



이 혜 림

고려대학교구로병원 신경과

Symptomatic treatments of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders

Hye Lim Lee

Department of Neurology, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are associated with various disabilities or gait dysfunction. This article discusses the management of MS and NMOSD - related symptoms and associated comorbidities, including complications. Especially, we investigate fatigue, depression, cognitive impairment, spasticity, and bladder dysfunction in MS and NMOSD. It is important that proper managements and rehabilitation of MS and NMOSD - related symptoms in terms of improving the quality in patients with MS and NMOSD. We should pay due attentions.

Key Words: Multiple sclerosis, Neuromyelitis optica spectrum disorders, Symptomatic care, Rehabilitation

서론

다발성경화증(Multiple sclerosis, MS)과 시신경척수염범주질환(Neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)은 국내 유병률이 100,000 명당 3.5 명 정도로 드문 희귀질환이지만, 발병 이후 기대 여명이 40년 이상으로 매우 길고, 급성 발병이 재발하면서 위약감 및 강직을 비롯한 여러 후유 장애를 남길 수 있다.^{1,2} 또한 질병으로 인한 직접적인 후유 장애 이외에도 통증, 우울감, 강직, 배뇨곤란 등의 다양한 증상이 함께 발생할 수 있으며, 이러한 증상은 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있으므로 이에 대한 적절한 관리가 필요하다.^{3,4} 이 글에서는 MS 및 NMOSD 환자들이 비교적 흔하게 호소하는 여러 동반 증상들의 적절한 치료 및 관리법에 대해서 살펴 보고, 흔히 관례적으로 시행하는 재활 치료의 효과에 대해서 간략히 정리해보도록 하겠다.

Hye Lim Lee

Department of Neurology, Korea University Guro Hospital,

148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul, 08308, Korea

Tel: 82-2-2626-3046

E-mail: chiffin@hanmail.net

본론

1. 피로(Fatigue)

피로감은 MS 환자들에게 발견되는 가장 흔한 동반 증상으로, 임상단독증후군 환자에서도 50% 가까이 피로감을 보고하고 있으며 전체 질병 이환 기간 동안 약 80%의 MS 환자가 경험하는 증상이며, 최근에는 NMOSD 환자의 피로감에 대한 연구 결과도 발표되었다.^{5,6} 피로감의 치료에 대해서는 여러 요소를 고려할 필요가 있는데 특히 환자들이 복용하고 있는 약제가 피로감을 유발시키는지 먼저 확인해야 한다. 다발성경화증의 치료 약제인 인터페론제제를 비롯한 항콜린성약제, 통증 조절 약제 등이 피로감을 유발하는 경우가 있으므로, 복용 약제를 확인하여 불필요한 약제 복용을 최소화해야 한다.

또한 환자에 따라 피로감에 영향을 끼칠 수 있는 우울 증상에 대한 고려나 수면무호흡증, 비만, 하지불안증후군 등 피로감과 관련 있는 질환에 대한 적절한 조절이 필요한 경우가 있다.⁷⁻⁹ 피로감에 대한 약물 치료는 근거가 적기 때문에 기면증과 같은 특별한 상황이 아니라면 권장되지 않지만, 증상이 심한 경우 amantadine 100 mg을 하루 2회로 사

용하는 것이 효과가 있다는 보고가 있었다.^{10,11}

2. 우울 증상(Depression)

우울 증상은 MS 환자의 약 30%가 호소하는 흔한 증상 중 하나로 NMOSD 환자에서도 비슷한 비율로 발생하는 것으로 알려져 있다.¹²⁻¹⁵ 몇몇 연구에 의하면 MS 환자의 우울 증상은 낮은 삶의 질, 심한 장애 정도, 불안 증상 등과 연관이 있다.¹⁶ 우울 증상에 대해서는 기본적으로 선별 검사를 시행하는 것을 권장하고 있으며, Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2) 등의 검사를 사용하고 자살 사고에 대해서도 주의 깊게 평가할 필요가 있다. 필요시 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) 등의 약제 처방을 고려하고 적절한 정신심리치료를 병행하도록 한다.

