급격하게 진행되는 눈근육마비 및 뇌간-소뇌 기능 이상을 동반한 *Listeria monocytogenes* 마름뇌염

전남대학교 의과대학 신경과학교실, 전남대학교병원 신경과

김성식, 김종훈, 이진희, 이승한

Rapidly Progressive Ophthalmoplegia and Brainstem-Cerebellar Dysfunction in Rhombencephalitis Caused by *Listeria monocytogenes*

Sung-Sik Kim, Jong-Hun Kim, Jin-Heui Lee, Seung-Han Lee

Department of Neurology, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

• Received Feb 7, 2017
Revised Feb 22, 2017
Accepted Feb 28, 2017

• Corresponding Author:
Seung-Han Lee
Department of Neurology, Chonnam
National University Hospital, Chonnam
National University Medical School, 42
Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469,
Korea
Tel: +82-62-220-6173
Fax: +82-62-228-3461
E-mail: nrshlee@chonnam.ac.kr

• Copyright © 2017 by
The Korean Balance Society.
All rights reserved.

• This is an open access article distributed under the terms
of the Creative Commons Attribution Non-Commercial
License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)
which permits unrestricted non-commercial use, dis-
tribution, and reproduction in any medium, provided the
original work is properly cited.

Listeria monocytogenes (*L. monocytogenes*) is a rare, but important bacterial pathogen causing central nervous system infection in the elderly, pregnant women, and immunocompromised patients. A 60-year-old man with diabetes presented with headache, fever and rapidly progressive ophthalmoplegia. Based on serological and MRI studies, he was diagnosed with rhombencephalitis due to *L. monocytogenes*. The patient recovered without complications with urgent initiation of empirical antibiotics and the pathogen-specific antibiotic treatment. *L. monocytogenes* should be considered as a cause of rhombencephalitis presenting as external ophthalmoplegia.

Res Vestib Sci 2017;16(1):29-33

Keywords: *Listeria monocytogenes*; Ophthalmoplegia; Encephalitis; Brain Stem; Cerebellum

서론

Listeria monocytogenes (*L. monocytogenes*)은 배설물, 물, 흙, 또는 야채 등에서 발견되는 조건무산소성균(facultative anaerobe)이다.¹ *L. monocytogenes*은 흔한 균은 아니지만 리스테리아 중에서 유일하게 인간 감염을 일으킨다고 알려져 있다. 고령, 임신부, 신생아 및 면역기능이 저하된 환자에서 발병하는 경우가 많으며,² 산모에서는 조산, 유산, 신

생아 감염 등을 일으키며, 그 외에는 균혈증이나 중추신경계를 침범하여 수막염(meningitis), 수막뇌염(meningoencephalitis), 수막대뇌염(meningocerebritis) 등의 형태로 나타나는 경우가 많다. 또한 드물지만 뇌간(brain stem)과 소뇌를 포함하는 마름뇌염(rhombencephalitis)도 유발한다.³ *L. monocytogenes*은 적절한 항생제 치료에도 불구하고, 중추신경계 감염으로 인한 사망률은 여전히 높으며(25%-30%), 신경학적 후유증 또한 빈번하게 남는다.⁴

저자들은 빠르게 진행되는 눈근육마비 등 신경학적 이상 소견을 보인 *L. monocytogenes* 환자를 경험하였으며, 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

60세 남자가 5일 전부터 발생한 주기성 발열, 두통 및 구역으로 내원하였다. 기저질환으로 당뇨병이 있어 약물 치료 중이었으며, 내원 당시 의식은 명료하였고, 신경학적 진찰에서 뇌신경 검사는 정상이었으나 수막자극징후가 관찰되었다. 환자 시행한 뇌컴퓨터단층촬영상 뇌출혈, 뇌경색 및 기타 뇌압상승을 시사하는 뚜렷한 이상 소견은 관찰되지 않았다. 이에 두통, 구역, 수막자극징후에 대해 뇌수막염 등 감별진단을 위해 뇌척수액 검사를 시행하였다. 뇌척수액검사 결과는 개방압력 170 mm H₂O, 백혈구 31 cell/mm³ (다형핵 63%), 단백질 55 mg/dL, 포도당 99 mg/dL (혈당 152 mg/dL)였고, 그람염색에서 균주는 관찰되지 않았다.

