



다발성 경화증

Multiple Sclerosis

김 우 준 · 김 호 진 | 국립암센터 신경과 | Woojun Kim, MD · Ho Jin Kim, MD

Department of Neurology, National Cancer Center

E-mail : hojinkim@ncc.re.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(7): 665 - 676

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory autoimmune disorder of the central nervous system (CNS) and one of the most common disabling neurological diseases of young adults. Although the exact mechanisms involved in MS pathogenesis remain unclear, MS is believed to be caused by interactions between as yet unidentified environmental factors and susceptibility genes. Symptoms commonly occurred in MS include visual disturbance; weakness; spasticity; sensory disturbances; ataxia; bladder, bowel, and sexual dysfunction; fatigue; affective symptoms; and cognitive impairment. Most patients initially undergo a relapsing-remitting course, however, without treatment, the majority of them make a transition to the secondary progressive form. The clinical diagnosis is based on demonstrating neurological lesions, predominantly in the white matter, that are disseminated over space with the lapse of time. The key to the successful MS management is to prevent disability. Although there is no effective cure for MS, therapies are available that mitigate the course of the disease, treat relapses and improve symptoms, all of which place a significant impact on patients' quality of life. Recent clinical trials suggest that early identification and treatment are critical to optimize the treatment benefit. Currently six agents have been specifically approved for mitigating the course of MS. These include three formulations of interferon beta, glatiramer acetate, mitoxantrone, and natalizumab. Recent advances in understanding of immune pathogenesis lead us to new therapeutic approaches focused on precise target mechanisms. Many ongoing clinical trials will provide better treatment protocols in near future.

Keywords: Multiple sclerosis; Epidemiology; Immunopathology; Diagnosis; Treatment

핵심용어: 다발성 경화증; 역학; 면역병리; 진단; 치료

서론

다발성 경화증은 중추신경계에 발생하는 대표적인 자가면역질환으로 병리학적으로는 중추 신경계의 염증, 말이집탈락(demyelination), 아교세포흉터형성(glial scarring)을 특징으로 한다. 질병의 경과 중 재발과 완화가 반복되며, 진행성으로 악화될 수도 있다. 다발성 경화증의

유병률은 지난 수십 년 동안 점차 증가해서, 현재 세계적으로 약 250만명의 환자가 다발성 경화증을 앓고 있는 것으로 추정되고 있으며, 미국의 경우 30세 이상 인구 1,000명당 1명이 다발성 경화증 환자이다. 국내에는 정확한 통계가 없으나 서구에 비해 발병률이 현저히 낮아 희귀, 난치성 질환으로 분류되어 있다. 하지만 다발성 경화증의 진단이 적절하게 이루어지지 않는 실정이라서 실제 환자 수는 좀 더 많

을 것으로 예상된다. 다발성 경화증 발병 초기에는 재발 후 장애 없이 호전되는 경우가 많지만 시간이 지나고 재발이 반복되면서 완전히 호전되지 않고 장애가 남게 된다. 다발성 경화증은 특히 발병 초기에 치료를 시작하면 자연적인 경과보다 좋은 결과를 얻을 수 있으므로 발병 후 빠른 시기에 질병을 인지하여 정확한 감별 진단을 시행하고, 되도록 빨리 치료를 시작하는 것이 예후를 좋게 하는 데 매우 중요하다.

역 학

다발성 경화증은 모든 연령에서 생길 수 있으나, 주로 20세에서 40세 사이에 가장 흔히 발병하고, 10세 이전이나 60세 이후에 생기는 경우는 드물다. 또한 여자의 유병률이 남자보다 2~3 배 정도 높다(1). 인종 및 지역에 따라서 유병률에 뚜렷한 차이가 있는데, 유럽계 백인에서 가장 빈번하게 발생하고, 동양인과 흑인에서는 상대적으로 드물다(2). 유병률이 가장 높은 지역은 북미, 북유럽, 호주 등으로 인구 10만명당 100~200명 정도이며, 아시아나 아프리카 지역은 10만명당 5명 이하의 낮은 유병률을 보인다. 같은 북미 및 유럽 지역에서도 위도에 따라 특징적인 분포를 보여, 위도 45~65도 사이에서 가장 높은 유병률을 보이고 적도에 가까워질수록 유병률이 낮아지는 양상을 보인다(3). 이처럼 위도에 따라 유병률이 달라지는 이유는 아직 정확히 알려져 있지 않지만, 일광 노출과 같은 환경 요인 때문일 것으로 추정하고 있다. 비타민 D 결핍이 다발성 경화증 발병 위험 증가와 연관된 것으로 알려졌으며, 이것은 비타민 D의 면역 조절 기능과 관련이 있는 것으로 추정되고 있다(4).

위도에 따른 독특한 지역적 분포 외에 환경 요인이 다발성 경화증 발병에 관여함을 시사하는 또 다른 증거는 이주 연구(migration study) 결과이다. 즉, 다발성 경화증의 고위험 지역에서 저위험 지역으로 이주한 사람에게서는 다발성 경화증의 발병이 감소함이 밝혀졌다. 이 때 이주한 시기가 언제인가가 중요한데, 15세 이전에 이주한 경우에는 새로 이주한 지역의 위험도를 따르고, 15세 이후에 이주한 경우에는 원래 살던 지역의 위험도를 따르게 된다(5). 즉, 일정한 잠복 기간을 가진 어떤 환경 요인(바이러스 감염 등)이

발병에 결정적인 영향을 미칠 가능성이 높다(6).

