안구떨림을 보인 부감염 수막뇌염: 증례보고

윤인호, 윤승훈, 강봉희

단국대학교 의과대학 단국대학교병원 신경과학교실

Ocular Flutter in Parainfectious Meningoencephalitis: A Case Report

In-Ho Yoon, Seung-Hoon Yun, Bong-Hui Kang

Department of Neurology, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

• Received Aug 9, 2021
• Revised Sep 2, 2021
• Accepted Sep 3, 2021

• Corresponding Author:
Bong-Hui Kang
Department of Neurology, Dankook
University Hospital, 201 Manghyang-ro,
Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: +82-41-550-3295
Fax: +82-50-4473-4714
E-mail: debora79@dankook.ac.kr
ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-6852-9507>

• Copyright © 2021 by
The Korean Balance Society.
• 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.

Ocular flutter is a rare, horizontal eye movement disorder characterized by intermittent bursts of conjugate horizontal saccades without intersaccadic intervals. It can occur in various clinical conditions such as metabolic dysfunction, infection and paraneoplastic syndrome. Herein, a 50-year-old male showed ocular flutter in parainfectious meningoencephalitis and immunoglobulin therapy led to an improvement of symptoms. This case can improve the understanding of the pathological mechanisms of ocular flutter.

Res Vestib Sci 2021;20(3):113-117

Keywords: Ocular flutter; Meningoencephalitis; Immunotherapy

서론

신속보기(saccade)는 정상적으로 어느 한 주시점으로부터 다른 지점으로 시선을 빠르게 옮기는 것을 의미한다. 이러한 신속보기가 물체를 주시하는 중에 불수의적으로 발생하는 병적인 경우가 있다. 이러한 비정상적 신속보기가 단속적으로 발생할 때를 신속보기침범(saccadic intrusion)이라 하고, 연속적으로 반복해서 나타날 때를 신속보기진동(saccadic oscillation)이라 한다[1-3]. 사이간격(intersaccadic interval) 없이 연속적으로 발생하는 신속보기진동은 좌우, 회전 운동을 포함하는 여러 방향으로 나타나면 안구간대

경련(opsoclonus), 수평 방향으로 국한되어 나타나면 안구떨림(ocular flutter)이라고 한다. 신속보기진동을 유발하는 원인으로는 신생물떨림증후군(paraneoplastic syndrome), 수막뇌염, 대사-독성 질환, 약물 등에 의해 나타난다고 알려져 있으나 그 기전이 명확하지 않고 특별한 원인을 찾을 수 없는 경우도 있다[2].

이 증례는 수막뇌염 증상으로 안구떨림을 보인 드문 사례로, 고용량 스테로이드 요법과 면역글로불린 치료에 의한 증상의 완화를 경험하여 이를 보고하고 안구떨림의 병태생리를 살펴보고자 한다. 이 보고는 환자로부터 이미지, 동영상 사용에 대한 서면동의를 받은 후 진행하

였다.

증 례

이전에 건강하던 50세 남자가 내원 4일 전부터 갑자기 발생한 어지럼증을 주소로 응급실 내원하였다. 내원 8일 전 처음 전신 오한 증상이 있었고, 6일 전 기침을 동반한 몸살감기 기운이 있었으며, 4일 전부터 어지럼증과 함께 발열감이 있어 병원에 내원하였다. 어지럼증은 앉았거나 걸을 때 심해지는 경향이며, 걸으려 하면 진동시로 인해 악화된다고 하였다. 두통, 구역, 구토 증상은 없었다. 이전에 어지럼증 병력은 없었고, 기저질환으로 당뇨병을 진단받았으나 복용 중인 약제는 없었다. 하루 한 갑 20년간 흡연하였으며 월 1회 정도 소주 한 병 음주하였다.

