



조 중 양

인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과학교실

## Demyelinating Disorders

Joong-Yang Cho

Department of Neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine

The etiology of multiple sclerosis (MS) is probably multifactorial, related to genetic, environmental, and several other factors. The McDonald criteria have been proposed and revised over the years. The treatment of MS includes disease modification with immunomodulator drugs and symptom management. Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory CNS syndrome distinct from MS that is associated with serum aquaporin-4 immunoglobulin G antibodies (AQP4-IgG). This article will provide new concepts of treatment, diagnostic criteria, and risk factors of demyelinating disease

**Key Words:** Multiple sclerosis, Neuromyelitis optica, AQP4-IgG

### 서 론

최근에 다발성경화증의 진단 기준이 재정립이 되고 새로운 치료약제도 도입되었으며, 새로운 치료 약제의 도입에 따른 치료 개념이 진화하고 있다. 2004년 시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO) 환자의 혈청에서 특정 항체(NMO-IgG)가 발견되고, 2005년 그 항체가 aquaporin-4 (AQP4)에 대한 항체임이 밝혀지면서 NMO가 MS와 다른 병리 기전을 가지는 독립된 질환이라는 것이 알려졌고, 2015년 새로운 진단 기준이 발표되었다. 본고에서는 현재까지 발표되어온 여러 연구 중 탈수초질환의 대표질환인 MS와 NMO의 진단, 위험 인자 그리고 새로이 제시된 치료개념들에 대해 정리해 보고자 한다.

### 본 론

#### 1. 다발성경화증(multiple sclerosis, MS)

- 1) 새로이 도입된 치료개념: No evidence disease activity (NEDA)

예전부터 MS에서 약물 치료의 효과는 relapse rate 감소, disease progression 억제, MRI에서 보이는 disease burden의 감소 등 3가지 측면에서 평가되었다. 그러나 최근 재발성 MS (relapsing remitting MS; RRMS)에서 좀 더 효과적인 약물들이 개발됨에 따라 치료 목표가 disease-free state 또는 no evidence of disease activity (NEDA)로 바뀌고 있다. Disease-free 개념은 anti-tumor necrosis factor 약물과 같은 disease-modifying therapies의 도입 후에 류마티스 관절염 같은 자가면역질환에 적용되었고, NEDA는 암이나 감염질환에서 치료가 free of disease를 가져온다는 개념에서 시작되었다.<sup>1</sup> MS에서는 underlying disease activity를 충분히 평가하는 것에 대한 제한이 있기 때문에, disease-free status 보다는 NEDA라는 개념이 적용되었다. NEDA는 치료효과 평가에 있어 가장 엄격한 기준이고, 질병의 완전한 관해를 의미한다. MS에서 NEDA의 개념이 도입된 rationale는 MS 치료 목표가 no signs of disease activity; neither new relap-

Joong-Yang Cho, MD

Department of Neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea

TEL: +82-31-910-7929 FAX: +82-31-910-7368

E-mail: joongyangcho@gmail.com

ses, disability progression nor new/enlarging white matter lesions 이기 때문이다. 즉 NEDA는 MRI에서 new or enlarging T2 병변이나 T1 조영증강 병변이 없어야 하고, sustained Expanded Disability Status Scale (EDSS) score progression 이나 임상적 재발이 없어야 한다.<sup>2</sup> NEDA는 disease modifying drugs (DMT) post-hoc 연구에서 outcome을 평가하는데 적용되었다.<sup>2,4</sup> 치료군과 대조군에서 차이를 보였으며,<sup>2,4</sup> active RRMS군에서 high-dose immunosuppressive therapy 와 autologous hematopoietic cell transplantation 후에 지속적인 관해가 유지되었다.<sup>5</sup> NEDA는 RRMS에서 좀 더 효과적인 약물을 도입하기 위한 임상연구에서 중요한 2차적인 outcome measure으로 여겨진다.<sup>4</sup> NEDA나 disease-free status를 분석하는 간격은 임상시험의 기간과 time point에 따라 24주부터 3년까지 다양하다. 최근 population-based cohort 연구에서는 1년 후에 약 반수의 환자에서 NEDA 기준을 만족하였고, 2년째의 NEDA 상태가 다른 각각의 지표보다 5년 후의 disability의 stability를 예측할 수 있다고 하였다.<sup>6</sup> 향후 NEDA에 patient-related outcome measures, focal grey matter disease activity, a whole and/or a regional brain atrophy metric과 뇌척수액 neurofilament levels 등의 fluid biomarkers가 포함될 수 있을 것으로 기대된다.<sup>7,8</sup>

