

## 두부 양전자 방출 단층촬영으로 확인된 신경정신 루푸스 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 진단방사선과학교실\*

정상윤 · 문진욱 · 박민찬 · 박용범 · 윤미진\* · 이수곤

= Abstract =

### Neuropsychiatric Lupus Diagnosed by Brain PET -A Case Report-

Sang Youn Jung, M.D., Jin Wook Moon, M.D., Min-Chan Park, M.D.,  
Yong-Beom Park, M.D., Mi Jin Yun, M.D.\*, Soo-Kon Lee, M.D.

*Departments of Internal Medicine, Radiology\*,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Neuropsychiatric lupus is a complication of systemic lupus erythematosus (SLE) characterized by profound metabolic alteration including impaired blood flow, ischemia, decreased aerobic metabolism and progressive neuronal loss of central nervous system. Because of the lack of useful diagnostic methods, it's diagnosis and management is difficult. Recently, F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (18FDG-PET) is considered to be a sensitive and reliable method for evaluating SLE patients with neuropsychiatric involvement as compared with brain computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). In SLE patient having mild or severe neuropsychiatric manifestations, 18FDG-PET shows hypo- or hypermetabolism by different glucose utilization in brain tissue. We experienced a 23-year-old woman with SLE who presented with seizure and loss of consciousness. Initially, brain MRI finding was negative, but brain 18FDG-PET revealed significant hypometabolism in the cerebral hemisphere at active stage of disease and complete resolution of metabolic abnormalities after treatment. Herein, we report a case of neuropsychiatric lupus diagnosed by brain 18FDG-PET.

**Key Words:** Systemic lupus erythematosus, Neuropsychiatric lupus, Magnetic resonance imaging (MRI), F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (18FDG-PET)

<접수일 : 2003년 4월 25일, 심사통과일 : 2003년 7월 11일>

※통신저자 : 이 수 곤

서울시 서대문구 신촌동 134번지

신촌세브란스병원 내과학교실

Tel : (02) 361-5430, Fax : (02) 393-6884, E-mail : sookonlee@yumc.yonsei.ac.kr

## 서 론

전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus; SLE)의 중추신경계 침범으로 인한 신경정신 루푸스(neuropsychiatric lupus)는 SLE 환자에 있어서 가장 흔한 사인 중 하나로 알려져 있다. 신경정신 루푸스의 흔한 증상으로는 두통, 현기증에서부터 정신장애와 의식장애, 경련, 발작 등을 보일 수 있으며, 두부 컴퓨터단층촬영(CT)과 자기공명영상(MRI) 소견상 뇌의 위축, 경색, 출혈, 석회화 등 다양한 임상 소견을 보이는 것으로 보고하고 있다.

신경정신 루푸스의 진단에 있어서 뇌파검사나 요추천자, 뇌혈관 조영술 등이 시행되어 왔으나 이러한 검사들은 민감도가 낮으며, CT와 MRI는 중추신경계의 구조적인 이상을 발견할 수 있는 장점이 있으나 역시 민감도가 높지 않고 대뇌의 기능적 이상을 발견할 수 없다는 제한점이 있다<sup>1)</sup>. 이와 달리 F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose를 이용한 양전자 방출 단층촬영(F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography; 18FDG-PET)은 당 대사의 차이를 통한 뇌의 기능적인 이상을 확인함으로써 구조적으로 확인되지 않는 중추신경계의 병변을 효과적으로 진단할 수 있게 되었다<sup>2)</sup>.

신경학적, 정신병적 증상을 호소하는 SLE 환자에서 CT 또는 MRI상 정상소견을 보였으나 두부 18FDG-PET을 통하여 진단한 경우가 외국에서 몇몇 보고가 있었으나, 국내에서는 아직까지 보고된 바 없다.

