

홍선종을 동반한 중증근무력증 환자에서 전신 방사선치료

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 치료방사선과

강기문 · 최일봉 · 김인아

중증근무력증은 수의근을 침범하는 대표적인 자가면역성 질환으로 매우 드물게 발생한다. 홍선종과 중증근무력증이 함께 발생한 환자에서 고식적인 치료방법 후 증상의 악화를 보여 전신 방사선치료를 시행한 경험을 보고하고자 한다. 가톨릭대학교 의과대학 성모병원 치료방사선과에서는 1994년 이후 2례의 홍선종을 동반한 중증근무력증 환자에서 홍선절제술, 면역요법과 호르몬치료 등에도 불구하고 증상의 악화를 보여 전신 방사선치료를 시도하였다. 전신 방사선치료는 6MV 선형가속기를 이용하여 10cGy씩, 주 3회로 5~6주에 걸쳐서 150~180cGy를 조사하였다. 전신 방사선조사 중 구토 이외의 특이한 부작용은 관찰되지 않았다. 증상의 변화를 추적 관찰한 결과, 전신 방사선치료 후 4~5주부터 증상의 완화를 보이기 시작하여 18개월과 42개월까지 증상의 악화없이 지속적인 증상의 완화를 관찰하였다. 고식적인 치료방법에 효과가 없었던 홍선종을 동반한 중증근무력증 환자에서 전신 방사선치료를 시행하여 비교적 안전하고 좋은 임상 효과를 경험하였기에 보고하는 바이다.

핵심용어 : 홍선종, 중증근무력증, 전신 방사선치료

중증근무력증은 수의근의 근력 약화를 특징으로 하는 대표적인 자가면역성 질환으로 아세틸콜린 수용체에 대한 자가항체의 아세틸콜린 수용체의 파괴와 퇴행 촉진과 더불어 보합체 활성화에 의한 수용체의 파괴에 의해 신경근 전달 장애를 유발시킨다고 알려져 있다.^{1,2)}

중증근무력증이란 반복 운동에 의해 안근, 연하근 등의 일부 혹은 전신의 근력이 쉽게 피로해지며 휴식에 의해 일시적으로 회복되고 항아세틸콜린 에스터레이제제인 텐실론 검사에 의해 증상이 급격히 호전되는 것을 특징으로 한다. 일반적인 증상으로는 안검하수, 안구운동 장애 혹은 복시, 연하장애, 언어장애, 보행 혹은 운동장애, 호흡곤란 등을 보이게 된다. 중증근무력증과 동반되어 발생하는 질환으로 홍선종, 갑상선 질환, 류마티스 관절염, 전신홍반성 루푸스 등과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{3,4)}

중증근무력증의 치료방법으로는 여러 가지가 알려져 있으나 각 치료법의 적응증 및 결과 평가에 대해서는 다양한 보고를 하고 있다. 중증근무력증 치료에 있어서는 면역계 이상에 의한 발병기전이 밝혀짐에 따라 항아세틸콜린 에스터레이제제 중심의 고식적인 방법으로부터 현재에는 비교적 조기부터 면역요법 및 호르몬치료를 권장하고 있다. 주로 사용되는 항아세틸콜린 에스터레이제제에는 Edrophonium chloride

(Tensilon[®]), Neostigmine bromide(Physostigmine[®]), Pyridostigmine bromide(Mestinone[®])가 이용되며 그 외로 부신피질 호르몬제인 Prednisone, 홍선절제술, 혈장교환술, 방사선치료 등이 있다.^{6~11)} 그 가운데 방사선치료는 병변 부위를 중심으로 하는 국소 방사선치료와 전신 방사선치료가 이용되고 있다. 일반적으로 전신 방사선치료는 중증근무력증, 류마티스관절염 치료에 불응한 경우, 다발성 경화증, 루푸스 신장염, 이식거부 반응의 예방, 자가면역 류마티스성 질환 등에서 간혹 시도된다고 보고되고 있다.^{9, 12~16)} 홍선종을 동반한 중증근무력증 환자에서 전신 방사선치료는 매우 드문 경우이나 이에 대한 효과에 대해, 몇몇 보고에서 긍정적인 결과를 발표하였다.^{9~11)} 이에 저자들은 홍선종을 동반한 중증근무력증 환자에서 전신 방사선치료를 시행한 경험을 보고하고자 한다.

