

CASE REPORT

NMO-IgG 양성 환자에서 숨뇌 병변에 의하여 발생한 난치성 구토 1예

연세대학교 의과대학 신경과학교실

신하영 이정환 이기정 선우일남 김승민

Intractable Vomiting Caused by Medulla Oblongata Lesions in a NMO-IgG Positive Patient

Ha Young Shin, MD, Jung Whan Lee, MD, Ki Jeong Lee, MD, Il Nam Sunwoo, MD, Seung Min Kim, MD

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

ABSTRACT

NMO-IgG is highly specific for neuromyelitis optica and reacts with the water channel aquaporin 4, which expressed particularly in the periventricular and periaqueductal areas, including dorsomedial regions of the medulla oblongata, where emetic circuitry may exist. We report an intractable vomiting in a NMO-IgG positive patient. She suffered from recurrent myelitis. Brain MRI revealed a single focal T2 high signal intensity in the area postrema or nucleus tractus solitaries. Intractable vomiting may be caused by neuromyelitis optica spectrum disorder.

Journal of Multiple Sclerosis 2(1):16-19, 2011

Key Words: Neuromyelitis optica, Intractable vomiting, Nucleus tractus solitaries

시신경척수염과 시신경척수염범주질환은 주로 시신경과 척수를 침범하는 중추신경계의 염증성 질환이지만 이 질환을 앓고 있는 환자의 60% 정도는 MRI상 뇌에도 병변이 관찰된다. 이 경우 무증상의 뇌병변이 대부분이지만 증상을 일으키는 경우도 있다.¹ NMO-IgG는 시신경척수염에 매우 특이적이며 aquaporin-4와 반응을 한다. Aquaporin-4는 뇌실주위(periventricular)와 수도관주위(periaqueductal)에 주로 발현되며, 구토회로(emetic circuit)가 존재할 것으로 추정되는 숨뇌의 뒤안쪽(dorsomedial) 부위 또한 aquaporin-4가 많이 발현되는 부분이다.^{2,3}

난치성 딸꾹질과 구역질 및 구토는 시신경척수염에서 종종 나타난다고 알려져 있지만,^{4,7} 아직 국내에서는 이에 대한 보고가 없는 상태이다. 저자들은 NMO-IgG 양성환자에서 국소적인 숨뇌병변에 의한 난치성 구토를 보인 환

자를 경험하여 보고한다.

증례

29세 여자환자가 1개월 전부터 지속되는 구토 증상으로 가정의학과에 입원하였다.

이 환자는 입원 8개월 전에 사지에 힘이 빠지는 증상으로 타 병원에 입원하여 척수염 진단하에 5일간 스테로이드 주사 치료를 받은 이후 점차 증상이 회복되었다. 당시 촬영한 척수 MRI상 T2 강조영상에서 C5에서 T2까지 척수에 고신호 강도가 관찰되었다(Fig. 1).

이후 환자는 비교적 잘 지내다가 1개월 전부터 하루에 10차례 이상 구토를 하기 시작하였다. 환자의 식욕은 정상이었으나 음식을 먹으면 1시간 이내에 구토가 발생

Received January 14, 2011 / Revised January 31, 2011 / Accepted February 9, 2011

Address for correspondence: Seung Min Kim

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 250 Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1604, Fax: +82-2-393-0705, E-mail: kimsm@yuhs.ac

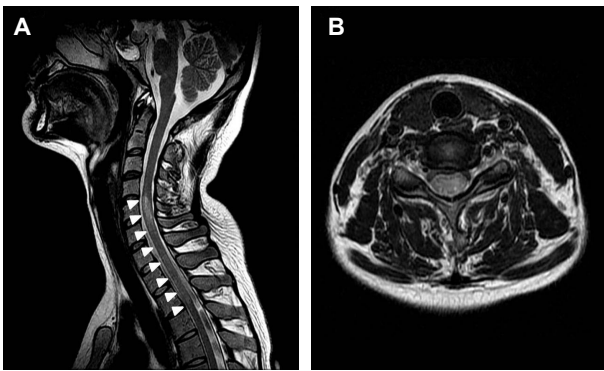


Figure 1. Cervical spine MRI. (A) T2 weighted sagittal image shows a longitudinally extensive T2 hyperintense lesion from C5 to T2 vertebra body (arrowheads). (B) T2 weighted axial image reveals that the lesion is central within the cord and involves almost the entire cord.