최근 저자들은 간질발작 및 의식소실을 주소로 내원한 SLE 환자에서, 두부 MRI와 MR 혈관 조영술상 정상소견이나 두부 18FDG-PET을 통하여 신경정신 루푸스로 진단하였던 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자: 여자, 23세

주 소: 간질발작과 의식소실

현병력: 본 환자는 7년 전부터 지속된 안면부 피부 발진과 광과민성, 반복되는 발열, 전신 무력감,

관절통을 주소로 내원하여 시행한 검사상, 백혈구감소증, 항핵항체 양성, 항 dsDNA 항체 양성 소견을 보여 SLE로 진단받고 경구 스테로이드(prednisolone 10 mg/day)를 복용하며 외래 추적관찰하던 중 약 일주일 전부터 지속된 발열, 두통 및 전신 무력감과 내원 당일 약 1분간 지속된 의식소실을 동반한 전신강직-간대성 발작(generalized tonic-clonic seizure)을 주소로 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수는 117회/분, 호흡수는 22회/분, 체온은 37.9°C였고 만성 병색 소견을 보였다. 양측 안면부에 피부 발진을 보였으며, 구강 내 궤양은 없었고 결막은 창백하였으며 공막에 황달은 없었고 경부 림프절은 촉진되지 않았다. 흉부 청진상 심음과 호흡음은 정상이었으며 복부에서 간이나 비장은 촉진되지 않았고 이동탁음은 없었다. 관절 검사상 압통이나 부종은 없었으며 신경학적 검사상 의식은 혼미하였고 동공반사 및 심부 건 반사는 정상이었다. 감각 기능은 이상소견을 보이지 않았으나 근력은 양측 상하지 모두 2등급 정도로 감소된 소견을 보였다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액 검사 결과 백혈구 1,110/mm<sup>3</sup> (호중구 44.8%, 림프구 45.7%), 혈색소 8.0 gm/dL, 혈소판 91,000/mm<sup>3</sup>이였으며, 망상적혈구 수 0.6%, 적혈구 침강속도(ESR, modified Westergren method)는 17 mm/hr, C-반응 단백질은 1.81 mg/dL이었다. 혈청 생화학 검사 결과, BUN 13.7 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 요산 6.6 mg/dL, 총단백질 7.7 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, AST 259 IU/L, ALT 112 IU/L이였으며 prothrombin time 88%, activated partial thromboplastin time 39.0초로 정상이었다. 요화학 검사상 단백뇨나 혈뇨는 없었고, 혈액, 객담 및 요 배양 검사에서도 모두 음성소견을 보였다.

면역학적 검사상 항핵항체 1:160 이상 양성(speckled type), 항 Sm 항체 51.6 AU (참고치 <10), 항 RNP 항체 180.1 AU (참고치 <10), 항 Ro 항체 40.2 AU (참고치 <10)으로 양성이었으며 항 dsDNA 항체, 항 La 항체, 루푸스 항응고인자, 항 cardiolipin 항체는 모두 음성이었다. 혈청 C3, C4는 각각 30.4 mg/dl (참고치 43~105), 1.77 mg/dl (참고치 11~47)로 감소되어 있었다.

— 정상윤 외 : 두부 양전자 방출 단층촬영으로 확인된 신경정신 루푸스 1예 —

내원 당시 시행한 뇌 척수액 검사 결과 백혈구 2/HPF, 적혈구 0/HPF, 단백질 46 mg/dL, 포도당 51 mg/dL이었으며, 뇌척수액 배양검사와 항산성 배양검

사에서 배양된 균은 없었다.

