

# Acute Demyelinating Encephalomyelitis and Neuromyelitis Optica



김 우 준

가톨릭대학교 신경과학교실

Woojun Kim, MD

Department of Neurology, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Acute demyelinating encephalomyelitis(ADEM) and neuromyelitis optica(NMO) are two important diseases involving white matter of central nervous system. This review covers current criteria for diagnosis, differential diagnosis, and treatment of ADEM and NMO.

**Key Words:** Acute demyelinating encephalomyelitis; Neuromyelitis optica; Diagnosis; Treatment

## Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)

ADEM은 급성 뇌병증이 발현한다는 특징이 있으나, 시신경염이나 횡단성척수염과도 자주 동반된다. ADEM을 정의하기 위한 몇 가지 시도가 있었으나, 아직 그에 대한 명확한 정의는 어렵다. 현재로서는 전형적으로 단상성(monophasic) (아닌 경우도 있지만)의 경과를 보이는, 미만성(diffuse) 또는 다초점성(multifocal)의 중추신경계 염증이라고 정의할 수 있다. ADEM은 실험적자가면역뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 모형의 임상적 형태로 여겨진다. ADEM은 백신후뇌척수염(postvaccinal encephalomyelitis)으로 불리기도 하였으며, 말이집 항원에 대한 교차 면역 반응에 의해 유도되는 것으로 여겨졌다. 독특한 병리학적 소견인 정맥 주위 “소매(sleeves)”에 염증과 말이집 탈락이 있는 형태는 오랫동안 인지되어 왔으며, 최근 그 의미가 다시 조명되었다.<sup>1</sup> 병리학적으로 ADEM은 전격성(fulminant) 급성 다발성경화증(multiple sclerosis, MS)과 감별할 수 있다. 급성 MS는 융합성 말이집탈락, 큰포식세포의 침윤이 두드러지며, 반응성 별아교세포가 함께 존재한다. 환자에게서 조직검사가 시행되었을 경우는 임상적 진단 기준(Table 1)에서 언급된 주요 임상적 특징, 특히 뇌병증

과 부합한다. 최근에는 병리학적 소견이 ADEM을 전격성 MS와 구별하기 위한 기준(reference standard)으로 제시되기도 했지만, 이에 대해서는 아직 논란이 있다. 진단기준은 추적검사 기간 중 재발이 일어나지 않을 환자를 구별하는데 있어서는 불완전하다.<sup>2</sup> 또한 진단기준에는 반복성, 심지어 다상성(multiphasic) ADEM도 포함되어 있으며, MS와 구별되는 삽화(episode)도 포함되어 있다(즉, ADEM의 기준은 만족하고 MS의 기준은 만족하지 않는 경우) (Table 1). ADEM으로 진단된 환자, 특히 성인 환자가 계속 재발 없이 유지될 것인가에 대해서는 여전히 논란이 있다.

ADEM을 진단하는 데 있어서 가장 중요한 것은 미만성 뇌병증이지만, 시신경염이나 횡단성 척수염 등 염증성 말이집 탈락에 관련된 다른 특징적인 증상들이 나타날 수 있다. 특히 횡단성 척수염은 긴 병변으로 나타날 수 있다. 뇌전증 발작이나 혼수가 유발될 수 있으며, 특히 광범위한 백색질 병변과 함께 혼수가 나타날 경우 ADEM을 강하게 시사한다. MRI에서는 대부분 다발성 병변이 관찰되며, 단일성의 큰 병변이 관찰될 경우에도 진단 기준에는 부합할 수 있다. 대부분 대뇌 병변은 양쪽 반구에서 발생한다.<sup>3</sup> 심부 회백질 침범 역시 드물지 않으며, MS보다 ADEM에서 더 흔하게 관찰된다.<sup>4</sup> 시신경과 척수에서도 병변이 관찰될 수 있다. 가장 중요한 배제진단은 이전에 염증성 말이집탈락을 시사하는 임상적, 영상학적 증거가 없어야 한다는 것이다.

ADEM은 성인보다 소아에서 더 흔하며, 급성 감염 질환이나 예방접종 후 증상이 발생했다면 더 확실하게 진단할 수 있다. 비슷한 양상을 보이는 광범위한 급성 백질뇌병증

Woojun Kim, MD

Department of Neurology, The Catholic University of Korea, 222

Banpodae-ro, Seocho-gu, Seoul, Korea

TEL: +82-2-3779-2077 FAX: +82-2-783-9532

E-mail: wjkim@catholic.ac.kr

**Table 1.** International pediatric multiple sclerosis study group consensus definitions**Monophasic Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM)**