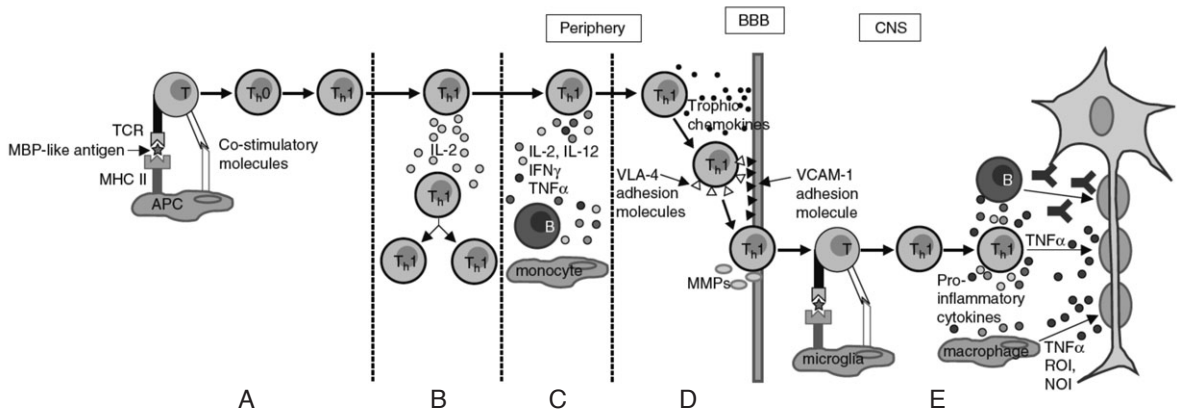
한편 다발성 경화증은 인종에 따라 유병률에 큰 차이를 보이는데, 이는 유전적 소인이 질병의 발생에 관여함을 시사하는 소견이라고 할 수 있다. 유전적 소인이 있다고 함은 질병이 유전된다는 뜻이 아니고, 어떤 유전자가 질병에 대한 감수성을 결정짓는 것을 말한다. 다발성 경화증에 대한 감수성을 결정짓는 데는 하나의 우성 유전자가 아닌 여러 개의 유전자가 관여할 것으로 생각되며(7), 현재까지 HLA class II 유전자(8), 그리고 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)인 IL-7 수용체 알파 사슬(CD127) 및 IL-2 수용체 알파 사슬(CD25)에 대한 유전자가 유의한 관련이 있는 것으로 밝혀졌다(9).

면역 병리

다발성 경화증의 정확한 발병기전은 아직 밝혀지지 않았지만 유전적으로 감수성이 있는 사람에서 어떤 환경인자에 의해 면역조절기능이 깨졌을 경우 유발되는 자가면역질환으로 생각된다. 다발성 경화증의 특징적인 조직학적 소견은 백질내 혈관 주위의 염증 세포의 침윤이다. 이러한 염증세포의 중추신경계로의 침윤은 자가면역 체계의 이상에 의해 촉발되는 것으로 생각되는데, 어떠한 기전에 의해 면역체계가 활성화되어 자기 자신의 조직을 공격하게 되는지에 대해서는 아직 정확하게 밝혀지지 않았다(Figure 1).

1. 자가반응성 T림프구

많은 연구에 의해 다발성 경화증의 면역 병리에는 자가반응성 전염증성 T세포(autoactive pro-inflammatory T cell)가 가장 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 T 세포는 중추신경계 밖에서 활성화되기 때문에 혈액 뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)을 통과하기 위해서는 부착 분자(adhesion molecule), 케모카인(chemokine)과 케모카인 수용체(chemokine receptor), 기질 금속단백분해효소(matrix metalloproteinase, MMPs) 등이 중요한 역할을 한다. 일단 중추신경계로 유입된 염증 세포는 미세아교세포(microglia)에 의해 발현된 수 많은 항원을 만나 재활성화



APC = antigen presenting cell, IFN = interferon, MBP = myelin basic protein, MHC = major histocompatibility complex, MMP = matrix metalloproteinase, NOI = nitric oxide intermediates, ROI = reactive oxygen intermediates, TCR = T cell receptor, TNF = tumor necrosis factor, VCAM = vascular cell adhesion molecule, VLA = very late antigen.

Figure 1. The five key immunopathogenic processes in multiple sclerosis (MS) targeted by MS therapies (10). (A) T cell activation and differentiation into T-helper (Th)-1 cells, (B) interleukin (IL)-2-induced proliferation of activated Th1 cells, (C) recruitment of B cells and monocytes by activated Th1 cells, (D) activated Th1 cell trafficking across the blood-brain barrier (BBB), (E) T cell reactivation and induction of immune cell-mediated demyelination.

되어 보다 많은 염증 세포의 유입을 촉발하는 면역연쇄증폭 반응(immune cascade reaction)을 이루어 말이집 손상을 일으키는 것으로 알려졌다(10, 11).

2. 체액성 자가면역(Humoral autoimmunity)

다발성 경화증의 발병에 T 세포가 중추적인 역할을 하지만, 환자의 뇌척수액에서 면역글로블린이 증가하고 올리고 클론띠(oligoclonal band)와 항말이집합체가 발견되는 등 다발성 경화증의 병태생리에 있어서 B세포의 활성화 및 항체 반응도 중요한 역할을 할 것으로 생각된다(12~15).

3. 사이토카인(Cytokines)

사이토카인과 케모카인은 다발성 경화증의 병태 생리에서 세포 상호작용을 조절한다. 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)- α , 인터페론(interferon, IFN)- γ 등의 전염증성(proinflammatory) Th1 사이토카인이 자가면역반응을 활성화하고 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 최근에는 다발성 경화증 환자에서 단순히 말이집만 파괴되는 것이 아니라 말이집을 생성하는 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)에 주로 병리를 보이는 경우도 발견되었는데(16), 이 때 TNF- α 및 IFN- γ 가 희소돌기아교세포 손

상에 관여하는 것으로 알려졌다(17).

4. 신경 변성(Neurodegeneration)

일반적으로 다발성 경화증에서는 축삭(axon)이 비교적 보존되는 것으로 알려져 왔지만, 말이집 탈락이 일어난 신경섬유의 축삭 손상이 질병의 초기에서부터 발생한다는 것이 밝혀졌다(18). 이것은 환자들의 비가역적 장애 및 재발-완화(relapsing-remitting) 단계 후의 이차진행과 밀접한 관련이 있을 것으로 생각된다. 진행된 다발성 경화증 환자의 가쪽 길질척수로(lateral corticospinal tract)에서는 축삭이 최대 70%까지 소실된다. 축삭 손상의 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았지만, 말이집 탈락으로 인하여 영양성 지지(trophic support)가 감소하고, 이온 통로가 재분포되며, 활동 막 전위(membrane action potential)가 불안정화되는 것과 관련되어 있을 것으로 보인다. 따라서 다발성 경화증의 치료에 있어서 증상 발현 초기에 손상된 말이집이 재형성(remyelination) 되도록 하고, 희소돌기아교세포를 보존하는 것이 중요한 목표이다. 일부 연구에서 축삭 손상이 미세아교세포, 큰포식세포(macrophage), CD8 T 림프구 등의 염증 세포 및 이들로부터 분비되는 독성 물질에 의해 매개된다는 것이 밝혀졌다(19).