뇌파 검사: 내원 2일째 시행한 뇌파 검사상 과도한 광범위 배경활동 리듬의 서파화(diffuse background

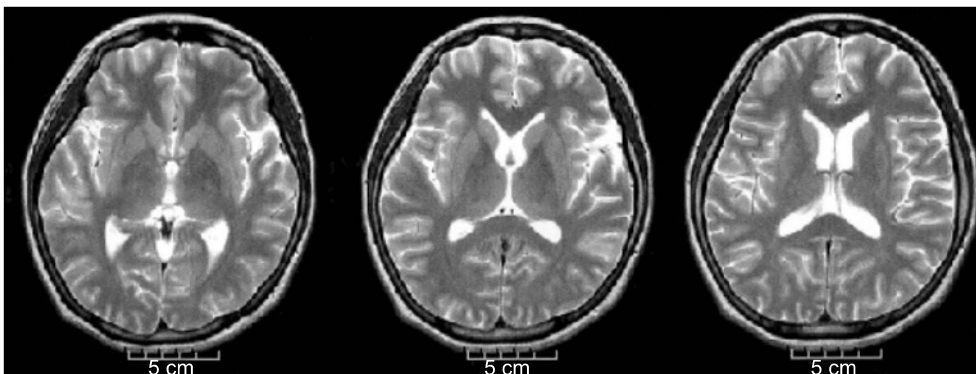


Fig. 1. T2-weighted MRI, which was performed at initial presentation, shows normal signal intensity in cerebral cortex.

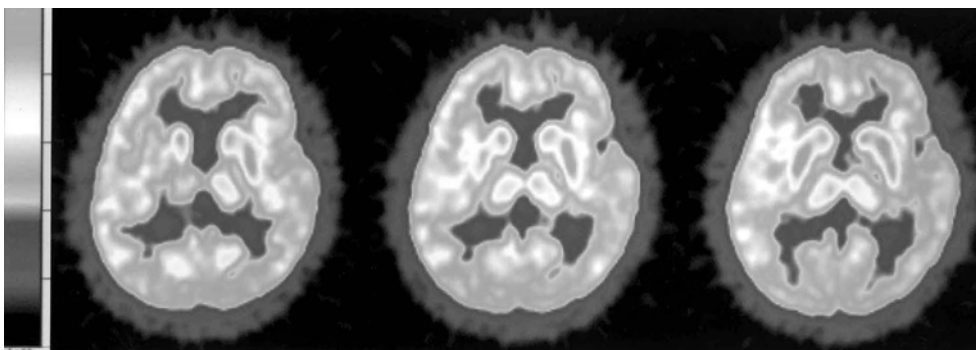


Fig. 2. Brain 18FDG-PET, which was performed before treatment, shows a diffuse significant reduction in glucose metabolism in the cerebral cortex. Lesions are in the frontal, parietal and occipital lobe.

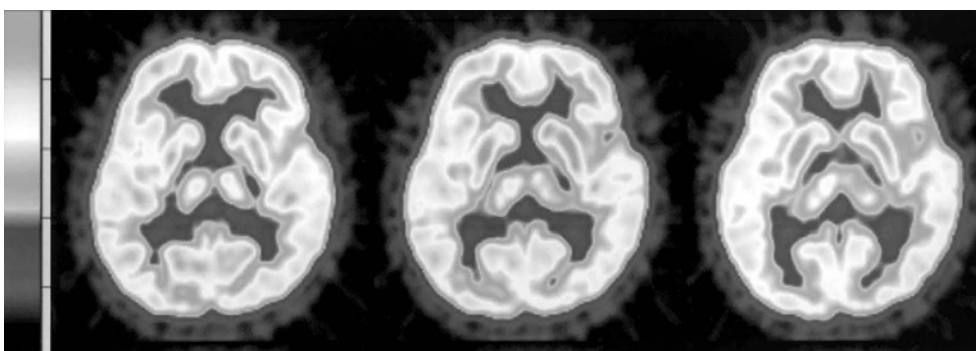


Fig. 3. Follow-up brain 18FDG-PET, which was performed after treatment, reveals complete normalization in glucose metabolism in the cerebral cortex.

slowing)와 약하게 지속되는 후방  $\alpha$ 파 활동(posterior alpha activity)을 보여 광범위한 대뇌 반구의 기능 장애가 의심되었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 촬영상 폐 실질 이상이나 심비대 소견은 없었다. 내원 2일째 시행한 두부 MRI 및 MR혈관 조영술상, T1, T2 강조영상 모두에서 국소적 신호 이상은 관찰되지 않았으며 뇌혈관 이상 소견은 관찰되지 않았다(그림 1).

