



김 영 수

경상대학교병원 신경과

Differential diagnosis of meningoencephalitis

Young-Soo Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea

Encephalitis is defined as inflammatory process of the brain parenchyma. Meningitis is an inflammation on the leptomeninges, a tissue surrounding the brain and spinal cord, with no neurological manifestations. Theoretically, changes in consciousness are the clinical criteria for dividing encephalitis and meningitis. However, in clinical practice, it is often not clear how to divide the two diseases and is commonly referred to as meningoencephalitis. The clinical hallmarks of meningoencephalitis are fever, headache, and alteration of mental status. Nonetheless, these three symptoms and signs are nonspecific and can also be seen in noninfectious CNS syndromes, including autoimmune encephalitis, metabolic or toxic encephalopathy. Depending on the timing of onset and progression of the symptoms, there is a wide range from acute diseases such as viral encephalitis to chronic diseases such as prion disease. Also, they range from common to rare and benign to fatal. In cases of suspected meningoencephalitis, prompt differential diagnosis and appropriate treatment determine the prognosis, so misdiagnosis or delayed treatment can lead to serious neurologic sequelae or death. The aim of this lecture is to understand the basic approach for accurate differential diagnosis of patients with meningoencephalitis and summarize the disease that are commonly experienced in clinical practice.

Key Words: Meningitis, Encephalitis, Differential diagnosis

서론

뇌수막염은 뇌실질과 연수막을 침범하는 염증성 질환으로, 빠른 진단과 적절한 치료에도 불구하고 신경학적 장애를 남기거나 사망할 수 있다.¹ 뇌수막염의 발생률은 국가와 연구자마다 차이는 있으나 일반적으로 한해 10만 명당 5-10명으로 추정되며, 모든 연령에서 발생 가능하다.² 중추신경계는 정상적으로 무균(sterile)의 장소이고, 두개골과 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)이라는 특별한 구조가 있어 기본적으로 감염으로부터 보호된다.³ 따라서 중추신경계 감염은 다른 장기와 비교해서 특히 드물다. 흔히 발병하지는 않지만, 치

료를 결정해야 할 발병 초기, 대부분 비특이적인 증상으로 발현하고, 응급으로 시행 가능한 뇌자기공명영상과 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)검사 결과는 감염 여부 외 추가 정보를 얻기는 어렵다. 또한, 뇌수막염의 원인을 찾기 위해 감염성 질환을 중심으로 다양한 검사를 시행하고 연구해 왔으나, 대략 60%에서 뇌수막염의 원인을 찾기위한 다양한 검사와 여러 연구에도 대략 60%에서 원인을 밝히지 못하는 것으로 알려져 있다.⁴ 이러한 초기 진단적 한계를 알고 있음에도 정확한 감별진단이 늦어지거나 적절한 치료가 지연되는 상황은 흔히 경험하게 되고 결과적으로 임상적 악화와 나쁜 예후를 초래한다. 뇌수막염의 기본적인 진단 절차는 발병 초기 임상증상의 파악과 전통적인(conventional) 검사를 통해서 가능한 1차 진단이 이루어지고, 이를 바탕으로 초기 치료가 결정되며, 원인 확인을 위한 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR), 균배양, 자가면역항체 검사 등은 치료 중에 확인하여 확진에 이르게 된다. 본 강의록은 임상에서

Young-Soo Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital
79 Gangnam-ro, Jinju, Gyeongsangnam-Do, (527-27) South Korea
Tel +82-55-750-9876

Fax +82-55-755-1709

E-mail youngsookim0127@gmail.com

흔히 경험할 수 있는 뇌수막염의 중요 감별질환에 대한 내용을 정리하였다.

바이러스뇌수막염⁵⁾

1. 임상증상

전형적으로 발열과 다양한 수준의 의식저하(혼동, 졸음, 행동변화), 발작, 드물지 않게 신경학적 결손이 동반된다. 발작이 바이러스뇌염의 내원 사유가 되는 경우가 많다. 의식저하와 신경학적 결손은 비교적 빠른 속도로 악화되며 특히, 뇌간 징후가 동반되는 경우 일본뇌염, 단순헤르페스 바이러스(herpes simplex virus, HSV), Rabies, 리스테리아에 대한 감별이 필요하다.

