

## Mollaret Meningitis로 진단한 무균성 뇌막염 1례

정민경 · 성태정 · 김자경 · 양윤정 · 홍영진

인하대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

## A Case of Mollaret Meningitis

Min Kyung Jung, M.D., Tae Jung Sung, M.D., Ja Kyung Kim, M.D.  
Eun Jung Yang, M.D. and Young Jin Hong, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Mollaret meningitis is a rare syndrome first described by Mollaret in 1944, which is recurrent aseptic meningitis with characteristic clinical and spinal fluid cytologic findings. No etiology has been established. Several authors suggested the association with herpes virus infection, some found intracranial epidermoid tumor eventually in patient diagnosed of Mollaret meningitis.

We experienced a case of 14-year old male who had 3 episodes of recurrent aseptic meningitis during four years. The patient initially presented with clinical and laboratory feature of bacterial meningitis, however, extensive serological investigation and cerebrospinal fluid analysis failed to reveal a specific cause. Immune system studies were unremakable. Cranial computed tomography performed during the attack and magnetic resonance imaging when the patient was asymptomatic were both normal. A tentative diagnosis of Mollaret meningitis was established at the 3rd episode. We report this case with a review of related literatures.

**Key Words :** Mollaret meningitis, Recurrent meningitis

## 서    론

Mollaret meningitis는 다양한 정도의 무증상기를 가지면서 반복적으로 발병하는 재발성 무균성 뇌막염의 하나로 특징적인 임상 증상과 뇌척수액 소견을 갖는다. 1944년 Mollaret에 의해 처음으로 보고된<sup>1)</sup> 이후 1972년 전까지는 유럽에서만 보고되다가, 1994년까지 약 50명의 환자가 유럽과 북미를 포함

한 영어권 문헌상에 보고된<sup>2)</sup> 매우 드문 질환이다.

국내에서는 1983년에 이 등<sup>3)</sup>이 52세 여자 환자를 처음으로 보고하였고, 소아에서는 1988년에 김 등<sup>4)</sup>이 1999년에 김 등<sup>5)</sup>이 각각 1례를 보고하였다.

이에 저자들은 최근 Mollaret meningitis로 생각되는 재발성 무균성 뇌막염 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 아울러 보고하는 바이다.

## 증    례

책임저자 : 홍영진, 인하대부속병원 소아과  
Tel : 032)890-3520 Fax : 032)890-2844  
E-mail : hongyjin@inha.ac.kr

환 자 : 이○호(남/14세)  
주 소 : 발열, 구토, 의식장애

과거력과 가족력 : 특이 사항 없었음.

병 력 : 1996년 4월부터 1999년 6월까지 3년 동안 3차례 반복되는 뇌막염으로 입원하였으며 각 입원 당시의 증상 및 신체검사 소견은 다음과 같다.

첫 번째 발병 : 1996년 4월에 두통, 구토, 발열 및 의식장애를 보여 타 병원에 내원하여 세균성 뇌막염으로 진단 받고 3주간 항생제로 치료하였는데 당시 뇌척수액이나 혈액에서 균은 동정되지 않았다. 신경학적 후유증은 없었으며 두 번째 발병까지 건강하게 잘 지냈다.

두 번째 발병 : 1997년 6월, 내원 1일 전부터 두통과 2차례의 구토, 발열이 있다가 내원 당일 혼미한 의식상태가 된 채 발견되어 응급실을 통해 입원하였다. 입원 당시 액와 체온은 38.7℃였으며 신경학적 검사상 뇌막 자극 징후를 보여 뇌척수액 검사를 실시하여 화농성으로 뇌막염으로 진단하고 항생제 및 뇌압 조절 등의 보존적 요법으로 치료하여 입원 2일째에 의식상태는 정상으로 회복되었으며 3일째부터는 입원 당시의 증상이 거의 사라졌다. 제 10병일째 퇴원하였으며 별다른 신경학적 후유증은

없었다.

