소아 중추 및 말초신경계의 급성 병합 탈수초질환: 단독 탈수초질환과의 비교

부산대학교전통대학원 부산대어린이병원 소아과학교실¹, 양산부산대병원 의생명연구소², 부산대학교병원 소아청소년과³, 고신대학교 복음병원 소아청소년과⁴

변정희¹ · 송지연¹ · 공주현^{1,2} · 남상욱^{1,2} · 김영미³ · 연규민⁴ · 이윤진^{1,2}

Acute Combined Central and Peripheral Demyelination in Children: in Comparison with Isolated Demyelinating Disease

Purpose: This study aimed to describe the clinical characteristics and outcomes of children with acute combined central and peripheral nervous system demyelination (CCPD); and compare with the children of isolated acute central or peripheral nervous system demyelination.

Methods: A retrospective chart review of 145 children with acute demyelinating disease between 2010 and 2015 was undertaken in children with younger than 18 years old. Among these, 96 fulfilled criteria (clinical features and positive neuroimaging or electromyography/nerve conduction studies) for either acute central (group A, n=60, 62.5%) or peripheral (group B, n=30, 31.3%) nervous system demyelination, or a CCPD (group C, n=6, 6.3%).

Results: Significant differences among the groups (A vs B vs C) were evident for occurrence of disease between 2013-2015 (45.0% vs 43.3% vs 83.3%; $P=0.024$), admission to intensive care unit (8.3% vs 26.7% vs 50.0%; $P=0.027$), length of hospitalization (median, 9.7 vs 12.3 vs 48.3 days; $P<0.001$), treatment with steroids (88.3% vs 10.0 vs 100.0%; $P=0.003$), immunoglobulins (13.3% vs 100.0% vs 100.0%; $P=0.002$) and plasmapheresis (0.0% vs 3.3% vs 50.0%; $P=0.037$) and severe disability at discharge (3.3% vs 16.7% vs 33.3%; $P=0.012$). Children of group C showed good response to simultaneous use of immunoglobulin and high-dose corticosteroids and earlier try of plasmapheresis, however, two patients had moderate degree of neurological disability.

Conclusion: Systemic studies using neuroimaging and electromyography/nerve conduction studies in all patients with demyelinating disease will be necessary to verify the combined or isolated disease, because CCPD might have the poorer outcome than isolated disease.

Key Words: Demyelinating disease, Child, Acute disseminated encephalomyelitis, Transverse myelitis, Guillain-Barre syndrome, Optic neuritis, Miller-Fisher syndrome

Joung-Hee Byun, MD¹, Ji-Yeon Song, MD¹, Juhyun Kong, MD^{1,2}, Sang-Ook Nam, MD, PhD^{1,2}, Young Mi Kim, MD, PhD³, Gyu Min Yeon, MD⁴, Yun-Jin Lee, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, ²Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, ³Department of Pediatrics, Pusan National University Hospital, Busan, ⁴Department of Pediatrics, Kosin University Gospel Hospital, Busan, Korea

This study was supported by a 2016 research grant from Pusan National University Yangsan Hospital. This study was oral presented in 2016 annual meeting of Korean Child Neurology Society.

Submitted: 6 May, 2017

Revised: 15 June, 2017

Accepted: 22 June, 2017

Correspondence to Yun-Jin Lee, MD, PhD
Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, 20 Geumo-ro, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea
Tel: +82-55-360-2180, Fax: +82-55-360-2181
E-mail: jinnyeye@hanmail.net

서론

염증성 탈수초질환(inflammatory demyelinating disease)은 대개 면역매개반응의

수초 손상을 병리기전으로 하는 여러 형태의 질환군으로, 신경 전도(conduction)의 이상 및 축삭 소실까지 동반될 수 있다¹⁾. 침범 부위에 따라 중추신경계와 말초신경계 병변으로 구분할 수 있는데, 중추신경계의 탈수초질환으로는, 급성 파종 뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis), 다발 경화증(multiple sclerosis), 횡단 척수염(transverse myelitis), 시신경척수염(neuromyelitis optica, Devic's disease), 및 시신경염(optic neuritis)이 있다. 말초신경계의 질환으로는 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome) 및 만성염증성 탈수초 다발신경근병증(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)이 대표적이다²⁾.

이상의 염증성 탈수초질환들은 중추 혹은 말초신경계 내에 국한되어 단독 발병하는 것이 일반적이지만, 최근에 중추 및 말초신경계를 동시에 침범하는 병합 탈수초질환(combined central and peripheral nervous system demyelinating disease)이 소규모의 환자군²⁻³⁾ 혹은 증례보고⁴⁻¹⁰⁾로 알려져 있다. 이런 급성 병합 탈수초질환도 동일한 병리기전으로 설명되고 있고, 성인^{2,5,6,8-10)}과 소아^{3,4,7)} 모두에서 보고된 바 있다. Cortese 등²⁾은 탈수초질환의 병합 발생이 성인에서는 아주 드물지 않으며 불량한 신경학적 예후의 위험성과 관련이 높다고 하였다.

