

## 시신경염과 사지마비를 동반한 전신홍반루푸스 1예

이자영 · 김유정 · 이지현

메리놀병원 류마티스내과

### A Case of Systemic Lupus Erythematosus with Myelitis and Recurrent Neuromyelitis Optica

Ja Young Lee, You Jeong Kim, Ji Hyun Lee

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Hospital, Busan, Korea

Neuromyelitis optica (NMO) is an idiopathic, severe inflammatory demyelinating disease of the central nervous system targeting optic nerves and the spinal cord. It is characterized by acute bilateral visual loss (optic neuritis), acute transverse myelitis, and tends to spare brain early in the disease course. NMO can occur as an isolated condition or secondary to infection, toxin exposure, and autoimmune disease including systemic lupus erythematosus

(SLE), sarcoidosis, and Behcet's disease. We experienced a case of SLE with myelitis and recurrent optic neuritis in a 28-year-old woman who presented with recurrent visual disturbance and sudden onset of paraplegia, and report here on this case along with a review of the relevant literature.

**Key Words.** Systemic lupus erythematosus, Neuromyelitis optica

### 서 론

시신경척수염(neuromyelitis optica, Devic's syndrome)은 뇌의 백질 기능 장애 없이 시신경과 척수신경만을 침범하는 염증성 탈수초성 질환이다. 임상적 특징은 여자가 남자보다 많으며 발병 시마다 중등도 이상의 심각한 후유증을 초래하여 점차 증가하는 신경학적 장애를 남기게 된다 (1). 시신경척수염의 원인에 대해 명확히 밝혀져 있지 않지만 전신홍반루푸스, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증과 같은 면역질환과 동반되어 나타날 수 있는 것으로 보고되고 있다 (2). 국내에서 전신홍반루푸스와 동반된 시신경척수염은 안 등, 오 등이 보고한 2예가 있을 뿐이며 (3,4) 상하지 마비와 양측 시력 감소가 병발한 경우는 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 상하지 마비로 나타나는 횡단척수염과 시신경척수염이 동반된 전신홍반루푸스 환자를 경험하였기

에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 자:** 28세 여자

**주 소:** 상하지 마비

**현병력:** 내원 전날부터 시작된 사지 마비를 주소로 내원하였다. 환자는 특이 약제 복용한 적은 없었다.

**과거력:** 2년 전 시력 감소를 주소로 본원 안과로 입원하였으며 안면부 나비모양 발적, 구강궤양, 광과민성, 슬관절염, 백혈구 감소, 항핵항체 양성 소견 보여 전신홍반루푸스로 진단하였다. 당시 면역학적 검사상 항핵항체 양성(1 : 320 speckled), 항dsDNA항체 IgG 20 IU/mL (0~20), 항dsDNA항체 IgM 15 IU/mL (0~20), Anti SS-A/Ro 항체 양성 247.68 U/mL) Anti SS-A/La 항체 양성(167.85 U/mL)이었으

<Received : March 29, 2012, Revised (1st: April 12, 2012, 2nd: April 17, 2012), Accepted : April 17, 2012>

Corresponding to : Ji Hyun Lee, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Hospital, Daechong-dong 4-ga, Jung-gu, Busan 600-730, Korea. E-mail : ete@lycos.co.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

며 anti-Sm 항체(-), lupus anticoagulant (LAC) 0.97 (<1.20), IgG anti-cardiolipin (ACL) 항체 음성, IgM ACL 항체 음성, anti-centromere 항체 음성, anti Scl 70 항체 음성이었다. 당시 시행한 안저 검사에서 양측 시신경유두부위의 충혈과 부종이 관찰되었으며 anti-NMO antibody는 양성이었다. 전신홍반루푸스에 동반된 양측 시신경척수염으로 진단하여 고용량의 스테로이드(methylprednisolone 1 g×3일) 투여 후 증상 호전 보여 퇴원 하였다. 이후 경구 스테로이드 및 항말라리아제로 추적 관찰 중, 내원 4개월 전 다시 우측 시력 감소 및 안구 통증이 발생하여 입원, 고용량의 스테로이드 충격 요법 시행 후 시력 저하는 호전되었으며 이후 스테로이드를 감량하여 외래에서 추적 중이었다.

**이학적 소견:** 내원 당시 의식은 명료하였으며 혈압, 맥박, 체온, 호흡수 등의 활력증후는 정상이었다. 흉부와 복부 진찰에서 특이 소견은 없었다. 신경학적 검사에서 뇌신경의 이상 소견은 없었다. 양측 상지 근력은 3/5, 양측 하지의 근력은 2/5로 근력 약화가 관찰되었다. 또 제 2 흉수절 이하 감각 소실 및 배뇨장애가 관찰되었고 심부건 반사는 양측 하지에서 증가되어 있었다.