세 번째 발병 : 1999년 6월, 내원 1일 전부터 두통과 구토, 발열이 있었고 내원 당일 혼미한 의식상태가 되어 응급실로 내원하였다. 신체검사에서 국소 신경학적 징후는 없었으나 경부 강직, Kernig sign, Brudzinski sign 등의 뇌막 자극 징후가 양성으로 나타나 뇌척수액 검사를 실시하였으며, 화농성 뇌막염에 부합되는 소견(Table 1)으로 나와 항생제와 보존적 요법으로 치료를 시작하였으나 입원 후 1일 이내에 의식이 회복되고 상기의 뇌막 자극 증상과 징후들도 호전되어 전형적인 세균성 뇌막염이 아닌 것으로 생각되어 항생제 치료를 중단하고 보존적 치료만 시행하였는데 임상적으로나 3일 후 추적한 뇌척수액 검사에서 급속한 회복을 보였다. 제 8병일째 퇴원하였으며 신경학적 후유증은 없었다. 두 번째, 세 번째 입원 기간 중 입 주위에 수포성 병변이 관찰되었으나(Fig. 1) 별도의 검사와 치료를 시행하기 전에 사라졌다.

검사 소견 : 매 입원 당시 시행한 뇌척수액 검사 소견은 모두 화농성 뇌막염 소견을 보였으나 짧은

Table 1. Laboratory and Radiologic Findings

Episode	1st(96년 4월)		2nd(97년 6월)		3rd(99년 6월)	
	Day 1	Day 3	Day 1	Day 4	Day 1	Day 4
Cerebrospinal fluid						
Pressure(mmH <sub>2</sub> O)	*	*	↑ 200	50	↑ 200	50
Appearance	*	*	cloudy	clear	cloudy	clear
Cells(cm <sup>3</sup> )(%neutrophils)	5,040(94)	63(77)	20,900(98)	36(32)	16,250(89)	30(20)
Protein(mg/dL)	285	60	300	50	442	44
Glucose CSF/blood(mg/dL)	1	48	10	37	33	45
LDH <sup>†</sup>	263	34	216	72	335	319
CSF latex						
Bacterial culture	Negative		Negative		Negative	
Herpes virus PCR <sup>‡</sup> /isolation	Negative		Negative		Negative	
Leukocyte(%neutrophils)	-/-		-/Negative		Negative/Negative	
IG <sup>§</sup> & complement	33,200(-)		32,000(90)		21,400(86)	
ESR/CRP	-		Normal		-	
Blood culture	34/5 +		-/Negative		-/Negative	
Cranial computed tomography	Negative		Negative		Negative	
Magnetic resonance imaging	Normal		-		Normal	
	Normal		-		Normal <sup>  </sup>	

\* : not reported, - : nor performed, LDH<sup>†</sup> : Lactic dehydrogenase, PCR<sup>‡</sup> : polymerase chain reaction  
IG<sup>§</sup> : Immunoglobulin, Normal<sup>||</sup> : 퇴원 후 2개월에 시행

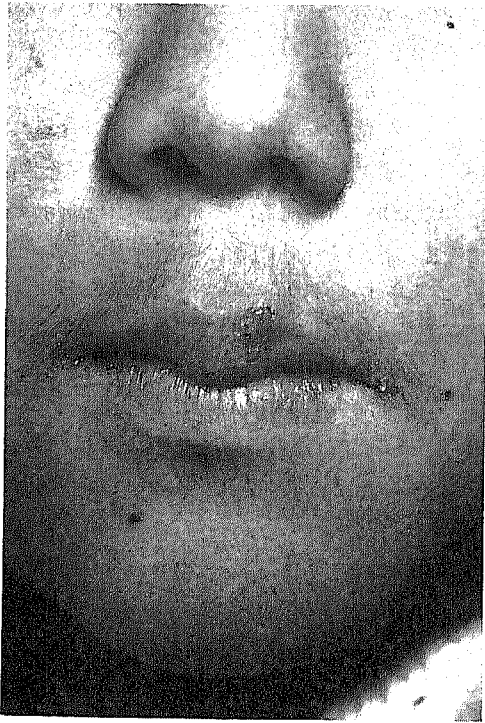


Fig. 1. Vesicular lesion on face at 3rd admission.

