

지주막하 출혈 후 바비투레이트 혼수 치료를 시행한 환자의 뇌사 판정에서의 뇌 전산화 단층 조영술의 의의

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과, 영상의학과^b, 고려대학교 의과대학 신경과학교실^a

김대영 김수경 정기영^a 김성태^b 정진상 서대원

Significance of Brain CT Angiography in Determination of Brain Death in a Patient with Barbiturate Coma Therapy after Subarachnoid Hemorrhage

Daeyoung Kim, M.D., Soo-Kyoung Kim, M.D., Ki-Young Jung, M.D.^a, Sung Tae Kim, M.D.^b,
Chin-Sang Chung, M.D., Dae-Won Seo, M.D.

Departments of Neurology and Radiology^b, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine
Department of Neurology, Korea University College of Medicine^a, Seoul, Korea

In determination of brain death, brain CT angiography (CTA) can be used as a new ancillary test to assist EEG which is the current gold standard. We report a patient with barbiturate coma therapy whose CTA showed weak filling of the internal carotid artery and its branches when his EEG demonstrated regional beta activities in the corresponding area, which finally disappeared. Combined use of CTA and serial EEGs would be helpful as brain death testing in a patient with barbiturate coma therapy.

J Korean Neurol Assoc 25(3):372-376, 2007

Key Words: CT angiography, Brain death, Pentobarbital

뇌사는 뇌간을 포함한 모든 뇌기능의 비가역적인 정지로 정의된다.¹ 뇌사 판정은 인위적으로 사망 상태를 결정하는 절차로, 엄격한 의학적 기준 및 법적 기준을 요한다. 뇌사 판정의 기준은 국가별로 차이가 있으나 세 가지 신경학적 특징을 기본으로 한다. 첫째, 혼수, 둘째, 뇌간 반사의 소실, 셋째, 무호흡을 기본으로 하고 있다.² 국내에서는 이러한 임상적 기준과 더불어 뇌파 검사를 필수 검사로 정하고 있다.³ 뇌사 판정을 시작하기 전에 저체온증, 약물 중독, 급성 대사 혹은 내분비 장애 등 뇌사

와 유사한 임상 양상을 나타낼 수 있는 혼돈 인자(confounding factors)를 배제해야 한다.² 특히 약물 중독 중 바비투레이트(barbiturate), 벤조디아제핀(benzodiazepine), 신경근차단제는 뇌사 진단 전에 흔히 사용되는 약물이다. 벤조디아제핀은 flumazenil로, 신경근 차단제는 콜린에스테레이스 억제제(cholinesterase inhibitor)로 역전시킬 수 있지만 바비투레이트는 역전시킬 방법이 없다.⁴ 따라서 바비투레이트 치료를 받은 환자는 뇌사를 판정하기 위해서 바비투레이트에 의한 영향이 어느 정도인지 파악해야 한다.

바비투레이트에 의한 영향을 파악할 수 있는 혈중 농도 측정 및 이에 대한 검사 방법에 대해 국내에서는 보고된 바 없다. 특히 뇌 전산화 단층 혈관 조영술(brain CT angiography, CTA)에 대한 보고나 추적 뇌파 소견에 대해서 전혀 보고된 바 없다. 일반적으로 추적 뇌파를 시행하지만 바비투레이트에 의한 영향으로 처음부터 뇌파가 관찰되지 않으므로 지속해서 뇌파가 관찰되지 않으면 바비투레이트의 영향이 언제까지 지속되고 있는지

Received February 12, 2007 Accepted April 4, 2007

* Dae-Won Seo, M.D.

Department of Neurology, Samsung Medical Center,
50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3595 Fax: +82-2-3410-0052

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

* 김대영과 김수경은 제1저자로 이 논문에 공동으로 기여함.

* This study was supported by the Samsung Medical Center Clinical Research Development Program grant, #CRS106-07-1.

