

백혈구감소증 후에 일과성으로 관해된 중증근무력증

서울의료원 신경과, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과*

고석민 · 배종석 · 안진영 · 김민기 · 김병준*

Transient Remission of Myasthenia Gravis Following Leukopenia

Seok Min Go, M.D., Jong Seok Bae, M.D., Jin Young Ahn, M.D., Min Ky Kim, M.D., Byoung Joon Kim, M.D.*

Department of Neurology Seoul Medical Center, Department of Neurology Samsung Medical Center
Sungkyunkwan University School of Medicine*, Seoul, Korea

Various immunotherapeutic modalities have been used based on the autoimmune pathogenic mechanisms of myasthenia gravis (MG). Cell-mediated immunity as well as auto-antibodies may play a role in the remission and relapse of MG. We recently experienced two patients with MG who showed spontaneous remission after inadvertent severe leukopenia. These findings suggest that the cell-mediated immune process is important in the treatment of MG, and selective suppression of leukocyte may induce remission in the patients with intractable MG.

Key Words: Myasthenia Gravis, Leukopenia, Remission

중증근무력증은 전형적인 자가면역질환의 하나로 자가 항체와 연관된 체액성 면역과 세포 매개성 면역 모두가 연관되어 있으며^{1,2} 면역억제 치료로 스테로이드, 혈장 교환술, 또는 면역억제제 투여 등을 시행한다.² 그러나 중증근무력증이 약물치료 또는 흉선제거술과 같은 치료 없이 저절로 관해(remission) 상태에 이르는 경우는 다른 자가면역질환과 마찬가지로 매우 드물다.³ 저자들은 고용량의 스테로이드와 면역억제제 및 수 차례의 혈장교환술을 포함한 여러 면역조절 치료에도 불구하고 호전을 보이지 않았던 중증근무력증 환자에서 백혈구감소증 발생 후 증상이 극적으로 호전되어 장기간의 관해를 유지했던 2예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 증례 1

69세 중증근무력증 남자가 약 1개월 전부터 심해진 구마비(bulbar palsy) 증상과 전신 위약을 주소로 내원하였다. 내원 수주 전 부터 간헐적인 호흡곤란이 발생하였다. 전신형 중증근무력증으로 진단받고 pyridostigmine과 prednisone 복용 중이었으며 구마비 증상이 악화하여 azathioprine을 병합 투여하기 시작한 상태였다. 내원 수일 전부터는 삼킴장애, 구음장애, 안검하수, 전신 위약과 호흡곤란 증상이 더욱 심하여 졌다. 환자는 6년 전에 양안 안검 하수 증상이 발생하였고 당시 전신형 중증근무력증을 진단 받았으며 흉부 컴퓨터 단층 촬영술 결과 흉선종이 발견되어 흉선 제거술을 시행받았다. 현재까지 수차례의 악화 및 호전으로 pyridostigmine과 prednisone의 투여와 중단을 반복하였으며 현재까지 완전 관해 상태까지의 회복은 없었다. 과거력 상 약 10년 전에 당뇨병을 진단 받고 경구혈당강하제를 복용해 왔으며 특별한 가족력은 없었다. 내원 당시 신경학적 검사 상 외안근 운동은 정상이었으나 중등도의 양안 안검 하수 소견과 구역 반사가 양측에서 대칭적으로 감소된 소견이었다. 근력은 양 상하지의 근위부 근육과 목 굴근 및 신근에서 MRC

Address for correspondence

Byoung Joon Kim, M.D.

Department of Neurology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine,
50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3594 FAX: +82-2-3410-0052
E-mail : bjkim@smc.samsung.co.kr

* 본 연구는 (재)인성의과학연구재단의 지원에 의한 것임(과제 번호 CA-5-804-1)

grade III로 감소되어 Myasthenia gravis foundation of America clinical classification (MGFA) IIIb에 해당하였다. 내원 당시의 혈액학적 검사 상 백혈구 수치가 14000 /ul로 증가 되어 있었고 그 외의 혈액검사 이상 소견은 보이지 않았다.

