

소세포폐암에 동반된 Eaton-Lambert Syndrome 1례

영남대학교 의과대학 내과학교실

이경희 · 정문관 · 현명수 · 정재천 · 이현우

영남대학교 의과대학 신경과학교실

하정상 · 변영주

서 론

근무력증후군(Eaton-Lambert Syndrome, 이하 ELS로 칭함)은 신경근전달(neuromuscular transmission)의 장애로 인하여 사지근위부근육의 위약감과 피로함을 특징으로하는 질환으로서 특히 폐의 소세포암과 잘동반된다^{1,2)}.

이의 확진은 특징적인 근전도소견에 준하며³⁾, 즉 단일최대 이상자극(single supramaximal stimulation)시 복합근육활동전위(compound muscle action potential, CMAP)의 전위폭이 작고, 느린속도로 반복자극시 CMAP는 감소된 반응을 보이며, 분당 10회이상의 빠른속도로 자극하면 CMAP가 뚜렷이 증가하는 소견을 관찰할 수 있다.

저자들은 영남대학교병원에 호흡곤란과 하지쇠약을 주소로 입원한 소세포폐암에 동반된 ELS 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자 : 52세, 남자, 윤 O용

주소 : 호흡곤란과 하지쇠약.

현병력 : 입원 3개월전부터 하지쇠약과 보행장애로 인근 병원을 방문하였으나 특별한 진단없이 지내오다가 입원 3주전부터 발생한 호흡곤란과 기침, 객담등의 증상이 있어 1987년 2월 2일 본

병원 내과에 입원하였다.

과거력 : 특이사항 없음. 담배 ; 하루한갑 30년 흡연.

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 외관상 만성병색을 보였으나 의식은 명료했다. 입원당시 혈압은 140/80mmHg, 맥박은 80회/분, 체온은 36.7°C, 호흡수는 20회/분이었다. 공막에 황달이나, 결막에 빈혈은 없었다. 경정맥은 확장되어 있었고 좌측 쇄골위에 2×3cm크기의 단단한 임파절이 촉진되었다. 흉부진찰 소견상 유측폐하부에서 호흡음이 감소되어 있었고 심음은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부진찰소견상 간장과 비장은 촉진되지 않았고 하지는 육안적으로 근위축은 없었으나 근력은 떨어져 있었으며 양측 Knee jerk, Ankle jerk의 감소를 보았다. 병적인 반사는 없었고 안검하수 등은 없었다.

검사실소견 : 입원당시 백혈구수 11,600/mm³, 혈색소 12.9gm%, hematocrit 39%, 혈소판수는 430,000/mm³이었고 간 기능검사는 정상이었다. 전해질 검사상 Na, K, Cl은 각각 124, 4.2, 89 mEq/L이었고 소변검사, 대변잠혈검사 모두 음성이었다. 동맥혈검사에서 pH는 7.516, PaCO₂ 34.5mmHg, PO₂ 73.0mmHg, bicarbonate 27.9mEq/L이었다.

방사선학적 검사 : 단순 흉부X-선(Fig. 1) 및 흉부 전산화단층촬영(Fig. 2)에서 우측 폐문부의



Fig. 1. Rt infrahilar mass with middle lobe collapse consolidation associated bilateral large upper mediastinal mass.

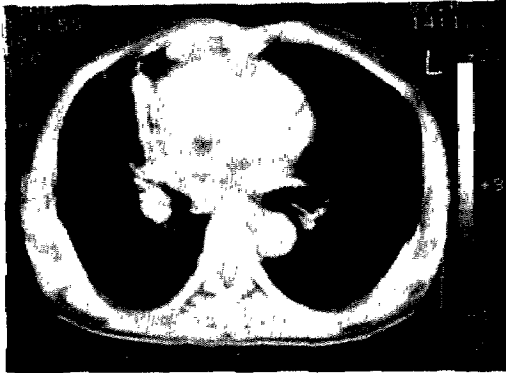


Fig. 2. Ill defined margined mass in Rt pericardiac area with mediastinal lymph node involvement.

