

장기 추적 관찰한 Rasmussen 뇌염 1예

김지윤 · 유준상 · 조양제 · 장상현 · 허 경 · 이병인

연세대학교 의과대학 신경과학교실

A Case of Long-term Follow-up Rasmussen's Encephalitis

Ji Yoon Kim, M.D., Joon-Sang Yoo, M.D., Yang-Je Cho, M.D.,
Sang-Hyung Jang, M.D., Kyoung Heo, M.D. and Byung In Lee, M.D.

Department of Neurology, University of Yonsei College of Medicine, Seoul, Korea

Rasmussen encephalitis (RE) is a rare, severe, and progressive disorder characterized by focal motor seizures, epilepsy partialis continua, hemiparesis, and intellectual decline. Although clinical features of RE are heterogenous, the progression of the disease is generally divided into three stages which are prodromal, acute, residual

stages. We report a 29-year-old woman who had shown typical progression of the disease but preserved cognitive function during a long-term follow-up. (J Korean Epilep Soc 2008;12(1):55-58)

KEY WORDS: Rasmussen encephalitis · Seizure.

Rasmussen 뇌염(RE)은 급성 감염 없이 생기며 림프 구 침윤을 동반한 만성 국소성 뇌염으로 1958년에 처음으로 보고되었다. 주로 1~10세에 시작되어 일측성 대뇌 반구를 침범하여 주로 국소적인 운동 발작, 부분 발작중첩증이 발생되면서 약물 치료에 난치성이 되고 편마비, 인지장애 등의 뇌기능 장애가 점진적으로 진행되는 것이 특징이다.¹ 그러나 추후 발표된 여러 증례를 통해 발병 연령, 진행 속도 및 정도의 다양성, 양측 대뇌반구, 비전형적인 장소, 다 초점의 침범 등의 임상 양상이 관찰되었다.² 이런 다양한 임상양상은 이환된 대뇌반구에서 보이는 비 특이적인 염증 병변을 연관지어 생각해볼 때 자가면역질환, 바이러스 감염이 관련된 이질성 질환일 가능성이 제기되고 있으며 RE의 원인으로 제기되었던 glutamine receptor 3 subunit (GluR3) 항체와의 연관성은 일부 환자에 국한되어 있다.³

한국에서는 RE에 대한 몇몇 보고가 있었으나, 장기 추적을 통한 질환의 경과에 대한 보고는 없었다.^{4,5} 저자들은 장기적인 추적을 통해 RE에 특징적인 경과를 보였으나

인지 기능이 편마비에 비하여 비교적 유지되고 있는 29세 여자 환자를 보고하고자 한다.

증례

29세 여자가 좌측 편마비와 좌측 상하지의 부분운동발작을 주소로 외래 경유 입원하였다. 본 환자는 정상분만으로 태어났으며 열성경련이나 두부손상 그리고 중추신경계 감염력 없이 9세까지 정상적으로 생활하였다. 10세 경부터 좌측 하지에 간대성 또는 긴장성의 국소 부분 발작이나 좌측 하지에서 상지로 파급되는 부분발작이 있었고 전신발작 또한 드물게 있었다. 14세에는 상기 증상이 간질중첩증에 준할 정도로 하루 수십 회의 연속적인 발작이 발생하였고 당시 신경학적 검사상 인지장애는 없었으나 좌측 하지에 경도의 근력저하와 건반사가 항진되어 있는 소견을 보였다. 발작은 자발적 발작 이외에도 좌측 하지의 수의적 및 피동적 움직임, 하지의 피부에 자극을 줄 때 유발되었다. 발작간 뇌파는 정상이었으며 유발에 의한 발작 중에도 뇌파의 변화는 관찰되지 않았고, 뇌자기공명영상, SPECT, 근육 조직 검사에서도 이상이 발견되지 않았으나, 후골신경 체감각유발전위검사서서 거대유발전위가 관찰되었다. 이때 환자는 valproic acid와 clonazepam을 투약 받았으며 매일 발작이 있었으나 주로 유발성 발

Received 23 June 2008

Accepted 3 August 2008

Corresponding author: Kyoung Heo, M.D., Department of Neurology, College of Medicine, Yonsei University, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

