

Case Report

시신경염이 동반된 아급성염증탈수초다발신경병

인제대학교 해운대백병원 신경과¹, 동아대학병원 신경과²김시은¹ · 박강민¹ · 박진세¹ · 하삼열¹ · 김성은¹ · 김종국² · 신경진¹

Subacute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Combined with Optic Neuritis

Sieun Kim¹, Kang Min Park¹, Jinse Park¹, Sam Yeol Ha¹, Sung Eun Kim¹,
Jong Kuk Kim², Kyong Jin Shin¹¹Department of Neurology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea, ²Department of Neurology,
Dong-A University Hospital, Busan, Korea

It was sometimes difficult to differentiate between acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (A-CIDP) and subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy (SIDP). The CNS involvement of these polyneuropathies has rarely reported in the literature. We present the case of a 42-year-old man who developed rapidly developing inflammatory demyelinating polyneuropathy followed by right optic neuritis. This case showed progressive motor weakness and sensory dysfunction with time to nadir at 8 weeks, demyelination in nerve conduction study, no other etiology of neuropathy, no relapse during follow-up of 18 months, good response to steroid and complete recovery which favor SIDP more than A-CIDP. We experienced the case of SIDP associated with optic neuritis.

Key Words: Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy, Optic neuritis, Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Received 2 January 2013; received in revised form 10 April 2013; accepted 8 May 2013.

아급성염증탈수초다발신경병은 단발성으로 발병하여 4-8주 이상 진행되는 질환이다.¹ 지금까지 문헌에서 길랑-바레증후군이나 만성염증탈수초신경병이 시신경염과 동반된 보고는 있었지만^{2,3,6,10} 아급성염증탈수초다발신경병에서 시신경염이 동반되는 증례는 보고가 없었다. 저자들은 아급성염증탈수초다발신경병과 시신경염이 동반된 42세

남자 환자를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

오른손잡이 42세 러시아 남자가 7일전부터 시작된 두통, 근육통, 식욕저하가 발생하여 병원에 왔다. 특이한 과거병력은 없었고 신경학적 검사에서 경부경직, 브루진스키징후, Kernig징후가 보였다. 혈액검사에서 백혈구는 7.680/mm³ (호중구 65.8%, 림프구 25.7%), C-반응단백질은 0.2 mg/dL 이었고 뇌 및 뇌혈관자기공명영상 검사는 정상이었다. 뇌척수액검사에서 압력 160 mmH₂O, 백혈구 30 mm³ (림프구 80%), 단백질 315.7 mg/dL, 당은 68 mg/dL이었고 혈청 당은 100 mg/dL이었다. 무균성뇌수막염 진단으로 입원하여 대

Address for correspondence;

Kyong Jin Shin

Department of Neurology, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeundae-ro, Haeundae-gu, Busan 612-030, Korea
Tel: +82-51-797-2080 Fax: +82-51-797-0298
E-mail: neurof@naver.com

증적 치료를 하였고 두통은 호전되었다. 뇌척수액의 그람 염색, 항산성염색, 인디언잉크염색 및 세균, 결핵, 곰팡이 배양검사와 세포검사는 모두 음성이었다. 뇌척수액과 혈청의 사람면역결핍바이러스, 엡스타인-바바이러스, 단순포진바이러스, 대상포진바이러스, 장바이러스, 제1, 2형 인간 T세포백혈병바이러스, 보렐리아부르그도르페리의 세포면역검사는 모두 음성이었고 혈청의 류마티스인자, 항신경 세포체항체, 항중성구세포질항체, 항인지질항체, 항카디오리핀항체와 nRNP/Sm, SS-A, Ro-52, Scl-70, PM-Scl, Jo-1 등의 항ENA항체검사 역시 모두 음성이었다.

