

악성흉선종 수술 후 아세틸콜린수용체 항체와 연관되어 발생한 Issac증후군

전북대학교 의과대학 신경과학교실

서진영 신병수 서만욱 김영현 오선영

Isaacs' Syndrome Associated With Acetylcholine Receptor Antibodies Developed After Removal of Malignant Thymoma

Jin-Young Seo, MD, Byoung-Soo Shin, MD, Man-Wook Seo, MD, Young-Hyun Kim, MD, Sun-Young Oh, MD

Department of Neurology, Chonbuk National University College of Medicine, Jeonju, Korea

Isaacs' syndrome is a rare and heterogeneous syndrome of continuous muscle fiber activity that originates from peripheral nerves. We report a 56-year-old male patient who showed symptoms of Isaacs' syndrome after the removal of a malignant thymoma. Needle electromyography revealed spontaneously occurring repetitive myokymic discharge in the affected muscles. Acetylcholine receptor (AChR) antibodies were significantly elevated, but clinical and electrophysiologic findings did not indicate the presence of myasthenia gravis. We deduce that in Isaacs' syndrome, raised AChR antibodies may facilitate rather than inhibit cholinergic action.

J Korean Neurol Assoc 28(3):203-205, 2010

Key Words: Isaacs's syndrome, Acetylcholine receptor antibody

Issac증후군은 말초신경이 지나치게 흥분하여 지속적이고 불수의적인 근연축(spasm)이 나타나는 드문 질환으로, 근육의 강직(stiffness), 경련(cramp), 심부건반사 감소와 과도한 발한 등의 증상이 나타난다. 유전인 경우도 있으나 대부분 후천성으로 발생하며 폐와 흉선의 종양과 연관되어 발병하기도 한다. 흉선종 환자에서 발병한 경우 중증근무력증이 동시에 나타났다는 보고들이 많으나¹ 중증근무력증 없이 아세틸콜린수용체 항체가 증가된 경우도 드물게 존재한다.^{2,3}

국내에서 Issac증후군에 대한 보고는 매우 드물다. 지금까지 2예가 있으며 이 중 1예는 폐의 소세포암과 연관이 있으며^{4,5} 자가항체 증가가 동반된 Issac증후군에 대한 보고는 없었다. 저자들은 악성흉선종 수술 후 중증근무력증의 임상증상 없이 아세

틸콜린수용체 항체가 증가되었던 Issac증후군 1예를 경험하였기에 보고한다.

증례

56세 남자가 2008년 초부터 시작된 사지의 위약, 근연축, 근육경직을 주소로 2008년 9월에 내원하였다. 환자는 1년 전 타 대학병원에서 폐전이를 동반한 악성흉선종으로 진단받고 흉선 절제술과 방사선치료를 받았다. 수술 후부터 점차 근육이 굳어지는 느낌과 함께 사지의 위약과 양쪽 장딴지에 간헐적인 근섬유다발수축(fasciculation)이 발생하였다. 이러한 증상은 점차 악화되어 내원 시에는 독립적인 보행이 힘들 정도였고 양쪽 넓적다리에서 지속적인 근잔물결(muscle rippling)이 관찰되었으며 상지 근육에서도 간헐적인 근연축이 보였다. 또한 환자는 다한증이 심하여 하루에도 수차례 속옷을 갈아입어야 할 정도였다. 악성흉선종 외에 특이병력은 없었으며 사회력과 가족력에서도 특별한 이상은 없었다. 신경학적진찰에서 의식은 명료하였으며 근력은 사지의 근위부와 원위부 모두에서 감소(MRC

Received December 29, 2009 Revised March 11, 2010

Accepted March 11, 2010

* Sun Young Oh, MD

Department of Neurology, Chonbuk National University College of Medicine, 634-18, Geumam-dong, Jeonju, Chonbuk 561-712, Korea
Tel: +82-63-250-2286 Fax: +82- 63-251-9363
E-mail: ohsun@jbnu.ac.kr

