빠른 수술 후 호전된 난소기형종을 동반한 항N-Methyl-D Aspartate수용체뇌염

양석열^a 변우량^a 박성파^{ab} 서종근^{ab}

경북대학교병원 신경과^a, 경북대학교 의과대학 신경과학교실^b

Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis with Ovarian Teratoma Improved by Prompt Surgery

Seok-Yeol Yang, MD^a, Wooryang Byun, MD^a, Sung-Pa Park, MD, PhD^{a,b}, Jong-Geun Seo, MD, PhD^{a,b}

Department of Neurology, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea^a

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

Anti-N-methyl-D aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is often accompanied with ovarian teratomas. It has a variety of clinical manifestations including psychiatric symptoms, seizure, and motor dysfunctions. The diagnosis can be definite when clinical symptoms are present and anti-NMDAR antibodies in cerebrospinal fluid are detected. However, in patients with suspected anti-NMDAR encephalitis with teratomas, early surgery may help the clinical outcome even if the antibodies are initially negative. The authors report a patient whose clinical symptoms improved significantly after early removal of teratoma.

J Korean Neurol Assoc 39(4):340-342, 2021

Key Words: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, Ovarian teratoma

항N-methyl-D-aspartate (NMDA)수용체뇌염은 자가면역뇌염의 가장 흔한 원인이며, 특징적인 증상 및 난소기형종(ovarian teratoma)과의 연관성이 알려져 있다.¹ 증상은 아급성으로 시작하며, 초기 정신장애 등 인지기능장애 및 발작을 보이다가 수주에 걸쳐 의식저하와 함께 이상운동, 호흡저하, 자율신경계 기능이상 등이 동반되며 뇌전증지속상태, 혼수 그리고 사망에까지 이를 수 있다.² 항NMDA수용체뇌염의 확정(definitive) 진단은 환자의 뇌척수액 혹은 혈액에서 세포기반분석 혹은 면역조직화학염색을 통한 항NMDA 면역글로불린G GluN1항체 검출이 필요하며,³ 국내 여건상 수주가 소요된다. 항NMDA수용체뇌염이 진단된 경우 가급적 빠른 면역 치료와 더불어 체내 기형종이 확인된 경우 이에 대한 수술이 필요하다.² 본 저자들은 항NMDA수용체뇌염이 임상적으

로 의심되며 난소기형종이 동반된 19세 환자에서 항NMDA수용체 뇌염의 진단이 확인되기 전 초기에 난소기형종을 제거하여 좋은 경과를 보인 환자를 경험하였기에 보고한다.

증례

평소 발작이나 특별한 병력이 없던 19세 여자가 발작으로 내원하였다. 병력상 환자는 내원 2주 전 기억상실, 지리멸렬 및 강박 사고로 정신건강의학과에서 조현형장애(schizophreniform disorder)로 진단받고 정신병약(antipsychotic drug)을 투여한 후 증상은 호전되는 양상이 관찰되었다. 신경계진찰상 의식은 명료하였으며 뇌자기공명영상에서 구조적 이상은 확인되지 않았고, 뇌파검사에서는 서파나 뇌전증모양방전(epileptiform discharge)을 포함한 이상파는 확인되지 않았다. 3주 후 환자는 의식 소실과 안구 및 경부의 좌측 편위를 동반한 수차례의 국소발작으로 다시 내원하였다. 증상 재발 방지를 위해 예방적 항경련제를 복용하였으며, 복용 중에도 좌측 얼굴의 연축과 혀의 이상운동을 주 증상으로 하는 반복적으로 국소발작이 있었다. 추가적인 항경련제를 투여하였음에도 불

Received July 2, 2021 Revised August 16, 2021

Accepted August 16, 2021

Address for correspondence: Jong-Geun Seo, MD, PhD
Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: +82-53-200-5765 Fax: +82-53-422-4265
E-mail: jonggeun.seo@gmail.com