2. 뇌척수액검사

CSF 양은 CSF를 이용한 여러 검사의 양성률과 연관이 있는 것으로 알려져 있어 적어도 20cc 이상을 확보하고 5-10cc는 추후 추가적인 검사를 위해 냉동 보관하는 것을 권유한다. 압력은 100-350mmH₂O로 경미하게 증가되고 백혈구는 대부분 림프구로 세포수가 경미하게 증가하지만, 초기 CSF 검사에서 백혈구증가가 없는 경우도 있다. 또한 스테로이드, 면역억제제를 사용하거나 항암치료를 받는 경우에도 백혈구 증가가 나타나지 않을 수 있다. 500개 이상 백혈구증가 소견은 바이러스 뇌수막염 환자의 10%에서만 나타나기 때문에 바이러스 외 감염 가능성을 염두에 두어야 한다. 비정형림프구(Atypical lymphocyte)는 Epstein-Barr virus (EBV)에서 가장 흔하게 나타나며, cytomegalovirus (CMV), HSV, 엔테로바이러스에서도 나타날 수 있다. 단백질 수치는 정상이거나 경미하게 증가해 있으며, 포도당은 정상이며 감소하는 경우는 드물지만 일부 mumps, 진행한 HSV, CMV, Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)에서도 나타날 수 있다.

3. 뇌영상검사

국소병변과 전반적 침범을 감별해주며 다른 원인을 배제하는데 도움이 된다. 측두엽을 중심으로 국소병변이 확인될 경우 HSV 뇌염을 의심해야 한다. HSV 뇌염의 90%에서 뇌자기공명영상의 이상 소견이 보이며, 컴퓨터단층촬영(CT)에서는 65-80%의 환자만이 이상이 나타나 민감도가 떨어진다. Varicella zoster virus (VZV)에서는 다발성 출혈

또는 뇌경색이 보일 수 있으며, 면역억제된 CMV 뇌염환자에서는 뇌실확장, 뇌실주위 T2 고신호강도가 나타날 수 있다. 일본뇌염의 경우 시상과 기저핵을 침범하여 운동장애, 파킨슨증상을 동반하는 특징은 잘 알려져 있다.

4. 뇌파검사

HSV 뇌염 환자의 75%에서 뇌파의 이상이 나타나며 발병 2-15일 사이 특이적인 주기편측뇌전증도양방전(periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs) 소견이 관찰된다.

5. 원인

많은 경우 원인 바이러스를 알지 못하지만, 성인에서 가장 흔한 병인은 헤르페스바이러스 (HSV-1, VZV, EBV)다. 아르보바이러스 (Arboviruses, 웨스트나일바이러스와 일본뇌염바이러스 등)는 유행성으로 나타나는 경우가 많다.

6 진단

바이러스뇌수막염의 원인 확정에 가장 중요한 검사는 PCR 검사이다. HSV에서는 민감도 96%, 특이도 99%로 뇌조직을 이용한 결과와 유사한 유용성을 가진다. 발병 3일 이내에서는 음성으로 나올 수 있으며 의심될 경우 1-3일 후 재검사를 권유한다. 항바이러스제 치료를 시작했다고 하더라도 치료 시작 후 1주 내에는 PCR 결과에 영향을 주지 않는다. 하지만, 2주째는 50%에서, 그 이후는 21%에서만 양성인 나타난다는 보고가 있다. 다른 바이러스에 의한 뇌수막염의 경우 CSF PCR의 민감도와 특이도 확인을 위한 근거가 부족하지만, CMV, EBV, human herpes virus type 6 (HHV-6), 엔테로바이러스에서 CSF PCR은 주요 진단검사이다. 바이러스 배양검사는 일반적으로 효능이 제한적이며 민감도가 낮다. 그 외 바이러스 특이 항체를 혈청을 통해 확인할 수 있는데 VZV의 경우 CSF PCR이 음성이어도 바이러스 특이항체가 양성인 경우가 있어 유용하다.

7. 감별진단

충분하게 치료되지 않은 세균성수막염, 결핵성수막염, 리케치아, 리스테리아에 의한 중추신경계감염 등 다양한 감염성 원인과의 감별이 필요하고, 비감염성 질환으로는 최근 여러 연구를 통해 자가면역뇌염의 발병률이 알려지면서 자가면역성뇌염과의 감별이 중요하게 고려되고 있다. 특히, 일부 HSV 뇌염에서 N-methyl-D-aspartate 수용체

(NMDA 수용체) 항체가 양성일 수 있어, NMDA 수용체 항체가 확인된 경우라도 HSV 뇌염에 대한 검사 및 치료는 필요한 경우가 있겠다. 드물지만 신경매독도 급격히 진행되는 형태로 바이러스 뇌염과 유사하게 나타날 수 있어 조기에 위의 질환들을 감별한 후 적절한 치료를 신속히 시행하는 것이 중요하다.

