

## 정신분열병의 임상증세를 보였던 항NMDA수용체뇌염

연세대학교 의과대학 신경과학교실<sup>a</sup>, 국민건강보험 일산병원 신경과<sup>b</sup>

이형석<sup>a</sup> 김승우<sup>a</sup> 정석종<sup>a</sup> 유한수<sup>ab</sup> 이필휴<sup>a</sup> 최선아<sup>b</sup>

### Anti-NMDA Receptor Encephalitis Which Has Shown Clinical Symptoms of Schizophrenia

Hyung Seok Lee, MD<sup>a</sup>, Seung Woo Kim, MD<sup>a</sup>, Seok Jong Chung, MD<sup>a</sup>, Han Soo Yoo, MD<sup>ab</sup>,  
Phil Hyu Lee, MD<sup>a</sup>, Sun-Ah Choi, MD<sup>b</sup>

*Department of Neurology<sup>a</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

*Department of Neurology<sup>b</sup>, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea*

Encephalitis associated with antibodies to the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor has variable clinical manifestations and treatment responses. Anti-NMDAR encephalitis is often associated with ovarian teratoma, but some cases without tumor have been reported. Here, we describe a patient who has shown psychiatric symptoms, memory impairment and been diagnosed as schizophrenia for one year and had anti-NMDA receptor antibody. The patient showed atypical clinical course compared to previous cases with anti-NMDA receptor encephalitis.

J Korean Neurol Assoc 31(2):115-117, 2013

**Key Words:** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, Schizophrenia

항N-methyl-D-aspartate (NMDA)수용체 뇌염은 이상행동, 운동장애, 자율신경기능 이상 같은 다양한 임상양상을 보인다.<sup>1-4</sup> 난소에 기형종이 있는 젊은 여성에게서 잘 발생하지만 중양과 연관성이 없거나, 남자나 어린이에게 발생하는 예도 적지 않다.<sup>3</sup> 국내에서 보고된 항NMDA수용체 뇌염 증례는 급성이며 전형적인 임상양상을 보인 최초의 보고이다.<sup>5</sup> 본 증례는 아급성의 임상경과를 보였으며 신생물 종괴가 발견되지 않고 환자의 혈액과 뇌척수액에서 항NMDA수용체항체를 확인하여 항NMDA수용체 뇌염으로 진단한 경우이다. 정신분열병으로 1년간 치료받았던 항NMDA수용체 뇌염을 국내 첫 증례로 보고하는 바이다.

## 증례

정신과에 입원 중이던 31세 여자가 근긴장이상증(dystonia), 안구운동발작, 지속되는 연하곤란으로 신경과에 협진 의뢰되었다. 환자는 행동 이상이 나타나기 전 백신 접종 또는 기타 특별한 신체증상은 없었다. 정신과로 입원하기 1년 전에 할머니가 보이는 환시가 나타났고, 점차 기억 저하를 보였으며, 음식 섭취를 억제하지 못하는 양상을 보였다. 낯선 할머니가 자신에게 말을 걸어서 단어를 외우게 시킨다며 가족들에게도 자신의 말을 따라하라고 요구하는 것 같은 환시와 혼잣말을 계속하였다. 특별한 검사나 치료 없이 6개월 가량 증상이 지속되어 지역 정신과에서 정신분열병으로 진단받고 항정신병제를 복용하였다. 그 후 약간 증상이 호전되었으나 긴장증(catatonia)으로 누워 있는 시간이 많았고 음식을 잘 삼키지 못하여 추체외로증후군 의심하에 항정신병제를 감량하고 경과관찰 중이었다. 입원 한 달 전부터 안구운동발작이 간혹 발생하였고, 삼킴곤란이 점차 악화되어 정신과에 입원하였다. 입원 당시에는 대화와 걷는 것이 가끔 가능했으나, 안구운동발작 시간이 길어지고, 침을 뱉지 못하여 호흡곤란이 생겼다. 신경과에 협진 의뢰될 당시 혈압 90/74,

