로 좌측 전두엽에서 관찰되었고, theta와 delta파가 미만성으로 느려지고 반응성 후부 우세 리듬이 관찰되지 않아서 부분성 간질발작과 중등도의 미만성 뇌증을 일으키는 기질적 병변이 있을 것으로 생각되었다. 화학요법 43일째부터 자발적인 안구운동과 함께 언어명령에 간단한 반응은 보이기 시작하였으나 사지의 약화와 유약성은 완전히 회복되지 않았다. 이후 점차적으로 의식상태가 호전되어 재활치료를 시행하였으며, 항암화학요법 62일째 이후에는 의식이 명료한 상태로 회복되었으며 이때 시행한 뇌 자기공명촬영상 T2-강조 영상에서 관찰되었던 다발성으로 산재된 점상의 고신호 강도는 많이 감소된 소견을 보였으며 gadolinium 조영증강 영상에서도 동일한 소견을 보였다. 그러나 양측 기저핵 전 내측부의 선상의 고신호 강도 병변은 여전히 남아 있었으며 이러한 병변은 T1-강조 영상에서도 관찰되었다(Fig. 2). 그러나 완전관해 후 2달만에 재발하여

더 이상의 치료 없이 퇴원하였다.

고 찰

고식적인 Ara-C 요법에서는 하루 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 혹은 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 7일간 지속적으로 정주하며, 이에 동반되는 골수억압효과 특히 백혈구감소증과 혈소판감소증이 용량의존적인 양상을 보인다. 이들의 최저치는 투여후 7~14일에서 이루어지며 백혈구 감소증은 대개 14일에서 21일 까지 지속되는 것으로 알려져 있다. 식욕부진, 오심, 구토 및 위장관계의 상피 궤양, 일시적인 간기능 부전과 간효소치의 증가도 드물지 않게 나타나나 신경학적인 독성은 거의 나타나지 않는다. 뇌수막 백혈병의 예방 및 치료를 위해 Ara-C를 척수강내에 주입한 경우에는 두통, 뇌막자극증, 구토, 이상감각 및 가역적인 마비 등이 발생할 수 있다.⁹⁾ Ara-C 고용량 치료의 경우 $3\text{g}/\text{m}^2$ 의 용량으로 12시간마다 2시간 정도 정주하며, 3~6일간 투여한다. 고용량 치료의 경우 중추신경계, 피부 및 안구 독성이 발생하며, 간내 담즙울체, 췌장염 등도 나타난다.

신경독성은 고용량 Ara-C 치료후 6~47%에서 발생하는 것으로 보고되었다.^{1~8)} 중추신경계 독성의 경우 인성 변화, 과도한 수면, 현훈, 두통, 구음장애, 진전, 간질발작, 눈의 암점, 실어증, 안구진탕, 길항

운동반복불능증(dysdiadochokinesia), 착란, 혼미 및 뇌증 등 다양한 신경학적인 증상을 보인다.^{10, 11)} 말초신경병증은 중추신경계 기능장애에 비하여 상대적으로 매우 드문 편이며, 상완신경총 신경병증, 상완의 동통, 약화 및 진행성 감각이상, 보행장애, 필기불능, 심부건반사 약화, 중증의 말단부 약화 및 둔마 감각이상과 열감의 역치 감소 등이 보고되었다.^{12, 13)} 이때 시행된 전기생리학적 검사에서는 사지 신경 축삭(axon)의 변성과 수초탈락 소견을 보이며, 근전도 검사에서는 급성 또는 아급성의 탈신경 현상을 보인다.

중추신경계 독성은 대부분 급성으로 발병하는 구어장애와 안구진탕, 보행실조, 길항운동반복불능증, 운동조정곤란 등의 소뇌증후군으로 나타나며 뇌병증, 척수병증 등으로도 나타난다. 대개 Ara-C 첫 투약일로부터 3일에서 8일 사이에 발생하고, 드물게는 Ara-C 투약 도중 또는 마지막 치료 후 24시간 이내에 발병하는 경우도 있다.^{1-5, 14-18)} 본 증례에서도 고용량 Ara-C 투여 10일째부터 중추신경계 증상이 발생하여 시기적으로 유사한 경과를 취하였으며, 초기에 의식의 변화가 심해 소뇌기능을 측정하기는 어려웠지만 주된 신경학적인 이상이 의식상태 저하, 인성 변화, 사지의 마비 등 대뇌의 기능 이상이 현저한 대뇌증후군의 양상을 보였다. 본 증례는 당시 발열이 있는 후 신경학적인 이상이 발생하여 패혈증에 동반된 의식 변화 혹은 세균성 뇌수막염 혹은 바이러스성 뇌염이 의심되었으나 뇌척수액 검사상 이를 시사하는 소견은 관찰되지 않았다. Ara-C의 신경독성의 임상양상도 다양하여 종양의 뇌막침범, 신경 또는 신경근의 침범, 척수 압박 등 다른 원인에 의한 신경 증상과 감별하기 어려우므로 고용량 요법을 쓴 환자에서 신경학적인 증상이 나타난 경우 약제독성을 반드시 고려해야할 것으로 생각된다.