8. 치료

바이러스뇌수막염이 의심되면 기도유지, 뇌관류유지, 발작조절, 의식저하 및 혼수상태에 대한 처치 등의 대증요법이 우선 시행되어야 하며 대사성뇌병증과 독성뇌병증의 가능성도 함께 감별해야 한다. 또한, 전신패혈증과 흡인성 폐렴으로 인한 호흡부전의 발생 위험이 높고, 드물지 않게 항이노호르몬부적절분비증후군(SIADH)을 동반한 저나트륨 혈증과 같은 내과적 합병증으로 임상적 경과의 급격히 악화를 보일 수 있기 때문에 초기 경과관찰은 매우 중요하다. 바이러스뇌수막염의 대표적인 치료 약제인 acyclovir는 바이러스뇌염이 의심되는 환자에서 경험적으로 시작해야 하지만 HSV 뇌염(또는 VZV, EBV에 의한 위중한 뇌염)이 아니라면 중단해야 한다. 정맥주사로 8시간 마다 10mg/kg (하루 30mg/kg)을 2주 간 유지하며 CSF PCR 검사를 다시 시행하여 양성이라면 기간을 연장하여 치료할 필요가 있겠다. 정맥주사 종료 후 경구 항바이러스제 (acyclovir, famciclovir, valaciclovir)로 변경하여 유지할 수 있다. Ganciclovir는 in vitro에서 acyclovir보다 10배 이상 CMV와 EBV에 효과적이었고, HSV-1, HSV-2, VZV에서는 acyclovir와 동등한 정도의 치료 효과를 보였다. HSV, VZV 감염에서 스테로이드 주사의 효과는 아직 근거 부족으로 명확하게 규명되지 않았다. 뇌부종이 동반되었을 경우 3일 가량 사용할 수 있다.

9. 예후

바이러스뇌수막염은 비교적 경미한 경과를 보이거나 저절로 증상이 소멸되기도 한다. 반면 일부에서는 매우 치명적이며 심각한 신경학적 후유증을 초래하기도 하는데 원인 바이러스의 독성, 발생 당시 30세 이상, 항바이러스제 치료 시작 지연, 회복 시까지 기간, 의식변화, 발현 시 뇌전증 지속상태(status epilepticus, SE) 유무, 뇌부종, 국소신경학적 이상의 정도가 장기적인 나쁜 예후에 영향을 미친다.

HSV 뇌염의 경우 acyclovir 치료받은 32명 중 26명(81%)가 생존하였으며 그 중 12명(46%)에서 후유증이 없

거나 경미했으며, 3명(12%)은 이전 기능을 회복하지 못하였고 11명(46%)은 도움이 필요할 정도의 신경학적 후유 장애가 남았다. 예후를 결정하는 인자로는 고령, 치료시작 당시 의식상태 등이 알려져 있다.

자가면역뇌염

1. 자가면역뇌염의 감별진단

자가면역뇌염은 혈청과 뇌척수액에 존재하는 자가항체와 연관되어 의식변화, 기억장애, 발작 등의 중추신경계 침범 증상을 일으키는 질환이다.⁶ 초기 전통적 종양신경성(onconeural) 혹은 부종양성(paraneoplastic) 자가면역항체가 보고되었는데 anti-Yo, -Hu, -amphiphysin, -CRMP5 (collapsing response mediator protein 5), -Ma 항체가 대표적이다.⁷ 2000년 이후 신경세포표면(neuronal cell surface) 항원에 결합하는 자가항체가 발견되기 시작했고 대표적으로 NMDA 수용체 항체가 있으며, 이외에도 anti-AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid 수용체), anti-LGI1 (Leucine-rich glioma inactivated 1), anti-Caspr2 (contactin-associated protein-like 2), anti-GABAB (γ -aminobutyric acid class B) 수용체 항체 등이 있다.⁸ 최근까지 십 수년에 걸쳐 위 항체와 연관된 뇌염이 새롭게 진단되고 새로운 치료가 시도되면서 뇌염의 진단적 접근 방식 전체가 바뀌고 있다. 최근 인구기반 전향적 연구 결과에 따르면 203명의 뇌염 환자의 원인질환으로 자가면역(autoimmune) 뇌염이 21%를 차지하였다.⁹ 또한 30세 이전의 젊은 뇌염 환자의 원인을 분석한 결과 항 NMDA 수용체 뇌염이 차지하는 비율이 41%에 달하였는데, 이는 그 어떤 바이러스뇌염보다도 높은 비율이었다.¹⁰ 이러한 근거를 바탕으로 자가면역뇌염은 가장 중요한 뇌염의 원인질환으로 자리잡았고, 새로운 자가 항체(autoantibody)의 발견과 비례하여 자가면역뇌염이 차지하는 영역 또한 점차 증가될 것으로 판단된다. 본 강의록은 임상에서 가장 흔히 경험할 수 있는 항 NMDA수용체 뇌염에 대해서 정리하였다.

