소아 신경질환에서의 항강글리오사이드 항체검사의 임상적 유용성

전남대학교 의과대학 소아과학교실¹, 신경과학교실²

송지호¹ · 오가영¹ · 양재혁¹ · 김영옥¹ · 남태승² · 우영중¹

Clinical usefulness of Anti-ganglioside antibody in children with neurologic disease: single center study

Purpose: Ganglioside antibodies are known to be related to central nervous system diseases such as Gullain-Barre syndrome, and Miller-Fisher syndrome or other illnesses with neurologic symptoms like motor weakness, ataxia, changed mental status, diplopia, and dizziness. In this study the utility of anti-ganglioside antibody titer as a diagnostic marker and its correlation with clinical course in pediatric patients were investigated.

Methods: From October 2010 to April 2016, anti-ganglioside antibody panel was performed in 42 patients with one of these symptoms: ataxia, motor weakness, changed mental status, diplopia. The panel was composed of 6 subtypes of anti-ganglioside antibodies: Anti-GM1 IgG/IgM, Anti-GD1b IgG/IgM, Anti-GQ1b IgG/IgM. The results were compared with other aspects of clinical diagnostic studies including Brain magnetic resonance imaging(MRI), electroencephalogram(EEG), cerebrospinal fluid examination and routine laboratory work-up

Results: Among 42 patients, total 11 patients showed positivity on antiganglioside antibody. Among anti-ganglioside antibody positive patients, brainstem encephalitis were the most common followed by Gullain-Barre syndrome, acute ophthalmoplegia without ataxia, acute disseminated encephalitis, encephalitis and Tolosa-Hunt syndrome. Subtypes of ganglioside antibodies are investigated in each diseases, but not like previous datas, subtypes were varied case by case in same disease, showing lack of correlation.

Conclusion: Anti-ganglioside antibody panel exam was useful in diagnosing brainstem encephalitis and several other neurologic illnesses with cerebellar symptoms. Also, unlike previously known adult data, positivity of anti-ganglioside antibodies in GBS was relatively low in children (20%). However, further study might be done to clarify connections between antiganglioside antibodies titer and the clinical course of the diseases.

Key Words: Ganglioside Antibodies, Gullain-Barre Syndrome, Brainstem Encephalitis, Pediatric, Childhood

Ji Ho Song, MD¹, Ka Young Oh, MD¹, Jae Hyuk Yang, MD¹, Young Ok Kim, MD, PhD¹, Tae Seung Nam, MD, PhD², Young Jong Woo, MD, PhD¹

Department of Pediatrics¹, Department of Neurology², Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Submitted: 13 June, 2016

Revised: 24 June, 2016

Accepted: 26 June, 2016

Correspondence to Young Jong Woo, MD, PhD
Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, 42, Jebongro, Dong-gu, Gwangju, 61469, Korea

Tel: +82-62-220-6646, Fax: +82-62-220-6103

E-mail: yjwoo@jnu.ac.kr

서론

강글리오사이드는 한 개 이상의 시알산을 포함한 스펅고당지질로 이루어진 복합체 물질로 인체 신경계에서는 주로 신경 세포막(cell membrane)의 표면에 존재하며 신경

Copyright © 2016 by The Korean Child Neurology Society

<http://www.cns.or.kr>

세포와 세포 주위 사이에 다리 역할을 하는 기능을 가지는 것으로 알려져있다¹⁾. 강글리오사이드의 이상이나 손상은 다발성 경화증(multiple sclerosis), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome, GBS)과 직접적인 연관이 있는 것으로 일찍이 알려진 바 있으며²⁾, 현재 GM1, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b 등의 여러 종류의 강글리오사이드가 알려져, 이들에 대한 다양한 연구가 진행 중이다³⁾.

항강글리오사이드 항체는 세균 세포표면의 지질다당질의 분자구조가 강글리오사이드와 유사한 선행하는 세균이나 바이러스 감염 이후 생성되는데, 이것이 강글리오사이드를 공격하는 기전에 의해서 다양한 신경학적 질병을 일으키는 것으로 보고되고 있다⁴⁾. 특히 급성안근육마비, 운동실조증, 심부전반사소실, 사지근력저하 등의 증상을 보이는 길랑-바레 증후군(GBS), 밀러-피셔 증후군(MFS), 운동실조가 없는 급성안근마비 등의 급성 면역 매개 신경병증 질환들에서 관련성이 큰 것으로 알려져 있어⁵⁻⁷⁾, 진단을 목적으로 각 질환이 의심될 시에 강글리오사이드 항체 검사가 이루어지고 있는 상황이다. 소아영역에 있어서도 본 검사의 유용성이 높을 것으로 생각되지만 현재까지 본 검사에 대한 연구가 되어있지 않은 실정이다.