현재까지 국내 문헌조사에 의하면, 급성 탈수초질환의 중추 및 말초신경계 병합 발생에 대해 성인 환자의 증례 보고가 소수 있으나^{11,12)}, 소아에서는 연구된 바가 없는 상태이다. 이에 저자들은, 소아 중추 및 말초신경계의 급성 병합 탈수초질환의 발병률과 임상적 특징을 조사하고, 중추 혹은 말초신경계의 단독 탈수초질환과의 비교 분석을 하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2010년 1월부터 2015년 12월까지 부산대어린이병원 소아청소년과 환자들의 의무기록 조사를 통해 후향적으로 조사하였다. 바람직한 환자군 모집을 위해, 의무기록 전산정보에서 탈수초질환 연관 17개 진단 용어를 검색하여 모집된 145명의 의무기록을 조사하였다(Fig. 1). 대상 환자들은 해당 탈수초질환의 진단 기준을 만족하였다. 급성 염증성 탈수초질환들(급성 파종 뇌척수염, 횡단 척수염, 시신경염, 길랭-바레 증후군, 밀러-피셔 증후군) 각각의 진단 기준은 기존 문헌들의 정보에 따라 정의하였다(Table 1)¹³⁻²²⁾. 제외 기준으로는, (1) 18세 초과, (2) 탈수초질환 확진을 위한 임상적 및 검사실 검사 소견(Table 1)에 만족하지 않는 경우, (3) 의무기록 정보가 불충분한 경우, (4) 탈수초질환 중 만성 경과 중인 경우(다발 경화증, 만성 염증성 탈수초 다발신경근병증), (5) 기존에 다른 만성 질환(심부전, 간경변증, 급성 혹은 만성 신부전, 신증후군) 혹은 유전대사질환 동반 환자들이었다.

대상 환자들은 모두 96명이었고, 각 진단 기준에 따라 해당 탈수초질환으로 진단되었고(Table 1), 질환의 병변 부위에 따라 세 군으로 분류하였다. A군은 중추신경계의 단독 탈수초질환의 환자들로, 급성 파종 뇌척수염, 횡단 척수염, 그리고 시신경염이 포함되었다. B군은 말

초신경계 단독 탈수초질환군으로, 길랭-바레 증후군과 밀러-피셔 증후군(Miller-Fisher syndrome)이 해당되었다. C군은 탈수초질환이 중추 및 말초신경계에서 같이 병합 발생한 환자들이었다(Fig. 1).

2. 방법

대상 환자들 모두의 의무기록을 조사하였고, 다음과 같은 임상 정보를 수집하였다: 성별, 나이, 내원 당시 증상 및 진찰소견, 선행 감염 여부, 증상 발생부터 치료 시작 시점 사이의 치료 지연 기간(treatment lag), 치료와 그에 대한 반응, 입원기간 및 퇴원할 때 신경학적 결과를 조사하였다. 신경학적 결과는 modified Rankin Scale (mRS)로 평가하였다. mRS는 0점에서 6점(사망) 사이로 구분되고, 점수가 클수록 심한 활동 장애를 의미하게 되고, 5점은 거동이 힘들고 항상 타인의 도움이 필요한 상태이다(0점, 자각증상 및 타각증후가 모두 없는 상태; 1점, 자각증상 및 타각증후는 있지만, 발병 이전부터 하던 활동에 제한이 없는 상태; 2점, 발병 이전부터 하던 일이나 활동에 제한은 있지만 도움 없이 일상생활은 가능한 상태; 3점, 쇼핑이나 대중교통을 이용한 이동 등에는 도움이 필요하나, 일반적인 보행, 식사, 몸가짐 유지, 화장실 왕래 등에는 도움이 필요하지 않는 상태; 4점, 일반적인 보행, 식사, 몸가짐 유지, 화장실 왕래 등에 도움이 필요하나, 지속적인 간병은 필요하지 않는 상태; 5점, 거동이 힘들고 요실금 등으로 항상 타인의 도움이 필요한 상태; 6점, 사망). 검사실 소견으로는, 일반 혈액 검사, 생화학 검사, 혈액응고인자, 자가면역항체 검사, antiganglioside 항체들, 그리고 뇌척수액 검사(단백-세로 해리 소견 포함) 결과들이 조사되었다.

환자들의 뇌 및 척수 자기공명영상(magnetic resonance imaging,

Fig. 1. Diagram of reviewed and included patients (ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CNS, central nervous system; GBS, Guillain-Barre syndrome; MFS, Miller-Fisher syndrome; MS, multiple sclerosis; ON, optic neuritis; PNS, peripheral nervous system; TM, transverse myelitis). *Key words used to select charts: Demyelinating disease, ADEM, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, GBS, MFS, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP, acute motor axonal neuropathy, acute motor sensory axonal neuropathy, MS, Devic's disease, neuromyelitis optica, TM, ON, encephalitis, and encephalomyelitis.

MRI) 검사 결과는 소아신경영상 전문의가 판독하였다. T1, T2 강조영상 및 조영증강영상에서 음영증가소견(abnormal signal), 부종, 출혈, 및 위축 소견들이 조사되었다. 근전도 및 신경전도검사 결과는 해당 신경분과 전문의에 의해, 중추 혹은 말초신경계의 탈수초에 따른 이상 소견 여부를 해석하였다²²⁾.

