

## CASE REPORT

**J Korean  
Neuropsychiatr Assoc**  
2015;54(4):596-599  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

**Received** July 2, 2015  
**Revised** August 13, 2015  
**Accepted** August 18, 2015

**Address for correspondence**  
Se-Jin Lee, MD, PhD  
Department of Neurology,  
College of Medicine,  
Yeungnam University,  
170 Hyeonchung-ro, Nam-gu,  
Daegu 42415, Korea  
**Tel** +82-53-620-3683  
**Fax** +82-53-627-1688  
**E-mail** sejinmayo@ynu.ac.kr

## 조현병의 증상으로 발현한 신생물탈림변연뇌염 1예

영남대학교 의과대학 신경과학교실,<sup>1</sup> 정신건강의학과교실<sup>2</sup>

신규식<sup>1</sup> · 천은진<sup>2</sup> · 이세진<sup>1</sup>

### A Case of Paraneoplastic Limbic Encephalitis Presented with Schizophrenic Symptoms

Kyu Sik Shin, MD<sup>1</sup>, Eun Jin Cheon, MD<sup>2</sup>, and Se-Jin Lee, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Neurology, <sup>2</sup>Psychiatry, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Paraneoplastic limbic encephalitis associated with ovarian teratoma has variable clinical manifestations, including hallucination, abnormal behavior, amnesia, mental change, fever, chorea and dystonia, and often has antibodies to N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR), however cases without tumor or antibodies to NMDAR have also been reported. Here, we describe a 35-year-old female who was initially misdiagnosed as schizophrenia because she presented with acute onset of psychiatric symptoms, including visual hallucination, abnormal behavior, confusion, and memory impairment. Three days after admission, she developed high fever refractory to antibiotics. Brain MRI and examination of cerebrospinal fluid were normal. Computerized tomography of the pelvis showed an ovarian teratoma. The patient showed complete improvement after surgical removal of the ovarian teratoma and steroid therapy. We suggest that physicians should consider the possibility of paraneoplastic limbic encephalitis in patients who present with acute onset of psychiatric symptoms with high fever or movement disorder.

**J Korean Neuropsychiatr Assoc 2015;54(4):596-599**

**KEY WORDS** Limbic encephalitis · Paraneoplastic · Ovarian teratoma · Schizophrenia.

## 서 론

신생물탈림변연뇌염은 종양의 직접적인 침범 없이 일어나는 신생물탈림증후군의 일종으로 신속한 진단과 적절한 치료가 매우 중요하며 시간이 지체되면 심각한 후유증을 남기고 사망에 이를 수 있는 질환이다.<sup>1)</sup> 신생물탈림변연뇌염은 소뇌와 뇌간을 침범할 수 있지만 주로 대뇌의 변연계가 손상되어 성격변화, 기억력저하, 환시, 환청 등이 발생하기 때문에 대부분의 환자들이 정신건강의학과를 방문하였으며 초기에는 조현병의 증상으로 오인되는 경우가 많았다.<sup>2-5)</sup> 저자들은 이상행동, 환시 및 착란이 발생한 젊은 여자에서 난소기형종이 발견되었으며 이를 제거한 후에 증상이 현저하게 호전되었던 신생물탈림변연뇌염 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 본 증례 보고에 대해서 환자 본인에게 서면 동의를 획득하였다.

## 증 례

정신건강의학과적 기왕력이 없던 35세 여자가 5일 전부터

시작된 환시, 이상행동, 두통으로 정신건강의학과에 입원하였다. 내원 5일 전에 머리 전체에 중등도의 통증이 급성으로 발생하였고 내원 3일 전부터 대화를 하다가도 알 수 없는 말을 횡설수설하거나 엉뚱한 말을 하였고 자려고 누우면 눈앞에 여러 색깔의 불빛이 보였다. 내원 1일 전에는 혼자 이유 없이 웃거나 욕을 하고 낯선 사람의 먹살을 잡거나 바닥에 침을 뱉는 등 평소와 다른 행동을 보였다.