**검사 소견:** 혈액 검사에서 혈색소 12.6 g/dL, 백혈구 7,700/mm<sup>3</sup>, 혈소판 241,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구 침강속도는 6 mm/hr이었다. 생화학검사에서 총단백 6.8 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, AST 16 U/L, ALT 9 U/L, 크레아티닌 0.5 mg/dL, 혈당 125 mg/dL이었고 CPK 66 IU/L (32~294), CK-MB 2.6 U/L (<5), myoglobin 24.28 ng/mL (0~72)로 모두 정상이었으며 소변 검사 역시 정상이었다. 뇌척수액 검사상 색깔은 맑고 투명했으며 백혈구는 3/mm<sup>3</sup> (림프구 100%, 단핵구 0%), 당은 51 mg/dL였으며 oligoclonal band는 음성이었다. 혈액, 소변, 뇌척수액 배양 검사는 모두 음성이었고 단순 포진, 결핵 검사에서 음성 소견을 보였다. 혈청 검사에서 항핵항체 양성(1 : 320, coarse speckled) 이었다. 항dsDNA 항체 IgG 5.5 IU/mL (0~20), 항dsDNA항체 IgM 5.0 IU/mL

(0~20), Anti SS-A/Ro Ab 양성(>200 U/mL) Anti SS-A/La Ab 양성(140 U/mL)이었다. C3 103 mg/dL (86~160), C4 33.2 mg/dL (17~45), 항NMO 항체 양성(1 : 960)이었다. 단순 흉부 촬영은 정상이었다.

**방사선 소견:** 척수 자기공명영상에서 경부척수(C4-C6)와 흉부척수(T1-T10)에 걸쳐 T2 영상에서 길게 고신호 강도를 보이고 척수의 종창과 일부 조영 증강되는 소견을 보였다(Figure 1). 뇌 자기공명영상에서는 우측 안구내의 시신경에만 부종이 관찰되었으며 그 외 특이 소견 없었다(Figure 2).

**치료 및 경과:** 전신홍반루푸스에 동반된 시신경척수염으로 진단하고 고용량의 스테로이드(methylprednisolone 1 g)를 3일간 투여 하였고 혈장교환술을 총 5회 시행하였으나 감각 소실 및 상하지 마비 증상이 호전되지 않아 정주 면역 글로블린 2 g 5회, rituximab 1 g을 2회 투여 하였다. 치료 시작 전 환자의 혈액 검체에서 측정된 CD19 B cell은 11.6%, CD20 B cell은 17.0%였으며 rituximab 치료 일주일 후 측정된 CD19, CD20 B cell은 0%였다. 약물 치료 및 재활의학과 치료 병행 이후 양측 상지 근력은 4/5, 양측 하지의 근력은 3/5로 호전되었으며 감각 소실 또한 제12흉수절 이하 감각 소실로 처음보다 호전되었으나 회음부의 이상 감각은 지속되고 있다. 현재 경구 스테로이드 감량하여 1개월째 경과 관찰 중이다.

**고 찰**

시신경 척수염은 시신경과 척수신경만을 침범하는 염증성 질환으로 1894년에 Devic이 8주 이내의 간격을 두고 발생하는 시신경염과 횡척수염을 시신경 척수염(Devic syndrome)으로 처음 보고 하였다. 이후 1999년 Wingerchuk 등은 시신경염, 급성 척수염, 시신경과 척수를 제외한 임상적 질병이 없는 절대적 기준에 대기준 1) 발병 당시 뇌 자기공명 영상에서 정상소견, 2) 척수 자기공명 영상에서 3



**Figure 1.** A 28-year-old woman diagnosed with systemic lupus erythematosus, presented with recurrent visual disturbance and sudden onset of paraplegia. (A) Sagittal T2-weighted magnetic resonance image of the cervical spine shows cord enlargement and longitudinal hyper-intense lesion extending over 7 vertebral segments. (B) Sagittal fat suppression T2-weighted magnetic resonance image of the cervico-thoracic spine shows a diffuse hyperintense lesion through the cervico-thoracic spine cord from C4 to T10 level.



**Figure 2.** Axial T1-weighted contrast enhanced fat suppression image of brain demonstrates subtle enhancement at the right intraorbital nerve (arrow).

개 이상의 척추를 침범, 3) 뇌척수액 검사에서 백혈구  $50/\text{mm}^3$  이상 혹은 중성구  $5/\text{mm}^3$  이상 등과 소기준 1) 양측성 시신경염, 2) 심한 시력장애를 보이는 시신경염, 3) 발병과 연관되어 1군데 이상의 사지를 침범한 근무력증 등에서 대기준 1가지 이상, 소기준 2가지 이상 침범 소견을 시신경 척수염의 진단 기준으로 제시하였다 (1). 이 기준은 2006년 새로이 보완되어 시신경염과 척수염이 있으면서 다음 3개(자기공명영상 소견상 3개 이상의 척수 분절 침범, 다발성 경화증과 맞지 않는 자기 공명영상 소견, NMO-IgG 양성) 중 2개 이상일 경우가 새로운 진단 소견으로 제시되었다 (5).

