

역행성 기억장애를 주로 보인 바이러스성 뇌염 1예

계명대학교 의과대학 신경과학교실, 성균관대학교 의과대학 신경과학교실*

이현아 이형 조용원 임정근 나덕렬* 이상도

A Case of Viral Encephalitis with Disproportionate Retrograde Amnesia

Hyon-Ah Yi, M.D., Hyung Lee, M.D., Yong-Won Cho, M.D., Jeong-Geun Lim, M.D.,
Duk L. Na, M.D.*, Sang-Doe Yi, M.D.

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu;
Department of Neurology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

A 44-year-old man showed recurrent paroxysmal amnesic attacks following viral encephalitis which, despite antiepileptic treatment, developed into status epilepticus. Interestingly, the amnesic attacks mainly consisted of amnesia for retrograde events. After recovery from status, he showed a persistent amnesia which was characterized as disproportionate retrograde amnesia for the past 20 years. We attribute the amnesic attacks in the acute stage to a transient epileptic amnesia and the profound retrograde amnesia in the chronic stage to status- or infection-related focal brain damage.

J Korean Neurol Assoc 22(3):259~264, 2004

Key Words: Viral encephalitis, Retrograde amnesia, Epileptic amnesia

뇌염 후에 나타나는 기억장애는 뇌염에 의한 뇌손상 자체로 인하여, 또는 뇌염에 의한 이차적 간질발작으로 인하여 발생한다.^{1,2} 선행성 또는 역행성 기억장애의 형태로 나타날 수 있으나 원인과 관계없이 대부분은 선행성 기억장애이고, 이에 비해서 역행성 기억장애는 드물다.^{2,3} 뇌염 환자에서 간질 발작의 증상으로 역행성 기억장애를 보이는 예는 더욱 드물다. 저자들은 바이러스성 뇌염 초기에 간질 발작으로 인하여 역행성 기억장애가 일시적으로 반복되는 환자를 경험하였다. 이 환자는 항경련제를 사용함에도 불구하고 발작이 잦아지면서 결국 간질중첩증으로 발전하였고 간질중첩증에서 회복된 후 과거 20여 년에 대한 역행성 기억상실이 지속되는 특이한 임상 경과를 보였다.

반복되는 기억상실을 초래하는 질환 중, 일과성 간질성 기억상실(transient epileptic amnesia; TEA)은 발작적인 기억상실이 주가 되나 다른 인지기능은 비교적 유지되어 나타나는 측두엽간질발작의 한 유형이다. Pure amnesic seizure (PAS)나 일과성전기억상실(transient global amnesia, TGA) 등과 임상 양상이 비슷하나 역행성 기억상실이 주가 되므로 이들과는 독립된 임상 증후로 여겨진다.^{4,5} 우리 환자가 초기에 보였던 반복되는 일과성 기억장애는 TEA에 가장 가깝다고 여겨진다. TEA의 원인은 다양하지만 뇌염과 동반되어 초기 증상으로 나타난 예는 국내에 보고된 바가 없다. 또한 뇌염에서 회복한 후 선택적으로 과거 20여 년에 대한 역행성 기억상실이 지속되는 양상도 매우 드물다고 여겨져 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

44세 남자가 2003년 5월 6일, 2일 전부터 시작된 반복되는 기억장애로 내원하였다. 입원 7일 전부터 고열, 두통, 오한이 지속되었다. 입원 전날 아침, 자고 일어나 부

Received October 29, 2003

Accepted January 15, 2004

*Address for correspondence

Sang-Doe Yi, M.D.