증상 및 징후

다발성 경화증의 병소는 중추신경계의 어느 부위에도 생길 수 있기 때문에 다발성 경화증 환자는 병소의 위치에 따라 다양한 신경학적 이상 소견을 보인다. 가장 흔한 증상으로는 감각저하 혹은 이상감각, 근 위약, 운동 조정 장애 등이 있으나, 이는 모두 비특이적인 것이다. 다발성 경화증에 특이적인 증상은 없어서 사람마다 모두 다르게 나타나고, 동일한 사람에서도 시간에 따라 다양하게 나타나며, 그 증상의 정도와 기간도 각각 다르다.

1. 시신경염(Optic neuritis)

시신경염은 다발성 경화증의 경과 중 가장 흔하게 나타나는 증상 중 하나이다. 다발성 경화증 환자의 약 25%에서는 첫 증상으로 시신경염이 발현하며, 또 성인에서 처음 시신경염이 나타났을 경우 50% 이상의 환자에서는 어느 정도 시간이 지난 뒤 결국 다발성 경화증의 다른 증상이 나타난다(20). 대부분 며칠에 걸쳐 한쪽 눈의 시력이 저하되며, 드물게는 양쪽 눈의 시력이 거의 동시에 또는 1~2일 간격으로 저하될 수도 있다. 많은 환자에서 시력 저하 1~2일 전부터 안구 및 그 주위의 통증을 느끼게 되는데, 안구를 움직이거나 만지면 통증이 심해진다. 절반 정도의 환자에서는 검안경 검사(fundusoscopic examination)에서 시각신경유두(optic disc)의 부종을 보일 수도 있다. 시신경염 환자 중 약 50%에서는 시력이 완전히 회복되며, 나머지 50%에서도 상당한 정도로 회복되지만, 일부 환자에서는 일상 생활이 불가능할 정도로 악화되는 경우도 있다. 시신경염이 반복적으로 나타나는 경우 다발성 경화증으로 진행될 위험이 매우 높으며(21), 시신경염이 발현된 연령이 소아인 경우(22), 시신경염 발병 당시 시행한 뇌 MRI에서 말이집탈락 병변이 보이지 않는 경우에는 다발성 경화증으로 진행될 위험이 낮다(23).

2. 급성 척수염(Acute myelitis)

척수에 염증성 말이집탈락 병변이 발생하였을 경우를 말한다. 흔히 횡단성 척수염(transverse myelitis)이라는 용어

가 쓰이는데, 이는 병변이 척수의 짧은 분절에 한정되고, 척수의 횡단면에서 모든 운동 신경, 감각 신경, 자율신경이 침범된다는 뜻으로 다발성 경화증에서 흔하게 나타나는 증상과는 다소 차이가 있다. 다발성 경화증에서 나타나는 척수 증상은 대부분 비대칭적이고, 척수의 상행성 또는 하행성 경로 중 일부만을 침범(partial myelitis)하므로 횡단성 척수염에서 나타나는 양측하지마비(paraplegia)나 어느 부위 이하의 완전한 감각 소실(complete myelitis)은 드물다. 급성 척수염의 발생 부위에 따라 사지(또는 그 중 일부) 및 몸통 근육의 마비 또는 감각 증상, 대소변 장애, 성기능 장애 등이 나타날 수 있다. 감각 증상은 감각 저하로 나타날 수도 있고, 날카로운 통증, 얼얼한 느낌, 화끈거림 등의 형태로 나타날 수도 있다. 사지(특히 하지)의 강직(spasticity)이 흔하게 동반되며, 깊은힘줄반사(deep tendon reflex, DTR)가 항진되고 바빈스키 징후(Babinski sign)가 나타나는 등 상위운동신경세포(upper motor neuron) 병변을 시사하는 소견이 관찰된다.

3. 소뇌 증상

소뇌를 침범하는 병변에 의해서 조화운동불능(ataxia)이 발생할 수 있다. 이러한 증상은 사지에서 흔하게 관찰되지만 머리 및 몸통에도 떨림(tremor) 양상으로 나타날 수 있으며, 발음이 부정확해지는(scanning speech) 양상으로 나타나기도 한다.

4. 뇌간 증상

안구운동 장애 및 그로 인한 복시, 안진(nystagmus), 얼굴 근육의 위약 또는 감각 이상, 어지럼증, 조화운동불능 등의 소견이 흔하게 나타난다.

5. 대뇌 증상

대뇌는 다발성 경화증 환자의 MRI에서 병소가 가장 잘 발견되는 부위지만, 병소의 크기가 아주 큰 경우를 제외하고는 이로 인한 증상은 오히려 미미한 경우가 많다. 다발성 경화증은 주로 백색질(white matter)을 침범하는 질환이므로 언어상실증(aphasia)을 비롯한 대뇌 겉질 기능 이상은 드물

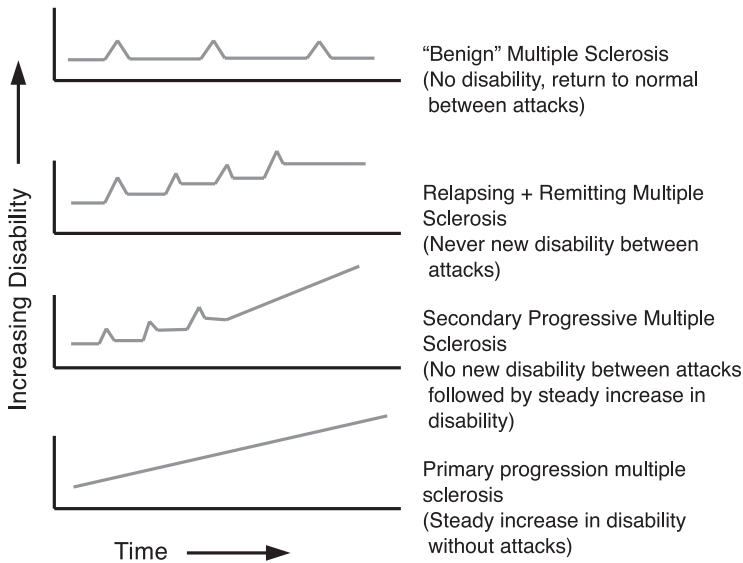


Figure 2. Diagram representing the different types of multiple sclerosis.

게 관찰된다. 병변의 크기가 클 경우 침범 부위에 따라 운동 증상 및 감각 증상 등이 나타날 수 있다.