E-mail: kheo@yuhs.ac

작만 있을 정도로 호전되었다. 그러나 15세에는 좌측, 상지 및 좌측 안면에 발작이 독립적으로 있거나 좌 상지에서 좌 안면부로 파급되는 발작이 새로이 발생하였고 마찬가지로 좌측 상지의 수의적 및 피동적 움직임, 발작이 일어나는 부분에 상지의 피부에 자극을 줄 때 유발되었다. 이 시기 이후 발작빈도 수에 있어 하지보다 상지 및 안면이 더 심하게 되었다. 이 당시 신경학적 검사상 인지장애 및 우측 대뇌 피질 기능장애는 관찰되지 않았으나, 좌측 상하지에 경도의 근력 약화와 건반사의 향진이 관찰되었다. 뇌자기공명영상은 정상이었으나, 여러 향간질약물들 및 고용량 스테로이드 요법의 치료가 시행되었으나 발작 조절에 큰 영향을 주지 못했다. 지속적인 향간질약물 조절

을 해오는 동안 16세 이후 전신발작은 사라졌으며, 20세를 전후로 매일 국소적인 발작은 일어났으나 점차 빈도수, 정도, 시간에 있어 이전에 비해 호전된 상태가 되었으며, 좌측 편마비의 진행도 멈추어졌다. 본원 입원 당시 좌측 하지의 발작은 자발적 발작 없이 수의적으로 힘을 주었을 때 발작이 유발되었고, 좌측 상지 및 안면에서 매일 하루 수회 정도 자발적으로 일어나고, 좌측 상지를 수의적으로 움직일 때 발작이 유발되는 상태였다.

환자의 학력은 중학교 중퇴로 29세에 본원에서 시행한 MMSE는 26점, IQ는 86으로 평균이었으며 한국형 웨슬러 지능검사(K-WAIS)에서 동작성 지능이 80, 언어성 지능이 91로 동작성 지능이 약간 저하되어 있었다. 신경학적 검사상 우측대뇌피질기능 이상이나 뇌신경 장애, 감각 신경장애는 관찰되지 않았고 좌측 상지 근력은 근위부 GIV+ 원위부 GIII 하지 근력은 근위부 GIV 원위부는 GI 정도였으며 좌측 건반사가 향진되어 있었고 좌측 상하지 근육의 위축과 좌측 족관절의 심한 구축이 관찰되었다.

일반혈액검사, 일반생화학검사, 혈액응고검사, 자가면역 질환검사에서 특이할 만한 이상은 관찰되지 않았고 매독 검사, 뇌척수액 검사도 정상 이었다.

뇌자기공명영상에서는 우측 대뇌반구의 전반적인 T2 신호 증가와 위축이 관찰되었으며 특히 운동피질과 섬주위(perinsular)부의 위축이 두드러지게 관찰되었다(Figure 1). 정중신경 체감각유발전위검사에서 고진폭의 피질유발전위가 관찰되었다(Figure 2). 뇌파는 우측 대뇌반구에서 지속적인 저 진폭의 서파가 관찰되었으며 발작을 외부 자극을 주어 유발시켰을 때 뇌파의 변화는 관찰되지 않았다.

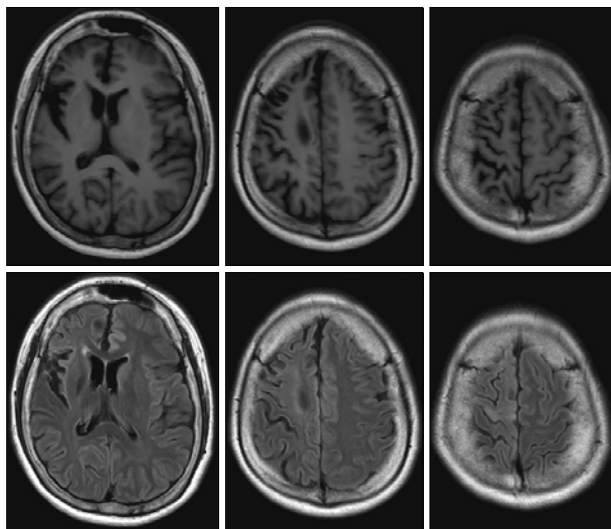


Figure 1. Brain MRI. Axial T1 (upper) FLAIR (lower) images show prominent motor cortex atrophy, widening of sylvian fissure and high T2 signal intensity in the right hemisphere.