수집된 모든 자료에 대한 통계학적 분석은 SPSS 19.0 버전(SPSS, Inc. Chicago, IL, USA)을 이용하여 시행하였다. 범주형 변수에 대해서는 chi-square 혹은 Fisher's exact test를 이용, 연속형 변수에 대해서는 student's *t*-test를 이용하였다. 정규분포를 보이지 않는 경우에는 Mann-Whitney test를 이용하여 분석하였다. $P<0.05$ 인 경우를 통계적 유의한 범위로 판정하였다.

결과

1. 단독 및 병합 탈수초질환 환자들의 임상 및 검사 소견의 비교

급성 염증성 탈수초질환에 합당한 전체 대상 환자들은 모두 96명이었다. 중추신경계(A군) 혹은 말초신경계(B군) 내의 단독 탈수초질환 환자들은 각각 60명(62.5%)과 30명(31.3%)이었고, 두 군데에서 병합 발생한 탈수초질환 환자들은 6명(6.3%)이었다(Fig. 1). A군 환자들은 급성 파종 뇌척수염 23명, 횡단 척수염 15명, 그리고 시신경염 22명이었고, B군에는 길랭-바레 증후군 23명과 밀러-피셔 증후군 7명이 해당되었다. A군내 세 질환들은, 진단 기준에 맞는 각 질환별 특징적인 MRI 소견의 차이가 있었고(Table 1), 평균 연령은 통계적인 차이가 없었다. 시신경염 환자들은 다른 두 질환에 비해 뇌척수액 내 백혈구 수가 정상범위였다. B군의 두 질환에서, 밀러-피셔 증후군 환자들은 모두 특징적인 안근마비를 보였고, 단백-세포 해리 소견은 길랭-바레 증후군에서 의미있게 높은 비율이었다(길랭-바레 증후군, 20/23, 87.0%; 밀러-피셔 증후군, 3/7, 42.9%; $P=0.037$).

A-C의 세 군 사이에서, 남녀 분포(남아 비율: A군, 67.6%; B군, 55.8%; C군, 66.7%; $P=0.275$)는 비슷한 비율이었고, 평균 연령(A군, 7.6 ± 8.3 세; B군, 6.7 ± 7.9 세; C군, 8.8 ± 4.3 세; $P=0.178$) 또한 의미 있는

차이는 없었다(Table 2). A군과 B군은 연구 기간 동안 비슷한 발병률을 보인 반면, C군은 전체 연구 기간 6년 중, 후반부 3년 동안에 환자의 83.3% (5/6)이 진단되었다($P=0.024$). 선행 감염이 존재했던 비율은 세 군(A군, 78.3%; B군, 73.3%; C군, 66.7%; $P=0.82$) 사이에 유의한 차이가 없었다.

뇌척수액 내의 백혈구(A군, $5.7\pm 6.9/\text{mm}^3$; B군, $2.8\pm 4.2/\text{mm}^3$; C군, $9.0\pm 4.3/\text{mm}^3$; $P=0.475$) 및 단백질 평균값(A군, 23.7 ± 43.2 mg/dL; B군, 92.2 ± 86.5 mg/dL; C군, 66.8 ± 47.8 mg/dL; $P=0.072$)은 세 군 사이에 의미 있는 차이가 없었다. 단백-세포 해리 소견은 B군에서 가장 높은 비율로 동반되었다(A군, 5.0%; B군, 76.7%; C군, 33.3%; $P=0.004$).

2. 단독 및 병합 탈수초질환 환자들의 치료 및 신경학적 결과의 비교

증상 발생부터 치료 시작 시점 사이의 치료 지연 기간(treatment lag)은 세 군(A군, 3.5 ± 4.5 일; B군, 4.7 ± 6.2 일; C군, 2.8 ± 4.8 일; $P=0.75$) 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 2). 치료 요법은 고용량 스테로이드(IV methylprednisolone, 10-20 mg/kg/day for 3-7 days), 면역글로불린(IV immunoglobulin, 400 mg/kg/day for 5 days), 혹은 혈장교환술을 환자들의 임상경과를 바탕으로 단독 혹은 병합하여 사용하였다. A군에서는 고용량 스테로이드 치료 요법(53/60, 88.3%)이 가장 많이 적용되었고, 면역글로불린 치료는 13.3% (8/60)에서 투여되었고, 혈장교환술을 받은 환자는 없었다. B군에서는 면역글로불린 정주 요법이 모든 환자에서 적용되었고, 스테로이드(3/30, 10%)와 혈장교환술(1/30, 3.3%)도 일부에서 사용되었다. 두 군에 비해 C군 환자들은 고용량 스테로이드와 면역글로불린을 두 가지 병합치료를 6명 모두가 받았고, 3명은 혈장교환술도 추가로 시행받았다. 즉, 고용량 스테로이드(A군, 88.3%; B군, 10.0%; C군, 100.0%; $P=0.003$)와 혈장교환술(A군, 0.0%; B군, 3.3%; C군, 50.0%; $P=0.037$)은 C군에서 의미 있게 많이 사용되었고, 면역글로불린(A군, 13.3%; B군, 100.0%; C군, 100.0%; $P=0.002$)은 B군과 C군에 비해 A군에서 드물게 투여되었다.

