

CASE REPORT



항아쿠아포린4항체 양성인 시신경척수염 환자에서 브로모크립틴으로 조절된 중추성 고열

최하영 김령태 김수영 손은희

충남대학교병원 신경과

Central Hyperthermia Treated with Bromocriptine in a Patient with Aquaporin 4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

Hayoung Choi, Ryeongtae Kim, Sooyoung Kim, Eunhee Sohn, MD, PhD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

Central hyperthermia occurs due to lesions in the thermoregulatory center caused by brain injury or stroke; however, it is uncommon in demyelinating diseases. It is known to poorly respond to antipyretics, and its occurrence is associated with a poor prognosis. While there is no established treatment for central hyperthermia, recent reports highlight successful management with bromocriptine. We present a case of hyperthermia arising from lesions in the medulla in a patient with aquaporin 4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder.

Journal of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology 14(2):106-109, 2023

Key Words: Hyperthermia; Neuromyelitis optica; Bromocriptine

Received

November 29, 2023

Revised

December 22, 2023

Accepted

December 23, 2023

중추성 고열(central hyperthermia)은 감염이 없는 상태에서 체온 조절 중추의 문제로 고열이 발생하는 것을 말하며, 주로 뇌의 외상이나 뇌출혈 급성기에 발생한다.^{1,2} 중추성 고열은 뇌의 외상뿐만 아니라 뇌경색이나 종양 등에 의해 시상하부(hypothalamus)와 뇌간(brainstem)에 병변이 발생한 환자에서도 보고되고 있지만, 탈수초질환인 다발경화증이나 시신경척수염범주질환 환자에서 보고는 드물다. 중추성 고열은 해열제로 잘 조절되지 않고 지속되는 경우가 많으며, 중추성 고열이 동반된 뇌졸중은 더 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.³ 현재까지 중추성 고열의 치료법이 정립되어 있지 않지만, 최근 브로모크립틴(bromocriptine)⁴과 바클로펜(baclofen)⁵으로 잘 조절된 중추

성 고열 환자들이 보고되고 있다. 저자들은 시신경척수염으로 인한 연수(medulla) 병변으로 중추성 고열이 발생하였고, 브로모크립틴으로 조절된 환자를 보고하고자 한다.

1 증례

23세 여자가 어지럼, 구음장애, 삼킴곤란으로 응급실에 내원하였다. 2017년 1월 급성으로 삼킴곤란과 왼쪽 사지 감각저하가 발생해서 치료받은 병력이 있었다. 당시 시행한 뇌 MRI에서 연수(medulla) 뒤쪽으로 조영증강되지 않는 병변이 발견되어(Fig. 1A, B) 타 병원에서 탈수초성 병변 의심 하에 고용량 스테로이드 주사 치료 후 2018년까지 스테로이드 경구약을 복용하였다고 한다. 2017년 검사에서 항아쿠아포린4(aquaporin 4, AQP4)항체는 음성이었고, 추적 뇌 MRI에서 새로운 병변이 발생하지 않고 이전 병변이 호전되었다(Fig. 1C, D). 스테로이드 치료 후 좌측 대퇴골두(femur neck) 무혈성 괴사(avascular

Address for correspondence: Eunhee Sohn, MD, PhD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital,

282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea

Tel: +82-42-280-7882, Fax: +82-42-252-8654

E-mail: seh337@daum.net

necrosis)가 발병하여 2018년 이후 스테로이드를 중단하였다. 약물 중단 이후에도 후유 증상 없이 지냈다고 한다. 2023년 7월 15일쯤부터 어지럼이 발생하기 시작하였고, 7월 22일경 구음장애와 삼킴곤란, 29일경부터는 왼쪽 손 감각이 없어지고 왼

