

Case Report

# 이상성 경과를 보이고 정맥면역글로불린 치료 후 호전된 일본뇌염

계명대학교 의과대학 신경과학교실

이병찬 · 전지예 · 문혜진 · 임정근 · 조용원

## Japanese-B Viral Encephalitis with a Biphasic Illness Pattern and Recovery after Intravenous Immunoglobulin Therapy

Byung-Chan Lee, Ji Ye Jeon, Hye-Jin Moon, Jeong Geun Lim, Yong Won Cho

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Japanese-B viral encephalitis (JE) usually has a monophasic illness pattern. A 45-year-old woman in an altered mentality had improved over 1 month. About 1 week after the initial improvement, the patient became comatose with aggravated EEG and MRI findings. Assays of cerebrospinal fluid and serum were positive for the IgM antibody to Japanese-B virus. After intravenous immunoglobulin (IVIG) infusion, the patient recovered. We report a patient with JE who showed a biphasic illness pattern and recovered after IVIG therapy. (Korean J Clin Neurophysiol 2014;16:35-38)

**Key Words:** Japanese-B viral encephalitis, IVIG, Biphasic illness

Received 13 November 2013; received in revised form 11 March 2014; accepted 9 June 2014.

### 서 론

일본뇌염(Japanese-B virus encephalitis, JE)은 모기를 매개로 감염되며 동남아시아에서 주로 발생하는 풍토성 질환으로서 뇌염의 중요한 원인 중 하나이다. 여름과 초가을에 주로 발생하며 한국에서는 작은빨간집모기(*Culex tritaeniorhynchus*)가 바이러스 전파를 매개한다. 대부분의 일본뇌염바이러스 감염은 증상을 일으키지 않거나 가벼운 두통, 혹은 발열로 끝나지만, 1% 이하에서 심각한 신경학적

증상을 일으킨다. 뇌염이 발생하면 환자의 20-40%가 사망하며, 생존자의 50%는 심각한 신경학적 후유증을 갖게 된다.<sup>1</sup> 발열, 두통, 오심, 구토와 전신위약 등의 전구 증상이 발생한 뒤 수 일 후, 의식변화, 경련, 근육긴장이상, 떨림, 경축 등이 나타난다.<sup>2</sup> 이러한 신경학적 증상은 급성 발병 및 점진적인 악화 소견을 보이다가 점차적으로 증상이 회복되거나, 혹은 급격하게 진행하여 사망에 이르게 되는 단상성 경과(monophasic illness)를 보이는 것이 일반적이며,<sup>2</sup> 이상성 경과(biphasic illness)를 보이는 경우는 극히 드물게 보고되어 있다.<sup>3</sup> 저자들은 정맥 면역글로불린(intravenous immunoglobulin: IVIG)으로 치료 후 호전된 이상성 경과를 보인 JE 환자를 경험하였기에 보고한다.

Address for correspondence;

Hye-Jin Moon

Department of Neurology, Dong San Medical Center, Keimyung University, Dalseong-ro 56, Daegu 700-712, Korea

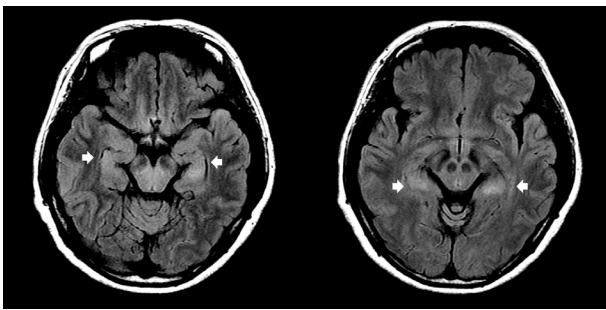
Tel: +82-53-250-7831 Fax: +82-53-250-7840