내원 당시에는 체온 정상으로 측정되었으며 다른 활력 징후도 정상이었다. 신체 진찰에서 의식은 명료하였고 양측 동공 크기 및 반사도 정상이었다. 주시점을 바라보게 하였을 때, 환자의 양안에서 불규칙하고 불수의적인 수평 방향의 신속보기가 반복되는 안구떨림이 관찰되었다 (Supplementary Video 1). 수의적인 안구운동 시에 상하, 좌우 방향에서 모두 안구떨림이 악화되는 양상이었다. 다른 기본적인 뇌신경검사와 근력, 감각, 심부건반사검사는 모두 정상이었다. 소뇌기능검사에서 손가락맞대기검사, 급속교대운동검사, 롬버그검사(Rhomberg test)는 정상이었으나 발꿈치정강이검사에서 양측의 운동 실조가 나타났다. 혼자서 서기는 가능하였으나, 걸을 때 중심이 불안하여 부축이 필요하였다. 기본적인 혈액검사, 소변검사는 정상이었으며 가슴X선검사와 심전도검사도 정상이었다. 적혈구침강속도와 C반응단백질, 항중성구세포포질항체, 류마티스인자, 항인지질항체, 루푸스항응고인자, 항이중가

닥DNA항체, 항핵항체 검사도 모두 정상이었다. 갑상샘기능검사, B형간염표면항원, 항C형간염바이러스항체, 사람면역결핍바이러스, 매독검사도 정상이었다. 내원 당일 시행된 뇌 컴퓨터단층촬영 및 뇌 자기공명영상에서 이상소견은 관찰되지 않았다.

입원 5일째 추적 관찰을 위해 시행한 조영제를 포함한 뇌 자기공명영상에서도 뇌병변은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 뇌척수액검사에서 압력은 9 cmH₂O, 적혈구 0/mm³, 백혈구 178/mm³ (림프구 97%), 단백질 124.2 mg/dL, 포도당 129 mg/dL로 백혈구와 단백질이 정상 수치에 비해 상승되어 있었다. 뇌척수액검사에서 시행한 단순포진바이러스, 수두대상포진바이러스, 엔테로바이러스, 결핵 실시간 중합효소사슬반응(polymerase chain reaction), 항산(막대)균염색검사, 그람염색검사, 배양검사, 크립토코쿠스항원검사는 모두 정상이었고, 뇌척수액 아데노신아미노기제거효소(adenosine deaminase)는 16 IU/L였다. 신생물표지항체검사는 모두 음성이었으며 뇌척수액세포검사도 음성이었다. 혈액에서 시행한 강글리오사이드항체검사(GQ1b, GM1, GD1b)도 음성이었다. 비디오 안진검사에서는 주로 시고정이 없을 때 안구떨림이 나타났으며, 눈 움직임의 방향이 바뀔 때 유발되었다(Fig. 2). 안진은 관찰되지 않았고, 부드러운따라보기와 신속보기는 정상적으로 관찰되었다. 상세 불명의 바이러스 감염에 의한 수막뇌염 가능성을 고려하여 아시클로버를 14일간 정맥 투여하였다. 아시클로버 투여 종료 후에도 환자의 증상은 큰 변화 없이 지속되는 상태로, 안구떨림에 대해 고용량 스테로이드 충격요법으로 메틸프레드니솔론(1,000 mg/day)을 5일간 정맥 투여했다. 이후 증상은 약간의 호전 경과를 보여 외래에서 추적 관찰하여 경과를 확인하기로 하고 퇴원하였다.

퇴원 1주 뒤 어지럼증과 안구떨림 증상은 지속되면

Fig. 1. Normal brain magnetic resonance imaging. (A) T2 weighted images. (B) Gadolinium-enhanced T1 weighted images.

Fig. 2. Videoculography showed horizontal saccadic eye movements without intersaccadic interval (ocular flutter) in the box. The ocular flutter provoked when the eyes change direction.

서 간헐적인 어지럼 악화와 두통이 발생하여 재입원하였다. 신경학적 검진상 안구떨림이 자주 관찰되는 상태로 이전 입원 시와 큰 변화는 없었다. 재시행한 뇌척수액검사에서 압력은 13 cmH₂O, 적혈구 2/mm³, 백혈구 17/mm³, 단백질 65.5 mg/dL, 포도당 119 mg/dL로 이전보다 호전된 양상으로 나타났다. 지속되는 안구떨림에 대해 원인 불명의 감염 후 면역 반응에 의한 부감염 수막뇌염(parainfectious meningoencephalitis) 가능성이 높다고 판단되어 면역글로불린 치료(400 mg/kg/day)와 증상 조절 목적의 baclofen을 시작하였다. 이후 환자의 증상은 빠른 호전 경과를 보여 퇴원하였다. 2주 뒤 외래에서 추적 관찰했을 때 신체 검진상 안구떨림은 간헐적으로 남아있으나 이전에 비해 눈에 띄게 횡수와 진폭이 줄어들었고, 혼자서 안정적인 보행을 보였다.

