

Environmental factors in the CNS demyelinating disease



민 주 홍

성균관대학교 삼성의료원 뇌신경센터 신경과

Multiple Sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) are demyelinating and inflammatory disorders, which have evidences indicating that autoimmunity plays a considerable role in the mechanism in CNS. These autoimmune diseases are accepted as the complex from interactions between environmental factors and genetic susceptibility. Particularly, in MS, there are many studies regarding environmental factors such as UV exposure or vitamin D deficiency, viral infections, hygiene, parasite, and cigarette smoking. By contrast, the role of environmental factors in NMO has not been fully investigated, yet. Herein, the environmental factors in these disorders will be reviewed.

다발성 경화증(Multiple Sclerosis, MS)

1. 비타민 D

MS의 환경적인 요인에 대한 연구는 많다. 그 중 비타민 D에 대한 연구는 지금도 지속되고 있는 것으로 비타민 D가 칼슘의 homeostasis regulation뿐만 아니라, 염증 및 면역조절에 관여한다는 인식에서 시작되었다. 또한, MS뿐만 아니라, 류마티스 관절염, 1형 당뇨, 염증성 장질환과 같은 면역질환에서도 비타민 D 결핍과의 관련성에 대해서 보고되어 왔다. 이전 연구들의 결과를 살펴보면, 비타민 D제제의 사용 또는 햇빛에 대한 노출이 MS의 위험을 줄였다.^{1,2} 또한, 비타민 D를 하루 400 IU 복용하는 여성에서 MS의 위험이 40% 감소하였다.³ 또한, 25-hydroxy-vitamin D (25(OH)D) 수치가 40 ng/ml보다 높은 경우, MRI병변도 적고, 재발도 적었고, 이 수치는 완해(remission)시보다 발병(relapse)시 더 낮고, 질병의 심한 정도(severity)와 역의 상관관계를 보였다.^{4,5} 면역조절에서 비타민 D의 역할은 25(OH)D를 생물학적으로 활성화 형태인 calcitriol로 변환시키는 효소를 코딩하는 CPYP27B1과 관련이 있다. 이 유전자의 변이가 생겨 기능이 제대로 되지 않은 경우 MS의 위험이 유의하게 증가한다.⁶ 또한, 비타민 D

는 MS의 가장 강력한 유전적 위험인자인 HLA-DRB1*1501과 특이적으로 상호작용한다.⁷ 이외에도 MS의 동물모델에서 비타민 D의 신경보호효과를 제시하는 연구들은 많이 있다. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) 모델에서 1, 25(OH)2 vitamin D를 질병 발병 전에 줄 경우, MS발병을 예방할 수 있다고 하였다.^{8,9} 거꾸로, 비타민 D 결핍은 EAE 발병에 대한 시간을 줄여주고 질병의 심각성을 증가시킨다.⁹ 또한, 비타민 D의 기전과 관련해서는, MS환자에서 비타민 D수치가 정상인에서보다 낮고, 완해 시보다 발병 시 더 낮은 것은 비타민 D-dependent T세포의 조절과 밀접하게 관련 있다고 알려져 있다. 즉, 활성화된 비타민 D는 CD4+ T세포에 몇 가지 면역조절 효과를 가진다. 첫 번째, CD4+ T세포의 증식을 억제하고, 두 번째는 IL-10분비세포의 숫자를 증가시키고, IL-6와 IL-17 생산하는 세포를 억제하고 CD4+CD25+ FoxP3+ regulatory T세포를 유도한다.¹⁰ 이와 같이, 1,25(OH)2 vitamin D는 여러 기전을 통해서 면역억제에 영향을 주므로, 비타민 D결핍을 교정하는 것이 MS와 같은 자가면역질환을 조절하는 방법이 될지도 모른다.

