

중증 임신성 구토에 합병된 중양 뇌교 말이집 용해증

조선대학교 의과대학 산부인과학교실

정효영 · 최상준

Central Pontine Myelinolysis Associated With Severe Hyperemesis Gravidarum

Hyo Young Jeoung, MD., Sang Joon Choi, MD.

Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Severe hyperemesis gravidarum is a dangerous disease. It leads to esophageal rupture, hyponatremia, hypokalemia, renal and liver failure, disseminated intravascular coagulation, neurologic disorders-central pontine myelinolysis (CPM) and Wernicke encephalopathy. CPM is a demyelinating disease of the pons often associated with demyelination of other areas of the central nervous system. There is still controversy over the pathogenesis of CPM, but it is widely regarded as being the result of rapid correction of hyponatremia and alcoholism. The clinical consequences of CPM vary considerably but pseudobulbar palsy and pyramidal tract signs along with depressed levels of consciousness are common manifestations. Recently we experienced central pontine myelinolysis associated with severe hyperemesis gravidarum. We report this case with reviewing of other literature.

Key words: Hyperemesis gravidarum, Central pontine myelinolysis

서 론

임신성 구토는 50~90%의 산모가 흔히 경험하는 것으로 심한 경우는 전체 임신의 0.3~2% 정도로 드물지만 산모의 체중 감소와 전해질, 산 염기 불균형 및 이로 인한 신장 또는 간 기능 부전을 유발하거나 식도 파열과 영양 부족으로 인한 신경학적 변화까지 초래한다.^{1,2} 또한 태아에는 미숙아나 저체중아, 유산을 유발하기도 한다.¹

중증 임신성 구토로 인한 신경학적 변화를 초래하는 질환으로 중양 뇌교 말이집 용해증 (central pontine myelinolysis)이 있다.² 이는 뇌교와 중추신경계의 일부에서 말이집 탈락이 일어나는 것으로 아직 정확한 원인이

밝혀진 바는 없으나 주로 저나트륨혈증 및 그것의 급속한 교정이나 만성 알콜 중독과 연관이 있을 것으로 추정하고 있다.^{3,4} 증상은 의식저하와 함께 거짓 연수 마비와 추체로 증후로 나타난다.⁵ 그러나 이러한 증상은 특이성이 없고 질환 자체가 드물어 진단이 늦어지고 환자에게 후유증을 남기는 경우가 많다.⁵ 저자들은 본 병원 산부인과에서 중증 임신성 구토에 합병된 중양 뇌교 말이집 용해증을 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 황0아, 30세

주 소 : 무월경 16주 5일, 사지 쇠약감, 말더듬증 (dysarthria)

산과력 : 0-0-7/1-0

월경력 : 30일 주기로 규칙적이고 기간은 5일이었으

접수일 : 2008. 4. 21.
주관책임자 : 최상준
E-mail : sjchoi@chosun.ac.kr

본 논문은 2007년 조선대학교 병원 선택 진료 연구비 지원에 의한

며, 양은 중등도였다. 월경통은 중등도였고 최종 월경일은 2005년 7월 22일이었다.

과거력 : 수 년 전 충수 절제술 시행하였다.

가족력 : 특이 사항 없었다.

현병력 : 급성 병색을 보이는 임신 16주 5일 환자는 임신 5주경부터 발생한 지속적인 오심과 구토 및 불충분한 음식 섭취로 임신 전에 비해 6 kg의 체중감소가 있었으며 개인 병원에서 정맥 주사와 수액요법 등으로 치료해오던 중 증상 호전 되지 않다가 내원 하루 전 수액요법 도중 사지 쇠약감과 저림 및 말더듬증으로 본원 응급실 통해 신경과로 입원하였다.

