

## 전신홍반루푸스 환자에서 발생한 진행성 다초점 백색질 뇌증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 부천성가병원\*, 가톨릭대학교 의과대학  
신경과학교실\*\*, 영상의학과학교실\*\*\*

고훈영 · 민준기\* · 김혜강 · 이희연 · 심용수\*\* · 김지영\*\*\*

= Abstract =

### Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Hoon Young Ko, Jun-Ki Min\*, Hye-Kang Kim, Hee-Yeon Lee,  
Yong-Soo Shim\*\*, Jee-Young Kim\*\*\*

*Departments of Internal Medicine, Seoul, Holy Family Hospital\*, Bucheon, Departments of  
Neurology\*\*, Radiology\*\*\*, The Catholic University of Korea  
College of Medicine, Seoul, Korea*

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare, serious, and usually fatal demyelinating disease that occurs predominantly in severely immunosuppressed patients. The disease is caused by the infection of oligodendrocytes with JC virus that is widely distributed as a latent infection in the general populations. PML has been described mainly in patients infected with the human immunodeficiency virus. However, other immune-suppressed patients including malignancies and organ transplants can be affected with JC virus infection. Recently it is suggested that rheumatologic diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, dermatomyositis, polymyositis, wegener's granulomatosis be known to be at risk of developing PML. We report a case of PML in a patient with SLE.

**Key Words:** Progressive multifocal leukoencephalopathy, JC virus, SLE

< 접수일 : 2008년 3월 14일, 심사통과일 : 2008년 4월 28일 >

※통신저자 : 민 준 기

경기 부천시 원미구 소사동 2

부천성가병원

Tel : 032) 340-7016, Fax : 032) 340-2255, E-mail : rmin6403@hanmail.net

## 서 론

진행다초점백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)은 비병원성 papova 바이러스의 일종인 JC 바이러스 감염에 의해 발생하는 뇌의 탈수초성 질환으로 주로 면역기능이 저하되어 있는 후천면역결핍증후군(acquired immune deficiency syndrome, AIDS), 만성백혈병, 임파종, 유육종증, 장기 면역 억제 치료를 받는 환자들에서 호발한다고 알려져 있다 (1). PML에서는 운동 약화, 시각 상실, 인지 장애, 의식 결손, 인격 변화, 치매 등의 임상 양상이 혼하게 나타날 수 있고 측반맹(homonymous hemianopsia), 사분맹(quadrantanopsia) 등의 시력 결손을 보일 수 있다 (2). PML 진단에는 자기공명 영상이 유용하지만 중추 신경계를 침범한 전신홍반루푸스 환자에서 PML 환자와 유사한 자기공명영상 소견을 보이는 증례들이 보고되었기 때문에 진단의 다음단계로 뇌척수액에서 JC 바이러스의 DNA를 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 통해 확인해야 한다. JC 바이러스 DNA가 검출되지 않았더라도 PML이 강력하게 의심되는 환자에서는 정위적 뇌생검(stereotactic brain biopsy) 시행이 필요한 것으로 알려져 있다 (3). PML에 대한 치료는 현재까지는 interferon- $\alpha$ , cidopovir, topotecan, cytarabine 등이 시도되었지만 명백한 치료 반응을 보이지는 않았다 (2).

그동안 국내에서도 PML에 대한 보고가 있었지만 림프종, 백혈병 그리고 후천면역결핍증후군 환자에서 발생한 예들이었고 류마티스 질환에서 PML 증례는 없었다 (4).

저자들은 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE) 환자에서 정위적 뇌생검으로 얻은 조직으로 중합효소 연쇄반응을 통해 PML을 진단하게 되어 증례를 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자: 47세 여자

주 소: 어지러움

현병력: 환자는 7년전 전신홍반루푸스 진단받고

경구 스테로이드(prednisolone 10 mg/day)를 복용하며 본원 류마티스내과 외래에서 추적관찰 하던 중 내원 4개월 전부터 어지러움증이 발생하여 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항은 없었다.