## 2) 진단 기준

2006년에 임상적 단독증후군(Clinically isolated syndrome,

CIS) 환자를 대상으로 interferon을 투약한 BENEFIT 연구에서는, placebo군에 속한 CIS 환자의 85%가 2년 이내에 Macdonald 기준에 부합하는 CDMS로 전환된다는 사실이 밝혀져, MS의 조기진단의 필요성이 강조되었으며,<sup>9</sup> 2010년에 MAGNIMS (유럽 다발성 경화증 MRI 연구회)에서는 Macdonald 기준을 다시 한 번 수정하였다(Table 1).<sup>10</sup> 공간적 파종의 조건으로 뇌실주위, 측피질(juxtacortical), 천막하부, 척수 네 개의 부위 중 두 군데 이상에서 1개 이상의 T2 병변을 만족하도록 간소화하였고, 조영증강 병변에 관한 조항을 빼서 진단의 민감도를 높였다. 시간적 파종에 대한 기준에서는 기저 사진과 비교하여 시기에 상관없이 새로운 T2 또는 조영증강 되는 병변이 발생하거나, 시기에 상관없이 조영증강 되는 병변과 조영증강 되지 않는 병변이 함께 존재하면 이를 만족시키는 것으로 하여 MS 진단시기를 보다 앞당길 수 있게 하였다. 이러한 진단기준은 2009년 Rovira의 연구를 바탕으로 이루어졌는데, CIS 발병 후 단 한 번의 MRI 촬영만으로, T2 병변과 조영증강 되는 병변이 동시에 존재하는 경우, 조영증강 되는 병변 이후에 T2 병변이 생긴 것으로 간주하여 시간적 파종의 기준을 만족시킨다고 간주 하였다.<sup>11</sup> 그러나 이러한 연구는 아시아 MS 환자들을 대상으로 하지 않았으며, 아시아에서는 MS를 진단하는데 있어 시신경척수염을 감별해야 하는 문제가 있어 아시아인을 대상으로 적용하기에는 신중을 기해야 한다.

**Table 1.** MRI criteria for dissemination in space and time for multiple sclerosis

	McDonald 2001	McDonald 2005	MAGNIMS proposal
DIS (on either baseline or follow-up MRI)	3 or more of: <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 9 T2 lesions or ≥ Gd-enhancing lesion</li> <li>≥ 3 PV lesions</li> <li>≥ 1 JC lesions</li> <li>≥ 1 PF lesions</li> <li>1 cord lesion can replace 1 brain lesion</li> </ul>	3 or more of: <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 9 T2 lesions or ≥ Gd-enhancing lesion</li> <li>≥ 3 PV lesions</li> <li>≥ 1 JC lesions</li> <li>≥ 1 PF lesions or spinal cord lesion</li> <li>Any number of cord lesions can be included in total lesion count</li> </ul>	≥ 1 lesion in each of ≥ 2 characteristic locations: <ul style="list-style-type: none"> <li>PV</li> <li>JC</li> <li>PF</li> <li>Spinal cord</li> <li>All lesions in symptomatic regions excluded in BS and SC syndromes</li> </ul>
DIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) ≥ 1 Gd-enhancing lesion at least 3 months after CIS onset (if not related to CIS)</li> <li>2) A new T2 lesion with reference to a prior scan obtained at least 3 months after CIS onset</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) ≥ 1 Gd-enhancing lesion at least 3 months after CIS onset (if not related to CIS)</li> <li>2) A new T2 lesion with reference to a prior scan obtained at least 30 days after CIS onset</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) Simultaneous presence of asymptomatic Gd-enhancing and nonenhancing lesions at any time</li> <li>2) A new T2 and/or Gd-enhancing lesion on follow-up MRI irrespective of timing of baseline scan</li> </ul>

DIS: dissemination in space, Gd: gadolinium, PV: periventricular, JC: juxtacortical, PF: posterior fossa, SC: spinal cord, BS: brainstem, DIT: dissemination in time.

