

리스테리아 뇌수막염과 동반된 전신성 홍반성 루푸스 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

최종원 · 박민찬 · 황민호 · 박용범 · 이수곤

= Abstract =

Listeria Monocytogenes Meningitis in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

-A Case Report-

Jong Won Choi, M.D., Min Chan Park, M.D., Min Ho Hwang, M.D.,
Yong-Beom Park, M.D., Soo-Kon Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

In systemic lupus erythematosus (SLE) patients, immunosuppressive treatment with cytotoxic drugs or corticosteroids, proteinuria, renal insufficiency, and active SLE itself are known as risk factors for serious bacterial infections and opportunistic infections. Several opportunistic infections such as toxoplasmosis, nocardiosis, and cryptococcal meningitis have been reported to occur in patients with SLE and these can mimic neuropsychiatric lupus. *Listeria monocytogenes* is one of the pathogens of bacterial meningitis that is less commonly identified than *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* in adults, and shows the clinical manifestations, such as headache, fever, nausea, vomiting, neck stiffness, mental changes and seizures similar to symptoms and signs of neuropsychiatric lupus. We report a case of *Listeria monocytogenes* meningitis in a patient with SLE who was admitted because of headache, nausea, vomiting and poor oral intake.

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

<접수일 : 2003년 3월 27일, 심사통과일 : 2003년 6월 10일>

※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 사망원인은 루푸스 신염의 악화, 다장기부전, 중추신경계 침범 등의 질병의 활성화가 가장 흔하며, 그외에 감염, 심혈관계 질환 등도 중요한 원인으로 보고되어 왔다¹⁾. 감염은 부신피질 호르몬 및 cyclophosphamide 등 면역억제제의 사용, 단백질 및 신부전증 등의 SLE의 활성화와 연관되어 발생하며²⁾, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, Group D *Streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Escherichia coli* 등이 가장 흔한 원인 균주로 알려져 있다³⁾. Toxoplasmosis, nocardiosis 및 *Cryptococcus meningitidis* 등에 의한 기회감염도 흔히 보고되며, 이들 균주에 의해 뇌수막염이 발생할 경우, 신경정신 루푸스와 유사한 증상을 보일 수 있어^{4,5)}, 진단과 치료가 늦어져 사망률이 높아질 수 있다.

리스트테리아 뇌수막염은 그람 양성 균주인 *Listeria monocytogenes*에 의한 것이 대부분으로 성인에서 *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*에 이어서 뇌수막염의 흔한 원인 중의 하나로 알려져 있다⁶⁾.

SLE에서 리스트테리아 뇌수막염이 동반된 경우가 매우 드물게 보고되고 있으며 국내에서는 아직 보고된 바 없다. 저자들은 SLE 환자에서 리스트테리아 뇌수막염이 발생한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자 22세

주 소: 두통, 오심 및 구토

현병력: 10년전 피부발진과 광과민성이 있어 시행한 혈액 검사 결과 백혈구 및 림프구 감소증, 항핵 항체 양성, 항 dsDNA 항체 양성소견이 있어 SLE로 진단받고 부신피질 호르몬(prednisolone 15 mg/일) 및 항말라리아제 투여하며 본원 류마티스내과에서 외래 추적관찰 하던 중, 3년 전 노작성 호흡곤란으로 이차성 폐동맥 고혈압 진단 후 이노제, 안지오텐신 전환효소 억제제 및 쿠마딘 복용하며 추적관찰 해오다가 최근 3일간 지속된 두통, 오심 및 구토를 주소로

내원하였다.

과거력: 고혈압, 당뇨병, 폐결핵 및 간염의 기왕력은 없었으며 가족력은 특이소견이 없었다.