본 연구에서는 2010년 10월부터 2016년 4월까지 앞서 언급한 신경학적 증상을 보인 소아환자들을 대상으로 항강글리오사이드 항체 패널 검사를 시행하였고 그 결과를 토대로 소아영역에 있어서 본 검사의 진단학적 유용성과 임상양상과의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상과 방법

2010년 10월부터 2016년 4월까지 5년 7개월 동안 전남대병원 소아청소년과 및 신경과를 내원한 급성안근육마비, 운동실조증, 사지근력저하, 복시, 의식변화 등의 중추신경계 이상 증상을 보인 18세 미만의 환자 총 42명에서 항강글리오사이드 항체 패널 검사를 시행하였으며, 결과를 분석하였다.

총 42명의 환자들에게서 원인 진단을 위해 항강글리오사이드 항체 패널을 포함한 혈액 검사 및 뇌자기공명영상촬영, 뇌파, 척추천자 등 진단적 검사를 시행하였고, 선행감염에 대한 파악을 위하여 병력 청취 및 진찰, 바이러스 검사, 군배양 검사 등을 시행하였다.

2. 진단기준

환자들은 GBS, 급성 뇌간 뇌염, 급성 파종성뇌척수염, 그 외의 급성 뇌염, 급성안근마비, 일과성 뇌허혈 발작, 전조증상을 동반한 편두통 등으로 진단하였고, 입원하여 임상경과를 관찰하는 동시에 합당한 치료를 받았다.

이러한 질환들은 주로 임상양상으로 판단하여 진단되고 있으며, GBS은 대칭적인 사지저하와 심부전반사의 소실의 특징적인 임상양상을 보인 경우 진단하였고, 운동실조 및 안근실조와 동반된 의식의 변화를 보인 경우 뇌간뇌염으로, 뇌증과 함께 의식저하, 뇌자기공명영상촬영에서 이상이 관찰되는 경우 Krupp 등의 저자가 제안한 진단기준에 따라 급성 파종성뇌척수염으로 진단하였다⁸⁾. 그 외에도 급성 근

력저하 및 두통을 보인 환자들은 일과성 허혈성 발작, 전조증상을 동반한 편두통 등으로 진단되었다.

3. 항강글리오사이드 패널 검사 및 진단적 검사

항강글리오사이드 패널검사는 환자가 내원하여 진단을 위한 기초검사의 시행 후 필요시 환자의 혈청으로부터 항 GM1, GD1b, GQ1b에 대한 IgG와 IgM 총 6종을 효소면역측정법을 통해 검사하였으며, 이들 검사 시기는 대부분 증상 발현 후 일주일 이내였다. 검사는 GanglioCombi-Light (BÜHLMANN, Basel, Switzerland)를 사용하여 대조군과 검체의 흡수율을 대조하여 %로 표현하였고 절단값을 50% 이상으로 설정하였다. 본 연구에서는 총 6가지의 IgG, IgM 중에서 한가지 이상에서 50% 이상을 보일 경우 항강글리오사이드항체 양성 환자군으로 분류하였다.

또한 다른 장기의 전반적인 기능 확인 및 동반 질환 유무에 대한 배제를 위해서 전혈검사, 간기능검사, 신기능검사, 전해질 및 C 반응성 단백(C-reactive protein, CRP), 암모니아, 젖산을 포함한 혈액검사를 시행하였고, 중추신경계 감염 및 뇌증에 대한 정밀검사를 위해서 뇌자기공명영상촬영과 척추천자를 시행하였다.

이후 각각의 환자군에서 강글리오사이드 항체 양성율을 확인하였고, 이 결과를 타 진단검사들과 비교하여 본 검사의 진단학적 유용성에 대한 조사를 하였으며, 각 항체별로 보이는 임상양상의 특징에 대해서도 조사하였다.

결과

1. 임상양상, 진단 과정 및 진단적 검사 결과

항강글리오사이드 항체 검사를 시행했던 환자는 총 42명으로, 각 환자는 다양한 검사 및 임상양상 관찰을 통해 여러 질환으로 진단되

Table 1. Proportion of Diseases and Positivity* of Ganglioside Antibodies

Disease	Total number	Positive
Guillain-Barre syndrome	10	2
Brainstem encephalitis	5	5
Acute disseminated encephalomyelitis	5	1
Encephalitis, Encephalopathy	5	1
Acute Cerebellar ataxia	4	0
Transient ischemic attack	3	0
Migraine with aura	3	0
Myasthenia gravis	2	0
Acute ophthalmoplegia without ataxia	1	1
Tolosa-hunt syndrome	1	1
SLE c CNS involvement	1	0
Neuroblastoma [†]	1	0
Convergence insufficiency	1	0
Total	42	11

*Positivity: value above 50% in any of Anti-GM1 Ab IgG/IgM, Anti-GD1b Ab IgG/IgM, Anti-GQ1b Ab IgG/IgM.

[†]Neuroblastoma with paraneoplastic opsoclonus-myoclonus ataxia

었다. GBS 10례, 뇌간 뇌염 5례, 급성파종성 뇌척수염 5례, 기타 뇌염 5례, 급성 소뇌성 실조 4례, 일과성 허혈성 발작 3례, 전조증상을 동반한 편두통 3례, 중증 근무력증 2례 그리고 실조증 없는 급성 안구실조, 중추신경계를 침범한 Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Tolosa-Hunt 증후군, 신경모세포종, 눈물립부족증 각각 1례로, GBS와 뇌염군이 많았다(Table 1).

