

결핵수막뇌염에서 발생한 거미막밑출혈

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과학교실, 병리학교실^a

김승민 이유진 김범준 김장한^a 강신광^a 김종성 강중구

Tuberculous Meningoencephalitis Complicated by Subarachnoid Hemorrhage

Seung Min Kim, MD, Eugene Lee, MD, Bum Joon Kim, MD, Jang Han Kim, MD^a,
Shin Kwang Khang, MD^a, Jong S. Kim, MD, Joong Koo Kang, MD

Department of Neurology and Pathology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Tuberculous meningoencephalitis (TBM) is often complicated by various neurologic manifestations including ischemic infarctions. However, intracerebral hemorrhage in TBM has rarely been described. We report a 30-year-old woman with TBM who developed subarachnoid, intraventricular, and intracerebral hemorrhage, and finally died in spite of treatment with antituberculous and steroid therapy. Autopsy findings revealed multifocal thrombotic occlusion of the arteries and thinning of the vessel walls secondary to tuberculous vasculitis.

J Korean Neurol Assoc 27(4):409-412, 2009

Key Words: Tuberculosis, Meningoencephalitis, Hemorrhage

결핵수막뇌염은 효과적인 항결핵제가 사용되고 있음에도 불구하고 여전히 심각한 후유증과 사망을 초래하는 치명적인 질환이다.¹ 특히 결핵수막뇌염은 드물지 않게 뇌신경마비, 수두증, 허혈뇌경색 등의 다양한 신경학적 합병증을 유발한다고 알려져 있다.¹⁻³ 하지만 거미막밑출혈, 뇌내출혈 등의 출혈 합병증이 동반되는 경우는 매우 드문 것으로 보고되고 있다.¹⁻⁴ 저자들은 결핵수막뇌염 환자에서 결핵균의 혈관침범으로 인해 거미막밑출혈, 뇌실내출혈 및 뇌내출혈이 발생하였고, 이를 신경영상검사와 부검을 통해 확인한 예를 보고한다.

호사였으며 1개월 전까지는 특이 병력이 없이 건강하였다. 내원 당시 활력징후는 체온이 38.5°C, 혈압은 114/65 mmHg, 맥박이 분당 100회, 호흡수는 분당 20회였다. 초기 신경학적검사에서 의식은 경미한 혼동상태였고, 경부경직이 있었다. 이 외에 국소마비나 비정상적인 신경학적 소견은 없었다. 일반혈액검사상 경한 빈혈(혈색소 9.9 g/dL) 외에 특이 소견은 없었다. 흉부단순촬영은 정상이었으며 뇌 CT도 정상이었다(Fig. 1-A). 뇌척수액검사에서 압력은 11 cmH₂O였고, 노란 빛이었으며, 백혈구 180/mm³ (중성구 59%, 림프구 37%), 적혈구 14/mm³, 포도당 28 mg/dL (혈액 138 mg/dL), 단백질 79.7 mg/dL였다. 뇌척수액의 ADA (adenosine deaminase)는 16 IU/L (정상: <4 IU/L)로 증가되어 있었다. 따라서 결핵수막뇌염으로 진단하고 항결핵제(isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol)와 정맥내 스테로이드 치료(dexamethasone 4 mg tid)를 시작하였다. 뇌척수액 도말 및 세균배양검사, India ink검사, Cryptococcus 항원, 항산균(acid fast bacilli; AFB)도말검사는 모두 정상이었고, 혈청매독균, 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus; HIV) 항체, 항핵항체(anti-nuclear antibody; ANA), 항중성구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA), 류마티스인자(rheumatoid factor), 루푸스항

증례

30세 여자가 약 1개월간 지속되는 두통과 발열을 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 다른 병원 중환자실에 근무하는 간

Received July 20, 2009 Revised August 26, 2009

Accepted August 26, 2009

* Joong Koo Kang, MD

Department of Neurology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3448 Fax: +82-2-474-4691