입원 7일째 사지마비가 발생하였고 어깨, 목, 등에서 통증과 사지 말단에 이상감각을 호소하였다. 신경학적 검사에서 상지 근력은 MRC 4, 하지 근위부 근력은 MRC 4, 하지 원위부 근력은 MRC 3이었고 사지의 심부건반사가 소실되었다. 사지마비 발생 다음날 시행한 신경전도검사서 감각신경의 신경전달속도는 현저히 감소되었고 운동신경의 말단잠복기가 연장되었으며 전도차단과 시간분산이 보이면서 신경전달속도가 느려졌다. F파는 파형 형성이 이루어지지 않거나 잠복기가 현저히 연장되었으며 H반사는 파형 형성이 되지 않았다(Table 1). 같은 날 시행한 뇌척수액검사에서 압력 180 mmH₂O, 백혈구 25/mm³ (림프구 80%), 단백질 1445.6 mg/dL, 당은 76 mg/dL이었고 혈청당은 115 mg/dL이었다. 무균성뇌수막염과 연관된 길랭-바레증후군으로 잠정 진단하여 면역글로불린을 정맥투여 하였고 1주 후부터 더 이상의 증상악화는 없었다. 증상 발생 2주 후 시행한 신경학적 검사에서 상지 근위부 근력은 MRC 3, 상지 원위부 2, 하지 근위부 3, 원위부 3이었고 심부건반사는 소실되었다. 뇌척수액검사에서 압력은 110 mmH₂O 백혈구 15/mm³ (림프구 80%), 단백 714.0 mg/dL, 당 74 mg/dL이었고 혈청 당은 116 mg/dL이었다. 갑상선 기능검사, 당화혈색소, 비타민 B12, 엽산, 단백전기영동검사, 면역고정전기영

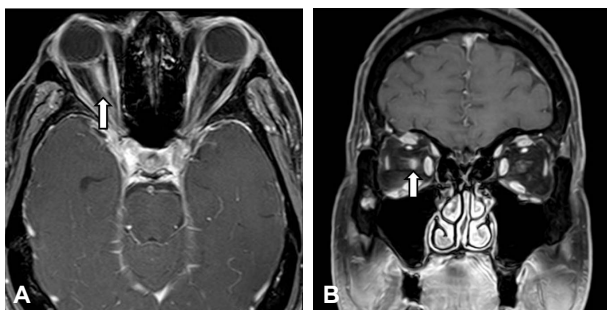


Figure 1. Brain MRI of patient. Fat suppression T1 post-gadolinium scan showed the edema and enhancement of the right optic nerve (arrow) (A: axial, B: coronal).

동검사는 정상이었고 혈청과 뇌척수액의 GM1, GM2, GD1a, GD1b, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b, 항-강글리오시드 IgM, IgG 항체검사는 모두 음성이었다.

이후 뇌수막염 증상과 징후는 완전히 사라졌고 사지의 근력감소와 통증 및 이상감각은 재활치료와 대증적 치료를 시행하였지만 변화가 없었다.

두 달 후 갑자기 우측 눈에 통증을 동반한 시력저하가 발생하였다. 뇌자기공명영상에서 우측 시신경에 부종과 조영 증가 소견이 보였고 뇌실질에 이상음영은 보이지 않았다(Fig. 1). 시각유발전위검사에서 양측에서 “W” 모양의 p100 파형이 보였고 P100 잠복기는 양측에서 모두 연장되었지만 우측의 P100 잠복기가 좌측에 비해 의미 있게 연장되었다(Fig. 2). 뇌척수액 검사에서 압력 120 mmH₂O, 백혈구 4/mm³ (림프구 100%), 단백질 56 mg/dL 당은 77 mg/dL 이었고 혈청당은 110 mg/dL이었다. 우측 시신경염으로 진단하고 고용량의 코르티코스테로이드 제제를 정맥투여 하였고 우안의 시력은 회복되었다. 신경학적 검사에서 상지 근위부 근력은 MRC 3, 상지 원위부 근력은 MRC 2, 하지 근위부 근력은 MRC 4, 하지 원위부 근력은 MRC 3으로 발병 초기와 큰 차이가 없었고 사지의 심부건반사는 여전히 소실되어 있었다. 사지 말단에 뚜렷한 근 위축이 보였고

		A. Onset of ON (latency, ms)		B. 16 months after onset of ON (latency, ms)	
		right	left	right	left
LO-Fz	N75	112	93.3	103	113
	P100	135	122	142	142
	N145	162	156	176	177
MO-Fz	N75	112	87.0	103	110
	P100	137	122	142	140
	N145	162	159	181	178
RO-Fz	N75	111	86.3	102	112
	P100	139	123	143	141
	N145	165	168	180	178