E-mail: moonhyejin21@gmail.com

### 증 례

특별한 과거력이 없고 해외 여행의 경험이 없는 경상북

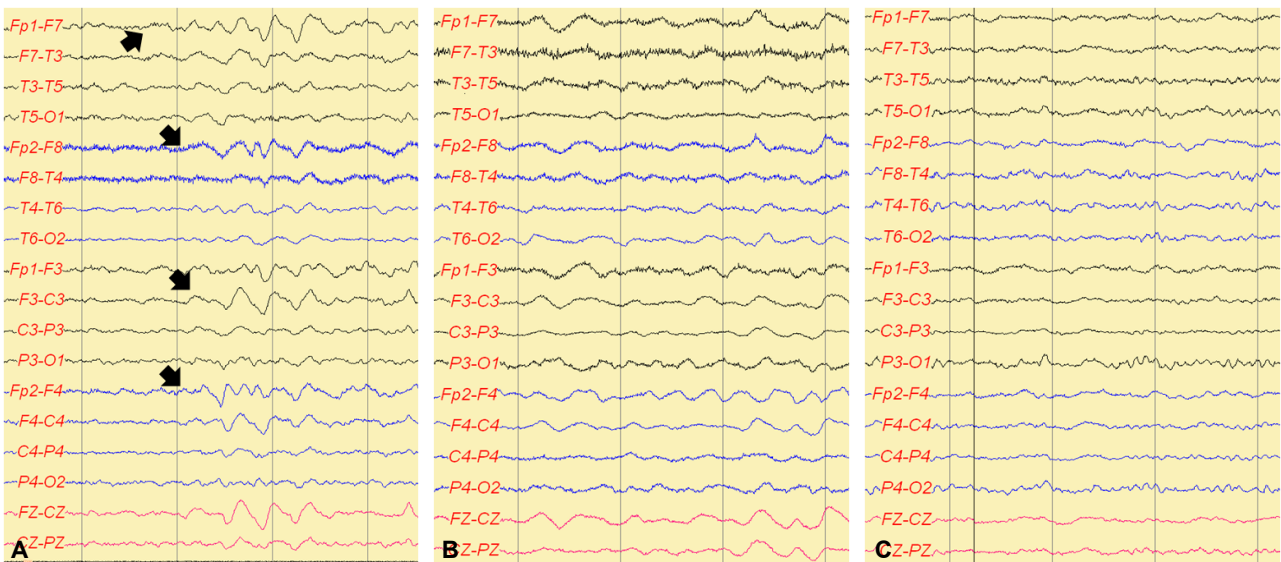
도 경상시 도심지역에 거주 중인 45세 여자 환자가 하루 전부터 발생한 의식 혼동으로 병원에 왔다. 환자는 3일 전부터 열감과 오한 및 두통을 호소하였으며 하루 전부터 의식 혼동이 발생하였다. 체온은 38.7°C였고, 깨어 있으나 질문에 엉뚱한 대답을 하였으며 경부경직이 있었다. 의식 혼동으로 협조가 잘 되지 않아 평가에 제한이 있었으나 뇌신경검사, 운동기능, 감각기능, 반사기능은 정상이었다. 뇌 자기공명영상(MRI)을 시행하여 T2 강조영상 및 액체감쇄 반전회복영상(fluid attenuated inversion recovery)에서 양측 해마에 고신호 강도의 병변이 관찰되었고, 뇌 실질의 조영증강은 없었다(Fig. 1). 뇌척수액 검사에서는 뇌 척수압이 26 cm H<sub>2</sub>O로 증가되었고, 백혈구 420/mm<sup>3</sup> (림프구 90%, 호중구 10%), 적혈구 1/mm<sup>3</sup>, 단백질 106.1 mg/dL, 당 62 mg/dL



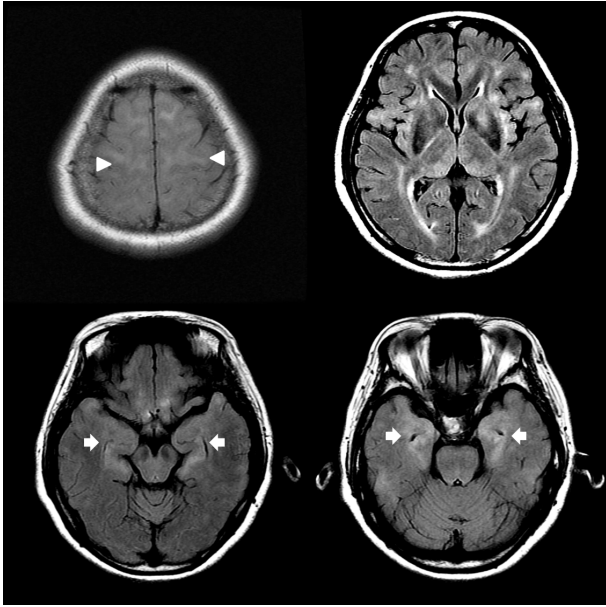
**Figure 1.** Brain magnetic resonance images on hospital day 2. Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images show high signal intensities of bilateral hippocampus (arrow).

