ISSN 2733-8290 / e-ISSN 2951-2972
14(2):87-98, 2023 Journal of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology

ORIGINAL ARTICLE

성인 말이집희소돌기아교세포당단백질항체관련질환 환자 진료에 대한 권고합의안

권영남[a,*] 김기훈[b,*] 김승우[a*] 강사윤[c] 김성민[d] 김우준[e] 김준순[f] 김호진[b] 남태승[g] 민주홍[h] 박민수[i] 석진명[j] 손은희[k] 신경진[l] 신현준[m] 이은재[n] 신하영[a]

연세대학교 의과대학 세브란스병원 신경과[a], 국립암센터 신경과[b], 제주대학교 의과대학 제주대학교병원 신경과[c], 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 신경과[d], 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 신경과[e], 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 신경과[f], 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 신경과[g], 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과[h], 박민수 신경과의원[i], 순천향대학교 의과대학 천안병원 신경과[j], 충남대학교 의과대학 충남대학교병원 신경과[k], 인제대학교 의과대학 해운대백병원 신경과[l], 전주병원 신경과[m], 울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과[n]

National Consensus Guidance for the Diagnosis and Management of Adult Patients with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease

Young Nam Kwon, MD, PhD[a,*], Ki Hoon Kim, MD[b,*], Seung Woo Kim, MD, PhD[a,*], Sa-Yoon Kang, MD[c], Sung-Min Kim, MD, PhD[d], Woojun Kim, MD, PhD[e], Jun-Soon Kim, MD[f], Ho Jin Kim, MD, PhD[b], Tai-Seung Nam, MD, PhD[g], Ju-Hong Min, MD, PhD[h], Min Su Park, MD[i], Jin Myoung Seok, MD[j], Eunhee Sohn, MD, PhD[k], Kyong Jin Shin, MD, PhD[l], Hyun-June Shin, MD[m], Eun-Jae Lee, MD, PhD[n], Ha Young Shin, MD[a]

Department of Neurology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul Korea[a]
Department of Neurology, Research Institute and Hospital of National Cancer Center, Goyang, Korea[b]
Department of Neurology, Jeju National University Hospital, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Korea[c]
Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea[d]
Department of Neurology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea[e]
Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea[f]
Department of Neurology, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea[g]
Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea[h]
Parkminsu Neurology Clinic, Daegu, Korea[i]
Department of Neurology, Soonchunhyang University Hospital Cheonan, Soonchunhyang University College of Medicine,Cheonan, Korea[j]
Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea[k]
Department of Neurology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea[l]
Department of Neurology, Jeonju Hospital, Jeonju, Korea[m]
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea[n]

Address for correspondence: Ha Young Shin, MD
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine,
50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-1600, Fax: +82-2-393-0705
E-mail: hayshin@yuhs.ac

*These authors contributed equally to this work

Copyright ⓒ2023 by Korean Society of Neuroimmunology

Background: The emergence of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD), defined by the presence of antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), has prompted the need for standardized management approaches. Given the current absence of high-level evidence, we aimed to develop consensus-based guidance for the management of MOGAD.
Methods: The Korean Society of Neuroimmunology established a task force comprising a panel of 13 experts, and the RAND/UCLA appropriateness methodology was adopted. Definitions were developed for core clinical manifestation, acute stage, relapse, and persistent MOG-IgG seropositivity. Based on extensive review of the literature, initial guidance statements on four key topics were developed. Two rounds of anonymous votes were conducted to achieve consensus on guidance statements, with modifications based on panel input.
Results: Comprehensive guidance statements were developed covering MOG antibody assay and diagnosis, acute treatment, and long-term immunotherapy for MOGAD.
Conclusion: This guidance is a national formal consensus of MOGAD experts intended to serve as a valuable guide for clinicians managing Korean adults with MOGAD.
Journal of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology 14(2):87-98, 2023

Key Words: Myelin oligodendrocyte glycoprotein; Disease management; Guideline; Consensus

Received
December 20, 2023
Accepted
December 21, 2023

서론

약 15년 전부터 시신경염, 척수염, 급성파종뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis), 뇌간 및 소뇌의 염증탈수초 병변, 대뇌피질뇌염(cerebral cortical encephalitis)과 같은 다양한 중추신경계의 염증탈수초질환 환자들에서 말이집희소돌기아교세포당단백질(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)에 대한 자가항체가 발견되고, 이 MOG항체를 지닌 염증탈수초질환 환자들이 다발경화증(multiple sclerosis)이나 시신경척수염범주질환(neuromyelitis optica spectrum disorder) 등 기존의 질환군과는 구분되는 임상적, 병리학적, 생물학적 특징을 보인다는 증거들이 누적되면서 MOG항체관련질환(MOG antibody-associated disease, MOGAD)이라는 새로운 질환 개념이 대두되었다.[1]

다발경화증 환자들에서 MOG항체를 검출하려는 시도가 약 30년 전부터 있었지만 임상적으로 의미있는 특이적인 결과를 얻지 못하고 있었다.[2-4] 그러다가 MOG단백 4량체(tetramer)를 이용한 자가항체분석법을 급성파종뇌척수염과 다발경화증 환자들에게 적용한 연구 결과가 2007년도에 발표되었는데, 이 연구에서 MOG단백 4량체에 대한 자가항체가 급성파종뇌척수염 환자들에서는 약 20%에서 발견되었지만 다발경화증 환자들에서는 약 1%에서만 확인되었다.[5] 생리적 3차원 구조를 유지하는 MOG단백에 대한 자가항체분석의 임상적 유용성을 시사하는 이 연구 결과 이후 세포기반분석(cell-based assay)을 이용한 MOG항체분석법을 다발경화증뿐만 아니라 다른 중추신경계의 염증탈수초질환들에 적용하기 시작하였고, 비로서 MOG항체가 양성인 환자군의 존재가 확인되었다.[6]

MOGAD는 남성과 여성에서 비슷하게 발생하며, 유병률은 10만 명당 1.3-2.5명, 연간 발병률은 100만 명당 3.4-4.8명으로 추정되나,[7] 질병에 대한 인식이 증가함에 따라 유병률은 점차 증가할 것으로 예상된다. 이 질환은 시신경염, 급성파종뇌척수염, 척수염, 뇌염, 발작 등의 형태로 증상이 발현하며, 단상성(monophasic)의 경과를 보이는 경우도 있으나 반복적으로 재발할 수도 있다.

