



박기홍

충남대학교병원 신경과

## Neurology update: demyelinating disease

**Kee Hong Park, MD**

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating and inflammatory disease of the central nervous system. Most patients develop in the form of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Patients with RRMS also develop neurological deficits over time and progress to secondary progressive MS. A minority of patients develop primary progressive MS, which shows progressive clinical course from the initial phase of the disease. Development of disease modifying therapy has been focused on RRMS and treatment for progressive MS (SPMS and PPMS) has been limited. There have been many advances in progressive MS treatment in recent years. This review summarizes recent therapeutic research and explores the 2017 McDonald diagnostic criteria.

### 서론

다발성경화증에 대한 질병조절치료(disease modifying therapy, DMT)의 발전에 힘입어 많은 환자들에서 효과적인 치료가 가능해졌다. 그러나 아직까지는 재발-관해형 다발성경화증(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)에 비해 진행형 다발성경화증에는 사용할 수 있는 약제가 매우 한정적이었다. 2000년에 mitoxantrone이 이차진행형 다발성경화증(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)에 적응증이 인정되었으나 심장독성 등의 부작용으로 인해 사용에 제한이 있다.<sup>1</sup> 특히 원발진행형 다발성경화증(primary progressive multiple sclerosis, PPMS)의 경우 기존의 3상 연구들이 모두 실패하여 진행형 다발성경화증에 대한 약제는 매우 제한적이었다.<sup>2-4</sup> 그러나 최근 진행형 다발성경화증에 대한 약제의 발전이 있었기에 이에 대해 중점적으로 소개하고자 한다. 또한 2017년에 개정된 McDonald 진단 기준도 함께 소개하고자 한다.

**Kee Hong Park, MD**

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital

282 Moonhwa-ro Jung-gu, Daejeon, South Korea

Tel: +82-42-280-7812 Fax: +82-42-252-8654

E-mail: khparknr@gmail.com

### 본론

#### 1. 다발성경화증의 진단기준

다발성경화증의 진단기준으로 가장 많이 사용되고 있는 McDonald 진단기준은 2001년 처음으로 발표되었다.<sup>5</sup> 이후 2005년, 2010년에 두 차례에 걸쳐 개정이 된 후<sup>6,7</sup> 2017년에 마지막으로 다시 개정되었다.<sup>8</sup> 이번 개정에서는 크게 3가지의 주된 변화 사항들이 있다. 첫째, 뇌척수액 올리고클론띠 양성을 시간적 파종(disseminated in time, DIT)에 대해 대체로 사용할 수 있다. 기존 연구에서 임상적단독증후군(clinically isolated syndrome, CIS) 환자들을 분석한 결과 공간적 파종(dissemination in space, DIS)을 만족하면서 올리고클론띠가 양성인 경우 3년 이내 다발성경화증으로 이행할 조정위험비(adjusted hazard ratio)(95% 신뢰구간)가 15.3 (7.5-31.3)으로 나타났다.<sup>9</sup> 또한 진단 특이도가 DIS만 적용하면 80.6%이지만 올리고클론띠도 함께 양성이면 88.1%로 상승하였다.<sup>9</sup> 따라서 1회의 임상적 발병만 있는 경우 DIS를 만족하면서 올리고클론띠가 양성이면 다발성경화증을 진단할 수 있다. 둘째, DIS 및 DIT를 평가할 때 MRI의 증상 병변을 무증상 병변과 동일하게 볼 수 있다. 최근 연구들에서 증상 병변을 포함하는 것이 진단의 정확성을 감소시키지 않음을 보여주었고<sup>10,11</sup> 이를 바탕으로

2016 MAGNIMS 진단기준에서는 증상 병변도 무증상 병변과 동일하게 진단기준에 포함하도록 하였다.<sup>12</sup> 다만 시신경염에 있어서는 시신경을 증상 병변에 포함하는 것은 근거가 부족하다 판단하여 제외하도록 하였다. 셋째, 피질(cortical) 병변은 피질주위(juxtacortical) 병변과 동등하게 평가한다. 병리학적 연구들에서 피질 병변 및 피질까지 침투한 피질주위 병변이 다발성경화증에서 특징적으로 관찰됨을 볼 수 있었다.<sup>13,14</sup> 또한 영상학적 기술의 발전으로 피질 병변이 진단에 사용될 수 있을 가능성도 관찰되었다.<sup>15</sup> 이러한 2017년 진단기준의 변화 사항들을 바탕으로 2010년 진단기준과 비교를 한 연구들이 발표되었다. 그 결과 진단의 민감도는 증가하였고 CIS 환자를 다발성경화증으로 진단하기까지의 시간도 단축되었으나, 특이도가 감소하였다는 문제점이 있다.<sup>16-21</sup> 이러한 경향은 국내 환자들을 대상으로 한 연구에도 동일하게 나타났다.<sup>22</sup>

