

## 초로기 치매 증상으로 발현된 후천면역결핍증에서의 진행다초점백질뇌병증 증례

박평강 · 오정근 · 고성호  
이규용 · 이영주 · 최호진

한양대학교 의과대학 신경과학교실

Received: February 4, 2014  
Revision received: March 26, 2014  
Accepted: March 26, 2014

### Address for correspondence

Hojin Choi, M.D.  
Department of Neurology, Hanyang University  
College of Medicine Guri Hospital,  
153 Gyeongchun-ro, Guri, 471-701, Korea  
Tel: +82-31-560-2260  
Fax: +82-31-560-2261  
E-mail: aescu@hanmail.net

### A Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Acquired Immune Deficiency Syndrome Initially Presented with Early Onset Dementia

Pyeong Kang Park, M.D., Jung Geun Oh, M.D., Seong-Ho Koh, M.D., Kyu-Yong Lee, M.D.,  
Young Joo Lee, M.D., Hojin Choi, M.D.

Department of Neurology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a very rare and often fatal demyelinating disease of central nervous system (CNS), which mostly occurs in patients with immunosuppression such as acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients, transplant patients and patients receiving chemotherapy. PML usually manifests with acute or subacute neurologic deficit. and its late diagnosis may lead death or significant permanent disability. We report a 33-year old man diagnosed with PML in AIDS, who initially presented with gradual onset of dementia. Most symptoms of PML were progressed rapidly for several months, and characterized by focal neurological symptoms. On the other hand, we were experienced in patients without focal neurological symptoms and ongoing overall cognitive decline slowly. Patients with immunosuppression can be presented in a variety of neurological symptoms, detailed examinations for cognitive functions were needed in early stage of the disease.

**Key Words:** Progressive multifocal leukoencephalopathy, Acquired immune deficiency syndrome, Early onset dementia

진행다초점백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)은 사람에게 발생하는 중추신경계의 바이러스 감염질환으로 사람 폴리오마바이러스(human polyomavirus)의 일종인 John Cunningham (JC) 바이러스감염에 의해 뇌의 백색질에 발생하는 중추신경계의 탈수초 질환이다. PML은 대부분 면역기능이 저하되어 있는 후천면역결핍증후군(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 만성백혈병, 림프종, 사르코이드증(sarcoidosis), 혹은 장기간 면역억제 요법을 받는 세포면역손상 환자에게 발생한다. 평균 생존기간은 신경학적 증상이 나타난 후 3-6개월 정도로 매우 치명적인 질환이다 [1, 2]. PML은 병이 점차 진행하면 구음장애, 실행증, 시야결손, 운동장애 등 다초점 병변이 침범하는 부위에 따라 다양한 국소신경계 이상이 나타날 수 있다. PML에 대한 국내보고는 만성 골수백혈병[3], AIDS [4], 전신홍반루푸스[5], 중증근무력증[6] 등에서 발병한 증례가 있으며 각각 의식장애 및 반신마비, 경련 발작 등 다양한 기저질환 및 증상으로 발현이 되었다. 또한 대부분 3개월 이내의 기간 동안

급격히 증상이 진행하고 국소적인 신경학적 증상이 특징적이었다. 이에 반해 저자들은 기존에 보고된 증례와는 달리 건강하게 지내던 성인 남성에게서 국소적인 신경학적 증상 없이 전반적인 인지 기능 저하가 서서히 진행되는 초로기 치매양상으로 발현한 PML 증례를 경험하여 보고하고자 한다.

