

Interferon- β 를 사용하던 다발성경화증 환자에서 발생한 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증

고려대학교 의과대학 신경과학교실

이찬녕 김병조 박건우 고성범 김호정 이대희

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Developed during Interferon- β Therapy in a Patient with Multiple Sclerosis

Chan-Nyoung Lee, M.D., Byung-Jo Kim, M.D., Ph.D., Kun-Woo Park, M.D., Ph.D.,
Seong-Boem Koh, M.D., Ph.D., Ho-Jung Kim, M.D., Dae-Hie Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Preliminary studies have evaluated the effects of interferon β formulations in the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) because of pathogenic similarities between CIDP and multiple sclerosis (MS). However, the efficacy of Interferon, which has been widely used for relapsing-remitting MS, is controversial in CIDP. We report here a 31year old woman with relapsing-remitting type MS treated with IFN β -1b over 2 years who developed overt CIDP. She responded favorably to steroids. This case suggests that IFN β -1b treatment may not prevent development of CIDP.

J Korean Neurol Assoc 24(5):486-490, 2006

Key Words: Multiple sclerosis, Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, IFN β

다발성 경화증(multiple sclerosis; MS) 환자에게서 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP)이 동반된 예가 드물게 보고되면서, 두 질환이 병리적 기전상 유사한 질환이라는 주장이 제기되었다.^{1,2} 이러한 주장은 재발형 다발성 경화증(relapsing-remitting MS; RRMS)의 예방적 치료에 사용하는 Interferon β (IFN β)를 CIDP의 치료에 적용하여 효과가 있었다는 보고들이 나오면서 더욱 부각되었다.^{3,4} 그러나, 최근 들어 IFN β -1a나 IFN β -1b의 CIDP에 대한 효과에 대해 부정적인 문헌들이 보고되었고,⁵⁻⁸ 오히려 소아 환자들에게서 RRMS의 치료로 사용한 IFN β -1a나 IFN β -1b가 CIDP를 유발하였다는 증례들이 보고되면서,^{9,10} 두 질환이 병리기전상 유사하다는 주장에 의문이 제기

되었다.

저자들은 RRMS 환자에서 IFN β -1b를 사용하던 중 CIDP가 발병한 증례가 있어 문헌 고찰과 함께 이를 보고한다.

증례

31세 여자가 2002년 6월 동남아 여행 후 갑자기 생긴 좌측 상, 하지 근력저하와 감각 저하를 주소로 입원하였다. 환자는 증상 발생 한달 전 갑상선기능항진증을 진단받고 약물 치료 중이었다. 신경학적검진상 의식은 명료하였고, 연하곤란이나 구음장애, 뇌신경장애 등은 관찰되지 않았다. 좌측 상·하지에서 medical research council (MRC) 등급 4 정도의 근력저하(MRC sum score: 54)가 관찰되었고, 좌편측에 모든 형식의 감각 기능이 80% 정도 떨어져 있었다. 심부건 반사는 좌측이 우측에 비해 항진되었지만, 병적 반사는 관찰되지 않았다. 뇌자기공명영상 검사 결과 우측 뇌교와 우측 기저핵 부위에 T2 강조영상에서 고신호강도를 보이고 T1 강조영상에서 각각 저신호강도와 동신호강도를 보이는 병변이 발견되었고, 좌측 후두엽 부위에

Received January 27, 2006 Accepted May 8, 2006

* Byung-Jo Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Korea University Hospital
126-1 Anam-dong 5-ga, Seongbuk-gu, Seoul, 136-705, Korea
Tel: +82-2-920-6619 Fax: +82-2-925-2472
E-mail: nukbj@korea.ac.kr