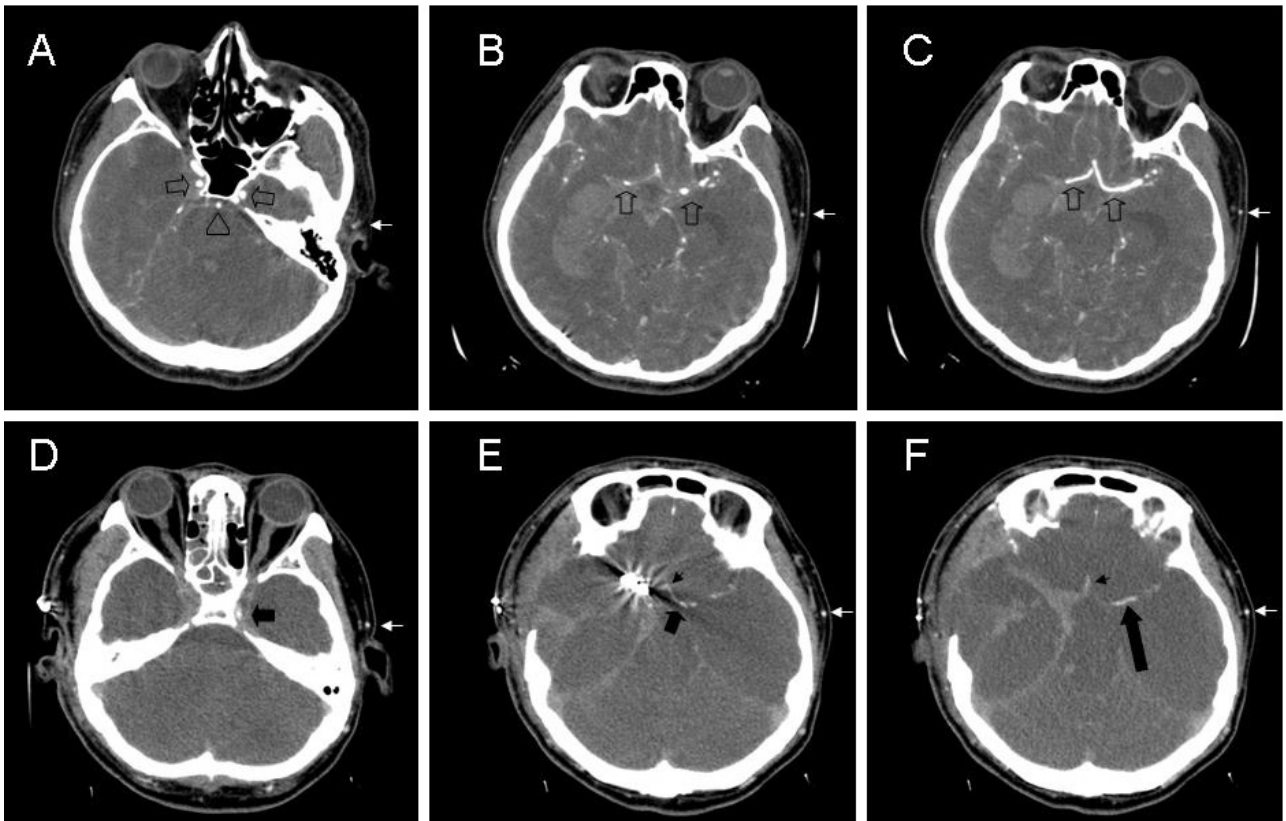


Figure 1. Preoperative and postoperative brain CT angiography. Preoperative CT angiography (A, B, and C) shows arterial filling in internal carotid artery (ICA) (empty arrows) and basilar artery (empty arrowhead) as well as left superficial temporal artery (thin arrows). The other CT angiography (D, E, and F), performed 80 hours after discontinuation of barbiturate coma therapy, reveals no arterial filling in right carotid and basilar arteries but some preserved intracranial perfusion in left ICA as well as left superficial temporal artery (thin arrows). The filling of ICA (thick short arrows) in cavernous level (D) and in circle of Willis (E), middle cerebral artery (long thick arrow, F) and anterior cerebral artery (arrow heads, E, F) are demonstrated.