2. 항 NMDA수용체 뇌염

항 NMDA수용체 뇌염은 심한 신경-정신계 증상(neuropsychiatric symptom), 난소기형종(ovarian teratoma)과 NMDA수용체 항체를 가진 12명의 여자 환자에서 2007년 처음 보고되었다.¹¹ 가장 흔한 신경세포 표면 항원에 대한 자가면역뇌염이다. 2012년부터 2015년까지 발생한 국내 자가 면역 뇌염

에 대한 조사 결과, 신경세포 표면 항원에 대한 자가면역 뇌염 중 항 NMDA수용체 뇌염이 68%로 가장 많았고, 그 다음으로 항 LGI1 뇌염이 22%로 많았다.¹² 항 NMDA수용체 뇌염의 전형적인 임상 양상은 초기 독감유사(flu-like) 전구증상으로 대표되며, 약 70% 환자에서 발열, 두통, 설사, 상기도 감염 혹은 권태(malaise)가 발생하고 보통 발병 2주 안에 이상행동 및 불안, 환각, 불면, 조증, 긴장증(catatonia) 등이 나타난다. 발병 초기에는 전형적인 정신과질환에서 보이는 증상이 두드러져 비기질적 원인으로 오인되는 수가 있어 종종 정신과 병동에 입원하는 경우가 있다. 이후에 다양한 형태의 불수의적 운동이 나타나는데 입 주변의 이상운동증(orofacial dyskinesia)은 비교적 항 NMDA수용체 뇌염에 특징적인 소견이다. 질병이 진행하면 혼미(stupor) 혹은 혼수(coma)까지 의식 수준이 저하되며 심한 자율신경 조절장애가 동반되어 혈압변동, 고체온증, 타액과다분비(sialorrhea), 빈맥, 호흡저하 등이 발생한다.^{13,14} 90% 이상의 환자들이 1개월 이내에 정신과질환 증상, 기억장애, 언어장애, 발작, 이상운동증, 의식저하, 자율신경계 불안정 혹은 호흡부전 중 적어도 3가지 이상의 증상을 보이는 것으로 보고되었다. 발작 혹은 뇌전증지속상태(status epilepticus)는 항 NMDA수용체 뇌염의 모든 단계에서 발생이 가능하다. 자기공명영상 소견은 다양한데 반수의 환자에서는 이상 소견이 발견되지 않고, 뇌파에서 국소적 혹은 전반적인 서파(slow activity)는 모든 종류의 자가면역 뇌염에서 비특이적으로 관찰되지만, 예외적으로 1-2 Hz 주파수의 율동성 델타 리듬(rhythmic delta activity)과 그 위에 베타 주파수의 빠른 돌발파(superimposed bursts of beta activity)가 중첩되어 나타나는 소견, 이른바 extreme delta brush 패턴은 항 NMDA수용체 뇌염환자의 30%에서 보고되어 비교적 특이적인 뇌파 소견으로 알려져 있다.¹⁵ 항 NMDA수용체 뇌염 환자 중 전체적으로 약 40%에서 종양이 발견되는데, 그 중 난소의 기형종이 94%로 대부분을 차지한다. 뇌척수액은 90% 이상의 환자에서 경미한 뇌척수액세포증가증(pleocytosis), 33%에서 단백질 증가, 25%에서 올리고클론띠(oligoclonal band)가 관찰된다. NMDA수용체 항체의 역가에 따라 일반적으로 증상이 심하며 역가가 낮은 경우 좀더 경미한 증상이 발생한다.