였다. 세포진 검사 및 배양 검사, 헤르페스 바이러스 검사를 포함한 바이러스 표지자, 자가면역 검사 등에서 특이소견은 없었다. 뇌파에서는 전두부 간헐적 율동적 델타 활동(frontal intermittent rhythmic delta activity)이 관찰되었다(Fig. 2). 바이러스성 뇌염의 가능성을 고려하여 항바이러스제(acyclovir)를 투여하기 시작하였다. 입원 2일째 의식이 혼미(stupor)해지면서 사지에 MRC (medical research council) 등급 IV의 이완마비가 발생하였다. 2주 동안의 항바이러스제 치료를 마친 후 발열이 사라지며 의식도 명료해졌으나, 사지의 위약은 악화되었고(MRC 3), 의지 상실증(abulia)이 발생하였다. 다시 시행한 뇌 자기공명영상과 뇌파 검사에서 이전 검사 결과와 뚜렷한 차이는 없었다. 메틸페니데이트 투약과 재활 치료를 병행하면서, 입원 30일부터 사지의 위약이 MRC 5로 회복되었다.

입원 31일 환자는 체온이 37.8°C로 오르면서 두통을 호소하였다. 다시 시행한 뇌척수액 검사에서 뇌척수압 19 cm H<sub>2</sub>O, 백혈구 4/mm<sup>3</sup>, 적혈구 0/mm<sup>3</sup>, 단백질 68 mg/dL, 당 78 mg/dL으로 이전보다 호전되어 보존적 치료를 지속하였다. 입원 38일 의지상실증이 더욱 악화되었고, 입원 39일에는 다시 의식혼미가 발생하였다. 재 시행한 뇌 MRI에서 양측 해마에서 고신호 강도의 병변 크기가 더욱 증가하였고, 양측의 내측시상과 기저핵, 뇌실주위 백질, 뇌결절 백질에도 새로운 고신호 병변이 발견되었다(Fig. 3). 자가면역 뇌염(autoimmune encephalitis)의 가능성을 고려하여 스테로이드 펄스 치료를 5일간 시행하였다. 그러나 입원 46



**Figure 2.** Electroencephalographies on hospital days 7, 46, and 53. On hospital day 7 (A), EEG showed frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA). On hospital day 46 (B), the patient was comatose, and EEG showed continuous generalized delta activity. After intravenous immune globulin (IVIg) therapy, on hospital day 53 (C), EEG was normalized.



**Figure 3.** Follow up brain magnetic resonance images on hospital day 39. Follow up fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images showed increased high signal intensity lesions of bilateral hippocampus (arrow) and additional high signal intensity lesions of bilateral medial thalamus, basal ganglia, periventricular white matter, and juxtacortical white matter (arrow head).

일 환자의 의식은 반혼수(semicoma) 상태로 악화되었다. 세 번째로 시행한 뇌척수액 검사에서 뇌척수압 19 cm H<sub>2</sub>O, 백혈구 6/mm<sup>3</sup>, 적혈구 0/mm<sup>3</sup>, 단백질 23 mg/dL, 당 74 mg/dL로 이전과 비슷하였다. 뇌파검사에서는 광범위한 델타파가 관찰되었다(Fig. 2). 당시 뇌척수액에서 시행한 일본뇌염바이러스 면역글로불린 M에 대한 효소결합면역 흡수법(ELISA) 검사가 양성이었다, 혈청으로 시행한 간접면역 형광 항체법에서도 면역글로불린 M이 1:64로 양성이었다. 정맥 면역글로불린(Intravenous immunoglobulin: IVIG)을 5일간 투여하면서 환자의 상태는 서서히 호전되어, 입원 56일 의식이 명료한 수준으로 회복되었으며, 3개월 후에는 약간의 인지 및 기억력 장애만 후유증으로 남았다.

## 고 찰

본 증례는 발열과 오한, 두통을 전구 증상으로 하여 의식 혼동이 발생한 환자가 사지의 이완 마비와 의지상실증으로 악화된 뒤 서서히 회복 경과를 보이던 중, 다시 발열이 발생하면서 반혼수까지 진행한 이상성 경과를 보인 JE 환자의 증례이다. 이 환자는 초기에 시행한 뇌 MRI에서

양측 해마의 병변이 관찰되었고, 한달 뒤 재 시행한 MRI에서는 기존 병변의 크기가 증가하면서 양측의 내측시상과 기저핵, 뇌실주위 백질에도 새로운 고신호 병변이 발견되었는데, 기존 보고들에 의하면 JE에서 잘 침범되는 부위는 시상, 뇌간, 바닥핵, 흑색질, 해마, 대뇌 겉질, 소뇌, 척수의 앞뿔세포로 알려져 있어 본 증례와 유사한 양상을 보인다.<sup>4,5</sup>