하여, 체중이 1개월만에 3 kg 줄었다. 8개월 전 척수염에 대한 스테로이드 치료 이외에 다른 약물은 복용한 적이 없었다. 가정의학과에 입원할 당시 신체검사상 양다리에서 깊은힘줄반사가 항진되었고 바빈스키징후가 관찰되었으나 복부 진찰 등 소화기계통의 진찰에서는 이상 소견이 발견되지 않았다. 일반혈액 및 일반화학검사상 저칼륨혈증(2.8 mmol/L)이 관찰되었고, 아스파테이트아미노전달효소(51 IU/L) 및 알라닌아미노전달효소(52 IU/L) 그리고 아밀라아제(145 U/L)가 경미하게 상승한 것 이외에 다른 이상소견은 없었다. 항핵항체가 1:40 양성(speckled type)이었다. 복부초음파검사, 복부CT검사, 식도위내시경 검사 등을 시행하였지만 이상소견은 관찰되지 않았다. 신경계이상에 의한 구토를 감별하기 위하여 뇌 MRI 검사를 시행하였다. 뇌 MRI 영상에서 숨뇌의 왼쪽 뒷개(tegmentum)에 작은 T2 고신호강도가 관찰되었으나 당시에는 이 소견을 인지하지 못하였다(Fig. 2). 여러 검사에서 이상소견을 찾지 못하여 환자는 정신과로 협의진료가 의뢰되었다. 이후 정신적인 원인에 의한 구토로 잠정적인 결론이 내려졌고 대증적 치료를 받던 중에 입원 2주째부터 현훈, 겹보임, 구음장애, 보행장애 등의 증상이 시작되었고 점차 얼굴에 저리고 따끔거리는 양상의 감각이상(paresthesia), 사지근력약화와 배뇨장애가 발생하여 신경과로 전과되었다. 당시 신경학적 검사에서 의식은 명료하였으며, 하향안진(downbeat nystagmus)이 관찰되었고 양측 방향으로의 수평주시유발안진(horizontal gaze-evoked nystagmus)이 동반되었다. 외안근마비 여부는 안진 때문에 검사하기가 어려웠다. 경미한 오른쪽 얼굴마비가 관찰되었다. 구역반사(gag reflex)는 유발되지 않았다. 사지근력의 약화가 관찰되었으며(MRC grade III~IV) 얼굴에는 감각이상 existed and 나머지 몸에서는

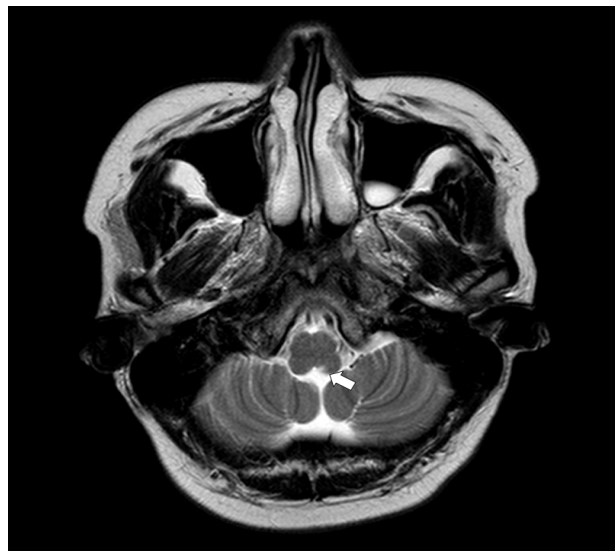


Figure 2. Brain MRI. T2 weighted axial image demonstrates a single focal T2 high signal intensity in the left dorsomedial area of medulla oblongata (arrow).

경미하게 모든 영역의 감각이 떨어져 있었다. 양팔다리에서 깊은힘줄반사가 항진되었고 바빈스키징후가 양쪽에서 관찰되었다. MRI를 재촬영하였고 T2강조영상과 FLAIR 영상에서 숨뇌의 뒷개부분뿐만 아니라 숨뇌전반에 걸쳐 고신호강도가 관찰되었으며 병변은 경수부위까지 퍼져있었다(Fig. 3). 뇌척수액검사에서 압력은 95 mmH₂O 이었고, 적혈구 0/mm³, 백혈구 7/mm³, 단백질 25.4 mg/dL, 포도당 67 mg/dL이었다. 후경골신경 유발전위검사, 시신경 유발전위검사 및 뇌간청신경 유발전위검사결과는 정상범위이었다. 염증성 뇌척수병변 추정진단하에 methylprednisolone 1g을 5일간 주사하였으며, 오랜 기간 구토로 인하여 영양섭취에 문제가 있을 가능성이 높아 티아민(thiamine)을 보충하였다. 이후 구토 증상이 호전되어 식사가 가능해졌고, 경미한 사지 근력약화와 배뇨장애만 남은 상태까지 호전되어 집 근처 병원에서 재활치료를 받기로 하고 퇴원하였다.

