

흉선절제술을 시행받은 중증근무력증 환자에서 흉선종이 증상 완화에 미치는 효과

김희중* · 김동관* · 박승일* · 강성식** · 이응석*** · 김용희* · 배지훈****

The Effect of Thymoma on Remission for Patients Who Undergo Thymectomy for Myasthenia Gravis

Hee Jung Kim, M.D.*, Dong Kwan Kim, M.D.*, Seung-II Park, M.D.*, Seong Sik Kang, M.D.**,
Eung-Sirk Lee, M.D.***, Yong-Hee Kim, M.D.*, Chi-Hoon Bae, M.D.****

Background: Thymoma occurs in approximately 10% of myasthenia gravis patients. The thymus or a thymoma plays a role in the pathogenesis of myasthenia gravis. However, there is currently no definitive position about the effect of thymectomy on patients' symptoms and prognosis. We retrospectively studied the effect of thymoma on remission in patients who underwent thymectomy for myasthenia gravis. **Material and Method:** From July, 1992 to December, 2002, we performed extended thymectomy due to myasthenia gravis for 100 patients. The thymoma group included 30 people, the non-thymoma group included 70 people and the change of the Ossermann stage between the two groups after surgery was compared. **Result:** For the non-thymoma group, the average age was 34.7 years (range: 12.7~47.7). Before the surgical operation, the Ossermann stage for the non-thymoma group was an average of 3.06, and this was reduced to an average of 1.41 after operation. For the thymoma group, the average age was 50.9 years (range: 37.3~64.5). Before the surgical operation, the Ossermann stage for the thymoma group was an average of 3.00, and this was reduced to an average of 1.47 after operation. The non-thymoma patients had a higher proportion of males than the thymoma patients (35% vs 30%, respectively). The Masaoka stage was stage of the thymoma group was I for 27 patients and stage II for 3 patients. There was no statistically significant Ossermann stage change between the thymoma and non-thymoma groups. **Conclusion:** Whether thymoma was present or not, there was no significant difference on remission and improvement of myasthenia symptoms after thymectomy in the myasthenia gravis patients.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2007;40:759-764)

Key words: 1. Thymoma
2. Myasthenia gravis
3. Thymectomy

*울산대학교 의과대학 서울아산병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

**울지의과대학교 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Eulji University

***성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University

****대구가톨릭대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Catholic University of Daegu

논문접수일 : 2007년 6월 20일, 심사통과일 : 2007년 9월 29일

책임저자 : 김동관 (138-736) 서울시 송파구 풍납동 388-1, 서울아산병원 흉부외과

(Tel) 02-3010-3586, (Fax) 02-3010-6966, E-mail: dkkim@amc.seoul.kr

서 론

중증근무력증은 17세기 경부터 문헌에 기술되었고, 1895년 Jolly가 myasthenia gravis pseudoparalytica로 이름지었다. 대부분의 환자는 human nicotinic acetylcholine receptor (AChR)에 대한 자가항체에 의해서 이 병이 유발된다. 이 항체들은 AChRs의 수를 감소시켜, 운동을 지속적으로 할 때 신경근육전달(neuromuscular transmission)을 손상시켜 피로와 힘의 감소를 유발한다[1].

이 병에 대한 내과적 치료로 항콜린성 제제와 면역억제제, 혈장분리교환술 등을 시행하고 있으나 완전 관해율이 낮고 효과적이지 않다. 외과적으로는 흉선절제술을 시행하고 있는데, 내과적 치료에 비해 증상의 완화와 관해 유도가 더 좋아 치료의 중요한 부분을 차지하고 있다 [2,3]. 중증근무력증의 치료로서 흉선절제술을 시행할 때 종종 흉선종이 동반되는 경우가 있다. 그런데 아직까지 흉선종이 중증근무력증의 예후에 미치는 영향이 정립되지는 않았다. 이에 중증근무력증 환자에서 흉선절제술 시 흉선종의 존재가 증상 관해와 호전에 미치는 영향에 대해 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1992년 7월부터 2002년 12월까지 중증근무력증으로 본원에서 정중 흉골절개술을 이용한 확대 흉선절제술(extended thymectomy)을 시행받은 100명의 환자를 대상으로 하였다. 환자의 나이, 성별, 수술 전후 중증근무력증의 증상 정도와 약물 치료를 의무기록에서 후향적으로 수집하였다.