구하고 증상은 지속되었으며, 환자의 정신병 증상 또한 정신병약 투여에도 불구하고 악화되었다. 원인질환 감별을 위하여 시행한 뇌척수액검사에서 백혈구, 적혈구, 포도당 및 단백질은 정상이었다. 증상 및 악화되는 경과를 고려하여 복부 전산화단층촬영을 시행하였으며 검사상 좌측 난소에 난소기형종이 의심되는 5 cm 크기의 종양이 확인되었다(Fig. 1). 임상 증상과 난소기형종을 토대로 항NMDA수용체뇌염 의심 하에 환자의 혈액 및 뇌척수액검사에 대해 자가면역항체검사를 의뢰하였고, 정맥내 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 1 g/day 치료를 시작하였으나 발작 빈도는 증가하였고 정신병 증상 또한 과다 행동, 망상, 환시 등의 증상이 발현하는 등 환자의 경과가 급격하게 악화되었다. 항체검사를 통한 확정 진단이 이뤄지기 전이었으나 급격히 악화되는 경과를 고려하여 산부인과와 상의하여 복강경하 좌측 난소절제술을 시행하

Figure 1. Enhanced abdominopelvic computed tomography image. A 5 cm sized fat infiltrated, calcified lesion which was suspected as ovarian teratoma (arrow).

였으며 동결 생검에서 종양은 성숙기형종으로 확인되었다. 환자는 수술 다음 날부터 발작 재발은 없었으며, 수술 후 6일경부터 환자의 정신병 증상을 포함한 신경계증상은 모두 호전되었다(Fig. 2). 1주일 후 항체검사에서 항NMDA수용체항체를 포함한 자가면역시냅스항체검사는 뇌척수액 및 혈액검사에서 모두 음성으로 확인되었으며, 쥐의 뇌 절편에 환자의 뇌척수액을 투여하여 면역형광 기법을 이용한 조직기반 검사법에서 양성 소견이 확인되었다. 환자는 외래에서 경과 관찰하는 동안 증상 재발이나 후유증 없이 호전된 상태로 유지되었다.

고 찰

항NMDA수용체뇌염은 자가면역뇌염의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며 체내에서 NMDA수용체에 대한 항체가 생성될 경우 발생하며, 특히 여성 환자에서 임상적으로 항NMDA수용체뇌염이 의심될 경우 난소기형종 유무에 대한 조사가 필요하다.³ 항NMDA수용체뇌염의 확정진단을 위해서는 뇌척수액 또는 혈액에서 항NMDA수용체항체의 검출이 필요하다.³ 2007년 난소기형종이 동반된 항NMDA수용체뇌염 환자가 처음 보고된 이후 해당 환자군에서 빠른 종양의 절제가 좋은 예후와 연관되어 있다는 것이 밝혀졌다.² 임상적으로 빠른 악화를 보이는 경우 자율신경계 불안정, 뇌전증지속상태, 혼수가 진행하여 치료가 지연될 경우 사망에까지 이를 수 있지만,² 항체검사를 이용한 진단에는 상당한 시간이 소요된다. 본 증례는 임상적으로 빠르게 악화되는 항NMDA수용체뇌염 의심 환자에서 항체검사 결과가 확인되기 전 난소기형종 제거술을 시행하여 좋은 예후를 보인 증례이다.

항NMDA수용체뇌염의 임상 양상은 발열, 이상행동, 망상, 환각, 단기 기억 소실, 발작, 자율신경기능이상 등의 증상을 보이는 것이

Figure 2. Summary of clinical course, evaluation, medication and surgery. GTCS; generalized tonic-clonic seizure, CT; computed tomography, CSF; cerebrospinal fluid, AED; antiepileptic drug, IVMP; intravenous methylprednisolone.

특징적이다. 최근 인구기반 전향적 연구 결과에 따르면 203명의 뇌염 환자의 원인질환으로 자가면역뇌염이 21%를 차지하였고,⁴ 특히 30세 이하의 뇌염 환자의 원인을 분석한 결과 항NMDA수용체뇌염이 차지하는 비율은 41%에 달하였다.⁵ 577명의 항NMDA 수용체뇌염 환자들에 대한 대규모 전향적 코호트 연구에 따르면, 207명(35.9%)의 환자에서 난소기형종이 동반되었다.² 기형종이 동반된 항NMDA수용체뇌염의 병리기전으로는 기형종에 존재하는 신경세포 및 교세포의 구성물질 내 NMDA수용체의 구성물질이 포함되어 있어 중추신경계 외부에서 이에 노출된 면역세포가 이를 외부인자로 인식하여 활성화되고, 면역관용을 회피하여 결국 NMDA수용체를 공격하는 자가항체를 생성하는 B세포를 촉진시킴으로써 발생하는 것으로 이해되고 있다.⁶ 44명의 항NMDA수용체뇌염 환자들에 대한 전향적 연구 결과에 따르면, 기형종이 동반된 뇌염의 경우 그렇지 않은 경우보다 항NMDA수용체항체의 역가가 3배 가량 더 높았으며 혼동, 초조, 기억장애, 의식저하 등의 빈도 및 중증도가 더 높았고, 면역 치료에 대한 반응이 떨어지는 것으로 확인되었다.^{6,7} 그러므로 임상적으로 빠른 악화를 보이는 항NMDA수용체뇌염의 경우 면역 치료와 더불어 빠른 영상 진단을 통한 기형종의 유무 확인 및 수술이 필요하다.

