

갑자기 발생한 기억력 저하로 나타난 시신경척수염범주질환

이형진 김래영 박경원

동아대학교 의과대학 신경과학교실, 동아대학교병원 인지장애·치매센터

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Presented with Acute Memory Loss

Hyungjin Lee, MD, Raeyoung Kim, MD, Kyung Won Park, MD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Cognitive Disorders and Dementia Center of Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) can present with various symptoms including optic neuritis, transverse myelitis, and area postrema syndrome. However, acute memory loss is an uncommon clinical presentation of NMOSD. We report a patient with NMO-IgG-antibody-positive NMOSD presenting with only acute memory loss, which suggested the presence of bilateral thalamic lesions. This case indicates that NMOSD needs to be considered in the differential diagnosis of acute memory loss.

J Korean Neurol Assoc 34(3):213-216, 2016

Key Words: Neuromyelitis optica spectrum disorder, Acute memory loss

시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO)을 전에는 시신경염과 척수염으로 나누어 두 가지 증상이 동시에 발생해야 진단할 수 있었다(2006 Wingerchuk criteria).¹ 그러나 NMO-IgG항체 발견 이후 최근에는 보다 넓은 의미로 받아들여지게 되었다. NMO-IgG 양성이면서 시신경염과 척수염 중 한 가지 증상만 나타날 수도 있으며 침범한 부위에 따라 실조증, 사지마비, 복시, 시야장애 같은 다양한 증상이 나타난다. 이 때문에 시신경척수염범주질환(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)이라는 확장된 개념이 도입되었다.² 이처럼 임상증상이 다양하지만 갑자기 발생한 기억저하가 주 증상인 경우는 드물다. 저자들은 다른 동반증상 없이 갑작스런 기억저하만 나타난 시신경척수염범주질환의 증례가 있어 이를 보고하고자 한다.

증례

51세 여자환자가 3일 전에 갑자기 발생한 기억력 저하 때문에 기억장애 클리닉에 방문하였다. 증상 발생 하루 전까지도 기억력이나 지남력에 특별한 문제는 전혀 없었다. 일주일 전에 딸과 했던 약속이나 5일 전 조카에게 병문안 갔던 사실을 기억하지 못했다. 뿐만 아니라 수 시간 전에 아침식사를 했거나 약을 복용한 사실도 떠올리지 못했다. 평소 복용하던 약물이 많이 남았는데 환자는 약을 다 먹었다는 말을 반복하였다. 보호자가 옆에서 계속 상기시켰으나 똑같은 질문을 반복하였다. 또한 본인의 나이, 생일, 배우자의 이름, 집주소 같은 것을 기억하지 못했다.

환자는 1년 전 복시, 어지럼, 보행장애로 본원에서 치료받은 적이 있었다. 당시 신경계진찰에서 좌안 눈꺼풀처짐, 좌안 내전장애와 상사시, 오른쪽 헛바닥 감각(general sense) 저하가 있었고 걸을 때 우측으로 넘어지는 경향이 있었다. 뇌 MRI의 액체감쇠역전회복(Fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상에서 수도관주위영역(periaqueductal area)과 우측 뇌교후방(right pontine posterior portion)에서 고신호강도 병변이 보였다. 뇌척수액검사에서 백혈구 5 /mm³, 단백질 52 mg/dL이었고 간접면역형광법(Indirect

Received December 8, 2015 Revised March 12, 2016

Accepted March 12, 2016

Address for correspondence: Kyung Won Park, MD
Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine,
Cognitive Disorders and Dementia Center of Dong-A University
Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-2966 Fax: +82-51-244-8338
E-mail: neuropark@dau.ac.kr

immunofluorescence)으로 측정된 NMO-IgG 항체는 음성이었다. 당시 뇌간뇌염(Brainstem encephalitis)으로 추정 진단 후 메틸프레드니솔론(methylprednisolone, 1 g/day) 정맥주사를 5일 동안 사용하였고 이후 경구스테로이드로 변경하여 점차 감량하였다. 증상은 서서히 호전되었으며 3개월 후 신경계진찰에서 이전에 있었던 신경계 이상은 나타나지 않았고 이 때 시행한 뇌 MRI검사에서 뇌간 부위의 고신호강도 병변이 사라졌다. 스테로이드는 총 9개월 동안 복용한 후 중단하였다.

