시신경척수염의 치료

박 민 수
영남대학교 의과대학 신경과학교실

Treatment of Neuromyelitis Optica

Min Su Park, MD
Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Neuromyelitis optica (NMO) is an idiopathic, inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system that preferentially affects optic nerves and spinal cord. Most of patients with NMO experience recurrent attacks with severe attack-related disability. Clinical, laboratory, and immunologic features provide convincing evidence that NMO is a humorally mediated disease distinguished from prototypic multiple sclerosis (MS). Therefore, proper distinction of NMO from MS is required because the two diseases respond differentially to immunomodulatory therapy. In NMO, early recognition and effective immunosuppressive therapy are important for management of acute attack-related disability and relapse prevention. High-dose intravenous methylprednisolone is the mainstay of treatment of acute NMO relapse, whereas therapeutic plasma exchange is indicated as a rescue therapy in case of steroid-refractory severe relapses. Immunosuppressive agents are used for NMO relapse prevention rather than MS immunomodulatory drugs. As first-line therapy, azathioprine with slow tapering of oral prednisolone is widely used. If azathioprine is ineffective or the patient has azathioprine related adverse effects, alternative immunosuppressants should be considered such as mycophenolate mofetil, mitoxantone or rituximab as second-line therapy. This short review summarizes the treatment options for NMO.

Key Words: Neuromyelitis optica, Treatment, Immunosuppressants

서 론

시신경척수염(neuromyelitis optica; NMO)은 중추신경계의 특발성 염증성 탈수초성 질환으로 시신경과 척수를 주로 침범한다. 다발성경화증(multiple sclerosis; MS) 환자와 마찬가지로 대부분의 NMO 환자들은 재발을 한다.[1] 하지만 MS와 다르게 NMO 환자는 심한 발병을 자주 경험하고 재발로부터 불완전한 회복으로 인한 장애를 조기에 가지는 경우가 많아,[1,2] 초기에 적극적인 치료가 필요하다. 최근에 들어 NMO에 대한 많은 연구들을 통해 MS와 다른 치료적 접근이 필요하고 면역억제제가 효과적인 치료법으로 밝혀지고 있다.[3]

Min Su Park, MD
Department of Neurology, College of Medicine, Yeungnam University, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-703, Korea
Tel: +82-53-620-3685, FAX: +82-53-627-1688
E-mail: minsupark@ynu.ac.kr

NMO치료는 크게 급성기 치료와 장기적인 재발방지 치료 그리고 대증요법(symptomatic therapy)으로 나눌 수 있으며 여기서는 급성기 치료와 정기적인 재발방지 치료에 쓰이는 약물들을 위주로 설명하고자 한다.

본 론

1. 급성기 치료

NMO의 급성 발병이나 재발 방지를 위한 치료는 이에 관한 대규모 임상 시험이 이루어지지 않아 대부분 증례 보고나 전문가의 의견을 바탕으로 하여 이루어지고 있다. 서론에서 언급한 것처럼 NMO 환자는 MS에 비해 급성 발병 증상이 심하고 재발로부터 불완전한 회복으로 인한 장애를 조기에 가지는 경우가 많으므로 초기부터 보다 적극적인 치료가 필요하다. NMO 급성 발병 시 고용량의 스테로이드 주사치료(methylprednisone 하루 1g, 3-5일간)가 흔히 사용된다.[1] 첫 번째 주사치료에 효과가 부족할 경우, 치료적 혈장교환술을

시행하기 전 한번 더 반복주사(methylprednisolone 최대 하루 2 g, 5일간)를 고려할 수도 있다.[4] 경구제로의 감량 효과에 대한 임상연구는 부족하지만 재발방지를 위한 면역억제의 효과가 충분히 나올 때까지 서서히 감량하는 것이 필요하다.[4] 위와 같은 스테로이드 치료에 호전을 보이지 않거나 진행하는 환자에게 치료적 혈장교환술(5-7회, 격일)이 효과적이다.[5-7] 특히 상부 경추부 척수염일 경우, 호흡부전이 발생할 위험이 있으므로 혈장교환술을 적극적으로 고려해야 한다.[8] 자가 항체, 면역 복합체, 염증 매개물들을 혈장에게 제거해 줌으로써 효과가 있는 것으로 알려져 있다.[5,6] 혈장교환술의 시행시기는 15일 이내에 시행한 경우 성공률이 83%로 재발 후 가능한 빨리 시행할수록 더 효과적이다.[9] 일부 환자의 경우, 발병 60일 이후에도 의미 있는 호전을 보이기도 하므로 효과적인 혈장교환술의 시기는 아직 명확하지 않다.