이학적 검사 및 신경학적 검사 : 의식은 명료한 상태(alert state)이며 뇌신경검사에서 안구 운동 장애는 없었으나 말더듬증, 삼킴곤란(dysphagia)이 심하였다. 사지의 말초감각신경은 정상이었으나 운동신경은 상지와 하지 각각 대칭적으로 모두 저하되어 혼자 앉거나 일어날 수 없을 정도의 근력저하가 관찰되었고 Barbinski증후는 양성을 보였다. 심건 반사(deep tendon reflex)및 소뇌 기능검사(cerebellum function test)는 정상이었다.

검사 소견 : 내원 당시(임신 16주 5일)혈액 검사에서 혈색소 8.7 g/dL, 적혈구 용적 25.4%로 감소 소견 보였으며, 백혈구 8,980/mm³으로 약간 상승한 소견 보였다. 혈중 전해질 검사는 Na 125 mEq/L, K 1.6 mEq/L로 저나트륨혈증과 저칼륨혈증 소견을 보였다. 일반 화학 검사에서는 GOT 63.4 IU/L, GPT 53.6 IU/L로 약간 상승된 소견이었으며 BUN/Cr은 4.42/0.56 mg/dL로 낮아진 소견을 보였다. 또한 Mg치는 1.7 mEq/L로 정상이었다. 그 외 동맥혈 검사, 소변 검사, 혈청 검사 및 혈액 응고 검사는 정상이었다. 갑상선 기능 검사에서 TSH 0.03 IU/mL, free T4 8.35 ng/dL, T3 1.73 ng/dL로 정상 소견 보였다. 심전도 검사에서 심박수는 121회/분이고 동성 빈맥(sinus tachycardia) 소견 보였다. 수액 교정 및 복합비타민 정맥 투여 1일째 실시한 검사에서 비타민 B12 895.1 pg/mL (160-970 pg/mL), folate 0.28 ng/mL (1.50-16.90 ng/mL)로 측정되었다. 입원 2일째 KCL 40 mEq와 thiamine, 아스코르빈산을 포함한 생리식염수 2L (154 mEq sodium/L)와 5% 포도당액 500 mL 까지 대략 2.5 L를 투여 받고 난 후 Na 140 mEq/L, K 2.9

mEq/L로 상승하였다. 내원 당시 복부 초음파 소견에서 태아가 뇌실 확장 소견 보이거나 (Fig. 1) 심박동 및 태동은 정상이었다. 입원 4일째(임신 17주 2일)태아 심박동 관찰되지 않았다.

뇌 자기공명영상 : 입원 2일째(임신 17주)뇌교 중앙부분의 T1W1영상에서 대칭적인 저신호(hypointense) 음영이 관찰되었고, T2W1 영상에서 대칭적인 고신호(hyperintense) 음영이 관찰되었다 (Fig. 2). 입원 2주째 동일한 부분의 T1W1 영상에서 이상 신호 음영이 관찰되지 않았으며, T2W1 영상에서 보이던 대칭적인 고신호 음영이 사라졌다 (Fig. 3).

치료 및 경과 : 체내 전해질 교정을 위한 수액요법과 함께 thiamine 50 mg/day와 비타민 B1 40 mg을 섞은 복합비타민이 포함되어 있는 정맥주사와 cobamamide (Actinamide[®]: 비타민 B1 제외한 비타민 B, C제) 1000 mcg/2 mL 근육주사를 2일 동안 투여한 후에 말더듬증과 삼킴 곤란 소견 호전 보이거나 전신 쇠약 증세 여전히 호소하고 있으며 오심과 구토가 경하게 진행되었으며 엽산을 경구 투여하였다. 입원 3일째(임신 17주 1일) 복부 통증 호소 후 X-선 영상에서 장 마비 소견 보여 금식 후



Fig. 1. Fetus with brain anomaly:
Bilateral ventriculomegaly is seen in the axial plane.