환자는 위의 신경학적 후유증이 남은 상태로 별다른 변화 없이 지내다가 퇴원 1년 뒤에 가슴 아래로 감각이 둔해지는 증상이 있어 타 병원에 입원하여 5일간 스테로이드 주사를 맞고 증상이 호전되었으며 이후 prednisolone을 유지하던 상태에서 퇴원 2년 후에 양다리의 근력약화와 배뇨장애가 며칠 동안 심하게 진행하여 다시 입원하였다. 다시 시행한 척수 MRI에서 C2에서 T1까지 세로로 광범위한 횡단척수염 소견이 관찰되어 methylprednisolone 1 g을 5일간 주사하였으며, 스테로이드치료에도 불구하고 척수염이 재발하여 Mitoxantrone 치료를 시작하였다.

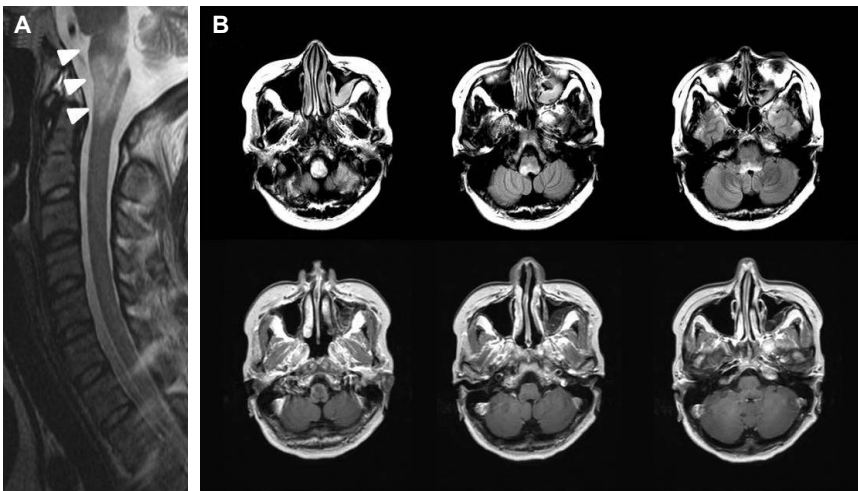


Figure 3. Cervical spine and brain MRI. (A) T2 weighted cervical spine sagittal image shows T2 hyperintense lesion involving upper cervical cord and brainstem (arrowheads). (B) FLAIR axial images demonstrate high signal intensities involving dorsal part of the medulla oblongata. These lesions shows gadolinium enhancement (upper row-FLAIR images, lower row-T1 weighted gadolinium enhance images).

시신경척수염에 대하여 NMO-IgG 검사를 시행하였으며, 그 결과는 양성이었다. 환자는 양다리 근력약화가 있지만 보행이 가능한 상태이며, 배뇨장애로 하루에 3차례 정도 도관삽입이 필요한 상태로 면역억제치료를 유지하면서 외래에서 추적 중이다.

■ 고 찰

이 환자는 시신경염의 증거는 없지만 척수병변의 길이가 척추체 3개 이상인 세로로 광범위한 척수염 병력이 여러 차례 있고 NMO-IgG 양성이어서 시신경척수염 범주질환에 속한다. 장기간의 구토로 음식물 섭취에 문제가 생긴 이후 겹보임과 보행장애 등의 증상이 발생되었고 당시 촬영한 뇌 MRI T2강조영상과 FLAIR 영상에서 수도관주위 백질(periaqueductal white matter)에 고신호강도가 관찰되어 티아민 결핍으로 인한 베르니케뇌병증(Wernicke encephalopathy)의 가능성도 있어 티아민을 보충하였다. 하지만 여러 차례의 척수염 병력과 뇌척수액 검사에서 뇌척수액세포증가증(pleocytosis)이 관찰되었고 NMO-IgG가 양성인 점으로 보아 이 환자의 질환은 시신경척수염범주질환으로 보는 것이 합당하다. 이 질환의 발병기전에 NMO-IgG가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. NMO-IgG는 aquaporin-4라는 단백질에 대한 자가항체이다. Aquaporin-4는 물통로(water channel)를 형성하여 중추신경계에서 물항상성(water homeostasis)에 중요한 역할을 한다. Aquaporin-4는 주로 뇌실주위 연막밑과 뇌실막밑 구역(subpial and subependymal zone)의 별아교세포(astrocyte)막에 국한되어 있으며, 구토회로가 존재할 것으로 추정되는 숨뇌의 뒤안쪽(dorsomedial) 부위도 aquaporin-4가 많이 발현되는 부분이다.³ 본 환자

에서 병변이 제4뇌실 바닥의 아주 작은 부분에서부터 제4뇌실과 중심관주변(pericanal) 숨뇌와 경수부위로 진행된 점은 NMO-IgG가 발병기전에 중요한 역할을 할 것이라는 주장을 뒷받침해준다.

