

급성염증탈수초다발말초신경병과 다른 병태생리를 보이는 급성운동축삭신경병



신 경 진

인제대학교 해운대백병원 신경과

Acute motor axonal neuropathy as a different disease entity of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy

Kyong Jin Shin

Department of Neurology, Haeundae-Paik Hospital, Inje University, Busan, Korea

Acute motor axonal neuropathy (AMAN) is an immune-mediated polyneuropathy which has different and peculiar immunopathophysiologic mechanisms from those of classic Guillaine Barre syndrome (GBS) known as acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP). Since the first case report of axonal GBS in 1986 and the investigation of Chinese paralytic syndrome children in 1991, AMAN has been known as an axonal variant of GBS which is associated with anti-ganglioside antibody and previous *Campylobacter jejuni* infection. Molecular mimicry of human gangliosides by *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide and antibody-dependent immune response in the nodal area of peripheral nerve followed by complement activation are the main mechanisms of AMAN. AMAN has also different clinical features compared with AIDP. AMAN exhibits generally pure motor neuropathy with less frequent involvement of cranial and autonomic nerves. Deep tendon reflexes are generally preserved or even exaggerated in AMAN. Clinical progression and time to nadir in AMAN are faster and earlier than those in AIDP. Recovery from AMAN generally takes longer time and less complete compared with AIDP. Recently, a major advance in the knowledge of the pathophysiology of AMAN has been progressed and an issue in the diagnosis of AMAN has been debated. I would like to present the update of the AMAN and the demand of new diagnostic criteria of AMAN.

Key Words: Acute motor axonal neuropathy, Guillaine Barre syndrome, Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, Pathophysiology

1916년 프랑스 신경학자 조르주길랑과 알렉산드르 바레가 보고해 올해로 100주년을 맞은 길랑-바레 증후군은 급성 마비를 유발시키는 면역매개 다발말초신경병이다. 상기도 감염이나 장염 후에 전신마비성 말초신경병을 일으키는 길랑-바레증후군은 신경전도 검사 및 조직검사에서 염증성탈수초성 병변을 보이면서 혈장교환술이나 정맥면역글로불린 투여에 비교적 좋은 치료반응을 보이는 대표적인 면역매개 말초신

경질환이다.¹⁻⁴ 1986년 Feasby 등이 축삭형의 길랑-바레 증후군을 최초로 보고하였고⁵ 1991년 Ho 등은 매해 여름이면 어린이들에게 급성 운동마비와 호흡마비가 동반되는 중국북부 지방의 토착병으로 알려진 중국인마비증후군(Chinese paralytic syndrome)이 급성운동축삭신경병(acute axonal motor neuropathy, AMAN)임을 밝혀냈다.⁶ 급성운동축삭신경병이 캄필로박터제주니 장염과 연관성이 밝혀진 이후 캄필로박터제주니 병원체의 리포올리고사카라이드가 신경계의 강글리오사이드와 분자적인 유사성을 가지고 있음이 알려졌다.⁷⁻⁹ 현재까지 축적된 연구결과에 의하면 급성운동축삭신경병은 기존의 길랑바레증후군과는 다른 면역병태생리와 임상양상, 치료반응을 보이는 구별되는 질환이라는 의견이 지배적이다.

Kyong jin Shin, MD

Department of Neurology, Haeundae-Paik Hospital, 875, Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea
Tel: +82-51-797-2080 Fax: +82-51-797-0298
E-mail: neurof@naver.com

