



김 우 준

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Clinical Phenotype and Diagnosis of Neuromyelitis Optica

Woojun Kim, MD, PhD

Department of Neurology, The Catholic University of Korea

Neuromyelitis optica (NMO) is an idiopathic inflammatory disorder of the central nervous system (CNS). Various clinical, pathological, immunological, and imaging studies have suggested that NMO is distinct from MS. The optic nerves and spinal cord are preferentially affected in the disease, however, various studies showed the involvement of the brain. Humoral immune mechanisms, including the activation of B-cells and the complement pathway, are considered to play important roles in NMO pathogenesis. This notion is supported by studies showing the pathogenic role of NMO-IgG or anti-aquaporin-4 antibody (anti-AQP4 Ab) as an initiator of NMO lesions. Since it demonstrated reasonable sensitivity and high specificity, anti-AQP4 Ab was incorporated into new diagnostic criteria for NMO. The spectrum of NMO is known to be wider than was previously recognized and includes a proportion of patients with recurrent, isolated, longitudinally extensive myelitis or optic neuritis, and longitudinally extensive myelitis or optic neuritis associated with systemic autoimmune disease or with brain lesions typical of NMO. In this context, a new concept of "NMO spectrum disorders" was introduced. This review focuses on the concepts of NMO based on its pathophysiology and clinical characteristics.

Key Words: Neuromyelitis optica, Devic's disease, Neuromyelitis optica spectrum disorder, Pathogenesis, Diagnosis

서 론

시신경척수염(Neuromyelitis optica, NMO)은 자가면역 기전에 의한 중추신경계의 염증성 질환으로, 주로 시신경과 척수를 침범하는 특징을 보인다. 오랜 기간 동안 시신경척수염은 시신경과 척수를 거의 동시에 또는 잇달아 침범하는 단상(monophasic) 질환으로 여겨졌다. 그러나 이후 대부분의 환자에서 시신경과 척수 증상이 반복하여 나타나는 재발(relapsing) 경과를 보인다는 것이 밝혀졌고, 이를 바탕으로 1999년 시신경척수염의 진단 기준이 처음 제시되었다. 특히 2004년 시신경척수염 환자의 혈액에서 특이 항체인 NMO-IgG가 발견되고, 2005년 이 NMO-IgG의 표적 항원이 아쿠아포린-4(aquaporin-4, AQP4) 단백질이라는 것이 밝혀짐에 따라서, NMO-

IgG가 혈액에 존재하는지 여부에 의한 시신경척수염의 진단 방법이 개발되었고, 2006년 개정된 진단 기준이 발표되었다. 현재는 여러 임상적, 실험실적 증거들에 의해 시신경척수염이 다발성경화증과는 다른 별개의 질환으로 여겨진다.

시신경척수염의 개념이 정립된 뒤에도 시신경척수염을 제대로 진단하는 것은 여전히 쉽지 않아서, 30-40%의 환자가 다발성경화증 등 다른 병으로 진단된 적이 있다고 보고된 바 있다.^{1,2} 시신경염을 제대로 진단하지 못할 경우 효과적이지 못하고 해로울 수도 있는 치료를 시행하게 되므로, 가급적 질병 초기에 정확한 감별 진단이 이루어져야 한다. 본 원고에서는 시신경척수염의 임상 소견과 진단에 대해 정리하였다.

역 학

시신경척수염이 중추신경계의 탈수초 질환 중 차지하는 비율은 코카서스 인종에서는 1%에 지나지 않지만, 아시아인에서는 그 비율이 상대적으로 높아서,³ 일본인의 경우 20-30%,⁴ 인도인에서는 최고 23% 정도를 차지한다.⁵ 시신경척수염의

Woojun Kim, MD, PhD

Department of Neurology, The Catholic University of Korea,

222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-3779-2077, FAX: +82-2-783-9532

E-mail: wjkim@catholic.ac.kr

경과는 80% 이상에서 재발성이며,^{6,7} 이 경우 남성보다 여성에서 5-10배 정도 많다.^{6,9} 그에 비해 단상 시신경척수염의 경우에는 남녀 비율이 거의 같다.⁸ 다발성경화증이 20대 후반에 많이 발생하는 것과 달리 시신경척수염의 경우 발병 연령의 중앙값이 30대 후반으로 조금 높으며,¹⁰ 모든 연령대에서 발병 가능해서 소아 및 노인에서도 드물지 않게 발생한다.^{11,12}

