

급성 세균뇌척수염 의심 질환으로 발현한 시신경척수염범주질환

김근수 김보영 송파멜라 이재정 박흥균 박혜리 조중양

인제대학교 의과대학 인제대학교 일산백병원 신경과

Relapse of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Presented with Suspected Bacterial Meningomyelitis

Geun Soo Kim, MD, Bo Young Kim, MD, Pamela Song, MD, Jae Jung Lee, MD, Hong-Kyun Park, MD, Hea Ree Park, MD, Joong-Yang Cho, MD

Department of Neurology, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare inflammatory demyelinating disease. Anti-aquaporin-4 antibodies serve as a specific biomarker, while other factors including antecedent infection may also play a role in the development of NMOSD. Abnormal cerebrospinal fluid (CSF) findings such as leukocytosis with concentration $>50/\text{mm}^3$ are one of the characteristics of NMOSD, but these were not specific for identifying other infective neurological diseases. Here we describe a rare case of NMOSD with CSF findings suggestive of bacterial meningomyelitis.

J Korean Neurol Assoc 38(2):129-132, 2020

Key Words: Neromyelitis optica, Optic neuritis, Encephalomyelitis

시신경척수염범주질환(neuromyelitis optica spectrum disorder)은 중추신경계의 특발염증탈수초질환으로 시신경, 척수, 대뇌, 사인뇌, 뇌줄기 등을 침범하여 다양한 임상양상을 나타낸다.¹ 병인에는 항aquaporin-4 (AQP4) 항체가 직접적인 역할을 하지만 감염 등을 포함한 다른 요소들도 관여한다고 알려져 있다.² 시신경척수염범주질환 발병 시에 뇌척수액의 백혈구 및 단백질 상승은 흔히 관찰된다. 백혈구 상승은 74%에서 보이고 중성구가 두드러질 수는 있지만 전형적으로는 단핵구나 림프구가 주된 비율을 차지하며, 약 26%에서 백혈구가 $50/\text{mm}^3$ (정상치: $0-5/\text{mm}^3$) 이상이다.³ 그러나 세균뇌척수염을 의심할 정도의 중증의 염증 소견을 보이는 경우는 극히 드물다고 알려져 있다. 저자들은 시신경척수염범주질환 발병 시에 뇌척수액검사서 세균뇌척수염을 의심할 정도의 백혈

구 상승($1,650/\text{mm}^3$), 단백질 증가 및 포도당 감소가 확인된 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

56세 여자가 병원 방문 전날 갑자기 발생한 양측 하지의 위약 및 감각저하로 응급실을 방문하였다. 5개월 전 왼쪽 눈에 시신경염이 발생하였고, 당시 항AQP4 항체 양성을 보여 시신경척수염범주질환으로 진단되었다. 고용량 스테로이드(메틸프레드니솔론[methylprednisolone] 1 g/day, 5일) 정주 요법 후에도 뚜렷한 증상 호전은 없었으며, 혈장분리교환술은 환자가 거부하여 시행하지 못하였다. 이후 유지 요법으로 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil) 750 mg을 하루에 2회 복용하였다. 응급실을 방문하기 수일 전부터 발열, 두통, 등(back) 통증으로 개인병원에서 대증 치료하면서 mycophenolate mofetil을 자가 중단하였고, 복용 중인 약에 항생제는 포함되어 있지 않았다.

신경학적 진찰에서 의식수준은 정상이었으며, 양쪽 하지 근력은 Medical Research Council (MRC) 2등급이고, T10 이하 부위로 온도, 통각 및 위치감각 저하가 있었다. 양측 무릎 심부건반사의

Received October 22, 2019 Revised December 19, 2019

Accepted December 19, 2019

Address for correspondence: Joong-Yang Cho, MD
Department of Neurology, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea
Tel: +82-31-910-7929 Fax: +82-31-910-7368
E-mail: joongyangcho@gmail.com