이학적 소견: 혈압 60/40 mmHg, 맥박수 98/분, 호흡수 20/분, 체온 36.3°C이었다. 전신무력감, 투통, 현기증, 오심 및 노작성 호흡곤란을 호소하였고 안면부의 발진이 관찰되었으며 구강내 궤양이나 레이노 현상은 관찰되지 않았고 촉지되는 림프절은 없었다. 흉부 청진상 좌측 흉골하연에서 수축기 심잡음이 청취되었고 천명음이나 수포음은 청취되지 않았으며 복부의 압통은 관찰되지 않았고 간과 비장은 촉지되지 않았다. 신경학적 검사상 의식은 명료하였으며 경부경직 없었고, 근위 및 원위부의 상지와 하지 굴곡근과 신근의 근력은 정상이었고 감각의 이상은 관찰되지 않았으며 심부 건반사는 정상이었다.

검사 소견: 일반 혈액 검사상 혈색소 16.9 g/dL, 백혈구 11,630/mm³ (중성구 84.9%, 림프구 9.3%), 혈소판 102,000/mm³이었으며, 혈청 생화학 검사상 BUN 16.8 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL였고 총단백질과 알부민은 각각 6.0 mg/dL, 3.4 mg/dL이었으며 혈청 전해질은 정상소견을 보였다. Prothrombin time은 16.5초(61%)로 연장되어 있었고 thrombin time은 13.7초(참고치 16~21초), fibrinogen은 422 mg/dL (참고치 200~400 mg/dL), F.D.P는 20~40µg/mL (참고치 <5 µg/mL)로 양성하였고, antithrombin III은 66% (참고치 80~120%), 적혈구 침강속도(modified westergren 법)는 2 mm/hr, C-반응단백(CRP)은 11.0 mg/dL (참고치 0~0.8 mg/dL)였으며 ASO, VDRL, 류마티스 인자는 각각 음성이었다. 항핵항체는 1:160 양성(homogeneous type)이었고 항 Sm 항체 양성이었으며 혈청 C3 65.3µmol/L (참고치 90~180µmol), C4 17.9µmol/L (참고치 10~40µmol)였다. 항 dsDNA 항체, 항 Ro 항체, 항 La 항체, 항 RNP 항체, lupus anticoagulant 및 항 cardiolipin 항체는 모두 음성이었다.

뇌척수액 검사상, 척수강내 압력은 340 mmH₂O였으며, 적혈구 330/µl, 백혈구 680/µl (다핵구 47%, 단핵구 53%), 뇌척수액 내 단백질 116 mg/dl (참고치 15~45), 포도당 4 mg/dl (40~70), 항 Cytomegalovirus 항체 IgM형 음성, 항 Herpes simplex virus 항체 IgM형 음성, 항 Varicella-Zoster virus 항체 IgM형 음성, 항 Epstein-Barr virus 조기항체 IgM형 음성,



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

Cryptococcus 항원 음성이었다. 뇌척수액 균 배양 검사 및 혈액 균 배양 검사상 *Listeria monocytogenes*가 동정되었다(그림 1).

방사선 소견: 단순 흉부 촬영에서 중등도의 심장비대 있었으며 내원 2일째 시행한 뇌 자기공명영상(MRI) 및 자기공명 혈관조영(MR angiography)상 이상소견은 관찰되지 않았다.

임상 경과: 내원 2일째 경직성 간질발작이 발생하여 뇌 자기공명영상 시행했으나 이상소견 없었으며 당시 시행한 뇌척수액 검사상 뇌수막염 소견이 관찰되어 경정맥 항생제(Cefoperazone/sulbactam과 Isepamicin) 투여 시작하였고 뇌척수액 검사상 단핵구 증가소견 있어 내원 4일째부터 결핵성 뇌수막염 의심하에 항결핵 화학요법을 병용 투여하였으나 체온 38.5°C로 발열이 발생하고 두통, 오심 증세 지속되었다. 내원 6일째 뇌척수액 균 배양검사 및 혈액배양 검사상 *Listeria monocytogenes*가 동정되어서 경정맥 항생제 교체(Vancomycin, Ceftazidime, Ampicillin)하여 항생제 치료를 지속하였다. 내원 8일째 두통, 오심, 구토 계속되어 시행한 추적 뇌척수액 검사상 척수강 내 압력은 190 mmH₂O였으며, 적혈구 190/ μ l, 백혈구 440/ μ l (다핵구 37%, 단핵구 63%), 단백질 118 mg/dl (참고치 15~45), 포도당 30 mg/dl (40~70)이

