



박수현 · 김남희
동국대학교 의과대학 신경과학교실

New diagnostic criteria for MS and NMOSD

Soo Hyun Park, MD · Nam-Hee Kim, MD, PhD.
Department of Neurology, College of Medicine, Dongguk University

Precise differential diagnosis of neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS) is critical because treatment and prognosis are distinct and disease modifying treatment of MS can aggravate NMO. The discovery of disease-specific aquaporin-4 antibody has facilitated differentiation of NMO from MS and recognition of a broader phenotypic spectrum referred to as neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). However, distinguishing NMOSD from MS remains challenging, as there is still an interface between seronegative NMOSD and MS. Diagnostic criteria have evolved to improve differentiation and early detection of MS and NMOSD. This review will focus on new guidelines for the diagnosis of patients who are suspected of having MS or NMOSD.

Key Words: Neuromyelitis optica, Neuromyelitis optica spectrum disorder, Multiple sclerosis, Magnetic resonance imaging, Diagnostic criteria

서론

시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO)과 다발성경화증(multiple sclerosis, MS)은 중추신경계의 염증탈수초질환으로서 뇌, 시신경, 또는 척수를 반복적으로 침범하는 비슷한 임상양상을 보인다. 시신경척수염은 1894년 처음 ‘데빅병’으로 소개된 이후 다발성경화증의 한 아형으로 여겨졌으나, 2004년 시신경척수염 환자의 혈청에서 질병특이항체(aquaporin-4 (AQP4)-IgG)가 발견되면서 다발성경화증과는 별개의 질환임이 밝혀졌고,¹ 이후 많은 연구를 통해 시신경척수염범주질환(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)으로 질환의 개념이 점차 확대되었다.^{2,3} 2006년 ‘Wingerchuk’이 시신경척수염 진단기준을 제시하였으며,² 이 기준으로는

AQP4 항체가 있어도 진단기준을 만족하지 못하는 경우나 긴 척수염 혹은 양측 시신경염 형태로 최초 발병하여 향후 시신경척수염으로 재발 가능성이 높은 경우 등에서 진단을 놓치는 문제가 있었다. 이에 따라 최근 2015년 국제시신경척수염 진단위원회(International Panel for NMO Diagnosis, IPND)에서 이러한 문제점을 개선한 새로운 진단기준을 제시하였다.⁴ 다발성경화증(multiple sclerosis)은 1983년 Poser가 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 사용이 제한적으로 이뤄지던 시기에 주로 시각유발전위나 뇌척수액검사(IgG index) 등 부수적 검사를 기반으로 한 진단기준을 처음 만들었다.⁵ 이후 MRI가 상용화됨에 따라 이를 기반으로 한 McDonald 진단기준이 2001년에 만들어졌고,⁶ 조기 진단을 개선하기 위해 2005년, 2010년에 개정이 이루어졌다.^{7,8} 2016년에 유럽 다발성경화증 MRI 연구 공동체(MRI in multiple sclerosis, MAGNIMS)에서 좀 더 많은 환자를 조기에 정확히 진단하기 위해 새로운 진단기준을 제시하였다.⁹ 이와 같이 최근 시신경척수염과 다발성경화증의 진단기준이 새로이 나오에 따라 이에 대해 자세히 살펴보고자 한다.

Kim Nam-Hee, MD, PhD.
Department of Neurology, Dongguk University Ilsan Hospital, 27,
Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea
Tel: +82-31-961-7214 Fax: +82-31-961-7212
E-mail: nheekim8@hanmail.net