E-mail: jkkang@amc.seoul.kr

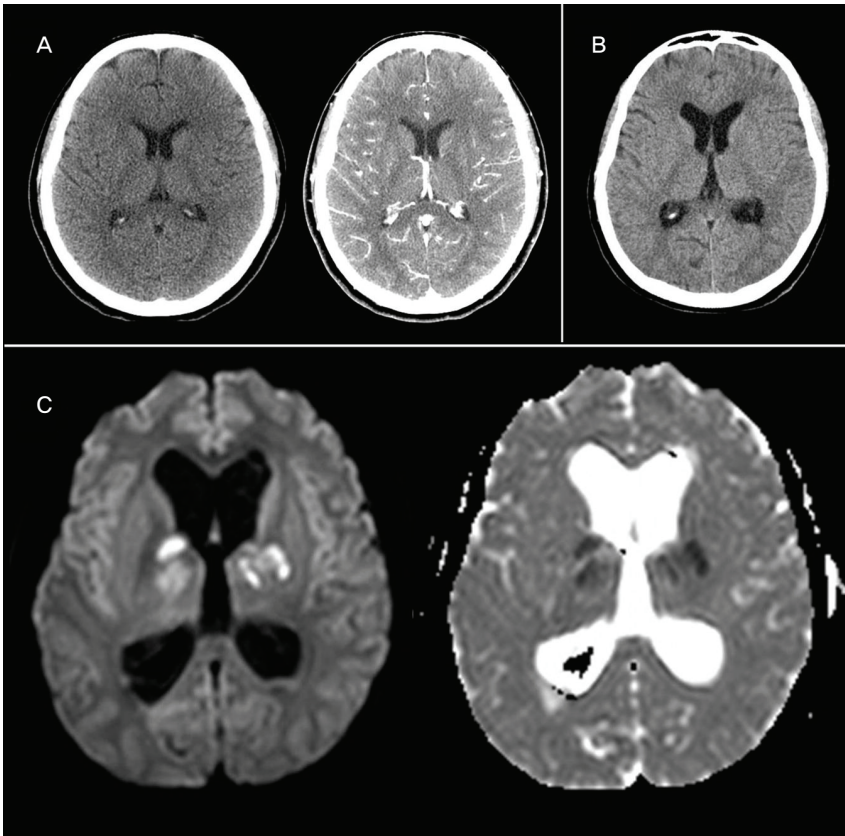


Figure 1. Neuroimaging findings of the patient. Initial brain CT scan discloses no abnormality (A). Follow up brain CT scan reveals hydrocephalus (B). Brain MR diffusion weighted image shows newly developed acute infarction in both basal ganglia and thalami (C).

응고인자(lupus anticoagulant)는 모두 음성이었다. 반복한 뇌척수액의 결핵균 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR)이 양성이었다고, 이후 배양검사에서 결핵균이 동정되었다.

입원 후 환자의 의식 상태는 호전되는 경과였으나 입원 7일째 혼동 증세가 발생하여 뇌 CT를 하였고, 수두증이 발견되었다(Fig. 1-B). 응급으로 뇌실외배액술(extraventricular drainage; EVD)을 하였고, 수술 후 환자의 의식 상태는 명료해졌으나 3일 후부터 다시 의식이 혼미상태로 악화되는 경과를 보

여 뇌 MRI를 하였다. 확산강조영상에서 양측 기저핵과 시상에서 급성 뇌경색이 발견되었고, 수두증은 이전보다 악화된 양상이었다(Fig. 1-C). 신경학적검사상 의식은 혼미하였고, 우측 상하지는 MRC grade II, 좌측 상하지는 grade III 정도의 마비가 있었으며 양측에서 Babinski 징후가 양성이었다. 결핵수막뇌염에 동반된 혈관염으로 인해 이차적으로 발생한 뇌경색으로 판단하여 고용량의 스테로이드 치료(methylprednisolone 1 g 3일)를 하였다. 뇌실외배액술 10일 후 갑자기 환자의 의식 상태