환자는 스테로이드를 중단한 지 약 3개월 정도 경과 후 갑자기 기억력 저하가 나타나서 재입원하였다. 1년 전 뇌염 이외 과거력으로 1년 반 전 고혈압을 진단받았다. 두부외상력이나 치매 가족력은

없었으며 최근 병력에서 예방접종력 또는 음주나 영양결핍의 가능성도 없었다. 기억력저하를 일으킬 수 있는 약물복용력은 없었으며 저산소증에 대한 병력도 없었다. 신경계진찰에서 뇌신경, 운동신경, 감각신경 검사에서 국소 또는 편측 신경계결손은 없었고 실조증과 병적반사도 없었다. 한국판간이정신상태검사(K-MMSE) (오른손잡이, 초졸 학력)에서 20점(시간지남력 1점, 장소지남력 5점, 기억등록 3점, 주의집중과 계산 4점, 기억회상 0점, 언어와 시공간구성 7점)이었다. 서울신경심리선별종합검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)결과, 임상치매평가척도(clinical dementia rating, CDR) 0.5점, 임상치매평가척도합(CDR-Sum of Box) 3.5점, 치매단계평가척도(Global deterioration

Table. Results of serial neuropsychological tests of the patient

Neuropsychological Tests	Initial	Follow-up after 4 months	Follow-up after 16 months
Attention			
Digit span(Forward/Backward)	5/3	4/3	5/4
Letter cancellation	NL	NL	NL
Language & Related functions			
Auditory comprehension	NL	NL	NL
Repetition	NL	NL	NL
Naming(K-BNT)	24(0.01%ile)	28(0.01%ile)	27(0.01%ile)
Reading/Writing	NL/NL	NL/NL	NL/NL
Praxis	NL	NL	NL
Finger naming	NL	AB	AB
Right-Left orientation	AB	NL	NL
Calculation	8	8	7
Body part identification	NL	NL	NL
Visuospatial Functions			
Interlocking pentagon	NL	NL	NL
RCFT copy	35(77.50%ile)	35(73.97%ile)	35(77.50%ile)
Memory			
Seoul Verbal Learning Test			
Free recall(1st/2nd/3rd trial)	0/4/3(0.08%ile)	3/5/6(2.27%ile)	5/4/7(11.27%ile)
20-minute delayed recall	0(0.07%ile)	2(0.57%ile)	3(3.04%ile)
Recognition	4(0.14%ile)	8(14.88%ile)	10(64.20%ile)
RCFT			
Immediate recall	7.5(11.36%ile)	9.5(10.88%ile)	14(37.58%ile)
Delayed recall	6.5(7.00%ile)	10(10.68%ile)	15(42.02%ile)
Recognition(true positive - false positive)	3-0=3	10-3=7	11-6=5
Frontal/Executive Functions			
Go-no-go test	NL	NL	NL
Alternating square & triangle	NL	NL	NL
Fist-edge-palm	NL	NL	NL
Luria-loop	NL	NL	NL
Word fluency(for one minute)			
Letter items('ㄱ', 'ㅇ', 'ㅅ')	2/5/2	4/2/4	8/5/7
Category items(animal/market)	6/13	11/16	8/18
MMSE	22	26	26
CDR/CDR-SB	0.5/3.5	0.5/3	0.5/1
GDS	4	4	3

K-BNT; Korean version of Boston Naming Test, RCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test, K-MMSE; Korean version of Mini-mental State Examination, CDR; Clinical Dementia Rating, CDR-SB; CDR-Sum of Box, GDS; Global Deterioration Scale, NL; within normal limit, AB; abnormal.