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine
194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu, 700-712, Korea
Tel : +82-53-250-7832 Fax : +82-53-250-7840
E-mail : sdlee@dsmc.or.kr

인에게 ‘당신 누구냐, 왜 여기 있느냐’하며 알아 보지 못하고 여기가 어디냐고 하며 4, 5년간 살아온 집을 낯설어 하였다. 이런 증상은 심어 분 지속되다가 회복되어 부인과 주변 환경을 정상적으로 인식할 수 있었다. 같은 에피소드가 2회 더 반복되었다. 에피소드 중에는 정상적으로 대화하며 일상 생활을 수행하여 다른 인지 기능은 정상적인 것으로 생각되었다. 또 금방 들은 말을 잊기도 하여 최근기억에도 문제가 있어 보였으나 회복한 후에는 아까 당신이 누군지 모르겠더라고 말하여 당시 상황을 기억하는 듯했다. 전체 세 번의 에피소드 중 두 번째는 뭔가를 씹어 삼키는 시늉을 하다 멎어있고 수분 후에 기억장애가 나타났다. 세 번 모두 자신과 가족에 관한 과거 기억 장애에 국한되었고 처음 두 번은 잠에서 깬 후에 증상이 나타났다. 고열과 두통이 심해지고 입원 당일 아침에도 같은 양상의 네 번째 발작이 있어 내원하였다.

과거력상 두부 외상, 간질 발작, 기억장애, 정신과적 질환의 병력은 없었다. 고졸의 오른손잡이로 고등학교 때 클라리넷을 전공하였으나 현재는 컴퓨터를 이용한 대중음악 편곡이 주 직업이었다. 그러나 레스토랑 경영 등 다른 사업을 병행하기도 하였고 입원 3주 전부터는 자동차 부품 공장에서 일해왔다. 하루 반 갑의 담배를 피지만 술은 마시지 않고 약물 복용력도 없었다.

신체검사상 체온은 36.9°C였고 신경학적검사상 기억과 지남력 외에는 이상 소견이 없었다. 입원시 발작이 멈춘 직후에 신경심리검사를 한 결과 즉각회상은 정상이었지만, 최근 기억과 오래된 기억에 이상이 있었다. 자세한 신경심리적 평가의 내용은 따로 기술하였다. 한국형 간이정신상태검사(K-MMSE)는 22점으로 시간과 장소에 대한 지남력의 이상이 있었다. 뇌척수액검사에서 뇌압 150 mmH₂O, 백혈구 20/mm³개였고, 단백질은

46 mg/dL, 당은 56 mg/dL였다. 당일 시행한 뇌 MRI는 이상 소견이 없었다(Fig. 1). 뇌파검사에서 간헐적인 전반적 서파가 관찰되었지만 간질파는 없었다.

헤르페스성 뇌염을 의심하여 IV acyclovir를 투약하였으나 입원 3일째부터 증상이 악화되었다. 발작성 기억장애의 빈도가 하루 10여 회까지 증가하고 기억의 회복도 완전해지지 않아 입원 5일째부터 항경련제를 투약하였다. 입원 6일째 다른 발작 증상은 없었으나 자동증으로 생각되는 씹는 행동의 빈도가 증가하고 외부 자극에 대해 반응하지 않는 상태가 지속되는 임상 양상과, 지속적으로 3~4 Hz의 전반적 델타파를 보이는 뇌파 소견으로 간질중첩증으로 판단하였다. 우측 후측두엽에서 시작한 델타파가 전체 뇌반구로 퍼지는 발작 양상의 뇌파도 볼 수 있었다(Fig. 2). Midazolam, propofol을 투약하고 집중치료실에서 치료하여, 5일 만에 의식을 회복하고 뇌파의 호전을 보였다. 입원 21일째에 대화하고 간이기억검사를 할 수 있는 정도가 되었으며 뇌파검사에서 간질파는 없었다. 재촬영한 뇌 MRI T2 강조영상에서 양측 측두엽에 고신호강도의 이상 소견이 나타났다. ELISA법에 의한 Herpes simplex virus와 다른 바이러스의 항체는 모두 음성이었다. 더 이상 발작적인 기억상실은 없었으나 과거 20여 년의 시간에 대한 기억장애는 지속되었고 입원 후 약 2주 동안 일어났던 일들도 일부 기억하지 못하였으나 이후의 일들은 비교적 정상적으로 기억하고 다른 인지 기능의 이상은 없이 퇴원하였다. 발병 4개월 후의 환자, 보호자와의 면담에서 과거기억은 퇴원시와 크게 차이가 없는 상태임을 확인하였다.