기간 후 시행한 추적 검사에서는 무균성 뇌막염의 소견을 보였다(Table 1). 혈청 면역글로불린 정량검사(IgG, IgA, IgM)는 정상이었으며 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, CH<sub>50</sub> (total hemolytic complement) 등의 보체검사 역시 정상이었다. 뇌척수액 배양검사에서 균은 동정되지 않았고 바이러스 배양 및 HSV-PCR(herpes simplex virus-polymerase chain reaction), EBV(Epstein Barr virus)-PCR, Tbc-PCR 검사에서도 모두 음성이었다. 세 번째 입원시에야 비로소 Mollaret meningitis가 잠정적인 진단으로 사료되었으므로 뇌척수액의 papanicolau 도말검사와 피부 병변에서 Tzank 도말검사 및 바이러스 동정은 시행하지 못했다. 입원 당시 촬영한 뇌전산화단층 촬영과 무증상기에 시행한 뇌자기공명 촬영에서 뇌막 조영증강 소견이나 뇌실질의 침범은 관찰되지 않았고 낭종이나 혈관종, 누공 등의 이상 소견도 없었다(Fig. 2).

## 고 찰

재발성 뇌막염을 일으킬 수 있는 원인중 알려진

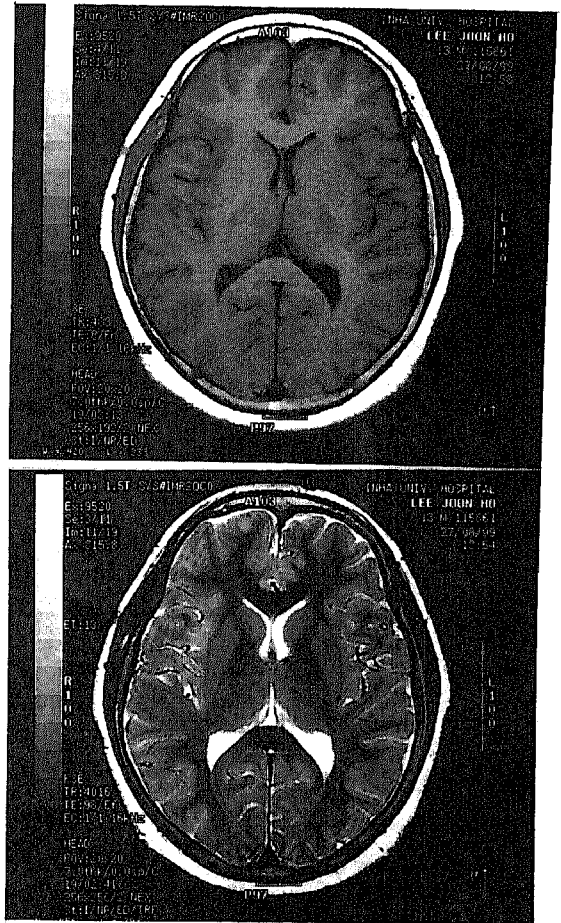


Fig. 2. Brain MRI show normal structural findings.

것은 대개 바이러스 감염이지만 세균성 뇌막염도 해부학적 결손이 있거나 뇌막주위(parameningeal) 감염이 파급될 때, 또 면역학적 결함이 있거나 기타 결핵균 등에 의해서 재발할 수 있으며, 감염 이외에 드문 원인 중의 하나로 Mollaret meningitis가 있을 수 있다.

1944년 처음으로 기술된 Mollaret meningitis의 특징을 보면 반복적인 발병, 전형적인 화농성 뇌막염의 척수액 소견, 그리고 내피세포(endothelial cell)라고 부르는 독특한 세포가 나타나며 균배양 검사에서 음성이었다<sup>1)</sup>. 이후 1962년에 Bruyn 등<sup>6)</sup>은 문헌상에 기술된 증례들을 검토하여 다음과 같은 진단 기준을 제시하였다. 1) 두통, 구토, 경부강직, Kernig and Brudzinski 징후 양성 등과 같은 뇌막 자극 증상 및 징후가 발열과 동반되어 반복적으로 나

타난다. 2) 발병이 수 일간 지속되고 전신적 근육통이 동반되기도 하며, 수 주에서 수 개월간의 무증상 기간이 있다. 3) 발병시 뇌척수액에 백혈구, 림프구, 내피세포 등이 포함된 다구증(pleocytosis)이 나타나는데, 내피세포가 이 증후군에 병리특징적(pathognomonic)이지는 않다. 4) 후유증 없이 치료된다. 5) 현존하는 검사실 방법으로 원인 병원체를 밝혀내지 못했고 효과적인 치료법도 알려지지 않았다. 1979년에 Galdi<sup>7)</sup>는 위 진단기준에 다음 사항을 보완하였다. 1) 발열이 반드시 동반되지는 않는다. 2) 환자의 50%에서 뇌막 자극 증상 후에 일시적인 신경학적 증상 및 징후가 나타난다. 3) 무증상 기간은 수 일에서 수 년까지로 다양하다. 4) 발병기간 동안에 뇌척수액의  $\gamma$ -globulin이 증가한다.

