

면역 치료에 효과를 보인 자가면역자율신경절병

나승희 · 이익성^a · 이태경^a

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 신경과, 순천향대학교 의과대학 순천향대학교 부천병원 신경과^a

A Case of Autoimmune Autonomic Ganglionopathy Responding to Immunotherapy

Seunghee Na, MD, Eek-Sung Lee, MD, PhD^a, Tae-Kyeong Lee, MD, PhD^a

Department of Neurology, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon; ^aDepartment of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

ABSTRACT

Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) is a rare disorder involving both cholinergic and noradrenergic autonomic pathways with progressive but monophasic disease course. Patients with AAG often have an antecedent event such as viral infection and show diverse autonomic dysfunction. Anti-ganglionic acetylcholine receptor antibody can be detected in about half of them. Based on pathophysiology, the response to immunotherapy is usually good. We experienced a patient with autoimmune autonomic neuropathy after a febrile illness responding to plasmapheresis following intravenous immunoglobulin.

(J Pain Auton Disord 2017;6:46-50)

KEYWORDS

Autonomic nervous system, Ganglion, Autoimmune disease, Peripheral neuropathies, Immunotherapy

급성자율신경병(acute autonomic neuropathy)은 일차적으로 또는 다양한 질병에 의해 이차적으로 자율신경부전(autonomic failure)을 나타내는 질환이다.¹ 다른 신경학적 이상 증상 없이 자율신경부전에 국한되어 기타 기저 질환과 관계 없이 특발성으로 발현되는 경우, 이를 자가면역자율신경병증(autoimmune autonomic neuropathy, AAN), 급성 범자율신경기능이상(acute pandysautonomia), 또는 특발성 자율신경병(idiopathic autonomic neuropathy) 등으로 지칭해 왔다. 대개 급성 또는 아급성으로 진행하며, 단상성(mono-

phasic)이고, 질환의 발병 전 감기 증상이나 설사 등 감염이 선행하기도 한다.² 이는 대개 자가면역반응에 의해 발생한다고 알려져 있는데, 관련된 항체로 신경절 아세틸콜린수용체 항체(anti-ganglionic acetylcholine receptor [AChR] antibody)가 발견된 바가 있어 최근에는 자가면역자율신경절병(autoimmune autonomic ganglionopathy, AAG)으로 부르고 있다.^{2,3} 보통 콜린성 및 아드레날린성 기능 저하를 함께 나타내지만 일부에서는 콜린성 자율신경부전에 국한되거나 창자(enteric)기능 이상 혹은 무한증(anhidrosis)만을 보이기

Received: November 16, 2017 / Revised: December 12, 2017 / Accepted: December 14, 2017

Address for correspondence: Tae-Kyeong Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Bucheon 14584, Korea

Tel: +82-32-621-5056, Fax: +82-32-322-7416, E-mail: xorudoc@schmc.ac.kr

* This work was supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

도 한다.¹ 질환의 기전에 근거하여 면역글로불린 투여나 혈장교환술 등을 통해 임상적으로 호전되거나, 일부에서는 치료 후 후유증 없이 회복된 상태로 지속되기도 한다는 보고가 있다.⁴ 저자들은 수일간의 열과 근육통에 이어 급성으로 진행된 자율신경부전 환자에게서 면역 치료를 시행하고 증상이 회복된 증례가 있어 이를 소개하고자 한다.

증례

30세 남자가 갑자기 발생한 눈부심, 위장관운동 이상 및 배뇨장애를 주소로 응급실로 내원하였다. 환자는 이전에 진단 받은 기저 질환이 없던 건강한 상태였으나, 5일 전부터 38.0°C의 열과 전신근육통이 있어 타병원에서 독감의 의심된다고 하여 타미플루(tamiflu)와 해열제를 복용하며 내원 전일부터 정상 체온으로 회복된 상태였다. 내원 당일 오전부터 우안 동공이 확장되고 오후에는 좌안 동공이 확장되었으며, 저녁부터 배뇨장애와 복부의 불편감이 동반되었다. 다음 날 입마름, 눈마름과 함께 전신의 땀분비가 감소하였고, 기립어지럼이 발생하였다. 배뇨장애와 잔뇨감이 점차 악화되었으며, 식사 후 구역과 구토가 있었고, 변비가 심해 배변이 어려웠다.

입원 당시 활력징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 75/min, 호흡수 20/min, 체온 36.8°C로 안정적이었고, 이후 정상 체온을 유지하였다. 신경학적 진찰에서 양안이 산동되어 있었으며(오른쪽/왼쪽 5 mm/5 mm), 동공빛반사가 소실되었다. 이 외 뇌신경 검사는 특이 소견을 보이지 않았고, 정상 심부건반사를 보였으며, 근력 검사와 감각 검사는 모두 정상이었다. 신체진찰에서는 장음(bowel sound)이 소실되어 있었다.

