

비인두암 환자 중 동시항암화학방사선요법 후 발생한 단순 헤르페스 뇌염

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 ¹종양내과, ²방사선종양학과

최혜진¹ · 이지은¹ · 홍숙희¹ · 전은경¹ · 이시원² · 김연실² · 강진형¹

Herpes Simplex Encephalitis after Concurrent Chemoradiotherapy in Nasopharyngeal Cancer: A Case Report

Hye Jin Choi¹, Jieun Lee¹, Suk Hee Hong¹, Eun Kyung Jeon¹, Seawon Lee², Yeon Shil Kim², and Jin Hyoun Kang¹

¹Division of Medical Oncology, Departments of Internal Medicine and ²Radiation Oncology,
Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Herpes simplex encephalitis (HSE) is a rare viral encephalitis in adults. A high (70%) mortality rate with serious complications has been reported even after active, appropriate management. The association between HSE and immune suppression is unclear, but there are case reports of cancer patients in which HSE concomitantly developed after whole brain radiation or high-dose steroid treatment. The clinical manifestations and laboratory findings of these patients are atypical compared to the general population. Although brain magnetic resonance images reveal typical HSE findings, cerebrospinal fluid (CSF) analysis might be normal in cancer patients. We report a case of HSE in a 48-year-old male diagnosed with nasopharyngeal cancer and treated with concurrent chemoradiation. This patient had a normal cell count in CSF, but HSE was finally diagnosed from positive polymerase chain reaction test results. After administration of acyclovir and systemic steroid treatment, the patient had a good clinical course with few neurologic sequelae. (Korean J Med 2015;88:602-607)

Keywords: Herpes simplex encephalitis; Nasopharyngeal cancer; Chemoradiotherapy

서 론

단순 헤르페스 뇌염(herpes simplex encephalitis, HSE)은 연

간 인구 백만 명당 2-4명의 매우 낮은 비율로 발생한다. 치료하지 않는 경우 사망률은 70% 이상이며 적극적인 항바이러스 치료에도 불구하고 19%의 치사율을 보이는, 예후가 매

Received: 2014. 2. 3

Revised: 2014. 4. 1

Accepted: 2014. 5. 16

Correspondence to Jin Hyoun Kang, M.D.

Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6043, Fax: +82-2-594-6043, E-mail: jinkang@catholic.ac.kr

***Conflict of Interest:** The authors disclose no potential conflicts of interest.

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

우 불량한 질환이다[1,2]. 두경부암 환자 및 뇌전이를 동반한 고형암 환자에게 HSE가 병발되는 경우는 일반 인구의 발병률보다 높을 것으로 추정되나 구체적인 발생 빈도는 알려져 있지 않다[3]. 암 환자들에게는 HSE가 높은 빈도로 나타나는 위험인자로 전신항암화학요법, 면역억제치료 및 전뇌방사선 치료 등이 제시되고 있으나 확실한 선후 관계는 정립되어 있지 않다[4]. 고형암 환자에서 항암-방사선동시치료 또는 전뇌방사선 치료 시행 후 HSE가 병발된 증례는 전 세계적으로 34예가 보고되었지만[3] 국내에서는 아직 문헌으로 보고된 바가 없다.

저자들은 비인두암 환자에게 동시항암화학방사선요법을 실시하던 중 발생한 HSE를 진단하고 아시클로비어(acyclovir) 정맥주사 및 고용량 스테로이드 주사를 사용한 후 신경학적 증상이 호전된 증례를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

48세 남자 환자로 비인강암 III기(cT3N2M0) 진단 후 시스플라틴 동시항암화학방사선요법(planned schedule; cisplatin 30 mg/m² intravenous [I.V] weekly for 7 cycles, radiation total accumulation dose 7,260 cGy/33f x. using tomotherapy)을 계획하였다. 방사선 투여 범위는 비인강암이 발생한 종괴 및 양측 경부 level II, III 림프절 전이병소를 포함하였다. 총 42일 동안 시스플라틴을 6주기 투여하였으며 방사선조사는 6,160 cGy/28 fx.가 투여되었다. 동시항암화학방사선요법을 진행하던 중, 환자는 3등급 구내점막염 및 3등급 호중구 감소가 발생하여 치료를 일시적으로 중단하였으며 치료 중단 13일 후 구내점막염 및 호중구 감소가 호전되어 7주기 시스플라틴 투여와 방사선조사를 포함한 동시항암화학방사선요법을 재개하였다.