쪽 다리가 굳는 듯한 느낌이 들어 8월 5일 내원하였다. 내원 당시 신경계진찰에서 수직안진이 관찰되었고, 근력은 Medical Research Council (MRC) 등급 5로 양측 모두 정상이었지만, 좌측 상지에서 경미한 실조증이 관찰되었다. 뇌 MRI는 2017년

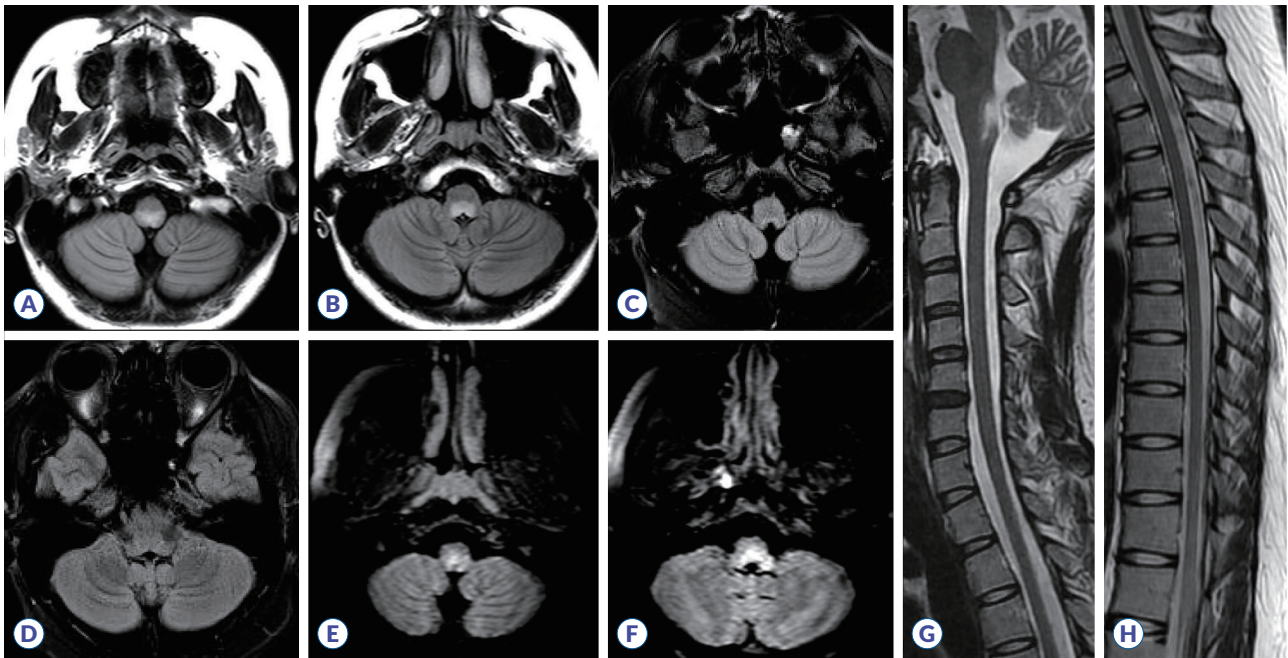


Figure 1. Brain MRI and spine MRI. Revealing high signal intensities in the bilateral posterolateral medulla on axial T2 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image performed in 2017 (A, B). The previously observed lesions nearly completely resolved, on axial T2 FLAIR image performed in 2018 (C, D). Extensive high signal intensities in the bilateral posterolateral medulla on axial T2 FLAIR image taken in 2023 (E, F). No abnormal signal change on T2 sagittal image of the cervical and thoracic spinal cord taken in 2023 (G, H).

