

면역글로불린으로 치료한 Bickerstaff 뇌간뇌염 1예

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 일산동국대학교병원 신경과*

김범준 · 최윤재 · 김남희* · 홍윤호 · 성정준 · 한문구 · 박성호 · 이광우 · 박경석

Bickerstaff's Brainstem Encephalitis Treated with Immunoglobulin

Beom Joon Kim, M.D., Yoon Jae Choi, M.D., Nam-Hee Kim M.D.,*
Yoon-Ho Hong, M.D., Jung-Joon Sung, M.D., Moon-Ku Han, M.D.,
Seong-Ho Park, M.D., Kwang-Woo Lee, M.D., Kyung Seok Park, M.D.

*Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul,
Dongguk University International Hospital, Goyang-si*, Korea*

Bickerstaff's brainstem encephalitis (BBE) is a rare disorder with acute ophthalmoparesis, ataxia, consciousness disturbance, and pyramidal signs of suspected autoimmune origin. A 62-year-old woman developed acute diplopia, dysarthria, gaze-paretic nystagmus and gait ataxia. Her mental status fell subsequently into stupor. Brain MRI and nerve conduction study showed no significantly abnormal findings. Electroencephalography revealed diffuse low voltage slowings. After treating with intravenous immunoglobulin, she demonstrated rapid clinical recovery. This case suggests that immunoglobulin can be an alternative option in BBE treatment, especially when plasmapheresis and corticosteroids are difficult or contraindicated.

Key Words: Bickerstaff's brainstem encephalitis, Immunoglobulin

Bickerstaff 뇌간뇌염(Bickerstaff's brainstem encephalitis; BBE)은 급성으로 발생하는 안구운동장애, 운동실조 및 의식저하를 비롯한 각종 중추신경계 증상을 그 특징으로 한다.¹ 그 외 감각저하, 근력저하 등을 보일 수 있으며, 바빈스키 징후도 관찰될 수 있다.² BBE의 병인은 아직 밝혀져 있지 않으나, 병리소견 및 항강글리오시드항체 양성반응을 통해 자가면역기전으로 추정되고 있

다.³ BBE는 매우 드물게 발생하는 질환으로, 그 치료에 대해서는 아직 산발적인 증례보고 수준에 머무르고 있다. 저자들은 전형적인 BBE 환자에서 면역글로불린을 투여하여 빠르고 완전한 회복을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

62세 여자 환자가 내원 당일 시작된 복시, 구음장애와 보행장애를 주소로 응급실에 내원하였다. 응급실 내원 당시 두통, 구토, 편마비 등은 보이지 않았으며 열감, 어지럼증 등은 호소하지 않았다. 과거력상 환자는 8년전 특발성 혈소판 감소성 자색반증(idiopathic thrombocytopenic purpura)으로 진단받은 후 저용량의 경구스테로이드를 복용 중이었고, 고콜레스테롤증과 골다공증에 대해서도 투약 중이었다. 3주전에는 우측 흉추 4번 피부분절부위에 대상포진이 발생하여 치료받고 호전되었다. 이러한 병력을 감안하면 환자는 발병 당시 다소 면역저하 상태에 있었을 것으로 추정된다. 신경학적 검사상 환자의 안구운동의 제한은 뚜렷하지 않았으나 환자가 수평복시

Address for correspondence
Nam-Hee Kim, M.D.
Department of Neurology, Dongguk University
International Hospital
814, Siksa-dong, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, 411-733, Korea.
Tel: +82-31-961-7214, Fax: +82-31-961-7212
E-mail : nheekim8@duih.org

Address for correspondence
Kyung Seok Park, M.D.
Department of Neurology, Seoul National University
Bundang Hospital
300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7469, Fax: +82-31-718-9327
E-mail : pks1126@chol.com

(horizontal diplopia)를 호소하였고, 양쪽 측방향 주시 시에 주시유발안진(gaze-evoked nystagmus) 및 신속 운동성 안구운동조절이상(saccadic dysmetria)이 관찰되었다. 안면마비 및 안면감각장애는 관찰되지 않았으나, 구음장애 및 연하곤란이 확인되었다. 사지의 근력은 모두 MRC grade V 이었고, 감각은 정상이었다. 사지에서 소뇌기능저하가 관찰되었으며 심한 운동실조로 인하여 보행이 불가능하였다. 심부건반사는 전신에서 3+ 정도로 항진되어 있었으나 바빈스키 반사나 경부강직은 관찰되지 않았다. 내원 당일 시행한 뇌자기공명영상촬영에서 벌레엽(vermis)을 포함한 소뇌 및 뇌간의 이상은 발견되지 않았으며(Fig. 1A, 1B), 확산영상 및 조영영상에서도 이상은 관찰되지 않았다(Fig. 1C, 1D). 내원 2일째 시행한 뇌척수액검사에서 뇌압은 정상이었고 적혈구 및 백혈구는 검출되지 않았으나 단백질이 48.4 mg/dL (정상치: 45 mg/dL 미만)로 약간 증가되어 있었다. 뇌척수액에서 단순포진 및 대상포진 바이러스 연쇄효소중합반응은 음성이었고, 대상포진 바이러스 IgG는 양성이었으며, 세균배양 검사는 음성이었다.