## 2. 진행형 다발성경화증의 치료

### 1) Ocrelizumab

Ocrelizumab은 CD20에 대한 단클론항체이다.<sup>23</sup> 마찬가지로 CD20 단클론항체인 rituximab 연구가 비록 실패하는 하였으나 부분군 분석에서 51세 미만에서는 진행을 늦춰주는 효과가 있는 것으로 나타났다.<sup>3</sup> 이를 바탕으로 18세에서 5세의 환자들을 대상으로 이번 3상 연구가 진행되었으며 그 결과 위약군에 비하여 임상 및 MRI상의 진행을 유의하게 낮춰주는 것으로 나타났다.<sup>24</sup> 이를 근거로 하여 ocrelizumab은 PPMS에 있어 FDA 승인을 받은 최초의 약제가 되었다.<sup>25</sup>

### 2) Siponimod

Siponimod는 sphingosine-1-phosphate (S1P) 수용체 조정자의 일종으로, S1P 수용체 조정자의 대표적인 약제로는 기존에 알려진 fingolimod가 있다.<sup>26</sup> EXPAND 연구에서 siponimod는 일차결과변수(primary endpoint)인 3-month confirmed disability progression을 위약에 비해 21% 감소시키는 유효성을 보여주었다.<sup>27</sup> 또한 새로운 T2 병변, 뇌용적과 같은 영상학적 지표에 있어서도 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 다만 이러한 치료 효과는 최근 재발이 있었거나 빠르게 진행되는 군에서 주로 관찰되었기 때문에 2019년 FDA로부터 승인을 받을 때에는 'active' SPMS에 대하여 승인을 받았다.<sup>28</sup>

### 3) Ibudilast

Ibudilast는 phosphodiesterase 억제제로 항염증효과 때문에 다발성경화증에 대한 치료제로서 가능성이 제기되어 왔고 2010년에 RRMS에 대한 연구가 먼저 발표되었다.<sup>29</sup> 당시 재발이나 새로운 병변과 같은 지표에서 효과를 보이지 못하였으나 뇌용적 감소와 같은 영상학적 지표에서 용량의 존적으로 효과가 있어 진행형 다발성경화증에 대한 치료제로서 가능성을 보여주었다. 이번에 발표된 2상 연구에서는 PPMS, SPMS 환자들을 대상으로 ibudilast를 투여한 결과 뇌위축을 48% 감소시켰다.<sup>30</sup> 임상적 측면에서는 기능부전 진행이 위약에 비해 감소하기는 하였으나 통계적 유의성을 보여주지는 못하였다. 현재 3상 연구가 계획 중으로, 효과가 입증되면 기존에 천식이나 뇌졸중후현훈과 같은 질환에서만 사용하던 약제가 저렴한 비용으로 다발성경화증이라는 새로운 적응증을 찾을 수 있을 것으로 기대된다.<sup>31</sup>

### 4) Rituximab

다발성경화증의 병태생리는 그동안 T 세포가 중심적인 역할을 하는 것으로 알려져 왔고, 치료제 역시 이에 맞춰 개발되어 왔으나 점차 B 세포의 역할 역시 중요한 것으로 이해되고 있다.<sup>32</sup> RRMS에 대한 연구에서는 염증성뇌병변과 임상재발을 감소시켰으며,<sup>33</sup> PPMS 연구에서는 비교적 나이가 적은 환자군에서, 특히 조영증강병변이 동반된 군에서 질병 진행을 감소시켰다.<sup>3</sup> 이번 연구에서는 그동안 SPMS에서 사용할 수 있는 약제가 제한적이었기 때문에 off-label로 사용하였던 환자들을 후향적으로 분석한 결과 EDSS 진행을 10년까지 유의하게 감소시켰다.<sup>34</sup> 다만 후향적 연구라는 한계가 있기 때문에 추가적인 전향적 연구가 필요할 것으로 보인다.