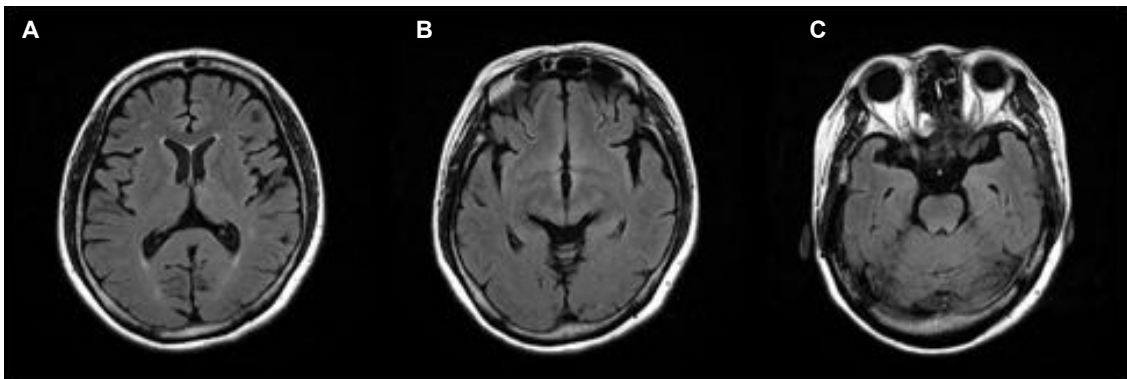


Figure 1. Initial brain MRI finding. FLAIR image shows high signal intensity lesions in bilateral medial thalamus and hypothalamus around 3rd ventricle. MRI; magnetic resonance imaging, FLAIR; fluid-attenuated inversion recovery.

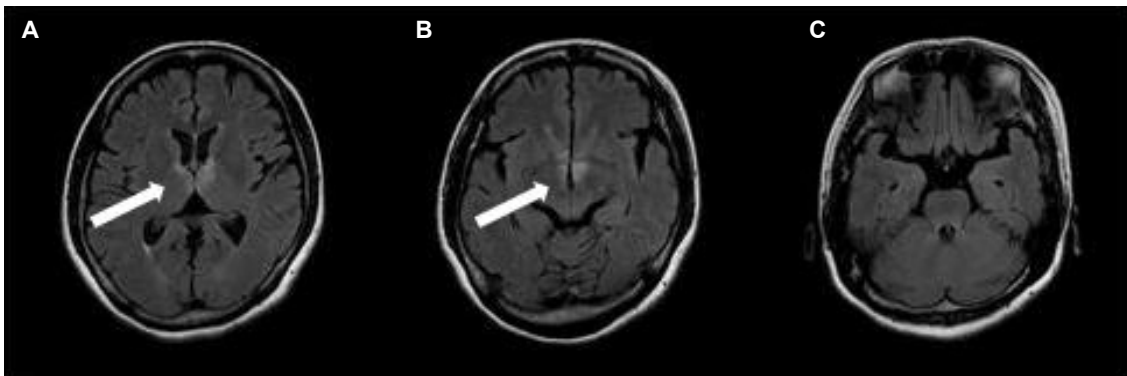


Figure 2. Follow up brain MRI finding after 3 months. FLAIR image shows much improved state compared to previous MRI. MRI; magnetic resonance imaging, FLAIR; fluid-attenuated inversion recovery.

scale) 4점이었으며 주의집중력, 언어유창성, 이해력은 유지되어 있었다. 그러나 언어 및 시각 기억력과 이름대기능력, 계산능력에서 뚜렷한 장애가 있었다. 기억력은 즉각회상, 지연회상, 재인능력 모두 저하되었다(Table).