중환자실로 입실한 비율(A군, 8.3%; B군, 26.7%; C군, 50.0%;

Table 1. Predefined Criteria for Confirming Diagnosis of Acute Inflammatory Demyelinating Diseases

	Clinical criteria	MRI criteria	EMG/NCS criteria
ADEM	Acute or subacute onset; polysymptomatic presentation including encephalopathy; no history of neurologic signs suggestive of earlier demyelinating episode ^{13,14)}	Multifocal, hyperintense lesions on T2W/FLAIR brain-spinal imaging studies ¹⁵⁾	
TM	Acute or subacute onset; sensory & motor deficits (sometimes autonomic) under site of medullar lesion; evidence of inflammation within spinal cord (MRI or CSF) ¹⁶⁾	High signal intensity lesion on T2W with possible rostral-caudal extent to several spinal segments; either monofocal or multifocal ^{16,17)}	
ON	Acute or subacute onset; monocular or bilateral vision loss and eye pain ^{18,19)}	Optic nerve inflammation with gadolinium contrast-enhanced MRI of brain and orbits	Delay in the P100 of the visual evoked response ²⁰⁾
GBS	Acute or subacute onset of motor and/or sensory signs; decreased or absent reflexes; and/or lumbar puncture revealing albuminocytologic dissociation ²¹⁾		Slowed motor nerve conduction velocity, conduction blocks, and/or prolonged or absent F-waves ²²⁾
MFS	Clinical variants of GBS; ophthalmoplegia, ataxia and areflexia; and/or lumbar puncture revealing albuminocytologic dissociation ²¹⁾		Slowed motor nerve conduction velocity, conduction blocks, and/or prolonged or absent F-waves ²²⁾

MRI, magnetic resonance imaging; EMG/NCS, electromyogram/nerve conduction studies; ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; TM, transverse myelitis; CSF, cerebrospinal fluid; ON, optic neuritis; GBS, Guillain-Barre syndrome; MFS, Miller-Fisher syndrome.

Table 2. Comparison of the Clinical and Laboratory Findings among the Three Groups

	Group A* (n=60)	Group B† (n=30)	Group C‡ (n=6)	P-value
Boy	25 (67.6%)	24 (55.8%)	4 (66.7%)	0.275
Age (years)	7.6±8.3	6.7±7.9	8.8±4.3	0.178
Year of the onset				0.024
2010-2012	33 (55.0%)	17 (56.7%)	1 (16.7%)	
2013-2015	27 (45.0%)	13 (43.3%)	5 (83.3%)	
History of preceding infection	47 (78.3%)	22 (73.3%)	4 (66.7%)	0.82
CSF examination (initial)				
Leukocyte (mm ³)	5.7±6.9	2.8±4.2	9.0±4.3	0.475
Proteins (mg/dL)	23.7±43.2	92.2±86.5	66.8±47.8	0.072
Albuminocytologic dissociation	3 (5.0%)	23 (76.7%)	2 (33.3%)	0.004
Time between onset and treatment (days)	3.5±4.5	4.7±6.2	2.8±4.8	0.75
Treatment				
Steroids	53 (88.3%)	3 (10.0%)	6 (100.0%)	0.003
Immunoglobulins	8 (13.3%)	30 (100.0%)	6 (100.0%)	0.002
Plasmapheresis	0 (0.0%)	1 (3.3%)	3 (50.0%)	0.037
ICU admission	5 (8.3%)	8 (26.7%)	3 (50.0%)	0.027
Length of ICU stay (days)	2.7±2.2	3.8±6.4	5.2±8.7	0.042
Length of hospitalization (days)	9.7±11.2	12.3±18.7	48.3±51.2	<0.001
mRS score at discharge				0.012
No disability (0-1)	48 (80.0%)	9 (30.0%)	1 (16.7%)	
Mild to moderate disability (2-3)	9 (15.0%)	15 (50.0%)	3 (50.0%)	
Severe disability (4-5)	2 (3.3%)	5 (16.7%)	2 (33.3%)	
Death	1 (1.7%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0.092

*Group A, patients with isolated central nervous system demyelination; †Group B, patients with isolated peripheral nervous system demyelination; ‡Group C, patients with combined central and peripheral nervous system demyelination.

CSF, cerebrospinal fluid; ICU, intensive care unit; mRS, modified Rankin Scale.

$P=0.027$)은 C군에서 가장 높았다(Table 2). 중환자실에서 치료받은 기간(A군, 2.7 ± 2.2 일; B군, 3.8 ± 6.4 일; C군, 5.2 ± 8.7 일; $P=0.042$) 및 전체 입원 기간(A군, 9.7 ± 11.2 일; B군, 12.3 ± 18.7 일; C군, 48.3 ± 51.2 일; $P=0.75$) 모두 C군에서 유의하게 가장 길었다. 퇴원 시점에서 mRS 점수를 이용한 신경학적 결과를 비교했을 때, 심각한 정도의 활동 장애(mRS 4-5점)가 동반된 환자비율이 C군에서 가장 높았다(A군, 3.3%; B군, 16.7%; C군, 33.3%; $P=0.012$)(Table 2).

