

시신경척수염이 동반된 쇼그렌증후군 1예

김경한 · 박수민 · 김보성 · 한승희 · 이상엽 · 정원태 · 이성원

동아대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

A Case of Sjögren's Syndrome Associated with Neuromyelitis Optica

Kyung Han Kim, Su-Min Park, Bo-sung Kim, Seung Hee Han,
Sang Yeob Lee, Won Tae Chung, Sung Won Lee

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea*

Neuromyelitis optica (NMO) is an idiopathic inflammatory demyelinating disease, characterized by optic neuritis and myelitis. NMO is a very uncommon and serious neurologic manifestation of Sjögren's syndrome. We report on a 32-year-old female with NMO as central nerve system involvement of Sjögren's syndrome. She had a transverse myelitis ten years ago and did not have symptoms for a long period of time. She visited the emergency center because of worsening weakness of both limbs. She had an

appendectomy three days ago before hospitalization. Cervical spinal magnetic resonance imaging showed increased signal intensity in T2-weighted images from the cervical (C2) to the upper thoracic (T4) spinal cord. As serum NMO-IgG was positive, we diagnosed neuromyelitis optica and treated with high dose steroid, but failed. Therefore, we treated with plasmapheresis and the patient was discharged without any neurological deficits.

Key Words. Sjögren's syndrome, Neuromyelitis optica

서 론

쇼그렌증후군은 외분비선을 침범하는 만성적인 자가면역 질환으로 눈마름증과 입안마름증이 주요한 증상이다. 발생 연령은 주로 40~50세에 흔하게 발생하고 외분비선 이외에 관절, 피부, 폐, 신장, 간, 말초신경계를 침범하고 드물게 중추신경계를 침범한다 (1). 쇼그렌증후군에서 중추신경계 침범의 한 형태인 시신경척수염(neuromyelitis optica, Devic's syndrome)은 뇌의 백질 기능장애 없이 시신경과 척수신경만을 침범하는 염증성 탈수초성 질환으로 병인에 대해 명확히 밝혀지지 않지만, 전신홍반루푸스, 쇼

그렌증후군, 다발성경화증과 같은 면역 질환과 동반되어 나타날 수 있으며, 세균성(특히 결핵), 바이러스성 감염과 연관되어 나타날 수 있다 (2). 저자들은 쇼그렌증후군 환자에서 시신경염과 하지 마비로 발견한 횡단척수염으로 시신경척수염 1예를 진단 후 혈장분리교환술(plasmapheresis)로 치료하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 32세 여자

주 소: 상하지 근력 저하

<Received : August 13, 2012, Revised (1st: September 28, 2012, 2nd: October 9, 2012, 3rd: October 11, 2012), Accepted : October 15, 2012>

Corresponding to : Sung Won Lee, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dong-A University, 1, Dongdaesin-dong 3-ga, Seo-gu, Busan 602-715, Korea. E-mail : leesw@dau.ac.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.

현병력: 10년 전 보행장애와 양하지 감각이상을 주소로 한 횡단척수염 의증으로 치료하였다. 이후 특별한 증상 없이 지나다가 3일 전 충수절제술 시행, 수술 후 3일째 아침부터 양측 어깨 통증이 있었고 이후 상하지 근력 저하로 응급실로 내원하였다.

과거력: 15년 전 폐결핵으로 6개월간 치료 후 완치판정을 받았다.

이학적 소견: 내원 당시 의식은 명료하였으며 혈압, 맥박, 체온, 호흡수 등의 활력징후는 정상이었다. 흉부와 복부 진찰에서는 특이 소견이 없었다. 신경학적 검사에서 뇌신경 이상 소견은 없었으나 상지는 grade 4, 하지는 grade 3-4 정도의 근력 저하가 있었다. 감각저하는 척수 T2 부위부터 표재성 감각의 50% 정도 저하가 관찰되었다.

