

부분 간질 중첩증 환자에서의 혈관성 부종

최혜연 · 허 경 · 김미애 · 이병인

연세대학교 의과대학 신경과학교실

Vasogenic Edema in a Patient with Partial Status Epilepticus

Hye-Yeon Choi, M.D., Kyoung Heo, M.D., Mi Ae Kim, M.D. and Byung In Lee, M.D.

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

We report a patient who showed vasogenic edema on MRI in association with partial status epilepticus. The patient, for a month, experienced clonic movements of the right arm and leg. As the amplitude and frequency of the clonic movements increased, resulting in *epilepsia partialis continua*, MRI showed characteristic vasogenic edema features; normal or decreased signal on diffusion-weighted imaging, and increased apparent diffusion coefficient value in the left parasagittal frontal region with strong leptomeningeal enhancement. This region was corresponded to the leg motor area, which was correlated with the degree of hypometabolism of ictal FDG-PET findings.

Considering limited progression of the seizure activity and focal slow waves on EEG, time-locked by clonic jerks, which might result from synaptic inhibition, this case suggests that vasogenic edema may be associated with a lower intensity of the seizure activity compared with cytotoxic edema noted in most of the reported patients. (J Korean Epilep Soc 2005;9(1):86-89)

KEY WORDS : Partial status epilepticus · Diffusion-weighted MRI · Vasogenic edema.

일반적으로 부분 간질 중첩증(partial status epilepticus, PSE)의 T2강조영상과 확산강조영상에서는 고신호 음영이 관찰되고 이 부위의 겔보기 확산 계수(apparent diffusion coefficient, ADC)는 감소되는 것으로 알려져 있으며 이는 세포독성 부종(cytotoxic edema)을 시사한다.¹ 지금까지 간질발작 이후에 혈관성 부종(vasogenic edema)을 시사하는 뇌자기공명영상(MRI) 변화가 보고된 것은 드물다.²⁻⁵ 또한 이미 보고된 증례에서도 일부 부위에서는 확산강조영상의 고신호 음영과 겔보기 확산 계수의 감소 소견을 보이거나 또는 신경학적 결손이 지속되고 추적검사상 MRI 변화가 남아있어 세포독성 부종이 함께 존재함을 시사하므로, 겔보기 확산 계수는 증가하고 확산강조영상에서는 변화를 보이지 않는 특징적인 혈관성 부종을 나타낸 증례는 아직 보고된 바 없다. 혈관성 부종의 특징적인 MRI와 발작증(ictal) F18-labeled fluorodeoxyglucose (FDG) 양성자방출 단층촬영(positron emission tomography, PET) 영상 소견을 보인 PSE 환자 한 예를 보고하고자 한다.

증례

55세의 남자환자가 지속적인 오른쪽 팔과 다리의 불수의적 움직임(jerking movement)을 주소로 입원하였다. 환자는 오른손잡이였으며 입원전 특이 병력은 없었다. 입원 1달 전, 오른쪽 발끝에서 시작하여 오른쪽 다리로 퍼지는 양상의 간대성 움직임(clonic movement)이 발생하였으며 입원 1주 전까지 하루에 7~15차례 반복되고 10~20분간 지속되었다. 입원 19일 전 타 병원에서 시행한 MRI는 정상이었으며 당시 확산강조영상과 T1 조영증강영상은 시행하지 않았다. 입원 1주 전 오른쪽 손가락에서 시작하여 오른쪽 팔로 퍼지는 양상의 간대성 움직임이 발생하였으며 심할 때에는 오른쪽 다리의 간대성 움직임도 함께 나타났다. 발생빈도가 점차 증가하여 입원 3일 전부터는 경련의 진폭과 빈도의 정도 변화는 있었으나 증상이 계속 지속되었다.