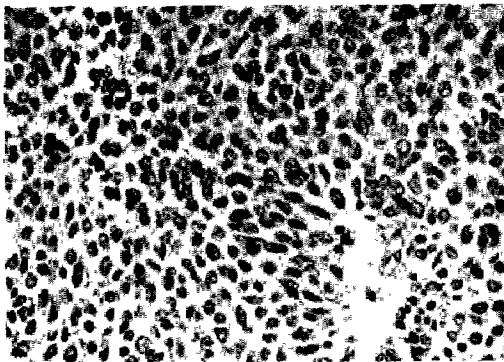


Fig. 3. The tumor is composed of small lymphocyte-like to medium sized cells with scanty amount of cytoplasm and hyperchromatic nuclei.

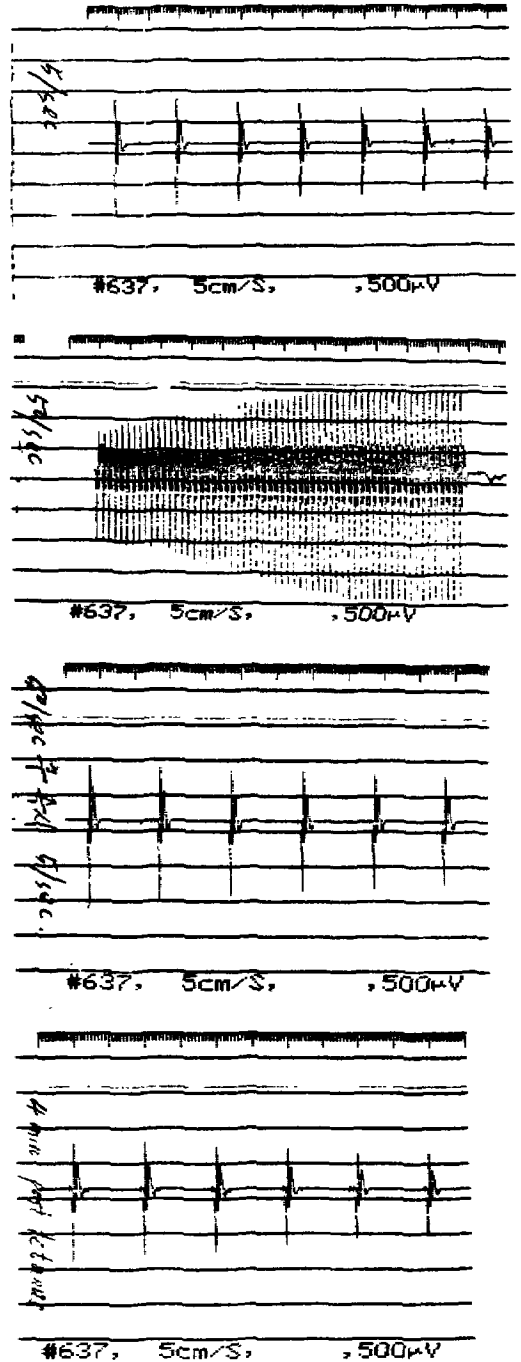


Fig. 4. Repetitive nerve stimulation test.
 A. 22.7% of decremental response with low rate stimulation (5 / sec).
 B. 94.3% of incremental response with rate stimulation (50 / sec).
 C. Unremarkable post-Tetanic facilitation.
 D. Post-Tetanic exhaustion with 25.1% of decremental response.

종괴와 증격동에 큰 종괴가 있었고, 우측 중엽기관지의 폐쇄소견을 보였다.

기관지경 검사소견 : 성대, 기관지, 기관분기부에는 이상소견이 없었으며 우측중엽기관지의 근위부는 결절성의 용기된 병변으로 인하여 폐쇄되어 있었다.