### 증례

특별한 기저질환 없이 지내던 33세 남자 환자가 약 5개월 전부터 서서히 진행되는 기억력장애 및 주의력장애로 본원 신경과에 방문하였다. 환자는 대졸학력의 일반 회사원으로, 사무직으로 일하고 있었다. 초기에는 자꾸 중요한 약속을 잊어버려서 건망증으로 생각하였으나 점차 진행하면서 회사 업무에 차질이 생겼다. 회사 업무와 일상 생활에서 집중력 저하 증상이 점차 현저해지면서 시간에 대한

지남력도 감소하고 계산 능력이 눈에 띄게 떨어져서 걱정이 되어 검사를 위해 입원하였다. 과거력 및 가족력에서 특이한 병력은 없었다. 흡연력은 없었고, 음주력은 일주일에 1-2회 소주 1병 정도 마시는 정도였다. 활력징후는 혈압 120/60 mmHg, 맥박 75회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4°C이었다. 신체검사는 정상이었다. 신경계진찰에서 의식은 명료하였고, 뇌신경검사는 정상이었다. 근력은 양쪽 상하지에서 대칭적으로 차이는 없었으며 심부건 반사는 양쪽 상하지 모두 대칭적으로 정상활동반사를 보였고, 바빈스키 징후도 없었다. 뇌막 자극징후로 경부경직 및 Kernig징후는 없었다. 환자의 인지 기능 저하 증세의 자세한 확인을 위해 연령대가 표준 범위에 벗어나지만 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)를 시행하였다. 한국판간이정신상태검사(K-MMSE)에서는 23점으로 인지 저하군에 속했으며 언어적 기억력과 시각적 기억력 모두 연령

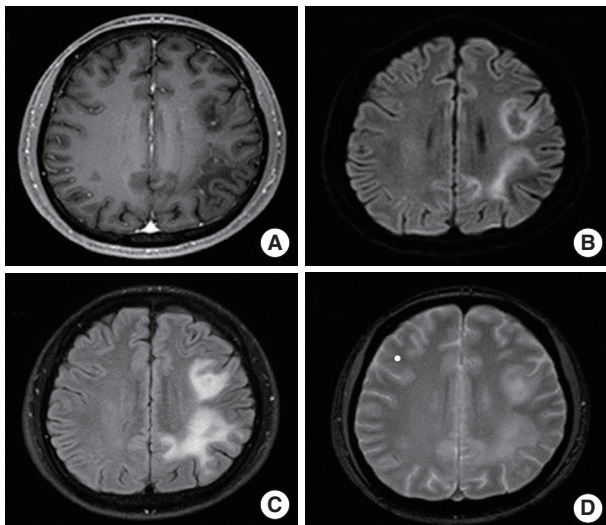
과 학력을 고려하였을 때 정상범위(16% 이상) 이하로 저하되어 있었고, 일부 executive functions과 주의 집중력, 시공간적 분석/구성 능력 및 수리-연산 능력도 정상범위 이하로 저하되어 있었다. 언어능력에서는 반복과 읽기는 가능하지만 이름 붙이기 및 Confrontational naming도 정상범위 이하로 저하되어 있었다(Table 1). 임상치매척도(Clinical Dementia Rating, CDR)는 1점으로 측정되었다. 환자의 학력이 대졸이고 증상이 발생하기 전에는 정상적인 사회생활이 가능했던 과거력 및 인지기능검사 결과를 고려할 때 환자의 인지기능 저하 증상은 치매에 합당한 것으로 판단하였다. 전체 혈구 계산에서는 백혈구 7,600/ $\mu$ L, 적혈구 11.2 g/dL, 혈소판 202,000/ $\mu$ L로 정상이었다. 간기능검사에서 AST, ALT의 경미한 상승이 있었으나 신장기능검사는 정상이었다. 뇌병변 유무 확인을 위해 뇌 MRI를 촬영하였고, 뇌 MRI 영상에서는 왼쪽 전두엽과 두정엽의 피질 하 백색질에 다초