고 찰

신속보기진동의 기전은 현재 확실하게 밝혀진 바는 없으나, 기존의 확인된 신속보기를 조절하는 소뇌와 뇌간의 범정지신경세포(omnipause neuron)의 기능을 토대로 이의 장애로 추정하였다. 그러나 범정지신경세포의 화학적 병변을 유발한 원인이 모델에서는 신속보기 속도 저하가 유발되었으나, 기대했던 신속보기진동은 관찰되지 않았다. 또한 임상적으로 뇌간 병변이 의심되던 신속보기진동 환자의 부검 결과, 범정지신경세포에는 이상소견을 발견하지 못했다[2]. 따라서 좀 더 가능성 있는 가설은 신속보기를 발생시키는 돌발파신경세포(burst neuron)와 연관된 이상으로 발생한다는 것이다. 이를 의심할 수 있는 근거는

돌발파신경세포의 빠른 발사 특성과 신속보기 회로의 양성되먹임(positive feedback)으로 인한 본질적인 불안정성이다[3]. 또한 신속보기를 조절하는 소뇌 등쪽별레부(dorsal vermis)의 푸르키네세포(Purkinje cell)나 꼭지핵(fastigial nucleus)의 기능 이상으로 뇌간의 돌발파신경세포의 조절에 변화가 생기면서 유발이 될 것으로도 추정된다[2,4]. 아직 신속보기진동의 동물모델이 없고, 이제까지 뇌 영상 검사상 구체적인 뇌병변이 관찰되지 않는 경우가 많아서 이에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다. 이 증례에서도 시간 간격을 두고 진행한 두 번의 자기공명영상검사에서 뇌병변을 확인할 수 없었다. 그러나 안구떨림과 함께 사지 혹은 몸통의 실조증이나 근간대경련이 동반되는 증례들을 고려하면 안구떨림은 특정 부위의 이상보다는 소뇌 및 뇌간의 전반적인 기능 이상으로 발생할 가능성이 있다. 기능적 이상에 대해서 뇌 단일광자단층촬영(single photon emission computed tomography)이나 뇌 양전자방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)를 통해 확인할 수 있는데, 눈간대-근간대경련 증후군(opsoclonus-myoclonus syndrome)에서 주로 18F-fluorodeoxyglucose PET을 이용한 기능적 이상이 최근 활발히 연구되고 있다[4].

안구간대경련에 비하여 안구떨림의 원인 질환의 보고는 더 드물다. 원인을 알 수 없는 특발성(idiopathic)부터 신생물탈림증후군, 부감염 수막뇌염, 다발경화증, 약물이나 독성물질 관련성에 대한 보고가 있었다[2]. 이 증례에서는 급성의 상기도 호흡기 감염증상으로 시작된 임상 경과와 뇌척수액 검사 소견을 종합하여 볼 때 원인불명의 수막뇌염과 연관하여 발생하였을 것으로 판단하였다. 종양에 대한 전신적 검사는 진행되지 않았고 좀더 경과 관

찰이 필요하겠으나, 종양 과거력과 전신증상 동반 없이 건강했던 환자로 신생물탈립항체검사에서도 이상 항체는 관찰되지 않아 신생물탈립증후군의 가능성은 적을 것으로 생각된다. 부감염 수막뇌염으로 발생하는 안구떨림에 대해 전 세계적으로 적은 수의 보고가 있다. 해외에는 사람면역결핍바이러스[5], 엔테로바이러스[6], 지카바이러스[7] 관련 증례가 있었고, 국내에서는 아직 안구떨림의 증례 보고는 없었다. 감염이나 종양 등의 뚜렷한 원인은 없고, 항 GQ1b 항체 양성 환자에서 관찰된 안구떨림, 전신적인 근간대경련과 실조증을 보인 증례보고가 있었는데, 저자들은 항체와 관련한 뇌간과 소뇌의 자가면역반응을 병태생리로 추정하였다[8]. 따라서 스테로이드, 면역글로불린 주사와 같은 면역치료가 도움이 되는 것으로 추정된다.