이 중 NMO-IgG는 2004년 실험 쥐의 뇌조직에 결합하는 환자의 혈청 IgG에 의해 생기는 염색 패턴을 이용하여 발견되었으며, 시신경염의 발병에 중심 역할을 하는 것이 알려져 새로운 진단기준에 포함되었다 (6). 이것의 항원인 aquaporin-4 (AQP4)는 중추신경계에 존재하는 수분통로 단백질로 뇌 전역에서 관찰이 되나 주로 시신경 및 척수에 분포한다. NMO-IgG는 예후 및 질병의 활성도와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 148명의 일본인 환자를 대상으로 한 연구에서 이 항체의 역가가 높을수록 시력 상실 및 심각한 신경학적 장애가 남았다고 보고되었고 (7), Jarius 등은 병이 재발했을 때 이 항체의 역가가 3배 상승할 뿐만 아니라 자기공명영상에서의 척추 침범 정도와 항체의 역가가 비례한다고 보고하였다 (8).

본 증례의 환자는 시신경염 발생 약 2년 후에 사지마비 증상을 동반한 횡단척수염이 나타난 증례로 시신경염 및 척수염과 함께 NMO-IgG 양성(1 : 960), 자기공명영상 소견상 3개 이상의 척수 분절 침범을 확인하여 진단 할 수 있었다. 또한 다발성 경화증에서 보이는 뇌침범의 임상 양

상이나 두 분절 미만의 척수 침범, 자기공명영상의 썩기 모양의 병변, 링 모양의 조영 증강 등이 보이지 않아 다발성 경화증이 아닌 시신경 척수염으로 진단하게 되었다 (6).

시신경척수염의 원인은 아직 명확하지 않지만 전신홍반루푸스, 쇼그렌 증후군 등의 면역질환이나 감염과 연관되어 나타날 수 있다. 특히 루푸스에서 시신경척수염이 동반되는 경우 항dsDNA 항체 양성률 및 보체 양성률이 다른 기관의 침범에 비해 적어 루푸스 신경 합병증의 진단까지 시간이 지연되거나 오진될 수 있는 것으로 보고되고 있다 (9).

시신경염의 치료는 무작위 통제 연구가 충분하지 않아 아직 정립되어 있지 않다. 급성기에는 고용량 스테로이드를 사용하는데 Sellner 등은 급성기에 정주 methylprednisolone 1 g/day를 3~5일간 사용하는 것을 권유하고 있고 (10), Mandler는 고용량의 스테로이드를 사용하여 69명의 급성 악화 소견을 보이는 시신경염 환자에서 55명이 호전 소견을 관찰 할 수 있었다고 보고하였다 (2). 스테로이드 치료에도 호전이 없거나 진행되는 경우 혈장 내 자가 항체, 면역 복합체 또는 염증 유발 물질 등의 제거 목적으로 혈장 교환술을 고려 할 수 있고, 약 50% 정도에서 임상적 호전을 보인다는 보고가 있다 (11).

재발의 방지를 위해서는 면역억제제, 저용량 스테로이드, 간헐적 혈장교환술 등이 사용되며 면역억제제로는 azathioprine, mycophenolate mofetil, mitoxantrone, rituximab 등의 사용이 고려된다. 최근 시신경척수염이 B 세포와 연관된 체액성 면역에 의한 것 이라는 보고가 있었고 (12), Cree 등은 기존 치료에 실패한 환자들에게 rituximab을 사용함으로써 재발률을 낮추는 것을 확인하였다고 보고하였다 (13). 또한 25명을 대상으로 한 후향적 연구에서도 rituximab을 사용하여 19개월째 재발율을 0으로 낮추었다고 보고한 바 있다 (14). 본 증례도 진단 이후 고용량 스테로이드, 혈장 교환술 시행 이후 rituximab을 투여하였으며 이후 증상의 호전을 보여 경과 관찰 중이다. 향후 재발 여부 관정을 위해 장기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다

## 요 약

저자들은 시력 감소 및 사지마비를 동반한 전신홍반루푸스 환자에서 NMO-IgG 양성, 자기공명영상 소견 등을 토대로 시신경척수염을 진단하고 고용량 스테로이드, 혈장교환술, 자가면역 억제 요법 등을 통하여 증상 호전된 증례를 경험하였기에 보고 하는 바이다. 시신경척수염은 성인에서 예후가 좋지 않은 만큼 그에 따른 신속한 치료 계획 수립이 병의 경과 및 예후에 중요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14.
2. Mandler RN. Neuromyelitis optica - Devic's syndrome,

- update. *Autoimmun Rev* 2006;5:537-43.
3. Ahn TB, Yoon BW. A case of systemic lupus erythematosus with recurrent myelitis and optic neuritis. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:657-60.
  4. Oh PC, Kim GH, Jin CH, Baek HJ. A case of systemic lupus erythematosus associated with neuromyelitis optica (Devic's Syndrome). *J Korean Rheum Assoc* 2007;14:263-7.
  5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-9.
  6. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-12.
  7. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007;130:1235-43.
  8. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008;131:3072-80.
  9. Mok CC, Lau CS, Chan EY, Wong RW. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol* 1998;25:467-73.
  10. 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;17:1019-32.
  11. Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-86.
  12. 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;125:1450-61.
  13. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64:1270-2.
  14. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1443-8.