

비소세포 폐암과 동반된 부수종양성 변연계뇌염 1예

¹한양대학교 구리병원 혈액종양내과, ²진단방사선과

신현종¹, 김현수¹, 임금남¹, 노유석¹, 최정혜¹, 김인순¹, 이영열¹, 박병배¹, 박동우²

A Case of Paraneoplastic Limbic Encephalitis Associated with Primary Adenocarcinoma of Lung

Hyun Jong Shin, M.D.¹, Hyun Soo Kim, M.D.¹, Keum Nam Lim, M.D.¹, U Seok Noh, M.D.¹, Jung Hye Choi, M.D.¹, In Soon Kim, M.D.¹, Young Yeul Lee, M.D.¹, Byeong Bae Park, M.D.¹, Dong Woo Park, M.D.²

¹Departments of Internal Medicine and ²Radiology, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

Paraneoplastic limbic encephalitis is a rare disorder that is characterized by personality changes, irritability, depression, seizures, memory loss and dementia, and is commonly associated with small cell lung cancer. The cause is unknown but it is believed to be an autoimmune disorder that develops secondary to a carcinomatous process.

We report a patient with the clinical feature consistent with limbic encephalitis. A 64-year-old women developed disorientation, memory loss and general weakness. She was diagnosed with NSCLC (adenocarcinoma) with a brain metastasis 1 year earlier and was treated with radiation and chemotherapy. Although the lung mass and brain metastatic lesions had improved, the brain T2-weighted MRI showed high signal intensity in the right temporal region. This lesion consisted of with limbic encephalitis and was negative to the other viral and immune markers. The patient's symptoms did not improve after steroid treatment. Our case demonstrated that a NSCLC (adenocarcinoma) also can be associated with paraneoplastic limbic encephalitis. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 63: 382-386)

Key Words: Paraneoplastic limbic encephalitis, Non-small cell lung cancer.

서 론

부수종양성 변연계뇌염(paraneoplastic limbic encephalitis, PLE)은 전신성 종양의 직접적인 침범 없이 일어나는 부수종양성 증후군의 일종으로 드문 것으로 알려져 있다. 1969년 Corsellis 등¹에 의해 처음 기술되었으며 임상적으로는 기억장애, 정서장애, 발작 및 진행성 인지기능의 퇴화 등을 보인다^{2,3}.

PLE는 소세포 폐종양과 유방, 고환, 흉선, 난소, 신장 등 여러 가지 전신성 종양에 의해 발생할 수 있으나 소세포 폐종양이 대부분을 차지하고 있고 다른 종양이 동반되는 경우는 드물다³. 발병기전은 자가면역성 기전이 관여하는 것으로 추정되고 있으며, 치료는 원발 종양의 치료가 꼭 필요한 것으로 알려져 있다^{4,5}.

국내에서는 소세포 폐암이나 난소종양에서 부수종양성 변연계뇌염의 증례가 보고 되었으나⁶⁻⁸, 비소세포 폐암에서는 보고된 바가 없었으며, 국외에서도 드물게 증례로만 보고되고 있다⁹. 저자들은 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, adenocarcinoma)으로 진단되어 Gefitinib로 치료한 후, 호전 중에 기억 및 감정 장애, 인지기능 장애를 증상으로 내원하여 PLE로 진단받은 환자를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

본 64세 여자 환자는 1년 전에 좌측운동장애로 내원하여 비소세포 폐암(선암)의 뇌전이 진단 받았다. 전뇌 방사선 치료와 Gemcitabine 항암치료를 받은 후 안정 병변을 유지하다 전이가 악화되어 전신상태와 나이를 고려하여 2차 약제로 Gefitinib 250 mg 경구 복용하며 외래 추적 관찰하던 환자(Figure 1A, B), 내원 2주 전부터 시작된 지남력 장애와 전신 쇠약감, 좌측 운동 장애를 주소로 내원하였다. 환자는 움직이려 하지 않으며 무표정한 얼굴이었으며 앞뒤가 맞지

