



수평전정안구반사 소실이 주증상인 베르니케뇌병증 4예

¹전북대학교병원 신경과, ²전북대학교 의과대학 신경과학교실

장혁수¹, 신병수^{1,2}, 서만욱^{1,2}, 오선영^{1,2}

Four Cases of Wernicke's Encephalopathy with Impaired Horizontal Vestibular Ocular Reflexes

Hyuk-Su Jang¹, Byoung-Soo Shin^{1,2}, Man-Wook Seo^{1,2}, Sun-Young Oh^{1,2}

¹Department of Neurology, Chonbuk National University Hospital, Jeonju; ²Department of Neurology, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

• Received Apr 24, 2017
Revised May 15, 2017
Accepted Jun 2, 2017

• Corresponding Author:
Sun-Young Oh
Department of Neurology, Chonbuk National University Hospital, Chonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel: +82-63-250-1896
Fax: +82-63-251-9363
E-mail: ohsun@jbnu.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, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Wernicke's encephalopathy (WE) is a neurological disorder induced by a dietary vitamin B1 (thiamine) deficiency which is characterized by encephalopathy, gait ataxia, and variant ocular motor dysfunction. In addition to these classical signs of WE, a loss of the horizontal vestibulo-ocular reflex (VOR) is being reported as the major underdiagnosed symptoms in WE. In this retrospective single center study, we report four cases of WE initially presented with impaired horizontal VOR in addition to the classical clinical presentations, and imaging and neuro-otological laboratory findings were described.

Res Vestib Sci 2017;16(2):57-63

Keywords: Wernicke's encephalopathy; Vestibulo-ocular reflex; Ataxia; Dizziness

서 론

베르니케뇌병증(Wernicke encephalopathy, WE)은 티아민 결핍으로 인한 대사성 질환으로써 급성의 혼돈 및 기억장애, 운동실조, 안구운동마비의 3가지 주요증상을 보이는 임상증후군이다. 그러나 WE의 임상 양상은 매우 다양해서 전체 환자의 10%에서만 전형적인 3징후를 모두 보이는 것으로 알려졌으며, 그 외에도 안증상으로 수직안진, 주시 고정안진, 망막출혈과 동반되는 시신경 유두부종과 핵간

안근마비 등을 보일 수 있다[1-4]. WE의 원인으로는 알코올[4] 중독에 의한 영양부족에 의한 경우가 많지만 다양한 다른 원인으로 장기간의 금식이나 췌장염, 간부전, 구토, 항암치료 등에 의한 티아민 부족에 의해서도 발생할 수 있다[5,6]. 최근에 수평전정안구반사(horizontal vestibuloocular reflex, horizontal VOR) 소실이 WE의 주 증상으로 보고된 바 있으며[7], 이에 저자들은 WE 환자에서 전형적인 WE 증상 이외에 수평전정안구반사 소실을 보인 4증례를 신경이과적 검사 소견과 함께 보고하고자 한다.

비 례

1. 환자 1

수 년간 매일 소주 400 mL 정도를 마셨던 65세 남자환자가 어지림과 균형장애, 복시를 주소로 내원하였다. 신경학적 검사상 각성은 유지되었으나 주의집중력장애를 보였으며 구음장애가 있었다. 동공은 정상이었으나 양측 안검하

수를 보였고 외안근 운동범위는 양안의 모든 방향에서 50% 정도 제한을 보였다. 자발안진은 없었으나 수평주시에서 주시유발안진(gaze-evoked nystagmus)을 보였으며, 수평방향의 두부충동검사(head-impulse test)에서 양측의 따라잡기신속안구운동(catch-up saccade)이 관찰되었다. 또한 양측의 상하지 운동기능과 감각기능, 심부건 반사는 모두 정상이었으나, 소뇌운동검사에서 양측 사지의 겨냥이상(dysmetria)과 스스로 걷기 어려운 정도로의 몸통실조(truncal