### 3) 위험인자(Risk Factor)

#### (1) 유전적 요인

MS는 유전병은 아니지만 가족 내에서 많이 발생하기 때문에 유전적 요인이 있을 것으로 생각되어 왔다. 1차 친족 간(first-degree relatives)의 MS의 위험은 일반인들에 비해 약 10-50 배 높은 것으로 알려져 있다. Linkage analysis 연구에서 여러 유전자가 위험인자로 밝혀졌는데, 대표적인 것으로 HLA DR15/DQ6 allele가 있다.<sup>12,13</sup> 최근에는 alleles of interleukin-2 receptor alpha gene (IL2RA)과 interleukin-7 receptor alpha gene (IL7RA)이 발견되었다.<sup>13</sup> 그러나, underlying susceptibility에 대한 유전적 요인은 대부분 밝혀지지 않았고, 환경적 요인도 중요한 것으로 여겨지고 있다.

#### (2) Vitamin D

최근 MS의 발병률이 적도에서 멀수록 높아진다고 알려지면서, 햇빛에 노출되는 정도가 MS의 발병위험요인 중 하나로 대두되고 있다. 2003년 Tasmanian 지역에서 이루어진 연구에서 어린 시절 태양에 노출이 많이 된 경우 MS의 발병률이 그렇지 않은 경우에 비해 확연히 낮았다.<sup>14</sup> Vitamin D의 혈중 농도가 높을수록 MS의 발병률이 낮아진다는 연구가 발표되면서 Vitamin D의 MS 보호 효과가 보고되었다.<sup>15,16</sup> MS의 완화시기에 비해 재발시기에서 혈중 Vitamin 수치가 현저히 감소되었으며, 면역학적 관찰결과 활성화된 Vitamin D는 IL-10 생산세포의 발달을 촉진시키는 반면, pro-inflammatory cell IL-6 및 IL-17 분비세포를 감소시킨다는 사실이 밝혀졌다.<sup>17</sup>

#### (3) EBV (Epstein-Barr virus)

MS의 발병에 각종 바이러스가 연관이 되어 있을 것이라는 가설에 대한 연구는 지난 수 십 년간 이루어져 왔으며, 최근 EBV와 MS의 연관성이 대두 되고 있다. MS 환자들 중, EBV 감염의 기왕력이 소아에서는 약 15배 높고, 성인에서는 약 30배 높다.<sup>18</sup> 그러나, 고위험 지역에서 저위험 지역으로 이주한 사람들을 대상으로 한 연구를 보면 다른 감염이나 감염 이외의 다른 인자가 관여하였을 가능성이 있다. 여러 역학 관찰연구에서 위생상태가 좋고 어릴 적에 감염기왕력이 적었던 선진국에서 자가면역질환(T-helper 1 mediated, and allergy; T-helper 2 mediated)이 증가한다는 이론이 있다(hygiene hypothesis).<sup>19</sup> 그러나 이러한 이론은 도시지역 보다 시골지역에서 MS의 유병률이 높다는 것을 설명하지는 못한다.<sup>20</sup>

#### (4) 흡연

여러 연구에서 흡연과 MS의 위험도 및 병의 활동도의 관련성을 보고하였다.<sup>21</sup> MS 발병에 대한 흡연의 odds ratio는 약 1.5로 흡연은 MS 발병률을 높이는 것으로 보고되었다.<sup>21,22</sup> 흡연은 유전적 요인과 다른 환경학적 요인과 함께 다발성경화증의 susceptibility를 높이는 것으로 생각된다.