2. 위생과 기생충 감염

몇 가지 연구들이 어린 시절이나 young adulthood시 MS의 강한 위험인자로 감염을 주목해왔다. 특히 1966년에는 어린 시절 high sanitation level과 MS의 발병률이 관계가 있다고 보고되었고, 감염과 알러지가 역의 상관관계를 보인 연구들이 이를 지지한다고 생각되었다.¹¹ 또한, MS의 분포와 혼

Ju-Hong Min, MD, PhD

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Neuroscience Center, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: 82-2-3410-1765 Fax: 82-2-3410-0052
E-mail: juhongm@gmail.com

한 human pathogen인 *Trichuris trichiura*라는 기생충과 역의 상관관계가 있다.¹² 기생충 감염이 적은 곳에서 MS의 발병률이 증가하였고, 기생충 약 복용후 감염이 치료가 끝난 개인은 MS활성도의 증가와 같이 다른 알러젠(allergen)에 대한 피부반응이 증가하는 것을 보였다.^{13,14} 동물실험에서 *Schistosoma mansoni*등으로 감염시킨 쥐의 경우, EAE의 발병을 지연시키고, 임상 경과를 약화시키는 것을 확인하였고, 이는 IFN-gamma, TNF-alpha, IL-12, NO의 감소와 IL-10, TGF-beta의 증가가 동반되었다.^{15,16} 즉, 만성 기생충 감염은 기생충과 관련없는 병인 모두에 대한 항원 특이적인 면역반응을 약화시키는 것으로 생각된다. 또한, 기생충에 의한 MS 보호 기전으로는 유도된 regulatory T세포에 의한 억제사이토카인인 IL-10, TGF-beta를 분비의 증가와 IL-10의 분비와 관련있는 regulatory B 세포가 주목 받고 있다.

3. Epstein-Barr Virus (EBV) 감염

EBV는 double-stranded DNA 바이러스로써, 90%의 인구가 10대 이전에 감염되어서 평생 지속되는데, 첫 감염 시 증상은 없으나, infectious mononucleosis (IM)같은 급성 열성 질환을 일으킬 수도 있다. EBV가 MS의 강력한 위험인자라는 증거는 매우 많다. IM와 MS는 비슷한 epidemiology를 가진다. 두 질환 모두 젊은 성인에서 발생하고 50세 이후에는 드물며, 흑인, 아시아인, 에스키모인에서 드물고 적도에서 남, 북으로 멀어질수록 증가한다.¹⁷⁻¹⁹ 위생환경이 좋지 않은 경우 EBV에 감염 되도 IM의 가능성은 떨어지며, IM의 병력이 있는 개인에서 MS위험은 2-3배 증가하는 것으로 알려져 있다.²⁰ 또한, MS 환자중 많은 수에서 EBV감염이 양성이며, EBV감염된 정상인에 비해서 MS환자의 경우, anti-EBV 항체의 역가가 높다(high titers).²¹ 최근의 meta-analysis를 보면 MS의 EBV의 노출 및 anti-VCA IgG, anticomplex DBNA IgG, anti-EBNA-1 IgG 항체와의 강한 연관성을 보였다. 또한, EBV감염된 개인에서 anti-EBV항체가 MS발병 5년 전부터 증가함을 확인하였다.²² 이러한 경우, EBV항체 역가가 증가하는 것은 MS의 위험이 증가하는 것을 의미하며, 질병의 조기 event일 수도 있다. 그러나, EBV와 달리 다른 바이러스들, measles, rubella, mumps, HSV-1, VZV 등은 MS와는 특별한 관련이 없다.^{23,24} EBV의 면역기전과 관련해서는 EBV-특이적인 CD8+ 세포의 반응이 MS에서 매우 높으며, EBNA-1 CD4+ memory T세포가 MS에서 유의하게 증가한다.^{25,26} 또

한, EBV는 B세포의 immortalization을 유도할 수 있고, pathogenic T세포에 항원을 제공할 수 있으며, EBV 감염 후 B 세포가 apoptosis에 저항성을 갖게 될 지도 모른다. 실제 이차 진행형 MS의 병리소견에서는 뇌막의 follicle에서 EBV-감염 B세포가 관찰된다.²⁷

4. 흡연

흡연과 MS의 위험에 대해서 1965년부터 꾸준히 연구되어 왔다. 1965년, 241 MS환자에서 발병전 흡연에 대한 설문조사를 시행하였고, 환자 그룹에서 정상대조군 그룹에 비해 과거 흡연자가 유의하게 많았다.²⁸ 이후, 1990년대에 영국에서 시행된 두개의 연구에서 규칙적인 흡연 여성에서 MS의 위험이 올라간다는 보고가 있었으며, 20,000명의 여성이 포함된 Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II에서 현재 흡연자중에서 MS의 위험성은 OR 1.6인 것으로 보고하였다.²⁹ 그리고 최근에는 임상단독증후군(CIS)에서 흡연이 MS로의 조기 전환(early conversion)과 관련 다는 보고도 있었다.³⁰ 또한, MS환자의 경우 일반 인구에 비해 수명이 5-10년으로 짧은 것으로 알려져 있는데, 이와 관련해서 흡연은 MS환자에서 사망률을 증가시킨다는 보고가 있다. 최근 연구에서 923명의 영국 MS환자사망률에 대한 연구에서, 비흡연자(non-smoker)에 비해서 현재 흡연자(current smoker)의 사망에 대한 hazard ratio가 2.7, 과거 흡연자(ex-smoker)에서는 1.3으로 관찰되었다.³¹