MOGAD는 최근에 정립되기 시작한 질환으로 아직 진단과 치료에 대한 연구가 충분히 이루어지지 못했다. MOG항체의 검사 방법 및 MOGAD의 진단에 대해서는 최근에 국제적인 전문가로 구성된 패널에서 진단 기준을 제시하였다.[8] 하지만 국제 MOGAD패널에서 제시한 진단 기준을 국내에도 동일하게 적용하는 것이 타당한지에 대해서는 아직 충분한 논의가 진행되지 못하였다. 치료의 경우 기존의 중추신경계염증탈수초질환에서와 같이 코르티코스테로이드, 면역억제제, 면역글로불린정맥주사, 혈장교환술 등이 시도되고 있으나 치료의 순서나 방법, 치료기간 등에 대해서는 여전히 연구가 불충분하다.[9] 따라서 현재 매

우 소수의 전문가들만이 MOGAD 환자 진료에 필요한 지식과 경험을 쌓고 MOGAD 환자 진료에 익숙한 상황이다. 이에 우리나라 신경과 의사들에게 MOGAD 환자 진료에 도움이 되는 지식을 안내하고자 MOGAD 전문가패널을 구성하여 MOGAD의 진단과 치료에 대한 권고합의안을 제시한다.

대상과 방법

성인 MOGAD 환자 진료에 대한 합의안 도출을 위하여 2023년 1월에 준비위원회(YNK, KHK, SWK, HYS)가 구성되었다. 준비위원회는 상세한 문헌고찰을 수행하여 진료 권고안 초안을 작성하였고, 권고안 작성에 중요한 기본 용어와 개념에 대한 정의를 기술하였다. 또한 2023년 5월에 13명의 전문가패널(expert panel)을 구성하였고, 전문가패널 위원(panelist)들에게 성인 MOGAD 환자 진료에 대한 합의안 도출 방법에 대하여 안내하였다. 준비위원회는 진료 권고안 평가(rating) 자체에는 참여하지 않았고 평가 시행에 필요한 업무를 시행하였다. 즉, 1차 평가를 위한 기본 용어와 개념의 정의와 권고안의 전자우편 발송, 1차 평가 결과 수집 및 분석, 1차 평가 결과 공유, 2차 평가를 위한 모임에서 토의 진행, 기본 용어와 개념의 정의와 권고안 초안의 수정, 2차 평가 진행 및 결과 분석 그리고 최종 합의안의 문서화 등을 수행하였다.

전문가패널 구성

전문가패널은 MOGAD 전문가들 중 지식과 경험의 폭 그리고 다양한 의견을 대변할 수 있는 전문가들로 대한신경면역학회의 추천을 바탕으로 진료 수행 지역, 근무지 종류, 성별 등을 고려하여 구성되었다(SYK, SMK, WJK, JSK, HJK, TSN, JHM, MSP, JMS, EHS, KJS, HJS, EJL). 지역별로 서울권 4명, 경기권 2명, 충남권 2명, 전북권 1명, 전남권 1명, 경북권 1명, 경남권 1명, 제주권 1명이었다. 근무지 종류로는 의원 1명, 종합병원 4명, 상급종합병원 8명이었다. 여성이 2명이었으며 남성은 11명이었다.

기본 용어와 개념의 정의 개발

전문가패널 위원들은 권고안 작성에 필수적인 기본 용어와 개념에 대한 정의에 대하여 표결을 하였다. 준비위원회에서는 문헌고찰을 통하여 MOGAD의 주요 임상 양상, 급성기, 재발 그리고 MOG항체의 지속적 양성에 대한 정의 초안을 작성하였고, 전자우편으로 패널들에게 이들 정의의 초안을 발송하였다. 패널들은 RAND/UCLA 적절성 방법(RAND/UCLA appropriateness method, RAM)에 따라 각각의 정의 초안에 대하여 평가를 하였다.[10] RAND/UCLA 적절성 방법(RAM)에 따른 적절성(appropriate)과 동의(agreement)를 만족한 개별 정의 초안들은 정의로 정하고 권고안 작성에 이용하였다. 패널위원들에게 적절하지 않다고 판단한 정의 초안의 경우 수정안을 제시하도록 안내하였다. 적절성과 동의를 모두 만족하지 못한 정의 초안의 경우 패널위원들의 제안에 기초한 수정안을 작성하여 다시 평가를 진행하였다. 재평가에서 적절성과 동의를 만족할 경우 정의로 받아들이기로 계획하였다.

성인 MOGAD 환자 진료에 대한 권고안 개발

준비위원회에서는 권고안 개발에 대한 전제 조건을 전문가 패널에게 안내하였고 모든 전제 조건은 사전에 합의되었다. 전제 조건은 다음과 같다. 1) 본 문서의 권고안들은 전문가들의 합의안이며 강제적인 진료지침이 아니다. 2) 평가 당시 시점에서 검사 및 치료 비용과 처방 가능 여부는 고려 대상이 아니다. 3) 병력 청취와 신경학적 진찰은 숙련된 신경과 전문의에 의해 수행되었음을 전제로 한다. 4) 본 합의안은 성인 MOGAD 환자의 진료를 대상으로 한다.

준비위원회에서는 상세한 문헌고찰을 통하여 진료 권고안 초안을 작성하였다. 다음과 같은 주제들에 대하여 권고안 초안이 작성되었다: 1) MOG항체검사(MOG antibody assay), 2) MOGAD의 진단(diagnosis of MOGAD), 3) MOGAD의 급성기 치료(acute treatment of MOGAD), 4) MOGAD의 장기 면역 치료(long-term immunotherapy of MOGAD).

권고안의 평가 및 합의 도출 과정

권고안들의 합의 도출을 위하여 RAM을 이용하였다.[10] RAM은 전문가 집단의 판단을 정량적으로 평가하기 위하여 개발되었다. 이 방법은 의료 및 보건 관련 주제의 과학적 문헌들과 전문가들의 의견을 종합하기 위하여 고안되었으며 수정 델파이법(Delphi process)을 이용하여 여러 차례 평가를 진행한다. RAM은 과학적 지식이 실제 환경에서 어떻게 해석되어야 하는지에 대한 공식적인 합의에 도달할 수 있는 길을 제시하는 방법이다. RAM은 적절성과 동의 및 비동의 여부를 평가한다. 적절성은 치료 및 검사 등 특정 개입(intervention)의 상대적 이득 대 손해를 의미한다. 전문가패널 위원들은 개별 권고안 초안의 적절성에 대하여 9점 척도(1, 가장 부적절하다; 9, 가장 적절하다)로 등급을 매겼다. 적절성 평가에는 9점 척도 등급의 중앙값(median)이 기준이 되었다. 동의 혹은 비동의는 이산 분포를 이용한 통계법을 따랐다. 패널위원이 13명이어서 동의는 중앙값이 포함된 3점구

역(1-3; 4-6; 7-9) 밖의 값을 선택한 패널위원 수가 3명을 넘지 않을 경우 동의로 정의하였다. 네 명 이상의 패널위원들이 1-3점구역을 선택하고 또 다른 4명 이상의 패널들이 7-9점구역을 선택하였을 경우 비동의로 정의하였다. RAM의 적절성 판단 기준은 다음과 같다. 적절(appropriate)은 중앙값이 7-9 안에 있으며 비동의가 없을 경우, 부적절(inappropriate)은 중앙값이 1-3 안에 있으며 비동의가 없을 경우, 불분명(uncertain)은 중앙값이 4-6 안에 있거나 비동의가 있는 경우로 정의하였다.