## 2. 시신경척수염범주질환(neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD)

### 1) 진단기준(International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders)

2006년, 2007년도 revised NMO criteria에 이어 2015년에 International Panel for NMO Diagnosis (IPND)에서 NMOSD에 대한 진단 기준을 제시하였다.<sup>23</sup>

#### (1) 몇 가지 개념이 새로 도입되었다.

① NMO와 NMOSD는 임상양상이나 면역병리기전, 치료가 동일하며 incomplete NMO에서 NMO로 바뀌는 경우도 흔히 보이기 때문에 이번 진단기준에서 NMO와 NMOSD를 같은 개념으로 보고 NMOSD로 통일하였다. ② NMOSD with or without AQP4-IgG로 나눈다. 새로운 revised criteria는 AQP4(+) detection에 의해서만 진단되는 것이 아니라, 임상양상, 혈청소견, 신경영상 결과를 종합하여 진단을 하도록 만들었으므로, AQP4(-)인 환자들도 포함해야 한다. ③ 단발성 NMOSD에 대한 정의는 수십년이 지나서 재발하는 경우도 있기 때문에 “단발성”을 정의하기에는 충분한 근거가 부족하다. IPND에서는 약 index attack 후 5년간 재발이 없는 경우로 권장하였다. ④ 재발은 약 4주 이상의 간격을 두고 발생하는 경우로 하였다. ⑤ 과거에 사용하던 optico-spinal

**Table 2.** Potential risk factors for multiple sclerosis.

Female gender	
Caucasian race	
Genetic	HLA DR15/DQ6, IL2RA and IL7RA alleles
Infections	Epstein-Barr virus (EBV) infection
Temperate climate	
Low vitamin D level	
Lack of sunlight exposure	
Cigarette smoking	

MS (OSMS)는 NMOSD로 대체하였다.

## (2) 임상양상

AQP4-IgG가 양성인 NMOSD은 적어도 아래와 같은 1개 이상의 중요 임상양상을 충족해야 하며, 특정 임상양상은 NMOSD를 좀 더 시사하는 소견으로 여겨진다 (Table 3). ① 시신경염이 있으면서 동시에 양측성으로 발생하거나 optic chiasm을 침범하는 경우, altitudinal visual field defect, severe residual visual loss (acuity 20/200 or worse)를 보이면 좀 더 NMOSD를 시사한다. ② 급성 척수염이 있으면서 complete (rather than partial) spinal cord syndrome, especially with paroxysmal tonic spasms을 보이면 좀 더 NMOSD를 시사한다. ③ Area postrema syndrome은 episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting을 특징으로 한다. ④ Brain stem syndrome은 ocular motor dysfunction, long tract signs, ataxia 등을 포함한다. ⑤ Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions. ⑥

Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD- typical brain lesions은 encephalopathy, hemiparesis, cortical visual loss 등을 포함한다.

AQP4-IgG가 음성인 경우나 검사가 불가능한 경우에는 좀 더 엄격한 기준이 적용된다. 적어도 2개 이상의 주요 임상증상이 1회 이상의 clinical attack으로 발생하여야 하며 아래와 같은 요구사항을 모두 충족해야 한다.

① 적어도 1개의 주요 임상증상은 시신경염, 급성 LETM, 또는 area postrema syndrome 중에 있어야 한다. ② 공간적 파종 (Dissemination in space, affecting different neuro-anatomical regions;  $\geq 2$  different core clinical characteristics)을 만족해야 한다. ③ 추가적인 MRI 요구사항을 만족해야 한다. 여기서 추가적인 MRI 요구사항은 아래와 같다.