- A first clinical event with a presumed inflammatory or demyelinating cause
- Acute or subacute onset that affects multifocal areas of the CNS
- Polysymptomatic and must include encephalopathy, including one or more of the following:
  - Behavioral change (confusion, irritability)
  - Alteration in consciousness (lethargy, coma)
- Postevent improvement clinically, on MRI, or both; residual deficits permitted
- No prior clinical episode consistent with demyelinating event
- No other etiologies apparent
- New or fluctuating symptoms, signs, or MRI findings occurring within 3 months of the inciting ADEM event permissible
- Brain MRI (T2-weighted) with focal or multifocal supratentorial or infratentorial lesions, often large (1 to 2 cm), predominantly involving white matter, but frequently present in gray matter (especially basal ganglia or thalamus), without evidence of previous destructive white matter changes; brain MRI showing a single large lesion (1 to 2 cm), predominantly affecting white matter also possible, although rare
- Spinal cord MRI may have confluent intramedullary lesion(s) with variable enhancement, in addition to abnormal brain MRI findings specified previously

**Recurrent ADEM**

- Recurrence of the initial symptoms and signs of ADEM 3 or more months after the first event
- No new lesions based on history, examination, or neuroimaging
- Event does not occur while on corticosteroids and occurs at least 1 month after completing therapy
- MRI shows no new lesions; original lesions may have enlarged
- No better explanation exists

**Multiphasic ADEM**

- New clinical event also meeting criteria for ADEM but involving new anatomic areas of the CNS as confirmed by history, neurologic examination, and neuroimaging
- Subsequent event must occur:
  - At least 3 months after the onset of the initial ADEM event
  - At least 1 month after completing steroid therapy
- Subsequent event must be a polysymptomatic presentation, including encephalopathy, with neurologic symptoms or signs that differ from the initial event (mental status changes may not differ from the initial event)
- Brain MRI shows new areas of involvement and complete or partial resolution of prior ADEM-associated lesion

에 대한 감별 진단이 필요하며,<sup>5</sup> 발생 연령, 신경학적 증상, 기타 내과적 증상, 영상학적 단서 등을 이용한다.

ADEM의 진단은 다른 가능한 진단이 배제되었을 때 가능하며, 정확한 진단을 위해서는 치료에 대한 반응과 임상 경과를 추적 관찰해야 한다. 특히 증상이 저절로 또는 스테로이드 치료 후 완화되는지, 재발이 발생하는지 등이 중요하다. 임상적 재발은 ADEM의 진단이 옳지 않을 수 있다는 지표가 된다. 단, 소아에서는 재발이 발생한다 해도 ADEM의 진단을 완전히 배제해서는 안 된다. ADEM의 영상학적 특징은 비특이적이다. 대부분의 환자에서 MS와 감별하기 힘든 경우가 많으며, 대뇌, 소뇌, 기저핵 등에 발생한 광범위

하고 대칭적인 병변이 보고되고 있다. ADEM에서는 연속적으로 MRI를 추적 검사했을 때 새로운 병변이 나타나지 않는다. 뇌척수액검사에서는 전형적으로 세포증가증이 관찰되긴 하지만 비특이적인 소견이다. 보통 IgG지표(IgG index)가 증가하거나 올리고클론띠가 검출되지는 않으며, 그러한 소견을 보인다 하더라도 일시적이다.

환자에 대한 포괄적인 평가를 시행한 뒤 ADEM이 강력하게 의심되고 다른 질환의 가능성이 낮다고 판단되면 스테로이드를 이용한 치료를 시도한다. 일반적으로 스테로이드 투여는 짧은 시간, 대부분 수 일 내에 시작하게 되며, 이는 대부분의 ADEM 환자가 심한 증상을 보이기 때문이다. 고용

**Table 2.** Diagnostic criteria for neuromyelitis optica

Optic Neuritis
Acute Myelitis
At Least Two of the Three Supportive Criteria Below:
Contiguous spinal cord MRI lesion extending over three or more vertebral segments (reliably assessed in the context of an acute myelitis)
Brain MRI not meeting diagnostic criteria for multiple sclerosis
Neuromyelitis optica-IgG seropositive status

**Table 3.** Neuromyelitis optica spectrum

NMO
Limited form of NMO
Idiopathic single or recurrent events of longitudinally extensive myelitis ( $\geq 3$ vertebral segment spinal cord lesions seen on MRI)
Optic neuritis: recurrent or simultaneous bilateral
Asian optic-spinal multiple sclerosis
Optic neuritis or longitudinally extensive myelitis associated with systemic autoimmune disease
Optic neuritis or myelitis associated with brain lesions typical of NMO (hypothalamic, corpus callosal, periventricular, or brainstem)
NMO, neuromyelitis optica

량 스테로이드 치료에도 불구하고 임상적으로 악화되는 경우 뇌 조직 검사를 시행하여 다른 가능한 질환을 감별해야 한다.

