

## 동중 조혈모세포이식 후 발생한 변연계뇌염

충남대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>신경과학교실, <sup>3</sup>진단방사선과학교실

박남숙<sup>1</sup> · 박상은<sup>1</sup> · 천재민<sup>1</sup> · 박남환<sup>1</sup> · 양영준<sup>1</sup> · 윤각원<sup>1</sup>  
손은희<sup>2</sup> · 윤환중<sup>1</sup> · 조덕연<sup>1</sup> · 송창준<sup>3</sup> · 김삼용<sup>1</sup>

### A Case of Limbic Encephalitis Developed after Allogeneic Stem Cell Transplantation

Nam-Sook Park, M.D.<sup>1</sup>, Sang-Eun Park, M.D.<sup>1</sup>, Jae-Min Chun, M.D.<sup>1</sup>, Nam-Hwan Park, M.D.<sup>1</sup>, Yung-Jun Yang, M.D.<sup>1</sup>, Kak-Won Yun, M.D.<sup>1</sup>, Eun-Hee Son, M.D.<sup>2</sup>, Hwan-Jung Yun, M.D.<sup>1</sup>, Deog-Yeon Jo, M.D.<sup>1</sup>, Chang-Jun Song, M.D.<sup>3</sup> and Samyong Kim, M.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Neurology, <sup>3</sup>Radiology, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Limbic encephalitis is a rare neurological syndrome, which develops after stem cell transplantation, and is characterized by a series of neurological symptoms, including retrograde amnesia, behavioral disturbance, and progressive intellectual deterioration and high signal intensity in the hippocampus on magnetic resonance imaging (MRI). Herein is described the case of a patient with limbic encephalitis, which developed after allogeneic bone marrow transplantation, and was possibly due to HHV-6 infection. An 18-year-old man, with acute lymphoid leukemia, who underwent HLA-matched unrelated donor bone marrow transplantation, developed a fever and chill accompanied by neurological symptoms, including behavioral disturbance and retrograde amnesia, during the bone marrow recovery phase. A brain MRI revealed bright signal-intensity in both hippocampi. Examination of his cerebrospinal fluid suggested viral encephalitis. Based on these findings, a diagnosis of viral limbic encephalitis was highly suspected. Tests for casual causes of viral limbic encephalitis, including the CMV, HZV and HSV-1 and 2, in serum or CSF were all negative. The encephalitis responded well to ganciclovir therapy. (*Korean J Hematol* 2006;41:297-301.)

**Key Words:** Limbic encephalitis, Allogeneic stem cell transplantation, HHV-6

#### 서 론

변연계뇌염(limbic encephalitis)은 변연계의 장애로 인하여 임상적으로는 기억장애와 정서장애를 주증상으로 의식장애, 행동변화, 경련 및 인지장애 등을 보이고, 방사선학적으로는 자기공명촬영의 T2 강조영상에

서 해마(hippocampus)를 중심으로 한 내측 측두엽의 고강도 이상 신호를 특징으로 하는 질환이다.<sup>1)</sup> 변연계 뇌염은 대개 부수종양성증후군의 일환으로 또는 감염에 의해 발생한다.<sup>2)</sup> 부수종양성 변연계뇌염은 소세포폐암, 유방암, 고환암 등 여러 가지 전신성 종양에 의해 발생할 수 있는데, 50% 이상이 소세포폐암 환자에서 발생하며, 종양의 수술적 또는 내과적 치료 후 증상의

접수 : 2006년 7월 20일, 수정 : 2006년 8월 9일  
승인 : 2006년 9월 11일  
교신저자 : 조덕연, 대전광역시 중구 대사동 640번지  
☎ 301-721, 충남대학교병원 내과  
Tel: 042-280-7162, Fax: 042-257-5753  
E-mail: deogyeon@cnu.ac.kr

Correspondence to : Deog-Yeon Jo, M.D.  
Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital  
640, Daeja-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea  
Tel: +82-42-280-7162, Fax: +82-42-257-5753  
E-mail: deogyeon@cnu.ac.kr

