



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

추적 관찰을 통한 단일 시신경염  
환자의 예후, 진단 및 위험 인자  
분석

연세대학교 대학원

의 학 과

김 봉 제

추적 관찰을 통한 단일 시신경염  
환자의 예후, 진단 및 위험 인자  
분석

지도교수 이 필 휴

이 논문을 석 사 학위논문으로 제출함

2016 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

김 봉 제

# 김봉제 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 김 승 민 인

심사위원 이 필 휴 인

심사위원 김 찬 윤 인

연세대학교 대학원

2016 년 12 월

## 감사의 글

연세대학교와 세브란스 병원에 연고가 없었던 신경과 전공의 시절의 저를 제자로 받아 주시고 학업과 연구에 많은 지도를 주신 이필휴 교수님께 이 글을 빌어 감사의 말을 드립니다. 또한 면식이 없던 저를 위해 심사 위원장을 맡아 주신 김승민 교수님과 심사위원으로 참여 해 주신 김찬윤 교수님께도 심사 기간 중 보내주신 많은 가르침과 배려에 다시 한번 고마움을 전합니다. 또한 신경과 전임의 생활 동안 많은 가르침을 주시고 석사 논문 작성에 도움을 주신 서울대학교 병원의 성정준 교수님과 서울대학교 보라매 병원의 홍운호 교수님께도 깊은 감사를 드리며 모든 교수님들께 건강과 행복이 가득하기를 기원합니다. 마지막으로 석사 과정을 마칠 수 있게 도움을 주신 부모님과 아내, 그리고 두 딸 아린, 아연에게도 사랑과 고마움을 전합니다.

2016.12월  
김봉제 씀

## <차례>

국문요약 .....	1
I. 서론 .....	2
II. 재료 및 방법 .....	4
III. 결과 .....	7
IV. 고찰 .....	23
V. 결론 .....	31
참고문헌 .....	32
ABSTRACT .....	37

## 그림 차례

그림 1. 연구 대상 환자 선정 및 배제 과정의 흐름도 .....	8
그림 2. 병변 안구의 첫 내원 당시 시력과 방문 시점 에서의 시력 비교 .....	9
그림 3. 환자의 시신경 유두 섬유층 두께 측정 결과 .....	10
그림 4. 병변안의 시야 검사 이상 양상 .....	11

## 표 차례

표 1. Dermographics, clinical features and laboratory findings of optic neuritis patients. ....	12
표 2. Final diagnosis at last follow-up. ....	17
표 3. Comparisons of clinical features, Laboratory and MRI findings between idiopathic solitary optic neuritis and relapsing group. ....	18
표 4. Comparisons of clinical features and laboratory findings among idiopathic solitary optic neuritis(ON), multiple sclereosis(MS) group and neuromyelitis optica spectrum disorder(NMOSD) patients. ....	20

표5. MRI findings of idiopathic solitary optic neuritis, multiple sclerosis group (MS or CIS) and neuromyelitis spectrum disorder patient. …… 22

표6. Clinical functional status of three groups (idiopathic solitary optic neuritis, multiple sclerosis or clinically isolated syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder) at last follow-up. …………… 23



## 국문요약

### 추적 관찰을 통한 단일 시신경염 환자의 예후, 진단 및 위험 인자 분석

시신경염은 다양한 원인 질환으로 발병하며 서양에서는 추적 관찰 결과 다발성 경화증으로 최종 진단 되는 경우가 많아 첫 시신경염의 발병을 다발성 경화증의 첫 임상적 삽화, 즉 임상적 단독 증후군으로 생각하는 경우가 많다. 하지만 국내를 포함한 동양에서는 다발성 경화증으로 전환되는 비율이 적고 임상 양상, 검사 소견 등이 서양과 차이가 있어 시신경염의 원인 질환이 서양과는 다를 것으로 예상되어 왔다. 본 연구에서는 후향적 방법을 통해 첫 시신경염으로 내원한 환자의 임상 양상, 검사실 소견을 작성하고 추적 관찰을 통해 이들의 최종 진단과 신경학적 예후를 기록하여 시신경염이 최종적으로 어떤 질환군으로 진단 되는지의 여부와 어떤 요인이 다발성 경화증이나 시신경 척수염 범주질환으로 전환 시키는 위험 인자인지를 평가하려 하였다. 최종 84명의 환자를 평균 45개월을 추적 관찰한 결과 최종 진단으로 특발성 단독 시신경염이 49명으로 가장 많았고 시신경척수염 범주질환이 16명(20%), 다발성 경화증과 임상적 단독 증후군 환자가 8명 (10%)으로 진단되었다. 검사 소견에서는 병변 안의 유두 섬유층 두께 감소, 아쿠아포린-4항체와 항 핵항체의 양성 소견, 두부 자기 공명영상에서 가돌리움 조영 증강 병변의 존재가 시신경 척수염 범주질환으로 전환을 시키는 위험 인자였고 두부 자기 공명영상에서 비특이적 백색질 병변의 존재는 다발성 경화증으로 전환을 높였다. 척추 자기 공명영상에서 병변이 관찰되는 경우는 다발성 경화증, 시신경 척수염 범주질환 모두의 전환 위험 인자였다. 본 연구를 통해 국내 시신경염 환자의 최종 진단 및 원인 질환은 서양과 차이가 있으며 국내 시신경염 환자의 탈수초질환으로의 전환 위험인자 및 예후에 대해 알 수 있었다.

-----  
핵심되는 말 : 시신경염, 다발성경화증, 시신경 척수염 범주질환

추적 관찰을 통한 단일 시신경염 환자의 예후, 진단 및 위험 인자 분석

<지도 교수 이필휴>

연세대학교 대학원 의학과

김봉제

## I. 서론

시신경염(optic neuritis)은 시신경에 염증으로 인해 발생하는 질환으로 전 세계적으로 발병률(incidence)은 10만명당 1년에 0.9-2.18명 정도로 보고 되어 있다.<sup>1-4</sup> 역학 연구상에서는 여성에서 남성 보다 많은 것으로 되어 있는데 북유럽에서는 여성이 남성이 비해 3배정도 흔하다고 알려진 것에 비해 일본에서는 1.22배라는 보고가 있어 인종간 차이가 있는 것으로 보인다.<sup>5-7</sup> 시신경염의 경우 연구자들 사이에 정해진 명확한 진단 기준은 없는 상태로 보통 임상적으로 진단 하며 따라서 감별하여야 하는 질환이 많고 치료 또한 원인 질환에 따라 다양하다. 시신경염의 원인 질환으로는 탈수초성 질환(demyelinating disease), 자가 면역성 질환(autoimmune disease), 감염성 질환(infectious disease), 사르코이드증과 같은 비감염성 염증 질환, 신생물 딸림 증후군(paraneoplastic syndrome) 연관 시신경병 등이 있으나 특발성(idiopathic)으로 원인을 모르는 경우 또한 많다.<sup>8</sup> 시신경염의 원인 질환 중 탈수초 질환의 경우 추적 관찰을 하면 시신경 뿐 아니라 뇌, 척수에도 광범위한 병변이 발생, 신경학적 후유를 남기게 되어 조기에 정확한 진단 및 치료가 중요한데 다발성 경화증(multiple sclerosis)의 경우 첫 발병(attack)으로 시신경염 발생이 흔하여 서양에서는 가장 흔한 시신경염의 원인으로 알려져 있다.

서양에서 진행된 연구 결과에 따르면 다발성 경화증의 첫 증상이 시신경염으로 나타나는 경우가 25%, 다발성 경화증 환자의 70%는 증상이 재발하는 과정에서 시신경염을 경험한다고 하며 첫 시신경염으로 내원한 환자를 추적 관찰하게 될 때 추후 다발성 경화증으로 전환(conversion)될 확률이 35-75%에 이른 다고 한다.<sup>8,9,10</sup> 이런 이유로 서양에서는 첫 시신경염의 발병을 임상적 단독 증후군(Clinically isolated syndrome,

CIS)의 일환, 즉 다발성 경화증의 첫 임상 삽화로 판단하며 경과 관찰시에는 다른 중추신경계를 침범한 증상 재발을 통해 최종적으로는 다발성 경화증으로 전환 될 가능성이 높은 질환으로 보고 있다. 시신경염 환자에서 다발성 경화증으로의 전환되는 위험 인자를 밝힌 중요한 연구로 시신경염 치료 연구(Optic neuritis treatment Trial, ONTT)<sup>11</sup>를 들 수 있는데 이 연구는 전향적 연구로 환자가 시신경염으로 내원 시 시행한 뇌 자기공명영상(brain MRI) 이상 소견이 다발성 경화증으로의 중요한 전환 인자임을 밝혔다. 이 연구에 따르면 뇌 자기공명영상 소견에서 무증상 병변이 있었던 환자의 경우 15년 이내 다발성 경화증으로 전환 될 확률이 72%로 정상 뇌 자기 공명 영상소견을 보였던 군의 25%에 비해 높은 결과를 보였다. 하지만 동양인 시신경염 환자에서는 뇌자기공명영상에서 이상 소견이 나올 확률이 서양에 비해 떨어지고 다발성 경화증의 발병률이 서양 보다 낮아 시신경염의 원인으로 다발성 경화증의 중요도가 서양만큼 크지 않다는 보고가 있었다.<sup>14</sup> 또한 다발성 경화증 중 동양인에서 흔한 형태로 알려져 있던 OSMS(Opticospinal multiple sclerosis) 또는 데빅씨 병(Devic disease)이라고 불리던 아형이 아쿠아포린 4 자가 항체(Aquaporin 4 antibody)의 발견으로 시신경 척수염(Neuromyelitisoptica, NMO) 또는 시신경 척수염 범주질환(Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)이라고 불리는 다른 탈수초성 질환임이 밝혀 지게 되어 동양 시신경염 환자에서는 NMOSD의 감별이 더 중요하게 되었다.<sup>12,13</sup>

이러한 시신경염의 주요 원인 질환의 차이, 임상 양상의 차이 등은 시신경염 환자의 진단, 치료 및 예후를 판단하는 과정에서 서양 환자와는 다른 시각의 접근이 필요함을 보여준다. 하지만 아직 까지 동양인을 대상으로 시신경염 환자의 추적 연구는 부족한 실정이다. ONTT연구의 연계연구로 일본에서 시행된 연구가<sup>5</sup> 대표적 연구인데 이 연구에서는 550명 환자의 추적 관찰을 통해 여성 환자가 남자보다 1.22배로 성비차가 서양 보다는 적었고 양안 침범을 한 경우가 28.2%로 서양 환자 보다 많았으며 추적 기간동안 18.6% 환자에서 재발을 하였음을 주요 결과로 밝힌 연구이다. 최근 중국에서 발표한 연구<sup>15</sup>에서는 후향적인 방법으로 107명의 특발성 시신경염 환자들을 추적 관찰 하여 다발성 경화증으로의 전환율이 서양 발표보다는 적고 시신경염으로 내원 시 뇌자기공명영상 소견상 비 특이 백색질 병변이 있거나 좋은 시력을 보이면 다발성 경화증으로 전환될 확률이 높고 영상 소견이 정상이거나 시력이 나쁘면 시신경 척수염 범주 질환으로 전환될 가능성이 높다고 하였다. 중국에서 행해진 다른 연구<sup>16</sup>에서는 특발성 시신경염 115명 환자 중 재발을 한 32명의 환자에서 재발의 위험인자로 원인 질환이 중요한데 시신경 척수염이 다발성 경화증 보다 흔하게 재발을 일으키는 원인

질환이라고 하였다. 이 외에도 몇몇의 연구가 동양 환자를 대상으로 발표되었으나 잘 디자인된 시신경염 환자의 추적 관찰 연구는 부족하다. 예를 들어 연구 대상자를 선정하는 단계에서 첫 증상이 시신경염으로 내원한 환자, 첫 시신경염 관해 후 시신경염이 재발한 환자, 척수염이나 뇌 실질 병변이 있었다가 시신경염이 재발한 환자 등을 모두 포함 하여 진행된 연구가 많아 첫 시신경염으로 방문한 환자만 대상으로 한 연구가 적었고, 짧은 추적 관찰 기간, 다기관 연구의 부재 등이 주요 한계점이었다. 이러한 문제를 해결하려면 과거 증추 신경계 질환 과거력이 없는 자로 첫 시신경염으로 내원한 환자만을 대상으로 전향적 연구를 시행하는 것이 가장 이상적이나 동양권에서 이러한 기준으로 진행된 연구는 없다. 전향적 연구로 최근에 홍콩에서 특발성 단독 시신경염 환자를 대상으로 1년간 추적 관찰을 했던 연구에서는 최종적으로 재발없이 특발성 시신경염으로 남은 환자가 73.3%, 다발성 경화증으로 진행된 환자가 10%, 시신경 척수염 범주질환으로 진행된 환자가 16.7 %라고 보고하였으나 환자의 수가 30명으로 적고 추적 기간이 1년으로 짧아 연구의 한계점이 있었다.<sup>17</sup> 한편 국내 에서 시행된 연구에서는 시신경염의 임상 양상이 다발성 경화증에서 보이는 전형적 시신경염과 다르며 다발성 경화증 환자가 적다는 보고가 있으나 오래 전에 발표한 내용이며 최근 바뀐 원인 질환군의 진단 기준에 맞추어 진행된 연구가 아니며, 적은 환자 수, 짧은 추적 관찰 기간 등의 문제점이 있어 국내 시신경염 환자에서의 임상 양상, 원인 질환, 예후에 대한 정보가 부족한 현실이다.<sup>22</sup> 따라서 본 연구의 목적은 첫 시신경염 증상으로 내원하였던 환자들을 대상으로 이 환자들을 추적 관찰하였을 때 최종 진단, 시신경염의 원인 질환, 국내 시신경염 환자의 임상 양상, 환자의 예후 및 증상 재발에 영향을 줄 수 있는 위험 인자에 대해 분석하고 밝히고자 한다.

