

## 간이식 수술 후 중심성 뇌교 수초 용해증이 발생한 환자들의 혈중 나트륨 농도의 관찰

- 증례보고 -

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취통증의학교실

정 해 근 · 곽 미 숙 · 김 갑 수

### Central Pontine Myelinolysis after Liver Transplantation -A case report-

Hae Keun Jeong, M.D., Mi Sook Gwak, M.D., and Gaab Soo Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Hyponatremia is common in end stage liver disease and central pontine myelinolysis (CPM) can occur after the rapid correction of hyponatremia. The blood sodium concentration can increase rapidly during the perioperative period of liver transplantation due to the administration of sodium-containing fluids and blood products. We experienced 5 cases of CPM after liver transplantation. Major changes in the blood sodium concentrations occurred during surgery in the first 3 cases while these changes occurred after surgery in the last 2 cases. We reviewed the blood sodium concentrations of these 5 patients and speculated on the correlation of CPM with a rapid increase in the blood sodium concentration. (Korean J Anesthesiol 2006; 50: 469~73)

**Key Words:** central pontine myelinolysis, hyponatremia, liver transplantation.

최근 간이식 수술이 증가하고 있고, 간이식 수술 환자의 예후 또한 향상되고 있어 말기 간질환 환자의 치료로서의 간이식 수술이 점차 늘어날 전망이다. 간이식 수술을 받을 말기 간질환 환자의 수술 전 검사에서 저나트륨혈증은 흔한 소견이며, 간이식 수술 중 또는 후에 투여하는 혈액 제제, 생리 식염수액 등의 나트륨 농도가 혈중 나트륨 농도보다 높으므로<sup>1)</sup> 간이식 수술 중 또는 후에 혈중 나트륨 농도의 상승이 예상된다. 혈중 나트륨 농도의 급격한 상승은 중심성 뇌교 수초 용해증(central pontine myelinolysis, CPM)이라는 신경계 합병증을 야기할 가능성이 있다.<sup>2)</sup> 저자들은 본원에서 간이식 수술을 받은 환자 중 CPM이 발생한 환자들의 혈중 나트륨 농도 변화에 주목하였으며, 혈중 나트륨 농도 변화가 CPM 발생에 미치는 영향에 대한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

논문접수일 : 2005년 12월 25일

책임저자 : 김갑수, 서울시 강남구 일원동 50번지

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취통증의학과

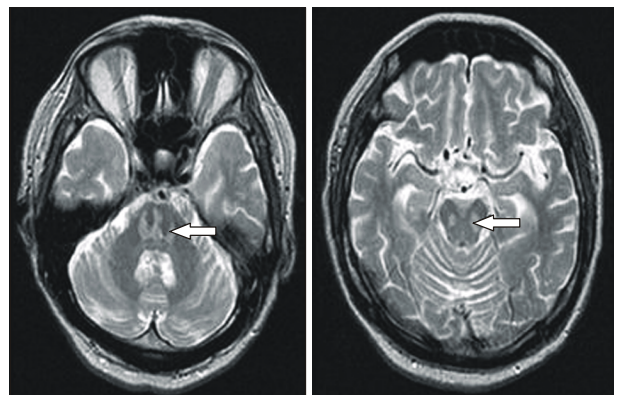
우편번호: 135-230

Tel: 02-3410-0360, Fax: 02-3410-0361

E-mail: gskim@smc.samsung.co.kr

### 증 례

본원에서 간이식 수술을 받은 환자들 중 뇌 자기 공명 영상 검사(Fig. 1)에서 CPM으로 진단된 환자는 총 5명(남자 4명, 여자 1명)이 있었으며, 평균 연령 48.2세, 평균 체중



**Fig. 1.** MRI finding of CPM patient: axial T2 weighted images reveals the high signal intensities in the pons (arrow). MRI: magnetic resonance imaging, CPM: central pontine myelinolysis.

**Table 1.** Perioperative Changes of Blood Concentrations of Sodium

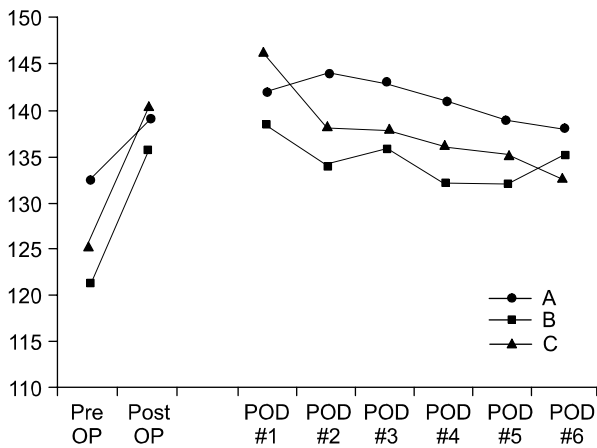
Patient	Before operation	End of operation	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 5	POD 6
A	132	139	142	144	143	141	139	138
B	121	136	138	134	136	132	132	135
C	125	141	146	138	138	136	135	133
D	117	119	124	124	130	136	139	139
E	130	128	132	136	142	147	148	149

Unit of sodium concentration is mEq/L. POD: postoperative day.