증 례

1994년 3월 이후 가톨릭대학교 의과대학 성모병원 치료방사선과에서 전신 방사선치료를 받았던 2례의 홍선종을 동반한 중증근무력증 환자를 대상으로 살펴보았다. 환자들은 홍선종과 중증근무력증으로 진단을 받은 후 고식적인 치료방법에도 불구하고 증상의 악화를 보여 전신 방사선치료를 시행하게 되었다. 환자들의 추적관찰시 증상의 변화는 Oosterhuis의 분류를 이용하였다⁴⁾(Table 1).

첫번째 환자는 33세 여자환자로서 과거력 및 가족력상 특이할 만한 사항은 없었으며 환자는 내원 1년 전부터 전신쇠

이 논문은 1998년 7월 20일 접수하여 1999년 3월 26일 채택되었음.

책임 저자: 강기문, 가톨릭대학교 성모병원 치료방사선과
Tel: 02)3779-1287, Fax: 02)780-1279

약이 서서히 발생하였으며 이러한 증세는 일내변동을 보여 아침에 약간 호전되는 양상을 보였고 피로를 동반하였다. 1992년 12월에 안검하수가 발생하였고 그후 전신쇠약과 안검하수의 증상이 호전과 악화가 반복되는 양상을 보여 개인 의원에서 중증근무력증이 의심되어 본원으로 전원되었다. 이학적 검사상 근전도 검사와 네오스티그민 검사, 반복신경자극 검사 및 텐실론검사에서 양성을 보였고 혈청 항아세틸콜린 수용체 항체의 측정에서 9.0nmole/L(정상범위: 0.6nmole/L 이하)로 중증근무력증으로 진단되었다. 근력 검사상 근위부 근육의 경우 모두 grade IV(정상 grade V)였고, 원위부 근육의 경우 상지는 경도의 근력약화를 보였고, 하지는 정상이었다. 심부 전반사는 정상이었다. 흉부 전산화 단층 촬영상 흉선종이 관찰되어 1993년 1월 흉선절제술을 시행하였고 Pyridostigmine bromide(Mestinone[®]), Azathioprine, Prednisone 치료 후 증상 완화를 보이다가 1993년 5월 호흡장애, 연하장애, 근력저하 등 증상의 악화로 근무력증 위기가 발생하여 기관절개술과 혈장 교환술을 시행 후 증상의 호전을 보였다. 그러

나, 1994년 3월부터 다시 증상이 악화되어 본과로 의뢰되어 전신 방사선치료를 시행하였다. 전신방사선치료는 10cGy씩, 주 3회 시행하여 6주간 총 180cGy를 조사하였다.

두번째 환자는 39세 여자환자로 1988년 1월에 전신쇠약, 복시와 안검하수를 주소로 개인의원에서 중증근무력증이 의심되어 본원으로 전원되었다. 이학적검사상 근전도 검사, 네오스티그민 검사, 반복신경자극 검사와 텐실론검사에서 양성을 보였으며 혈청 항아세틸콜린 수용체 항체의 측정에서 5.59nmole/L로 중증근무력증으로 진단되었다. 근력 검사상 근위부 근육의 경우 모두 grade III였다. 원위부 근육의 경우, 상지는 중등도의 근력약화를, 하지는 경도의 근력약화를 보였으며 심부 전반사는 정상이었다. 흉부 전산화 단층 촬영상에서 흉선종이 발견되어 1988년 6월 흉선절제술을 시행하였고 Pyridostigmine bromide(Mestinone[®]), Azathioprine, Prednisone 치료 후 증상 완화를 보이다가 1994년 4월 연하장애, 근력저하 등 증상의 악화로 근무력증 위기가 발생하여 혈장 교환술을 시행 후 증상의 호전을 보였다. 그러나, 1996년 3월부터 다시 악화되어 본과로 의뢰되어 전신 방사선치료를 10 cGy씩, 주 3회로 5주간 총 150cGy 를 조사하였다.