2016년 제안된 항NMDA수용체뇌염의 진단기준에 따르면 특징적인 증상과 함께 기형종이 확인되면 가능(probable)항NMDA수용체뇌염으로 진단할 수 있으며, 확정 진단을 위해서는 임상적 증상과 더불어 NMDA수용체의 GluN1소단위에 대한 항체가 뇌척수액 혹은 혈액에서 확인이 필요하다.⁸ 항체검사 방법으로는 조직기반 분석법(tissue-based assay)과 세포기반 면역분석법(cell-based immunoassay)이 사용된다. 조직기반 분석법은 쥐의 뇌 조직의 절편을 면역형광 기법을 이용하여 검체를 염색하는 것으로 선별 목적(screening method)으로 시행한다. 세포기반 면역분석법은 환자의 혈액 혹은 뇌척수액과 NMDA수용체를 포함한 표적항원을 암호화하는 서열이 삽입된 벡터세포(vector cell)의 반응을 인식하여 특정 항체를 검출할 수 있다.⁹ 본 증례는 임상 증상 및 동반된 난소기형종 고려시 항NMDA수용체뇌염 가능성이 높아 세포기반 면역분석법 결과가 위음성일 가능성이 있지만, 최종적으로 항체가 확인되지 않은 점이 제한점으로 생각된다.

2011년 Dalmau 등⁷에 의해 제안된 치료 알고리즘에 따르면 항NMDA항체검사 결과를 확인하는 것이 첫 단계로 제시되어 있고, 검사 결과 양성인 경우 다음 단계로 면역 치료와 더불어 영상검사를 통해 동반 종양을 확인하여 종양 절제술을 시행할 것

을 권고하고 있다. 하지만 현재 국내 실정상 항NMDA수용체항체에 대한 자가면역항체검사 결과 확인에 주수가 소요될 뿐만 아니라, 모든 자가면역뇌염 의심 환자들의 약 절반에서 항체검사 결과는 음성으로 확인되기도 한다.⁹ 국외에서는 난소기형종이 동반된 항NMDA수용체뇌염 의심 여성에서 항체검사는 음성으로 확인되었으나 난소기형종 제거술을 시행한 이후 빠르게 증상이 호전된 사례가 보고되었다.³

저자들이 경험한 보고하는 증례는 임상적으로 항NMDA수용체뇌염이 의심되며 난소기형종이 동반된 환자에서 항체검사 결과가 확인되기 전 난소절제술을 시행하여 좋은 예후를 보인 국내 첫 사례이다. 확정 진단을 위해서 혈액 또는 뇌척수액에서 항NMDA수용체항체의 확인이 필요하지만, 임상적으로 의심이 될 경우 진단의 지연 없이 빠르게 수술을 시행하는 것이 병의 예후 개선에 도움이 될 수 있음을 시사한다.

REFERENCES

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi J, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
2. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armague T, Glaser C, Lizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-165.
3. Terada A, Tasaki S, Tachibana T, Sakamoto Y, Yokomine M, Shimonura T, et al. Two cases of acute limbic encephalitis in which symptoms improved as a result of laparoscopic salpingo-oophorectomy. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2017;6:34-37.
4. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835-844.
5. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012;54:899-904.
6. Korean Encephalitis and Neuroinflammation Society. *The Textbook of Encephalitis*. 1st ed. Paju: Koonja, 2021;108-109.
7. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
8. 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.
9. Lee SK, Lee ST. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res* 2016;6:45-50.