경부임파절 생검소견 : 세포질이 적은 소임과 구 내지 중증도 크기의 임파구와 유사한 세포로 구성되어 있었고, 과 색소성의 핵을 보이나 핵소체는 없었고 부분적으로 핵의 붕괴를 보이는등 소세포암소견에 합당한 조직상을 보였다(Fig. 3).

반복신경자극검사 : 저빈도 자극(5/sec)시 22.7%의 감소 반응을 보였고 고빈도자극(50/sec)시 94.7%의 증가 반응을 보였다. 반복자극후 촉진현상(post tetanic facilitation)은 저명하지 않았으나 반복자극후 피비현상(post tetanic exhaustion)은 뚜렷하였다(Fig. 4).

경과 및 치료 : 소세포암에 동반된 상공정맥증후군, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone(SIADH), ELS 진단하에 방사선 치료(총 600rad)와 화학요법(cisplatin + etoposide)으로 호흡곤란 및 폐의 종괴는 소실되었으나(Fig. 5) 하지근쇠약의 증상과 추적 근전도검사 소견은 호전되지 않았다.



Fig. 5. Post treatment (Radiotherapy, chemotherapy) state.

고 찰

악성종양을 가진환자에서 종양의 전이, 항암제 및 방사선치료, 2차 감염이나 대사장애등에 의하여 여러가지 신경학적인 증상을 나타낼 수 있다. 악성종양환자에서 이러한 원인없이 대뇌, 소뇌, 뇌간, 척수, 말초신경, 근육, 신경근접합부등을 침범한 신경학적 증상이 나타날 수 있는데 이를 "remote effect of cancer" 그리고 "carcinomatous neuromyopathy" 또는 "paraneoplastic syndrome"이라 명하였고⁶⁾, 외국에서는 그에 대한 많은 보고가 있었으나^{4,5)} 우리나라에서는 드문듯하다. Subacute cortical cerebellar cerebellar degeneration, Sensory neuropathy, Dermatomyositis, ELS등이 이 범주에 속하며 종양과 동반하거나 또는 종양의 전구증상으로도 나타낼 수 있다.

Lambert와 Rooke²⁾는 사지근육의 무력감을 호소하는 소세포폐암 환자에서 중증근무력증(Myasthenia gravis)과는 다른 특징적인 근전도 소견을 관찰하고 이를 근무력 증후군이라고 하였고 그 이후부터 ELS혹은 Lambert Eaton myasthenic syndrome(LEMS)으로 불리게 되었다.

ELS의 발생연령은 40대이상에서 볼수 있고 4.7 : 1로 남성에서 호발한다. 원인으로는 종양성과 비종양성으로 구분하는데 Lambert와 Rooke¹⁶⁾는 63%가 폐암과 관계가 있고 이중 90%가 소세포암이라고 하였다. 드물지만 9세의 소아와 다발성골수종과 동반된 예의 보고도 있었다^{33,34)}.

비종양성은 갑상선기능항진성²⁶⁾, 악성빈혈²⁷⁾, 류마치스양 관절염³¹⁾, Sjogrens증후군²⁸⁾, 갑상선기능저하증²⁷⁾ 등의 자가면역질환과 동반된 예의보고도 접할 수 있었다. Newson과 Murray¹⁵⁾에 의하면 종양과 동반되는 경우와 관계되지 않은 형태는 서로 다른 유발요소가 있고 종양과 관계가없는 경우는 DR3항원과 HLA-B8과 관계가 있으며 종양과 동반되는 형태는 주로 HLA-B8과 관계가 있다고 보고하고 있다.