양안에 0.125% pilocarpine 점안 시 모두 축동되어, 양안의 탈신경민감도(denervation sensitivity)가 있는 긴장동공(tonic pupil)으로 추정되었다. 입원 직후 시행하였던 자율신경 검사에서, 심호흡 시 심박동변이(E:I ratio)는 1.19로, 나이에 따른 정상 범위(>1.18)를 보였다. Finometer[®] (Finapres Medical systems, Amsterdam, The Netherlands)를 이용한 발살바수기(Valsalva maneuver)에서 발살바비(Valsalva ratio)는 1.48로 정상 범위(>1.50)보다 다소 낮게 측정되었으나, 후기 제2상과 제4상의 혈압 회복 및 맥박의 변화가 정상적이고, 혈압 회복 시간(pressure recovery time)은 약 1.5초로 정상이었다(Fig. 1). 기립경사 검사(tilt table test)에서 누운 상태의 기저혈압이 134/89 mmHg, 맥박이 72/min으로 측정되었으나 기립 직후 102/72 mmHg, 맥박 87/min이었으며, 5분

후 혈압 111/72 mmHg, 맥박 107/min으로 측정되었고, 이후에는 환자가 구역과 어지럼을 심하게 호소하여 검사를 중단하였다. 검사를 중단한 뒤에도 혈압의 저하와 맥박의 증가는 한동안 유지되었다(Fig. 1-C). 수축기 혈압이 20 mmHg 이상 저하된 상태가 5분 이상 지속되어 기립저혈압(orthostatic hypotension)을 보였으나 맥박의 증가로 교정하려는 소견을 보였다. 교감신경피부반응(sympathetic skin response) 검사에서 상하지 말단에서 모두 자극에 대한 반응이 소실되어 있었고, Q-sweat[®] (WR Medical Electronics Co, Stillwater, MN, USA)을 이용한 정량적 땀분비축삭반응 검사(quantitative sudomotor axon reflex test, QSART)에서는 전완과 하지 근원위부 세 부위에서, 특히 하지에서 정상 범위의 절반 이하로 땀분비가 감소되었다. 양상하지에서 시행한 신경전도 검사는 정상이었다. 자가배뇨 후 측정된 잔뇨는 139 mL로, 간헐적 자가도뇨법(clean intermittent catheterization, CIC)을 이용하여 배뇨하였다.

급성 자율신경병의 감별진단을 위해 시행한 뇌 단층촬영 검사 및 경부 자기공명영상, anti-nuclear antibody, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Scl-70, anti-dsDNA antibodies 등을 포함한 자가항체 검사, 각종 혈액 검사, 뇌척수액 검사 등에서 모두 정상 소견을 보였다. 내원 전 발생하였던 열과 전신근육통을 고려하여 시행한 인플루엔자 검사도 음성이었다. 이를 종합하였을 때 임상적으로 자가면역자율신경병에 해당한다고 판단되어 면역글로불린(intravenous immunoglobulin) 치료를 시작하였다. 0.4 g/kg/day로 5일간 치료를 시행하였고, 기립어지럼은 호전되었으나 배뇨장애와 복부 불편감, 변비 및 장음소실은 큰 변화가 없었다. 환자는 배뇨장애로 면역글로불린을 이용한 치료가 종료된 후 추적한 자율신경 검사에서, 처음 기립경 검사에서 관찰되었던 수축기 혈압의 저하 및 맥박 상승은 모두 정상으로 호전되었지만 Finometer[®] (Finapres Medical systems, Amsterdam, The Netherlands)를 이용한 발살바수기에서 발살바비는 1.48에서 1.24로 더 감소하였다. 이에 3주 후 다섯 차례의 혈장교환술(plasma pheresis)을 시행하였다. 이후 위장관운동 이상이 점차 호전되었으며, 긴장동공이 정상 소견으로 회복되었고, 배뇨장애도 호전되어 CIC 없이 배뇨가 가능해졌다. 4개월 후 추적한 자율신경 검사에서 심호흡 시 심박동변이, 발살바수기에서의 발살바비, 기립경 검사 등이 모두 정상 소견이었고, QSART에서 전완의 땀분비는 정상 범위로 회복되었으나 하지근원위부의 땀분비는 감소된 상태로 지속되었다(Table 1). 환자는 퇴원 후 약 12개월 동안 추적하였고, 추적 기간 동안 일상생활 수행에 불편감 없이 유지되었다.