북미에서 처음으로 증례를 보고한 1972년 Herman 등의 문헌 고찰에 의하면 임상 증상은 발열, 두통, 구토, 경부강직, 근육통, 뇌막 자극 징후가 갑자기 발생하고 수 시간 내에 심해져 혼수, 대발작, 실신, 섬망, 환각, 동공부동증, 복부반사 소실, 시각장애, 복시, 언어장애, 해리, 안면마비 등의 증상이 나타나게 되지만 다른 기관을 침범하는 증거는 없다. 대개 모든 증상은 발병 1~7일 후 빠르게 자연 호전되는데 다음 발병 시까지 증상이 없으며 신경학적 후유증도 남지 않는다<sup>8)</sup>. 대개 성인에서 보고되었지만 호발 연령은 없이 1세부터 86세까지 발병 연령이 다양하며<sup>2,9)</sup>, 발병 기간도 보통 3~5년이지만 10년 이상 발병한 경우도 있다<sup>10)</sup>. 본 증례의 경우 구토, 발열, 두통이 1일 전부터 갑자기 발생하고 내원 당일 혼미한 의식상태가 되었으나 다른 기관의 침범 없이 모든 증상이 2~3일내 급속히 호전되었으며 4년간 3차례 발병하였다. 이와 같은 임상 증상은 상기 저자들의 기술과 잘 부합되는 소견이었다.

Mollaret meningitis 환자의 발병 24시간 이내에 시행한 뇌척수액 검사 소견에서 수 천개( $\text{mm}^3$ )까지 세포수가 증가하며 단백질은 증가하고, 특히 감마 글로블린 분획이 상승되고, 당은 정상이거나 감소한다. 발병 당시 뇌척수액내 세포는 대부분 중성구와 내피세포로 구성되어 있지만 24시간이 지나면 중성구에서 림프구 우세로 대체되며 내피세포는 거의

볼 수 없게 된다. 수 일 이내에 림프구 역시 사라진다. "Mollaret 세포"라 불리는 이 내피세포는 크고 엷은 녹색의 세포질에 미세한 공포를 함유하고 있으며 핵은 세포질 주변부에 치우쳐 불규칙하게 위치하는 형태학적 특징을 가지며, 1980년대 이후 전자 현미경과 면역세포화학(immunocytochemistry)의 발달로 활성화된 단핵구로 확인되었다<sup>11)</sup>. 이 세포는 혈액내 단핵구가 연수막의 세망내피계(leptomeningeal reticuloendothelial system)를 구성하고 있다가 연수막의 자극에 의하여 떨어져 나오는 것이라고 생각하고 있으며<sup>12)</sup>, 쉽게 파괴되고 일반 염색으로는 잘 염색되지 않으므로 papanicolau 염색과 같은 특수염색이 필수적이다. 기타 검사실 소견에서 이 질환에 특이한 소견은 별로 없으며, 발병 당시 뇌전산화단층 또는 뇌자기공명 촬영에서도 본 질환의 진단에 도움이 되는 특이 소견을 발견할 수가 없다. 본 증례의 경우 뇌척수액 소견(Table 1)을 보면 2만개( $\text{mm}^3$ ) 이상까지 세포수가 현저히 증가하고 중성구 우세의 소견을 보이며 당의 감소, 단백질의 증가, LDH의 증가 등 전형적인 세균성 뇌수막염의 소견을 보이다가 수 일 내에 빠르게 무균성 뇌수막염의 소견으로 호전되었다. 특수 염색을 포함한 세포학적 검사가 시행되지 못하여 Mollaret cell은 관찰하지 못하였으나 이 세포가 진단에 병리특징적(pathognomonic)이지 않으므로 전체적인 뇌척수액 소견으로도 Mollaret meningitis에 잘 부합된다고 사료된다.