항 NMDA수용체 뇌염을 비롯한 자가면역뇌염에 대한 표준화된 면역치료는 아직 없는 실정이다. 하지만 다른 염증성질환과 마찬가지로 염증반응 전반에 작용하는 코르티코스테로이드는 자가면역뇌염에서도 일차 면역치료제로 가

장 흔히 사용된다. 일차적으로 사용 가능한 다른 면역치료제로 정맥내면역글로불린(intravenous immunoglobulin)과 혈장교환술(plasma exchange)이 있다. 일차 면역치료 이후에 신경학적 회복이 뚜렷하지 않거나 불충분한 경우 2차 면역치료를 하게 되는데, 그 시작 시점에 대한 지침도 아직까지 없다. 사용 가능한 이차 치료제는 B세포 및 수명이 짧은(short-lived) 형질세포에 작용하는 rituximab, 시토카인(cytokine) 매개 면역반응을 조절하는 tocilizumab과 저용량 interleukin-2 등이 있다.^{16,17}

세균성수막염

1. 임상적 소견

세균성수막염 환자의 특징적인 경과에는 초기 증상 발생 후 악화의 속도가 빠르다는 것이다. 한 연구에서 증상 발생 후 입원까지 시간을 확인한 결과 평균 24시간(범위 1시간에서 14일)이 걸린 것으로 확인되었다. 세균성수막염의 전통적인 세가지 증상(classical triad)은 발열, 목경축, 의식 변화이다. 발열의 경우 대부분 38°C 이상 확인되고, 드물게 저체온을 동반하는 경우도 있다. 사회집단감염(community-acquired)에 의한 뇌수막염 환자를 대상으로 한 연구 결과 초기 증상 발생 당시 발열은 95%에서 나타났고, 목경축은 초기 검진 당시 88%에서 확인 되었으며, 의식 변화는 78%에서 나타났다. 의식 변화는 대부분 혼동(confusion)과 기면(lethargy) 상태였고, 6%에서는 모든 자극에 반응하지 않는 정도의 심한 의식 저하를 보였다. 하지만, 많은 경우 세가지 증상 모두를 동반하지 않는 것으로 알려져 있다.

2. 검사소견

기본혈액검사는 뚜렷한 이상이 없는 경우가 많다. 백혈구수치는 일반적으로 상승 하지만 중증 감염의 경우 백혈구감소증(leucopenia)을 동반할 수도 있다. 혈소판 수치는 흔히 감소한다. 백혈구감소증과 혈소판감소증(thrombocytopenia)은 세균성수막염 환자의 나쁜 예후와 연관이 있는 것으로 알려져 있다.^{18,19} 일반화학검사 결과는 뇌수막염의 전체적인 심각도와 연관이 있겠으나 대사성산증(metabolic acidosis)과 저나트륨혈증(hyponatremia)을 흔히 동반한다. 혈액배양검사는 흔히 양성을 보이고, 항생제 투여 전에 뇌척수액을 확보하지 못한 경우 유용하다. 대략적으로 50-90%의 세균성수막염 환자의 혈액 배양검사서 양성을

보인다는 보고가 있고,²⁰ N. meningitidis 감염의 경우는 더 낮은 양성율을 보인다는 보고도 있다.²¹ 적절한 임상 소견을 바탕으로 세균성 뇌수막염을 강하게 의심할 수 있는 뇌척수액 결과는 백혈구 1000-5000/microL와 호중구(neutrophil) 80% 이상, 단백질 200 mg/dL 이상, 그리고 포도당 40 mg/dL 이하 (척수액과 혈청의 포도당 비율은 0.4 이하)이다. 원인균 확정을 위해 가장 중요한 방법은 PCR 검사이다. N. meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae의 검출률에서 전체적으로 특이도와 양성예측도(positive predictive value) 모두 100% 였다. 음성예측도(negative predictive value)도 99% 이상 이었다.²² S. pneumoniae 뇌수막염 진단을 위한 PCR 검사 결과도 92-100% 민감도와 100% 특이도를 보였다.²²

3 치료 및 예후

세균성수막염의 치료 원칙에서 가장 중요한 것은 적절한 약제를 선택해서 초기 투여가 지연되지 않아야 한다는 것이다. 세균성수막염에 대한 항균요법(antimicrobial therapy)은 몇 가지 일반적인 요구 사항이 있다. 감염균에 대해 살균(bactericidal) 효과가 있는 약제를 사용해야 한다. 혈관뇌장벽은 고분자 물질이 중추신경계로 들어가는 것을 막고 있기 때문에 약제는 이를 통과할 수 있어야 한다. 또한 각 항균제의 약동학적(pharmacodynamics) 특성에 근거하여 적절한 조합을 구성하고 살균 효과를 최적화해야 한다. 항균제는 뇌척수액을 확보했거나, 요추천자가 지연될 경우 검사 전 주사가 필요하다고 판단되면 지연 없이 바로 주사해야 하기 때문에 경험적(empiric)으로 선택되어야 한다. 이 경우 환자의 연령과 기저 질환을 고려하여 가장 가능성이 높은 세균을 대상으로 경험적 약제는 선택 된다. 따라서, 세균성수막염 치료를 위해 제시하고 있는 경험적 항생제 조합에 대한 숙지는 필요하다. 초기 경험적 치료를 유지한 상태에서 진단이 세균성수막염에 합당하고 그람염색이 음성인 경우는 초기 치료를 지속한다. 하지만 뇌척수액 배양 및 감수성(susceptibility)검사 결과가 확인되었다면 그 결과에 따른 추가 교정이 이루어져야 한다. 경험적 치료를 지속할 경우 치료 기간에 대한 엄격한 규정은 없으며 원인에 따라 제시된 내용을 참고하고 환자의 임상증상과 치료 반응 및 경과를 바탕으로 결정한다. N. meningitidis 수막염과 Haemophilus influenzae 수막염의 경우 7일 치료를 권장하고 있다. 성인 S. pneumonia 뇌수막염 환자의 경우 7일 치료에 대한 연구결과가 거의 없기 때문에 7-10일을

