



CASE REPORT

항Hu 및 항SOX1자가항체가 동시에 확인된 아테졸리주맙 연관 자가면역뇌염

은미연^{a,b} 하형석^{a,b} 황재춘^{a,b}

경북대학교 의과대학 신경과학교실^a, 칠곡경북대학교병원 신경과^b

Coexistence of Anti-Hu and Anti-SOX1 Autoantibodies in Atezolizumab-related Encephalitis

Mi-Yeun Eun, MD^{a,b}, Hyungseok Hah, MD^{a,b}, Jaechun Hwang, MD^{a,b}

Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea^a

Department of Neurology, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu, Korea^b

Address for correspondence

Jaechun Hwang, MD
Department of Neurology, Kyungpook National University Chilgok Hospital, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404 Korea
Tel: +82-53-200-3865
Fax: +82-53-200-3866
E-mail: ghkdwocons@gmail.com

Received July 20, 2023
Revised October 4, 2023
Accepted October 4, 2023

Although immune checkpoint inhibitor-related encephalitis has been reported, its underlying mechanism and treatment strategies remain unclear. Here, we present the case of a 60-year-old male patient with small cell lung cancer who developed autoimmune encephalitis during treatment with atezolizumab. Notably, this case involved the concurrent detection of two paraneoplastic autoantibodies (anti-Hu and anti-SOX1). Encephalitis was treated by discontinuing atezolizumab and administering steroids, despite the persistence of the antibodies. This case provides insights into the interaction between immune checkpoint inhibitors and paraneoplastic autoantibodies.

J Korean Neurol Assoc 42(1):48-52, 2024

Key Words: Atezolizumab, Encephalitis, immune checkpoint inhibitors

면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)는 암세포와 면역체계 사이의 상호작용을 조절하여 항암 효과를 나타내는 새로운 계열의 항암제이다.¹ 이러한 약물들은 종양세포가 면역 방어 메커니즘을 회피하는 데 중요한 역할을 하는 단백질인 programmed cell death protein-1 (PD-1) 또는 programmed cell death ligand-1 (PD-L1)에 작용하여 면역 억제 기전을 극복하고 면역반응을 촉진한다. 이 중 아테졸리주맙(attezolizumab)은 PD-L1에 작용하여 암세포에 대한 면역반응을 강화하는 기전으로 비소세포폐암, 소세포폐암, 유방암, 요로상피암 및 간세포암 치료에 사용되고 있다.²

그러나 면역관문억제제 사용은 자가면역 부작용을 유발할 수 있는데, 특히 신경계에서는 자가면역뇌염(autoimmune

encephalitis)과 같은 심각한 합병증이 보고되고 있다.³ Atezolizumab과 같은 면역관문억제제와 자가면역뇌염의 연관성은 알려져 있지만, 이에 대한 명확한 발생 기전은 아직 밝혀지지 않았다.

자가면역뇌염은 대표적인 면역성 신생물탈립신경계증후군(paraneoplastic neurologic syndrome)으로 알려져 있으며, 관련된 신생물탈립자가항체(paraneoplastic autoantibody)가 다양하게 확인되고 있다.⁴ 이전에는 일부 면역관문억제제 연관 자가면역뇌염(immune checkpoint inhibitor-related autoimmune encephalitis) 환자에서 신생물탈립자가항체가 동시에 확인되는 경우가 보고되었지만, 약물과 항체의 각각의 역할과 상호작용 기전은 여전히 명확하

게 알려져 있지 않고 있다.^{5,6}

저자들은 atezolizumab 연관 자가면역뇌염 환자에서 항Hu항체(anti-Hu antibody)와 항SOX1항체(anti-SOX1 antibody)가 동시에 확인된 증례를 경험하여 보고하고자 한다. 그리고 증례를 통해 면역관문억제제 연관 자가면역뇌염에서 신생물말립자가항체의 역할과 작용 기전에 대한 의견을 제시하고자 한다.