환자들의 전신상태를 관찰한 결과, 첫 번째 환자는 전신 방사선조사 전에 OGCC 4이었으며 치료 4주후부터 증상의 호전을 보이기 시작하여 8주 후에 OGCC 3상태를 유지하였고 20주 후에도 계속 OGCC 2로 증상의 악화를 보이지 않고 지속적인 증상 호전의 변화를 보였다(Fig. 1). 혈중 절대임파구 수는 전신 방사선조사 치료 전과 치료 후를 비교시 4주 후부터 급격히 감소되어 치료 32주부터 회복되는 추세를 보이기 시작하였다(Fig. 2). 치료후 42개월이 지난 현재 병의 재발없이 잘 지내고 있다. 두 번째 환자의 전신상태는 전신 방사선조사 치료 전은 OGCC 4였으며 치료 후 5주부터 OGCC 3으로 증상이 호전되었으며 치료 10주 후에는 OGCC 2로 지속적인 증상의 호전을 보였다(Fig. 1). 혈중 절대임파구 수는

Table 1. Global Clinical Classification of Myasthenic Severity by Oosterhuis (OGCC)

| | |
|---------|---|
| Class 0 | No complaints, no signs after exertion or at special testing |
| Class 1 | No disability, Minor complaints, minor signs. The patient knows that he has MG, but family members or outsiders do not perceive it. The experienced doctor may find minor signs at appropriate testing, e.g. diminished eye closure, some weakness of the foot extensors or triceps muscles, the arms cannot be held extended for 3 minutes. The patient may have complaints such as eyelids or diplopia only when fatigued, inability to perform heavy work. |
| Class 2 | Slight disability, clear signs after exertion. The patient has some restriction, in daily life, e.g. he cannot lift heavy loads, cannot walk for more than an hour, has intermittent diplopia. Bulbar signs are not pronounced. Family members are aware of the signs, but outsiders (inexperienced doctor included) are not. Weakness is obvious at appropriate testing. |
| Class 3 | Moderate disability, clear signs at rest. The patient is restricted in domestic activities, needs some help in clothing, meals have to adapted. Bulbar signs are more pronounced. Signs of MG can be observed by any outsider. |
| Class 4 | Sever disability. The patient constant support in daily activities. Bulbar signs are pronounced. Respiratory function is decreased. |
| Class 5 | Respiratory support is needed. |

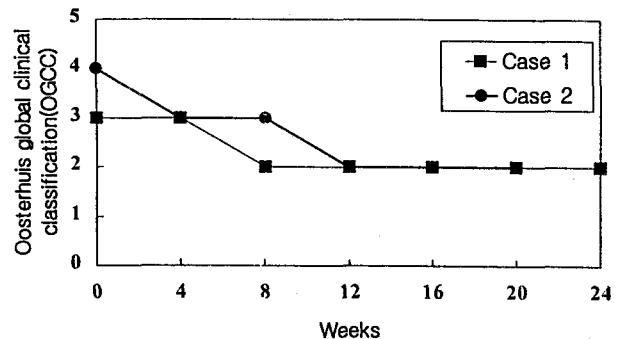


Fig. 1. Changes of OGCC after TBI.

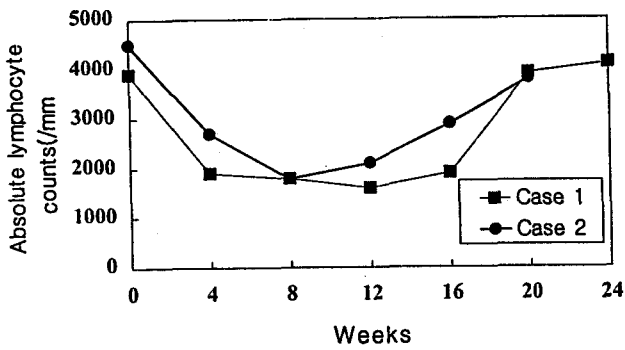


Fig. 2. Changes of absolute lymphocyte counts after TBI.

