

쇼그렌증후군에서 병발한 탈수초성 신경병증 1예

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 강원대학교 의과대학 신경과학교실¹, 시립보라매병원 신경과²

류위선 · 김수연 · 김성민 · 김성훈¹ · 홍윤호² · 성정준 · 이광우

A Case of Demyelinating Polyneuropathy in Sjögren's Syndrome

Wi-Sun Ryu, M.D., Soo-Yeon Kim, M.D., Sung-Min Kim, M.D.,
Sung Hun Kim, M.D.¹, Yoon-Ho Hong, M.D.²,
Jung-Joon Sung, M.D., Kwang-Woo Lee, M.D.

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine,
¹*Department of Neurology, Kangwon National University College of Medicine,*
²*Department of Neurology, Seoul Boramae Hospital*

Received 1 February 2008; received in revised form 30 March 2008; accepted 10 May 2008.

Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease characterized by keratoconjunctivitis sicca and xerostomia. About thirty percent of patients with Sjögren's syndrome experience nervous system involvement such as myelopathy, optic neuropathy, and peripheral neuropathy. The most common pattern of peripheral nerve involvement is axonal polyneuropathy. We present a case of demyelinating polyneuropathy in a patient with Sjögren's syndrome, which had been proven by electrophysiology and pathology.

Key Words: Sjögren's syndrome, Demyelinating, Polyneuropathy

쇼그렌증후군은 주로 외분비샘을 침범하는 자가면역 질환으로 임상적으로 건조각막결막염과 입안마름증 등을 보이며¹ 약 30% 정도에서 신경계 침범이 있는 것으로 알려져 있다.²⁻⁴ 쇼그렌증후군 환자에서 신경계의 침범은 말초신경계와 중추신경계 모두에서 가능하며 중추신경계 침범 시에는 척수병증 또는 운동신경원성 질환, 시신경병증, 편

마비, 소뇌실조 등이, 말초신경계 침범 시에는 대칭성 감각운동다발신경병증, 삼차신경병증, 다발성 단신경병증 등이 주로 보고되어 있다. 쇼그렌증후군에서 다발신경병증의 경우 주로 축삭 신경병증이 발생하는 것으로 알려져 있으나 드물게 일부의 외국 증례에서는 전기신경생리학적 으로 탈수초성 신경병증을 보이는 증례보고가 있다.²⁻⁵ 하지만 아직까지 병리학적으로 확진된 쇼그렌증후군에서 탈수초성 신경병증의 보고는 국내외에 없으므로 이를 보고 한다.

증 례

57세 남자가 6년 전부터 시작된 사지의 이상감각을 주

Address for correspondence;
Kwang-Woo Lee, M.D.
Department of Neurology,
Seoul National University College of Medicine
28 Yongun-dong, Chongro-gu, Seoul 100-744, Korea.
Tel: +82-2-2072-3215 Fax: +82-2-762-5684
E-mail: kwoo@plaza.snu.ac.kr

소로 내원하였다. 이전에 고혈압이나 당뇨병 등의 병력 없이 건강하였던 환자는 7년 전부터 왼쪽 다섯 번째 발가락 끝에 저리는 증상이 발생하였다. 이후 점차 저린 증상은 확대되었고 3~4년 전부터는 왼쪽 발가락 전체와 오른쪽 발가락에도 증상이 나타나기 시작하였다. 이와 비슷한 시기에 양쪽 손가락 끝에도 저린 증상이 나타나기 시작하였다. 증상은 점점 심해지면서 1년 반 전부터는 저린 감각과 함께 통증이 동반되기 시작하였다. 환자는 평소 눈마름 증상은 호소하지 않았고 언제인지 정확하지 않으나 수년 전부터 입마름 증상이 있다고 하였다.

내원 당시 활력징후는 정상이었고 심전도검사와 흉부단순촬영도 정상이었다. 이학적검사에서도 이상 소견은 발견되지 않았다. 신경학적검사에서도 뇌신경검사는 정상이었고 양측 팔과 다리의 근력이 정상이었다. 감각검사에서는 양측 손가락 끝과 발가락 끝에 이상감각(paresthesia)을 호소하였으나 양측 대칭적이었다. 심부건반사는 모두 감소되어 있었다. 소뇌기능검사와 보행은 정상이었다.

일반혈액검사, 간기능 및 신장기능검사는 정상이었다. 혈청검사에서 간염바이러스 항원은 음성이었고 인간면역결핍바이러스 항체도 음성이었다. 자가항체검사에서 항이중가닥디엔에이항체(anti-double strand DNA antibody)는 5.3 IU/mL (정상치 0~10 IU/mL)로 정상이었고 류마

티스인자(rheumatoid factor)는 16 IU/mL (정상치 <15 IU/mL)로 증가되어 있었으며 정성적 항-로항체(anti-Ro), 항-라항체(anti-La), 항알엔피항체(anti-RNP antibody)검사는 모두 양성이었다. 소변과 혈청의 단백면역전기영동검사(immunoelectrophoresis)는 모두 정상이었다. 뇌척수액검사상 압력은 110 mmH₂O로 정상이었고 백혈구는 없었으며 적혈구는 3/mm³ 단백 수치가 47.5 mg/dL, 당수치는 64 mg/dL (혈액 100 mg/dL)로 정상이었다. 타액섭광도검사는 정상이었으나 침샘조직검사에서는 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 쉬르머(Shirmer)검사에서는 5분 동안 0 mm (정상치 >5 mm)로 비정상이었다.