입원 2일째부터 환자의 호흡곤란이 더욱 악화되어 총 3차례 혈장교환술을 시행 한 후에 환자의 호흡곤란 증상과 전신위약 소견은 약간의 호전을 보였으나 삼킴장애는 큰 변화가 없었다. 입원 20일째 환자의 증상은 다시 악화 되어 혈장교환술을 다시 시행하였으나 호전을 보이지 않았고 기관 삽관 후 중환자실에서 인공 호흡기를 사용하였다 (MGFA V). 당시 환자의 활력 징후에는 정상범위였으나 단순 흉부 촬영에서 우폐 중엽에 병변이 보여 흉부 전산화단층촬영술을 시행한 결과 우중엽의 공동을 동반한 괴사성 폐렴이 발견되었다. 항생제 치료를 시작하면서 내원 28일에 추적 혈액검사 상 백혈구 수치가 4000 /ul 이하로 감소하였고 내원 35일째에는 610 /ul의 심한 백혈구 감소를 보이면서 혈압도 저하되어 승압제를 투여하였다. 그러나 환자의 근위약 소견은 점차 호전되어 백혈구감소 소견이 가장 심했던 시점에서 MGFA IIa 상태였고 이후로 근위약과 안검하수가 보이지 않고 지속적인 상측 주시와 양팔들기가 30초 이상 가능하였다(Fig. 1). 환자의 백혈구감소증은 azathioprine의 부작용과 괴사성 폐렴에 의한 패혈증성 쇼크에 기인할 가능성이 있다고 생각하였으며 폐렴 발생 후 azathioprine과 prednisone 투여는 중단하였다. 이 후 환자의 백혈구 수치는 정상범위로 회복되었고 근무력증 증상은 더욱 호전되어 입원 70일째에는 pyridostigmine 120 mg/day 투여로 근무력증의 증

상이 전혀 나타나지 않는 약리적 관해(pharmacologic remission) 상태로 퇴원하였다. 환자는 이 후 약 40일 동안 약리적 관해 상태를 유지하였고 이후 다시 안검하수와 구증상 악화가 재발하였으나 스테로이드 투여로 회복 되었으며 이후 azathioprine을 유지하면서 약 2년간 추적 관찰 중 재발을 보이지 않았다.

2. 증례 2

38세 남자가 삼킴장애를 주소로 내원하였다. 약 2년 전에 복시 및 근 위약 증상이 있었으나 한방 등의 치료만으로 지내다가 증상이 점차 심해져 약 3개월 전에 타병원에서 전신형 중증근무력증을 진단받았고 흉부 전산화단층촬영에서 침윤성흉선종이 발견되었다. 환자는 침윤성 흉선종에 대한 수술 및 중증근무력증에 대한 약물 치료를 받았다. 환자는 수술 후 수일 이외에는 완전 또는 약리적 관해 상태를 경험하지 못 하였으며 수술 수일 후부터 다시 복시, 근위약 및 구증상 등이 심화되었다. 내원 2주 전부터 내원 시점까지 환자는 종양내과에서 항암치료를 받았으며 안검하수, 복시와 전신 위약 증상이 점차 심화되어 내원 11일 전부터는 prednisone 40 mg/day 투여 시작하면서 신경과로 입원하였다. 환자는 과거력, 가족력 및 사회력에서 특이 소견 없었으며 내과에서의 항암치료 당시에도 특별한 전신적 부작용을 경험하지는 않았다.

