

쉐그렌증후군과 항 갑상선 항체의 상승을 동반한 비혈관염 자가면역 염증성 뇌병증 1예

이성준 · 손성연 · 임태성 · 문소영

아주대학교 의과대학 신경과학교실

A Case of Nonvasculitic Autoimmune Inflammatory Meningoencephalitis Accompanied by Sjögren's Syndrome and Elevated Antithyroid Antibodies

Seong Joon Lee, M.D., Sung Yeon Sohn, M.D., Tae Sung Lim, M.D.,
So Young Moon, M.D.

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Received: June 24, 2011
Revision received: September 16, 2011
Accepted: September 16, 2011

Address for correspondence

So Young Moon, M.D.
Department of Neurology, School of Medicine,
Ajou University, San 5, Woncheon-dong,
Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5175
Fax: +82-31-219-5178
E-mail: symoon.bv@gmail.com

Background: Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM) is known to be one of the causes of potentially reversible dementia. NAIM can be accompanied by various autoimmune diseases. **Methods:** A 65 year-old woman had been treated with stable bipolar disorder and presented with rapid cognitive decline, visual hallucination and myoclonus. Anti-thyroid antibodies were elevated. Her symptoms were responsive to steroid therapy. Her diagnostic evaluation also revealed Sjögren's syndrome. Although her symptoms recovered, a manic episode reappeared and was responsive to psychiatric treatment. **Conclusions:** Patients presenting with rapidly progressive dementia should be thoroughly evaluated for the diagnosis of NAIM, a potentially treatable form of dementia, and the possible various underlying autoimmune etiologies.

Key Words: Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis, Sjögren's syndrome, Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, Bipolar disorder

서 론

비혈관염 자가면역 염증성 뇌병증(Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis, NAIM)은 뇌병증, 혈액 및 뇌척수액에서의 자가면역의 증거, 및 스테로이드 반응성 등의 임상 양상을 공유하는 자가면역 뇌병증을 위한 폭넓은 진단으로 사용되고 있다 [1]. 특히 NAIM은 급속 진행 치매의 치료 가능한 감별 진단으로 중요한 임상적 의미를 가지고 있다 [2]. 하시모토 병, 쉐그렌증후군, 호산구 증가 증후군, 전신성 홍반성 루프스 등이 NAIM과 연관되어 보고된 바 있다.

하시모토병과 관련된 자가면역성 갑상선염 관련 스테로이드 반응성 뇌병증(Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, SREAT)은 스테로이드 치료에 반응하는 뇌병증으로 혈중 갑상선 항체, 특히 항 갑상선 과산화효소 항체 또는 갑상선 미소체 항체 수치의 증가를 특징으로 한다 [2]. 40년 전 처음 Brain 등 [3]에 의해 보고된 이래, 100여 정도만이 보고된 바 있는 비교적 드문 질환으로 하시모토 뇌병증(Hashimoto Encephalopathy)으로도

불려졌다 [4]. 임상적으로는 다양한 신경심리학적 증상을 보이며, 인지기능장애, 행동장애, 의식 수준의 변화, 환각, 착각, 경련, 근간대 경련, 수면 장애 등을 보일 수 있다 [2]. 쉐그렌증후군의 신경계 발현은 25% 정도에서 동반되며, 재발성, 다발성의 진행되는 신경계 손상과 함께 뇌 자기공명영상에서 다발성 고신호 강도의 병변을 보이는 것이 전형적인 소견이나, NAIM과 같은 치료 가능한 치매의 임상 양상으로 나타나기도 한다 [5, 6, 7].

저자들은 안정적으로 양극성 장애가 조절되던 환자에서 쉐그렌증후군과 항 갑상선 항체의 상승이 동반된 NAIM 환자를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

평소 꼼꼼한 성격으로, 집안일을 깔끔하게 수행할 뿐 아니라 계 모임에 참여하고, 손주들을 학교에 데려다 주는 등 일상생활 수행 능력이 잘 유지되던 65세 여자가 2개월 전부터 시작된 인지기능 저