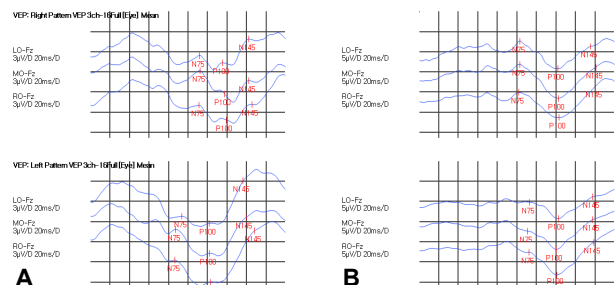


Figure 2. Pattern shift visual evoked potential of patient. The graph showed “W” shaped P100 wave formation and bilateral prolonged P100 latency at onset of optic neuritis (A), and normal wave formation and prolonged P100 latency bilaterally after 16 months (B). LO; left occipital, Fz; frontal zero, MO; midline occipital, RO; right occipital, ON; optic neuritis.

Table 1. Nerve conduction studies of the patient

	Initial				After 2 months				After 7 months				After 18 months			
	Lat (ms)	Amp (μ V) (mV)	CV (m/s)	Lat (ms)	Amp (μ V) (mV)	CV (m/s)	Lat (ms)	Amp (μ V) (mV)	CV (m/s)	Lat (ms)	Amp (μ V) (mV)	CV (m/s)	Lat (ms)	Amp (μ V) (mV)	CV (m/s)	CV (m/s)
MS f-w	5.70	4.7	24.6	NR	NR		4.45	2.9	29.2	4.00	3.9	35.0				
MS w-e	8.00	7.6	28.8	NR	NR		6.95	3.3	35.3	6.55	6.6	36.0				
US f-w	5.15	2.6	22.5	NR	NR		4.40	2.1	25.0	4.00	3.3	30.0				
US w-e	7.40	7.1	32.4	NR	NR		7.70	1.4	33.8	7.15	2.1	35.0				
SS	4.20	8.6	33.3	NR	NR		NR			5.55	1.3	25.2				
SPS	4.25	1.3	28.2	NR	NR		NR			5.00	1.2	24.0				
MM-W	6.45	7.4		10.8	4.0	17.0	6.30	2.4		4.55	8.4					
MM-E		6.2	29.6		1.9			2.2	27.8		8.1	32.3				
UM-W	3.95	6.4		8.6	6.5	21.0	4.25	4.0		3.55	10.1					
UM-E		5.8	31.6		2.7			3.1	27.2		9.0	31.3				
CPM-A	7.15	5.8		13.7	1.1	19	NR			NR						
CPM-F		3.6	28.6		0.6		NR			NR						
PTM-A	7.35	5.0		12.0	1.9	20.0	NR			NR						
PTM-K		4.0	30.3		0.5		NR			NR						
M-F	NR			NR			NR			47.3						
U-F	NR			NR			NR			46.05						
CP-F	NR			NR			NR			NR						
PT-F	85.8			NR			NR			NR						
H	NR			NR			NR			NR						

All tests were performed in the right side.

SNAP amplitude (μ V), CMAP amplitude (mV).

Lat; latency, Amp; amplitude, CV; conduction velocity, MS f-w; median sensory finger-wrist, MS w-e; median sensory wrist-elbow, US f-w; ulnar sensory finger-wrist, US w-e; ulnar sensory wrist-elbow, SS; sural sensory, SPS; superficial peroneal sensory, MM-W; median motor wrist, MM-E; median motor elbow, UM-W; ulnar motor wrist, UM-E; ulnar motor elbow, CPM-A; common peroneal motor ankle, CPM-F; common peroneal motor fibular head, PTM-A; posterior tibial motor ankle, PTM-K; posterior tibial motor knee, M-F; median F-wave, U-F; ulnar F-wave, CP-F; common peroneal F-wave, PT-F; posterior tibial F-wave, H; H-reflex, NR; no response.