입원 당일 시행한 뇌자기공명영상에서 이상소견이 관찰되지 않아(그림 1) 달리 분류되지 않는 정신병(psychotic disorder)으로 진단하고 올란자핀 10 mg, 벤즈트로핀 1 mg, 프로프라놀롤 20 mg을 처방하였으며 간헐적으로 로라제팜 4 mg을 근육주사하였다. 입원 3일째 37.7°C의 열이 나기 시작하였으며 4일째부터는 38.5°C의 고열이 시작되어 소변검사, 혈액 및 객담 배양검사를 시행한 후에 1세대 세팔로스포린 항생제를 투여하였으나 고열이 지속되었다. 항정신병 약물을 5일간 지속하였으나 자신이 “아기를 낳았다”라고 소리 지르거나 보호자의 손을 깨물기도 하며 “눈앞에 새가 지나간다”고 하는 환시도 지속되었다.

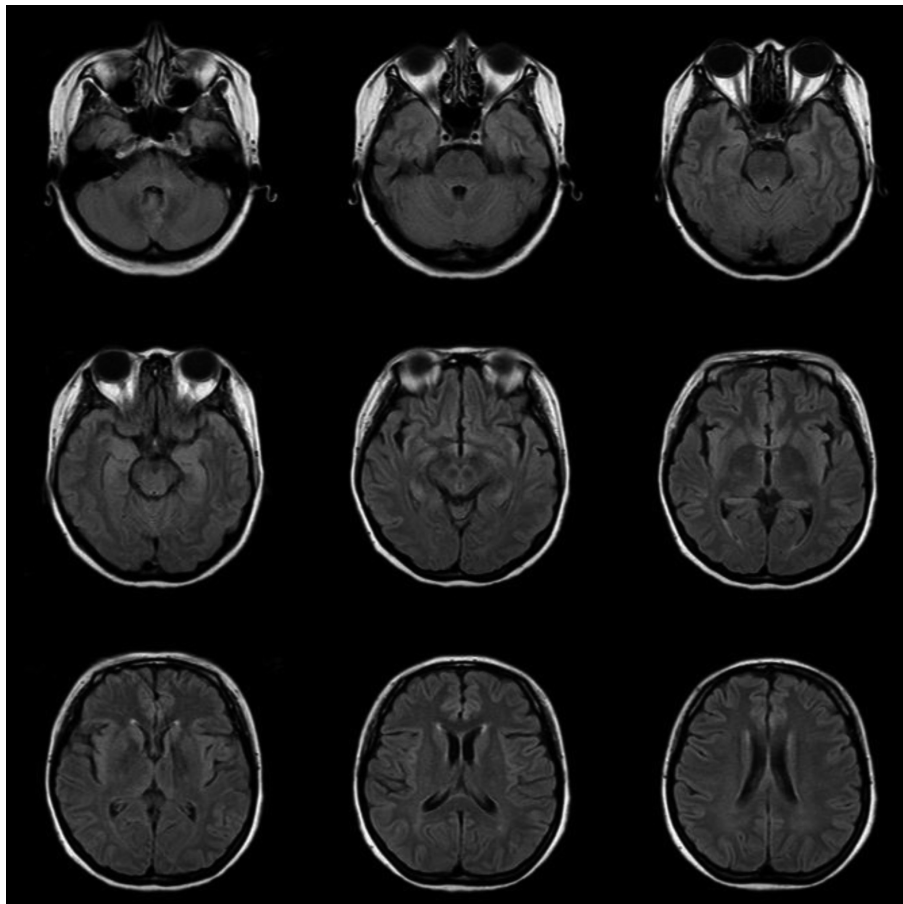
내원 10일째 항생제 치료에도 불구하고 고열 및 착란이 지

속되어 중추신경감염질환을 배제하기 위해 신경과에 협진이 의뢰되었다. 뇌염을 배제하기 위하여 시행한 뇌척수액검사에서 압력은 110 mmH<sub>2</sub>O였고 색깔은 깨끗하였으며 백혈구 2개/uL, 당 78 mg/dL, 단백질 26.19 mg/dL, 올리고클론띠음성으로 중추신경계감염질환의 소견은 없었다. 이후에도 고열이 지속되어 항생제를 레보플록사신으로 변경하였으나 효과가 없었다. 기억력저하, 환시, 착란 및 이상행동이 더욱 악화되어 환자의 가족도 알아보지 못하고 증상이 조절되지 않아 사지 절박을 하였다.

내원 23일째 고열이 지속되고 전신상태가 악화되어 감염내과로 전과되었으며 이후에도 모든 증상이 서서히 악화되어 신경과에 협진을 의뢰하였다. 신생물발림변연뇌염을 감별하기 위하여 내원 25일째 골반컴퓨터단층촬영을 시행하였으며 오른쪽 자궁부속기에서 낭종 종괴가 발견되었으며, 종괴에는 작은 지방 성분과 석회화된 부분이 섞여 있는 것이 발견되었다(그림 2). 난소기형종에 의한 신생물발림변연뇌염으로 판단하여 신경과로 전과되었으며 뇌척수액의 자가면역항체검사를 시행하였다(Advanced Neural Technologies, Seoul, Korea). 즉시 스테로이드 정맥주사를 시작하였으며