알기 어렵다. 즉 뇌사 상태로 인한 영향과 바비튜레이에 의한 영향을 구분하는 방법에 대해 보고된 바 없다.

저자들은 동맥류 파열로 지주막하 출혈이 발생하여 수술적 치료를 시행한 후 뇌압 조절을 위해 펜토바비탈 혼수 요법을 시행했던 환자에서 기존의 뇌사 판정 검사들 및 경두개 도플러 초음파(transcranial Doppler ultrasonography, TCD), 유발전위 검사에서는 뇌사에 합당한 소견을 보였지만 CTA를 시행하였을 때 두개강내 뇌동맥의 조영이 관찰되었고, 반복 시행된 뇌파 검사 결과에서 해당 부위에 알파 파형이 관찰되다 소실되어 뇌사로 판정할 수 있었던 증례를 보고하고자 한다.

증례

50세 남자가 의식을 잃은 채 발견되어 응급실로 후송되었다. 내원 시 혈압은 224/133 mmHg, 맥박수는 75회/분, 호흡수는

20회/분이었고, 의식은 혼미하였으며 Glasgow Coma Scale은 14/15였다. 동공반사는 좌측에서 저하되어 있었고 우측 주시우위(gaze preponderance)를 보였으며 좌측 부전마비 및 경부강직이 관찰되었다. 뇌 전산화 단층촬영 상 지주막하 출혈 및 뇌실 내 출혈이 관찰되었다. 응급으로 시행한 뇌 CTA상에서 동맥류는 관찰되지 않았으며 윌리스 환 주변의 두개강내 혈관의 조영을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 뇌혈관조영술(cerebral angiography)상에서 우측 원위부 내경동맥 동맥류 관찰되었고, 바로 뇌동맥류 목뿔음술(aneurysmal neck clipping) 및 뇌실외 배액술(extraventricular drainage)을 시행하였다. 그러나 수술 직후부터 두개강내압이 상승되어 펜토바비탈 혼수 요법을 시행하였다. 펜토바비탈 40 mg/kg을 네 시간에 걸쳐 정맥투여한 후 유지 용량은 1 mg/kg/hr로 하였다. 펜토바비탈 투여 초기에는 두개강내압이 효과적으로 조절되었지만, 3일째부터는 30 cmH₂O 이상으로 올라가 점차 증량하였고 3 mg/kg/hr까지