내원 4일째 뇌의 기능적 이상을 확인하기 위해 18FDG를 이용한 두부 PET을 시행하였으며 양측 대뇌 반구에서 전두엽과 두정엽 및 후두엽을 포함하여 전반적인 당 대사의 감소 소견을 보여 대뇌의 광범위한 기능 이상이 의심되었다(그림 2).

스테로이드 충격요법과 고용량 스테로이드 치료 후, 내원 6개월 후에 추적 검사한 두부 PET 검사상 이전에 관찰되었던 양측 대뇌 반구의 당 대사 감소 소견이 소실되었다(그림 3).

임상 경과: 내원 후에도 환자는 38°C 이상의 고열이 지속되었고 내원 1일째와 2일째에 두통, 현기증 및 전신 무력감을 호소하면서 각각 1분과 3분간 지속된 두 차례의 전신성 간질발작을 일으켰다. Phenytoin 500 mg을 30분간 정주하였고 이후 phenytoin 300 mg을 매일 경구 투여하였으며, 신경정신 루푸스를 의심하여 내원 2일째부터 스테로이드 충격요법(methylprednisolone 1000 mg/일×3일)을 시행하였고 이후 고용량 스테로이드 치료(prednisolone 60 mg/일 경구투여)를 유지하며 경과 관찰하였다. 내원 4일째부터 발열이 소실되고 더 이상의 간질발작 및 의식 소실 없는 상태로 두통과 전신 무력감 등의 증상도 호전되는 경과를 보였다. 현재 환자는 경구 스테로이드(prednisolone 30 mg/day)와 항전간제를 유지하며 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

중추신경계를 침범하는 신경정신 루푸스는 SLE 환자의 18~61% 정도에서 관찰되며 5년 생존율은 55~85%로 보고되고 있다<sup>3)</sup>. 현재까지 신경정신 루푸스의 발생기전으로는 첫째, 면역복합체의 혈관 또는 혈관 주위 조직에 대한 손상<sup>4)</sup>, 둘째, 항 신경세포 항체(antineuronal antibody), 항 리보솜 P 항체(antiri-

bosomal P antibody) 등의 자가항체에 의한 혈관 또는 신경세포에 대한 공격<sup>5)</sup>, 셋째, 국소적으로 생성된 사이토카인과 이로 인해 유발된 세포면역성 반응에 의한 혈관 또는 신경세포의 손상<sup>6)</sup>, 넷째, 혈관병증 및 항인지질 항체에 의한 국소적인 혈전증<sup>7,8)</sup> 등이 제안되고 있으나 이 중 어느 한가지 기전에 의해 발생하기 보다는 여러 기전이 복합적으로 작용하는 것으로 생각된다<sup>1)</sup>.

현재까지 신경정신 루푸스의 진단에 있어서 유용한 특이적인 진단 방법이 부족하여 진단 및 치료에 있어 많은 어려움이 있었으며, 질병과 연관하여 중증도와 활성도를 평가할 수 있는 신뢰성 있는 실험실적 지표가 부족한 것도 신경정신 루푸스의 진단과 치료에 있어서 제한점이 되고 있다.

신경정신 루푸스의 진단에 사용되고 있는 뇌파 검사나 요추 천자를 통한 뇌척수액 검사, 뇌혈관 조영술 등의 검사들은 민감도가 낮으며 임상소견과 맞지 않는 경향을 종종 보인다. CT나 MRI는 비침습적이고 뇌의 해부학적 이상 소견을 확인할 수 있다는 장점을 가지고 있으나 역시 다양한 기전에 의해 유발되는 신경정신 루푸스의 진단에 있어 민감도가 높지 않으며, 특히 인지 장애나 정신병적 증상 등 뇌의 기능 장애에 관하여는 설명이 어려운 단점이 있다<sup>1)</sup>. 따라서 신경정신 루푸스 환자에 있어서 뇌의 구조적 이상뿐만 아니라 기능적 이상에 대한 평가가 질병의 진단과 치료 및 구조적 이상을 동반하지 않을 수 있는 여러 신경정신 루푸스의 임상 양상들의 평가에 있어서 필요할 것으로 생각된다.