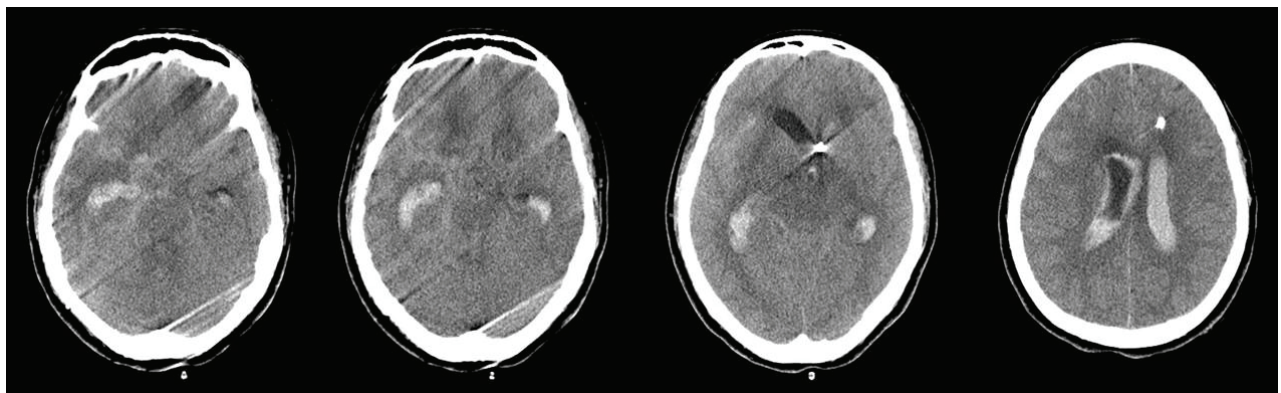


Figure 2. Findings of follow-up CT. Brain CT shows subarachnoid and intraventricular hemorrhage.

는 혼수로 악화되었으며, 호흡부전이 동반되어 뇌 CT를 다시 하였다. 뇌 CT상 뇌실내출혈이 발견되었고 심한 거미막밑출혈이 동반되어 있었다(Fig. 2). 5일 후 환자는 사망하였으며 보호자의 동의 하에 부검을 하였다.

부검 결과 CT상 확인되었던 거미막밑출혈, 뇌실내출혈 외에도 뇌실외배액술 카테터 삽입 반대 부위인 우측 측두엽에서 뇌내출혈이 관찰되었다. 양측 뇌반구와 폐, 문밑(subhilar) 림프절에서는 건락괴사(caseous necrosis)와 많은 수의 항산균(ACB)이 발견되었으며(Fig. 3-A), 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 뇌 안의 중간 크기 동맥 일부에서는 염증으로 인하여 내피밑층(subendothelial layer)과 혈관내막이 두터워진 소견이 있었다. 다른 중간 크기 동맥에서는 국소적으로 혈관중간막(tunica media)과 혈관바깥막(tunica adventitia)의 괴사와 파괴가 관찰되었고, 일부에서는 혈관내막(tunica intima)도 손상되어 내탄력층(internal elastic lamina)만 남아있었다(Fig. 3-B). AFB 염색 결과 혈관벽에서 다량의 항산균이 발견되었고(Fig. 3-C) 혈관 내부에는 혈전이 형성되면서, 다발성 혈관폐색이 보였다. 뇌와 림프절 조직의 결핵균 PCR 검사도 양성이었다. 출혈 부위에 뇌동맥류로 의심되는 소견은 없었다. 최종 부검 결과 출혈은 결핵균의 직접적인 혈관침범과 이차적인 범혈

관염(panarteritis)으로 인한 혈관파열로 인해 발생한 것으로 추정하였다.