치료 재개 7일 후 환자는 39°C 이상의 고열과 함께 단기 기억력 저하 및 혼돈된 지남력, 인지 기능 저하를 보였다. 당시 활력징후는 혈압 125/95 mmHg, 맥박 83회/분, 호흡 18회/분, 체온 39.2°C로 고열을 동반하고 있었다. 두경부 검사에서 1등급 구내점막염이 확인되었다. 흉부 청진에서 호흡음은 정상으로 청진되었으며 심음은 규칙적이었고 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 검사에서 간종대 및 비종대는 없었으며 압통은 없었다. 상하지 관절 부위 압통이나 부종은 없었다.

신경학적 검사에서 의식은 명료하였으나 혼돈된 지남력을 보이고 있었으며 언어 기능 검사에서 감각성 실어증이 관찰되었다. 말초혈액 검사에서 혈색소 11.1 g/dL, 헤마토크릿 31.0%, 백혈구 2,710/mm³ (호중구 61.8%), 혈소판 159,000/mm³로 중등도 백혈구감소증을 보였으며 혈청생화학 검사에서 특별한 이상소견은 없었다. 소변 검사 역시 이상소견을 보이지 않았다. 뇌척수액 검사에서 뇌압은 22 mmH₂O로 증가되어 있었으며 백혈구 0개/uL, 단백 83 mg/dL, 당 49 mg/dL 소견을 보였다. 증상 발생 직후 시행한 뇌 자기공명영상(brain magnetic resonance imaging, brain MRI)에서 좌측 해마 부위에 저명하지는 않으나 약간의 조영 증강 소견이 확인되었다(Fig. 1). 증상 발생 이틀 뒤 우측 안면 및 우측 상완에 경련이 발생하였고 직후 시행한 뇌파 검사에서 좌측 측두엽에 간질파가 관찰되었다(Fig. 2). 증상 발생 10일 뒤 추적검사한 뇌 자기공명영상에서 좌측 측두엽 및 해마 부위에 부종이 보였으며 연수막의 조영 증상이 확인되었고 회백질 및 백질 간의 경계가 소실된 소견이 관찰되었다(Fig. 3).

본 환자는 뇌척수액 검사에서 백혈구 증가 소견은 없었으나 발열이 동반된 신경학적 증상과 brain MRI 소견 및 뇌파 검사 결과를 바탕으로 HSE를 의심하였다. 이에 아시클로비

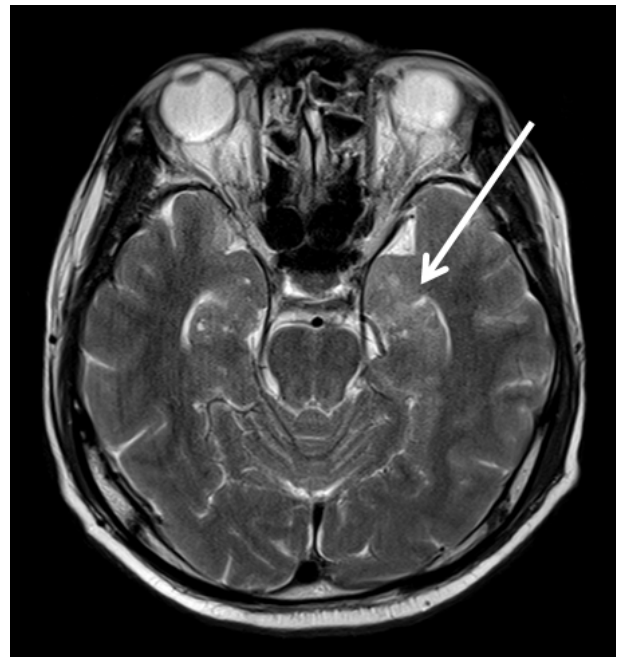


Figure 1. The initial brain magnetic resonance image. The T2 weighted axial image shows slight enhancement in the left temporal lobe (arrow).

어(acyclovir, 10 mg/kg I.V, every 8 hrs) 및 고용량 스테로이드 요법(dexamethasone 4 mg I.V, every 6 hrs)을 시작하였다. 또한 증상 조절을 위해 항경련제(levetiracetam)를 같이 투여하였다. 이후 척수액 검사에서 단순 헤르페스 바이러스(herpes simplex virus, HSV) 1형을 polymerase chain reaction (PCR) 방법으로 확인하여 HSE를 확진할 수 있었다(Fig. 4).