**Table 1.** Neuropsychological test profile of the patient

		Score	Percentile (%)	
Barthel ADL		20	-	
K-MMSE/CDR		23/1	-	
Attention	Digit span forward/backward	4/1	1.66/0.6	
Language & related functions	Spontaneous speech	Fluency/contents	Fluent/Normal	
	Comprehension		Normal	
	Repetition/naming (K-BNT)		15/30	
	Reading/writing/finger naming		Normal	
	Right-left orientation/body part identification		Normal/Normal	
	Calculation		9	
Praxis		Ideomotor	3	
		Buccofacial	Normal	
Visuospatial functions	Pentagon drawing		1	
	RCFT total score /time (sec)		30/350	
Memory	3 word registration/recall		3/1	
			$\geq 16 / < 16$	
	SVLT	Immediate recalls	Trial 1+2+3 = Total	16
		Delayed recall		13
		Recognition	True/false positive	8/2
		Recognition score		18
		Discriminability index		75
	RCFT	Immediate recall		16
		Delayed recall		13
		Recognition	True/false positive	6/2
Recognition score			16	
	Discriminability index		66.37	
Frontal/executive functions	Motor impersistence		Normal	
	Contrasting program/go-no-no		17/16	
	Alternating hand movement		Borderline	
	Fist-edge-palm		Borderline	
	Alternating square & triangle/luria loop		Normal/Normal	
	K-CWST	Animal/supermarket		17/14
		ㄱ/ㅇ/ㅅ		7/7/9
Total score			23	
Stroop test	Word reading		100	
	Color reading		81	

Barthel ADL, Seoul- Instrument Activities of Daily Living; K-MMSE, Korean-Mini-mental State Examination; CDR, Clinical Dementia Rating; K-BNT, Korean Boston naming test; RCFT, Rey Complex Figure Test; SVLT, Seoul Verbal Learning Test; K-CWST, Korean-Color Word Stroop Test.

점 병변이 보였다. T1 강조영상에서는 저 신호강도, T2 강조영상과 fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상에서 고신호 강도를 보이며 조영 증강이 되지 않는 병변이 백색질에만 국한되어 관찰되었고 주위에 종괴효과는 거의 없었다(Fig 1). 뇌실은 모두 정상이었다. 뇌병변의 원인을 확인하기 위하여 시행한 뇌척수액 검사에서는 개방 압력 16 cmH<sub>2</sub>O, 백혈구 수 1/mm<sup>3</sup>, 적혈구 수 1/mm<sup>3</sup>, 단백질 37 mg/dL, 포도당 56 mg/dL (혈청: 122 mg/dL)으로 정상 범위였다. 뇌척수액 도말과 그람 염색에서 병원체가 발견되지 않았으며, 단순헤르페스바이러스(herpes simplex virus, HSV-1, HSV-2), CMV, 엡스타인-바바이러스(Epstein-Barr virus)에 대한 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)검사는 모두 음성이었으나 Human Immunodeficiency Virus (HIV)에 대한 중합효소연쇄반응(PCR)검사는 45,200 copies/mL로 양성소견이었다. 환자는 업무 특성상 해외 출장이 빈번하였고, 해외 유행가 출입을 통해서 HIV에 감염된 것으로 판단되었지만 환자의 인지 기능 저하로 인하여 정확한 병력 청취는 불가능하였다. JC 바이러스에 대한 중합효소연쇄반응을 통해 분석한 결과 JC 바이러스에 합당한 DNA 염기 서열과 일치하는 것을 확인하여 PML을 확진하였다. 환자는 입원 후 증상이 계속 진행하면서 실어증과 오른쪽 반신 위약 증세와 같은 국소적인 신경계 증상이 뒤늦게 나타났으며 HIV 감염에 대해서 highly active antiretroviral therapy (HAART), 치료를 시작하였으며 이후 증세의 진행이 멈추었다.



**Fig. 1.** There is no mass effect. No enhancement was present on contrast-enhanced T1-weighted image (A), with some peripheral restricted on axial diffusion weighted images (B). A part of cortical gray matter was also involved. Brain MRI showed multiple patchy T2 white matter hyperintensities in the left fronto-parieto-temporal subcortical and bilateral periventricular white matter area (C, D).