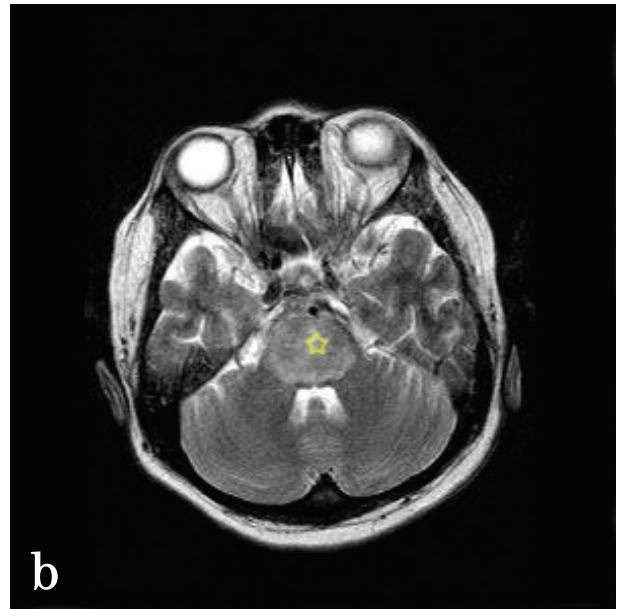
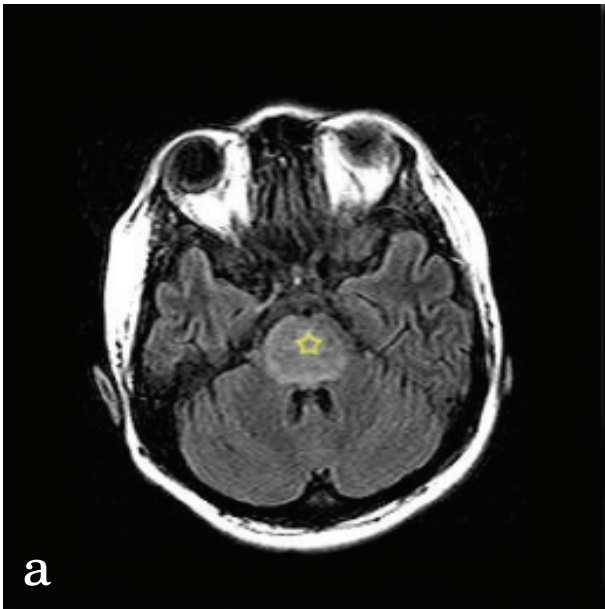


Fig. 2. Axial view of T1W1 (a) and T2W1 (b): There is a symmetric hypointense signal involving the central pons in T1W1 and there is a symmetric hyperintense signal involving the central pons in T2W1.

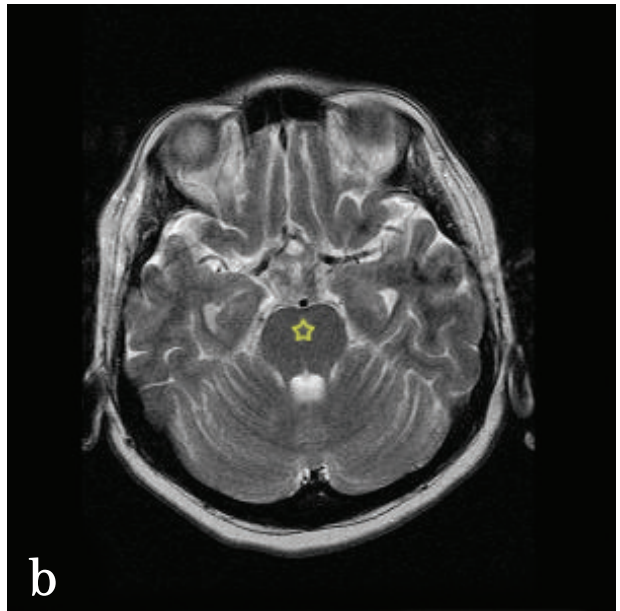


Fig. 3. Axial view of T1W1 (a) and T2W1 (b): There is no abnormal signal involving the central pons in T1W1 and a symmetric hyperintense signal involving the central pons disappeared in T2W1.