확대된 흉선제거술은 1) 갑상선의 하위극을 상위 경계로 하고 2) 가로막을 하위 경계로 하고 3) 양측 가로막 신경 주위를 후위 경계하여 이 안의 모든 흉선조직과 종격동 지방 조직을 제거하는 것을 원칙으로 하였다.

환자의 증상은 Ossermann 분류로 0=asymptomatic; 1=ocular signs and symptoms; 2=mild generalized symptoms; 3=moderate generalized symptoms; 4=severe generalized weakness, respiratory dysfunction, or both에 의해 나누었다.

모든 환자는 전산화 단층 촬영을 시행하였으며, 수술 전에 흉선종의 유무를 확인하고, 수술 후에 병리 결과에 따라 흉선종군과 비흉선종군 두 군으로 분류하였다. 병리결과에서 과다형성(hyperplasia)과 위축성(atropic) 흉선은 비흉선종군으로 분류하였다. 흉선종은 Masaoka 병기

Table 1. Characteristics of patients with myasthenia gravis

	Non-Thymoma group (n=70)	Thymoma group (n=30)	p-value
Age	34.7±12.0 (12.7~46.7)	50.9±13.6 (37.3~64.5)	0.03
Gender			
Male	25	9	
Female	45	21	
Preoperative			
Ossermann grade			
G I	17 (24.3%)	7 (23.3%)	
G II	32 (45.7%)	15 (50%)	
G III	18 (25.7%)	7 (23.3%)	
G IV	3 (4.3%)	1 (3.3%)	
Postoperative			
Ossermann grade			
CR	12 (17.1%)	3 (10.0%)	
PR	29 (41.4%)	14 (46.7%)	
G I	19 (27.1%)	10 (33.3%)	
G II	5 (7.1%)	2 (6.7%)	
G III	5 (7.1%)	1 (3.3%)	
G IV	0	0	
Preoperative	3.06	3.00	ns
Ossermann grade (mean)			
Postoperative	1.41	1.47	ns
Ossermann grade (mean)			

Complete remission (CR): No symptom without medication.
Patial Remission (PR): No symptom with medication.

를 이용하여 다시 분류하였다.

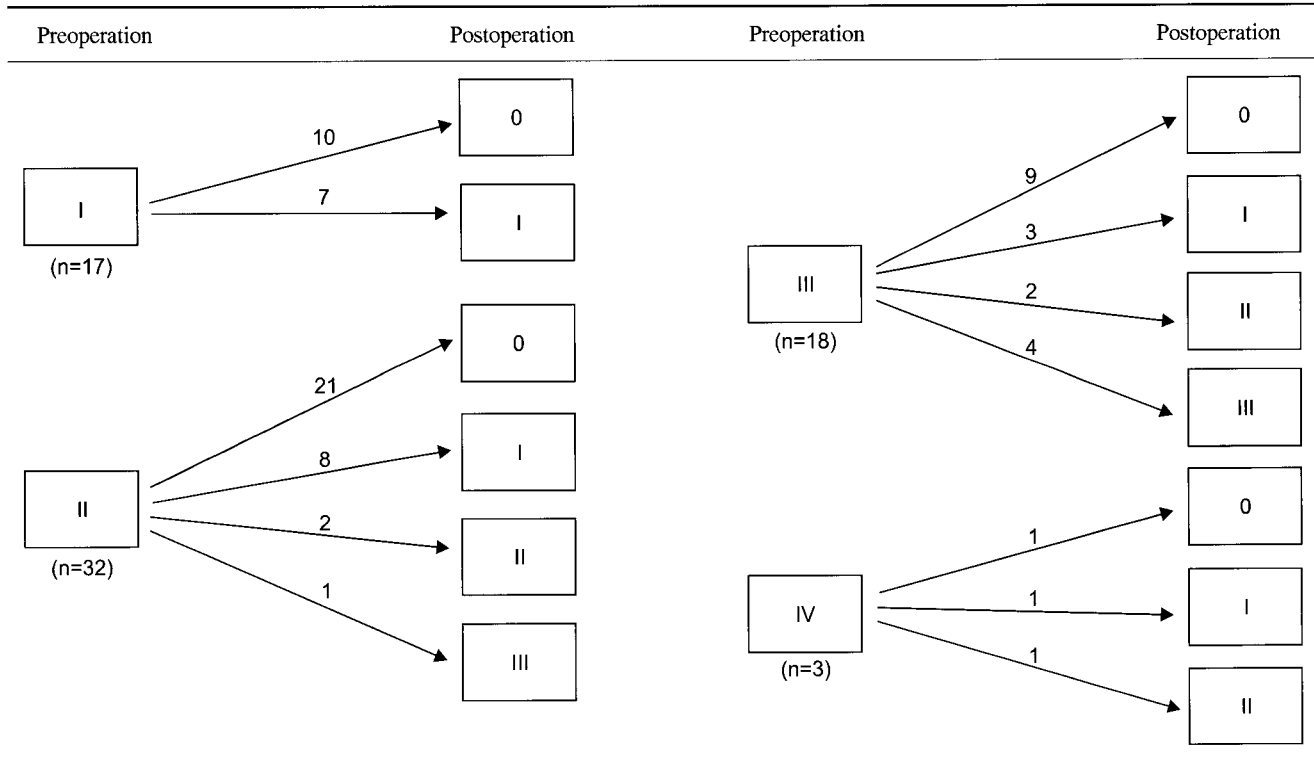
완전 관해(complete remission)의 정의는 투약 없이 증상이 없는 경우로 정의하였고, 부분 관해(patial remission)는 투약을 하며 증상이 없는 경우로 정의하였다. 증상 호전(improvement)은 약 투여에 관계 없이 Ossermann 등급의 감소가 있거나, 같은 Ossermann 등급에서 투여하는 약을 줄이는 경우로 정의하였다. 또한, 악화(worsening)는 같은 Ossermann 등급에서 약물 투여를 늘리거나, Ossermann 등급이 상승하는 경우로 정의하였다.