구토는 그 기전이 명확히 알려져 있지 않지만 area postrema, nucleus tractus solitaries, dorsal motor nucleus of vagus, 호흡을 조절하는 신경핵, 그리고 인두, 얼굴 및 혀를 조절하는 신경핵 등 간뇌의 몇몇 신경핵에 의하여 조절된다고 알려져 있다.^{8,9} 본 환자가 구토가 시작된 이후 첫 뇌 MRI에서 관찰되는 숨뇌의 국소적인 병변은 그 위치로 보아 area postrema와 nucleus tractus solitaries일 가능성이 높다(Fig. 2). Area postrema는 뇌혈액장벽이 결여되어 있어 혈액과 뇌척수액으로부터 구토유발물질을 탐지하는 역할을 하여 “화학수용체유발구역(chemoreceptor trigger zone)”으로도 알려져 있다.¹⁰ Nucleus tractus solitaries는 구토에 대한 최종공통경로(final common pathway)의 시작지점으로 알려져 있다. 즉, 대뇌피질, 전정기관, 내장기관 그리고 area postrema로부터 구토를 유발하는 자극이 nucleus tractus solitaries로 수렴되고 이 핵에서 통합되어 구토를 일으키는 과정이 시작되는 것으로 추정되고 있다.⁸ 본 증례는 area postrema 혹은 nucleus tractus solitaries 병변으로 난치성 구토가 유발될 수 있음을 실증적으로 보여주고 있다.

본 환자와 같이 시신경척수염환자들에서 난치성 딸꾹질과 구역질이 종종 나타난다고 알려져 있다.^{4,7} 이전 임상연구들을 살펴보면, 난치성 딸꾹질 혹은 구역질이 나타나는 경우가 다발성경화증 환자에서는 없었지만 시신경척수염 환자에서는 17% 정도이었고, 이 중 대부분은 이 증례와 같이 MRI에서 제4뇌실과 중심관주변 숨뇌와 경수부위에 병변이 관찰되었으며, methylprednisolone 치

료에 반응이 좋았다.⁵ 또한 시신경척수염 환자들에서 난치성 딸꾹질 혹은 구역질이 나타난 경우 약 절반 정도에서 병이 진행되어 난치성 딸꾹질 혹은 구역질을 뒤따라 시신경염이나 척수염이 발생하였다.⁷ 본 증례에서도 난치성 구토가 시작되고 약 한 달 반 동안 지속되는 동안 대증치료만 이루어지다가 뒤에 현훈, 겹보임, 그리고 구음장애 등의 뇌간증상과 사지근력약화와 배뇨장애 등의 척수증상이 발생하였다. 이 환자에서 methylprednisolone 치료 이후 증상이 상당히 호전되었던 점으로 보아 구토 증상만 있었을 당시에 methylprednisolone을 주사하였다면 뇌간이나 척수로의 진행을 막거나 줄일 수 있었을 것으로 추정된다.

저자들은 NMO-IgG 양성환자에서 국소적인 숨뇌 병변에 의한 난치성 구토를 보인 환자를 경험하였다. 이 증례를 통하여 원인이 명확하지 않은 난치성 구토를 보이는 환자에서는 뇌간침범 여부를 고려해야하며, 만약에 시신경척수염의 가능성이 높다면 methylprednisolone 등을 이용한 면역치료가 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63:390-396.
2. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-968.
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815.
4. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Uchihara T, Nakamura A, Haga C, Yokota O, et al. Intractable hiccup caused by medulla oblongata lesions: a study of an autopsy patient with possible neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 2009;285:241-245.
5. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65:1479-1482.
6. Riphagen J, Modderman P, Verrips A. Hiccups, nausea, and vomiting: water channels under attack! *Lancet* 2010;375:954.
7. Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1075-1078.
8. Horn CC. Why is the neurobiology of nausea and vomiting so important? *Appetite* 2008;50:430-434.
9. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med* 2001;111 Suppl 8A:106-112.
10. Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol* 1994;15:301-320.