



윤 별 아

동아대학교병원 신경과

Immunological approach and sub-classification of immune-mediated neuropathy

Byeol-A Yoon

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Immune mediated neuropathy is heterogenous group of neuropathies caused by immune mediated injury to peripheral nerves, includes Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multi-focal motor neuropathy. A number of recent studies have revealed the pathophysiology and used it for diagnosis and treatment. It is generally known to have a good therapeutic response, but not always. Therefore, it is important to understand the pathophysiology and to find new therapeutic targets and options through further research.

서론

면역매개신경병(immune mediated neuropathy)은 다양한 원인에 의한 면역반응으로 인해 말초신경이나 신경주변의 혈관에 염증을 일으켜 신경병이 발생하는 광범위한 질환군을 의미한다. 대표적인 예로, 급성으로 발생하고 다양한 아형을 가진 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome, GBS)과 서서히 발생하고 진행되는 양상을 보이는 만성염증탈수초다발신경병(Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP), 다초점운동신경병(multifocal motor neuropathy, MMN)등이 있고 이들은 자가면역기전이 주로 작용하는 것으로 밝혀지고 있다.¹ 그 외에도 Churg-Strauss 증후군이나 Wegener육아종증과 같은 혈관염에 의한 신경병, 파라단백혈증(paraproteinemia)과 연관되어 발생하는 의미미결정단세포감마글로불린병(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)관련신경병이

나 POEMS(Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein and Skin changes)증후군 등이 여기에 속한다.² 면역매개신경병은 드문 신경병에 속하지만 정확한 진단 및 치료가 늦어지는 경우 환자의 삶의 질을 악화시키고 일부에서는 치명적인 결과를 야기할 수 있어 중요하다. 여기서는 대표적인 면역매개신경병의 일종인 GBS와 CIDP에 대해 다루고자 한다.

본론

1. 신경의 구조

면역매개신경병을 이해하기 위해서는 말이집신경(myelinated nerve)의 구조에 대한 이해가 우선되어야 한다. 말이집은 슈반세포의 세포막(plasma membrane)이 확장되어 다층판구조(multilamellar structure)를 이룬 형태로 구성되어 있다. 말이집은 치밀부(compact myelin)와 비치밀부(non-compact myelin)로 나누어지고 서로 다른 분자구조를 가지고 있어 그 기능에도 차이가 있다. 비치밀부에 더 많은 세포질(cytoplasm)이 분포되어 있어, 중요한 신호전달이나 작은 대사물질들(metabolites)의 이동, 수초의 구조와 기능을 유지하는 데 더 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다.

Byeol-A Yoon, MD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine,
26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan, 602-714 Korea
Tel: +82-51-240-5266 Fax: +82-51-244-8338
E-mail: yoonstara@nate.com

수초의 비치밀부를 확인할 수 있는 구조물은 내외측 축삭 간막(inner and outer mesaxons), paranodal loops, nodal microvilli, 그리고 Schmidt-Lanterman incisures (SLI) 등이 있다.^{3,4}

말이집신경은 4가지의 기능적 부위인 랑비에결절(the nodes of Ranvier), paranodes, juxtaparanodes, 그리고 internode로 나눌 수 있다. 강글리오시드인 GM1과 GD1a는 전압작동나트륨통로(voltage-gated sodium channel)가 주로 위치하고 있는 랑비에결절 주위에 집중하여 분포되어 있고, Contacting-Associated protein (Caspr)와 전압작동 칼륨통로(voltage-gated potassium channel)은 상대적으로 paranodes와 juxtaparanodes에 위치하고 있다. 이러한 전해질통로 분포의 차이를 통해 신경의 도약전도(saltatory conduction)가 가능하게 된다.

