

## 척수에 뒤집힌 V징후를 가진 시신경척수염: 항아쿠아포린-4항체와 비타민 B12 기능적 결핍

방성조\*, 김소현\*, 정영석, 이서현, 석홍열

계명대학교 의과대학 신경과학교실

**Neuromyelitis optica spectrum disorders with an inverted V sign on spinal cord magnetic resonance imaging: anti-aquaporin-4 antibody and functional vitamin B12 deficiency** by Sung Jo Bang, Sohyeon Kim, Young Seok Jeong, Seo Hyeon Lee, Hung Youl Seok (Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Republic of Korea)

**Abstract** Several studies have reported a possible link between anti-aquaporin-4 antibody and vitamin B12 deficiency in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Bilaterally symmetric hyperintense signals on magnetic resonance imaging (MRI) of the posterior columns, called the inverted V sign, are a characteristic feature of subacute combined degeneration associated with vitamin B12 deficiency. We report a patient with anti-aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and an inverted V sign on MRI of the spinal cord and address the association between anti-aquaporin-4 antibody and functional vitamin B12 deficiency.

**Key words:** Neuromyelitis Optica, Vitamin B12, Aquaporin 4

**Received:** September 7, 2022  
**Revised:** November 13, 2022  
**Accepted:** November 30, 2022

**Correspondence to**  
Hung Youl Seok  
Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, 1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Republic of Korea  
Tel: 82-53-258-7837  
Fax: 82-53-258-4380  
E-mail: shy2354@gmail.com

\*These authors contributed equally to this work.

### 서 론

시신경척수염범주 질환(neuromyelitis optica spectrum disorder)은 시신경염, 급성 척수염, 맨아래구역증후군(area postrema syndrome) 등이 핵심 임상 양상으로 나타나는 중추신경계 염증탈수초 질환이다.<sup>1</sup> 최근 시신경척수염범주 질환에서 척수에 아급성 연합 변성(subacute combined degeneration)의 특징적인 영상 소견인 뒤집힌 V징후(inverted V sign)를 보이는 증례가 일부 보고되었다.<sup>2,3</sup> 또한 한 연구에서는 일부 항아쿠아포린-4 (aquaporin-4, AQP4)항체 양성 시신경척수염범주 질환 환자에서 비타민 B12 수치가 낮은 것을 확인하였다.<sup>4</sup> 저자들은 척수에 뒤집힌 V징후 소견을 동반한 항AQP4항체 양성 시신경척수염범주 질환 환자를 보고하고 이를 통해 항AQP4항체와 비타민 B12의

기능적 결핍과의 연관성에 대해 논의해 보고자 한다.

### 증 례

62세 남자가 약 2주 전부터 진행되는 양쪽 하지의 감각저하로 병원에 왔다. 2주 전 양쪽 발바닥이 화끈거리고 감각이 둔해지기 시작하였고, 이후 증상이 점차 위쪽으로 진행하여 6일 전부터는 허리까지 감각이 저하되고 그 부위에 띠로 조르는 듯한 통증이 동반되었다. 이와 함께 균형 장애로 보행이 점차 어려워졌으며, 변비 및 요실금 증상이 있었다. 그 외 시력저하, 안구 통증과 같은 시신경염에 해당되는 증상은 없었다. 과거력으로 당뇨병 및 고혈압이 있었고 위 절제술의 병력은 없었다. 환자는 알코올 중독 및 채식주의자는 아니었다. 또한 환자는 특별히 호소하는 위장관 증상은 없었

으며, 1년 전 시행한 위내시경 및 대장내시경 검사에서도 특이 소견은 없었다. 신경계 진찰에서 양안의 시력 및 동공빛반사는 정상이었고 비교등신경동공결손(relative afferent pupillary defect)은 관찰되지 않았다. 양쪽 사지에 근력약화는 없었으나, T7 피부분절 아래로 통각, 진동감각 및 고유감각저하가 동반되어 감각수준(sensory level)이 확인되었다. 양쪽 하지에서 깊은힘줄반사가 항진되었고, 바빈스키징후는 음성이었다. 발꿈치-정강이 검사(heel-to-shin test)에서 양쪽에서 운동실조가 관찰되었고 롬버그 검사(Romberg test) 양성이었다.