ELS의 임상증상으로는 골반대와 대퇴부에 주로 국한되는 근위부 근육의 위약감이 중요한 소견이며 구강건조, 건반사의 감소 혹은 소실을 보이며 말초감각이상, 자율신경계의 장애를 동반한다^{1,2)}. 그러나, 안검근육, 안구운동근등은 잘 침범하지 않으며 neostigmine 혹은 edrophonium에 거의 반응이 없는 것이 특징이다^{35,36)}. Douglas와 peter³⁹⁾는 ELS에 의해 인공호흡기를 사용해야할 정도의 급성호흡부전을 유발한 증례를 보고하였고 Croft⁴⁰⁾는 ELS를 동반한 환자에서 근육이완제에 민감한 반응을 보인 예를 보고하였다. 본 증례에서는 대퇴부근위부 근육의 위약감 및 피로, 건반사의 감소, 구강건조의 소견이 있었고 neostigmine에는 거의 반응이 없었다.

ELS의 확진은 특징적인 근전도소견에 준하며^{12,13)} ① 단일 최대 이상자극(single supramaximal stimulation)시 복합근육활동전위(compound muscle action potential : CAMP)의 전위폭이 작고 ② 느린속도로 반복자극시 CAMP는 감소된 반응을 보이고 ③ 분당 10회이상의 빠른속도로 자극시 CAMP의 현저한 증가를 관찰함으로써 확진할 수 있다.

이 근 무력증후군의 기전에 대해서는 Lambert와 Elmqvist⁷⁾, Lindstrom과 Lambert⁸⁾에 의하면 acetylcholine의 분비의 장애로 인해 발생되며 후신경근연접(post-synaptic)에서의 acetylcholine수용체의 수와 양(quantum)적면에서 acetylcholine의 양은 정상인데 반해 전신경근연접(pre-synaptic)에서 각 자극에 따라 분비되는 양자수(quantum number)는 감소 된다고 보고했고, Mayo Clinic의 Lang와 Newson¹⁰⁾의 보고에 의하면 한 가닥 근 섬유에 end-plate에서 acetylcholine양자와 acetylcholine에 대한 수용체의 민감도는 정상이지만 신경자극에 의해 분비되는 acetylcholine양자수가 적어서 유발되는 현상이고 여기에는 칼슘이온이 중요한 역할을 한다고 보고하였다.

근전도에서 보이는 소견으로서 단일자극에 의

한 CAMP의 전위폭이 감소된 소견과 지속신경 자극검사에서 감소반응은 acetylcholine의 유리장애로 인한 것이며 빠르게 자극시 이러한 생리학적 결합이 극복되므로 전위폭이 증가하게 되는데 이는 acetylcholine quanta의 수가 감소되었다기 보다는 유리장애임을 의미하며 장시간 계속자극(tetanic stimulation)시 결국 신경종단에서 acetylcholine이 고갈되므로 처음 CAMP보다 작은 전위폭까지 감소하게 된다.

ELS의 병인은 확실하지는 않는데 Gwill와 lang¹¹⁾에 의하면 ELS환자의 IgG를 쥐에 주입한 후 사람에서는 ELS와 유사한 소견이 나타나는 것을 관찰하였고, IgG또는 종양항원에 대한 자가항체가 Neuroterminal determinant에 결합하여 신경전달에 장애를 초래하는 것으로 추정하였고, 전술한 갑상선기능항진증²⁶⁾, 악성빈혈²⁷⁾, 류마치스양 관절염³¹⁾, Sjogrens증후군²⁸⁾, 갑상선기능저하증²⁷⁾, 등의 자가면역질환과 동반된 예의보고와 혈장반출법(plasmapheresis), 스테로이드, 면역억제제등으로 치료 후 호전된 증례를 보고하면서^{29,30,32)} 자가항체등 circulatory factor가 병인에 관여할 것으로 추정하였다.

근조직의 광학현미경적 소견은 근조직의 파괴나 재생되는 근 섬유는 관찰할 수 없었고 염증성이나 종양의 침투도 없으며, 근단면 절단상에서는 근 섬유들의 위축과 모난(angulation)형태로 나타난다고 하였다. 이 소견은 주로 Type11 섬유에서 보이는 소견인데 Shin과 Birmingham¹⁴⁾의 보고에 의하면 Type11섬유가 Type1섬유보다 통계적으로 유의한 위축을 보인다고 하였고 이러한 위축은 신경근전파의 기능적 차단으로 인한 근육의 폐기(disuse)로 인한 이차적인 현상이며 그리고 신경의 현미경학적 소견은 유수(myelinated)신경섬유의 수와 크기는 다수 감소되어있지만 수초(myelin sheath)의 파괴는 없다고 하였다.