병태생리

급성운동축삭신경병의 독특한 임상양상과 역학을 이해하려면 탈수초성 길랑-바레증후군과 다른 독특한 병태생리를 알아야 한다. 캠프로박터제주니의 리포올리고사카라이드는 급성운동축삭신경병과 연관이 있는 GM1, GD1a 강글리오사이드와 분자적 유사성을 보이는 것이 밝혀졌다.⁸⁻¹¹ 분자적 유사성에 의한 자가면역질환을 증명하려면 특정 감염질환과의 역학적 연관성이 증명되어야 하고 환자의 항원에 대한 항체나 T세포가 밝혀져야 하며 환자의 검체물과 관련 감염질환 물질을 실험동물에 투입했을 때 인체와 비슷한 병리를 재현해야 하는데 급성운동축삭신경병은 이러한 조건을 모두 만족시키는 질환이다.⁷ 캠프로박터제주니 감염 후 발생한 급성운동축삭신경병 환자의 혈청에서 GM1, GD1a에 대한 항체가 다량 발견되었고 캠프로박터제주니의 리포올리고사카라이드 말단구조가 GM1, GD1a의 구조와 일치하였다.^{8-10,12,13} 일본 흰토끼에 소의 뇌 강글리오사이드나 GM1을 투여해 급성이완성마비를 일으키고 병리검사에서 임파구 침작이나 탈수초 변화 없이 축삭변성을 일으키는 급성운동축삭신경병과 유사한 동물모델을 만들었다. 일본흰토끼 동물모델의 마미충과 천수전근에서 랑비에결절에 IgG 침착과 축삭주변 공간에 대식세포 침윤을 발견하였는데 이는 급성운동축삭신경병 환자의 부검소견과 일치하는 것이다. 같은 실험동물에 캠프로박터제주니의 리포올리고사카라이드를 투여했을때도 급성운동축삭신경병 동물모델이 만들어졌다.¹⁴⁻¹⁶

전형적인 길랑-바레 증후군이 미지의 수초단백질에 대해 세포-매개 면역반응을 일으켜 T세포와 대식세포가 분절성 염증 탈수초변화와 이차적인 축삭변성을 일으키는 것과 달리 급성축삭운동신경병은 캠프로박터제주니 감염에 의해 만들어진 IgG타입의 GM1, GD1a 항체가 랑비에결절에 침착하면서 보체반응을 일으켜 염증성축삭변성을 일으키는 것으로 알려졌다. 급성운동축삭신경병에서 활성화된 항체와 보체는 운동신경 랑비에결절의 축삭초(axolemma)에 결합해 막공격복합체를 이루고 이것들에 의해 축삭변성이 일어나며 여기에 T세포에 의한 염증반응이나 탈수초변화가 일어나지 않는 전형적인 길랑-바레 증후군과 다른 병리 소견이다.^{7,12,15}

IgG 면역글로불린이 랑비에결절에 침착되고 보체가 활성화되면 나크롭토스가 사라지고 랑비에결절주변에서 콘택틴 같은 결합단백질이 소실되어 축삭신경교접합의 붕괴와 결절

주변 수초말단루프 박리를 일으킨다.^{7,17} 이런 변화는 결절주변 탈수초와 비슷한 효과를 보여 이 시기에 신경전도검사를 하면 전도차단과 같은 소견이 보여 탈수초성 길랑-바레증후군으로 오진할 수도 있다.^{7,8,17,18} 급성운동축삭신경병의 초기에 보이는 축삭신경교접합의 붕괴와 결절주변 수초말단루프 박리는 며칠 후 회복되기도 하고 심한 면역반응이 일어나는 경우에는 영구적인 축삭변성이 일어나기도 한다.⁷

역학

길랑-바레 증후군은 전세계적으로 매해 인구 십만 명 당 약 1.3명이 새롭게 유발되는 드물지 않은 질환이다. 길랑-바레 증후군의 유병률은 대륙에 따라 큰 차이를 보이지 않은 것으로 알려졌지만 급성축삭운동신경병은 대륙에 따라 확연히 다른 분포를 보이고 있다. 북미와 유럽에서는 급성운동축삭신경병이 전체 길랑-바레 증후군의 10% 내외를 차지해 비교적 드물게 발병하는 것으로 보이지만 대한민국, 일본, 중국을 포함한 동아시아나 멕시코, 남미에서는 30% 이상의 비교적 높은 유병률을 보이고 있다.^{7,17} 급성운동축삭신경병이 대륙에 따라 다른 유병률을 보이는 것은 캠프로박터제주니 감염의 빈도와 밀접한 연관이 있을 것으로 생각되고 고 유병률을 보이는 지역이 무덥고 습한 기후는 가지는 지역임을 감안하면 큰 설득력을 가진다. 최근 캠프로박터제주니 병원체의 아형에 따라 다른 형태의 강글리오사이드 면역반응이 보임이 밝혀지면서 대륙별 캠프로박터제주니 병원체의 주된 아형분석이 연구중이다.^{17,19}