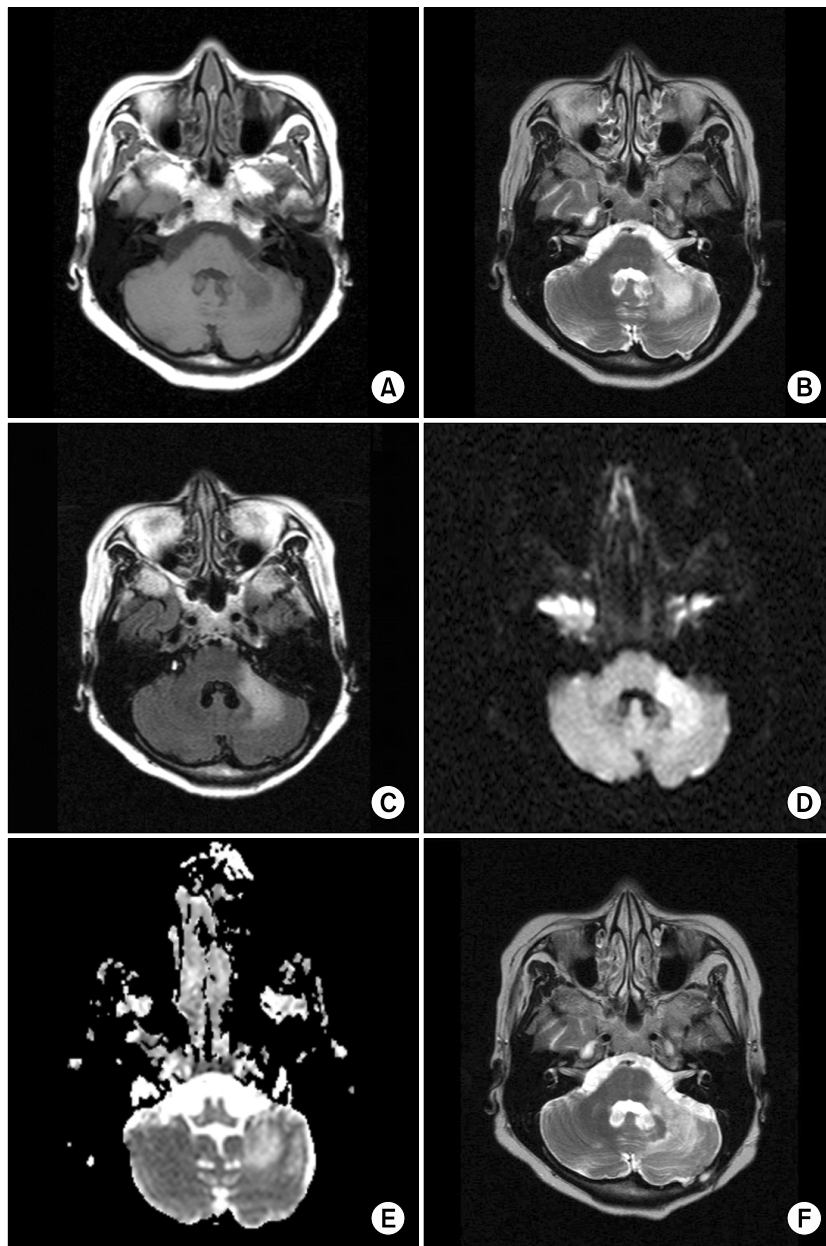
신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 120/60 mmHg, 맥박수 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.3℃였다. 환자는 급성 병색을 보였고 의식은 각성상태였다. 두부 진찰상 구강 궤양이나 발진 등은 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 호흡음과 심음은 정상이었다. 복부 청진상 장음은 정상이었고 간과 비장은 촉진되지 않았으며 압통이나 반발통은 없었다. 신경학적 검사에서 정강이 발꿈치 검사(heel to shin test)에서 종말저낭이상(terminal dysmetria)을 보였으며 직렬 보행검사(tandem gait)에서 왼쪽으로 쓰러지려는 경향을 보였다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 3,000/mm<sup>3</sup> (호중구 86.5%, 림프구 8.1%), 혈색소 10.6 g/dL, 혈소판 159,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구침강속도는 40 mm/hr이었다. 혈액생화학검사에서 AST/ALT 35/27 IU/L, 총 단백 7.4 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, 혈액요소질소 11.7 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 나트륨 143 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L, 마그네슘 2.0 mEq/L, 칼슘 8.7 mg/dL인 3.8 mg/dL, 혈당 138 mg/dL, 총 콜레스테롤 144 mg/dL이었다. C3/C4는 각각 29.55/2.82 mg/dL (N: 90~180/10~40), CH50<5 U/mL, C-반응단백은 0.43 mg/dL이었다. 소변 검사에서 단백뇨는 검출되지 않았고 적혈구 0-1/HPF, 백혈구 0-1/HPF이었다. 면역학적 검사에서 항핵항체 1:3200, 항 dsDNA 항체 50 U/mL 이상이었다. 후천면역결핍증후군에 대한 항체검사는 음성이었고 두차례 시행한 CD4+ T 세포 수가 각각 144/mm<sup>3</sup>, 68/mm<sup>3</sup>이었다. 추출가능한 핵 항원 검사(extractable nuclear antigen profile)에서는 항 RNP 항체 3+, 항 SS-A 항체 3+. 항 SS-B 항체 음성, 항 SCL-70항체 3+, 항 히스톤 항체 1+, 항 ribosomal P-protein 항체 3+, 항 nucleosome 항체 2+소견을 보였다. 뇌척수액 검사상 압력은 정상이었으며 백혈구 0/mm<sup>3</sup>, 적혈구 0/mm<sup>3</sup>, 단백 37 mg/dL, 포도당 52 mg/dL, 올리고클론 띠(oligoclonal band)는 음성이었다. 뇌척수액의 항산균도말, 세균도말 및 세균배양검사는 음성이었고 단순헤르페스 바이러스의 IgM 항체와 수두대상포진 바이러스의 IgM항체, 엡스타인-