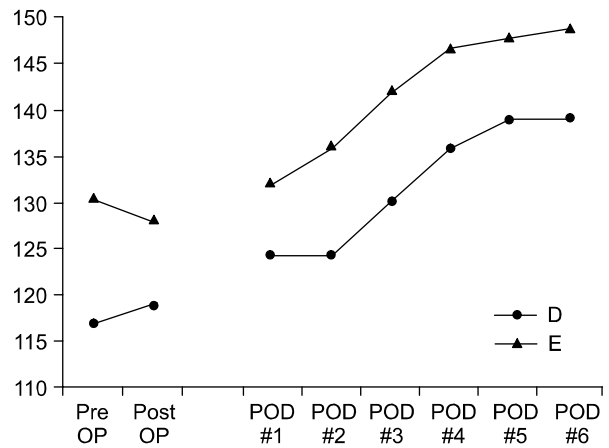
**Table 2.** Intraoperative Administration of Fluids and Blood Products

Patient	Normal saline (ml)	0.45% saline (ml)	Colloid (ml)	LDRBC (unit)	FFP (unit)	LDPC (unit)	Cryo (unit)
A	10,800	0	0	22	22	10	5
B	3,500	1,000	0	26	46	20	0
C	3,850	250	1,000	34	76	20	6
D	700	5,300	500	4	8	0	0
E	700	3,900	1,000	2	13	ESP 2	12

LDRBC: leukocyte-depleted red blood cell, FFP: fresh frozen plasma, LDPC: leukocyte-depleted platelet concentrate, Cryo: cryoprecipitate, ESP: extended storage platelet.



**Fig. 2.** Changes of blood concentration of sodium in first three CPM patients (mEq/L). CPM: central pontine myelinolysis. A: patient A, B: patient B, C: patient C.



**Fig. 3.** Changes of blood concentration of sodium in last two CPM patients (mEq/L). CPM: central pontine myelinolysis. D: patient D, E: patient E.

62.8 kg, 평균 신장 163.0 cm였고, 모두 B형 간염 바이러스로 인한 간경화 환자였다.

수술 전후의 혈중 나트륨 농도 및 수술 후 중환자실에서 혈중 나트륨 농도를 확인한 결과(Table 1), CPM으로 진단된 A, B, C 환자들의 혈중 나트륨 농도 증가는 주로 수술 중에 발생하였으며(Fig. 2), D, E 환자들의 혈중 나트륨 농도 증가는 주로 수술 후 중환자실에서 발생하였다(Fig. 3). 수술

중 투여한 수액 및 혈액 제제의 종류와 양을 확인한 결과(Table 2), D, E 환자들의 경우 0.45% 식염수를 주 수액으로 사용하였다. 또한 A, B, C 환자들에 비하여 D, E 환자들의 경우 수술 중 혈액 제제 사용량이 급감한 것을 알 수 있었다. 수술 후 경과를 확인한 결과 D 환자의 경우 수술 후 4일 동안 백혈구 제거 농축 적혈구 5단위, 백혈구 제거 농축 혈소판 10단위, 백혈구 제거 성분 채집 혈소판 1단위를 수

**Table 3.** Symptoms and Sequelae of CPM Patients

Patient	Onset of symptoms	Symptoms	Sequelae
A	POD 2	Convulsion, mental change	Speech disorder
B	POD 4	Convulsion, delirium, hemiparesis	Epilepsy, gait disturbance
C	POD 11	Convulsion, mental change, tremor	Gait disturbance, speech disorder
D	POD 7	Dysarthria, gait disturbance	Gait disturbance, speech disorder
E	POD 8	Mental change, delirium, dysarthria	Full recovery

CPM: central pontine myelinolysis, POD: postoperative day.

혈하며 혈중 나트륨 농도가 증가하였으며, E 환자도 수술 후 5일 동안 백혈구 제거 농축 적혈구 2단위, 백혈구 제거 농축 혈소판 20단위, 동결 침전 제제 12단위를 수혈하며 혈중 나트륨 농도가 급격히 증가하였다.