Neuromyelitis optica

1. 비타민 D

시신경척수염에서 vitamin D에 대한 연구는 많지 않다. 2012년에 재발성 척수염환자의 비타민 D 수치가 일회성(monophasic) 환자보다 낮다는 보고가 있었다.³² 이 환자들에서 실제 33명의 재발성 척수염 환자 중 61%가 aquaporin-4 (AQP4)항체가 양성인 데 반해서 일회성 환자에서는 AQP4항체 양성이 없었다. 이 후, 51명의 AQP4항체를 가진 한국 neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)환자에서 비타민 D 수치는 204명의 정상인에 비해서 유의하게 낮았고, 이 수치는 또한 expanded disability status scale (EDSS) score와 역의 상관관계를 보였다.³³ 비타민 D수치가 낮은 것이 질병 장애에 선행된 것인지, 질병 장애 때문에 생긴 것인지는 알 수 없으나, 비타민 D와 NMOSD와의 관계에 대해 처

음으로 보고하였다. 이후, 24명의 NMO환자에서 혈청 비타민 D의 감소가 관찰됨을 보고하였고, 이전 NMOSD에 대한 연구에서처럼 유병기간이 짧을수록 오히려 비타민 D수치가 낮았으며, 비타민 D가 낮은 환자들에서 oligoclonal band가 더 많이 관찰되었다.³⁴

2. 위생과 감염

NMO에 대한 연구는 비교적 최근에 시행된 것들로, 2013년 일본에서는 H pylori와 Chlamydia pneumonia 감염이 AQP4 양성 NMOSD의 위험인자라고 보고하였다.³⁵ 즉, 정상인과 비교시 anti-H. pylori a와 anti-C Pneumonia 항체가 AQP4 양성 환자에서 더 흔히 발견된 것에 비해서, VZV, EBNA에 대한 항체는 두 그룹 사이에서 다르지 않았다.³⁵ H-pylori 감염은 과거부터 NMO뿐 아니라, MS, 루푸스, 쇼그렌 증후군, 류마티스 관절염, 자가면역 갑상선염등에서 자가면역을 유발할 수 있다(trigger)고 보고되었으나, 이에 대해서는 그 기전을 뒷받침할만한 면역학적 기초 연구가 더 필요하다.³⁶ MS와 달리, EBV와 관련된 NMO연구는 많지 않다. 최근 일본 연구에 의하면 EBV의 과거 감염이 MS와 관련되어 있다면, EBV의 재활성화가 NMO와 관련되어 있다는 보고도 있다.³⁷ 또한, 중국의 한 연구에서는 결핵에 대한 연구가 있었으나, 결핵감염이 NMO와 관련되어 있다는 결론은 얻지 못했다.³⁸ 그 외에도 MS의 위험인자로 알려진 흡연, IM, HLA-DR15 and anti-EBNA1 역가는 NMO나 척수염과는 관련성이 없었다.³⁹ 또한, 소아 NMO에서도 EBV, HSV, CMV, HLA-DR15가 NMO와 관련되어 있지 않았다.⁴⁰

결 론

과거와 달리, 현재는 MS와 NMO는 임상적, 영상학적, 혈청학적, 병리학적으로 구분되는 질병으로 인식되고 있으며, 본 고찰에서와 같이 위험 인자 및 환경적 요인도 매우 다른 것으로 생각된다. 향후 이 질환들의 교정 가능한(modifiable) 환경적 요인을 발견하는 것은 질환의 질병장애 및 재발 방지를 위해 반드시 필요할 것으로 사료된다.