병리학적 특징 중 가장 중요한 것은 정맥 주위 말이집탈락이며, 이는 전형적으로 혈관 주위 염증을 둘러싼 “소매” 모양으로 분포한다. 이러한 병리학적 소견은 MS에서 특징적으로 관찰되는 융합성 말이집탈락, 대식세포 침윤, 반응성 별아교세포 등과 구별된다. 최근에는 MS 환자에서처럼 미세아교세포가 뚜렷하게 활성화되고 응집(aggregation)되는 소견이 관찰되었으며, 이는 혼수와 밀접하게 관련되었다.<sup>1</sup>

ADEM의 예후는 매우 다양하며, 대부분 진단이 얼마나 정확하게 이루어지는가에 따라 달라진다. 그러나 ADEM에 대한 특이적인 진단 검사법이 없고, 전격성 MS나 다른 급성 백색질뇌병증과 감별하기 위한 조직 검사를 하는 경우가 드물기 때문에, 정확한 진단이 힘든 경우가 많다. 일반적으로 ADEM에서는 말이집탈락과 급성 축삭 병변이 다른 전격성 염증 질환에서보다 덜 심하기 때문에 합병증(예: 뇌전증 중첩증의 후유증 등)이 발생하지 않는다면 ADEM의 예후는 나쁘지 않은 편이다.

ADEM에 대한 무작위 임상 연구는 시행된 적이 없다. 시험적 연구에 근거한 기준 치료법은 코르티코스테로이드 고용량 정맥 투여이며, 전형적으로 1 g/day (소아의 경우 10-30 mg/kg/day) 용량으로 5일간 투여한 뒤 경구 프레드니손으로

바꾸어 3-6주에 걸쳐 점차 감량한다. 혈장교환술은 중증의 급성 말이집탈락을 보이는 여러 질환에 효과적인 방법으로, ADEM에 대해서는 경험이 적긴 하지만 시도할 수 있다. 면역글로불린 정맥 투여 및 다른 면역억제제에 대해서는 증례 보고나 작은 규모의 증례연구(case series) 등이 보고된 바 있다.<sup>6,7</sup>

## Neuromyelitis optica (NMO)

### 1. 정의와 분류

가장 널리 받아들여지는 진단 기준은 메이요 클리닉에서 제시한 것으로, 1999년 처음 발표되었고 2006년 개정되었다.<sup>8,9</sup> 1999년 기준은 NMO-IgG/AQP4 항체가 발견되기 전에 발표된 것이고, 첫 증상 발현 당시 정상 뇌 MRI를 보이는 MS 환자를 NMO와 구별하기 힘들다는 것이 입증되었다. 2006년 개정된 기준은 이전에 비해 단순화되었고, AQP4에 대한 자가 항체를 포함하도록 조정되었다(Table 2). 그러나 검사법에 따라 민감도가 아주 높지 않아서 AQP4 자가 항체가 진단에 필수 조건은 아니다. 진단 기준은 시신경염과 횡단성 척수염을 포함한다. 또한 NMO의 전통적인 두 증상 중 한 가지만 보이거나 그 밖에 다양한 임상적 소견을 보이는 환자들에서도 AQP4에 특이적인 자가항체가 발견된다는 것이 보고되어, 시신경척수염스펙트럼질환(NMO spectrum dis-

order, NMOSD)의 개념이 세워졌다(Table 3). NMO는 단상성이거나 재발성 경과를 보인다. 재발성 NMO는 AQP4 자가항체와 관련된 경우가 더 많고, 여성이거나 나이가 많을수록 단상성 경과를 보이는 경우가 많다.<sup>10</sup> 일부 연구자는 단상성 형태의 NMO가 ADEM의 한 형태일 수 있다고 주장하기도 하였다. NMO의 가족력은 5% 이하에서 확인된다.

## 2. 병리 기전

NMO에서 척수 병변의 특징은 여러 개의 척수 분절에 걸친 심한 탈수초(demyelination)이다. 척수의 백질과 회백질 모두에서 괴사(necrosis)와 공동화(cavitation), 급성 축삭손상이 흔하게 관찰되며, 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)의 소실이 뚜렷하다. 병변은 전형적으로 척수 중심부에 위치하며, 주변부에는 수초가 비교적 보존되어 있다. 병변 안의 혈관들은 두꺼워지고 유리질화(hyalinization)되어 있으며, 호산구(eosinophil)와 과립구(granulocyte)가 침윤되어 있는 경우도 많다.<sup>13</sup> 활동성 병변에서는 혈관 주위에 IgG, IgM, 보체 활성화 산물 등이 침착되어 특징적인 테(rim) 또는 로제트(rossette) 형태를 이룬다.<sup>14</sup> 특히 AQP4 단백질과 별아교세포(astrocyte)가 소실되고 수초기초단백질(myelin basic protein, MBP)은 비교적 보존되어 있는데, 이것은 다발성경화증 환자의 병변에서는 볼 수 없는 소견이다.<sup>15,16</sup>