임상적으로 바이러스성 뇌수막염으로 진단 후 대증적인 치료 및 경과관찰 중에 다음 날부터 우측 안면마비 및 안면 저린감, 우측 상하지 실조, 구음장애 등 빠른 신경학적 증상 악화가 보였다. 입원 3일째부터는 연하곤란과 의식의 혼동, 좌안의 부분눈꺼풀처짐과 좌안의 불완전 외전장애가 동반된 내사시가 관찰되었다. 특정 방향으로의 자발 또는 주시유발안진은 관찰되지 않았으며, 동공은 이전의 백내장 수술로 인해 정확한 평가가 어려웠으나 빛반사 및 각막반사는 정상으로 관찰되었다(Figure 1). 조영증강뇌자기공명영상에서 뇌간의 미만성 뇌농양과 조영증강 소견을 보이는 결절성 병변을 관찰할 수 있었으며, 뇌척수액검사 결과 및 영상학적 특징을 보아 뇌척수액 그람염색 등 염색

검사 상 특이사항은 관찰되지 않았으나 마름뇌염에 합당한 소견으로 판단하였다(Figure 2). 이에 환자의 연령 등을 고려하여 Ceftriaxone, Vancomycin, Ampicillin으로 경험적인 항생제 및 고용량 스테로이드 치료(methylprednisolone 1g for 5 days)를 시작하였다. 항생제 유지 중에 입원 6일째 혈액배양검사서 *L. monocytogenes*이 동정되어 *L. monocytogenes* 마름뇌염으로 진단할 수 있었으며, Ampicillin에 감수성을 보여 Ceftriaxone과 Vancomycin 투여는 중단하고 Gentamicin을 추가하였다. 그러나 뇌척수액의 배양검사서 *L. monocytogenes*은 동정되지 않았다. 이 후 약 4주 간의 항생제 치료를 통하여 대부분의 신경학적 증상은 점차 호전되었으며, 퇴원 후 1 개월 뒤 시행한 추적 뇌자기공명영상검사에서는 이전에 보인 결절성 병변은 거의 소실되었다(Figure 3).

고 찰

*L. monocytogenes*은 토양과 상한 야채, 우유 및 치즈, 육류에 존재하며, 주로 이를 섭취 후 소화기관을 통해 감염되는 경우가 많다. 건강한 사람에서는 감염을 잘 일으키지 않으며, 감염된 경우에도 경미한 증상만 보인다. 그러나 면역이 저하된 환자나 노인, 임산부, 신생아 등은 리스테리아 감염에 취약하며, 이들에서의 감염은 때때로 치명적일 수 있다.⁴

*L. monocytogenes*에 의한 중추신경계 감염의 경우 다른 세균성 수막염에 비해 수막자극징후 및 두통이 경미하며, 뇌척수액에서 다른 세균성 수막염과 달리 백혈구 증다증 및 단백증가가 높지 않아 증상 및 뇌척수액검사 결과만으로 리스테리아 수막염을 진단하기는 쉽지 않다.⁵ 본 증례에

Figure 1. Cardinal 9-gaze photography. In primary position, there is estropia and incomplete ptosis in the left eye. When try to look to the left, there is a partial abduction limitation of the left eye.

Figure 2. Magnetic resonance imaging of the patient. Fluid attenuated inversion recovery images (A), axial and sagittal gadolinium-enhanced T1-weighted images (B, C) show nodular enhancing lesions combined with perinodular high signal intensities involving right dorsolateral medulla and middle and superior cerebellar peduncle, and bilateral pontine tegmentum.