고 찰

결핵수막뇌염은 뇌기저부에 심한 염증을 동반하며 기저부 혈관에 혈관염을 일으킨다고 알려져 있으며 이로 인한 허혈뇌졸중은 비교적 흔한 합병증으로 보고되고 있다.^{1-3,5} 여러 연구에서 결핵수막뇌염 이후 발생하는 뇌경색은 6~41%로 보고되었으나 본 증례와 같이 출혈 합병증을 일으키는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다.¹⁻⁵ 출혈성 합병증에 대해 몇몇 저자들은 허혈뇌경색에서 발생한 출혈전환(hemorrhagic transformation)을 보고하였고,^{2,5} 특히 26명의 결핵수막염 환자들을 대상으로 한 MRI, MRA 연구에서는 14명에서 뇌경색이 발견되었으며 그 중 57%에서 출혈전환이 있었다고 보고하였다.⁵ 이 외에 뇌감염 동맥류(cerebral mycotic aneurysm) 발생 후 파열에 의한 뇌실내출혈⁶이나 뇌경색, 동맥류와 무관한 뇌출혈^{4,7} 등이 드물게 보고된 적이 있었다. 하지만 현재까지 결핵수막뇌염에서 출혈 뇌경색이 아닌 직접적인 뇌내출혈, 뇌실내출혈, 거미막밑출혈 등의 출혈 합병증이 발생하는 것은 매우 드문 것으로 알려져 있

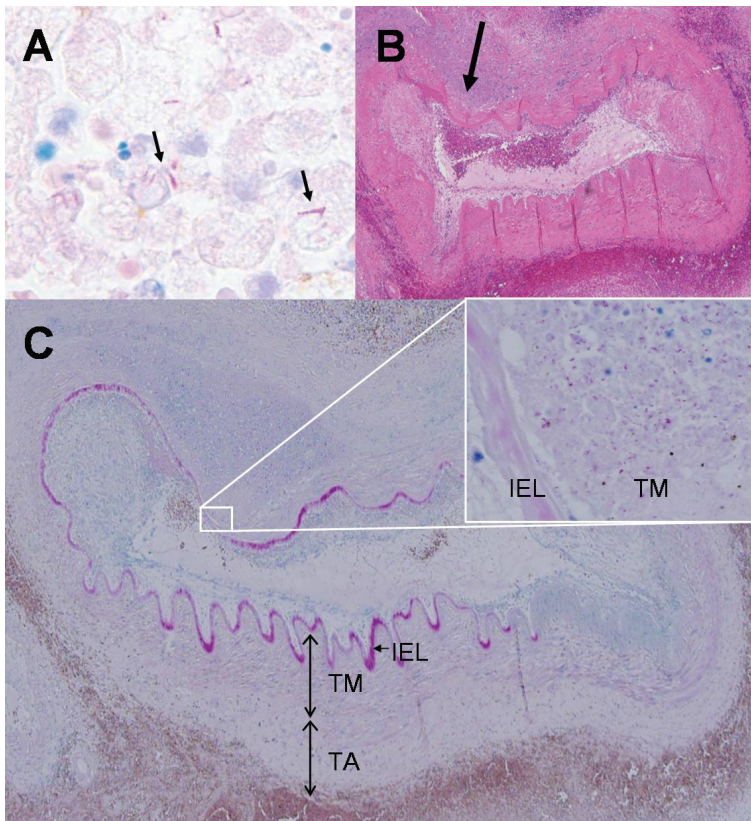


Figure 3. Pathologic findings of the brain. Ziehl-Neelsen stain shows numerous acid fast bacilli (arrows) in brain tissues (×400) (A). There is marked inflammation in the periarterial tissue with panarteritis and focal defect of vessel wall (arrow) in medium sized artery of right temporal lobe (H&E, ×40) (B). Many acid fast bacilli are identified in the arterial wall and perivascular tissue of right temporal lobe (Ziehl-Neelsen stain, ×40). Magnified photo shows destruction of tunica media with numerous acid fast bacilli (box) (Ziehl-Neelsen stain, ×400) (C). IEL; internal elastic lamina, TM; tunica media, TA; tunica adventitia.

으며, 발생 기전도 불분명하다.