증례

2021년 11월 60세 남자 환자가 다발골전이(multiple bone metastasis)를 동반한 소세포폐암(small cell lung cancer)을 진단받고 atezolizumab 치료를 시작하였다. 2022년 10월, 환자는 2주간 진행되는 식욕 부진과 전반적인 인지기능 저하로 응급실을 내원하였다. 혈액 검사에서 저나트륨혈증(112 mEq/dL)이 확인되어 수액을 통하여 교정하였으며, 환자의 인지기능 저하는 이전 상태로 호전되었다. 뇌 병변 감별을 위하여 시행한 뇌 magnetic resonance imaging (MRI)에서 좌측 측두엽에 12 mm 크기의 전이 종양과 뇌수막 전반의 조영증강이 확인되었다. 뇌 전이에 대하여 2개월 동안 전체 뇌방사선 치료(whole brain radiotherapy)를 받았으며 atezolizumab 치료는 유지하기로 하였다.

2023년 2월 초, 환자는 1개월 전부터 진행되는 인지기능 장애와 보행장애로 재입원하였다. 한국형간이정신상태 검사(Korean mini-mental state examination, K-MMSE)는 30점 만점에 10점으로 시간과 장소에 대한 지남력 저하, 기억 등록 및 회상능력 저하, 주의집중 및 계산능력 저하 소견이 확인되었다. 언어 평가에서 유창성은 1어절 정도로 저하되어 있었고 간단한 이름대기도 어려워하였으나 2단계 명령 수행은 가능하여 운동실어증이 확인되었다. 추가적인 신경계진찰에서 뇌신경 검사, 운동기능 및 감각기능은 정상이었다. 손가락 검사(finger to nose test)는 정상이었으나, 발꿈치정강이 검사(heel to shin test)는 양쪽의 운동 실조가 보였다. 보행 속도는 비교적 정상이나 넓은 보폭으로 불안정하게 걷는 실조 보행(ataxic gait) 양상이 보였다. 일자보행 검사에서 넘어지려는 모습이었고 롬베르크 검사(Romberg test)에서도 눈

을 뜨고도 넘어지는 모습이 확인되었다. 시행한 뇌 MRI에서 이전 영상에서 보이던 좌측 측두엽 전이 종양은 8 mm로 작아지고 조영증강도 감소하여 호전된 것으로 판단하였다. 그러나 액체감쇠역전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상에서 좌측 후두엽과 두정엽, 그리고 양측 측두엽과 전두엽에 고신호 병변이 확인되었다(Fig. A). 뇌척수액 검사에서 개방 압력은 95 mmCSF이었으며 백혈구 27/μL (단핵구 78%), 적혈구 0/μL, 단백질 27.1 mg/dL, 포도당 64 mg/dL (혈청포도당, 114)가 관찰되었다. 신경계감염 감별을 위한 뇌척수액의 세균, 진균 및 결핵균 배양 검사와 바이러스항체 검사는 모두 음성이었다. 뇌파 검사는 양측 측두엽의 간헐적 서파가 관찰되었다. 아급성 경과와 양측 측두엽 병변, 뇌척수액 검사를 고려하여 자가면역뇌염을 의심하여 혈액 신생물말립자가항체 검사를 시행하였다.⁷ 결과적으로 항Hu항체 및 항SOX1항체가 동시에 양성으로 확인되었으며, 기타 항체(anti-Ri, anti-Yo, anti-Amphiphysin, anti-CV2, anti-Ma2, anti-Recoverin, anti-Tinin antibody)는 음성으로 확인되었다. 환자는 자가면역뇌염 진단 기준에 합당하였으며 면역관문억제제와 연관 가능성을 고려하여 atezolizumab은 중단하고 이리노테칸(irinotecan)으로 항암제를 변경하였다. 텍사메타손(dexamethasone)을 10 mg/day로 3일간 정맥 투여한 후 프레드니솔론(prednisolone) 60 mg/day로 시작하여 3일마다 10 mg씩 감량하였다. 치료 시작 후 신경계 증상은 악화되지 않았고 2주가 지나면서 인지기능장애와 보행장애가 호전되기 시작하였다. 1개월 후에는 독립적인 일상생활이 가능할 정도로 인지기능과 보행기능이 회복되었으며, 추가적으로 시행한 뇌 MRI에서 양측 전두엽 병변은 소실되고 우측 후두엽, 좌측 두정엽, 양측 측두엽의 병변 크기가 뚜렷하게 감소된 것을 확인하였다(Fig. B).