Address for correspondence: **Jung Hye Choi, M.D.**
Department of Internal Medicine, Hanyang University
Guri Hospital, 249-1, Gyeongmun-dong, Guri-si, Gyeonggi-do
471-710, Korea
Phone: 82-31-560-2236, Fax: 82-31-553-7369
E-mail: jhcmd@hanyang.ac.kr
Received: Aug. 31. 2007
Accepted: Sep. 28. 2007

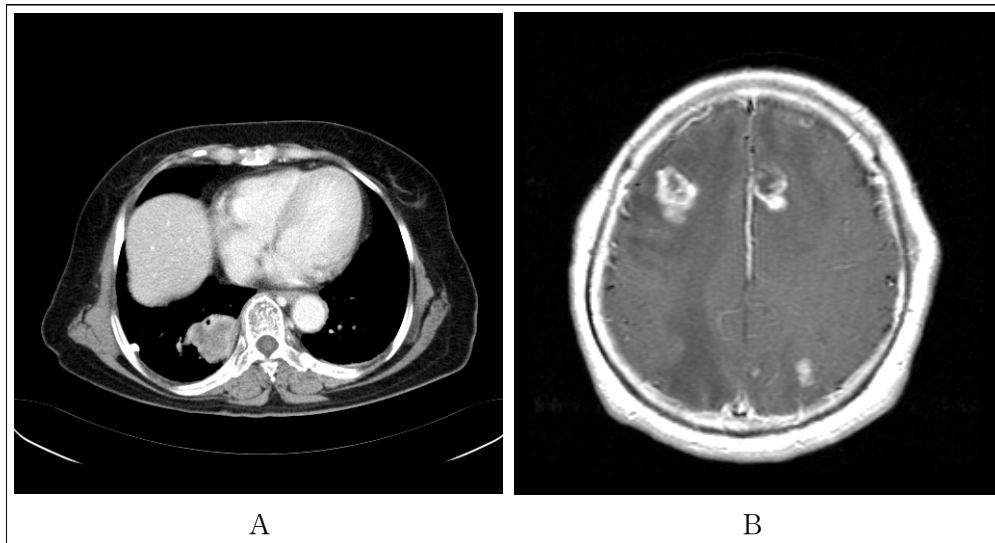


Figure 1. Chest CT shows non-small cell lung cancer at Right lower lobe (A). Brain MRI shows brain metastasis (B).

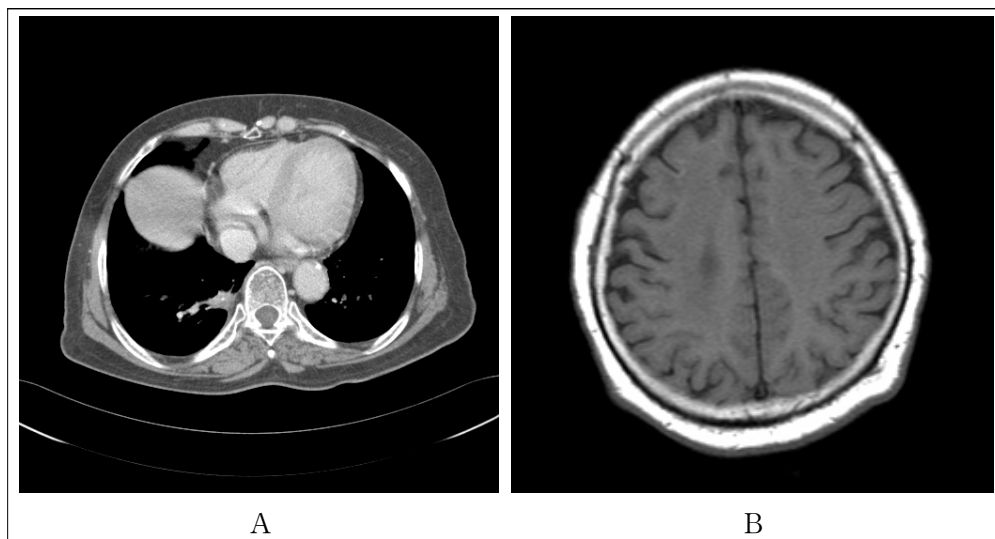


Figure 2. Chest CT shows decreased size of non-small cell lung cancer at Right lower lobe (A). Brain MRI shows decreased sizes of brain metastasis (B).

