

바이러스성, 아급성 수막뇌염



변 정 의

강동 경희대병원 신경과

Viral and Subacute Meningoencephalitis

Jung-ick Byun, MD

Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

1. 급성 바이러스 수막염

1) 증상: 비교적 갑자기 나타나는 발열, 두통, 수막자극징후가 주요 임상증상이다. 두통은 전두골(frontal), 후안와(retroorbital), 안구움직임에 따른 통증으로 나타난다. 경부경직은 초기에는 경미하여 발견되지 않을 수 있다. 또한 근육통, 메스꺼움, 구토, 복통, 설사, 식욕부진 등의 증상이 동반될 수 있다.

2) 뇌척수액검사: ① 압력 100-350mmH₂O으로 경미하게 증가, ② 백혈구 세포수는 25-500개로 약간 증가한다. 대부분 림프구이지만, 감염 후 초기 48시간에는 일부 바이러스(에코바이러스9, 볼거리바이러스 등)에서 다형핵세포(Polymorphonuclear cell, PMN cell)가 나타날 수 있다. 또한 일부 림프구막수막염(lymphocytic choriomeningitis, LCMV), 볼거리바이러스(mump virus)에서는 백혈구수가 수천개로 나타날 수 있다. ③ 단백질은 20-80mg/dl(일반적으로 150mg/dl 미만)로 정상이거나 경미하게 증가해 있으며, ④ 포도당은 정상이다. 대부분 림프구세포증가증이 있으면서 포도당이 감소하였을 경우 곰팡이, 결핵, 리스테리아, 수막사코이드증, 암종증에 의한 수막침범을 의심해야 하지만, 볼거리바이러스, LCMV의 10-30%에서 감소할 수 있으며 드물게 HSV-2, VZV, 에코바이러스에서도 감소할 수 있다.

3) 뇌영상검사: 합병증이 없는 바이러스 수막염에서는 뇌영상이 필수적이지 않다. 하지만 의식저하, 경련, 국소 신경학적 증후가 있거나 비전형적인 뇌척수액검사소견이 있거나 면역저하 환자의 경우 반드시 시행하여야 한다.

4) 원인: 엔테로바이러스(콕사키바이러스, 에코바이러스 등)가 80%를 차지하여 가장 흔하다. 그 외에 수두대상포진

바이러스(Varicella-zoster virus, VZV)와 헤르페스 바이러스-2(Herpes simplex virus, HSV-2), 엡스타인-바 바이러스(Ebstein-Barr virus, EBV), 인간면역결핍바이러스(HIV), 아르보바이러스(Arbovirus) 등이 있다.

5) 진단: 뇌척수액 PCR, 배양검사, 혈청검사로 60-90%의 경우 특정한 바이러스가 밝혀진다. 뇌척수액 배양으로 30-70%가 밝혀지며, 배양이 음성일 경우의 2/3에서 PCR을 통해 원인을 밝힐 수 있다. ① PCR: HSV와 엔테로바이러스의 경우 민감도가 높다. ② 배양검사: 일반적으로 민감도가 낮다. 인후면봉법(throat swab)으로 엔테로바이러스, 볼거리바이러스, 아데노바이러스 배양, 소변에서 CMV, 볼거리바이러스, 혈액에서 일부 엔테로바이러스, LCMV의 배양이 가능하다. 분변에서 엔테로바이러스는 수주간 지속이 가능하여 진단적이지 않다. ③ 혈청검사: 항체 생성까지 시간이 걸려 급성기 진단에 유용하지 않지만, 아르보바이러스에서 중요한 검사방법이다. HSV, VZV, CMV, EBV와 같이 혈청학적 유병률이 높은 바이러스에서는 진단적 가치가 떨어진다.