시신경척수염의 병리

1. 병리 및 면역 기전

시신경척수염에서 척수 병변의 특징은 여러 개의 척수 분절에 걸친 심한 탈수초(demyelination)이다. 척수의 백질과 회백질 모두에서 괴사(necrosis)와 공동화(cavitation), 급성 축삭 손상이 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.¹³ 활동성 병변에서는 혈관 주위에 IgG, IgM, 보체 활성화 산물 등이 침착되어 특징적인 테(rim) 또는 로제트(rossette) 형태를 이룬다.¹⁴ 특히 AQP4 단백질과 별아교세포(astrocyte)가 소실되고 수초염기성단백질(myelin basic protein, MBP)은 비교적 보존되어 있는데, 이것은 다발성경화증 환자의 병변에서는 볼 수 없는 소견이다.^{15,16}

다발성경화증과는 달리, 시신경척수염의 증상 발현은 T 세포가 아니라 B 세포에 의하여 주로 매개되며, 보체 활성화 등 체액성 면역이 병리 기전에서 중요한 역할을 한다. 시신경척수염 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.¹⁷ 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.

2. 항 아쿠아포린-4 항체

2004년에 시신경척수염 환자들에서 발견된 NMO-IgG는 이후에 이 항체가 중추신경계의 AQP4에 결합한다는 것이 밝

혀지면서 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 분포한다.¹⁸ 중추신경계 밖에서는 AQP4가 수분 항상성에 기여하는 정도가 미미하지만, 중추신경계에서는 가장 주요한 수분 통로로 작용한다.¹⁹ 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)과 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.²⁰⁻²²

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

임상 특징

1. 증상

시신경척수염의 임상 특징은 일측 혹은 양측 시신경염과 광범위한 척수염이 반복적으로, 때로는 동시에 발생하는 것이다.¹⁰ 시신경척수염에서 발생하는 시신경염은 다발성경화증에서 발생하는 시신경염에 비해 증상이 더 심하고 회복이 불완전한 경향이 있다.⁸ 시신경척수염에서 발생하는 척수염 병변은 다발성경화증에서 발생하는 척수염 병변에 비해 길며(척수 MRI에서 척추체 3분절 이상), 횡단영상에서는 다발성경화증의 척수 병변이 주로 주변부 백질에 위치하는데 반해, 시신경척수염의 병변은 주로 척수내 중심에 위치하는 특징을 보인다. 병변 이하에서 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.⁸ 경추 척수염이 뇌간을 침범할 경우 난치성 딸꾹질, 구역, 구토 및 호흡 장애 등이 나타날 수

있다.^{20,23} 대부분의 시신경척수염 환자가 재발 경과를 보이거나, 다발성경화증과는 달리 이차 진행형으로 진행되는 경우는 드물다.²⁴ 재발시 임상증상은 수일에 걸쳐 악화되며, 이후 수주에서 수개월에 걸쳐 천천히 호전된다. 그러나 상당수의 환자에서 회복이 불완전하여, 질환 초기부터 영구적인 장애가 발생할 수 있다.^{8,25}

2. 영상 검사

과거에는 시신경척수염에서는 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 시신경척수염이 진단에서 배제되었으나,⁸ MS의 MRI 진단 기준을 만족하는 환자에서 NMO-IgG/항AQP4 항체가 발견되는 경우가 보고되었다.²⁶⁻²⁹ 또 뇌 병변이 시신경염과 척수염이 발현하기 전에 시신경척수염의 첫 증상으로 발현하는 경우도 알려지면서 시신경척수염의 임상 스펙트럼은 점점 넓어지고 있다.³⁰

시신경척수염의 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.³¹

3. 실험실 검사

1) 일반적 뇌척수액 검사

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

2) NMO-IgG/항AQP4 항체

척추제 3분절 이상의 긴 척수염이나 시신경척수염, 뇌간뇌염(brainstem encephalitis) 등이 발현한 환자에서 NMO-IgG/항AQP4 항체가 발견될 경우 임상적으로 확실한 시신경척수염으로 진행하는 비율이 높으므로, 이러한 환자들은 같은 병리기전을 공유하는 것으로 생각된다. 그러나 NMO-IgG/항AQP4 항체가 음성인 척추제 3분절 이상의 긴 척수염, 시신경