하, 성격변화 및 이상행동을 주소로 2009년 12월에 내원하였다. 환자는 40년 전 우울 삽화와 11년 전 조증 삽화를 각각 경험하여 양극성 장애로 진단받았으나 약물 복용하에 안정적으로 지내왔다. 환자는 2009년 9월 초부터 '다리가 무겁다, 쉽게 지친다'는 등의 증상을 호소하였고, 10월경부터는 밤에 잠을 자는 것이 불규칙해지며 수면장애를 호소하였으며 일상생활에 무관심해졌으나 일상생활 수행능력은 유지되었다. 10월 말부터 환자는 세수, 목욕을 안 하고 손주들을 통학시키는 일도 하지 못하는 등 일상생활의 장애를 보이며, 가족들과 대화 중에 그 자리에 없는 사람과 대화를 하고, 이불의 실을 보고 개미라고 하고 멸절한 소파를 보며 누가 소파를 망가뜨렸냐는 등의 엉뚱한 이야기를 하였다. 10월 30일 경에는 30초마다 앉았다 일어났다, 여기 갔다가 저기 갔다 하는 반복적인 행동을 보이며 손발을 떠는 증상 보여 평소 다니던 정신과에 내원하여 복용 중이던 lithium을 perphenazine으로 바꾸었으나 증상의 호전은 보이지 않았다. 환자는 11월 중순 이후 인지기능의 잦은 기복을 보였으며, 친정어머니가 보인다는 환시 증상, 이부자리에 소변을 보는 등 소변을 잘 가리지 못하고 잘 먹지 않으며 혼자서 예전의 일을 말하며 웃는 등 일상생활이 유지되지 않아 신경과 입원하였다.

과거력상 환자는 40년 전 교통사고로 남편이 사망한 이후 6개월간의 우울감이 지속되었으나, 이내 일상생활 능력을 회복하였다. 11년 전 기분의 고양과 함께, 마음속에 있는 말을 여과없이 하여 가족 및 이웃들과 잦은 다툼으로 정신과에서 1형 양극성 장애 진단을 받고 lithium 300 mg으로 약물치료하며 최근까지 일상 생활을 잘 유지하며 지내왔다. 입원 당시 신경학적 검사상 의식수준은 명료하였으나 집중력과 지남력의 장애를 보이고 있었으며, 장기 기억에서 본인이 남원 출신임에도 고향을 여수라 말하고, 사망한 남편이 물건 팔

러 갔다는 등의 착화증을 보였으며, 기억 저장 및 기억 회상에 장애를 보이고 있었다. 언어 능력은 유창성은 유지되었으나, 읽기, 쓰기 및 이해능력은 환자의 집중력이 유지되지 않아 수행이 잘 이루어지지 않았다. 오각형 그리기를 수행하지 못해 시공간인지능력의 장애를 보였으며, 무시증은 존재하지 않았다. 이상언행반복증, 손바닥택 반사와 활기반사가 관찰되었다. 양측 전두엽, 측두엽, 두정엽의 전반적인 기능장애가 시사되어 급속 진행 치매에 합당한 임상양상을 보였으며, K-MMSE는 8점(학력: 6년)이었다. 또한 양 상지의 근 간대성 경련 소견 및 실조성 보행을 보였으나, 기타 소뇌 기능 이상 및 파킨슨 증상은 보이지 않았다. 그 외 뇌신경기능, 운동기능, 감각기능, 심부건 반사 검사 소견에서 이상 소견은 보이지 않았다. 혈액검사, 생화학검사, 요검사, 흉부 X선 및 심전도 등의 검사는 모두 정상이었다. 갑상선 기능 검사상 free T4 1.39 ng/dL (정상: 0.8-1.5 ng/dL), TSH 1.49 ng/dL (정상: 0.35-5.5 ng/dL)로 정상 범주였으나, 갑상선갑상글로블린항체 336 U/mL (정상: 0-100 U/mL), 항미소체항체 125 U/mL (정상: 0-100 U/mL)로 상승된 소견 보였으며, 항핵항체는 speckled type으로 1:2,560 소견 보였다. 뇌척수액 검사는 정상이었다. 뇌 MRI에서 특이 소견은 보이지 않았으나, F-18 FDG PET 검사에서 전반적인 대뇌대사저하 소견을 보였다(Fig. 1). 혈액검사와 뇌척수액 검사상 14-3-3 단백질 음성 소견을 보였다. 인지기능검사에서는 전반적인 인지기능저하가 있음을 알 수 있었다(Table 1). 약물에 의한 증상을 배제하기 위

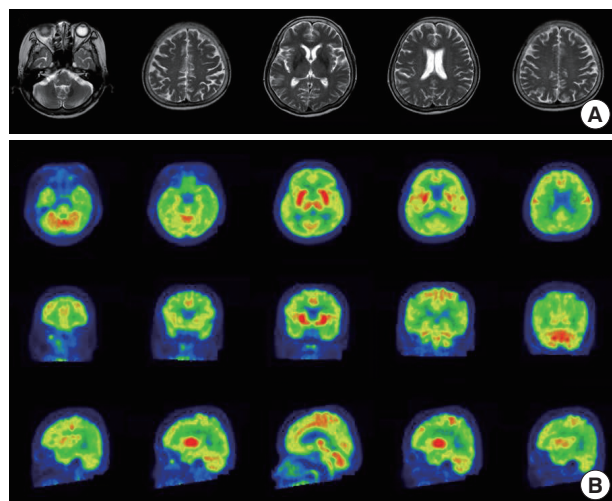


Fig. 1. The brain MRI and PET at the patient's initial visit. (A) The brain MRI shows no specific findings. (B) The FDG PET shows decreased diffuse cerebral hypometabolism.