40명의 환자에서 Brain magnetic resonance imaging (MRI)를 시행하였으며 이중 이상소견이 보인 환자는 총 11명으로, 각각 다양한 위치의 병변 부위에 고강도 신호 변화를 확인할 수 있었다(Fig. 1). 그 중 5명의 환자에서는 T2 강조영상에서 특징적인 다발성 고강도 신호 병변을 보여 급성 파종성 뇌척수염으로 진단하였으며, 그 외의 환자에서도 뇌교, 중뇌, 기저핵 등을 침범한 고강도 신호 병변을 보인 환자가 총 4명이었고, 좌측 전두엽의 대뇌피질의 고강도 신호 병변을 보인 1명, 양측 대상회와 중심엽들의 고강도 신호병변을 보인 환자가 1명이었다.

척수검사는 총 36명의 환자에서 시행하였고, 척수액 백혈구수 5개/

mm³ 이상의 양성소견을 보인 환자는 총 11명이었다 (range: 5-290 개/mm³). 기타 혈액검사 상에서 이상소견은 관찰되지 않았다.

2. 항강글리오사이드항체 검사 결과

총 42명 중 항강글리오사이드 항체 양성군은 11명이었고, 대상들은 뇌간뇌염 5례, GBS 2례, 급성 파종성 뇌염 1례, 뇌염 1례, 운동실조가 없는 급성안근마비 1례, Tolosa-Hunt 증후군 1례였다.

진단명에 따라 분류하였을 때 가장 높은 항강글리오사이드항체 양성율을 보인 질환은 뇌간뇌염으로, 총 5례의 뇌간뇌염 환자 중 5례 전부에서 항체가 검출되어 100%의 양성율을 보였으며, 증례가 적었으나 Tolosa-Hunt 증후군 1례, 운동실조가 없는 급성안근마비 1례 등에서도 양성소견을 보였다. GBS 환자에서는 총 10례 중 2례에서 양성소견을 보여 성인에 비해 비교적 낮은 양성율을 보였으며, 이 외에도 급성파종성뇌염, 뇌염에서 각각 5례 중 1례에서 항체 양성 소견을 보였다(Table 2).

Table 2. Anti-ganglioside Antibody in Positive* Patients

	Age	Gender	Diagnosis	Anti GM1 Ab IgG	Anti GD1b Ab IgG	Anti GQ1b Ab IgG	Anti GM1 Ab IgM	Anti GD1b Ab IgM	Anti GQ1b Ab IgM
BE-1	13	M	Brainstem encephalitis	4.7	6.5	>100.0	10.3	9.8	55.2
BE-2	8	F	Brainstem encephalitis	>100.0	>100.0	4.7	98.4	92.0	40.3
BE-3	1	M	Brainstem encephalitis	14.0	31.4	>100.0	11.8	16.3	12.7
BE-4	17	M	Brainstem encephalitis	5.9	3.7	3.9	51.1	15.9	9.6
BE-5	2	M	Brainstem encephalitis	27.0	71.3	31.7	6.2	7.8	21.6
GBS-1	14	F	Guillain-Barre syndrome	71.2	>100.0	54.7	17.5	14.4	6.7
GBS-2	10	F	Guillain-Barre syndrome	40.4	71.7	9.6	7.5	3.5	2.5
AO-1	7	F	Acute ophthalmoplegia [†]	5.3	10.7	>100.0	97.6	>100.0	33.9
ADEM-1	5	M	ADEM [‡]	32.9	50.5	2.9	3.5	5.4	4.0
Ence-1	9	M	Encephalitis	68.2	86.8	4.5	10.4	6.7	3.2
THS-1	17	F	Tolosa-hunt syndrome	14.0	31.4	>100.0	11.8	16.3	12.7

ADEM, Acute disseminated encephalomyelitis.

*Positivity: value above 50% in any of Anti-GM1 Ab IgG/IgM, Anti-GD1b Ab IgG/IgM, Anti-GQ1b Ab IgG/IgM.

[†]Acute ophthalmoplegia without ataxia.

Fig. 1. Brain MRI of a brainstem encephalitis patient (BE-4 in table 2.) T2 weight FLAIR image showing high signal intensity lesions in dorsal tegmentum of pons.

3. 선행 감염증 및 원인균

대상 환자 모두에서 선행감염에 대한 병력청취 및 진찰을 시행하였으며, 이 중 총 19례에서 선행감염의 증거를 확인하였고, 총 11례에서 원인균을 찾을 수 있었다. 가장 많이 관찰된 선행감염은 급성 인후염, 편도염 등의 상기도 감염으로 총 10례에서 관찰되었고, 이어 급성 중이염 2례, 급성 장염 2례, 폐렴 2례, 림프절염 1례, 침샘염 1례, 간염 1례가 확인되었다. 원인균으로 가장 흔하게 발견된 것은 Influenza A와 *Mycoplasma pneumoniae*로 총 4례에서 관찰되었으며, Epstein-Barr Virus (EBV)/Cytomegalovirus (CMV), *Staphylococcus haemolyticus*, Respiratory syncytial virus (RSV), Rhinovirus가 각각 1례씩 관찰되었다(Table 3).