척수염, 또는 뇌간뇌염 환자의 병리기전은 다양한 것으로 생각되며, 이들 환자의 상당수는 시신경척수염으로 진행하지 않는다.³³

항AQP4 항체의 검사법은 그 기질(substrate)에 따라 조직기반분석(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(conventional IHC, IHC-C)으로 나뉜다. NMO-IgG/항AQP4 항체에 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.³⁴

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.³⁴

세포기반분석에는 형광면역조직화학분석, 흐름세포측정법(Flow cytometry, FACS) 등이 있으며, AQP4를 발현시킨 인간배아신장세포(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.³⁴

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 적절할 것으로 생각된다. 연구자에 따라 차이는 있지만 단백질기반분석법의 민감도는 형광면역조직화학분석법보다는 높고 세포기반분석법보다는 낮은 것으로 여겨진다.³⁴

뇌척수액에서 NMO-IgG/항AQP4 항체를 검사하는 것은 특별한 장점이 없기 때문에 일반적으로 권고되지 않는다. 한 연구에 의하면 혈청에서 항AQP4 항체가 검출된 시신경척수염 스펙트럼 질환자의 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 항AQP4 항체가 유의하게 많이 검출되었다.³⁵

항AQP4 항체가 시신경척수염 스펙트럼 질환자에서 질병의 활성도를 반영한다는 연구 결과들이 많이 보고되었다. 증상이 재발했을 때 및 심한 증상을 보일 때 높은 농도로 검출되고, 면역억제치료를 시행함에 따라 농도가 감소하는 것으로 나타났다. 시신경척수염의 과정 중 NMO-IgG/항AQP4 항체의 검사 결과가 양성에서 음성 또는 음성에서 양성으로 바뀌는 경우가 연구에 따라 15-55%이므로, 임상적으로 시신경척수염 스펙트럼 질환이 의심되는 환자에서 NMO-IgG/항AQP4 항체 음성 소견을 보인다면 검사를 반복하여 시행하는 것이 권고된다.³⁴

NMO-IgG/항AQP4항체의 혈청 내 농도 증가가 시신경척수염 스펙트럼 질환 증상의 재발에 앞서서 나타나는 경우가 많기 때문에 항AQP4 항체를 연속적으로 검사하는 것은 시신경척수염 스펙트럼 질환자를 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.³⁴

3) 기타 자가항체 검사

시신경척수염은 종종 쇼그렌증후군(Sjogren's syndrome), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 갑상선저하증(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 시신경척수염과 다른 자가면역질환이 공통된 소인을 가지고 있을 가능성을 시사한다.³⁴ 그러나 항AQP4 항체는 시신경척수염에 매우 특이적이어서 시신경척수염을 동반하지 않는 다른 자가면역질환에서는 발견되지 않는다. 따라서 척수염이나 시신경염이 쇼그렌증후군 또는 루푸스 환자에서 발견되었을 때, 시신경척수염 항AQP4 항체 양성이라면 이러한 척수염이나 시신경염이 쇼그렌증후군이나 루푸스의 이차 합병증이 아니라 시신경척수염의 일환으로 발현하였으며, 쇼그렌증후군이나 루푸스가 동반되어 있다고 판단하는 것이 적절하다.

진 단

1. 시신경척수염의 진단 기준 및 시신경척수염 스펙트럼

2006년 개정된 시신경척수염의 진단 기준에 따르면, 시신경염과 척수염의 병력이 모두 있으면서 다음 3가지 중 2가지 이상을 만족해야 한다. 즉, 1) 척수 병변의 길이가 척추체 3분절 이상일 것 2) 첫 증상 발현 당시 시행한 뇌 MRI가 다발성경화증의 진단 기준에 부합하지 않을 것, 3) 혈청 NMO-IgG 양성(Table 1).³⁶ 2008년에는 뇌 MRI 소견에 대한 내용을 보완한 새로운 진단 기준이 제시되었다(Table 2).^{37,38} 또 항AQP4 항체의 병인론적인 역할이 규명되고, 시신경염과 척수염을 모두 발현하지는 않는 환자군에서도 NMO-IgG/항AQP4 항체 양성 소견을 보인다는 것이 밝혀짐에 따라 시신경척수염 스펙트럼 질환(NMO spectrum disorder)라는 개념이 제시되었다(Table 3).³⁹ 이에 따라 현재 임상에서는 2006년 제시된 시신경척수염 진단 기준을 만족시키지 않더라도, 중추신경계 염증을 시사하는 증상이 있고, 시신경척수염에 부합하는 임상적, 영상학적 소견이 있으면서 NMO-IgG/항