이러한 우울이나 불안 증상을 MS 환자에게서 흔히 보고되는 감정실금(pseudobulbar affect)와 구분하는 것이 중요하다. MS 환자의 감정실금 증상에 dextromethorphan/quinidine이 효과적이라는 보고가 있으며 이외에 삼환계 항우울제(TCA), SSRI, SNRI 등의 약제를 처방하기도 한다.¹⁷

3. 인지기능 저하

연구에 따라 다르지만, MS 환자의 45%에서 65%에서 인지기능 저하가 발견된다는 기존 보고가 있으며, 최근 연구에서 NMOSD 환자에서도 인지기능 이상이 동반되고, 이러한 인지기능 장애는 뇌결절의 신경절 손상과 관련 있을 것이라는 주장이 제기되었다.¹⁸ MS 및 NMOSD 환자들의 인지기능 평가를 위해서는 Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Brief Repeatable Battery, Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRBN), Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) 등 여러 인지기능 검사를 연구에 따라 사용한 바 있으며, 흔히 노인성 인지기능 저하 측정을 위해 이용하는 간이정신상태 검사(Mini-mental state examination, MMSE)를 사용하는 것은 적절하지 않다는 보고가 있었다.¹⁹

Consortium of Multiple Sclerosis Centers and the international multiple sclerosis cognition society에서는 최근 SDMT 혹은 이와 비슷한 검증된 인지기능 선별 검사 평가 도구를 이용하여 매년 인지기능을 평가하는 것을 권장하였

다.^{20, 21} 기존 연구 결과, MS 환자의 인지기능 개선을 위해 donepezil 등의 약제를 사용하는 것은 효과적이지 않았으며, simvastatin 이 전두엽 기능 저하 및 뇌위축에 효과적이라는 2상 임상시험이 있었으나 아직 3상 시험의 결과가 확인되지 않았다.^{22, 23} MS 환자의 인지기능 개선을 위해서는 일기쓰기, 정기적인 운동 등의 일반적인 보존적 요법이 추천되며, 흡연, 우울, 피로, 수면 장애, 병용 약물 등의 다양한 요소에 대한 조절이 필요할 것이다.

4. 발작성 통증(Paroxysmal pain)

MS에서 삼차신경통, 레미페 징후 등의 다양한 발작성 통증을 동반하는 경우가 흔하다. 이러한 발작성 통증은 일반적으로 90 초 이내로 짧게 지속되며 나트륨 채널 차단제에 잘 반응하는 특징이 있다. 특히 NMOSD에서 더 자주 동반되는 것으로 알려진 긴장 연축(tonic spasm)은 팔, 다리, 얼굴 등에 통증을 동반한 근육 수축이 일어나는 상태를 말하며 척수내 병변, 속섬유막, 대뇌다리 병변이 있는 경우 많이 나타난다.²⁴

MS, NMOSD 환자의 발작 통증에는 carbamazepine을 일차적으로 사용하며 부작용이 있거나 효과가 불충분할 경우 oxcarbazepine, gabapentin, lacosamide 등의 사용을 고려할 수 있다.^{25, 26}

5. 경직(Spasticity)

경직 혹은 경직을 동반한 위약감은 뇌간이나 척수 병변에 의해서 많이 발생하며 일반적으로 뻣뻣함, 긴장 연축, 통증 등의 증상을 함께 호소한다. 경직에 대한 치료로는 하루 2회 이상 30초에서 1분 정도의 정기적인 스트레칭을 권유하며, 스트레칭으로 효과가 불충분한 경우 baclofen, tizanidine, gabapentin 등의 약제를 사용할 수 있다.²⁷ 이러한 일차 치료에 효과가 없는 경우 diazepam이나 dantrolene이 효과가 있다는 보고가 있으며, 약물 치료에 불응하는 심한 경직 증상의 경우 botulinum toxin의 주사가 효과적일 수 있다.²⁸ 또한 심한 경직으로 인해 거동이 어려운 경우 척수강 내 baclofen 주사 치료가 효과적이라는 보고가 있으며, 경직으로 인해 일상 생활의 제한이 많은 경우 고려할 수 있다.²⁹

최근 의료용 대마 제제가 MS 환자의 강직 증상 치료에 효과적이라는 보고가 있으나 대마 제제로 인한 정신 증상, 뇌경색, 심근 경색 위험 등 부작용을 고려할 때 신중한 사용이 필요하겠다.³⁰⁻³²