첫 평가 대상의 권고안 초안들은 2023년도 8월 4일에 전자우편으로 개별 패널위원들에게 전달되었고, 각 패널위원들은 다른 패널위원들과 상의하지 않고 개별적으로 척도 등급을 매겨 결과를 전자우편으로 회송하였다. 준비위원회는 1차 평가 결과를 취합 및 분석하여 결과를 패널들에게 공유하였다. 준비위원회에서는 1차 평가 결과와 패널위원들의 제안을 바탕으로 추가 문헌 고찰을 시행하고 권고안 초안을 수정하였다. 전문가패널과 준비위원회는 2023년 12월 4일 화상회의 시스템을 이용하여 모두 모여 1차 평가 결과를 공유 및 토의하고 수정된 권고안 초안에 대하여 2차 평가를 진행하였다. 두 번째 평가 이후에도 합의에 도달하지 못한 권고안은 제외되었다.

결과

기본 용어와 개념에 대한 정의

MOGAD의 주요 임상 양상, 급성기, 재발 그리고 MOG항체의 지속적 양성에 대한 정의는 모두 적절성에 대한 동의가 합의되었다.

MOGAD의 주요 임상 양상

MOGAD는 주로 시신경염, 척수염, 급성파종뇌척수염, 대뇌피질뇌염, 뇌간 및 소뇌 병변 양상으로 발현한다. (중앙값 9, 범위 8-9)

급성기

발병(attack) 첫 증상 발생 이후 30일 이내를 급성기로 정의한다. (중앙값 8, 범위 8-9)

재발

발병(attack)의 첫 발생일로부터 30일이 경과한 후 새로운 객관적인 신경계증상이 나타나 24시간 이상 지속되는 상태를 재발로 정의한다. (중앙값 9, 범위 8-9)

MOG항체의 지속적 양성

MOG 발병 이후 6개월 이상 지난 시점에도 MOG항체가 양성인 경우 지속적 양성으로 볼 수 있다. (중앙값 8, 범위 7-9)

성인 MOGAD 환자 진료에 대한 권고합의안(national consensus guidance for diagnosis and management of adult patients with MOGAD)

아래 제시된 모든 권고문들은 적절성에 대한 동의가 합의되었다. 각각 권고문들에 전문가패널의평가 결과를 중앙값(median)과 범위(range)으로 표시하였다.

MOG항체검사(MOG antibody assay)

MOGAD의 진단에 MOG항체 존재의 확인은 특징적인 임상양상과 함께 필수 요소이다.[8] 일반적으로 환자의 혈청을 세포기반분석(cell-based assay)으로 평가하는데 고정세포기반분석(fixed cell-based assay)은 생세포기반분석(live cell-based assay)이 어려운 경우 대체검사법으로 사용할 수 있지만, 생세포기반분석보다 민감도와 특이도가 상대적으로 낮고 검사실 사이 재현성이 떨어져 결과 해석에 주의가 필요하다.[11,12] 효소결합면역흡착측정법(enzyme-linked immunosorbent assay)은 세포기반분석에 비해 검사의 민감도와 특이도가 현저히 낮다.[12] 이를 바탕으로 2023년 제시된 국제MOGAD패널 제안 진단 기준(International MOGAD panel proposed criteria)에서는 MOG항체검사를 위해 생세포기반분석을 통한 MOG-IgG(MOG항체)의 검출을 권고하고 있다.[8] MOG항체는 대부분 뇌척수액 외부에서 생성되기 때문에 2018년 제시된 MOG뇌척수염(MOG encephalomyelitis)에 대한 국제 권고안과 2023년 국제MOGAD패널 제안 진단 기준에서 MOG항체분석은 혈청으로 우선 시행하도록 권고되었다.[8,13]

중추신경계 염증탈수초질환을 가진 환자의 혈청에서 MOG항체가 검출되지 않더라도 뇌척수액에서 MOG항체가 양성이면서 MOGAD에 부합하는 임상 양상을 보이는 경우가 있다.[14-16] 최근 발표된 후향적 연구에서는 뇌척수액을 사용한 MOG항체검사가 MOGAD 진단에 도움이 될 수 있다는 근거가 추가로 제시되었다. 급성파종뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis) 발현 양상에서 7%, 피질뇌염(Cortical encephalitis) 발현 양상에서는 50%의 환자가 뇌척수액에서만 MOG항체 양성을 보였고, 이를 바탕으로 MOGAD 진단이 가능하였다.[16] 따라서, 혈청을 사용한 MOG항체검사가 우선되나, 경우에 따라서는 뇌척수액 MOG항체검사가 MOGAD 진단에 도움이 될 수 있으며, 특히 피질뇌염으로 발현한 경우는 혈청과 뇌척수액 모두

에서 MOG항체검사를 시행할 필요가 있다.[16] 그리고 뇌척수액에서만 검출되는 MOG항체 양성 여부 및 뇌척수액 MOG항체의 역가가 MOGAD 환자의 장애 정도와 관련이 있다는 보고도 있어,[14,15] MOGAD의 예후 예측과 뇌척수액 MOG항체와의 연관성에 대해서도 향후 관심이 필요하다.

2023년 국제MOGAD패널 제안 진단 기준에 따르면, "명확한 양성(clear positive)"의 기준은 생세포기반분석일 경우 양성 기준 역가보다 최소 두 번, 각각 2배씩 희석하여도 양성일 때, 분석법에서 정한 특정 역가를 넘을 때, 또는 형광활성세포선별기(fluorescence-activated cell sorting)를 이용한 유세포분석법의 특정 기준비(ratio cutoff)를 넘을 때로 정의하였다.[8] MOG항체는 MOGAD 진단을 위한 특이적 바이오마커이지만, MOGAD의 양성예측도는 결정(cut-off) 역가를 기준으로 72-86%로 보고되어 있다.[17,18] 따라서, MOGAD에 비전형적인 임상양상을 갖는 환자에서 낮은 역가의 MOG항체 양성은 위양성 가능성이 있기 때문에 해석에 주의를 요한다. 반대로 MOG항체의 역가가 높은 경우, 실험실 간 재현성이 좋고 MOG항체검사의 양성예측도 역시 높아진다.[17,18] 이러한 근거를 바탕으로 2023년 국제MOGAD패널 제안 진단 기준에서 MOG항체검사 결과를 보고할 때 명확한 양성과 약양성(low positive)으로 구분하도록 권고하였으며, 약양성인 경우 보조적인 임상 또는 MRI 양상을 적어도 1가지 이상 만족시켜야 MOGAD 진단이 가능하도록 제시하였다.[8] 따라서, MOGAD의 정확한 진단을 위해서 MOG항체 결과를 역가에 따른 명확한 양성과 약양성으로 나누어 결과 보고하는 것이 바람직하다.