검사소견: 혈액검사에서 혈색소 9.7 g/dL, 백혈구 5,350/mm³, 혈소판 135,000/mm³, 적혈구 침강속도는 88 mm/hr였다. 생화학검사에서 총단백 6.8 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, AST 43 IU/L, ALT 14 IU/L, 크레아티닌 0.5 mg/dL, 혈당 90 mg/dL, 소변검사는 정상이었다. 혈청검사에서 항핵항체 양성(1 : 320), 항Ro/La항체 양성, 항dsDNA항체 68.1 WHO unit/mL (negative: 0~92.6 WHO unit/mL), C반응성 단백 20.10 mg/dL (0~0.5)였다. Schirmer 검사는 양안에서 5분에 5 mm로 감소된 소견을 보였고, Rose Bengal 염색상 양안에서 양

성이었다. 뇌척수액 검사에서 색깔은 무색 투명하였으며, 백혈구수 124/mm³, 단백 352 mg/dL (15~45), 미세알부민 1,263 ug/dL (100~350), 포도당 42 mg/dL, Ig G 76.7 mg/dL (<3.40)이었으며, 단클론성 IgG 대역(oligoclonal IgG band)은 음성이었다. 환자가 이전에 결핵을 앓았던 병력이 있어서 결핵에 대해 객담 및 뇌척수액에서 Tb PCR 검사를 시행하였고 결과는 음성이었다. 추가로 한 시신경척수염항체(Aquaporin-4-Ab, NMO-IgG)는 양성이었다. 양측 하지 신경전도검사와 정중신경 및 후경골 신경 유발전위 검사는 정상이었다.

방사선학적 소견: 침샘 스캔에서 5, 10, 20분 경과 후양측 귀밑샘과 턱밑샘의 방사능 섭취가 현저히 감소했다. 척추 자기공명영상검사에서 척수 대부분과 상흉추(upper thoracic spine)를 광범위하게 침범하는 고신호 강도가 T2 영상에서 관찰되었다(Figure 1).

치료 및 경과: 쇼그렌증후군에 동반된 시신경척수염으로 진단하였으며 methylprednisolone 1,000 mg/day를 사용하였으나 4일째 되던 날 감각 이상 범위가 증가하는 등 임상 증상의 악화 소견을 보여 타 약제의 추가를 고려하였으나, 타 치료보다는 혈장분리교환술이 신경계 침범에 있어서 효과적인 치료로 판단하여 시행하였으며, 3회 시행 후에는 감각 이상 및 근력 저하 등 임상 증상의 회복 소견을

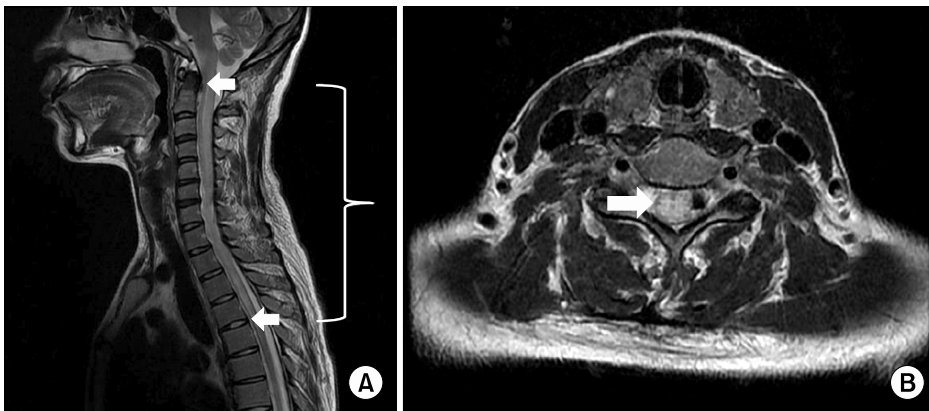


Figure 1. In T2 weighted magnetic resonance imaging, sagittal view shows extensive longitudinal high signal intensity lesion from cervical (C2) to upper thoracic (T4) spinal cord (A). Also transverse view show high signal intensity with cord swelling in C5 level (B) (white arrow).

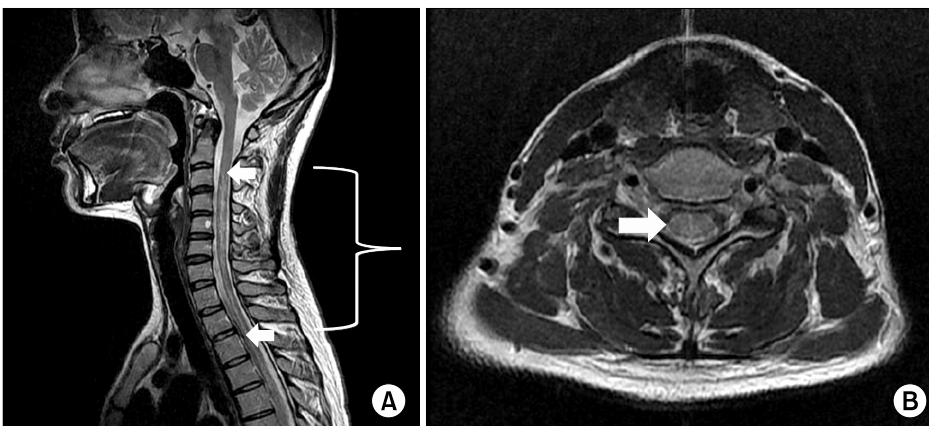


Figure 2. In T2 weighted magnetic resonance imaging, sagittal (A) and transverse (B) view shows decreased high signal intensity lesion, compared to prior test (C3-T3), after 1 month later (white arrow).