항진 소견은 뚜렷하지 않았고, 수막자극징후는 보이지 않았으나 경부 통증을 호소하였다. 38°C의 발열을 보였으며 혈액검사서 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, 정상치: 0-20 mm/hr)가 47 mm/hr로 상승된 것 이외에 다른 이상 소견은 보이지 않았다. 척수 T2강조 magnetic resonance imaging (MRI)에서 세로광범위횡단척수염의 소견이 관찰되었고, 뇌 MRI에서 좌측 소뇌의 고신호강도 병터 및 뇌줄기의 조영증강 병터가 관찰되어 시신경척수염범주질환의 재발이 의심되었다(Fig). 같은 날 시행한 뇌척수액검사에서 백혈구 1,650/mm³ (중성구 90%, 림프구 10%), 단백질 445 mg/dL (정상치: 15-45 mg/dL)로 증가되어 있었고, 뇌척수액/혈액 포도당 비율은 0.27 (뇌척수액 포도당 34 mg/dL, 혈액 포도당 125 mg/dL)로 감소되어 있어서 세균뇌척수염의 가능성 또한 배제할 수 없었다. 세균뇌척수염에 준하여 항생제(세프트리아kson[ceftriaxone] 2 g IV q 12 hrs, 반코마이신[vancomycin] 1 g IV q 12 hrs)를 사용하였고, 같은 날 고용량 스테로이드(methylprednisolone 1 g/day, 5일) 정주 요법을 시작하였다. 치료 후 두통 및 발열은 급속도로 호전되었으나 양 하지의 근력저하 및 감각저하는 호전이 없었고, 뇌척수액검사에서 원인균은 검출되지 않았다. 5일 뒤 시행한 추적 뇌척수액검사에서 백혈구 40/mm³ (중성구 10%, 림프구 90%), 단백질 59 mg/dL, 뇌척수액/혈액 포도당 비율은 0.44 (뇌척수액 포도당 88 mg/dL, 혈액 포도당 199 mg/dL)로 급속한 호전 소견을 보였으며, 배양검사에서 역시 원인균은 검출되지 않았다. 경구 스테로이드를 사용하면서 입원 12

일째 시행한 뇌척수액검사에도 호전 소견을 보여 경험적 항생제는 14일간 사용 후 중단하였다(Table). 양 하지의 근력저하는 뚜렷한 호전을 보이지 않아 혈장분리교환술을 6회 시행하였으며, 양쪽 하지 근력은 MRC 3등급으로 호전되었고, 입원 당시 검사한 항AQP4 항체는 1:10 양성(+++)으로 확인되었다.

고 찰

본 증례에서는 시신경척수염범주질환 환자가 고열, 두통, 하지 마비의 증상 및 척수 T2강조 MRI에서 보인 세로광범위횡단병변으로 재발이 의심되었으나 뇌척수액검사에서 백혈구 1,650/mm³, 단백질 445 mg/dL, 포도당 34 mg/dL (혈액 포도당 125 mg/dL)로

Table. Cerebrospinal fluid findings in patient during treatment

	Hospital day		
	1st day	5th day	12th day
WBC (/mm ³)	1,650	40	6
Neutrophil (%)	90	10	3
Protein (mg/dL)	445	59	54
CSF/serum glucose ratio	0.27	0.44	0.53

WBC; white blood cell, CSF; cerebrospinal fluid.