2023년 5월에는 인지기능은 상당히 호전되어 단기 기억력에 약간의 저하만 남아 있었으며 보행장애도 완전히 호전되었다. 혈액 항체 검사에서는 항Hu항체 및 항SOX1항체가 계속 양성으로 확인되었고, 기타 항체는 음성으로 보고되어 치료 이전과 변화가 없었다. 복부 computed tomography (CT) 검사에서 전이성 간종양의 크기 증가로 파클리탁셀(paclitaxel)로 항암제를 변경하였으며 2023년 8월까지 독립적 일

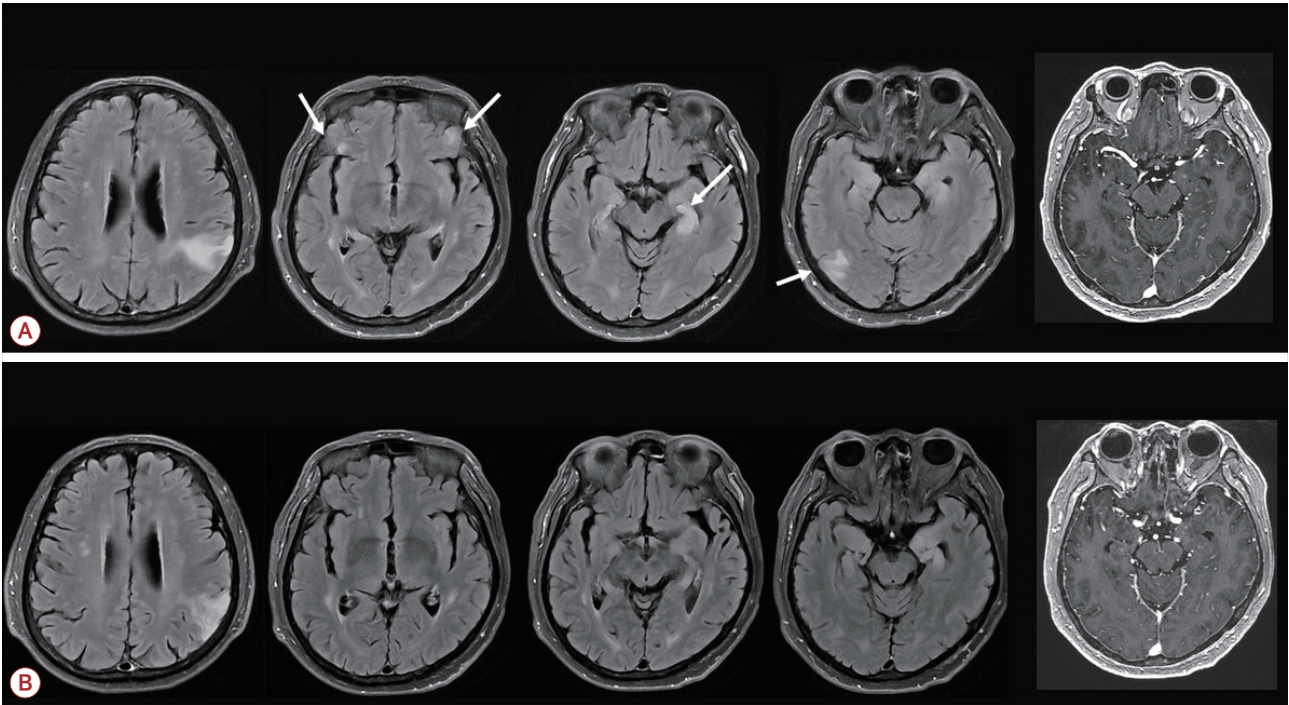


Figure. Serial MRI findings in as case of atezolizumab-related autoimmune encephalitis. (A) Initial FLAIR conducted in early February 2023 shows high signal intensity lesion in the left occipital lobe, bilateral parietal lobes, and frontal lobes, indicating encephalitis (arrows). There is no contrast enhancement observed on T1-weighted image. (B) MRI at 2-month follow-up treatment demonstrating resolution of the bilateral frontal lobe lesions and significant reduction in the size of the right occipital lobe, left parietal lobe, and bilateral temporal lobe lesions. MRI; magnetic resonance imaging, FLAIR; fluid attenuated inversion recovery.