본과와 내과 협진의뢰 후 초음파에서 자궁 내 태아 사망 소견 관찰되어 본과로 전원되었고 입원 4일째 (임신 17주 2일) 임신 중절 시행하였다. 입원 5일째 복부 통증 호전 소견 보이고 오심, 구토 소견 사라져 연식으로 식이

시작하여 치료 지속하나 전신 쇠약 증세 계속되어 근력 강화 위해 물리 치료 시행하였다. 입원 12일째 복부 통증 호전 보이고 보호자 부축 하에 보행을 시작하였다. 입원 14일째 혼자서 걷기 시작하였고 입원 16일째 경구

용 비타민제를 처방하여 퇴원하였으며 퇴원 후 7일째 신경과 외래 진료에서 상하지에 근력이 혼자서 자유롭게 걸을 정도로 향상되었고 Barbinski증후는 보이지 않았다. 현재 산부인과와 신경과 외래로 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

중양 뇌교 말이집 용해증은 1959년 Adams 등에 의해 최초로 기술된 질환으로 뇌교와 중추 신경계의 일부에서 말이집 (myelin) 탈락이 일어나는 것이다.⁶ 아직 명확한 원인은 밝혀진 바 없으며 초기에는 대부분 만성 알콜 중독 환자에서 발생하였으나 점차 아이들 혹은 전해질 불균형, 특히 저나트륨혈증이 있거나 그것의 빠른 교정을 시행한 환자들과 간이식 이후 지속적인 면역 억제 요법을 받은 환자, 영양 결핍 환자들까지 범위가 확대되고 있다.³

본 예와 같이 중양 뇌교 말이집 용해증을 유발하는 중증 임신성 구토는 전체 임신의 0.3~2%로 드물고 개인차가 있어 명확히 진단하기 어렵지만 지속적인 오심과 구토로 인하여 탈수, 저칼륨혈증, 대사성 산증, 케톤뇨증, 식이 섭취 부족으로 인한 체중 감소 등을 나타낼 때 진단할 수 있다.¹⁷ 따라서 CBC 검사를 실시하여 임신시 증가하는 혈장량에도 불구하고 지속적인 구토로 인한 탈수로 혈액소 농도와 적혈구 용적률 증가를 확인하거나 소변 검사에서 비중(specific gravity)의 증가와 케톤뇨증을 확인할 수 있다. 심한 경우는 급성 신부전으로 인한 크레아틴 상승이 있을 수 있으며, 저나트륨혈증이나 저칼륨혈증이 동반될 수 있으므로 전해질 검사를 실시하고 동맥혈 검사를 통해 산염기 불균형을 확인한다.⁸ 더불어 임신시 태반에서 생성되는 사람 융모 생식샘 자극 호르몬 중 비정상적인 부분이 갑상선 자극 호르몬의 수용체를 자극하여 준임상적인 갑상선 과다증이 발생되며 이로 인해 임신성 구토가 발생할 수 있으므로 갑상선 기능 검사를 실시하는 것이 도움이 될 수 있다.^{9,10} 이와 함께 임신성 구토를 호소하는 산모의 검사실 검사 결과 아미노산전이효소 (transaminase)가 증가하고, 빌리루빈이