3. 급성 병합 탈수초질환 환자들의 임상 경과 및 특징

급성 병합 탈수초질환 6명 환자들 각각의 임상 및 검사 소견과 치료 및 신경학적 결과를 요약하였다(Table 3). 1번 환자만 2012년에 진단되었고, 나머지 환자들은 2014-2015년 사이 진단되었다. 첫 증상이 중추신경계 침범 징후(의식변화, 시력 저하)인 환자가 4명이었고, 2명은 양하지의 마비증상이 첫 증상이었다. 6명 모두 양하지의 마비증상을 보였는데, 5명은 척수 MRI 및 신경전도검사 결과에서 길랭-바레 증후군에 합당하였고, 1명(1번)은 횡단 척수염과 길랭-바레 증후군이 동반된 경우였다. 경련은 1명에서 발생하였다. 최종 진단에서 5명이 급성 파종 뇌척수염과 길랭-바레 증후군이 병합된 경우였다. 임상 소견과 신경전도검사서 길랭-바레 증후군에 합당하였지만, 초기 뇌척수액의 단백-세포 해리 소견이 없었던 환자들에서 1주 이후 재검했을 때, 단백-세포 해리 소견이 관찰되었다(2번, 5번, 6번 환자들). Anti-GD3 항체는 한 명에서 양성 소견이었다(3번). Bickerstaff's 뇌간 뇌염에서 양성을 보이는 anti-GQ1b 항체가 검출된 환자는 없었다. 혈청 마이코플라스마 항체가 2명에서 양성을 보였고, 이들은 1주 뒤 재검에서 4배 이상의 항체가 증가가 관찰되었다(1번, 5.0 U→25.9 U; 3번, 15.7 U→182 U). 그 외 다른 병원체는 검출되지 않았다. 퇴원할 때 심각한 활동 장애(mRS 4-5점) 상태의 환자가 2명이었는데, 이

Table 3. Demographic and Disease Findings in 6 Children with Acute Combined Central and Peripheral Nervous System Demyelinating Disease

Patient	1	2	3	4	5	6
Sex/age (onset)	M/5 (2012)	F/5 (2014)	M/7.5 (2015)	F/10 (2015)	M/10 (2015)	M/12 (2015)
Presenting symptoms	Paraplegia, sensory change (T10), DTR (-), voiding difficulty	Stupor, quadriplegia, sensory change (C5), DTR (-), voiding difficulty	Lethargy, paraplegia, lower leg pain, DTR (-), voiding difficulty	Ocular pain, visual disturbance, paraplegia, DTR (+)	Lethargy, seizure, paraplegia, lower leg pain, DTR (-), voiding difficulty	Paraplegia, lower leg pain
Time to nadir	6 hr	8 hr	4 days	10 days	3 days	5 days
Diagnosis	TM+GBS	ADEM+TM+GBS	ADEM+GBS	ADEM+ON+GBS	ADEM+GBS	ADEM+GBS
CSF exam: cell (/mm ³)/ protein (mg/dL)	5/94	8/38.1→4/91	10/152.5	10/25	11/47→3/113	7/45
Anti-ganglioside Ab	Negative	Negative	Anti-GD3	Negative	Negative	Negative
Brain MRI	Normal	Multifocal, midbrain	Both F, Lt P, Rt T, both O	Both F, both TO,		
Rt thalamus	Both F, both basal ganglia	Rt F, cerebellum				
Spinal MRI	T5-T10, anterior root (CE)	C5-T10, anterior root (CE)	Anterior root (CE), cauda equina	Anterior root (CE)	Anterior/posterior root (CE), cauda equina	Anterior root (CE)
NCS: motor/sensory	Abnormal/normal	Abnormal/normal	Abnormal/abnormal	Abnormal/normal	Abnormal/abnormal	Abnormal/normal
Treatment	MPD→IVIG (2 cycles)	IVIG & MPD→PF (2 cycles)	IVIG→MPD & IVIG→PF (2 cycles)	IVIG & MPD	IVIG (2cycles) & MPD→PF	IVIG & MPD
mRS scores: discharge/Last follow-up	5/5	4/3	3/2	0/0	3/1	3/1
Duration of follow-up (years)	4.0	2.1	1.4	1.8	1.5	1.2

M, male; F, female; DTR, deep tendon reflex; TM, transverse myelitis; GBS, Guillain-Barre syndrome; ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; ON, optic neuritis; CSF, cerebrospinal fluid; MRI, magnetic resonance imaging; CE, contrast enhancement; NCS, nerve conduction study; MPD, methylprednisolone; IVIG, IV immunoglobulin; PF, plasmapheresis; mRS, modified Rankin Scale.

들은 첫 증상 발생 후 매우 빠른 시간 내에 신경학적 기능의 최하상태에 도달했던 환자들이었다(1번, 6시간; 2번, 8시간). 6명 환자들 중, 현재까지 이전 발생처럼 재발을 일으킨 환자는 없는 상태이다.