## II 재료 및 방법

본 연구는 후향적 연구 방법을 통하여 진행하였으며 시신경염이 발생하여 병원에 내원한 환자를 대상으로 하였다. 이 연구는 다기관 연구로 진행하였으며 서울대학교 병원과 서울대학교 보라매 병원의 데이터 베이스를 통하여 2008년 1월부터 2014년 12월까지 기간 동안 신경과와 안과, 응급실을 방문하여 ‘optic neuritis’, ‘optic neuropathy’의 진단명을 받은 환자들을 대상으로 의무기록 리뷰를 통하여 분석하였다. 연구 제외 기준(exclusion criteria)으로는 내원 당시 발병(attack)보다 이전에 시신경병이 있었던

환자, 시력이나 시야 소실의 기왕력이 있던 자, 시신경병의 가족력이 있는 자, 사지 마비, 감각 이상, 대소변 장애 등 뇌 실질 병변이나 척수병 기왕력이 있었던 자는 모두 제외하여 첫 시신경염으로 내원한 자(first ever onset optic neuritis)를 대상으로 하였으며 첫 내원 후 경과 관찰이 되지 않거나 경과 관찰이 3개월이내로 짧았던 환자 또한 연구에서 제외하기로 하였다. 또한 시신경염 외에 급성, 아급성으로 시력 장애를 초래할 수 있는 안과 질환 환자를 제외하기 위해 검사실 소견, 안과 검진 기록, 안과 의무기록 등을 리뷰하여 허혈성 시신경병, 유전성 시신경병, 독성, 영양성 시신경병, 약물 유발, 감염성 시신경병 및 각종 망막 질환, 포도막, 유리체, 각막, 공막 질환이 진단되거나 의심되는 환자는 포함하지 않았다.

CRF(Clinical research form) 작성은 등록(enrollment), 재발(relapse) 그리고 종료(closing) 단계로 나누어 기록하였다. 등록 단계에서는 환자의 나이, 성별, 단안성 또는 양안성 발병인지 여부, 단안성인 경우 침범 안구의 위치를 기록하였다. 과거력으로는 고혈압, 당뇨, 고지혈증 유무 및 기타 질환력을 작성하고 사회력으로는 흡연력, 음주력을 기록하였다. 병변안의 최대 교정 시력을 스넬렌 시력표(Snellen chart)를 토대로 기록하였으며 시력 측정이 안될 정도로 손상이 심한 경우는 순차적으로 손가락 개수를 인식 할 수 있는지 여부, 손의 움직임 인식할 수 있는지 여부, 빛을 인식 할 수 있는지 또는 없는지 여부를 기록하였다. 안구통이 있는지, 안저 검사 소견상 유두 부종, 유두 출혈 등의 이상이 있는지 여부를 기록 하고 색각 검사의 경우 이시하라 색각표(Ishihara plate)에 맞추어 적색-녹색(Red-Green)색각 이상 인지 파랑-노랑(Blue-Yellow) 색각 이상 인지, 두가지 색각 이상이 동시에 있는지, 시력 손실이 심하여 평가 할 수 없는지 등을 기록하였다. 시각 유발 전위 검사의 경우 Viking사의 Nicolet기기를 이용하여 시행하였으며 P100파형의 형성 유무와 파형이 형성되는 경우 P100파형의 잠복기를 기록 하였다. 시야 검사의 경우 Humphrey 시야 검사 또는 Goldmann 시야 검사를 이용하여 이상 여부를 기록하였으며 암점(scotoma) 종류를 중심 또는 중심점 맹점(central or cecocentral), 중심옆(paracentral), 맹점 확장(enlarging blind spot), 활꼴(arcuate), 구역별(sectoral), 반맹(hemianoptic), 수평(alitudinal), 완전(complete), 사분맹(quadrant), 미만성(diffuse), 협착(constriction) 그리고 그 밖의 이상(others)로 나누어 기록하였다. 시신경 유두 섬유층의 두께(peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, RNFL thickness) 분석은 안과에서 시행한 광 간섭 단층 촬영 장치(Optical coherence tomography, OCT) 결과를 이용하여 신경 섬유층의 네 사분면(superior, inferior, nasal, temporal) 두께의 평균을 구하여 기록하였다. 뇌척수액 검사를 시행한 경우 뇌척수액의 백혈구, 적혈구, 호중구

개수, 단백 농도, 당 농도, 면역 글로불린 G지수(Immunoglobulin G index, IgG index), 올리고 클로날 밴드(oligoclonal band) 양성 여부를 기록하였다.

아쿠아포린 4항체(Aquaporin- 4 antibody, AQP4 Ab)는 영국 Oxford의 John Radcliffe 병원과 서울대학교 병원 본원 두곳에서 세포 기반 분석(Cell-based assay)를 통하여 평가하였고 두 곳 중 한 곳 에서라도 양성으로 나오면 항체가 있는 것으로 판단하였다. 그 외 혈액 검사 로는 항핵항체(antineuclear antibody, ANA), Ro 항체, La항체, 이중 가닥 항체(anti double strand antibody), 류마티스 인자(Rheumatoid factor) 등의 양성 유무를 확인하였다.

모든 자기공명영상(MRI) 소견은 영상 의학과 판독을 토대로 2명의 신경과 의사가 모든 영상을 평가하여 작성하였다. 안구 자기 공명 영상의 경우 시신경에 T2강조 영상 또는 Fluid attenuated inversion recovery(FLAIR)영상에서 고신호 병변 유무, T1 강조 영상에서 가돌리움 조영 증강 병변의 유무, 시신경 부종 여부, 시신경 교차를 포함하는 병변이 있는지 여부, 시신경 뒷분절을 포함하는 병변 여부와 시신경에 긴 분절 병변이 있는지를 분석하여 작성하였다. 시신경의 뒷분절이란 시신경을 Retrobulbar, canalicular, prechiasmal, chiasmal 분절로 나누었을 때 prechiasmal과 chiasmal 분절을 일컬으며 긴 분절이라 함은 시신경의 병변 길이가. 17.6mm이상인 경우로 정하였다.<sup>19</sup>

뇌자기공명영상에서는 비특이 백색질 병변 유무, 다발성 경화증을 시사하는 병변이 있는지 여부, 다발성 경화증을 시사하는 소견시 T2강조 또는 FLAIR 영상에서의 병변 개수, 다발성 경화증을 시사하는 소견 중 가돌리움 조영증강 병변 유무와 함께 시신경 척수염 범주 질환을 시사하는 병변의 유무, 병변이 있을 시 위치를 기록하였다.

척수 자기공명영상에서는 T2강조 또는 FLAIR 영상에서 무증상 병변이 있는지 여부, 병변의 위치(경추, 흉추, 요추 천추 부), 병변의 개수, 가돌리움 조영증강이 되는 병변이 있는지 여부, 시상면에서 척추 3개 분절 이상의 긴 척수 병변이 있는지 , 가로면에서 척수 전체를 침범하는 병변 인지 척수의 부분만 침범하는 병변 인지를 기록하였다.

이와 같은 임상 양상 및 검사 소견을 토대로 첫 내원 시점에서의 진단명을 특발성 시신경염, 임상적 단독 증후군(Clinically isolated syndrome), 다발성 경화증, AQP-4항체 양성 시신경 척수염 범주 질환, AQP4 항체 음성 시신경 척수염 범주 질환, 그 밖의 진단으로 나누어 작성하였다. 다발성 경화증은 2010년 Mcdonald criteria<sup>20</sup>에 따라서 시신경 척수염 범주 질환은 새로 개정된 2015년 진단 기준에 맞추어 진단 하였다.<sup>21</sup>

환자가 재발한 경우는 재발한 날짜와 재발한 임상 형태를 기록하였다. 재발이라 함은 시신경염 형태로 다시 재발한 경우, 척수염 형태, 뇌줄기- 소뇌증후군, 대뇌 증후군, 맨

아래 구역(area of postrema)증후군, 사이뇌(diencephalic) 증후군으로 신경계 증상이 발생한 경우를 포함하였다. 시신경염으로 재발한 경우는 병변 안구 위치와 시력을 기록하였고 환자의 종합적인 기능적 평가를 위해 Expanded Disability Status Scale(EDSS) 점수와 운동 기능(motor function) 평가를 위해 pyramidal function 점수를 기록 하였다.<sup>22</sup> 검사 소견을 토대로 재발 시점에서의 진단명을 기록하였으며 재발을 할 때 마다 검사 소견과 재발 시점에서 변경된 진단명을 작성하였다.

마침 단계에서는 마지막으로 경과 관찰 또는 전화 인터뷰를 시행한 날짜와 함께 총 재발 횟수, 최종 진단명을 작성하였고 마침 단계에서의 최종 교정 시력과 EDSS점수, pyramidal function점수를 기록하였다.

통계 처리는 IBM사의 SPSS(ver.21)를 사용하여 시행하였으며 연속형 변수의 집단간 크기 비교를 위해 Mann-Whitney U test, 명목형 변수의 비교를 위해, Fisher's exact test를 사용하였으며 P-value가 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였다.

### III 결과

2008년 3월부터 2014년 12월까지 서울대학교 병원과 서울대학교 보라매 병원의 데이터 베이스에서 'optic neuropathy', 'optic neuritis'로 검색된 총 231명의 환자 중 연구 배제 기준에 해당된 147명을 제외하고 최종적으로 84명의 시신경염 환자를 대상으로 연구를 진행하게 되었다. (그림 1) 환자들의 첫 내원 당시 평균 나이는 42세 ( $42.02 \pm 1.64$ ) 였으며 최종 경과 관찰한 기간은 평균 45개월( $45.57 \pm 2.32$ )이었다. 여성이 59명(70.2%) 남성이 25명(29.8%)으로 여성 환자가 많았고 여성 대 남성비는 2.36:1이었다. 시신경염이 발생시 편측 안구에 증상이 발생하여 내원한 경우가 66명(77.4%)이며 급성기에 순차적으로 양쪽 안구에 모두 발생하는 경우나 동시에 양안을 침범하는 경우는 18명(21.4%) 이었다. 편측 안구 발생인 경우 좌안에 발생한 경우 35명, 우안에 발생한 경우는 31명으로 유사한 빈도를 보였다.

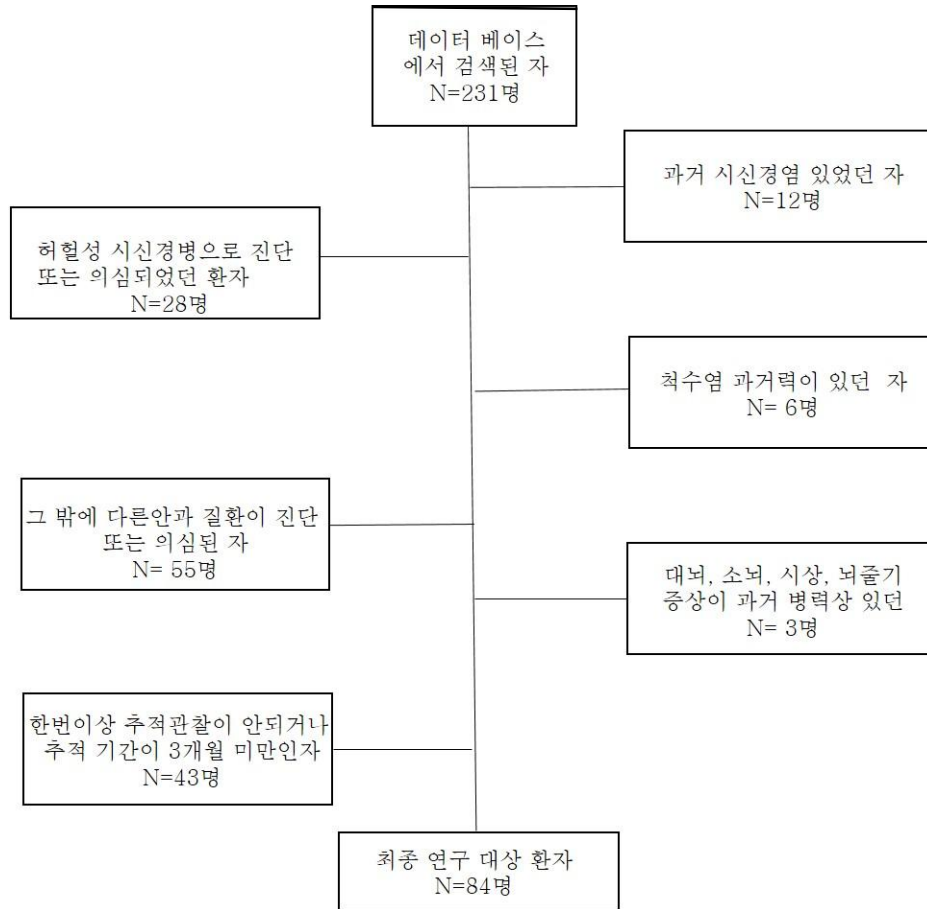


그림 1. 연구 대상 환자 선정 및 배제 과정의 흐름도.