다발성경화증과는 달리, NMO의 증상 발현은 T 세포가 아니라 B 세포에 의하여 주로 매개되며, 보체 활성화 등 체액성 면역이 병리 기전에서 중요한 역할을 한다. NMO 환자 혈액 중의 항AQP4 항체는 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하여 중추신경계로 들어간 뒤, 별아교세포의 발돌기(foot process)에 있는 AQP4에 결합하여 보체를 활성화시킨다. 활성화된 보체는 중성구와 호산구를 유도하여 조직 파괴를 촉진시키고, 그로 인해 글루탐산염 항상성이 깨지게 되어 흥분독성(excitotoxicity)이 발생하여 이차적으로 탈수초가 발생할 것으로 추정된다.<sup>17</sup> 하지만 혈액 중 항AQP4 항체만으로는 위와 같은 임상 증상을 유발할 수 없으며, 혈액뇌장벽 투과성, 보체 활성화, 항원 특이적 T 세포(antigen-specific T cells) 등 다른 요인들이 필요하다.

2004년에 NMO 환자들에서 발견된 NMO-IgG는 이후에 이 항체가 중추신경계의 AQP4에 결합한다는 것이 밝혀지면서 항AQP4 항체로 명명되었다. AQP4는 네 개 분자가 모여서 하나의 수분 통로(water channel)를 형성하는 수분통로단백질(water channel protein)로, 중추신경계, 신장, 망막, 속귀(inner ear), 골격근 등 전신의 많은 기관에 분포한

다.<sup>18</sup> 중추신경계 밖에서는 AQP4가 수분 항상성에 기여하는 정도가 미미하지만, 중추신경계에서는 가장 주요한 수분 통로로 작용한다.<sup>19</sup> AQP4는 주로 혈액뇌장벽을 둘러싼 별아교세포의 발돌기에 분포하면서 뇌 및 척수의 수분 항상성을 유지하는 역할을 하며, 뇌실주위세포(ependymal cell) 및 뇌의 내피세포(endothelial cell)에도 존재한다. 시상하부의 시각교차위핵(supraoptic nucleus)와, 맨아래영역(area postrema), 종말판(lamina terminalis)의 혈관성 기관(vascular organ) 등 혈액뇌장벽이 없고 삼투압 민감성 신경세포(osmosensitive neuron)가 분포하는 부위에 높은 농도로 존재한다.<sup>20-22</sup>

항AQP4 항체는 단순한 질환특이 표지자가 아니며, 중추신경계 내의 AQP4에 결합하여 보체 및 면역 반응 활성화를 통해 NMO의 병인 역할을 한다는 것이 여러 연구에 의해 증명되었다. 하지만 임상적으로 NMO와 유사한 특징을 보이는 환자들 중 일부에서는 항 AQP4 항체가 음성이며, 항체 양성인 환자들에서 항체 역가의 상승이 반드시 재발을 유발하지는 않는다는 점 등으로 미루어, 항체 이외에 다른 면역기전도 NMO의 병리에 함께 작용할 것으로 생각된다.

## 3. 임상 특징

### 1) 증상

NMO의 임상 특징은 일측 혹은 양측 시신경염과 광범위한 척수염이 반복적으로, 때로는 동시에 발생하는 것이다.<sup>21</sup> NMO에서 발생하는 시신경염은 다발성경화증에서 발생하는 시신경염에 비해 증상이 더 심하고 회복이 불완전한 경향이 있다.<sup>22</sup> NMO에서 발생하는 척수염 병변은 다발성경화증에서 발생하는 척수염 병변에 비해 길며(척수 MRI에서 척추체 3분절 이상), 횡단영상에서는 다발성경화증의 척수 병변이 주로 주변부 백질에 위치하는데 반해, NMO의 병변은 주로 척수내 중심에 위치하는 특징을 보인다. 병변 이차에서 심한 양측 마비와 감각 소실, 배뇨/배변 장애 등이 발생하며, 감각 이상성 통증(dysesthetic pain), 신경뿌리통증(radicular pain), Lhermitte 징후(Lhermitte's sign)가 흔하게 나타난다.<sup>22</sup> 경추 척수염이 뇌간을 침범할 경우 난치성 딸꾹질, 구역, 구토 및 호흡 장애 등이 나타날 수 있다.<sup>18,23</sup> 대부분의 NMO 환자가 재발 경과를 보이나, 다발성경화증과는 달리 이차 진행형으로 진행되는 경우는 드물다.<sup>24</sup> 재발시 임상증상은 수일에 걸쳐 악화되며, 이후 수주에서 수개월에 걸쳐 천천히 호전된다. 그러나 상당수의 환자에서 회복이 불완전