Received 28 March 2005

Accepted 30 May 2005

Corresponding author: Kyoung Heo, M.D. Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
E-Mail: kheo@yumc.yonsei.ac.kr

입원당시 시행한 뇌척수액검사와 자가면역항체 검사는 정상이었다. 입원당일 간대성 움직임(clonic movement)이 지속하는 상태에서 뇌파, FDG-PET, MRI를 시행하였다. 뇌파 검사시 환자의 오른쪽 손목 굴근(wrist flexor)의 피부에 전극을 붙여 근전도를 함께 기록하였으며 그 결과 오른손의 간대성 움직임과 일치하는 시기에 두정부(vertex region)에 서파가 나타나는 것이 관찰되었다(Figure 1). FDG 0.14 mCi/kg를 정맥주사한 후 40분 후에 FDG PET scan을 촬영하였으며 하지운동영역(leg motor area)인 좌측 방시상 전두엽 부위(parasagittal frontal region)의 대사항진이 관찰되었고 수부운동영역(hand motor area)에서도 하지운동영역보다는 강도가 약하긴 하나 역시 대사항진을 시사하는 소견이 관찰되었다(Figure 2). MRI 촬영결과, 좌측 방시상 전두엽 부위에서 T1강조영상의 저신호음영, T2강조영상의 고신호음영과 ADC의 증가가 관찰되었고 이 부위의 확산강조영상은 주변과 동일하거나 저신호음영으로 나타났으며 병변의 크기는 PET에서보다 작았다. 또한 T1 조영증강영상에서 병변주위의 경막, 연막, 대뇌겉의 조영증강이 관찰되었다. ADC는 정상 부위(715.5 ± 95.7 to $788.0 \pm 32.7 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)와 비교하여 104%까지 증가되었다(1024.0 ± 111.9 to $1530.5 \pm 114.3 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$).

입원당일 lorazepam 4 mg과 phenytoin 1 g을 정맥주입하고 하루 phenytoin 350 mg을 투여하였지만 간대성 움직임의 진폭과 빈도의 호전에도 불구하고 경련이 지속되어 오른쪽 팔, 다리의 간대성 경련은 지속되었으며, 입원 3일째 valproic acid(VPA) 1000 mg과 dexamethasone 15 mg을 추가 투여하였다. 입원 5일째부터 phenytoin을 carbamazepine(CBZ)으로 교체하였으며 입

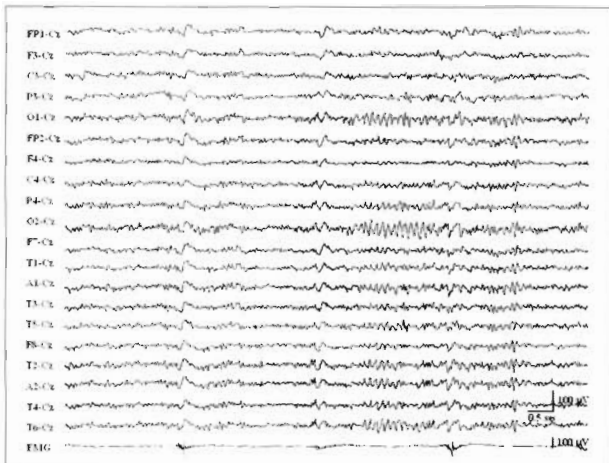


Figure 1. EEG combined with electromyogram (the right wrist flexors) showing repetitive slow waves at the vertex region, time-locked by clonic jerks of his right hand.

원 6일째 오른쪽 팔의 간대성 움직임만 남고 그 외 부위의 증상은 호전되었다. 입원 9일째 경련이 멈추었고 10일째 dexamethasone을 중단하였다. 입원 11일째까지 경미한 오른쪽 팔, 다리의 위약감이 남아 있다가 완전히 회