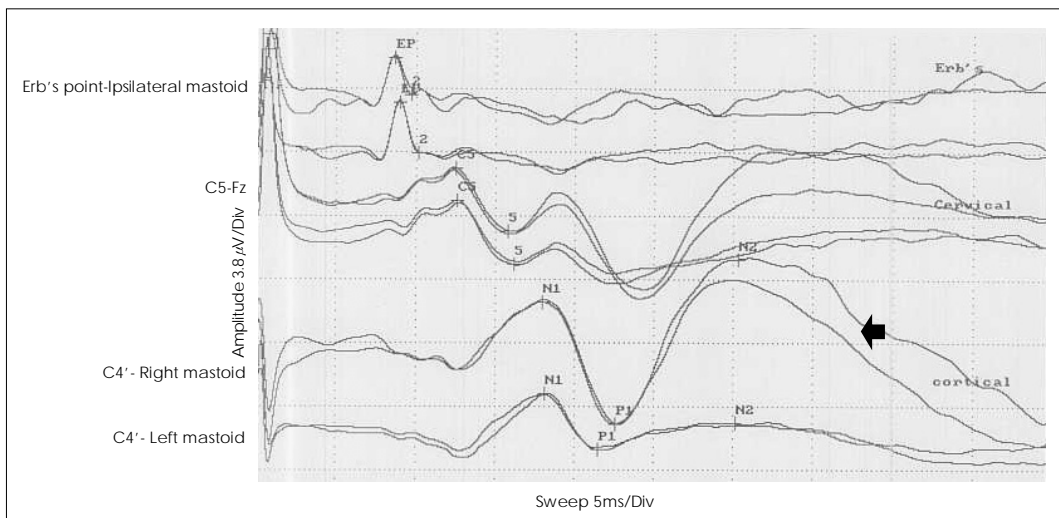


Figure 2. Left median-nerve stimulation elicits cortical somatosensory evoked potentials of large amplitude (arrow).

환자는 입원 당시 왼쪽 발목관절의 구축과 발작 때문에 휠체어로 이동했다. 보행 재활을 위해 인대절단술을 시행하였고 퇴원 당시 부축 받아서 서 있을 정도로 회복되었다. 입원 당시 하루 clonazepam 3 mg, valproic acid 1,500 mg, topiramate 37.5 mg, phenytoin 300 mg, phenobarbital 90 mg의 약물을 clonazepam 1.5 mg, valproic acid 600 mg, topiramate 200 mg, lamotrigine 150 mg, levetiracetam 2,000 mg로 조절 하였고 발작은 상지 및 안면에서 그 빈도가 감소하였으며 다리에서도 서 있을 때조차 거의 유발되지 않는 상태로 퇴원하였다.

고 찰

본 환자는 발작 양상, 근력 약화 등의 진행 양상, 뇌파에서 편측의 서파, 뇌자기공명영상에서 편측 대뇌 위축이 관찰되어 RE를 진단할 수 있었다. RE는 발병시기에 따라 소아형과 후기 발병형으로 나눌 수 있는데 명확한 기준은 없는 상태이다. 이 중 후기발병형에서 인지기능 저하가 비교적 적다고 보고되어 있지만 Vining의 증례들에서도 알 수 있듯이 소아형 만을 따로 비교해보아도 늦게 발병하는 경우가 상대적으로 인지기능 저하가 적은 양상을 보였다.⁶ 본 증례의 경우도 10세의 비교적 늦은 소아기에 발병하여 비록 발작이 지속되고 좌측 상하지 운동능력의 상당부분을 상실했으나 인지기능은 유지되고 있다.

RE는 여러 보고에서 다양한 임상양상을 가지고 있는 것으로 알려져 있으나 48명의 RE 환자를 대상으로 Oguni 등이 연구한 바에 따르면 대부분의 RE 환자들의 임상경과를 발병초기에 비교적 낮은 발작빈도와 신경학적 결손이 없는 시기, 발작빈도의 증가와 신경학적 결손이 진행되는 시기, 그리고 발작빈도가 감소하고 신경학적 결손이 안정화되는 시기로 나뉘어진다고 하였다. 이들은 이것을 각각 1기, 2기, 3기로 구분하였으며 각 병기로 이행되는데 걸리는 기간이 각각 평균 2.8년과 3.7년 정도로 나타났다.⁷ 본 증례의 경우는 각각 10세에서 13세까지 드물게 발작이 있었으나 신경학적 결손이 없었고 14세부터 20세경까지 발작 및 신경학적 결손이 진행하였으며 20대 이후 약 9년 가까이 증상 악화가 없고 발작의 빈도가 오히려 감소하는 양상을 보여 각각의 시기를 1기, 2기, 3기로 나눌 수 있을 것이고 각 병기로 이행하는 기간이 3년과 6년으로 나타나 앞의 보고와 큰 차이를 보이지는 않아 보인다.

