

## 특발적혈소판자색반병, 비소세포폐암과 동시에 병발한 중증근무력증 1예

아주대학교 의과대학 신경과학교실

박하늘 주인수

### Myasthenia Gravis Associated with Non-Small Cell Lung Cancer and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Hanul Park, MD, In Soo Joo, MD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

A 34-year-old male presented with fluctuating diplopia, ptosis and motor weakness, who had been suffering from idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and non-small cell lung cancer (NSCLC). Clinical and laboratory findings confirmed the diagnosis of generalized myasthenia gravis (MG). MG was successfully managed with pharmacologic treatments including an immunosuppressive agent. To the best of our knowledge, this is the first case of MG combined with ITP and NSCLC.

J Korean Neurol Assoc 32(4):307-309, 2014

**Key Words:** Myasthenia gravis, Non-small cell lung cancer, Idiopathic thrombocytopenic purpura

중증근무력증은 신경근이음부의 아세틸콜린수용체에 작용하는 자가항체로 인해 발생하는 자가면역질환이다. 특발적혈소판자색반병 또한 자가항체에 의해 파괴된 혈소판이 비장에 격리되어 발생하는 자가면역혈액질환이다. 중증근무력증이 다른 자가면역질환과 동반되는 경우가 많으나<sup>1</sup> 특발적혈소판자색반병과 같이 발생한 경우는 흔하지 않다.<sup>2</sup>

중증근무력증의 약 15%는 흉선종양과 관련된 신생물탈립증후군의 한 형태이다. 하지만 드물게 흉선 외 종양과 동시에 발병하는 중증근무력증 증례<sup>3</sup>가 있지만 국내에서는 비소세포폐암과 동반된 중증근무력증은 보고된 바 없다. 또한 특발적혈소판자색반병과 비소세포폐암이 중증근무력증과 함께 발병한 증례는 국내의 문헌에 알려진 바 없다.

## 증례

34세 남자가 오후가 될수록 심해지는 양안 복시, 눈꺼풀처짐, 양측 상하지 위약감, 구음 장애, 삼킴곤란 증세가 2주 전부터 악화되어 왔다. 과거력에서 6년 전 특발적혈소판자색반병을 진단받았고 1년 전 비소세포폐암 4기로 진단받고(Fig. 1) 종양혈액내과 치료 중이었다. 근위약과 눈꺼풀처짐 증세는 폐암을 진단받을 때부터 시작되었다고 한다. 내원시 활력징후는 정상이었으며 신경학적 진찰에서 양측 눈꺼풀처짐과 우측 주시시 심해지는 양안 복시와 목굴근의 근력은 MRC 4 등급, 상지 근위부 4- 등급, 상지 원위부 4+ 등급, 하지 근위부 4 등급, 하지 원위부 4+ 등급으로 근위부의 근력 약화가 더 심하였다. 감각과 양측 심부건반사는 정상이었고 병적반사는 관찰되지 않았다.

입원 당시 동맥혈가스분석은 정상이었고 혈액검사서 혈소판 수치는  $2 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $134\text{-}378 \times 10^3/\text{mm}^3$ )로 심하게 감소되었다. 얼음찜질검사서 눈꺼풀처짐이 일시적으로 호전되었고, 반복신경자극검사서 우측 등세모근, 새끼손가락별립근과 눈돌레근의 저빈도자극에서 모두 10% 이상의 의미있는 감소반응이 확인되었고, 1분 동안의 자발 운동 후 5Hz의 저빈도자극에서 직후, 1분, 2분, 5분 후 복합근육활동전위의 소진이 관찰되

Received May 28, 2014 Revised August 13, 2014

Accepted August 13, 2014

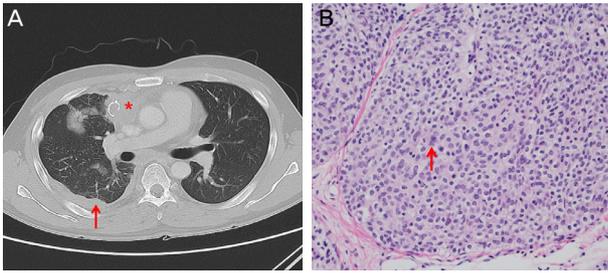
\* In Soo Joo, MD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, 164,