6. 기타 증상

간과하기 쉽지만 비교적 흔한 증상으로 정동장애, 피로, 인지기능 저하 등이 있다. 다발성 경화증 환자의 약 50%가 우울증을 경험한다. 우울증은 질환의 일부일 수도 있고, 질환에 의한 피로 때문일 수도 있다. 다발성 경화증 환자의 경우 같은 연령의 일반인에 비하여 자살률이 7.5배 높다. 일부 환자(20% 미만)는 이상행복감(euphoria)을 경험한다. 피로 역시 흔한 증상으로, 90%의 환자에서 나타난다. 기온이 높아지거나 우울증이나 수면 장애를 동반할 경우 심해진다. 기억력 및 집중력 저하, 문제 해결 능력 저하, 정보 처리 속도 저하 등의 인지기능 저하도 흔하게 나타난다(19).

경과 및 유형

다발성 경화증은 특징적으로 위에 열거한 여러 증상들이 악화와 완화를 반복하는 임상 경과를 보인다. 가장 일반적인 형태인 이러한 유형을 재발-완화형 다발성 경화증

(relapsing-remitting MS, RRMS)이라 한다. 하지만 처음에는 재발-완화형으로 시작했던 환자들도 일정 기간 불규칙한 재발과 이완을 반복하면서 신경계의 손상은 점차 축적되어 병의 재발 후 회복의 정도가 훨씬 줄어들거나 혹은 뚜렷한 재발 없이 마치 만성 퇴행성 질환과 같은 양상으로 계속해서 악화만을 보이게 되는데, 이를 이차진행형 다발성 경화증(secondary progressive MS, SPMS)이라 한다. 일반적으로 재발-완화형 다발성 경화증 환자의 약 50%가 이차진행형으로 전환된다. 일부 환자에서는 한두 차례의 재발에서 회복된 후, 악화되지 않고 경미한 장애만 보이거나 전혀 장애를 보이지 않는 경우가 있는데, 이를 양성 다발성 경화증(benign MS)

이라 한다. 이 경우 처음에는 재발-완화형으로 분류될 수 있으며, 일반적으로 발현 당시 증상의 중증도가 낮은 경향을 나타낸다. 마지막으로 발병 후 처음부터 뚜렷한 재발 없이 점진적으로 진행되는 경우가 있는데, 이를 일차진행형 다발성 경화증(primary progressive MS, PPMS)이라 한다. 이는 재발-완화형 다발성 경화증과는 달리 남녀 비율이 거의 같고, 발병 연령도 전반적으로 높을 뿐 아니라 치료에 대한 반응도 달라 과연 하나의 질환인지에 대한 논란이 계속되고 있다(Figure 2)(24).

진 단

다발성 경화증 진단의 기본 개념은 중추 신경계 증상의 시간적/공간적 산재(dissemination)를 확인하는 것으로, 두 가지 원칙, 즉 ① 뇌, 척수, 시신경 등 중추신경계의 장애가 적어도 다른 두 영역에 두 차례 이상 나타나고, ② 증상을 설명할 수 있는 다른 가능한 질환이 모두 배제되었을 경우를 기본으로 한다. 특히 혈관 질환, 자가면역질환, 종양, 감염 질환, 대사성 질환 등 다발성 경화증과 유사한 증상 및 검사 소견을 나타낼 수 있는 질환이 많기 때문에 감별진단에 유의해야 한

Table 1. 2005 Revisions to the McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis (25)

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
Two or more attacks ^a ; objective clinical evidence of two or more lesions	None ^b
Two or more attacks ^a ; objective clinical evidence of one lesion	Dissemination in space, demonstrated by: · MRI ^c or · Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF ^d or · Await further clinical attack ^a implicating a different site
One attack ^a ; objective clinical evidence of two or more lesions	Dissemination in time, demonstrated by: · MRI ^e or · Second clinical attack ^a
One attack ^a ; objective clinical evidence of one lesion (monosymptomatic presentation; clinically isolated syndrome)	Dissemination in space, demonstrated by: · MRI ^c or · Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF ^d and Dissemination in time, demonstrated by: · MRI ^e or · Second clinical attack ^a
Insidious neurological progression suggestive of MS	One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) and two of the following: a. Positive brain MRI (nine T2 lesions or four or more T2 lesions with positive VEP) ^f b. Positive spinal cord MRI (two focal T2 lesions) c. Positive CSF ^d

If criteria indicated are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is MS; if suspicious, but the criteria are not completely met, the diagnosis is “possible MS”; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the entire clinical presentation, then the diagnosis is “not MS”.

^a An attack is defined as an episode of neurological disturbance for which causative lesions are likely to be inflammatory and demyelinating in nature. There should be subjective report (backed up by objective findings) or objective observation that the event lasts for at least 24 hours.

^b No additional tests are required; however, if tests (MRI, CSF) are undertaken and are negative, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS. Alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical picture and some objective evidence to support a diagnosis of MS.

^c MRI demonstration of space dissemination must fulfill the criteria derived from Barkhof and colleagues and Tintoré and coworkers.

^d Positive CSF determined by oligoclonal bands detected by established methods (isoelectric focusing) different from any such bands in serum, or by an increased IgG index.

^e MRI demonstration of time dissemination must fulfill the criteria in Table 3.

^f Abnormal VEP of the type seen in MS.

MS = multiple sclerosis, MRI = magnetic resonance imaging, CSF = cerebrospinal fluid, VEP = visual - evoked potential

Table 2. MRI criteria to demonstrate brain abnormality and demonstration of dissemination in space

Three of the followings:	
1	At least one gadolinium-enhancing lesion or nine T2 hyperintense lesions if there is no gadolinium enhancing lesion
2	At least one infratentorial lesion
3	At least one juxtacortical lesion
4	At least three periventricular lesions

NOTE: A spinal cord lesion can be considered equivalent to a brain infratentorial lesion: an enhancing spinal cord lesion is considered to be equivalent to an enhancing brain lesion, and individual spinal cord lesions can contribute together with individual brain lesions to reach the required number of T2 lesions.

Table 3. MRI criteria to demonstrate dissemination of lesions in time

There are two ways to show dissemination in time using imaging:	
a.	Detection of gadolinium enhancement at least 3 months after the onset of the initial clinical event, if not at the site corresponding to the initial event
b.	Detection of a new T2 lesion if it appears at any time compared with a reference scan done at least 30 days after the onset of the initial clinical event

다. 조직 생검을 제외하고 다발성 경화증에 특이적인 검사 방법이 없기 때문에 다발성 경화증의 진단 기준은 계속 보완되어 왔다. 가장 최근의 진단 기준인 맥도날드 기준(McDonald

criteria)에는 자기공명영상(MRI) 결과를 포함시켰으며, 이를 통해 중추신경계 증상이 단 한번 나타난 경우(clinically isolated syndrome, CIS)에 대해서도 다발성 경화증의 조기 진단이 가능할 수 있게 되었다(Table 1~3)(25).