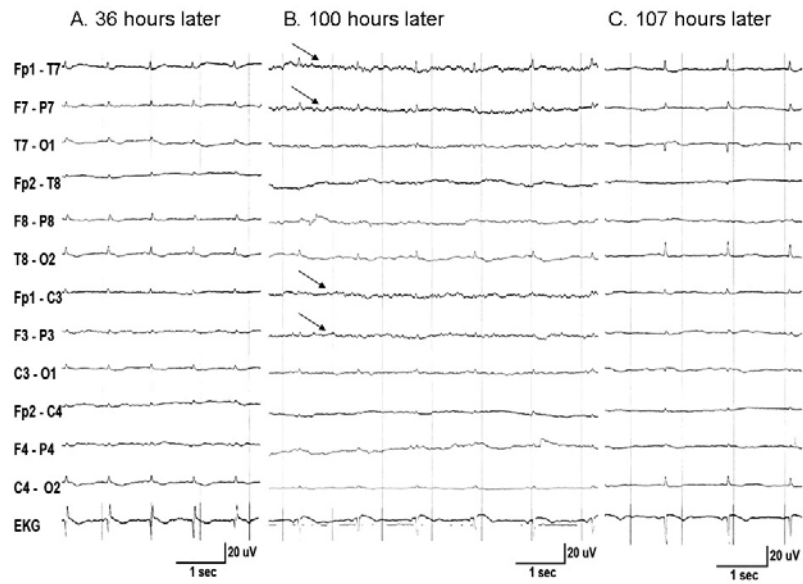


Figure 2. Three EEG's after discontinuation of barbiturate coma therapy (BCT). (A) First EEG, obtained 36 hours after BCT, shows no electrocerebral activity. (B) Second EEG, 100 hours after BCT, reveals very low voltage EEG activities (arrows) in left frontotemporal areas. (C) Third EEG, 107 hours after BCT, indicates no more than 2 μ V EEG activity in double distance montage again.

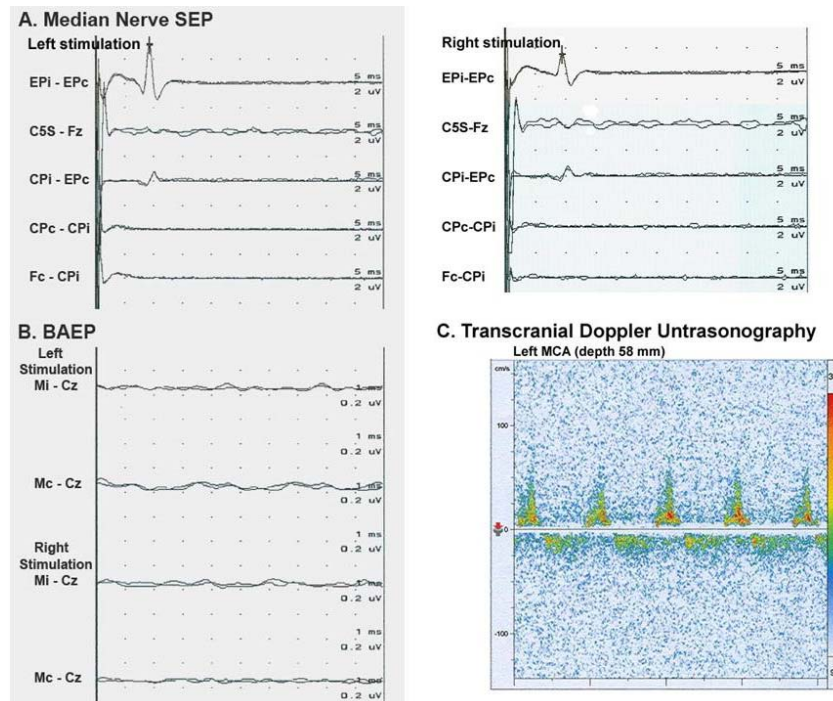


Figure 3. Somatosensory evoked potentials (SEP), brainstem evoked potentials (BAEP) and transcranial Doppler (TCD), 36 hours after discontinuation of IV pentobarbital. Left and right median nerve SEP (A) show no potentials following Erb's potentials were recordable suggesting central conduction defect above brachial plexus. BAEP (B) reveal absence of all waves in left and right ear stimulations. TCD in left MCA (C) shows a pattern of systolic spikes and diastolic reverse flow. EPI/c, ipsilateral/contralateral Erb's point; C5S, The fifth cervical spinous process area; CPI/c, ipsilateral/contralateral centroparietal area; Fc, contralateral F3/4; Mi/c, ipsilateral/contralateral mastoid area.

증량하였지만 두개강내압 조절이 잘 안되어 7일째 펜토바비탈을 중단하였다.