통계는 Window 용 SPSS 12.0을 이용하여 student t-test를 사용하였다. 결과치는 p값이 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

모두 100명의 중증근무력증 환자를 대상으로 하였고 이 중 30명이 흉선종으로 진단되었다. 비흉선종으로 분류된 환자 중 정상 또는 위축성 흉선이 18명이었고 과증식 흉선은 52명이었다. 환자군의 비교에서 흉선종군이

Table 2. Osseermann stage change in non-Thymoma group



*Postoperative symptom aggregation occurred in one patient (1.4%).

통계적으로 유의하게 나이가 많았지만($p=0.03$), 수술 전의 흉선종근과 비흉선종근의 증상 정도의 차이는 없었다($p=0.75$)(Table 1).

흉선종의 Masaoka stage는 Stage I이 27명이었고 Stage 2가 3명이었다. 수술 후 추적 관찰 중에 흉선종의 재발은 없었으며 모든 흉선종 환자에서 방사선 치료를 시행하지 않았다.

수술 후 합병증은 6건이 있었으며 유미홍 3건과 상처 감염 3건이 있었다. 중증근무력증의 악화나 호흡 부전은 없었고, 수술로 인한 조기 사망도 없었다.

수술 후 추적관찰은 최소 14.3개월에서 최장 73.5개월로 중앙값은 43.9개월이었고, 수술로 인한 만기 사망은 없었다. 연구 대상 모두 적어도 6개월 이상의 외래 관찰을 하고 최종적으로 평가된 자료를 이용하여 연구하였다.

수술 후 Osseermann 등급의 변화를 보면 비흉선종근에서는 수술전 Grade I 17명, Grade II 32명, Grade III 18명, Grade IV 3명에서, 수술 후 Grade 0 41명, Grade I 19명, Grade II 5명, Grade III 5명으로 변화했다(Table 2). 흉선

종근에서는 수술 전 Grade 1 7명, Grade II 15명, Grade III 7명, Grade IV 1명에서 수술 후 Grade 0 17명, Grade I 10명, Grade II 2명, Grade III 1명으로 변화했다(Table 3). 투약 없이 증상이 없는 상태를 완전 관해로 정의하였고, 비흉선종근에서는 12명(17.1%)이 완전 관해를 이루었고, 흉선종근에서는 3명(10%)이 완전 관해를 이루었다. 부분 관해의 경우는 비흉선종근 29명(41.4%), 흉선종근 14명(46.7%)이었다. 수술 후 증상 악화는 비흉선종근에서 Grade II에서 Grade III로 증가된 1예가 있었다(Table 1). 결과적으로 흉선종과 비흉선종 간의 수술 전후 Osseermann 등급의 변화는 유의성이 없었다($p=0.09$)(Table 1).