입원 당일 발작에서 회복되어 의식의 혼돈이 있을 때와, 간질중첩증으로 혼수에서 회복되어 약간의 지남력 장애와 역행성 기억상실이 지속될 때(입원 21일째), 그

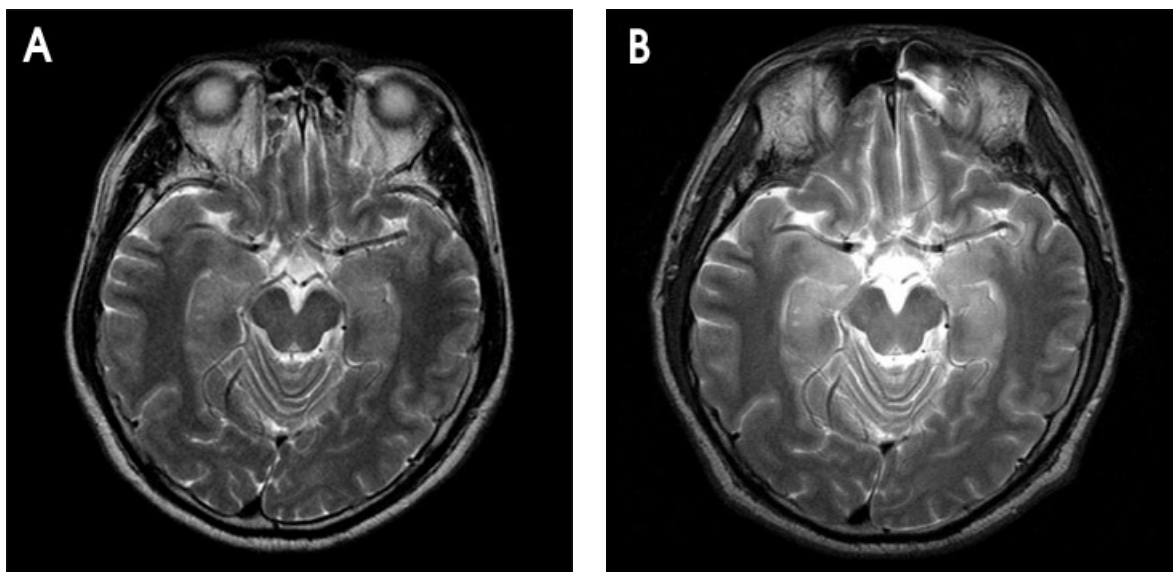


Figure 1. A T2 weighted MR axial image performed on the first hospital day. (A) shows no abnormal findings. However, a follow-up MRI 3 weeks later, (B) shows an abnormal high signal intensities seen in both temporal area.

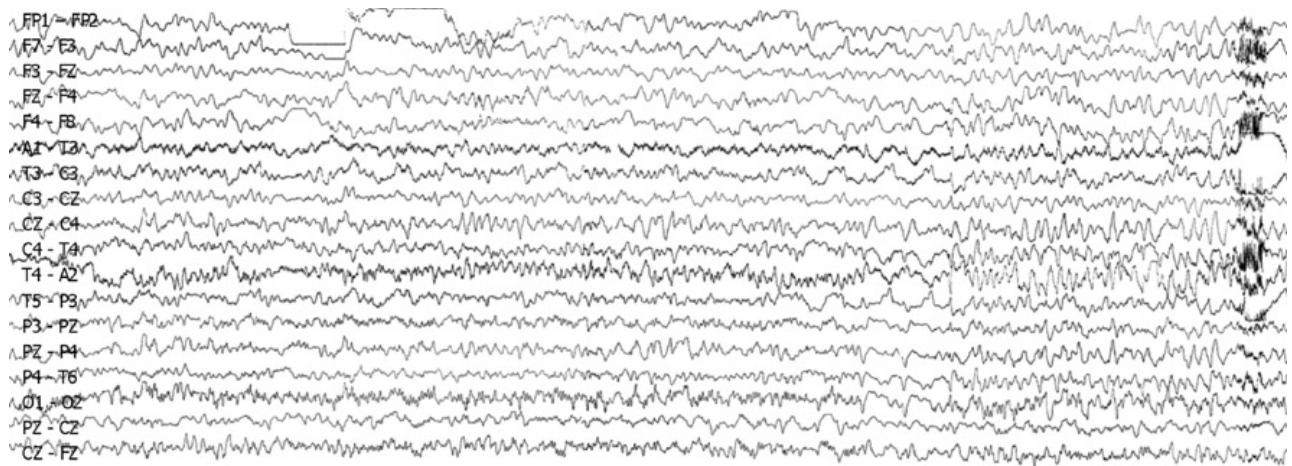


Figure 2. EEG recorded during status epilepticus on the 6th hospital day. Note that rhythmic delta activities arising from the right posterior temporal area spread to the whole cerebral hemisphere.