고용량 스테로이드 치료를 비롯한 급성기 치료 이후에 MOG항체 역가의 유의미한 감소가 여러 MOGAD 연구에서 보고되었다.[19-21] 최근 국내 한 기관의 MOGAD 코호트 연구에서는 7%의 환자에서 초기 MOG항체검사가 음성이었다가 재발 시점 또는 2-3개월 이후 추적검사에서 MOG항체가 양성으로 전환되었다고 보고하였는데, 이들은 모두 고용량 스테로이드 치료 후에 초기 MOG항체검사를 시행한 경우였다.[22] 또한, 시신경척수염 환자에서도 고용량 스테로이드 또는 리툭시맙(rituximab) 등의 면역 치료 후에 항-아쿠아포린4 (aquaporin-4)항체가 유의미하게 감소함이 보고된 바가 있다.[23] 따라서, 스테로이드를 비롯한 급성기 면역 치료는 MOG항체가 검출될 확률을 낮출 수 있기 때문에, 진단을 위한 MOG항체검사는 가능하면 면역 치료 전에 시행하는 것이 바람직하다. MOG항체검사는 급성기 면역 치료를 비롯하여 검사 시점에 영향을 받으며, 이로 인해 초기 검사에서 MOG항체가 검출되지 않을 수 있다. 따라서, 초기 MOG항체가 음성이지만 MOGAD에 합당한 임상 양상을 보이는 환자에서, MOG항체의 재검사가 필요하다. 국제MOGAD패널 제안 진단 기준에서는 초기 항체검사 이후 최소 3개월 시점 또는 다음 재발 시점을 MOG항체 재검사의 적절한 시점으로 언급하였다.[8]

이탈리아에서 시행된 다기관 후향적 연구에서 관해(remission) 시점에 시행한 MOG항체의 높은 역가가 추후 재발을 예측할 수 있으며, MOG항체가 음전된 경우에는 재발의 가능성이 낮아지는 양상을 보고하였다.[20] 다른 연구자들이 시행한 연구에서도 MOG항체의 추적검사에서 지속적인 양성을 보이는 환자에서 재발의 위험성이 더 큰 경향이 보고되었다.[24-26] 이를 근거로 MOG항체의 지속적인 양성은 MOGAD의 재발과 연관성이 있으며, MOG항체의 추적검사는 MOGAD의 재발 등 질병의 경과 예측에 도움이 될 것으로 추정된다.

권고합의안

1. MOG항체검사로는 생세포기반분석을 통한 MOG-immunoglobulin G 검출이 권장된다. (중앙값 9, 범위 8-9)
2. MOG항체검사는 혈청으로 시행하는 것을 우선으로 한다. (중앙값 9, 범위 8-9)
3. 임상 양상이 MOGAD를 시사하지만 혈청 MOG항체가 음성인 경우, 뇌척수액 MOG항체검사가 진단에 도움이 된다. (중앙값 8, 범위 5-9)
4. MOG항체검사는 위양성의 가능성이 있어 진단의 정확도를 높이기 위해 결과를 역가에 따라 명확한 양성과 약양성으로 구분하여야 한다. (중앙값 8, 범위 7-9)
5. 정확한 진단을 위해 MOG항체검사는 가급적 급성기 면역치료 전 시행이 권장된다. (중앙값 9, 범위 7-9)
6. MOGAD를 시사하는 임상 양상을 보이는 환자에서 MOG항체가 음성인 경우 MOG항체검사의 재시행이 권장된다. (중앙값 9, 범위 6-9)
7. MOGAD 환자들에서 주기적인 MOG항체검사로 역가 변화 및 지속적인 양성을 확인하는 것이 질병의 경과 및 예후 예측에 도움이 된다. (중앙값 9, 범위 7-9)

MOGAD의 진단(diagnosis of MOGAD)

MOGAD의 진단에 대하여 2023년에 처음으로 국제MOGAD패널 제안 진단 기준이 제시되었다. 이 진단 기준은 23명의 국제 전문가패널의 합의로 이루어졌다.[8] 이 MOGAD 진단 기준에서는 6개의 핵심 임상 증상(core clinical demyelinating event)을 시신경염, 척수염, 급성파종뇌척수염, 대뇌 단초점 또는 다초

점 손상(cerebral monofocal or multifocal deficits), 뇌간 또는 소뇌 손상(brainstem or cerebellar deficits) 그리고 피질뇌염으로 명시하였다. 또한, MOG항체검사의 비교적 낮은 양성예측도를 고려하여 혈청 MOG항체 결과가 약양성이거나 역가를 알 수 없는 경우, 핵심 임상 증상이 있더라도 보조 임상 또는 영상학적 양상을 적어도 한 개 이상 가지고 있어야 MOGAD로 진단할 수 있도록 제시하였다. 최근 우리나라 환자 코호트 그리고 다른 나라들 환자 코호트를 대상으로 시행된 여러 연구들에서 국제MOGAD패널 제안 진단 기준의 MOGAD 진단에 대한 유용성과 타당성을 뒷받침하는 근거들이 제시되었다.[22,27,28]

권고합의안

1. MOGAD 진단은 국제MOGAD패널 제안 진단 기준(International MOGAD panel proposed criteria)을 기반으로 한다. (중앙값 9, 범위 8-9)

MOGAD의 급성기 치료(acute treatment of MOGAD)

현재까지는 MOGAD 발병시 급성기 치료에 대한 무작위 대조시험(randomized controlled trial)이나 근거 중심(evidence-based) 지침은 없다. 일반적으로 다른 중추신경계 염증탈수초질환의 급성기 치료로 이용되는 1) 고용량 코르티코스테로이드, 2) 혈장교환술(plasma exchange), 3) 면역글로불린정맥주사(intravenous immunoglobulin)와 같은 치료법이 MOGAD의 급성기 치료에도 적용되고 있다.[1,9,29]