Received December 7, 2012 Revised December 31, 2012

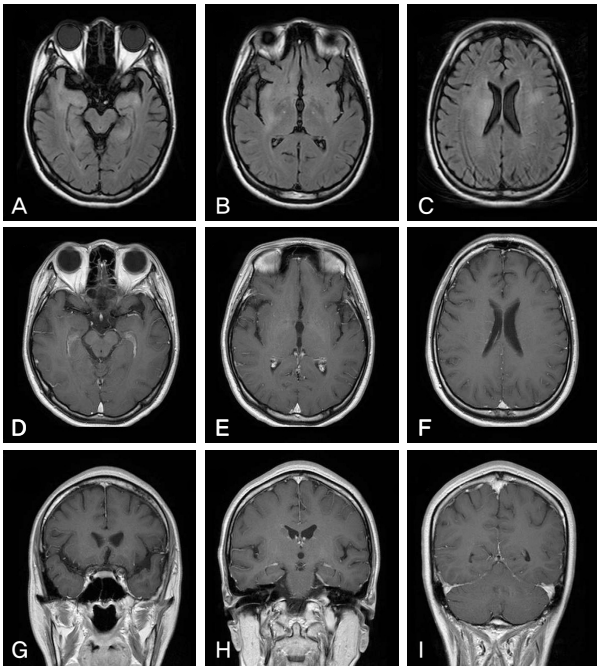
Accepted December 31, 2012

\* Sun-Ah Choi, MD

Department of Neurology, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 410-719, Korea

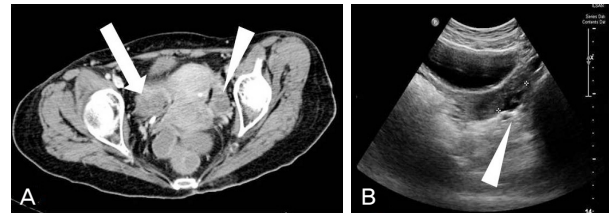
Tel: +82-31-300-0230 Fax: +82-31-300-0343

E-mail: sachoidr@nhimc.or.kr



**Figure 1.** Initial brain MRI of the patient. The Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (A, B, C) show hyperintensity with no enhancement lesion on T1 weighted images (D, E, F, G, H, I) in the bilateral medial temporal lobes, basal ganglia, right insula and periventricular areas.

맥박수는 분당 80회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.9도였다. 신경계 진찰에서 의식은 명료했으나 주의력은 저하되어 있었고, 간단한 지시는 수행하였지만 같은 행동을 반복하는 모습이 나타났다. 뇌신경검사, 운동감각은 정상이었으나 양상하지에서 경축(rigidity), 근긴장이상증이 있었다. 뇌자기공명 T2강조영상에서 양쪽 기저핵, 내측두엽, 오른쪽 뇌섬엽에서 고신호강도가 보였으나 조영증강은 되지 않았다(Fig. 1). 뇌파에서는 비특이적인 서파 외에 정상이었으며, 뇌척수액검사상 단백질 21.7 mg/dL, 당 78 mg/dL (말초혈액당 109 mg/dL), 백혈구 3/μL, 적혈구 0/μL, 올리고클론띠가 확인되었다. 뇌척수액의 헤르페스바이러스에 대한 PCR검사는 음성이었다. 혈청세룰로플라스민과 구리, 24시간요구리 검사, 종양표지자검사(alpha-fetoprotein, carbohydrate- antigen 19-9, β2 microglobulin), 갑상선호르몬검사, 부갑상선호르몬검사 모두 정상이었다. 항카디오리핀, 항이중가닥DNA, 항La, 항핵, 항Ro항체, 류마티스인자는 모두 음성이었다. 그 후 흡인성 폐렴이 발생하면서 중환자실에서 치료하였고, 눈을 뜨고 있기는 하나 통증자극, 간단한 지시에도 반응이 없었고, 대화는 전혀 되지 않았다. 안구운동발작 시간이 더욱 길어졌고, 경축이 심해져 걷는 것이 불가능해졌고 레보도파



**Figure 2.** The axial pelvic CT and ultrasonography of the patient show normal ovaries with no evidence of malignancy. (white arrow-right ovary, arrow head-left ovary)