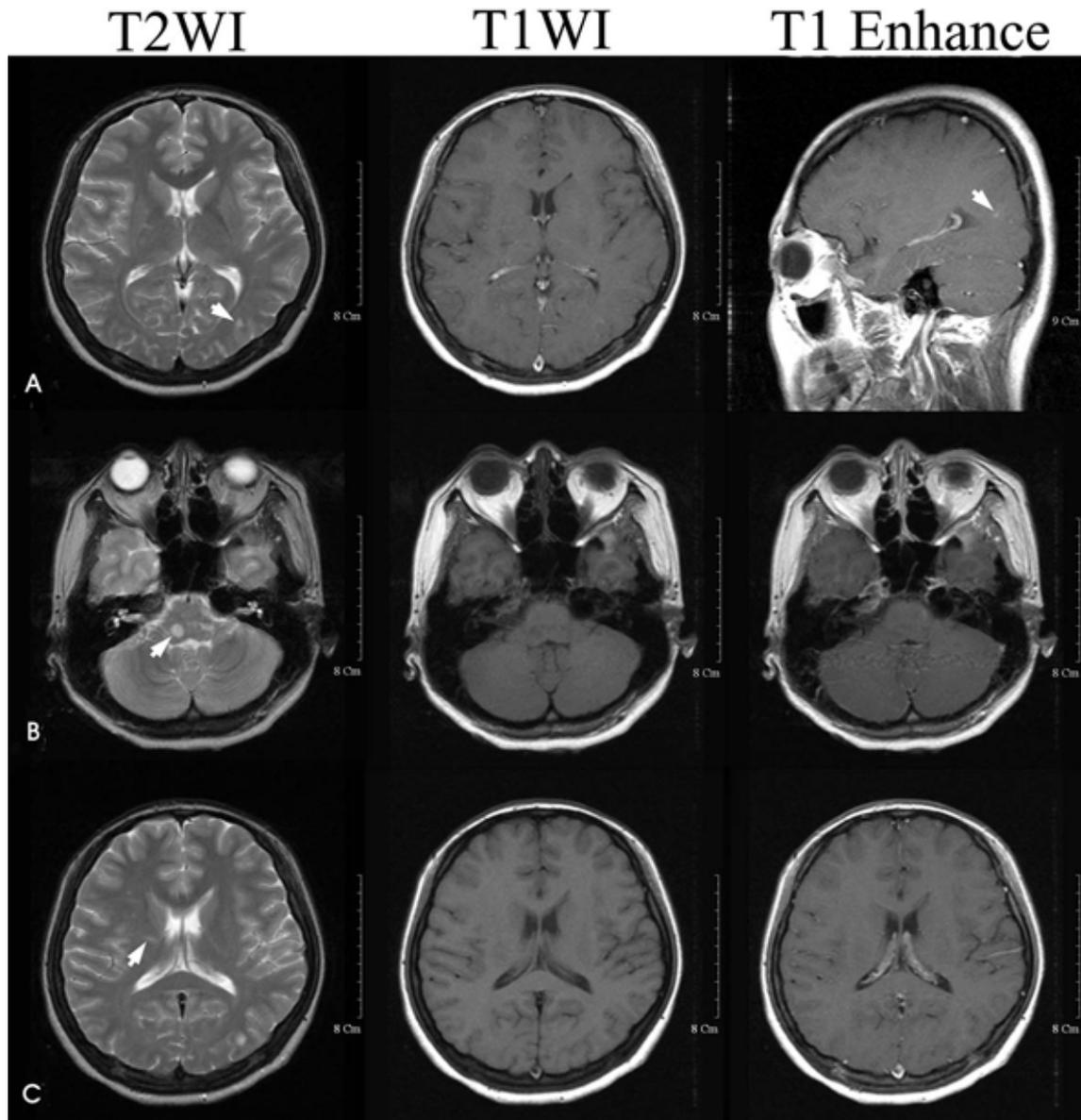


Figure 1. Brain MRI. Upper row (A) reveals a Gadolinium-enhanced small lesion in juxtacortical area in left parietal cortex. Middle row (B) reveals an infratentorial lesion in right pons that is hyper-intense in T2-weighted image and hypo-intense in T1 weighted image. Lower row (C) reveals a basal ganglia lesion in right side that is hyper-intense in T2-weighted image and iso-intense in T1 weighted image.