Table 1. Results of the neuropsychological tests

Tested function	HOD#4	HOD#18
Attention		
Digit-span, forward (9)	4 (11.12%ile)	3 (2.06%ile)
Digit-span, backward (8)	0 (0.01%ile)	2 (3.75%ile)
Language and related functions		
Boston naming test (60)	23 (0.12%ile)	30 (2.56%ile)
Praxis (5)	0 (< 16%ile)	3 (< 16%ile)
Calculation (12)	0 (< 16%ile)	1 (< 16%ile)
Visuospatial functions		
Copy of RCFT (36)	2 (0.01%ile)	3.5 (0.01%ile)
Memory functions		
SVLT-immediate recall (12+12+12)	0+0+2 (0.01%ile)	2+3+4 (0.57%ile)
SVLT-delayed recall (12)	0 (0.04%ile)	1 (0.23%ile)
SVLT-recognition (true positive-false positive)	12-12 (0.01%ile)	11-6 (5.37%ile)
RCFT-immediate recall (36)	0.5 (0.29%ile)	2.5 (0.89%ile)
RCFT-delayed recall (36)	0.5 (0.06%ile)	2 (0.18%ile)
RCFT-recognition (true positive-false positive)	12-12 (0.01%ile)	12-5 (42.86%ile)
Frontal functions		
COWAT-A	4 (0.07%ile)	12 (17.62%ile)
COWAT-S	3 (0.1%ile)	9 (4.65%ile)
Stroop test-color reading (112)	42 (< 16%ile)	111 (≥ 16%ile)

HOD, hospital day; RCFT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; SVLT, Seoul verbal learning test; COWAT, Controlled Oral Word Association Test (A, animal; S, supermarket).

해 이전 사용하던 정신과약물 복용을 중지하였으나, 이후에도 증상은 호전을 보이지 않았다.

이에 따라 특히 하시모토병과 관련된 NAIM 추정하에 입원 8일째부터 solumedrol 1 g/day의 용량으로 정맥 내 스테로이드 치료를 5일로 완료하였다. K-MMSE가 13점으로 호전을 보여, 이후 경구 스테로이드 제제(prednisolone 60 mg) 사용하며 경과 관찰상 입원 15일째 K-MMSE 20점까지 호전되었으며, 근 간대성 경련과 보행장애의 호전 소견을 보였다. 스테로이드는 일주일마다 10 mg씩 감량하였다. 입원 18일째 시행한 2차 인지기능검사 결과 전두엽기능의 분명한 호전을 보였으며, 단어어음대기와 언어적/시각적 기억력 또한 저명한 호전을 보였다(Table 1). 자가면역질환의 병발에 대한 평가 위해 시행한 추가적 자가면역 혈청 검사상 anti-Ro, anti-La antibody 양성 소견을 보였다. 마른눈, 마른 입 등의 증상이 동반되고, Schirmer test 양성으로 췌그렌증후군으로 진단하고 침샘 조직검사를 시행하였으나 의미있는 결과는 얻지 못하였다. 항핵 항체 상승과 뇌병증 증상 외에는 임상 증상, 항 DNA 항체, 항Smith 항체의 부재 등 전신성 홍반성 루프스의 American Rheumatism Association 진단기준에 부합하지 못하여 이에 대한 진단은 내릴 수 없었다[8].

이후 환자는 지속적으로 인지기능과 일상 생활 수행 능력은 유지되었으나, 병동을 하루에 수십 바퀴씩 돌기 시작하며, 평소 가슴 속에 담아두었으나 가족들에게 하지 못했던 이야기를 자녀들을 붙잡고 세시간씩 이야기 하였으며, 뭐든지 할 수 있을 것 같다는 과대망상 소견 및 옆자리 간병인에게 화를 내며 싸우려는 공격행동을 보이기 시작하였다. 하지만 K-MMSE는 23점으로 회복을 보이고 있었다. 환자는 신경과 입원 후 정신과에서 복용중이던 약물을 모두 끊었던 상태로, 약물의 중단에 의한 1형 양극성 장애 재발 의심하에 입원 26일째, 정신과로 전과되어 valproic acid 500 mg, quetiapine 200 mg 사용하며 조증 증상의 호전 보여 입원 43일째 퇴원, 외래 추적 관찰 중이며 스테로이드 제제는 중지한 상태이며, 정신과적 약물은 지속적으로 복용 중이다.

