상향안진과 난치성 구토로 발현한 시신경척수염범주질환

김현수*, 김재명*, 남태승, 이승한

전남대학교 의과대학 신경과학교실, 전남대학교병원 신경과

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Presented with Upbeat Nystagmus and Intractable Vomiting

Hyunsoo Kim*, Jae-Myung Kim*, Tai-Seung Nam, Seung-Han Lee

Department of Neurology, Chonnam National University Medical School, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

• Received May 20, 2019
• Revised June 3, 2019
• Accepted June 4, 2019

• Corresponding Author:
Seung-Han Lee
Department of Neurology, Chonnam
National University Hospital, 42 Jebong-ro,
Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: +82-62-220-6274
Fax: +82-62-228-3461
E-mail: nrshlee@chonnam.ac.kr
ORCID code:
https://orcid.org/0000-0002-4410-646X

*These authors contributed equally to this study as co-first authors.

• Copyright © 2019 by
The Korean Balance Society.
All rights reserved.
• This is an open access article distributed under the terms
of the Creative Commons Attribution Non-Commercial
License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)
which permits unrestricted non-commercial use, dis-
tribution, and reproduction in any medium, provided the
original work is properly cited.

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an inflammatory demyelinating autoimmune disease of central nervous system characterized by relapsing attacks that target the optic nerves and spinal cord, as well as aquaporin-4 (AQP4) enriched periventricular brain regions. The area postrema (AP), located in the dorsal medulla, is the chemosensitive vomiting center and has high AQP4 expression. The AP syndrome with unexplained hiccups, nausea, and vomiting is one of the core clinical characteristics in the NMOSD and maybe the first presenting symptom. We experienced a 25-year-old woman presented with intractable vomiting, dizziness and oscillopsia. Upbeat nystagmus detected on the bedside examination led to comprehensive neurological workups including magnetic resonance imaging, and she was diagnosed as the AP syndrome. Ten months later, she experienced a recurrence as a longitudinally extensive transverse myelitis and the diagnosis was finally compatible with NMOSD without AQP4-IgG. NMOSD, especially the AP syndrome, should be considered in any dizzy patient with intractable vomiting, and detailed neuro-otologic and neuro-ophthalmologic examinations are warranted for the correct diagnosis.

Res Vestib Sci 2019;18(2):50-53

Keywords: Area postrema; Neuromyelitis optica spectrum disorder; Vomiting; Vertical nystagmus

서론

시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO)은 중추신경계의 염증성탈수초질환으로, 다발성경화증(multiple sclerosis, MS)과는 구별되는 질환이다[1]. 초기 NMO 진단을 위해서는 시신경염과 척수염 두 가지 증상이 모두 발생해야 하고, 진단 기준에 정상 뇌 자기공명영상(magnetic resonance im-

aging, MRI)소견이 포함되었다[1]. 그러나 aquaporin-4라는 수분채널에 대한 자가항체(AQP4-IgG)의 발견 이후, 시신경염과 척수염 외에도 많은 경우에서 대뇌, 사이뇌, 뇌줄기 등에 병변이 존재하고 다양한 임상 증상이 나타날 수 있어 시신경척수염범주질환(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)이라는 확장된 개념이 도입되었다[2].

Aquaporin-4 수분채널은 중추신경계에 주로 존재하고 뇌

혈액장벽(blood-brain barrier)의 기능이 완전하지 않은 시상하부 및 뇌실주위 구역(periventricular region) 등에 특히 많이 분포하고 있으며, 이러한 분포는 NMOSD에서 흔히 발생하는 병변 위치와 일치한다[3,4]. 그 중 넷째뇌실바닥에 위치한 맨아래구역(area postrema)은 화학수용체유발구역(chemoreceptor trigger zone)으로 작용하여 이 부위에 병변이 생길 경우 난치성 구역, 구토, 딸국질 등이 발생할 수 있으며, 이를 맨아래구역증후군(area postrema syndrome)이라고 한다[5]. 저자들은 NMOSD의 첫 증상으로 발현된 원인을 알 수 없는 난치성의 구역, 딸국질이 있었던 환자에서 어지럼과 진동시가 동반되었고 자발 상향안진이 확인되어 조기 진단에 이르렀던 증례가 있어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

평소 건강했던 25세 여자 환자가 1달 전부터 시작된 구역과 구토를 동반한 어지럼으로 내과적인 치료를 지속하던 중, 하루 전부터 어지럼과 진동시가 심해져서 신경과로 의뢰되었다. 반복적인 어지럼이나 편두통 및 자가면역질환에 대한 과거력이나 가족력은 없었다. 초진 당시 활력징후 및 신체검사상 특이 소견은 없었다. 신경학적 진찰에서 시력과 안구운동범위는 정상이었으나, 제1안위에서 자발 상향안진이 관찰되었다. 비디오안진검사(video-oculography)에서 상향안진은 자세 변화와 관계없이 지속적이었으며, 안진의 최대 서상속도(slow phase velocity)는 56 deg/sec이었다(Fig. 1). 구역반사(gag reflex)가 저하되어 있었고, 목젖이 좌측으로 편향되어 있었다. 두부충동검사는 정상이었고, 스큐편위를 포함한 비정상적인 눈기울임반응도 없었다. 그 밖에 근력 저하, 감각해리, 사지 및 보행 실조

