

Case Report

Mycoplasma Pneumoniae 감염 후 IgM 항-갈락토세레브로시드 항체를 동반한 길랭-바레 증후군

고신대학교 의과대학 신경과학교실¹, 동아대학교 의과대학 신경과학교실², 동군산병원 신경과³

허소영¹ · 김종국² · 문지수³ · 유봉구¹

Guillain-Barre Syndrome With IgM Anti-Galactocerebroside Antibody After *Mycoplasma Pneumoniae* Infection

So Young Heo, M.D.¹, Jong Kuk Kim, M.D.², Ji-Su Mun, M.D.³, Bong-Goo Yoo, M.D.¹

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine¹, Busan; Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine², Busan; Department of Neurology, Dong-Gunsan Hospital³, Gunsan, Korea

Received 29 October 2010; received in revised form 21 February 2011; accepted 25 April 2011.

The Guillain-Barre Syndrome (GBS) is post-infectious autoimmune disease and it could be caused by auto-antibodies produced after infections. *Mycoplasma pneumoniae* is one of rare cause of GBS and known to be associated with antibody to galactocerebroside (GalC) which is a major neutral glycolipid constituent of myelin. We report a case of GBS with immunoglobulin M GalC antibody after *M. pneumoniae* infection.

Key Words: Guillain-Barre syndrome, *Mycoplasma pneumoniae*, Auto-antibody

길랭-바레증후군(Guillain-Barre syndrome, GBS)은 대칭적으로 진행되는 사지 마비, 심부건반사 감소 및 자율신경계의 이상을 특징으로 하는, 드물지만 대표적인 말초신경계 질환이다.¹ 이는 선행감염 또는 예방접종 등에 의해 유발된 세포성 또는 체액성 자가면역 반응이 환자의 말초신경계에 작용하여 발생하는데 다양한 신경학적 증상이 있는 것으로 알려져 있다.² 특히 항-강글리오시드 항체(anti-ganglioside antibody)가 급성기 GBS 환자의 혈청에서 검출되는 것을 근거로 신경세포막에 분포하는 강글리오시드나 그 연관 물질들이 주된 공격의 대상인 것으로 생각되

고 있다.³ 그 중에서 *Mycoplasma pneumoniae*에 의해 유발된 GBS에서는 중성의 글리코스핑고리피드(glycosphingolipid)인 갈락토세레브로시드(galactocerebroside, GalC)가 직접적인 병인의 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁴ 저자들은 *M. pneumoniae*에 의해 발생한 것으로 확인되고 효소면역측정법(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)을 통해 GBS의 발병과 연관이 있을 것으로 추정되는 GalC에 대한 면역글로불린(immunoglobulin, Ig) M 항체가 확인된 GBS를 경험하여 보고한다.

증 례

7세 여아가 약 22일 전부터 발생한 진행되는 양상의 근력저하를 주소로 입원하였다. 증상 발생 이주일 전부터 인후두부의 심한 통증을 동반한 상기도 감염증상이 약 일주일간 지속되다가 특별한 치료 없이 서서히 호전되었다. 상

Address for correspondence;
Jong Kuk Kim, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine
3-1, Dongdaesin-dong, Seo-gu, Busan, 602-715, Korea
Tel: +82-51-240-5260 Fax: +82-51-244-8338
E-mail: advania9@chol.com

기도 감염 증상이 끝난 일주일 후부터 양쪽 하지의 근력 저하가 조금씩 시작되어 평지를 걸을 때 부축을 받아야 했으나 상지의 근력저하는 심하지 않아 피아노를 칠 때 불편한 정도였다. 이후 계속 증상이 심해져 증상 발생 15일이 경과한 후부터는 부축을 받아도 보행이 불가능해 졌으며 상지의 근력저하도 심해져 수저를 들거나 혼자서 식사도 불가능하게 되었다.

과거력과 가족력에서 특이 병력은 없었으며 내원 당시 생체징후는 정상이었다. 증상 발생 22일째 내원 당시 시행한 신경학적 검사에서 양쪽 안면마비가 관찰되었으나 (House-Brackmann grade II/VI), 빛반사(light reflex), 눈운동(ocular movement), 구역반사(gag reflex) 등 다른 뇌신경의 이상은 관찰되지 않았다. 사지의 근력이 저하되었으며 양쪽의 차이 없이 상지 원위부와 근위부의 근력은 각각 Medical Research Council (MRC) 3등급과 4등급, 하지의 원위부와 근위부는 각각 MRC 2등급과 3등급 정도로서 원위부의 위약이 좀 더 심하였다. 감각기능검사서 진동감각과 위치

감각이 주로 감소하였으며 양 사지의 원위부에 심하였다. 심부진반사는 모든 구간에서 완전히 소실되어 있었다.