2. 길랭-바레 증후군

GBS는 상기도나 위장관 등의 선행하는 감염 이후에 발생하는, 하지에서 상지로 진행되는 마비(ascending paralysis)를 특징으로 한다. 서양에서 처음 진단 및 연구가 이루어졌고 초기의 전기생리연구에서 탈수초변화가 대부분의 환자에서 관찰되어 급성염증탈수초다발신경병(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP)과 동일한 용어로 혼재되어 사용하기도 하였다.⁵ 그러나, 그동안 많은 연구를 통해 병태생리에 직접적으로 작용하는 다양한 종류의 항강글리오시드항체(anti-ganglioside antibody)들의 존재가 밝혀지면서 탈수초형 뿐만 아니라 축삭형으로도 발병할 수 있음을 알게 되었다. 또한, 전신마비로 진행되는 전형적인 증상과 달리 국소적으로 증상이 발생하는 피셔증후군(Miller Fisher syndrome, MFS), 인두목팔위약형(pharyngeal-cervical-brachial weakness type, PCB), 급성연수마비변이형(acute bulbar palsy variant) 등에서 특징적인 항강글리오시드항체를 발견함으로써 이들을 GBS의 아형으로 분류할 수 있게 되었다.^{6,9}

1) 분자모방이론과 급성운동축삭신경병

1993년에 Yuki가 항강글리오시드항체와 분자모방이론(molecular mimicry theory)을 제안한 이후 비교적 많은 병리기전이 밝혀졌다. 강글리오시드는 신경계를 구성하는 중요한 요소 중 하나로 올리고당(oligosaccharides)에 육탄당(hexose)과 시알산(sialic acid)이 결합된 형태로 구성되어 있다. 시알산의 위치와 수에 따라 이름이 붙여지므로, 대표

적으로 알려진 강글리오시드인 GM1, GD1a, GT1a, GQ1b는 각각 mono-, di-, tri-, quadri-sialosyl 그룹을 의미한다.¹⁰ 지질소당류(lipo-oligosaccharide, LOS)는 그람음성세균(Gram-negative bacteria)의 바깥막(outer membrane)을 구성하는 주요 성분 중 하나로, GBS의 대표적인 원인균인 캄필로박터제주니(Campylobacter jejuni) 중 Penner O:19 혈청형(serotype)은 강글리오시드 GM1 또는 GD1a와 유사한 형태의 LOS를 가지고 있고 Penner O:10 혈청형은 강글리오시드 GT1a 또는 GQ1b와 유사한 형태의 LOS를 가지고 있다. 따라서, 감염된 C. jejuni의 종류에 따라 서로 다른 종류의 강글리오시드에 대한 자가항체가 만들어지고, 강글리오시드 종류에 따라 신경 내에서 주로 분포하는 위치가 다르므로, 항강글리오시드항체의 종류에 따라 서로 다른 임상증상을 보이게 된다.^{6,7}

이렇게 형성된 강글리오시드에 대한 IgG 항체와 활성화된 보체(complement)가 운동신경의 랑비에결절에 위치한 축삭막(axolemma)에 붙어 membrane-attack complex를 만들어 집락화된 전압작동나트륨통로를 분해한다. 그 결과 전해질평형(electrolyte balance)이 붕괴되고 신경의 전도속도를 지연시키는데, 더 진행하지 않고 빠른 시간 내에 회복하게 되면 급성운동차단신경병(acute motor conduction block neuropathy, AMCBN)이 되고, 심한 축삭변성(axonal degeneration)으로 진행하면 급성운동축삭신경병(acute motor axonal neuropathy, AMAN)이 된다.¹¹⁻¹³

2) 피셔증후군과 그 외 아형들

강글리오시드는 신경의 종류에 따라 다르게 분포한다. 대표적인 예로, GQ1b는 눈근육운동신경이나 근섬유방추(muscle spindle)에 주로 분포하고, GT1a는 혀인두신경(glossopharyngeal nerve)이나 미주신경(vagus nerve)에 많이 분포되어 있다. 따라서 감염 이후 생성되는 항체의 종류에 따라 서로 다른 임상증상을 가지게 된다.

외안근마비, 운동실조 및 무반사를 주증상으로 하는 MFS은 70-90% 이상의 환자에서 강글리오시드 GQ1b에 대한 자가항체가 발견되는 것으로 알려져 있으며, 현재는 항 GQ1b 강글리오시드가 양성되면서 세정후 중 일부가 양성인 경우도 MFS의 변이형으로 받아들여지고 있다.^{7,14,15}

사지마비 없이 인두, 목, 팔의 근력저하를 보이는 PCB 변이형 GBS와 구음장애와 삼킴장애를 주증상으로 하는 ABP 변이형 GBS에서는 강글리오시드 GT1a에 대한 자가항체가 발견된다.^{8,9}