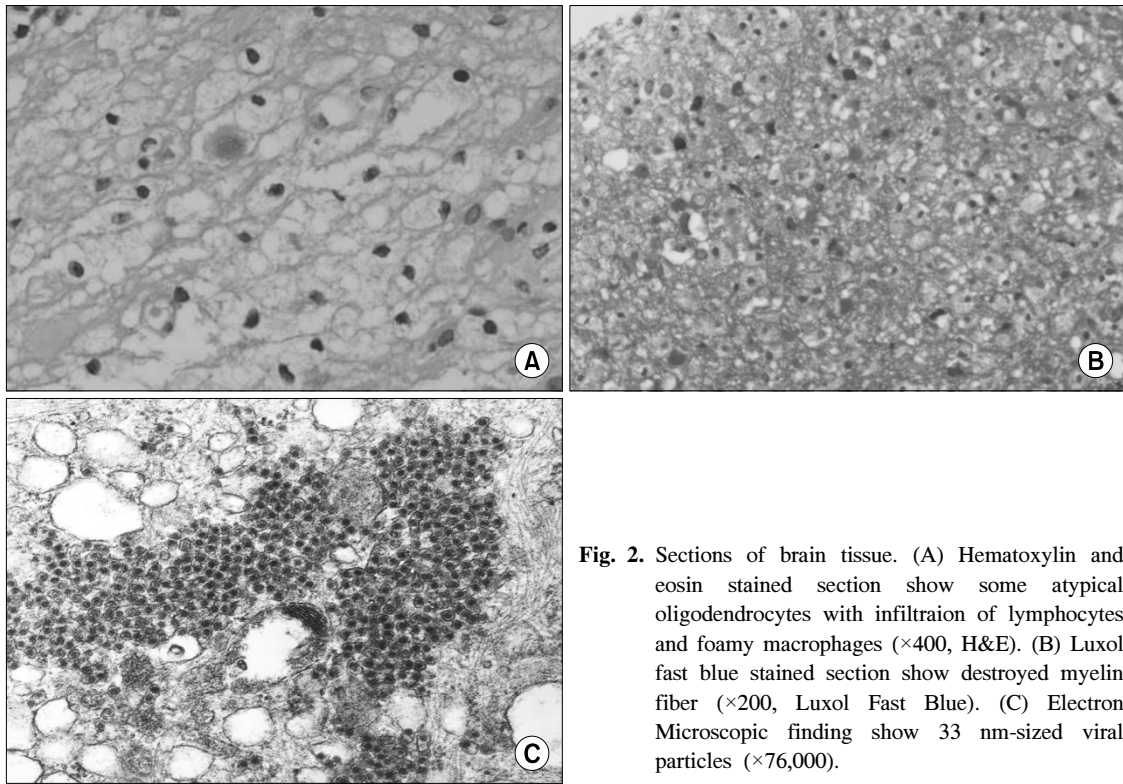
바 바이러스의 IgM 항체 모두 음성이었고 JC 바이러스 중합효소 연쇄반응에서도 음성소견을 보였다.