본 론

1. 다발성경화증의 진단기준

1) 과거의 다발성경화증 진단기준들

다발성경화증의 진단은 ‘병변(lesion)’이 시간과 공간 측면으로 ‘여러 번(dissemination in time, DIT)’, ‘여러 부위(dissemination in space, DIS)’에서 발생했음을 밝히는 것을 기본으로 한다. 과거에 사용되었던 ‘Poser 진단기준’은 확실히 두 번 이상의 재발이 있었을 때 다발성경화증을 임상적으로 확진할 수 있으며, 그 외의 경우 뇌척수액검사, 유발전위검사, MRI 등을 사용하여 진단민감도를 높이도록 하였다.⁵ ‘2001년에 발표된 McDonald 진단기준’은 과거 진단기준과 달리 MRI만으로도 DIT와 DIS를 증명하여 초기에 다발성경화증을 진단할 수 있게 하였다(Table 1).⁶ 그러나 2001년 진

단기준에서 사용한 MRI 기준은 ‘Barkhof’이 제시하고 ‘Tintoré’가 수정하였는데, 너무 엄격해서 다발성경화증을 초기에 진단하지 못하는 경우가 많았다.⁷ 특히 척수 병변을 충분히 감안하지 않은 문제가 있었다. 이를 보완하기 위해 ‘2005년 개정 McDonald 진단기준’이 나왔는데(Table 1), ‘척수병변’을 ‘⁷후두와(posterior fossa)병변’과 동일하게 보았고, 병변의 개수를 측정할 때 척수병변도 뇌병변과 동일하게 취급하였다. 따라서 DIS 증명에 척수병변을 더 유용하게 사용하게 되었으며, DIT를 밝히기 위해서는 2001년 진단기준의 ‘3개월’보다 더 단축된 ‘30일’ 이후 MRI T2 영상에서 새로운 병변이 나온 경우를 인정함으로써 이전 진단 기준보다 더 초기에 다발성경화증을 진단할 수 있게 되었다.⁷ 이후 첫 발병시의 ‘임상단독증후군(clinically isolated syndrome, CIS)’의 대다수가 나중에 McDonald 진단기준에 부합하는 다발성경화증으로 진행하며, 인터페론이나 glatiramer acetate 등이

Table 1. MRI criteria for dissemination in space and time for multiple sclerosis

	McDonald (2001)	McDonald (2005)	McDonald (2010)	MAGNIMS proposal (2016)
DIS (on either baseline or follow-up MRI)	3 or more of: ≥ 9 T2 lesions or ≥ Gd-enhancing lesion ≥ 3 PV lesions ≥ 1 JC lesions ≥ 1 PF lesions 1 cord lesion can replace 1 brain lesion	3 or more of: ≥ 9 T2 lesions or ≥ Gd-enhancing lesion PV ≥ 3 PV lesions ≥ 1 JC lesions ≥ 1 PF lesions or SC lesion Any number of cord lesions can be included in total lesion count	≥ 1 lesion in each of ≥ 2 characteristic locations: PV JC PF SC All lesions in symptomatic regions excluded in BS and SC syndromes	≥ 2 of 5 locations: ≥ 3 PV lesions ≥ 1 C or JC lesions ≥ 1 PF lesions ≥ 1 SC lesions ≥ 1 ON lesions The symptomatic lesions in BS, SC, or ON are not excluded.
DIT	1) ≥ 1 Gd-enhancing lesion at least 3 months after CIS onset (if not related to CIS) 2) A new T2 lesion with reference to a prior scan obtained at least 3 months after CIS onset	1) ≥ 1 Gd-enhancing lesion at least 3 months after CIS onset (if not related to CIS) 2) A new T2 lesion with reference to a prior scan obtained at least 30 days after CIS onset	1) Simultaneous presence of asymptomatic Gd-enhancing and non-enhancing lesions at any time 2) A new T2 and/or Gd-enhancing lesion on follow-up MRI irrespective of timing of baseline scan	1) Simultaneous presence of Gd-enhancing and nonenhancing lesions at any time 2) A new T2 and/or Gd-enhancing lesion on follow-up MRI irrespective of timing of baseline scan 3) Clinical symptoms should be associated with radiologically isolated syndromes

Abbreviations: DIS = Dissemination In Space; DIT = Dissemination In Time; Gd = gadolinium; PV = periventricular; JC = juxtacortical; PF = posterior fossa; CIS = clinically isolated syndrome; BS = brainstem; SC = spinal cord; C = cortical.

