

만성 뇌막염에서 Ommaya Reservoir를 이용한 치료경험 2예

연세대학교 원주의과대학 신경과학교실* · 연세대학교 의과대학 신경과학교실

손일홍* · 석승한 · 허 균 · 이병인

—Abstract—

Therapeutic Trials in Two Cases with Chronic Meningitis via Ommaya Reservoir

Il Hong Son*, M.D., Seung Han Suk, M.D.
Kyoon Huh, M.D., Byung In Lee, M.D.

*Department of Neurology, Yonsei University Wonju College of Medicine**
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine

Ommaya reservoir implantation has been used for sterile assessment into ventricular CSF or direct chemotherapy of chronic meningitis and meningeal involvement of malignancy since 1963. We experienced two cases with chronic meningitis, one was tuberculous meningitis with obstructive hydrocephalus which was not improved by repetitive shunt and the other was cryptococcal meningitis which was not improved by traditional chemotherapy of intravenous amphotericin B and oral flucytosine. Ommaya reservoir was implanted for daily CSF drainage of intractable hydrocephalus in the first patient and for direct injection of amphotericin B into ventricle in the second patient. Both of two cases were successfully managed by the reservoir. Therefore, Ommaya reservoir could be useful in patients with chronic meningitis which are not improved by traditional management.

서 론

Ommaya reservoir는 Ommaya(1963)에 의해 고

안된 것으로, 결핵성 또는 크립토크쿠스 뇌막염의 치료시 뇌실내로 직접 약물을 투여하는 것이 경구 또는 정맥주사나 요추부 천자를 시행하여 투여하는 것보다 효과적이라는 판단하에 임상에서 응용하게 되었다.

Ommaya reservoir의 삽입은 두피하에 저장소(reservoir)를 두고 측뇌실에 관으로 연결하는 비교적 간단한 수술적 조작으로, 저장소에 지속적으로 뇌척수액이 차있게 된다(Ommaya, 1963). 그러므로 손쉽게 뇌척수액을 반복해서 얻을 수 있고, 저장소내로 직접 약물을 투여하여 뇌척수액내에 일정한 약물농도를 유지할 수 있는 장점때문에 중추신경계 감염, 악성종양의 수막 침범, 뇌종양의 낭제거 등의 치료에 많이 이용되어 왔다(Witorsch 등, 1965; Young 등, 1985; Obbens 등, 1985; Rogers와 Barnett, 1991). 그러나 일부에서는 수술자체의 합병증, 삽입관의 폐쇄, 화학적 지주막염, 그리고 이차적인 감염 등의 문제가 있어 이의 임상적 유용성에 대해 논란이 있어왔다(Graybill과 Ellenbogen, 1973; Bleyer 등, 1978; Lishner 등, 1990). 저자들은 결핵성 뇌막염과 크립토코쿠스 뇌막염 각각 1예에서 Ommaya reservoir를 이용하여 효과적으로 치료한 경력이 있어 이의 임상적 유용성에 대하여 논의하고자 한다.

증례보고

증례 1

23세 여자 환자로 내원 7일전부터의 미열과 두통 및 내원 전날부터의 의식저하를 주소로 응급실로 내원하였다. 과거력상 특이소견 없었으며 이학적 검사상 체온은 37.8℃였고 경부강직은 없었으며, 신경학적 검사