일반혈구세포검사, 적혈구침강속도, C 반응 단백질 등을 포함한 일반혈액검사와 화학검사에서 이상은 없었다. Rheumatic factor, anti-nuclear antibodies, anti-DNA, anti-dsDNA, anti-SSA (Ro) antibody, anti-SSB (La) antibody 및 항중성구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 등의 자가면역항체검사에서도 모두 정상범위였다. 뇌척수액검사에서는 전형적인 단백질분해리가 관찰되었다(단백질 206 mg/dl, 백혈구 2/mm³ 그리고 적혈구 0/mm³). 뇌간을 포함한 뇌전산화 단층 촬영에서 이상소견은 없었다.

원인 감염에 대한 자가항체 검사에서 *M. pneumoniae*에 대한 IgM 항체는 2311 U/ml로 의미 있게 증가되어 있었다(음성≤770). 이외에 Epstein-Barr virus에 대한 IgG는 증가되어 있었으나 IgM 항체는 정상범위였으며, 거대세포바이러스(cytomegalovirus), 단순포진 바이러스(herpes simplex virus)에 대한 IgG 및 IgM 항체는 모두 음성이었다. 효소면

Table 1. Nerve conduction study (NCS) at 22 days from symptom onset

Nerve stimulated	Stimulation site	Recording site	Amplitude*		Latency (ms)		Conduction velocity (m/s)		F wave latency (ms) [†]	
			RT/LT	NL	RT/LT	NL	RT/LT	NL	RT/LT	NL
Median (m)	Wrist	APB	2.7/	≥5	10.4/	≤3.6			47.3/	≤27
	Elbow	APB	1.6/	≥5			25.7/	≥49.9		
	Axilla	APB	1.6/	≥5			37.0/	≥55.9		
Median (s)	Index finger	Wrist	NR/	≥10			NR/	≥41.2		
Ulnar (m)	Wrist	ADM	4.3/	≥5	8.0/	≤3.0			39.0/	≤27
	Below elbow	ADM	2.8/	≥5			15.1/	≥50.6		
	Above elbow	ADM	1.9/	≥5			10.0/	≥42.8		
	Axilla	ADM	1.8/	≥5			24.7/	≥52.7		
Ulnar (s)	Little finger	Wrist	NR/	≥8			NR/	≥39.3		
Tibial (m)	Ankle	AHB	1.0/3.0	≥5	17.5/10.4	≤5.1			71.8/NR	≤49
	Popliteal fossa	AHB	NR/0.8	≥5			NR/20.5	≥40.6		
Peroneal (m)	Ankle	EDB	1.1/2.1	≥4	11.2/13.0	≤4.8			73.3/NR	≤45.5
	Fibular head	EDB	1.0/1.8	≥4			37.4/34.7	≥41.6		
	Popliteal fossa	EDB	1.0/1.6	≥4			21.2/21.8	≥39.1		
Peroneal (s)	Ankle	Shin	1.8/NR	≥6			38.2/NR	≥34.7		
Sural (s)	Ankle	Calf	14.0/15.0	≥6			37.5/36.0	≥34.7		

* Amplitudes are calculated with peak-to-peak: motor in millivolts; sensory in microvolts. † Normal limits of F wave latency are corrected by patient's height.

m; motor study, s; sensory study, RT; right, LT; left, NL; normal, APB; abductor pollicis brevis, ADM; abductor digiti minimi, AHB; abductor hallucis brevis, EDB; extensor digitorum brevis, NR; not recordable.

Note: All sensory conduction velocities are calculated using peak latencies.

역측정법(enzyme linked immunosorbent assay: ELISA)을 이 용한 항-강글리오시드(ganglioside) 항체검사에서 강글리오 시드 GM1, GM2, GD1a, GD1b, GD3, GT1b 및 GQ1b에서는 IgG와 IgM모두 음성이었으나 IgM 항-GalC 항체가 양성으 로 측정되었다(1:640).

증상이 발생한 지 22일 쯤에 오른쪽 정중신경(median nerve)과 척골신경(ulnar nerve) 그리고 양쪽 비골신경(peroneal nerve)과 뒤 정강신경(posterior tibial nerve)에서 신경전도검 사(nerve conduction study, NCS)를 시행하였다. 검사를 시 행한 모든 운동신경에서 말단 잠복기(terminal latency)와 F 파(F-wave)가 연장되고 검사한 모든 구간에서 신경전도속 도가 심하게 감소하였으며 전도차단이 관찰되었고 감각신 경검사에서는 주로 상지의 원위부에서 신경활성전위가 형 성되지 않아서 탈수초성 감각운동신경병증에 합당한 것으 로 판단하였다(Table 1). 안면신경(facial nerve)의 NCS와 눈 깜빡임반사검사(blink reflex test)에서도 양측 안면신경의

이상 이 확인되었다.