보였다. 혈장분리교환술은 총 5회를 걸쳐 시행 후, 척수 자기공명영상검사로 경과 호전을 추적 관찰하였다(Figure 2). 이후 합병증 없이 퇴원하여 신경과와 함께 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

쇼그렌증후군은 자가면역에 의한 외분비 기능의 장애로 외분비선 침범 이외의 드물게 말초 신경계를 침범하는 경우가 있으며 이런 경우에는 침범된 부분에 감각 이상, 상·하지의 운동장애 등을 유발할 수 있다. 하지만 쇼그렌증후군 환자에서 중추신경계 침범을 동반하는 경우는 극히 드문 것으로 알려져 있고, 이런 중추신경계를 침범하는 합병증 중에는 시신경척수염(Neuromyelitis optica, NMO)이 있으며, 이는 뇌의 백질 기능장애 없이 시신경과 척수신경말을 침범하는 염증성 탈수초성 질환이다. 시신경척수염의 발생기전은 명확히 알려져 있지 않지만 시신경척수염항체 및 다른 자가항체의 생성, 보체시스템의 활성화 등 체액성 면역과 관련이 있다 (3,4). 쇼그렌증후군에서 중추신경계가 침범되는 기전은 잘 알려져 있지 않으나 보체시스템이 활성화되고 자가 면역에 의한 단핵구 침윤, 염증성 허혈성 대뇌 혈관염과 미세 혈관염이 주요한 기전으로 추정된다 (1,5). 시신경척수염 환자의 25%는 시신경염과 급성 척수염이 동시에 발병하고 수년간 재발이 없으나, 나머지 75%는 수개월 또는 수년의 간격을 두고 따로 발생하며 자주 재발하는 경향을 보인다는 보고가 있다 (2).

시신경척수염 진단기준은 다음 3개(다발성 경화증과 맞지 않는 자기공명영상 소견, 3개 이상의 척수분절 침범, 시신경척수염항체 양성) 중 2개 이상일 때 진단할 수 있다 (6). 본 환자의 경우 처음 횡단척수염이 발생된 뒤 약 10년 뒤에 재발한 경우로, 척수 신경 이외의 다른 중추신경계통 이상이 없고 3개 이상의 척수분절 침범, 시신경척수염항체 양성 소견으로 시신경척수염으로 진단하였다. 또한 항 Ro/La항체 양성, Schirmer test 양성, 침유량율의 감소로 쇼그렌증후군에 합당하였고 첫 진단이었다. 척수염의 감별 진단으로는 바이러스나 세균에 의한 감염, 다발성경화증, 전신홍반루푸스, 신경베체트병, 신경사르코이드증 등이 있다. 본 증례에서 뇌척수액의 군배양 검사는 음성, 항핵항체는 양성이었지만 그 외에 루푸스에 합당한 소견은 관찰되지 않았다.

다발성경화증과 구분하기 위해서는 특이적 진단 표지자는 없지만 임상 양상, 면역병리학적 기전, 영상의학적 소견, 뇌척수액 결과를 종합하여 감별해야 된다. 시신경척수염은 대개 시신경, 시신경교차부, 척수를 침범하며, 다발성경화증에서 보이는 대뇌나 뇌간, 소뇌의 백질 이상 소견은 보이지 않는다. 시신경척수염에서의 척수 침범은 3개 분절 이상에서 관찰되며 척수 자기공명영상검사에서 척수의 종창과 불균일한 조영 증강을 특징으로 한다. 이에 반해 다발성경화증은 대개 두 분절 미만의 척수를 침범하고

측면 자기공명영상검사에서 쐬기 모양의 병변을 보이며 균일하거나 링 모양의 조영증강을 보인다고 한다 (7). 또 다른 시신경척수염과 다발성경화증의 감별점은 시신경척수염항체 양성소견이 전통적인 다발성경화증에서 낮다는 점을 들 수 있다 (8). 본 증례에서 영상학적으로 시신경척수염에 합당하였고 시신경척수염항체 양성인 소견이었다. 또한 환자의 뇌척수액 검사에서 전체 단백질, 특히 IgG 농도, IgG와 총 단백질의 비, IgG index가 높고 백혈구증가증을 보이는 점으로 쇼그렌증후군에 의한 척수염 소견이었다 (4,9). 이상 소견으로 다발성경화증과 감별할 수 있었다.