이러한 전환을 줄일 수 있다는 결과가 나와서, 다발성경화증 조기진단의 중요성이 더욱 강조되었다.¹⁰⁻¹² 이에 따라 2010년에 MAGNIMS에서 임상단독증후군 환자를 한번의 MRI로 조기에 다발성경화증으로 진단하기 위해 다시 한번 수정한 '2010년 McDonald MRI 기준'을 내었다(Table 1).¹³ 2010년 진단기준에서는 MRI 에서 1) 뇌실주변(periventricular), 2) 피질결(juxtacortical), 3) 후두와, 4) 척수의 네 부위 중 두 부위 이상에서 한 개 이상의 T2 병변(후두와나 척수의 경우 무증상 병변이어야 함)이 관찰되면 DIS를 증명할 수 있으며, 조영 증강되는 '무증상' 병변과 조영 증강되지 않는 '무증상' 병변이 같이 있는 경우, 또는 추적 검사 기간과 관계없이 시행한 MRI에서 새로운 T2 병변이 관찰되는 경우 DIT를 증명할 수 있다. 기준 설정에 있어 아시아에서 흔한 시신경척수염을 감별해야 하는 문제가 있기에 더 신중할 필요가 있었고, 이에 시신경척수염에서 흔히 침범되는 척수 또는 뇌간 병변의 경우 '무증상'이어야만 '병변'으로 간주하는 조건이 제시되었고, 이로 인해 척수 또는 뇌간에 병변이 발생한 다발성경화증 환자의 경우 오히려 조기 진단하는데 어려움이 있는 문제점이 발생하였다.

2) 다발성경화증의 새로운 2016년 진단기준

2015년에 MAGNIMS에서 국제 워크숍을 개최하여 'Filippi'와 'Barkhof'가 좌장으로 진단기준의 개정을 논의하였다.⁹

(1) 여러 부위(dissemination in space, DIS)

2010년 진단기준(네 군데 (피질결, 뇌실주변, 후두와, 척수) 부위 중 두 군데에 1개 이상의 병변)에서 (1) 뇌실주변의 경우 3개 이상의 병변으로 변경하였고, (2) 시신경을 추가 부위로 정하여 다섯 군데로 침범 부위를 확대하였다. 또한 (3) 피질결 병변을 피질/피질결 병변으로 확대하였다. (4) 증상이 있는 뇌간 또는 척수병변을 배제하였던 2010년 기준을 변경하여, 증상이 있어도 병변으로 간주하도록 한 점 등이 가장 큰 변화이며, 이 외에도 몇 가지 조건들을 추가로 정하였다.¹⁴

2010년의 뇌실주변의 1개 이상 병변 기준은 객관적으로 검증된 적이 없었으며, 편두통 환자에서도 뇌실주변의 우연한 병변들이 약 30%에서 관찰되는 등 진단 특이도(specificity)에 문제점이 있었다.¹⁵ 반면 "뇌실주변 3개 이상의 병변" 기준은 'Barkhof'에 의해 다발성경화증에 진단특이도가 높음이 입증되었으며,¹⁶ 이에 따라 2001년과 2005년 기준에서

는 '뇌실주변 3개 이상의 병변'으로 설정하였었다. 또한 임상 단독증후군환자군 연구들에서 "뇌실주변 3개 이상의 병변"이 존재하면 다발성경화증으로 진행될 확률이 높은 것으로 밝혀졌으며,¹⁷⁻¹⁹ 혈관염과 구별에 있어서도 "뇌실주변 3개 이상의 병변"이 감별에 도움이 되었다.²⁰ 이러한 근거 하에 2016년 기준에서는 '뇌실주변 3개 이상 병변'으로 변경하였다.