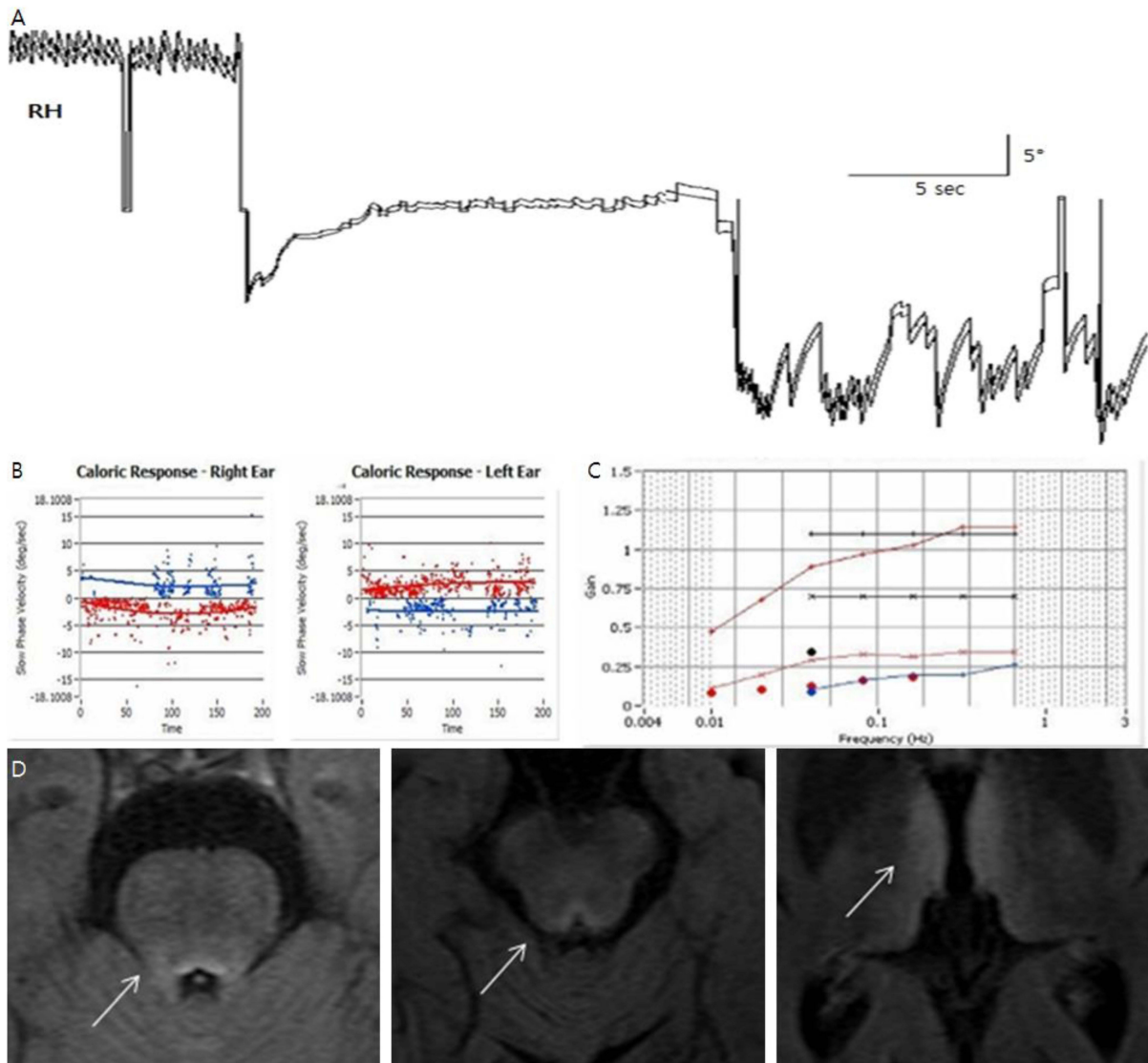


Fig. 1. The patient's findings (Case 1) of the vestibular function test (A, B, C) and the brain magnetic resonance imaging (MRI) (D). (A) Three-dimensional video-oculography (SMI, Netherland) showed gaze-evoked nystagmus (GEN) during bilateral horizontal gazes. (B) Bithermal caloric tests in the patient showed minimal responses in both ears. (C) Sinusoidal rotation chair test revealed low gain (Gain mean 0.128). (D) Flair (fluid attenuated inversion recovery) MRIs of patient showed hyperintense lesions at both medial thalami and periaqueductal gray matter. RH, horizontal movement of the right eye.

ataxia)가 있었다. 3차원비디오안구운동기(three dimensional video-oculography [VOG], SMI, Netherland)를 이용하여 안구운동을 기록하였을 때 신속보기(saccades)와 부드러운따라보기(smooth pursuit)검사에서 안구운동 제한 소견을 보였고 수평주시에서 주시유발안진을 보였다(Fig. 1A). 온도안진검사(caloric test)에서 양측에서 반응이 현저히 감소하였고(slow phase velocity of nystagmus가 5°/sec) (Fig. 1B), 굴모양회전의자검사(sinusoidal rotation chair test)에서도 전정안구반사이득(gain)이 0.2 이하로 감소하고 위상차가 증가하였다(Fig. 1C). 순음청력검사는 정상이었고 주관수직측검사(subjective visual vertical, SVV)에서 편향은 없었으며 경부와 외안근 전정유발근전위(vestibular-evoked myogenic potentials, VEMP)검사도 정상이었다. 