척추 자기공명영상 검사(magnetic resonance imaging)에서 T2에서 T6에 걸쳐 긴 T2 고신호강도의 병변이 관찰되었다(Fig. 1A). 조영증강 T1강조영상에서 T3에서 T4에 척수뒤기둥(posterior column)에 부분적인 조영증강이 관찰되었고(Fig. 1B, E), 해당 병변은 가로단면에서 뒤집힌 V징후 소견을 보였다(Fig. 1C, D). 뇌 자기공명영상 검사에서 특이 소견은 없었다. 경부, 흉부 및 복부 컴퓨터단층촬영 검사에서도 이상 소견은 없었다. 뇌척수액 검사에서 백혈구는  $2/\mu\text{L}$ 로 정상이었으나 단백질 수치는  $52 \text{ mg/dL}$  (참고치,  $15\text{--}45 \text{ mg/dL}$ )로 증가되었다. 뇌척수액 올리고클론띠는 음성이었다. 혈액 검사에서 비타민 B12는  $516 \text{ pg/mL}$

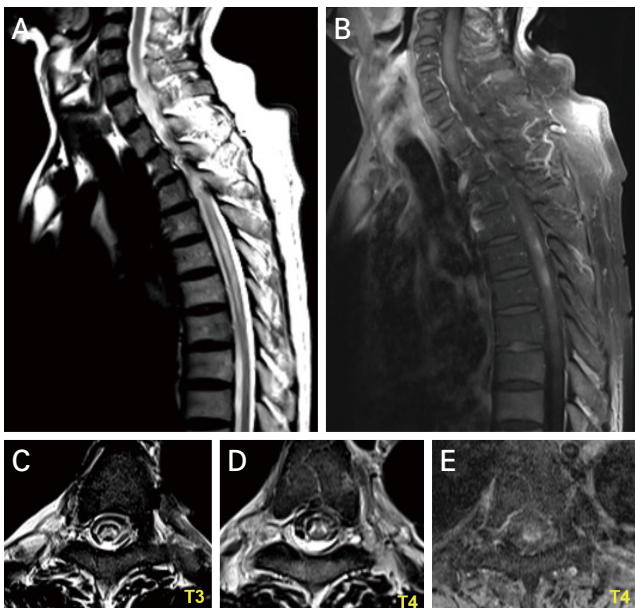
(참고치,  $197\text{--}771 \text{ pg/mL}$ ), 엽산은  $8.6 \text{ ng/mL}$  (참고치,  $4.2\text{--}19.8 \text{ ng/mL}$ )로 정상이었다. 전체혈구계산 및 말초혈액파라미터표본 검사에서 거대적혈모구빈혈(megaloblastic anemia)을 시사하는 이상 소견은 없었다. 혈중 구리, 세룰로플라스민, 안지오텐신전환효소 수치는 모두 정상이었고, 매독혈청 검사 및 사람면역결핍바이러스 검사도 음성이었다. 항핵항체는 1:80으로 양성이었으나 다른 혈관염 및 자가면역항체는 모두 음성이었고, 혈청 신생물발립항체도 음성이었다. 혈청 말이집희소돌기아교세포당단백질(myelin oligodendrocyte glycoprotein)항체는 음성이었으나 항AQP4 항체가 양성(3+)이었다.

항AQP4항체 양성 및 척수염 소견을 바탕으로 2015년 개정된 진단 기준에 따라 시신경척수염범주 질환으로 진단하였다. 고용량 스테로이드(methylprednisolone,  $1 \text{ g/day}$ ) 정맥주사요법을 5일간 시행 후 경구 스테로이드와 azathioprine을 유지하였다. 입원 1개월 후 환자는 감각저하 및 균형 장애가 일부 호전되어 보행기(walker)를 잡고 보행이 가능한 상태로 퇴원하였다. 퇴원 1개월 후 환자는 보행기 없이 혼자서 보행이 가능할 정도로 호전되었다. 증상 발생 이후 환자는 비타민 B12를 따로 보충하지 않았는데 퇴원 2개월 후 시행한 혈액 검사에서 비타민 B12가  $>2,000 \text{ pg/mL}$ 로 대폭 증가하였다. 이 외에 엽산, 호모시스테인, 메틸말론산은 엽산  $5.3 \text{ ng/mL}$ , 호모시스테인  $7.6 \text{ umol/L}$  (참고치,  $0\text{--}15 \text{ umol/L}$ ), 메틸말론산(methylmalonic acid)  $0.24 \text{ uM/L}$  (참고치,  $0\text{--}0.4 \text{ uM/L}$ )로 정상이었다.

## 고 찰

본 증례는 항AQP4항체가 양성이고 척추 3분절 이상을 침범하는 긴 척수염(longitudinally extensive transverse myelitis)을 보여 시신경척수염범주 질환을 진단하는 데 어려움은 없는 환자이다. 하지만 본 환자에서 한 가지 흥미로운 점은 환자의 주된 증상이 진동 및 고유감각저하, 운동실조, 균형 장애로 척수뒤기둥 병변에 해당되고 자기공명영상 검사에서 T3에서 T4에 척수뒤기둥에 조영증강을 동반한 뒤집힌 V징후 소견을 보이는 병변이 관찰되었다는 것이다.