일반적으로 JE는 단상성 경과를 보이며 이상성 경과를 보이는 경우는 드물게 보고되어 있다.<sup>3</sup> 한 연구에서는 이상성 경과를 보이는 경우 1기에서 발열, 오한, 두통, 의식 저하, 경축, 떨림 증상이 관찰되며, 2기에는 침흘림, 입주위 이상운동증, 이상 행동, 근긴장이상증, 함구증, 근육소모 등의 증상이 나타난다고 보고하였다.<sup>3</sup> 이런 이상성 경과를 병리 기전으로는 JE 바이러스 자체의 재활성화 또는 존속, 그리고 숙주의 면역 기전의 변화로 추정되고 있다.<sup>3,6,7</sup> JE 바이러스에 대한 면역 기전은 T 림프구와 IgM 항체의 증가를 통해 증명할 수 있으며, 이전 보고에서 말초혈액 림프구에 JE 바이러스가 존속되어 있다가 말기에 재활성화 된다는 것이 확인되었다.<sup>6</sup> 또한 동물 실험에서 임신이나 면역억제제(cyclophosphamide)의 투여 등에 의한 숙주의 면역력 저하 상태에서 잠복기의 JE 바이러스가 재활성화 되었다는 보고도 있다.<sup>7</sup> 현재까지 이상성 경과를 보인 JE에 대한 연구가 증례보고나 소수의 환자를 대상으로 한 수준에 머물고 있어 정확한 기전을 밝히는 데는 추가연구가 필요하다.

현재까지 JE에 대한 효과적인 치료 방법은 알려져 있지 않다. 위약대조연구를 통해서 스테로이드나 인터페론 알파를 투여하는 것이 도움이 되지 않는다는 것이 밝혀져 있다.<sup>8</sup> JE 환자에서 정맥 면역글로불린 투여의 효과에 대해서는 현재까지 다수의 환자를 대상으로 한 연구가 없어 결론을 내리기가 어렵다. 하지만 JE 환자에게 정맥 면역글로불린을 투여한 후 빠르고 지속적인 회복을 보여 거의 완치된 환자에 관한 증례 보고가 있다.<sup>9</sup> 본 환자도 항바이러스제와 스테로이드 펄스 치료에도 불구하고 이상성 경과를 보이며 점차 악화되는 임상 경과를 보이다가 정맥 면역글로불린 투여 후에 뚜렷한 임상증상의 호전을 보였다. 정맥 면역글로불린은 항체 의존 중화반응(antibody-dependent neutralization) 뿐 아니라, 그 기전이 완전히 밝혀져 있지 않으나 다양한 면역 시스템에 영향을 미치는 면역조절반응(immune-modulation effect)을 통해 작용한다. 본 환자에게 이상성 경과를 보인 기전에 초염증(hyperinflammation) 반응이 주요 역할을 하며, 면역글로불린에 의한 면역조절반응을 통하여 치료 효과가 나타난 것으로 추정할 수 있다.<sup>9</sup>

본 증례는 이상성 경과를 보인 JE 환자에게서 정맥 면역 글로불린 투여를 통해 임상 증상의 호전을 보인 국내에서 첫 번째 보고이며, 이상성 경과를 보이는 JE의 병태기전 및 면역글로불린 치료의 효과에 관한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

## REFERENCES

1. Misra UK, Kalita J. Prognosis of Japanese encephalitis patients with dystonia compared to those with parkinsonian features only. *Postgrad Med J* 2002;78:238-241.
2. Dickerson RB, Newton JR, Hansen JE. Diagnosis and immediate prognosis of Japanese B encephalitis; observations based on more than 200 patients with detailed analysis of 65 serologically confirmed cases. *Am J Med* 1952;12:277-288.
3. Pradhan S, Gupta RK, Singh MB, Mathur A. Biphasic illness pattern due to early relapse in Japanese-B virus encephalitis. *J Neurol Sci* 2001;183:13-18.
4. Zimmerman HM. The pathology of Japanese B encephalitis. *Am J Pathol* 1946;22:965-991.
5. Lai CC, Liu WL, Lin SC, Hsiao YC, Ding LW. Diagnostic MR images of Japanese encephalitis. *J Emerg Med* 2008;35:305-307.
6. Mathur A, Arora KL, Chaturvedi UC. Host defence mechanisms against Japanese encephalitis virus infection in mice. *J Gen Virol* 1983;64:805-811.
7. Sharma S, Mathur A, Prakash V, Kulshreshtha R, Kumar R, Chaturvedi UC. Japanese encephalitis virus latency in peripheral blood lymphocytes and recurrence of infection in children. *Clin Exp Immunol* 1991;85:85-89.
8. Hoke CH, Jr., Vaughn DW, Nisalak A, Intralaw P, Poolsuppasit S, Jongsawas V, et al. Effect of high-dose dexamethasone on the outcome of acute encephalitis due to Japanese encephalitis virus. *J Infect Dis* 1992;165:631-637.
9. Caramello P, Canta F, Balbiano R, Lipani F, Ariaudo S, De Agostini M, et al. Role of intravenous immunoglobulin administration in Japanese encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1620-1621.