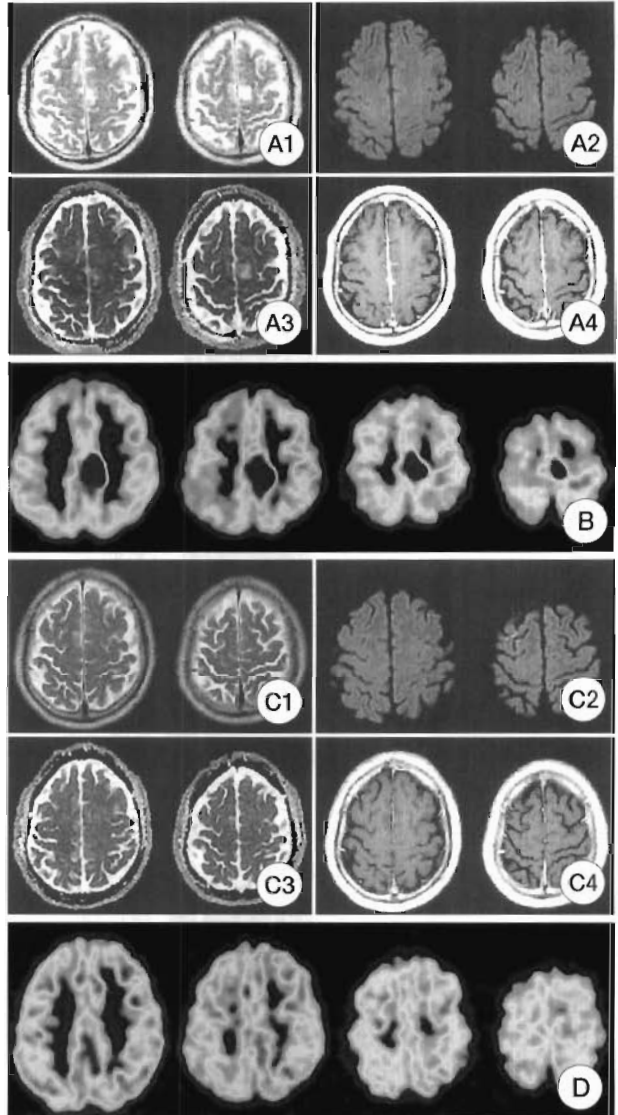


Figure 2. Brain MRI demonstrating increased signal on T2-weighted images (A-1), normal or decreased signal on DWI (A-2), and increased signal on ADC maps (A-3) in the left parasagittal frontal region, corresponding to the leg motor area, which are compatible with vasogenic edema. Note strong leptomeningeal enhancement in dura, faix, and pial surface of the above region with decreased signal on T1-weighted postcontrast images (A-4). FDG-PET showing increased hypermetabolism in the left parasagittal frontal region, which is more extensive than the corresponding MRI lesion, and an additional, less hypermetabolic area in the region, corresponding to the hand motor area (B). The follow-up MRI 42 days later demonstrating the disappearance of the lesion on T2-weighted images (C-1), DWI (C-2), and ADC maps (C-3) with slight leptomeningeal enhancement (C-4). The follow-up FDG-PET 59 days later showing a focus of decreased FDG uptake in the left uppermost medial frontal region (D).

복하였으며 하루 CBZ 400 mg, VPA 1000 mg의 약물로 퇴원하였다.

42일 후 MRI 추적검사를 시행하였으며 뇌막 조영증강이 다소 남아있는 것을 제외하고는 이전에 보이던 병변은 관찰되지 않았다(Figure 2). 59일 후 PET 추적검사를 시행하였으며 왼쪽 전두엽의 국소적인 FDG 흡수의 감소를 보였다(Figure 2). 퇴원 후 8개월간의 추적관찰 기간 동안 경련의 재발은 없었다.

고 찰

지속적인 경련 발작은 뇌 내의 당 대사를 활성화시키는 것으로 알려져 있으며 이에 비해 뇌혈류의 증가가 적절히 이루어지지 않아 뇌혈류-대사 불일치가 생기게 된다. 이로 인해 고에너지 인산 아데노신(adenosine phosphates)의 감소와 조직의 저산소증이 일어나며 혐기성 당분해가 유발되고 젖산의 생성으로 조직의 삼투압이 증가되어 세포외 공간의 수분이 세포내로 이동해 세포외 공간이 위축된다.¹ 세포독성부종은 또한 세포연접부위에서의 글루타메이트와 같은 흥분성 아미노산의 과다분비에 의한 흥분독성에 의해서도 유발된다.⁶ 따라서 PSE와 연관되어 나타나는 MRI 영상은 세포독성 부종의 특징을 일반적으로 보인다.