일반적으로 알려진 안구떨림의 치료는 원인질환의 치료이다. 신생물탈립증후군의 경우 원인 종양의 치료 여부와 악화 경과에 따라 신경학적 증상의 경과도 나빠질 수 있다고 알려져 있다. 부감염성 질환의 경우 특별한 치료없이 수일에서 수주의 경과를 두고 호전되는 경우가 있었다. 그러나 부감염성 질환에서도 급성으로 악화되는 눈 간대-근간대경련 증후군에서 크레아틴인산화효소 상승과 급성 신부전을 보이기도 하므로 적극적인 치료가 필요한 경우도 있다[9]. 면역치료와 병행하여 자발안구운동 증상을 조절하는 목적으로 약물치료를 고려해 볼 수 있다. 조절기간의 돌발파신경세포와 소뇌의 푸르키네세포가 글루탐산염(glutamate), 글라이신(glycine), 감마아미노뷰티르산(gamma aminobutyric acid) 등으로 신경전달이 이뤄지는 것을 이용하여 신경전달물질이나 관련 수용체를 조절하는 기전의 약물치료가 제시되고 있다[2]. 특히 만성적으로 문제가 되는 신속보기진동에서 증상 조절의 목적으로 관련 약물을 시도해 볼 수 있을 것이다. 그러나 아직은 약물의 임상적 효과나 근거가 불분명하며, 좀더 많은 경험과 연구가 필요하다.

신속보기진동을 유발하는 뇌기능의 문제가 바이러스의 직접적인 감염에 의한 것인지 혹은 감염 이후 유발된 면역 반응의 결과로 나타나는 것인지는 이전 보고된 증례들이나 지금의 증례를 통해서 볼 때 명확하지 않다. 이 증례를 살펴보면 초기부터 전형적인 수막염 증상(심한 두통, 구역, 구토)이 없었고, 초기 항바이러스제 치료에도 불구하고 증상의 호전이 없다가 면역치료 이후 호전된 점으로 보아 직접적인 바이러스 감염보다는 원인 불명의 상기

도 감염 이후 유발된 면역반응의 결과로 수막뇌염이 발현했을 가능성이 높다고 생각된다.

결론으로 저자들은 안구떨림이 주증상으로 나타난 수막뇌염 증례를 보고하는 바이다. 구체적인 원인 바이러스나 세균은 불분명하나, 감염 이후 유발된 면역반응으로 발생한 뇌간 혹은 소뇌의 기능장애에 의한 것으로 추정해 볼 수 있다. 이 증례를 통해 자발안구운동의 드문 예인 안구떨림을 잘 확인하고, 동반될 수 있는 원인적 문제와 임상경과를 이해할 수 있을 것이다. 적극적인 증상 조절과 경과 단축을 위해 면역치료와 자발안구운동을 조절할 수 있는 약물치료를 시도해 볼 수 있으며, 이를 통해 임상적 호전을 기대해 볼 수 있다.

중심 단어: 안구떨림, 수막뇌염, 면역요법

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

부록(SUPPLEMENTARY MATERIALS)

Supplementary material can be found via <https://doi.org/10.21790/rvs.2021.20.3.113>.

REFERENCES

1. Lemos J, Eggenberger E. Saccadic intrusions: review and update. *Curr Opin Neurol* 2013;26:59-66.
2. Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements. 5th ed. London: Oxford University Press; 2015. p.720-6.
3. Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. Ocular oscillations generated by coupling of brainstem excitatory and inhibitory saccadic burst neurons. *Exp Brain Res* 2005;160:89-106.
4. Oh SY, Boegle R, Eulenburg PZ, Ertl M, Kim JS, Dieterich M. Longitudinal multi-modal neuroimaging in opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Neurol* 2017;264:512-9.
5. Kaminski HJ, Zee DS, Leigh RJ, Mendez MF. Ocular flutter and ataxia associated with AIDS related complex. *Neuro-Ophthalmol* 1991;11:163-7.
6. Wiest G, Safoschnik G, Schnaberth G, Mueller C. Ocular flutter and truncal ataxia may be associated with enterovirus infection. *J Neurol* 1997;244:288-92.
7. Karam E, Giraldo J, Rodriguez F, Hernandez-Pereira CE, Rodriguez-Morales AJ, Blohm GM, et al. Ocular flutter following Zika virus infection. *J Neurovirol* 2017;23:932-4.

8. **Zaro-Weber O, Galdiks N, Dohmen C, Fink GR, Nowak DA.** Ocular flutter, generalized myoclonus, and trunk ataxia associated with anti-GQ1b antibodies. *Arch Neurol* 2008;65:659-61.
9. **Kang BH, Kim JI.** Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with mumps virus infection. *J Clin Neurol* 2014;10:272-5.