World cup-ro, Youngtong-gu, Suwon 443-380, Korea

Tel: +82-31-219-5175 Fax: +82-31-219-5178

E-mail: isjoo@ajou.ac.kr



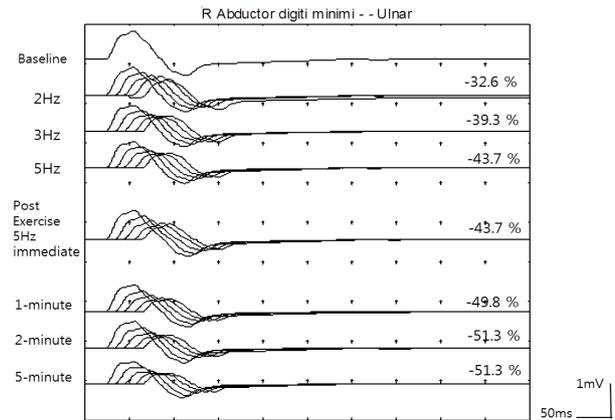
**Figure 1.** Chest computed tomography (CT) and needle aspiration biopsy findings. (A) CT shows 4 cm mass lesion (asterisk) in right middle lobe medial segment with irregular and nodular pleural thickening (arrow). (B) Microscopic findings show less differentiated malignant cells containing keratin (arrow). (Hematoxylin-eosin stain, magnification  $\times 200$ ).

었다(Fig. 2). 혈청 항아세틸콜린수용체항체는 18.170 nmol/L이었다. 류마티스인자, 항핵항체 등 기타 자가면역질환 관련 검사는 모두 음성이었고 갑상선기능검사도 정상이었다. 흉부전산화단층촬영검사에서는 폐암 외 흉선의 이상은 관찰되지 않았다. 강제폐활량은 0.6 L로 감소되어 있었다.

중증근무력증 진단 후 피리도스티그민브롬화물(pyridostigmine bromide) 240 mg과 프레드니솔론(prednisolone) 20 mg 복용을 시작하였지만 호흡곤란은 점점 더 심해지고 산소포화도도 감소하여 면역글로블린정맥주사 치료를 시행하였다. 5일 치료가 끝난 다음날 동맥혈가스분석에서 호흡성산증, 저산소혈증과 고탄산혈증이 관찰되어 근무력증위기로 판단하여 내원 14일째 기계호흡을 시행하였고, 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil) 500 mg을 추가하였다. 기계호흡 시작일로부터 23일 후 피리도스티그민(pyridostigmine) 540 mg, 프레드니솔론(prednisolone) 60 mg, 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil) 2,000 mg 까지 증량하였다. 이후 호흡곤란 증상 없이 동맥혈가스분석 결과는 정상이 되었고 강제폐활량도 1.2 L까지 호전되었다. 추적 관찰 8개월째 비장절제술을 시행하였고 혈소판 수치는  $179 \times 10^3/mm^3$ 로 정상화되었다. 피리도스티그민(pyridostigmine) 360 mg, 프레드니솔론(prednisolone) 10 mg, 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil) 1,000 mg을 복용하면서 근력약화나 복시 증상은 없었고, 추적 반복신경자극검사에서도 우측 등세모근에서만 5Hz 저빈도자극시 10% 이상의 감소반응이 관찰되었다.

## 고 찰

중증근무력증의 8.3-24.3%에서 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 다발근염, 쇠그렌증후군(Sjögren syndrome), 갑상선염, 궤



**Figure 2.** Repetitive nerve stimulation test. These findings demonstrate a significant decrement of compound muscle action potential amplitude at lower rate stimulation test on right abductor digiti minimi. Post-activation exhaustions after 1-minute exercise are also seen.

양성대장염과 같은 다양한 자가면역질환이 동반되는 것으로 알려져 있다<sup>1</sup>. 또 중증근무력증의 1.7-15.4%에서 흉선 외 종양이 동반된다. 이렇게 중증근무력증이 다른 자가면역질환이나 종양과 흔히 동반되는 이유는 자가면역성의 급격한 증가나 종양세포에 대한 면역방어체계의 감소와 같은 면역조절의 결함에 기인한 것으로 추정된다.<sup>4</sup>

본 증례는 중증근무력증을 진단받기 6년 전 특발저혈소판자색반병을 진단받았다. 특발저혈소판자색반병은 항혈소판항체로 인해 혈소판이 망상내피계에서 파괴되는 자가면역출혈질환이다. 중증근무력증은 흉선 내, 특발저혈소판자색반병은 말초면역계의 비정상적면역기전으로 발생한다. Remuzzi 등은 특정 HLA 형(type)이 두 질환에서 흔하다는 점에서 유전조절 하에 있는 공통면역기전의 이상을 주장하였다.<sup>5</sup> 또 흉선종에서 나타날 수 있는 항횡문근항체(anti-striated muscle antibody) 중 항액틴항체(anti-actin antibody)가 횡문근은 물론 평활근과 혈소판 등에도 항체 교차반응을 할 수 있어 저혈소판자색반병이 발생할 수 있다는 주장<sup>6</sup>도 있지만, 본 증례에서 흉선종은 발견되지 않았다. 이외에도 흉선 절제술 이후 근력의 회복과 혈소판의 증가로 두 가지 질환이 호전되는 증례가 있고 최근 특발저혈소판자색반병에서도 병적 T-도움세포 활성화와 시토카인(cytokine)의 생산이 자가항체의 생성에 중요한 역할을 한다<sup>7</sup>는 사실이 밝혀져 두 질환이 공통적으로 흉선의 면역이상과 밀접한 관계가 있을 수 있다.