않는 말을 하였다.

신경학적 진찰 소견에서 사람, 장소에 대한 지남력은 비교적 양호하였지만 시간에 대해서는 장애를 보였고, 계산능력은 연속적 7빼기에서 모두 대답을 하지 못하였다. 기억력 검사에서 즉시 회상은 3가지 중 1가지 물건에서 가능하였고 5분이 경과한 후 물건을 기억하지 못하였다. 판단력과 언어사용에는 정상반응을 보였으나 그림 모사와 명령 시행에 장애를 보여 간이

정신 상태검사(MMSE)에서 16점으로 측정되었다. 운동 및 감각기능 검사에서 좌측 운동기능이 감소된 소견이 관찰되었으나 이전과 차이를 보이지 않았다.

단순흉부 촬영에서는 1년 전 보이던 우하엽의 종괴가 크기가 감소하였으며, 흉부 전산화단층 촬영에서도 3.84×3.62 cm에서 2.43×1.96 cm으로 크기가 감소하여 있었다. 또한, 뇌 자기공명영상에서도 다발성 뇌전이 소견은 호전되어 부분 관해에 도달하였으나

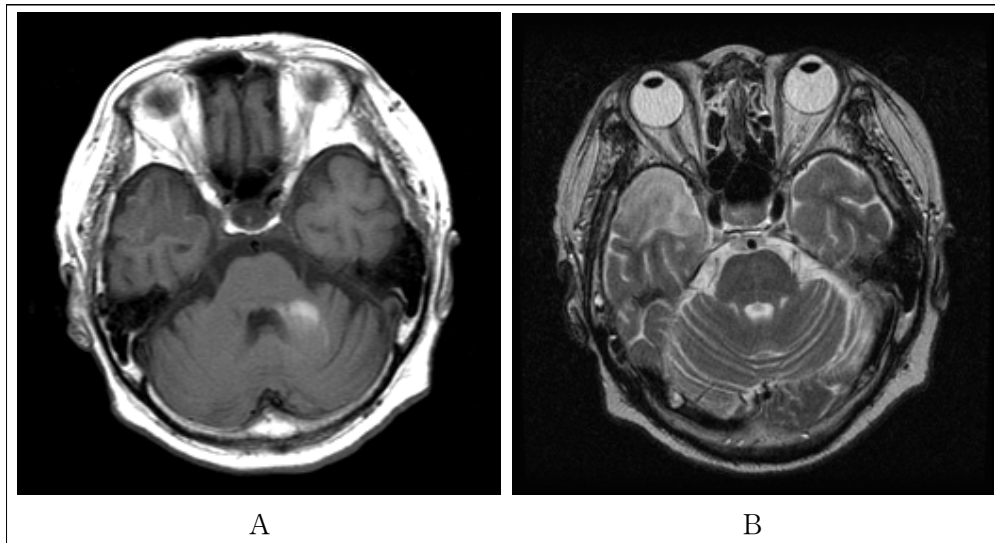


Figure 3. Brain MRI finding. T1 weighted image shows low signal density in right temporal lobe (A). T2 weighted image shows high signal intensity in right temporal lobe (B).

(Figure 2A, B) T2WI에서 우측 측두엽을 침범하는 음영증가 소견을 보였다(Figure 3A, B). 검사소견으로 혈색소 11.0 g/dL, 적혈구 용적비 32.4%, 백혈구 8,800/ μ L, 혈소판 308,000/ μ L이었고, 일반화학검사, 뇨검사, 심전도 검사에서는 이상소견 없었다. 항핵항체(ANA), VDRL, 류마티드 인자(RF), 항 HIV항체 검사는 모두 음성이었으며, C3, C4도 115 mg/dL, 28.4 mg/dL로 정상이었다. 뇌척수액 검사에서 백혈구 0/ μ L, 당 72 mg/dL, 단백 70 mg/dL로 정상소견이었으며 압력은 120 mmH₂O로 정상 범위였으나 IgG는 5.51 mg/dL로 조금 상승되어 있었다. HSV, VZV 항체 반응과 세균, 결핵 및 cryptococcus 검사도 정상이었으며, 혈청에서 부수종양성 항체인 anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri 항체는 음성이었다. 뇌파검사상 전반적인 서파 이외에 특이소견 없었다.