### (a) 급성시신경염

(i) Brain MRI에서 정상소견이거나 또는 비 특이적인 백질 병변 (only nonspecific white matter lesions) 또는 (ii) Optic nerve MRI에서 optic nerve MRI 에서 T2 병변 또는 T1 조영 증강 병변이 시신경 전체 길이의 1/2을 넘어서는 침범 또는

**Table 3.** NMOSD diagnostic criteria for adult patients

#### Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG

1. At least 1 core clinical characteristic
  1. Optic neuritis
  2. Acute myelitis
  3. Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting
  4. Acute brainstem syndrome
  5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions
  6. Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions
2. Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended)
3. Exclusion of alternative diagnoses

#### Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements:
  - (a) At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome
  - (b) Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics)
  - (c) Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable
    1. Acute optic neuritis
      - (a) brain MRI : normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR
      - (b) optic nerve MRI: T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over  $>1/2$  optic nerve length or involving optic chiasm
    2. Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over  $\geq 3$  contiguous segments (LETM) OR  $\geq 3$  contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis
    3. Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions
    4. Acute brainstem syndrome: requires associated peripendymal brainstem lesions
2. Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable
3. Exclusion of alternative diagnoses

optic chiasm 침범한 경우.

(b) 급성 척수염 (spine MRI)

(i) LETM (long extensive transverse myelitis) 또는 (ii)  $\geq 3$  contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis인 경우.

(c) Area postrema syndrome은 dorsal medulla/area postrema lesions과 관련되어야 한다.

(d) Acute brainstem syndrome은 periependymal brainstem lesions과 관련되어야 한다.

NMOSD 진단을 위한 추가적인 요구사항으로는 첫째, 적어도 1개의 뚜렷한 중추신경계 증상이 있어야 한다. 무증상 AQP4-IgG seropositive 상태는 아직 잘 알려져 있지 않다. 둘째, NMOSD-compatible MRI lesions이 있는 무증상의 환자는 NMOSD라고 진단을 하는 것은 타당하지 않다. 셋째, 어느 임상증상도 NMOSD에 pathognomonic 하지 않다. 따라

서 AQP4-IgG가 발견되지 않은 경우에 한 번의 임상증상으로는 NMOSD로 바로 진단할 수는 없다. 마지막으로 어떤 특정증상들은 다른 질환의 가능성이 있으므로 주의를 기울여야 한다(Table 4). 예를 들어 수개월 또는 수년에 걸쳐 천천히 진행되는 임상 경과는 NMOSD에서는 극히 드물기 때문에 이러한 경과는 대표적인 red flags이다. 따라서 AQP4-IgG의 결과와 상관 없이 진단기준을 만족하고 다른 질환이 배제되었을 때, NMOSD로 진단이 가능하다.

(3) 신경영상 및 신경생리검사

뇌, 시신경, 척수의 여러 양상들이 NMOSD를 강력히 시사한다고 알려져 있다(Table 5).

급성 척수염과 관련된 척수의 LETM은 가장 특이적인 NMOSD의 신경영상 소견이며 성인의 MS에서는 매우 드문 것으로 알려져 있다.<sup>24</sup> 이 병변은 전형적으로 중앙의 회색질

**Table 4.** Red flags: Findings atypical for NMOSD

Red flags (clinical/laboratory)

1. Clinical features and laboratory findings

Progressive overall clinical course (neurologic deterioration unrelated to attacks; consider MS)

Atypical time to attack nadir: less than 4 hours (consider cord ischemia/infarction); continual worsening for more than 4 weeks from attack onset (consider sarcoidosis or neoplasm)

Partial transverse myelitis, especially when not associated with LETM MRI lesion (consider MS)

Presence of CSF oligoclonal bands (oligoclonal bands occur in <20% of cases of NMO vs >80% of MS)

2. Comorbidities associated with neurologic syndromes that mimic NMOSD

Sarcoidosis, established or suggestive clinical, radiologic, or laboratory findings thereof (e.g., mediastinal adenopathy, fever and night sweats, elevated serum angiotensin converting enzyme or interleukin-2 receptor levels)

Cancer, established or with suggestive clinical, radiologic, or laboratory findings thereof; consider lymphoma or paraneoplastic disease (e.g., collapsin response mediator protein-5 associated optic neuropathy and myelopathy or anti-Ma-associated diencephalic syndrome)

Chronic infection, established or with suggestive clinical, radiologic, or laboratory findings thereof (e.g., HIV, syphilis)

Red flags (conventional neuroimaging)