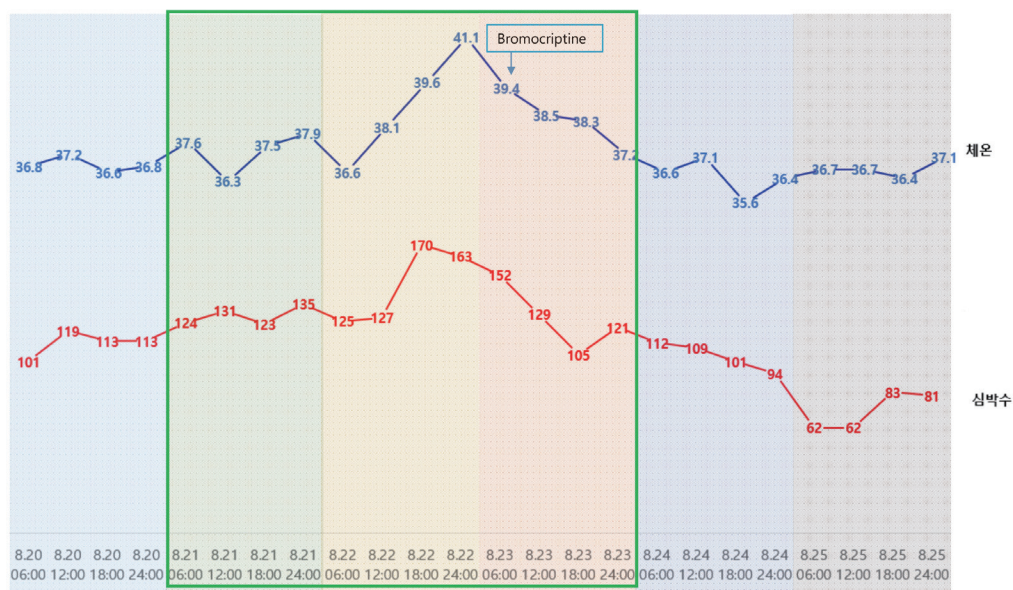


Figure 2. Serial changes of body temperature and heart rate.

과 같은 부위에서 조영증강되지 않는 병변이 보였으며, 그 외에 뇌 MRI와 척수 MRI에서 새로운 병변은 없었다(Fig. 1E-H). 항핵항체, 항인지질항체를 포함한 자가면역질환 관련 항체는 모두 음성이었고, 자가면역뇌염항체(NMDAR, LGI1, CASPR2, AMPAR, DPPX, GABA_BR)도 모두 음성이었다. 뇌척수액검사에서 백혈구는 관찰되지 않았고, 총 단백은 58 mg/dL (정상 범위 8-42 mg/dL)로 약간 상승하였다. Immunoglobulin G 지수는 0.44로 정상이었으며, 항말이집희소돌기아교세포당단백질(myelin oligodendrocyte glycoprotein)항체는 발견되지 않았다. 항AQP4항체가 1+로 양성하였고, 항SSA항체가 약양성이었다. 시신경척수염병증질환 진단 하에 대퇴골두 무혈성 괴사 병력 때문에 스테로이드 치료를 시행하지 못하고 면역글로불린을 0.4 g/kg/day 용량으로 5일간 정맥주사하였다. 면역글로불린 치료에도 불구하고 증상이 진행하여 좌측 상하지 실조증과 안진이 악화되고 호흡곤란이 발생해서, 8월 13일부터 혈장교환술과 함께 인공호흡기 치료를 시작하였다. 다섯 차례 혈장교환술을 시행했지만 증상이 악화되면서 환시를 호소하였고, 8월 20일부터는 110회 이상의 빈맥이 지속되었으며, 8월 22일부터는 해열제로 조절되지 않는 고열이 발생하였다(Fig. 2). 8월 13일 중환자실 치료 시작 당시 37.5°C 정도의 체온 상승이 있어 흡인폐렴 의심 하에 경험적 항생제인 세프트리악손(ceftriaxone)과 클린다마이신(clindamycin)을 정맥주사하였고, 이후로 발열은 없었다. 8월 22일부터 40°C 이상의 고열이 발생하여 사용 중이던 세프트리악손과 클린다마이신을 피페라실린(piperacillin)과 타조박탐(tazobactam)으로 변경하였다. 그러나 여러 차례의 흉부 방사선검사와 세균배양검사를 포함한 전신 감염을 진단하기 위한 검사에서는 모두 이상이 없었지만, 발열과 빈맥은 지속되었다. 뇌 병변의 위치로 판단하였을 때 중추성 고열의 가능성이 있어 브로모크립틴을 8월 23일부터 하루 5 mg 투여하였다. 브로모크립틴 투여 후 고열과 빈맥은 조절되기 시작하였고, 8월 25일 이후에는 체온과 심박수 모두 정상 범위로 유지되었다. 면역글로불린과 혈장교환술 치료에도 불구하고 신경계진찰에서 수직안진이 악화되고, 왼쪽 상하지 감각저하와 MRC 등급 4 정도의 근력저하가 발생하였으며, 인공호흡기를 뗄 수 없어서, 8월 24일부터 5일간 고용량 스테로이드주사 치료를 시행하였다. 스테로이드주사 치료 후 증상은 호전 추세였지만, 대퇴골두 무혈성 괴사로 인해 예방 치료로 스테로이드를 유지할 수 없어서 리투시맵(rixutimab) 1,000 mg/day를 2주 간격으로 2회 주사 치료하였다. 고용량 스테로이드주사 치료 후 안진과 어지럼이 호전되고 왼쪽 상하지 근력저하도 호전되어 인공 호흡기 뗄을 시도하였다. 그러나 수면 무호흡이 반복되어 호흡 보조를 야간에만 지