신경전도검사(Table 1)상 양하지에서 F파 전위가 형성되지 않았고 양측 뒤정강신경(posterior tibial nerve)에서 전도차단이 의심되었다. 그 외 우측 상지의 정중신경(median nerve)과 자신경(ulnar nerve)에서 신경전달속도가 감소되었고 양측 하지의 종아리신경과 정강신경에서 역시 신경전달속도가 감소되었다. 이에 비해 복합근활동전위는 비교적 잘 유지되고 있었다. 좌측 장딴지 신경조직검사에서 광학현미경검사상 경도의 말이집신경섬유가 감소되었고 전자현미경상 말이집의 탈락으로 인해 말이집신경섬유의 굵기가 일정하지 않은 양상이었다. 또한 성숙되지 않은 양파껍질모양구조도 관찰되어 이는 탈수초성 신경병증

Table 1. Nerve conduction study findings in the right upper and both lower extremities

Motor		NCV (m/s) Rt/Lt	Latency (ms) Rt/Lt	Amplitude (mV) Rt/Lt	F-latency (ms) Rt/Lt
Median nerve	wrist-elbow	43	3.4	19.8	31.9
	elbow-axilla	50		19.1	
Ulnar nerve	wrist- elbow	49	2.5	18.8	31
	elbow-axilla	53		17.6	
Posterior tibial nerve	ankle		4.4/4.7	15.3/18.4	54.8/55.6
	ankle-knee	36/37		10.6/10.6	
Peroneal nerve	ankle		6.6/6.6	5.1/4.2	NP/NP
	ankle-knee	38/38		4.7/4.1	
H-wave			31.2/30.9		
Sensory (Right)		NCV (m/s)		Amplitude (uV)	
Median nerve	finger-wrist	40		24.4	
	wrist-elbow	44		47.8	
	elbow-axilla	46		45.7	
Ulnar nerve	finger-wrist	35		14.6	
	wrist-elbow	42		25.6	
	elbow-axilla	52		41.6	
Sural nerve	calf	33/34		11.6/20.8	

Rt/Lt; Right/Left, NCV; nerve conduction velocity, NP; no potential

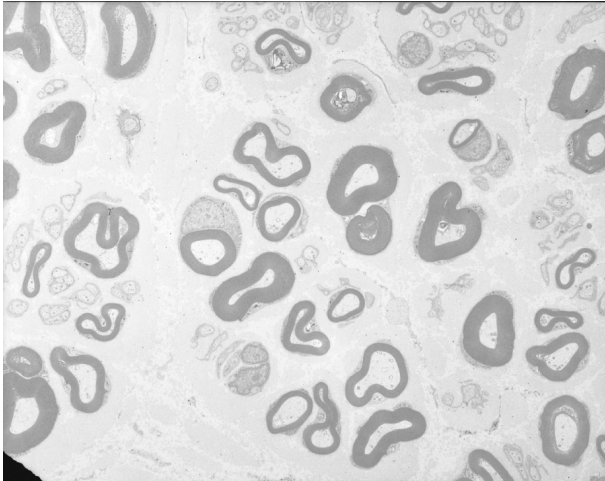


Figure 1. Electron microscopic view of sural nerve shows mildly decreased number of large myelinated nerve fibers. There are many nerve fibers with thin myelin, suggesting demyelination. Original magnification $\times 1,600$.

에 합당한 소견이었다(Fig. 1).

이에 상기 환자는 쇼그렌증후군에서 병발한 탈수초성 신경병증으로 진단받았고 스테로이드와 대증적 치료를 5개월간 병용하였으나 증상의 변화가 없었다.

고 찰

일반적으로 쇼그렌증후군의 진단에는 revised version of the European criteria를 많이 사용한다. 이 진단기준에 따르면 3개월 이상 매일 지속되는 1) 안구건조, 2) 구강건조, 3) 최소 하나 이상의 건성 각결막염의 객관적 증거(비정상 슈르머검사 소견 또는 각막, 결막의 로즈벵갈(Rose Bengal) 염색에서 비정상 소견), 4) 조직학적 증거- 작은침샘생검에서 림프구 침윤 소견, 5) 타액선 침범의 객관적 증거- 타액섭광도, 이하선 조영검사, 무자극타액 유속검사서 최소 하나 이상의 비정상 소견, 6) 항-로(anti-Ro) 또는 항-라(anti-La) 자가항체의 존재, 여섯 가지 항목으로 이루어져 있고 이 중 조직학적 소견 또는 자가항체 양성 소견이 포함된다면 6가지 항목 중 4가지 항목이 충족되거나 1)과 2)의 항목을 제외한 4가지 항목 중 3가지 항목이 양성이고 C형간염, 후천성면역결핍증, 림프종, 유육종, 항콜린제의 사용이 없다면 원발성 쇼그렌증후군으로 진단할 수 있다.⁶