Grade IV-)하였고 경직 때문에 운동을 시작하는 데 어려움이 있었다. 감각은 정상이었고 사지에서 심부건반사가 소실되었으며 병적반사는 없었다. 중증근무력증을 의심할 수 있는 일중변동이나 안검하수, 복시 등의 증상이나 징후는 없었다. 갑상선기능검사, 근육효소, 전해질, 간기능, 신기능을 포함한 혈액검사는 모두 정상이었다. 악성홍선종 재발 여부를 검사하기 위하여 촬영한 흉부 전산화단층촬영에서 양쪽 상엽에 폐렴(pneumonia)이 의심되는 음영증가 외의 특이소견은 없었으며 요추 자기공명영상에서 경미한 추간판탈출(L4~5)이 관찰되었다. 네오스티그민검사(neostigmine test)에서 뚜렷한 사지근력 변화는 없었으며, 안륜근과 소지외전근(abductor digiti minimi)에서 실시한 반복신경자극검사에서도 저빈도자극과 고빈도자극 모두에서 의미 있는 진폭의 변화는 나타나지 않았다. 그러나 혈청에서 측정된 아세틸콜린수용체 항체는 3.6 nmol/L (정상치 0~0.2 nmol/L)로 증가되었다. 신경전도검사는 양쪽 정중운동신경의 경미한 잠복기 연장 외의 특이소견은 없었다. 근전도검사에서는 오른쪽 첫째 척추옆근(paraspinal muscle)에서 삽입활동전위(insertional activity)가 증가되었고 양성예파(positive sharp wave)가 관찰되었으나 그 밖에 근육들에서 삽입활동전위는 정상이었고 섬유자발전위(fibrillation potential)나 양성예파는 없었다. 그러나 육안으로 근잔물결이 보이는 양쪽 장딴지근(gastrocnemius)과 반건형근(semi-tendinous muscle)에서는 휴지기에 빈번한 근육잔떨림방전(myokymic discharge)이 나타났다(Fig. 1).

임상증상과 근전도 소견을 바탕으로 Issac증후군으로 진단하였고 경험적으로 카르바마제핀(carbamazepine) 600 mg을 투여한 후 약간의 호전을 보여 도움 없이 보행이 가능하였지만 사지위약과 근잔물결, 다한증은 지속되었다.

고찰

후천적으로 발생한 Issac증후군의 원인을 알 수 없는 경우가 대부분이나 폐암과 홍선종 같은 신생물말림증후군(paraneoplastic syndrome)을 일으키는 종양 때문에 생기는 경우가 많다. 중증근무력증같은 자가면역질환과 연관되어 생기는 경우가 흔하여^{1,6} 자가면역기전이상이 중요한 병태생리일 것으로 생각한다. 자가면역과 관련된 항체로는 전압작동포타시움통로(voltage-gated potassium channel, 이하 VGKC)에 대한 항체가 대표적이며 많은 Issac증후군 환자에서 VGKC에 대한 항체가 발견되었고 치료 후 임상증상의 호전 정도가 VGKC 항체 역가와 비례하는 경우가 있었다.^{1,6}

Issac증후군 환자에서 아세틸콜린수용체 항체 증가도 보고되었는데 이들 대부분은 홍선종 환자에서 중증근무력증 증상이 동반된 경우이다.^{1,6} 그러나 본 증례는 혈청 아세틸콜린수용체 항체는 증가되어 있었으나 임상증상이나 전기생리학적검사에서 중증근무력증을 시사하는 소견은 없었다. 문헌상에서 우리 환자처럼 아세틸콜린수용체 항체는 증가하였으나 중증근무력증의 임상증상이 없었던 경우는 3례가 있었다.^{2,3} 이들은 공통적으로 VGKC 항체가 음성이었으며 카르바마제핀(carbamazepine) 투여 후에도 증상이 호전되지 않았고 과도한 발한을 보인다는 점에서 일반적인 Issac증후군과 다른 병태생리를 가질 것으로 생각하였다. 우리 환자는 VGKC항체를 측정하지 못하였으나 과도한 발한과 카르바마제핀(carbamazepine) 치료에 대한 반응은 기존 보고와 유사하다.