상생활은 가능한 상태이다.

고찰

본 증례는 세 가지 측면에서 중요한 의미를 가진다. 첫째로 면역관문억제제 연관 뇌염에서 두 가지 신생물말립자가면역항체가 동시에 확인된 첫 보고이다. 둘째, 자가면역뇌염 치료 이후에도 지속적으로 신생물말립자가면역항체가 양성으로 확인되어, 항체와 면역관문억제제 사이의 시간적 상호작용을 추론할 수 있다. 마지막으로 약물 중단과 스테로이드 치료를 통해 면역관문억제제 연관 뇌염의 치료 가능성을 보여준다.

면역관문억제제 연관 뇌염에서 신생물말립자가면역항체가 동시에 확인되는 경우는 종종 보고되었다.^{5,6} 항Hu항체는 신생물말립신경계증후군에서 가장 흔히 발견되는 자가면역항체로, 특히 소세포폐암과 관련이 높다. 또한 면역관문억제제 연관 뇌염에서 동반되는 신생물말립자가면역항체 중에서도 가장 많이 보고되었다. 최근 연구에서 11명의 항Hu항체 양성 면

역관문억제제 연관 뇌염 환자를 분석한 결과, 항Hu항체가 없는 환자와 비교하여 말초와 중추신경계를 동시에 침범하는 광범위한 임상 소견을 보이는 경우가 더 많았으며, 사망률과 중증도가 더 높아 예후가 좋지 않았다.⁵

SOX1은 소뇌 푸르키네세포(Purkinje cell)에서 발현되는 항원으로, 항SOX1항체는 주로 소뇌 변성과 같은 소뇌 증상과 관련되어 있다.⁸ 본 증례에서는 두드러진 보행장애와 운동장애 증상이 항SOX1항체와 관련되었을 수 있다. 이전 보고에서 자가면역뇌염에서 두 가지 이상의 신생물말립자가항체가 동시에 확인된 경우는 있었지만, 면역관문억제제 연관 뇌염에서 두 가지 항체가 동시에 확인된 경우는 없었다. 두 가지 항체 가운데 어느 항체가 뇌염과 관련이 있는지 명확히 구분할 수는 없으며, 상호 시너지 효과를 증명할 수는 없다. 다만 이전 연구 결과를 고려할 때, 여러 항체가 발현되어 자가면역반응 부하가 많다면 광범위한 증상이나 재발 가능성이 높을 수 있다는 것을 유추할 수 있다.⁹

신생물말립자가면역항체와 면역관문억제제 사이의 상호작용

용에 대한 구체적인 연구는 아직 없다. 이전 연구에서 항Hu 항체 양성 면역관문억제제 연관 뇌염 환자는 약제를 사용하지 않은 항Hu항체 양성 자가면역뇌염 환자와 비슷한 임상 경과를 보였다. 이는 뇌염의 임상 양상은 면역관문억제제보다 항체에 의해 결정되며, 면역관문억제제는 뇌염을 유발하거나(trigger) 드러나도록(unmask) 하는 역할을 한다고 볼 수 있다.⁵ 본 증례에서 임상 증상과 뇌 병변이 호전되었고, 3개월이 지난 시점에서도 계속해서 항체가 확인되는 점을 고려하면, 자가면역항체들은 뇌염 발생 이전부터 존재하였을 가능성이 있다. 항체가 이미 존재하는 상태에서 atezolizumab으로 인한 면역반응이 강화되어 뇌염을 유발하고 증상을 악화시켰을 것으로 유추할 수도 있다. 명확한 발병 기전을 확인하기 위하여 면역관문억제제 치료를 시작하기 이전의 자가면역항체 유무가 이후의 뇌염 발생 빈도에 영향을 미치는지 알아보는 추가적인 연구가 필요하다.