혈뇌장벽(blood brain barrier, BBB)의 장애에 기인한 세포외 부종, 혈관성 부종은 PSE와 연관되어 나타날 수 있다. 그 기전은 명확히 밝혀져 있지 않으나 간질발작으로 인해 BBB의 장애가 일어나는 것으로 알려져 있다.^{7,8} 간질증첩으로 인한 과다한 신경세포의 활성이 대사요구를 증가시키고 혈류의 증가를 유발하게 되며, 증가된 혈류속도와 압력이 혈압을 높이고 이로 인해 뇌내 혈관의 혈관내 압력이 급격히 증가하게 되어 자동조절에 장애가 생기게 된다. 자동조절의 장애가 생기면 뇌내 미세동맥의 확장, BBB의 파괴, 혈관성 부종이 발생하게 될 것이다. 또한 경련으로 인해 산소유리가 형성되고 이것이 혈관세포질내 봉입체(vascular cytoplasmic inclusions)의 수를 증가시키고 미토콘드리아의 손상을 일으켜 뇌혈관내벽의 기능장애를 유발할 수도 있다.^{9,10} 또한 경련발작에 의해 BBB의 투과성이 증가하고 글루타민산의 뇌내 유입이 용이해져 결과적으로 글루타메이트의 분비가 증가될 수 있다.¹¹ 본 증례에서 보인 강력한 뇌막 조영증강을 보이는 점은 경련으로 인한 BBB의 파괴가 일어난다는 점과 부합되는 것으로 생각된다.

필로카르핀을 투여하여 간질 증첩증을 유발시킨 쥐에

서 24시간 후 해마 부위의 ADC의 증가가 보고되어있으며¹² 단 한차례의 경련이후 ADC값의 증가를 보인 환자의 증례도 보고된 바 있다.¹³ 필로카르핀의 투여는 카이닉 산과 비교하여 흥분성이 약한 것으로 알려져 있으며 카이닉 산을 투여한 쥐에서는 ADC의 감소가 나타난다고 하고¹⁴ 대부분의 PSE환자에서도 ADC의 감소를 보인다고 보고 되어있다.¹ ADC값의 증가는 확산강조영상 시기의 지연으로 인해 유발된다고도 설명할 수 있으며, 신경교세포와 별아교세포의 막(glial and astrocytic membrane)이 부족하여 수분이동을 제한하기가 부적절한 부위에서, 확산 장벽의 소실, 이어지는 세포손상, 경미한 흥분독성에 의한 신경세포 손실이 생기고 이로 인해 ADC의 증가가 나타난다고 볼 수도 있다.¹² 그러나 본 증례에서 보인 임상적 회복과 자기공명영상소견의 호전은 BBB 파괴에 의한 혈관성 부종의 결과로 ADC의 증가가 나타났다는 것을 의미하며 PET 추적검사에서 국소적인 저신진대사를 보인 병변은 혈관성 부종에 의한 경미한 비가역적 변화를 나타낸다고 볼 수 있다. 이는 혈관성 부종으로 인해 조직 내 압력이 증가하여 미세순환에 손상을 받은 결과이거나 BBB 투과성의 증가로 글루타민의 조직내 유입이 증가하여 흥분독성이 항진된 결과 일 수 있다.

환자가 입원 19일 전에 시행한 MRI의 T2강조영상에서는 이상소견이 보이지 않았는데 경련이 악화되기 전까지 영상 검사상 변화가 관찰되지 않은 것으로 보아 이는 입원당시와 비교하여 경련의 정도가 약했기 때문으로 생각된다. 경련의 악화는 신체의 다른 부분으로의 전파나 의식소실, 이차성 대발작 등의 양상이 아니라 단지 간대성 움직임의 빈도와 진폭의 증가로만 나타났으며 강직성 요소는 없었다. EEG상 간대성 경련과 일치하는 시기에 관찰되는 두정부의 서파는 연접부의 억제작용(synaptic inhibitory event)에 의한 것으로 생각되며 이는 경련의 정도가 미약한 것을 반영한다고 볼 수 있다.¹⁵ 그러므로 이 환자에서 관찰된 MRI의 변화는 PSE와 관련된 세포독성 부종의 특징적인 MRI 소견과 비교하여 조금 덜한 세포흥분에 의한 것으로 생각할 수 있다. Hattori 등은 반복적인 단순부분발작과 복합부분발작에 연관된 혈관성 부종을 보고하면서 간질 유발부위(epileptic focus)에서 혈관성 부종과 세포독성부종이 순차적으로 유발되지만 BBB 파괴에 의한 혈관성 부종은 보다 강한 세포 흥분에 의한 세포독성부종으로 인해 가려지는 것일 수 있다고 하였다.³