고 찰

본 증례의 환자는 인지기능 저하와 행동장애 등 급속 진행 치매에 합당한 증상을 주소로 내원하여 임상적으로 하시모토 병과 연관된 NAIM 진단하에 고용량 스테로이드 치료 시행 이후 인지기능의 호전을 보였으며, 추가 검사상 췌그렌증후군을 동반하였던 예이다. 증례와 같이 항 갑상선 항체의 상승을 보이는 뇌병증은, SREAT 혹은 하시모토 뇌병증 등으로 명명되어 왔으며, 가장 흔히 사용되는 SREAT의 진단기준은 다음과 같다[2]: 1) 인지기능 저하와 함께 다음 중 한가지의 동반: (1) 환각, 착각, 피해망상의 이상행동, (2) 근

간대성 경련, (3) 경련, (4) 국소적 신경학적 손상, 2) 혈중 갑상선 자가항체의 존재(항 갑상선 과산화효소 항체 또는 갑상선 미소체 항체), 3) 정상 갑상선 기능, 또는 뇌병증을 일으키지 않을 정도의 정도의 갑상선 기능저하증, 4) 혈액, 소변, 뇌척수액 검사상 감염성, 대사성, 신생물과의 연관성을 시사하는 소견의 부재, 5) 전압작동 칼슘통로, 전압작동칼륨통로 등의 신생물발립 자가항체의 부재, (6) 신경 영상학적 소견에서 뇌병증을 설명할 수 있는 혈관성, 신생물성, 또는 기타 병변의 부재, 7) 스테로이드 치료 후 거의 완전한 신경학적인 회복.

본 환자의 경우 위 진단기준을 만족하여(전압작동 칼슘통로, 전압작동칼륨통로에 대한 자가항체 검사는 국내에서 시행이 불가능하여 시행지 못함) SREAT에 부합한 소견이었으나, 항갑상샘글로블린항체 336 U/mL (정상: 0-100 U/mL), 항미소체항체 125 U/mL (정상: 0-100 U/mL)으로 전형적인 SREAT에서 관찰되는 항 갑상선 항체의 상승 소견(항 미소체 항체 중앙값, 1:6,400; 이상범위, 1:400 to 1:102,400; 정상, 1:100 [2])에 비해서는 미치지 못하는 수준이었다. 정상 성인의 10%에서도 항 갑상선 과산화 효소 양성 소견을 보이며, 이와 같은 추세는 나이가 증가할수록 높아질 뿐 아니라, 기타 자가면역 질환에서도 양성 소견을 보여, 병인과의 관계가 명확하지 않았다. 따라서 기타 자가면역 항체의 상승과 관련있는 뇌병증을 고려하여야 하였다.

본 환자에서 침샘 조직검사에서는 의미 있는 소견을 보이지 않았으나, 안증상과 구강증상, 이학적 검사상 안침샘 소견을 보이며 anti Ro/La 양성 소견을 보여 American-European classification criteria의 diagnostic tree에 따라 민감도 96%, 특이도 94%로 췌그렌증후군을 진단할 수 있었다[9]. 이에 따라 환자의 감별진단으로 췌그렌증후군의 중추신경계 침범이 주요 감별진단으로 고려되어야 하였다. 췌그렌증후군의 경우 2.5-20%에서 중추신경계 침범이 올 수 있으며, 다발성 경화증 유사 병증, 복잡성 편두통, 척수병증, 간질과 동반된 안신경염 등이 보고되어 있으며, 극히 일부에서는 뇌병증 또한 보고되어 있다. 진행성인 중추신경계 병증의 경우 cyclophosphamide, 스테로이드 및 기타 면역억제제들을 필요로 한다. 문헌고찰에 의하면 특히 뇌 조직 검사에 의해 췌그렌증후군의 중추신경계 침범이 확인된 예에서는 장기간의 면역 억제 치료를 필요로 하였다[5, 6]. 본 환자에서 스테로이드 치료 후 보인 전형적인 급격한 호전이나 치료 시작 2개월 후 스테로이드 중단 후에도 뇌병증의 재발이 없었다는 점은 전형적인 췌그렌증후군의 중추신경계 침범의 임상 양상과는 부합하지 않았다. 하지만 문헌에서 췌그렌증후군과 관련되어 스테로이드 반응성 치매로 발현하는 임상 양상에 대한 보고들이 있음을 비추어 볼 때[7], 본 환자에서 췌그렌 증후군 연관 뇌병증을 배제할 수 없었다.