일반적인 ELS의 치료는 많은 예에서 소세포 폐암과 동반되므로 원발종양에 대한 치료가 중

요하며 Lawrence와 Philip³⁷⁾은 비수술적방법 즉 화학요법, 방사선치료로 원발성 증양을 치료함으로써 ELS의 호전을 보인예를 보고하였고, Morton과 Itabashi³⁸⁾은 원발성증양을 외과적으로 절제한 후 근무력증상이 호전되었다고 보고하였다. 약물요법으로서 Guanidine hydrochloride는 신경근접부에서 신경 말단으로부터 acetylcholine의 분비를 증가시켜 임상적, 근전도상의 호전을 볼 수 있지만 신부전등^{19,20)}의 부작용을 유발하므로 지속적인 치료에 어려움이 있고 그 외 4-aminopyridine^{21,22)} germine acetate³⁹⁾ 등을 사용할 수 있다. 신경근전도에 직접적으로 작용하여 신경 end-plate에 전위빈도를 증가시키는 부신피질호르몬을 사용할 수 있으며^{23,24)}, 자가면역의 의미에서 혈장반출법(plasmapheresis)²⁵⁾, 면역억제제²⁶⁾ 등을 들 수 있다. 치료효과와의 판정은 전기생리학적 검사에 의해 이루어지는데 특히 활동전위의 크기, 빠른 빈도의 자극시 그 효과, 자발적 활동의 짧은 시기동안의 효과등으로 이루어진다.

본 증례에서는 증양치료를 위해 화학요법과 방사선치료를 병용함으로써 호흡근란및 폐의 종괴는 소실되었으나 하지의 쇠약증상과 추적 근전도소견의 호전소견은 관찰할 수 없었다.

Campbell와 Paty¹⁷⁾, Paty와 Campbell¹⁸⁾에 의하면 폐암환자에서 paraneoplastic syndrome으로 무증상의 신경근 증후군을 가지는 빈도가 53%라고 보고하였고, Herrmann⁴¹⁾에 의하면 폐암환자의 1%에서 ELS이 동반되며 소세포암일 경우 6%에서 동반된다는 성적을 감안할때 폐암환자에서 신경학적인 증상에 관심을 가지고 전기생리학적 검사를 실시한다면 보다 많은 예를 발견할 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 영남대학병원에 입원한 52세 남자환자로서 임상소견, 조직소견, 근전도 소견상으로

소세포폐암과 동반된 Eaton-Lambert증후군으로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Eaton, L. M. and Lambert, E. H. : Electromyography and electric stimulation of nerves in disease of motor unit ; observations of myasthenic syndrome associated with malignant tumors. JAMA 163 : 1117-1124, 1957.
2. Lambert, E. H. and Rooke, E. D. : Myasthenic syndrome occasionally associated with bronchial neoplasm ; neurophysiologic studies. In : Viets HR, ed Myasthenia Gravis. Springfield, Illinois : Charles C. Thomas 1961 : 362-410.
3. 황연미, 선우일남 ; 근무력 증후군 1례 : 대한신경과 학회지 5 : 243-248, 1987.
4. Henson, R. A. and Russell, D. S. : Carcinomatous neuropathy : A clinical and pathological study. Brain 77 : 82, 1954.
5. Brain, R. and Henson, R. A. : Neurological syndrome associated with carcinoma ; the carcinomatous neuromyopathy. Lancet 2 : 971, 1958.
6. Brain, R. and Norris, F. H. : The Remote Effects of Cancer on the Nervous System. New York, Grune and Stratton, Inc. 1965.
7. Lambert, E. H. and Elmqvist, D. : Quantal components of end-plate potentials in the myasthenic syndrome. Ann NY Acad Sci 42 : 182-199, 1971.
8. Lindstrom, J. M. and Lambert, E. H. : Content of acetylcholine receptor and antibodies bound to receptor in myasthenia gravis, ex-