대상 환자의 과거력상 고혈압이 동반되었던 경우는 10명(12%) 당뇨는 2명(2.4%), 고지혈증은 1명(1%)이었으며 그 밖에 기저 질환으로는 갑상선 항진증이 2명, 갑상선 저하증이 1명, B형간염 보균자 2명, 간질성 폐질환이 있던 자 1명, 폐암이 있었으나 완치 판정을 받았던 경우가 1명 있었다. 사회력 상 흡연자는 6명(5.9%) 음주자는 9명(8.9%)이었다.

단안으로 발병한 66명의 안구와 양안으로 발병 한 18명의 안구를 합한 총 102개의 병변 안구에서 시행한 시력검사 결과 0.67보다 좋은 시력이 측정 된 것이 14개 안(13.9%)이었으며 0.67-0.34에 해당된 경우가 14개 안(13.9%), 0.33-0.21에 해당된 경우가 8개안(7.9%), 0.2에서 0.1에 해당된 경우가 13개안(12.9%), 0.1미만으로 측정된 경우가 17개안(16.8%), 손가락 개수(finger count)를 인지할 수 있는 경우가 18개안(17.8%), 손의 움직임(hand motion)을 인지할 수 있는 경우가 3개안(3%), 빛을



감지할 수 있었던 경우가 8개안(7.9%), 빛 조차 감지할 수 없는 경우가 3개안(3%)에 해당 되었다. (그림 2)

64개의 비병변측 안구에 대한 시력검사 결과에서는 45개안에서(70.3%) 0.67이상의 시력이 측정 되었으며 0.67-0.34에 해당된 경우가 9개 안(14.1%), 0.33-0.21에 해당된 경우가 3개안(4.7%), 0.2에서 0.1에 해당된 경우가 5개안(7.8%), 0.1미만으로 측정된 경우가 2개안(3.1%)이었으며 그 이하로 시력이 떨어지는 경우는 관찰되지 않았다.

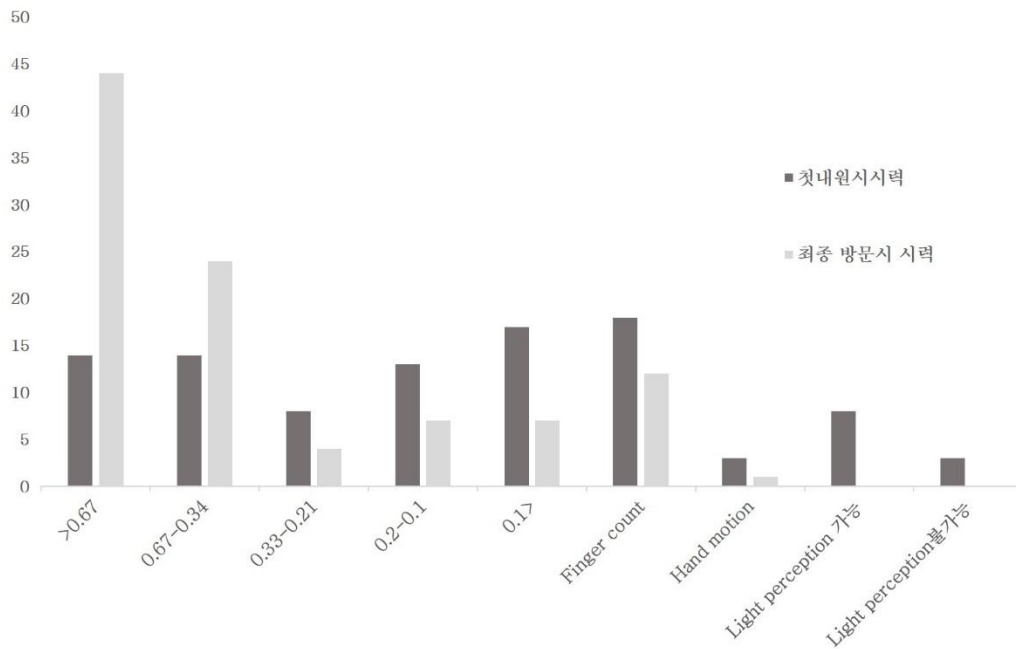


그림 2. 병변 안구의 첫 내원 당시 시력과 최종 방문 시점에서의 시력 비교

안저 검사 결과 시신경 유두 부종이 병변 안에서 관찰되었던 경우는 34명(40.5%)이었으며 유두 부종을 포함한 유두 출혈, 시신경 망막염 등 안저 이상 소견이 있었던 경우 48명(67.6%)으로 안저 검사가 정상이었던 환자 (23명, 32.4%) 보다 흔하였다.

안구통의 경우 44명 환자(52.4%)에서 기록되었는데 통증이 없었던 환자(30명, 35.7%)의 경우 보다 많았고 의무 기록상 안구통 유무를 확인하기 힘들었던 환자의 경우가 10명이 었다.

색각 검사에서는 뚜렷한 색각 이상이 없는 경우가 30명(35.7%)으로 가장 많았고 색각 이상이 있는 경우가 16명(19%), 시력 저하가 심하여 색각 이상 여부를 확인하기가 힘든

경우가 26명 (31%)이었는데 12명의 환자에서는 의무 기록 상 색각 이상 여부를 판단하기 힘들었다. 색각 이상이 있었던 16명 중에서는 적색-녹색 색각 이상이 5명, 파랑-노랑 색각 이상이 1명이었으며 10명에서 적색-녹색 색각 이상과 파랑-노랑 색각 이상이 동시에 관찰되었다.

시각 유발 전위검사 의 경우는 84명의 환자 중 67명에서(66.3%)에서 시행되었다. 80개의 병변 안구 중 P100 파형이 형성되지 않은 경우가 25건(24.8%)으로 가장 많았으며 평균 P100 파형 잠복기는  $127.67\text{ms} \pm 3.04$ 로 측정되었고 64개 안(80%)에서 연장되어 있었다. 46개의 정상안에서 시행된 VEP검사에서의 평균 P100 파형 잠복기는  $106.6 \pm 1.40\text{ms}$ 로 측정되었으며 8개의 안(17%)에서 P100 파형의 잠복기 연장이 관찰되었다.

광 간섭 단층 촬영 장치(OCT)의 경우 80명 환자 중 39명에서(48%)에서 시행되었으며 41개의 병변측 안구에서 측정된 RNFL 두께의 평균값은  $106.73 \mu\text{m} \pm 31.99$ 로 측정되었으며 비병변측 안구의 RNFL두께의 평균값은  $98.96 \mu\text{m} \pm 20.93$ 으로 측정되었다. (그림 3)

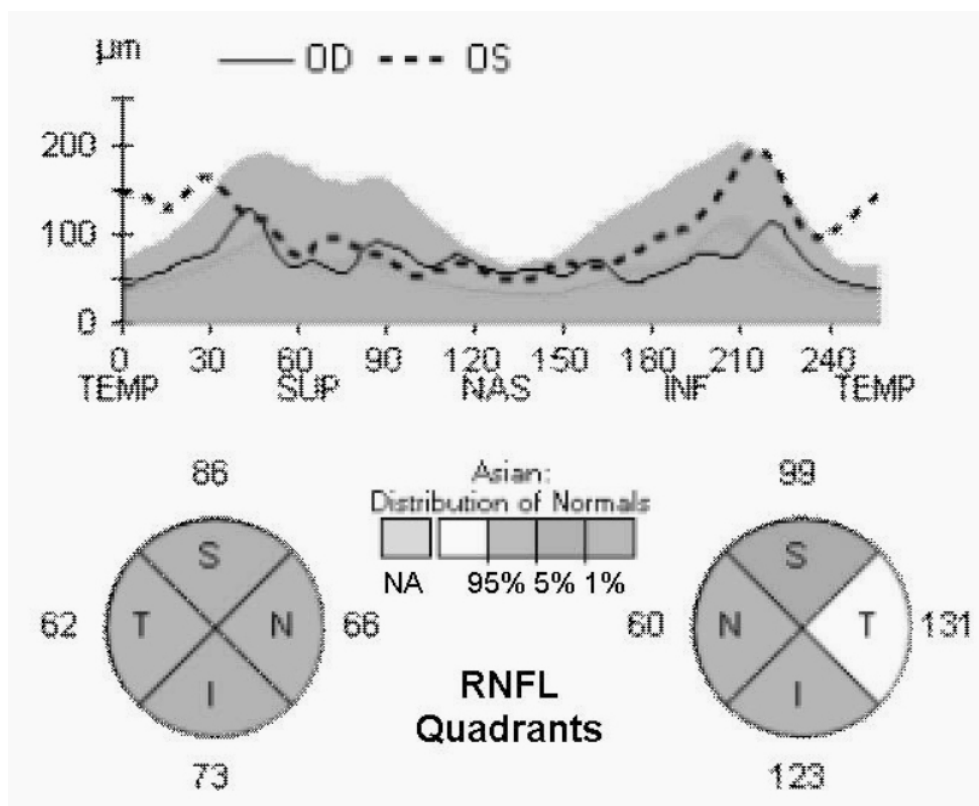


그림 3. 환자의 시신경 유두 섬유층 두께 측정 결과.

우측 시력 저하로 내원한 시신경 척수염 범주 질환 (아쿠아포린 4항체 양성)으로 진단된 환자의 내원 당시 시신경 유두 섬유층(RNFL) 두께 측정 결과임. 윗 그림은 시신경유두 주위를 원형의 스캔(circular scan)을 통해 이쪽(temporal, TEMP)부터 위쪽(superior, SUP,S), 코쪽(nasal, NAS,N), 아래쪽(inferior, INF, I) 섬유층 분절을 표시하고 환자의 RNFL 두께를 선으로 표시함. (오른쪽 눈(OD)은 실선, 왼쪽눈(OS)은 점선으로 표시) 아래 그림은 각 섬유층 사분면의 두께를 수치로(왼쪽 원은 오른쪽눈, 오른쪽 원은 왼쪽 눈에 해당, 수치 단위는  $\mu\text{m}$ ) 나타냄. 우측 안구에서 평균 RNFL 두께가  $72 \mu\text{m}$ 로 왼쪽 안구( $103 \mu\text{m}$ )에 비해 감소한 것을 확인할 수 있음.