## 고찰

PML의 임상 증상은 대뇌 반구의 백색질을 침범하는 다초점 병변의 위치에 따라 다양하다. 후두엽의 피질하백색질병변이 있는 경우는 시야 장애와 피질 시각 상실을 보이고, 병이 점차 진행함에 따라 위약감, 행동 장애, 인지기능저하, 소뇌 실조, 구음장애, 감각장애 등 다양한 증상이 나타날 수 있다[2, 7]. Berger 등[8]이 AIDS 환자에서 PML이 발병하였을 때 발생한 초기증상들에 대하여 조사하였는데, 진단된 25명의 환자에서 처음에 발견되었던 신경계 이상은 주로 운동장애(12명), 보행장애(10명), 시력장애(6명)였고 기억력 감퇴 등의 치매증상(6명)도 발현이 되었었다. 기존 보고에 따르면 HIV 감염과 연관된 PML에서 인지기능저하가 첫 증상으로 발현되는 경우는, 대부분은 대부분 급성 내지 아 급성 양상으로 나타나는 것으로 보고되고 있다[8, 12]. 하지만 본 증례에서는 특별한 기저질환 없이 건강하게 지내던 성인 남성이 수개월에 걸쳐 서서히 진행되는 양상의 기억력 및 지남력장애, 주의집중력장애 등의 전반적인 인지기능의 저하를 주소로 내원하여, 뇌 MRI 영상을 촬영하였고, 뇌 MRI에서 왼쪽 전두엽과 두정엽의 피질하백색질에 국한된 다초점 병변이 발견되어 HIV 감염과 PML이 진단되었다. 본 증례에서 특이할 만한 점은, 첫째로 환자의 뇌 MRI에서 왼쪽 대뇌 반구에 다발성으로 백색질병변이 보였지만 임상적으로 발현된 신경학적 이상은 집중력 및 주의력 장애와 함께 서서히 진행되는 기억력 감퇴였다는 점이었다. 시야 결손, 운동 및 감각의 장애, 구음장애, 의식변화, 소뇌실조 등의 다른 신경학적 증상의 동반 없이 기억력 및 주의력 장애만 호소하였기 때문에 질환 초기에 정확한 진단을 내리기 어려웠다. 둘째로 본 증례에서는 환자의 뇌 MRI를 통하여 PML을 의심하였고, 특별한 기저질환 없이 지내던 젊은 환자였기 때문에 원인에 대한 검사 중에 HIV에 감염되었음을 발견하였다. 이를 고려할 때 면역이 저하된 환자에서 비교적 이른 시기에 PML이 발생할 수 있음을 유추해 볼 수 있다. 마지막으로 환자는 점진적으로 발현된 기억력 및 주의력 장애를 주소로 내원하였으며 HIV 감염이 확인되었기 때문에 에이즈치매복합(AIDS-dementia complex)의 가능성도 배제할 수 없었다. 하지만 뇌 MRI 사진에서 병변은 일측성이면서 PML의 초기 소견으로 알려져 있는 피질하 백색질에 국한된 병변이었고, 조영증강이 되지 않는 않았지만 급성 말이집탈락을 시사하는 확산 강조 영상에서의 병변 주변의 고 신호강도 소견 등을 고려하였을 때 에이즈치매복합(AIDS-dementia complex)보다는 PML에 합당할 것으로 판단하였고 뇌척수액에서의 JC 바이러스에 대한 중합효소연쇄반응검사를 통해 PML을 확진할 수 있었다[9]. 일반적인 PML의 진행 양상과 차이를 보였으므로 타 증례와의 다른 점을 확인하기 위하여 환자의 감염 경로와 감염 시기에 대한 추가 정보를 얻고자 하였으나 환자의 인지 기능 저하로 인하여 이에 대한 추가 조사가 불가능하였