6) 특정 바이러스 병인들: ① 엔테로바이러스: 주로 여름, 가을에 15세 미만 어린이에서 잘 생기며 나이가 들수록 드물어진다. 발진, 수족구병, 흉막통, 신근염, 출혈성 결막염이 동반될 수 있다. PCR을 통해 민감도 >95%, 특이도 100%로 진단이 가능하며 발병 48시간내 가장 민감도가 높으며 5일 이후부터 급격히 민감도가 떨어진다. ② HSV-2: 성인에서 2번째 흔한 병인으로 전체의 5%를 차지한다. 초기 음부헤르페스가 있는 여성의 25-35%, 남성의 10-15%에서 나타나고 이중 20%에서 재발성 뇌수막염이 나타난다. 음부헤르페스 증거 없이도 뇌수막염이 나타날 수는 있지만, 흔하지 않다. 재발성 무균수막염의 경우 대부분 HSV-2에 의한 것으로

로 생각되며, HSV PCR검사를 시행하는 것이 가장 중요하다. ③ VZV: 수두, 대상포진과 같이 나타날 수 있으며 전체 뇌수막염 병인의 3-20%를 차지한다. CSF PCR이 주요 진단 방법이지만, 민감도가 다른 헤르페스바이러스에 비해 낮기 때문에 VZV CSF IgM 항체와 배양검사가 보조적으로 활용된다. ④ EBV: 감염성 단핵구증(Infected mononucleosis)와 동반되어 나타날 수 있으며 CSF 또는 혈청의 비전형 림프구가 나타난다. CSF PCR 검사는 중요하지만 위양성이 많을 수 있어 혈청 또는 CSF에서 VCAs (viral capsid antibody) IgM, EAs (early antigens) 항체 검출이 도움이 된다. CSF에서 배양되지는 않는다. ⑤HIV: 초기감염의 5-10% 이후 덜 흔하게 나타나며 다른 뇌수막염에 비하여 뇌신경 V, VII, VIII 마비가 더 잘 나타난다. ⑥ 볼거리바이러스: 늦은 겨울, 이른 봄에 주로 남자에게서(남자: 여자 3:1) 나타난다. 백신투여로 급격히 감소하고 있다.

7) 감별진단: 일부 치료된 세균성 뇌수막염 또는 초기 곰팡이, 결핵, 신경매독, 암종중이나 림프종중에 의한 수막염, 비감염성 염증성 질환에 대한 감별이 필요하다. 소아에서는 6항목(① CSF 그람염색 음성 ②CSF neutrophil <1000/uL ③CSF protein <80mg/dL ④말초혈액 ANC <10000 cells/uL ⑤ 경련의 병력이 없음)에 대하여 모두 만족하는 경우 세균성 뇌수막염 가능성이 0.3% 미만인 것으로 알려져 있다.

8) 치료: 대부분 대증적 치료이며 면역 능력이 정상인 경우 입원이 필요하지 않을 수 있다. HSV-2, VZV, EBV 경우 경구 또는 정맥 acyclovir가 도움이 되는 경우가 있으며 중한 환자에서는 acyclovir 5-10mg/kg q8hr 투여 후 경구약 (acyclovir 800mg x5/day, famciclovir 500mg tid, valacyclovir 1000 mg tid)를 1~2주간 유지할 수 있다.

9) 예후: 저절로 회복되며 치명적인 경우는 드물다. 하지만 드물게 두통, 경미한 인지장애가 수주에서 수개월 지속되는 경우가 있다.

2. 급성 바이러스 뇌염

1) 증상: 전형적으로 고열과 함께 의식변화(혼동, 행동변화)와 의식저하, 발작이 나타나며 종종 신경학적 결손도 동반된다. 경련은 바이러스뇌염의 초기증상일 수 있다. 급격히 진행하며 뇌간증후가 동반되는 경우 일본뇌염, HSV, Rabies, 리스테리아에 대한 감별이 필요하다.

2) 뇌척수액검사: 적어도 20cc를 받고 5-10cc는 추후 검

사를 위해 냉동보관하는 것이 좋다.