권하고 있다.^{23,24} L. monocytogenes 뇌수막염의 치료는 2주 이하 치료에서 재발 가능성이 높다는 보고가 있어 일반적으로 21일을 권장한다.²⁵ 그람음성균 뇌수막염은 사회집단감염에서 드물고, 치료기간에 대한 연구도 거의 없어 21-28일 치료를 권장한다.²⁶ 세균성 뇌수막염의 경우 적절한 항생제를 충분한 용량과 기간 동안 사용하여도 연관된 사망률은 높은 것으로 알려져 있다. 세균성 뇌수막염의 사망률은 환자 연령이 증가함에 따라 비례하여 선형적으로 증가한다.

결핵성수막염

1. 역학

우리나라는 현재 경제 수준에 비해서 아주 높은 결핵 유병률을 유지하고 있는 상황이다. 결핵은 크게 폐결핵과 폐외결핵으로 분류한다. 전체 결핵 중 에서 폐외결핵이 차지하는 비율은 5-35%정도로 보고하고 있다.²⁷ 이러한 폐외결핵 중에서 중추신경계를 침범하는 경우는 5-10%로 알려져 있다.²⁸ 이런 자료를 바탕으로 추정되는 우리나라의 결핵성수막염 유병률은 10만명당 2.5명정도이다. 비교적 높은 유병률을 보이기 때문에 세균성 또는 바이러스성 뇌수막염이 의심되는 경우 결핵성수막염의 감별진단은 염두에 두어야 한다.

2. 임상양상

일반적으로 초기 증상은 아주 다양하고 비특이적이어서 증상만으로 결핵성수막염을 의심하고 진단하기는 어렵다. 반면, 증상 발현 시점과 증상의 진행양상 등은 감별진단에 도움을 줄 수 있다. 일반적으로 세균성수막염에 비해서 증상 발현 기간이 길고 뇌신경 마비를 동반하는 정도도 높다.^{27,28}

3. 영상의학적 소견

먼저, 결핵성수막염 환자의 약 50%에서 중추신경 이외에서 결핵의 증거가 있는 경우가 있으므로 결핵성수막염이 의심되는 환자에서 반드시 다른 곳에 결핵의 증거가 있는지 확인해야 한다. 뇌CT의 경우 뇌바닥수조(basal cistern)의 수막조영증강(meningeal enhancement), 수두증, 결절성병변, 뇌경색이 흔하게 관찰되는 소견이다. 일반적으로 CT 보다는 뇌자기공명영상(MRI)이 결핵성 수막염이 의심될 때 더 많은 정보를 제공하므로 더 선호되는 검사이다. 한가지

흥미로운 점은 결핵성수막염에서 주로 뇌바닥수조 부위에 염증이 생기면서 이 부위를 지나가는 중간대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA)에서 분지되는 시상관통동맥 또는 렌즈핵줄무늬체동맥이 손상되어 MCA 영역에 뇌경색이 생기는 경우가 많아서 이 부위를 결핵영역(TB zone)이라고 불리기도 한다.²⁹ 연구에 따라서는 결핵성수막염 환자의 약 20%에서 뇌경색이 동반되는 것으로 보고하고 있다.²⁹