고용량 코르티코스테로이드

급성기 치료에 가장 우선적으로 고려되는 치료법은 고용량 코르티코스테로이드로, 메틸프레드니솔론의 경우 1 g/day 또는 30 mg/kg/day 용량으로 3-5일간 연속으로 주사한다. MOGAD는 여러 관찰 연구에서 경정맥 고용량 코르티코스테로이드 치료에 반응이 좋은 것으로 알려져 있다.[30-32] 한 관찰 연구에서는 약 50%의 환자에서 증상이 대부분 회복되었고, 약 44% 환자에서는 부분적 회복이 나타났다.[32] 특히 증상 발생 후 고용량 코르티코스테로이드 치료를 빠르게 시작할수록 충분한 회복의 가능성이 높다는 연구도 있어, 빠른 급성기 치료의 중요성을 보여주기도 하였다.[33]

혈장교환술

혈장교환술은 증상이 심한 MOGAD 환자의 급성기 치료로 이용되며, 고용량 코르티코스테로이드 주사 치료 이후에 또는 최초 치료로 시도할 수 있고, 격일로 총 5-7회 시행한다.[34,35] 총 15명의 혈장교환술을 시행한 MOGAD 환자에 대한 관찰 연구에서 혈장교환술을 단독으로 시행하였을 때 20%에서 거의 완전회복, 약 73%에서는 부분회복을 보였고, 고용량 코르티코스테로이드 주사 치료 후 혈장교환술 또는 면역흡착 치료(immunoadsorption)를 시행하였을 때에도 40%에서 거의 완전회복, 56%에서는 부분회복을 보였다.[32] 총 211발병(attack)을 관찰한 다른 연구에서는 혈장교환술을 단독 또는 고용량 코르티코스테로이드나 면역글로불린정맥주사와 같이 시행하였을 때, 혈장교환술 시행 전과 비교하여 시행 후 Expanded Disability Status Scale (EDSS) 점수의 유의한 감소를 확인하였고, 약 44%에서 완전회복, 95%에서 임상적으로 유의한 회복을 보였다. 뿐만 아니라 이 환자들에서 증상 발생으로부터 혈장교환술을 빨리 시행할수록, 완전회복 또는 임상적으로 유의한 회복을 보일 가능성이 높았다.[36]

면역글로불린정맥주사

면역글로불린정맥주사는 증상이 심한 MOGAD에서 급성기 치료로, 고용량 코르티코스테로이드 주사 치료, 혈장교환술과 같은 다른 치료에 이어서 또는 최초 치료로 시행할 수 있으며, 일반적으로 총 2 g/kg 용량을 2-5일 동안 투여한다.[1,9] MOGAD 환자 39명을 대상으로 한 관찰 연구에서 메틸프레드니솔론 정맥주사 후 또는 메틸프레드니솔론 정맥주사 및 혈장교환술 후 면역글로불린정맥주사를 시행하였을 경우 EDSS 점수의 유의한 감소와 시력의 유의한 회복을 보였다.[37] 적은 환자이지만 면역글로불린 정맥주사를 1차 치료로 시행하였을 때에도 EDSS 및 시력의 호전을 확인하였다.[37]

고용량 코르티코스테로이드 치료 후 경구용 스테로이드 치료

고용량 코르티코스테로이드 치료 후 경구용 스테로이드를 사용해야 하는지와 얼마나 길게 사용해야 하는지는 정해져 있지 않다. 다만 MOGAD 급성기 치료 이후 코르티코스테로이드를 너무 빠르게 감량하거나 중단할 경우 재발할 위험이 높다.[31] 이전 연구에서 재발이 발생한 환자들의 경구용 스테로이드 사용 기간은 중앙값으로 1.5개월이었고, 재발하지 않은 환자에서는 중앙값이 5개월로 차이가 있었다.[31] 따라서 고용량 코르티코스테로이드 치료 후 경구용 스테로이드를 3-6개월에 걸쳐 서서히 감량하라는 의견도 있지만, 증상의 중증도 및 병용하는 면역치료제의 종류를 고려하여 그 기간을 정하는 것이 바람직하겠다.[1,9]

권고합의안

1. MOGAD 급성 발병(acute attack)시 고용량 코르티코스테로이드(high dose corticosteroid) 주사 치료를 시행한다. (중앙값 9, 범위 9)
2. 부작용 등으로 고용량 코르티코스테로이드 주사 치료를 시행할 수 없는 경우 혈장교환술(plasma exchange) 시행을 권고한다. (중앙값 8, 범위 7-9)
3. 고용량 코르티코스테로이드 주사 치료 후 회복이 충분하지 않을 경우 혈장교환술(plasma exchange) 시행을 권고한다. (중앙값 8, 범위 7-9)
4. 부작용 등으로 고용량 코르티코스테로이드 주사 치료를 시행할 수 없는 경우 면역글로불린정맥주사(intravenous immunoglobulin)를 시행할 수 있다. (중앙값 8, 범위 7-9)
5. 고용량 코르티코스테로이드 주사 치료 후 회복이 충분하지 않을 경우 면역글로불린정맥주사(intravenous immunoglobulin)를 시행할 수 있다. (중앙값 8, 범위 7-9)
6. 혈장교환술 이후 회복이 충분하지 않을 경우 면역글로불린정맥주사(intravenous immunoglobulin)를 시행할 수 있다. (중앙값 8, 범위 2-9)
7. 고용량 코르티코스테로이드 주사 치료 이후 재발 방지를 위해 경구 코르티코스테로이드를 투약할 수 있다. (중앙값 9, 범위 7-9)

MOGAD의 장기간 면역 치료(longterm immunotherapy of MOGAD)

MOGAD는 단발 경과와 재발 경과가 모두 가능한 질환으로 성인에서는 40-70% 정도에서 재발하는 것으로 알려져 있다.[14,21,30] 따라서 MOGAD의 첫 발병 시부터 장기적인 면역억제제를 사용해야 하는지는 정해져 있지 않다. 하지만 여러 연구에서 재발이 나타난 MOGAD 환자에게 면역억제제를 장기적으로 사용하는 경우 재발률의 유의미한 감소가 관찰되었기 때문에,[31,32,38,39] 재발이 있는 환자에서는 장기적인 재발방지 치료가 권장된다. 다만 다발경화증에서 사용하는 질병조절약제(disease modifying drug)는 MOGAD 재발 방지에 효과가 없었다.[39,40] 재발 이외에 치료 여부를 결정하는 요소로 첫 발병시 급성기 치료에 대한 반응, 첫 발병 증상의 중증도, 장애 축적 위험성, 장기적 면역 치료의 위험성, 나이 등을 고려할 필요가 있다.[1] 재발위험과 관련된 요인으로는 MOG항체의 음전 여부가 있다. 재발하는 환자들은 지속적인 MOG항체 양성과 관련이 있고, 단발 경과를 보이는 환자들은 MOG항체가 더 빨리 음전되는 경우가 많았다.[41,42] 즉, MOG항체가 음전된 환자에서는 재발의 위험이 더 낮았다.[19,24,25] 한 연구에서는 MOG 환자들의 월간 재발 위험이 약 4%였는데, MOG항체가 음전되면 0.5%로 감소되는 것으로 나타났다.[43] 또 다른 연구에서는 재발 경과를 보이는 환자들은 급성기가 지난 후 이완기(relapsing phase)에 MOG항체 역가가 단발 경과를 보이는 환자보다 유의하게 높았고, MOG항체의 음전 이후 재발률이 95% 감소하는 양상을 보여주었다.[20] 따라서, 주기적으로 MOG항체검사를 하여 면역 치료 여부를 결정하는 데에 참고할 수 있겠다.