① 압력 100-350 mmH₂O로 경미하게 증가, ② 백혈구는 대부분 림프구로 세포수가 약간 증가하지만, 초기 뇌척수액검사에선 백혈구증가가 없을 수 있다. 또한 스테로이드, 면역억제제를 사용하거나 항암치료를 받는 경우에도 백혈구 증가가 나타나지 않을 수 있다. 500개 이상 백혈구는 10%의 환자에서만 나타나고 >1000개는 아르보바이러스, mumps, LCMV에서 나타날 수 있으나 바이러스 외 감염 가능성을 시사하는 소견이다. 비전형림프구(Atypical lymphocyte)는 EBV에서 가장 흔하게 나타나며, CMV, HSV, 엔테로바이러스에서도 나타날 수 있다. PMN 세포증가증은 면역억제환자에서 CMV 감염 또는 에코바이러스9에서 드물게 나타날 수 있으나, 지속된다면 세균성, 랩토스 피라, 아메바 감염 등을 의심해야 한다. ③ 단백질은 정상이거나 경미하게 증가해 있으며, ④ 포도당은 정상이며 감소하는 경우는 드물지만 일부 mumps, 진행한 HSV, CMV, LCMV에서도 감소할 수 있다.

3) 뇌영상검사: 국소병변과 전반적 침범을 감별해주며 다른 원인을 배제하는데 도움이 된다. 국소병변이 있을 경우 HSV 뇌염을 의심해야 한다. HSV 뇌염의 90%에서 MRI 이상 소견이 보이며 그 중 80%는 측두엽에서 이상이 나타나지만, CT에서는 65-80%의 환자만이 이상이 나타나 민감도가 떨어진다. VZV에서는 다발성 출혈 또는 뇌경색이 보일 수 있으며, 면역억제된 CMV 뇌염환자에서는 뇌실확장, 뇌실주위 T2 고신호강도가 나타날 수 있다. 일본뇌염의 경우 시상과 기저핵을 침범하여 운동장애, 파킨슨증상이 나타날 수 있다.

4) 뇌파검사: HSV뇌염 환자의 75%에서 뇌파의 이상이 나타나며 발병 2-15일 사이 특이적인 주기편측뇌전증모양 방전(periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs) 소견이 관찰된다.

5) 원인: 많은 경우 원인 바이러스를 알지 못하지만, 성인에서 가장 흔한 병인은 헤르페스바이러스 (HSV-1, VZV, EBV) 이다. 아르보바이러스(웨스트나일바이러스, 일본뇌염바이러스)는 유행성으로 나타나는 경우가 많다. 최근 치쿤군야 바이러스 등 새로운 뇌염바이러스도 알려지고 있다.

6) 진단: ① PCR: HSV에서는 민감도 96%, 특이도 99%로 뇌조직검사와 유사한 유용성을 가진다. 발병 3일 이내에서는 음성으로 나올 수 있으며 1-3일 후 재검사에서도 양성으로 나타난다. 항바이러스 치료를 하더라도 치료 시작 후 1주 내에서는 PCR 결과에 영향을 주지 않지만, 2주째는 50%에서, 그 이후는 21%에서만 양성이 나타난다. 다른 바이러스

에서는 CSF PCR의 민감도와 특이도를 잘 알지 못하지만, CMV, EBV, HHV-6, 엔테로바이러스에서 CSF PCR은 주요 진단검사이다. EBV PCR은 위양성일 경우가 많으며, VZV는 위음성일 수 있어 혈청검사 확인이 필요하다. ② 배양 검사: 일반적으로 효능이 제한적이며 민감도가 낮다. ③ 혈청검사: VZV의 경우 CSF PCR이 음성이더라도 바이러스 특이항체가 양성인 경우가 있어 유용하다. ④ 뇌조직검사: CSF PCR이 음성이지만 MRI에서 국소적 병변이 있으며 acyclovir 투여에도 증상이 진행되는 경우 시행한다.

7) 감별진단: 곰팡이, 결핵, 리케치아, 리스테리아, 세균성 뇌염과 감별이 필요하며 자가면역성 뇌염과도 감별이 필요하다. 일부 HSV 뇌염에서 NMDA 수용체 항체가 양성일 수 있으나, HSV 뇌염에 대한 검사 및 치료는 필요하다.