증가하는 경우가 있으며 선행된 간기능 이상으로 스테로이드 호르몬 대사가 지연되면 임신성 구토를 악화시킬 수 있으므로 간기능 검사를 실시하여야 한다.^{9,10} 검사를 통해 탈수나 전해질 이상, 산염기 불균형이 초래된 경우는 구토가 조절될 때까지 경정맥 수액요법이나 약물요법을 시행한다. 이를 통해 대부분의 임신부는 증상의 호전을 보이거나 그렇지 못한 경우는 중증 임신성 구토가 지속되어 저나트륨혈증이나 각종 영양소 부족, 이로 인한 신경학적 변화가 생길 수 있다. 그 중 심각한 예로 Wernicke 뇌증과 중양 뇌교 말이집 용해증이 있다. 이의 감별을 위해 중증 임신성 구토에서 신경학적 변화가 발생한다면 추가적으로 뇌자기 공명 영상을 실시하여 병변 부위를 확인하는 것이 도움이 될 수 있다. Miller 등에 따르면 뇌자기 공명 영상에서 증상이 시작되고 1주일 이내는 정상으로 나타나고 증상 발현 후 1내지 2주 후에 탈수초화와 부종이 발생하여 이상 신호 음영이 나타나기 시작한다고 주장한다.¹¹ 특히 초기 병변이 클 경우 증상이 소실되고 6주 내지 7주 후 뇌자기 공명 영상에서도 여전히 잔여 병변이 남아 있고 1년이 지나 뇌교 실질의 부종이 빠지고 증상 호전을 보이는 경우에도 이상 신호 음영이 국소적으로 그대로 남아있으나 병변이 작을 경우는 증상이 소실되고 6내지 7주후에 정상 신호 음영을 보였다.¹¹ 따라서 저자들은 초기 뇌자기 공명 영상에서 병변이 작았던 중양 뇌교 말이집 용해증 환자의 경우 임상 증상의 호전을 보이고 난 후 6내지 7주후에 내원하여 영상 진단으로 확인하고 병변이 큰 경우는 주기적인 신경과적 검사를 통해 임상 증상을 확인하고 자기 공명 영상에서 국소적인 잔여 병변이 있더라도 이를 감안하여 확인해야 할 것으로 사료된다. 이외 에도 중증 임신성 구토가 지속된다면 임신 중 오심과 구토를 유발할 수 있는 다른 내과적 질환, 즉 신우신염, 췌장염, 소화성 궤양, 위장관염 등을 감별해야 하며 더불어 생존 가능한 자궁 내 임신을 먼저 확인한 후 중증 임신성 구토의 30%와 관련된 포상기태와 연관 여부를 확인해야 한다.¹²

이처럼 중증 임신성 구토가 지속될 경우 저나트륨혈증이나 저칼륨혈증, 각종 영양소가 결핍되어 중양 뇌교 말이집 용해증이 발생할 수 있다. 중양 뇌교 말이집 용

해증의 발병 기전은 여전히 논란이 많지만 뇌교외 말이집 용해증 (extrapontine myelinolysis)과 함께 삼투압성 말이집 탈락 증후군 (osmotic demyelination syndrome)이라 명명될 정도로 삼투압의 변화와 연관이 깊다고 알려져 있다.³ 고삼투질 농도일 때 세포 내외에서 수분을 혈관으로 이동시켜 상대적으로 아교세포 (glial cell)의 탈수나 말이집의 용해, 희소돌기 아교 세포 (oligodendroglia)의 자멸 (apoptosis)을 유발하는 것으로 저나트륨혈증 환자에서 전해질을 빠르게 교정하는 동안 이러한 기전이 발생하기 쉽다.⁴ 또한 thiamine의 결핍은 중양 뇌교의 말이집이 혈청 나트륨의 변화에 민감하게 반응하도록 하여 저나트륨혈증이 심하지 않더라도 말이집 탈락을 유발하게 된다.¹³

중양 뇌교 말이집 용해증은 뇌교와 함께 중추 신경계의 침범 부위에 따라 임상 증상이 다양하게 나타난다. 일반적으로 의식저하와 함께 거짓 연수 마비와 추체로 증후가 나타난다.⁵ 의식의 변화는 갑작스럽게 발생하여 심하면 혼수나 사망에 이르게 되고 거짓 연수 마비는 운동 섬유가 대뇌 피질에서 하부 뇌간으로 진행되는 신경 다발에 손상을 받고 말더듬증이나 삼킴 곤란, 발성 장애 등을 유발한다.^{13,14} 또한 추체로 증후는 신경섬유가 대뇌 피질에서 연수의 추체를 거쳐 척수로 내려가는 부위에 손상을 받고 사지 마비, 심전 반사 소실, Babinski 증후를 나타낸다.¹⁵ 그러나 손상 부위에 따라 증상이 달라지므로 특이성이 없어 진단의 어려움이 있다.