리고 3주 후에 외래에서 신경심리적 평가를 하였다. 자세한 결과는 일반인지기능과 선행성기억, 역행성기억으로 나누어 정리하였다(Table 1).

1. 일반인지기능

처음 2회의 K-MMSE는 시간, 장소, 3단어 회상검사에서 이상을 보였다. 시공간개념, 계산, 언어 등의 기능은 정상적이었으나 두 번째 검사에서 이름대기와 주의력, 일부 전두엽기능의 장애가 있었다. K-BNT는 1 percentile 미만으로 비정상이었지만 첫음절 힌트를 주면 모두 맞게 답하여 단어 검색의 장애가 의심되었다. 전두엽기능에도 장애가 있었으나 3주 후에 호전되어, 간질중첩증 후에 의식의 혼돈이나 뇌염에 의한 전두엽의 기능적 저하가 원인이 되었을 것으로 생각되었다. 세 번째는 부분적인 검사였으나 거의 정상으로 회복된 소견을 보였다.

2. 선행성 기억

시각기억과 언어기억 모두 지연기억에서 경계 수준이었으나 역행성 기억상실의 정도에 비해 선행성 기억상실은 심하지 않았다. 또한 퇴원 후 호전된 소견을 보였다.

3. 역행성 기억

발병 초기에는 과거기억의 장애가 일화적으로 발생하여 회복되었으나, 횡수가 잦아지면서 기억의 회복이 불완전하였다. 간질중첩증의 발생을 전후로 역행성 기억상실이 지속되어 발병 4개월이 지난 현재까지도 큰 변화 없이 지속되고 있다. 대략 1985년에서 1987년 무렵 이후의 기억이 완전히 상실된 상태였다.

1) 자서전적 기억(autobiographical memory)

가족: 부모, 형제는 알아보았지만 1980년대 말 이후 가족들에게 생긴 변화를 기억하지 못했다. 아버지가 교장 선생님이라는 것은 기억했지만 1999년 정년 퇴임한 것, 근무하던 학교, 또 당시 이사해서 현재까지 살고 있는 곳은 모르고 있었다. 형제들의 집, 직업, 조카들에 대해서도 마찬가지였다. 1987년에 태어난 큰딸은 겨우 얼굴을 알아보았으나 이름이나 나이, 태어난 곳은 몰랐으며, 둘째 아이는 존재 자체가 낯설었고 반복해서 얘기해주어 이름 정도를 기억해 낼 수 있었다. 자신의 이름, 생일, 띠, 고향, 1985년 결혼한 전부인, 결혼 장소, 주례까지 알고 있었다. 그러나 10년 전, 즉 1990년대 초에 만나 2년 전부터 같이 살고 있는 현재의 부인에 대해서는 부인이라는 사실, 이름, 나이, 처음 만난 곳도 몰랐고 4, 5년 전 이 사온 현재의 주소를 몰라 그전까지 살던 곳을 답하였다.

교육과 직업: 자신이 졸업한 고등학교, 졸업 후 일본에서 컴퓨터 음악을 공부한 일, 당시의 선생님, 이후에 음악 편곡했던 일은 기억하고 있었다. 그러나 1980년대 중반 처남과 레스토랑을 경영하고 발병 3주 전부터 공장에서 일한 사실, 발병 8년 전부터 타고 다녔던 자동차 기종은 기억하지 못했다. 기억상실 기간 동안의 대중가요의 곡, 가수는 물론이고 그 기간에 터득했던 연주기법, 편곡 기술 역시 기억하지 못했다.