### 5) 그 외 약제들

Natalizumab을 SPMS 환자들에게 4주 마다 2년간 투여하였으나 유의한 임상적 효과를 나타내지 못하였다.<sup>35</sup> 세부 지표 중 상지 기능을 반영하는 9-Hole Peg test는 위약군에 비해 치료군에서 효과가 있는 것으로 나타났으나 전체적인 질병 진행에 있어 유의성을 보여주지 못하였기 때문에 open-label 임상시험도 조기종료하게 되었다. 선택제로도 난재흡수억제제인 fluoxetine 역시 진행형 다발성경화증에 있어서 임상적, 영상학적 지표에서 모두 유의한 효과를 보이지 못하였다.<sup>36</sup> Simvastatin은 2상 시험에서 SPMS 환자들에게 효과적임을 보여준 바 있다.<sup>37</sup> Simvastatin이 다발성경

화증에 영향을 미치는 기전에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않으나, 최근 연구에서는 콜레스테롤을 낮추는 것과는 관계없이 직접적으로 뇌위축이나 EDSS에 영향을 주는 것으로 나타났다.<sup>38</sup>

## 결론

이상 2017 McDonal 진단기준 및 최근의 진행성 다발성 경화증 치료에 관련된 연구 결과들을 소개하였다. 최근 연구 동향을 볼 때 진행형 다발성경화증 치료에 대한 많은 진전이 있었다. 따라서 그동안 매우 제한적으로 이루어져 왔던 진행형 다발성경화증 치료에 있어 보다 폭넓은 치료 방법의 선택이 가능해질 것으로 기대된다.

## References

- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:43.
- Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007; 61:14-24.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66:460-471.
- Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1075-1084.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50:121-127.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol*. 2005;58:840-846.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69:292-302.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-173.
- Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 2018;141:1075-1084.
- Tintore M, Otero-Romero S, Río J, Arrambide G, Pujal B, Tur C, et al. Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. *Neurology*. 2016; 87:1368-1374.
- Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkil 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.
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*. 2016;15:292-303.
- Geurts JJG, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7:841-851.
- Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2001;50: 389-400.
- Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, Sormani MP, Rinaldi F, Perini P, et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 75:1988-1994.
- Lee D-H, Peschke M, Utz KS, Linker RA. Diagnostic value of the 2017 McDonald criteria in patients with a first demyelinating event suggestive of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2019;26:540-545.
- Habek M, Pavičić T, Ruška B, Pavlović I, Gabelić T, Barun B, et al. Establishing the diagnosis of multiple sclerosis in Croatian patients with clinically isolated syndrome: 2010 versus 2017 McDonald criteria. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;25:99-103.
- van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018;75:1392.
- Gaetani L, Prosperini L, Mancini A, Eusebi P, Cerri MC, Pozzilli C, et al. 2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *J Neurol*. 2018;265:2684-2687.
- McNicholas N, Lockhart A, Yap SM, O'Connell K, Tubridy N, Hutchinson M, et al. New versus old: Implications of evolving diagnostic criteria for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25:867-870.
- Gobbin F, Zanoni M, Marangi A, Orlandi R, Crestani L, Benedetti MD, et al. 2017 McDonald criteria for multiple sclerosis: Earlier diagnosis with reduced specificity? *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:23-25.
- Hyun J-W, Kim W, Huh S-Y, Park MS, Ahn S-W, Cho J-Y, et al. Application of the 2017 McDonald diagnostic criteria

- for multiple sclerosis in Korean patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2019;25:1488-1495.
23. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, Del Giudice J, Baldassare A, Schechtman J, et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2652-2661.
  24. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:209-220.
  25. Walsh S. FDA approves new drug to treat multiple sclerosis.
  26. Cree BAC, Mares J, Hartung H-P. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Current Opinion in Neurology*. 2019;32:365-377.
  27. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2018;391:1263-1273.
  28. Walsh S. FDA approves new oral drug to treat multiple sclerosis.
  29. Barkhof F, Hulst HE, Drulovic J, Uitdehaag BMJ, Matsuda K, Landin R, et al. Ibudilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: A neuroprotectant? *Neurology*. 2010;74:1033-1040.
  30. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, Cudkowicz ME, Gleason T, Goodman A, et al. Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379:846-855.
  31. Ciccarelli O. Multiple sclerosis in 2018: new therapies and biomarkers. *The Lancet Neurology*. 2019;18:10-12.
  32. Owens GP, Bennett JL, Gilden DH, Burgoon MP. The B cell response in multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2006;28:236-244.
  33. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358:676-688.
  34. Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, et al. Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76:274.
  35. Kapoor R, Ho P-R, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *The Lancet Neurology*. 2018;17:405-415.
  36. Cambrion M, Mostert J, D'Hooghe M, Nagels G, Willekens B, Debruyne J, et al. Fluoxetine in progressive multiple sclerosis: The FLUOX-PMS trial. *Mult Scler*. June 2019: 135245851984305.
  37. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2014;383:2213-2221.
  38. Eshaghi A, Kievit RA, Prados F, Sudre CH, Nicholas J, Cardoso MJ, et al. Applying causal models to explore the mechanism of action of simvastatin in progressive multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:11020-11027.