현재까지 MOGAD의 치료에 대하여 완료된 무작위 대조군 임상 연구가 없기 때문에, 후향적 연구, 관찰 연구, 실제임상자료(real world data)를 바탕으로 사용 가능한 장기 재발방지 치료 약물들을 조사하였다.

아자티오프린(azathioprine)

아자티오프린은 2-3 mg/kg/day 용량으로 경구 복용하며, 재발이 나타난 MOGAD 환자 약 39-61%에서 재발을 예방할 수 있었다. 또한, 연간재발률(annualized relapse ratio)을 약 1.58회 감소시키는 것으로 나타났다.[1,21,32,38,39,44,45] 하지만 아자티오프린 치료 후 EDSS 점수는 치료 전과 비교하여 유의한 변화가 없었다.

미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)

미코페놀레이트 모페틸은 1,000-2,000 mg/day 용량으로 경구 복용한다. 재발이 나타난 MOGAD에서 미코페놀레이트 모페틸을 사용할 경우 약 47-73% 환자에서 재발을 방지할 수 있었고, 연간재발률 또한 약 1.32회 감소하였다.[21,31,38,39,45] 하지만 미코페놀레이트 모페틸 치료 후 EDSS 점수는 치료 전과 비교하여 유의한 변화가 없었다.

주기적 면역글로불린정맥주사

주기적 면역글로불린정맥주사는 통상적으로 4주 간격으로 0.4-2.0 g/kg의 용량을 1-5일에 걸쳐 투여한다. 재발이 나타난 MOGAD 환자의 약 75-79%의 환자에서 재발을 막았으며, 연간재발률 또한 유의하게 1.71-1.84회 감소되었다.[31,39,46,47] 일부 연구에서 주기적 면역글로불린정맥주사 치료 이후 EDSS 점수 또한 치료 전에 비교하여 평균 0.58점 감소되었다.[40,45] 몇몇 후향적 관찰 연구에서 재발방지효과가 다른 면역억제제들보다 좋다는 의견이 있으나,[39] 면역글로불린을 낮은 용량으로 투약하거나 투여 간격이 길어지면 재발의 위험성이 3배 이상 높아지는 것으로 보

고되었다.[46]

리툭시맙(rituximab)

리툭시맙은 CD20을 타깃으로 하는 B세포 억제제로, 시작(induction)은 (1) 375 mg/m^2 용량으로 1주마다 4주동안 투약하거나, (2) 1 g을 2주마다 2회 투약하는 방법이 가능하다. 이후 유지치료는 375 mg/m^2 또는 1 g을 CD19 또는 CD20을 모니터하여 1% 초과 시에 또는 6개월마다 재투약할 수 있다. 재발이 나타난 MOGAD 환자에서는 리툭시맙 치료로 51-74%에서 재발을 막을 수 있었고, 연간재발률은 약 1.01회 감소하였다.[21,31,32,38,39,48-50] 메타분석에서 리툭시맙 치료 후 EDSS 점수의 유의한 감소(-0.499점)를 보이기도 하였으나,[44] 이후 연구에서는 유의한 감소는 보이지 않았다.[45]

토실리주맙(tocilizumab)

토실리주맙은 인터루킨-6 수용체 차단제로 아직까지 MOGAD에서 연구가 많지는 않지만 다른 치료에 불응하는 재발성 MOGAD 환자의 약 93%에서 재발을 막았으며, 연간재발률 또한 크게 낮추었다.[51,52] 한 연구에서는 EDSS 점수 또한 토실리주맙 치료 이후 유의하게 감소하였다.

경구 코르티코스테로이드의 병용

아자티오프린이나 미코페놀레이트 모페틸과 같은 경구 면역억제제를 사용하는 경우 약물이 효과를 발휘하기까지 최소 3-6개월 소요되기 때문에 일반적으로 이 기간 동안에는 경구 코르티코스테로이드를 병용하는 것이 권장된다.[53-55]

권고합의안

1. 처음 발병한 MOGAD 환자에서 발병의 중증도, 치료에 대한 반응, 항체의 지속적 양성, 연령 등을 고려하여 장기간 면역 치료의 시행 여부를 결정한다. (중앙값 9, 범위 7-9)
2. 두 차례 이상 발병한 MOGAD 환자들에게 장기간 면역 치료를 시행한다. (중앙값 9, 범위 8-9)
3. 장기간 면역 치료를 위한 약물로 아자티오프린을 사용할 수 있다. (중앙값 8, 범위 4-9)
4. 장기간 면역 치료를 위한 약물로 미코페놀레이트 모페틸을 사용할 수 있다. (중앙값 9, 범위 7-9)
5. 장기간 면역 치료를 위한 약물로 면역글로불린정맥주사를 사용할 수 있다. (중앙값 8, 범위 6-9)
6. 장기간 면역 치료를 위한 약물로 리툭시맙을 사용할 수 있다. (중앙값 8, 범위 7-9)
7. 장기간 면역 치료를 위한 약물로 토실리주맙을 사용할 수 있다. (중앙값 8, 범위 6-9)
8. 장기간 면역 치료로 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸 등을 이용할 경우 일정 기간 경구용 코르티코스테로이드 치료를 병용한다. (중앙값 8, 범위 7-9)

고찰

이번 성인 MOGAD 환자 진료에 대한 권고합의안은 광범위하고 상세한 문헌고찰을 바탕으로 제시된 권고안들을 RAND/UCLA 적절성 방법을 이용한 전문가패널의 합의과정을 통하여 도출되었다. 이 권고합의안은 합의도출과정의 전제에서 밝혔듯이 진단과 치료과정의 절대적인 지침이 아니며, 우리나라에서 MOGAD 환자들을 진료하는 의사들에게 진단과 치료과정에 대한 안내를 제공하려는 목적으로 개발되었다. 매우 다양한 진료환경 그리고 각각의 진료환경에 따라 적용할 수 있는 치료법들의 차이를 고려할 때 전문가들의 합의안으로 절대적인 진료 지침을 제시하는 것은 적절하지 않기 때문이다.