8) 치료: ① Acyclovir: 바이러스성 뇌염이 의심되는 환자에서 경험적으로 시작해야 하지만 HSV 뇌염(또는 VZV, EBV에 의한 위중한 뇌염)이 아니라면 중단해야 한다. 정맥 주사로 8시간 마다 10mg/kg(하루 30mg/kg)을 2주 간 유지하며 CSF PCR 검사를 다시 시행하여 양성이라면 기간을 연장하여 치료가 필요하다. 신기능 장애가 있을 경우 용량 조절이 필요하며, 일반적으로 7mg/ml로 희석하여 1시간가량 천천히 주사한다. 알칼리성으로 국소 염증, 정맥염을 유발할 수 있어 혈관외유출이 되지 않도록 주의가 필요하다. 주요 부작용으로는 신기능저하(5%), 혈소판감소(6%), 소화기장애(7%), 신경독성(혼란, 환각, 경련 등 1%)가 있다. 정맥주사 종료 후 경구 항바이러스제 (acyclovir, famciclovir, valaciclovir)로 변경하여 유지할 수 있다.

② Ganciclovir: CMV감염에서 사용되지만 효능은 아직 충분히 검증되지 못하였다. 처음 5mg/kg 용량을 12시간마다 1시간에 걸쳐서 주사하며, CSF에서 백혈구수치가 감소하거나 CSF CMV DNA 카피수가 감소할 경우 매일 5mg/kg 하루 한번 유지해야 한다. 주요 부작용은 백혈구수, 혈소판수 감소가 25%에서 나타나지만, 약물 중단에 따라 가역적으로 회복되며, 20%에서 소화기장애가 나타난다. 경구약물로 전구체인 valganciclovir가 있다.

HSV, VZV 감염에서 스테로이드 주사의 효과는 아직 명확하게 규명되지 않았다. 뇌부종이 동반되는 경우 3일가량 사용할 수 있다.

9) 예후: HSV 뇌염의 경우 acyclovir 치료받은 32명 중 26명(81%)가 생존하였으며 그 중 12명(46%)에서 후유증이 없거나 경미했으며, 3명(12%)는 이전 기능을 하지 못하

였고 11명(46%)는 도움이 필요할 정도로 기능저하가 있었다. 예후는 나이가 많고(>30세), 치료시작시에 의식상태가 나쁠수록(GCS<6)에 좋지 않았다. EBV의 경우 중한 후유증이 남는 경우는 드물었다.

3. 아급성 뇌수막염

1) 결핵 수막염

결핵균이 연막하(subependyma)에 작은 결핵결절을 형성하거나 삼출물이 유착거미막염 (adhesive arachnoiditis)을 일으켜 나타남.

1) 증상: 초기에 미열, 두통, 야간 발한, 졸음, 경부강직이 나타나고 20%에서는 뇌신경마비나 시신경부종이 나타난다. 1~2주에 걸쳐 서서히 진행하며 치료하지 않으면 혼동, 혼수로 진행하며 대부분 발병 후 4~8주 이내에 사망한다.

2) 뇌척수액검사: ① 압력 대개 상승해있으며, ② 백혈구는 세포수가 10-500개로 증가하며 초기에는 PMN과 림프구수가 비슷하지만 점차 림프구 증가가 현저하다. ③ 단백질은 100-500mg/dl로 증가하고 때때로 1-5 g/dl까지 매우 증가할 수 있다. ④ 포도당은 감소하며 20-40 mg/dl로 80%이상 환자에서 40 mg/dl이하로 감소해있다. CSF ADA (Adenosine deaminase activity)가 11.39U/L 이상일 경우 결핵수막염을 민감도 82%, 특이도 83%로 감별할 수 있다.

3) 뇌영상검사: 천막(tentorium)주위, basal cistern 주위 조영증강과 결핵종(tuberculoma)이 보인다.