2. 장기적인 재발방지 치료

NMO 환자의 경우 MS 재발방지를 위해 사용되는 일반적인 면역조정제의 효과는 불확실하여, 표준의 MS 면역조정제들보다는 면역억제제가 재발 방지를 위해 이용된다.[3] 2회 이상의 발병을 보인 재발성 NMO는 치료를 시작하도록 권유되고 있다.[4] 시신경염이나 척추 3분절 이상의 세로로 확장된 횡단척수염(longitudinally extensive transverse myelitis, LETM)의 첫 발병 후 치료를 시작하는 것은 논란의 여지가 있지만, 최근에는 NMO-IgG 양성인 대다수의 LETM 환자들은 재발의 위험성이 높고 발병 시 심한 증상을 보이고 상당한 장애가 남을 가능성이 높으므로 첫 발병 후에라도 NMO-IgG 양성을 보이는 경우에는 5년간 NMO에 효과적인 예방적 치료를 반드시 시작하도록 권유되고 있다.[10] 추가적인 재발이 없는 환자에서 최적의 면역억제 치료기간은 명확하지 않다. 재발의 위험성과 치료제의 장기적인 부작용을 모두 고려해야 하며 NMO-IgG 수치가 치료 결정에 도움을 줄 지 불확실하며 좀 더 구체적인 연구가 필요한 상태이다.

1) 1차 치료제

(1) 아지치오프린(Azathioprine, Immuran® 이뮤란)

Azathioprine (2-3 mg/kg/day)과 prednisone (1 mg/kg/day) 단독 혹은 병용 요법이 NMO 환자의 장기 치료로 흔히 이용된다.[11-13] 하지만 azathioprine은 효과를 나타내기까지 시간이 오래 걸리고, prednisone은 장기 사용 시 여러 부작용으로 인한 제한 점이 있어 보통 수개월간 azathioprine을 증량하면서 prednisone을 azathioprine이 충분한 효과를 나타낼 때까지 일시적으로 병용하면서 재발이 없을 경우 서서히 감량하는 병용요법을 쓴다. Azathioprine 치료효과는 시신경척수염 발병 이후 빠른 치료 시작, 2.0 mg/kg 이상의 용량, 적혈구의 mean corpuscular volume 변화가 5 이상인 경우에 치료효과가 좋을 것으로 예측되었다.[13] Azathioprine은 간독성, 구역, 구토와 같은 소화기계 장애 및 백혈구 감소증과 같은 부작용이 있고 치료효과가 늦게 나오는 단점이 있지만 다른 면역억제제에 비해 비용이 저렴하고 쉽게 이용이 가능한 점에서 1차 약제로 선택된다.[4] 스테로이드 단독요법의 경우, 최소 하루 10 mg 초과한 용량일 경우에 의미 있는 재발 감소를 보였다.[14]

(2) 마이코페놀레이트 모페틸(Mycophenolate mofetil, Cellcept® 셀셉트)