여행과 추억: 어린 시절의 사진은 장소와 상황까지 기억하였으나, 올해 초 아이들의 졸업식 때 찍은 사진은 전혀 알아보지 못했다. 5년 전에 부인과 한 달여 다녀온 의미 있는 여행과 선물한 반지 등도 기억하지 못했다.

2) 유명사건 기억(memory for public events)

한국 유명사건 회상검사 설문지⁶를 이용하여 검사하였다. 1966년부터 1997년까지의 유명사건을 10년 단위로 나누어 질문하였고 주관식으로 답하지 못한 경우 4개의 보기를 제시하였다. 그리고 2003년 10월, 환자의 학력과

Table 1. Neuropsychologic evaluation

Cognitive domain / neuropsychologic test	2003. 5. 6	2003. 5. 26	2003. 6. 14
General cognition			
K-MMSE	22/30	16/30	29/30
K-WAIS Full IQ (verbal/performance)		89 (93/84)	
Attention			
Digit span: Forward/ backward		4/3	5/6
Letter cancellation		NL	NL
Language & related functions			
Fluency	NL	NL	NL
Auditory comprehension	NL	NL	NL
Repetition	NL	NL	NL
Naming (K-BNT*)	NL (NA)	38 (< 1% ile)	NL (NA)
Reading/Writing	NL	NL	NL
Calculation	NL	NL	NL
Finger naming	NL	NL	NL
Right-left orientation	NL	NL	NL
Body part identification	NL	NL	NL
Praxis	NL	NL	NL
Visuospatial functions			
Interlocking pentagon	NL	NL	NL
Rey copy		34/36	34/36
Frontal / Executive Function			
Contrasting program		NL	NL
Go-no-go test		NL	NL
Fist-edge-palm		Borderline	NL
Alternating hand movement		Borderline	NL
Alternating square and triangle		NL	NL
Luria loop		NL	NL
Semantic word fluency: Animals/Supermarket		6/6	12/14
Phonemic word fluency: ㄱ/ㅏ/ㅇ		2/9/4	5/6/7
Stroop test: Word reading: correct/incorrect		110/2	NA
Color naming: correct/incorrect		60/2	NA
Anterograde memory			
Orientation (Time/place)	0/3	2/3	5/5
Remote memory (President)	5	5	5
3 words registration/recall	3/2	3/0	3/3
Visual memory (SVLT; Seoul Verbal Learning Test)			
Recall: free		4/5/5	5/7/7
20-min delayed		5	6
Recognition Index (True positive-false negative)		6 (7-1)	NA
Visual memory (Rey CFT: Complex Figure Test)			
Copy		34/36 (95% ile)	34/36 (95% ile)
Recall: Immediate		12/36 (25% ile)	18/36
Delayed		6.5/36 (5% ile)	10/36
Recognition Index (True positive-false negative)		3 (8-5)	6 (9-3)

NL; within normal limit. NA; not applicated, *Korean version of the Boston Naming Test

연령을 짝짓기 한 9명의 정상인(남자, 고졸, 연령 43.3±2.9세)에게도 같은 설문지로 검사하여 비교하였다. 정상

인군은 주관식으로 물었을 때 23.0±3.94/30점, 객관식으로 물어 26.89±1.28/30점이었고, 환자는 주관식은 22/30

점, 객관식으로 물었을 때 26/30점으로, 자서전적 기억장애의 정도에 비해 사회적 유명사건에 대해서는 기억장애의 정도가 심하지 않은 것으로 판단하였다.

고 찰

반복되는 역행성 기억상실이 뇌염의 초기 주증상으로 나타난 증례이다. 본 증례의 기억장애는 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 첫번째는 발병 초기에 짧게 반복되는 역행성 기억장애였다. 기억장애의 지속시간은 수십분으로 비교적 짧았으나, 하루에도 수차례 반복되었고 의식의 변화가 동반되는 경우도 있었다. 회복된 후 지남력이 떨어지고 금방 들은 말을 기억하지 못하는 등의 선행성 기억장애가 있었으나 역행성기억은 완전히 회복되는 편이었다. 두 번째는 간질중첩증의 양상을 띠면서 지속되는 역행성 기억장애가 보이다가 중첩증 후에는 역행성 기억장애가 발병 5개월이 지난 현재까지 지속되고 있다. 이와 같은 역행성 기억상실의 기간이 길고(약 20년) 심한 것에 비해 선행성 기억은 비교적 유지되어 있었다. 따라서 초점성 역행성 기억상실(focal retrograde amnesia)의 양상이었다.² 유명사건보다는 자서전적 기억의 손상이 심했고 기억장애의 기간 내에서 시간적 구배(temporal gradation)는 관찰되지 않았다.