환자들에서 나타난 CPM 증상 및 예후를 확인한 결과 (Table 3), 혈중 나트륨 농도가 급격히 증가된 후 수 일 내에 의식 저하, 경련, 보행 장애, 반신 마비 등의 증상이 나타났으며, 완전 회복에서 후유증 잔존까지 다양한 예후를 나타내었다.

## 고 찰

130 mEq/L 미만의 저나트륨혈증은 입원 환자의 1%에서 발견되며,<sup>3)</sup> 말기 간질환 환자에서는 저나트륨혈증이 더 빈번히 발생한다. 본원에서 간이식 수술을 받은 480명의 수술 전 혈중 나트륨 농도를 조사한 결과, 소아 환자 84명을 제외한 성인 환자 396명 중 60명에서 130 mEq/L 미만의 저나트륨혈증이 발견되었으며, 17명은 120 mEq/L 미만의 저나트륨혈증이였다. 말기 간질환 환자에서 발생하는 저나트륨혈증의 원인으로는 고알도스테론혈증, 이뇨제 투여, 항이뇨 호르몬 작용 항진, 신장의 수분 배출 장애 등을 들 수 있으며,<sup>2,4)</sup> 저나트륨혈증은 수분 제한, 알부민 투여, 이뇨제 감량 등의 방법으로 서서히 교정하여야 하지만 간 공여자가 나타나면 응급으로 진행되는 간이식 수술의 특성상 저나트륨혈증을 교정하지 못한 상태에서 간이식 수술을 받게 되는 경우가 빈번하다.<sup>2,4)</sup>

대부분의 간이식 수술 시에는 다량의 혈액 제제를 투여하게 되는 바, 현재 혈액 제제는 구연산 나트륨, 인산 2 수 소나트륨 수화물 등의 성분을 가진 항응고 보존액을 사용하므로 채혈 첫 날 혈액 제제의 나트륨 농도는 169 mEq/L 이며 채혈 후 35일이 경과한 전혈의 나트륨 농도는 155 mEq/L이다.<sup>1)</sup> 또한 수술 중 투여하는 생리 식염수 및 대부분의 교질 용액에는 154 mEq/L, 5% 알부민에는 145 ± 15 mEq/L의 나트륨이 함유되어 있으며, 8.4% 중탄산 나트륨 등 여러 약제에도 다량의 나트륨이 포함되어 있으므로,<sup>1)</sup> 간

이식 수술 중 혈중 나트륨 농도가 증가할 수 있다.

혈중 나트륨 농도의 증가로 수술 중 혈액학적 변화는 발생하지 않으나, 여러 동물 실험 결과나<sup>5-7)</sup> 임상 연구 결과에<sup>8-11)</sup> 의하면 혈중 나트륨 농도가 단기간에 상승할 때 CPM이 발생할 수 있다고 한다. CPM은 혈중 나트륨 농도 상승 2-3 일 후에 의식 장애, 사지 마비, 가성 연수 마비 등의 증상으로 시작하며, 수초 용해 병변의 크기와 위치에 따라 다양한 증상이 나타난다. 진단에는 자기 공명 영상이 가장 효과적이며 T2 강조 영상에서 고신호 강도의 병변이 나타난다. 일단 증상이 나타나면 특별한 치료 방법이 없으며 보존적 치료를 시행하는데, 완전히 회복하는 경우부터 의식을 회복하지 못하고 사망하는 경우까지 다양한 예후를 보인다.<sup>5)</sup>

CPM은 1959년에 처음으로 보고된 이래<sup>12)</sup> 일반 부검 증례의 0.25-9.8%에서 나타난다.<sup>7)</sup> 간이식 환자에서는 1978년에 처음으로 보고되었으며<sup>13)</sup> 간이식 환자 부검 증례의 13-29%에서 나타난다.<sup>5)</sup> 우리 나라의 경우 간이식 환자에서 CPM 증례는 1996년 이후 간헐적으로 보고되고 있으며, 수술실에서의 혈중 나트륨 농도 증가를 주된 원인으로 생각하고 있다.<sup>14,15)</sup> 본 증례들 중 A, B, C 환자들의 경우 수술실에서의 혈중 나트륨 농도 증가가 두드러지지만 D, E 환자들은 중환자실에서의 혈중 나트륨 농도 증가가 현저하다는 점이 주목할 만하다.