손끝과 발끝에 이상감각을 호소하였다. 추적 신경전도검사에서 감각신경의 감각신경활동전위는 파형 형성이 안되었고, 운동신경은 두 달 전 시행한 검사와 비교해 말단잡복기가 뚜렷하게 연장되었으며 전달속도는 더 현저히 느려졌다(Table 1).

2개월이 지나도 호전되지 않은 사지마비와 근 위축, 신경전도검사에서 진행된 탈수초소견, 뇌척수액에서 세포수에 비해 뚜렷한 단백질의 증가, 다발말초신경병의 다른 원인을 찾을 수 없었다는 점을 고려해 볼 때 길랭-바레증후군 보다는 아급성염증탈수초다발신경병이나 급성발병 만성염증탈수초다발신경병의 가능성이 높아 경구 스테로이드를 투여하였다. 스테로이드를 투여하고 한 달 후부터 근력감소와 근위축은 서서히 회복되었다. 7개월 후 시행한 근력검사서 상지 근위부와 원위부 근력은 MRC 4, 하지 근위부 근력은 MRC 5, 하지 원위부 근력은 MRC 4로 이전에 비해 호전되었고 양측 사지에서 심부건반사가 보였다. 추적 신경전도검사서 상지는 감각신경활동전위의 파형이 다시 형성되었지만 감각신경활동전위의 진폭은 감소되었고 신경전달속도는 느려져 있었으며 운동신경은 이전검사에 비해 말단잡복기와 전달속도가 호전되었다. 하지는 감각신경과 운동신경에서 모두 파형이 형성되지 않았다(Table 1). 10개월 후 시행한 근력검사서 상지 원위부에서 MRC 4였고 나머지 부위에서는 모두 정상 근력을 보였으며 심부건반사는 사지에서 정상적이었다. 통증과 이상감각도 모두 소실되었다. 이후 스테로이드를 중지하였다. 18개월 후 시행한 신경학적 검사에서 근 위축은 보이지 않았고 근력은 모두 MRC 5였으며 양안 시력도 정상이었다. 신경전도검사는 이전에 비해 호전된 양상이었고(Table 1) 시각유발전위검사의 파형 형성은 정상이었으며 양측에서 p100 잠복기가 연장되고 좌우차이는 없었다(Fig. 2).

고 찰

염증탈수초다발신경병에서 중추신경계 침범은 다발성 경화증에서 말초신경계 침범과 더불어 지금까지 많은 논란거리가 되어왔다.^{2,3} 다발성경화증 환자에서 시행한 신경전도검사서 탈수초말초신경병이 보고되었고 만성염증탈수초다발신경병 환자에서 시행한 뇌자기공명영상이나 시각유발전위검사서 이상소견이 보고되었다.^{2,5} 만성염증탈수초다발신경병에서 보이는 중추신경계 병변은 시신경염이 가장 잘 알려져 있다.^{2,3,6} 17명의 만성염증탈수초다발신경병 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 8명에서 시

각유발전위검사의 P100 잠복기가 적어도 한쪽에서 연장되었고 4명에서 뇌자기공명영상검사의 이상소견이 보였다.³ 하지만 대부분의 경우 임상적으로 시신경염이 동반되는 경우는 드물었으며 일부에서는 만성염증탈수초다발신경병 경과 중 다발성경화증이 동반되기도 하였고 증상 없이 검사에서만 우연히 발견되는 경우가 대부분이었다. 길랭-바레 증후군에서의 중추신경계침범은 더욱 드문데 1997년 시신경염이 동반된 길랭-바레증후군이 국내에서 처음으로 보고되었다.¹⁰ 하지만 아직까지 아급성염증탈수초다발신경병에서 시신경염의 발병은 보고가 없었다.