등 다른 신경학적 이상 소견은 보이지 않았다. 전혈검사, 간-신장기능, 전해질 등 기본적인 혈액검사와 소변검사는 정상이었다. 자가면역질환을 감별하기 위해 시행한 항핵항체(antinuclear antibody)를 포함한 자가면역항체검사에서는 모두 음성이었다.

하부 뇌줄기를 침범하는 중추성병변이 의심되어 뇌 MRI를 시행하였고, T2 강조 및 액체감쇠역전회복(fluid-attenuated inversion recovery) 영상에서 배측연수(dorsal medulla)에 고신호 강도의 병터가 확인되었다(Fig. 2). 해당 병터는 조영증강되지 않았고, 그 밖에 시신경이나 뇌실 주변에 이상은 관찰되지 않았다. 임상 양상과 신경학적검사 및 뇌 MRI 결과를 종합하여 볼 때 맨아래구역증후군으로 생각되었다. NMOSD 또는 MS 등 중추신경계의 탈수초질환에 의한 증상일 가능성이 높을 것으로 생각되어, 추가적으로 시각유발전위를 포함한 유발전위검사 일체와 뇌척수액검사를 시행하였는데 모두 정상이었다. 혈청 내 AQP4-IgG 검사에서도 음성(정상)을 보였다. 고용량의 스테로이드(methylprednisolone 1 g/day)를 5일간 주사하였으며, 주사 3일째부터 구역, 구토의 소실과 함께 상향안진의 호전이 확인되었다.

환자는 퇴원 후 경구용 스테로이드(prednisolone)를 투약하면서 외래 추적하던 중, 10개월 후 하복부와 양하지의 감각이상이 발생하였다. 신경학적 진찰에서 양하지의 건반사항진과 함께 흉추 10번째 피부분절 하방으로의 통각과민(allodynia), 이상감각(paresthesia)이 확인되었으며, 요정체 및 요실금 등의 비뇨기계 증상이 동반되었다. 흉추 MRI에서 7번부터 11번 흉추 분절 부위의 흉수(thoracic cord)에 조영증강이 되는 고신호강도 병터가 확인되어 광범위한 횡단척수염(longitudinally extensive transverse myelitis, LETM)으로 진단할 수 있었다(Fig. 3). 반복해서 시행한 AQP4-IgG 검사에서는 역시 음성이었으나, 2015년 Wingerchuk

Fig. 1. Video-oculography. Video-oculography without fixation condition shows spontaneous upbeat nystagmus on both eyes (maximal slow phase velocity=56 °/sec). The upbeat nystagmus is accompanied by subtle right beating-components in both eyes. RH, horizontal position of right eye; LH, horizontal position of left eye; RV, vertical position of right eye; LV, vertical position of left eye.

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging. T2-weighted (A, B) and fluid attenuated inversion recovery (C, D) images demonstrate bilateral symmetric high signal intensities (arrows) in the dorsal medulla, suggesting area postrema syndrome.

Fig. 3. Spine magnetic resonance imaging. (A) Sagittal T2-weighted image shows high signal intensities in the thoracic spinal cord from T7 to T11 vertebral segments which are compatible with longitudinally extensive transverse myelopathy (arrow). (B, C) Axial T2-weighted images reveal predominant involvement of the central gray matter of the thoracic spinal cord, which is a supportive finding of neuromyelitis optica spectrum disorder (arrows).

등이 제안한 NMOSD 진단 기준에 따라[2], AQP4-IgG가 음성이라도 두 가지의 핵심 임상 증상(core clinical characteristics)이 한 번 이상의 임상발병(clinical attack)의 결과로 나타났으므로 NMOSD로 진단할 수 있었다. 이후 환자는 경구용 스테로이드와 면역억제제를 투약하였으나 척수염이 재발하여 현재는 리툭시맵(rituximab) 주사치료를 하며 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

2015년 Wingerchuk 등[2]이 제안한 NMOSD의 진단 기준에 따르면, 시신경염이나 척추 세 분절 이상을 침범하는 LETM 뿐만 아니라, 맨아래구역증후군도 NMOSD의 핵심 임상 증상으로 간주되고 있다. AQP4-IgG가 양성인 경우는 진단 기준에 제시된 핵심 임상 증상 6가지(1. 시신경염, 2. 급성척수염, 3. 맨아래구역증후군, 4. 급성뇌줄기증후군, 5.