하여, 질환 초기부터 영구적인 장애가 발생할 수 있다.<sup>22,25</sup>

## 2) 영상 검사

과거에는 NMO에서는 뇌 병변이 없고, MRI에서 뇌 병변이 발견된다 하더라도 대부분 증상이 없는 것으로 알려졌지만, 최근의 연구에 의하면 항AQP4 항체 양성 환자들의 70% 이상에서 뇌 병변이 발견되고, 상당수의 환자들에서 관련된 증상이 발현한다. 과거에는 MS의 MRI 진단 기준이 만족될 경우 NMO가 진단에서 배제되었으나,<sup>22</sup> MS의 MRI 진단 기준을 만족하는 환자에서 NMO-IgG/AQP4-Ab가 발견되는 경우가 보고되었다.<sup>26-29</sup> 또 뇌 병변이 시신경염과 척수염이 발현하기 전에 NMO의 첫 증상으로 발현하는 경우도 알려지면서 NMO의 임상 스펙트럼은 점점 넓어지고 있다.<sup>30</sup>

NMO의 뇌 병변은 T2 강조 영상 및 FLAIR (fluid attenuated inversion) 영상에서 양측 대뇌 백질의 광범위한 병변 및 양측 피질척수로(corticospinal tract), 가측 뇌실 및 제3, 4 뇌실 주위, 연수를 잘 침범하는 특징을 보이며, 이러한 특징은 전형적인 다발성경화증에서 나타나는 뇌 병변과 비교적 잘 구분된다.<sup>31</sup>

## 3) 실험실 검사

### (1) 일반적 뇌척수액 검사

뇌척수액 검사에서 NMO 환자들은 중성구가 포함된 뇌척수액 세포증가증 pleocytosis을 보이며( $>50 \times 10^6$  leukocytes/L), 올리고클로날띠(oligoclonal band)는 다발성경화증 환자에서의 85% 보다 낮은, 약 15-30%에서 검출된다.<sup>32</sup>

### (2) NMO-IgG/AQP-Ab

척수염이나 시신경염, 뇌간뇌염(brainstem encephalitis) 등이 발현한 환자에서 NMO-IgG/AQP4-Ab가 발견될 경우 임상적으로 확실한 NMO로 진행하는 비율이 높으므로, 이러한 환자들은 같은 병리기전을 공유하는 것으로 생각된다. 그러나 NMO-IgG/AQP4-Ab가 음성인 척수염, 시신경염 또는 뇌간뇌염 환자의 병리 기전은 다양한 것으로 생각되며, 이들 환자의 상당수는 NMO로 진행하지 않는다.<sup>33</sup>

항AQP4 항체의 검사법은 그 기질(substrate)에 따라 조직 기반분석(tissue-based assay), 세포기반분석(cell-based assay), 단백질기반분석(protein-based assay)로 나눌 수 있다. 조직기반분석에는 원숭이 또는 쥐의 뇌조직을 이용한 면역조직화학분석(immunohistochemical assays, IHC)이 있으며, 이는 이차항체에 따라 형광면역조직화학분석(fluoroimmuno-histochemistry, IHC-F) 또는 전통적인 비형광분석(conven-

tional IHC, IHC-C)으로 나뉜다. NMO-IgG/AQP4-Ab에 대한 민감도는 12.5%-100% (중간값 62.5%)이며, 특이도는 세포기반분석(중간값 100%)이 조직기반분석(중간값 98.12%)과 단백질기반분석(중간값 98.09%)보다 높다.<sup>34</sup>

조직기반분석법은 NMO-IgG의 검출에 가장 먼저 이용된 방법으로, 접근성이 좋고, 다른 항체에 대한 검사를 동시에 시행하여 감별진단에 이용할 수 있다는 점에서는 유용하지만, 검사 결과의 해석이 주관적이고, 민감도가 낮으며, 정량화하기 힘들어 반정량적(semiquantitative) 검사 정도만 가능하며, 시간이 많이 소요되어 대량화하기 어렵다는 단점이 있다.<sup>34</sup>

세포기반분석에는 형광면역조직화학분석, 흐름세포측정법(Flow cytometry, FACS) 등이 있으며, AQP4를 발현시킨 인간 배아신장세포(human embryonic kidney cells, HEK cells)나 중국햄스터난소세포(Chinese hamster ovary cells, CHO cells)를 기질로 이용한다. 세포기반 형광면역조직화학분석법은 조직기반 검사법보다 민감도가 높다는 장점이 있지만, AQP4를 발현하는 세포주(cell line)를 안정적으로 오래 유지하기가 어렵고, 녹색형광단백(green fluorescent protein, GFP)이나 증강녹색형광단백(enhanced green fluorescent protein, EGFP)을 AQP4에 결합시켜 함께 발현시킬 경우 단백질의 구조뿐 아니라 AQP4의 격자 배열을 방해할 수 있으며, 반정량적 검사만 가능하고, 연구자의 주관이 개입되고, 다른 항체의 존재를 함께 검사하기가 불가능하다는 단점이 있다. 흐름세포측정법은 AQP4를 발현하는 인간 별아교세포종(astrocytoma)이나 HEK 세포를 사용하며, 대량화 및 정량화하기 쉽다. 그러나 기술적으로 어렵고, 다른 항체를 검사할 수 없다는 단점이 있다.<sup>34</sup>