1. Brain

a. Imaging features (T2-weighted MRI) suggestive of MS (MS-typical)

Lesions with orientation perpendicular to a lateral ventricular surface (Dawson fingers)

Lesions adjacent to lateral ventricle in the inferior temporal lobe

Juxtacortical lesions involving subcortical U-fibers

Cortical lesions

b. Imaging characteristics suggestive of diseases other than MS and NMOSD

Lesions with persistent (>3 mo) gadolinium enhancement

2. Spinal cord

Characteristics more suggestive of MS than NMOSD

Lesions <3 complete vertebral segments on sagittal T2-weighted sequences

Lesions located predominantly (>70%) in the peripheral cord on axial T2-weighted sequences

Diffuse, indistinct signal change on T2-weighted sequences (as sometimes seen with longstanding or progressive MS)

**Table 5.** Neuroimaging characteristics of NMOSD

Spinal cord MRI, acute
LETM lesion associated with acute TM
Increased signal on sagittal T2-weighted (standard T2-weighted, proton density, or STIR sequences) extending over 3 or more complete vertebral segments
Central cord predominance (more than 70% of the lesion residing within the central gray matter)
Gadolinium enhancement of the lesion on T1-weighted sequences (no specific distribution or pattern of enhancement is required)
Other characteristic features that may be detected
Rostral extension of the lesion into the brainstem
Cord expansion/swelling
Decreased signal on T1-weighted sequences corresponding to region of increased T2-weighted signal
Spinal cord MRI, chronic
Longitudinally extensive cord atrophy (sharply demarcated atrophy extending over $\geq 3$ complete, contiguous vertebral segments and caudal to a particular segment of the spinal cord), with or without focal or diffuse T2 signal change involving the atrophic segment
Optic nerve MRI
Unilateral or bilateral increased T2 signal or T1 gadolinium enhancement within optic nerve or optic chiasm; relatively long lesions (e.g., those extending more than half the distance from orbit to chiasm) and those involving the posterior aspects of the optic nerves or the chiasm are associated with NMO
Cerebral MRI: NMOSD-typical brain lesion patterns (increased signal on T2-weighted MRI sequences unless otherwise noted)
Lesions involving the dorsal medulla (especially the area postrema), either small and localized, often bilateral, or contiguous with an upper cervical spinal cord lesion
Periependymal surfaces of the fourth ventricle in the brainstem/cerebellum
Lesions involving the hypothalamus, thalamus, or periependymal surfaces of the third ventricle
Large, confluent, unilateral, or bilateral subcortical or deep white matter lesions
Long (1/2 of the length of the corpus callosum or greater), diffuse, heterogeneous, or edematous corpus callosum lesions
Long corticospinal tract lesions, unilateral or bilateral, contiguously involving internal capsule and cerebral peduncle
Extensive periependymal brain lesions, often with gadolinium enhancement

을 침범하고 척수의 swelling, T1에서 중앙의 저음영을 나타내며, 조영증강을 나타낸다. 또한 brainstem까지 extension하는 특징이 있다.<sup>25,26</sup> 반대로 MS의 척수병변은 일반적으로 1개의 vertebral segment 정도이거나 이보다 짧고, 주로 dorsal column과 같은 주변부의 백색질에 위치한다.<sup>27</sup> 그러나 AQP4-IgG 양성인 NMOSD의 약 10% 정도(7%-14% of initial and 8% of subsequent myelitis attack)에서는 이러한 LETM을 만족하지는 않는다.<sup>26,28</sup> 시신경염 attack시에는 fat-suppressed T2 orbital MRI, 특히 조영증강 T1에서 양성을 나타낸다. 양측 시신경침범, 특히 뒤쪽 신경(optic chiasm) 침범, 시신경 전체 길이의 약 50% 이상의 긴 병변은 NMOSD를 보다 시사하는 소견이다.