양성환자군의 11례 경우 8례에서 선행감염을 확인하였고, 가장 흔한 선행감염은 4례에서 관찰된 상기도감염이었으며, 그 외에도 폐렴 2례, 림프절염 1례, 급성 장염 1례의 선행감염을 보였다.

원인균으로 분류하였을 때, Influenza A와 *Mycoplasma*가 각각 4례씩 검출되었으며, Influenza A에 의해 총 4례의 환자에서 GBS 2례,

급성 파종성 뇌염 1례, 뇌염 1례가 발생하였는데, 이 중 1례의 GBS 환자에서 항강글리오사이드 항체가 양성소견을 보였다. *Mycoplasma*의 경우에는 뇌간뇌염 3례, 뇌염 1례에서 원인균으로 확인되었는데, 4례 모두에서 항강글리오사이드 항체가 양성소견을 보여 강한 연관성을 나타내었다.

4. GBS 환자에서 항강글리오사이드항체 검사와 임상양상과의 연관성

총 42명의 환자들 중 GBS로 진단된 환자는 10명이었으며, 그 중 항강글리오사이드항체 양성을 보인 것은 2명이었다. 각각 환자에서 검출된 항체는 달랐으며, 한 환자(GBS-1)에서는 GM1, GD1b, GQ1b IgG 모두 양성, 다른 환자(GBS-2)는 GQ1b IgG에서 양성소견을 보였다.

GBS 환자 10례 모두 Brain MRI 및 cerebral spinal fluid (CSF) exam상 특이소견을 관찰되지 않았으며, 항강글리오사이드 항체 양성여부로 재원일수, 열, 근력저하, 실조증 등의 임상양상의 두 군 간의

Table 3. Pre-existing Infections and Proven Organisms

	Antiganglioside antibody	Infection	Pre-existing infection	Proven organisms
Gullain-Barre syndrome	Positive	2	2	APT (1), AGE (1)
	Negative	8	5	APT (2), Sialadenitis (1), AOM (1), Hepatitis (1)
Brainstem encephalitis	Positive	5	4	APT (2), pneumonia (2)
	Negative	0	0	-
ADEM	Positive	1	1	APT (1)
	Negative	4	2	APT (1), AOM (1)
Encephalitis	Positive	1	1	Lymphadenitis (1)
	Negative	4	1	APT (1)
TIA	Positive	0	0	-
	Negative	3	1	Pneumonia (1)
Acute ophthalmoplegia*	Positive	1	1	AGE (1)
	Negative	0	0	-

ADEM, Acute disseminated encephalomyelitis; TIA, Transient ischemic attack; APT, Acute pharyngotonsillitis; AGE, Acute gastroenteritis; AOM, Acute otitis media; EBV, Epstein-Barr Virus; CMV, Cytomegalovirus; RSV, Respiratory syncytial virus.

*Acute ophthalmoplegia without ataxia.

Table 4. Cases of Guillain-Barre syndrome. Correlation in Subtypes of Anti-ganglioside Antibodies and Clinical Course

		Age	Gender	Anti GM1 Ab IgG	Anti GD1b Ab IgG	Anti GQ1b Ab IgG	Hospital day	Symptoms (Day)		
								Ataxia	Motor weakness	Fever
Positive	GBS-1	14	F	71.2	>100.0	54.7	4	1	1	-
	GBS-2	10	F	40.4	71.7	9.6	6	2	2	5
Negative	GBS-3	12	F	13.0	33.3	14.9	12	-	12	-
	GBS-4	13	M	18.7	32.3	13.3	10	1	1	7
	GBS-5	1	M	18.8	44.0	10.8	3	1	1	-
	GBS-6	12	M	11.8	13.3	3.4	11	1	1	1
	GBS-7	15	M	15.8	16.9	10.7	6	6	6	-
	GBS-8	1	M	13.3	13.1	13.0	4	4	4	-
	GBS-9	13	M	6.2	7.5	6.4	12	10	10	-
	GBS-10	14	M	3.3	3.5	2.7	5	3	3	-

GBS, Guillain-Barre syndrome.

*Cut-off value : anti-ganglioside antibody value above 50 (%).

차이를 비교 분석해보았을 때 유의미한 결과를 보이지 않았다(Table 4).

5. 급성 소뇌염 이후 발생한 길랑바레 증후군 환자에서의 반복적인 3차례 항강글리오사이드 항체 검사 추이

한 환자(GBS-1)의 경우 Influenza A 감염 이후에 발생한 실조증으로 내원하여 급성 소뇌성 실조증으로 진단되어 증상이 호전되었으나, 발병 1달 후에 사지 근력저하 및 손떨림 증상으로 재내원하여 길랑바레 증후군으로 진단하였고, 추적관찰 중에도 간헐적인 손떨림 증상과 상지근력저하를 보여 2년간 총 5차례의 응급실 내원, 및 3차례의 반복 입원 등의 여러 차례의 증상을 보였다.