단백질기반분석에는 방사능면역침착분석(radioimmuno-precipitation assay, RIPA), 형광면역침착분석(fluoroimmuno-precipitation assay, FIPA), 웨스턴블롯(Western blotting, WB), 효소결합면역흡착측정법(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 등의 방법이 있다. ELISA는 정량적인 분석이 가능하여 항AQP4 항체의 농도의 변화를 모니터링하는 데 가장 적절한 것으로 생각된다. 연구자에 따라 차이는 있지만 단백질기반분석법의 민감도는 형광면역조직화학분석법보다는 높고 세포기반분석법보다는 낮은 것으로 여겨진다.<sup>34</sup>

뇌척수액에서 NMO-IgG/항AQP4 항체를 검사하는 것은 특별한 장점이 없기 때문에 일반적으로 권고되지 않는다. 한 연구에 의하면 혈청에서 항AQP4 항체가 검출된 NMOSD

환자의 약 70%에서 뇌척수액 중 항AQP4 항체가 검출되었으며, 혈청 검사가 음성인 환자이거나 대조군에서는 항AQP4 항체가 검출되지 않았다. 뇌척수액 검사로부터 30일 이내 재발이 있었거나, 혈청에서의 항AQP4 항체의 역가가 1:250 이상일 때, 혈액-뇌장벽 이상 소견을 보일 때, 치료받지 않고 있는 환자일 때 뇌척수액에서 AQP4-Ab가 유의하게 많이 검출되었다.<sup>35</sup>

항AQP4 항체가 NMOSD 환자에서 질병의 활성도를 반영한다는 연구 결과들이 많이 보고되었다. 증상이 재발할 때, 심한 증상을 보일 때 높은 농도로 검출되고, 면역억제치료를 시행함에 따라 농도가 감소하는 것으로 나타났다. NMO의 과정 중 NMO-IgG/AQP4-Ab의 검사 결과가 양성에서 음성 또는 음성에서 양성으로 바뀌는 경우가 연구에 따라 15%-55%이므로, 임상적으로 NMOSD가 의심되는 환자에서 NMO-gG/AQP4-Ab 음성 소견을 보인다면 검사를 반복하여 시행하는 것이 권고된다.<sup>34</sup>

NMO-IgG/항AQP4항체의 혈청 내 농도 증가가 NMOSD 증상의 재발에 앞서서 나타나는 경우가 많기 때문에 항AQP4 항체를 연속적으로 검사하는 것은 NMOSD 환자를 모니터링하는 데 유용할 것으로 생각되지만, 재발을 예측할 수 있는 일정한 역치가 없고, 항AQP4 항체 농도가 높아진다고 하여 반드시 재발이 발생하는 것도 아니기 때문에, 혈액뇌장벽 손상, 사이토카인, T세포 활성화 등이 함께 관여할 것으로 생각된다.<sup>34</sup>

### (3) 기타 자가항체 검사

NMO는 종종 쇼그렌증후군(Sjogren's syndrome), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 갑상선 저하증(hypothyroidism), 류마티스관절염(rheumatoid arthritis) 등의 결합조직질환(connective tissue disease), 또 중증근무력증(myasthenia gravis), 복강병(celiac disease) 등의 다른 자가면역질환과 동반되며, 항핵항체(antinuclear antibody), 항Ro(SSA), 항La(SSB)항체와 같은 장기-비특이적(non-organ-specific) 자가항체들이 종종 나타난다. 이러한 사실은 NMO와 다른 자가면역질환이 공통된 소인을 가지고 있을 가능성을 시사한다.<sup>34</sup> 그러나 항AQP4 항체는 에 매우 특이적이어서 NMO를 동반하지 않는 다른 자가면역질환에서는 발견되지 않는다. 따라서 척수염이나 시신경염이 쇼그렌증후군 또는 루푸스 환자에서 발견되었을 때, 항AQP4 항체 양성이라면 이러한 척수염이나 시신경염이 쇼그렌증후군이나 루푸스의 이차 합병증이 아니라 NMO의 일환으로 발현

하였으며, 쇼그렌증후군이나 루푸스가 동반되어 있다고 판단하는 것이 적절하다.