신경학적인 증상은 대부분의 환자에서 증상 발생 후 2일에서 수 주일 후에 완전히 소실되지만, 7개월간의 추적 관찰 기간 동안에도 회복되지 않은 경우도 보고되었다.^{1-5, 17-20)} 본 증례의 경우 의식상태는 약 50일후에 완전히 명료한 상태로 회복되었으나 신경학적인 이상은 4개월후에도 완전히 소실되지 않았다.

뇌파검사상 흔히 미만성 저속 활동도가 관찰되며,

뇌 전산화촬영에서는 거의 대부분에서 정상 소견을 보이고 뇌척수액 천자 검사상에서는 대부분의 경우 단백 함량의 증가가 관찰된다.^{1, 3-5, 19-21)} 본 증례의 경우에도 뇌척수액의 단백 증가소견이 관찰되었고, 뇌파 검사상 미만성 저속 활동도가 관찰되고 뇌 전산화단층촬영에서는 특이한 소견은 관찰되지 않았다. Ara-C에 의한 대뇌 및 소뇌 증후군에서 자기공명촬영상 T2-강조 영상에서 미만성의 미세한 고신호강도가 심부 백질에서 관찰되고 신경학적인 증상이 호전되면 이러한 병변이 소실되는 것으로 보고된 바 있다.⁸⁾ 본 증례의 뇌 자기공명촬영상에서도 이에 합당한 소견이 관찰되었다. 따라서 고용량 Ara-C를 투여한 환자에서 중추신경계 이상이 발생한 경우 뇌 자기공명촬영이 Ara-C 신경독성의 진단에 큰 도움이 된다.

소뇌 증후군으로 사망한 환자들의 부검상 소뇌의 푸르키니에 세포(Purkinje cells)의 소실, 반응성 신경교섬유의 증가 및 백질 수초의 소실 등이 관찰되었으나, 대뇌에서 특이 소견이 발견된 경우는 보고되지 않았다.^{1-3, 16, 18, 20)} 현재까지 중추신경계 독성의 정확한 원인 물질과 병태생리에 대해서는 밝혀진 바가 없으나 고용량 Ara-C 투여중 뇌척수액내에서 Ara-C 농도가 높게 유지되는 것과 관련이 있는 것으로 생각되며, Ara-C의 탈아미노 대사물인 uracil arabinoside의 축적에 기인할 것으로 추정되고 있다.⁹⁾

고용량 Ara-C와 관련된 신경독성의 위험 인자로는 이전에 신경학적인 이상이 있었던 경우, 간기능 이상, 신장기능 이상 등이 제시되고 있으며, 55세 이상의 연령군과 신경 독성의 정도와는 밀접한 상관관계가 있는 것으로 보고되었다. 신장 기능에 따라서 용량을 감량하여 투여하는 경우, 하루 2번 투여 보다는 한번 투여하는 경우 신경독성이 유의하게 감소하는 것으로 보고된 바 있다.²²⁾ 따라서 고령인 경우나 신장 기능이 저하된 경우에는 용량 감소를 고려하여야 한다. Ara-C의 총 축적용량과 신경독성 발생과의 상관관계는 항상 일정하지는 않아서 총 축적용량 3g/m²의 Ara-C 투여 혹은 드물게는 통상 용량의 Ara-C 사용 후에도 신경독성이 발생한 경우도 있으며, 총 축적용량이 126g/m²인 환자에서 아무런 신경독성이 발생하지 않은 경우도 있다.^{1, 5, 14)} 그러나 총 축적용량이 27g/m² 혹은 36g/m² 이상에서 중추신경

계 독성이 증가된다는 보고가 있다.^{1, 4~7, 17)} 본 증례는 총 축적 용량이 27.8g/m² 이었다. 이전에 투여한 Ara-C의 총량이 많은 경우에는 신경학적인 독성이 발생할 가능성이 높을 수 있다는 것을 염두에 두어야 한다. Smith 등²²⁾의 연구에서 Ara-C 1회 투여 용량으로 3g/m²를 사용한 군과 2g/m²를 투여한 군에서 신경독성의 빈도가 각각 25% 및 8%로 유의한 차이를 보이므로 고용량 Ara-C요법의 1회 용량을 통상적으로 2g/m²로 사용할 것을 제안하였다.

특별한 치료 방법이 없으므로 Ara-C 투여후 신경학적인 독성이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중단하여야 한다.