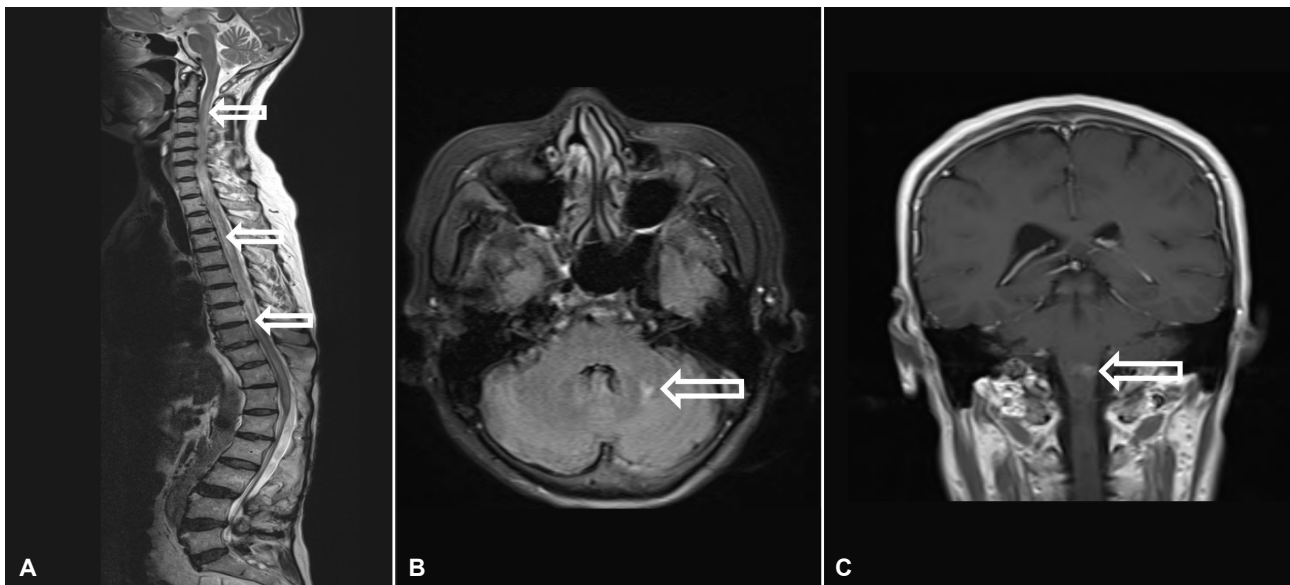


Figure. MRI at 5 days after 1st relapse. (A) Spine T2-weighted MRI shows increased signal intensity in whole spinal cord (arrows). (B) Brain FLAIR MRI shows increased signal intensity in left cerebellum (arrow). (C) Gadolinium-enhanced Brain MRI reveals an enhanced lesion in brainstem (arrow). MRI; magnetic resonance imaging, FLAIR; fluid-attenuated inversion recovery.

관찰되어 감염질환을 배제할 수 없었고, 감염질환 중에는 항생제 치료를 받지 않아서 불완전 치료(partially treated) 세균뇌척수염보다는 세균뇌척수염의 가능성을 고려할 수 있었다. 항생제 투여 및 고용량 정주 스테로이드 투여 후 두통, 발열 및 뇌척수액 소견은 호전되었으나 신경계증상은 뚜렷한 변화가 없었고, 혈장분리교환술 시행 이후 신경계증상이 호전되었다. 두통과 고열이 동반되고 중증의 뇌척수액 백혈구 및 단백질의 상승, 포도당의 감소 등으로 세균뇌척수염 가능성을 생각할 수 있으나 배양검사가 모두 음성이고, 두통과 고열이 일반적인 세균뇌척수염보다 심하지 않았으며, 짧은 기간 안에 뇌척수액검사의 급속한 호전을 보인 점은 세균뇌척수염처럼 보이는 시신경척수염범주질환의 가능성이 좀 더 높다고 볼 수 있다. 그러나 세균감염이 시신경척수염범주질환의 재발을 촉진(trigger)하였을 가능성도 배제할 수는 없다.

세균뇌척수염 양상을 보이는 시신경척수염범주질환 환자 2명이 보고되었는데, 환자들은 예전에 시신경염이 있었고, 척수염 증상 발현 시 뇌척수액검사서 중증의 백혈구 상승($540/\text{mm}^3$, $4,864/\text{mm}^3$), 단백질 증가(103.3 mg/dL , 309 mg/dL), 포도당 감소(뇌척수액/혈액 포도당 비율[*cerebrospinal fluid (CSF)-blood glucose ratio*] 0.31, 0.261) 소견 및 척수 MRI에서 T2 세로광범위횡단성 병터를 보여 스테로이드와 항생제를 같이 사용하였으며, 5-6개월이 지나서 모두 재발을 보였다.⁴ 다른 보고로는 시신경척수염범주질환의 첫 증상이 세균뇌척수염으로 판단된 경우인데, 31세 여자가 고열, 가슴과 등으로 뻘치는 갑작스럽고 심한 통증 및 하지의 진행성 이상감각과 위약이 있었으며, 뇌척수액검사서 백혈구 $1,228/\text{mm}^3$ (98% 림프구), 단백질 383.5 mg/dL , 포도당 1.8 mmol/L 였고, 척수 T2 MRI에서 C4-C8 병터가 관찰되었다. 항생제 치료 후 환자의 신경계증상과 MRI 병터는 부분적 호전을 보였으나 4개월, 10개월, 12개월 후에는 감염의 증거 없이 척수 병터가 재발하여 고용량의 정주 스테로이드를 사용하였고, 항AQP4 항체가 검출되어 시신경척수염범주질환으로 진단되었다.⁵ 첫 증상 발현 당시 충분한 검사에도 감염원이 확인되지는 않았으나 항생제 사용 후 임상적으로나 영상적으로 호전을 보여 세균뇌척수염이 강력히 의심되었고, 그 이후 재발한 신경계증상을 고려할 때 저자들은 시신경척수염범주질환은 감염에 의하여 촉진될 수 있다는 가설을 뒷받침할 수 있다고 하였다.^{5,6} 최근에는 6년 전 시신경척수염범주질환을 진단받은 환자가 두통 및 고열이 있었고, MRI검사서 뇌와 척수에 광범위한 병터를 보였으며, 뇌척수액검사서 백혈구 $1,131/\text{mm}^3$ (83% 호중구), 단백질 158.67 mg/dL , 포도당 39.6 mg/dL 로 보고되었다. 항생제에 대한 반응으로는 신경계증상의 호전을 보이지 않았고, 고용량의 스테로이드와 정주 면역글로불린으로 호전을 보여, 저자들