6. 배뇨 장애

신경인성 방광을 비롯한 다양한 배뇨 장애와 관련된 문제는 MS, NMOSD 환자들이 흔히 호소하는 불편 증상이다. 최근 발표된 연구에서 NMOSD 환자들이 과민성방광 등 하부 요로 증상을 더 많이 호소하고, 자가 도뇨가 필요한 중증 요잔류는 MS 환자에게서 더 많다는 보고가 있었으나, 두 질환 모두에서 절반 이상의 환자가 호소하는 매우 흔한 증상이다.³³

배뇨 장애에 대해서는 기본적인 소변 검사로 요로 감염의 여부를 확인하고, 잔뇨량을 측정하는 초음파 검사 등을 시행하여 잔뇨량에 따라 정기적인 카테터 사용 및 약제 복용 등을 권유할 수 있다. 또한 카페인 등 이뇨 작용이 있는 음료를 비롯한 수분 섭취에 제한을 두는 생활 습관 교정에 대해 설명할 필요가 있다. 약제로는 oxybutynin, trospium 등의 항콜린약제 처방하는 것이 일반적이나 물콩팥증, 신기능 이상, 잦은 요로감염, 서혜부 및 골반 통증을 동반하는 경우에는 비교기와 협진을 고려해야 한다.

7. 재활 치료

MS 환자로서 급성기 스테로이드 충격 요법을 받은 환자들의 재활 치료에 대한 연구 결과 급성기 입원 치료 동안 재활 치료를 함께 시행 받은 환자군이 3개월 후 신경학적 회복 정도가 스테로이드 치료만 받은 환자군보다 더 좋은 것으로 나타났다. 또 체계적인 문헌 고찰을 통한 분석 결과에서도 주 1 회 이상의 재활치료를 지속적으로 시행한 군에서 그렇지 않은 군보다 회복이 더 빠르고 후유 장애가 적었다.³⁴ NMOSD의 경우 척수 병변으로 인한 양하지 마비, 배뇨 장애 등 후유증이 MS 보다 심한 것으로 알려져 있으며, 최근 연구에서 NMOSD 환자의 재활치료가 MS 환자군 만큼 효과적이라는 것을 밝혀졌다³⁵. 추후 체계적인 연구 수행이 필요하지만, MS, NMOSD 환자의 급성기 약물 치료 이후에도 후유 장애 정도를 줄이고 신경학적 회복을 돕기 위한 지속적인 재활 치료가 중요하며, 작업 치료, 통증 치료 등 다방면으로의 접근을 고려해야 할 것이다.

결론

NMOSD, MS 환자들은 질병으로 인한 직접적인 위약감 및 감각 이상 외에도 통증, 강직, 배뇨곤란 등의 다양한 불편감을 느낄 수 있다. 최근 연구 결과, NMOSD 환자의 약 59% 정도에서 피로, 통증, 경직 등 다양한 불편감을 느끼고

있는 것으로 밝혀졌으며 이로 인해 일상 생활에 많은 제약을 겪고 있는 것으로 나타났다.³⁶ 따라서 MS, NMOSD 환자들이 겪는 다양한 불편 증상을 이해하고 이에 대한 적절한 대중적 치료를 시행하는 것이 질병으로 인한 장애를 줄이고, 환자의 삶의 질을 높이는 데 기여할 수 있으므로 적극적인 중재 요법을 시행하는 태도가 필요할 것이다.

References

1. Kim N-H, Kim H, Cheong H-K, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Korea, 2010;75:1432-1438.
2. Palmer AJ, van der Mei I, Taylor BV, Clarke PM, Simpson Jr S, Ahmad H. Modelling the impact of multiple sclerosis on life expectancy, quality-adjusted life years and total lifetime costs: Evidence from Australia. *Multiple Sclerosis Journal* 2019;1352458519831213.
3. Shi Z, Chen H, Lian Z, Liu J, Feng H, Zhou H. Factors that impact health-related quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder: anxiety, disability, fatigue and depression. *Journal of neuroimmunology* 2016;293:54-58.
4. Benito-León J, Manuel Morales J, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disability and rehabilitation* 2003;25:1291-1303.
5. Runia TF, Jafari N, Siepmann DA, Hintzen RQ. Fatigue at time of CIS is an independent predictor of a subsequent diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:543-546.
6. Minden S, Frankel D, Hadden L, Perloff J, Srinath K, Hoaglin D. The Sonya Slifka longitudinal multiple sclerosis study: methods and sample characteristics. *Multiple Sclerosis Journal* 2006;12:24-38.
7. Giannaki CD, Aristotelous P, Stefanakis M, et al. Restless legs syndrome in Multiple Sclerosis patients: a contributing factor for fatigue, impaired functional capacity, and diminished health-related quality of life. *Neurological research* 2018;40:588-594.
8. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep medicine reviews* 2010;14:121-129.
9. Khan F, Amatya B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Frontiers in neurology* 2014; 5:177.
10. Yang T-t, Wang L, Deng X-y, Yu G. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences* 2017;380:256-261.
11. Nourbakhsh B, Revirajan N, Waubant E. Treatment of fatigue with methylphenidate, modafinil and amantadine in multiple sclerosis (TRIUMPHANT-MS): Study design for a pragmatic, randomized, double-blind, crossover clinical