속하였다. 이후 포괄적인 재활 치료를 위해 재활의학과로 전과 하였다.

I 고찰

중추성 고열은 39°C 이상의 고열이 갑자기 발생하며, 해열제에 잘 반응하지 않는 것이 특징이다. 고열과 함께 교감신경계 항진증상인 빈맥(tachycardia), 호흡수 증가(tachypnea), 발한(diaphoresis) 등이 동반되기도 한다.⁴ 중추성 고열은 다른 감염성 질환을 배제해야 진단할 수 있다. 현재까지 제시된 중추성 고열의 진단 기준은 1) 최소 1주일 이내에 선행하는 감염이나 열이 없어야 하고, 2) 뇌 병변 발생 24시간 이내에 39°C 이상의 고열이 있으며, 3) 검사 결과 전신에 다른 감염이 없어야 한다.⁶ 본 증례에서 나타난 고열은 10일 전부터 항생제 치료를 하면서 감염이나 발열이 없는 상태에서 발생하였고, 새로운 감염이 발생하였을 가능성이 있어 항생제를 변경하였으나 항생제나 해열제에는 반응하지 않고 지속되었으며, 전신에 다른 감염이 없었던 점으로 봤을 때 중추성 고열로 판단할 수 있었다.

중추성 고열은 체온 조절 중추에 병변을 유발하는 질환에서 모두 발생할 수 있으나, 주로 외상에 의한 뇌 손상이나 뇌경색이 원인으로 보고되고 있다. 최근 시신경척수염으로 인해 시상하부에 병변이 발생하면서 중추성 고열이 발생하였고, 스테로이드 치료 후 신경계증상이 호전되면서 고열도 조절된 증례 보고가 있었다.⁷ 그러나 본 증례는 시상하부가 아닌 연수 병변으로 발생하였고, 브로모크립틴 투여 후 신경계진찰에서는 호전되지 않았지만, 고열은 조절된 점에서 이전의 증례 보고와 차이가 있다.