이 환아에게서 총 4차례 항강글리오사이드 항체에 대한 추적검사를 시행하였으며, 면역글로불린 및 스테로이드 등의 치료에 증상은 호전되었으나, 항체 역가는 검사한 3가지 종류의 IgG 모두에서 지속적인 양성 결과를 보였다.

6. 각 임상군에서 항강글리오사이드 항체의 Subtype

뇌간 뇌염 5명의 각각 다른 항강글리오사이드 항체가 검출되었으며, 항GQ1b 양성 2명, 항GD1b 와 항GM1 양성 2명, 항GD1b IgG 양성 1명이었다. 하지만 각각 다른 항체종류에 따른 임상양상의 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

운동실조가 없는 급성 안근마비로 진단된 1명의 환아에서는 항GQ1b가 양성소견을 보였다. 복시 및 어지러움 주소로 다른 환자들의 경우에는 저명한 안근마비 증상은 관찰되지 않았으며, 항강글리오사이드 항체검사 역시 음성소견을 보였다. 이들은 중증근무력증, 전조 증상을 동반한 편두통, 눈모임 부족증 등으로 진단되었다.

의식저하로 내원한 환아들의 경우에도 GBS나 뇌간 뇌염이 배제되지 않는 경우에 항강글리오사이드 항체검사를 시행하였으며, 급성 파종성 뇌염, 급성 뇌염 환자 각각 1명에서 양성 소견을 확인하였다. 급성 파종성 뇌염 환자의 경우 항GD1b항체에 양성음, 급성 뇌염 환자의 경우 항GM1과 항GD1b 항체에서 양성을 보였으며, 이들의 경우 음성인 환자인 다른 환자들에 비해서 의식이 회복되는 기간이 길고, 사지경직이 심한 등 더 비교적 안 좋은 임상양상이 관찰되었다.

7. 영유아기 환자에 있어서의 진단과 항강글리오사이드 검체의 진단학적 유용성

42명 중 5세 이하의 환자는 총 12명으로 보호자들에 의해 실조증, 근력저하 또는 의식변화 등이 관찰되어 내원하였으며, 모두 항체 검사를 시행하였다.

이들은 임상양상과 뇌자기영상검사 등의 검사를 통해서 진단하였고, 급성 파종성 뇌염 5명, 뇌간 뇌염 환자 2명, GBS 환자 2명, 안구간대경련-근간대경련 증후군 1명, 급성 소뇌성 실조증 1명, 일과성 허혈성 발작 1명이었다.

총 3명에서 항강글리오사이드 항체가 양성으로 확인되었으며, 이들은 뇌간 뇌염 2명, 급성 파종성 뇌염 1명으로 진단되었다. 검출된 양성항체는 뇌간 뇌염 환자에서는 각각 항GD1b항체와 항GQ1b항체, 급성 파종성 뇌염 환자에서는 항GD1b항체였다.

뇌간 뇌염으로 진단된 두 환자는 모두 초기증상으로 실조증이 보호자에 의해 목격되었으며, 이후 의식저하를 주 증상으로, 11일, 25일 간의 의식변화를 보였고, 한 환자의 경우 활동의 회복이 더더 1달간 재활치료를 시행한 후에 호전추세를 보였다. 급성 파종성 뇌염 환자 중 중 양성소견을 보인 경우에도 같은 질환을 앓은 다른 환아들에 비해 의식 회복이 더디고, 사지경직이 심한 증상이 관찰되었다.

고찰

강글리오사이드는 주로 신경 세포막에 존재하는 복합 단백질로, GM1, GD1a, GM1b, GD1b, GD3, GQ1b, GT1a 등 현재까지 다양한 종류의 강글리오사이드가 보고되고 있다. 이들은 세포 표면의 막단백질과의 상호작용을 통해서 세포 성장, 신호전달의 조절, Siglec (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin)⁴-를 통한 말아집과 축상의 상호작용, 자연세포독성세포 기능의 조절 그리고 E-selectin을 통한 염증반응 등에 관여하는 것으로 알려져있다⁹.

항강글리오사이드항체는 말초신경계에 존재하는 강글리오사이드를 공격하고 기능에 손상을 일으켜 다양한 급성 신경학적 증상을 일으키는 것으로 알려져있으며, 아직까지 정확한 병태생리가 밝혀지진 않았으나, 특정강글리오사이드의 분포와 그 강글리오사이드에 특이하게 작용하는 항체의 존재에 의해서 신경병증의 임상양상이 달라지며, 이것이 GBS, MFS 등으로 대표되는 급성 면역 매개 신경병증과의 연관성이 있는 것으로 보이고 있다⁵⁻⁷. 특히 본 연구에서 조사한 항GM1, GD1b, GQ1b 항체는 1990년대 이후 지속적으로 급성 면역 매개 신경병증과의 연관성이 밝혀지고 있는 상태이다.