전신 방사선조사 치료 전과 치료 후를 비교시 5주 후부터 급격히 감소되다가 치료 30주부터 회복되는 추세를 보이기 시작하였다(Fig. 2). 환자는 전신 방사선치료후 18개월이 지난 현재 특이한 문제없이 잘 지내고 있다. 전신 방사선치료와 관련된 부작용으로는 RTOG grade 2이하의 구토 증상이 관찰되었으나 특별한 치료없이 치유되었다.

고 찰

중증근무력증의 유병율은 보고자마다 차이가 있어 인구 10만명당 0.2명에서 14.2명에 이르기까지 다양하다.¹⁷⁾ 젊은 연령에서는 여성에서 호발하며 중년기이후로는 남녀에서 비슷한 양상을 보여, 10세에서 40세 사이의 유병율은 여성에서 2~3배로 높고, 40세 이후로는 남자에서 유병율이 높은 것으로 알려져 있다.²⁾

중증근무력증의 알려진 원인으로 신경접합부에서의 화학 신경전달의 장애로 후접합부막에 있는 아세틸콜린 수용체에 대한 자기 면역 기구에 의해 문제가 발생하며 기전으로는 자가 항체에 의한 아세틸콜린 수용체의 붕괴축진과 보체개재성 세포성 면역부전으로 알려져 있다.^{1, 2)} 중증근무력증은 그 임상 양상이 매우 다양하고, 발병 후 일정 기간이 지난 후에 환자를 검사하게 되므로 환자의 정확한 발병 양상을 파악하기 위해서는 자세한 병력 청취가 중요하다. 일반적으로 최초 발병 증상은 안구 증세가 약 60%, 구마비 증세가 20%, 사지 약화가 20% 정도로 알려져 있다. 이에 따라 나타나는 임상 증상은 경미한 외안근의 근력약화에서부터 생명을 위협하는 전신의 근력마비에 이르기까지 매우 다양하게 나타나며 증상은 쉽게 피로해지며 어떠한 경우라도 휴식을 하게 되면 어느정도 회복되는 것이 특징이다. 안검하수가 흔히 관찰되며 안구운동 장애, 연하 장애, 저작 장애, 구음 장애가 나타나며, 호흡 장애, 근력 저하와, 근 위축 현상도 관

찰된다. 환자들의 정확한 임상 양상을 파악하는 것은 병인론의 연구하는데 있어서 뿐만 아니라, 치료방법을 결정하고 예후를 짐작하는데 매우 중요한 요소가 된다.

중증근무력증의 진단적 검사는 텐실론 검사 또는 네오스티그민 검사, 반복신경자극 검사, Jolley 검사, 단일 근섬유 근전도 검사 및 혈청 항아세틸콜린 수용체 항체의 측정 등이 있다.