첫번째의 기억상실 즉 일시적이고 반복적인 기억장애에 대한 감별 진단은 TEA, PAS, prolonged postictal amnesia, TGA 등을 들 수 있다. TEA는 측두엽간질이 기억상실의 삽화로 나타나는 경우를 말하며 다른 인지 기능의 이상이나 발작 증상 없이 나타나는 경우도 있다고 한다.^{4,5} 이의 진단기준과 임상적 특징에 대해 여러 문헌에서 기술하였으나⁷ 1993년 Kapur⁴는 다음의 8가지 중 4가지가 만족될 때 TEA로 진단할 수 있다고 하였다. 첫째, 기억장애가 있는 에피소드 중에 반복적으로 질문하거나 불안해하지 않고 전기기억상실보다는 부분적 상실이 많다. 둘째, 역행성 기억상실의 심한 정도에 비해 선행성 기억상실은 심하지 않다. 셋째, 아침 혹은 잠에서 깬 후에 기억상실이 발생한다. 넷째, 6개월간 두 번 이상으로 기억상실의 빈도가 잦다. 다섯째, 대개 1시간 이내의 짧은 기간이다. 여섯째, 항경련제를 투약하여 기억장애의 에피소드가 감소하거나 소실되어야 한다. 일곱번째, 발작이 있는 후, 급성의 기억장애는 없지만 기억장애가 있었다는 사실을 우연히 알게 된다. 여덟번째, 발작간 뇌파에 이상이 있어야 한다. 본 증례는 2, 3, 4, 6, 8항에 부합되어 TEA의 정의에 합당하다고 생각되었다.

측두엽간질의 다른 한 형태인 PAS⁸는 발작을 하는 동안 정상적으로 활동하지만 발작 기간의 일들은 기억하지 못한다. 대개 역행성 기억상실은 없으며 발작에 의한 내측두엽만의 선택적인 기능 이상이 그 기전으로 추정된다. 따라서 본 증례의 기억장애는 PAS일 가능성이 떨어진다. Postictal prolonged amnesia는 뚜렷한 발작 후

에 기억상실이 오래 지속되는 증상이다. 우리 증례에서 뚜렷한 발작이 선행되지 않았고 비록 침습적인 뇌파검사는 하지 않았으나 두피뇌파상에 발작 뇌파의 선행이 없었으므로 postictal prolonged amnesia와도 감별이 될 것이다. 마지막으로 본 증례의 발작적인 기억장애가 TGA와 비슷할 수가 있다. 그러나 우리 환자에서 심한 역행성 기억상실이 있으나 선행성 기억상실은 저명하지 않은 상태가 지속되었고, 때때로 씹거나 삼키는 등의 발작 행동과 뇌파의 이상이 동반된 점은 TGA와도 감별이 될 것으로 생각된다. 따라서 저자들은 가장 가능성 있는 진단으로 TEA를 생각하였고 항경련제를 투약한 후 더 이상의 발작적 기억상실은 없었다.