혈액 검사에서 티아민 레벨이 51 µg/mL (정상범위 59-213 µg/mL)로 감소되어 있었고 뇌자기공명영상검사의 T2강조영상과 액체감쇠역전회복영상(fluid-attenuated inversion recovery image, FLAIR)에서 수도 주변 회백질, 내측 시상, 숨뇌등쪽에서 고신호 강도를 보였다(Fig. 1D). 티아민 주입(100 mg intravenously daily) 후 3일째부터 의식상태와 운동실조, 안구운동마비의 호전을 보였다.

2. 환자 2

두 달 전부터 금식기도를 하던 38세 여자환자가 한 달 전부터 진행되는 어지럼, 진동시와 심한 균형장애를 주소로 내원하였다. 신경학적 검사상 시간과 장소에 대한 인지

가 떨어졌으며 양측 사지에서 심한 겨냥이상과 몸통실조를 보였다. 안구운동 검사에서 수평주시에서 유발되는 주시유발안진이 관찰되었으며 수평방향의 두부충동검사에서 양측으로 따라잡기신속안구운동을 보였다. 신경이과 검사에서 청력검사, 주관수직측검사, 전정유발근전위검사는 정상이었으나, 안구운동기록에서 자발상향안진(spontaneous upbeat nystagmus)과 수평주시유발안진을 보였고, 양측에서 현저히 저하된 온도안진검사반응(Fig. 2A)과 전정안구반사이득감소(Fig. 2B)를 보였다. 영상검사에서 양측 유두체(mammillary body)에서 고신호 강도를 보였으며(Fig. 2C), 티아민 주입 7일 후 운동실조와 안구운동마비는 서서히 호전되어 퇴원하였다.

3. 환자 3

수개월간 식사를 거르면서 매일 소주 2-3병 정도를 마시던 58세 남자가 어지럼과 균형장애, 행동변화로 내원하였다. 집중력이 저하되어 산만하였으며 양측 사지의 겨냥 이상은 뚜렷하지 않았으나 스스로 걷기 어려울 정도의 몸통 실조가 있었다. 안구운동검사상 수평주시유발안진이(Fig. 3A), 수평방향의 두부충동검사에서 양측으로 따라잡기신속안구운동이 관찰되었다. 온도안진검사서 양안에서 반응이 현저히 감소되었으며(Fig. 3B) 회전의자검사서 전정안구반사이득이 감소하였고(Fig. 3C), 뇌영상에서 양측 연수와 교뇌등쪽에서 고음영의 병태가 관찰되었다(Fig. 3D). 티아민주사 3일 후 의식상태, 실조 그리고 수평주시유