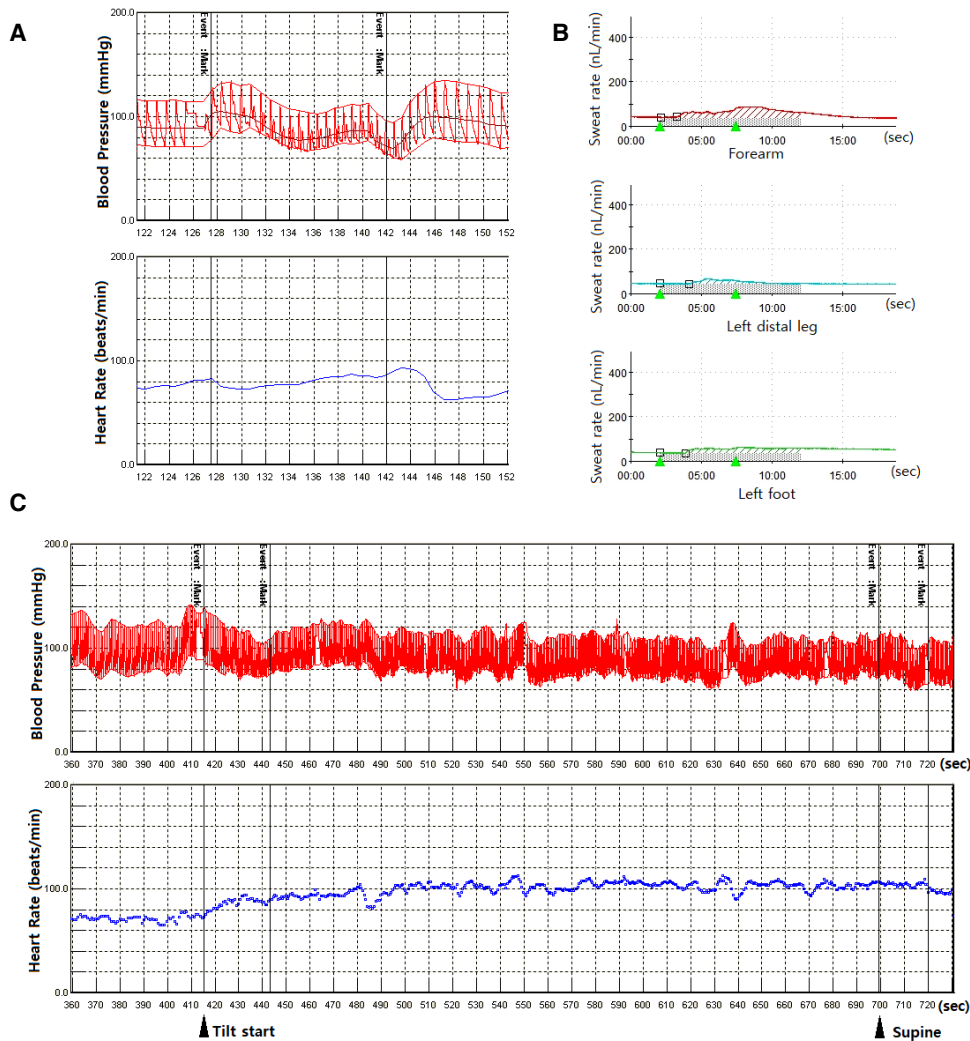


Figure 1. Autonomic function tests. (A) Valsalva maneuver. The valsalva maneuver was performed while maintaining an expiratory pressure of 40 mmHg and estimated E:I ratio was normal. (B) QSART. During QSART, total sweat volume were decreased on the forearm, distal leg, and foot. (C) Tilt-table test. On tilt-table test, decreased and unstable blood pressure on head up tilt with increased pulse rate was observed. Decreased and unstable blood pressure with increased heart rate were persisted for some period after lying down. QSART, quantitative sudomotor axon reflex test.