CPM의 발생 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나 다음과 같은 여러 가설이 있다. 첫째, 수초 용해증이 발생하는 위치가 혈관이 풍부한 회백질과 혈관이 풍부하지 않은 백질이 광범위하게 혼합된 부위에서 발생한다는 점을 고려할 때, 혈중 나트륨 농도가 급격하게 변화할 때 삼투압의 변화로 회백질에 분포한 혈관의 혈액 뇌 장벽이 열려 부종이 발생하고 이로 인하여 주위 백질의 수초가 손상된다고 하는 가설이 있다.<sup>6-8)</sup> 현재까지 보고된 CPM 환자의 최소 연령이 3세인 점도<sup>7)</sup> 뇌의 구조적 차이에 따른 수초 용해증 발생을 설명하는 근거가 될 수 있다고 여겨진다. 둘째, 저나트륨혈증이 48시간 이상 지속되면 세포 내의 나트륨, 칼륨 등의 전해질과 phosphocreatine, myo-inositol, 아미노산 등의 유기성 삼투 용질의 농도가 감소하여 수분 함량은

정상으로 되며, 이러한 상태에서 저나트륨혈증을 교정하면 세포 내의 전해질 농도는 쉽게 평형을 이루지만 유기성 삼투 물질이 평형을 이루는 데는 많은 시간이 필요하므로 저나트륨혈증을 급격하게 교정하면 세포 탈수 현상이 발생한다는 가설도 있다.<sup>10,11)</sup> 셋째, 혈중 나트륨 농도가 급작스럽게 변화하면 수초를 이루고 있는 신경 교세포 안팎 나트륨 농도의 기울기가 변화하여 신경 교세포 내로 칼슘 이온의 유입이 증가될 수 있으며<sup>16)</sup> 증가된 세포 내 칼슘 이온은 여러 가지 세포 내 효소를 활성화시키며 세포 사멸을 초래할 수 있다.<sup>17)</sup> 그러나 mannitol 투여로 CPM이 발생하였다는 보고와<sup>5)</sup> 저마그네슘혈증, cyclosporine 등이 수초 용해증에 관여한다는 보고도<sup>18)</sup> 있으므로 혈중 나트륨 농도 증가만이 수초 용해증의 원인은 아니라고 사료된다. 향후 수초 용해증을 야기하는 근본 기전에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

혈중 나트륨 농도의 상승 속도, 상승 정도, 투여한 용액의 종류 등이 CPM 발생에 결정적인 요인은 아니라고 하는 연구자도 있으나,<sup>19)</sup> 임상에서 CPM의 발생을 감소시키기 위한 방법으로 혈중 나트륨 농도 증가를 최소화하는 것이 가장 중요하다는 점에 대부분의 연구자가 동의하고 있다. 현재까지 발표된 가장 완만한 권장 혈중 나트륨 농도 증가 속도는 10 mEq/L/24h 미만이며,<sup>5)</sup> 위험성이 전혀 없는 저나트륨혈증 교정 속도를 정의하기는 불가능하다고 한다.<sup>25)</sup> 본원에서는 14번째 간이식 수술부터 생리 식염수와 0.45% 식염수를 같이 사용하였으며, 95번째 간이식 수술부터는 간이식 수술 전 혈중 나트륨 농도가 정상보다 낮은 경우에는 간이식 수술 중 전해질 용액으로 0.45% 식염수만을 사용하고 있다. 또한 2004년부터는 간이식 수술 전 혈중 나트륨 농도가 정상보다 낮은 경우에는 중환자실 침대 머리 방향 벽에 “CPM 주의! 수술 전 나트륨 농도 000 mEq/L, 급상승 주의하세요” 라는 주의 사항이 적힌 안내문을 붙이고 있다.

한편 혈중 나트륨 농도가 정상인 쥐에서 CPM을 유발하기 위하여는 저나트륨혈증 쥐에서보다 혈중 나트륨 농도를 더 증가시켜야 한다는 실험 결과를 고려하면,<sup>20)</sup> 수술 전 혈중 나트륨 농도가 낮은 환자인 경우에 수술 중 혈중 나트륨 농도 증가에 더 많은 관심을 기울여야 하겠다. 또한 CPM이 발생한 환자에서 증가된 혈중 나트륨 농도가 3-5일간 지속되었다는 임상 관찰과,<sup>8)</sup> 혈중 나트륨 농도를 다시 낮추면 CPM 발생이 감소하였다는 동물 실험 결과를<sup>5)</sup> 고려하면 수술실 또는 중환자실에서 증가된 혈중 나트륨 농도를 다시 낮추는 것이 CPM의 발생 감소에 기여할 수 있으리라 사료된다.