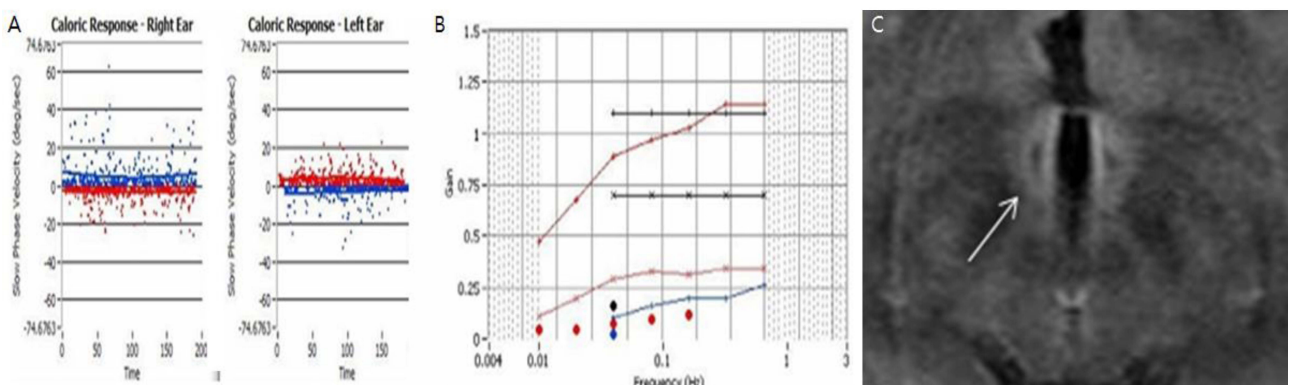


Fig. 2. The patient's findings (Case 2) of the vestibular function test (A, B) and the brain magnetic resonance imaging (MRI) (C). (A) Bithermal caloric tests in the patient showed no responses during bithermal caloric irrigation of either ear. (B) Sinusoidal rotation chair test revealed low gain (gain mean 0.073) and increased phase lead of VOR. (C) Flair (fluid attenuated inversion recovery) MRIs of patient showed hyperintense lesions at both mamillary body. VOR, vestibulo-ocular reflex.