흉선종 환자군의 병리학적 소견을 World Health Organization histologic classification에 따라 분류하였고, A는 3명, AB는 4명, B1은 9명, B2는 11명, B3는 3명으로 분류하였다(Table 4).

고찰

1901년 Weigert에 의해 흉선종과 중증근무력증이 연관

Table 3. Osseermann stage change in thymoma group

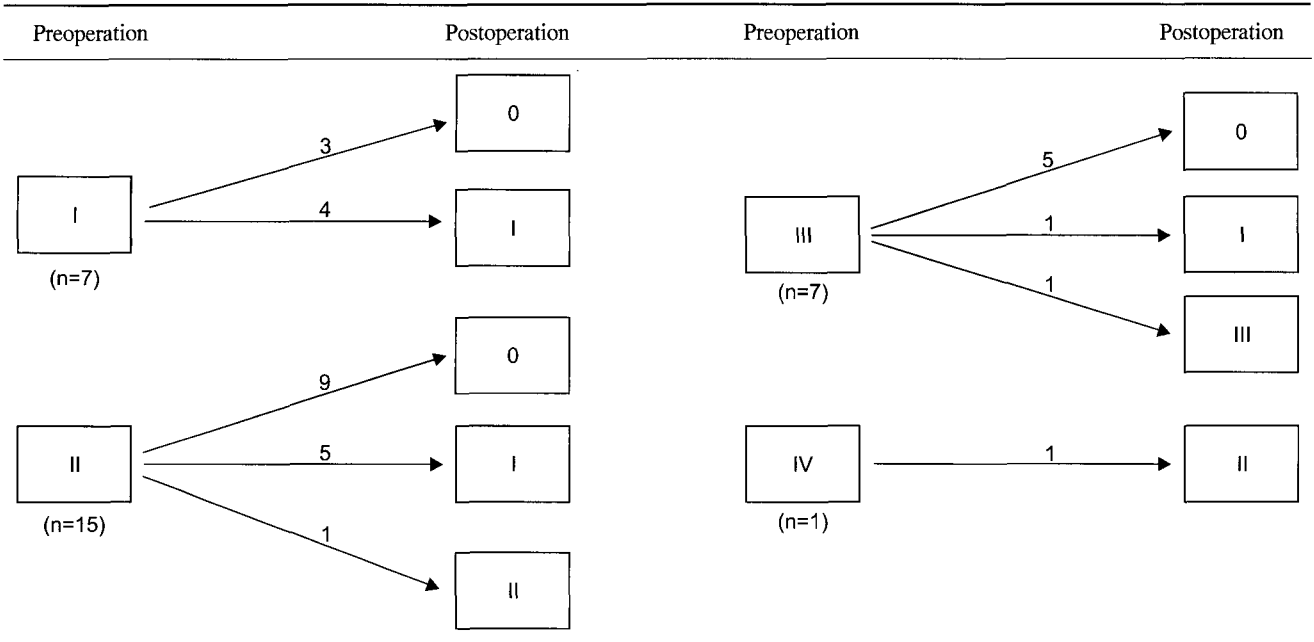


Table 4. WHO classification of thymoma patients

Classification	Number (%)
A	3 (10)
AB	4 (13)
B1	9 (30)
B2	11 (37)
B3	3 (10)
Total	30 (100)

이 있다고 알려졌다[4]. 그러나, 1939년까지는 흉선 절제가 중증근무력증의 주요한 치료로 인정되지 않고 있다. 1939년 Blalock이 흉선 절제 시 병의 경과가 양호해지는 것을 발표하였고, 그 후 현재 중요한 치료법으로 받아들여지고 있다[5]. 수술적 치료의 결과는 Brill 등은 44%의 관해와 46%의 호전이 있다고 발표하였고, Masaoka 등은 375명의 환자군에서 47%의 관해와 42%의 임상적 호전, Budde 등은 113명의 환자에서 21%의 관해와 54%의 임상적 호전이 있다고 하였다[6-8]. 본 연구에서도 43% (43명)이 완전 관해 또는 부분 관해를 보였고, 40명 (40%)에서 증상의 호전을 보였다.