뇌 자기 공명 영상에서 대개 뇌교 뒤판 (tegmentum)과 배외측(ventrolateral)이 아닌 중양 뇌교에 삼지창 모양이나 타원형으로 지연된 T1, T2 이완영상이 나타나지만 뇌 경색이나 전이암, 뇌염 등에서도 비슷한 소견을 보이므로 이 또한 특징적인 소견으로 보긴 어렵다.¹¹ 결국 중양 뇌교 말이집 용해증의 정확한 진단은 사망 후에 부검을 통해 가능하다. 이 병변은 조직학적으로 신경 세포 (neuron)와 축삭 (axon), 혈관은 보존되고 뇌교의 기저부에 정중 술기 (median raphe)로부터 원심성으로 말이집만 대칭적으로 탈락하는 것을 특징으로 한다.¹¹

중증 임신성 구토로 신경학적 변화를 유발하는 경우는 드물지만 대개 중양 뇌교 말이집 용해증은 Wernicke

뇌증을 동반한다.⁵ 이 질환은 체내 thiamine이 부족할 때 의식 장애, 조화 운동 불능, 안진 등을 특징적으로 나타내는 질환으로, 중양 뇌교 말이집 용해증과 달리 거짓 연수 마비 증상이나 추체로 증후는 나타나지 않는다.¹³ 진단은 적혈구의 transketolase 활성이 저하되고 thiamine pyrophosphate 증가하는 것으로 확진할 수 있다.¹³ 또한 뇌 자기공명영상에서 주로 양쪽 내측 시상, 제 3뇌실이나 제 4뇌실 주변 및 수관주위 회백질에 병변이 발생하며 T1WI에서 저신호 음영이, T2WI에서 고신호 음영이 나타나 thiamine 투여 후 T2WI에서 고신호 음영이 사라진다. 이와 함께 병변은 조직학적으로 혈관 내피 세포 증대, 소신경 세포 증식 (microglial cell hyperplasia), 신경교종 (gliosis) 및 신경망 (neurophil)의 소실 등을 보인다.^{16,17}

이미 알려진 대로 만성 알콜 중독증이나 이식후 면역억제 환자들처럼 기저 질환이 있는 환자가 신경학적 변화를 보이는 경우 중양 뇌교 말이집 용해증을 의심하는 것은 어려운 일이 아니나 그 외 특수한 상황에서는 쉽게 진단을 떠올리지 못한다. 그러나 초기에 적절한 치료를 하지 못하면 뇌세포에 비가역적인 손상을 초래하여 심하면 사망에 이르게 된다.¹¹ 따라서 항상 진단을 염두해 두고 삼투성 말이집 용해가 일어나지 않도록 천천히 전해질 균형을 맞춰 나가야 한다.¹⁸ 저나트륨혈증이 지속된 환자의 경우 나트륨의 비경구 투여를 자제하고 경구 투여를 권장하는 것도 이 때문이다.¹⁸ 또한 치료 시작 일주일 내에 나트륨의 가장 낮은 수치를 기준으로 약 10 mmol/l 정도 상승하도록 제한하고 고나트륨혈증이 되지 않도록 유의해야 한다.¹⁸ 다만 발작이나 뇌증을 동반한 경우에는 고장 식염수를 충분히 사용하도록 한다.¹⁸ 또한 중양 뇌교 말이집 용해증은 대개 Wernicke 뇌증을 동반하므로 thiamine 등을 보충해 주는 것도 도움이 된다.⁵ thiamine은 최초 100 mg을 투여한 후 환자의 정상적 식이 섭취 시까지 하루 약 50~100 mg 정도의 정주 또는 근주로 보충해 주는 것이 필요하다.^{16,17} 이외에도 thiamine의 존성 대사의 조효소로 쓰이는 magnesium sulfate의 보충이 필요할 수 있으며 하루 1~4 g 정도의 정주가 적당하다.¹⁷ 치료 후에는 증상 회복 정도를 관찰하면서 thiamine 100 mg 및 복합비타민 50 mg을 매일 경구 복용으로 바

꾸어 볼 수 있다.^{16,17}

중양 뇌교 말이집 용해증은 임신 중에 매우 드물게 나타나지만 산모와 태아에 미치는 영향은 심각할 수 있다. 그러므로 산모에서 중증 임신성 구토와 신경학적 증상이 나타나면 감별진단으로 이 질환을 고려하여야 한다.

