다발경화증의 치료 반응 평가

김 우 준
가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Evaluation of treatment response in multiple sclerosis

Woojun Kim, MD
Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Despite the broadening range of available treatments, the response of multiple sclerosis patients to disease-modifying therapies remains quite heterogeneous, thus a scheme is required in order to flag individuals achieving a suboptimal treatment response, so that they may switch to a different, possibly more effective disease-modifying therapy. There are several treatment outcomes that can be defined as surrogate markers for continued treatment efficacy and can be used for optimizing disease-modifying therapy. As no single marker is validated, we must make use of all available potential surrogates to help predict the future course of the disease. Only by putting all of the outcome measures together can a true picture be derived that will indicate an optimal response to treatment.

Key Words: Multiple sclerosis, Disease-modifying therapy, Disease progression, Optimization, Surrogate marker

서 론

현재 다발경화증(multiple sclerosis, MS)에 대한 질병조절치료(disease-modifying therapies, DMTs) 중 어떤 것도 MS에 대한 치료 효과가 완벽하지 못하기 때문에, 일부 환자는 약제 투여 중에도 재발이나 장애의 진행을 경험하여 대안적 치료를 필요로 하게 되며, 의료진으로서는 치료에 반응이 없는 환자들을 선별하여 다른 치료제로의 교체를 고려해야 한다. 재발성 MS의 면역병리기전에 대해 더 이해할 수 있게 되면서 새로운 형태의 약제들이 개발되었지만, 개개의 환자에 대해 특정 시점에서 어떤 면역 기전이 우세하게 작용하는지를 정확히 아는 것은 불가능하다. 따라서 가장 효과적인 치료를 선택하는 것은 매우 어려운 일이며, 약간의 시행착오를 거치게 되는 경우도 있다.

MS에 대한 치료 원칙은 조기에 효과적인 치료를 시행하는 것이므로, 치료에 대한 반응이 만족스럽지 않은 경우, 즉 최적하반응(sub-optimal treatment response)을 빨리 가려내어 효과가 부족한 치료를 중지하고 효과적인 치료를 찾으려는 노력이 필요하다. 현재까지의 치료법 중 어떤 것도 질병 활성도를 나타내는 모든 항목들을 완벽하게 멈추지는 못하기 때문에, 받아들일 수 있는 정도와 그렇지 않은 정도의 질병 활성도를 정해야 한다. 또한 치료에 대한 반응을 측정하는 한나의 대리표지자(surrogate marker)가 없기 때문에 몇 가지의 표지자들을 조합하여 질병 활성도 및 치료에 대한 반응을 판단해야 한다. 몇몇 그룹에서 질병조절치료를 최적화하기 위한 알고리듬을 제시하였는데, 모두 개개의 환자에 대한 효과적인 첫 번째 치료를 선택하고, 치료에 대한 반응이 만족스럽지 않은 환자들을 모니터하여, 약제를 교체하는 것을 목표로 한다.

Woojun Kim, MD
Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: +82-2-2258-2815 Fax: +82-2-599-9686
E-mail : wjkim@catholic.ac.kr

본 론

1. 질병 활성도 결정 및 다른 치료제로의 교체

재발-이장성 MS(Relapsing-remitting MS)에 대한 치료의 가장 중요한 목표는 MS가 재발단계(relapsing phase)에서 진행단계(progressive phase)로 되는 것을 예방하거나 지연시키는 것이다. MS의 병리 기전이 복잡하고 다양하기 때

Table 1. The Rio and Modified Rio Scores (from Ref. 2)