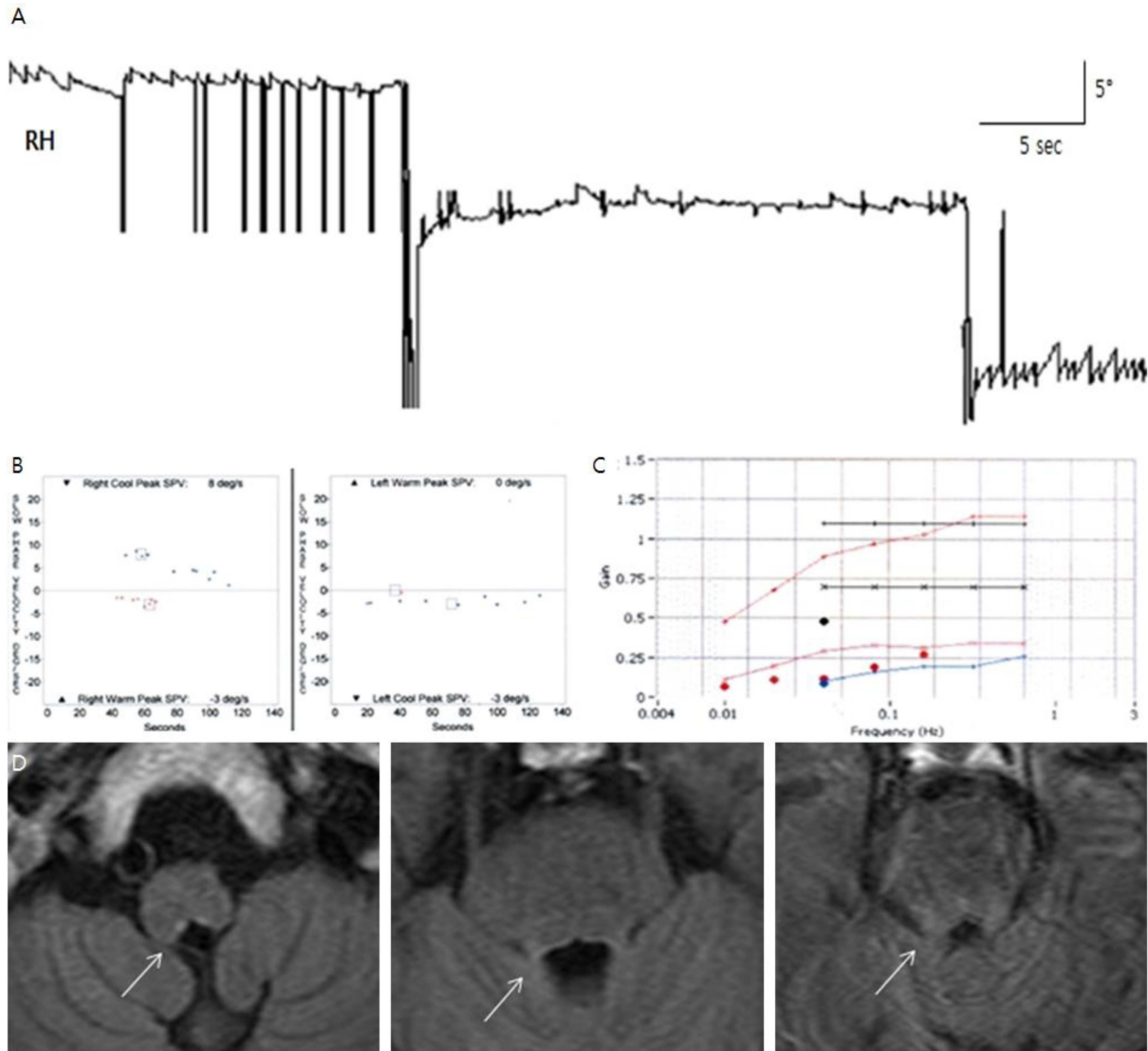


Fig. 3. The patient's findings (Case 3) of the vestibular function test (A, B, C) and the brain magnetic resonance imaging (MRI) (D). (A) Three-dimensional video-oculography (SMI, Netherland) showed gaze-evoked nystagmus (GEN) during bilateral horizontal gazes. (B) Bithermal caloric tests in the patient showed minimal responses in both ears. (C) Sinusoidal rotation chair test revealed low gain (gain mean 0.195). (D) FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) MRIs of patient revealed symmetrical hyperintense lesions at dorsal portions of the medulla, pons, and periaqueductal gray matter. RH, horizontal movement of the right eye.

발안진과 전정안구반사소실이 호전되기 시작하여 일주일 후 모든 증상이 호전되어 퇴원하였다.

4. 환자 4

수 년 전부터 매일 소주 2-3병을 마셔온 44세 남자가 일주일 전부터 발생한 어지럼, 식은땀, 의식저하를 주소로 내원하였다. 의식은 기면상태로 지남력저하와 구음장애를

보였으며 무릎반사 항진과 양측으로 바빈스키징후, 그리고 양측 사지의 겨냥이상과 심한 몸통실조로 스스로 걷기 어려웠다. 안구운동은 정상이었으며 안진도 관찰되지 않았으나, 수평방향의 두부충동검사서 양측으로 따라잡기 신속안구운동이 관찰되었다(Fig. 4A). 뇌자기공명영상검사상 시상내측과 유두체에서 고신호 강도를 보였다(Fig. 4B). 티아민 주입 후 3일 뒤 운동실조와 안구운동마비는 호전되어 퇴원하였다.