병리적으로 소교세포 증식 및 결절형성, 혈관 주위 임파구 침윤, 뇌신경세포소실과 대뇌반구의 위축이 RE의 특징으로 관찰되며 이는 만성 비특이적 염증 소견으로 병변의

분포가 산재해 있기 보다는 융합해 있는 양상을 보인다.¹ 이의 원인은 아직 밝혀지지 않고 있으나 바이러스 감염과 자가면역 질환 연관설이 제시되고 있다. 특히 일부 RE 환자의 GluR3 자가항체가 발작과 염증을 유발 가능하다는 것이 보고되어 RE의 원인으로 생각되기도 했었다.⁸ 그러나 자가항체가 일부 환자에서만 나타나고 RE에 특이적이지 않은 것으로 밝혀져 효용성은 높지 않다.²

RE의 치료법은 아직까지 정립되어 있지는 못하지만 신경학적 기능 악화와 발작조절을 위해서는 조기 진단하여 치료하자는 의견이 많다. 감마 글로불린, 인터페론 치료 이외에도 스테로이드 제제 및 tacrolimus를 이용한 면역억제치료, 항바이러스제, 혈장교환술이 시도된 적이 있다.⁹ 이런 치료법은 일부 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 그 효과의 지속성이 떨어지거나 아직 완전히 증명되지 않은 상태이다. 내과적 치료가 효과가 없고 발작 조절이 힘든 경우 편뇌절제술도 고려할 수 있으나 성인에서는 추천되지 않는다. 본 증례에서 현재 환자의 상태는 3기에 해당하였고 더 이상의 증상의 악화가 없으므로 상지 치료술의 비용과 위험성이 상대적으로 크다고 생각되어 항간질 약물 치료를 우선적으로 시행하였다.

본 증례는 발병 초기에 신경학적 결손 없이 부분운동 발작만 있고 뇌자기공명영상, SPECT에서 이상 소견을 관찰할 수 없었다. 그리고 특히 소아형에서 흔하게 나타나는 인지기능의 저하도 없었던 점이 조기에 진단하지 못했던 원인 중 하나로 생각된다. 이런 조기 진단의 어려움 때문에 제6차 European Congress on Epileptology에서는 건강하던 환자가 갑작스럽게 심한 부분 발작, 특히 운동 발작을 하고 전신발작이 잘 동반 되지 않는 경우, 초기 뇌자기공명영상에서 이상이 보이지 않더라도 RE를 감별진단 선상에 두도록 권하고 있다.¹⁰ 물론 RE의 조기 진단이 예후에 미치는 영향은 아직 명확하지 않으나 RE의 일부 증례들에서 내과적 치료에 반응을 보인다고 알려져 있으므로 비가역적 손상 전에 진단을 하여 치료를 하는 것이 환자의 예후에 좀 더 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Rasmussen T, Olszewski J, Lloydsmith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958;8:435-45.
2. Dubeau F AF, Wiendl H, Bar-or A. In: Engel J Jr, Pedley TA. *Epilepsy a comprehensive text book*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2008:2439-53.
3. Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, et al. GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2001;57:1511-4.
4. Lee SK, Jun MC, Jo KD, Im SB. A case of adult-onset Rasmussen encephalitis responsive to high-dose steroid and antiepileptic medi-

Rasmussen Encephalitis

- cation. *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:67-70.
5. Kim NR, Joon HJ, Suh YL, Lee MH. Rasmussen's encephalitis. *Korean J pathol* 2001;35:455-60.
 6. Vining EP, Freeman JM, Brandt J, Carson BS, Uematsu S. Progressive unilateral encephalopathy of childhood (Rasmussen's syndrome): a reappraisal. *Epilepsia* 1993;34:639-50.
 7. Oguni H AF, Rasmussen TB. The syndrome of encephalitis and epilepsy. A study based on the MNI series of 48 cases. *Adv Neurol* 1992; 57:419-33.
 8. Levite M, Fleidervish IA, Schwarz A, Pelled D, Futerman AH. Autoantibodies to the glutamate receptor kill neurons via activation of the receptor ion channel. *Journal of Autoimmunity* 1999;13:61-72.
 9. Granata T. Rasmussen's syndrome. *Neurol Sci* 2003;24:S239-S43.
 10. Bien CG, Granata T, Antozzi C, *et al.* Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005;128:454-71.