고찰

본 연구는 3차 상급병원 단일 센터에서 6년 동안 중추 및 말초신경계의 급성 병합 탈수초질환 소아환자들의 임상 경과에 대한 후향적으로 조사한 보고이다. 18세 이하 소아는 총 6명이었고, 이는 동일 기간 동안 발생했던 급성 탈수초질환 96명 중 6.3%에 해당하였다. 급성 단독 탈수초질환 환자군과 비교했을 때, 성별, 평균 나이 및 선행 감염 여부 등의 임상 양상에서 의미 있는 차이는 없었다. 혈액 및 뇌척수액 검사 조건은 단백-세포 해리 소견의 발생 정도 외에는 유사한 소견이었다. 치료 과정에 있어서는, 병합 탈수초질환의 환자들은 모두 2가지 이상의 약물 치료를 받았고, 혈장교환술도 50%에서 시행받았는데, 이는 단독 탈수초질환의 환자군에 비해 높은 강도 치료 과정임을 시사하고 있다. 치료 후 퇴원 시점의 신경학적 결과를 평가했을 때, 심각한 활동 장애의 환자 비율이 병합 탈수초질환에서 의미 있게 높았다(A군, 1.7%; B군, 16.7%; C군, 33.3%; $P=0.012$).

중추 및 말초신경계의 급성 병합 탈수초질환에 대해 몇몇 증례보고들이 있어왔지만¹⁻⁹⁾, 아직 명확한 정의나 진단 기준이 알려져 있지 않은 상태이고, 그 범위 내에서도 많은 다양한 질환들을 포함하고 있다. 본 연구의 병합 탈수초질환 6명 환자들에서, 신경학적 이상 증상의 발생 전에 선행 감염이 66.7%(호흡기 감염 3명, 위장관염 1명)에서 파악되었다. 13명의 소아 대상의 연구³⁾에서는 84.6%에서 선행 감염을 보고한 바 있었고, 31명의 성인 환자들에서는 65%에서 선행하는 감염이 있었다고 하였다²⁾. 이들은, 선행된 감염의 병원체가 뒤이은 자가 면역 반응의 유발요인으로 역할을 했을 것으로 설명하였다. 우리 연구의 6명 중 4명에서 마이코플라즈마 혈청 검사가 시행되었는데, 2명에서 마이코플라즈마의 혈청 항체가의 의미 있는 증가 소견을 보임으로써, 원인되는 병원체로 추정하고 있다. 이전의 연구들에서 아직 원인 병원체에 대해 명확하게 조사된 바가 아직 없는 상태인데, 향후 저자들은 급성 탈수초질환 환자들에서 다른 원인균 및 바이러스 검사와 함께 마이코플라즈마 혈청검사를 추가 시행하여 원인 병원체 조사를 하려고 한다. 그 밖에 중추성, 말초성 및 병합 탈수초질환을 감별할 수 있는 특정 생물표지자(biomarker)에 대해 현재까지 알려진 바는 없다.

병합 탈수초질환에서 탈수초의 진행과정이 어디에서 먼저 시작하는지에 대해서는 일치된 결과는 아닌 상태이다. 성인 연구에서는²⁾ 거의 동시에 발생하는 비율이 71%, 중추신경계 혹은 말초신경계에서 선행하는 비율이 각각 19%와 10%로 조사된 바 있었고, 소아 연구에서는³⁾ 중추신경계 증상이 먼저 시작된 환자들 69%로 많았다고 보고하였다. 본 연구에서는 2/3에서 중추신경계 증상을 첫 증상으로 호소한 것으로 조사되었다. 중추 및 말초신경계의 일련의 증상 발생의 시간차가 있지만, 대개 1-2주 내에 연속해서 나타나는 것으로 의견을 같이하고 있다.

본 연구에서 특이한 역학소견이 관찰되었는데, 병합 탈수초질환 6명 중에 5명이 연구기간의 후반부(2014-2015년)에 진단되었다. 이런 발병률의 차이에 대해 정확한 이유를 설명하기에는, 본 연구가 전향적 연구가 아니라서 쉽지 않은 상태이다. 추정하는 가설로는, 탈수초질환을 의심할 수 있는 국소적 혹은 전반적 신경학적 증상에 대해, 과거에 비해 더 광범위한 범위의 신경영상 및 신경전도검사를 시행함으로써 질병의 실체를 발견하는 기회 및 빈도가 늘어난 것으로 고려하고 있다. 실제로, 중추신경계 단독 탈수초질환과 병합 탈수초질환의 환자들은 모두 뇌 MRI 검사를 시행하였지만, 말초신경계 단독 탈수초질환 환자들에서는 단지 6명(20%)이 MRI 검사를 하였다. 마찬가지로, 근전도/신경전도검사는 말초신경계 단독 및 병합 탈수초질환의 모든 환자들에서 시행되었지만, 중추신경계 단독 탈수초질환군에서는 단지 2명(3.3%)에서만 검사되었다. 향후 탈수초질환 환자들에서 전반적인 MRI 및 신경전도검사를 통해 상기 가설의 타당 여부의 판단을 고려할 수 있겠다.