참고문헌

- Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 811-4.
- Brockington I. Wernicke-Korsakoff syndrome. *Arch Womens Ment Health*. 2006 ; 9: 58-9.
- Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol* 2002; 47: 3-10.
- Ashrafian H, Davey P. A review of the causes of pontine myelinolysis: yet another apoptotic illness. *Eur J Neurol* 2001; 8: 103-109.
- Goebel H, Herman-Ben Zur P. Central pontine myelinolysis. In: Vinken P, Bruyn G, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol 28. Amsterdam: North Holland, 1976: 285-316.
- Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81: 154-172.
- 이종철, 정은환, 노재숙, 안치석, 김학순. 중증 임신성 구토와 동반된 Wernicke Korsakoff 증후군 1례. *대한산부인과학회지* 1997; 40: 429-33
- Hill JB, Yost NP, Wendel GD. Acute renal failure in association with severe hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1119-21
- Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 597-605.
- Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 835-49.
- Miller GM, Baker HL Jr, Okazaki H, Whisnant JP. Central pontine myelinolysis and its imitators: MR findings. *Radiology*. 1988 Sep; 168(3): 795-802.
- 김종석, 박만철. 중증 임신성 구토 이후 유발된 Wernicke 뇌증 1예. *대한 주산회지* 2006; 17: 84-8.
- Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. *BMJ*. 1992 Aug 29; 305(6852): 517-8.
- Carpenter MB. The medulla. In: Satterfield TS, Vaughn VM, editors. *Core text of neuroanatomy*. 4th ed. Maryland: Williams & Wilkins; 1991. p. 115-50.
- Carpenter MB. Tracts of the spinal cord. In: Satterfield TS, Vaughn VM, editors. *Core text of neuroanatomy*. 4th ed. Maryland: Williams & Wilkins; 1991. p. 83-114.
- The Wernicke-Korsakoff Syndrome. In: Adams RD, Victor M, editors. *Principles of neurology*, 7th ed. New York: McGraw Hill Press; 2001. p. 1206-12.
- Kinsella LJ, Riley DE. Nutritional deficiencies and syndromes associated with alcoholism. In: Goetz CG, editors. *Textbook of clinical neurology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 874-7.
- Thompson PD, Gledhill RF, Quinn NP, Rossor MN, Stanley P, Coomes EN. Neurological complications associated with parenteral treatment: central pontine myelinolysis and Wernicke's encephalopathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Mar 8; 292(6521): 684-5.

「국문초록」

중증 임신성 구토는 전해질 불균형으로 인한 신부전이나 간부전, 식도 파열이나 영양 결핍으로 인한 신경학적 질환들- 중양 뇌교 말이집 용해증과 Wernicke 뇌증-을 유발하는 위험한 질환이다. 중양 뇌교 말이집 용해증은 뇌교와 중추 신경계의 일부에서 발생하는 것으로 아직 정확한 원인이 밝혀진 바는 없지만 저나트륨혈증의 급속한 교정이나 알콜중독증과 연관이 있을 것으로 추정하고 있다. 증상 또한 상당히 다양하나 일반적으로 의식저하와 함께 거짓 연수 마비와 추체로 증상이 나타난다. 저자들은 중증 임신성 구토에 합병된 중양 뇌교 말이집 용해증을 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 중증 임신성 구토, 중양 뇌교 말이집 용해증(central pontine myelinolysis)