

전신홍반루푸스 환자에서 양측 가돌림 신경마비로 발현된 리스테리아 뇌수막염 1예

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과학교실 류마티스내과

황유미 · 곽승기 · 김지민 · 윤호성 · 주지현 · 박경수 · 박성환 · 김호연

= Abstract =

Listeria Monocytogenes Meningitis Presenting with Bilateral Abducens Nerve Palsy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

**You-mi Hwang, Seung-Ki Kwok, Ji-Min Kim, Ho-Sung Yoon, Ji Hyeon Ju,
Kyung-Su Park, Sung-Hwan Park, Ho-Youn Kim**

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, Korea*

Infection still remains a major cause of morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus (SLE). Patients with SLE are well known to have an increased risk of various opportunistic infections, which can be fatal. Central nervous system (CNS) infections such as meningitis are rare complications to SLE. On occasion, nonspecific neurologic manifestations of infectious meningitis in SLE patients can be confused with neuropsychiatric lupus. *Listeria monocytogenes* is a less-commonly identified organism causing meningitis in SLE patients. Here, we describe a case of *Listeria monocytogenes* meningitis presenting with bilateral abducens nerve (sixth cranial nerve) palsy in a patient with SLE, who was successfully treated with systemic antibiotics.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, *Listeria monocytogenes*, Meningitis, Neuropsychiatric lupus

<접수일 : 2009년 8월 10일, 수정일 : 2009년 9월 4일, 심사통과일 : 2009년 9월 9일>

※통신저자 : 곽 승 기

서울시 서초구 반포동 505

가톨릭대학교 서울성모병원 류마티스내과

Tel : 02) 2258-6014, Fax : 02) 599-3589, E-mail : seungki73@catholic.ac.kr

서 론

감염은 여전히 전신홍반루푸스(이하 루푸스)의 주요 사망원인으로 루푸스 환자들은 세균성 감염뿐 아니라 바이러스, 진균, 원충등의 감염이 증가하는 것으로 알려져 있다 (1). 루푸스 환자에서 감염의 위험이 증가하는 이유로 질환자체로 인한 면역계를 구성하는 보체, 탐식세포, T세포 등의 기능적 이상과 스테로이드와 cyclophosphamide 등의 면역억제제의 사용이 관련된다 (2).

루푸스에서 발생하는 중추신경계 감염은 매우 드물게 발생하며 대부분은 뇌수막염이다. 원인균으로 보고마다 차이가 있지만 *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis*가 가장 흔하게 보고되고 있으며 그 외에 *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus fumigatus* 등이 드물게 보고되고 있다 (3,4). 루푸스에서 발생하는 감염성 뇌수막염중 일부의 경우 경부강직 등의 전형적인 뇌막 자극징후가 나타나지 않는 경우 루푸스 질환자체의 신경학적 증상으로 오인될 수 있어서 정확한 진단 및 치료가 늦어질 경우 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다 (5).

루푸스에서 리스테리아 뇌수막염은 흔하지 않게 보고되고 있으며 국내에서 몇몇 증례가 보고된 바 있으나 (6-9), 본 증례처럼 전형적인 뇌막 자극징후없이 뇌신경마비로 발현된 증례는 없었다. 이에 저자들은 루푸스 환자에서 양측 가돌립 신경(6번 뇌신경) 마비로 발현된 리스테리아 뇌수막염 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 29세 여자

주 소: 복시, 두통

현병력: 7년 전 발열과 관절통, 피부발진이 있어 시행한 혈액검사상 범혈구감소증, 항핵항체 양성, 항dsDNA항체 양성으로 루푸스 진단 받고 부신피질호르몬(prednisolone 10 mg/day), 항말라리아제(hydroxy-chloroquine 400 mg/day) 복용해오던 환자로 내원 2일 전 직장 동료들과 소풍 다녀 온 이후로 시작된 발열, 콧물, 두통이 있어 해열제 복용 후 증상 호전되었다가 내원일 새벽 두통, 복시 있어 응급실 내원하였다.