References

1. van der Mei IA, Ponsonby AL, Blizzard L, Dwyer T. Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its

- association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology* 2001;20:168-174.
2. Holmoy T, Torkildsen O, Myhr KM, Loken-Amsrud KI. Vitamin D supplementation and monitoring in multiple sclerosis: who, when and wherefore. *Acta Neurologica Scandinavica, Supplementum* 2012;63-69.
3. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-65.
4. Simpson S, Jr., Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2010;68:193-203.
5. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2012;72:234-240.
6. Ramagopalan SV, Dymment DA, Cader MZ, et al. Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2011;70:881-886.
7. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genetics* 2009;5:e1000369.
8. Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Clinical Investigation* 1991; 87:1103-1107.
9. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996;93:7861-7864.
10. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain : a Journal of Neurology* 2009;132(Pt 5):1146-1160.
11. Leibowitz U, Antonovsky A, Medalie JM, Smith HA, Halpern L, Alter M. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1966;29:60-68.
12. Fleming JO, Cook TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Neurology* 2006;67:2085-2086.
13. Correale J, Farez MF. The impact of parasite infections on the course of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2011;233:6-11.
14. van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, et al. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *The Journal of Infectious Diseases* 2004;189:892-900.
15. Sewell D, Qing Z, Reinke E, et al. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization. *International Immunology* 2003;15:59-69.
16. La Flamme AC, Ruddenklau K, Backstrom BT. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Infection and Immunity* 2003;71:4996-5004.

17. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics* 2013;13(12 Suppl):3-9.
18. Lossius A, Riise T, Pugliatti M, et al. Season of infectious mononucleosis and risk of multiple sclerosis at different latitudes; the EnvIMS Study. *Mult Scler* 2014;20:669-674.
19. Warner HB, Carp RI. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *Lancet* 1981;2:1290.
20. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Archives of Neurology* 2007;64:72-75.
21. Sumaya CV, Myers LW, Ellison GW. Epstein-Barr virus antibodies in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 1980;37:94-96.
22. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Jama* 2001;286:3083-3088.
23. Sundstrom P, Juto P, Wadell G, et al. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004;62:2277-2282.
24. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology* 2007;61:504-513.
25. Jilek S, Schluep M, Meylan P, et al. Strong EBV-specific CD8+ T-cell response in patients with early multiple sclerosis. *Brain : a Journal of Neurology* 2008;131(Pt 7):1712-1721.
26. Lunemann JD, Edwards N, Muraro PA, et al. Increased frequency and broadened specificity of latent EBV nuclear antigen-1-specific T cells in multiple sclerosis. *Brain : a Journal of Neurology* 2006;129(Pt 6):1493-1506.
27. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain : a Journal of Neurology* 2007;130(Pt 4):1089-1104.
28. Antonovsky A, Leibowitz U, Smith HA, et al. Epidemiologic Study of Multiple Sclerosis in Israel. I. An Overall Review of Methods and Findings. *Archives of Neurology* 1965;13:183-193.
29. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *American Journal of Epidemiology* 2001;154:69-74.
30. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1026-1030.
31. Manouchehrinia A, Weston M, Tench CR, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and excess mortality in multiple sclerosis: a cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2014;85:1091-1095.
32. Mealy MA, Newsome S, Greenberg BM, Wingerchuk D, Calabresi P, Levy M. Low serum vitamin D levels and recurrent inflammatory spinal cord disease. *Archives of Neurology* 2012;69:352-356.
33. Min JH, Waters P, Vincent A, et al. Low levels of vitamin D in neuromyelitis optica spectrum disorder: association with disease disability. *PloS one* 2014;9:e107274.
34. Tuzun E, Kucukhuseyin O, Kurtuncu M, Turkoglu R, Yaylim I. Reduced serum vitamin D levels in neuromyelitis optica. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2015;36:1701-1702.
35. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2013;84:29-34.
36. Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, Rigopoulou EI, Sakkas LI, Bogdanos DP. Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or bystander. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20:613-629.
37. Masuda S, Mori M, Arai K, et al. Epstein-Barr virus persistence and reactivation in neuromyelitis optica. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2015;86:1137-1142.
38. Li R, Zhong X, Qiu W, et al. Association between neuromyelitis optica and tuberculosis in a Chinese population. *BMC Neurology* 2014;14:33.
39. Simon KC, Schmidt H, Loud S, Ascherio A. Risk factors for multiple sclerosis, neuromyelitis optica and transverse myelitis. *Mult Scler* 2015;21:703-709.
40. Graves J, Grandhe S, Weinfurter K, et al. Protective environmental factors for neuromyelitis optica. *Neurology* 2014;83:1923-1929.