중증근무력증 환자에게 흉선절제술이 효과가 있다고 생각 되는 기전은 두 가지로 설명하고 있다. 한 가지는

흉선이 특정 근육 세포에서 발현하는 아세틸콜린 수용체(Acetylcholine receptor)들에 대한 아세틸콜린 수용체 항체(Acetylcholine receptor antibody)를 생산한다는 것이다. 또 다른 하나는, 중증근무력증 환자의 흉선에서 생산하는 세포가 증가하여 T4/T8의 비율이 증가되는 것이 관찰된다고 한다[9,10].

흉선종은 10%의 중증근무력증 환자에서 발견이 되고 있고, 흉선종 환자 33%에서 중증근무력증이 보이고 있다[11]. 그래서, 흉선이 중증근무력증의 병인에 중요한 역할을 하고, 흉선종의 유무가 예후에 많은 영향을 줄 것이라고 생각되었다. Masaoka 등의 1996년 보고와 Budde 등의 2001년 보고에 의하면 중증근무력증 환자에서 흉선종이 동반시에는 원인은 밝혀져 있지 않지만 비흉선종군에 비해 흉선 절제 시 관해율이 낮아 안 좋은 예후를 가진다고 발표되었다[7,8]. 그러나, Brill 등이 1998년에 발표에는 흉선 절제술을 시행받은 중증근무력증 환자에서 흉선종이 동반된 42명의 환자를 나이와 성별을 대비하여 42명의 비흉선종군 환자와 비교 연구하였는데, 추적 관찰에서 흉선종군이 5년까지는 더 좋은 증상 호전을 보여 흉선종이 중증근무력증에서 위험 인자로 볼 수 없다고 발표하였다[6]. Perrot 등의 2002년 연구에서는 흉선 절제 후 흉선종의 관해를 감소가 종양의 주위 장기 전이나 재발과 연관이 있다고 하여 Masaoka stage II기 이상의 흉

선종에서 방사선 치료를 시행하여 흉선종군과 비흉선종군의 관해율 차이가 없었다고 보고하였다[12]. 본 연구에서도 두 군간의 수술 후 관해율의 차이가 없었다.

본 연구의 100명의 환자에서 흉선종으로 진단된 환자는 30명으로 30%를 차지하고 있으며 이 발생률은 다른 임상 연구 결과와 비슷하였다[13]. 그리고, 흉선종이 진단된 군은 평균 나이가 50.9세로 비흉선종군의 34.7세에 비해 더 많았다($p=0.03$). 다른 연구에서도 40세 이상에서 흉선종과 연관된 환자가 많았고 젊은 여성에서 흉선종이 없는 경우가 있어 2개의 특징적인 기복이 관찰된다고 하였다[12]. 이런 결과로 볼 때 나이가 많은 중증근무력증 환자는 흉선종이 있을 가능성이 높으므로 더 주의해서 검사할 필요가 있다.

이 연구에서 흉선종 군은 모두 30명이었고 Masaoka stage가 I병기 27명 II병기가 3명이었다. 다른 연구에서 Masaoka stage II기부터 침습적 흉선종으로 판단하고 재발을 막기 위해 보조적 치료로 방사선 치료나 항암 치료를 추가적으로 시행하는 경우가 있다. 특히 방사선 치료의 경우 흉선종의 증상 완화나 재발에 대해 매우 효과적으로 생각되고 있다. Monden 등은 방사선 치료 동안 35%에서 중증근무력증 증상이 없어지는 것을 관찰하였다[13]. 방사선 치료는 중증근무력증에 대한 직접적인 치료로서가 아니라 수술 후 남아 있는 흉선 조직에 대한 치료로 생각하고 있다. 이 연구의 경우 III병기 이상의 침습적 흉선종이 없었고, 수술을 시행한 시점에서 II기에 대한 방사선 치료의 적응증을 적용하지 않아 추가적인 방사선 치료를 시행하지 않았다. Perrot 등은 흉선종으로 진단된 환자군에서 I병기나 II병기에 비해 주위의 다른 기관에 침범한 III병기 이상의 흉선종에서 증상의 관해가 적다고 하였다[12]. 그러나, 본 연구 대상에서 흉선종의 Masaoka stage는 II병기 이하의 낮은 군으로만 구성되어 있어 III병기 이상의 흉선종 관해율이나 증상 호전율을 비교할 수 없었다.