- perimental autoimmune myasthenia gravis, and Eaton-Lambert syndrome. *Neurology* 28 : 130-138, 1978.
9. Dan, E. L. and Edward, H. : Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndromes associated with bronchogenic carcinoma. *Mayo Clinic Proc* 43 : 689-713, 1968.
 10. Lang, B. and Newsom, D.J. : Autoimmune aetiology for myasthenic syndrome. *Lancet* 2 : 224-226, 1981.
 11. Gwilt, M. and Lang, B. : Electrophysiological studies on the myasthenic syndrome passively transferred from mouse to mouse. *J Physiol London* 324 : 29-30, 1981.
 12. Rooke, E. D. and Eaton, L. M. : Myasthenia and malignant intrathoracic tumor. *Med Clin N Amer* 44 : 977-988, 1960.
 13. McQuillen, M. P. and Johns, R. J. : The nature of the defect in the Eaton-Lambert syndrome. *Neurology* 17 : 527-538, 1967.
 14. Shin, J. O. : Eaton-Lambert syndrome. *Arch Neurol* 27 : 91-94, 1972.
 15. Newsom, D. J. and Murray, N. : Lambert-Eaton myasthenic syndrome ; electrophysiological evidence for a humoral factor. *Muscle Nerve* 5 : 517-520, 1982.
 16. Lambert, E. H. and Rooke, E. D. : Myasthenic state and lung cancer. New York, Grune and Stratton, Inc, 1965.
 17. Campbell, M. F. and Paty, D. W. : Carcinomatous neuromyopathy : 1. Electrophysiological studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37 : 131-141, 1974.
 18. Paty, D. W. and Campbell, M. J. : Carcinomatous neuropathy ; 2. Immunological studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37 : 142-151, 1974.
 19. Brown, J. W. and Nelson, J. R. : Sjogrens syndrome with myopathic and myasthenic features. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 33 : 9-20, 1968.
 20. Engel, A. G. and Lambert, E. H. : A new myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminals, and reduced acetylcholine release. *Trans AM Neurol Associ* 101 : 11-15, 1976.
 21. Lundh, H. and Nilsson, O. : 4-aminopyridine ; a new drug tested in the treatment of Eaton-Lambert syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40 : 1109-1112, 1977.
 22. Murrin, N. M. and Newsom, D. J. : Treatment with oral 4-aminopyridine in disorders of neuromuscular transmission. *Neurology* 31 : 265-271, 1981.
 23. Birnberger, K. L. and Rudel, R. : ACTH and neuromuscular transmission ; electrophysiological in vitro investigation of the effect of corticotropin and ACTH fragment on neuromuscular transmission. *Ann Neurol* 1 : 270-275, 1977.
 24. Noble, M. D. and Peacock, J. H. : Prednisone-neostigmine interactions at cholinergic junctions. *Muscle Nerve* 2 : 155-157, 1979.
 25. Peter, C. D. and Eric, H. D. : Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Annals of Neurology* 6 : 570-575, 1982.
 26. Newsom, D. J. : Plasmapheresis in immunological disorders of neuromuscular transmission and peripheral nerve. *Apheresis Bull* 10 : 448-453, 1983.
 27. Norres, F. H. : Neuromuscular transmission