T2 강조영상에서 고신호강도를 보이고 T1 조영증강영상에서 조영증강이 되는 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 청각유발전위검사 (auditory evoked potential; AEP)에서 파형의 잠복기가 연장된 소견이 관찰되었으나 시각유발전위와 체성감각유발전위검사는 정상이었으며 뇌척수액검사는 정상이었다. 환자의 증상들은 4일만에 특별한 치료 없이 좋아져서 퇴원하였다. 퇴원 한달 후 우측 눈에 갑작스런 시야결손이 발생하여 환자는 재입원하

였다. 뇌척수액 검사에서 백혈구는 약간 증가하고($8/\mu\text{L}$), 단백 수치는 43 mg/dL (정상치: $15\sim 45 \text{ mg/dL}$)이었으며, IgG index가 0.95로 증가되어 있었고, Oligoclonal band가 관찰되었으며, 혈청에서는 oligoclonal band가 관찰되지 않았다. 시각유발전위검사에서 좌측 P100 파형이 진폭은 유지되면서 잠복기만 연장(131 msec ; 우측 101.2 msec)되어 있었다. 이상의 임상 소견을 통해 MS로 진단(expanded disability status scale;

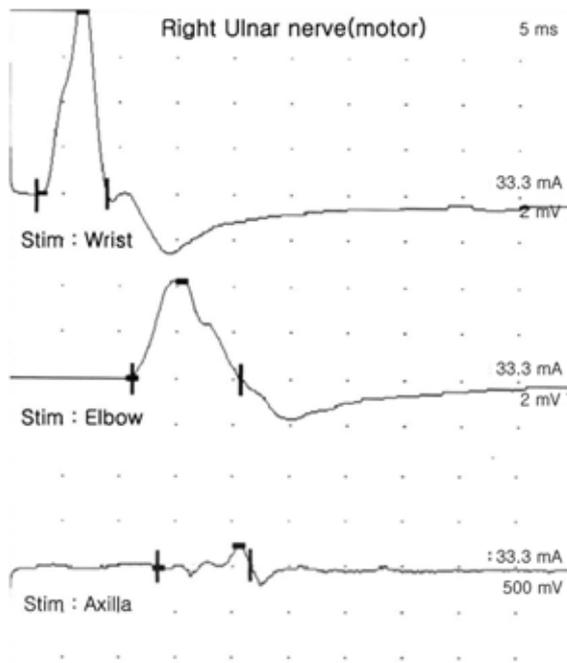


Figure 2. Demyelination with conduction block and temporal dispersion on left median nerve. These wave forms show not only markedly slowing of conduction velocity, but also with change in potential morphology (temporal dispersion) between distal and proximal stimulation site.

EDSS: 2.5)하고 Methylprednisolone을 하루 1000 mg씩 5일간 정맥 주사하였으며, 7일만에 증상이 호전되어 외래에서 경구 스테로이드 제제를 유지하며 치료하였다. 2002년 10월 좌측 T5 level 이하의 이상감각과 좌측 다리의 근력저하가 발생하여 (EDSS: 7.0) 고단위 스테로이드 정맥 주사 후 10일만에 호전되었고, 2002년 11월에 다시 우측 엉덩이 부분의 이상감각이 발생하여 RRMS로 진단하고(EDSS: 2.0) 예방적 치료를 위해 IFN β -1b (0.3 mg씩 피하주사로 격일 투여) 주사를 시작하였다. 환자는 이후에도 2003년 3월경의 우측 하지의 근력저하와 감각저하 (EDSS: 5.5), 2004년 2월의 양측 하지 근력저하(EDSS: 6.5), 10월의 우측 하지 근력저하(EDSS: 5.5) 등의 신경학적 이상 증세가 있어서 고단위 스테로이드 정맥 주사를 통해 최근까지 후유 장애 없이 유지되어 왔다(EDSS: 1.5).