국내에서 소아 환자의 첫 보고는 1988년 김 등<sup>4)</sup>이 5세 남아에서 2년간 5차례 반복된 무균성 뇌막염을 경험하고 Mollaret meningitis로 진단하였는데, 발병시 임상 증상을 살펴보면 운동쇠약, 보행장애, 요실금, 경련, 인두통, 두통, 구토, 현기증 등의 다양한 증상을 호소하였고 뇌척수액 소견에서 화농성 뇌막염보다는 전형적인 무균성 뇌막염의 양상을 보여, 대개 처음부터 무균성 뇌막염으로 진단되어 보존적 요법으로 치료 후 7일 내지 24일째 퇴원하였다. 뇌전산화단층 촬영에서 양측 소뇌반구의 염증성 침윤을 시사하는 소견이 나타났으나 약 1년 후 추적한 검사에서는 정상화된 구조였다. 마지막 발병시 뇌척수액의 papanicolau 도말검사를 시행하였

으나 내피세포는 관찰되지 않았으며 뇌척수액의  $\gamma$ -globulin이 증가되어 있었다. 1999년 김 등<sup>5)</sup>이 보고한 8년 동안 5차례의 발병을 보인 15세 여자 환자에서는 4번째 발병시 뇌척수액의 papanicolaus 도말검사서 Mollaret cell이 관찰되었으며 반복되는 피부 병변에서 herpes simplex virus(HSV) 감염을 시사하는 소견이 있었다. 저자들이 경험한 환자와 임상 양상 및 검사 소견이 매우 유사하였으나 본 증례에서는 피부 병변에서 연관된 감염을 규명하지는 못하였다.

Mollaret meningitis의 원인은 규명되지 않았으나 현재까지 제시되고 있는 것을 보면 크게 두 가지인데 하나는 herpes virus 감염이고 다른 하나는 중추 신경계의 유포피 낭종(epidermoid cyst)의 파열로 인한 chemical meningitis라고 보는 것이다. Steel 등에 의해 환자의 뇌척수액으로부터 HSV type 1이 동정되었고<sup>13)</sup>, Linda 등에 의해 역시 환자의 뇌척수액에서 HSV-1 DNA와 항체가 검출되었다<sup>14)</sup>. 또 Cohen 등은 polymerase chain reaction(PCR)법을 이용하여 환자의 척수액으로부터 HSV-2 DNA를 검출하였다<sup>15)</sup>. 이는 모두 Mollaret meningitis와 HSV 감염과의 연관성을 제시하는 증례들이다. 또 중추 신경계의 유포피 낭종(epidermoid cyst)이 터져서 그 내용물에 의한 chemical meningitis가 유발될 수 있다는 보고가 있는데<sup>16-18)</sup>, 유포피 낭종은 그 빈도가 드물고 더구나 자연누출은 매우 드물어 1990년까지 Mollaret meningitis와 연관되어 8례가 보고되었을 뿐이다<sup>19)</sup>. 이것은 발병 당시에는 대개 뇌영상검사에서 음성이므로 발병 사이의 무증상 시기에 촬영하여야 진단될 수 있다. 한편, 최근 Rottach 등은 약물제의 노출이 chemical meningitis를 유발할 수 있다고 하였는데, 흡입으로 인한 직접적인 자극이나 또는 약물에 대한 과민 반응으로 그 기전을 설명하고 있으며, 이들은 chemical meningitis를 Mollaret meningitis의 원인으로 가정하고 있다<sup>20)</sup>. 그 밖에 Epstein-Barr 바이러스 감염과의 관련성을 제시하는 보고<sup>21)</sup>도 있으나 광범위한 연구에서 바이러스가 원인이 된다는 명확한 증거가 발견되지 않았다. Tyler 등<sup>10)</sup>은 원인이 규명되지 않은 경우를 Mollaret meningitis라고 부르고 원인이 밝혀진 예를 재발성 뇌막염이라는

용어를 쓸 것을 추천하였다. 그러므로 연관된 감염이 규명되거나 약물 또는 종양에 의한 chemical meningitis로 진단이 되면 엄격한 의미에서 더 이상 Mollaret meningitis라고 할 수 없으나 지금까지의 보고는 대부분 이러한 다발성 원인을 다 포함하여 같은 범주의 질환으로 이해하고 있다.

Mollaret meningitis와 감별해야 할 질환으로는 재발성 세균성 뇌수막염, 재발성 바이러스 뇌수막염, fungal infections, hydatid cyst, 중추 신경계 종양, sarcoidosis Behçet syndrome, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome 등이 있다<sup>8)</sup>.