있으며 항생제 계속 유지하는 중에도 발열, 두통, 오심, 구토 계속되고 저혈압 지속되었고 내원 10일째 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

SLE에서 신경정신 루푸스의 발생 빈도는 14~75%로 나타나는 것으로 보고되며^{7,8)}, 무균성 뇌막염, 뇌혈관 질환, 두통, 간질발작, 불안장애, 인지장애, 말초신경질환 등 다양한 임상양상으로 나타날 수 있다⁹⁾. 그러나 SLE에서 나타나는 신경정신 증상들의 50~60%는 신경정신 루푸스와는 무관하며, 대부분은 치료약제의 부작용, 감염 및 전해질 이상 등과 같은 이차적인 원인에 의해서 발생하는 것으로 알려져 있고¹⁰⁾, 이의 감별이 치료와 예후에 중요한 영향을 미칠 수 있다.

신경정신 루푸스의 진단은 뇌 MRI나 뇌파 검사상의 이상소견 또는 뇌척수액 검사상 단백질의 증가, 단핵구의 증가 소견 등이 도움이 되며, 뇌척수액 검사상 포도당이 감소할 경우에는 감염성 원인을 의심해야 하는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 신경정신 루푸스에 의한 무균성 뇌막염은 두통, 발열, 경부경직 등의 증상이 있으면서 뇌척수액검사상 백혈구 증가 및 일

부에서는 포도당 감소가 보일 수 있는데, 혈액 검사상 SLE 활성화를 보이고 뇌척수액 동정상 음성으로 감염성 원인과 감별할 수가 있다.^{9,12)}

SLE 환자에서 부신피질 호르몬 및 cyclophosphamide 등의 면역억제제의 장기 사용, SLE의 활성화로 인한 단백뇨, 신부전증 등은 중증 감염의 위험요인으로 알려져 있으며²⁾, 특히 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, Group D *Streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Escherichia coli* 등이 흔한 감염 균주이며³⁾, toxoplasmosis, nocardiosis 및 *Cryptococcus neoformans* 등에 의한 기회감염이 발생할 수 있다. 이러한 기회 감염들 중 일부는 신경정신 루푸스와 유사한 증상과 징후를 나타내어^{4,5)}, 진단 및 치료가 늦어져 사망률이 높아질 수 있다.

*Listeria monocytogenes*는 물, 흙, 야채, 사람이나 동물의 배설물에 존재하는 그람 양성 간균으로 건강한 사람에서는 임상증상이 나타나는 경우는 흔치 않으나 일단 감염이 된 경우에는 사망률이 20~30%로 높게 보고되고 있다.¹³⁾ *Listeria monocytogenes*에 의한 감염증은 패혈증, 뇌수막염, 뇌염 및 국소적인 염증 등 다양한 임상 증상으로 나타나며 면역기능이 저하된 환자에서 발병하는 경우가 대부분으로 장기이식, 암, 혈액 질환, 간경화, 당뇨 및 다른 기저 질환을 갖고 있는 환자에서 호발하는 것으로 보고되고 있다.¹⁴⁾

리스트테리아 뇌수막염은 면역저하환자나 고령자에서 주로 발생하며 초기에는 미열, 성격변화와 같은 경한 증상이 주로 나타나나 감염이 진행함에 따라 오심, 구토, 의식변화나 발작과 같은 증상이 발현되며 중증으로 진행할 경우에는 다른 세균성 뇌수막염과 감별하기가 어렵다. 뇌척수액 검사 소견은 다른 세균성 뇌수막염과 유사하나 포도당이 정상으로 측정되는 것이 다른 세균성 뇌수막염과 구별되는 중요한 차이점으로 알려져 있으나 확진은 리스트테리아균을 확인하는 것이다.¹⁵⁾ 치료는 penicillin이나 ampicillin의 경정맥 투여가 효과적이며 상승작용을 위해 aminoglycoside를 병용 투여할 수 있으며 치료가 이루어지지 않을 경우 약 90%에서 사망하며 적절한 치료가 이루어질 경우에도 사망률이 27~30%로 예후가 좋지 않은 것으로 보고되어졌다.^{13,15)}