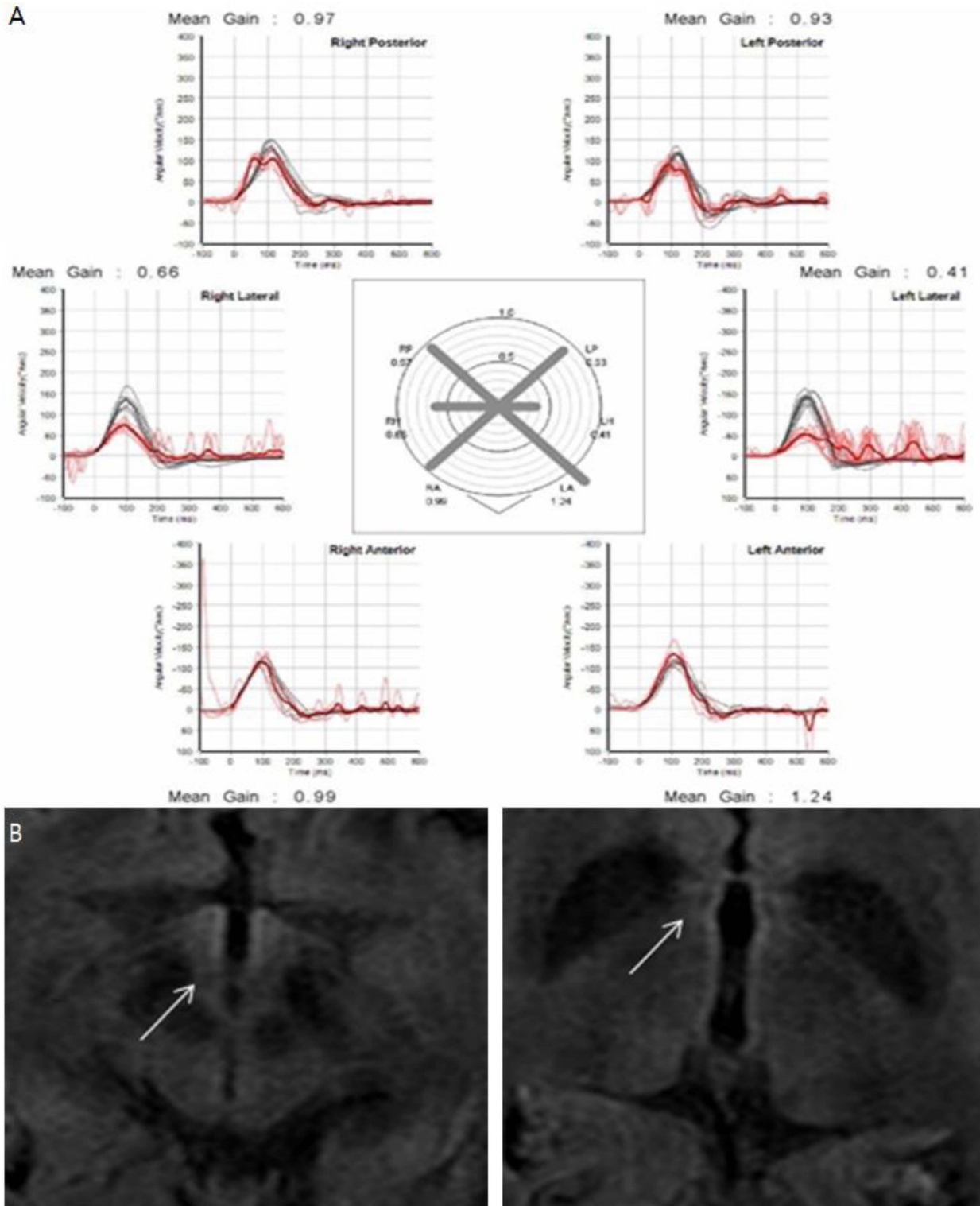


Fig. 4. The patient's findings (Case 4) of video head impulse test and brain magnetic resonance imaging (MRI). (A) Video head impulse test showed bilateral catch up saccade on both side. (B) Flair (fluid attenuated inversion recovery) MRIs of patient showed mild hyperintense lesions at both mamillary body and thalamus.