- trial. *Contemporary clinical trials* 2018;64:67-76.
12. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018;90:e1316-e1323.
 13. Viguera AC, Fan Y, Thompson NR, et al. Prevalence and predictors of depression among patients with epilepsy, stroke, and multiple sclerosis using the Cleveland Clinic Knowledge Program within the Neurological Institute. *Psychosomatics* 2018;59:369-378.
 14. Chanson JB, Zephir H, Collongues N, et al. Evaluation of health-related quality of life, fatigue and depression in neuromyelitis optica. *European journal of neurology* 2011;18:836-841.
 15. Moore P, Methley A, Pollard C, et al. Cognitive and psychiatric comorbidities in neuromyelitis optica. *Journal of the neurological sciences* 2016;360:4-9.
 16. Salhofer-Polanyi S, Friedrich F, Löffler S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: temperament outweighs EDSS. *BMC psychiatry* 2018;18:143.
 17. Panitch HS, Thisted RA, Smith RA, et al. Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2006;59:780-787.
 18. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Annals of neurology* 2013;73:65-76.
 19. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis: an evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Archives of Neurology* 1990;47:297-301.
 20. Bakirtzis C, Ioannidis P, Messinis L, et al. The Rationale for monitoring cognitive function in multiple sclerosis: practical issues for clinicians. *The open neurology journal* 2018;12:31.
 21. Kalb R, Beier M, Benedict RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal* 2018;24:1665-1680.
 22. Krupp L, Christodoulou C, Melville P, et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76:1500-1507.
 23. Chan D, Binks S, Nicholas JM, et al. Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2017;16:591-600.
 24. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. 2015;85:177-189.
 25. Liu J, Zhang Q, Lian Z, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica spectrum disorders: prevalence, clinical implications and treatment options. *Multiple sclerosis and related disorders* 2017;17:99-102.
 26. Baheerathan A, Brownlee W, Rugg-Gunn F, Chard D, Trip S. Neuromyelitis optica spectrum disorder related tonic spasms responsive to lacosamide. *Multiple sclerosis and related disorders* 2017;13:73-74.
 27. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper. *Multiple Sclerosis Journal* 2016;22:1386-1396.
 28. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86:1818-1826.
 29. Smail DB, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiebaut J, Bussel B. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal* 2006;12:101-103.
 30. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cmaj* 2012;184:1143-1150.
 31. Collin C, Davies P, Mutiboko I, Ratcliffe S, Group SSiMS. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2007;14:290-296.
 32. Wade DT, Makela P, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2006;12:639-645.
 33. Declémy A, Chesnel C, Charlanes A, Le Breton F, Ismael SS, Amarengo G. Specificity of lower urinary tract symptoms in neuromyelitis optica in comparison with multiple sclerosis patients. *International neurology journal* 2018;22:185.
 34. Haselkorn JK, Hughes C, Rae-Grant A, et al. Summary of comprehensive systematic review: rehabilitation in multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2015;85:1896-1903.
 35. Nechemia Y, Moreh E, Weingarden H, et al. Effectiveness of multi-disciplinary rehabilitation for patients with Neuromyelitis Optica. *The journal of spinal cord medicine* 2016;39:311-316.
 36. Eaneff S, Wang V, Hanger M, et al. Patient perspectives on neuromyelitis optica spectrum disorders: data from the PatientsLikeMe online community. *Multiple sclerosis and related disorders* 2017;17:116-122.