자기공명영상은 다발성 경화증 병소를 가장 잘 관찰할 수 있으며, 이는 뇌실 주위 백질에서 가장 흔하게 관찰된다. 특징적인 소견으로 뇌돌보(corpus callosum) 및 사이막(septum) 주위에서 발견되는, 뇌실에 수직 방향인 여러 개의 병변, 좌우 반구에 비대칭적으로 나타나는 선형 또는 계란형의 병변들, 그리고 “Dawson 손가락”이라고 불리는 세 정맥 주위의 병변 등이다(26). 또한 가돌리늄 조영증강(gadolinium enhancement)을 통해 BBB의 손상 및 질환의 활성 정도를 간접적으로 알 수 있다(Figure 3).

그 외 다발성 경화증 진단에 도움이 되는 검사로는 뇌척수액 검사와 유발전위 검사가 있다. 전형적인 뇌척수액 검사 소견은 단백 및 림프구의 경미한 증가, 알부민과 글로불린의 비율 변화로 인한 면역글로불린 G 지수(IgG index)의 증가, 올리고클론띠 검출 등이다. 하지만 이러한 소견은 다발성 경화증과 혼동될 수 있는 다른 질환을 배제하는 데 유용할 뿐 다발성 경화증에만 특이적인 소견은 없으며, 때로는 뇌척수액 검사가 정상일 수도 있다. 유발전위검사는 특히 시신경이나 척수의 경미한 병변 또는 과거에 앓고 지났던 병변을 객관적으로 증명하는 데 도움이 된다.

치 료

다발성 경화증에 대한 치료는 크게 ① 급성기 치료와 ② 장기적인 질환 조절 치료(disease modifying therapy), 그리고 ③ 대증요법(symptomatic therapy)으로 나눌 수 있다.

1. 급성기 치료

급성기에는 일반적으로 고용량(500~1,000 mg/day)의 글루코코르티코이드(glucocorticoid)를 3~5일간 정맥 투여하는데, 보통 메틸프레드니솔론(methylprednisolone)을 사용한다. 정맥투여 이후 경구 프레드니손(prednisone) 제제를 60~80 mg/day부터 투여 시작하여 2주에 걸쳐 천

천히 감량하기도 한다. 스테로이드는 증세를 완화하고 회복을 빠르게 하지만, 장기적으로 병의 진행에 영향을 주는지에 대해서는 밝혀지지 않았다. 부작용으로 부종, 칼륨 손실, 체중 증가, 위장 장애, 정서적 불안정 등을 유발할 수 있다. 장기간 투여할 경우 뇌하수체 및 부신 기능 억제, 골다공증, 대퇴골두(femoral head)의 무혈성 괴사(avascular necrosis) 등 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 급성기 치료 외에 장기 치료로는 쓰이지 않는다. 증상이 심하고 글루코코르티코이드 투여에 반응이 없는 환자에서는 혈장 교환술(plasmapheresis)을 시도해 볼 수 있다.

2. 장기적인 질환 조절 치료

장기적인 질환 조절 치료제로 미국 FDA의 인증을 받은 약제로는 인터페론 베타(interferon beta, IFN- β), 글라티라머 아세테이트(glatiramer acetate), 미토산트론(mitoxantrone), 나탈리주맙(natalizumab) 등이 있다(Table 4).

(1) IFN- β

IFN은 외부 침입에 반응하여 세포에서 분비되는 물질로 항바이러스 효과와 항염증 효과를 가진다. 크게 두 가지로 나뉘는데, Type I에는 IFN- α 와 IFN- β 가 속하며, 주로 섬유모세포(fibroblast)에서 분비되고 항염증 효과를 갖는다. Type II에 속하는 IFN- γ 는 주로 면역에 관련되는 세포에서 분비된다. IFN- β 가 처음 다발성 경화증 치료제로 도입된 것은 항바이러스 효과를 얻기 위해서였지만, 이후 많은 연구를 통해 그 작용 기전이 밝혀지고 있다. 우선 IFN- β 는 IFN- α 에 의해 유도되는 HLA class II 분자의 활성화를 억제함으로써 항원 발현을 저해하고, T 세포의 활성화를 막는다(27). 또한 IFN- β 는 co-stimulatory molecules을 비활성화시켜 T 세포의 활성화를 억제하며(28, 29), 자가반응성 T 세포가 자연사(apoptosis)하도록 유도하기도 한다(30). BBB에 대한 IFN- β 의 효과는 T 세포가 혈관내피세포에 부착되는 것을 억제하고, 뇌로 들어가는 능력을 감소시키는 것으로 생각된다(31~33). 실제로 MRI 연구를 보면 IFN- β 치료를 받은 약 90%의 다발성 경화증 환자에서 조영증강 병변이 감소하였다. 하지만 이러한 조영증강 병변의 감소 소견이 환자의 임상적 호전과 반드시 일치되는 것은

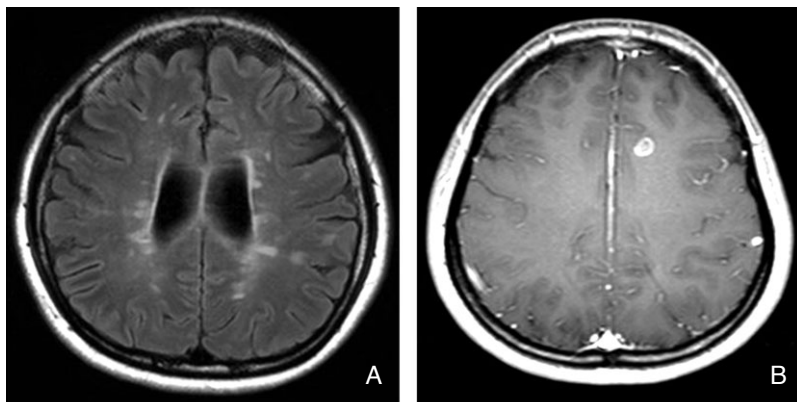


Figure 3. Representing MRI of multiple sclerosis.

- (A) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI demonstrates typical multiple perpendicular-axis periventricular white matter lesions called "Dawson's fingers".
(B) Gadolinium enhanced T1-weighted MRI shows well-enhancing MS plaque.