서도 이러한 소견을 보여 초기 뇌척수액검사 소견으로는 바이러스성 뇌수막염으로 추정되었다. Uldry 등⁶에 의하면 총 13예의 뇌척수액 검사에서 백혈구는 $22.5-1,067 \text{ cell/mm}^3$ (중간값, 250 cell/mm^3), 단백질은 $48-210 \text{ mg/dL}$ (중간값, 84 mg/dL), 및 다형핵은 8%-68% (평균, 33.5%)로 관찰되었으며, 이 중 1예에서만 뇌척수액에서 *L. monocytogenes*이 분리되었다. Mylonakis 등⁷에 따르면 *L. monocytogenes*에 의한 중추신경계 감염 중 70.8%에서 균혈증이 동반되었다. 또한 총 19예의 수막염 중 12예에서 균혈증이 동반되었고 이 중 뇌척수액이 아닌 혈액배양에서만 *L. monocytogenes*이 분리된 경우도 4예나 보고되었다. 본 환자에서도 뇌척수액의 그람염색 등의 염색검사 및 배양검사에서 특별한 결과가 보이지 않았으나, 추후 혈액배양검사에서 *L. monocytogenes*이 동정되었다. 따라서 임상적으로 *L. monocytogenes*에 의한 중추신경계 감염이 의심된다면, 뇌척수액 배양은 물론 혈액배양도 반드시 시행하는 것이 바람직할 것으로 판단된다.

저자들은 문헌고찰을 통해 신경학적 이상증상을 확인할

수 있었던 총 23예의 *L. monocytogenes* 마름뇌염 신경학적 소견을 분석해 보았는데,^{6,8} 동안신경, 도르래신경 및 외전신경(3, 4, 6번 뇌신경)을 포함하는 안구증상은 48%에서, 삼차신경 및 안면신경(5, 7번 뇌신경)을 포함하는 안면증상은 65%에서, 9번부터 12번까지 하부뇌신경을 포함하는 증상은 52%에서, 실조 및 어지럼증을 포함한 소뇌증상은 52%에서, 근력저하는 56%에서 각각 보고되었다. 본 증례에서도 뇌간 및 소뇌의 병변으로 인해 다양한 신경학적 증상이 관찰되었는데, 우측 측부 교뇌병변으로 인해 우측 안면신경 및 삼차신경 손상이 발생하였고, 우측 중간소뇌다리부위 병변으로 인해 우측 상하지의 실조증, 그리고 다리 뇌뒤판 병변으로 인해 호너증후군(Horner syndrome)이 발생하였을 것으로 판단하였다. Moro 등⁹은 *L. monocytogenes* 마름뇌염으로 진단된 65세 남자환자를 보고하였는데, 본 증례와 유사하게 외전신경과 안면신경 마비가 동반되었으며, 뇌자기공명영상에서 뇌간에 조영증강되는 병변들이 관찰되었다. 그 외 호너증후군 및 락트인증후군(Lock-in syndrome) 등의 다양한 뇌간 및 소뇌 이상 증상들이 보고되

Figure 3. Follow-up magnetic resonance imagings (MRI) of the patient. Fluid attenuated inversion recovery images (A), axial and sagittal gadolinium-enhanced T1-weighted images (B, C) show much more improved nodular enhancing lesions which were shown on previous MRI. The lesion in the pontine tegmentum is mainly observed in the left side.