다. PML의 치료는 아직까지 정해진 방법은 없다. AIDS 환자에서 PML이 발병한 경우는 antiretroviral agent (레트로바이러스약)이 효과적인 것으로 알려져 있으며, 면역기능이 정상인 환자에서 cidofovir로 치료하여 증상이 호전되었다는 보고가 있다[10]. Antiretroviral agent가 개발되기 전에는 AIDS 환자에서 PML이 발병한 경우는 환자의 10%만이 1년 이상 생존할 수 있었고, 대부분의 환자는 진단을 받은 후 수 주 혹은 수개월 후에 사망하였으나 적극적인 HAART가 이루어지는 최근에는 1년 이상 생존율이 50% 정도이며, AIDS 이외의 면역 억제 환자의 경우는 예후가 여전히 불량한 편이다[11].

결론적으로 HIV 감염환자 등을 포함하여 면역이 저하되어 있는 환자들을 진료할 때에는 세밀한 진찰과 신경학적 진찰을 통해서 환자의 경미한 증상의 변화를 인지하고 초기에 뇌병변 유무를 확인하는 것이 중요하며, 국소적인 신경 증상 이외에도 기억력 및 주의력 장애 등의 다양한 증상이 나타날 수 있는 가능성을 항상 염두에 두어야 한다. 또한 최근에는 본 증례와 같이 PML이 발병한 AIDS 환자들이 HAART로 인해 치료의 효과와 환자의 예후가 좋아지고 있는 추세이기 때문에 임상역사들의 조기진단 및 적극적인 치료가 더욱 중요할 것이다.

## 참고문헌

- Weissert R. *Progressive multifocal leukoencephalopathy*. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 73-7.
- Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, Dobbs M. *Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy*. *Ann Neurol* 1998; 44: 341-9.
- Lee JH, Lee JH, Lee KH. *One case of progressive multifocal leukoencephalopathy complicating chronic myelocytic leukemia*. *J Korean Neurol Assoc* 1996; 14: 282-8.
- Park BS, Yu IK, Lee BH. *Progressive multifocal leukoencephalopathy isolated to posterior fossa in a patient with AIDS: DWI and 1H-MRS features*. *J Korean Soc Radiol* 2010; 63: 403-7.
- Ko HY, Kim HK, Lee HY, Shim YS, Kim JY. *Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus*. *J Korean Rheum Assoc* 2008; 15: 159-64.
- Kang HH, Pakr JH, Lee MJ. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Myasthenia Gravis and Thymoma*. *J Korean Neurol Assoc* 2012; 30: 312-5.
- Tan CS, Korálnik IJ. *Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis*. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425-37.
- Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ, Dickinson G. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: a Review of the Literature with a Report of Sixteen Cases*. *Ann Intern Med* 1987; 107: 78-87.
- Horger M, Beschorner R, Beck R, Nägele T, Schulze M, Ernemann U, et al. *Common and uncommon imaging findings in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with differential diagnostic considerations*. *Clin Neurol and Neurosurg* 2012; 114: 1123-30.
- Naess H, Glad S, Storstein A, Rinaldo CH, Mork SJ, Myhr KM, et al. *Progressive multifocal leukoencephalopathy in an immunocompetent patient with favourable outcome. A case report*. *BMC Neurol* 2010; 10: 32.
- Lima MA, Bernal-Cano F, Clifford DB, Gandhi RT, Korálnik IJ. *Clinical outcome of long-term survivors of progressive multifocal leukoencephalopathy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1288-91.
- Frederik Neess Engsig, Ann-Brit Eg Hansen, Lars Haukali Omland, Gitte Kronborg, Jan Gerstoft, Alex Lund Laursen, et al. *Incidence, Clinical Presentation, and Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients during the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: a Nationwide Cohort Study*. *Infect Dis* 2009; 199: 77-83.