입원 당시 환자의 증상은 계속 악화되어 전혀 걷지 못할 정도로 근위약이 심화되었으며 침도 삼키지 못할 정도로 삼킴장애가 악화되어 비위관(L-tube)을 삽입하였다. 입원 4일째부터 prednisone을 60 mg/day로 증량 투여 시작하였고 이 후에도 호전이 보이지 않아 입원 9일째에 혈장교환술을 1회 시행하였다. 혈장교환술이 끝나갈 무렵부터 환자는 오한을 호소하기 시작하여 종료 후 병실내에서 침상안정 중에도 계속되었다. 처음에는 발열은 보이지 않았으나 환자의 오한이 더욱 심해지면서 심장박동수 증가와 함께 발열이 발생하기 시작하였다. 당시 응급으로 시행된 일반혈액검사에서 백혈구 수치가 390 /ul이었고 분절 호중구(segment neutrophil)가 28%로 심한 호중구 감소(neutropenia) 소견을 보이고 있었다. 환자는 항암 치료와 연관된 호중구감소증성 발열(neutropenic fever)의 가능성으로 감염내과로 전과되어 이에 대한 치료를 시작하였다. 입원 15일째 약 4일 정도의 감염내과 치료 후 환자의 호중구 수치는 정상 수치로 회복되었고 환자의 중증근무력증 증상도 현저한 호전을 보였다. 환자는 음식물 삼키는데 전혀 어려움을 호소하지 않았으며 복시도 호소하지 않았다. 지속적인 양팔들기가 1분 이상 가능해졌으며 보행이나 거동에 전혀 장애를 받지 않았다. Fig. 2는 환자의 백혈구 수치가 감소하면서 임상 소견이 호전되는 양상을 MGFA (Myasthenia gravis foundation of

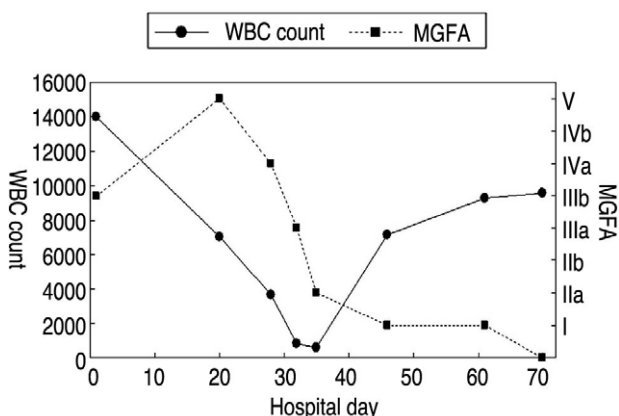


Figure 1. White blood cell count versus MGFA along the leukopenic period. While the patients suffered from septic shock and leukopenia associated with necrotizing pneumonia and azathioprine complication, the clinical myasthenic symptom was remitted. MGFA; Myasthenia gravis foundation of America clinical classification

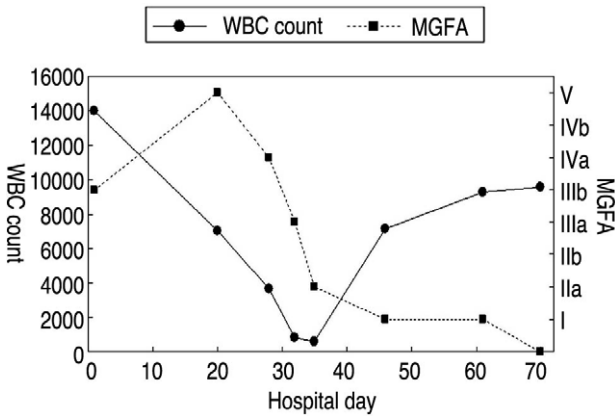


Figure 2. White blood cell count versus MGFA along the leukopenic period. Compared to previous case, the clinical improvement of the case started direct after the recovery from leukopenia. MGFA; Myasthenia gravis foundation of America clinical classification

America) clinical classification을 이용하여 도시한 그래프이다. 이 후 환자는 중증근무력증의 임상 증상이 전혀 없이 지냈으며 이 후 약 1달 동안 환자의 중증근무력증은 하루 pyridostigmine, 180 mg/day 용량으로 약리적으로 관해 상태를 유지하게 되었다.