본 증례에서 PET에서 과신진대사를 보인 병변보다 MRI상에서의 병변의 크기가 더 작았으며 하지운동영역보다 약한 과신진대사를 보인 수부운동영역은 MRI상 변

화를 보이지 않았다. 이러한 사실 또한 상대적으로 미약한 발작의 강도는 MRI에서 정상이거나 혈관성 부종을 일으킬 수 있다는 설명을 뒷받침하는 것이라고 할 수 있다.

REFERENCES

1. Gass A, Niendorf T, Hirsch JG. Acute and chronic changes of the apparent diffusion coefficient in neurological disorders—biophysical mechanisms and possible underlying histopathology. *J Neurol Sci* 2001;186(suppl 1):15-23.
2. Wieshmann UC, Symms MR, Shorvon SD. Diffusion changes in status epilepticus. *Lancet* 1997;350:493-4.
3. Hattori H, Matsuoka O, Ishida H, Hisatsune S, Yamano T. Magnetic resonance imaging in occipital lobe epilepsy with frequent seizures. *Pediatr Neurol* 2003;28:216-8.
4. Senn P, Lovblad KO, Zutter D, et al. Changes on diffusion-weighted MRI with focal motor status epilepticus: case report. *Neuroradiology* 2003;45:246-9.
5. Hong KS, Cho YJ, Lee SK, Jeong SW, Kim WK, Oh EJ. Diffusion changes suggesting predominant vasogenic oedema during partial status epilepticus. *Seizure* 2004;13:317-21.
6. Sloviter RS, Dempster DW. "Epileptic" brain damage is replicated qualitatively in the rat hippocampus by central injection of glutamate or aspartate but not by GABA or acetylcholine. *Brain Res Bull* 1985;15:39-60.
7. Nitsch C, Klatzo I. Regional patterns of blood-brain barrier breakdown during epileptiform seizures induced by various convulsive agents. *J Neurol Sci* 1983;59:305-22.
8. Öztaş B, Kaya M. The effect of acute hypertension on blood-brain barrier permeability to albumin during experimentally induced epileptic seizures. *Pharmacol Res* 1991;23:41-6.
9. Armstead WM, Mirro R, Thelin OP, et al. Polyethylene glycol superoxide dismutase and catalase attenuate increased blood-brain barrier permeability after ischemia in piglets. *Stroke* 1992;23:755-62.
10. Öztaş B, Kiliç Ş, Dural E, İspir T. Influence of antioxidants on the blood-brain barrier permeability during epileptic seizures. *J Neurosci Res* 2001;66:674-8.
11. Pont F, Collet A, Lallement G. Early and transient increase of rat hippocampal blood-brain barrier permeability to amino acids during kainic acid-induced seizures. *Neurosci Lett* 1995;184:52-4.
12. Wall CJ, Kendall EJ, Obenaus A. Rapid alterations in diffusion-weighted images with anatomic correlates in a rodent model of status epilepticus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1841-52.
13. Hufnagel A, Weber J, Marks S, et al. Brain diffusion after single seizures. *Epilepsia* 2003;44:54-63.
14. Wang Y, Majors A, Najm J, et al. Postictal alteration of sodium content and apparent diffusion coefficient in epileptic rat brain induced by kainic acid. *Epilepsia* 1996;37:1000-6.
15. Engel J Jr. The Hans Berger lecture. Functional explorations of the human epileptic brain and their therapeutic implications. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76:296-316.