본 환자의 경우 아시클로비어는 21일간 유지하였고 고용량 스테로이드는 점차 감량하여 중단하였다. 증상 발생 10일 후 검사한 뇌척수액 추적검사에서 단순 헤르페스 바이러스

1형은 PCR에서 음전되었다. 치료 시작 4일 후 발열은 호전되었고 경련은 더 이상 발생하지 않았으나 혼돈된 지남력 및 단기 기억 저하, 동일한 언어의 반복 증상은 지속되는 양상을 보였다. 증상 발생 30일 후 시행한 뇌 자기공명영상 검사에서 좌측 측두엽 및 해마 부위에 뚜렷한 신호 증강이 지속되는 양상을 확인하였다(Fig. 5). 약 두 달 경과 후 환자의 지남력 및 기억력 저하는 점진적으로 호전되는 양상을 보였다. 동시향암화학방사선요법 종료 후 2개월 뒤에 시행한 반응 평가에서 비인강 뇌기저부 병변이 부분반응을 보였으며,

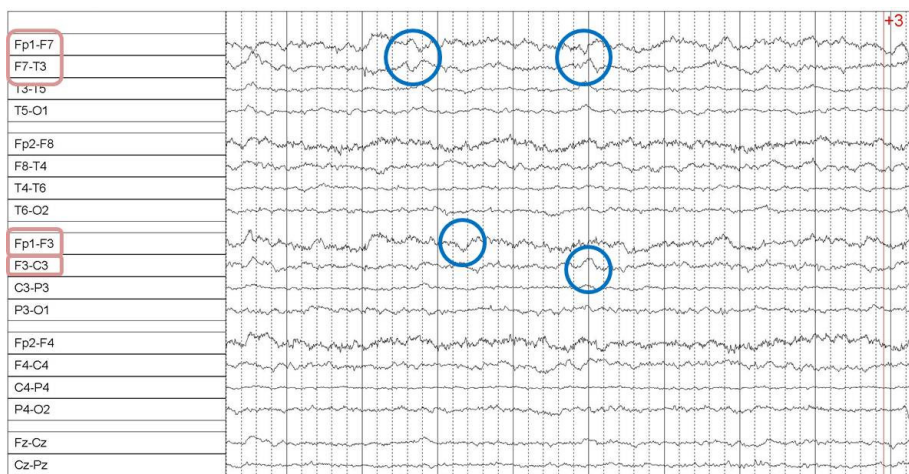


Figure 2. The electroencephalogram suggests partial seizure. The anterior half shows continuous slow activity; however, the left frontotemporal area (squares) reveals a sharp wave, suggesting partial seizure disorder (circles).