펜토바비탈 중단 36시간 후 1차 뇌사 판정을 시행하였다. 뇌사의 진단은 대한의사협회의 뇌사 판정 및 뇌사자 장기 이식 인준 기준에 관한 규정집을 따랐다.³ 환자는 혼수 상태로 강한 통증 자극을 포함한 모든 자극에 전혀 반응하지 않았다. 동공은 산대되었고 대광 반사는 소실되었다. 인형안 수기(doll's eye maneuver) 및 온도눈떨림 검사(caloric test)상 안구운동은 유발되지 않았다. 각막 반사, 기침 반사 및 동공척수반사(cilio-spinal reflex)가 소실되었다. 무호흡 검사(apnea test) 시 기준 동맥혈 가스 pH 7.393, PaCO₂ 32.9 mmHg, PaO₂ 147.1 mmHg에서 시작하여 5분 후 pH 7.231, PaCO₂ 55.9 mmHg, PaO₂ 79.8 mmHg에서도 호흡은 관찰되지 않았다. 일차 뇌사판정과 같은 시각에 시행한 뇌파는 평탄뇌파 소견이었다(Fig. 2-A). 정중신경 체감각 유발전위검사(somatosensory evoked potentials, SSEP)상 양측에서 Erb's point 이상에서는 파형이 기록되지 않아 경추 부위 이상에서 완전한 전도 차단 소견이었으며 뇌간 청각 유발전위검사(brainstem auditory evoked potentials, BAEP)상 제1파형을 포함한 모든 파형이 관찰되지 않았다(Fig. 3-A and 3-B). TCD상 좌측 중뇌동맥에서 reversing flows가 관찰되었다(Fig. 3-C).

펜토바비탈의 효과를 확인하기 어려워 뇌혈류를 보다 정확히 확인하기 위해 CTA를 시행하였다. 펜토바비탈 중단 80시간 후에 시행한 CTA에서 좌측 내경동맥의 조영과 좌측 중뇌동맥 M2 부위, 좌측 전뇌동맥 A1 부위의 경미한 조영을 확인할 수 있었다(Fig. 1-D, E, F). 펜토바비탈 중단 100시간 후 다시 두 번째 뇌사 판정을 시행하였다. 온도눈떨림 및 무호흡 검사를 포함한 뇌 및 뇌간 기능 검사는 1차 판정 때와 같이 뇌사에 부합되는 소견이었다. 그러나 같은 시각 시행한 두 번째 뇌파에서는 CTA 상에 혈류가 관찰된 부위에 부합하는 좌측 전측두부에서 5 μ V 정도의 알파 파형이 관찰되었다(Fig. 2-B). 따라서 뇌사 판정을 보류하였고, 펜토바비탈 효과가 소실된 것을 알 수 있었다. 펜토바비탈 중단 107시간 후의 세 번째 뇌파 검사를 시행하였고, 이 때는 좌측에서 관찰된 알파 파형이 소실되었다(Fig. 2-C).

고 찰

바비튜레이트가 두개강내압을 낮춘다는 것은 1930년대부터 알려져 왔으나 고용량 바비튜레이트 투여 시 혈압이 낮아지고 감염이 증가하는 등 심각한 합병증이 동반될 수 있어 뇌압 조절에 제한적으로 사용된다. 특히 뇌출혈로 인한 뇌압 상승의 경우 삼투요법, 과호흡, 근이완제 등으로 치료해도 뇌압이 조절되지

않으면 바비튜레이트 혼수 요법을 시행하게 된다.⁵ 바비튜레이트는 뇌혈류 및 뇌혈액량을 감소시켜 뇌압을 낮추며, 유리기 제거제(free radical scavenger) 역할도 하는 것으로 알려져 있다. 바비튜레이트 혼수 요법은 약제, 용량 및 방법이 상황에 따라 다르지만 단기작용 바비튜레이트 중에서도 치오펜탈(thiopental, Pentotal[®])보다는 펜토바비탈(pentobarbital, Entobar[®])을 주로 사용한다. 특히 펜토바비탈을 30분에 걸쳐 10 mg/kg을 부하 용량으로 투여한 후 매 시간 5 mg/kg을 3회 반복 투여하고, 유지 용량으로 1.0에서 1.5 mg/kg/h을 투여한다.⁶ 본 증례는 부하 용량 40 mg/kg으로 시작하여 유지 용량 3 mg/kg/hr을 투여하였다. 일반적으로 바비튜레이트 용량은 뇌압을 감시하거나 뇌파로 감시하여 burst suppression pattern을 보일 때까지 증량하지만 본 증례에서는 뇌파 감시는 시행하지 못하였다.