시신경 병변의 경우, 임상단독증후군의 20-31%가 시신경염으로 발현한다.²¹⁻²³ 시신경염으로 발현된 경우는 단발성 경과를 보이는 경우가 많지만,²⁴ 동반한 올리고글론티의 존재나 뇌병변이 있는 경우(1-3개 병변의 경우 5.1배 위험도)는 다발성경화증으로 진행될 확률이 매우 높아진다.²⁵ 시신경염의 임상 증상(시력변화, 암점, 적색-녹색 색약, 안구운동시 통증), 시신경염 MRI소견(T2 신호강도 증가, 조영증강, 시신경부종), 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT) 이상소견(망막신경섬유층의 두께 감소), 신경생리검사 이상(시각유발전위의 연장) 등의 소견들이 시신경을 침범을 뒷받침하는 소견으로 인정될 수 있다.⁹ 시각 증상이 없어도 시신경위축이나 창백, 시각유발전위의 연장, 영상이상(MRI 또는 OCT)이 있는 경우 시신경침범으로 인정되어 DIS나 DIT를 뒷받침하는 소견으로 이용될 수 있다.⁹

피질결은 다발성경화증 환자의 병리조직에서 이미 광범위하게 침범됨이 잘 알려져 있다.²⁶ 일반적 MRI에서는 피질 병변이 잘 보이지 않으며, 이중반전회복기법(double inversion recovery, DIR), 위상민감 역전회복 영상기법(phase-sensitive inversion recovery, PSIR), MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo sequence) 기법 등에서 잘 관찰할 수 있으므로, 이러한 영상기법이 가능하다면 적극적으로 적용하여서 피질병변을 찾도록 하여야 한다.⁹ 피질병변은 다른 질환과의 감별에 도움이 될 수 있는데, 다발성경화증에서는 흔히 관찰되지만, 편두통 또는 시신경척수염 환자나 정상인에서는 거의 관찰되지 않는다.^{14,15,27} 피질결(juxtacortical)의 이전의 기준을 확장하여 '피질(cortical)' 또는 '피질결'의 병변을 모두 포함하는 기준으로 확장하였다.⁹

2010년 진단기준에서는 증상이 있는 뇌간 또는 척수병변은 배제하였으나, 2016년 진단기준에서는 증상과는 상관 없이 평가하도록 변경하였다. 여러 연구 결과 증상 일으킨 병변이 있었던 경우가 무증상 병변에 비해 다발성경화증으로 진행될 가능성이 더 높게 나타났으며,²⁸ 증상을 일으킨 병변

을 포함하여 DIS를 평가하여도 진단특이도에는 큰 영향 없이 진단민감도를 높이는 결과들이 나왔기에,²⁹ 증상 유무에 따라 다르게 평가하는 기준을 없애도록 하였다.⁹

(2) 여러 번(Dissemination in time, DIT)

2010년 진단기준에서는 추적검사에서 1개 이상의 새로운 T2병변 또는 조영증강 병변이 보이는 경우 또는 무증상의 조영증강과 비조영증강 병변이 동시에 존재하는 경우로 제시하였다.⁸ 비조영증강 T1 저음영의 병변(black holes)은 심한 축삭손상을 나타내며, 이러한 병변 부위가 1년에 11%씩 증가하고,³⁰ 신경학적 장애와 연관되며,³⁰ 임상단독증후군의 약 36%에서 관찰되며 이러한 병변의 존재는 이미 다발성경화증의 병적 기전이 진행되고 있음을 시사한다.³¹ 증상을 일으킨 병변인지 판단이 뇌간이나 척수를 제외한 부위에서는 매우 어려운 경우들이 많아, 2010년 DIT 기준은 크게 변화시키지 않고 “무증상”이라는 조건은 없었다.⁹