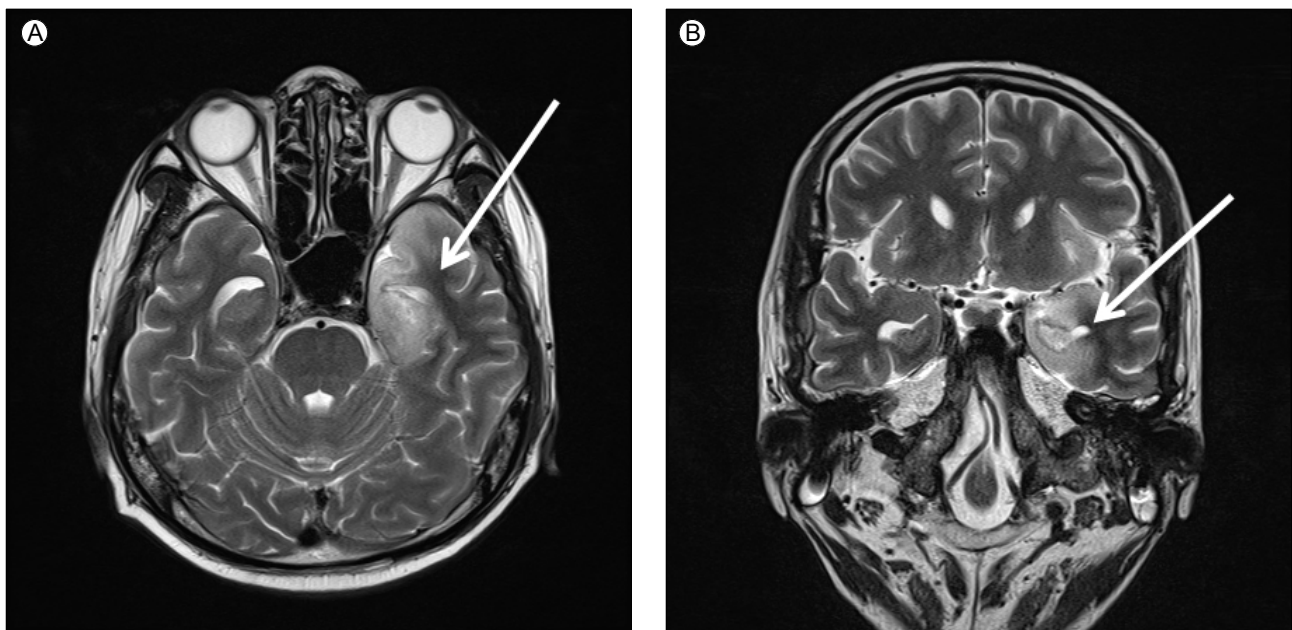


Figure 3. Five days after symptom development. Brain magnetic resonance image (A, T2 weighted axial image; B, T2 weighted coronal image) shows cortical swelling with loss of the gray-white matter junction, leptomeningeal enhancement, and diffusion restriction in the left temporal lobe and left hippocampus, without hemorrhage (arrows).

경부림프절은 완전반응을 보였다. 보조 항암요법으로 FP (5-FU 1,000 mg/m² I.V, D1-D4, cisplatin 80 mg/m² I.V, D1) 항암화학치료를 4주기 시행 후 현재 병 진행 소견 없이 추적 관찰 중이다.

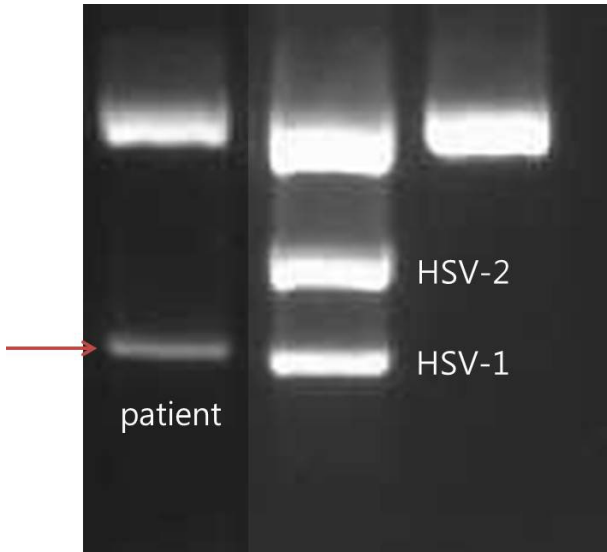


Figure 4. Cerebrospinal fluid polymerase chain reaction for herpes simplex virus. A positive PCR result for HSV-1 is shown for this patient (arrow). PCR, polymerase chain reaction; HSV-1, herpes simplex virus-1; HSV-2, herpes simplex virus-2.

고 찰

본 증례는 동시항암화학방사선요법을 시행 중인 비인두암 환자가 고열 및 인지 기능의 변화를 보인 예로써 뇌척수액 검사에서 백혈구는 확인되지 않았으나 임상양상 및 brain MRI 소견을 종합하여 HSE를 조기에 진단한 사례이다. 주로 HSE는 전두엽 및 측두엽을 침범하고 90% 이상의 환자에서 발열이 동반되며 인지 기능 저하, 간질, 성격 변화 및 실어증 등이 주 증상으로 나타난다[5]. 전형적인 HSE의 경우 뇌척수액 검사에서 뇌척수액압력은 정상이거나 경미한 증가를 보이고, 당은 정상소견을 보이거나 림프구 증가 양상의 백혈구 증가를 보이며 단백은 증가하는 양상을 보인다[6]. HSE 진단에 중요한 영상의학적 기법은 brain MRI로써 뇌 부종 및 측두엽, 전두엽의 신호 증강 소견이 확인되는 것이 특징이다 [7,8]. HSE가 의심되는 경우 뇌척수액 검사에서 HSV-DNA PCR 양성 소견을 확인하는 것이 가장 중요하다[4]. 본 증례의 경우 개두압은 22 mmH₂O로 다소 증가하였으나 뇌척수액에서 백혈구 상승은 관찰되지 않았다. 하지만 고열 및 인지 기능 장애, 간질 등의 전형적인 HSE의 신경학적 이상을 보였으며 증상 발생 이후 시행한 brain MRI에서 특징적인 측두엽 신호 증강 소견이 확인되었고 뇌척수액에서 HSV-DNA