은 시신경척수염범주질환의 급성 발작 시에 임상양상 및 뇌척수액 검사 소견이 세균뇌척수염처럼 나타날 수 있을 가능성을 제시하였다.⁷

본 증례는 시신경척수염범주질환 환자가 고열과 하지 위약이 발생하였고, 척수 MRI에서 세로광범위횡단병변을 보이며, 뇌척수액 검사에서 백혈구 $1,650/\text{mm}^3$ (중성구 90%), 단백질 445 mg/dL , 뇌척수액/혈액 포도당 비율(CSF-blood glucose ratio) 0.27 소견으로 세균뇌척수염과 시신경척수염범주질환 재발의 감별이 어려웠던 경우이다. 일반적으로 시신경척수염범주질환에서 뇌척수액의 백혈구가 $50/\text{mm}^3$ 이상으로 증가할 수 있다고 알려져 있다.³ 그러나 이수치는 탈수초질환의 감별에서 다발성경화증과의 감별 시에 도움이 되지만 다른 신경계 감염질환의 감별에는 제한이 있다. 또한 시신경척수염범주질환 환자의 급성기 시점의 뇌척수액검사서 중증의 백혈구 및 단백질의 상승의 보고는 매우 드물고,^{3,8,9} 특히 뇌척수액 포도당까지 감소된 경우는 더욱 드물다고 알려져 있다.^{4,5} 본 증례는 뇌척수액의 충분한 검사에도 불구하고 감염원은 밝혀지지 않았으며, 환자의 병력, MRI 및 혈액검사 소견을 고려하고, 항생제와 스테로이드 사용 후에 빠른 뇌척수액검사의 호전 및 혈장분리교환술 이후 신경계증상의 호전이 있었던 점으로 보아 세균뇌척수염보다는 세균뇌척수염 양상으로 보이는 시신경척수염범주질환의 재발 가능성이 좀 더 높다고 생각된다. 그러나 급성기에서는 세균뇌척수염이 완전히 배제되지 않을 수 있기 때문에 항생제 및 고용량의 스테로이드 치료를 함께 시행되는 것이 타당할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6:805-815.
2. Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K, Kanda T. A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 2011;300:19-22.
3. Zaffaroni M, Italian Devic's Study Group. Cerebrospinal fluid findings in Devic's neuromyelitis optica. *Neurol Sci* 2004;25 Suppl 4:S368-S370.
4. Lepur D, Peterkovic V, Kalabric-Lepur N. Neuromyelitis optica with CSF examination mimicking bacterial meningomyelitis. *Neurol Sci* 2009;30:51-54.
5. Li X, Lin J, Pan S, Weng Y, Li J, Zhang X, et al. Suspected bacterial meningomyelitis: the first presenting clinical feature of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2017;309:68-71.
6. Ren Z, Wang Y, Duan T, Patel J, Liggett T, Loda E, et al. Cross-immunoreactivity between bacterial aquaporin-Z and human aquaporin-4: potential relevance to neuromyelitis optica. *J Immunol* 2012; 189:4602-4611.

7. He M, Gao D, Zhang J, Huang D, Tian Y, Yu S. Suspected bacterial meningoencephalomyelitis as the trigger or presentation of neuromyelitis optica spectrum disorder flare. *Mult Scler Relat Disord* 2019;30:38-41.
8. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 2004;251:47-52.
9. Milano E, Di Sapio A, Malucchi S, Capobianco M, Bottero R, Sala A, et al. Neuromyelitis optica: importance of cerebrospinal fluid examination during relapse. *Neurol Sci* 2003;24:130-133.