자기공명영상 검사에서 시신경척수염범주 질환의 가장 특징적인 척수 병변은 3개 이상의 연속된 척추 분절을 침범하는 긴 척수염이다.<sup>1,5</sup> 또한 척수뒤기둥 같은 백질 주변부를 주로 침범하는 다발경화증(multiple sclerosis)과 달리 시신경척수염범주 질환은 병변의 70% 이상이 중심회색질(central gray matter) 내에 위치하기 때문에 가로영상에서 척수의 중심부에서 주로 병변이 관찰된다.<sup>1</sup>



**Figure 1.** Spinal magnetic resonance imaging of the patient. (A) The sagittal T2-weighted image shows longitudinally extensive hyperintense lesions from T2 to T6. (B) The sagittal contrast-enhanced T1-weighted image shows enhancement mainly in the posterior columns from T3 to T4. (C, D) Axial T2-weighted images at the T3 and T4 levels reveal an inverted V-shaped T2-hyperintensity within the posterior columns. (E) Axial contrast-enhanced T1-weighted image at the T4 level reveals patchy enhancement in the posterior columns.

다른 특징적인 소견으로 경추 척수 병변이 뇌간으로 확장되는 형태를 보이거나 T2강조영상에서 밝은 점 병변(bright spotty lesion)이 관찰되기도 한다.<sup>5,6</sup> 본 환자는 시신경척수염범주 질환에 특징적인 긴 척수염을 보였다. 하지만 가로영상에서 척수뒤기둥에 뒤집힌 V징후를 보이는 병변은 시신경척수염범주 질환에서 특징적으로 관찰되는 소견은 아니다.

척수뒤기둥에 T2 신호가 증가되는 뒤집힌 V징후는 비타민 B12 결핍에서 나타나는 척수의 아급성 연합 변성의 특징적인 영상 소견이다.<sup>7</sup> 시신경척수염범주 질환과 비타민 B12 결핍 및 그로 인한 아급성 연합 변성 사이의 관련성을 보고한 이전 일부 연구들이 있다.<sup>2,4</sup> 먼저 항AQP4항체가 양성인 시신경척수염범주 질환에서 C2에서 C7에 걸쳐 침범된 긴 척수염과 자기공명영상에서 C2에서 C4에 걸쳐 척수에 뒤집힌 V징후를 보이는 아급성 연합 변성이 병발한 증례가 보고된 적이 있다.<sup>2</sup> 이 증례에서 환자의 혈청 비타민 B12 수치는 96 pg/dL (참고치, 233-914 pg/dL)로 감소되어 있었다.<sup>2</sup> Jarius 등<sup>4</sup>의 연구에서는 13명의 항AQP4항체 양성 시신경척수염범주 질환 환자 중 6명, 즉 46.2%에서 비타민 B12 수치가 낮은 것을 확인하였고 이를 통해 저자들은 항AQP4항체가 위 벽세포(gastric parietal cell)에서 비타민 B12 흡수 과정에 관여할 가능성을 제시하였다.

시신경척수염범주 질환에서 항AQP4항체가 병의 발생 및 진행에 중요한 역할을 한다는 사실은 잘 알려져 있다. 혈청 항AQP4항체는 혈액뇌장벽을 통과하여 중추신경계 별아교세포의 발달기에 있는 AQP4에 결합하여 수분 항상성 저하 및 면역 반응을 유발하여 세포손상 및 탈수초를 일으킨다.<sup>8</sup> AQP4는 수분 단백 통로로 중추신경계 외에도 위장, 골격근, 신장, 망막과 같은 다양한 장기에 분포하며,<sup>8,9</sup> 이 때문에 시신경척수염범주 질환 환자에서 근육병, 난청 및 심근염이 동반된 증례들이 보고된 바 있다.<sup>10</sup> Lennon 등<sup>9</sup>은 위점막의 벽세포에 존재하는 AQP4에 항AQP4항체가 결합하는 것을 확인하였다. 이런 이론적 근거를 바탕으로 Jarius 등<sup>4</sup>을 포함한 일부 연구자들은 시신경척수염범주 질환 환자에서 항AQP4항체가 위 벽세포의 AQP4에 결합하여 내인인자(intrinsic factor) 생성 및 위산분비를 억제할 수 있으며 이로 인해 비타민 B12 결핍 및 척수의 아급성 연합 변성이 발생할 수 있다는 가설을 제시하였다.<sup>11</sup>

본 증례는 아급성 연합 변성에서 특징적으로 보이는 척수뒤기둥을 침범하는 뒤집힌 V징후를 보였지만 이전 보고와는 다르게 혈청 비타민 B12 수치는 정상이었다. 이전 한 국내 연구에서도 이와 유사한 증례가 보고된 적이 있다.<sup>3</sup> 이 증례의 69세 여자 환자는 항AQP4항체 양성 및 C1에서 C8에 걸친 긴 척수염을 바탕으로 시신경척수염범주 질환으로 진단받았다.<sup>3</sup> 환자는 척수뒤기둥을 주로