4) 진단: ① PCR: 결핵균의 DNA를 증폭하지만, 민감도가 33-90%, 특이도가 88-100%로 다양하게 나타났다. ② 배양검사: 진단의 Gold standard이지만, 4-8주가 걸리며 결핵 수막염의 10-40%경우만 확인할 수 있어 제한이 있다. ③ AFB 염색은 가장 나중에 탐는 CSF로 해야하며, 10-40%에서만 양성으로 판정된다.

5) 치료: 충분한 미생물검사 결과가 없어도 다른 원인이 배제되고 임상적으로 의심된다면 치료를 시작해야 한다. Isoniazid 300 mg/day, Rifampin 10 mg/kg/day, Pyrazinamide 30 mg/kg/day, Ethambutol 15-25 mg/kg/day를 8주간 투여하고 임상경과가 좋으면 항균제 감수성을 고려하여 Pyrazinamide와 Ethambutol을 중단할 수 있으며, Isoniazid, Rifampin만 9-12개월간 지속하는 것이 일반적이다. Pyridoxine 50 mg/day 투여는 Isoniazid에 의한 말초신경병 예방에 도움이 된다.

보조치료로 코르티코스테로이드 투여가 효과적이며

HIV 가 없는 환자에서 텍사메타손을 성인에서 12mg/day 를 총 3주간 투여하고 3주간에 걸쳐 서서히 감량하는 요법이 추천된다.

6) 예후: 사망률은 10%나 되며 영아와 노인에서 높다. 혼수상태에서 치료를 시작하면 사망률은 50%에 이르며, 일반적으로 생존자의 20~30%에서 후유증이 남는다.

2) 곰팡이 감염

대부분 만성질환이나 면역손상 환자에서 발생하는 기회 감염이다.

크립토코쿠스증

(1) 증상: 두통, 혼동, 구역, 구토, 경부경직, 발작, 시력감소, 뇌신경마비(뇌신경 VII, VIII)

(2) 뇌척수액검사: ① 압력 대개 정상이거나 약간 증가해 있으며, ② 백혈구는 세포수가 10-500개로 증가하며 초기에는 PMN이 더 많을 수 있으나 점차 림프구 증가가 나타나며, 호산구가 보일 수도 있다. ③ 단백질은 증가하고 ④ 포도당은 감소해있다. CSF ADA (Adenosine deaminase activity)가 11.39U/L 이상일 경우 결핵수막염을 민감도 82%, 특이도 83%로 감별할 수 있다.

(3) 진단: ① India Ink: 많은 CSF가 필요하며, 위양성이 많다. ② 크립토코쿠스 다당체 항원검출 라텍스응집반응검사: 민감도, 특이도가 높으며 신속한 검사가 가능해 진단에 유용하다.

(4) 치료: AIDS 환자, 이식환자가 아니라면 Amphotericin B IV 0.7 mg/kg/day와 flucytosine 25 mg/kg qid를 적어도 4주간 유지하여야 하며 신경학적 합병증이 있을 경우 6주간 지속하여야 한다. Amphotericin 사용시에 혈전정맥염, 구역, 구토, 신독성, 저칼륨혈증에 대한 주의가 필요하며, Flucytosine을 같이 사용하면 재발률을 줄이며, amphotericin 용량을 줄여 신독성을 예방할 수 있다. 이후 8주간 fluconazole 400 mg/day 치료를 하게 된다

3) 신경매독

Treponema pallidum의 중추신경계 감염으로 초기신경매독에서 뇌수막염으로 흔히 나타난다.

1) 증상: 두통, 발열, 구역, 구토가 초기에 나타나며 절반에서 의식변화를 동반한다. 대부분 수개월에 걸쳐 악화되지만, 수주 내 사망할 정도로 진행이 빠른 경우도 있다.

2) 뇌척수액검사: ① 백혈구는 세포수가 200-400개로 증

가한다. ③ 단백질은 증가해있다 (100-200mg/dL).

3) 진단: ① CSF VDRL 양성으로 진단할 수 있으나 70%까지 위음성이 보고되어 음성이라고 하여 배제할 수는 없다. ② CSF FTA-ABS 양성소견은 혈액이 오염되어 위양성이 나타날 수 있으나, 음성일 경우 신경매독을 배제할 수 있다.