증상 발생 22일 후부터 사람면역글로불린(human immu noglobulin) 치료를 시작하였다(400mg/kg/day for 5 days). 근력저하는 치료를 시작한 지 5일 후부터 약간씩 호전되 기 시작하여 15일이 지났을 때 부축을 하고 걸을 수 있게 되었고, 2개월이 경과한 때부터는 다른 사람의 도움 없이 혼자서 걸을 수 있게 되었으며 자세히 관찰할 경우에만 하 지의 위약감을 발견할 수 있었다. 이 때 처음 관찰되었던 사지 원위부에서의 진동감각과 위치감각의 저하도 호전되 는 양상이었다. 심부건반사는 여전히 모든 구간에서 소실 되어 있었다.

증상 발생 75일 후 NCS를 다시 시행하였다. 운동신경의 말단잠복기, 신경전도속도, 진폭, F잠시(F latency) 그리고 감각신경의 신경전도속도와 진폭이 호전되는 양상을 보였 다(Table 2). 이 때 환자의 근력은 일상생활에 지장이 없을 정도로 호전되었다.

Table 2. Nerve conduction study at 75 days from symptom onset

Nerve stimulated	Stimulation site	Recording site	Amplitude *		Latency (ms)		Conduction velocity (m/s)		F wave latency (ms) †	
			RT/LT	NL	RT/LT	NL	RT/LT	NL	RT/LT	NL
Median (m)	Wrist	APB	2.9/	≥5	8.8/	≤3.6			44.8/	≤27
	Elbow	APB	2.3/	≥5			22.3/	≥49.9		
	Axilla	APB	2.1/	≥5			54.1/	≥55.9		
Median (s)	Index finger	Wrist	NR/	≥10			NR/	≥41.2		
Ulnar (m)	Wrist	ADM	4.3/	≥5	4.4/	≤3.0			33.8/	≤27
	Below elbow	ADM	4.0/	≥5			31.3/	≥50.6		
	Above elbow	ADM	3.4/	≥5			11.2/	≥42.8		
	Axilla	ADM	2.7/	≥5			29.2/	≥52.7		
Ulnar (s)	Little finger	Wrist	NR/	≥8			NR/	≥39.3		
Tibial (m)	Ankle	AHB	1.6/1.5	≥5	10.0/9.2	≤5.1			71.3/70.1	≤49
	Popliteal fossa	AHB	1.4/1.2	≥5			30.3/30.1	≥40.6		
Peroneal (m)	Ankle	EDB	3.2/1.9	≥4	6.4/7.8	≤4.8			64.5/60.8	≤45.5
	Fibular head	EDB	2.0/1.5	≥4			44.0/34.7	≥41.6		
	Popliteal fossa	EDB	1.8/1.5	≥4			34.5/25.5	≥39.1		
Peroneal (s)	Ankle	Shin	5.2/6.4	≥6			32.7/34.8	≥34.7		
Sural (s)	Ankle	Calf	6.0/6.4	≥6			37.9/37.9	≥34.7		

* Amplitudes are calculated with peak-to-peak: motor in millivolts; sensory in microvolts. † Normal limits of F wave latency are corrected by patient's height.

m; motor study, s; sensory study, RT; right, LT; left, NL; normal, APB; abductor pollicis brevis, ADM; abductor digiti minimi, AHB; abductor hallucis brevis, EDB; extensor digitorum brevis, NR; not recordable.

Note: All sensory conduction velocities are calculated using peak latencies.

고 찰

본 증례는 *M. pneumoniae*로 확인된 상기도 감염 후에 발생한 전형적인 탈수초형의 GBS 환자에서 직접적인 병인의 역할을 한 것으로 생각되는 IgM 항-GalC 항체를 확인한 예이다. *M. pneumoniae*는 소아 및 성인에서 상기도 감염을 일으키는 흔한 원인균이다. 호흡기 뿐만 아니라 혈액계, 소화기계, 근골격계, 심혈관계, 피부 및 신경계를 침범하여 다양한 증상을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 대표적인 신경계 합병증으로는 뇌염, 뇌수막염, 척수염, 간질, 정신병, 말초신경염 같은 것이 있다.⁵ *M. pneumoniae*는 GBS의 드문 원인 중의 하나인데, GBS를 일으키는 것으로 확인된 원인감염 중에서 약 5-6% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다.⁶ 이는 *M. pneumoniae*의 세포막이 GalC와 같은 중성의 글리코스핑고리피드와 분자적으로 유사한 구조를 가지고 있다는 연구들에 의해 이론적으로 뒷받침되며 이에 대한 자가항체가 급성기 GBS 환자의 혈청에서 검출되는 것을 그 근거로 들 수 있다.⁴