이후 환자는 부수종양성 변연계뇌염 진단 하에 스테로이드(Prednisone 0.5 mg/kg)를 사용하였으며, Gefitinib 250 mg을 지속적으로 경구 복용하였다. 1개월 후 전신 쇠약감은 호전되었으나 환자의 정신 신체 퇴행의 증세가 호전이 없었으며, 간이정신 상태검사(MMSE)도 16점으로 변화 없고 이 당시 시행한 뇌자기공명에서도 호전 없이 위축된 소견을 보였다. 4주 스테로이드 사용 후 중지하였으나 Gefitinib은 안정병

변 유지되어 지속적으로 사용하였고 6개월 후에도 환자의 증세는 호전이 없었으며, 뇌자기공명영상에서도 측두엽의 병변은 변함없이 관찰되었다.

고 찰

부수종양성 신경계 질환은 변연계 뇌염과 같이 특정 부위, 혹은 동일한 세포에 영향이 있거나 뇌척수신경뿌리염(encephalomyeloradiculitis)처럼 다양한 부위에 침범하기도 한다^{10,11}. 이러한 부수종양성 신경계 질환은 비교적 드물어 중앙 환자의 6.6%에서 나타나는 것으로 보고 되고 있으며¹², 원인은 아직 확실히 규명되지 않았으나 종양세포에 의한 자가 면역 기전이 관여하는 것으로 생각된다⁴. 변연계를 침범하는 뇌염은 국내에서 소세포 폐암이 1예⁶, 비성숙 난소암이 4예^{7,8}의 관련된 증례보고가 있었을 뿐이며 비소세포 폐암은 없었다.

대부분의 부수종양성 변연계 뇌염은 신경학적 증상이 수개월 전부터 있는 경우가 많고, 감염성 질환이나 대사성 질환, 자가면역성 질환 등에서도 유사한 증상을 보이는 경우가 많기 때문에 임상 증상, 검사소견 및 방사선 소견 등을 참고하여 다른 질환을 배제한 후에 진단이 가능하다¹³.

Gultekin 등이 제시한 PLE의 진단³은 침범된 뇌조직 검사를 통하여 진단하거나, 뇌척수액 검사에서 염증성 변화가 있으나 조직검사에서 악성세포가 없을 것, 특징적인 MRI 소견, 측두엽에서의 간질성 EEG 소견 중 1개 이상과 임상적 양상, 종양 발견 기간이 4년 이내, 종양 전이의 증거나 다른 합병증 없을 것을 만족하여야 진단할 수 있다고 알려져 있다. anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri 등의 부수종양성 항체도 진단에 도움이 된다고 하나¹⁴⁻¹⁶ 항체 양성률이 약 60% 정도로 보고되고 있고, 대부분 소세포 폐암과 관련되어 있으며 국내에서 보고된 예에서도 항체가 검출되지 않은 점으로 보아⁶⁻⁸ 항체가 검출되지 않는다고 하여 진단을 배제할 수 있는 것은 아니다. 뇌 MRI에서는 측두엽에 이상을 보이는 경우가 57%로 보고되었으며, 뇌파검사는 55%의 이상소견을 보였다³.