시야 검사의 경우 총 78명의환자에서 시행되었으며 골드만 시야검사를 시행한 경우가 40케이스, 험프리 시야검사의 경우 14 케이스, 골드만과 험프리 검사를 모두 시행하였던 경우가 23 케이스였다. 90개의 병변측 안구에서 시행 되어진 시야 검사 결과 중심암점(central) 또는 맹점중심암점(cecocentral) 형태의 시야장애가 25개(24.8%)로 가장 흔하게 관찰되었으며 이후 순차적으로 정상 시야를 보인 경우 15개안(14.9%) 완전시야 소실(complete)을 보인 경우가 12개안(11.9%), 수평 반맹(alitudinal) 형태의 시야 소실이 보인 경우가 10개안(9.9%)에서 관찰되었으며 이외에도 반맹(hemianopic), 암점 확대, 활꼴, 구역 등 시야 장애 등이 소수에서 관찰되었다.(그림 4)

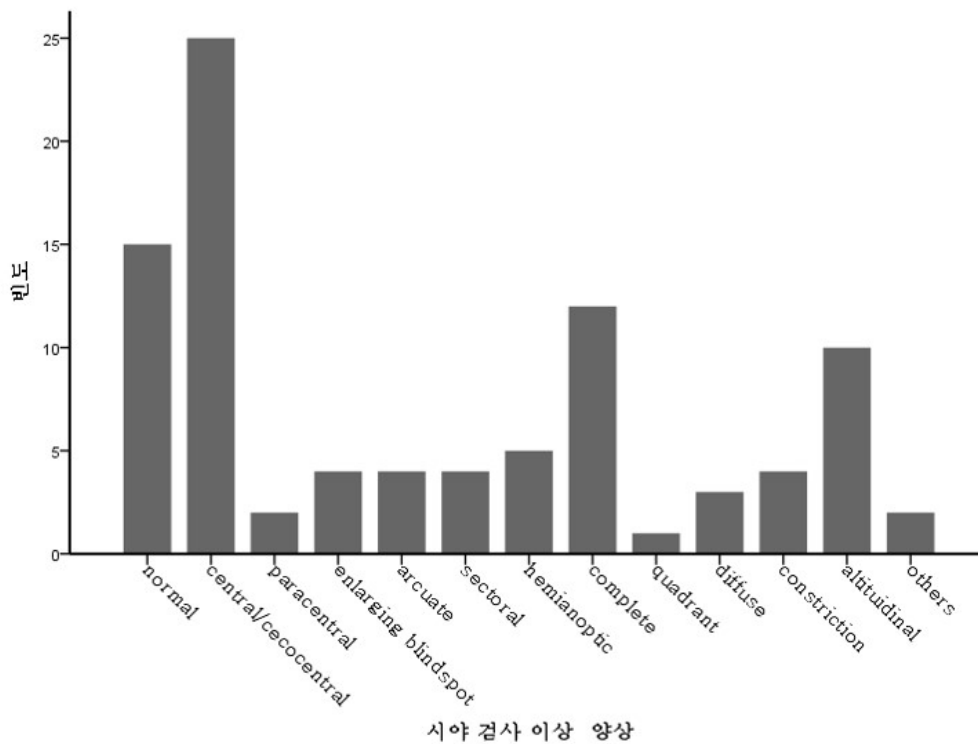


그림 4. 병변안의 시야 검사 이상 양상

뇌척수액검사는 67명의 환자(79.8%)에서 시행하였는데 뇌척수액 평균 WBC는 1.68개±0.56, 뇌척수액 단백질 평균 농도는 34.82 mg/dl±1.96, 당의 평균 농도는 34.82 mg/dl ±1.81로 정상 범위였다. 뇌척수액의 IgG index는 0.66±0.17로 측정되었으며 올리고 클로날 밴드의 경우 67명의 검사 대상자 중 1명에서만 양성 소견을 보였다.

Aquaporin 4항체 검사는 60명의 환자(71.4%)에서 시행하였으며 이중 11명(19%)환자에서 양성 소견이 관찰되었다. Antinuclear antibody(ANA) 66명에서 시행하여 13명의 환자(15.5%)에서 양성으로 관찰되었고 Ro항체의 경우 56명의 환자 중 6명의 환자(7.1%) La항체의 경우 55명의 환자 중 3명(3.7%)에서 양성 소견으로 관찰되었다. 이외에 double strand DNA에 대한 항체양성이 2명의 환자에서, double strand DNA와 cardiolipin항체가 동시에 관찰된 환자가 1명, Rheumatoid factor양성이었던 환자가 2명, angiotensing converting enzyme(ACE) 양성 환자가 1명씩 관찰되었다. VDRL양성이 1명의 환자에게서 양성이었으나 FTA-ABS검사서 음성이었으며 임상적으로 매독의 가능성은 떨어졌다. 그 밖에 Hu 항체와 GABA-B항체가 동시에 관찰된 환자가 1명있었다.

첫 내원 시점에서의 시신경염 환자의 임상양상, 검사실 소견을 요약한 결과는 다음과 같다 (표1).

표 1. Dermographics , Clinical features and laboratory findings of optic neuritis patients

Number of patient	84
female/male ratio	59/25
Average follow-up periods	45months
uni- /binocular involvement ratio	66/18
Laterality ratio of affected eye(left/right)	35/31
Hypertension/Diabetes mellitus/Dyslipidemia	10/2/1
Visual acuity of affected eye(N=101)	0.67< (14) 0.67-0.34 (14)

---

	0.33-0.21(8)
	0.2-0.1(13)
	0.1> (17)
	Finger count perception (18)
	Hand motion perception (3)
	Light perception able (8)
	Light perception unable (3)
Presense of optic disc swelling/abnormal fundus finding(including disc swelling)/normal fundus finding	34(40.5%)/ 48(67.6%)/ 23(32.4%)
Presense of ocular pain	44 (52.4%)
Dyschromatopsia	16 (Red-green 5, Blue-yellow 1, Both 10)
VEP <sup>1</sup> of affected eye(N=84)	Absence of P100 wave potential: 25 Average of P100 latency: 127.67ms
OCT <sup>2</sup> Findings(N=39)	Affected eyes RNFL thickness: 106.73 $\mu\text{m}$ Unaffected eye RNFL thickness: 98.96 $\mu\text{m}$
Visual field findings (N=78)	Central /cecocentral 25 Complete 12 Altitudinal 10 Hemianoptic/arcuate/sectoral 5/4/4 Constriction/diffuse/paracentral 4/3/2 .
Cerebrospinal fluid study (N=67)	WBC 1.68(count/mm <sup>3</sup> ) Protein 34.82 mg/dl

---

---

	IgG index 0.66±0.17(index)
	Oligoclonal band positive 1
Serology	AQP4 <sup>3</sup> Ab positivity (11/60)
	ANA <sup>4</sup> positivity (13/66)
	Ro Ab positivity (6/56)
	La Ab positivity (3/55)

---

단위가 없는 숫자, ()안의 숫자는 사람 수를 나타낸 것임.

VEP<sup>1</sup>: visual evoked potential

OCT<sup>2</sup>: Optical coherence tomography

AQP<sup>3</sup>: aquaporin

ANA<sup>4</sup>: antineuclear antibody

안구 자기공명영상 (orbital MRI)은 68명의환자에서 시행하였으며 28명의 환자(41%)에서는 한쪽 이상 안구에서 시신경 부종 양상이 관찰되었다. T2강도 또는 FLAIR 영상에서 시신경내에 고신호강도가 관찰된 경우가 45명(66%)이었으며 47명(69%)환자에서는 시신경에서 가돌리늄 조영 증강 소견이 관찰되었다. 8명의 환자(11.8%)에서는 시신경 교차부위를 침범하는 고신호강도 또는 조영증강 소견이 관찰되었으며 24명 환자(35%)에서는 긴 시신경 병변(long segment)이 관찰되었으며 25명 환자(37%)에서 시신경의 뒤쪽 분절이 침범된 양상이 관찰되었다.

두부 자기 공명 영상 촬영은 74명의 환자에서 시행하였으며 이중 24명의 환자(32%)에서 한 개 이상의 비특이적 백색질 병변이 관찰되었다. 백색질 병변의 수는 환자에 따라 1개에서 30개까지 관찰되었으며 평균 3.64개±6.43가 관찰되었다. 하나 이상의 조영증강 병변이 있는 경우는 7명의 환자(29%)에서 확인되었다. 다발성 경화증 진단에 중요한 juxtacortical 부위와 periventricular area 부위, 또는 infratentorial 부위에 다발성 경화증에서 특이하게 관찰되는 위치의 병변이 하나 이상 관찰 되었던 환자는 총 6명이었다. 이중 4명은 periventricular area에 병변이 관찰되었으며 2명은 periventricular area와 juxtacortical 부위에 동시에 병변을 가지고 있었다.

두부 자기 공명 영상 결과에서 시신경 척수염 범주 질환을 시사하는 병변이 있던 자는 5명이었고 병변 위치는 피질 척수로(corticospinal tract), 시상(thalamus), 다리뇌(pons), 중간 소뇌 다리(middle cerebellar peduncle), 내측 관자엽(medial temporal lobe)과

해마(hippocampus) 등 이었다.

척추 자기 공명 영상은 30명의 환자(35.7%)에서 시행하였다. 이중 10명의 환자(33.3%)에서 하나 이상의 척수 병변이 관찰되었으며 시상면상 3개 척수 분절이상의 긴 척수병은 4명의 환자에서 관찰되었다. 병변의 위치로는 경추와 흉추에서 병변이 관찰된 환자가 각각 1명 씩이었으며, 경추부터 흉추까지 이어진 병변이 있던 환자가 2명, 흉추에 병변이 있던 자가 2명, 요추 분절에 병변이 있던 자가 1명이었다. 가로면상 척수의 부분만(partial) 침범한 병변을 가지고 있는 경우가 4명, 척수의 중심부를 침범한 병변이 보이는 경우가 3명, 단면 전체를 침범한(complete) 척수염이 있는 경우는 1명이었다. 3명의 환자는 하나 이상의 척추 분절 에서 다발성의 병변이 관찰되었고 총 4명의 환자 병변에서 가돌리움 조영제 증강 소견이 관찰되었다.

이와 같은 검사 소견을 바탕으로 첫 내원시점에서의 진단을 작성하였다. 특발성 단독 신경염( idiopathic solitary optic neuritis)이 59명(58.4%)로 가장 많았으며 AQP-4항체양성인 시신경 척수염 범주 질환이 11명(10.9%), 임상 단독증후군이 6명(5.9%), 다발성 경화증과 AQP-4항체 음성 시신경 척수염 범주 질환이 각각 2명씩 관찰되었으며 기타 시신경염이 3명이었다. 기타 시신경염으로는 신생물 탈립 증후군 연관한 시신경염이 1명, 백신투약 직후 급성과중성뇌척수염(acute disseminated encephalomyelopathy, ADEM)이 발생한 환자에서 시신경염이 발생한 1명, 사르코이드증과 연관된 시신경염이 각각 1명씩이었다.

총 84명의 환자 중 재발을 한 환자는 16명이었으며 첫 증상 발생에서 재발 시점까지의 평균 기간은 240일이었다. 시신경염의 형태로 재발한 경우가 12명(75%)으로 가장 흔하였으며 척수염으로 내원하게 된 경우가 3명, 뇌간-소뇌 증후군 형태로 내원한 경우가 1명이었다. 시신경염으로 재발한 12명 중 10명이 단안 시신경염이었고 2명이 양안 시신경염 형태였다. 척수염으로 내원한 3명중 1명은 긴 척수염 형태로 나타났다. 첫 재발 이후 환자들의 pyramidal 기능점수는 평균 0.58점± 0.35, EDSS 점수는 평균 2.38점±1.11 이었다.

첫 재발한 시점에서 재발성 단독 시신경염(Recurrent isolated optic neuritis)으로 진단한 경우가 6명, AQP-4항체 양성의 시신경 척수염 범주 질환군과 다발성 경화증은 각각 4명, 5명이었다. 4명의 시신경 척수염 범주 질환 환자중 3명은 첫 내원시 진단된 자였으나 한명은 특발성 단독 시신경염에서 전환된 자였다. 5명의 다발성 경화증 환자중 특발성 단독 시신경염에서 다발성 경화증으로 전환된 경우가 2명, 처음에 임상 단독 증후군으로 진단되었다가 재발 후 다발성 경화증으로 진단한 경우가 3이였다. 1명의 환자는 만성 재발 염증성 시신경병(스테로이드 반응성 시신경병)으로 진단하였다.

두번째 재발은 총 7명의 환자에서 발생하였으며 재발 하였던 환자는 재발성 단독 시신경염 환자가 4명으로 가장 많았고 다발성 경화증 환자였던 자가 2명, 항체 양성 시신경 척수염 범주 질환 환자가 1명이었다. 시신경 척수염 범주 질환 또는 다발성 경화증 모두 첫 재발 시 이미 진단된 자들이었고 새롭게 전환된 환자는 없었다. 재발 임상 양상은 시신경 척수염 범주 질환 환자는 시신경염과 척수염이 동시에 발생하였고, 한 명의 다발성 경화증환자는 뇌간-소뇌 증후군 양상으로 재발, 다른 한 명의 다발성 경화증 환자는 시신경염의 양상으로 재발하였다. 시신경염으로 재발한 환자 중 시신경 척수염 범주 질환 환자의 경우만 양안 시신경염으로 나타났고 나머지 환자는 단안 시신경염 양상이었으며 척수염이 동반되었던 시신경 척수염 범주 질환 환자의 경우 자기공명영상상에서 긴 척수염, 완전 척수염 소견을 보였다. 환자들의 pyramidal 기능점수는 평균  $1점 \pm 0.63$ 이었고 EDSS점수는 시신경 척수염 범주 질환 환자에서 6점으로 가장 높게 기록되었으며 평균  $3.58점 \pm 0.58$ 이었다.

세번째 재발은 총 4명 환자에서 발생하였는데 시신경 척수염 범주 질환으로 진단되었던 자 중 1명이 양안 시신경염의 형태로 재발하였으며 다발성 경화증으로 진단하고 Rebif를 복용 하면서 추적 중 있었던 1명의 환자는 척수염 형태로 재발하였으며 두 명의 재발성 단독 시신경염 환자의 경우 단안 시신경염으로 내원하였다.. 척수염으로 재발하였던 다발성 경화증 의심 환자는 자기 공명영상 소견에서 긴 척수염, 완전 척수염 소견이 관찰되었고 첫 내원시 AQP-4항체 음성이었으나 세번째 재발에서 재검 한 항체 검사가 양성으로 관찰되어 진단명이 항체 양성 시신경 척수염 범주 질환으로 바뀌게 되었다. 나머지 2명의 재발성 단독 시신경염 환자의 경우는 다른 검사상 특이 소견이 없어 진단명이 바뀌지는 않았다. 환자들의 pyramidal 기능점수는 평균  $1.25점 \pm 0.75$ 였고 EDSS점수는 평균  $4.25점 \pm 0.62$ 로 측정되었다.