과거력: 고혈압, 당뇨, 결핵 및 간염의 기왕력은 없었으며, 가족력에서 특이 사항 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 급성 병색을 띄었고 의식은 명료하였다. 혈압 130/70 mmHg, 맥박수 20/분, 호흡수 20/분, 체온 37.8°C였다. 안면에 나비모양의 발진이 관찰되었고, 구강 궤양은 보이지 않았고 촉지되는 림프절 없었다. 흉부 청진상에서 심잡음은 청진되지 않았으며, 천명음이나 수포음도 청진되지 않았다. 복부 장음은 저하되어 있었으며, 압통은 없었다. 신경학적 검사상 경부 강직은 없었고 심부 건 반사는 정상이었다. 안과적 진찰에서 망막은 정상소견보였고 복시의 양상은 양측 가돌립신경마비로 인하여 양측 측시(lateral gaze)가 되지 않는 양상으로 좌측 안구 운동 장애가 심하였다 (그림 1A).

검사 소견: 말초 혈액검사에서 혈색소 10.5 g/dL, 백혈구 11,940 (호중구 92.4%)/mm³, 혈소판 345,000/mm³이었으며 적혈구침강속도 60 mm/hr (참고치 0~20), C-반응단백 5.33 mg/dL (참고치 0.01~0.47)로



Fig. 1. (A) Bilateral abducens nerve palsy at the time of admission. The patient was not fully able to gaze laterally. The right image showed that the left abducens nerve was severely impaired at the time of admission. (B) Full recovery of bilateral gaze after treatment with antibiotics.

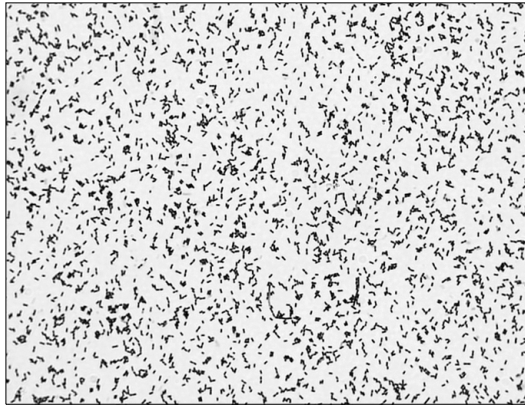


Fig. 2. Light microscopic study shows the gram-positive cocco-rods that were documented as *Listeria monocytogenes* in a CSF culture study (Gram stain, $\times 1,000$).

상승되어 있었다. 생화학 검사상 BUN 9.4 mg/dL, 크레아티닌 0.54 mg/dL, 총단백/알부민 7.6/3.5 g/dL, CPK/LDH 180/386 IU/L로 정상소견을 보였다. 혈청 전해질은 Na/K 137/3.7 mEq/L이었다. 소변검사는 정상소견을 보였다. ASO, VDRL, 류마티스인자는 모두 음성이었다. 항핵항체 1 : 1,600 (homogenous pattern), 항 dsDNA 항체 양성(역가 806 IU/ml, 참고치 0~7.2), 항 Ro 항체 양성, 항 nucleosomes 항체 양성이고, 항 Sm 항체, 항 La 항체, 항 RNP 항체, 항 ribosomal P 항체, lupus anticoagulant 및 항 cardiolipin 항체는 모두 음성이었다. 혈청 보체인 C3 86mg/dL (참고치 76~139), C4 28.8 mg/dL (참고치 12~37)로 정상이었다.

뇌척수액 검사상 척수강내 압력은 290 mmH₂O였으며, 적혈구 15/mm³, 백혈구 1,620/mm³ (호중구 79%, 림프구 13%, 단핵구 8%), 뇌척수액 내 단백질 190.9 mg/dL (참고치 15~45), 포도당 10 mg/dL 이하 (참고치 40~70), 항 Cytomegalovirus (CMV), 항 Epstein-Barr virus (EBV), 항 Herpes simplex virus (HSV), 항 Varicella zoster virus (VZV), Cryptococcus 항원, Widal test, TB-PCR, AFB 도말 모두 음성이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 촬영에서 특이 소견 없었으며, 뇌 자기공명영상에서 이상 소견 발견되지 않았다.