IFN β -1b 치료를 시행한지 약 27개월이 경과될 무렵부터 약 2개월간 서서히 진행되는 양측 하지의 근력저하와 우측 네 번째, 다섯 번째 손가락의 굴전근력저하 및 이상감각이 발생하였다. 2개월 전에는 계단을 오를 때만 어려웠으나 점차 진행하여 평지에서의 걸음도 힘들어 졌으며 우측 손이 잘 쥐어지지 않고 저린 느낌이 났다고 호소하였다. 신경학적 진찰소견상 의식은 명료하였고, 연하곤란이나 구음장애, 뇌신경장애, 근긴장이상 등의 소견은 관찰되지 않았다. 근력은 MRC등급상 우측 상지에서 엉 상완 외전 5, 팔꿈치 굴전 5, 손목 신전 4, 양측 하지에서 엉

Table 1. Findings of nerve conduction study

Motor Nerve Conduction Studies							
Nerve	Side	Stimulation Site	Record	Amplitude (mV) (distal / proximal)	Latency (msec)	Conduction velocity (m/sec)	F-wave (msec)
Median	Right	Wrist / Elbow	APB	8.463 / <u>3.346</u>	<u>3.9</u>	<u>21</u>	<u>NP^a</u>
Ulnar	Right	Wrist / Elbow	ADM	8.138 / <u>4.583</u>	2.5	<u>34</u>	<u>NP</u>
Median	Left	Wrist / Elbow	APB	7.031 / <u>4.518</u>	3.3	<u>29</u>	<u>NP</u>
Ulnar	Left	Wrist / Elbow	ADM	8.62 / <u>3.594</u>	<u>2.7</u>	<u>29</u>	<u>NP</u>
Peroneal	Both	Ankle	EDB	<u>NP</u>	<u>NP</u>	<u>NP</u>	<u>NP</u>
Tibial	Both	Ankle	Abd Hal	<u>NP</u>	<u>NP</u>	<u>NP</u>	<u>NP</u>

Sensory Nerve Conduction Studies						
Nerve	Side	Stimulation site	Record	Amplitude (mV)	Latency (msec)	Conduction velocity (m/sec)
Median	Right	Index finger	Wrist	10.67	2.9	<u>38</u>
Ulnar	Right	Little finger	Wrist	<u>6.999</u>	2.7	<u>37</u>
Median	Left	Index finger	Wrist	17.66	2.8	<u>39</u>
Ulnar	Left	Little finger	Wrist	12.11	2.6	<u>38</u>
Sural	Both	Calf	Ankle	<u>NP</u>	<u>NP</u>	<u>NP</u>
Sup. Peroneal	Both	Ankle	Foot	<u>NP</u>	<u>NP</u>	<u>NP</u>

^aNP; no potential

Abnormal findings were underlined with bold style.

덩 관절 굴절 4, 무릎 관절 신전 4, 발목 관절 배측 굴절 4로 저하(MRC sum score 52)되어 있었다. 우측 네 번째, 다섯 번째 손가락의 굴절 역시 MRC 등급 4로 저하되어 있었다. 심부건 반사는 양측에서 모두 감소되어 있었다.