항 GM1 항체는 처음 1990년 Campylobacter jejuni 감염에 따른 설사 이후 빠르게 진행되는 순수 운동형의 다발신경병증이 보고된 것이 처음으로⁵, 이후에도 토끼를 이용한 동물 모델에서 운동신경의 Ranvier 결절 부위 축삭 세포막에 손상을 일으키는 기전이 발견되면서 뇌신경 침범 없이 상하지 원위부의 근력저하를 일으키는, 길랑바레 증후군과의 밀접한 연관성이 밝혀진 바 있다¹⁰⁻¹¹. 본 연구에서는 총 6명의 환아에서 항 GM1 항체가 검출되었는데, 특이점으로는 단독으로 검출된 케이스는 하나도 없었으며, 항 GD1b 항체가 모두 동반검출되었다는 점이였다. 환아들은 GBS 1명, 뇌간 뇌염 2명, 뇌염, Torosa-hunt syndrome, 운동실조가 없는 급성안근마비로 진단되었는데, 그 중 4명에서 사지근력저하를 관찰 할 수 있었다.

항 GD1b항체는 1996년 토끼를 이용한 동물실험에서 실조성 신경병증 동물모델을 만드는데 성공하면서 실조증과의 연관성이 밝혀졌으며, 특히 GD1b가 등뿌리신경절의 굵은 직경 신경에 주로 분포하는 것이 확인되어, GBS에서 보이는 실조증과의 연관성이 밀접할 것으로 생각되어지고 있다⁹. 하지만 모든 항 GD1b 양성 환자에서 실조증을 보이는 것은 아니라고 밝혀져 정확한 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 상황이다. 본 연구에서는 총 7명의 환자에서 양성소견을 보였으나, 실조증을 증상으로 보였던 환자는 4명이었고, 1명의 경우는 운동실조가 없는 급성안근마비로 진단되었다.

항 GQ1b 항체는 1992년 6명의 MFS 환자를 대상으로 한 연구에서

발병과의 밀접한 연관이 보고되었다⁶⁾. MFS은 급성눈근육마비, 실조증, 심부전반사소실을 보이는 질환으로서, 선행된 감염이 흔하며, 질병의 경과성에서 GBS로 발전하는 환자들도 있어, GBS의 한 variant로 지금까지 알려지고 있고, MFS에서 보이는 증상들과 함께 다른 신경학적 증상이 동반되며 Bickerstaff's brainstem encephalitis로 진단할 수 있다. 특히 임상적으로 함당한 환자에서 높은 빈도로 발생하여 민감도가 다른 항글리오사이드항체에 비해 민감도가 높은 항체로 알려져있다^{14,15)}. 본 연구에서는 뇌간뇌염 2명, GBS 1명, 운동실조가 없는 급성안근마비 1명, 총 4명에서 항 GQ1b 항체가 검출되었고, GBS syndrome으로 진단된 환자의 경우에는 3가지 항체가 모두 양성 소견을 보이며 말초신경병증 증상이 심했던 것을 생각해 볼 때, 다른 질환들에 비해 임상증상과 연관하여 민감도가 높은 것으로 생각해 볼 수 있었다.

최근 항강글리오사이드항체의 유병률과 GBS와의 연관성에 대하여 15세부터 81세까지의 총 119명의 환자들을 대상으로 시행한 national-wide multicenter study가 보고된 바 있으며¹⁶⁾, 이 연구에 따르면 약 50%에서 항강글리오사이드항체가 양성소견을 보였고, IgG anti-GM1 antibody (47%), IgG anti-GT1a (38%), IgG anti-GD1a (25%), and IgG anti-GQ1b (8%) 항체 순으로 양성율을 보였으며, 항강글리오사이드항체의 종류에 따라 각기 다른 임상양상을 보인다고 하였다¹⁶⁾. 특히 항 GM1 항체는 선행 소화기감염이나, 음성 감각증상, 뇌신경 침범과의 연관성이 있다고 하였고, 항 GQ1b 항체는 항 GT1a 항체와 동반될 시에 구근력저하와 안근마비와 강한 연관성을 가진다고 하였다. 그외의 항 GT1b, GD1b, GD3 등의 다른 항체도 양성소견을 보였으나, 임상적의의는 보이지 않았다. 그러나 소아를 대상으로 한 본 연구에서는 총 10명의 GBS환자들 중 2명에서만 항체 양성을 보였고, 성인과는 달리 선행 소화기감염이나, 음성 감각증상, 뇌신경 침범 증상 등은 관찰되지 않았다.

본 연구에서도 한가지 종류의 항강글리오사이드라든 양성을 보일 시 양성군으로 정의하였고, 진단별로 양성율을 비교 분석해본 결과, 뇌간 뇌염의 경우에서 5명의 환자 중 5명 모두(100%)에서 양성소견을 보였다. 그에 비해 GBS의 경우에서는 총 10명의 환자중에서 2명 (20%) 만이 양성소견을 보여 비교적 낮은 양성율을 보였다.