2. 시신경척수염의 진단기준

1) 과거의 시신경척수염 진단기준들

1999년 ‘Wingerchuk’이 처음 진단기준을 제시하였으며,³² 2004년에 질병특이항체(NMO-IgG)가 발견되어 그 면역학적 표적이 aquaporin-4 (AQP-4)임이 밝혀짐에 따라,^{1,33} 2006년에 항체를 반영하여 좀더 간략해진 새 진단기준이 나왔다 (Table 2).² 이후 기준에 알려진 것과는 달리 뇌 병변이 상당히 많은 수에서 존재하며(13-46%),^{34,35} 항체검사로 확진된 시신경척수염범주질환과 다발성경화증의 차이점에 대해서 좀더 많은 새로운 내용들이 많이 밝혀짐에 따라 2015년에 ‘AQP-4 항체 검출 여부’를 기준으로 분류한 새로운 진단기준이 다시 나왔다.⁴

‘Wingerchuk’이 2006년에 제시한 시신경척수염 진단기준이 임상 및 연구에서 시신경척수염 진단의 표준(gold standard)으로 활용되어 왔다.² 이 진단기준에서는 AQP4-IgG 항

Table 2. Diagnostic criteria of NMOSD

Diagnostic criteria of NMO (2006)	New diagnostic criteria of NMOSD (2015)
Definite NMO	Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG
1. Optic neuritis	At least 1 core clinical characteristic
2. Acute myelitis	1. Optic neuritis
3. ≥ 2 of 3 supportive criteria	2. Acute myelitis
1) Contiguous spinal cord MRI lesion extending ≥3 vertebral segments	3. Area postrema syndrome
2) Brain MRI not meeting diagnostic criteria for multiple sclerosis	4. Acute brainstem syndrome
3) NMO-IgG seropositive status	5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions
	6. Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions
Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)	Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status
Limited forms of NMO	At least 2 core clinical characteristics occurring as result of 1 or more clinical attacks AND meeting all the following requirements
1) Idiopathic single or recurrent events of LETM (≥3 vertebral segments spinal cord MRI lesion)	1. At least 1 core clinical characteristic must be ON, LETM, or area postrema syndrome
2) ON: recurrent or simultaneous bilateral	2. Dissemination in space (≥2 different core clinical characteristics)
Asian optic spinal multiple sclerosis	3. Fulfillment of additional MRI requirements
ON or LETM associated with systemic autoimmune disease	1) ON (brain MRI)
	a. Normal or only nonspecific WM lesions
ON or myelitis associated with NMO-typical brain lesions (hypothalamic, corpus callosal, periventricular, brain stem)	b. optic nerve MRI with T2 high or T1 GE lesion extending over > 1/2 optic nerve length or involving optic chiasm
	2) Acute myelitis: LETM or ≥ 3 contiguous spinal cord atrophy with myelitis history
	3) Area postrema syndrome: dorsal medulla/area postrema lesions
	4) Acute brainstem syndrome: periependymal brainstem lesions

Abbreviations: NMO = neuromyelitis optica; ; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; ON = optic neuritis; AQP-4= aquaporin-4; IgG = immunoglobulin; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis.

체의 존재를 진단기준에 포함하였고, 한쪽만 침범한 경미한 시신경염이나 뇌 MRI 이상소견이 있는 경우도 시신경척수염 진단을 가능하게 하였다. 하지만 AQP4 항체가 시신경척수염에 높은 특이도를 가지고 있음에도 AQP4 항체가 발견되었으나 2006년 시신경척수염 진단 기준을 만족하지 못하는 환자군이 여전히 존재하며, 이들 가운데 긴척수염(long extended transverse myelitis, LETM) 혹은 양측 시신경염 형태로 최초 발병하여 향후 시신경척수염 형태로 재발할 가능성이 높은 환자들이 있어 시신경척수염범주질환 진단과 관련하여 지속적인 논란이 있었다. 또한 시신경척수염과 유사질환을 지칭하는 시신경척수형 다발성경화증(Opticospinal multiple sclerosis, OSMS)란 용어가 혼재되어 사용되었고, 시신경척수염범주질환에 대한 정의도 연구자에 따라 달라 임상 및 연구 결과의 해석, 적용에 혼돈이 적잖이 있었다.