내원 4일째, 환자의 의식은 기면상태(drowsy state)가 되었고 혼돈(confusion) 및 초조(agitation)를 보이기 시작하였다. 또한, 신경학적 검사상 양측 상지의 근력이 MRC grade IV로 감소되었다. 뇌자기공명영상의 추적검사에서도 이상은 관찰되지 않았으나, 뇌파검사상 모든 전극에서 광범위한 낮은 진폭의 서파가 확인되었다(Fig. 1E).

내원 6일째, 환자의 의식은 더욱 악화되어 혼미상태(stupor)가 되었다. 이 시점부터 면역글로불린을 정맥주

사를 통해 0.4 g/kg/day의 용량으로 하루 1회씩 5일간 투여하였다. 면역글로불린 투여 후 과민성 반응 등의 합병증은 발생하지 않았으며, 투여 3일째(내원 8일째)부터 환자의 의식은 서서히 호전되기 시작하였다. 면역글로불린 투여가 완료된 시점(내원 11일째)에서 환자의 의식은 명료상태로 회복되었고, 사지의 운동실조도 현저한 호전을 보였다. 또한, 양측 상지의 위약 및 연하곤란도 소실되었다. 구음장애와 안진은 이전보다 호전되었지만 약간 남아 있는 상태였다. 신경전도검사, 뇌간청각유발전위검사, 순목검사는 정상이었다. 추적검사로 시행한 뇌척수액 소견 상 적혈구는 관찰되지 않았고 백혈구가 6개 검출되었으며 단백질은 45.5 mg/dL로 이전과 비교하여 큰 변화가 없었다. 면역글로불린 투여 이전에 시행한 항강글리오시드 항체검사 중에서는 IgM 항GM1 항체만 35.7 EU(정상치: < 20 EU)로 증가되어 있었다. 이후 환자의 증상은 서서히 호전되었으며, 퇴원 시 약간의 운동실조가 남아 있었으나 보행 및 일상생활에 장애를 유발하지는 않았다. 이후 외래 추적관찰에서 증상의 재발 및 악화는 발생하지 않았다.

고 찰

본 증례에서 나타난 비교적 갑자기 발생한 안구운동장애, 구음장애, 운동실조 및 보행장애, 빠른 속도로 진행되는 의식저하와 심부건반사의 항진 등의 임상 양상은, 이전에 Odaka 등이 제시한 BBE의 진단 기준(4주 이내의 진행성이고 비교적 대칭적인 안근마비와 실조증 그리고 의식장애 또는 심부건반사 항진)에 잘 부합된다고 판단된