## 4. 치료

NMO의 치료는 크게 급성기 치료와 장기적인 재발 방지 치료로 나눌 수 있다. 급성기에는 일반적으로 3일에서 5일 동안 고용량 스테로이드를 정맥 투여하고, 이후에는 경구 스테로이드로 바꾸어 천천히 감량한다. 일부 환자의 경우 고용량 스테로이드 치료에 반응하지 않는데, 이런 경우 혈장분리교환술(plasmapheresis)을 고려해야 한다. 아직 높은 수준의 근거는 부족하지만, 여러 후향적 연구 결과 고용량 스테로이드 치료에 충분한 반응을 보이지 않은 NMO의 환자 중 50-75%에서 혈장분리교환술 치료 후 신경학적 장애가 호전되었다. 임상증상의 개선은 대부분의 환자에서 혈장분리교환술 치료 3회 이내에 시작되는 것으로 보고되고 있으나, 일부 환자는 혈장분리교환술 종결 후 서서히 신경학적 증상 개선을 보였다. 하지만 혈장분리교환술의 구체적인 시행 횟수 및 방법, 증상 발생 후 언제까지 치료 효과가 나타날 수 있는지 등에 대해서는 아직 규명되지 않았다. 일부 연구에서는 증상 발생 후 90일 이내 시행한 환자에서도 혈장분리교환술이 효과를 보였다고 보고하고 있으나, 증상 발생 20일 이내에 혈장분리교환술을 시행하는 것, 급성기 증상 발현시에 심부전반사가 보존되어 있는 것 등이 좋은 치료 효과를 기대할 수 있는 예후 인자로 보고되어, 조기에 혈장분리교환술을 시행할수록 치료 반응이 높을 것으로 여겨지고 있다.

NMO의 재발 방지 치료를 위해서는 면역억제치료가 필요하다. 치료제의 선택은 환자 개개인의 질환 활성도, 신경학적 장애 정도, 이전의 치료 기왕력, 경제적 사정 및 환자의 순응도 등 다양한 인자들을 고려하여 결정해야 한다. 다발성경화증 환자에서 일차 치료제로 가장 널리 사용되는 베타 인터페론(interferon-β)은 NMO 환자의 재발 방지에는 효과가 없을 뿐 아니라, 오히려 질환의 경과를 악화시킬 수 있다는 것이 보고되었다.<sup>36,37</sup> 아직까지 정확한 기전이 밝혀지지 않았지만, 베타인터페론은 체내 B세포 활성화인자(B-cell activating factor, BAFF)를 증가시켜 B 세포를 활성화하기 때문에, 체액성 면역이상이 주요 병리기전으로 작용하는 NMO 환자에서 베타인터페론 치료는 질환의 악화를 초래할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 다른 MS 치료제인 나탈리주맙(natalizumab), 핀골리모드(fingolimod) 투여 후 NMO 증상이 악화된 증례들도 보고되었다.<sup>38,39</sup>

발생률이 낮고 질환 초기에 심한 장애를 남기는 질환의 특성 때문에 아직까지 높은 근거 수준의 무작위대조군 연구는 없지만, 최근 여러 연구들이 면역억제치료의 재발 방지 효과를 보고하고 있다. NMO에 효과가 있다고 보고된 면역억제제로는 아자티오프린(azathioprine), 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil) 등의 경구제와 리툽시맙(rituximab), 미토산트론(mitoxantrone) 등의 주사제가 있다. 아자티오프린과 미코페놀레이트는 작용 시간이 늦으므로 치료 초기 4-6개월 동안 경구 프레드니손 (40-60 mg/day)을 함께 투여한다. 아자티오프린은 하루 2-3 mg/kg의 용량을 경구 스테로이드와 함께 또는 단독으로 투여하는데,<sup>40</sup> 치료 비용이 저렴하다는 장점이 있으나, 간기능 이상, 백혈구 감소증, 기회감염 등의 부작용이 비교적 흔하고, 일부 환자에서는, 특히 단독으로 사용하였을 경우, 그 치료 효과가 불충분하다. 따라서 아자티오프린 치료를 받는 모든 환자는 정기적인 혈액검사가 필요하며, 치료 효과가 불충분하다고 판단되거나, 심한 부작용이 발생하는 경우 다른 종류의 면역억제제로 전환하는 것을 적극적으로 고려해야 한다. 미코페놀레이트는 장기 이식 후에 발생할 수 있는 급성 거부반응의 예방 목적으로 사용되어온 약물로, 아자티오프린과 달리 호중구에는 영향이 적고 림프구에 비교적 선택적으로 작용하여 간독성 및 골수부전 등을 유발하지 않는다.<sup>41</sup> 리툽시맙은 CD20 양성 B 세포들에 특이적인 단클론항체로, B 세포를 선택적으로 억제하여 항체 생성을 감소시킨다. 이러한 리툽시맙의 작용 기전은 체액성 면역 기전이 주요 병리기전으로 작용하는 NMO에서 뚜렷한 임상적 효과를 기대할 수 있게 한다. 최근 몇몇 임상 연구에서 리툽시맙의 우수한 재발 방지 효과가 보고되었으나, 장기 치료의 안정성과 최적 투여 용량 및 빈도에 대해서는 연구가 더 필요하다. 미토산트론은 현재 이차진행형 다발성경화증에서 사용되고 있는 세포독성치료제로, 질환 활성도가 높은 NMO 환자에서 빠르고 강한 면역억제를 위해 단기간의 유도 치료가 필요할 경우 고려된다. 하지만, 누적 투여 용량이 각각 60, 100 mg/m<sup>2</sup> 이상이 될 경우 급성 백혈병, 심부전 등 심각한 부작용의 위험성이 증가되므로, 대상 환자의 신중한 선택과 총 투여량의 제한이 필요하다.<sup>42</sup>