Rio Score		Modified Rio Score	
Criterion	Change over the first year	Criterion	Change over the first year
MRI criterion = 0	≤2 active* T2 lesions	MRI criterion = 0	≤4 (5)‡ new T2 lesions
MRI criterion = 1	>2 active T2 lesions	MRI criterion = 1	>4 (5)‡ new T2 lesions
Relapse criterion = 0	No relapses	Relapse criterion = 0	No relapses
Relapse criterion = 1	≥1 relapse	Relapse criterion = 1	1 relapse
		Relapse criterion = 2	≥2 relapses
EDSS criterion = 0	Increase in EDSS score of <1 point	Not included	Not included
EDSS criterion = 1	Increase in EDSS score of ≥1 point, Sustained over at least 6 months		
Rio Score = MRI criterion + relapse criterion + EDSS criterion		Modified Rio Score = MRI criterion + relapse criterion	

*Active lesions defined as new or enlarging T2-weighted lesions plus gadolinium-enhancing lesions over the first year. ‡The cut-off of four lesions was in the validation set; the cut-off of five lesions was in the training set. EDSS, Expanded Disability Status Scale.

문에, 질병의 활성도를 결정하는 데 있어서도 여러 가지 인자들을 종합하여 판단하는 것이 필요하다. 치료 효과에 대한 대리표지자로 알려진 몇 가지의 지표들이 있는데, 크게 임상표지자 (재발, 장애의 진행, 보행 제한, 인지장애)와 임상증상부속표지자(paraclinical markers)(MRI, 유발전위검사, 뇌척수액 표지자, 혈청 표지자)로 나뉜다. 그러나 모든 항목들에 대해 질병 활성도와의 관계가 명확히 밝혀지고 실제 임상에서 이용하기 쉬운 것은 아니므로, 현재 질병의 활성도를 결정하는 인자로는 주로 임상적 재발, 장애의 진전, MRI 병변 활성도가 이용된다.

환자 개인의 임상 요소에 있어서는 질병의 활성도가 전혀 없는 상태를 표현하기 위해 질병무활성증거(no evidence of disease activity, NEDA)라는 개념이 정의되었다. NEDA 3은 임상적 재발과, EDSS로 표현되는 장애의 진전, 그리고 새로운 MRI 병변(새로운 T1 가돌리늄 조영 병변 및 T2 병변)이 없는 것을 의미한다.[1] 2년 뒤 NEDA 3 상태인 경우 장기적으로 (7년간) 질병의 진전이 없을 것에 대한 양성 예측률은 78.3%이었다. 최근에는 국소적 손상뿐 아니라 광범위한 손상을 포괄적으로 반영하려는 노력의 일환으로 연간 뇌용적감소(brain volume loss, BVL) 항목을 더해 NEDA 4가 제안되었다. 2008년 발표된 연구에서는 IFN-β로 1년 이상 치료받은 222 명의 RRMS 환자의 임상 자료를 분석하여 정량적인 분석을 위한 방법을 제시하였다(Rio score). 즉, 치료 시작 뒤 1년간의 임상적 재발, 장애 진행 (EDSS [Expanded Disability Status Scale]의 1 이상 증가가 6개월 뒤 확인된 경우), 그리고 활성 MRI 병변 (2개 이상의 새로운 T2 병변이나 가돌리늄 조영 증강 병변)을 조합하여, 뒤이은 2년간의 예후가 나쁠 것으로 예상되는 환자를 가려내었다(Table 1). 세 가지 조건 중 두 가지 이상에서 양성을

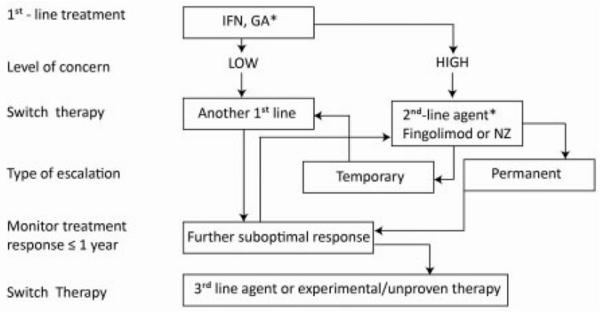

Figure 1. An evidence-based quantitative algorithm to monitor response to IFN-β. This proposed algorithm is based on the Modified Rio Score for the assessment of the risk of progression over 4 years in patients with multiple sclerosis treated for 1.5 years with IFN-β therapy. *Substantial new T2 activity is defined as >4-5 new T2 lesions in 1 year of treatment, or >1-2 new T2 lesions if the reference MRI scan to assess new T2 lesion formation is obtained at least 6 months after initiating therapy (from Ref. 3)