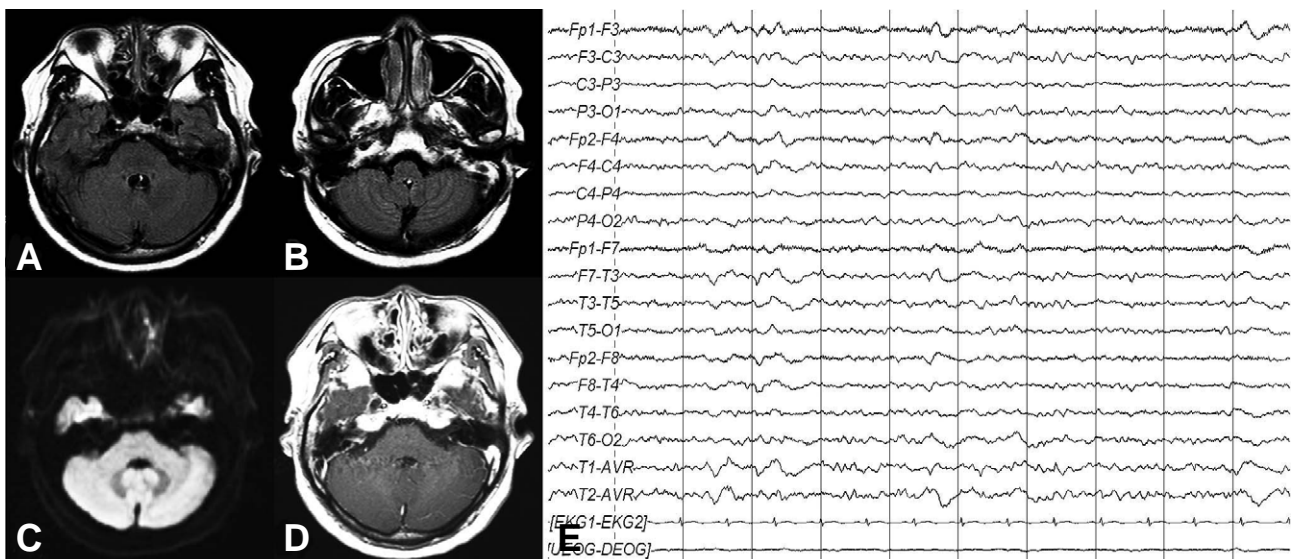


Figure 1. Brain MRI and EEG findings of the patient. The FLAIR (A, B), diffusion images (C) and enhanced axial T1-weighted image (D) of her brain MR failed to show any significant abnormal findings. The waking EEG showed diffuse low voltage slowings in all leads (E).

다.² 뇌자기공명영상촬영에서 특별한 이상 소견이 발견되지 않았지만 본 증례의 신경학적 이상은 주로 뇌간의 침범에 의한 것이라 추정할 수 있다. 비록 이 환자에서 항GQ1b 항체를 확인하지는 못했으나, 항GM1 항체가 양성이었으며 면역글로불린 치료를 통해 빠르게 호전되었다는 점을 고려할 때, 자가면역기전에 의해 발생했다고 추정할 수 있다. 국내에서도 BBE에 대한 몇 예의 보고가 있었으나,⁴ 본 증례와 같이 스테로이드나 혈장치환술이 아닌 면역글로불린 투여를 통해 성공적으로 증상을 치료한 증례는 아직까지 없었다는 점에서 그 의의가 있겠다. 본 증례의 환자는 이전에 특발성 혈소판 감소성 자색반증이라는 자가면역질환을 갖고 있었는데, 이 질환과 BBE와의 병발에 대한 이전 보고는 없다. 내원 3주일 전에 대상포진이 발생하였으나 치료 후 BBE 발생 당시에는 완전히 호전된 상태였고, 대상포진바이러스가 뇌척수액의 연쇄효소중합반응에서 검출되지 않았기 때문에 대상포진이 BBE와 연관되어 있을 가능성은 낮다고 하겠다.

BBE는 그 발생 이전에 상기도염, 설사 등이 선행하는 경우가 많으며, 최초 발생시 안구운동장애 및 보행장애가 주로 나타난다. 그 임상경과 중 거의 모든 환자에서 외안근장애가 나타나며, 기타 의식장애, 근위약, 심부전반사 항진 등의 중추신경계 증상을 관찰할 수 있다. 진단검사로 뇌자기공명영상, 뇌파, 신경근전도검사 등을 시행할 수 있으나, 진단적 가치는 높지 않은 편이다.² 최근 뇌자기공명영상에서 정상 소견을 보인 BBE 환자에서 양자방출단층촬영(positron emission tomography)을 시행하여 양측 소뇌의 대사가 저하됨을 확인한 보고가 있다.⁵ 그 밖에 항강글리오시드 항체 중 GQ1b 항원에 대한 항체가 흔히 발견된다고 알려져 있으나, 이는 Miller-Fisher 증후군, Guillain-Barre 증후군 등의 다른 질환에서도 확인되기에 그 결과 해석에 주의를 요한다.⁶ 본 증례에서는 항 GM1 항체가 증가되어 있었는데 다초점운동신경병증, 하부운동신경원 증후군 등에서도 검출될 수 있는 항체로, BBE의 면역반응에 따라 나타난 부수적 소견일 가능성이 있겠다.

BBE의 치료 방법에 대한 논의는 아직 산발적인 증례 보고에 그치고 있다. 현재까지 BBE의 치료에 대한 보고는 프레드니솔론(prednisolone) 및 혈장분리반출술(plasmapheresis)을 이용한 증례와 면역글로불린을 이용한 증례가 산발적으로 보고되고 있다.^{7,8} 이전의 증례 보고들에서는 공통적으로 치료 시작 초기에 일시적으로 신경학적 결손의 진행을 보인 후, 서서히 회복되는 경과를 보였다. 면역글로불린으로 치료하였던 증례 보고의 면역글로불린 용량은 0.4 g/kg/day의 용량으로 5일간 연속하여 투여한 경우가 일반적이며, 이는 본 증례의 환자에서 투여한 용량과 동일하다.