뇌병증, 스테로이드 반응성, 혈중과 뇌척수액 상의 자가면역의 증거 등은 SREAT 뿐 아니라 쇼그렌증후군, 전신성 홍반성 루프스,

anti GAD autoantibody 연관 소뇌염 등 대부분의 자가면역성 뇌염에서 관찰될 수 있는 소견으로[2], 이와 같이 임상 양상을 공유하는 자가면역 뇌병증을 위한 폭넓은 진단으로 NAIM이라는 표현이 사용되어 지고 있다[1]. 1999년 Caselli 등은 상기 병명에 대해 처음 언급하며, 아직까지 완전히 정립되지 않은 자가면역 뇌병증의 명명에 있어 뇌병증, 혈액 및 뇌척수액에서의 자가면역의 증거, 스테로이드 반응성 등 유사한 임상 양상을 공유하는 자가면역 뇌병증의 인식 및 치료를 강조하기 위한 폭넓은 진단명으로 제시하였다[1]. 대부분의 교원성 혈관 질환의 뇌신경 병리 소견에서 혈관벽 침범이 주를 이루는 것에 반해, NAIM은 혈관 주위 연수막과 뇌실질의 림프구성 염증 침윤이 주된 병리 기전이다[10]. 최근 한 연구에 의하면 병리학적으로 확진된 4명의 NAIM 환자들은 모두 스테로이드에 좋은 반응을 보였다[11]. 본 환자의 경우에도 환자의 병인 자체가 항 갑상선 항체의 상승, 또는 웨그렌후군 중 어느쪽과 관련이 있는지 정확히 판단하기 힘들었던 환자로, 뇌 생검을 시행치는 않았으나, NAIM이라는 포괄적인 진단적 범주 안에서 성공적인 치료를 경험할 수 있었으며, 이와 같이 치료 가능한 치매 진단의 중요성을 보여주는 환자로 생각되어진다.

본 증례의 환자는 제1형 양극성 장애가 병발되어 있었던 자로, NAIM의 호전 이후 인지기능과 일상 생활 수행 능력은 유지되었으나, 과다행동, 과대망상, 공격행동 등을 보이기 시작하여 NAIM에서의 행동장애의 병발, 양극성 장애의 재발, 또는 스테로이드 유발 정신병 사이의 감별이 또한 필요하였다. 본 환자에서는 steroid 치료 중 다른 인지기능의 지속적 호전에도 불구하고, 정신 증상이 발생하였다는 점에서 양극성 장애의 조증 재발과 스테로이드 관련 가능성에 무게를 실을 수 있었으며, 항 정신병 약물의 사용과 스테로이드의 점진적 감량으로 환자 증상의 호전을 가져올 수 있었다. 실제적으로 NAIM은 많은 경우 첫 진단 시 정신과 병으로 오진 받는 경우가 많아 감별하는 것이 임상적으로 중요하다.

참고문헌

1. Caselli RJ, Boeve BF, Scheithauer BW, O'Duffy JD, Hunder GG. *Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): a reversible form of encephalopathy*. *Neurology* 1999; 53: 1579-81.
2. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. *Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis*. *Arch Neurol* 2006; 6: 197-202.
3. Brain L, Jellinek E, Ball K. *Hashimoto's disease and encephalopathy*. *Lancet* 1966; 2: 512-4.
4. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. *Rapidly progressive dementia*. *Ann Neurol* 2008; 64: 97-108.
5. Ozgocmen S, Gur A. *Treatment of central nervous system involvement associated with primary Sjögren's syndrome*. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1270-3.
6. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. *Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients*. *Medicine* 2004; 83: 280-91.
7. Caselli RJ, Scheithauer BW, Bowles CA, Trenerry MR, Meyer FB, Smigielski JS, et al. *The treatable dementia of Sjögren's syndrome*. *Ann Neurol* 30: 98-101, 199.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. *Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European criteria proposed by the American-European Consensus Group*. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
10. Josephs KA, Rubino FA, Dickson DW. *Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis*. *Neuropathology* 2004; 24: 149-52.
11. Lyons MK, Caselli RJ, Parisi JE. *Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis as a cause of potentially reversible dementia: report of 4 cases*. *J Neurosurg* 2008; 108: 1024-7.