신경전도검사상 양측 정중 및 척골운동신경의 복합근육전위(compound muscle action potential)가 손목관절-주관절 분절에서 부분전도차단, 신경전도속도의 감소 및 원위 잠복기의 지연이 관찰되었고, F-wave가 발현되지 않았다(Fig. 2). 양측 경골 및 비골운동신경의 복합근육전위는 발현되지 않았다. 양측 정중 및 척골감각신경의 전도 속도가 지연되어 있었고 양측 하지의 비골신경과 경골신경의 복합신경전위 및 H-reflex는 발현되지 않았다(Table 1). 뇌척수액검사는 정상이었다. 환자는 양측 사지를 침범하며 진행되는 근력저하와 감각이상 증상, 약 2개월 이상의 증상의 진행, 그리고 사지의 심부건 반사의 저하와 신경전도검사상에서 양측의 정중운동신경과 척골운동신경 등 4개의 운동신경에서 부분전도차단과 신경전도속도의 감소를 보이고, 양측다리의 비골운동신경과 경골운동신경에서는 전위가 유발되지 않는 소견을 보여 The Inflammatory Neuro-pathy Cause and Treatment (INCAT) Group 진단 기준에 합당한 CIDP로 판단하였다.

환자는 5일간의 고용량 스테로이드 치료 후에 증상이 호전되었으며 외래에서 스테로이드 경구 투여 유지를 통해 정상 근력으로(MRC sum score: 60) 회복되었다.

고 찰

CIDP는 말초신경의 말이집(myelin)을 침범하는 자가면역 질환으로 MS와 비슷한 병리생리학적 기전으로 설명되고 있다. RRMS의 치료제로서 IFN β 는 T세포의 분화를 억제하며 Th1 사이토카인을 억제하고 Th2 사이토카인을 증강시키는 역할을 하여 항염증작용을 하는 것으로 알려져 있다.² 이처럼 두 질환의 병리적 유사성과 한 환자의 두 질환의 병발 등의 연구를 토대로 최근에는 RRMS의 치료에 사용되는 IFN β -1a를 CIDP 치료에 적용한 논문들이 보고되었다. 한 논문에서 IVIg나 corticosteroid를 투여하여 효과가 없었던 20명의 CIDP환자에게 IFN β -1a를 30 μ g씩 1주 간격으로 6개월간 근육주사한 결과, 7명은 임상증상이 호전되었고, 10명은 더 이상 악화되지 않았으며, 1명은 투여 후에도 증상이 악화되어 투약을 중단하였고, 2명은 치료 1개월 후 재발된 결과를 보고하면서, IFN β -1a가 CIDP에 효과가 있다고 주장하였다.⁸ 또 다른 논문에서는 기존의 IVIg나 corticosteroid 치료에 반응이 없었던 CIDP환자 10명을 대상으로 IFN β -1a를 2주 간격으로 3개월간 경피하로 주사한 군과

placebo군의 효과를 비교하였으나 별다른 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 과거 논문의 결과와 다른 이유를 저자들은 치료 기간, 치료 약물, 그리고 약물 투여 방법의 차이 때문인 것으로 추정하였으며, 더 나아가 IFN β -1a가 CIDP의 치료에 어떤 영향을 미치는지에 대한 대규모 연구의 필요성을 제시하였다.⁵

IFN β -1a의 치료적 효과에 대한 연구들 외에도 IFN이 CIDP를 직접적으로 유발한 증례들도 보고되었다. 즉, Hepatitis C치료에 사용한 IFN α 가 CIDP를 유발했다는 사실^{6,7} 등이 보고되었다. 이에 추가적으로 세 명의 RRMS 환자들에서 IFN β -1a나 IFN β -1b등의 치료 도중 발병한 CIDP 증례 보고가 있었으며,¹⁰ 또 다른 논문에서는 MS의 치료를 위해 IFN β -1b를 투여받던 23세 여자에게서 발병한 CIDP 증례를 보고하였다.⁹ 이들 논문의 증례들은 소아기에 발병한 RRMS 환자들로서 IFN β -1a나 IFN β -1b로 치료를 받는 도중 CIDP가 발병하였고 각각 IVIg와 corticosteroid치료로 CIDP의 임상증상이 좋아진 경우들이었다. 이는 IVIg나 corticosteroid 등의 일반적 치료에 저항성을 보이는 환자들에게 IFN β -1a의 투여 후 효과가 있었다는 Vallat 등의 연구⁸와는 반대로 IFN β -1a나 IFN β -1b로 치료를 받던 환자에서 CIDP가 발병하고, 이를 IVIg나 Corticosteroid로 치료하였음을 보고함으로써, RRMS에서 발생한 CIDP에서는 IFN β -1a나 IFN β -1b의 치료적 효과가 없을 수 있음을 제시하였다.