고 찰

WE는 전형적인 3징후, 즉 뇌병증(encephalopathy), 보행 실조(ataxic gait), 그리고 여러 안구운동이상(eye movement abnormalities)이 특징적이거나 유발하는 요인이나 침범하는 병태위치의 다양성으로 전형적인 3징후를 모두 보이는 경우는 10% 내외로 알려져 있다[8]. 이러한 3징후 외 다양한 임상증상을 보일 수 있는데 최근에 WE환자에서 전형적인 안근마비 없이 수평주시유발안진과 수평전정안구반사의 소실만을 보일 수 있으며[7], 이는 WE가 제3, 4뇌실주변과 제4뇌실바닥(the floor of the 4th ventricle), 수도관(aqueduct) 주변을 침범하며 이 아래에 위치하는 내전정핵(medial vestibular nucleus, MVN)과 혀밑신경앞핵(nucleus prepositus hypoglossi, NPH)에 손상을 주기 때문이다[7,9]. 증례 환자들은 심한 보행실조와 다양한 안구운동마비, 그리고 주시유발안진과 수평전정안구반사가 감소되어 있었고 고용량의 티아민 정주 후 증상은 현저히 회복되는 특징을 보였다(Table 1).

WE에서 특징적인 안증상으로는 수평 또는 수직의 자발안진, 양측외전마비, 기타 외안근마비에 의한 주시마비(gaze palsies) 등이며 가장 흔한 안증상은 안진으로 알려졌다. 드물게는 동공을 침범하여 동공반사가 저하되며 부등동공(anisocoria), 안검하수, 암점(scotoma)을 보이기도 한다. 수직안진을 보이는 경우에는 눈모음이나 상하주시에 의해 방향이 역전되는 경향이 있으며 알렉산더법칙을 따르지 않아 안진의 빠른 성분 방향을 볼 때 안진이 강해지는 것이 아니라 오히려 약해지는데, 이는 주시고정을 위한 신경적

분체(neural integrator)의 불안정 때문이라고 여겨진다[3]. 또한 수평주시유발안진도 안근마비 없이 나타나는 흔한 증상이며 역시 신경적분체의 불안정성으로 인하여 수도관 주변의 내전정핵과 혀밑신경앞핵의 손상으로 주시고정장애가 발생하게 되어 주시유발안진이 일어나게 된다[2]. 같은 이유로 WE에서 나타날수 있는 안징후로서 수평전정안구반사의 소실이 있는데 환자들의 두부충동검사를 하였을 때 양쪽으로 따라잡기신속안구운동이 보이며 이것은 티아민 결핍이 수평전정안구반사에 선택적으로 영향을 주었다고 해석할 수 있겠다. 주로 수평 반고리관으로부터 나오게 되는 수평전정안구반사는 다른 반고리관의 반사와 비교하여 선택적으로 혹은 우세하게 취약하며 이러한 전정안구반사의 취약은 자극 빈도에 따라 다르며 높은 빈도의 자극을 줄 때 더 정확하다고 알려져 있다[9,10]. 기존 연구를 보았을 때 WE환자에서는 내전정핵에서 외전신경핵으로 진행되는 신경주행로를 포함한 제4뇌실바닥 아래에 위치한 구조 중, 특히 내전정핵이 주로 침범이 되고, 혀밑신경앞핵, 소뇌 소절과 목젓이 관여하게 되는데, 이 부위가 티아민 결핍에 선택적으로 취약하여 수평전정안구반사의 소실로 나타난다고 해석된다[10]. 본 증례들에서 나타난 균형장애와 수평전정안구반사의 소실도 내전정핵과 주변 구조물의 취약으로 발생한 것으로 설명할 수 있으며 이는 티아민을 고용량으로 정주하여 호전되었다[9,10]. 따라서 수평전정안구반사만 선택적으로 소실되는 것도 WE를 시사하는 강력한 소견일수 있겠다.