또한 저명한 운동실조나 급성안근마비, 사지근력저하 등의 급성 말초성 신경병증의 증상은 관찰되지 않은 환자들이었으나, 급성 파종성 뇌염과 뇌염 환자의 경우에서도 각각 5명 중 1명(20%)에서 항강글리오사이드 항체가 검출되었는데, 두 환자의 경우 의식 회복 기간이 길었으며, 5세, 9세로 증상들에 대해 뚜렷한 표현이 어려워 실제로는 그 기간동안 말초성 신경병증이 동반되었을 가능성도 배제할 수 없을 것으로 생각된다. 항체 양성을 보인 급성 파종성 뇌염 환자의 경우에는 회복기에 전신 경직이 심하게 동반되어, 이것과의 연관성에 대해서도 생각해볼 필요가 있을것으로 보인다.

급성 소뇌성 실조증이나, 일과성 허혈성 발작, 전조증상을 동반한 편두통으로 진단된 경우들도 사지 근력 저하나 운동실조증, 복시 등의 초기 증상들을 보여 감별진단을 위하여 검사를 시행하였으나, 이 질환들에서는 전부 음성소견을 확인하였다.

그외 Tolosa-Hunt 증후군과 운동실조가 없는 급성안근마비 환자

에서도 양성소견을 확인하였고, 중추신경계를 침범한 SLE, 눈모임 부족증, 신경모세포종 종양부수로 인한 안구간대경련-근간대경련 증후군 환자에서는 각각 1명이긴 하였으나 음성결과를 확인하였다.

비슷한 임상증상을 가진 여러 질환에서 항체 양성율이 차이를 보인 점, 특히 뇌간뇌염에서 주로 높은 양성율을 보인 것은 대뇌에서의 항글리오사이드의 분포 정도와 종류가 다름에 기인하는 것으로 추정되며, 특히 뇌간 부위는 이러한 차이점에 의하여 항강글리오사이드 항체 양성인 뇌염을 초래하는 것으로 사료된다. 이에 대해 더 정확히 알기 위해서는 추가적인 실험적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

선행감염이 있었던 경우, 원인균이 추정된 경우는 총 11명이었고, 특히 *Mycoplasma pneumoniae*의 경우, 총 4명에서 검출되어 가장 많은 원인균인 동시에, 이 4명의 환자 모두에서 항강글리오사이드 항체가 양성을 보여 항강글리오사이드 항체와의 밀접한 연관성을 확인할 수 있었다. 실제로 앞선 연구들에 따르면 *Mycoplasma pneumoniae*의 폐의 징후로 수막뇌염, GBS, 소뇌염, ADEM 등의 중추신경계 질환이 흔하게 있을 수 있다는 보고들이 있으며^{17,18)}, 2013년도에는 일본에서 *Mycoplasma pneumoniae*로 인한 GBS와 뇌염을 보인 3살 남아에서 항 GM1 항체가 양성을 보인 것이 보고된 사례도 있어¹⁹⁾, 소아영역에서 *Mycoplasma pneumoniae*에 의한 중추신경계 질환과 항강글리오사이드 항체와의 연관성이 밀접할 것으로 생각되며, 이에 대한 연구가 앞으로 더 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 표본수의 제한점 때문에 항강글리오사이드 항체와 임상양상과의 통계학적 유의성을 찾지는 못하였고, 질환의 낮은 발병률로 인하여 추후 단일기관에서의 연구보다는 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 소아들의 경우 증상호소에 대한 진술이 불명확하고, 경과에 대한 보호자의 편견 또한 영향이 있을 수 있으므로 임상양상의 판단에 제한이 있을 수 있었다. 걱정이 많은 보호자의 경우는 다소 증상이 호전되는 경과이거나 경미한 증상의 경우에도 심하게 증상호소를 하는 등의 비교적 객관적인 증상에 대한 서술에 한계점이 있었다.

결론적으로 본 연구를 통해서 항강글리오사이드 항체검사는 뇌간 뇌염 증상을 보이는 환자에서와 실조증 등의 증상을 보이는 보이는 소아환자에서 진단시에 매우 유용한 검사임을 확인할 수 있었다. 또한 성인과는 달리 GBS 환자에서는 그리 높지 않은 양성율(20%)을 보였고, 이에 반해 여러가지 질환군들에서 뇌간침범을 보이는 증상이 있는 경우에 더 높은 양성율을 보였다. 그러나 검토한 숫자가 많지 않아, 보다 더 많은 수의 증례가 포함되어야 할 것으로 사료된다.

요약

목적: 항강글리오사이드 항체는 신경세포막 사이에 존재하는 강글리오사이드 세포를 공격하는 기전으로 여러 신경학적 증상을 일으키는 것으로 알려져 있다. 특히 길랑바레증후군 등의 면역매개 신경질환에서의 연관성이 커 이에 대한 여러 연구가 진행되고 있다. 하지만 현재까지 소아영역에서의 연구는 아직 부족한 실정이다. 본 논문에서는 항강글리오사이드 항체 패널 검사를 통해 소아영역에서의 본 검

사의 진단학적 유용성을 알아보려고 하였다.