본 증례의 환자는 최초 좌측 상하지 근력저하 및 감각이상 소견과 그 이후 발현된 시야결손으로 2회의 임상적 발현이 있어서 시간적 파종(Dissemination)에 합당하였고 첫 번째 증상 발현 시 시행한 MRI에서 기저핵과 천막하부 병변 및 좌측 후두엽 피질 주변 부위의 조영증강 병변이 있어서 공간적 파종에 합당한 McDonald MRI criteria를 충족하여 MS를 진단하는 것이 큰 무리가 없는 것으로 판단하였다. 이에 추가적으로 두 번째 임상 발현시에 시행한 뇌척수액 검사에서 혈청에서는 나타나지 않은 oligoclonal band가 관찰되었고, IgG index가 증가되었다. 이후 수년간에 걸쳐 수차례 신경학적 이상이 재발되어 RRMS로 진단하였다. 그 이후 예방적 치료를 위해 IFN β -1b를 29개월간 투여하던 중, 특별한 이유 없이 두 달 이상 진행되는 양측 다리와 우측 팔 등의 근력저하, 이상감각 등의 신경학적 증상과 신경전도검사상 사지에서 탈수초성 다발신경병증이 발견되어 CIDP로 진단된 예이다. 과거 증례 보고들과 다른 점은 소아기 발병 RRMS 환자가 아닌 성인에서 발병한 RRMS 환자에게 CIDP가 동반된 증례라는 점이다.

본 증례와 고찰을 통해 저자들은 CIDP가 RRMS에 우연히 동반된 것인지 아니면 같은 병리기전에 의하여 발생한 것인지 알 수 없지만, 적어도 IFN β -1b치료가 RRMS에서 동반될 수 있는

CIDP에 대한 예방적 효과나 치료적 효과가 없을 수 있다는 점을 제시한다.

REFERENCES

1. Poser CM. The peripheral nervous system in multiple sclerosis. A review and pathogenetic hypothesis. *J Neurol Sci* 1987;79:83-90.
2. Toyka KV, Gold R. The pathogenesis of CIDP: rationale for treatment with immunomodulatory agents. *Neurology* 2003;60 Suppl 3:2-7.
3. Choudhary PP, Thompson N, Hughes RA. Improvement following interferon beta in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 1995;242:252-253.
4. Kuntzer T, Radziwill AJ, Lettry-Trouillat R, Naegeli C, Ochsner F, Erne B, et al. Interferon-beta1a in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1999;53:1364-1365.
5. Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RA. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1999;53:57-61.
6. Lisak RP. Type I interferons and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: treatment or cause? *Muscle Nerve* 2000;23:307-309.
7. Meriggioli MN, Rowin J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon-alpha. *Muscle Nerve* 2000;23:433-435.
8. Vallat JM, Hahn AF, Leger JM, Cros DP, Magy L, Tabaraud F, et al. Interferon beta-1a as an investigational treatment for CIDP. *Neurology* 2003;60 Suppl 3:23-28.
9. Matsuse D, Ochi H, Tashiro K, Nomura T, Murai H, Taniwaki T, et al. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy during interferonbeta-1b therapy in a patient with childhood-onset multiple sclerosis. *Intern Med* 2005;44:68-72.
10. Pirko I, Kuntz NL, Patterson M, Keegan BM, Weinschenker BG, Rodriguez M. Contrasting effects of IFNbeta and IVIG in children with central and peripheral demyelination. *Neurology* 2003;60:1697-1699.