펜토바비탈은 체내 재분포에 의해 그 작용 지속 시간이 사람에 따라 또는 같은 사람에서도 시기에 따라 매우 다양하며 혈중 반감기는 성인에서 15에서 50시간으로 알려져 있다.⁷ 펜토바비탈은 뇌의 신경전달 기능을 마비시키며 뇌간 반사도 억제시켜⁸ 뇌사 판정을 위한 신경계 진찰 및 임상적 평가가 무의미해진다. 또한 저자들이 아는 바에 의하면 현재까지 국내에서는 펜토바비탈의 농도를 측정하지 않고 있고, 특히 본 증례와 같은 뇌압 상승 상태에서는 뇌혈류가 감소되므로 뇌조직으로 재분포된 약물은 제거가 느려져 체순환에서 측정된 약물 농도와 뇌조직의 농도는 차이가 있을 수 있다. 따라서 펜토바비탈 혼수 요법을 시행한 환자에서 펜토바비탈이 언제까지 어느 정도 영향을 나타낼지 예측하는 것은 환자의 뇌조직에서 측정하지 않는 이상 불가능하다. 일반적으로 반감기의 4배 정도의 기간이 지난 후 뇌사를 판정하는 것을 권하므로 반감기가 15에서 50시간인 점을 감안하면 60에서 200시간 즉 3일에서 8일이 지나야 한다. 그러나 이에 대한 임상적 보고는 없는 상태다. 이러한 점을 보완하기 위한 검사들로 유발전위 검사, TCD, 양전자방출 단층촬영(single photon emission tomography, SPECT) 및 뇌혈관조영술(cerebral angiography)을 이용할 수 있다. 그러나 본 증례의 경우 SSEP 및 BAEP를 시행했었고, TCD도 시행했지만 추가적인 도움을 얻지는 못했다. SPECT 및 뇌혈관조영술은 환자를 호흡기를 띄고 검사실로 이동시켜야 하는데 본 증례의 경우 불안정한 혈압으로 환자를 이동하기에 적절하지 못하여 시행할 수 없었다.

뇌사 판정에서 뇌파는 이중간격 몽타쥬(double-distance montage)로 2 μ V 이상의 전위가 기록되지 않는 것을 기준으로 하고 있으며, 전기생리학적으로 다양한 잡파(artifacts)가 기록되는 등의 어려운 점이 있지만 환자를 이동시키지 않으면서 반

복적으로 시행할 수 있는 장점이 있으며, 뇌 기능의 완전 소실을 확인하는 중요한 검사로서 널리 받아들여지고 있다. 그러나 뇌파 없이 임상적 기준만으로 뇌사를 판정받은 환자의 19.6%에서 뇌파(electrocerebral activity)가 관찰되었으며, 주로 저진폭(low voltage)의 파형이 기록되었고, 이 중 54.5%에서 SPECT을 시행하였더니 대부분에서 뇌관류가 관찰되지 않았다.⁹ 임상적 기준에 따른 뇌사 진단 이후에 보이는 저진폭 파형은 국소적인 피질 또는 피질하 영역에서 leptomeningeal artery를 통한 측부혈류 등의 제한적인 혈류 공급이 이루어지고 그 부위에서 뇌세포 수준의 활동으로 발생할 것으로 생각되지만 종합적인 대뇌 기능(integrated neuronal function)이 존재하는 것을 의미하지는 않는다고 보기도 한다. 그러나 본 증례의 경우는 저진폭 파형이 있기 전 시행한 CTA에서 중뇌동맥 및 전뇌동맥의 조영이 관찰되었고, 높은 두개강내압을 고려한다면 외경동맥을 통한 국소적인 혈류보다는 직접적인 내경동맥을 통한 국소적인 혈류를 고려해야 하고, 이 경우 뇌사의 기준이 전체 뇌(whole brain)의 기능 소실을 기준으로 하므로 뇌사로 판정할 수 없다. 단 비가역적인 뇌간 기능의 소실로 좀더 범위를 넓히는 적극적인 뇌사의 개념으로는 의미 없는 일시적인 소견으로 볼 수도 있지만 아직 국내의 뇌사 판정 기준을 고려할 때 이러한 소견이 보이면 뇌사 판정 시점을 늦추어야 할 것으로 보인다. 국내에서도 이에 대한 충분한 논의나 기준의 확립이 이루어지지 않은 상태이므로 이에 대한 보다 많은 연구가 필요하다.