Table 1. Revised criteria for the diagnosis of NMO³⁶

Optic neuritis
Acute myelitis
At least two of the following three supportive criteria:
Contiguous spinal cord MRI lesion extending over at least three vertebral segments
Onset brain MRI not meeting the diagnostic criteria for MS
NMO-IgG seropositivity status

Table 2. Diagnostic criteria of NMO^{a37,38}

Major Criteria (all criteria are required, but may be separated by an unspecified interval)
(i) Optic neuritis in one or more eyes
(ii) Transverse myelitis, clinically complete or incomplete, but associated with radiological evidence of spinal cord lesion extending over three or more spinal segments on T2-weighted MRI images and hypointensity on T1-weighted images when obtained during acute episode of myelitis
(iii) No evidence for sarcoidosis, vasculitis, clinically manifest systemic lupus erythematosus or Sjögren’s syndrome, or other explanation for the syndrome.
Minor criteria (at least one must be fulfilled)
1. Most recent brain MRI scan of the head must be normal or may show abnormalities not fulfilling Barkhof criteria used for McDonald diagnostic criteria, including:
(i) Non-specific brain T2 signal abnormalities not satisfying Barkhof criteria as outlined in McDonald criteria
(ii) Lesions in the dorsal medulla, either in contiguity or not in contiguity with a spinal cord lesion
(iii) Hypothalamic and/or brainstem lesions
(iv) “Linear” periventricular/corpus callosum signal abnormality, but not ovoid, and not extending into the parenchyma of the cerebral hemispheres in Dawson finger configuration
2. Positive test in serum or CSF for NMO-IgG/aquaporin-4 antibodies

^aThese criteria exclude limited or inaugural syndromes that may be NMO, such as recurrent transverse myelitis with longitudinally extensive spinal cord lesions, or recurrent ON; further study is warranted to clarify their relationship with NMO, especially in the setting of seropositivity for NMO-IgG/AQP4 antibodies.

^bPeriodic surveillance with brain MRI scanning is necessary to monitor for the emergence of new lesions that may lead to a revised diagnosis.

Table 3. NMO spectrum³⁹

NMO
Limited form of NMO
Idiopathic single or recurrent events of longitudinally extensive myelitis (≥ 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)

AQP4 항체 양성인 경우 시신경척수염에 준하여 치료하도록 권고되고 있다.³⁸

2. 항체음성시신경척수염(Seronegative NMO)

임상적으로는 시신경척수염의 양상을 보이지만 NMO-IgG/항AQP4 항체 검사에서는 음성을 보이는 항체음성 시신경척수염 환자군에 대한 논의도 진행되고 있다. NMO-IgG/항AQP4 항체 검사 방법에 따라 민감도가 20% 정도의 차이를 보일 수 있으므로, 방법론에 대한 연구가 주를 이루고 있다. NMO-IgG/항AQP4 항체의 역가 혹은 친화성이 매우 낮아서 현재의 검사법으로는 검출이 불가능한 경우도 존재할 것으로 생각된다. 따라서 NMO-IgG/항AQP4 항체가 검출되지 않는다고 하여 시신경척수염의 진단을 배제할 수는 없다. 그러

나, 항체양성 시신경척수염 환자와 항체음성 시신경척수염 환자의 역학적, 임상적 차이를 고려할 때, NMO가 본질적으로 불균일한, 다양한 원인에 의한 질환일 가능성도 있다. NMO-IgG/항AQP4 항체 음성을 보이는 시신경척수염 스펙트럼 환자에서 수초희소돌기당단백(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)에 대한 항체나, CV2/CMRP5와 같은 신생물딸림항체(paraneoplastic antibody)가 검출된 바 있다.³⁴

3. 시신경척수염 스펙트럼의 개념 변화

현재의 시신경척수염 스펙트럼에 해당하지 않는 환자 중에서도 항AQP4 항체 양성을 보이는 경우가 점점 많이 발견됨에 따라, 시신경척수염 스펙트럼이라는 질환의 개념이 확장되어야 한다는 주장이 제기되었다. 한 연구에서는 세포기