체온 조절의 중추는 시상하부와 뇌간에 위치해 있으며, 이들의 병변으로 중추성 고열이 발생할 것으로 추정된다. 교뇌(pons)와 연수의 경계부위의 외측팔결핵(lateral parabrachial nucleus)과 시상하부의 시각전구역(preoptic area)이 체온 조절의 중추로 여겨진다. 체온 조절 중추의 온도가 떨어지면 떨림(shivering)과 갈색지방조직(brown adipose tissue)을 통해 열을 생성해서 체온을 유지한다. 입쪽(rostral) 배안쪽(ventromedial) 연수는 갈색지방조직을 활성화하고, 배가쪽(ventrolateral) 연수와 배안쪽 중뇌(midbrain)는 갈색지방조직을 억제한다.^{8,9} 이는 동물실험에서 보고된 적이 있다. 이에 저자들은 항진 등의 자율신경계 이상을 유발할 수 있을 것으로 추정하였으며, 본 증례는 그러한 예라고 판단하였다.

바클로펜은 감마아미노부티르산(gamma aminobutyric acid) 작용제(agonist)로 솔기핵(raphe nucleus)에서 갈색지방조직의 기능을 억제하여 중추성 고열에서 치료효과를 보인

다. 그러나 졸음이나 피로감 등의 부작용으로 인해 의식 변화가 있는 환자에서 사용 시 주의가 필요하다.⁵ 브로모크립틴은 D2 수용체 작용제로 줄무늬체(corpus striatum)와 시상하부에 작용하여 중추성 고열과 교감신경계 항진 증상을 조절할 수 있다.⁴ 브로모크립틴의 효과에 대한 증례가 보고되고 있지만, 아직까지 브로모크립틴의 중추성 고열 치료에 대한 체계적인 임상시험 등의 근거는 없다.^{1,4,10} 본 증례도 교감신경계가 항진된 것으로 생각되어, 브로모크립틴을 사용하였고, 항생제와 해열제에 반응이 없었던 고열과 빈맥이 브로모크립틴 사용 후 성공적으로 조절되었다.

중추성 고열은 본 증례와 같은 질환처럼 시상하부 또는 체온 조절 중추와 갈색지방조직을 연결하는 경로를 침범하는 모든 질환에서 발생할 수 있으며, 바클로펜이나 브로모크립틴을 사용하여 조절할 수 있다. 따라서 고열이 있는 뇌 병변 환자에서 병변의 위치에 따라 중추성 고열 가능성을 의심하고 치료하는 것이 불필요한 항생제 사용을 줄이고 고열을 적절하게 치료하는 데에 중요하다.

REFERENCES

1. Ge X, Luan X. Uncontrolled central hyperthermia by standard dose of bromocriptine: a case report. *World J Clin Cases* 2020;8:6158-6163.
2. Rango M, Arighi A, Airaghi L, Bresolin N. Central hyperthermia, brain hyperthermia and low hypothalamus temperature. *Clin Auton Res* 2012;22:299-301.
3. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008;39:3029-3035.
4. Natteru P, George P, Bell R, Nattanmai P, Newey CR. Central hyperthermia treated with bromocriptine. *Case Rep Neurol Med* 2017;2017:1712083.
5. Lee HC, Kim JM, Lim JK, Jo YS, Kim SK. Central hyperthermia treated with baclofen for patient with pontine hemorrhage. *Ann Rehabil Med* 2014;38:269-272.
6. Sung CY, Lee TH, Chu NS. Central hyperthermia in acute stroke. *Eur Neurol* 2009;62:86-92.
7. Hsu CL, Yeh JH, Lau CI. Persistent hyperthermia in a patient with aquaporin-4-antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Clin Neurol* 2016;12:515-516.
8. Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ. Central control of thermogenesis in mammals. *Exp Physiol* 2008;93:773-797.
9. Rathner JA, Morrison SF. Rostral ventromedial periaqueductal gray: a source of inhibition of the sympathetic outflow to brown adipose tissue. *Brain Res* 2006;1077:99-107.
10. Kang SH, Kim MJ, Shin IY, Park DW, Sohn JW, Yoon YK. Bromocriptine for control of hyperthermia in a patient with mixed autonomic hyperactivity after neurosurgery: a case report. *J Korean Med Sci* 2012;27:965-968.