증상발생 3일 뒤 촬영한 뇌MRI T2강조영상에서는 양측 내측 시상(bilateral medial thalamus), 시상하부, 시신경교차에서 고신호 강도 병변이 보였다(Fig. 1). T1강조영상과 조영증강영상은 정상이었다. 뇌척수액검사서 백혈구 7 /mm³, 단백질 48 mg/dL이었고 뇌파는 정상이었다. 혈청 비타민 B1은 140.1 nmol/L로 정상범위였고, 혈청 신생물표립항체(Paraneoplastic antibody, Hu, Ro, Ri), 뇌척수액 올리고클론띠(Oligoclonal band), 혈청과 뇌척수액 자가면역뇌염항체(NMDAR, AMPA1, AMPA2, LGI1, CASPR2, GABA-B)검사서 음성이었다. 그러나 이전과 같이 간접면역형광법으로 시행한 NMO-IgG항체검사는 양성이었다. 시신경척수염범주질환에 의한 급성 인지기능장애로 판단하고 경구스테로이드(prednisolone 60 mg/day) 치료를 시작했으며 6개월에 걸쳐 점진적으로 감량한 뒤 중단하였다. 기억장애 발생 약 3개월 뒤 시행한

추적 뇌MRI T2강조영상에서 양측 시상, 시상하부와 시신경교차 부위에서 병변이 현저히 줄었다(Fig. 2). 증상발생 1년 4개월 뒤 시행한 MMSE는 26점(시간지남력 5점, 장소지남력 5점, 기억등록 3점, 주의집중과 계산 5점, 기억회상 0점, 언어와 시공간구성 8점)으로 주로 시간지남력이 호전되었다. 증상발생 3개월과 1년 4월 후 시행한 추적 신경심리검사서 여전히 언어, 시각 기억력이 저하되었으나 시간이 지나면서 점차 호전되었고 (Table), 일상생활 수행에는 아무런 문제가 없을 정도로 회복되었다.

고 찰

시신경척수염은 중추신경계에 발생하는 급성 또는 아급성 염증성 탈수초질환이다. 다발경화증(multiple sclerosis)의 아형인지 또는 독립적인 질환인지에 대한 논란이 있었다. 하지만 오랜 경험이 축적되면서 임상과 영상특징이 다발경화증과 다르다는 것을 알게 되었다.² 게다가 자가항체인 NMO-IgG가 발견되어 더 확실해졌다.³ 이는 aquaporin-4에 대한 항체로 시신경척수염과 밀접한 관계

가 있다. Aquaporin-4는 중추신경계에 분포하는 수분통로로써 수분과 글루타메이트 항상성에 관여한다. 생체외실험(In vitro study)에서 NMO-IgG가 Aquaporin-4에 결합하면 항체변형(antigenic modulation), 항체내재화(antigen internalization)을 거쳐 용해소체 경로(lysosomal pathway)를 거친다고 알려져 있다.^{4,5}

NMO-IgG의 발견은 시신경척수염 진단에 유용한 도구가 되었다. 이 때문에 최근 개정된 진단기준(2015 International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis)에서는 NMO-IgG 양성인 경우와 음성인 경우를 나누어 분류하였다.² NMO-IgG 양성인 경우 6가지 핵심증상(core clinical characteristics) 중 한 가지 임상증상이 있으면 시신경척수염범주질환으로 진단할 수 있다. 6가지 핵심증상은 시신경염, 급성척수염, 맨아래구역증후군(area postrema syndrome), 급성 뇌간증후군(acute brainstem syndrome), 기면병(Narcolepsy) 또는 사이뇌증후군(diencephalic syndrome)과 함께 시신경척수염에 부합하는 사이뇌 MRI 병변(제3뇌실과 수도관주위병변), 증상성 뇌증후군과 시신경척수염에 부합하는 뇌 병변이 이에 해당한다.^{2,6}