BBE의 병인은 자가면역기전과 관련될 것으로 추정되

고 있다. 항GQ1b 항체는 Miller-Fisher 증후군에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 특히, 항GQ1b 항체가 발견된 149명의 환자 중 대다수에서 Miller-Fisher 증후군에 부합하는 증상이 발견되었다는 보고가 있다.⁹ 또한 Miller-Fisher 증후군에서도 일부 의식저하가 있을 수 있다는 점 및 BBE 환자의 다수에서 항GQ1b 항체가 발견된다는 점에서 이 두 질환의 동일한 병인의 서로 다른 발현이라는 주장이 제시되고 있다.^{6,10} 또한 BBE에서 선행 감염증이 있으며 유사한 병리학적 소견을 보이고 있다는 점 그리고 항강글리오시드 항체와의 연관성 등을 통해 Guillain-Barre 증후군과의 연관성을 추정할 수 있다는 보고가 있다.³ 또한 드물지만 BBE 역시 재발할 수 있다는 보고도 있다.¹¹ 이에 Odaka 등은 Miller-Fisher 증후군, 안근마비가 있는 Guillain-Barre 증후군, BBE 등을 포괄하여 “항GQ1b IgG 항체증후군”으로 명명하자는 제안을 하기도 하였다.¹²

BBE의 발병에 자가면역기전이 중요한 역할을 할 것으로 강하게 추정되므로, BBE의 치료에 면역제어치료(immunomodulation therapy)를 사용하는 것이 합당하다고 할 수 있다. 본 증례의 치료과정에서 면역글로불린을 선택한 것은, 면역글로불린이 스테로이드 정맥주사 및 장기복용에 비해 비교적 부작용이 적으며, 혈장분리반출술에 비해 혈액학적 합병증 등이 적기 때문이었다. 또한 환자는 특발성 혈소판 감소성 자색반증의 치료를 위해 이미 스테로이드를 복용하고 있었기 때문에, 스테로이드를 추가로 투여할 때 효과를 기대하기 어려우며 부작용 또한 가중되어 나타날 가능성이 있었다. 물론 면역글로불린을 사용한 환자에서 드물게 과민성반응 등이 보고되고 있으므로, 이에 대한 주의도 필요하다. 치료 후에 BBE 환자의 약 절반 정도가 이후 완전히 회복된다고 하며, 뚜렷한 근력저하가 있었던 환자의 약 24%에서만 인공호흡보조가 필요했다고 한다.² 현재까지 BBE의 치료방법을 서로 비교한 임상연구는 보고된 바 없다. 따라서 BBE 치료 방법의 선택은 다분히 임상적인 판단을 통해 이루어질 수밖에 없다. 하지만 면역글로불린이 다른 치료방법에 비해 열등하다는 증거는 아직 없으며 비교적 그 합병증이 흔하지 않다는 점을 고려한다면, BBE의 치료에 있어서 면역글로불린은 스테로이드 치료의 부작용이 우려되거나 혈장분리반출술에 의한 혈액학적 합병증의 가능성이 높은 환자에 있어서 우선적으로 고려될 필요가 있다고 하겠다.

REFERENCES

1. Uzawa A, Mori M, Tamura N, et al. Bickerstaff brainstem encephalitis after heat stroke. *J Neurol* 2006;253:533-534.
2. Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: Clinical features of 62 cases and a sub-

- group associated with Guillain-Barre syndrome. *Brain* 2003;126:2279-2290.
3. Yuki N, Wakabayashi K, Yamada M, Seki K. Overlap of Guillain-Barre syndrome and bickerstaff's brainstem encephalitis. *J Neurol Sci* 1997;145:119-121.
 4. Kang BG, Lim JG, Kim KD, et al. A case of recurrent Bickerstaff's brainstem encephalitis with an overlap of Guillain-Barre syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 2002; 20:561-563.
 5. Kwon HM, Hong HY, Sung JJ, Paeng JC, Lee DS, Lee KW. A case of Bickerstaff's brainstem encephalitis; the evidence of cerebellum involvement by SPM analysis using PET. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:418.
 6. Paparounas K. Anti-GQ1b ganglioside antibody in peripheral nervous system disorders: Pathophysiologic role and clinical relevance. *Arch Neurol* 2004;61:1013-1016.
 7. Yuki N. Successful plasmapheresis in Bickerstaff's brain stem encephalitis associated with anti-GQ1b antibody. *J Neurol Sci* 1995;131:108.
 8. Fox RJ, Kasner SE, Galetta SL, Chalela JA. Treatment of Bickerstaff's brainstem encephalitis with immune globulin. *J Neurol Sci* 2000;178:88.
 9. Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I. Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve* 1999;22:1071.
 10. Matsumoto H, Kobayashi O, Tamura K, Ohkawa T, Sekine I. Miller-Fisher syndrome with transient coma: Comparison with Bickerstaff brainstem encephalitis. *Brain Dev* 2002;24:98-101.
 11. Sharma V, Chan YC, Ong, Teoh HL, Wilder-Smith EP. Bickerstaff's brainstem encephalitis: Can it recur? *J Clin Neurosci* 2006;13:277-279.
 12. Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: Clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:50-55.