

## 화학요법과 방사선치료로 완전 관해된 폐소세포암을 동반한 Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome 1예

연세대학교 의과대학 신경과학교실

이 상 압 · 선우 일남

연세대학교 의과대학 내과학교실

노 재 경

이화대학교 의과대학 내과학교실 신경과

박 기 덕

### —Abstract—

#### A Case of Remitted Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome with Small Cell Lung Carcinoma Following Chemotherapy and Radiotherapy

Sang Ahn Lee, M.D., Il Nam Sunwoo, M.D.

*Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine*

Jae Kyoung Ro, M.D.

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine*

Kee Duk Park, M.D.

*Division of Neurology in the Department of Internal Medicine,  
College of Medicine, Ewha Woman's University*

In one case of cancer-associated Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), treatment with cytotoxic chemotherapy and radiotherapy resulted in remission of both cancer and neuromuscular disorder. Serial repetitive nerve stimulation (RNS) findings showed that the typical RNS features of LEMS returned to normal in the orders of dramatic postexercise facilitation, an incremental response in high rate stimulation, and a decremental response in low rate stimulation with clinical improvement.

## 서 론

Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)은 근위부 근력약화와 cholinergic dysautonomia를 특징으로 하는 신경근접합부 질환으로 약 75%에서 악성종양 특히 폐소세포암을 동반한다(Oh, 1988). LEMS는 반복신경자극(repetitive nerve stimulation, RNS) 검사상 안정시 복합근육활동전위(compound muscle action potential, CMAP)의 낮은 전위폭, 수의운동후 전위폭의 증폭(postexercise facilitation, PEF), 저빈도자극(low rate stimulation, LRS)시의 감소반응 및 고빈도자극(high rate stimulation, HRS)때의 증가반응의 특징적인 소견을 보인다(황등, 1987).

악성종양을 동반한 LEMS가 종양의 수술적 치료로 호전된다는 사실은 이미 오래전부터 알려져 있었지만(Rooke등, 1960; Morton등, 1966), 수술적 치료없이 화학요법과 방사선 치료만으로 폐소세포암과 LEMS가 동시에 호전되었다는 임상 증례는 최근에 와서야 비교적 드물게 보고되고 있다(Jenkyn등, 1980; Ingram등, 1984; Jablecki, 1984; Oh, 1989b). 그러나 우리나라에서는 폐소세포암과 관련된 LEMS의 증례보고만 있을뿐 치료경과에 대한 보고는 아직 없는데, 저자들은 LEMS를 동반한 폐소세포암 환자로서 화학요법과 방사선요법으로 폐소세포암과 LEMS가 모두 호전된 1예를 관찰하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 증례 보고

현병력: 본 56세 남자환자는 약 3개월전부터 점차 진행되는 양하지 근력약화를 주소로 1988년 7월 신촌 세브란스병원 신경과에 입원하였다. 환자는 3년전부터 빈뇨와 배뇨지연, 성기발기장애 등의 증상과 우측 발 다섯번째 발가락의 통증이 있었는데, 이 통증은 점차 근위부로 진행하여 입원 당시에는 대퇴부까지 올라왔다고 한다. 환자는 우하지 동통과 배뇨장애로 내원 18개월전 내과에 입원하여 경정맥성신우촬영술(IVP), 신경전달속도검사와 근전도검사를 받았으나 특별한 이상소견을 발견하지 못하였다. 환자는 우하지의 통증

이 심해져서 내원 약 5개월전 신경외과에 다시 입원하여 척수조형술과 제10흉추와 제2요추사이의 전산화단층촬영을 시행받았으나 역시 이상소견을 발견하지 못하고 퇴원하였는데, 약 3개월전부터는 입이 마르는 증상과 함께 마른 기침이 나타나면서 걸을 때 양하지에 힘이 없는 것을 느꼈다고 한다. 양하지 근력약화는 점점 진행하여 입원 당시에는 혼자서 걷지 못할 정도로 약화되었으며, 내원 1개월전부터는 구음장애와 연하곤란도 나타났다고 하였다. 환자는 약 30년간 하루에 담배 한갑만을 피웠다고 하는데 그의 과거력과 가족력에서는 특기할 사항이 없었다.