고찰

급성자율신경병증은 신생물말림 증후군(paraneoplastic syndrome), 결합조직병, Lambert-Eaton 증후군이나 포르피린증(porphyrria) 등에 의해 동반 증상의 하나로 발현되거나, 이와 별개로 특발성으로 AAN으로 나타나기도 한다. 1969년 Young 등에 의해 자율신경부전 단독으로 발현하였다가 호전된 증례가 보고된 이래, 급성 자율신경병증의 임상병리학적 기전 및 그 양상에 대한 연구가 이어졌다.⁵ 이는 감각 또는 운동신경의 침범 여부에 따라 다음과 같이 세분화할

수 있는데, 자율신경부전에 감각 이상이 동반되는 급성 자율감각신경병증(acute autonomic and sensory neuropathy), 감각 및 운동신경의 이상이 함께 나타나는 급성 자율감각운동신경병증(acute autonomic sensory and motor neuropathy), 자율신경부전만 단독으로 보이는 순수 자율신경병증(pure autonomic neuropathy)이 있다.⁶ 이 중 순수 자율신경병증의 약 절반 가량에서 신경절 AchR 항체가 발견되어 AAG로 칭하는 추세인데, 신경절 AchR 항체가 음성이라 하더라도 AAG의 진단을 배제할 수 없다.^{2,3} 자율신경절의 니코틴 AchR에 대한 자가항체는 콜린성 시냅스의 신호 전달을 방

Table 1. Autonomic function results of the initial autonomic function test and follow-up test after four months later

	HRdb	Valsalva test		HUT			QSART(μ L)		
	E:I ratio	Valsalva ratio	30:15 ratio	Δ sBP	Δ dBP	Δ HR	Forearm	L dist leg	L foot
Normal range	>1.18	>1.50	>1.09				>0.310	>0.770	>0.330
Initial	1.19	1.48	1.06	-25	-19	+32	0.291	0.088	0.172
Follow up	1.26	1.93	1.15	0	+9	+7	0.303	0.097	0.036

HRdb, heart rate during deep breathing; HUT, head up tilt test; QSART, quantitative sudomotor axon reflex test; sBP, systolic blood pressure (mmHg); dBP, diastolic blood pressure (mmHg); HR, heart rate (beats/min).

해하여 결과적으로 자율신경부전이 나타나게 된다고 알려져 있다. 특발성 자율신경병증에서는 약 절반 가까이에서 이 항체가 발견되는 반면, 기립빈맥 증후군(postural orthostatic tachycardia syndrome)이나 특발성 위장관운동 이상(idiopathic gastrointestinal dysmotility) 등의 질환에서는 훨씬 적은 빈도(<20%, low titer)로 관찰되었다. 또한, 혼합자율신경척도(composite autonomic scoring scale)로 측정된 자율신경부전의 정도(severity)는 신경절 AchR 항체의 역가(titer)와 비례하였다.³ AAG에서 항체가 존재하는 경우 항체가 발견되지 않는 환자군에 비해 비교적 아급성의 발현을 보이고, 이상 동공, 위장관운동 이상 등이 더 흔하게 나타나며, 자율신경 검사에서 cardiovagal 영역에서 기능 저하가 더 심하다는 연구가 있었다.⁷ 그러나 면역 치료에 대한 반응은 항체 유무에 관계 없이 좋은 편인 것으로 알려져 있다.⁸ 또한 이러한 항체 검사는 임상 양상 및 자율신경 검사 결과와 더불어 아급성 및 만성 경과를 보이는 시누클레인 병(synucleinopathy)의 순수자율신경부전(pure autonomic failure)이나 다계통위축증(multiple system atrophy)와의 감별에 도움이 될 수 있다.⁹ 우리나라에서는 고열이 선행된 이후 발생, 수개월 동안 지속되는 범자율신경부전을 호소하는 환자에게서 신경절 AchR 항체는 검사에서 음성이었으나 SSA 항체가 양성을 보이고, 면역 치료 없이도 호전 추세를 보였던 급성 자율신경병증 증례가 보고된 바 있다.¹⁰

AAG에서 효과가 있다고 알려진 면역 치료에는 면역글로블린, 혈장교환술 그리고 면역억제제가 있다.⁴ 면역글로블린은 단독으로 혹은 스테로이드와 함께 병행하여 사용이 가능하다. 대부분이 증례 보고에 근거하기 때문에 가장 적합한 용량을 알 수 없지만, 일반적으로 400 mg/kg/day로 5일간 사용하거나 증상에 따라 조절하여 0.2-1 g/kg을 주 2회씩 2주 이상 사용하였다는 보고가 있다. 대부분 투여 시 심각한 부작용이 없고 면역글로블린 단독으로 회복이 되는 경우도 있으나, 임상적으로 호전이 없는 경우 다른 면역 치료를 병용하기도 한다. 혈장교환술은 단독으로, 혹은 스테로이드나 azathioprine과 같은 면역억제제를 함께 투여하며 시행한다. 시행 프로토콜은 센터마다 다양하나,