아니었다(34).

현재 사용중인 IFN- β 에는 IFN- β 1a (Avonex[®], Rebif[®]), IFN- β 1b (Betaferon[®])이 있으며, 국내에는 Rebif[®]와 Betaferon[®]만 도입되어 있다. Avonex[®]는 매주 근육 투여, Rebif[®]는 1주일에 3번 피하 투여, Betaferon[®]은 격일로 피하 투여한다. IFN- β 투여 후 발생할 수 있는 부작용으로 흔하게는 주사 부위의 홍반, 통증, 부종 등 주사부위반응(injection site reactions), 그리고 근육통, 오한 등 인플루엔자 유사 증상(influenza-like symptom)이 있으며, 드물게는 혈구 감소증(blood cytopenia), 자가면역질환 등이 있다. IFN- β 투여 중 그에 대한 중화 항체(neutralizing antibody)가 생성될 경우 IFN- β 의 효과가 저하되기도 한다(35).

IFN- β 는 재발-완화형 및 이차진행형 환자에 대해 사용되어 왔지만, 증상이 한 번만 발현된 CIS 환자에 투여하였을 경우에도 임상적으로 확실한 다발성 경화증(clinically definite MS, CDMS)으로의 진행을 억제한다는 일련의 임상 연구 결과가 발표되어(36~38), 현재는 우리나라에서도 처음 발병한 CIS 환자에서 MRI상 다발성 경화증을 시사하는 병소가 있는 경우 IFN- β 투여가 인정되고 있다.

(2) 글라티라머 아세테이트

(Glatiramer acetate, GA, Copaxone[®])

GA는 glutamine, lysine, alanine, tyrosine 등 4개의 아

미노산이 무작위로 결합된 합성 분자이다. 이 폴리펩티드(polypeptide)는 원래 수초염기성 단백질(myelin basic protein, MBP) 유사 물질로 다발성 경화증의 동물 모델인 실험적 알레르기성 뇌척수염(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)을 유도하기 위해서 만들어졌으나, 오히려 동물 모델에서 EAE의 유도를 막는 효과가 있음이 밝혀졌다(39, 40). GA의 작용 기전은 아직 명확하지 않지만, MBP가 HLA class II 분자에 결합할 때와 GA/MHC 복합체를 이루어 T 세포 수용체와 결

합할 때 MBP와 경쟁을 함으로써 MBP-반응성 T 세포(MBP-reactive T cells)가 활성화되는 것을 억제할 것으로 생각된다(41). 또 말초에서 유도된 GA 반응성 림프구 중 T helper cell (Th)1 세포들을 Th2 세포로 변화시킨다. Th1 세포는 일반적으로 전염증성 사이토카인을 생산하는 반면, Th2 세포는 항염증성 사이토카인을 많이 분비한다. GA는 위에 설명한 GA-반응성 Th2 세포(GA-reactive Th2 cells)를 통한 작용 기전 이외에 단핵구와 같은 항원제시세포(antigen presenting cells, APC)에도 영향을 미침으로써 효과를 나타낸다는 것이 밝혀졌다. GA가 단핵구에 직접적으로 작용하는지는 아직 확실하지 않지만, APC의 반응성을 변형시켜 염증성 사이토카인의 분비를 감소시킨다(42). 더 나아가 이러한 APC에 대한 조절 작용은 GA-반응성 Th2 세포에 의해 분비되는 항염증성 사이토카인에 의해 조절될 수 있으며, 변형된 APC는 다시 naive T cell을 Th2 경로로 분화하도록 유도하는 양성 되먹임반응(positive feedback)을 형성함이 밝혀졌다(43). 이러한 양성 되먹임반응은 중추신경계에도 마찬가지로 작용하여, GA-반응성 Th2 세포가 resident APC인 미세아교세포를 type 2 표현형으로 변형시키고, 변형된 미세아교세포는 다시 T 세포를 Th2 경로로 분화하도록 유도하는 상호작용을 하게 된다.

GA는 매일 20 mg을 피하주사로 투여한다. 일부 환자에

Table 4. List of US food and drug administration-approved disease-modifying therapies

Disease-modifying agent	Approved indication	Dose/Route	Frequency	Recommended tests
Glitiramer acetate (Copaxone [®])	RR	20 mg/SC	q day	None
Interferon β -1a (Avonex [®])	Relapsing forms	30 μ g/IM	q week	LFTs and CBCs at baseline, 1 month, 3 months, 6 months, then periodically in absence of clinical symptoms
	Consistent with MS			TFTs q 6 months in those with thyroid consistent with MS thyroid dysfunction or as clinically indicated
Interferon β -1a (Rebif [®])	Relapsing forms	22 μ g or 44 μ g/SC (titration needed)	TIW	LFTs and CBCs at baseline, 1 month, 3 months, 6 months, then periodically in absence of clinical symptoms
				TFTs q 6 months in those with thyroid dysfunction or as clinically indicated, then periodic intervals in absence of clinical symptoms
Interferon β -1b (Betaferon [®])	Relapsing forms	250 μ g/SC (titration needed)	qOD	LFTs and CBCs at baseline, 1 month, 3 months, 6 months, then periodically in absence of clinical symptoms
	CIS with MRI features consistent with MS			TFTs q 6 months in those with thyroid dysfunction or as clinically indicated
Natalizumab (Tysabri [®])	Relapsing forms	300 mg/IV	q 4 weeks	MRI with contrast of the brain prior to initiation
	Inadequate response to disease-modifying therapies			MRI and CSF testing for JC virus when suspecting PML
	Monotherapy only			Clinical follow-up at 3 and 6 months; then q 6 months thereafter
Mitoxantrone (Novantrone [®])	Worsening RR, PR, or SP	12 mg/m ² /IV	q 3 months	LVEF evaluation at baseline and prior to each dose
		Cumulative lifetime dose 140 mg/m ²		Contraindicated if LVEF <50%
				LFTs and CBCs at baseline and prior to each dose

CBC = complete blood count with platelets, CIS = clinically isolated syndrome, DMT = disease-modifying therapy, LFT = liver function tests, LVEF = left ventricular ejection fraction, MS = multiple sclerosis, PML = progressive multifocal leukoencephalopathy, PR = progressive-relapsing, q = every, qOD = every other day, RR = relapsing-remitting, SC = subcutaneous, SP = secondary progressive, TFT = thyroid function tests, TIW = 3 times a week

서는 GA 투여 후 주사 부위 반응이 발생할 수 있고, 장기적으로 사용할 경우 부분적인 지방위축증(lipoatrophy)이 유발될 수 있다. 전신 반응으로는 GA 투여 후 수 초에서 수 분 정도 지나 흉부 압박감, 호흡 곤란, 빈맥, 홍조, 심계항진 등이 발생하여 10~20분 정도 지속될 수 있으나 대부분 심각하지는 않다.