2006년 진단기준에 따르면 뇌 MRI는 정상소견을 보이거나, 오직 비특이적인 백질 병변을 보이는 것이 특징이었다.<sup>24</sup> Longitudinal 연구에서 NMOSD의 약 60% 환자가 무증상의 백질 병변을 보이며, 16% 정도에서 Barkhof MS MRI 기준을

만족한다.<sup>25,29</sup> MS를 시사하는 뇌 MRI 백질병변은 NMOSD를 완전히 배제하지는 못하고, red flag로 NMOSD으로 진단하기 위해서는 다른 추가적인 증거가 요구된다. MS와 NMOSD를 감별하는 MRI 특징은 ① lesions of the dorsal medulla/area postrema, periependymal regions in the brainstem and diencephalic structures, ② cerebral hemispherese, ③ long lesions spanning much of the length of the corpus callosum ④ corticospinal tracts이다. Large, confluent, 또는 tumefactive cerebral lesions은 NMOSD를 어느 정도 시사하지만, 특히 AQP4-IgG 음성인 환자에서 이 병변 단독으로는 atypical MS 병변과 구별이 어렵다.<sup>30</sup> 또한 전형적인 MS를 시사하는 뇌 MRI 소견(perpendicular orientation of periventricular lesions (Dawson fingers), periventricular lesions located in the inferior temporal lobe, and cortical lesions)은 NMOSD에서는 거의 보이지 않는다. 최근에는 7T MRI로 cortical 병변(frequent in MS but absent in NMOSD)

및 백질병변(MS plaques are periventricular and traversed by a central venule whereas NMOSD lesions are subcortical and lack a central venule) 양상이 두 질환의 구별점이라는 연구도 있지만 아직까지 광범위하게 사용되지는 않는 방법 이고, validation도 필요하다. 다른 신경영상 검사, 예를 들어 nonconventional MRI, optical coherence tomography, visual evoked potentials 등은 근거와 특이도, 신뢰도 등이 떨어지기 때문에 이번 2015년 진단기준에 포함되지 않았다.

#### (4) AQP4-IgG serologic and other laboratory testing

AQP4-IgG를 측정하는 여러 방법들이 있지만 cell-based serum assays (microscopy or flow cytometry-based detection)가 가능하다면 이 방법이 현재까지는 가장 최적이라고 생각된다(mean sensitivity 76.7% in a pooled analysis; 0.1% false-positive rate in a MS clinic cohort).<sup>31</sup> 임상 양상 및 뇌 MRI는 NMOSD를 시사하지만 AQP4-IgG 음성인 환자나 측정이 불가능한 환자인 경우에는 NMOSD 진단이 종종 어려운 경우가 있다. Monophasic NMO인 경우, relapsing NMO 보다 AQP4-IgG 양성률이 떨어지는 것으로 알려져 있다.<sup>28</sup> 또한 AQP4-IgG 음성인 환자 중 소수에서 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 항체가 발견되고, 임상 적으로 AQP4-IgG 양성 환자와 다른 경우가 있다(younger age, less frequently female, and less likely to relapse). Kitley 등은 AQP4-IgG 음성인 NMO/NMOSD 환자 27명 중 4명(남성 3명, 여성 1명)의 환자가 MOG 항체 양성을 보였으며, 이 환자들은 심각한 시신경염 또는 LETM을 나타냈고, 급성 발병시 고용량스테로이드 또는 혈장교환술 치료에 좋은 반응을 보였으며, 급성기 치료 후 MRI 소견은 정상화되었고, MOG 항체는 감소하였다고 발표하였다.<sup>32</sup> AQP4-IgG 음성이면서 clinical and neuroimaging features of NMOSD 를 보이는 환자 중에 일정 비율은 MOG 항체 및 다른 항체들이 질병의 병리기전에 관여할 것으로 생각되나, 아직 명확히 규명되지는 않았다.<sup>33</sup>

혈청에서 AQP4-IgG는 음성이면서 뇌척수액에서 AQP4-IgG 양성인 경우가 보고되고 있으나, 굉장히 드물다.<sup>34</sup> 따라서 혈청에서 AQP4-IgG 음성인 환자에서 뇌척수액 AQP4-IgG 검사를 routine으로 하는 것은 권장되지 않는다. 뇌척수액 oligoclonal bands가 음성인 경우 MS보다는 NMOSD 를 시사하며, 양성인 경우 red flag이지만, 민감도와 특이도는 중간 정도이다.<sup>35</sup> 뇌척수액에서 염색세포가 50/uL 이상은 NMOSD 를 MS와 구별하는 데 유용한 지표이다(incidence approx-

imately 35% in NMOSD).<sup>35</sup> 또한 뇌척수액 glial fibrillary acidic protein (GFAP)도 진단과 예후에 대한 중요한 biomarker 후보 물질로 거론된다.