근무력증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome)과 악성종양과의 연관성은 잘 알려져 있는 반면 중증근무력증과 흉선 외 원발종양과의 연관성은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 드물

게 원발성폐암과 합병된 중증근무력증 증례<sup>3</sup>가 보고되었다. 원발성폐암과 중증근무력증의 연관성은 진단 시기에 따라 두 가지 유형으로 나뉜다. 폐암 진단 이후 수년이 지나서 중증근무력증이 발생하는 유형과 비슷한 시기에 두 질병이 발생하는 경우인데 전자가 후자에 비해 더 흔하다. 본 증례는 후자 유형에 해당된다. 중증근무력증에서 악성종양 발생의 위험인자는 흉선종과 면역억제 치료를 받은 과거력으로 알려져 있다.<sup>8</sup> 하지만 본 증례는 흉선종이 동반되지 않았고 특발저혈소판자색반병 진단 이후에 폐암을 진단받을 때까지 병원을 내원하지 않아 적절한 치료를 받지 않았다. 중증근무력증은 자가항체가 근육 내 니코틴아세틸콜린수용체(nicotinic acetylcholine receptor)에 작용한다. 니코틴아세틸콜린수용체는 흉선조직뿐 아니라 기관지상피세포, 폐포상피세포, 폐신경내분비세포와 사람의 소세포폐암세포주에서도 발현된다.<sup>9</sup> 이러한 점을 고려할 때 비슷한 시기에 중증근무력증과 비소세포폐암의 병발은 우연의 일치라기보다는 연관성이 있다고 판단된다.

본 증례에서 주목할 또 한 가지는 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil)에 관한 것이다. 중증근무력증에서 면역억제제 사용은 필수적이라고 생각하지만 권장되는 명확한 지침은 없다. 과거 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil)의 사용이 원발종양의 발생을 높인다는 보고가 있지만, 최근 동물실험에서 종양세포의 성장을 억제시킨다는 반론<sup>10</sup>도 있어 추후 광범위한 연구가 필요하겠지만, 본 증례와 같이 비소세포폐암이 중증근무력증과 동반되는 경우 이 약제를 고려해 볼 수 있다. 추적 8개월이 지난 현재까지 폐암의 악화 없이 환자의 상태는 안정적이다.

저자들은 중증근무력증이 특발저혈소판자색반병, 비소세포폐암과 병발한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

## REFERENCES

1. Kim BJ, Lee NS, Lee KW, Lee SB, Myung HJ. Clinical studies on associated autoimmune disease with myasthenia gravis. *J Korean Neurol Assoc* 1991;9:194-196.
2. Han DG, Sunwoo IN, Park HJ, Lee SH, Cho PZ, Chung KH. A Case of Myasthenia Gravis associated with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:508-511.
3. Ohira M, Jeong D, Oh SJ. Seropositive myasthenia gravis associated with small-cell lung carcinoma. *J Clin Neurol* 2011;7:43-46.
4. McCarty GA. Autoimmunity and malignancy. *Med Clin North Am* 1985;69:599-615.
5. Remuzzi G, Misiani R, Livio M, dall'Olio A, Donati MB, de Gaetano G. Possible role of HLA-B8 antigen as a genetic marker of autoimmune thrombocytopenia in a patient with myasthenia gravis. *Thromb Haemost* 1977;38:593-594.
6. Leone G, Tonali P, Taviani A, Lovaste AG. Platelet autoantibodies in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977;25:1402-1403.
7. Sample JW. Immunobiology of T helper cells and antigen-presenting cells in autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Suppl* 1998;424:41-45.
8. Evoli A, Batocchi AP, Tonali P, Marciano M. Risk of cancer in patients with myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:742-745.
9. Maus AD, Pereira EF, Karachunski PI, Horton RM, Navaneetham D, Macklin K, et al. Human and rodent bronchial epithelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Pharmacol* 1998;54:779-788.
10. Zwerner J, Fiorentino D. Mycophenolate mofetil. *Dermatol Ther* 2007;20:229-238.