어 있다.⁶

일반적인 마름뇌염을 일으키는 원인 질환은 여러 가지가 있으며 뇌자기공명영상에서 다양한 소견이 관찰된다. *L. monocytogenes*에 의한 마름뇌염의 경우 뇌자기공명영상에서 주로 천막하(infratentorial)에 광범위하게 위치하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 특히 환자가 급격하게 발생한 신경학적 이상증상을 보이며, 발열 및 경부강직 등 수막자극징후가 보이지 않는 경우에는 뇌졸중 또는 탈수초성질환으로 오인되기 쉬우므로 주의를 요한다.¹¹

*L. monocytogenes*의 치료는 ampicillin 또는 penicillin이 가장 많이 사용되며, aminoglycoside 계통을 추가할 경우 상승 효과를 보일 수 있다고 알려져 있다.¹² 본 증례에서도 ampicillin 및 aminoglycoside계인 gentamicin을 추가하여 유효한 결과를 얻을 수 있었다. 치료에 있어 중요한 점들은 본 증례와 같이 뇌척수액 소견이 바이러스감염과 유사하게 나타나거나 그람염색 등에 음성으로 나타나는 경우가 있어서, 항생제의 투여시기를 놓치고 이로 인해 치명적인 경과에 이르기 쉽다.¹ 임상적이나 영상의학적으로 *L. monocytogenes*에 의한 중추신경계 감염이 의심된다면 균주가 동정되기 전이라도 ampicillin을 포함한 적절한 항생제를

경험적으로 먼저 투여하는 것이 바람직할 것이다.³

이를 종합할 때 세균성 수막염 환자에서 *L. monocytogenes*은 흔한 원인균이 아니라서 치료시기를 놓치는 경우가 종종 있고, 적절한 치료에도 불구하고 치명적인 결과를 초래하는 경우들이 많다. 따라서 뇌척수액검사상 백혈구 증가가 관찰되면서 빠르게 악화되는 안구운동장애 및 안검하수를 포함한 뇌신경 이상 소견 및 실조, 뇌자기공명영상에서 뇌간 및 소뇌 침범 소견이 관찰되는 경우에는 *L. monocytogenes*에 의한 마름뇌염을 생각해야 할 것이다.

중심 단어: *Listeria monocytogenes*, 눈근육마비, 뇌염, 뇌간, 소뇌

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Dalton CB, Austin CC, Sobel J, Hayes PS, Bibb WF, Graves LM, et al. An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk. *N Engl J Med* 1997;336:100-5.
2. Nieman RE, Lorber B. Listeriosis in adults: a changing pattern: report of eight cases and review of the literature, 1968-1978. *Rev Infect Dis* 1980;2:207-27.
3. Kim MA, Chu CK, Kim SM, Jung YK, Sunwoo IN. Multiple, diffuse brain abscesses due to *Listeria monocytogenes*. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:300-3.
4. Skogberg K, Syrjanen J, Jahkola M, Renkonen OV, Paavonen J, Ahonen J, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* 1992;14:815-21.
5. Blanot S, Boumaila C, Berche P. Intracerebral activity of antibiotics against *Listeria monocytogenes* during experimental rhombencephalitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:565-8.
6. Uldry PA, Kuntzer T, Bogousslavsky J, Regli F, Miklossy J, Bille J, et al. Early symptoms and outcome of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis: 14 adult cases. *J Neurol* 1993;240:235-42.
7. 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 (Baltimore)* 1998;77:313-36.
8. Antal EA, Loberg EM, Dietrichs E, Maehlen J. Neuropathological findings in 9 cases of *Listeria monocytogenes* brain stem encephalitis. *Brain Pathol* 2005;15:187-91.
9. Moro A, Albino PH, Bresciani AP, Oliveira MV, Bertotti MM, Ferreira RM, et al. Rhombencephalitis caused by *Listeria monocytogenes* with striking involvement of trigeminal nerve on MR imaging. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:568-9.
10. Moragas M, Martinez-Yelamos S, Majos C, Fernandez-Viladrich P, Rubio F, Arbizu T. Rhombencephalitis: a series of 97 patients. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:256-61.
11. Marini S, Caruso A, Falcini M, Palumbo P, Pantoni L. *Listeria monocytogenes* brainstem infection (rhombencephalitis) mimicking ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2014;21:2006-8.
12. Jones EM, Howe RA, MacGowan AP. Treatment of *Listeria meningitis*. *Lancet* 1997;350:1034.