합의에 기반한 결정 혹은 판단과정의 제한점으로 패널위원 구성의 편향(bias)이 있다. 잠재적으로 비슷한 생각을 지닌 전문가들로 패널이 구성될 가능성이 있으며 이러한 편향적인 패널로부터 합의된 의견은 실제 MOGAD 전문가들의 의견을 반영하지 못할 개연성이 있다. 이번 권고합의안 개발을 시작하면서 준비위원회는 이 제한점에 대하여 인지하고 있었으며 이를 최소화하기 위하여 다양한 환경에서 진료를 수행하고 있는 전문가들을 패널위원으로 선정하였으며, 합의안 도출에 체계적인 방법을 이용하였다.

이번 권고합의안은 성인 MOGAD 환자들의 진료를 대상으로 하여 전문가패널이 신경과전문의들로만 구성되었다. 그런데 MOGAD는 소아에서 흔히 발생하고 성인과는 다른 임상 양상을 보이며, 시각이상으로 발현되는 경우가 흔하며, 갑작스러운 신경학적 장애 발생으로 응급실을 찾기도 하고, 일차진료의사에게 진료를 받기도 한다. 따라서 소아과, 안과, 응급의학과 그리고 일차진료의사들의 의견을 수렴할 수 있는 방법을 모색할 필요가 있으며 추후 다양한 전문가들이 참여하는 진료 지침 개발이 고려되어야 하겠다.

이 권고합의안은 최근까지의 자료들을 바탕으로 전문가들의 의견을 반영하여 도출되었다. 전 세계적으로 MOGAD에 대한 연구들이 활발히 수행되고 있고 대규모 임상시험들도 진행 중에

있다.[56,57] 따라서 새로운 연구 결과들이 계속 쌓이고 새로운 치료법들이 등장하게 되면 이 합의안도 개정되거나 좀 더 근거에 기반한 진료 지침으로 개발되어야 할 것이다.

이번에 도출된 성인 MOGAD 환자 진료에 대한 권고합의안이 제한된 여건 속에서도 MOGAD 환자들의 신경학적 기능과 삶의 질을 최대한 향상시키기 위하여 분투하고 있는 우리나라 신경과 의사들에게 MOGAD 환자 진료에 대한 전문가들의 안내서가 되기를 기대한다.

Acknowledgements

저자들은 대한신경면역학회의 지원에 감사합니다.

Conflict of Interest

YNK received a grant from the National Research Foundation of Korea, Eisai, and Korean Neurological Association; lectured, consulted, and received honoraria from Celltrion, Eisai, GC Pharma, Merck Serono, Roche, Sanofi Genzyme and CorestemChemon. KHK has no conflicts of interest to declare. SWK received a grant from the National Research Foundation of Korea and research support from Myung In Pharm; received consultancy/speaker fees from Daewoong Pharmaceutical, Sanofi, and UCB. SYK has no conflicts of interest to declare. SMK has lectured, consulted, and received honoraria from Bayer Schering Pharma, Genzyme, Merck Serono, and UCB; received a grant from the National Research Foundation of Korea and the Korea Health Industry Development Institute Research. SMK, Seoul National University, and Seoul National University Hospital have transferred the technology of the flow cytometric autoantibody assay to the EONE Laboratory, Korea. WJK has no conflicts of interest to declare. JSK received consultancy/speaker fees from Merck Serono, Roche, Janssen Korea, and Sanofi Genzyme. HJK received a grant from the National Research Foundation of Korea and research support from AprilBio, Eisai and UCB; received consultancy/speaker fees from Alexion, Altos Biologics, AstraZeneca, Biogen, Daewoong Pharmaceutical, Eisai, GC Pharma, Handok Pharmaceutical, Kaigene, Kolon Life Science, MDimune, Merck Serono, Mitsubishi Tanabe Pharma, Roche, and Sanofi Genzyme; is a co-editor for the Multiple Sclerosis Journal and an associated editor for the Journal of Clinical Neurology. TSN has no conflicts of interest to declare. JHM is funded by and has received research support from the National Research Foundation of Korea (MIST and KHIDI) and SMC Research and Development Grant; has lectured, consulted and received honoraria from Bayer Healthcare, Merk, Biogen Idec, Sanofi, UCB, Samsung Bioepis, Mitsubishi Tanabe, Kolon Life Science, Celltrion, Roche, Janssen, and Astrazeneca. MSP has no conflicts of interest to declare. JMS has no conflicts of interest to declare. EHS has no conflicts of interest to declare. KJS has no conflicts of interest to declare. HJS has no conflicts of interest to declare. EJL has no conflicts of interest to declare. HYS received a grant from the National Research Foundation of Korea and research support from Hanmi, Myung In Pharm, and Yuhan; received consultancy/speaker fees from Alexion, Astellas, AstraZeneca, Biogen, Daewoong Pharmaceutical, Eisai, Euroimmun, GC Pharma, Genuv, Genzyme, Handok Pharmaceutical, Janssen, Merck Serono, Mitsubishi Tanabe Pharma, Roche, Sanofi, and UCB; is an associated editor for the Journal of Clinical Neurology.

REFERENCES

1. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol* 2021;20:762-772.
2. Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R, Ulmer H, Mayringer I, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003;349:139-145.
3. Kuhle J, Pohl C, Mehling M, Edan G, Freedman MS, Hartung HP, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:371-378.
4. Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, Zanaboni S, Fazio R, Bonifacio E, et al. Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology* 2004;62:2092-2094.
5. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, Chitnis T, Bettelli E, Xu C, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med* 2007;13:211-217.
6. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein an-

tibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol* 2019;15:89-102.
7. Hor JY, Fujihara K. Epidemiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a review of prevalence and incidence worldwide. *Front Neurol* 2023;14:1260358.
8. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: international MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol* 2023;22:268-282.
9. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, Mariotto S, Fadda G, Dinoto A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD): a review of clinical and MRI features, diagnosis, and management. *Front Neurol* 2022;13:885218.
10. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. Santa Monica: RAND Corporation, 2001.
11. Waters PJ, Komorowski L, Woodhall M, Lederer S, Majed M, Fryer J, et al. A multicenter comparison of MOG-IgG cell-based assays. *Neurology* 2019;92:e1250-e1255.
12. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, Tea F, Ramanathan S, Sagen J, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e674.
13. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 2018;15:134.
14. Kwon YN, Kim B, Kim JS, Mo H, Choi K, Oh SI, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G in the CSF: clinical implication of testing and association with disability. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9:e1095.
15. Carta S, Cobo Calvo Á, ArmanguéT, Saiz A, Lechner C, Rostásy K, et al. Significance of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CSF: a retrospective multicenter study. *Neurology* 2023;100:e1095-e1108.
16. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Takai Y, Namatame C, Kuroda H, et al. Diagnostic implications of MOG-IgG detection in sera and cerebrospinal fluids. *Brain* 2023;146:3938-3948.
17. Sechi E, Buciuc M, Pittock SJ, Chen JJ, Fryer JP, Jenkins SM, et al. Positive predictive value of myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody testing. *JAMA Neurol* 2021;78:741-746.
18. Manzano GS, Salky R, Mateen FJ, Klawiter EC, Chitnis T, Levy M, et al. Positive predictive value of MOG-IgG for clinically defined MOG-AD within a real-world cohort. *Front Neurol* 2022;13:947630.
19. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP, et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol* 2018;75:1355-1363.
20. Gastaldi M, Foiadelli T, Greco G, Scaranzin S, Rigoni E, Masciocchi S, et al. Prognostic relevance of quantitative and longitudinal MOG antibody testing in patients with MOGAD: a multicentre retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;94:201-210.
21. Hyun JW, Woodhall MR, Kim SH, Jeong IH, Kong B, Kim G, et al. Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:811-817.
22. Kim KH, Kim SH, Park NY, Hyun JW, Kim HJ. Validation of the International MOGAD panel proposed criteria. *Mult Scler* 2023;29:1680-1683.
23. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008;131(Pt 11):3072-3080.
24. ZhangBao J, Huang W, Zhou L, Tan H, Wang L, Wang M, et al. Clinical feature and disease outcome in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorder: a Chinese study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;94:825-834.
25. Waters P, Fadda G, Woodhall M, O'Mahony J, Brown RA, Castro DA, et al. Serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol* 2020;77:82-93.
26. Lopez-Chiriboga AS, Sechi E, Buciuc M, Chen JJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Long-term outcomes in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G-associated disorder. *JAMA Neurol* 2020;77:1575-1577.
27. Forcadela M, Rocchi C, San Martin D, Gibbons EL, Wells D, Woodhall MR, et al. Timing of MOG-IgG testing is key to 2023 MOGAD diagnostic criteria. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;11:e200183.
28. Alaboudi M, Morgan M, Serra A, Abboud H. Utility of the 2023 international MOGAD panel proposed criteria in clinical practice: an institutional cohort. *Mult Scler Relat Disord* 2023;81:105150.
29. Hacohen Y, Banwell B. Treatment approaches for MOG-Ab-associated demyelination in children. *Curr Treat Options Neurol* 2019;21:2.
30. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain* 2017;140:3128-3138.
31. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:127-137.
32. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical

presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016;13:280.
33. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, Paul F, Bialer O, Bach M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e572.
34. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-146.
35. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé JL, Mehdaoui H, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:346-51.
36. Thakolwiboon S, Redenbaugh V, Cacciaguerra L, Tisavipat N, Tajfirouz D, Chiriboga AL, et al. Efficacy and outcome predictors of acute plasma exchange for myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease. *Mult Scler J* 2023;29(3_suppl):125.
37. Lotan I, Chen JJ, Hacohen Y, Abdel-Mannan O, Mariotto S, Huda S, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute attacks in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. *Mult Scler* 2023;29:1080-1089.
38. Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, Armangué T, Ruiz A, Maillart E, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation* 2019;16:134.
39. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, Jitprapaikulsan J, Dubey D, Lopez Chiriboga ASS, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology* 2020;95:e111-e120.
40. Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, Jurynczyk M, Wright S, Konuskan B, et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol* 2018;75:478-487.
41. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollot F, Arrambide G, Deschamps R, Maillart E, et al. Clinical features and risk of relapse in children and adults with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Ann Neurol* 2021;89:30-41.
42. Oliveira LM, Apóstolos-Pereira SL, Pitombeira MS, Bruel Torretta PH, Callegaro D, Sato DK. Persistent MOG-IgG positivity is a predictor of recurrence in MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis. *Mult Scler* 2019;25:1907-1914.
43. Huda S, Whittam D, Jackson R, Karthikeayan V, Kelly P, Linaker S, et al. Predictors of relapse in MOG antibody associated disease: a cohort study. *BMJ Open* 2021;11:e055392.
44. Thakolwiboon S, Zhao-Fleming H, Karukote A, Mao-Draayer Y, Flanagan EP, Avila M. Meta-analysis of effectiveness of steroid-sparing attack prevention in MOG-IgG-associated disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2021;56:103310.
45. Chang X, Zhang J, Li S, Wu P, Wang R, Zhang C, et al. Meta-analysis of the effectiveness of relapse prevention therapy for myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Mult Scler Relat Disord* 2023;72:104571.
46. Chen JJ, Huda S, Hacohen Y, Levy M, Lotan I, Wilf-Yarkoni A, et al. Association of maintenance intravenous immunoglobulin with prevention of relapse in adult myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol* 2022;79:518-525.
47. Baumann M, Hennes EM, Schanda K, Karenfort M, Kornek B, Seidl R, et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. *Mult Scler* 2016;22:1821-1829.
48. Loos J, Pfeuffer S, Pape K, Ruck T, Luessi F, Spreer A, et al. MOG encephalomyelitis: distinct clinical, MRI and CSF features in patients with longitudinal extensive transverse myelitis as first clinical presentation. *J Neurol* 2020;267:1632-1642.
49. Rempe T, Tarhan B, Rodriguez E, Viswanathan VT, Gyang TV, Carlson A, et al. Anti-MOG associated disorder-clinical and radiological characteristics compared to AQP4-IgG+ NMOSD-a single-center experience. *Mult Scler Relat Disord* 2021;48:102718.
50. Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, Pardo S, Gornall M, Cicconi S, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord* 2020;44:102251.
51. Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, Fischer K, Gahlen A, Novi G, et al. Interleukin-6 receptor blockade in treatment-refractory MOG-IgG-associated disease and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9:e1100.
52. Rigal J, Pugnet G, Ciron J, Lépine Z, Biotti D. Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases: a case-series. *Mult Scler Relat Disord* 2020;46:102483.
53. Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;33:22-32.
54. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:753-767.
55. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-987.
56. Roche HL. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Satralizumab in

Patients with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (Meteoroid) [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov, 2022 [cited 2023 Dec 15]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05271409.
57. UCB Biopharma SRL. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Participants With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody-associated Disease (MOG-AD) (cosMOG) [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov, 2021 [cited 2023 Dec 15]. Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05063162.