(3) 미토산트론(Mitoxantrone, Novantrone[®])

미토산트론은 1987년 급성 백혈병에 대한 치료제로 FDA 승인을 받은 항암제로 2000년 이차 진행형, 일차 진행형, 악화되는 재발-완화형 다발성 경화증에 대하여 FDA 승인

을 받았다. 분자량이 매우 작아 BBB를 통과하며, T 세포, B 세포, 대식세포의 증식을 억제하고, APC의 항원제시기능을 저하시킨다. 또한 염증성 사이토카인의 분비를 감소시키고, T 세포의 억제기능을 향진시키며, B 세포 기능과 항체 생산을 억제하고, 대식세포와 연관된 말집 손상을 방해함으로써 다발성 경화증의 활성도를 감소시키는 기능이 있다(44). 하지만 심장 독성으로 인해 일정 용량 이상은 사용할 수 없는 제한이 있다.

(4) 나탈리주맵(Natalizumab, Tysabri[®])

나탈리주맵은 humanized된 단클론항체(monoclonal

antibody)로, 백혈구 표면의 부착분자(adhesion molecule)인 alpha-4 integrin (CD49)에 결합함으로써 백혈구와 혈관내피세포가 결합하지 못하게 하여, 활성화된 T세포가 중추신경계로 들어가지 못하게 한다(45). 나탈리주맵은 재발-완화형 환자에서 재발의 빈도와 조영증강 병변을 줄이는 뚜렷한 효과가 판명되어(46) 2004년 11월 FDA의 승인을 받았으나, 나탈리주맵을 투여받은 환자에서 진행성 다초점성 백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)이 발생한 증례들이 보고되면서 2005년 2월 제조사 스스로 나탈리주맵에 대한 처방 사용을 철회하였다(47, 48) 2006년 미국과 유럽에서 활동성, 재발성 다발성 경화증에 대한 단일 치료제로 재승인을 받아, 다른 전통적인 질환 조절 치료에 반응이 없거나 부작용 때문에 치료를 계속할 수 없는 경우 사용되고 있다.

3. 개발중인 치료제

현재 FDA 승인을 받아 사용되고 있는 다발성 경화증 치료제의 경우 환자에 따라 그 효과가 충분하지 못한 경우가 있고, 또 모두 주사제여서 환자의 순응도(compliance)를 저하시키는 단점이 있기 때문에, 새로운 치료제에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 최근 다발성 경화증의 병리기전에 대한 이해가 급속도로 발전하면서 이를 바탕으로 한 표적치료(target therapy) 약물이 연구되고 있다. 현재 가장 유망한 약제로는 나탈리주맵과 같은 단클론항체와 경구 치료제가 있다(49, 50). 단클론항체로는 현재 alemtazumab, daclizumab, rituximab 등에 대한 연구가, 경구 치료제로는 cladribine, fingolimod, teriflunomide, laquinimod, fumaric acid 등에 대한 대규모 제3상 임상연구가 진행되고 있다.

4. 대증적 치료

다발성 경화증에 대한 질환 조절 치료를 시행함으로써 새로운 병변의 발생을 늦출 수 있지만, 이미 발생한 병변과 관련된 증상을 경감시키지는 못한다. 흔히 간과되기 쉽지만 다발성 경화증에서 적절한 대증요법은 환자의 삶의 질을 높이는 데 매우 중요하다. 사지의 위약에 대해서는 재활치료를

를 시행하며, 강직에 대해서는 스트레칭과 같은 물리치료와 함께 근육 이완제를 투여하기도 한다. 신경병성 통증(neuropathic pain)에 대해서는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants) 또는 카바마제핀(carbamazepine) 등의 항경련제를 흔히 사용한다. 빈뇨(urinary frequency), 긴박뇨(urgency) 등에 대해서는 항콜린약(anticholinergics)을, 요축적(urinary retention)에 대해서는 알파-아드레날린 차단제(alpha-adrenergic antagonist)를 시도할 수 있다. 필요할 경우 간헐적 도관 삽입을 시행하기도 한다. 다발성 경화증 환자에서는 우울증과 불안증 등의 증상이 매우 흔하게 발생하므로 이에 대해서도 상담 치료와 약물 투여 등 적절한 치료가 필요하다(51).

맺 음 말

다발성 경화증의 병리 기전에 대한 연구 및 새로운 치료제의 개발이 지속적으로 이루어지면서 향후 진단 및 치료법이 계속 발전할 것으로 기대된다. 특히 발병 초기에 발견하여 적절한 치료를 시작할 경우 진행을 늦출 수 있을 뿐 아니라 거의 정상적인 생활을 할 수 있다는 점에서 조기 진단 및 치료에 대한 지속적인 관심이 필요하다.

참고문헌

1. Ropper AH, Brown RH, eds. Adams and Victor's principles of neurology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 771-796.
2. Compston A. Genetic epidemiology of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 553-561.
3. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause. J Neurovirol 2000; 6: 134-140.
4. Raghuvanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. J Cell Biochem 2008; 105: 338-343.
5. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. Prog Neurobiol 1995; 47: 425-448.
6. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. Lancet 1985; 1: 1313-1315.
7. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 100: 12877-12882.