고찰

중증근무력증의 면역학적 병태생리 기전에는 체액성과 세포매개성 기전 모두가 관여하는 것으로 알려져 있지만 일반적으로 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 자가항체와 연관된 체액성 기전이 더 우세한 것으로 알려져 왔다.^{4,5} 전신형 중증근무력증의 80%~90%가 혈청 양성(seropositive) 중증근무력증인 점과 혈장교환술을 통한 자가항체의 제거가 임상적 호전과 연관되어 있다는 점이 이를 뒷받침하고 있다. 혈장 교환술 외에도 스테로이드, azathioprine, cyclophosphamide 및 cyclosporine A 등의 면역억제 치료가 중증근무력증의 치료로 시도되고 있는데 이런 치료들이 각각 작용하는 구체적인 면역학적 요소나 단계는 아직 명확하지 않다.²

인위적 치료 없이 동반된 다른 자가면역 질환의 악화 또는 바이러스성 감염에 의한 면역계 변동이 오히려 중증근무력증의 증상을 현저히 호전시키거나 관해시켰던 보고들이 있었다.^{3,6} 이러한 특이한 중증근무력증 증상 변화 역시 대개 체액성 면역기전으로 설명하고 있다. 즉, 어떠한 원인에 의한 면역계의 변동이던지 결국에는 자가항체의 제거 또는 소멸이 촉발하는 임상 호전의 원인으로 제시되었다. Almsaddi 등⁵은 중증근무력증과 사구체신염에 의한 신증후군이 동반된 환자에서 주로 세포매개성 면역억제제

로 알려진 cyclosporine을 사구체신염에 사용했을 때 단백뇨가 심하던 시기에는 중증근무력증을 관해상태로 유지할 수 있었지만 단백뇨가 사라지면서 오히려 중증근무력증이 악화되는 소견을 보고하였다. 이들은 중증근무력증의 관해는 단백뇨 때문에 자가항체가 신장을 통해서 소실되어 유도된 것이고 단백뇨가 사라지면서 cyclosporine의 투여에도 불구하고 중증근무력증 증상이 악화된 이유는 중증근무력증의 임상소견이 세포매개성 면역기전 보다 주로 체액성 면역기전에 의한 것임을 반증하는 것으로 설명하였다. 하지만 이들 스스로 지적하였듯이 중증근무력증 자체가 증상의 변동이 존재하는 질병이기 때문에 정확한 증상의 호전 및 악화를 판단하기 힘든 점이 있고 실제로 임상 증상 악화와 아세틸콜린 수용체 항체의 증가가 밀접한 연관성을 갖고 나타나는 것인지 아니면 우연히 병존하는 것인지는 확실히 알기 어렵다. 한편, 작은 부분이지만 혈청 음성(seronegative) 중증근무력증의 존재, 혈장교환술을 위시한 효능이 입증된 체액면역 억제치료를 불응성을 보이는 예의 존재, 또는 in vitro 또는 in vivo에서 증명된 중증근무력증에서의 세포매개성 기전의 역할은 세포매개성 기전이 중증근무력증에서 작은 비중일지라도 일정 역할을 수행하고 있을 가능성을 시사한다. 하지만 현재까지도 중증근무력증에서의 세포매개성 면역 반응에 대한 연구는 주로 이론적 실험실적인 면에 국한되었고 실제로 임상적으로 이를 언급하거나 고려한 보고는 거의 없었다.