호전이 있었다는 보고들이 많다.<sup>3)</sup> 감염성 변연계뇌염은 주로 varicella zoster virus (VZV)와 human simplex virus (HSV) 등에 의해 면역기능이 저하된 상태에서 발생한다.<sup>2,4)</sup> 최근 서구에서는 조혈모세포이식 후 human herpesvirus-6 (HHV-6)의 재활성화로 인한 변연계뇌염을 포함한 중추신경계 감염이 보고되고 있다.<sup>5)</sup> 그러나 국내에서는 조혈모세포이식 후 변연계뇌염의 발생에 대한 보고가 매우 드물다. 저자들은 동종 조혈모세포이식 후 변연계뇌염으로 진단된 예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

## 증 례

**환 자:** 이○○, 18세, 남자

**주 소:** 비혈연 동종골수이식 후 발생한 발열 및 역행성 기억상실

**현병력:** 급성림프구성백혈병으로 진단된 18세 남자가 2번째 재발되어 구제 항항화학요법을 시행한 후 관해가 이루어지지 않은 상태에서 조직적합성 일치 비혈연 골수이식을 시행 받았다. Busulfan+Cytosan로 전처치를 시행하였고, 이식편대숙주반응의 예방에는 methotrexate와 cyclosporine을 사용하였다. 이식초기 2~3도의 구인두부 점막염 및 경도의 정맥폐쇄성질환(veno-occlusive disease)이 발생하였다. 이식 제9일과 14일 각각 발열이 있었으나 항생제의 사용으로 곧 소실되었다. 이식 제26일에 호중구가  $500/\mu\text{L}$  이상으로, 28일에는  $1,000/\mu\text{L}$  이상으로 각각 상승하였다. 제26일 오한을 동반한 발열이 발생하였으며, 사지의 진전과 유사한 불수의적 움직임과 가벼운 역행성 기억상실이 발생하였다. 제27일 사지의 진전양 움직임이 더 심해지고,

사람에 대한 지남력은 있으나 시간 및 장소에 대한 지남력이 현저히 감소하였다. 또한 자신이 백혈병으로 진단되고 치료 받은 것은 알고 있으나 골수이식을 시행 받은 사실을 기억하지 못하는 등, 최근 일어난 일에 대한 기억상실이 뚜렷해졌다. 제28일 전신발작과 유사한 움직임이 관찰되었다. 의식은 혼탁해졌으며, 사람, 장소 및 시간에 대한 지남력이 소실되었다. 이때 동공반사, 안구진탕, 말더듬증, 엄지발가락 징후 등의 국소 신경학적 징후는 관찰되지 않았다.

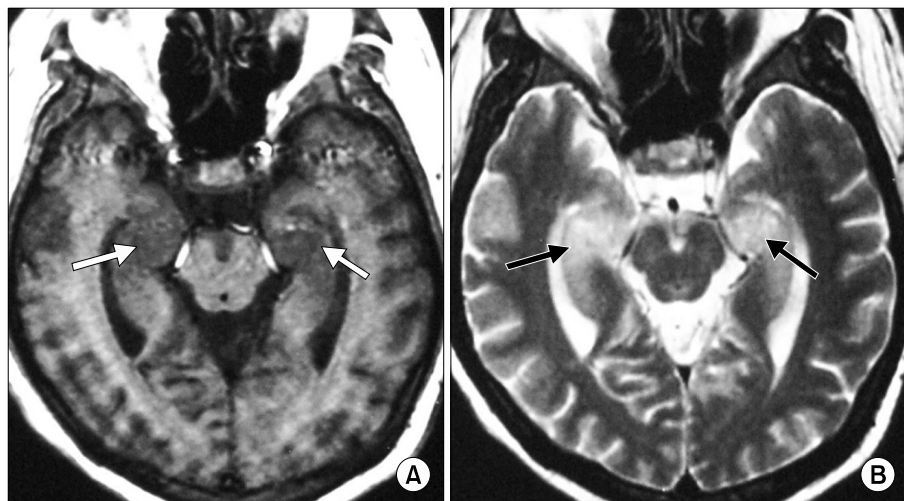
**과거력:** 특이소견 없음.