2001년 Holtkamp 등⁶은 만성염증탈수초다발신경병 환자를 부검하여 시신경염이 동반되었던 증례들을 보고하였는데 좌골신경, 대퇴신경, 비복신경의 조직검사에서 유수신경의 소실, 신경내막섬유화, 탈수초, 축삭소실이 발견되었고 시신경의 조직검사에서 축삭은 어느 정도 보존되면서 탈수초 소견이 보였다. 또한 말초신경에는 T-세포와 대식세포가 신경내막주변에 침윤되어 있었고 시신경에는 CD3-양성T-세포, 대식세포, 소신경교세포 등이 혈관주변에 침윤되어 있었다.⁶

이처럼 중추신경계와 말초신경계를 모두 침범하는 탈수초 질환의 기전은 아직까지 알려진 바가 없지만 동일한 면역역학적인 기전이 중추신경계와 말초신경계에 동시에 작동해서 생긴 질환이란 가설이 제기되고 있다.⁶ 다발성경화증과 만성탈수초다발신경병의 동물모델인 실험적 알리지성 뇌척수염과 실험적 알리지성신경염에서 수초기본단백질은 중추신경계에, P2기본단백질은 말초신경계에 항원으로 작용한다고 알려졌지만 실제 두 가지 모두 뇌척수염과 신경염을 일으키는 항원으로 작용한다.^{6,7}

본 증례는 아급성염증탈수초다발신경병과 시신경염이 임상적으로 모두 나타난 경우로 신경전도검사, 뇌자기공명영상, 시각유발전위검사서 두 질환이 모두 증명되었다. 본 증례의 아급성염증탈수초다발신경병 진단에는 많은 논란이 있을 수 있다. 길랭-바레 증후군은 단발성 질환으로 4주 이내에 가장 악화되는 시점에 도달하고 만성염증탈수초다발신경병은 가장 악화되는 시점이 8주 이후에 나타나고 재발과 호전을 반복하는 만성경과를 밝는다. 하지만 두 질환 사이에 경계영역의 질환 군들이 보고되고 있는데, 8주 이내에 가장 악화되는 시점에 도달하고 이후 재발과 호전의 경과를 밝는 급성발병만성염증탈수초다발신경병, 정맥면역글로불린 투여 후 호전을 보이다가 다시 악화되는 치료관련변동성의 길랭-바레증후군, 그리고 단발성으로 4-8주간 진행하는 아급성염증탈수초다발신경병이 있다.⁸ 본 증례는 단발성으로 2개월 이상 지속된 사지마비

와 근 위축, 신경전도 검사상의 탈수초병변, 뇌척수액에서 단백질의 증가 소견, 다발말초신경병의 다른 원인을 찾을 수 없었다는 점, 스테로이드에 좋은 치료반응을 보였다는 점, 18개월 동안의 추적기간 중 재발이 없었다는 점 등을 고려해 볼 때 급성발병만성염증탈수초다발신경병보다는 아급성염증탈수초다발신경병의 가능성이 가장 높다고 할 수 있다. 급성발병만성염증탈수초다발신경병과 아급성염증탈수초다발신경병을 감별하는데 가장 중요한 것이 가장 악화되는 시점(nadir)과 재발 여부인데 본 증례의 경우 면역글로불린을 투여하고 일주일까지 근력감소가 진행되었고 이후 2-3개월까지 비슷한 임상경과를 밝아 nadir가 언제였는지 불명확하였다. 실제 임상에서 급성으로 발병하는 염증성말초신경병의 경우에 초기에 면역글로불린을 투여하는 경우가 많아 nadir 시간을 정하는 것이 어려울 때가 있다. 또한 본 증례는 스테로이드에 좋은 치료반응을 보였고 스테로이드를 중단하고도 더 이상의 재발이 없어 저자들은 급성발병만성염증탈수초다발신경병보다 아급성염증탈수초다발신경병의 가능성에 무게를 두었다. 하지만 Oh 등¹이 제안한 진단기준에서 충분한 추적기간을 2년 정도로 제안한 점에 미루어 향후 재발 여부를 더욱 유심히 관찰해야 할 것이다.