급성운동축삭신경병의 진단에 이용되는 전기생리학적인 진단기준이 최근 몇몇 연구들에 의해 밝혀진 급성운동축삭신경병 초기의 가역적전도실패(reversible conduction failure) 현상을 포함하고 있지 않아 실제 급성운동축삭신경병 환자들이 많은 경우 전형적인 탈수초성 길랑-바레증후군으로 오진되는 경우가 많은 것으로 알려졌다. 일본-이탈리아 연구에 의하면 급성운동축삭신경병의 30%에서 가역적전도실패 현상이 보이는 것으로 보고되었다.¹⁷⁻¹⁹ 시간간격을 두고 연속적인 신경전도 검사를 시행한다면 급성축삭운동신경병의 대륙별 유병률 차이가 줄어들 수도 있을 것이다.

급성축삭운동신경병은 지역별로 다른 임상양상을 보이는데 중국과 멕시코에서는 여름철에 주로 아이들에게 많이 발병하였고 일본과 영국에서는 계절과 상관없이 어른에서 많

이 발병하였다.²⁰⁻²⁴ 방글라데시의 보고에서는 급성축삭운동 신경병이 시골지역에서는 비교적 젊은 남성들에게 호발하였다고 한다.²⁵ 이 역시 캄필로박터제주니 감염과 연관성이 있다고 할 수 있다.

임상양상

급성축삭운동신경병은 전형적인 탈수초성 길랑-바레 증후군과 달리 뇌신경과 자율신경 침범이 드물고 감각신경보다는 운동신경을 주로 침범하는 것으로 알려졌다. 약 10%의 경우 저림증을 호소하고 연속적인 신경전도 검사상 감각신경에 이상소견을 보이기도 하지만 주된 질환의 타깃은 운동신경이다. 급성운동축삭신경병의 원인 항원인 GM1, GD1a가 운동신경과 감각신경에 비슷한 분포를 보이지만 GD1a의 컴퓨터모델 분석연구에서 운동신경에 적합한 GD1a아형이 급성운동축삭신경병을 일으킨다고 보고되었다. 하지만 아직까지 급성운동축삭신경병이 운동신경에 호발되고 뇌신경 및 자율신경계 침범이 드문 이유는 확실치 않다.⁷

일반적으로 길랑-바레증후군은 심부건반사가 감소되거나 없는 것으로 알려져 있는데 급성운동축삭신경병에서는 심부건반사가 비교적 잘 나오고 이부 환자에서는 항진되는 소견을 보인다. 심부건반사가 비교적 잘 나오는 이유는 급성운동축삭신경병이 순수운동신경에 호발하는 것으로 설명되지만 일부에서 보이는 심부건반사 항진은 그 이유를 찾기 어렵다. 일부에서 급성운동축삭신경병이 혈관뇌장벽을 넘어 척수의 억제신경원을 침범하여 심부건반사가 항진되는 가설을 주장하지만 아직 증거는 부족하다.^{22,26}

진 단

탈수초길랑-바레증후군과 급성운동축삭신경병의 감별진단은 발병 초기에 시행되는 신경전도 검사에 의해 이루어진다. 전통적으로 Ho 혹은 Hadden에 의한 진단기준에 의해 탈수초병변을 진단하는데 앞서 언급한 것처럼 초기 급성축삭운동신경병에서 보이는 가역적전도실패는 급성축삭운동신경병을 탈수초성길랑-바레증후군으로 오진하는 주요 요인이다. 급성운동축삭신경병에서 보이는 가역적전도실패는 수일에서 수주내로 사라지는 것으로 알려져 급성운동축삭신경병의 정확한 진단을 위해서는 시간간격을 두고 반복적인 신경전도를