3) 급성염증탈수초다발신경병

AIDP 또한 선행감염 이후 발생하는 것으로 잘 알려져 있지만 AMAN과 달리 현재까지도 원인이 되는 직접적인 항체는 찾지 못했다. 최근 강글리오시드 뿐만 아니라 대표적인 수초에 대한 항원인 myelin protein P0, P2와 peripheral myelin protein 22 (PMP22)에 대해서도 광범위하게 선별검사가 진행되었으나 신경손상과의 직접적인 연관성을 밝히지 못했다.¹⁶ 슈반세포의 미세융모(microvilli)를 구성하는 Moesin이 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)에 의한 AIDP에서 항원으로 작용할 수 있음이 보고된 바가 있지만 현재까지는 명확하지 않다.¹⁷ 이렇게 미상의 자가항체에 의한 면역반응이 발생하게 되면, 랑비에결절을 주로 공격하는 AMAN과는 달리 AIDP는 슈반세포에 직접적인 손상이 일어난다. 그 증거로, AIDP환자의 장딴지신경(sural nerve) 조직소견에서 슈반세포 표면에 membrane-attack complex가 만들어진 것이 확인되었고 손상된 수초가 공포화(vacuolation)되면서 대식세포(macrophage)에 의해 탈수초화되는 대식세포유도탈수초화(macrophage-mediated demyelination)가 관찰되었다.¹⁸

3. 만성염증탈수초다발신경병

CIDP는 진행하는 사지마비를 보이는 면역매개신경병으로 GBS와는 달리 최소 8주 이상 진행되는 경우 진단할 수 있다. CIDP는 매우 다양한 임상양상을 보이는데 감각증상이 없이 운동마비만 발생하는 pure motor CIDP, 감각증상만 생기는 pure sensory CIDP, 근위부보다 원위부의 마비가 두드러지는 원위후천탈수초대칭신경병(distal acquired demyelinating symmetric neuropathy, DADS), 비대칭적으로 발생하면서 하지보다는 상지위약이 두드러지는 다초점후천탈수초감각운동신경병(multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, MADSAM) 등이 있다. 이렇게 다양한 임상경과를 보이는 이유는 각각의 아형에 따라 서로 다른 면역반응을 보이거나 또는 서로 다른 항원이 병인으로 작용하기 때문으로 생각된다.¹⁹

1) CIDP의 병리기전

CIDP 환자들의 신경조직검사에서 T세포와 대식세포 같은 염증세포들이 혈관주위공간(perivascular space), 신경다발막(perineurium) 및 신경내막(endoneurium)에 침윤되어 있고, 위 염증세포들이 혈액신경장벽(blood-nerve barrier,

BNB)을 파괴하는데 기여하는 것으로 보인다. 그 각각의 기능을 살펴보면, 대식세포는 antigen presenting cell로 작용하는 동시에 마지막 단계에서 돌기를 내어 손상된 수초막을 벗겨서 제거하는 역할을 담당한다.²⁰

CIDP환자의 혈액에서 보조T세포의 일종인 Th17과 Th1을 포함한 활성화된 CD4+ T세포가 증가되어 있는 것이 확인되었고 이는 보조T세포의 주된 역할인 화학물질분자(chemotactic molecules)나 염증성 사이토카인(cytokine)을 분비하여 BNB를 파괴하는데 작용할 것으로 추측할 수 있다. 또한 CIDP의 아형에 따라 활성화되는 T세포의 종류에 차이가 있는데 CD4+작동기억T세포(effector memory T cells)나 CD4+중심기억T세포(central memory T cells)가 비정형CIDP인 DADS나 MADSAM에서 전형적인 CIDP와 비교하여 증가되어 있었다.²¹ CD8+ T세포도 CIDP환자의 조직에서 드물지 않게 발견되며 슈반세포를 손상시키는 역할을 담당한다. 그 증거로 CIDP환자의 슈반세포에는 MHC class I이 높은 수준으로 발현되어 있다.²²

항체반응이나 보체와 같은 체액면역(humoral immune) 또한 CIDP의 병리에 기여할 것으로 생각되며 그 증거로 혈장교환(plasma exchange) 이후 환자의 신경조직 내 수초와 슈반세포의 면역글로불린과 보체가 현저히 감소하는 것이 확인되었다. 일부 연구에서 수초를 구성하는 단백질 P0, P2, PMP22 그리고 connexin에서의 자가항체반응이 보고된 적이 있지만, 현재까지도 CIDP의 직접적인 병인이 되는 수초의 항원은 밝혀지지 않았다.²³