8. Olerup O, Hillert J. HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens* 1991; 38: 1-15.
9. Svejgaard A. The immunogenetics of multiple sclerosis. *Immunogenetics* 2008; 60: 275-286.
10. Chofflon M. Mechanisms of action for treatments in multiple sclerosis; Does a heterogeneous disease demand a multi-targeted therapeutic approach? *BioDrugs* 2005; 19: 299-308.
11. Bar-Or A. Immunology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 149-175.
12. Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 694-706.
13. Link H, Muller R. Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system. *Arch Neurol* 1971; 25: 326-344.
14. Johnson KP, Nelson BJ. Multiple sclerosis: diagnostic usefulness of cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 1977; 2: 425-431.
15. Raine CS, Cannella B, Hause SL, Genain CP. Demyelination in primate autoimmune encephalomyelitis and acute multiple sclerosis lesion: a case for antigen-specific antibody mediation. *Ann Neurol* 1999; 46: 144-160.
16. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesion: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717.
17. Buntinx M, Moreels M, Vandenabeele F, Lambrichts I, Raus J, Steels P, Stinissen P, Amellot M. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. *J Neurosci Res* 2004; 76: 834-845.
18. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 29: 278-285.
19. Hauser SL, Goodin DS; Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher K. *Harrison's Online*. 2006. Available from: URL:<http://www.accessmedicine.com>. New York, McGraw-Hill.
20. Rizzo JF III, Lessell S. Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: A long-term prospective study. *Neurology* 1988; 38: 185-190.
21. Optic neuritis study group. The five-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997; 49: 1404-1413.
22. Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, Gomez MR, Cross S, Leavitt JA, O'Brien P, Rodriguez M. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997; 49: 1413-1418.
23. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, Brodsky MC, Buckley EG, Chrousos GA, Corbett J, Eggenberger E, Goodwin JA, Katz B, Kaufman DI, Keltner JL, Kupersmith MJ, Miller NR, Nazarian S, Orengo-Nania S, Savino PJ, Shults WT, Smith CH, Wall M; Optic neuritis study group. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 944-949.
24. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials on New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
25. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Wandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinchenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
26. Katzman GL. Multiple sclerosis. In: Osborn AG, Blaser SI, Salzman KL, Katzman GL, Provenzale J, Castillo M, Hedlund GL, Illner A, Harnsberger HR, Cooper JA, Jones BV, Hamilton BE, eds. *Diagnostic imaging*. Brain. Salt Lake City: Amirsys, 2004. 1-8.74-8.77.
27. Jiang H, Milo R, Swoveland P, Johnson KP, Panitch H, Dhib-Jalbut S. Interferon beta-1b reduces interferon gamma-induced antigen-presenting capacity of human glial and B cells. *J Neuroimmunol* 1995; 61: 17-25.
28. Genc K, Dona DL, Reder AT. Increased CD80 (+) B cells in active multiple sclerosis and reversal by interferon beta-1b therapy. *J Clin Invest* 1997; 99: 2664-2671.
29. Teleshova N, Bao W, Kivisakk P, Ozenci V, Mustafa M, Link H. Elevated CD40 ligand expressing blood T-cell levels in multiple sclerosis are reversed by interferon-beta treatment. *Scand J Immunol* 2000; 51: 312-320.
30. Sharief MK, Semra YK, Seidi OA, Zoukos Y. Interferon-beta therapy downregulates the anti-apoptosis protein FLIP in T cells from patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2001; 120: 199-207.
31. Calabresi PA, Pelfrey CM, Tranquill LR, Maloni H, McFarland HF. VLA-4 expression on peripheral blood lymphocytes is downregulated after treatment of multiple sclerosis with interferon beta. *Neurology* 1997; 49: 1111-1116.
32. Calabresi PA, Tranquill LR, Dambrosia JM, Stone LA, Maloni H, Bash CN, Frank JA, McFarland HF. Increases in soluble VCAM-1 correlate with a decrease in MRI lesions in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Ann Neurol* 1997; 41: 669-674.
33. Trojano M, Avolio C, Liuzzi GM, Ruggieri M, Defazio G, Liguori M, Santacrose MP, Paolicelli D, Giuliani F, Riccio P, Livrea P. Changes of serum sICAM-1 and MMP-9 induced by rIFN-beta-

- 1b treatment in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999; 53: 1402-1408.
34. Calabresi PA, Stone LA, Bash CN, Frank JA, McFarland HF. Interferon beta results in immediate reduction of contrast-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis patients followed by weekly MRI. *Neurology* 1997; 48: 1446-1448.
 35. Petersen B, Bendtzen K, Koch-Henriksen N, Ravnborg M, Ross C, Sorensen PS; Danish multiple sclerosis group. Persistence of neutralizing antibodies after discontinuation of IFN beta therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 247-252.
 36. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
 37. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeldrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
 38. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-1249.
 39. Arnon R. The development of Cop 1 (Copaxone), and innovative drug for the treatment of multiple sclerosis: personal reflexions. *Immunol Lett* 1996; 50: 1-15.
 40. Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, Arnon R, Sela M. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol* 1971; 1: 242-248.
 41. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 702-708.
 42. Weber MS, Starck M, Wagenpfeil S, Meinl E, Hohlfeld R, Farina C. Multiple sclerosis: glatiramer acetate inhibits monocyte reactivity in vitro and in vivo. *Brain* 2004; 127: 1370-1378.
 43. Kim HJ, Ifergan I, Antel JP, Seguin R, Duddy M, Lapierre Y, Jalili F, Bar-Or A. Type 2 monocyte and microglia differentiation mediated by glatiramer acetate therapy in patients with multiple sclerosis. *J Immunol* 2004; 172: 7144-7153.
 44. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 2004; 63: 15-18.
 45. Niino M, Bodner C, Simard ML, Alatab S, Gano D, Kim HJ, Trigueiro M, Racicot D, Guérette C, Antel JP, Fournier A, Grand'Maison F, Bar-Or A. Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006; 59: 748-754.
 46. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miszkiel KA, O'Connor PW; International natalizumab multiple sclerosis trial group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15-23.
 47. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon-b-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369-374.
 48. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-368.
 49. Buttmann M, Rieckmann P. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 433-455.
 50. Cohen BA, Reickmann P. Emerging oral therapies for multiple sclerosis. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1922-1930.
 51. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 643-652.



Peer Reviewers' Commentary

다발성 경화증은 중추신경계에 발생하는 대표적인 자가면역질환이다. 최근 다발성 경화증의 병인론에 대한 이해를 바탕으로 새로운 치료제의 개발이 광범위하게 이루어지면서 국내에서도 다발성 경화증에 대한 관심이 높아지고 있다. 본 논문에서는 다발성 경화증에 대한 역학, 임상적 특징, 진단기준, 병인론, 그리고 기존의 치료제와 새로이 개발되고 있는 치료제에 대해 자세히 기술하고 있다. 다발성 경화증에는 스테로이드 이외에 인터페론제를 흔히 사용해 왔지만, 최근에는 여러 종류의 단클론항체가 개발되어 임상적으로 사용되고 있다. 또한 환자의 치료 순응도를 높이기 위해 경구투여가 가능한 약제도 활발히 개발되고 있다. 본 논문은 우리나라에는 비교적 드문 질환인 다발성 경화증의 진단 및 치료에 대한 내용을 체계적으로 잘 정리한 우수한 논문이다.

[정리: 편집위원회]