시행해야 하는 것이 필요하다. 이런 일련의 신경전도검사는 향후 급성운동축삭신경병의 진단기준에 새롭게 포함되어야 할 것이다.^{17,20,23}

치 료

탈수초길랑-바레증후군과 같이 급성운동축삭신경병에서도 면역글로불린 정주와 혈장교환술이 어느정도 효과를 보고 있는 것으로 되어있다. 하지만 세포면역성 병태생리를 보이는 길랑-바레증후군과 달리 급성운동축삭신경병은 강글리오사이드 항체와 보체활성화와 같은 다른 병태생리를 보여 향후 타깃특화면역치료(target-specific immunotherapy)가 도움이 될 것으로 생각되고 몇몇 연구가 진행되고 있다. 급성운동축삭신경병의 타깃특화면역치료제의 종류로는 항-CD 52나 항-IL2수용체 같은 T세포 신호전달 물질, CD 19, 20 단클론항체, 항-보체 항체등이 있다.^{8,23}

References

1. Van Der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1123-1129.
2. Van Der Meche FG, Van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immune mechanisms and update on current therapies. *Ann Neurol* 1995;37 Suppl 1:S14-S31.
3. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Ann Neurol* 1998;44:780-788.
4. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-1666.
5. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barre polyneuropathy. *Brain* 1986;109 (Pt 6):1115-1126.
6. Mckhann GM, Cornblath DR, Ho T, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet* 1991;338:593-597.
7. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barre syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol* 2013;12:1180-1188.
8. Yuki N, Kuwabara S. Axonal Guillain-Barre syndrome: carbohydrate mimicry and pathophysiology. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12:238-249.
9. Kuwabara S. Guillain-barre syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:57-62.

10. Komagamine T, Yuki N. Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barre syndrome. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006;5:391-400.
11. Chowdhury D, Arora A. Axonal Guillain-Barre syndrome: a critical review. *Acta Neurol Scand* 2001;103:267-277.
12. Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, et al. Does Campylobacter jejuni infection elicit "demyelinating" Guillain-Barre syndrome? *Neurology* 2004;63:529-533.
13. Ogawara K, Kuwabara S, Koga M, Mori M, Yuki N, Hattori T. Anti-GM1b IgG antibody is associated with acute motor axonal neuropathy and Campylobacter jejuni infection. *J Neurol Sci* 2003;210:41-45.
14. Susuki K, Yuki N, Schafer DP, et al. Dysfunction of nodes of Ranvier: a mechanism for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp Neurol* 2012;233:534-542.
15. Caporale CM, Capasso M, Luciani M, et al. Experimental axonopathy induced by immunization with Campylobacter jejuni lipopolysaccharide from a patient with Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol* 2006;174:12-20.
16. Moyano AL, Comin R, Lardone RD, et al. Validation of a rabbit model of neuropathy induced by immunization with gangliosides. *J Neurol Sci* 2008;272:110-114.
17. Bae JS, Yuki N, Kuwabara S, et al. Guillain-Barre syndrome in Asia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:907-913.
18. Hong YH, Sung JJ, Oh MY, Moon HJ, Park KS, Lee KW. Axonal conduction block at intermediate nerve segments in pure motor Guillain-Barre syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16:37-46.
19. Koga M, Takahashi M, Masuda M, Hirata K, Yuki N. Campylobacter gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2005;65:1376-1381.
20. Mckhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 1993;33:333-342.
21. Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barre syndrome in northern China. Relationship to Campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995;118 (Pt 3):597-605.
22. Nachamkin I, Arzarte Barbosa P, Ung H, et al. Patterns of Guillain-Barre syndrome in children: results from a Mexican population. *Neurology* 2007;69:1665-1671.
23. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1374-1379.
24. Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N. Axonal Guillain-Barre syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and Campylobacter jejuni infection in Japan. *Ann Neurol* 2000;48:624-631.
25. Islam Z, Jacobs Bc, Van Belkum A, et al. Axonal variant of Guillain-Barre syndrome associated with Campylobacter infection in Bangladesh. *Neurology* 2010;74:581-587.
26. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, et al. Guillain-Barre syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *J Neurol* 2012;259:1181-1190.