2) 시신경척수염 새로운 2015년 진단기준

2015년 IPND (International Panel for NMO Diagnosis)는 시신경척수염 관련 정의의 재정립 및 새로운 진단기준을 제시하였다. 우선, 기존정의에 의해 시신경척수염범주질환으로 분류된 환자는 임상, 면역병리, 치료에서 시신경척수염과 차이가 없으며, 시신경척수염범주질환으로 분류된 제한적 시신경척수염(limited NMO)의 다수에서 재발이 되어 2006년 정의에 의한 시신경척수염과 다름이 없어진다는 점에서 시신경척수염과 시신경척수염범주질환을 구분하지 않고 시신경척수염범주질환란 용어로 통합하여 사용하기로 하였다.⁴ 시신경척수염범주질환의 5-10%를 차지하는 것으로 알려진 '단발성(monophasic) 시신경척수염범주질환'을 정의하기 위해 필요한 추적기간은 위원회 제안에 따라 '적어도 5년 이상 재발이 없는 경우'로 정의하였다.⁴ 시신경척수염범주질환의 재발의 정의는 증상발현(index attack)간에 4주 이상의 기간이 있는 경우로 하였다.⁴ 시신경척수형 다발성경화증 용어는 시신경척수염범주질환으로 대체하여 사용하도록 하였다.⁴

시신경척수염범주질환의 진단기준은 AQP4-IgG 유무(검사가 불가능한 경우 포함)로 구분하여 제시하였으며, 이를 Table 2에 정리하였다. AQP4-IgG가 음성이거나 검사를 할 수 없는 경우, 시신경척수염범주질환을 진단하기 위해 보다 엄격한 기준이 적용된다. 새로운 진단기준에서는 기존의 시신경염과 급성척수염 외에도 맨아래구역(area postrema)증후군, 급성 뇌간(brainstem)증후군, 기면(narcolepsy) 또는

급성 사이뇌(diencephalon)병변, 증상성 대뇌병변 등을 '핵심 임상형질로 설정하여 이 6개 특성 가운데 1개에 해당하면서 항체 양성이며 다른 질환의 배제가 이뤄지면 항체양성 시신경척수염범주질환으로 진단할 수 있게 하였다.⁴

항체가 음성인 경우는 핵심 임상형질 가운데 2개가 있으면서, 시신경염, 긴 척수염(longitudinally extensive transverse myelitis, LETM), area postrema 증후군 중 한 개는 반드시 포함하거나, MRI에서 시신경척수염범주질환에 특이적인 소견 등을 제시하였다.

시신경척수염범주질환보다는 다발성경화증 등 다른 질환을 고려해 보아야 하는 상황(red flag sign)도 제시하였다. 임상양상으로 1) 신경학적 이상이 계속 진행되는 경우는 다발성경화증을 더 고려해야 하며, 2) 가장 심한 상태가 될 때까지 4시간 미만이면 혈관폐색에 의한 증상을, 4주 이상이면 사르코이드증이나 암을 고려해야 하며 3) 부분 척수염이면서 긴척수염이 아니면 다발성경화증을 좀 더 시사하는 소견이고, 4) 올리고클론띠가 존재할 경우도 다발성경화증을 좀 더 시사한다. 시신경척수염범주질환과 흡사한 양상으로 나타날 수 있는 질환으로 사르코이드증, 암(림프암 또는 부수종양성 질환), 만성감염(매독, HIV)을 제시하고 있다. 영상소견으로 뇌MRI에서 뇌실에 수직방향으로 생긴 병변(Dawson finger), 아래측두엽에 측뇌실에 인접한 병변, 피질결의 U-섬유를 침범하는 병변, 피질병변 등은 다발성경화증을 좀더 고려해야 하며, 3개월 이상 조영증강이 지속되는 병변의 경우 다발성경화증 또는 시신경척수염범주질환 외의 다른 질환을 고려해야 하며, 척수영상에서 3개 분절 미만의 병변, 척수의 가장 자리의 병변, 불분명하게 퍼져 있는 T2신호 강도가 보이던 다발성경화증을 좀더 시사한다.⁴