**가족력:** 특이소견 없음.

**검사실 소견:** 척수액 검사에서는 백혈구  $7/\mu\text{L}$ , 총 단백은  $60.7\text{mg/dL}$ 였다. Glucose  $67\text{mg/dL}$ , cytomegalovirus 항원혈증검사는 음성이었다. 척수액을 대상으로 한 검사에서 HZV와 HSV에 대한 IgM항체는 음성이었고, 제1형 및 2형 HSV에 대한 중합효소연쇄반응도 음성이었다.

**방사선 검사 및 신경학적 검사:** 이식 제27일에 시행한 뇌 자기공명촬영에서는 양측 해마와 내측 측두엽에 T1 강조영상에서는 저강도 신호가, 그리고 FLAIR 영상 및 T2 강조영상에서는 고강도 신호가 각각 관찰되었다(Fig. 1). 뇌파검사에서는 측두엽의 간질성 방전이 의심되었으며, 이식 제34일 시행한 추적검사에서 더 뚜렷해졌다(Fig. 2).

**치료 및 임상경과:** Gancyclovir를 2주간 사용하였다. 환자의 의식은 차츰 회복되어 명료해졌으며, 지남력도 거의 정상으로 회복되었다. 지적 기능은 유지되었으나 최근의 일에 대한 기억상실은 지속되었다. 호중구는 이식 제30일째  $5,120/\mu\text{L}$ 까지 상승하였으며 이후 차츰 감소하는 양상을 보였으나  $500/\mu\text{L}$  이상으로 유지되



**Fig. 1.** Brain magnetic resonance imaging. T1-weighted image (A) and T2-weighted image (B) showed low signal intensity lesions and high signal intensity lesions, respectively, in both hippocampus (arrows).

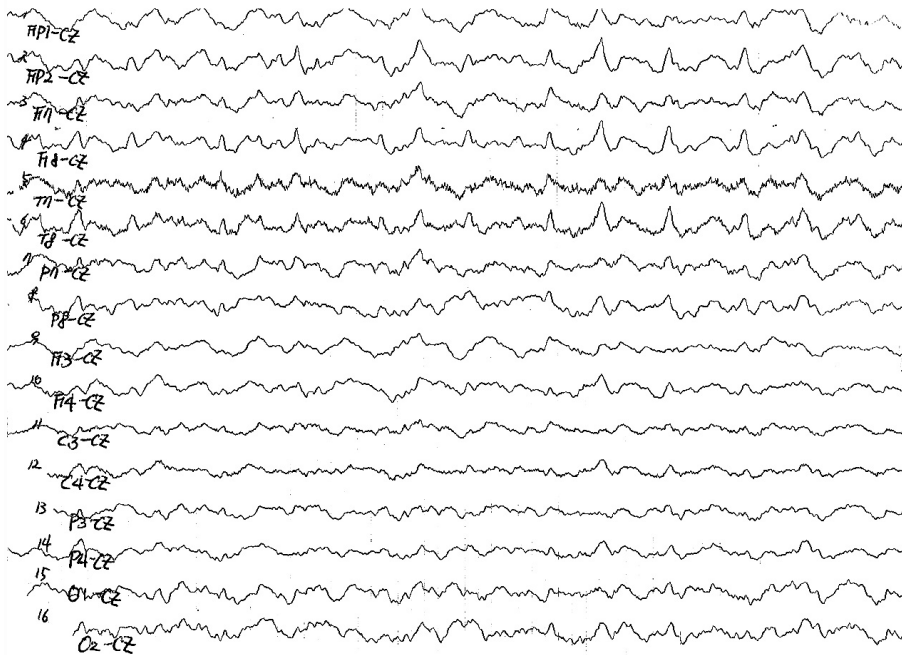


Fig. 2. EEG findings.

었다. 환자는 이식 제64일에 *Acinetobacter baumannii* 패혈증으로 사망하였다.

## 고 찰

조혈모세포이식 후 변연계뇌염의 발생은 매우 드물지만 최근 들어 서구에서는 동종이식 후 HHV-6를 포함한 바이러스에 의한 감염성 변연계뇌염이 상당수 보고되고 있다. 국내에서는 비혈연 동종골수이식 후 tacrolimus에 의해 발생된 것으로 추정되는 변연계뇌염이 보고된 것<sup>6)</sup>을 제외하고는 문헌 보고를 찾을 수 없었다.