본 증례의 경우 고용량의 펜토바비탈을 투여하다 중단한 후 시행한 3회의 뇌파 검사에서 36시간에서는 평탄 뇌파가 관찰되다 100시간에 국소적인 저진폭의 파형이 관찰되었고 107시간에 다시 평탄 뇌파가 관찰된 점을 볼 때 적어도 4일 이내에 시행한 뇌파의 경우는 바비튜레이트에 의한 영향을 고려해야 할 것이다. 또한 전체 뇌의 기능 소실을 기준으로 고려할 때 1회의 뇌파 검사는 부족해 보이며 추적 뇌파 검사가 필요하다고 본다.

본 증례에서 시행한 2회의 뇌사 판정(임상적 평가) 모두 뇌사에 합당하였다. TCD상 oscillating flow가 관찰되었으나 이러한 소견은 뇌압 상승과 동반되었을 경우 뇌압이 정상화되면 역전될 수 있어¹⁰ 그 의미 해석에 주의를 요한다. 뇌간의 전기생리학 상태를 파악할 수 있으나 바비튜레이트의 영향을 받을 수 있는 SSEP 및 BAEP 또한 전체 대뇌의 기능을 파악하기에는 미흡한 점이 있다.

뇌사 판정에 있어 확정 검사(confirmatory test)로서 뇌파의 역할에 대해 다양한 의견들이 존재하지만 아직까지는 뇌사의 진단에 신뢰성 있는 확정 검사로 받아들여지고 있다.² 특히 본 증례와 같이 중추신경 억제제 등을 투여받은 환자에서의 뇌파 이용은 매우 섬세한 주의를 요하며, 두개강내압 상승으로 고농도의 바비튜레이트를 사용한 환자에서는 뇌파 검사로 추적하며 특히 3 ~ 4일경부터 CTA를 통한 두개강내 뇌동맥의 조영이 이루어지는지 확인하며, 뇌파의 출현을 확인하여 보다 확실한 뇌사 판정을 시행할 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968;205:337-340.
2. Wijdicks EF. Determining brain death in adults. *Neurology* 1995;45:1003-1011.
3. *뇌사판정 및 뇌사자 장기이식 인준 기준에 관한 규정집*. 대한의사협회, 1998.
4. Wenck DJ. Drugs and brain death testing. *Crit Care Med* 2000; 28:601.
5. Broderick JP, Adams HP Jr., Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:905-915.
6. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Use of barbiturates in the control of intracranial hypertension. *J Neurotrauma* 2000;17:527-530.
7. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and sedatives. In: Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2001:415.
8. Grattan-Smith PJ, Butt W. Suppression of brainstem reflexes in barbiturate coma. *Arch Dis Child* 1993;69:151-152.
9. Grigg MM, Kelly MA, Celesia GG, Ghobrial MW, Ross ER. Electroencephalographic activity after brain death. *Arch Neurol* 1987;44: 948-954.
10. Razumovsky AY, Czosnyka M, Williams MA, Hanley DF. Intensive care unit monitoring. In: Babikian VL, Wechsler LR. *Transcranial doppler ultrasonography*. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1999:191-196.