우리 환자에서 또 하나의 특이한 점은 간질중첩증에서 회복된 후 과거 20여 년이란 긴 기간에 대한 역행성 기억상실이 지속되고 있다는 점이다. 이에 대한 원인은 첫째는 기존의 논문에서 보고한 것처럼 반복되는 TEA 때문일 수 있다.⁵ 둘째는 뇌염에 의해 내측두엽이 손상되어 회복기에 발견되는 과거기억의 장애일 가능성도 있다. 뇌염 후의 초점성 역행성 기억상실은 기억의 두 단계 즉, 경화과정(consolidation)과 검색과정(retrieval) 중 검색과정의 장애로 설명하는 것이 일반적이다.^{2,9} 반면 TEA에서 지속되는 역행성 기억상실은 내측두엽 구조의 반복되는 경련 반응으로 인한 경화과정의 손상으로 설명된다.⁵ 우리 환자는 TEA로 시작하여 뇌 MRI에서 양측 측두엽의 이상을 보였고 수십년 간의 역행성기억장애가 지속되었다. TEA로 발병하였고 간질중첩증으로 인해 뇌 MRI의 이상 소견을 나타낼 수 있으므로¹⁰ TEA 자체에 의해 기억상실이 지속되는 경우를 먼저 생각하였다. 그러나 기억상실의 기간이 수십년으로 긴 점은 경화과정의 장애로는 설명하기 어렵다. 따라서 이 부분은 검색과정의 장애, 즉 뇌염에 의한 뇌손상을 원인으로 생각하는 것이 더 타당할 것이다. 그러나 뇌염 후의 기억장애가 대부분 회복기에 발생한다는 점^{2,3}을 고려하면 TEA와 뇌염이 함께 작용한 결과로 추정된다.

장기기억은 내측두엽에서 주위 신경피질로 옮겨져 저장되는 것으로 알려져 있다. 따라서 장기간의 역행성기억상실은 신경피질 병변으로 engram에 이상이 생길 때 나타날 수 있을 것이다. 그러나 내측두엽 병변만을 보인 우리 환자의 경우 이 가설로는 설명되지 않는다. 이를 설명하기 위해 첫째는 뇌염 후 가시적인 병변은 없으나 전두엽이 기능적으로 저하되어 검색과정의 장애를 유발했을 가능성을 들 수 있다. 뇌염에서 전두엽 침범이 흔하고 우리 환자의 전두엽기능이 다소 저하된 점이 이를 지지한다. 둘째는 전하부측두엽(anterior inferotemporal lobe)이 전두엽과 신경망을 형성하여 장기기억의 검색과정에 관여한다는 가설을 적용해 볼 수 있다. 두 가지 모두 확정적이지는 않으나 우리 환자의 병변의 위치를 고려한다면 첫번째 가설이 더 타당할 것으로 생각된다.

발작적인 기억장애의 원인으로서의 TEA는 여러 예가

보고되었으나 일치되는 진단 기준이 없고 감별 진단도 매우 어려운 임상 증후이다. 그러나 발작적인 일과성 기억장애, 특히 역행성 기억장애로 내원하였다면 TEA를 고려해야 할 것이다. 더구나 이를 조기에 인식한다면 간질중첩증으로의 이행을 방지할 수 있고 환자의 예후를 호전시킬 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Kimura S, Kumano T, Miyao S, Teramoto J. Herpes simplex encephalitis with transient global amnesia as an early sign. *Intern Med* 1995;34:131-133.
2. Fujii T, Yamadori A, Endo K, Suzuki K, Fukatsu R. Disproportionate retrograde amnesia in a patient with herpes simplex encephalitis. *Cortex* 1999;35:599-614.
3. Hokkanen L, Launes J. Cognitive outcome in acute sporadic encephalitis. *Neuropsychol Rev* 2000;10:151-167.
4. Kapur N. Transient epileptic amnesia a clinical update and a reformulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1184-1190.
5. Zeman AZ, Boniface SJ, Hodges JR. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:435-443.
6. Oh JY, Kwon JC, Chin JH, Kim JI, Lee JH, Choi KG et al. Retrograde amnesia following anterior thalamic infarction. *J Korean Neurol Assoc* 2002;20:459-466.
7. Manes F, Hodges JR, Graham KS, Zeman A. Focal autobiographical amnesia in association with transient epileptic amnesia. *Brain* 2001;124:499-509.
8. Palmini AL, Gloor P, Jones-Gotman M. Pure amnesic seizures in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992;115:749-769.
9. Bauer RM, Grande L, Valenstein E. Amnesic disorders. In: Heilman KM, Valenstein E. *Clinical Neuropsychology*. 4th ed. New York: Oxford, 2003:495-573.
10. Roch C, Leroy C, Nehlig A, Namer IJ. Magnetic resonance imaging in the study of the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in adult rats. *Epilepsia* 2002;43:325-335.