입원 27일째 자궁부속기 종괴절제술을 시행하였다. 수술에서 절제한 조직의 병리검사에서 난소의 성숙낭종기형종으로 최종적으로 진단되었다. 면역조직화학기법을 이용한 뇌척수액의 항체선별검사에서는 양성으로 나타났지만 특정항체에 대한 반응검사에서 anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, collapsin response mediator protein-5, N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA) receptor,  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid(이하 AMPA), leucine-rich glioma inactivated 1(이하 LGI1), gamma-aminobutyric acid(이하 GABA), contactin-associated protein 2 등에 대한 항체는 발견되지 않았다.

수술 후 첫 5일간 메틸프레드니솔론 1000 mg을 정맥주사하였으며 이후 환시, 착란 및 이상행동의 빈도와 지속시간이 감소하였고 고열도 감소하기 시작하여 프레드니솔론 60 mg을 경구투여하였다. 프레드니솔론 경구투여 후 3일째부터 체온이 정상으로 회복되었고 1주일 후(내원 34일째)에 시행한 간이정신상태검사에서 13점(총점 30점)이었으며 착란, 환시 및 이상행동도 많이 감소하였다. 수술 5일 후(내원 32일째) 추적 뇌자기공명영상을 촬영하여 뇌병변 발생 여부를 확인



**Fig. 1.** The initial brain MRI of the patient. The axial fluid attenuation inversion recovery imaging shows no abnormalities.

하였으나 이상소견은 발견되지 않았다.

열흘 후(내원 44일째)에 시행한 간이정신상태검사에서 27 점으로 현저히 호전되었고 착란, 환시 및 이상행동도 거의 없어졌지만 약간의 기억력저하를 호소하였다. 이후 프레드니솔론을 3일 간격으로 10 mg씩 감량하였으며 정상적인 생활이 가능할 정도로 회복되어 내원 47일째 퇴원하였다. 퇴원 후에 증상이 완전히 호전되어 프레드니솔론을 계속 감량하여 내원 60일째에 중단하였으며 이후 6개월 동안 증상의 재발은 없었다.