## 결 론

ADEM과 NMOSD는 중추신경계의 백질을 주로 침범한다는 공통점이 있으나 임상적, 영상학적으로 다양한 소견을

보일 수 있으므로 가능한 여러 질환과의 감별진단이 중요하다. 질병의 발생 가능성을 인지하고 질환의 특징과 진단 방법을 숙지하여 정확한 진단을 통해 적절한 치료가 이루어질 수 있도록 하여야 한다.

## References

1. Young NP, Weinshenker BG, Parisi JE, Scheithauer B, Giannini C, Roemer SF, et al. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain* 2010;133(pt 2):333-348.
2. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MSSG. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68(16 suppl 2):S7-S12.
3. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990;113(pt 2): 291-302.
4. Rossi A. Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18:149-161.
5. Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute leukoencephalopathies: differential diagnosis and investigation. *Neurologist* 1998;4:148-166.
6. Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol* 2005;62:1673-1680.
7. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS; International pediatric MS study group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68(16 suppl 2):S23-S36.
8. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-1114.
9. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
10. 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. *J Neuroinflammation* 2012;9:14.
11. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002;125:1450-1461.
12. Mirsattari SM, Johnston JB, McKenna R, Del Bigio MR, Orr P, Ross RT, et al. Aborigines with multiple sclerosis: HLA types and predominance of neuromyelitis optica. *Neurology* 2001;56:317-23.
13. Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuro-

- myelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:1224-1234.
14. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:1194-1205.
  15. Kira J. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology* 2011; 18:69-79.
  16. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:991-1001.
  17. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 1997; 17:171-180.
  18. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;5:1479-1482.
  19. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Misu T, Narikawa K, Nakamura M, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1073-1075.
  20. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-968.
  21. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003;60:848-853.
  22. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-1114.
  23. Pittock SJ, Weinshenker BG, Wijdicks EF. Mechanical ventilation and tracheostomy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1331-1333.
  24. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68:603-605.
  25. Fardet L, Ge'ne'reau T, Mikaeloff Y, Fontaine B, Seilhean D, Cabane J. Devic's neuromyelitis optica: study of nine cases. *Acta Neurol Scand* 2003;108:193-200.
  26. 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. *J Neuroinflammation* 2012;9:14
  27. Kim JE, Kim SM, Ahn SW, Lim BC, Chae JH, Hong YH, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 2011;302:43-48.
  28. Matsushita T, Isobe N, Piao H, Matsuoka T, Ishizu T, Doi H, et al. Reappraisal of brain MRI features in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica according to anti-aquaporin-4 antibody status. *J Neurol Sci* 2010;291:37-43.
  29. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63:390-396.
  30. Kim W, Kim SH, Lee SH, Li XF, Kim HJ. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2011;17:1107-1112
  31. 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. *Mult Scler* 2010;16:1229-1236
  32. Cree BA, Goodin DS, Hauser SL. Neuromyelitis optica. *Semin Neurol* 2002;22:105-122.
  33. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013;10:8.
  34. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol* 2013;23:661-683.
  35. Jarius S, Franciotta D, Paul F, Ruprecht K, Bergamaschi R, Rommer PS, et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation* 2010;7:52.
  36. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 2010;67:1016-1017.
  37. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler J* 2012;18:1480-1483.
  38. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2012; 69(2):239-245.
  39. Min J-H, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2012;18(1):113-115.
  40. Argyriou AA, Makris N. Neuromyelitis optica: a distinct demyelinating disease of the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 2008;118:209-217.
  41. Huh SY, Kim SH, Hyun JW, Joung AR, Park MS, Kim BJ, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2014; Sep 8 (online first)
  42. Kim SH, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2011;68:473-479.