**신경방사선 소견:** 내원 직후 시행한 뇌 자기공명 영상의 T1 강조영상(그림 1A)에서는 왼쪽 중간 소뇌 다리와 소뇌반구의 하부에 음영 감소 소견이 관찰되었지만, T2 강조영상(그림 1B)과 액체감쇠역전회복

(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상(그림 1C)에서는 동일부위에 음영증가 소견을 보였다. 확산강조영상(그림 1D)에서 동일부위에 신호강도의 증가가 관찰되었고 겔보기 확산 계수 지도(apparent diffusion coefficient map)(그림 1E)에서도 높은 수치의 혈관성 부종 패턴을 보였다. 또한 병변 주위에



**Fig. 1.** MR images demonstrate patchy low signal intensity on T1-weighted image (A) and high signal intensity on T2-weighted image (B) in left middle cerebellar peduncle. FLAIR image (C) and diffusion image (D) showing lesions with increased signal affecting left middle cerebellar peduncle. ADC map (E) showing high value in corresponding lesion seen on the FLAIR image. Follow-up T2-weighted image (F) demonstrating further extension of the previous lesions.



**Fig. 2.** Sections of brain tissue. (A) Hematoxylin and eosin stained section show some atypical oligodendrocytes with infiltration of lymphocytes and foamy macrophages ( $\times 400$ , H&E). (B) Luxol fast blue stained section show destroyed myelin fiber ( $\times 200$ , Luxol Fast Blue). (C) Electron Microscopic finding show 33 nm-sized viral particles ( $\times 76,000$ ).

부종 등의 종괴 효과(mass effect)는 관찰되지 않았다.

**수술 및 병리조직검사 소견:** PML 의심하에 정위적 뇌생검을 시행하였다. 생검된 병변내에는 비전형적인 폼지세포들과 함께 주변으로 림프구와 포말 대식세포의 침윤이 관찰되었다(그림 2A). 수초 염색(Luxol Fast Blue)에서 다양한 크기의 탈수초 부위가 존재하였다(그림 2B). 전자현미경적에서는 33 nm 크기의 바이러스 입자들이 관찰되었다(그림 2C).

**임상 경과와 치료:** 뇌 조직으로 중합효소 연쇄반응을 시행한 결과 JC 바이러스 양성 소견을 보여 PML을 확진하고 cidopovir 5 mg/kg를 2주 간격으로 총 4회 정주하였으며 mirtazapine를 동시에 경구 투여하였으며 기존의 경구 스테로이드(prednisolone 10 mg/day)를 유지하였다. 3개월 후 촬영한 자기공명영상(그림 1F)에서는 병변이 진행되었다. PML 진단 후 16개월간 생존해 있으나 환자의 어지러움증은 더욱 악화되었다. 이후 환자의 경제적인 이유로 더 이상의 치료는 진행하지 못하고 대증적인 치료중이다.

## 고 찰

류마티스 환자에서의 중추 신경계 감염질환은 류마티스 질환의 이차적인 중추신경계 침범 과의 감별이 어렵다 (3). 중추 신경계를 침범한 전신홍반루푸스 환자는 불안 신경증, 우울증, 전환 신경증 등과 같은 정신증상뿐만 아니라 대뇌 및 뇌간을 침범하여 두통, 경련발작, 의식장애, 뇌졸중 등 다양한 임상양상을 보일 수 있다 (5). 또한 중추 신경계 감염질환 중 바이러스 감염 중에 감별해야 할 질환으로는 단순헤르페스 바이러스, 수두대상포진 바이러스, 엡스타인-바 바이러스 등이 있다 (3).

PML은 면역이 저하된 사람에게서 중추신경계에 기회감염된 JC 바이러스가 폼지세포를 침범하면서 탈수초화가 진행되는 치명적인 바이러스 질환이다. 정상인의 70%에서 JC 바이러스에 대한 항체를 가지고 있는 것으로 보아, 평소에도 잠복해 있다가 면역이 저하된 상태에서 활성화되어 복제를 시작하는 것으로 여겨진다. JC 바이러스는 소변, 혈액내 림프구,

신장 등에서도 발견된다 (1).