최근의 보고에 의하면, 18FDG를 이용한 PET을 통해 병변 부위의 당 대사율의 변화를 영상화하여 신경정신 루푸스를 진단하고 평가할 수 있는 것으로 보고되었으며<sup>9)</sup> 실제 신경학적, 정신병적 증상을 호소하는 SLE 환자에서 두부 CT 또는 MRI상 정상소견을 보이는 경우에도 두부 18FDG-PET 검사상 국소적인 또는 광범위한 당 대사율의 변화가 발견되어 뇌의 기능장애를 진단할 수 있었던 경우도 보고되었다<sup>10)</sup>. 다른 연구에 의하면, SLE 환자에서 신경정신 루푸스가 발현될 경우, 증상 발현 초기에는 대뇌 피질의 당 대사율의 감소가 현저하며, 특히 두정-후두엽 부위에서 빈도가 높고, 전두엽과 측두엽 부위에서도 낮은 대사율이 관찰되었고, 이러한 경우에 두

정-후두엽 부위의 빈도가 높은 이유는 이 부위가 뇌의 주요 동맥에서 혈액을 공급받는 경계부위로서 혈류 공급이 대뇌에서 가장 취약한 부위이기 때문인 것으로 해석되었다<sup>11)</sup>.

본 증례의 경우에서도 임상적으로 신경정신 루푸스가 의심된 환자에서 시행한 두부 MRI상 정상소견을 보였으나 두부 18FDG-PET에서 당 대사의 변화가 관찰되어 신경정신 루푸스 진단할 수 있었으며 스테로이드 치료 후 임상 증상이 호전되면서 추적 검사한 두부 18FDG-PET상 이전에 관찰되었던 이상소견이 소실되어 뇌의 기능적 이상이 정상화되었음을 확인할 수 있었다. 또한 본 증례의 경우에서는 두부 18FDG-PET상 두정-후두엽 뿐 아니라 전두엽과 측두엽 부위의 전반적인 대사 감소 소견도 관찰되었으며 국소적인 대사 증가소견은 보이지 않았던 점이 이전의 보고와는 달랐다.

뇌의 구조적인 병변이 없는 환자에서 뇌의 대사 저하 또는 증가가 일어나는 병태생리적 기전은 현재 정확히 알려지지 않고 있다. Weiner 등<sup>12)</sup>의 보고에 의하면, 신경정신 루푸스 환자에서 관찰되는 신경세포의 18FDG 이용률 감소는 염증반응에 의한 가역적인 미세혈관 병소의 결과인 것으로 설명하였으며, Furie 등<sup>13)</sup>은 대사 이상의 원인을 뇌의 신경세포에 자가항체가 결합하여 자극을 주기 때문이라고 보고하였다. 부신피질 호르몬, cyclophosphamide, azathioprine 등의 면역억제치료와 혈액으로부터 항체를 제거하는 혈장 분리 반출술이 신경정신 루푸스의 치료에 효과적임<sup>14,15)</sup>을 미루어 볼 때, 면역학적 기전에 의하여 신경정신 루푸스에서 당 대사의 이상이 초래될 것으로 추정된다.