추적 관찰 종료 시점에서 환자들의 최종 진단으로는 특발성 단독 시신경염이 49명으로 가장 많았으며 AQP-4항체 양성 시신경 척수염 범주 질환 환자가 13명, 항체 음성 시신경 척수염 범주 질환 환자가 3명, 재발성 단독 시신경염 환자가 5명, 만성 재발 염증성 시신경병(스테로이드 반응성 재발 시신경염) 환자가 2명, 다발성 경화증 환자가 4명, 임상 단독 증후군 환자 4명, 신생물 탈립 증후군 연관 시신경병 1명, 사르코이드증 시신경 병1명, 백신투여로 발생한 ADEM환자에서의 시신경염 1명 이었다.(표2.)



표 2. Final diagnosis at last follow-up

Final diagnosis	Number of patient
Idiopathic solitary optic neuritis	49
NMOSD <sup>1</sup> with AQP <sup>2</sup> - 4(+)	13
NMOSD with AQP- 4(-)	3
Recurrent isolated optic neuritis	5
Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy	2
Multiple sclerosis	4
Clinically isolated syndrome	4
Paraneoplastic optic neuropathy	1
Sarcoid optic neuropathy	1
ADEM <sup>3</sup> or vaccine associated ON <sup>4</sup>	1

표의 숫자는 사람수를 나타낸 것임.

NMOSD<sup>1</sup>: neuromyelitis optica spectrum disorder, AQP<sup>2</sup>: Aquaporin

ADEM<sup>3</sup>: acute disseminated encephalomyelitis, ON<sup>4</sup>: optic neuritis

마지막 연구 종료 시점의 환자들의 시력은 총 99개의 병변 안구에서 시행되었으며 0.67보다 좋은 시력이 측정 된 것이 44개 안(26.2%)로 가장 많았으며 0.67-0.34에 해당된 경우가 24개 안(14.3%), 0.33-0.21에 해당된 경우가 4개안(2.4%), 0.2에서 0.1에 해당된 경우가 7개안(4.2%), 0.1미만으로 측정된 경우가 7개안(4.2%), 손가락 개수(finger count)를 인지할 수 있는 경우가 12개안(7.1%), 손의 움직임(hand motion)을 인지할 수 있는 경우가 1개안(0.6%)에 해당 되었고 이보다 낮은 시력을 보인 안구는 관찰되지 않았다.(그림 2) 또한 환자들의 최종 pyramidal 기능점수는 평균 0.14점±0.08이었고 EDSS점수는 평균 1.4점±0.176로 측정되었다.

특발성 단독 시신경염으로 진단된 환자와 한번 이상의 재발을 경험한 환자의 첫 등록 시점에서의 임상 양상, 검사 소견의 비교는 다음과 같다. 특발성 단독 시신경염의 경우는 단안으로 발병 한 경우가 49명 중 43명(88%)으로 양안 발병이 드물지만 재발한 환자의 경우 양안 발병이 16명 환자 중 7명(44%)에 해당 할 정도로 많았으며 이 차이는 통계적으로 유의하였다.(p= 0.013, Odds ratio=5.44) 혈액 검사 중에서는 AQP- 4

항체 양성 여부는 재발 환자 15명 중 3명(20%)에서 양성으로 관찰되었으며 특발성 단독 시신경염 환자와 통계적 유의한 차이를 보였다.(p=0.043) 뇌척수액 검사 소견에서는 평균 단백질 농도가 재발 환자 군에서 의미 있는 증가 소견을 보였다. (p=0.026). 영상 검사 에서는 첫 내원 당시 뇌 자기 공명영상에서 다발성 경화증에서 관찰되는 juxtacortical, paraventricular, infratentorial 영역에 병변이 재발하였던 환자 11명중 3명에서 관찰되었고 척추 자기공명영상에서 무증상 척수 병변이 재발 하였던 환자 7명중 4명에서 관찰되어서 특발성 단독 시신경염 환자와 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. (표3)

표 3. Comparisons of clinical features, Laboratory and MRI findings between idiopathic solitary optic neuritis and relapsing group.

	Idiopathic ON <sup>1</sup>	Relapsing group	P- value
Number of patients	49	16	
Ages(yrs.)	44	38	0.141
female/male ratio	30/19	13/3	0.223
Unilateral/Bilateral onset ratio	43/6	9/7	0.013*
Laterality of affected eye(left/right)	23/20	7/2	0.268
Initial visual acuity <0.33	8/40	1/12	0.669
Abnormal fundus findings	30/44	8/13	0.742
Ocular pain	26/43	10/14	0.70
P100 wave latency of affected eye(ms)	126.15	146.29	0.075
% of absence P100	36%	36%	1.00

---

wave potential

RNFL <sup>2</sup> thickness of unaffected eye(μm)	100	115	0.162
RNFL thickness of affected eye(μm)	111	85	0.222
CSF WBC(count/mm <sup>3</sup> )	0.78	3.76	0.195
CSF protein(mg/dl)	33	44.5	0.026*
IgG index(index)	0.46	1.32	0.235
AQP <sup>3</sup> 4Ab positivity	0/26	3/15	0.043*
Brain MRI suggest of multiple sclerosis lesion <sup>4</sup>	0/42	3/11	0.007*
Spinal cord MRI lesion existence	0/11	4/7	0.011*

---

단위가 없는 숫자는 사람수를 나타낸 것임

\*는 idiopathic ON그룹과의 비교에서 P-value가 <0.05

ON<sup>1</sup>: optic neuritis, RNFL<sup>2</sup>:retinal nerve fiber layer, AQP<sup>3</sup>: Aquaporin

<sup>4</sup>: Brain MRI상에서 juxtacortical, periventricular, infratentorial 영역에서 다발성 경화증에 합당한 병변이 관찰되는 경우

최종 경과 관찰 시점에서 특발성 단독 시신경염으로 진단된 군과 다발성 경화증 또는 임상 단독 증후군으로 진단된 군 그리고 시신경 척수염 범주 질환으로 진단된 세 그룹 간의 분석 소견은 다음과 같았다. 시신경 척수염 범주 질환군 환자에서 젊은 연령의 환자들이 많았으며 세 그룹에서 모두 여성이 많았으나 세 군간 성비의 통계적 차이는 없었다. 병변 안구의 RNFL 두께의 경우 특발성 단독 신경염 군에 비해 다발성 경화증 군과 시신경 척수염 범주 질환 군에서 모두 감소 소견이 관찰되었으며 시신경 척수염

범주 질환 군과는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. AQP-4항체의 경우 시신경 척수염 범주 질환 환자 13명에서만 양성으로 관찰되었다. 항핵항체의 경우 시신경 척수염 범주 질환 환자 12명중 6명에서 관찰되었으며 통계적으로 유의하게 특발성 단독 시신경염 환자군에 비해 많이 관찰되었다.(표4)

표4. Comparisons of clinical features and laboratory findings among idiopathic solitary optic neuritis(ON), multiple sclereosis(MS) group and neuromyelitis optica spectrum disorder(NMOSD) patients.

	Idiopathic ON <sup>1</sup>	MS <sup>2</sup> Group(MS <sup>2</sup> or CIS) <sup>3</sup>	NMOSD <sup>4</sup>
Number of patient	49	8	16
Ages(years)	44	38	33*(p=0.008)
Female/male ratio	30/19	7/1	13/3
monocular/Binocular onset ratio	43/6	7/1	12/4
Laterality of affected eye(left eye /right eye)	23/20	4/3	7/6
Initial visual acuity <0.33	14/41	0/5	4/13
Optic disc swelling	20/48	1/8	5/16
Ocular pain	26/33	1/6	9/14
Dyschromatopsia	10/29	2/5	1/5
RNFL thickness of affected eye(μm)	113	87.3	84.6*(p=0.039)
RNFL thickness of	100	94	97.75

---

unaffected eye ( $\mu\text{m}$ )

AQP4 Ab	0	0	13*(p=0.00)
Oligoclonal band(positive %)	0	1(12%)	0
ANA	5/37	1/7	6/12*(p=0.038)
Anti-Ro	2/31	1/5	2/11
Anti-La	0/30	1/5	2/11
Hypertension	8/49	0/8	0/16
Diabetes	2/49	0/8	0/16
Dyslipidemia	3/49	1/8	1/16

---

단위가 없는 숫자는 사람수를 나타낸 것임

\*는 idiopathic ON그룹과의 비교에서 P-value가 <0.05

ON<sup>1</sup>: optic neuritis, MS<sup>2</sup>: multiple sclerosis, CIS<sup>3</sup>:clinically isolated syndrome

NMOSD<sup>4</sup>: neuromyelitis optica spectrum disorder

세 군에서 자기 공명 영상 검사 소견은 다음과 같다. 우선 안구 자기 공명 영상 소견상 시신경 척수염 범주 질환군에서 시신경의 긴 분절을 침범하고 뒷 분절을 침범하는 경향은 각각 64%로 흔하게 관찰되었으나 다른 그룹과 통계적 차이를 보이지는 않았다. 두부 자기 공명 영상에서는 특발성 단독 시신경염 환자군에 비해 다발성 경화증 군에서 비특이적 백색질 이상 소견이 관찰되는 경우가 많았고(P=0.018), 시신경 척수염 범주 질환 환자 군에서는 가돌리움 조영 증강 병변이 관찰되는 경우가 많고(P=0.045) 각각 통계적 유의성을 보였다.

척추 자기 공명 영상의 경우 다발성 경화증 군, 시신경 척수염 범주 질환 군 모두 무증상 병변이 관찰되는 경우가 각각 3명, 6명이었고 이는 특발성 단독 시신경염 환자군과 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다.(표 5)

표5. MRI findings of idiopathic solitary optic neuritis, multiple sclerosis group (MS or CIS) and neuromyelitis spectrum disorder patient.

		Idiopathic ON <sup>1</sup>	MS <sup>2</sup> or CIS <sup>3</sup>	NMOSD <sup>4</sup>
Orbital MRI				
Optic nerve swelling		19/36	1/3	4/10
Gd <sup>5</sup> . enhancement of optic nerves		30/38	1/3	10/11
Optic nerve highsignal intensity		29/37	1/3	9/11
Optic chiasm involvement		4/36	0/3	3/10
Longsegment lesion		14/36	0/3	7/11
Posterior segment involvement		16/36	1/3	7/11
Brain MRI				
Nonspecific white matter lesion		9/40	5/7*(P=0.018)	6/16
Gd.enhancement lesion		0/8	1/7	3/5*(p=0.045)
Spine MRI				
Spine lesion existence		0/11	3/6*(p=0.006)	6/9*(p=0.002)
LETM <sup>6</sup>		0	0	4/7
Short myelitis lesion		0	3	2

ON<sup>1</sup>: optic neuritis, MS<sup>2</sup>: multiple sclerosis, CIS<sup>3</sup>:clinically isolated syndrome

NMOSD<sup>4</sup>: neuromyelitis optica spectrum disorder, Gd<sup>5</sup>.:gadolinium, LETM<sup>6</sup>: long extensive transeverse myelitis

단위가 없는 숫자는 사람수를 나타낸 것임

\*는 idiopathic ON그룹과의 비교에서 P-value가 <0.05

마지막으로 관찰한 시점에서의 세 군의 임상적 예후의 차이는 다음과 같다. 침범한 안구의 최종 교정 시력이 0.33이하의 경우는 시신경 척수염 범주 질환 군에서 흔하기는 하나 다른 환자군과 통계적 차이는 없었다. Pyramidal 기능점수 경우 시신경 척수염 범주 질환 군에서만 0.5점으로 운동 기능의 장애가 남은 것으로 관찰되었고 EDSS점수 또한 두 군에 비해 평균점수는 높게 측정되었으나 통계적 유의성은 없었다.(표6)

표6. Clinical functional status of three groups(idiopathic solitary optic neuritis, multiple sclerosis or clinically isolated syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder) at last follow-up.