4. 뇌척수액검사

결핵성수막염 환자에서 일반적인 뇌척수액의 백혈구 수치는 100-1000 cells/mm이고 림프구가 우월하게 나오는 것으로 알려져 있다. 뇌척수액의 단백질 수치는 150-500 mg/dL이 일반적이지만 아주 높은 농도를 보이는 경우가 진단 당시 또는 치료 도중에 발견되는 경우도 있다. 뇌척수액의 당 수치는 45-50 mg/dL인 경우가 일반적이고, 혈액과의 비율이 0.5 이하인 경우가 많다. 결핵성수막염 환자에서 뇌척수액에서 AFB (Acid-Fast Bacillus) 도말 양성률은 5-25% 정도로 알려져 있다. 즉, 양성으로 나온 경우는 특이도가 아주 높으므로 진단에 결정적인 역할을 하지만, 민감도가 높지 않은 문제가 있다. 뇌척수액 배양 검사는 배양기간이 2주에서 6주까지로 길기 때문에 항결핵제를 시작해야 하는 시점에는 도움을 주지 않지만, 추후에 미생물학적 확진을 가능하게 하고 배양이 되었을 때 약제감수성 검사를 통해서 내성 결핵을 감별할 수 있게 하므로 진단을 위해서는 필수적인 검사이다. 뇌척수액에서 결핵균 배양 양성률은 25-85%로 다양하게 보고되고 있지만, 실제로 임상에서 여러 가지 이유로 배양 양성률은 훨씬 낮은 것으로 생각한다.³⁰ 특히 뇌척수액의 양은 배양 양성률과 연관관계가 있는 것으로 알려져 있어서 뇌척수액 양은 최소 6 mL 정도를 배양으로 의뢰하는 것이 추천된다.³¹ 결핵성수막염 환자에서 뇌척수액에서 M. tuberculosis PCR 검사의 진단 유용성은 연구에 따라서 다양하게 보고되지만, 최근에 메타분석에 의하면 민감도는 56%, 특이도는 98%로 보고되어 진단을 확진하는 것에는 유용하지만 진단을 배제하기는 힘든 단점이 있다.³² 뇌척수액의 Adenosine deaminase (ADA)는 5-10 IU/L를 결정점으로 했을 때 민감도가 44-100%, 특이도가 75-100%로 연구에 따라서 다양하게 보고되고 있다.³³ 그러나, 뇌척수액에서 ADA는 신경브루셀라증, 신경리스테리아증, 크립토코쿠스뇌수막염, 림프종 등에서도 결핵성 뇌수막염만큼 높은 수치로 상승할 수 있고,

바이러스성뇌수막염 중 대상포진바이러스뇌수막염의 경우는 ADA 수치가 약간 상승하는 경우가 있어 위양성이 문제가 될 수 있으므로 해석에 주의가 필요하다. 최근 interferon-gamma releasing assay (IGRA)가 폐외결핵 환자의 진단에 보조적인 진단방법으로 도움을 줄 수 있다는 보고가 있었다.³⁴

5. 치료

결핵성수막염에서는 일차약 용량은 폐결핵과 동일한 용량을 사용한다. 결핵성뇌수막염의 급성기에는 수막의 염증이 심하기 때문에 결핵 약제들이 혈액뇌장벽을 잘 통과할 수 있지만, 염증이 소실되면 일부 약제들은 통과를 하지 못하여 효과가 떨어지는 것으로 알려져 있다. Isoniazid (INH), pyrazinamide (PZA)는 혈액뇌장벽을 잘 통과하며, rifampicin (RFP), streptomycin (SM)은 혈액뇌장벽을 잘 통과하지 못하지만 수막에 염증이 있을 때는 치료수준에 도달한다. 결핵성수막염 환자에서 첫 2개월 동안은 Isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA) 그리고 ethambutol (EMB)을 주며, 약제감수성결핵으로 확인된 환자에서는 INH와 RFP 두 가지 약제를 7-10개월 동안 유지하는 것을 추천한다. 한편, 스테로이드 보조적 사용의 이득에 대해서는 논란이 있지만, 결핵성수막염에서 스테로이드 사용에 대한 무작위 대조연구에서 스테로이드 사용의 이득이 증명되면서 모든 단계의 결핵성수막염 환자에서 스테로이드 사용을 권장한다.³⁵ 특히 의식변화, 정신착란, 국소적 신경장애, 하반신 마비증세 등이 있거나 CT에서 뇌부종의 증거가 있을 경우에는 적극적인 스테로이드 사용이 추천된다. 폐외 결핵의 경우 감수성이 있는 항결핵제를 쓰어도 불구하고 치료 도중 기존의 결핵 병변이 커지거나 새로운 결핵 병변이 생기는 현상, 즉 역설적 반응(paradoxical response)이 20-30%에서 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.³⁶ 역설적 반응이 나타난 경우는 우선 내성 결핵, 불규칙한 약물 복용으로 인한 치료 실패를 먼저 감별해야 한다. 이러한 감별진단을 위해서는 약제 감수성 검사 결과가 중요하기 때문에 처음에 적절한 검체를 얻어서 약제감수성 검사를 시행하는 것이 치료에 중요하다.