2) 비치밀부수초에 위치한 잠재적인 원인항원

수초의 비치밀부에 위치한 단백질 잠재적인 CIDP의 자가항원 중 하나로 생각되고 있다. 그 증거로 CIDP 환자들의 혈청을 C57/BL6 쥐의 신경과 반응하였을 때 30%에서 랑비에결절이나 paranodes 부위에 결합하였다.²⁴ 현재 알려진 원인 항원은 신경절에 위치하는 neurofascin 186(NF186)과 gliomedin, paranode에 위치하는 NF155와 contactin 1이다. 위 단백질들은 수초를 기능적으로 구획화하는 역할을 담당하고 결과적으로 도약전도를 가능하게 한다. 따라서 위 단백질에 대한 자가항체가 만들어지게 되면 신경전도가 느려지거나 전도차단이 발생하게 된다.²⁵ 실제로 anti-NF155와 anti-contactin 1 항체가 확인된 환자들의 장딴지신경조직검사에서 paranode 부위가 분리되어 있는 소견이 확인되었고 전형적인 CIDP의 조직소견인 대식세포유도탈수초화나 onion bulb의 형성은 거의 보이지 않았다.²⁵

Table 1. Autoantibodies and clinical subtypes of immune-mediated neuropathies

Disease	Subgroup or phenotype	Antigen	Antibody isotype	Clinical significance
Acute motor axonal neuropathy	Pure motor	GM1, GM1b, GD1a and GalNac-GD1a	IgG	Guide to GBS subtype
Acute motor and sensory axonal neuropathy	Motor and sensory	GM1 and GD1a	IgG	
Miller Fisher syndrome	Ataxia, Ophthalmoplegia and areflexia	GQ1b and GT1a	IgG	
Pharyngeal-cervical-brachial variant	Oropharyngeal, facial, and neck and shoulder muscle weakness	GT1a, GQ1b and GD1a	IgG	
Multifocal motor neuropathy	Motor	GM1 and complex GM1:GalC	IgM	Diagnostic guide
Anti-MAG neuropathy	Sensory and ataxia	MAG	IgM	Diagnostic guide
CANOMAD and CANDA	Sensory and ataxia	GD3, GD1b, GT1b and GQ1b	IgM	Diagnostic guide
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Aggressive onset and initial axonal involvement	Contactin 1	IgG4	Poor response to IVIG
	Tremor, ataxia and distal motor involvement	NF155	IgG4	Poor response to IVIG
	Subacute onset, sensory and conduction block	NF186 and NF140	IgG4	Good response to IVIG and steroids

CANDA, chronic ataxia neuropathy with disialosyl antibodies; CANOMAD, chronic ataxic neuropathy with ophthalmoplegia, monoclonal proteins, cold agglutinins and disialosyl antibodies; GBS, Guillain-Barré syndrome; Ig, immunoglobulin; IVIG, intravenous immunoglobulin; MAG, myelin-associated glycoprotein; NF, neurofascin.

그러나 이와 같이 원인 항원이 알려진 CIDP는 매우 소수이며, 전형적인 CIDP와 임상증상과 치료반응에 상당한 차이를 보인다. NF155에 의한 CIDP는 초기부터 축삭손상이 동반되는 심한 사지마비를 보이고 contactin 1의 경우는 두드러지는 운동실조증상과 진전현상을 보인다. 두 그룹 모두에서 면역글로불린과 같은 면역치료를 반응이 좋지 않다.^{26,27} 이와 달리, NF186에 의한 CIDP는 아급성으로 진행하고 감각성실조(sensory ataxia)를 주증상으로 하며 스테로이드나 면역글로불린에 좋은 반응을 보인다.²⁸

결론

현재까지 많은 연구를 통해 다양한 면역매개신경병에 대해 밝혀지고 있지만 많은 부분에서 여전히 물음표로 남아 있다. 지금까지 알려진 대표적인 면역매개신경병의 알려진 항체의 종류와 임상특징을 표1에 정리하였다(Table 1). 이러한 기전의 연구가 중요한 까닭은 항강글리오시드항체와 다양한 nodal, paranodal proteins의 발견을 통해 정확한 진단에 도움이 되고, 병리기전에 맞는 치료를 가능하게 함으로써 환자의 장기적인 예후에 도움이 되기 때문이다. GBS에서 신경손상에 핵심이 되는 기전으로 알려진 membrane-attack complex를 형성하는 보체C5의 활성을 억제