Mycophenolate mofetil (1-3 g/day)은 신장이식 후 면역거부 반응을 방지하기 위해 많이 쓰이는 약제로 guanosine nucleotide합성에 관여하는 inosine monophosphate dehydrogenase를 가역적으로 억제하여 T와 B형 백혈구에 선택적인 세포증식을 억제하며 항체생성을 억제하는 작용도 있어 면역억제 효과를 나타내며,[15] 다른 면역억제제들과 비교 시 부작용이 적은 것으로 알려져 있다.[16] 신경과 질환 중 대표적인 자가면역질환인 중증근무력증 환자에서 azathioprine에 반응하지 않는 경우 관해의 유도와 유지에 사용되기도 하며 시신경척수염에도 같은 목적으로 사용되기도 한다.[17,18] 2009년 발표된 24명의 환자를 대상으로 치료에 대한 연구결과에서 91%의 환자가 2 g/day 사용하여 2년간 재발이 없었으며 안정되어 증상도 호전을 보였으며 6명의 환자(25%)에서는 두통, 변비, 쉽게 멍이 들기도 하며 불안, 탈모, 설사, 복통, 백혈구 감소로 인하여 치료를 중단하기도 하였다.[18] 임상에서 azathioprine에 반응하지 않거나 부작용으로 사용하지 못하는 경우, 관해의 유도와 유지를 위해 mycophenolate mofetil 사용을 고려할 수 있다.

1) 2차 치료제

세포독성 항암제들은 강력한 면역억제제로 다발성경화증, 시신경척수염을 포함한 자가면역질환의 치료에 이용되고 있다. 질환의 자가면역기전을 줄이기 위해 면역억제 치료법이 자주 사용되고 있지만 면역억제와 관련된 효과와 위험성을 항상 고려해야 한다.

(1) 미토산트론(Mitoxantrone, Novantrone® 노반트론)

Mitoxantrone은 고도의 활동성 재발 이장성과 이차진행성 다발성경화증 치료제로 승인된 세포독성치료제로 DNA 및 RNA 합성을 억제하며 단백구 및 림프구 이동, 면역세포의 기능을 억제하는 등 전반적인 면역억제 작용이 있다.[19,20] 이는 원래 유방암, 간암, 백혈병 등에 대한 항암 치료에 쓰이던 약으로 매달 6개월간 12 mg/m^{2}의 용량으로 주사 후, 3개월마다 1회씩 3회 추가 정맥주사로 투여한다. 임상적으로, 영상의학적으로 효과가 입증되었으며 대개 이 치료에 대해 무난한 적응을 보이지만 심장 독성으로 인해 심박출량의 감소가 발생할 수 있어 주의를 요하며 일정 용량 이상은 사용할 수 없는 제한이 있다.[19,21] 또한 mitoxantrone은 짙은 청색이기 때문에 약물 투여 후 몇 일 동안은 소변색깔이 청녹색으로 변할 수 있고, 눈의 흰자위도 약간의 청색을 띨 수 있다. 2011년 국내에서 20명의 재발이 잦은 시신경척수염 환자에게 mitoxantrone의 효과 및 안정성을 살펴보는 연구가 발표되었으며 기억B세포를 더욱 억제하는 기전이 치료효과에 기여했으며 75%의 환자에게서 재발이 감소하였고 모든 환자에게서 신경학적장애가 호전되거나 안정적이었으며 심각한 부작용을 보인 환자는 없었다.[22] 1차 치료제로 치료를 함에도 불구하고 잦은 재발을 보이는 시신경척수염 환자에게 mitoxantrone치료가 효과적일 수 있음을 시사한다.

(2) 리툭시맙(rituximab; Rituxan®, Mabthera® 맙테라)

Rituximab은 B cell의 표면에 존재하는 CD20 결합하여 면역반응을 일으켜 B형 백혈구의 파괴를 유도하여 면역억제 효과를 나타내며 rituximab을 이용한 NMO 치료연구에서 대부분의 환자들이 무난한 적응을 보였고 심각한 부작용 없이 재발률을 현격히 줄이고 신경학적 기능 회복을 보였다.[23-26] B형 백혈구가 소실될 때까지 375 mg/m^{2}의 용량으로 주 1회로 3-4회 반복주사하며 대개 4-6개월마다 반복 투여한다. 하지만 진행성 다초점백색질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy)이 발생할 위험이 있다. 24개월간의 rituximab 치료의 효과 및 안정성, 혈액 내 B cell과 질병 재발에 대한 국내 연구에 따르면 장기간의 rituximab 치료가 재발을 보이는 환자에게서 재발방지에 효과적이며 안정적인 결과를 보여주었다. NMO는 aquaporin-4에 대한 면역글로불린 G의 축적과 이에 따른 보체 활성화가 주요 면역학적 기전이므로 체액성 면역(humoral immunity)을 주 표적으로 하는 rituximab 치료가 더 효과적일 것으로 추정되지만 기존의 일반적인 면역억제 치료와 비교하여 상대적인 효과를 비교해보는 시도는 아직까지 없다.