결론

뇌수막염은 원인에 따라 차이는 있겠지만 빠른 진단과 적절한 치료가 이루어지지 않을 경우 비가역적인 신경학적

장애를 남길 수 있다. 발병 초기 증상은 주로 비특이적으로 발현되고, 초기 치료를 결정해야 하는 시기에 판단 가능한 검사인 뇌자기공명영상, 뇌파, 뇌척수액검사를 통해서 정확한 원인을 확인하는 것은 불가능하다. 또한, 중추신경계를 침범하는 감염성 원인부터 다양한 비감염성 원인까지 감별을 위해 고려해야 할 질환은 너무 많다. 이와 같은 어려움을 극복하기 위해서는 진단을 위한 체계적인 접근법을 갖추고 원인 감별을 위한 적절한 검사의 수준을 일률적으로 적용하는 것이 필요하다. 더불어 임상에서 흔히 접할 수 있는 대표적인 뇌수막염의 특성을 숙지하여 최대한 근접한 초기 진단 상태에서 치료를 시작하고 추후 확진을 위한 검사를 신속히 진행하도록 해야겠다.

Reference

- Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114-28.
- Vora NM, Holman RC, Mehal JM, Steiner CA, Blanton J, Sejvar J. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology* 2014;82:443-51.
- Thigpen MC, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998-2007. *NEJM* 2011;364:2016-25.
- Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1565-77.
- KASPER, D. L., & HARRISON, T. R. (2015). Harrison's principles of internal medicine 19th Edition. New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
- Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol* 2016;12:1-13.
- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic Syndromes. New York: Oxford, 2011.
- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77:179-89.
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835-44.
- Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012;54:899-904.
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- Byun JI, Lee ST, Jung KH, Sunwoo JS, Moon J, Kim TJ, et al. Prevalence of antineuronal antibodies in patients with encephalopathy of unknown etiology: data from a nationwide registry in Korea. *J Neuroimmunol* 2016;293:34-8.
- Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:291-6.
- Byun JI, Lee ST, Moon J, Jung KH, Shin JW, Sunwoo JS, et al. Cardiac sympathetic dysfunction in anti-NMDA receptor encephalitis. *Auton Neurosci* 2015;193:142-6.
- Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;79:1094-100.
- Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics* 2016;13:824-32.
- Lim JA, Lee ST, Moon J, Jun JS, Park BS, Byun JI, et al. New feasible treatment for refractory autoimmune encephalitis: low-dose interleukin-2. *J Neuroimmunol* 2016;299:107-11.
- Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:579-583.
- Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;21:1390-1398.
- Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, et al. Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *QJM* 2007;100:37-45.
- Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, et al. Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Rev Infect Dis* 1980;2:725-731.
- Tzanakaki G, Tsopanomalou M, Kesanopoulos K, et al. Simultaneous single-tube PCR assay for the detection of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:386-391.
- Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet* 1989;333:1281-7.
- Marks WA, Stutman HR, Marks MI, Abramson JS, Ayoub EM, Chartrand SA, et al. Cefuroxime versus ampicillin plus chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: a multicenter randomized controlled trial. *J Pediatr* 1986;109:123-30.
- Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes

- from the literature. *Medicine* 1998;77:313-320.
26. Harder E, Möller K, Skinhøj P. Enterobacteriaceae meningitis in adults: a review of 20 consecutive cases 1977-97. *Scand J Infect Dis* 1999;31:287-91.
27. Schlossberg D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 6th ed. ASM Press, Washington, DC.
28. Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:347-51.
29. Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous cerebrovascular disease: a review. *J Infect* 2009;59:156-66.
30. Kim SH, Cho OH, Park SJ, Lee EM, Kim MN, Lee SO, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Clin Infect Dis* 2010;50:1349-58.
31. Cloud JL, Shutt C, Aldous J, Woods G. Evaluation of a modified gen-probe amplified direct test for detection of Mycobacterium tuberculosis complex organisms in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2004;42:378-9.
32. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:633-43.
33. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:243-61.
34. Kim SH, Cho OH, Park SJ, Lee EM, Kim MN, Lee SO, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Clin Infect Dis* 2010;50:1349-58.
35. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *NEJM* 2004;351:1741-51.
36. Cho OH, Park KH, Kim T, Kim T, Song EH, Jang EY, et al. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. *J Infect* 2009;59:56-61.