본 환자의 경우 뇌경색은 양측 기저핵과 시상에서 발견되었으나 뇌내출혈은 우측 측두엽 부위에서 관찰되었으며, 조직 검사에서 기저핵과 시상 부위 뇌경색의 출혈전환의 증거는 없었다. 또한 고혈압, 혈액응고장애, 약물 복용력, 전신혈관염 등 뇌출혈을 유발할 만한 다른 위험인자는 전혀 없었다. 따라서 환자에서 발생한 뇌출혈은 부검에서 밝혀졌듯이, 결핵균의 직접적인 혈관 침범과 범혈관염에 의한 혈관 파열이 원인이 되었을 것이라고 판단할 수 있었다. 이와 더불어 허혈에 의한 뇌자동조절 작용의 손상으로 인하여 국소적 과관류, 세포외 공간의 pH감소, 염증반응에 의한 혈관확장 물질의 과분비 등이 혈관 손상에 기여하였을 것으로 생각되며 이는 세균수막염에서의 뇌출혈 발생기전으로 제시된 바 있다.⁸

과거 결핵수막염 환자의 혈관 변화를 보고한 병리학적 연구에 따르면 결핵균의 증식에 의해 동맥내막염(endarteritis)이 발생하고, 동맥내막염이 근육층과 혈관바깥막을 침범하여 범혈관염을 유발하며 이로 인한 혈관전체의 파괴와 괴사가 관찰된다고 하였다. 또한 내피밑층과 혈관내막의 증식으로 인한 혈관 폐색과 혈전증도 흔한 소견임을 보여주었다.^{2,9} 본 환자에서도 건락괴사, 결핵균의 혈관침범과 함께 범혈관염, 혈관내막증식 등의 소견이 관찰되어 기존에 보고되었던 병리 소견과 잘 부합되며, 특히 혈관바깥막, 중간막, 내막의 괴사가 발생하여 이로 인해 혈관파열과 출혈이 병발하였을 것으로 생각한다.

결론적으로 저자들은 결핵수막뇌염 환자에서 혈관염에 의한 뇌경색은 물론 이와는 별도로 뇌내출혈, 뇌실내출혈과 거미막

밑출혈 등의 출혈 합병증이 발생한 것을 경험하였고, 출혈 합병증의 원인이 결핵균의 직접적인 혈관 침범에 의한 혈관파열과 혈관염을 부검을 통해 확인하였다.

REFERENCES

1. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: A 30-year review. *Clin Infect Dis* 1993;17:987-994.
2. Dastur DK, Lalitha VS, Udani PM, Parekh U. The brain and meninges in tuberculous meningitis-gross pathology in 100 cases and pathogenesis. *Neurol India* 1970;18:86-100.
3. Leiguarda R, Berthier M, Starkstein S, Noguez M, Lylyk P. Ischemic infarction in 25 children with tuberculous meningitis. *Stroke* 1988;19:200-204.
4. Roh JK, Kang DW. A case of tuberculosis meningitis complicated by intracerebral hemorrhage. *Eur Neurol* 1998;40:50-52.
5. Gupta RK, Gupta S, Singh D, Sharma B, Kohli A, Gujral RB. Mr imaging and angiography in tuberculous meningitis. *Neuroradiology* 1994;36:87-92.
6. Griffiths SJ, Sgouros S, James G, John P. Intraventricular haemorrhage due to ruptured posterior inferior cerebellar artery aneurysm in tuberculous meningitis. *Childs Nerv Syst* 2000;16:872-874.
7. Yeh ST, Lee WJ, Lin HJ, Chen CY, Te AL. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage secondary to tuberculous meningitis: Report of two cases. *J Emerg Med* 2003;25:265-270.
8. Gironell A, Domingo P, Mancebo J, Coll P, Marti-Vilalta JL. Hemorrhagic stroke as a complication of bacterial meningitis in adults: Report of three cases and review. *Clin Infect Dis* 1995;21:1488-1491.
9. Hektoen L. The vascular changes of tuberculous meningitis, especially the tuberculous endarteritis. *J Exp Med* 1896;1:112-163.