(187.5 mg/일), procyclidine HCl (10 mg/일), baclofen (30 mg/일), clonazepam (1.5 mg/일), 트라이아졸람(0.25 mg/일)을 투여하며 경과관찰하였으나 증상 호전은 없었다. 고용량 스테로이드를 고려하던 중 환자는 폐렴이 지속되어 항생제를 투여하면서 입원 19일째(신경과 협진 의뢰 7일째) 프레드니솔(30 mg/일)을 투여하였다. 스테로이드 투여 4일째(신경과의뢰 11일째) 추적 뇌척수액검사는 정상이었으나 올리고 클론띠가 다시 확인되었다. 뇌파에서는 간헐적으로 서파가 나타났다 뇌전증모양방전은 없었다. 호흡이 곤란하여 기도삽관을 하였고 중환자실 치료를 지속하였다. 추적 뇌자기공명 영상은 이전보다 병변이 호전된 양상이었다. 복부컴퓨터단층촬영과 초음파검사에서도 방광염 이외에는 종괴 같은 이상은 없었다(Fig. 2). 항글루탐산decarboxylase항체검사와 프라이온단백질유전자의 돌연변이 현상은 없었다. 항Hu, 항Ri, 항Yo항체는 음성이었다. 항NMDA수용체뇌염 때문에 혈청과 뇌척수액을 Dr. Dalmau's laboratory (Dept. of Neurology, Hospital Clinic University of Barcelona, Spain)로 보내 항NMDA수용체항체검사를 의뢰하였고 일주일 뒤 양성을 확인하였다. 이 질환과 동반되는 숨겨진 종양을 확인하기 위해 시행한 전신양전자방출단층촬영검사에서도 신생물 종괴는 없었다.

이상 행동이 발생한 지 1년 뒤 폐렴을 치료하면서 경구 스테로이드 30 mg을 투약하였고, 이후 스테로이드 1 g 정맥주사 치료를 3일간 하였으며 증상 호전이 없어 면역글로블린 정맥주사를 5일 동안하였다. 지속해서 경구 스테로이드 30 mg을 투여하였고 임상적으로는 큰 호전이 없었으나 뇌파에서 알파파가 이전과 비교하여 회복되었다. 그 후 10일간 총 5차례 혈장분리교환술을 하였으나 큰 증상의 차이는 없었다. 이후 cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>을 2주 간격으로 총 3회 더 투여하면서 안구운동발작이 줄고 경축이 호전되어 증상의 호전을 보여 기계 환기를 중단하였고 일반 병실로 옮겨 치료하였다. 현재 스테로이드 경구 요법과 한 달에 1회 cyclophosphamide를 투약하면서 전체적인 임상경과가 호전되었고 뇌파

에서 서파는 점차 줄어들고 알파파가 나타났다.

## 고 찰

항NMDA수용체뇌염은 난소의 기형종과 연관된 경우가 많고, 젊은 성인에서 비교적 드물지 않은 뇌염의 원인이나<sup>4</sup> 임상양상이 매우 다양하여 아직까지 정확한 진단 기준이 확립되지 않았다. NMDA수용체항체 분석법이 발달하면서 다양한 임상양상을 보이는 비전형 항NMDA수용체뇌염에 대한 이해가 넓어지고 있다.<sup>6,7</sup> Dalmau 등<sup>1</sup>의 보고에 따르면 항NMDA수용체뇌염 환자 100명 중에 86명은 초기에 감기 병력이 있으며, 정신병 증상으로 시작한 경우가 77명, 뇌전증 혹은 단기 기억 장애로 시작한 경우가 23명이었다. 이 외에도 항NMDA수용체뇌염 환자는 수일에서 수주 이내 운동장애, 자율신경기능 이상, 의식 저하, 안구편위 같은 임상양상을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 본 환자에서는 정신병증상에서 운동장애까지 1년의 시간이 걸리는 비전형적인 아급성 임상양상을 보였고, 신생물 종괴도 발견되지 않았다. 항NMDA수용체항체뇌염 중에 신생물 종괴를 동반하지 않는 경우는 문헌에 따라 59-80%로 다양하지만,<sup>1,3</sup> 일부에서 뇌염 증세가 먼저 나타나고 나중에 신생물 종괴를 발견하기도 했고 영상촬영상 종괴가 없는 난소를 예방적으로 절제하였는데 병리검사에서 미세난소종양이 발견된 증례도 있었다.<sup>8</sup> 본 증례에서 신생물 종괴가 아직까지 발견되지 않았지만, 정기적인 영상촬영을 통해 추후에 발견될 가능성이 있으므로 신생물 종괴에 대한 추적검사를 할 예정이다.