약 5-10회를 적당한 간격을 두고 혈장교환술을 반복한다. 스테로이드는 단독 요법으로 사용한 경우 큰 효과가 없다고 알려져 있으나 면역글로블린 등의 면역 치료와 함께 병행하는 경우 효과가 비교적 장기적으로 지속될 수 있다. 면역억제제는 일반적으로 면역매개신경계 질환에 많이 사용되는 azathioprine 이외에도 cyclophosphamide, mycophenolate mofetil 및 rituximab 등을 이용해 볼 수 있으나, 비교적 적은 수의 증례 보고에 제한되어 있고, 다양한 부작용이 있을 수 있어 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.⁴

본 환자는 열과 몸살 증상 이후 갑자기 발생, 악화되는 자율신경부전을 주소로 내원하였으며 임상적으로는 심한 배뇨장애와 위장관운동 이상, 동공과 분비 이상과 같이 주로 콜린성 부교감신경 이상을 더 심하게 호소하였고, 땀분비 이상과 기립저혈압과 같은 교감신경계 이상은 상대적으로 심하지 않은 양상을 보였다. 이에 임상적으로는 ‘cholinergic dysautonomia’에 해당한다고 볼 수 있다. 발병 초기와 치료를 하면서 시행한 자율신경 검사에서 cardiovagal, cholinergic 영역의 이상과 경미한 adrenergic 영역의 이상이 모두 관찰되었으나 자율신경 기능의 이상 정도가 환자 증상의 심한 정도와 일치하지는 않았다. 면역글로블린 투여 후 기립어지럼 등은 상당한 호전을 보였으나 이외의 자율신경부전은 지속되어 추가적으로 혈장교환술을 시행하였고, 배뇨장애와 위장관운동 이상이 함께 회복되었다. 4개월 후 추적한 자율신경 검사에서는 QSART에서 땀분비 감소만 보였고, 나머지 검사에서는 모두 정상 소견을 보였다. 환자의 증상과 자율신경 기능 검사 소견을 종합하여 보면 범자율신경병증(pandysautonomia)에 해당하지만 급성 자율신경병증에서 자율신경계의 각 영역을 침범하는 정도는 환자마다 달라서 심각한 심혈관계 부전을 보이는 경우도 있으며, 선택적으로 위장관계만을 침범하거나 동공과 땀분비 이상만을 보이는 경우도 있다.¹ 이는 신경절 AchR 항체의 분포와 정도에 따라 달라질 수 있을 것이다.

본 환자에서는 비록 신경절 AchR 항체를 측정하지 않았으나, 임상적으로 AAG가 의심되어 면역 치료를 시행하였

고, 좋은 치료 효과를 보였으며 재발 없이 지속 중이다. 비록 현재 신경절 AchR 항체 검사가 국내 기관에서는 일반적으로 상용화되어 있지 않아 불가하나, 대신 해외 검사실 의뢰로는 가능하여 이를 시행하지 않은 것이 본 증례의 보다 명확한 진단에 있어 아쉬운 점이다. 그러나 이 질환에서는 신경절 AchR 항체 유무에 따라 임상 양상의 차이가 존재하나 이와 관련 없이 면역 치료의 효과가 비교적 좋은 것으로 알려져 있다. 그러므로 급성으로 발현하는 자율신경병증을 호소하는 환자에게서 이를 유발할 수 있는 이차적인 기저 질환을 빠르게 감별하고, 적절하게 면역 치료를 시행하는 것이 환자의 예후에 많은 도움이 될 것이다.

REFERENCES

1. Koike H, Sobue G. Wide range of clinicopathological features in immune-mediated autonomic neuropathies. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013;4:46-59.
2. Cho JH. Autoimmune autonomic ganglionopathy. *J Pain Auton Disord* 2016;5:1-5.
3. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000;343:847-855.
4. Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, Sandroni P, Low PA. Immunotherapy for autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009;146:22-25.
5. Young RR, Asbury AK, Corbett JL, Adams RD. Pure pan-dysautonomia with recovery. Description and discussion of diagnostic criteria. *Brain* 1975;98:613-636.
6. Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:98-106.
7. Sandroni P, Vernino S, Klein CM, Lennon VA, Benrud-Larson L, Sletten D, et al. Idiopathic autonomic neuropathy: comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol* 2004;61:44-48.
8. Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Efficacy of immunotherapy in seropositive and seronegative putative autoimmune autonomic ganglionopathy. *Neurology* 2009;72:2002-2008.
9. Goldstein DS, Holmes C, Imrich R. Clinical laboratory evaluation of autoimmune autonomic ganglionopathy: preliminary observations. *Auton Neurosci* 2009;146:18-21.
10. Kim JY, An HK, Lee J, Lee AY, Sohn EH. A case of acute autonomic neuropathy after febrile illness. *J Pain Auton Disord* 2016;5:48-52.