	Idiopathic ON <sup>1</sup>	MS <sup>2</sup> or CIS <sup>3</sup>	NMOSD <sup>4</sup>
Visual acuity of affected eye<0.33	12/43	2/8	5/16
Pyramidal functional score(point)	0	0	0.5*(p=0.018)
Gait function <sup>5</sup>	42/42	7/7	2/16
EDSS <sup>6</sup> score(point)	1.08	1.07	1.88

ON<sup>1</sup>: optic neuritis, MS<sup>2</sup>: multiple sclerosis, CIS<sup>3</sup>: clinically isolated syndrome

NMOSD<sup>4</sup>: neuromyelitis optica spectrum disorder

<sup>5</sup> 100m를 보조 도구를 사용하지 않고 걸을 수 있는지 여부를 평가

EDSS<sup>6</sup>: Expanded disability status scale

단위가 없는 숫자는 사람수를 나타낸 것임

\*는 idiopathic ON 그룹과의 비교에서 P-value가 <0.05

#### IV. 고찰

84명의 시신경염 환자를 대상으로 평균 45개월을 추적 관찰한 결과 특발성 단독

시신경염이 49명(58%)으로 가장 많았고 시신경 척수염 범주 질환이 항체 음성 환자군까지 합쳐서 16명(19%), 다발성 경화증 및 임상적 단독 증후군이 8명(9.5%)으로 관찰되었다. 이는 시신경염 환자의 34-75%가 다발성 경화증으로 전환 된다는 서양의 연구<sup>10,11</sup>와는 큰 차이를 보일 뿐 아니라 한국인의 시신경염의 원인 탈 수초 질환으로는 시신경 척수염 범주 질환이 보다 흔한 질환임을 알려 주는 결과이며 동양에서 행해진 다른 연구 결과 와도 일치하는 소견 이다.<sup>15,19</sup> 다만 시신경 척수염 범주 질환의 빈도가 다른 동양권 연구보다 높게 측정되었는데 이는 인종의 차이가 결과에 영향을 미쳤을 가능성과 함께 최근 시신경 척수염 범주 질환의 진단 기준<sup>25</sup>이 보다 진단의 민감도를 높이는 방향으로 개정된 영향으로 판단 된다. 과거에는 두번 이상의 임상적 증상 재발이 있어야 시신경 척수염 진단이 가능했지만 새로 개정된 진단 기준에 따르면 AQP-4항체가 양성인 경우에는 첫 신경학적 발병만으로도 시신경 척수염 범주 질환으로 진단 가능하다. 실제로 본 연구에서도 최종적으로 AQP-4항체 양성 시신경 척수염 범주 질환으로 진단된 13명 중 12명은 첫 내원 당시 시행한 항체 검사에서 양성으로 확인되어 한번의 임상 증상 발병만으로 진단 되었다. 시신경 척수염 범주 질환은 아자씨오프린(azathioprine)이나 리툽시맵(rituximab)과 같은 면역 억제제 치료를 필요로 하는 질환으로 조기 치료가 중요한 것으로 알려져 있어<sup>23</sup> 무엇보다 빠르고 정확한 진단을 위해 AQP-4항체를 검출하는 것이 중요하며 시신경염으로 내원한 환자에게 반드시 시행하여야 할 검사라고 할 수 있다. 또한 처음 검사에서 항체가 음성이라고 하더라도 임상적으로 의심되는 환자에서 재발이 된다면 반복 항체검사가 필요하다. 본 연구에서도 첫 내원시 AQP-4항체 음성으로 특발성 단독 시신경염으로 첫 진단을 하였던 환자에서 척수염 형태의 임상 증상 재발이 있었고 척추 자기공명영상 소견상 시상면에서 짧은 병변, 가로면에서 부분 척수염 형태여서 다발성 경화증으로 진단하고 Rebif를 투약하였으나 척수염의 이차 재발이 발생, 척추 자기 공명영상 소견상 시상면에서 긴 척수염, 가로면에서 완전 척수염 형태의 병변이 관찰되고 AQP-4항체 재검상 양성이 확인되어 최종 진단명이 시신경 척수염 범주 질환으로 진단된 환자가 있었다. 그 밖에 최종 진단으로는 재발성 단독 시신경염이 5명, 만성 재발 염증성 시신경병(스테로이드 연관 신경병증)은 2명, 신생물 탈립 증후군 연관 시신경병 1명, 사르코이드병 연관 시신경병 1명, ADEM연관 시신경병 1명 등이 있었다. 재발성 단독 시신경염은 다발성 경화증이나 시신경 척수염 범주 질환의 증거는 검사상 관찰되지 않으면서 시신경염이 재발하는 환자를 포괄하는 진단명으로 사용되어 왔는데 자가면역성 시신경염이나 시신경염으로만 재발한 다발성 경화증이나 시신경 척수염 범주 질환 등이 잠재적으로 포함될 수 있을 뿐 아니라 아직 최종 진단이 되지 않은 다양한 잠재적



질환이 포함될 수 있는 질환 군이다.<sup>24,25</sup> 만성 재발 염증성 시신경병(스테로이드 연관 신경병증) 또한 시신경병 환자에서 스테로이드를 끊거나 줄이는 과정에서 시신경병이 재발하는 환자들을 일컫는 진단명으로 다른 질환의 잠재적 환자가 포함될 수 있다는 점에서 재발성 단독 시신경병과 유사하다. 실제로 서양의 보고에 따르면 반복적 시신경염이 있던 환자로 다른 신경학적 증상이 없고 자기공명영상 소견상 다발성 경화증이나 시신경 척수염 범주 질환을 시사하는 이상 소견이 없다고 하더라도 5년내 시신경 척수염 범주 질환이나 다발성 경화증으로 전환될 확률이 각각 12.5%, 14.5%라고 하였는데<sup>26</sup> 이는 결국 충분한 경과 관찰 기간이 확보되어야 이 질환 군 환자 들에서 정확한 최종 진단이 나올 수 있음을 뜻한다. 또한 최근에는 myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)에 자가 항체가 관찰되는 시신경염 환자에서 시신경병 재발이 흔하고 이에 대한 활발한 연구가 행하여 지고 있어 위의 두개 질환군으로 진단된 자 중 몇은 추후 MOG시신경염으로 진단의 변화가 있을 것으로 예상된다.<sup>27</sup>

사르코이드병 연관 시신경병은 동양인에서는 드문 질환으로 주로는 호흡기 기관(기관지나 종격동 림프절), 간, 안구 조직, 신경계 조직에서 생검을 통해 육아종 병변이 확인되어 사르코이드 병이 확진된 환자에서 시신경병이 발생할 때 진단할 수 있는 질환으로 혈액 검사에서는 안지오텐신 전환 효소(angiotension converting enzyme, ACE)의 상승 소견이 특징적이다. 52명의 사르코이드병 연관 시신경병 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 비 아급성 발병이 많고 여성이 흔하며 양안을 침범하는 경우도 환자의 31%에서 관찰된다. 자기공명영상 소견상에서도 광범위한 시신경의 염증과 시신경 교차를 포함한 병변도 자주 관찰되며 치료로는 스테로이드에 반응이 좋아 동양권에서의 특발성 단독 시신경염이나 시신경 척수염 범주 질환 연관 시신경병과 유사한 양상이 많아 감별진단시 유의하여야 할 것으로 판단 된다.<sup>28</sup> 본 연구에서 사르코이드병 연관 시신경병으로 진단한 환자의 경우 이미 호흡기내과에서 조직 검사를 통해 사르코이드병을 진단하였던 환자로 혈액 검사에서 ACE 상승 소견이 있었으며 스테로이드 치료에 잘 반응하였다.

신생물 딸림 증후군의 신경계 증상은 중추, 말초 신경 뿐 아니라 자율신경에까지 다양하게 나타날 수 있음이 알려져 있고 다양한 자가 항체 중에 anti CV2와 CRMP-5 항체가 비교적 흔하게 시신경병과 연관되어 있다고 알려져 있으며 소세포폐암이 가장 흔한 원인이고 시력의 예후는 원인 질환의 치료 여부와 연관이 되어있는 것으로 알려져 있다.<sup>29</sup> 임상양상은 아급성 발병, 진행성, 안구통이 발생 빈도가 적고, 양안을 비교적 흔하게 침범한다고 알려져 있다.<sup>30,31</sup> 본 연구에서 신생물 딸림 증후군 시신경병으로 진단되었던 환자 역시 안구통 없이 양안의 시력 소실을 주소로 내원하였고 시행한

뇌자기공명영상 소견에서는 시신경 부종과 함께 우측 관자엽에 조영 증강 병변이 동시에 관찰된 자로 자가 항체 검사에서는 anti- Hu와 anti- GABA B가 양성으로 관찰되고 소세포 폐암이 새롭게 진단되어 신생물 딸림 증후군의 일종으로 시신경염과 limbic encephalitis가 동시에 온 케이스로 판단하였다. 최종 시력은 첫 내원시와 비교하였을 때 회복이 되지 않았다. 임상에서 고령의 환자가 시력 저하로 내원 시 허혈성 시신경병과 함께 반드시 감별하여야 할 질환으로 판단된다.

본 연구에서 시신경염으로 내원한 전체 환자의 성비(남성:여성)는 1:2.36으로 여성에서 보다 흔하게 관찰 되었다. 국내에서 안 등이 32명 환자를 대상으로 시행하였던 연구에서는 1:1.3비율로 보고한 적이 있다.<sup>18</sup> 본 연구에서는 특발성 단독 시신경염 환자로 진단된 군에서는 성비가 1:1.57, 증상 재발이 한번 이상 있었던 환자군에서는 성비가 1:4.3으로 관찰되어 여성 환자에서 보다 재발하는 경우가 많았으나 통계적 유의성은 없었다. Peng 등의 발표에 따르면 여성 환자에서 특발성 시신경염이 다발성 경화증이나 시신경 척수염 범주 질환으로 변환될 가능성이 높다는 보고가 있었고<sup>19</sup> Istvan 등에 따르면 시신경 환자를 추적 관찰 시 시신경 척수염 전환 환자에서는 성비가 1:7, 다발성 경화증 환자에서는 성비가 1:2 로 여성이 많다고 발표 하였다.<sup>26</sup> Du등은 특발성 단독 시신경염 환자에서 추적 관찰 결과 여성 환자 33%에서 재발이 보였다는 보고를 하여 재발 위험 인자로서 여성 성별의 중요함을 강조하였다.<sup>20</sup>

본 연구에서 첫 내원 시 단안으로 발생한 자는 66명, 양안 발생이 18명으로 서양의 발표<sup>32</sup> 보다 양안 환자 비율이 높았다. 이 등이 발표한 국내 연구에서는 단안과 양안의 발병 비율을 1:1로 발표 하여 양안 침범 환자가 많음을 보고한 바 있다.<sup>33</sup> 국내를 포함한 동양권에서 양안 발병 시신경염의 비율 높은 것은 인종의 차이, 시신경 척수염과의 높은 연관성 등이 이유로 생각된다. 본연구에서도 16명의 시신경 척수염 범주 질환 환자 중 4명은 양안 발병으로 내원 하였으며 양안 발병 시신경염 환자 중 다발성 경화증으로 변환된 자는 없었다. Parkin 등의 연구<sup>34</sup>에서는 양안 시신경염으로 내원한 환자들을 추적 관찰하여 서양환자에서도 양안성 시신경염의 경우는 다발성 경화증으로의 전환율이 낮음으로 보고하였다. 본 연구에서 임상적 재발이 있었던 16명의 환자 중 첫 증상 발생시 양안 발병으로 내원한 자가 7명(43%)이었으며 재발이 없었던 시신경염 환자에서는 12%에서만 양안으로 발병하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 시신경 척수염 연관 시신경염에서 양안 발병이 비교적 흔한 소견임은 잘 밝혀져 있고 본원 연구에서도 7명의 양안 발병 환자 중 4명이 최종 시신경 척수염 범주 질환으로 진단 되었는데 Du등은 양안 발병이 특발성 단독 시신경염 환자에서 증상 재발을 유발하는 위험 인자는 아니라고 주장하였으나<sup>20</sup> 당시 연구에서는 시신경 척수염 범주 질환 환자가

7%로 적게 포함되어 있어 결과의 차이가 있었을 것으로 판단된다.

환자들의 첫 내원 당시 102개의 병변 안에서 시행되었던 시력 검사의 경우 마지막 추적 단계에서 0.67이상의 안구가 44.4%, 0.34이상의 시력을 보인 안구가 약 70%로 대체적으로 양호한 시력 회복을 보였다. ONTT 연구에서는 시력 감소 발생 1년후 시력 검사를 하였을 때 20/40이상의 시력을 보인 경우가 95%였다고 하며<sup>16</sup> 중국에서 107명의 특발성 시신경염 환자를 추적하여 관찰한 연구<sup>19</sup>에서는 83% 환자에서, 안 등에 의한 국내보고는 84% 환자에 20/40이상의 최종 시력을 회복하였다고 한다.<sup>18</sup> 본 연구와 비교 시 이러한 최종 시력의 차이는 이전 연구에 비해서 본 연구에서 시력 회복의 예후가 나쁜 시신경 척수염 범주 질환 환자가 많이 포함되었기 때문으로 생각된다.