과거에는 주로 만성 악성종양(만성 림프구성 백혈병, 호지킨병, 림프육종, 골수증식성 질환) 환자나 후천면역결핍증후군 환자에서 발생하였고, 드물게는 비종양성 육아종증(결핵, 유육종증)이나 면역억제치료 등으로 인한 면역저하 환자에서 발생하였다 (1). 그러나 최근에는 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 유육종증과 같은 자가 면역 질환에서도 발생하는 것으로 알려져 있다 (2). Calabrese 등에 의하면 PML과 연관된 류마티스 질환은 현재까지 36예가 보고되고 있으며 그중 23예가 루푸스 환자였다. 신경학적 증상이 나타나기 전 6개월간의 면역 억제치료의 강도는 다양했는데 20명의 환자들 중 5명은 알킬화약물만을 복용했고 8명의 환자에서는 저용량 (15 mg/day)의 프레드니솔론과 항말라리아 제제, 1명의 환자에서는 면역 억제치료를 받지 않았다. 이로써 면역억제치료 이외의 다른 요인이 류마티스 질환이 있는 환자, 특히 루푸스 환자에서 PML 발생에 기여한 측면이 있는 것으로 생각할 수 있다 (2). 본 환자에서는 신경학적 증상이 나타나기 전 6개월간 저용량 (10mg/day)의 프레드니솔론 치료를 받았기 때문에 면역억제치료로 인한 면역저하 상태가 아니었고 전신홍반루푸스 질병 활성도 지수는 3점으로 평가되었다.

본 환자의 경우 후천면역결핍증후군에 대한 항체 검사는 음성이었으며 2회 연속 측정된 CD4+ T 세포 수가  $144/\text{mm}^3$ ,  $68/\text{mm}^3$ 로 특발성 CD4 림프구 감소증 (idiopathic CD4 lymphocytopenia) 진단에 합당한 소견을 보였다. 바이러스 감염에 대한 면역 반응으로 CD4+ T 세포가 주요한 역할을 담당하고 있음을 고려할 때 본 환자에서는 CD4+ T세포 감소가 PML 재활성화와 관련되었을 것으로 추정된다. 문헌 보고에 의하면 전 세계적으로 PML에 동반된 특발성 CD4 림프구 감소증이 4예 보고된바 있다 (6-9).

자기공명 영상이 PML의 진단과 치료효과 판정에 유용하다. 병변의 크기와 정도는 다양하며 백질에 넓게 비대칭으로 분포한다. T2강조영상에서 종괴 효과가 거의 없이 고 신호강도를 나타내고, T1강조영상에서는 저 신호강도로 보이고 대개 조영증강은 되지 않는다. 종괴 효과가 없는 것과 조영증강이 안된다는 점이 면역이 저하된 환자의 중추신경계에 잘

발생 하는 림프종이나 특소포자충증, 중추 신경계를 침범한 전신홍반루푸스 등과의 감별점이다 (10). PML은 대뇌 반구, 소뇌, 뇌간에 호발한다 (11).

본 환자는 뇌척수액 검사에서 JC 바이러스 중합효소 연쇄반응, 올리고클론 떠는 음성소견을 보였으나 PML이 의심되는 상황으로 정위적 뇌생검을 시행하였고 전자 현미경 소견상 33 nm의 바이러스 입자들이 관찰되었다. 탈수초화를 일으키는 바이러스를 크기별로 살펴보면 picorna 바이러스: 20~30 nm, papova 바이러스: 30~55 nm, alpha 바이러스: 60~70 nm, corona 바이러스: 70~120 nm 등이 있고 본 환자에서는 papova 바이러스의 크기와 가장 가까웠다 (12). Warnatz 등에 의하면 뇌척수액에서 중합효소 연쇄반응을 통해 JC 바이러스 DNA가 검출되지 않았더라도 PML이 강력하게 의심되는 환자에서는 정위적 뇌생검 시행이 필요한 것으로 알려져 있다 (3). 실제로 Calabrese 등은 뇌척수액 검사상 음성인 환자에서 정위적 뇌생검을 통해 PML을 진단한 증례가 루푸스 환자에서 1예, 류마티스관절염 환자에서 1예, 피부근염(dermatomyositis) 환자에서 2예를 보고하고 있다 (2).