- ion in thyroid disease. *Ann Intern Med* 64 : 81, 1966
28. Brown, J.W. and Nelson, J.R. and Herrmann, C. : Sjogren syndrome with myopathic and myasthenic feature. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 33 : 9, 1968.
29. Lang, B. and Newsom, D.J. and Wray, D. and Vincent, A. : Autoimmune etiology for myasthenic. Eaton-Lambert syndrome. *Lancet* 2 : 224-226, 1981.
30. Dau, P.C. and Denys, E.H. : Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* factor. *Muscle Nerve* 5 : 517-520, 1982.
31. Takamori, M. : caffeine, calcium and Eaton-Lambert syndrome. *Arch neural* 27 : 285-291, 1972.
32. Denys, E.H. and Dau, P.C. and Lindstrom, J. M. : Neuromuscular transmission before and after plasmapheresis in myasthenia gravis and the myasthenic syndrome. *Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia Gravis*. Boston ; Houghton Mifflin 79 : 248-254, 1979.
33. Portha, C. and Dupond, J.L. and Monnier, G. and Bosset, J.F. and Leconte des Floris R. : Syndrome de Lambert et Eaton associee un multiple myeloma ; reversibilite du neuromusculaire apres chimotherapie. *Sem Hop Paris* 59 : 1337-1339, 1983.
34. Eaton, L.M. : Eaton-Lambert syndrome in a 9-years old girl. *Arch Neurol* 36 : 572-574, 1979.
35. Lambert, E.H. and Rooke, E.D. and Eaton, L. M. and Hodgson, C.H. : Myasthenic syndrome occasionally associated with bronchial neoplasm ; neurophysiologic studies. In ; Viets HR, ed. *Myasthenia Gravis*. Springfield : Charles C, Thomas, 1961 : 362-410.
36. Rooke, E.D. and Eaton, L.M. and Lambert, E. H. and Hodgson, C.H. : Myasthenia and malignant intrathoracic tumor. *Med Clin North AM* 44 : 977-988, 1960.
37. Lawrence, R.J. and Philip, L.B. : Remission of the Lambert-Eaton syndrome and small cell anaplastic carcinoma of the lung induced by chemotherapy and radiotherapy. *Cancer* 46 : 1123-1127, 1980.
38. Morton, D.L. and Itabashi, H.H. and Grimes, O.F. : Nonmetastatic neurological complications of bronchogenic carcinoma : the carcinomatous neuromyopathies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 51 : 14-29, 1966.
39. Douglas, R.G. and Peter, A.S. : Respiratory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Chest* 91 : 716-718, 1987.
40. Croft, P.B. : Abnormal responses to muscle relaxants in carcinomatous neuropathy. *Br Med J* 1 : 181-187, 1958.
41. Hermann, C. : Myasthenia gravis and the myasthenic syndrome. *The West J of Med* 13 : 27-36, 1970.

-Abstract-

Eaton-Lambert Syndrome with Small Cell Lung Cancer -A case report-

Kyeong Hee Lee, Moon Kwan Chung, Myung Soo Hyun
Jae Chun Chung, and Hyun Woo Lee

*Department of internal medicine
College of Medicine, Yeungnam University*

Jung Sang Hah and Yeung Ju Byun

*Department of Neurology
College of Medicine Yeungnam University
Taegu, Korea*

Eaton Lambert Syndrome(ELS) is a disorder of neuromuscular transmission. The defect of neuromuscular transmission is due to decrease in the release of acetylcholine quanta from nerve terminal. This syndrome is frequently associated with bronchogenic carcinoma. The diagnosis is established by electromyography, which characteristically shows 1) low amplitude of evoked compound muscle potential to a single supramaximal stimulus on nerve, 2) significant decremental response at low rates of stimulation 3) marked incremental response at high rates of stimulation. Our patient is 52 year old man with dyspnea, coughing and muscle weakness of proximal lower limbs. He has small cell lung cancer and associated with ELS, Superior vena cava syndrome and has metastatic lesion on right supraclavicular lymphnode confirmed by pathology. Metastatic mass and SVC syndrome are marked improved following chemotherapy and radiotherapy, however follow up EMG finding does not improved. We are here reporting one case which considered compatible for ELS, with a few elementary reviewed literatures.