## 결론

MS와 NMOSD는 국내에서 유병률이 낮은 희귀 질환이고, 그 개념이 세워지기 시작한지 얼마 되지 않아서, 아직 그 병리기전이나 진단, 치료에 대한 정설이 확립되지는 않은 상태이다. 새로운 치료개념이나 진단 기준이 제시되고 있으며, 앞으로 활발한 연구가 계속되어 임상상의들이 환자를 진단하고 치료하는 데 많은 도움이 되기를 기대한다.

## References

1. Bevan CJ, Cree BA. Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? *JAMA neurology* 2014;71:269-270.
2. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *The Lancet Neurology* 2011;10:329-337.
3. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *The Lancet Neurology* 2009;8:254-260.
4. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2013;73:327-340.
5. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Griffith LM, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. *JAMA neurology* 2015;72:159-169.
6. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA neurology* 2015; 72:152-158.
7. Giovannoni G, Nath A. After the storm: neurofilament levels as a surrogate endpoint for neuroaxonal damage. *Neurology* 2011;76:1200-1201.
8. Giovannoni G. Cerebrospinal fluid neurofilament: the biomarker that will resuscitate the 'Spinal Tap'. *Multiple sclerosis* 2010;16:285-286.
9. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP,

- Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67:1242-1249.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 2011;69:292-302.
  11. Rovira A, Swanton J, Tintore M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Archives of neurology* 2009;66:587-592.
  12. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *American journal of human genetics* 2003;72:710-716.
  13. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476:214-219.
  14. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003; 327:316.
  15. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-2838.
  16. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-65.
  17. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 2009;132:1146-1160.
  18. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics* 2013;13:3-9.
  19. Conradi S, Malzahn U, Schroter F, Paul F, Quill S, Spruth E, et al. Environmental factors in early childhood are associated with multiple sclerosis: a case-control study. *BMC neurology* 2011;11:123.
  20. Sotgiu S, Pugliatti M, Sotgiu A, Sanna A, Rosati G. Does the "hygiene hypothesis" provide an explanation for the high prevalence of multiple sclerosis in Sardinia? *Autoimmunity* 2003;36:257-260.
  21. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2012;5:13-22.
  22. Frago YD. Modifiable environmental factors in multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2014;72:889-894.
  23. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.
  24. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
  25. Kim W, Park MS, Lee SH, Kim SH, Jung IJ, Takahashi T, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Multiple sclerosis* 2010;16:1229-1236.
  26. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA neurology* 2015;72:81-87.
  27. Huh SY, Min JH, Kim W, Kim SH, Kim HJ, Kim BJ, et al. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple sclerosis* 2014;20:695-704.
  28. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *Journal of neuroinflammation* 2012;9:14.
  29. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, Kuker W, Luppe S, Leite MI, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology* 2013; 80:1330-1337.
  30. Kim W, Kim SH, Lee SH, Li XF, Kim HJ. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple sclerosis* 2011;17:1107-1112.
  31. Pittock SJ, Lennon VA, Bakshi N, Shen L, McKeon A, Quach H, et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA neurology* 2014;71:1433-1436.
  32. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012;79:1273-1277.
  33. Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, Collongues N, Papeix C, Zephir H, et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology* 2013;80:2194-2200.
  34. McKeon A, Pittock SJ, Lennon VA. CSF complements serum for evaluating paraneoplastic antibodies and NMO-IgG. *Neurology* 2011;76:1108-1110.
  35. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-1114.