임상 경과: 뇌척수액 검사소견으로 세균성 뇌수막

염이 의심되어 3세대 cephalosporin과 (ceftriaxone), vancomycin을 함께 투여 시작하였으며 입원 3일째부터 발열, 두통 등의 임상증상이 호전되기 시작하였다. 입원 6일째 뇌척수액 균 배양 검사와 혈액 배양 검사에서 모두 *Listeria monocytogenes*가 동정되어(그림 2) 균 감수성 검사를 바탕으로 ampicillin으로 항생제 변경하여 치료 지속 하였다. 입원 12일째 환자는 더 이상 복시를 호소하지 않았고 안구운동도 정상이었다(그림 1B). 환자는 총 3주 간 항생제의 경정맥 투여 후 증상 호전되어 신경학적 후유증 없이 퇴원하였다.

고 찰

루푸스 환자에서 신경정신 루푸스(neuropsychiatric lupus)의 발생 빈도는 14~75%로 다양하게 보고되며 (10, 11) 무균성 뇌막염, 뇌혈관 질환, 두통, 간질발작, 불안 장애, 인지장애, 말초 신경질환등으로 다양하게 발현될 수 있다 (12). 신경정신 루푸스의 진단은 임상증상 및 신경학적 진찰소견이외에 뇌 MRI, 뇌파 검사, 뇌 척수액 검사 등이 도움이 된다. 그러나, 루푸스 환자에서 나타나는 신경정신 증상들의 50~60%는 신경정신 루푸스와 무관하며, 치료약제의 부작용, 감염 및 전해질 이상 등과 같은 이차적인 원인에 의해서 발생하는 것으로 알려져 있다 (13). 특히 루푸스 환자에게 신경정신증상이 발현하였을 때 중추신경계 감염과 신경정신 루푸스와의 감별은 그 치료방침이 정반대이므로 임상적으로 매우 중요하다.

*Listeria monocytogenes*는 물, 흙, 야채 등에 존재하는 그람 양성 간균으로 주로 식중독에 의해 유발되며 건강한 사람에서 감염되는 경우는 흔치 않으나 감염된 경우는 사망률이 20~30%에 이른다 (14). 신생아, 임산부, 그리고 장기 이식, 악성 종양, 당뇨병, 류마티스 질환, 스테로이드의 사용 등이 동반되어 면역기능이 저하되어 있는 환자들이 리스테리아 감염의 고위험군으로 알려져 있으며 본 증례의 경우도 장기간 스테로이드를 사용했던 루푸스 환자이므로 리스테리아 감염의 고 위험군에 해당된다고 할 수 있을 것이다. Kang 등이 국내 3차병원에서 성인의 *Listeria monocytogenes* 감염증을 분석한 결과 모든

환자에서 악성 종양, 당뇨병, 루푸스등의 심각한 기저질환이 있거나 스테로이드 등의 면역억제제를 사용하고 있었다 (7).

리스테리아 뇌수막염은 그람 양성 *Listeria monocytogenes*에 의한 것이 대부분이며, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*에 이어 성인 뇌수막염의 원인균으로 알려져 있다. 리스테리아 뇌수막염의 증상은 다른 세균성 수막염과 유사하게 발열, 두통, 구토, 오심, 심한 경우 의식저하와 패혈성 속으로 사망하는 등의 경과를 보일 수 있다. 리스테리아 뇌수막염의 확진은 리스테리아 균을 확인하는 것이다. 치료는 penicillin이나 ampicillin의 정맥 투여가 효과적이며 상승 작용을 위해 aminoglycoside 계열의 항생제를 병용 투여할 수 있다. 치료가 되지 않을 경우 약 90%에서 사망하며 치료가 이루어질 경우에도 사망률이 30%에 이른다 (14).

본 증례의 경우 내원당시 전형적인 뇌막자극징후 없이 두통, 양측 가돌립 신경마비로 인한 복시, 발열 등의 소견을 보였는데 이러한 소견들은 루푸스 질환 자체로 활성화에 의한 신경정신 루푸스로 인하여 나타날 수 있는 임상양상이다. 특히 루푸스의 질병활성도를 잘 반영하는 것으로 알려진 항 dsDNA 항체가 고역가로 상승되어 있었고 안면의 나비모양의 발진이 있어서 루푸스 질환자체의 활성도가 있는 상태에서 신경정신 루푸스와의 감별이 쉽지 않았다. 그러나, 뇌척수액검사에서 백혈구(호중구) 증가증, 포도당의 감소등의 전형적인 세균성 뇌수막염을 시사하는 소견이 관찰되었고 말초혈액검사에서 백혈구 증가증, C-반응단백의 상승 등으로 신경정신 루푸스에 의한 무균성 뇌수막염보다는 세균성 뇌수막염의 가능성이 높은 것으로 생각되어 균배양검사가 나오기 이전에 경험적 항생제를 투여하여 좋은 임상경과를 보인 것으로 생각된다.