일반적으로 면역관문억제제 연관 뇌염은 아급성 경과로 발생하며, 유발 약제 투여 시작일부터 증상 발생까지 중앙값이 65일 정도로 알려져 있다.¹⁰ 현재까지 보고된 atezolizumab 연관 뇌염 증례는 대부분 약물 투여 시작 후 2주 이내에 발병하여 다른 면역관문억제제보다 급격히 진행되는 양상을 보였다.¹¹ 본 증례는 첫 atezolizumab 치료부터 14개월 후 발병하여 기존 증례와 다른 지연 발생 경과를 보였다. 동반된 자가면역항체와 면역관문억제제의 상호작용이 증상 발현 시기에 영향을 미쳤을 것으로 여겨지나 발병에 관한 추가적인 연구가 필요하다.

면역관문억제제 연관 뇌염의 치료에 대한 명확한 지침은 없으나, 유발 약물을 즉시 중단하고 면역억제제 치료를 할 수 있다. 스테로이드나 면역글로블린 투여를 시도해 볼 수 있으며, 혈장 교환은 면역관문억제제의 즉각적인 제거를 도와주기 때문에 제안되고 있지만 근거는 많지 않다.^{3,12} 본 증례에서는 atezolizumab의 중단과 단기간 고용량 스테로이드만으로 증상과 뇌 병변의 호전을 확인하였다. 면역관문억제제 연관 뇌염을 초기에 인지하는 것이 가장 중요하며, 뇌 병변이 확인되더라도 면역억제제 사용으로 회복할 수도 있다. 신경계 증상이 호전된 경우에도 면역관문억제제의 재투여는 권장되지 않으며 자가면역항체가 지속되는 경우 뇌염 재발 가능성에 대한 주의

가 필요하다.

향후 면역관문억제제 사용이 증가함에 따라 이와 관련된 자가면역뇌염 발생 가능성이 더욱 높아지고, 신생물말림자가항체가 동시에 확인되는 경우도 많아질 것이다. 저자들은 면역관문억제제인 atezolizumab과 관련된 뇌염에서 두 가지 자가면역항체가 양성이었지만, 유발 약물 중단과 스테로이드 치료로 호전된 첫 사례를 보고하고자 한다.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to thank the patient and his family.

REFERENCES

1. Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med* 2018;50:1-11.
2. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301.
3. Velasco R, Villagrán M, Jové M, Simó M, Vilariño N, Alemany M, et al. Encephalitis induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *JAMA Neurol* 2021;78:864-873.
4. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* 2012;135:1622-1638.
5. Farina A, Villagrán-García M, Ciano-Petersen NL, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Taillandier L, et al. Anti-Hu antibodies in patients with neurologic side effects of immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2022;10:e200058.
6. Vogrig A, Fouret M, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Pinto AL, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2019;6:e604.
7. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
8. Sun X, Tan J, Sun H, Liu Y, Guan W, Jia J, et al. Anti-SOX1 antibodies in paraneoplastic neurological syndrome. *J Clin Neurol* 2020;16:530-546.
9. Qiao S, Zhang SC, Wang ZH, Wang L, Zhang RR, Li HY, et al. Coexistence of multiple anti-neuronal antibodies in autoimmune encephalitis in China: a multi-center study. *Front Immunol* 2022;13:858766.
10. Albarrán V, Chamorro J, Rosero DI, Saavedra C, Soria A, Carrato A,

- et al. Neurologic toxicity of immune checkpoint inhibitors: a review of literature. *Front Pharmacol* 2022;13:774170.
11. Özdirik B, Jost-Brinkmann F, Savic LJ, Mohr R, Tacke F, Ploner CJ, et al. Atezolizumab and bevacizumab-induced encephalitis in advanced hepatocellular carcinoma: case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e26377.
 12. Nersesjan V, McWilliam O, Krarup LH, Kondziella D. Autoimmune encephalitis related to cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Neurology* 2021;97:e191-e202.