항NMDA수용체뇌염의 뇌자기공명영상은 한 연구에서 44명 중 39명(89%)이 정상소견이었다고 보고하였고, 비정상인 경우는 T2강조영상에서 기저핵, 뇌실주위에 고신호강도를 보였다고 한다.<sup>1,3</sup> 본 환자에서는 양측 기저핵, 뇌실 주위, 왼쪽 내측두엽과 오른쪽 뇌섬엽의 T2강조영상 고신호강도가 보였고, 추적 뇌자기공명영상에서는 상기 병변이 호전되어 기존 보고와 일치하였다.<sup>1</sup> 뇌척수액검사에서는 초기에 림프구증가증을 보이다가 질병이 진행하면서 세포증가가 정상화되고 올리고클론띠가 나타났다고 한다.<sup>1,3,4</sup> 본 환자의 경우 첫 증상이 발생하고 1년이 지난 뒤 시행한 두 차례의 뇌척수액 검사에서 림프구증가증은 없었고, 올리고클론띠가 확인되어 질병이 진행하면서 나타나는 뇌척수액검사 소견이 기존 결과와 일치하였다.<sup>3,4</sup> 뇌파는 대부분 서파가 나타나며, 뇌전증모양방전도 일부에서 나타나고,<sup>1</sup> 후기로 진행할수록 비특이적인 서파가 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>3,4</sup> 본 증례에서는 비특이적인 서파가 나타나다가 면역요법 이

후 점차 알파파가 회복되는 양상을 보였는데 아급성 임상경과를 나타내는 뇌파에 합당하였다.

난소에 기형종이 있는 환자는 항NMDA수용체뇌염의 특징적인 증상들이 잘 나타나고 기형종을 일찍 제거하면 증상 호전이 뚜렷하고 재발도 적은 것으로 알려져 있다.<sup>1,3</sup> 종양이 없는 환자군에서 치료 반응이 낮다고 하는데, 본 증례에서 초기 치료 효과가 다른 보고만큼 뚜렷하지 않았던 것은 기형종을 비롯한 신생물 종괴가 없었으며, 비전형적인 아급성 임상경과를 취하여 치료 시작이 늦었던 것이 그 원인이라고 생각한다. 현재 환자는 면역요법을 유지하면서 임상 호전을 보이고 향후에도 임상 호전이 지속될 것으로 예상된다.<sup>3</sup>

본 증례는 정신병 증세가 1년간 나타난 이후 경축, 긴장증, 근긴장이상증이 발현되었고 신생물 종괴가 없었던 비전형적, 비신생물발립 항NMDA수용체뇌염의 국내 첫 증례로 보고하는 바이다.<sup>5,9,10</sup>

## REFERENCES

- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
- Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655-1667.
- Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:298-304.
- Kim SH, Kim HY, Im YT, Nam SO, Kim YM. A case of paraneoplastic limbic encephalitis due to ovarian mature teratoma. *Korean J Pediatr AID* 2010;53:603-606.
- Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, Vincent A, Elger CE, Rossi JE, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol* 2009;66:458-464.
- De Nayer AR, Myant N, Sindic CJ. A subacute behavioral disorder in a female adolescent. Autoimmune anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Biol Psychiatry* 2009;66:e13-14.
- Tanyi JL, Marsh EB, Dalmau J, Chu CS. Reversible paraneoplastic encephalitis in three patients with ovarian neoplasms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:630-634.
- Kang JH, Lee SH, Shin JW, Ahn MY, Baek SH, Lee HS, et al. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J Korean Neurol Assoc* 2011;29:339-342.
- Lebon S, Mayor-Dubois C, Popea I, Poloni C, Salvadoray N, Gumy A, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis Mimicking a Primary Psychiatric Disorder in an Adolescent. *J Child Neurol* 2012;27:1607-1610.