본 증례에서는 동종 골수이식 후 골수회복기에 발열 및 오한과 함께 행동장애, 역행성 기억장애 및 진행성 인지장애 등 변연계 이상을 시사하는 신경학적 증상이 뚜렷하였다. 아울러 뇌 자기공명촬영의 FLAIR 영상 및 T2 강조영상에서 양측 해마에 고강도 신호가 관찰되었는데 이는 변연계뇌염의 특징적인 소견이다. 변연계뇌염은 부수종양성으로 또는 자가면역성으로 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>7,8)</sup> 부수종양성 변연계뇌염은 뇌척수액 검사상 백혈구의 증가가 뚜렷하며, 뇌자기공명촬영상 병변의 부위가 내측 측두엽에 국한되기보다는 좀 더 광범위할 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>7)</sup> 자가면역성 변연계뇌염은 부수종양성 변연계뇌염과 임상양상이 유사하며 스테로이드나 면역 글로불

린 등의 면역 억제 치료에 잘 반응하는 것으로 알려져 있다.<sup>8)</sup> 문헌 검색에서 림프모구성 비호지킨림프종 환자에서 변연계뇌염이 사후에 확인된 증례 보고<sup>9)</sup>는 있으나 급성림프구성백혈병 환자에서 발생한 예는 찾기 어려웠다. 본 증례의 경우 동종 조혈모세포이식 후 골수 회복기에 발생하였으며, 뇌척수액 검사에서 백혈구와 단백질이 약간 상승하였는데 이러한 소견은 바이러스성 변연계뇌염을 강력히 시사한다. Gancyclovir 치료에 반응한 점 또한 바이러스성 변연계뇌염을 방증하는 소견이다. Gancyclovir를 추가적으로 사용한 이외에 사용하던 약제를 변경하지 않았으므로 약제에 의한 발생 가능성은 없는 것으로 판단된다.

감염성 변연계뇌염은 주로 VZV와 HSV 등에 의해 면역기능이 저하된 상태에서 발생한다.<sup>2,4)</sup> 본 증례의 경우 바이러스성 변연계뇌염의 주요 원인인 CMV, HZV와 제1, 2형 HSV에 대한 일반적으로 시행할 수 있는 검사가 모두 음성이었다. 비록 본 증례에서 시행한 바이러스에 대한 검사가 완전하지 않고 HHV-6에 대한 검사가 이루어지지 않았다 하더라도 원인으로 HHV-6가 지목될 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 조혈모세포이식 후 발생하는 변연계뇌염에 대해서는 HHV-6에 대한 검사를 적극적으로 시행하는 것이 바람직할 것으로 판단된다. HHV-6에 의한 뇌염은 뇌척수액에서 중합효소연쇄반응 등에 의한 DNA의 검출을 통해, 조직에서는 p41과 p101 등의 단백질에 대한

면역화학염색을 통하여 진단할 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup>

HHV-6에 의한 인체 감염은 1988년 Yamanishi 등<sup>10)</sup>에 의해 최초로 보고되었다. HHV-6은 주로 소아에서 돌발성 발진(exanthem subitum) 등의 질환을 유발하며, 성인의 약 90%에서 HHV-6에 대한 항체가 양성이다.<sup>10)</sup> 그러나 면역이 저하된 상태에서는 재활성화되어 질병을 유발할 수 있는 것으로 확인되고 있다. 즉, HHV-6가 조혈모세포이식 후에 발생하는 간질성 폐렴, 발진, 발열, 이식 거부 등에 관련되는 것으로 보고되고 있다.<sup>11)</sup> 조혈모세포이식 후 수주 이내에 HHV-6가 재활성화되는 빈도는 30~45%에 달한다. 그러나 HHV-6가 재활성화되어도 무증상인 경우가 더 많은 것으로 알려져 있어<sup>12)</sup> HHV-6의 재활성화가 갖는 임상적 의미에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 최근 보고된 동종이식을 받은 50명의 환자에서 혈장 내 HHV-6 바이러스 DNA를 실시간 중합효소연쇄반응을 이용하여 연속적으로 검사한 연구에서는 48%에서 DNA가 검출되었는데 조직적합성 불일치 이식을 받은 경우와 스테로이드를 사용한 환자에서 DNA 양성률이 높았다.<sup>13)</sup> 스테로이드를 사용한 환자에서는 양성률이 높을 뿐 아니라 DNA 적량치가 높게 나타났으며, DNA가 대량 검출된 환자에서 유의하게 변연계뇌염의 발생이 많았다. HHV-6 감염에 gancyclovir와 foscarnet이 효과적인 치료제로 알려져 있는데, 동종이식 후 변연계뇌염이 의심되는 환자에서 초기에 항바이러스제를 투여하면 생존율이 증가되는 것으로 보고된 바 있다.<sup>14)</sup> 그러나 Yoshihara 등<sup>15)</sup>은 항바이러스제의 효과를 50% 내외에서만 관찰하였으며, 항바이러스제에 반응이 없는 환자에게는 공여자림프구주입술(donor lymphocyte infusion)을 권고하기도 하였다.