본 증례는 백혈구감소증이 중증근무력증의 증상을 악화시키는 자가면역기전을 차단할 가능성을 시사한다. 첫 환자의 경우는 패혈증에 의한 이차적 백혈구감소증의 가능성이 있어 패혈증 및 전신적 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)과 연관된 자가면역기전 이상과 이에 의한 증상 변동의 가능성을 생각할 수 있다. Ropper 등³은 패혈증 후에 현저히 호전을 보인 만성 염증성 탈수초성 신경병증에 대한 보고를 한 바 있으며 이의 주된 기전으로 세균 발열원자(pyrogen)나 감염 및 염증 반응을 통해 생체에서 유리되는 다양한 사이토킨, 또는 항생제 치료 등과 연관된 면역계 기능의 변화 등으로 설명하였다. 하지만 본 증례의 두번째 환자는 패혈증이나 전신 감염증의 소견이 전혀 없는 가운데 발생한 항암치료와 연관된 급성 백혈구감소증이었기 때문에 전신적인 면역 반응 보다는 백혈구감소증 자체의 중증근무력증 면역기전에의 영향으로 판단하는 것이 타당할 것으로 생각한다. 특히 두 환자 모두 약물치료 외에도 혈장교환술과 같은 자가항체의 제거를 목적으로 시행된 처치에 전혀 반응을 보이지 않은 반면 백혈구감소증 소견이 발생한 직후부터는 백혈구 수치에 반비례하여 증상이 급격히 호전을 보인 점은 본 증례의 임상적 호전이 체액성 기전과 연관되기 보다는 다른 면역학적 기전 특히 백혈구감소증

과 연관된 세포매개성 기전과 연관되었을 가능성을 생각할 수 있다. 다만 항아세틸콜린 항체의 역가 변화를 증상 변화에 따라 추적 측정하지 못하였기 때문에 백혈구 감소에 따른 B 림파구 저하와 항체 발현 저하가 증상 호전과 연관되어 있는지 추론하는데 한계가 있다.

동일한 관점에서 본 증례의 환자도 임상증상의 호전과 백혈구 수치 감소가 시간적 연관성을 갖고 발생한 듯 보이지만 이 역시 증상 호전소견과 백혈구 감소증의 우연한 병존이 아니라고 단언하기는 어렵다. 특히 단 두 환자의 경우를 통해서 유추하기에는 무리가 있을 것이다. 많은 해석상의 주의가 필요하지만 저자들의 경험은 의도되지 않은 백혈구감소증이 다른 체액성 기전의 개선 치료에 불응하는 심한 중증근무력증 환자에게 현저한 임상 호전을 유발하였다는 것이다. 복잡한 중증근무력증의 면역기전 중에서 어떤 요소가 이의 원인으로 작용하는지는 알 수는 없지만 그 중에서 저자들은 세포매개성 면역기전의 가능성을 고려해 보았던 것이다. 앞서 논의 되었듯이 중증근무력증에서는 체액성 면역기전이 세포매개성 기전 보다 우위를 차지하는 것은 분명하나 저자들의 가설을 고려한다면 체액성 면역기전에 대한 치료에 불응하는 심한 중증근무력

증 환자에게는 세포매개성 기전으로 대표되는 다른 면역 기전의 역할을 치료 목표로 정할 수도 있으며 선택적으로 백혈구 수치를 낮추는 시도를 논의할 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Marx A, Wilisch A, Schultz A, Gattenlohner S, Nenninger R, Muller-Hermelink HK. Pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows Arch* 1997;430:355-364.
2. Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003;61:1652-1661.
3. Ropper AH. Chronic demyelinating polyneuropathy: Improvement after sepsis. *Neurology* 1996;46:848-850.
4. Pinals RS. Polyarthritis and fever. *N Engl J Med* 1994;330:769-774.
5. Almsaddi M, Bertorini TE, Bastnagel W. Remission of myasthenia gravis caused by proteinuria in nephrotic syndrome. *Muscle Nerve* 1997;20:1583-1586.
6. Yamada K, Gunji T, Matsui T. A case of myasthenia gravis with transient remission after influenza A virus infection. *No To Hattatsu* 1999;31:70-74.