아세틸콜린수용체 항체와 신경과흥분성의 연관성에 대한 정확한 병태생리는 아직 밝혀져 있지 않다. Issac증후군에서 아세틸콜린항체는 콜린성작용을 억제하기보다는 촉진하는 것으로 추정되는데, 가능한 기전으로는 아세틸콜린수용체에 항체가 결합하여 수용체의 구조적 변화를 유발하거나 아세틸콜린에 대한

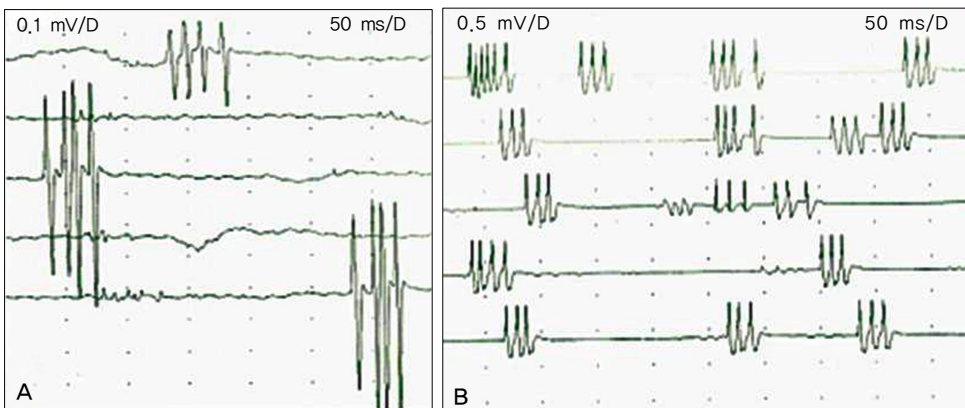


Figure 1. Myokymic discharges in EMG recorded from the right medial gastrocnemius muscle (A) and from the right semi-tendinous muscle (B).

아세틸콜린수용체의 친화성을 증가시킬 수 있고, 결합된 아세틸콜린 분자를 아세틸콜린에스테라아제(acetylcholinesterase)가 분해하는 것을 차단하는 작용 등이 알려졌다. 즉, 아세틸콜린수용체의 지속적인 작용으로 아세틸콜린수용체와 연관되어 있는 양이온 통로의 개통시간을 증가시킬 수 있다는 가설이 제시되었다.² 항체가 아세틸콜린수용체에 직접적인 작용제 효과(agonist effect)를 나타낼 가능성도 있으나, 수용체에 대한 항체의 작용제 효과(agonist effect)는 수용체를 탈민감화(desensitization)시켜 탈분극차단(depolarization block)을 유발하기 때문에 가능성은 앞서 제시된 기전들에 비하여 높지 않을 것으로 생각한다.

흉선종에 의한 신생물탈림증후군에서는 Issac증후군이 먼저 발병한 후 흉선종이 발견되는 경우가 많고 종양을 수술하면 Issac증후군의 증상이 호전되지만, 본 증례에서는 오히려 흉선종 절제 이후에 Issac증후군이 발생하여 신생물탈림증후군이 아닌 다른 병태생리를 생각하게 한다. 신경절의 신경세포 α3형(neuronal α3-type) 아세틸콜린수용체가 흉선종에 발현되어 있는 것이 알려져 있으며,⁷ 수술 중 흉선이 손상되면 생체 내 면역반응을 통하여 아세틸콜린 항체가 증가되었다고 가정해 볼 수 있다. 이와 유사하게 아전갑상선절제술(subtotal thyroidectomy) 후에 Issac증후군 증상이 발생한 증례와³ 흉선종 수술 후 흉선종 재발 없이 VGKC 항체가 증가되면서 Morvan증후군이 발생한 증례가 보고되었다.⁸ 수술 후 아세틸콜린수용체 항체가 증가된 Issac증후군은 본 증례가 첫 보고이지만 수술 전 아세틸콜린수용체 항체를 측정하지 못한 것이 이 가설의 제한점이다.