본 연구의 안저 소견에서는 57.3% 환자에서 시신경 부종이나, 불분명한 유두 경계, 유두 충혈 등의 이상 소견을 보였으며 27.4% 환자에서는 정상 소견을 보였다. ONTT연구에서는 2/3 환자에서 정상 시신경 유두 소견을 보이고 1/3에서만 시신경 유두의 변화가 있었던 결과와 차이를 보이며 좀더 다발성 경화증 연관 시신경염에서 흔한 것으로 알려진 구후 시신경염 양상이 서양에서 흔한 반면 국내에서는 시신경염 환자에서 구후 시신경염 보다는 유두염 양상의 시신경염이 보다 흔함을 보여주는 결과라고 판단된다.

색각 이상의 경우 ONTT연구에서는 적색-녹색 색각 이상이 파랑-노랑 색각 이상과 동시에 있는 경우가 가장 흔하게 관찰되었으며 특히 병의 급성기에는 파랑-노랑 색각 결함이 발병 6개월 후에는 적색-녹색 색각 이상이 조금 더 흔하다고 하였다. 또다른 몇몇의 연구에는 특정 색각 이상이 더 많이 관찰 되지는 않다는 보고들이 있다.<sup>35-37</sup> 본 연구에서도 10명의 환자에서 두 종류의 색각 이상이 동시에 관찰되어 색각 이상이 있는 경우에는 가장 흔한 이상이었으나 색각 이상이 없는 경우도 35.7%로 흔하였고 31% 환자에서는 시력 저하로 인하여 색각 이상 평가가 불가능하여 시신경염의 급성기에서 색각 검사 결과는 연구마다 다양하게 나타날 것으로 보인다.

시야 검사의 경우 본 연구에서는 중심 암점 형태의 시야 결손이 가장 흔하였다. 이 등이 과거 보고한 국내 연구<sup>33</sup>에서도 본연구와 동일한 형태가 74%로 가장 흔하였었고 ONTT연구 및 몇몇의 연구에서도 중심(central) 시야 결손이 말초(peripheral) 시야 결손형태 보다 흔하다는 주장이 있었다. 하지만 본 연구를 포함한 다른 연구에서도 홑꼴, 미만성(diffuse), 수평(altitudinal)시야 장애 등 다른 양상의 시야 결손도 다양하게 관찰되었고 중심 시야 결손이 가장 흔한 형태가 아니라고 주장하는 연구 또한 있다.<sup>38-39</sup>

시각 유발 전위(VEP)결과의 경우 재발한 환자 군에서 P100파형의 잠복기가 특발성 단독 시신경염 환자 보다 연장 소견을 보였으나 통계적으로 차이가 있지는 않았고

시신경 전위가 관찰되지 않은 환자의 비율도 양군간 차이가 관찰되지는 않았다. 과거 연구에서는 P100파형의 전위 감소나 잠복기의 연장이 시신경 탈 수초의 정도를 반영하거나 병변의 공간적 파종 여부를 반영하여 다발성 경화증의 전환 가능성을 높인다는 연구들<sup>39-40</sup>도 있으나 다른 비 탈 수초성 병변, 압박성 시신경병 등 다양한 원인의 시신경병에서 보이는 이상과 큰 차이가 없다는 보고가 있어서 이에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.<sup>41</sup>

RNFL의 두께의 경우 시신경염의 급성기에는 부종으로 인해 두꺼워지며 특발성 단독 시신경염 환자나 다발성 경화증 환자 모두 침범 안구를 경과 관찰하는 경우 급성기 보다 20%정도의 두께 감소가 관찰되며 이는 시신경 축삭의 소실을 반영한다고 알려져 있다.<sup>42-46</sup> 이러한 RNFL의 두께 감소는 시신경 척수염 범주 질환과도 밀접한 연관이 있고 두께 감소가 RNFL의 위, 아래 사분면에서 특히 심한 특징이 있어 이러한 소견이 다발성 경화증과 감별하는 데 도움이 된다는 주장이 있다.<sup>47</sup>

본 연구에서는 첫 내원 당시의 다발성 경화증 및 시신경 척수염 범주 질환 환자군 모두 RNFL 두께 감소가 관찰 되었으며 시신경 척수염 범주 질환 군에서는 특발성 단독 시신경염 환자와 비교시 통계적으로 유의한 두께 감소가 관찰되었다. 병의 급성기에도 RNFL의 두께 감소가 위 질환군에서 보일 수 있는 소견인 지에 대해서는 연구가 더 필요하지만 최근 Patrick 등의 보고에 따르면 첫 시신경염 발병 환자의 OCT에서도 시신경 척수염 범주 질환 환자의 경우 평균 RNFL thickness가 79 $\mu$ m 정도로 감소되어 있었고 다발성 경화증이나 특발성 시신경염에 비해 의미 있는 감소를 보였다고 한다.<sup>17</sup> 본 연구에서는 첫 시신경염 환자의 발병 한달 이내 OCT결과만 인정하여 분석하였는데 물론 증상 발생 한달 이내라는 시점은 급성 시신경염 증상 발생 이후 시신경이 회복되는 단계에도 해당하므로 본 연구의 결과를 시신경염 환자의 급성기 OCT 결과로 단순화 하여 설명하지는 못한다. 하지만 기존 발표된 연구에서 시신경염 증상 발생 후 3개월 혹은 6개월 후 OCT 추적 관찰 시 보였던 RNFL 두께 감소가 한달 이내에도 관찰될 수 있다는 것은 다발성 경화증 또는 시신경 척수염 범주 질환 환자에서 임상적 발병 전에 반복적인 무증상(subclinical)시신경염이 여러 차례 발생하였을 가능성 및 이에 따른 축삭의 소실 또는 변성이 선행되었음을 시사하는 소견이라고 판단 된다. 이에 대해서는 발병 이후 급성기 시점을 보다 세분화하여 나눈 추적 연구를 통해 추후 밝힐 수 있을 것으로 기대된다.

검사실 소견에서는 AQP-4 항체 양성 여부가 중요한 소견임을 다시 확인하였다. 시신경 척수염 진단의 높은 민감도(68-91%)와 특이도(85-99%)를 보이는 항체<sup>48,49</sup>로서 양성인 경우 재발의 가능성이 높으며 추후 시신경 척수염으로 진단될 가능성이 높음을 시사함

과거 연구에서 밝혀졌다.<sup>50,51</sup> 본 연구에서도 재발 환자 20%에서 양성으로 관찰되어 특발성 단독 시신경염 환자와 통계적으로 차이를 보였으며 최종적으로는 시신경 척수염 범주 질환 환자 16명중 13명에서 항체 양성으로 관찰 되었다.

뇌척수액 이상 소견에서는 oligoclonal band의 양성 여부, IgG index의 증가 여부, 단백질 농도의 상승 등이 다발성 경화증, 시신경 척수염 범주 질환 그리고 재발성 시신경병과 연관 있다는 보고 등이 있었다.<sup>15,52</sup> 본 연구에서도 뇌척수액의 단백질 농도가 재발군에서 특발성 단독 시신경염 환자와 비교 시 상승 소견을 보이고 통계적 유의한 차이를 보였고 IgG index 또한 재발군에서 상승 소견이 관찰되었으나 두군 간 통계적 유의성은 없었다. oligoclonal band는 다발성 경화증 환자에서만 검출 되었고 본 연구에서는 20%에서 양성이었으며 임상 단독 증후군 환자 까지 포함시킨 경우 17%에서 양성이었다.서양에서는 다발성 경화증 환자에서 oligoclonal band의 양성률이 50-60%라고 알려져 있으며 백인으로만 한정하여 검사 하였을 때 양성률을 90%까지 보고한 연구가 있으나 동양인에서의 연구는 양성률이 30% 미만으로 발표한 연구가 있고, 국내 연구에서도 20%정도의 양성률 보고가 있어 인종 차이로 인한 결과로 예상된다.<sup>53,54</sup>

시신경 척수염 범주 질환의 경우 루프스, 쇼그렌 증후군, 갑상선 병, 중증 근무력증과 같은 자가 면역 질환 및 결핵, 간염, 라임병, 매독 등 감염병과의 연관성이 과거 연구에서 보고 되었으며<sup>55-57</sup> 본 연구에서도 자가 항체 중 항 핵 항체 양성률이 50%로 높게 측정되었다. 과거의 연구에서도 시신경 척수염 범주 질환 환자의 45%에서 항핵항체가 양성으로 관찰되어 다발성경화증 군과 명백한 차이를 보이며 이런 소견이 AQP-4항체와 함께 시신경 척수염 진단에 도움이 될 수 있다는 연구가<sup>58</sup>있었고 최근에는 시신경 척수염 범주 질환 환자 중 31%에서 항핵항체가 양성을 보였는데 이 그룹에서 낮은 EDSS점수를 보여 좋은 예후를 시사하는 인자로서 가능성을 제시하는 연구가 있었다.<sup>59</sup> 두 연구는 각각 중국과 일본에서 행하여졌던 연구이며 과거 서양에서의 연구에서 항핵항체 양성률이 30%이상으로 높게 보고된 연구들은 없어서 항 핵 항체 양성률이 높게 측정되는 것이 동양 시신경 척수염 범주 질환 환자의 특성인지 여부와 진단적 가치가 있는지 여부 등은 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

자기 공명 영상 소견은 다발성 경화증, 시신경 척수염 범주 질환에서 진단 기준으로 정해질만큼 질환 특이성이 있으며<sup>20,60</sup> 최근에는 시신경 척수염 범주 질환 군의 경우 안구, 뇌, 척수 각 부위에서 병변의 모양, 형태, 침범 부위 등에 대해 분석을 통해 다발성 경화증과의 감별을 위한 수단으로서 자기 공명 영상 소견의 가치를 입증하는 연구 많이 발표되고 있다. 김 등이 발표한 연구<sup>61</sup>에 따르면 시신경 척수염 범주 질환의

안구 자기 공명 영상 소견은 시신경의 뒷 분절을 주로 침범하여 시신경 교차 까지 병변이 발생하는 경우가 많고, 긴 분절을 침범하는 경우가 많은 것이 특징이라고 하였다. 본 연구에서도 시신경 척수염 범주 질환 환자 군에서 시행된 안구자기 공명영상 소견 상 시신경의 교차를 포함하는 병변(30%), 긴 분절(63%) 병변, 뒷 분절(63%)을 포함하는 병변이 흔하게 관찰되는 경향을 보였으나 다발성 경화증 군 또는 특발성 단독 시신경병 군과 통계적 유의성은 관찰되지 않았다.

뇌 자기 공명 영상에서는 뇌실 주위 periependymal 영역의 병변, 백색질에 3cm이상의 큰 지름을 가지는 병변, 나선형 병변, 피질 척수로(corticospinal tract)를 따라 생기는 병변, 3mm이하의 비특이적 원형 병변 등이 시신경 척수염 범주 질환의 특징 적인 소견<sup>61</sup>으로 알려져 있다. 본 연구에서는 무증상 백색질 병변이 관찰되는 경우가 다발성 경화증 군에서 70%로 흔하였고 특발성 단독 시신경염 환자군과 비교시 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 Odd ratio가 8.61이었다. 시신경 척수염 범주 질환 환자 군에서도 37%환자에서 무증상 백색질 병변이 관찰되어 이전 연구처럼 무증상 뇌 병변의 존재가 시신경염의 재발, 다발성 경화증 또는 시신경 척수염 범주 질환으로의 전환 가능성을 높이는 인자임을 확인할 수 있었다. 뇌실질의 가돌리움 조영 병변은 시신경 척수염 범주 질환 환자 60%에서 관찰, 통계적으로 유의한 전환 인자로 확인되었는데 김<sup>61</sup>등에 따르면 시신경 척수염 범주 질환에서 뇌실질의 가돌리움 조영 병변의 빈도나 양상에 대해서는 아직 정확한 통계는 없는 상태로 이에 대해서는 추후 추적 연구가 필요할 것으로 보인다.

본연구에서 무증상 척수 병변이 관찰된 경우는 다발성 경화증 환자 6명중 3명에서 시신경 척수염 범주 질환 환자군은 9명중 6명으로 비교적 흔하게 관찰 되었으며 특발성 단독 시신경염 군에서는 관찰되지 않아 통계적으로 유의한 차이를 보였는데 이는 다발성 경화증이나 시신경 척수염 모두 질환의 급성기에 신경계를 광범위하게 침범하는 염증성 반응이 일어남을 보여주는 결과일 수 있으며 필요시 무증상 병변에 대한 평가 및 주의 관찰이 필요함을 시사하는 소견이라고 할 수 있겠다.

최종 추적 관찰 시점에서 시력, pyramidal 기능 점수, 보행 능력, EDSS점수는 시신경 척수염 범주 질환 환자군에서 나머지 두 군에 비해 모든 척도에서 나쁜 경향을 보였으며 pyramidal기능점수의 경우 특발성 단독 시신경염 군과 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 여러 문헌을 통해 다발성 경화증과 비교시 시신경 척수염 범주 질환의 예후가 나쁘다는 것은 입증된 내용<sup>22,62,63</sup>으로 본 연구에서도 동일 한 결과를 얻었으며 좀더 많은 환자수를 대상으로 연구가 시행되었다면 나머지 기능 점수에서도 유의한 차이를 확인 할 수 있었을 것으로 보인다.