일반적으로 *M. pneumoniae*에 의해 유발되는 GBS는 전형적인 탈수초형일 것으로 판단하는데 이는 GalC가 대표적인 수초(myelin)의 항원인 사실과 관계가 깊다.⁴ 전기생리학적 검사 소견을 함께 분석한 연구에서 항-GalC 항체의 존재가 GBS의 직접적인 원인은 아닐 가능성도 제시하였으나, 또 다른 연구에서는 *Campylobacter jejuni*와 같은 대표적인 다른 원인 감염이나 다른 종류의 항-갈락토시드 항체와 비교하였을 때 항-GalC 항체는 *M. pneumoniae* 감염 후 발생하는 탈수초형의 GBS와 밀접한 관계가 있음을 실험적으로 증명하였다.^{7,8}

본 증례는 처음 증상이 발생한 때로부터 20여 일에 면역글로불린 치료를 시작하였고 이후 서서히 증상이 호전되어 치료 시작 70일이 경과한 시점에는 운동기능이 거의 정상으로 회복되었다. *M. pneumoniae*와 GalC에 대한 IgM 항체가 모두 치료 전 급성기의 혈청에서 매우 증가된 것으로 발견되어 감염과 항-GalC 자가항체 및 GBS의 발생은 밀접한 인과관계가 있다고 추정된다. 다만, 본 증례에서 환자의 증상이 호전된 이후 면역학적 검사를 다시 시행하여 그 역가의 변화를 확인하지 못하였고, *M. pneumoniae*가 흔히 상기도 감염을 일으키는 원인균이므로 이에 대한 항체가 우연히 발견되었음을 완전히 배제할 수는 없다. 그러나, 드물지만 GBS를 일으킬 수 있는 것으로 알려진 *M. pneumoniae*에 대한 IgM 항체와 이 감염원의 항원에 교차반응하여 GBS를 발생시키는 것으로 알려진 GalC에 대한 IgM 항체가 모두 발견되었다고 하는 것은 그 역가의 감소유무와 상관없이 이 자가항체가 질환의 발생에 직간접적

으로 관여했을 가능성을 시사한다. 본 환자의 혈청에서는 GalC와 교차반응할 수 있으면서 운동축삭형의 GBS를 일으키는 항-GM1 항체는 음성이었으며 환자의 전기생리학적 소견이 전형적인 감각운동탈수초형(sensorimotor demyelinating type)이었다고 하는 점 역시 항-GalC 항체가 본 증례와의 연관성을 나타내는 것이라고 판단한다.

M. pneumoniae 감염에 의해 GBS가 발병한 예는 국내에서도 몇 차례 보고된 적이 있었고, 항-GalC 항체를 확인한 비전형적 GBS로 추정되는 양측성 안면마비의 예도 보고된 바 있다.^{9,10} 하지만 *M. pneumoniae* 감염 후 발생한 전형적인 탈수초형의 GBS에서 항-GalC 항체를 확인한 예는 아직 없다. 이에 저자들은 *M. pneumoniae* 감염에 의해 발생한 전형적인 감각운동탈수초형의 GBS로서, 주요 병리학적 요인으로 추정되는 IgM 항-GalC 항체가 확인된 한국에서의 첫 증례를 보고한다.

REFERENCES

1. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990;27: S21-S24.
2. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, Iskander J, Shadomy SV, Weintraub E, et al. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004;292:2478-2481.
3. Willison HJ. Basic and clinical aspects of autoimmune disorders in peripheral nerves. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:14-18.
4. Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I. Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry. *Neurology* 2001;57:736-738.
5. Guleria R, Nisar N, Chawla TC, Biswas NR. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: a review. *J Lab Clin Med* 2005;146:55-63.
6. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998; 51:1110-1115.
7. Susuki K, Odaka M, Mori M, Hirata K, Yuki N. Acute motor axonal neuropathy after Mycoplasma infection: Evidence of molecular mimicry. *Neurology* 2004;62:949-956.
8. Ang CW, Tio-Gillen AP, Groen J, Herbrink P, Jacobs BC, Van Koningsveld R, et al. Cross-reactive anti-galactocerebroside antibodies and *Mycoplasma pneumoniae* infections in Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol* 2002;130:179-183.
9. Park SJ, Ko TS, Moon HN, Hong CY. Neurologic complications associated with *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:346-353.
10. Kim JK, Kim MJ, Yoo BG, Kim KS, Jang YS. Bilateral facial nerve palsy after mycoplasma pneumoniae infection: A variant of Guillain-Barre syndrome? *J Korean Neurol Assoc* 2007;25: 557-560.