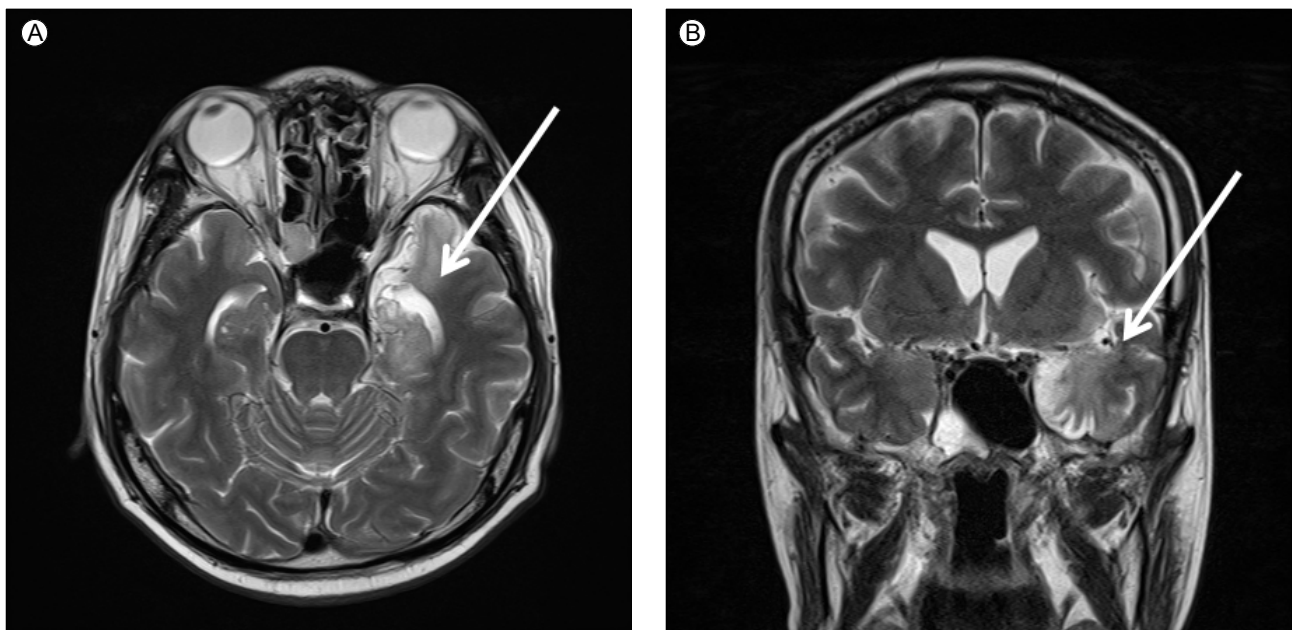


Figure 5. Fifteen days after symptom development. T2 weighted brain magnetic resonance image (A: axial view, B: coronal view) still shows cortical swelling with loss of the gray-white matter junction, leptomeningeal enhancement, and diffusion restriction in the left temporal lobe and left hippocampus (arrows).

PCR이 양성으로 확인되어 HSE로 확진할 수 있었다. 바이러스 뇌염의 전형적인 뇌척수액 검사 소견은 림프구증가증 양상의 백혈구 증가이지만 본 증례에서는 이러한 특징적인 뇌척수액 소견이 확인되지 않았다. 본 증례와 같이 뇌 부종을 줄이는 목적으로 전신 스테로이드를 사용하며 방사선 치료를 시행하는 경우, 면역 반응의 저하 또는 지연으로 인해 뇌척수액 검사에서 특징적 소견인 백혈구 증가가 나타나지 않는 경우가 보고되고 있다[3,4].