환자들에게 선택된 치료 요법은, 내원 당시의 증상과 침범 부위에 따라 대개 결정되어졌다. 중추신경계의 탈수초질환에 대해서는 스테로이드를, 말초신경계에 해당될 때는 면역글로불린이 우선적으로 시도되었다. 첫번째 약물치료를 호전 없이 진행하는 경우에는 2차 약물치료가 시도되었다. 두가지 약물치료에도 뚜렷한 호전을 보이지 않은 경우에는 혈장교환술을 시행하게 되었다. 단독 탈수초질환군에 비해 병합 탈수초질환군에서 혈장교환술까지 추가한 비율이 의미 있게 높았었고(A군, 0.0%; B군, 3.3%; C군, 50.0%; $P=0.037$), 이는 탈수초의 침범 부위가 광범위한 경우, 약물 치료가 뚜렷한 효과가 없다면 다른 치료 방법을 신속히 시도해야 함을 판단하는 것이 중요하다고 할 수 있다. 실제 우리 6명 환자들 중, 초기의 첫 환자에서는 스테로이드 치료 이후 면역글로불린을 투여하기까지 1주 이상 기간을 소요하였지만, 이후 최근 진단된 경우에는 중추 및 말초신경계 모두 침범되었다고 판단되면 진단 직후부터 두가지 약물치료를 동시에 시작하였고 치료 효과가 미약한 경우에는 빨리 혈장교환술 시도를 결정하였다. 이전 소아들의 연구에서는³⁾, 스테로이드를 일차 약물로 54%(7/13)에서 투여되었고, 최종적으로 54% 환자들은 스테로이드와 면역글로불린 두가지 치료를 모두 받았으며, 혈장교환술은 단지 1명이 시행받았다. 성인환자들 조사에서는²³⁾, 병합 탈수초질환인 경우에 면역글로불린을 먼저 시도한 경우가 스테로이드 치료했던 경우보다 더 좋은 결과였음을 보고하면서 면역글로불린을 일차 약물로 고려할 것을 권유하였다.

주목할 점은, 병합 탈수초질환이 단독 탈수초질환에 비해 신경학적으로 심각한 장애의 빈도가 의미 있게 높은 비율을 보인 점이다(A군, 3.3%; B군, 16.7%; C군, 33.3%; $P=0.012$). 소아에서 단독 탈수초질환의 예후에 대한 보고들을 살펴보면, 전형적인 소아의 급성 파종 뇌척수염 및 길랭-바레 증후군은 신경학적 운동 및 인지 기능 저하가 드물게 보고되긴 하지만, 적절한 치료를 병행하면서 전반적으로는 양호한 결과를 보여주고 있다^{3,15,24,25)}. 그에 비해, 병합 탈수초질환의 소아들에서 54%에서 불량한 신경학적 결과를 보고한 바 있었다³⁾. 본 연구에서 2명이 퇴원 시점에 중등도 이상 장애 상태였는데(mRS 4점, 5점), 다른 환자들과의 차이점으로는, 첫 증상 이후 급격한 속도로 진

행하여 12시간 이내에 최저 기능결핍 상태가 초래되었던 점이었다. 또한 환자에서는 스테로이드 치료를 먼저 시작한 뒤, 길랭-바레 증후군에 대한 면역글로블린의 투여가 1주 정도 지연되었던 것을 알 수 있었다. 하지만, 이런 병합 탈수초질환의 치료에 대한 반응 저하 및 불량한 예후에 대한 명확한 원인은 현재까지 밝혀지지 않은 상태로, 이에 대한 위험 인자를 찾기 위해서는 좀더 많은 대상 환자를 모집하는 전향적 연구가 필요하다고 하겠다.

본 연구의 제한점으로는 우선, 후향적 연구의 한계점을 들 수 있다. 둘째, 병합 탈수초질환의 환자수가 적었기 때문에, 이들 질환의 예후에 관련된 위험요인 조사에 어려움이 있었다. 셋째, 각 환자군 내에서도 다양한 질환들이 존재하였기에, 공통적인 MRI 및 신경전도검사 소견에 대해 비교 분석하기에 부적절하였다. 넷째, 혈액 및 뇌척수액 검사에서 원인 병원체가 증명된 환자 수가 적은 편으로, 원인균 혹은 바이러스에 따른 진행 경과와의 관련성을 규명하기 어려웠다.

결론적으로, 급성 탈수초질환이 중추 및 말초신경계에 병합 발생하는 경우가 소아환자에서 이전 증례 보고처럼 아주 드물지만은 않은 편이다. 급성 탈수초질환이 추정되는 경우, 면밀한 병력 청취 및 신경학적 진찰을 통해 국소 및 전반적인 신경학적 기능 이상이 의심된다면, 체계적인 신경영상검사, 뇌척수액 검사 및 신경전도검사를 시행하여 정확한 진단을 놓치지 않도록 해야 하겠다. 그에 따른 치료가 신속히 이루어짐으로써, 비가역적인 불량한 신경학적 후유증을 막을 수 있을 것이다. 정확한 발병률, 원인 병원체 및 위험 인자들에 조사를 위해, 더 많은 수의 소아 환자들을 대상으로 후속 연구가 필요하다고 생각된다.

요약

목적: 본 연구는 소아 중추 및 말초신경계의 급성 병합 탈수초질환의 발병률과 임상적 특징을 조사하고, 중추 혹은 말초신경계의 단독 탈수초질환과의 비교 분석을 하고자 하였다.