고용량 Ara-C 화학요법의 사용이 늘어나는 추세를 고려할 때 신경독성에 대한 보다 많은 주의와 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 재발성 급성 림프구성 백혈병 환자에서 고용량 Ara-C 치료후 발생한 대뇌 증후군을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lazarus HM, Herzig RH, Herzig GP, Phillips GL, Roessmann U, Fishman DJ: *Central nervous system toxicity of high-dose systemic cytosine arabinoside. Cancer* 48:2577-2582, 1981
- 2) Winkelman MD, Hines JD: *Cerebellar degeneration caused by high-dose cytosine arabinoside; a clinicopathological study. Ann Neurol* 14:520-527, 1983
- 3) Barnett MJ, Richards MA, Ganesan TS, Waxman JH, Smith BF, Butter MG, Rohatiner AZS, Slevin ML, Lister TA: *Central nervous system toxicity of high-dose cytosine arabinoside. Semin Oncol* 12:227-232, 1985
- 4) Nand S, Messmore HL, Patel R, Fisher SG, Fisher RI: *Neurotoxicity associated with systemic high-dose cytosine arabinoside. J Clin Oncol* 4:571-575, 1986
- 5) Hwang TL, Yuong A, Estey EH, Fields WS: *Central nervous system toxicity with high-dose Ara-C. Neurology* 35:1475-1479, 1985

- 6) Gottlieb D, Bradstock KJ, Robertson T, Lee C, Castaldi P: *The neurotoxicity of high-dose cytosine arabinoside is age-related. Cancer* 60:1439-1441, 1987
- 7) Damon LE, Mass R, Linker CHA: *The association between high-dose cytarabine neurotoxicity and renal insufficiency. J Clin Oncol* 7:1563-1568, 1989
- 8) Vaughn DJ, Jarvik JG, Hackney D, Peters S, Stadtmauer EA: *High-dose cytarabine neurotoxicity: MR finding during the Acute Phase. Am J Neuroradiol* 14:1014-1016, 1993
- 9) Salinsky MC, Levine RL, Aubuchon JP, Schutta HS: *Acute cerebellar dysfunction with high-dose Ara-C therapy. Cancer* 51:426-429, 1983
- 10) Weiss RB: *Miscellaneous toxicities. In DeVita VT, Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principle and practice of oncology. 5th ed. Lippincott-Raven. 1997, pp 2799-2802*
- 11) Tuxen MK, Hansen SW: *Neurotoxicity secondary to antineoplastic drug. Cancer Treatment Rev* 20:191-214, 1994
- 12) Scherokman B, Filling-Katz MR, Tell D: *Brachial plexus neuropathy following high-dose cytarabine in acute monoblastic leukemia. Cancer Treat Rep* 69:1005-1006, 1985
- 13) Borgeat A, Demuralt B, Stalder M: *Peripheral neuropathy associated with high-dose Ara-C therapy. Cancer* 58:852-854, 1986
- 14) Cersosimo RJ, Carter RT, Matthews SJ, Coderre M, Karp DD: *Acute cerebellar syndrome, conjunctivitis, and hearing loss associated with low-dose cytarabine administration. Drug Intell Clin Pharm* 21:798-803, 1987
- 15) Baker WJ, Royer GL, Jr, Weiss RB: *Cytarabine and neurologic toxicity. J Clin Oncol* 9:67-93, 1991
- 16) Salinsky MC, Levine RL, Aubuchon HP, Shutta HS: *Acute cerebellar dysfunction with high-dose Ara-C therapy. Cancer* 51:426-429, 1983
- 17) Hasle H: *Cerebellar toxicity during cytarabine therapy associated with renal insufficiency. Cancer Chemotherapy. Pharmacology* 27:76-78, 1990
- 18) Dworkin LA, Goldman RD, Zivin LS, Fuch PC: *Cerebellar toxicity following high-dose*

- cytosine arabinoside. J Clin Oncol* 3:613-616, 1985
- 19) Lopez JA, Agarwal RP : *Acute cerebellar toxicity after high-dose cytarabine associated with CNS accumulation of its metabolite, uracil arabinoside. Cancer Treat Rep* 68:1309-1310, 1984
- 20) Watson PR, Brubaker LH, Yaghmai F : *Severe central nervous system toxicity from high-dose cytarabine; expressive aphasia occurring after the second day of treatment. Cancer Treat Rep* 69:313-314, 1985
- 21) Sylvester RK, Lobell M : *Cytarabine-induced cerebellar syndrome: Case reports and literature review. Drug Intell Clin Pharm* 21:177-180, 1987
- 22) Smith GA, Damon LE, Rugo HS, Ries CA, Linker CA : *High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. J Clin Oncol* 15:833-839, 1997
-