급성기에 다양한 신경계증상을 보이는 WE에서 증례들

Table 1. Clinical findings of four cases with Wernicke's encephalopathy

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age/sex	65/Male	38/Female	58/Male	44/Male
Neuro-ophthalmologic finding	Horizontal and vertical GEN, pan-ophthalmoplegia	Spontaneous upbeat nystagmus, horizontal GEN and horizontal saccade limitation	Horizontal GEN and horizontal saccade	Limited horizontal saccades
Brain MRI (T2 or FLAIR)	Increased signal in the mamillary bodies, medial thalamus and periaqueductal area	Mild increased signal intensities in the mamillary and periaqueductal areas	Mild increased signal intensities in the both dorsal pons and medulla	Mild high signal intensity in the mamillary bodies and medial thalami
Horizontal head impulse test	Bilateral catch-up saccades on both sides	Bilateral catch-up saccades on both sides	Bilateral catch-up saccades on both sides	Bilateral catch-up saccades on both sides
Caloric test	Reduced responses	No responses	Reduced responses	Reduced response
Rotation chair test	Reduced gain <3 seconds	Reduced gain 2.5 seconds	Reduced gain <3 seconds	Reduced gain 4.5 seconds

GEN, gaze-evoked nystagmus; MRI, magnetic resonance imaging; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery image.

처럼 보행실조와 어지럼, 평형장애를 주소 보이는 경우 수평전정안구반사의 소실만을 보일 수 있으며 또는 전형적인 3징후와 함께 보일 수 있으며 이는 고용량(500 mg 정주)의 티아민공급으로 호전되는 것을 알 수 있었다. 임상적 이러한 WE에서의 VOR 소실에 대한 신경이학적 소견을 숙지하여야 하며 신속한 티아민의 공급으로 임상 후유증을 최소화 하여야겠다.

중심 단어: 베르니케뇌병증, 전정안구반사, 운동실조, 어지럼

CONFLICT OF INTEREST

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

REFERENCES

1. **De La Paz MA, Chung SM, McCrary JA 3rd.** Bilateral internuclear ophthalmoplegia in a patient with Wernicke's encephalopathy. *J Clin Neuroophthalmol* 1992;12:116-20.
2. **Halavaara J, Brander A, Lyytinen J, Setälä K, Kallela M.** Wernicke's encephalopathy: is diffusion-weighted MRI useful? *Neuroradiology* 2003;45:519-23.
3. **Shin BS, Oh SY, Kim JS, Lee H, Kim EJ, Hwang SB.** Upbeat nystagmus changes to downbeat nystagmus with upward gaze in a patient with Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Sci* 2010;298:145-7.
4. **Streifler J, Manor R, Kuritzky A.** Ocular manifestations in a case of Wernicke's encephalopathy caused by hyperemesis gravidarum. *Neuro-Ophthalmology* 1989;9:267-9.
5. **Sechi G, Serra A.** Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442-55.
6. **Zuccoli G, Pipitone N.** Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:501-8.
7. **Yang TH, Oh SY.** Loss of the horizontal vestibulo-ocular reflex in a patient with wernicke encephalopathy. *J Korean Neurol Assoc* 2014;32:50-2.
8. **Cook CC.** Prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000;35:19-20.
9. **Ghez C.** Vestibular paresis: a clinical feature of Wernicke's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;32:134-9.
10. **Choi KD, Oh SY, Kim HJ, Kim JS.** The vestibulo-ocular reflexes during head impulse in Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1161-2.