CPM 병변이 작은 경우에는 임상 증상이 없을 수도 있으며,<sup>6-8)</sup> 전형적인 증상을 보이지 않는 경우 정신과적 질환으로 오인할 수도 있으며,<sup>5)</sup> 간이식 수술 후 CPM이 발생한 환

자들이 사망하기 전에 CPM으로 진단을 받지 못하였다는 연구도<sup>9)</sup> 있으므로 본 병원에서 더 많은 CPM 환자가 발생하였을 가능성을 배제할 수 없다. 실제로 본 증례 CPM 환자 중 한 명은 간질에 대한 원인을 찾던 중 자기 공명 영상에서 CPM이 뇌농양과 함께 진단된 경우이다. 따라서 간이식 수술 중 또는 후에 혈중 나트륨 농도의 급격한 상승이 있었으며, 수술 후 수 일이 지나 의식 상태가 변화하면 CPM을 원인의 하나로 생각하여야 하겠다. 이때 CPM 병변이 자기 공명 영상에서 나타나려면 2주 정도의 시간이 경과하여야 한다는 점을<sup>5)</sup> 유념하여 적절한 시기에 자기 공명 영상검사를 시행하여야 한다.

결론적으로 간이식 수술 환자에서 혈중 나트륨 농도 증가가 CPM의 발생에 관여하는 중요한 요인이라 판단되며, 혈중 나트륨 농도 상승이 예견되는 경우에는 혈중 나트륨 농도 증가를 최소화하려는 노력이 수술실뿐 아니라 중환자실에서도 계속되어야 한다.

#### 참 고 문 헌

1. Miller RD: Anesthesia. 4th ed. NY, Churchill Livingstone. 1994, pp 1595-646.
2. Park GR, Kang Y: Anesthesia and intensive care for patients with liver disease. MA, Butterworth-Heinemann. 1995, pp 111-28.
3. Arieff AI: Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. N Engl J Med 1986; 314: 1529-35.
4. Winter PM, Kang YG: Hepatic transplantation-anesthetic and perioperative management. NY, Praeger. 1986, pp 33-43, 110-9.
5. Lauren R, Karp BI: Myelinolysis after correction of hyponatremia. Ann Intern Med 1997; 126: 57-62.
6. Kleinschmidt-Demasters BK, Norenberg MD: Neuropathologic observations in electrolyte-induced myelinolysis in the rats. J Neurol 1982; 11: 128-35.
7. Lauren R: Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. Ann Neurol 1983; 13: 232-42.
8. Norenberg MD, Leslie KO, Rovertson AS: Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis. Ann Neurol 1982; 11: 128-35.
9. Estol CJ, Faris AA, Martinez AJ, Ahdab-Barmada M: Central pontine myelinolysis after liver transplantation. Neurology 1989; 39: 493-8.
10. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP: Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. J Am Soc Nephrol 1994; 4: 1522-30.
11. Oster JR, Singer L: Hyponatremia: focus on therapy. South Med J 1994; 87: 1195-202.
12. Adams RA, Victor M, Mancall EL: Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholics and malnourished patients. AMA Arch Neurol Psychiatry 1959; 81: 154-72.

13. Starzl TE, Schneck SA, Mazzoni G, Aldrete JA, Porter KA, Schroter GPJ, et al: Acute neurological complications after liver transplantation with particular reference to intraoperative cerebral embolus. *Ann Surg* 1978; 187: 236-40.
14. Lee YJ, Lee SG, Kwon TW, Park KM, Kim SC, Min PC: Neurologic complications after orthotopic liver transplantation including central pontine myelinolysis. *Transplant Proc* 1996; 28: 1674-5.
15. Lee GJ, Choi H, Yoon YJ, Kim ST: Central pontine myelinolysis after liver transplantation. *Korean J Anesthesiol* 1997; 33: 572-7.
16. Kim-Lee MH, Stokes BT, Yates AJ: Reperfusion paradox: a novel mode of glial cell injury. *Glia* 1992; 5: 56-64.
17. Choi DW, Maulucci-Gedde M, Kreigstein AR: Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci* 1987; 7: 357-68.
18. Fryer JP, Fortier MV, Metrakos P, Verran DJ, Asfar SK, Pelz DM, et al: Central pontine myelinolysis and cyclosporine neurotoxicity following liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 658-61.
19. Harris CP, Townsend JJ, Baringer JR: Symptomatic hyponatremia: can myelinolysis be prevented by treatment? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 626-32.
20. Soupart A, Penninckx R, Namias B, Stenuit A, Perier O, Decaux G: Brain myelinolysis following hypernatremia in rats. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 1996; 55: 106-13.