본 증례에서는 뇌조직 검사가 시행되지 않았지만, 변연계뇌염을 의심할 수 있는 신경학적인 증상과 증상 발생 1년 전 비소세포 폐암을 진단 받았으며, 뇌척수액 및 기타 혈액검사를 통해 유사증상을 보일 수 있는 다른 질환을 배제할 수 있었고, 측두엽의 이상 소견이 뇌 자기공명영상에서 관찰된 점으로 미루어 볼 때 Gultekin 등³이 제시한 부수종양성 변연계 뇌염의 진단에 부합되었다. 뇌 자기공명 영상에서 변연계 뇌염은 주로 양측 혹은 편측 내측두엽의 T2WI이 이상 소견이 보이는 것이 특징이며 이 환자에게서도 우측 측두엽의 T2WI에서 이상 소견이 보였으며, 변연계 뇌염에 합당하였다. 원발 종양과 뇌전이가 호전 중에 생긴 새로운 병변이어서 뇌전이 가능성이 적으며, 방사선 뇌염도 흔히 침범하는 부위가 아니며, 방사선 조사부위와 일치하지 않아 방사선 뇌염의 가능성도 적었다. Paraneoplastic antibody는 Hiasa 등⁹이 보고한 비소세포 폐암 환자와 같이 본 환자에서도 anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri가 음성으로 확인되었으며, 따라서 소세포 폐암과는 다른 antibody가 관련되었을 가능성이 있어 추후 연구가 필요하다고 생각된다. 치료는 원발성 종양에 대한 적절한 치료가 이루어졌을 경우 44%에서 증상의 호전이 있으며, 면역억제 치료에는 반응이 적어, 원발 종양의 치료가 필수적이다³⁵. 본 증례에서는 환자가 원발성 종양을 치료하면서 호전 중

에 변연계뇌염이 발생하여, 스테로이드를 사용하였으나 역시 임상 증상의 호전 증거는 없었다.

저자들은 국내에서 보고되지 않았던 비소세포 폐암(선암)에서 생긴 부수종양성 변연계뇌염을 처음으로 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

요 약

저자들은 이미 비소세포 폐암(선암)을 진단받고 Gefitinib으로 치료중인 여자 환자에서 기억장애, 행동 및 인지기능 장애 등의 증상으로 내원하여 뇌자기공명 소견과 혈청학적 검사로 부수종양성 변연계 뇌염을 진단하였으며 스테로이드 치료에 호전이 없었던 증례를 처음 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 1968;91:481-96.
2. Cakirer S. Paraneoplastic limbic encephalitis: case report. *Comput Med Imaging Graph* 2002;26:55-8.
3. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunologic findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-94.
4. Dalmau J, Bataller L. Clinical and immunological diversity of limbic encephalitis: a model for paraneoplastic neurologic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20:1319-35.
5. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes. *Eur J Neurol* 2006;13:682-90.
6. Cho TY, Kim YJ, Lee BI, Huh K. A case of limbic encephalitis associated with small cell lung cancer about diagnostic MRI findings. *J Korean Neurol Assoc* 1994;12:338-42.
7. Cho HJ, Jo JW. A case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with immature teratoma. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:647-50.
8. Seo KY, Hur SY, Kim SJ, Park TC, Bae SN, Han GT, et al. A Clinicopathologic study of immature teratoma of the ovary. *Korean J Obstet Gynecol* 2004;47:2389-96.

9. Hiasa Y, Kunishige M, Mitsui T, Kondo S, Kuriwaka R, Shigekiyo S, et al. Complicated paraneoplastic neurological syndromes: a report of two patients with small cell or non-small cell lung cancer. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;106:47-9.
 10. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the Nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-54.
 11. Kim KK. Paraneoplastic syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 2002;20:215-22.
 12. Aydiner A, Gurvit H, Baral I. Paraneoplastic limbic encephalitis with immature ovarian teratoma. *J Neurooncol* 1998;37:63-6.
 13. Messori A, Lanza C, Serio A, Salvolini U. Resolution of limbic encephalitis with detection and treatment of lung cancer: clinicalradiological correlation. *Eur J Radiol* 2003;45:78-80.
 14. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002;1:294-305.
 15. Pittock S, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004;56:715-9.
 16. Vernino S, Lennon VA. New Putkinje cell antibody(PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. *Ann Neurol* 2000;47:297-305.
-