하는 eculizumab의 치료반응에 대한 연구가 진행되고 있는 것이 대표적인 예가 되겠다.²⁹

References

1. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, Hartung HP. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:31.
2. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:185-195.
3. Spiegel I, Peles E. Cellular junctions of myelinated nerves (Review). *Mol Membr Biol* 2002;19:95-101.
4. Wiley CA, Ellisman MH. Rows of dimeric-particles within the axolemma and juxtaposed particles within glia, incorporated into a new model for the paranodal glial-axonal junction at the node of Ranvier. *J Cell Biol* 1980;84:261-280.
5. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990;27:S21-S24.
6. Yuki N, Taki T, Inagaki F, Kasama T, Takahashi M, et al. A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J Exp Med* 1993;178:1771-1775.

7. Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992;31:677-679.
8. Koga M, Yuki N, Ariga T, Morimatsu M, Hirata K. Is IgG anti-GT1a antibody associated with pharyngeal-cervical-brachial weakness or oropharyngeal palsy in Guillain-Barré syndrome? *J Neuroimmunol* 1998;86:74-79.
9. Kim JK, Kim BJ, Shin HY, Shin KJ, Nam TS, et al. Acute bulbar palsy as a variant of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2016;86:742-747.
10. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294-2304.
11. Susuki K, Yuki N, Schafer DP, Hirata K, Zhang G, et al. Dysfunction of nodes of Ranvier: a mechanism for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp Neurol* 2012;233:534-542.
12. Rupp A, Morrison I, Barrie JA, Halstead SK, Townson KH, et al. Motor nerve terminal destruction and regeneration following anti-ganglioside antibody and complement-mediated injury: an in and ex vivo imaging study in the mouse. *Exp Neurol* 2012;233:836-848.
13. Griffin JW, Li CY, Macko C, Ho TW, Hsieh ST, et al. Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. *J Neurocytol* 1996;25:33-51.
14. FISHER M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255:57-65.
15. Uchibori A, Gyohda A, Chiba A. Ca(2+)-dependent anti-GQ1b antibody in GQ1b-seronegative Fisher syndrome and related disorders. *J Neuroimmunol* 2016;298:172-177.
16. Makowska A, Pritchard J, Sanvito L, Gregson N, Peakman M, et al. Immune responses to myelin proteins in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:664-671.
17. Sawai S, Satoh M, Mori M, Misawa S, Sogawa K, et al. Moesin is a possible target molecule for cytomegalovirus-related Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2014;83:113-117.
18. Macko CEH, Sheikh KA, Li CY, Ho TW, Cornblath DR, et al. Immune attack on the schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 1996;39:625-635.
19. Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol* 2014;10:435-446.
20. Vital A, Lagueny A, Julien J, Ferrer X, Barat M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with dysglobulinemia: a peripheral nerve biopsy study in 18 cases. *Acta Neuropathol* 2000;100:63-68.
21. Staudt M, Diederich JM, Meisel C, Meisel A, Klehmet J. Differences in peripheral myelin antigen-specific T cell responses and T memory subsets in atypical versus typical CIDP. *BMC Neurol* 2017;17:81-87.
22. Pollard JD, McCombe PA, Baverstock J, Gatenby PA, McLeod JG. Class II antigen expression and T lymphocyte subsets in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 1986;13:123-134.
23. Lim JP, Devaux J, Yuki N. Peripheral nerve proteins as potential autoantigens in acute and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Autoimmun Rev* 2014;13:1070-1078.
24. Devaux JJ, Odaka M, Yuki N. Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:62-71.
25. Koike H, Kadota M, Kaida KI, Ikeda S, Kawagashira Y, et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:465-473.
26. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 2013;73:370-380.
27. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014;82:879-886.
28. Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Beradinelli A, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2017;140:1851-1858.
29. Davidson AI, Halstead SK, Goodfellow JA, Chavada G, Mallik A, et al. Inhibition of complement in Guillain-Barré syndrome: the ICA-GBS study. *J Peripher Nerv Syst*. 2017;22:4-12.