## 고 찰

신생물팔립변연뇌염은 종양세포에 대한 면역반응으로 생성된 자가항체에 의해 뇌손상이 유발되어 발생한다. 연구결과에 의하면 전체 뇌염의 5~8%를 차지하는 것으로 나타났으므로 임상에서 드물지 않고 예상보다 많을 것으로 추정된다.<sup>6,7)</sup> 신생물팔립변연뇌염 중에 항 NMDA 수용체항체뇌염이 가장 흔하며 젊은 여성에서 대부분 발생하지만 드물게 남성과 소아에서도 발생하는 것으로 보고되었다.<sup>8,9)</sup> 항 NMDA 수용체항체뇌염은 난소기형종에 동반되어 발생하는 경우가 대부분이지만 이 외에도 갑상샘암, 폐암, 유방암 등에 의한 보고도 있다.<sup>2,8)</sup>

연구결과에 따르면 신생물팔립변연뇌염의 초기에는 비특이적인 상기도감염 증상이 발생할 수 있는데 특히 항 NMDA 수용체항체뇌염에서는 상기도감염 증상이 86%에서 동반되었다.<sup>9)</sup> 또한 초기에 기억력장애, 지남력장애, 의식장애뿐만 아니라 환각, 성격변화, 수면장애, 이상행동 등과 같은 정신

증상이 동반되기 때문에 조현병의 증상으로 오인될 수 있다.<sup>5,10,11)</sup> 하지만 시간이 경과하면서 수일에서 수주 이내에 항생제요법에 조절되지 않는 고열이 발생하거나, 무도병, 근긴장이상, 떨림 및 경직과 같은 도파민작용경로에 의한 운동장애가 동반될 수 있으며 때로는 침흘림, 고혈압, 부정맥 등과 같은 자율신경기능장애 증상이 나타날 수 있다.<sup>9,12)</sup> 원발종양의 발견보다 신경정신체통의 임상증상이 앞서서 발생하는 경우가 많기 때문에 대부분의 환자들이 정신건강의학과를 방문하게 된다.<sup>2)</sup> 따라서 본 증례와 같이 환시, 이상행동, 착란, 인지기능장애 등의 정신증상이 급성으로 발생하고 고열 혹은 운동장애가 동반되면 신생물팔립변연뇌염을 감별하여야 한다.

난소기형종에 의한 신생물팔립변연뇌염에서는 뇌자기공명영상의 T2 강조영상에서 내측 측두엽에 고신호강도가 55%에서 관찰되고, 뇌척수액에서 이상소견이 발견되는 경우는 95%, 뇌파에서 전두-측두엽에서 뇌전증양방전(epileptiform discharge) 혹은 서파가 77%에서 발견되는 것으로 보고되었다.<sup>2,4,9)</sup> 이와 같이 대부분의 신생물팔립변연뇌염 환자에서는 뇌척수액검사, 뇌자기공명영상 혹은 뇌파검사에서 이상소견이 발견되지만 본 증례처럼 이상소견이 나타나지 않는 경우도 있으므로 의심되는 경우에는 원발종양을 찾기 위한 영상검사를 시행하여야 하겠다.<sup>9)</sup>

최근 신경연접의 수용체를 구성하는 단백질에 대한 자가항체로 인하여 발생하는 자가면역뇌염의 보고가 증가하고 있으며 새로운 자가항체들이 밝혀지고 있는데 NMDA, LGI1, AMPA, GABA 수용체에 대한 자가항체들이 대표적이다.<sup>7,13-15)</sup> 본 증례에서는 항체선별검사에는 양성으로 나타났지만 현재까지 발견된 수용체 단백질에 대한 자가항체에는 음성반응을 보였는데 이는 아직까지 알려지지 않은 새로운 항체에 의하여 발생하였을 가능성이 있으므로 향후 연구를 통하여 확인하여야 할 것으로 사료된다.