과도한 발한의 기전으로 자율신경절(autonomic ganglia)에 아세틸콜린수용체 항체가 작용했을 가능성이 있다. 근육종판(muscle endplate)의 아세틸콜린수용체와 약리적 특성을 공유하는 신경절의 아세틸콜린수용체들은 중추신경계나 자율신경절 등 광범위한 신경조직에 분포되어 있으며⁹ 자율신경절에서 빠른 시냅스 전달에 관여한다.¹⁰ 이들은 α3 아형을 가지며, 종종 근육종판의 아세틸콜린수용체 항체와 교차반응하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 인간에서 신경절의 아세틸콜린수용체 항체에 대한 보고는 없지만 근육종판 아세틸콜린수용체 항체는 신경-근 접합부의 전달을 방해하지만 신경절 아세틸콜린수용체 항체는 자

율신경절에서 콜린성접합부 전달을 향진시키는 것으로 저자들은 추정하였다. 근육종판 아세틸콜린수용체 항체와 신경절 아세틸콜린수용체 항체를 구분하여 측정하지는 못하였으나 근육종판 아세틸콜린수용체 항체가 신경절 아세틸콜린수용체에 교차반응할 가능성과 증가한 아세틸콜린수용체의 아형이 신경절 아세틸콜린수용체 항체일 가능성을 생각해 볼 수 있다.

저자들은 악성흉선종 수술 후 증증근무력증의 임상양상 없이 아세틸콜린수용체 항체가 증가하였던 Issac증후군 환자를 경험하였기에 이를 보고하며 Issac증후군의 병태생리에 아세틸콜린수용체의 역할에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Mygland A, Vincent A, Newsom-Davis J, Kaminski H, Zorzato F, Agius M, et al. Autoantibodies in thymoma-associated myasthenia gravis with myositis or neuromyotonia. *Arch Neurol* 2000;57:527-531.
2. Halbach M, Hömberg V, Freund HJ. Neuromuscular, autonomic and central cholinergic hyperactivity associated with thymoma and acetylcholine receptor-binding antibody. *J Neurol* 1987;234:433-436.
3. Illes Z, Vincent A, Kovacs GG, Merkli H, Tordai A, Komoly S, et al. Acquired neuromyotonia precipitated by thyroid surgery and associated with antiacetylcholine receptor antibodies. *Eur Neurol* 2006;55:222-224.
4. Kang JK, Lee SA, Kim KK, Lee MC, Choe GY. A case of Isaacs' syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 1993;11:592-598.
5. Hong JK, Choi NC, Jeon SC, Gwak J, Lee YH, Park KJ, et al. A Case of Isaacs' Syndrome Associated with Small Cell Lung Cancer. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:499-502.
6. Heidenreich F, Vincent A. Antibodies to ion-channel proteins in thymoma with myasthenia, neuromyotonia, and peripheral neuropathy. *Neurology* 1998;50:1483-1485.
7. Mihovilovic M, Roses AD. Expression of alpha-3, alpha-5, and beta-4 neuronal acetylcholine receptor subunit transcripts in normal and myasthenia gravis thymus: Identification of thymocytes expressing the alpha-3 transcripts. *J Immunol* 1993;151:6517-6524.
8. Cottrell DA, Blackmore KJ, Fawcett PR, Birchall D, Vincent A, Bamard S, et al. Sub-acute presentation of Morvan's syndrome after thymectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1504-1505.
9. Schmidt J, Hunt S, Polz-Tejera G. Nicotinic receptors of the central and autonomic nervous system. In: Essmann WB. *Neurotransmitters, Receptors and drug action*. New York: Spectrum, 1980;1-45.
10. Betz H. Characterisation of the alpha-bungaratoxin receptor in chick-embryo retina. *Eur J Biochem* 1981;117:131-139.