반분석을 이용하여 중추신경계 염증성 질환 환자 298 명의 혈청에서 항AQP4 항체를 측정하였고, 세포기반분석에서 양성을 보인 항체는 ELISA를 이용하여 다시 한 번 검사를 시행하였다.⁴⁰ 총 298명 중 72명의 환자에서 항AQP4 항체가 양성 소견을 보였으며, 그 중 18.1% (13/72)의 환자는 시신경척수염이나 시신경척수염 스펙트럼 질환의 진단 기준을 만족하지 않았고(단상성 시신경염 7 명, 뇌간 병변 2 명, 척추 세 분절 이하의 척수염 4 명), 그 중 84.6% (11/13)는 단지 한 번의 증상만을 경험하였다. ELISA 검사는 38.4% (5/13)에서 음성이었고, 그들은 시신경척수염/시신경척수염 스펙트럼 질환 환자들에 비하여 세포기반분석에서 낮은 항체 역가를 보였다. 따라서 저자들은 단발성 또는 재발성의 시신경염, 척수염, 또는 뇌/뇌간 병변 등도 시신경척수염 스펙트럼에 포함되어야 한다고 주장하였다. 또 다른 논문에서는 시신경척수염 스펙트럼의 확장된 기준이 다음과 같이 제시되었다: ① 단독성, 반복성, 혹은 양안성 시신경염, ② 척추 세 분절 이상의 긴 척수염, ③ 반복성 뇌간 병변, ④ 반복성 시상 병변, ⑤ 반복성 대뇌 병변 중 한 가지와 함께, NMO-IgG/항AQP4 항체 양성이거나, 시신경척수염에 특징적인 뇌 MRI 소견을 보일 경우.⁴¹

결론

시신경척수염/시신경척수염 스펙트럼 질환은 유병률이 낮은 희귀 질환이고, 그 개념이 세워지기 시작한지 얼마 되지 않아서, 아직 그 병리 기전이나 진단, 치료에 대한 활발한 연구가 계속 되고 있으며, 질병의 개념 또한 변화하고 있다. 또 NMO-IgG/항AQP4 항체만으로 시신경척수염 또는 시신경척수염 스펙트럼 질환의 진단이 이루어져서는 안 되고, 임상 증상, 질병의 경과, 영상 검사 소견 등을 반드시 함께 고려해야 한다. 앞으로 활발한 연구가 계속되어 임상 의들이 환자를 진단하고 치료하는 데 많은 도움이 되기를 기대한다.

REFERENCES

1. 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.
2. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol* 2013;69:1176-1180.

3. Cree BA, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:2039-2045.
4. Cabre P, Heinzle O, Merle H, Buisson GG, Bera O, Bellance R, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 2001;56:507-514.
5. Gangopadhyay G, Das SK, Sarda P, Saha SP, Gangopadhyay PK, Roy TN, et al. Clinical profile of multiple sclerosis in Bengal. *Neurol India* 1999;47:18-21.
6. 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;9:521-525.
7. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 2004; 251:47-52.
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. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:382-387.
10. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003;60:848-853.
11. Davis R, Thiele E, Barnes P, Riviello JJ Jr. Neuromyelitis optica in childhood: case report with sequential MRI findings. *J Child Neurol* 1996;11:164-167.
12. Filley CM, Sternberg PE, Norenberg MD. Neuromyelitis optica in the elderly. *Arch Neurol* 1984;41:670-672.
13. 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.
14. Mirsattari SM, Johnston JB, McKenna R, Del Bigio MR, Orr P, Ross RT, et al. Aboriginals with multiple sclerosis: HLA types and predominance of neuromyelitis optica. *Neurology* 2001; 56:317-23.
15. Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007;130: 1224-1234.
16. 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.
17. Kira J. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology* 2011; 18:69-79.
18. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of

- water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:991-1001.
19. 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.
 20. Mitsu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;5:1479-1482.
 21. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Mitsu 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.
 22. 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.
 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. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
 37. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14:1157-1174.
 38. 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.
 39. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815.
 40. Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, Mitsu T, Waters P, Kuroda H, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology* 2013;80:2210-2216.
 41. Lana-Peixoto MA, Callegaro D. The expanded spectrum of neuromyelitis optica: evidences for a new definition. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:807-813.