## 요 약

조혈모세포이식 후에 변연계뇌염이 발생하는 것은 매우 드물지만 최근 들어 서구에서는 적지 않게 보고되고 있다. 저자들은 동종골수이식 후 골수회복기에 발열과 오한 등의 감염을 시사하는 증상과 함께 역행성 기억장애, 행동장애 등의 변연계 증상을 보였으며, 뇌 자기공명촬영에서 양측 해마에 고강도 신호가 관찰되고, 뇌척수액검사에서 바이러스 감염을 시사하는 소견이 관찰되어 바이러스성 변연계뇌염으로 진단하고 gancyclovir를 투여한 후에 호전된 예를 경험하였다. 본 증례의 경우 바이러스성 변연계뇌염의 흔한 원인인

CMV, HZV, 제1, 2형 HSV에 대한 검사가 모두 정상이었으므로 HHV-6가 원인으로 지목될 수 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Cakirer S. Paraneoplastic limbic encephalitis: case report. *Comput Med Imaging Graph* 2002;26:55-8.
- 2) Voltz R. Paraneoplastic neurological syndrome: an update on diagnosis, pathogenesis and therapy. *Lancet Neurol* 2002;1:294-305.
- 3) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-94.
- 4) Tattevin P, Schortgen F, de Broucker T, Dautheville S, Wolff M. Varicella-zoster virus limbic encephalitis in an immunocompromised patient. *Scand J Infect Dis* 2001;33:786-8.
- 5) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol* 2001;50:612-9.
- 6) Yang DH, Lee JJ, Wi JO, et al. Tacrolimus-induced leukoencephalopathy invading limbic system after unrelated allogeneic bone marrow transplantation. *Korean J Hemato Stem Cell Trans* 2004;9:41-4.
- 7) Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005;128:1764-77.
- 8) Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, et al. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000;55:1823-8.
- 9) Thuerl C, Muller K, Laubenberger J, Volk B, Langer M. MR imaging of autopsy-proved paraneoplastic limbic encephalitis in non-Hodgkin lymphoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:507-11.
- 10) Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;1:1065-7.
- 11) Caserta MT, Mock DJ, Dewhurst S. Human herpesvirus 6. *Clin Infect Dis* 2001;33:829-33.
- 12) Cone RW, Huang ML, Corey L, Zeh J, Ashley R, Bowden R. Human herpesvirus 6 infections after bone marrow transplantation: clinical and virologic manifestations. *J Infect Dis* 1999;179:311-8.
- 13) Ogata M, Kikuchi H, Satou T, et al. Human herpes-

virus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. J Infect Dis 2006;193:68-79.

- 14) MacLean HJ, Douen AG. Severe amnesia associated with human herpesvirus-6 encephalitis after bone marrow transplantation. Transplantation 2002;73:1086-9.

- 15) Yoshihara S, Kato R, Inoue T, et al. Successful treatment of life threatening human herpesvirus-6 encephalitis with donor lymphocyte infusion in a patient with had undergone human leukocyte antigen haploidentical nonmyeloablative stem cell transplantation. Transplantation 2004;77:835-8.
-