방법: 부산대어린이병원에서 2010년부터 2015년 사이에 급성 탈수초질환 소아들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 임상증상, 자기공명영상 및 신경전도검사 소견을 바탕으로 진단 기준에 합당한 96명을 선정하였다. 이들을 중추신경계 단독 탈수초질환군(A군, 60명), 말초신경계 단독 탈수초질환군(B군, 30명), 그리고 병합 탈수초질환군(C군, 6명)으로 분류하였다.

결과: 세 군 사이 비교분석을 하였고, 2013-2015년 동안의 발병율(A군, 45.0%; B군, 43.3%; C군, 83.3%; $P=0.024$), 중환자실 입실 비율(A군, 8.3%; B군, 26.7%; C군, 50.0%; $P=0.027$), 전체 입원 기간(A군, 9.7 ± 11.2 일; B군, 12.3 ± 18.7 일; C군, 48.3 ± 51.2 일; $P=0.75$), 스테로이드 치료(A군, 88.3%; B군, 10.0%; C군, 100.0%; $P=0.003$), 면역글로블린 투여(A군, 13.3%; B군, 100.0%; C군, 100.0%; $P=0.002$), 혈장교환술 시행(A군, 0.0%; B군, 3.3%; C군, 50.0%; $P=0.037$; $P=0.037$) 그리고 퇴원시 심각한 활동 장애 비율(A군, 3.3%; B군, 16.7%; C군, 33.3%; $P=0.012$)에서 의미 있는 차이가 있었다.

결론: 급성 탈수초질환 추정되는 경우에, 병합 탈수초질환군이 단

독 탈수초질환군에 비해 불량한 경과를 보일 수 있으므로, 신경영상 및 신경전도검사 등의 광범위한 검사를 통해 병합 탈수초질환에 대한 정확한 진단과 신속한 치료를 함으로써, 비가역적인 신경학적 후유증을 방지할 수 있겠다.

References

- 1) Jeong YH, Lee EH, Jeong MH, Ko TS. Electrophysiologic subtypes and prognosis of childhood Guillain-Barré syndrome. J Korean Child Neurol Soc 2010;18:91-9.
- 2) Cortese A, Franciotta D, Alfonsi E, Visigalli N, Zardini E, Diamanti L, et al. Combined central and peripheral demyelination: clinical features, diagnostic findings, and treatment. J Neurol Sci 2016;363:182-7.
- 3) Adamovic T, Riou EM, Bernard G, Vanasse M, Décarie JC, Poulin C, et al. Acute combined central and peripheral nervous system demyelination in children. Pediatr Neurol 2008;39:307-16.
- 4) Amit R, Shapira Y, Blank A, Aker M. Acute, severe, central and peripheral nervous system combined demyelination. Pediatr Neurol 1986;2:47-50.
- 5) Aimoto Y, Moriwaka F, Matsumoto A, Tashiro K, Abe K. A case of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with demyelinating peripheral neuropathy. No To Shinkei 1996;48: 857-60.
- 6) Katchanov J, Lünemann JD, Masuhr F, Becker D, Ahmadi M, Bösel J, et al. Acute combined central and peripheral inflammatory demyelination. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75: 1784-6.
- 7) Howell KB, Wanigasinghe J, Leventer RJ, Ryan MM. Concomitant transverse myelitis and acute motor axonal neuropathy in an adolescent. Pediatr Neurol 2007;37:378-81.
- 8) Pagano MA, Allievi A, Muñoz SA, Marroquín V, Biaggioni M, Vallejos LF. Association between acute disseminated encephalomyelitis and Guillain-Barré syndrome in an adult. Medicina 2011;71:254-6.
- 9) Thomas AA, Stommel EW. A case of acute combined central and peripheral demyelination. J Clin Neuromuscul Dis 2014;15:112-6.
- 10) Menon B, Bedi SS, Rao GU. Combined central and peripheral demyelination. J Neurosci Rural Pract 2014;5:78-80.
- 11) Kim S, Park KM, Park J, Ha SY, Kim SE, Kim JK, et al. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy combined with optic neuritis. Korean J Clin Neurophysiol 2013;15:13-8.
- 12) Lee SA, Choi IS. The combined peripheral and central demyelinating disease associated with pulmonary tuberculosis. J Korean Neurol Assoc 2000;18:240-3.
- 13) Tenenbaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology 2002;59:1224-31.
- 14) Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagen-

- locher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;56:1313-8.
- 15) Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e21.
- 16) Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002;59:499-505.
- 17) Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology* 2007;68:1474-80.
- 18) The clinical profile of optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673-8.
- 19) Beck RW. The optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1051-3.
- 20) Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol* 2008;64:325-31.
- 21) van der Meché FG, Vermeulen M, Busch HF. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Conduction failure before and during immunoglobulin or plasma therapy. *Brain* 1989;112:1563-71.
- 22) Jones RH Jr, Harmon RL, Harper CM Jr, Bolton CF. An approach to pediatric electromyography. In: Royden H, Jones CFB, Harper CM, editors. *Pediatric clinical electromyography*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:1-36.
- 23) Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, Furione M, Zardini E, Franciotta D, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology* 2005;65:1057-65.
- 24) Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000;123:2407-22.
- 25) Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001;56:1308-12.