현재까지 알려진 중증근무력증 환자의 치료로는 Edrophonium chloride(Tensilon[®]), Neostigmine bromide(Physostigmine[®]), Pyridostigmine bromide(Mestinone[®]), Neostigmine 등 항아세틸콜린 에스테라아제제가 주로 사용되며, 그 외로 부신피질 호르몬제인 Prednisone, Azathioprine, Cyclophosphamide, Cyclosporine 등과 같은 면역 억제제, 흉선제거술, 혈장 교환술, 전신 방사선치료 등이 있으며, 이러한 치료방법들은 질환의 중증도, 부작용, 환자의 생활 양상에 따른 장애 정도에 의해 선택되어지게 된다.^{5~11)} 최근에는 면역학의 발전과 더불어 수용기의 항체 형성의 억제를 위해 스테로이드나 Azathioprine 등 면역 억제제를 사용하여 치료 효과를 보고 있으며 사망률도 10% 이하로 떨어졌다.⁵⁾ 또한 흉선을 제거함으로써 근 수용기의 항체 형성을 억제하며 전신에 퍼져 있을 항체 형성을 촉진하는 조직의 억제를 위하여 소량의 전신 방사선 조사를 함으로써 치료에 효과가 있다는 보고도 있었으나 방사선에 의한 골수 억제나 이로 인한 중증 근무력증 위기가 올 가능성 때문에 일부에서는 문제를 제기하기도 하였다.^{3, 6)} 그러나, 최근 방사선치료 장비의 발달과 치료방법의 향상으로 몇몇 보고에서 긍정적인 결과들을 보고하였다. Schulz 등에 의하면 중증근무력증 환자의 치료에 흉선 절제술과 더불어 방사선치료를 병용함으로써 흉선절제술만 시행하는 것보다 증상이 호전됨을 발표한 이후 흉선종을 동반한 환자에서 효과적인 치료를 위해 흉선 절제술과 방사선치료의 병용 가능성을 제시하였다.¹⁸⁾ 1981년에 Engel 등은 중증근무력증이 입파구 이상과 밀접한 관련이 있으며 입파구는 방사선에 가장 민감하다는 점을 고려하여 전신 방사선치료를 시도하게 되었으며⁹⁾ Yamanaka 등은 3례의 중증근무력증환자를 대상으로 흉선절제술을 시행 후 전신 방사선치료를 한 결과 증상의 호전을 보였다고 보고하였다.¹⁰⁾ 또한, Akihiko 등도 1례의 중증근무력증환자에서 전신 방사선치료를 시행한 결과 증상의 지속적인 호전을 보였다고 하였다.¹⁹⁾ 그리고, 1993년 Durelli 등에 의하면 12례의 중증근무력증 환자들을 대상으로 전신 방사선치료를 시행한 결과 9례에서 증상의 호전을 보여 전신 방사선치료가 효과적인 치료방법이었다고 하였으며 5례에서는 24개월 이상 증상의 호전이 지속되었음을 보고하

였다.¹¹⁾ 본 연구에서도 흉선절제술을 받았던 중증근무력증 2례에서 증상의 호전을 전신 방사선치료 전과 치료 후를 비교하여 볼때 1례는 치료시작 4주 후부터 호전되기 시작하여 42개월까지 추적관찰한 바 증상의 악화가 없는 상태이며, 나머지 1례는 치료시작 5주 후부터 증상의 호전이 나타나기 시작한 후 18개월 동안 증상의 호전이 지속 관찰되었다.

Durelli 등에 의하면 전신 방사선치료 후 임파구 수의 감소가 치료시작 12주 후에 최소치를 보였으며 그 이후 점차적으로 증가하는 추세를 보였으며 임파구 수의 감소가 면역계의 변화를 초래하여 증상의 호전으로 나타나는 것으로 지적하였다.¹¹⁾ 본 연구에서도 임파구의 수와 환자의 증상에 따른 변화를 비교해 보면, 전신 방사선치료 후 4주부터 증상의 호전과 더불어 임파구 수의 감소가 시작됨을 관찰할 수 있었으며 임상증상의 호전이 유지되는 동안에 임파구 수의 감소가 계속되는 경향을 보여 그 관련성을 추측할 수 있었다.

또한, 전신 방사선치료에 대한 선입관과 합병증에 대한 우려를 제기하고 있지만, Linos 등에 의하면 방사선치료량에 있어 300cGy 이하의 방사선량은 부작용이 거의 없으며 방사선과 관련된 백혈병이나 암 발생이 통계적으로 의미가 없다고 하였다.²⁰⁾ 그리고 일반적으로, 전신 방사선치료의 부작용은 경미하여 구토, 피로감, 혈소판감소증 등이 나타난다고 하였으나¹¹⁾ 본 연구에서는 대증요법으로 치료가 가능했던 구토 증상 이외의 특이한 부작용이 관되지 않았다.