본 증례는 오심, 구토, 두통 등의 증상이 있으면서 뇌 MRI 검사상 이상소견 관찰되지 않고 뇌척수액

검사상 포도당이 감소되었고, 혈액 검사상 C3는 약간 감소되어 있었으나 C4는 정상이며 C-반응단백이 11.0 mg/dL으로 증가되어 신경정신 루푸스에 의한 무균성 뇌막염보다는 세균성 감염이 의심되고 뇌척수액 검사상 포도당이 감소되어 리스트테리아 감염을 의심하기 힘들어 경험적 항생제 치료를 시작하였다. 뇌척수액 검사상 단핵구 증가소견을 보여 항결핵 화학요법을 병행하던 중, 뇌척수액 및 혈액 균배양 검사상 *Listeria monocytogenes*가 동정되어 리스트테리아 뇌수막염으로 진단하였으며 항생제를 교체하여 치료했으나 치료에 반응을 보이지 않다가 패혈증으로 사망하였다.

SLE 환자에서 발열, 두통, 오심, 발작 등의 증상을 호소할 경우, 이러한 증상들이 신경정신 루푸스에 의한 것일 수도 있으나 약물, 전해질 이상 및 감염 등의 다른 원인에 의해 발생할 수 있음을 유의하여 이의 감별진단을 위한 조사가 필요하겠으며 특히, 본 증례의 경우처럼 흔치 않은 기회감염에 의한 증상일수도 있음을 유의하여 이에 대한 적절한 치료가 조기에 이루어질 수 있도록 하는 것이 환자의 예후에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각된다.

요 약

본 저자들은 두통, 오심 및 구토를 주소로 본원에 입원했던 22세 여자환자를 SLE와 동반된 리스트테리아 뇌수막염으로 진단하고 항생제를 투여하며 치료하던 중에 패혈증으로 사망한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Jacqueline T, Michael MW. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:345-51.
- 2) Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1475-82.
- 3) Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995;38:1492-9.

- 4) Zamir D, Amar M, Groisman G, Weiner P. Toxoplasma infection in systemic lupus erythematosus mimicking lupus cerebritis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:575-8.
 - 5) Zimmermann B, Spiegel M, Lally EV. Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:18-24.
 - 6) Bryndis S, Olafur MB, Kristin EJ, Helga E, Sigurdur G. Acute bacterial meningitis in adults: A 20-year overview. *Arch Intern Med* 1997;157:425-30.
 - 7) McCune WJ, Golbus J. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:149-67.
 - 8) Hanly JG, Liang MH. Cognitive disorders in systemic lupus erythematosus: epidemiologic and clinical issues. *Ann NY Acad Sci* 1997;823:60-8.
 - 9) 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.
 - 10) Kovacs JA, Urowitz MB, Gladman DD. Dilemmas in neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:795-814.
 - 11) W. Joseph McCune, Joseph Golbus. Neuropsychiatric Lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:149-67.
 - 12) Lancman ME, Mesropian H, Granillo RJ. Chronic aseptic meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Can J Neurol Sci* 1989;16:354-356.
 - 13) Gellin BG, Broome CV. Listeriosis. *JAMA* 1989;261:1313-20.
 - 14) Niemann RE, Lorber B. Listeriosis in adults: a changing pattern. *Reviews of Infectious Diseases* 1980;2:207-27.
 - 15) Lavetter A, Leedom JM, Mathies AW Jr, Ivler D, Wehrle PFI. Meningitis due to *Listeria monocytogenes*: a review of 25 cases. *N Engl J Med* 1971;285:598-603.
-