상 의식은 혼미하였고 전반적인 근전반사의 항진 이외에 다른 신경학적 이상은 없었다. 내원 당일 시행한 뇌전산와 당중환영은 정상이었으나 뇌척수액 검사소견은 뇌압이 230mmH₂O, 백혈구는 336/mm³(단혈구:9%), 단백질은 424mg/dL, 당은 23mg/dL, ADA(adenosine deaminase)는 14.9U/L이었고, 혈액검사상 백혈구수가 7000/mm³, 혈색소는 13.0g/dL, 혈소판은 324000/L이었으며, 간기능 및 전해질, BUN, creatinine도 정상이었다. 결핵성 뇌막염이 의심되어 항결핵제 투여를 시작하였다. 그러나 점차로 의식이 악화되고 혼수상태를 보여, 내원 7일경 다시 뇌전산와 당중환영을 시행한 결과 뇌기저수조(basal cistern)의 염증에 의한 폐쇄성 수두증이 관찰되었다. 수두증에 의한 의식변화로 판단되어 즉시 뇌실외배수(external ventricular drainage)를 시행하였으며, 스테로이드를 첨가하였고 3일후에 뇌실복막간 문합술(ventriculoperitoneal shunt)을 시행하였다. 수술후 얼마간 의식회복등 전반적인 증상이 호전되는 듯 보였으나 더 이상의 진전은 없었고, 추적 시행한 뇌전산와 당중환영에서 수두증의 호전이 없었다. 따라서 재수술(shunt revision)을 시행하였으나 뇌실의 크기는 변화가 없었다. 이후 점차적으로 뇌척수액의 염증소견이 안정되었음에도 불구하고 환자의 의식상태가 호전되지 않은 것은 지속되는 수두증에 의한 것으로 생각되어 Ommaya reservoir를 삽입하여 직접 주사기로 뇌척수액을 배수시키는 적극적인 방법을 시도

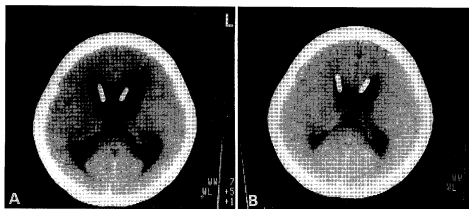


Fig. 1. A. Brain CT after Ommaya Reservoir insertion.
B. Brain CT after daily drainage.

하기로 하였다. 내원 50일에 Ommaya reservoir를 양측 측뇌실의 전각에 삽입하고 그후 무균적으로 폐하 저장소를 통해 하루에 2회 이상 좌우에서 총 200cc이상의 뇌척수액을 배수시켰다. 환자는 배수를 시작한지 수일후부터 점차로 의식상태가 호전되었고, Ommaya reservoir를 삽입한 후 20일이 지나서는 의식이 명료해졌다. 그러나 전반적인 인지기능의 저하는 계속되었다. 삽입후 30일에 시행한 뇌전산화 단층촬영상 뇌실의 크기가 많이 작아졌고 전반적인 상태가 안정되어 더 이상의 뇌척수액 배출을 시행하지 않았으며 입원 103일만에 퇴원하였다(Fig. 1).

결론 2

22세 남자환자로 내원 20일 전부터의 미열과 두통 및 내원 전날부터의 의식저하를 주소로 응급실로 내원하였다. 환자는 과거력상 2년전에 신중후군 진단을 받고 내원 당시까지 스테로이드 치료를 받고 있었다. 내원시 이학적 검사상 체온은 38°C였고 경부강직은 없었다. 신경학적 검사상 가면상태로 의식이 저하된 것외에는 뚜렷한 이상은 없었다. 내원시 시행한 뇌전산화 단층촬영상 약간의 수두증이 관찰되었고, 뇌척수액 검사 소견은 뇌압이 300mmH₂O, 백혈구는 160/mm³(단백질:65%), 단백질은 250mg/dL, 당은 23mg/dL였고 크립토코쿠스에 대한 항원은 1:32로 양성을 보여 면역기능 저하 환자에서의 크립토코쿠스 뇌막염으로 의심하고 Amphotericin B 정주와 Flucytosine 경구