보인 환자들은 이후 추적 관찰 기간 중 장애 진행이나 재발을 경험하는 경우가 많았다. 따라서 이 환자들은 다른 약제로 치료제를 교체할 여지가 있었다. 흥미로운 것은, 첫 1년의 기간 중 임상적 재발이나 MRI 활성만 보였던 환자들은 뒤이은 2년 동안 새로운 임상적인 질병 활성이나 진전을 보일 위험이 낮았다. 반면 첫 1년 동안 장애 진전만을 보였던 환자는 이후 장애 진전을 보일 가능성이 높았다.[2]

뒤이은 연구에서는 Rio score를 조금 더 간략하게 수정하였으며(Modified Rio score), 여기서는 장애진행에 대한 항목은 제외하고 임상적 재발과 MRI 활성만을 척도로 삼아서, 두 가지 척도에 의해 환자를 0-3의 네 단계로 분류하였다(Table 1). 그에 따라 일정 기간(6개월) 뒤 재평가를 시행하고, 치료에 대한 반응을 보인 환자(responder)와 반응을 보이지 않는 환자(non-responder)를 구분하여 이후의 치료

Table 2. Recommendations for determining the level of concern when considering treatment modification based on relapses*(from Ref. 4)

Criteria	Level of concern		
	Low	Medium	High
Rate	1 relapse in the second year of treatment	1 relapse in the first year of treatment	>1 relapse in the first year of treatment
Severity	Mild	Moderate	Severe
	Steroids not required	Steroids required	Steroids/hospitalization required
	Minimal effect on ADL	Moderate effect on ADL	Severe effect on ADL
	1 functional domain affected	>1 functional domain affected	>1 functional domain affected
	No or mild motor/cerebellar involvement	Moderate motor/cerebellar involvement	Severe motor/cerebellar involvement
Recovery (duration)	Prompt recovery	Incomplete recovery at 3 months	Incomplete recovery at 6 months
	No functional deficit	Some functional impairment	Functional impairment

*The level of concern determined by meeting at least on criterion. ADL,activities of daily living.

Table 3. Recommendations for determining the level of concern when considering treatment modification based on disability progression (from Ref. 4)

Criteria	Level of concern		
EDSS score	Low	Medium	High
≤3.5	≤1 points	2 points at 6 months*	>2 points at 6 months* 2 points at 12 months*
4.0 to 5.0	<1 point	1 point at 6 months*	>1 point at 6 months* 1 point at 12 months*
≥5.5		0.5 points at 6 months*	>0.5 points at 6 months
Clinically documented progression	No motor Minor sensory	Some motor, cerebellar or cognitive Multiple EDSS domains affected	Pronounced motor/cerebellar or cognitive Multiple EDSS domains affected
T25FW**	≤20% confirmed at 6 months	>20% and <100% increase confirmed at 6 months	≥100% increase confirmed at 6 months

*IF EDSS progression alone is used to assess response to treatment, any change requires subsequent confirmation at 3-6 months
**Timed 25-foor Walk tested at baseline with aid, if required

Table 4. Recommendations for determining the level of concern when considering treatment modification based on annual MRI findings (from Ref. 4)

Activity on MRI*	Level of concern		
	Low	Medium	High
New Gd-enhancing lesions OR Accumulation of new T2 lesions per year	1 lesion	2 lesions	≥3 lesions

Note: Routine follow-up MRI with gadolinium (Gd) is recommended 6-12 months after initiating therapy for RRMS (or in CIS if therapy is not initiated). Note: New T2 lesions that are also enhancing on the same scan are only counted once as unique active lesions. *The presence of Gd-enhancing lesions is more reliable than new T2 lesion counts. New T2 lesion counts require high quality comparable MRI scans and interpretation by highly qualified individuals.