난소기형종에 의한 신생물팔립변연뇌염에서 약 75%의 환자들은 증상이 회복되지만 25%에서는 사망 혹은 심각한 후유증이 발생하는 것으로 보고되었다.<sup>9)</sup> 특히 진단이 지연되어 치료가 늦어지면 사망하거나 심각한 신경학적 후유증을 남길 확률이 높아지고 원인종양을 제거하지 않으면 증상이 재발할 가능성이 높다.<sup>9)</sup> 본 증례는 비교적 초기에 진단되었기 때문에 원발종양을 제거하고 스테로이드요법을 시행한 후에 극적인 호전을 보였는데 이러한 점은 기존의 보고와 일치하였다.<sup>4,16)</sup>

신생물팔립변연뇌염은 초기에 조현병의 증상으로 발현할 수 있으므로 고열, 자율신경계 증상 혹은 운동장애가 동반되면 반드시 감별이 필요하다. 아울러 빠른 진단과 치료가 환자



**Fig. 2.** Pelvic CT of the patient. Pelvic CT demonstrates 5.5 cm sized cystic mass lesion containing calcification and fat in the right adnexa (arrow).

의 예후에 매우 중요하므로 조현병의 증상이 급성으로 발생하는 경우에는 면밀한 병력청취와 경과관찰이 필요하며 의심되는 경우에는 뇌자기공명영상, 뇌척수액검사, 뇌파검사 및 원발종양을 찾기 위한 영상검사를 시행하여야 하겠다. 본 사례를 통하여 조현병의 증상으로 발현하는 신생물팔립변연뇌염의 조기진단과 감별에 도움이 되었으면 한다.

## 결 론

본 증례는 환시, 착란, 이상행동, 인지기능저하 등과 같은 정신증상으로 발현하여 초기에는 조현병의 증상으로 오인되었고 시간이 경과하면서 항생제에 반응하지 않는 고열이 발생하였다. 중추신경계감염질환을 배제하기 위하여 뇌자기공명영상, 뇌척수액검사 및 뇌파검사를 시행하였으나 이상소견이 발견되지 않아 조기진단에 어려움이 있었지만 난소기형종이 발견되어 신생물팔립변연뇌염으로 진단되었고 수술과 스테로이드요법 후에 극적으로 호전되었다. 본 사례를 통하여 환시, 이상행동, 착란 등과 같은 정신증상으로 발현하는 신생물팔립변연뇌염의 조기진단에 도움이 되었으면 한다.

**중심 단어 :** 변연뇌염 · 신생물팔립 · 난소기형종 · 조현병.

### Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

### REFERENCES

- 1) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004;62:1177-1182.
- 2) 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(Pt 7):1481-1494.
- 3) Aydiner A, Gürvit H, Baral I. Paraneoplastic limbic encephalitis with immature ovarian teratoma—a case report. *J Neurooncol* 1998;37:63-66.
- 4) Cho HJ, Jo JW, Park KP, Kim DS, Park KH, Jung DS. A case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with immature ovarian teratoma. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:647-650.
- 5) Lee HS, Kim SW, Chung SJ, Yoo HS, Lee PH, Choi SA. Anti-NMDA receptor encephalitis which has shown clinical symptoms of schizophrenia. *J Korean Neurol Assoc* 2013;31:115-117.
- 6) Granerod J, Crowcroft NS. The epidemiology of acute encephalitis. *Neuropsychol Rehabil* 2007;17:406-428.
- 7) 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.
- 8) Lee EM, Kang JK. Autoimmune encephalitis. *J Neurocrit Care* 2013;6:8-15.
- 9) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.
- 10) Cakirer S. Paraneoplastic limbic encephalitis: case report. *Comput Med Imaging Graph* 2002;26:55-58.
- 11) Lennox BR, Coles AJ, Vincent A. Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2012;200:92-94.
- 12) Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:298-304.
- 13) Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010;67:470-478.
- 14) Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-434.
- 15) Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9:67-76.
- 16) Kim SH, Kim HY, Im YT, Nam SO, Kim YM. A case of paraneoplastic limbic encephalitis due to ovarian mature teratoma. *Korean J Pediatr* 2010;53:603-606.