투여를 시작하였다. 그러나 내원 5일에 의식이 점차적으로 악화되어 다시 시행한 뇌전산화 단층촬영상 좌측 기저핵 부위의 저음영과 함께 수두증이 악화되어 내원 6일에 뇌실외배수를 시행하고 다음날 뇌실복막간 문합술을 시행하였다. 그 후 Amphotericin B와 Flucytosine으로 약 4주간 치료한 후 임상증상은 점차로 호전되어, 의식은 혼미한 상태를 보였다. 그러나 그후 약 3주간의 약물치료가 계속되었으나 더 이상의 증상호전은 보이지 않고, 고열, 빈혈, 저칼륨혈증과 함께 신독성이 의심되었다. 따라서 Amphotericin B의 투여를 중지하고 Flucytosine을 중단하고 Ketoconazol을 첨가하였다. 10일후, 신기능의 회복을 보여 다시 Amphotericin B를 한달간 계속 투여했으나 의식의 변화는 없었고, 뇌척수액 검사소견은 뇌압이 80mmH₂O, 백혈구는 37/mm³, 단백질은 262mg/dL, 당은 40mg/dL, 크립토코쿠스 항원은 1:8양성으로 다소 호전되었으나 염증이 지속되고, 총 Amphotericin B 투여량이 5.0gm이 넘어 뇌실내로의 직접 약물 투여를 생각하게 되었다. 내원 91일에 Ommaya reservoir를 삽입한후 뇌실내로 Amphotericin B 0.5mg을 이틀마다 무균적으로 주입하였다. 이때 두통, 오심, 구토 등이 경미하게 있었다. 주입 7일후 의식이 가면상태로 호전되었으며 내원 102일에 의식이 명료해졌고, 경미한 우측 편마비가 있었다. 이때 시행한 뇌전산화 단층촬영상 수두증은 감소되었고 좌측 기저핵 부위의 저음영이외에 다른 소견

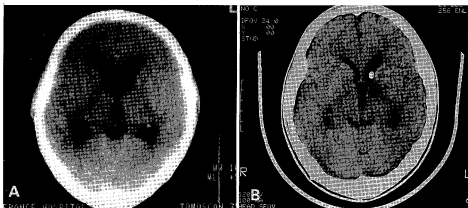


Fig. 2. A. Acute developed hydrocephalus.
B. Brain CT after intraventricular Amphotericin-B therapy.

은 없었다(Fig. 2). 이 당시 뇌척수액 검사 소견은 뇌압이 140mmH₂O, 백혈구는 33/mm³, 단백질은 114mg/dL, 당은 38mg/dL, 크립토크루스 항원은 1:1양성이었다. 임상양상의 계속적인 호전과 함께 퇴원 전날까지 뇌실내로 약물을 주입한후 내원 90일째 퇴원하였다. 내원시부터 정주 부여한 Amphotericin B의 총량은 5.4gm이었고, 뇌실로 직접 주입한 양은 7.5gm이었다. 퇴원후 한 차례의 약물 주입후 임상경과가 좋아 더 이상의 주입 치료는 하지않았고, 퇴원 27일후 시행한 뇌척수액 크립토크루스 항원은 음성을 보였다.

고 찰

Ommaya reservoir는 Ommaya(1963)에 의해 크립토크루스 뇌막염치료에서 처음 시도된 후, 전근 뇌막염의 높은 사망을 때문에 여러 사람들에 의해 시도되어 왔다(Witorsch 등, 1965; Diamond와 Bennett, 1973; Young 등, 1985; Zuger 등, 1986). 약성종양의 수막 침범시 뇌실내로의 약물투여 뿐만아니라(Ratcheson와 Ommaya, 1968; Posner, 1973; Spiers와 Broth, 1973; Obbens 등, 1985), 뇌종양 낭종 제거에도 이용된 보고가 있다(Rogers와 Barnett, 1991). 최근에는 SSPE(subacute sclerosing panencephalitis)환자와 장바이러스(enterovirus) 뇌염 환자에서 각각 Interferon과 Gamma-globulin투여로 효과를 보고한 바 있으며(Panitch 등, 1986; Dwyer와 Erlendsson, 1988), 그외에도 심한 결핵성 수뇌막염에서 Ommaya reservoir를 통해 Rifampicin을 주입하여 치유된 경우도 있다(Dajez 등, 1981; Vincken 등, 1992).

Ommaya reservoir삽입술의 임상적 사용의 제한점은 시술 및 유지에 동반되는 합병증으로 7%에서 50%까지 보고 되고 있다. 이중 기술적인 합병증(technical complication)과 중추신경계 감염이 가장 흔한 것으로 알려져 있으며, 드물게 일시적인 편마비, 경련과 Amphotericin B 주입시 화학적 지주막염이 생길 수 있다고 한다(Ratcheson와 Ommaya, 1968; Diamond와 Bennett, 1973; Lishner 등, 1990). 기술적 합병증은 삽입된 폐쇄, 뇌실내 출혈, 지주막하 출혈, 경막하 수농종, 삽입관의 잘못된 위치등으로 약 반수에서 재수술(revision)이 필요하였

다고 한다(Lishner 등, 1990). 이차적 감염의 위험이 높은 경우에는 면역기능의 저하가 있거나 강한 항암 화학요법치료중이거나 20회이상 Reservoir를 천자한 경우가 많았으며, 대부분의 감염환자들은 항생제로 조절되었으나 이에 반응하지 않은 경우에는 저장소에 항생제를 주입하였고, 이런 치료에도 실패한 경우에만 Ommaya reservoir를 제거하였다고 한다(Lishner 등, 1990; Hirsch 등, 1991).