방침을 결정할 것을 제안하였다(Fig. 1).[3,4]

2013년 Canadian Multiple Sclerosis Working Group (GMSWG)에서는 이와 같은 세 가지 인자에서 질병 활성을 시사하는 소견이 있는 경우에 대하여 각각 세 단계 (낮음[low], 중간[medium], 높음[high])의 주의 단계를 정의하였으며(Table 2-4), 한 영역에서 주의 단계가 "높음"이거나, 두 개 영역에서 "중간"이거나, 세 개 영역 모두에서 "낮음"의 주의 단계에 해당할 경우에는 최적하반응(suboptimal response) 상태일 가능성이 있으므로 치료를 바꿀 것을 고려하도록 권유하였다(Fig. 2).[5]

2. 한계와 개선점

현재의 임상적/영상학적 평가 방법에는 여러 가지 제한점이 있기 때문에 질병 활성도의 모든 면을 반영하는 데에는 한계가 있다. 예를 들어 장애의 진전을 EDSS로 측정할 경우 중간 점수와 높은 점수 범위에서는 장애의 진전에 대해 덜 민감하며, 주로 보행 상태에 중점을 두기 때문에, 인지기능이나 시기능의 면이 간과되기 쉽다.

최근 장애 진전에 대한 치료 효과가 뇌용적감소에 대한 치료 효과와 상관관계를 가진다는 것이 밝혀졌고, 이는 뇌용적감소를 단독으로 또는 MRI 병변과 결합하여 MS의 장

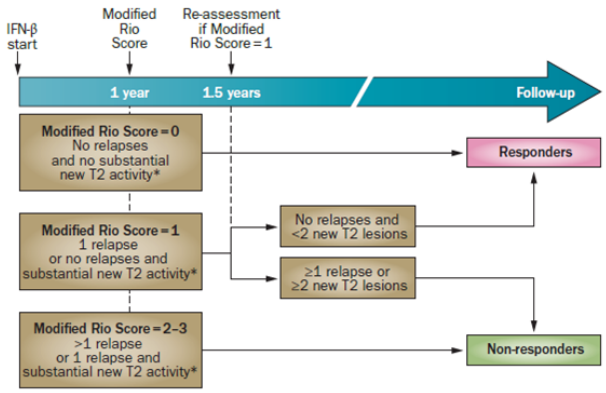

Figure 2. Treatment optimization in a patient with relapsing-remitting MS experiencing a suboptimal response to the therapy. *Future options may include teriflunomide, BG-12, laquinimod. IFN, interferon; GA, glatiramer acetate; natalizumab (from Ref. 4)

애 진전에 대한 표지자로 사용할 수 있다는 것을 뒷받침한다. 따라서 병적인 뇌용적감소속도를 정의함으로써 이를 임상에 이용하려는 노력이 계속되고 있다. 마지막으로 아직 MS의 질병 활성도와의 상관관계가 정확히 밝혀지지 않았지만, 광간섭성단층촬영기술(optical coherence tomography, OCT), 인지기능 등 새로운 표지자에 대한 연구도 진행되고 있다.

한편, 피로, 우울감 등은 적절한 치료를 필요로 하는 증상이긴 하지만 DMT에 대한 반응을 측정할 수 있는 표지자로서의 기능이 증명되었다고는 할 수 없으므로, 치료에 대한 반응 여부를 판단할 때는 고려하지 않는다.

References

1. Gold R, Hartung H, Stangel M, Wiendl H, Zipp F, Expertenmeeting T. Therapeutic goals of baseline and escalation therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Akt Neurol* 2012;39:342-350.
2. Rio J, Rovira A, Tintore M, Huerga E, Nos C, Tellez N, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-β in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008;14:479-484.
3. Sormani MP, Rio J, Tintore M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013;19:605-612.
4. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9:504-512.
5. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40:307-323.