시신경척수염범주질환에서 특징적으로 관찰되는 MRI 소견에 대해서도 언급하였다.⁴ 1) 급성척수염에서 척추 3분절 이상, 척수중심에 위치, 조영증강, 경수에서 연수로 연결, 척수부종, 또는 T1 저음영인 경우, 2) 만성척수염에서 척수위축이 척추 3분절 이상, 인접 또는 아래부위로 있는 경우, 3) 시신경염에서 시신경이나 시각교차의 T2 고음영 또는 조영증강이 비교적 길게(안구와 시각교차 사이 길이의 반 이상) 나타나거나, 시신경의 뒷부분이나 시각교차를 침범하는 경우, 4) 뇌에서 후부연수(area postrema)(양측으로 작은 병변이거나 경수까지 연장됨), 제4뇌실 주변, 제3뇌실 주변 또는 시상, 시상하부의 병변, 피질하 또는 심부백질의 큰 병변, 뇌

량의 긴 병변, 뇌실막주변의 길게 조영증강되는 병변이 있는 경우 시신경척수염범주질환을 시사하는 소견이다.⁴

IPND 위원회는 AQP4-IgG 항체를 높은 민감도와 낮은 위양성률(pooled analysis에서 평균 민감도 76.7%, 0.1% 위양성률)을 보이는 것으로 알려진 세포기반측정법 (cell-based serum assays, CBA; microscopy 또는 flow cytometry based detection)로 검사할 것을 강력히 권고하고 있으며, 간접면역형광측정법(indirect immunofluorescence assay) 또는 효소결합면역흡착측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)를 사용하는 경우 1개 이상의 다른 검사법으로 재확인하는 것을 추천한다.⁴ AQP4 항체는 검사 시점, 면역억제제 치료 유무에 따라 영향을 받기 때문에, AQP4 항체 음성인 환자에서도 면역억제제 치료 전 또는 재발 시에 AQP4 항체 재검을 하는 것을 추천하였다.⁴

임상적으로 시신경척수염범주질환 양상을 보이거나 AQP4 항체가 음성인 환자 혈청 다수에서 myelin oligodendrocyte glyco- protein (MOG) 항체가 발견되고, 이들은 나이가 더 어리고 남성에서 상대적으로 많고 재발 빈도가 낮은 특징이 있다.^{36, 37} 이와 관련하여 MOG 항체와 같은 새로운 바이오마커와 연관된 시신경척수염범주질환도 IPND가 제시한 진단기준의 시신경척수염범주질환 진단에 포함되도록 설정하였다.⁴

AQP4 항체 양성의 시신경척수염범주질환 환자에서 루푸스, 쇼그렌중후군, 중증근무력증 진단이 같이 내리지는 경우가 있는데, 이 때 생기는 중추신경계 침범 증상은 시신경척수염범주질환에 의한 발현일 가능성이 높으며, 시신경척수염범주질환이 의심되는 환자에서 아세틸콜린 수용체 항체나 중증근무력증 등 자가면역관련질환의 증상이 동반된 경우 이들 소견은 시신경척수염범주질환 진단을 더욱 뒷받침해준다.^{4, 38}