첫번째 증례의 경우는 뇌기저수조 부위의 염증에 의한 폐쇄성 수두증이 외식장재의 원인으로 생각되어 두 차례 뇌실복막간 분할술을 시행하였으나 호전이 없어, Ommaya reservoir를 삽입하는 적극적인 방법으로 매일 일정량의 뇌척수액을 배수시킴으로서 수두증을 완화시키고 또한 이에 따른 임상증상의 호전도 확인할 수 있었다. 이 경우 얼마나 많은 양을 어느 기간동안 배수시켜야 할 것인가에 대한 결정이 가장 어려운 문제였다. 정상인에서 하루에 생성되는 뇌척수액의 양은 약 500cc이며 뇌실내에는 52-160cc 정도 있는 것으로 알려져 있지만 폐쇄성 수두증이 생기게 되면 뇌실내에 절대량이 증가되나 뇌압이 증가될수록 뇌척수액의 생성이 느려지게 된다. 따라서 하루에 총 200cc 이상을 지속적으로 배수 시키기로 계획하였다(Adams와 Victor, 1992). 임상증상이 호전되고 안정되었다고 판단되면서 배수 횟수를 줄이고 한달 후 부터는 더이상 시행하지 않았다. 이 조차시 절대적으로 무균적 처치를 하였고 다른 합병증은 없었으나 뇌척수액의 배수 동안 경미한 두통이 있었으며 처치가 끝난 후 곧 사라졌다. 따라서 본 환자등은 만성 뇌막염 환자에서 폐쇄성 수두증의 치료로 반복적인 뇌실복막간 분할술에도 불구하고 수두증이 지속되는 경우, Ommaya reservoir를 삽입한 후 인위적인 배수로 효과적인 치료를 할 수 있을 것으로 생각하였다.

Witorsch 등(1965)이 전균성 뇌막염환자에서 Ommaya reservoir를 이용해 뇌실내로 Amphotericin B를 주입하여 효과적으로 치료하였다고 보고하였는데, 무균적으로, 숙련된 기술로 수술하고, 최소량의 Amphotericin B를 Hydrocortisone과 혼합한 후 주입하였으며 Amphotericin B의 투여량은 0.5mg이 적당하다고 보고하였다. 그후 Diamond와 Bennett(1973)는 고식적 Amphotericin B 정맥주사 치료에 반응하지 않거나, 재발한 경우및 신독성을 보이는 전균성 뇌막염과 면역기능저하 환자, 콕시디오이

데스 뇌막염등의 경우에 뇌실내로 항진균제를 직접 투여하는 것이 좋다고 주장하였으며, Young 등(1985)은 진균성 뇌막염환자 48명에서 Ommaya reservoir로 Amphotericin B를 직접 주입하여 치료효과를 보았다고 한다. 또한 최근에는 후천성 면역결핍증 환자에서 크립토코쿠스 뇌막염이 병발된 경우에서도 사용한 경우가 있었다(Zuger 등, 1986).

본 두번째 증례는 다른 보고자와 마찬가지로 Amphotericin B 사용중 신독성이 나타났고 총정맥 투여량이 5.0gm이 넘었으나 임상증상및 뇌척수액 소견의 호전이 없어 Ommaya reservoir를 통해 뇌실내로 직접 투여하는 방법을 선택하였다. Amphotericin B의 양은 이틀에 한번씩 0.5mg을 Ommaya reservoir로 주사하였으며 두통, 오심, 구토가 있었으나 심하지는 않았다.