본 증례에서 환자는 오른쪽 안통을 동반한 갑작스러운 시력저하가 발생하였고 뇌자기공명영상에서도 오른쪽 시신경의 부종과 조영 증가 소견이 있어 오른쪽 시신경염에 합당한 소견을 보였다. 하지만 시각유발전위 검사에서 양쪽에서 “W” 모양의 P100 파형이 형성되었고 P100 잠복기가 연장되었다. 이는 시신경염이 양측으로 왔을 가능성을 시사하는데 추적 검사에서도 양쪽 모두 P100 잠복기가 증가되어 있었다. 좌안에서 임상증상이나 뇌자기공명에서 이상 소견은 없었지만 시각유발전위검사에서도 이상을 보인 것은 17명의 만성염증탈수초다발신경병 환자 중 8명에서 증상 없이 시각유발전위검사에만 이상을 보였다는 연구결과와 비슷하다. 이는 염증탈수초다발신경병에서 단순히 시각유발전위검사 결과로만 시신경 침범 여부를 결정할 수 없다는 반증이기도 한다.

아급성염증탈수초다발신경병은 길랭-바레 증후군만큼 흔치는 않지만 38% 정도에서 선행감염이 보고되었다.¹ 본 증례에서 환자는 2주전부터 두통, 근육통, 식욕부진을 호소하였고 뇌막 자극증상이 보였으며 뇌척수액 검사에서 백혈구와 단백질이 모두 증가되어 있어 뇌수막염이 의심되었다. 하지만 감염병을 시사하는 발열, 백혈구수치 증가, C-반응단백질의 증가는 없었고 단백질이 백혈구에 비해 비정상적으로 높아서 전형적인 뇌수막염의 양상은 아니었

다. 비정상적인 단백질 증가로 다른 질환 들을 감별하기 위해 뇌척수액과 혈청에서 여러 가지 미생물 동정검사와 항체검사를 시행하였지만 모두 음성이었고 세포검사 및 혈관염이나 결체조직질환의 자가항체검사도 모두 음성이었다. 뇌척수액에서 백혈구와 폭발적인 단백질 증가의 원인은 확실하지 않지만 무균성 뇌수막염 후 염증탈수초다발신경병이 발병하여 발생한 것이라고 저자들은 추측하였다.

선행 감염 후 발병하는 길랭-바레증후군은 원인 미생물에 면역반응이 먼저 일어나고 그 면역반응이 말초신경계의 축삭과 수초에 교차반응을 일으키면서 발생하는 것으로 그 기전을 설명하고 있다.⁹ 이는 원인 균주 외피에 있는 에피토프가 말초신경계 수초와 축삭의 에피토프와 분자적인 유사성을 띠면서(molecular mimicry) 발생한다. 아급성염증탈수초다발신경병의 경우도 상기도 감염이나 장염 등의 선행감염 후에 발병 및 재발이 일어나고 그 기전 역시 길랭-바레증후군과 비슷한 것으로 생각된다.¹

본 증례는 아급성염증탈수초다발신경병과 시신경염이 동반된 매우 드문 경우로 국내 첫 보고다.

REFERENCES

- Oh SJ, Kurokawa K, de Almeida DF, Ryan HF Jr, Clausen GC. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2003;61:1507-1512.
- Laura M, Leong W, Murray NM, Ingle G, Miskiel KA, Altmann DR, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI study of brain and spinal cord. *Neurology* 2005;64:914-916.
- Stojkovic T, de Seze J, Hurtevent JF, Arndt C, Beaume A, Hache JC, et al. Visual evoked potentials study in chronic idiopathic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2000;111:2285-2291.
- Gartzen K, Katzarava Z, Diener HC, Putzki N. Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:789-791.
- Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Hayakawa S, Sawai S, Hattori T. Peripheral nerve demyelination in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1829-1833.
- Holtkamp M, Zschenderlein R, Bruck W, Weber JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with histologically proven optic neuritis. *Acta Neuropathol* 2001;101:529-531.
- Berger T, Weerth S, Kojima K, Linington C, Wekerle H, Lassmann H. Experimental autoimmune encephalomyelitis: the antigen specificity of T lymphocytes determines the topography of lesions in the central and peripheral nervous system. *Lab Invest* 1997;76:355-364.
- Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a

- prospective study. *Neurology* 2010;74:1680-1686.
9. Chowdhury D, Arora A. Axonal Guillain-Barre syndrome: a critical review. *Acta Neurol Scand* 2001;103:267-277.
10. Kim DH, Yoon YC, Lee KK, Kwon OS. Guillain-Barre syndromes accompanied by optic neuritis. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:1199-1202.