본 연구는 과거에 시행되었던 시신경염 환자의 추적 관찰을 주제로 한 후향적 연구의 한계점을 보완하고자 연구 대상을 다른 신경학적 증상없이 첫 시신경염으로 내원한 환자로 한정하여 시행하였지만 그럼에도 후향적 연구가 가지는 일반적인 문제점을 가진다. 가장 중요한 것은 검사가 시행된 시점이 환자들마다 다르다는 점, 시력 검사를 제외한 나머지 검사에서는 추적을 통한 연속 검사 데이터가 부족하였다는 점 등이다. 또한 환자의 추적 관찰 기간이 평균 45개월로 짧은 것이 주요 한계점으로 생각된다. 특발성 단독 시신경염 환자군이나 재발성 단독 시신경염 환자군의 환자들이 충분한 추적 기간이 주어질 경우 다발성 경화증이나 시신경 척수염 범주 질환으로 전환 될 가능성이 있기 때문이다. 또한 다기관 연구가 가지고 있는 검사 기기를 일원화 하지 못한 문제점이 연구의 한계가 될 수 있다. 이러한 문제점에도 불구하고 이번 연구는 새로 개정된 다발성 경화증과 시신경 척수염 범주 질환의 진단 기준을 적용하여 국내 시신경염 환자들의 최종 진단을 밝히고 전환의 위험 인자와 예후를 규명하였다는 점에서 의의가 있다고 할 수 있다. 특히 과거의 연구들에 비해 많은 환자를 포함하였고 다기관 연구를 통해 기존의 국내 발표가 가지고 있었던 문제점을 일정 해소한 부분이 있다고 보인다. 기존 등록된 환자들의 지속적인 추적 관찰 및 새로 등록되는 환자를 포함하여 좀더 많은 환자수를 각 질환 그룹 마다 확보하고 추적 관찰 기간을 연장한 연구가 진행된다면 이번 연구가 가지는 한계점을 보완할 수 있을 것으로 생각된다.

## V. 결론

본 연구는 후향적 추적 관찰을 통하여 국내 시신경염으로 진단된 환자들의 최종적인 진단, 예후를 밝히고 다발성 경화증이나 시신경 척수염 범주 질환 같은 탈 수초성 질환으로의 전환 인자를 규명하고자 하였다. 최종 진단으로는 특발성 단독 시신경염이 가장 흔하게 관찰되었으며 탈 수초성 질환으로는 시신경 척수염 범주 질환이 약 20%, 다발성 경화증과 임상적 단독 증후군이 약 10%로 확인되어 서양에서의 연구와는 차이가 있음을 밝혔다. 임상 양상에서는 양안성 침범인지의 여부, 검사실 소견에서는 병변 안구의 RNFL두께 감소 여부, AQP-4항체 양성 유무가 시신경염의 재발 또는 탈 수초성 질환으로의 전환 인자로 보이며 두부와 척추 자기 공명영상 소견에서 무증상 병변을 확인하는 것이 탈수초성 질환의 조기 진단에 도움이 될 수 있고 환자의 예후를 판단하는데 중요한 소견으로 보인다.

## 참고 문헌

1. Wikstrom J. The epidemiology of optic neuritis in Finland. *Acta Neurol Scand* 1975; 52: 196–206.
2. Loncarek K, Brajac I, Petricek I, Stalekar H, Cerovski B, Pokupe R. Epidemiology of monosymptomatic optic neuritis in Rijeka County, Croatia: meteorological aspects. *Coll Antropol* 2005; 29: 309–13.
3. Taylor BV, Lucas RM, Dear K. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler* 2010; 16: 398–405.
4. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011; 76: 540–8.
5. Wakakura M, Ishikawa S, Oono S. Incidence of acute idiopathic optic neuritis and its therapy in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1995; 99: 93–7.
6. Jin YP, Pedro-Cuesta J, Soderstrom M, Stawiarz L, Link H. Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden 1990–1995: I. Age, sex, birth and ethnic-group related patterns. *J Neurol Sci* 1998; 159: 107–14.
7. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123: 665–76
8. Ahmed T Toosy, Deborah F Mason, David H Miller Optic neuritis *Lancet Neurol* 2014; 13: 83–99
9. Francis DA, Compston DA, Batchelor JR, McDonald WI. A reassessment of the risk of multiple sclerosis developing in patients with optic neuritis after extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 758–65.
10. Rizzo JF III, Lessell S. Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: a long-term prospective study. *Neurology* 1988; 38: 185–90
11. Optic neuritis study group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008; 65: 727–32.
12. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica. *Int MS J.* 2006 ;13(2):42–50.
13. Brian GW, Dean MW, Ichiro N, Kazuo F, Vanda AL. OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *lancet neurology* 2003; 5(2)110–1.
14. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM. Is the frequency of abnormalities on magnetic



- resonance imaging in isolated optic neuritis related to the prevalence of multiple sclerosis? A global comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1070–2.
15. Jing TP, Heng RC, Rong Y, Xiu YK, Han GJ, Wen BW. Neurological outcome and predictive factors of ION in China. *journal of the neurological sciences*. 2015;349:94–8.
16. Yi D, Jing JL, Yu JZ, Kaijun L, Jian FH. Risk Factors for Idiopathic Optic Neuritis Recurrence. *PLoS ONE*. 2014; 9(9):1–9.
17. Patrick PK, Lau GS, Jacky WY, Lee WW, Victor TY, Eric YT et al. Optic neuritis in Hong Kong: a 1-year follow-up study. *Int Ophthalmol*. 2015;35:303–10.
18. Byung cook ahn, Hyeonsook kim, Hyosook ahn. Clinical profile of the optic neuritis in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 1997;38:10: 141–7.
19. Maureen AM, Anna W, Gunes O, Izlem I, Peter AC, Michael L. Longitudinally extensive optic neuritis as an MRI biomarker distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Journal of neurological sciences*. 2015;355: 59–63.
20. Chris HP, Stephen CR, Brenda B, Michel C, Jeffrey AC, Massimo F et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria *Ann Neurol*. 2011; 69(2): 292–302.
21. Dean MW, Brenda B, Jeffrey LB, Philippe C, William C, Tanuja C. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177–89.
22. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale(EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
23. Corinna T, Sven J, Achim B, Friedemann P, Sven S., Brigitte W. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *Journal of neurology* 2014; 261(1) 1–16.
24. Seze J. Atypical forms of optic neuritis. *Rev Neurol (Paris)* 2012;168(10):697–701.
25. Petzold A, Pittock S, Lennon V. NMO-IgG (Aquaporin-4) autoantibodies in immune-mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(1):109–11
26. Istvan P, Lori KB, Timothy GL, Brian GW. The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol*. 2004;61:1401–5.
27. Kitley J, Woodhall M, Waters P. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in

adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012; 79: 1273-7.

28. Desmond PK, Ben JB, Elizabeth MG, Gordon TP Optic neuropathy associated with systemic sarcoidosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e270: 1-7.

29. Myrna RR, Josep D. update on paraneoplastic neurologic disorder. *The oncologist* 2010;15:603-17

30. Thambisetty MR. Paraneoplastic optic neuropathy and cerebellar ataxia with small cell carcinoma of the lung. *J Neuro ophthalmol*, 2001; 21(3): p. 164-7.

31. Boghen D, Sebag M, Michaud J, Paraneoplastic optic neuritis and encephalomyelitis. Report of a case. *Arch Neurol*, 1988;45(3): 353-6.

32. De la CJ, Kupersmith MJ. Clinical profile of simultaneous bilateral optic neuritis in adults. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 551-4.

33. Yong jae lee, Bong leen chang. Clinical manifestations of optic neuritis. *J Korean Ophthalmol Soc* 1997;38:11 85-90.

34. Parkin PJ, Hierons R, McDonald WI. Bilateral optic neuritis. A long-term follow-up. *Brain* 1984; 107: 951-64.

35. Silverman SE, Hart WM Jr, Gordon MO, Kilo C. The dyschromatopsia of optic neuritis is determined in part by the foveal/perifoveal distribution of visual field damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 1895-902.

36. Mullen KT, Plant GT. Colour and luminance vision in human optic neuritis. *Brain* 1986; 109: 1-13.

37. Moura AL, Teixeira RA, Oiwa NN. Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis using the Cambridge Colour Test. *Vis Neurosci* 2008; 25: 463-8.

38. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Comparison of central and peripheral visual field properties in the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 543-53.

39. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, Plant GT. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002;360:1953-62.

40. Costello F, Burton JM. An approach to optic neuritis: the initial presentation. *Expert Rev Ophthalmol* 2013;8:539-51.

41. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006;354:1273-80.

42. Kupersmith MJ, Mandel G, Anderson S, Meltzer DE, Kardon R. Baseline, one and

- three month changes in the peripapillary retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis: relation to baseline vision and MRI. *J Neurol Sci* 2011; 308: 117–23.
43. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005; 58: 383–91.
44. Costello F, Coupland S, Hodge W. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963–69.
45. Henderson AP, Altmann DR, Trip AS. A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. *Brain* 2010; 133: 2592–602.
46. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324–32.
47. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 2009; 73: 302–8.
48. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2012; 11: 535–44.
49. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–12.
50. Akman-Demir G, Tuzun E, Waters P. Prognostic implications of aquaporin-4 antibody status in neuromyelitis optica patients. *J Neurol* 2011; 258: 464–70.
51. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 1–14.
52. Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. *Ann Neurol* 1997; 41:392–401.
53. Sang-Soo Lee, Eun-Hee Sohn Seon-Woo Nam. Preliminary Studies on the Clinical Features of Multiple Sclerosis in Korea. *J Clin Neurol*. 2006; 2: 231–7.
54. Yu YL, Woo E, Hawkins BR. Multiple sclerosis among Chinese in Hong Kong. *Brain* 1989;112:1445–67.
55. Jaafar J, Hitam WH, Noor RA. Bilateral atypical optic neuritis associated with tuberculosis in an immunocompromised patient. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012;2:586–8.
56. Rozales FP, Machado AB, DE Paris F. PCR to detect *Mycobacterium tuberculosis* in

respiratory tract samples: evaluation of clinical data. *Epidemiol Infect* 2013;10:1-7.

57. Takahashi T, Tamura M, Takasu T. The PCR-based diagnosis of central nervous system tuberculosis. Up to date. *Tuberc Res Treat* 2012;83: 1292-301.

58. Wu, L, Huang, Dehui Y, Yang W. Combined Screening for Serum Anti-Nuclear and Anti-Aquaporin-4 Antibodies Improves Diagnostic Accuracy for Distinguishing Neuromyelitis Optica from Multiple Sclerosis. *European Neurology* 2014;72:1 : 103-12.

59. Masuda H, Mori M, Uzawa A, Muto M, Uchida T, Kuwabara S. Serum antinuclear antibody may be associated with less severe disease activity in neuromyelitis optica. *Eur J Neurol.* 2016;23:2:276-81.

60. Dean MW, Brenda B, Jeffrey LB, Philippe C, Tanuja C. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-89.

61. Ho Jin Kim, Friedemann P, Marco AL, Silvia T, Nasrin A, Jacqueline P. MRI characteristics of neuromyelitisoptica spectrum disorder. *Neurology* 2015;84:1165-73.

62. Denis BB, Enedina ML, Nilton A, Mar T, Alberto AG. Patients with neuromyelitis optica have a more severe disease than patients with relapsingremitting multiple sclerosis, including higher risk of dying of a demyelinating disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71:5:275-9.

63. Lai C, Tian G, Takahashi T, Liu W, Yang L, Zhang X. Neuromyelitis optica antibodies in patients with severe optic neuritis in China. *J Neuroophthalmol.* 2011;31:1:16-19.

## ABSTRACT

Analysis of prognosis, diagnosis, risk factors in isolated optic neuritis at follow-up.

Bongje Kim

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Phil Hyu lee)

Optic neuritis(ON) may occur in isolation or may herald multiple sclereosis(MS) or neuromyelitis optica spectrum disorder(NMOSD). Aim of this study is to identify final diagnosis of isolated ON and conversion risk factors to MS or NMOSD in Korea patients. We studied clinical, laboratory factors and the presense of brain, optic nerve and spinal cord lesions on magnetic resonance images(MRI). We identified 84 patients with ON and average follow up period was 45months. Among 84 patients, final diagnosis with idiopathic solitary ON was 49, NMOSD was 16(20%) and MS or clinically isolated syndrome were 8(10%). Decreased peripapillary retinal nerve fiber thickness, presense of aquaporin-4 antibody, antineuclear antibody and gadolium enhancing brain MRI lesions were predictors that converted ON to NMOSD. In MS, nonspecific white matter lesions in basal brain MRI was found to be risk factor. Presense of spinal cord lesion was predictor that converted to both MS and NMOSD. Final diagnosis and prognosis of ON in Korea is different from western countries.

-----  
Key Words : optic neuritis, multiple sclerosis, neuromyelitis optica