현재까지도 국내에는 결핵성 뇌막염이 많고 최근에는 후천성 면역결핍증, 신이식등 면역저하 환자가 지속적으로 늘어 크립토코쿠스등 진균성 감염의 기회가 높아지고 있어 이들 만성 뇌막염에 의한 합병증과 고식적 치료에 대한 실패도 많아질 수 밖에 없다. 따라서 고식적인 방법으로 치료가 어려운 경우 Ommaya reservoir삽입을 통한 좀더 적극적인 방법이 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 수두증에 병발된 결핵성 뇌막염 환자와 고식적인 항진균제 치료에 반응하지 않은 크립토코쿠스 뇌막염 환자에서 Ommaya reservoir를 삽입하여 급성기 폐쇄성 수두증의 치료와 항진균제 주입후 효과적인 치료를 경험하였기에 이의 유용성을 보고 한다.

REFERENCES

Adams RD, Victor M(1993) : Disturbances of cerebrospinal fluid circulation, including hydrocephalus. In: Adams RD, Victor M, eds. Principles of neurology. New York, McGraw-Hill, Inc, pp 539-553.

Bleyer WA, Pizzo PA, Spence AM, Platt WD, Benjamin DR, Kolins CJ, Poplack DG (1978) : The Ommaya reservoir: newly recognized complications and recommendations for insertion and use. Cancer

41:2431-7.

Diamond RD, Bennett JE(1973) : A subcutaneous reservoir for intrathecal therapy of fungal meningitis. N Engl J Med 288:186-8

Dajez P, Vincken W, Lambelin D, Noterman J, Yourassowski Z, Teleman-Toppet N (1981) : Intraventricular administration of rifampicin for tuberculous meningitis. J Neurol 225:153-156

Dwyer JM, Erlendsson K(1988) : Intraventricular gamma-globulin for the management of enterovirus encephalitis. Pediatr Infect Dis J 7:S30-33

Graybill JR, Ellenbogen C(1973) : Complications with the Ommaya reservoir in patients with the granulomatous meningitis. J Neurosurg 38:477-480.

Hirsch BE, Amodio M, Einzig AI, Halevy R, Soeiro R(1991) : Instillation of vancomycin into a cerebrospinal fluid reservoir to clear infection: pharmacokinetic considerations. J Infect Dis 163:197-200.

Lishner M, Perrin RG, Feld R, Messner HA, Tuffnell PG, Elhakim T, Matlow A, Curtis JB(1990) : Complications associated with Ommaya reservoirs in patients with cancer. Arch Intern Med 150:173-176.

Obbens EAMT, Leavens ME, Beal JW, Lee YY(1985) : Ommaya reservoirs in 387 cancer patients: a 15 year experience. Neurology 35:1274-8

Ommaya AK(1963) : Subcutaneous reservoir and pump for sterile access to ventricular cerebrospinal fluid. Lancet 2:983-984.

Panitch HS, Gomez-Plascencia J, Norris FH, Cantell K, Smith RA(1986) : Subacute sclerosing panencephalitis: remission after treatment with intraventricular interferon. Neurology 36:562-566.

Posner JB(1973) : Reservoirs for intraventricular chemotherapy. N Engl J Med 288:212

Ratcheson RA, Ommaya AK(1968) : Experience with the subcutaneous cerebrospinal fluid reservoir. N Engl J Med 279:1025-31.

Rogers LR, Barnett G(1991) : Percutaneous aspiration of brain tumor cysts via the Ommaya reservoir system. Neurology 41:279-282

Spiers ASD, Booth AE(1973) : Reservoirs for

intraventricular chemotherapy. Lancet 1:1263

Vincken W, Meysman M, Verbeelen D, Lauwers S, D'Haens J(1992) : *Intraventricular rifampicin in severe tuberculous meningoencephalitis. Eur Respir J 5:891-893.*

Witorsch P, Williams TW, Ommaya AK, Utz JP(1965) : *Intraventricular administration of Amphotericin-B: use of subcutaneous reservoir in four patients with*

mycotic meningitis. JAMA 194:699-702.

Young RF, Gade G, Grinnell V(1985) : *Surgical treatment for fungal infections in the central nervous system. J Neurosurg 63:371-381*

Zager A, Louie E, Holzman RS, Simberloff MS, Rahal JJ(1986) : *Cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Ann intern med 104:234-40*