NMOSD에 전형적인 사이뇌의 MRI 병변을 동반한 급성사이뇌증후군 혹은 기면증, 6. NMOSD에 전형적인 뇌병변을 동반한 대뇌증후군) 중 하나를 만족하면 NMOSD로 진단할 수 있다[2]. 반면에 AQP4-IgG가 음성인 경우는 두 가지 이상의 다른 핵심 임상 증상이 한 번 이상의 임상발병으로 나타나고, 그 중 적어도 하나는 시신경염, LETM 혹은 맨아래구역증후군일 때 NMOSD로 진단이 가능하다[2].

AQP4-IgG 양성인 NMOSD 환자의 16%-43%가 맨아래구역증후군을 경험하는 것으로 보고되었으며[6], 이번 증례와 같이 단독으로 발생한 맨아래구역증후군을 첫 증상으로 하여 이후 NMOSD로 진단된 환자는 전체 환자의 약 8%-12% 정도로 드문 것으로 보고되었다[5,7]. 대부분의 맨아래구역증후군 환자는 이 증례처럼 구역, 구토 등 위장관 증상에 대하여 내과적 평가 및 치료가 선행되면서 진단이 늦어지는 경우가 많았다[5]. Shosha 등[5]에 따르면, 100명의 AQP4-IgG 양성인 NMOSD 환자 중, 44명은 소화기내과를 먼저 방문하여 내시경, 복부 전산화단층촬영을 포함한 광범위한 평가를 시행 받았고 그 중 20명은 잘못된 진단이 내려진 것으로 보고하였다. 이렇듯 초기에 적절한 진단과 치료가 시행되지 않을 경우, 증상으로 인한 환자의 고통뿐 아니라 시신경염 및 척수염과 같은 중대한 신경계 증상들이 이어서 발생할 수 있어 불량한 예후로 이어질 수 있다.

맨아래구역증후군은 배측연수 병태로 인해 구역, 구토, 딸국질 이외에도 안구운동장애를 보일 수 있다. 이 증례에서 보인 자발 상향안진은 대표적인 중추성안진으로 배측연수에 위치한 사이핵(nucleus intercalatus), Roller핵(nucleus of Roller) 그리고 혀밑신경앞핵(nucleus prepositus hypoglossi)으로 구성된 혀밑주위핵(perihypoglossal nuclei)의 손상으로 인한 소뇌타래(flocculus)의 상전정신경핵-배측피개로(superior vestibular nucleus-ventral tegmental tract) 경로의 과억제(over-inhibition)가 그 기전으로 생각된다[8].

배측연수 병태뿐만 아니라 외측연수(lateral medulla), 시상, 상부 뇌줄기의 병태에서도 상향안진이 보고되었으며, 원인 구조물로는 외측연수는 전정신경핵(vestibular nucleus), 상부 뇌줄기는 안측세로다발(medial longitudinal fasciculus), 배측피개로 및 Cajal 사이질핵(interstitial nucleus of Cajal)의 침범에 기인하는 것으로 생각된다[9]. 상향안진을 보인 15명의 환자의 원인질환과 특징을 분석한 연구에 따르면, 2명의 환자(13.3%)가 아래 배측연수를 침범하는 탈수초질환(MS)이 원인질환으로 보고되었다[9].

치료에 반응하지 않고 지속되는 구역과 구토를 동반한

어지럼을 보이는 환자에서는 이 증례와 같이 맨아래구역증후군 등 다양한 중추성 원인의 가능성을 염두에 두어야 하겠으며, 자발안진 등 안구운동이상을 포함한 신경계 이상이 동반될 수 있으므로 면밀한 신경학적진찰을 통해 조기에 적절한 진단을 내리고 적절한 치료를 함으로써 환자의 증상 개선과 예후에 도움을 줄 수 있을 것이다.

중심 단어: 맨아래구역, 시신경척수염범주질환, 구토, 수직안진

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85:177-89.
3. Frigeri A, Gropper MA, Turck CW, Verkman AS. Immunolocalization of the mercurial-insensitive water channel and glycerol intrinsic protein in epithelial cell plasma membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:4328-31.
4. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-8.
5. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, Jacob A, Fujihara K, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology* 2018;91: e1642-51.
6. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65:1479-82.
7. Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2010;68:757-61.
8. Pierrot-Deseilligny C, Milea D. Vertical nystagmus: clinical facts and hypotheses. *Brain* 2005;128(Pt 6):1237-46.
9. Kim JS, Yoon B, Choi KD, Oh SY, Park SH, Kim BK. Upbeat nystagmus: clinicoanatomical correlations in 15 patients. *J Clin Neurol* 2006;2:58-65.