본 증례는 경우 3개월 이상 매일 지속되는 구강의 건조 증상과 비정상 슈르머(Shirmer) 검사, 타액선 조직검사서 림프구의 침윤, 항-로(anti-Ro)와 항-라(anti-La) 자

가항체의 존재가 있으므로 revised version of the European criteria에 합당하다

1935년 Sjögren이 처음으로 쇼그렌증후군 환자에서 신경학적 증상을 언급한 뒤 중추신경계와 말초신경계의 침범에 대한 다양한 연구가 있었다. 그 중 말초신경병증은 비교적 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있고 보고마다 그 빈도는 다양하지만 보통 10~60% 정도이다.²⁻⁴ 여러 다양한 양상의 말초신경병증이 보고되었지만 그 중 가장 흔한 것은 원위부 축삭다발신경병증(distal axonal polyneuropathy)으로 알려져 있다.²⁻⁴ 그러나 그 병리기전은 아직 정확히 밝혀지지 않은 상태이며 허혈성 혹은 면역반응으로 인한 신경독성이 가능한 가설로 제기되고 있다.³ 2005년에 Keiko 등이 쇼그렌증후군으로 진단받은 92명을 대상으로 임상양상을 분류하여 각각의 전기생리학적검사 및 신경조직검사 소견을 기술하였다. 감각신경병증(sensory neuropathy), 다발성 홑 신경병증(multiple mononeuropathy), 뇌신경병증(cranial neuropathy), 자율신경병증(autonomic neuropathy), 근신경병증(radicular neuropathy)으로 나누어 보고하였고 그 중 근신경병증에서 만성염증탈수초신경병증을 모방하는 증례를 4명 보고하였고 이러한 증례의 환자들은 신경전도검사나 조직검사서 탈수초성 신경병증에 합당한 소견을 보였다.⁷ 본 증례의 신경근전도검사 소견은 EFNS에서 제시한 전기생리학적 진단기준에 완전히 부합하지는 않았다.⁸ 그러나 H반사는 정상임에도 불구하고 양측 하지에서 F파의 전위가 형성되지 않은 점과 복합근활동전위는 상지와 하지에서 잘 유지가 되고 있는데 신경전달속도가 감소된 점은 탈수초신경병증을 시사하는 소견이라 할 수 있었다. 또한 신경조직검사에서도 병리학적으로 탈수초신경병증을 보였다.

탈수초말초신경병증의 경우 그 병리기전에 자가면역반응으로 인한 만성염증이 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있고 그 진행과정에 분자모방(molecular mimicry)이 중요한 기전으로 작용할 것으로 생각하고 있다.⁹ 쇼그렌증후군에서 탈수초신경병증을 보이는 증례들이 외국에서 보고가 되고 있는 것은 쇼그렌증후군에서 보이는 신경병증의 기전이 면역반응으로 인한 만성염증을 뒷받침 하는 증거라 할 수 있겠다. 쇼그렌증후군에서는 다양한 자가 항체들이 보고되고 있고 그러한 자가 항체 또한 분자모방의 기전을 통해 만성염증탈수초신경병증과 같은 방식으로 말초신경병증을 유발할 수 있을 것으로 생각한다. 또한 최근 쇼그렌증후군의 말초신경병증에서 면역글로불린을 사용한 뒤 좋은 효과가 있었다는 증례보고도 있어 이를 더욱 잘 설명해주고 있다.¹⁰

본 증례와 같이 쇼그렌증후군 환자에서 탈수초신경병증을 보인 경우에 대한 국내 보고는 아직 없으며 외국의 경우 소수의 증례가 보고되었다. 이러한 보고들은 쇼그렌증후군의 병리기전을 밝힐 수 있는 단초가 될 수 있을 것으로 생각하며 앞으로 여러 증례들과 임상연구가 이루어진다면 쇼그렌증후군의 신경병증에서 더욱 적절한 치료 방침을 확립하는 데 도움이 될 것이다.

REFERENCES

1. Jonsson R, Haga H, Gordon T. Sjögren's syndrome. In *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. 14th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001: 1736-1759.
2. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:280-291.
3. Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M, Lynch T, Florence J, Miller T, et al. Peripheral neuropathy in an outpatient cohort of patients with Sjögren's syndrome. *Muscle Nerve* 2006;33:672-676.
4. Göransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R. Peripheral neuropathy in primary Sjögren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol* 2006;63:1612-1615.
5. Hatano T, Fukuda M, Shiotsuki H, Miwa H, Urabe T, Mizuno Y. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy followed by systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2006;46:203-209.
6. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
7. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128: 2518-2534.
8. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10(3): 220-228.
9. Koller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352:1343-1356.
10. Kizawa M, Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment in painful sensory neuropathy without sensory ataxia associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:967-969.