Cidopovir는 시험관 내(in vitro)에서 항 JC 바이러스 활동을 보이는 핵산 동족체로서 가장 효과적인 물질로 밝혀졌다 (13). JC 바이러스는 인간의 신경아교세포를 감염하기 위해 5HT2A 수용체를 발현하게 되는데 이에 대한 길항제인 mirtazapine은 혈관-뇌 장벽을 통과할 수 있고 5HT2A 수용체에 결합하여 JC 바이러스의 복제를 막는 길로 알려졌다 (14). Owczarczyk 등은 유육종증 환자에서 PML이 발생하여 cidopovir와 mirtazapine을 병합치료 하였고 환자 상태가 호전되었다는 보고를 한 바 있다 (15). 본 증례에서도 Owczarczyk 등이 보고한 대로 cidopovir와 mirtazapine을 병합치료 하였으나 3개월 후 촬영한 자기공명 영상에서는 병변이 진행되었다. 몇몇의 류마티스 환자에서 면역억제치료를 중단하고 cidofovir, interferon, 또는 cytarabine 치료를 받고 생존했지만 뚜렷한 치료반응을 보이지 않았고 회복 이후에도 심각한 후유증이 남았다 (2). 실제로 Calabrese 등에 의해 보고된 PML으로 진단받은 루푸스 환자에서는 23명 중 단 4명의 환자에서 생존했지만 모두 상당한 후유증이 남았다 (2).

## 요 약

PML은 면역이 저하된 사람에게서 중추신경계에 발생하는 치명적인 바이러스 질환이다. 저자들은 루푸스 환자에서 어지러움증을 주소로 내원하여 정위적 뇌생검을 중합효소 연쇄반응을 통해 PML이 진단된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- Greenlee JE. Progressive multifocal leukoencephalopathy--progress made and lessons relearned. *N Engl J Med* 1998;338:1378-80.
- Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007;56:2116-28.
- Warnatz K, Peter HH, Schumacher M, Wiese L, Prasse A, Petschner F, et al. Infectious CNS disease as a differential diagnosis in systemic rheumatic diseases: three case reports and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2003;62:50-7.
- 심민근, 김조현, 박창수, 김형석, 최유덕, 이민철. 면역 저하 환자들에게서 발생한 진행다초점백색질 뇌증 - 3예 보고 -. *대한병리학회지* 2007;41:358-61.
- Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:194-9.
- Haider S, Nafziger D, Gutierrez JA, Brar I, Mateo N, Fogle J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4+lymphocytopenia: a case report and review of reported cases. *Clin Infect Dis* 2000; 31:20-2E.
- Kokubun N, Ishihara T, Nishibayashi M, Ikeda S, Nagashima K, Hirata K. Progressive multifocal leukoencephalopathy with idiopathic CD4 positive T-lymphocytopenia mimicking a low grade glioma on proton MR spectroscopy. A case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2005;45:663-8.
- Chikezie PU, Greenberg AL. Idiopathic CD4+ T lymphocytopenia presenting as progressive multifocal leukoencephalopathy: case report. *Clin Infect Dis* 1997;24:526-7.
- Iwase T, Ojika K, Katada E, Mitake S, Nakazawa H, Matsukawa N, et al. An unusual course of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:788-91.
- Garrels K, Kucharczyk W, Wortzman G, Shandling M. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and MR response to treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:597-600.
- Post MJ, Yiannoutsos C, Simpson D, Booss J, Clifford DB, Cohen B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: are there any MR findings useful to patient management and predictive of patient survival? AIDS Clinical Trials Group, 243 Team. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1896-906.
- Fazakerley JK, Buchmeier MJ. Pathogenesis of virus-induced demyelination. *Adv Virus Res* 1993;42: 249-324.
- Andrei G, Snoeck R, Vandeputte M, De Clercq E. Activities of various compounds against murine and primate polyomaviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:587-93.
- Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, Gee GV, Eash S, Manley K, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004; 306:1380-3.
- Owczarczyk K, Hilker R, Brunn A, Hallek M, Rubbert A. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with sarcoidosis--successful treatment with cidofovir and mirtazapine. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:888-90.