시신경척수염의 치료는 아직까지 확립되지 않았다. 대개 시신경척수염은 빠르게 진행하여 운동기능, 감각 기능, 자율신경계 기능의 장애를 초래하게 되며 적절히 치료하지 않으면 신경학적 후유증이 남게 된다. 국내에서는 쇼그렌증후군에 동반한 시신경척수염 환자에서 급성 발작기에 고용량 스테로이드를 사용하여 치료한 보고가 있다 (10). 한 후향적 연구에서는 스테로이드에 반응하지 않는 심한 시신경척수염 환자 10명을 대상으로 혈장분리교환술을 시행하며 6명의 환자에서 임상적 호전이 있었다는 보고가 있다 (11). 또 다른 연구에서는 처음 진단된 시신경척수염 환자 7명을 대상으로 프레드니솔론과 경구 azathioprine을 병합하여 사용한 후, 18개월 추적 관찰 기간 중 급성 발작은 없었다고 보고하였다 (12). 그리고 Jacob 등 연구에서는 기존에 초 치료로 다른 약제를 사용해서 실패한 23명에 대해 Rituximab을 사용하여 20명에서 임상적으로 호전을 보였다는 보고가 있다 (13). 또한 시신경척수염항체 수치에 따라 질병 활성화도 및 영상적 침범 정도가 일치한다는 보고가 있으며, 시신경척수염항체가 보체 의존적으로 뇌의 별아세포(astrocyte)에 침착 되어 독성을 유발한다는 병태생리를 볼 때 중증 시신경척수염일 경우 다른 치료보다는 혈장분리교환술로 항체나 보체를 제거하는 것이 효과적이라는 연구가 있다 (14,15). 본 증례는 시신경척수염항체 양성 소견과 척수 침범의 임상 증상의 악화 소견을 보였으며, 초 치료에서 고용량의 스테로이드 충격요법에도 반응을 하지 않았으므로 저자들은 다른 약제에도 치료 저항성이 있을 것으로 예상하고, 보체 및 항체 제거에 효과적인 혈장분리교환술을 선택하였다. 따라서 저자들은 쇼그렌증후군의 중추신경계 침범에서 시신경척수염항체 양성 및 진행하는 신경 증상이 동반될 때는 고용량 스테로이드 충격요법을 시행하고, 이에 반응이 없는 경우 혈장분리교환술을 고려하는 것이 효과적 치료라고 생각한다.

요 약

쇼그렌증후군의 중추신경계 침범 증상으로 횡단척수염이 있으며 다른 뇌의 백질기능 장애 없이 시신경염과 횡단척수염이 동반된 경우를 시신경척수염이라고 한다. 저자들은 횡단척수염으로 치료한 기왕력이 있으며 양측 하지 근력 저하 및 이상감각을 주소로 내원한 환자에서 쇼그렌

증후군에 동반된 시신경척수염을 진단하고 고용량 스테로이드 치료에 실패 후 혈장분리교환술로 호전된 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GE. Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:247-57.
- Mandler RN. Neuromyelitis optica - Devic's syndrome, update. *Autoimmun Rev* 2006;5:537-43.
- Minagar A, Alexander JS, Fowler MR, Long AC, Kelley RE. Devic disease: clinical course, pathophysiology, and management. *Pathophysiology* 2002;9:33.
- 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.
- Williams CS, Butler E, Román GC. Treatment of myelopathy in Sjögren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 2001;58:815-9.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-15.
- Protti A, Erminio C, Piccolo I, Spreafico C, Colombo F, Ghezzi A. An unusual case with relapsing neuromyelitis optica associated with undifferentiated connective tissue disease. *Neurol Sci* 2004;25 Suppl 4:S383-5.
- 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.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-9.
- Koo YS, Yoo JK, Kwon DY, Park MH, Koh SB, Kim BJ, et al. Neuromyelitis optica with positive anti-Ro and anti-La antibodies. *J Korean Neurol Assoc* 2009;27:446-8.
- Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-6.
- Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51:1219-20.
- 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.
- 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.
- Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2012;2012:787630.