이상과 같은 결과를 볼 때 기존의 치료방법에 효과가 없었던 2례의 흉선종을 동반한 중증근무력증 환자에서 전신 방사선치료를 시행하여 비교적 좋은 효과를 경험하였다.

참 고 문 헌

1. Engel AG. Myasthenia gravis and myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1980; 16:519-534
2. Phillips II LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Neurologic Clinics* 1994; 12(2):263-271
3. Oosterhuis HJGH. Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of the thymectomy. *Ann NY Acad Sci* 1981; 377:678-689
4. Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis. A review, clinical neurology and neurosurgery 1981; 83:105-135
5. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984; 15:291-298
6. Tindall RSA. Humoral immunity in myasthenia gravis: effects of steroid and thymectomy. *Neurology* 1980; 30:554-557
7. Hankins JR, Mayer RF, Satterfield JR, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: 14-year experience. *Ann Surg* 1985; 201:618-625
8. Pinching AJ, Peters DK, Newsom DJ. Remission of myasthenia gravis following plasma change. *Lancet* 1976; 11:1373-1376
9. Engel WK, Lichter AS, Dalakas MC. Splenic and total body irradiation of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377:744-754
10. Yamanaka N, Tanaka M, Kurihara T. Total body irradiation therapy for thymectomized myasthenic patients and immunological evaluations. *Clin Neurol* 1983; 23:467-472
11. Durelli L, Fenio MF, Urgesi A, et al. Total body irradiation for myasthenia gravis: A long term follow up. *Neurology* 1993; 43:2215-2221
12. Karadamakis D, Berry RJ. Low dose total body irradiation in the management of refractory rheumatoid arthritis. *Ar J Radial* 1987; 60:297-299
13. Strobed S, Field E, Hope AT. Treatment of intractable lucius neuritis with total lymphatic irradiation. *Ann Intern Bed* 1985; 102:450-458
14. Triandos R, Devereux C, Oleske J. T cell subset and disease progression after total lymphoid irradiation in chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:980-983
15. Cook SD, Devereux C, Troiano R. Total lymphoid irradiation in multiple sclerosis: blood lymphocytes and clinical course. *Ann Neurol* 1987; 22:634-638
16. Strober S, Tanay A, Field E. Efficacy of total lymphoid irradiation in intractable rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1985; 102:441-445
17. Phillips II LH, Torner JC, Anderson MS, et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992; 42:1888-1893
18. Schulz MD, Schwab RS. Results of thymic irradiation with myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 18:303-307
19. Akihiko A, Mutsumasa T, Yoko S, et al. Radiation therapy of invasive thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(3):529-534
20. Linos A, Gray JE, Orvis AL. Low dose radiation and leukemia. *New E J Med* 1980; 302:1101-1105

Abstract

**Total Body Irradiation for Myasthenia Gravis with Thymoma
- Case Report -**

Ki Mun Kang, M.D., Ihl Bohng Choi, M.D., and In Ah Kim, M.D.

Department of Therapeutic Radiology, St. Mary's Hospital, College of Medicine,
Catholic University, Seoul, Korea

Myasthenia gravis (MG) is relatively rare occurring as one of important autoimmune disease to affect neuromuscular junction. This study was clinically to evaluate total body irradiation (TBI) against two patients including 33-year and 39-year females for chronic MG with thymoma who hospitalized in the St. Mary's Hospital, Catholic University since 1994 as well as who showed no response by thymectomy, immunotherapy and hormonal therapy. TBI designed by the dose of 150~180 cGy consisting of 10 cGy per fraction, three times a week, for 5~6 weeks using linear accelerator of 6 MV. During the treatment of TBI, they did complain acute side effect such as vomiting and also appear improved physical condition from 4~6 weeks after TBI. Through the follow-up period of 18 or 42 months after TBI, they did not have any symptomatic recurrence. Consequently, the results suggest that TBI can be used as an alternative tool for the patients concurrently for MG with thymoma who had been refractory to various conventional therapies like thymectomy, immunotherapy and hormonal therapy.

Key Words : Myasthenia gravis, Thymoma, Total body irradiation