방법: 2010년 10월부터 2016년 4월까지 5년7개월 동안 의식변화, 운동실조, 근력저하, 복시, 마비의 중추신경계 이상 증상을 주소로 전남대학교병원에 내원하여 항강글리오사이드 항체 검사를 시행 받은 18세 미만 소아환자들의 의무 기록을 후향적으로 수집, 검토하였다.

결과: 총 42명의 환자들 중 항강글리오사이드 항체 양성군으로 분류된 것은 11명이었고, 대상들은 GBS, 뇌간뇌염, 급성 파종성 뇌염, 운동실조가 없는 급성안근마비, Tolosa-Hunt 증후군 등으로 각각 진단 할 수 있었다.

진단명에 따라 분류하였을 때 가장 높은 항강글리오사이드항체 양성율을 보인 질환은 뇌간뇌염으로, 총 5명의 뇌간뇌염 환자 검체 전부에서 항체가 검출되어 매우 높은 양성율을 보였고, 항강글리오사이드 항체와의 연관성이 알려진 대표적인 질환인 GBS에서는 오히려 낮은 양성율을 보였다.

결론: 항강글리오사이드 항체검사는 뇌간뇌염 증상을 보이는 환자에서와 실조증 등의 증상을 보이는 소아환자에서 진단시에 매우 유용한 검사임을 확인할 수 있었다. 또한 성인과는 달리 GBS 환자에서는 그리 높지 않은 양성률(20%)을 보였고, 이에 반해 여러가지 질환군들에서 뇌간침범을 보이는 증상이 있는 경우에 더 높은 양성율을 보였다. 그러나 검토한 숫자가 많지 않아, 보다 더 많은 수의 증례가 포함되어야 할 것으로 사료된다.

Reference

- 1) Stryer L. Biosynthesis of macromolecular precursors. In: Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, editors. Biochemistry. 5th ed. New York: WH Freeman & Co, 2002:486
- 2) Sheikh KA, Sun J, Liu Y, Kawai H, Crawford TO, Proia RL, et al. Mice lacking complex gangliosides develop Wallerian degeneration and myelination defects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:7532-7.
- 3) JK Kim. Anti-ganglioside antibodies and guillain-barre syndrome. *KNMD* 2010;2:14-20.
- 4) Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with guillain-barre syndrome. *Brain* 2003;126:2279-90.
- 5) Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following campylobacter enteritis. *Neurology* 1990;40:1900-2.
- 6) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of miller fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992;31:677-9.
- 7) Rinaldi S, Willison HJ. Ganglioside antibodies and neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2008;21:540-6.
- 8) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013;19:1261-7.
- 9) Lopez PH, Schnaar RL. Gangliosides in cell recognition and membrane protein regulation. *Curr Opin Struct Biol* 2009;19:549-57.
- 10) Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, et al. Animal model of axonal guillain-barre syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 2001;49:712-20.
- 11) Susuki K, Nishimoto Y, Yamada M, Baba M, Ueda S, Hirata K, et al. Acute motor axonal neuropathy rabbit model: immune attack on nerve root axons. *Ann Neurol* 2003;54:383-8.
- 12) Kusunoki S, Shimizu J, Chiba A, Ugawa Y, Hitoshi S, Kanazawa I. Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. *Ann Neurol* 1996;39:424-31.
- 13) Kusunoki S, Chiba A, Tai T, Kanazawa I. Localization of GM1 and GD1b antigens in the human peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 1993;16:752-6.
- 14) Willison HJ, Veitch J, Paterson G, Kennedy PG. Miller Fisher syndrome is associated with serum antibodies to GQ1b ganglioside. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:204-6.
- 15) Yuki N, Sato S, Tsuji S, Ohsawa T, Miyatake T. Frequent presence of anti-GQ1b antibody in fisher's syndrome. *Neurology* 1993;43:414-7.
- 16) Kim JK, Bae JS, Kim DS, Kusunoki S, Kim JE, Kim JS, et al. Prevalence of anti-ganglioside antibodies and their clinical correlates with guillain-barré syndrome in Korea: a nationwide multicenter study. *J Clin Neurol* 2014;10:94-100.
- 17) Thomas NH, Collins JE, Robb SA, Robinson RO. Mycoplasma pneumoniae infection and neurological disease. *Arch Dis Child* 1993;69:573-6.
- 18) Yiş U, Kurul SH, Cakmakçi H, Dirik E. Mycoplasma pneumoniae: nervous system complications in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2008;167:973-8.
- 19) Hanzawa F, Fuchigami T, Ishii W, Nakajima S, Kawamura Y, Endo A, et al. A 3-year-old boy with Guillain-Barré syndrome and encephalitis associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *J Infect Chemother*. 2014;20:134-8.