결 론

최근 특이 생물학적 표지자(specific biomarker)와 그것의 표적항원의 발견, 그리고 면역병리학적 연구들의 발전으로 NMO의 면역병인 기전에 대한 이해가 큰 진전을 이루면서 NMO에 대한 진단 및 치료에서도 많은 성과가 있었다. NMO 환자는 MS에 비해 급성 발병 증상이 심하고 재발로부터 불완전한 회복으로 인한 장애를 조기에 가지는 경우가 많으므로 조기 진단과 함께 적극적인 치료가 필요하다. NMO 치료에 있어서 높은 수준의 근거는 아직까지 부족하지만 급성기 치료는 1차적으로 고용량의 스테로이드 주사치료가 권고되고 있고 스테로이드 치료에 효과가 부족한 심한 재발일 경우, 빠른 치료적 혈장교환술을 적극 고려해야 한다. NMO 재발방지를 위해 MS에 사용되는 면역조정제는 효과가 없고 면역억제제를 사용해야 한다. 여러 가지 면역억제제 중 어떤 약을 선택할지는 개별 환자의 질병활성도, 치료력, 장애 정도, 경제적 사정 등을 종합적으로 판단해서 결정해야 하지만, 일반적으로 1차 치료제로 azathioprine과 경구 스테로이드 조합요법을 우선 고려하고 효과가 부족하거나 부작용이 있을 경우, mycophenolate mofetil을 고려할 수 있다. 2차 치료제로 세포독성치료제인 mitoxantrone과 rituximab을 선택한다.

REFERENCES

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology 1999;53:1107-1114.
2. de Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. Mult Scler 2003:521-525.
3. Papeix C, Vidal JS, de Seze J, Pierrot-Deseilligny C, Tourbah A, Stankoff B, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. Mult Scler 2007;13:256-259.
4. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2010;17:1019-1032.
5. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 1999;46:878-886.

6. Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR, Stuve O, Kieseier BC. Plasma exchange in neuroimmunological disorder: Part 1: rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. Arch Neurol 2006;63:930-935.
7. Lim YM, Kang BH, Kim KK. Efficacy of therapeutic plasma exchange in acute attacks of neuromyelitis optica. J Mul Scl 2010;1:16-19.
8. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. Neurology 2003;60:848-853.
9. Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination. Neurology 2009;73:949-953.
10. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. Ann Neurol 2006;59:566-569.
11. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. Neurology 1998;51:1219-1220.
12. Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, Amorin de Souza N, Gabbai AA. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. Arch Neurol 2010;67:1131-1136.
13. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, et al. Azathioprine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. Neurology 2011;77:659-666.
14. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. Mult Scler 2007;13:968-974.
15. Allison AC, Eugui E. The design and development of an immunosuppressive drug, mycophenolate mofetil. Springer Semin Immunopathol 1993;14:353-380.
16. Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological disease. Muscle Nerve 2006;34:284-291.
17. Falcini F, Trapani S, Ricci L, Resti M, Simonini G, de Martino M. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. Rheumatology (Oxford) 2006;45:913-915.
18. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. Arch Neurol 2009;66:1128-1133.
19. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2003;61:1332-1338.
20. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Mechanisms of mitoxantrone in multiple sclerosis-what is known? J Neurol Sci 2004;223:25-27.
21. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 2002;360:2018-2025.
22. 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.
23. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology 2005;64:1270-1272.
24. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. Arch Neurol 2008;65:1443-1448.
25. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. Neurology 2011;76:1310-1315.
26. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. Arch Neurol 2011:68;1412-1420.