4) 치료: ① 방수결정페니실린G(Aqueous crystalline penicillin G) 300~400만 단위를 4시간마다 10-14일간 투여하거나 ② 프로카인 페니실린 G(Procaine penicillin G) 240만 단위를 하루 한번 근육주사와 probenecid 500mg 하루 네 번 10-14일간 투여하고 치료 후 benzathine penicillin G 240만 단위를 근육주사로 매주 3주간 유지할 것을 권고하고 있다. 페니실린 알레르기가 있는 환자에서는 ceftriaxone 2g을 10-14일간 정맥 주사할 수 있다. 치료 후 6개월, 12개월째 CSF 검사 확인하고 정상화되지 않으면 2년 후 다시 확인하여야 한다.

4. 만성 뇌염

1) 진행다초점백질뇌병증(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)

(1) 증상: 시야장애(homononymous hemianopsia, 45%), 인지저하(치매, 혼동, 성격변화, 38%), 위약감, 경련(20%), 대부분 면역이 저하된 상황(AIDS 80%, 혈액암 13%, 장기이식 5%, 만성염증성질환 2%)에서 나타난다.

(2) 뇌척수액검사: 대부분 정상. ① 백혈구: <25%에서 백혈구증가가 나타날 수 있으나 대부분 25/uL를 넘지 않는다.

(3) 뇌영상: MRI에서 다발성, 비대칭적으로 작은 병터들이 합쳐져 결국 큰 병터를 생성한 T2 고신호강도 병변을 확인할 수 있으며 대부분 조영증강이 되지 않는다(90%에서).

(4) 진단: ① CSF JCV DNA PCR로 확진이 가능하지만, 음성이라고해서 배제할 수는 없다. ② CSF JCV DNA PCR이 음성일 경우 뇌조직검사 시행이 필요할 수 있다. ③ 혈청검사는 유용성이 없다.

(5) 치료: 효과적인 치료방법은 없다. 인터페론 알파의 효과에 대한 보고가 있으며, Mirtazapine 효과에 대한 케이스보고가 있다.

Natalizumab 투여로 생긴 PML인 경우 치료를 중단하고 plasma exchange로 항체를 제거해주는 것이 도움이 된다.

2) 아급성경화범뇌염(Subacute sclerosing panencephalitis, SSPE)

(1) 증상: 2세 이전 홍역 감염 후 6-8년 이후(주로 85%가 5-15세 사이)에 증상이 나타난다. 초기증상은 학업능력저하, 성격변화, 정동, 성격변화가 나타나며 진행하면서 인지장애, 발작, 근간대경련, 실조, 시력장애가 나타나며 말기에는 무반응, 피질제거경축이 나타난다. 주로 두통, 발열증상은 없다.

(2) 뇌척수액검사: ① 백혈구: 나타나지 않음. ② 단백질: 경미하게 증가되어 있으며 감마 글로블린 비율이 전체 단백질의 20%이상으로 증가하게 된다.

(3) 뇌영상: MRI는 정상이거나 백질 T2 고신호강도가 뇌, 뇌간에서 나타날 수 있다.

(4) 진단: ① 바이러스 게놈 PCR 또는 in situ hybrid-

ization으로 확인이 가능하다.

(5) 치료: 효과적인 치료방법은 없다. Isoprinosine 100 mg/kg/day과 뇌강 또는 뇌실내 인터페론알파 투여가 생존기간을 증가시킨다는 보고가 있다.

References

1. KASPER, D. L., & HARRISON, T. R. (2015). Harrison's principles of internal medicine 19th Edition. New York, McGraw-Hill, Medical Pub, Division.
2. 대한신경과학회 (2012). 신경학 2판. 서울. 범문에듀케이션.
3. MAILLES A, STAHL JP, Steering Committee and Investigators Group. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infec Dis* 2009;49:1838.
4. WHITLEY RJ, GNANN JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002;359:507.