흉선종 환자군을 WHO 세포병리적인 방법으로 분류하였다. 이전 연구에 의하면, WHO 분류 등급이 증가할수록 재발률이 높아 추가적인 치료가 필요하다고 발표되었다[14]. 그러나, 이 연구에서는 WHO 분류에 따른 치료방침을 정하지 않아 추가적인 치료를 시행하지 않았다.

결 론

결론적으로, 중증근무력증의 치료에 있어서 흉선종의 유무는 임상 증상의 관해나 호전에 영향이 없었다.

참 고 문 헌

1. Vincent A, Wilcox N, Hill M, Curnow J, MacLennan C, Beeson D. *Determinant spreading and immune responses to acetylcholine receptors in myasthenia gravis*. Immunol Rev 1998;164:157-68.
2. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. *Myasthenia gravis*. Lancet 2001;357:2122-8.
3. Sanders DB, Scoppetta C. *The treatment of patients with myasthenia gravis*. Neurol Clin North Am 1994;12:343-68.
4. Weigert C. *Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erbschen Krankheit (Myasthenia gravis)*. Neurol Zentralbl 1901;20:597-601.
5. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. *Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which tumor was removed*. Ann Surg 1939;110:554-61.
6. Bril V, Kojic C, Ilse WK, Cooper JD. *Long-term Clinical outcome after transcervical thymectomy for myasthenia gravis*. Ann Thorac Surg 1998;65:1520-2.
7. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. *Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review*. Ann Thorac Surg 1996;62:853-9.
8. Budde JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller JI Jr. *Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis*. Ann Thorac Surg 2001;72:197-202.
9. Berrih-Akin S, Morel E, Raimond F. *The role of the thymus in myasthenia gravis immunohistological and immunological studies in 115 case*. Ann N Y Acad Sci 1987;505:51-70.
10. Wakata N, Fujoka T, Nishina M, Kawamura Y, Kobayashi M, Kinoshia M. *Myasthenia gravis and invasive thymoma*. Eur Neurol 1993;33:115-20.
11. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. *Thymoma: state of the art*. J Clin Oncol 1999;17:2280-9.
12. Perrot M, Liu J, Bril V, McRae K, Bezjak A, Keshavjee, SH. *Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis*. Ann Thorac Surg 2002;74:1658-62.
13. Monden Y, Nakahara K, Nanjo S, et al. *Invasive thymoma with myasthenia gravis*. Cancer 1984;54:2513-8.
14. KIM DK, Kang SS, Chun MS, et al. *Prognostic relevance of WHO classification and masaoka stage in thymoma*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2005;38:44-9.

=국문 초록=

배경: 중증근무력증 환자의 약 10% 정도에서 흉선종이 동반된다. 흉선과 흉선종은 중증근무력증의 병태생리에 의미 있는 역할을 한다. 그러나 흉선 절제술 후 환자의 증상과 예후에 흉선종이 미치는 영향에 대해 아직 정립되어 있지 않은 실정이다. 흉선종이 중증근무력증 환자의 증상 관해에 미치는 영향에 대해 후향적으로 연구하였다. 대상 및 방법: 1992년 7월부터 2002년 12월까지 중증근무력증으로 확대 흉선절제술을 시행받은 100명의 환자를 대상으로 하였다. 흉선종군은 30명, 비흉선종군은 70명이었고, 두 군 간의 수술 전후 Ossermann 병기 변화를 비교하였다. 결과: 비흉선종군은 평균 나이가 34.7 (12.7~47.7)세였다. 그리고, 수술 전 Ossermann 병기는 평균 3.06이었고, 수술 후 평균 1.41로 감소하였다. 흉선종군은 평균 나이가 50.9 (37.3~64.5)세였다. 그리고, 수술 전 Ossermann 병기는 평균 3.00이었고, 수술 후 평균 1.47로 감소하였다. 남자의 비율은 흉선종군보다 비흉선종군에서 더 높았다(35% vs 30%). 흉선종의 Masaoka 병기는 1기가 27명, 2기가 3명이었다. 흉선종군과 비흉선종군 간의 Ossermann 병기 변화는 통계적으로 차이가 없었다($p=0.09$). 결론: 흉선종의 유무는 흉선절제술을 시행받은 중증근무력증 증상의 관해나 호전에 영향이 없었다.

- 중심 단어 : 1. 흉선종
2. 중증근무력증
3. 흉선절제술