고형암 환자에게 전뇌방사선 치료, 또는 동시항암화학방사선요법을 시행할 경우 면역기능의 저하로 인해 중추신경계에 잠복해 있던 HSV의 활성화 및 재감염이 나타날 가능성이 있다. HSE의 발생 기전으로 구강 및 후신경에 잠복하고 있던 HSV가 방사선 치료 중 점막염이 발생할 때 뇌로 파급되는 기전이 가설로 제시되고 있다[3,4]. 본 증례의 경우 방사선 치료 중 심한 구내 점막염이 발생하였으며 이때 구강에 잠복하고 있던 HSV가 뇌로 파급되었을 것으로 추정된다. 저자들은 HSV 감염 경로를 확인하기 위하여 구강 내 점막을 채취하여 PCR을 시행하였으나 HSV 음성으로 확인되었다. 하지만 항암-방사선 동시 치료 또는 방사선 치료를 시행 받던 중 구내 점막염이 발생했던 두경부암 환자의 29.1%가 HSV-1에 감염되어 있었다는 보고가 있으며[9], 아시클로비어를 먼저 사용한 이후에 구강 점막 검사를 시행하였기 때문에 PCR이 음성으로 나왔을 가능성을 배제할 수 없다.

HSE가 의심되는 경우 즉시 아시클로비어 전신 투여를 시작하는 것이 중요하며, 환자에게 뇌 부종이 의심되는 경우 전신 스테로이드 투여도 같이 시행해야 한다[5]. 본 증례에서는 HSE가 의심되는 직후 항바이러스제와 전신 스테로이드 치료를 시작했기 때문에 심각한 뇌신경계 합병증 없이 비교적 양호한 임상경과를 보인 것으로 생각된다.

항암화학치료 또는 동시항암화학방사선요법을 시행 받는 암 환자에게 원인을 알 수 없는 발열 및 인지 기능 변화가 나타날 경우, 바이러스성 뇌염을 고려하여 brain MRI 등의 영상 검사 및 뇌척수액 검사를 시행해야 한다. Brain MRI에서 측두엽 등에 신호증강 소견이 확인될 경우 HSE를 의심해야 하며 뇌척수액 검사에서 백혈구가 확인되지 않더라도 HSV-PCR을 시행하여 HSE를 감별하는 것이 필요하다. 또한 HSE는 치사율이 높고 항바이러스 치료 등의 적극적 치료에도 불구하고 심한 신경학적 후유증이 발생하는 질환으로[10] HSE가 의심될 경우 지체 없이 항바이러스 치료를 시작해야

한다[3].

요 약

동시항암화학방사선요법 또는 전뇌방사선 치료 등을 시행하는 환자의 경우 면역 반응의 저하로 인하여 HSE가 발병할 확률이 증가하며 임상증상 및 검사 소견이 비특이적이다. 따라서 발열 및 의식 변화가 나타나는 환자에서는 HSE를 감별 진단 중 하나로 고려해야 한다. 본 증례에서는 즉각적인 항바이러스 치료에 좋은 반응을 보였으며 비교적 양호한 임상경과를 보인, 동시항암화학방사선요법 시행 중에 병발한 HSE를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 단순 헤르페스 뇌염; 비인두암; 동시항암화학방사선요법

REFERENCES

1. Jakob NJ, Handermann M. Herpes-simplex-virus (HSV). In: Darai G, Handermann M, Sonntag H, Tidona CA, Zöller L, eds. Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen. 3rd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Berlin Heidelberg, 2009:388-391.
2. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al. Pathogenesis, clinical disease, host response, and epidemiology: alphaherpes viruses. 1st. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
3. Graber JJ, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Herpes simplex encephalitis in patients with cancer. J Neurooncol 2011;105: 415-421.
4. Jakob NJ, Lenhard T, Schnitzler P, et al. Herpes simplex virus encephalitis despite normal cell count in the cerebrospinal fluid. Crit Care Med 2012;40:1304-1308.
5. Kennedy PG, Steiner I. Recent issues in herpes simplex encephalitis. J Neurovirol 2013;19:346-350.
6. Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults-Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect 2012;64:347-373.
7. Baringer JR. Herpes simplex virus encephalitis. In: Davis LE, Kennedy PGE, eds. Infectious diseases of the nervous system. 1st ed. Butterworth-Heinemann: Oxford, 2000:139-164.
8. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for

- management. Eur J Neurol 2010;17:999-e57.
9. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, et al. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. Support Care Cancer 2006;14:753-762.
10. Levitz RE. Herpes simplex encephalitis: a review. Heart Lung 1998;27:209-212.