루푸스에서 발생하는 감염성 뇌수막염은 드물게 발생하는 것으로 알려져있다. Hung 등은 20년 동안 3차 의료기관에서 치료받은 3,165명의 루푸스 환자 중 17명의 중추신경계 감염이 발행하였으며 그 중 16예는 뇌수막염, 1예는 뇌농양이었고 41.2%의 높은 사망률을 보인다는 사실을 보고하였다 (3). 원인균으로는 보고마다 차이가 있지만 *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis*가 가장 흔하게 보고

되고 있으며 그 외에 *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus fumigatus* 등이 드물게 보고되고 있다 (3,4). 루푸스에서 발생하는 일부의 감염성 뇌수막염은 경부강직 등의 전형적인 뇌막자극징후가 나타나지 않는 경우 루푸스 질환자체의 신경학적 증상으로 오인될 수 있어서 정확한 진단 및 치료가 늦어질 경우 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다 (3,5).

루푸스에서 리스테리아 뇌수막염은 드물게 보고되고 있으며 국내에서 몇몇 증례가 보고된 바 있으나, (6-9) 본 증례처럼 전형적인 뇌막자극징후없이 뇌신경마비로 발현된 증례는 없었다. 뇌신경마비는 루푸스 발병의 초기 증상으로 나타나는 경우도 보고되고 있는 것처럼 (15) 루푸스 질환자체의 활성화로 인한 신경정신 루푸스의 임상양상의 하나이다. 그러므로, 루푸스 환자가 복시 등의 뇌신경마비증상으로 발현될 때 신경정신 루푸스 이 외에 감염 등의 이차적인 원인을 염두에 두고 혈액검사, 신경학적 진찰, 뇌척수액검사 등의 모든 소견을 상세히 종합하여 정확한 진단을 내리는 것이 환자의 예후에 중요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 두통, 복시를 주소로 내원한 29세 루푸스 환자를 리스테리아 뇌수막염에 의한 가돌립 신경마비로 진단하고 항생제 치료후 후유증없이 완치된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Gladman DD, Hussain F, Ibanez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:234-9.
- 2) Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:528-34.
- 3) Hung JJ, Ou LS, Lee WI, Huang JL. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005;32:40-3.
- 4) Yang CD, Wang XD, Ye S, Gu YY, Bao CD, Wang

- Y, et al. Clinical features, prognostic and risk factors of central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2007;26:895-901.
- 5) Zimmermann B 3rd, Spiegel M, Lally EV. Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:18-24.
 - 6) Choi JW, Park MC, Hwang MH, Park YB, Lee SK. *Listeria monocytogenes* meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 2003;10:320-4.
 - 7) Kang SG, Shin HB, Kim MN. *Listeria monocytogenes* infections of adult patients at a tertiary-care hospital in Korea. *Infect Chemother* 2003;35:37-44.
 - 8) Woo SK, Lim HO, Shim SG, Shin WH, Kim KH, Ham JY, et al. Two cases of *Listeria meningitis* in patients with SLE. *Korean J Infect Dis* 1991;23:195-9.
 - 9) Rim H, Ahn SY, Yoo KM. Two cases of *Listeria monocytogenes* meningitis during immunosuppressant therapy. *Journal of Kosin Medical College* 1994;10:59-62.
 - 10) McCune WJ, Golbus J. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:149-67.
 - 11) Hanly JG, Liang MH. Cognitive disorders in systemic lupus erythematosus: epidemiologic and clinical issues. *Ann NY Acad Sci* 1997;823:60-8.
 - 12) ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric lupus Nomenclature. The American college of rheumatology nomenclature and care definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
 - 13) Kovacs JA, Urowitz MB, Gladman DD. Dilemmas in neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:795-814.
 - 14) Gellin BG, Broome CV. Listeriosis. *JAMA* 1989;261:1313-20.
 - 15) Sedwick LA, Burde RM. Isolated sixth nerve palsy as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. A case report. *J Clin Neuroophthalmol* 1983;3:109-10.