결론

시신경척수염과 다발성경화증에 대하여 많은 연구들이 진행되어 왔으며, 영상 기술의 발달에 힘입어 진단의 특이도와 민감도를 높이는 방향으로 최근 진단기준이 새롭게 개정되었다. 이러한 2015년 시신경척수염 새 진단기준과 2016년 다발성경화증 새 진단기준에 대해 자세히 살펴 보았다. 향후 의학기술이 더욱 발달됨에 따라, 여기서 소개한 현재의 새 진단기준도 수 년 후에는 좀 더 민감도와 특이도를 높이는 방

향으로 재개정이 이루어질 수도 있겠다. 이러한 진단기준의 발전에 따라 환자를 정확히 조기에 진단하여 치료할 수 있는 가능성은 점점 더 높아질 것으로 기대한다.

References

1. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
2. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinschenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology* 2007;6:805-815.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.
5. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology* 1983;13:227-231.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2001;50:121-127.
7. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology* 2005;58:840-846.
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 2011;69:292-302.
9. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology* 2016;15:292-303.
10. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-1249.
11. Beck RW. The Optic Neuritis Treatment Trial. *Archives of ophthalmology* 1988;106:1051-1053.
12. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-1511.
13. Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010;74:427-434.
14. Sethi V, Yousry TA, Muhlert N, et al. Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*

- 2012;83:877-882.
15. Absinta M, Rocca MA, Colombo B, et al. Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions. *Journal of neurology* 2012;259:2695-2698.
 16. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 1997;120 (Pt 11):2059-2069.
 17. Ruet A, Arrambide G, Brochet B, et al. Early predictors of multiple sclerosis after a typical clinically isolated syndrome. *Multiple sclerosis* 2014;20:1721-1726.
 18. Ruet A, Deloire MS, Ouallet JC, Molinier S, Brochet B. Predictive factors for multiple sclerosis in patients with clinically isolated spinal cord syndrome. *Multiple sclerosis* 2011;17:312-318.
 19. Moraal B, Pohl C, Uitdehaag BM, et al. Magnetic resonance imaging predictors of conversion to multiple sclerosis in the BENEFIT study. *Archives of neurology* 2009;66:1345-1352.
 20. Kim SS, Richman DP, Johnson WO, Hald JK, Agius MA. Limited utility of current MRI criteria for distinguishing multiple sclerosis from common mimickers: primary and secondary CNS vasculitis, lupus and Sjogren's syndrome. *Multiple sclerosis* 2014;20:57-63.
 21. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology* 2005;4:281-288.
 22. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 2015;138:1863-1874.
 23. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multi-centre study. *Multiple sclerosis* 2015;21:1013-1024.
 24. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Annals of neurology* 2005;57:210-215.
 25. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology* 2006;67:258-262.
 26. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 1999;122 (Pt 1):17-26.
 27. Calabrese M, Oh MS, Favaretto A, et al. No MRI evidence of cortical lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2012;79:1671-1676.
 28. Tintore M, Otero-Romero S, Rio J, et al. Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. *Neurology* 2016;87:1368-1374.
 29. Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkiel KA, Miller DH, Ciccarelli O. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology* 2016;87:680-683.
 30. Giorgio A, Stromillo ML, Bartolozzi ML, et al. Relevance of hypointense brain MRI lesions for long-term worsening of clinical disability in relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2014;20:214-219.
 31. Mitjana R, Tintore M, Rocca MA, et al. Diagnostic value of brain chronic black holes on T1-weighted MR images in clinically isolated syndromes. *Multiple sclerosis* 2014;20:1471-1477.
 32. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-1114.
 33. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *The Journal of experimental medicine* 2005;202:473-477.
 34. Kim W, Park MS, Lee SH, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Multiple sclerosis* 2010;16:1229-1236.
 35. Kim W, Kim SH, Lee SH, Li XF, Kim HJ. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple sclerosis* 2011;17:1107-1112.
 36. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82:474-481.
 37. Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA neurology* 2014;71:276-283.
 38. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Multiple sclerosis* 2012;18:5-10.