침범하여 양손의 가성무정위운동(pseudoathetosis)을 주 증상으로 나타내었고 자기공명영상 검사에서 척수에 뒤집힌 V징후를 보였지만 우리 환자처럼 혈청 비타민 B12 수치는 정상이었다.<sup>3</sup>

비타민 B12는 검사 방법의 제한점 때문에 실제로 결핍이 있어도 검사에서 정상 수치로 나올 수 있다.<sup>7,12</sup> 이에 검사 수치만으로 비타민 B12의 결핍 유무를 판단해서는 안된다. 호모시스테인과 메틸말론산은 비타민 B12 결핍에서 증가될 수 있기 때문에 이 두 검사가 비타민 B12 결핍을 확인하는 데 도움을 줄 수 있다.<sup>7</sup> 아쉽게도 본 증례에서는 발병 당시 호모시스테인 및 메틸말론산 검사를 시행하지 않아 비타민 B12의 결핍 동반 여부를 확인하는 데 어려움이 있다. 하지만 본 증례에서 증상 발생 이후 별도의 비타민 B12 보충이 없었음에도 치료 3개월 후 재검한 비타민 B12 수치가 516 pg/mL에서 >2,000 pg/mL로 대폭 상승한 점에 주목할 필요가 있다. 본 환자에서 질병 급성기에 시행한 검사상 비타민 B12는 정상 범위에 있었지만 실제로는 항AQP4항체가 위 벽세포의 AQP4에 결합하여 비타민 B12 흡수 장애를 일으켜 환자가 평소 가지고 있던 수치보다는 저하되었을 가능성이 있다. 이로 인해 비타민 B12의 기능적 결핍이 유발되었다가 고용량 스테로이드 치료 후 이 과정이 호전되면서 별다른 보충이 없었음에도 불구하고 비타민 B12 수치가 대폭 상승되었을 가능성을 가정해 볼 수 있다.

본 증례는 뒤집힌 V징후를 가진 척수뒤기둥 병변을 동반한 시신경척수염범주 질환 환자를 보고하였다. 이 증례를 통해 항AQP4항체와 비타민 B12의 기능적 결핍 사이의 연관성에 대해 생각해 볼 필요가 있다. 비타민 B12 결핍은 그 자체적으로 중추신경계의 탈수초화를 초래해 신경학적 손상을 유발하는 것으로 알려져 있기 때문에<sup>7</sup> 항AQP4항체로 인한 비타민 B12의 기능적 결핍은 시신경척수염범주 질환의 예후에도 큰 영향을 미칠 수 있다.<sup>4</sup> 이에 시신경척수염범주 질환 환자에서 뒤집힌 V징후를 가진 척수뒤기둥 병변이 동반된 경우 비타민 B12와 함께 호모시스테인 및 메틸말론산 검사를 시행하여 비타민 B12의 기능적 결핍 여부를 확인하는 것이 중요하며, 필요 시 비타민 B12를 보충해 주는 것이 치료 및 예후에 도움이 될 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. 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.
2. Ishii N, Mochizuki H, Takahashi T, Shiomi K, Nakazato M. A case of simultaneous neuromyelitis optica spectrum disorder and subacute combined degeneration. *Neurol Sci*;34:1819-21.

3. Seok HY, Jang SH, You S. Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting with pseudoathetosis. *J Clin Neurol* 2018;14:123-5.
4. Jarius S, Paul F, Ruprecht K, Wildemann B. Low vitamin B12 levels and gastric parietal cell antibodies in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol* 2012;259:2743-5.
5. Kim NH. Differential diagnosis between multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Korean Neurol Assoc* 2016;34:290-6.
6. Seok HY, Eun MY. Radiological evidence of myelitis in neuromyelitis optica spectrum disorder: bright spotty lesions. *Neurol India* 2021;69:1623.
7. Stabler SP. Clinical practice. vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
8. Abe Y, Yasui M. Aquaporin-4 in neuromyelitis optica spectrum disorders: a target of autoimmunity in the central nervous system. *Biomolecules* 2022;12:591.
9. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-7.
10. Pandit L. Neuromyelitis optica spectrum disorders: an update. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18(Suppl 1):S11-5.
11. Han J, Yang MG, Zhu J, Jin T. Complexity and wide range of neuromyelitis optica spectrum disorders: more than typical manifestations. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2653-60.
12. Cao J, Xu S, Liu C. Is serum vitamin B12 decrease a necessity for the diagnosis of subacute combined degeneration?: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19700.