아직까지 18FDG-PET은 신경정신 루푸스의 진단과 치료에 있어 민감도와 특이도가 정립되지 않은 상태이며 검사 자체가 고가이므로 초기 검사로는 쉽게 적용할 수 없다는 제한점이 있다. 그러나 18FDG-PET은 구조적으로 확인되지 않는 뇌의 병변에서 나타나는 기능적 이상을 발견할 수 있으며 CT나 MRI에서 나타나는 병변보다 조기에 이러한 이상소견을 발견할 수 있는 장점이 있으므로<sup>12)</sup>, 신경정신 루푸스가 의심될 경우, 18FDG-PET을 통하여 보다 조기에 질병을 진단하고 치료하는 것이 환자의 예후에 중요한 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

본 증례의 경우처럼 신경정신 루푸스 환자에 있어서 두부 CT 또는 MRI상 구조적 이상소견이 발견되지 않을 경우 두부 18FDG-PET을 시행함으로써 기능적인 장애의 유무를 확인하는 것이 신경정신 루푸스의 진단에 도움이 될 것으로 생각되나, 신경정신 루푸스의 진단에 있어서 두부 18FDG-PET의 비용-효과(cost-effectiveness)면 에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 요 약

저자들은 간질발작을 주소로 내원한 SLE 환자에서 두부 MRI상 정상 소견을 보였으나 두부 18FDG-PET을 통해 당 대사의 변화를 확인함으로써 뇌의 기능적인 이상을 진단하고, 고용량 스테로이드 치료 후 호전되어 추적 검사한 두부 18FDG-PET에서 정상소견을 보인 신경정신 루푸스 환자 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Huang WS, Chiu PY, Tsai CH, Kao A, Lee CC. Objective evidence of abnormal regional cerebral blood flow in patients with systemic lupus erythematosus on Tc-99m ECD brain SPECT. *Rheumatol Int* 2002;22:178-81.
- 2) Weiner SM, Otte A, Schumacher M, Klein R, Gutfleisch J, Brink I, et al. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis* 2000;59:377-85.
- 3) Sibley JT, Olsznski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:47-52.
- 4) Harbeck RJ, Hoffman AA, Hoffman SA, Shucard DW. Cerebrospinal fluid and the choroids plexus during acute immune complex disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1979;13:413-25.
- 5) Kurki P, Helve T, Dahl D, Virtanen I. Neurofilament antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986;13:69-73.
- 6) Alcocer-varela J, Aleman-Hoey D, Alarcon-segovia D. Interleukin-1 and interleukin-6 activities are increased in cerebrospinal fluid of patients with CNS lupus

- erythematosus and correlate with local late T-cell activation marker. *Lupus* 1992;1:111-7.
- 7) Asherson RA, Khamashta MA, Gil A, Vazquez JJ, Chan O, Baguley E, et al. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989;86:391-9.
  - 8) Fields RA, Sibbitt WL, Toubbeh H, Bankhurst AD. Neuropsychiatric lupus erythematosus, cerebral infarction, and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1990;49:114-7.
  - 9) Otte A, Weiner SM, Hoegerle S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus before and after immunosuppressive treatment: a FDG PET study. *Lupus* 1998;7:57-9.
  - 10) Kao CH, Ho YJ, Lan JL, Changlai SP. Discrepancy between regional cerebral blood flow and glucose metabolism of the brain in systemic lupus erythematosus patients with normal brain magnetic resonance imaging findings. *Arthritis Rheum* 1999;42:61-8.
  - 11) Otte A, Weiner SM, Peter HH, Mueller-Brand J, Goetze M, Moser E, et al. Brain glucose utilization in systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric symptoms: a controlled positron emission tomography study *Eur J Nucl Med* 1997;24:787-91.
  - 12) Weiner SM, Otte A, Schumacher M, Brink I, Juengling FD, Sobanski T, et al. Alterations of cerebral glucose metabolism indicate progress to severe morphological brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;5:386-9.
  - 13) Furie R, Ishikawa T, Dhawan V, Eidelberg D. Alternating hemichorea in primary antiphospholipid syndrome : evidence for contralateral striatal hypermetabolism. *Neurology* 1994;44:2197-9.
  - 14) Baca V, Lavalle C, Garcia R. Favorable response to intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide in children with severe neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol* 1999;26:432-9.
  - 15) Neuwelt CM, Lacks S, Kaye BR, Ellman JB, Borenstein DG. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995;98:32-41.
-