본 증례의 경우 기억력 저하가 발생하기 1년 전 첫 증상으로 좌안 눈꺼풀처짐과 외안근 마비가 발생하였다. 이는 급성 뇌간증후군(acute brainstem syndrome)으로 뇌MRI에서도 수도관주위 영역의 교뇌와 중뇌에 고신호강도 병변이 보였다. 1년 뒤 기억력 저하로 재입원했을 때도 뇌MRI FLAIR영상에서 양측 시상내측(medial thalamic lesion), 시상하부와 시신경교차 부위 같은 뇌실막주변(periependymal)에 특징적인 고신호강도의 병변이 있었다. 본 환자에서는 2차례 입원했을 때 각각 특징적인 임상증상과 뇌MRI 이상 그리고 1차례 NMO-IgG 양성인 것이 확인되어 시신경척수염범주질환으로 진단하였다. 처음 병원에 왔을 때 시행한 NMO-IgG 혈청검사가 음성으로 나왔던 것은 민감도가 다소 낮기 때문으로 보인다. 보고에 따라 다르지만 간접면역형광법에서 민감도는 54-73%, 특이도는 91-100%로 알려져 있다.⁷ 상대적으로 낮은 민감도때문에 항체음성일 경우 반복검사가 필요함을 시사한다.

시신경척수염범주질환에서 뇌염증상은 다양하게 나타날 수 있다. 본 증례와 같이 제3뇌실과 수도관주위, 즉 사이뇌 병변(시상, 시상하부, 전방중뇌)일 경우 항이노호르몬분비이상증후군(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone), 저혈압, 비만, 무월경 같은 증상이 나타난다.² 뇌경색, 티아민 결핍(thiamine deficiency) 같은 다른 원인에 의한 사이뇌 증후군에서 시상의 등안쪽 핵(dorsomedial nucleus)이 침범된 경우 기억력 저하가 발생한 것은 이전에도 보고된 적이 있으며^{8,9} 본 증례도 이 부위의 병변으로 인해 기억력 저하가 발생한 것으로 보인다. 하지만 이 병변을 침범

한 다른 시신경척수염범주질환에서 갑자기 발생한 기억력저하가 주증상으로 나타나는 경우는 드물며 보고된 예가 많지 않다. 아직 국내에서 보고된 적은 없으며 해외에서 보고된 한 환자는 기억장애뿐 아니라 저체온증, 서맥이 같이 동반되었다.¹⁰ 하지만 다른 동반증상 없이 갑작스런 기억저하만으로 나타난 시신경척수염범주질환에 대한 보고는 드문 것으로 보인다. 사이뇌 병변임에도 시신경척수염범주질환에서 기억력 저하가 잘 나타나지 않는 이유에 대해서는 향후 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 증례는 갑자기 발생한 기억력 저하의 감별질환으로 뇌졸중이나 베르니케뇌병증, 저산소성뇌병증 뿐만 아니라 시신경척수염범주질환도 원인이 될 수 있음을 시사한다. 본 증례와 같이 스테로이드 치료를 함으로써 예후를 개선시킬 수 있으므로 보다 세밀한 병력청취와 신경계진찰을 통하여 조기에 진단하고 적극적으로 치료하는 것이 중요하다.

REFERENCES

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.
3. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
4. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, Fryer JP, Kryzer TJ, Chamberlain JL, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med* 2008;205:2473-2481.
5. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Roemer SF, Fryer JP, Kryzer TJ, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;69:2221-2231.
6. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015;84:1165-1173.
7. Waters P, Vincent A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J* 2008;15:99-105.
8. Meissner I, Sapir S, Kokmen E, Stein SD. The paramedian diencephalic syndrome: a dynamic phenomenon. *Stroke* 1987;18:380-385.
9. Caulo M, Van Hecke J, Toma L, Ferretti A, Tartaro A, Colosimo C, et al. Functional MRI study of diencephalic amnesia in Wernicke-Korsakoff syndrome. *Brain* 2005;128:1584-1594.
10. Nakano T, Dei F, Kawamoto Y, Takahashi T, Tanaka F, Koyama K. Hypothermia and memory disturbance as initial manifestations associated with lesions of the diencephalon in a patient with anti-aquaporin 4 antibody-associated disorder: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2014;54:653-656.