자연적인 치유가 가능하므로 특별한 치료는 없으며 치료 효과를 판단하기도 어렵다. 부신 피질 호르몬 치료가 질환의 재발 빈도를 감소시켰다는 보고가 있으며<sup>9)</sup>, 뇌내 유포피 낭종이 Mollaret meningitis의 원인으로 밝혀진 경우 외과적으로 완전히 절제한 후에는 더 이상 재발이 없었으나, 불완전하게 절제한 경우 재발하거나 악성 종양으로 발전한 경우도 있었다<sup>17, 18)</sup>. HSV 감염과 연관된 경우에 acyclovir를 정맥 주입하여 발병 기간이 단축되었다는 보고도 있으나<sup>16)</sup> 이에 더 많은 검증이 필요하다고 사료된다.

## 요 약

저자들은 14세 남아에서 4년간 3차례 발병한 Mollaret meningitis 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 아울러 정확한 진단과 감별을 위해 뇌척수액의 세포학적 검사, herpes virus 동정, 뇌자기공명촬영 추적 검사 등이 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Mollaret MP. La meningite endothelio-leucocytaire multirecurrente benigne. Syndrome nouveau ou maladie nouvelle. Rev Neurol(Paris) 1944;76:56-7.
- 2) Ruben SJ. Mollaret's meningitis. West J Med 1994;160:459-62.
- 3) 이광호, 이광우, 노재규, 이상복, 명호진. Moll-

- aret's meningitis 1례. 대한신경과학지 1983;1: 96-100.
- 4) 김용주, 장순섭, 설인준. Mollaret meningitis 1례. 소아과 1988;31:1193-6.
- 5) 김선영, 양의준, 남상욱. Mollaret meningitis 1례. 소아과 1999;42:122-7.
- 6) Bruyn GW, Straathof LJ, McCracken JP. Mollaret meningitis. Neurology 1962;12:745-53.
- 7) Galdi AP. Benign recurrent aseptic meningitis (Mollaret's meningitis). Arch Neurol 1979;36: 657-8.
- 8) Hermans PE, Goldstein NP, Wellman WE. Mollaret's meningitis and differential diagnosis of recurrent meningitis. Report of cases, with review of the literature. Am J Med 1972;52: 128-40.
- 9) Coleman WS, Lischner HW, Grover WD. Recurrent aseptic meningitis without sequelae. J Pediatr 1975;87:89-91.
- 10) Tyler KL, Adler D. Twenty-eight years of benign recurring Mollaret meningitis. Arch Neurol 1983;40:42-3.
- 11) Evans H. Cytology of Mollaret meningitis. Diagn Cytopathol 1993;9:373-6.
- 12) Mora JS, Gimeno A. Mollaret meningitis; Report of a case with recovery after colchicine. Ann Neurol 1980;8:631-3.
- 13) Steel JG, Dix RD, Baringer JR. Isolation of herpes simplex virus type 1 in recurrent (Mollaret) meningitis. Ann Neurol 1982;11: 17-21.
- 14) Linda JY, Davol GT, Rhoda A, Myron JL. Herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid of a patient with Mollaret's meningitis. N Engl J Med 1991;325:1082-5.
- 15) Cohen BA, Rowley AH, Long CM. Herpes simplex type 2 in a patient with Mollaret's meningitis: demonstration by polymerase chain reaction. Ann Neurol 1994;35:112-6.
- 16) Becker WJ, Watters GV, Chadarevian JP, Vanasse M. Recurrent aseptic meningitis secondary to intracranial epidermoids. Can J Neurol Sci 1984;11:387-9.
- 17) Crossley GH, Dismukes WE. Central nervous system epidermoid cyst: A probable etiology of Mollaret's meningitis. Am J Med 1990;89:805-6.
- 18) Aristegui FJ, Delgado RA, Oleaga ZL, Hermosa CC. Mollaret's recurrent aseptic meningitis and cerebral epidermoid cyst. Pediatr Neurol 1998;18:156-9.
- 19) Achard JM, Lallement PY, Veyssier P. Recurrent aseptic meningitis secondary to intracranial epidermoid cyst and Mollaret's meningitis: two distinct entities or a single disease? A case report and a nosologic discussion. Am J Med 1990;89:807-9.
- 20) Rottach K, Scheglmann K, Pfadenhauer K. Mollaret's meningitis: A new aetiological feature. Eur Neurol 1996;36:172-3.
- 21) Graman PS. Mollaret's meningitis associated with acute Epstein-Barr virus mononucleosis. Arch Neurol 1987;44:1204-5.