신경학적 검사: 근력검사상 중등도의 근력약화가 사지의 근위부에 있었는데, 하지의 근력약화가 상지에 비해 심했고 정도의 연하곤란과 구음장애가 관찰되었다. 심부전반사는 사지에서 모두 소실되었으나 병적 반사나 특별한 국소적 신경학적 이상소견은 없었다. Neostigmine 1mg 근육주사 후 사지 근력약화는 다소 호전되는 경향이 있었지만, 연하곤란과 구음장애는 뚜렷한 변화가 없었다.

검사 소견: 흉부 전산화단층촬영(Fig. 1)상 직경 3cm 크기의 종양이 좌측 폐문위에서 관찰되었고, 그 부위에 한개의 임파절이 커져있었다. 폐실질의 전이나 종격동의 다른 임파절 비대 소견은 보이지 않았다. 기관지경검사상 우측 상엽의 기관지가 endobronchial mass에 의해 막혀 있었고, 이 부위에서 생검을 하였는데, 병리소견상 폐소세포암으로 판명되었다. Whole body bone scan 상 우측 제5요추에 hot uptake을 보였으나 요추천추단층촬영상 요추의 퇴행성변화로 판단되었으며, 뇌전산화단층촬영상 좌측 소뇌반구에 정맥혈관종(venous angioma)이 있었지만 뇌전이 소견은 없었고, 뇌척수액검사도 정상이었다. 적혈구침강속도가 33mm/hr로 약간 증가되어 있었고 일반적인 혈액화학검사는 모두 정상범주였다.

반복신경자극검사: 반복신경자극 검사는 팔꿈치에서 척골신경을 최대위 전기 자극하고 소지외전근에서 CMAP의 변화를 관찰하였는데, 1) 안정시 1.9mV의 낮은 전위폭, 2) 30초간 최대한의 수의 운동 직후 9.4mV로의 전폭 증가(전위폭비 480%), 3) 초당 3회 저빈도자극시 66%의 감소



Fig. 1. Initial chest CT scan and simple chest PA showed the left suprahilar mass.

Table 1. Serial RNS test in abductor digiti quinti muscle

| RNS test                         | first<br>(Jul. 1988) | second<br>(Dec. 1988) | third<br>(Oct. 1989) | last<br>(Mar. 1991) |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| Amplitude of CMAP (mV)           |                      |                       |                      |                     |
| at rest                          | 1.9                  | 6.0                   | 8.5                  | 14.3                |
| after exercise                   | 9.4                  | 10.4                  | 10.3                 | 16.5                |
| amplitude ratio (%)              | 480                  | 170                   | 120                  | 115                 |
| Decrement at LRS (%)             |                      |                       |                      |                     |
| 2/sec                            | 50                   | 29                    | 20                   | N*                  |
| 3/sec                            | 66                   | 32                    | 21                   | N                   |
| 5/sec                            | 62                   | 23                    | 23                   | N                   |
| Increment at HRS                 |                      |                       |                      |                     |
| amplitude ratio (%)              | 400                  | 230                   | N                    | N                   |
| Decrement at posttetanic LRS (%) |                      |                       |                      |                     |
| immediate                        | 66                   | 20                    | 20                   | N                   |
| after 4 min.                     | 55                   | 20                    | 23                   | N                   |

\*N: no decremental response above 8% at LRS or no incremental response above 20% at HRS.

RNS: repetitive nerve stimulation, CMAP: compound muscle action potential

LRS: low rate stimulation, HRS: high rate stimulation

반응, 4) 초당 30회 3초간의 고빈도자극시 400%의 증가반응(Table 1, Fig. 3)이 있어서 전형적인 LEMS의 양상을 나타내었다.

임상결과 및 치료: 폐소세포암(limited type) 및 LEMS의 진단으로 1988년 7월 25일부터 항암화학요법인 CVA regimen(cyclophosphamide 1000

mg, adriamycin 40mg, vincristin 2mg)과 EP regimen(VP-16 150mg and cisplatinum 50mg for 3 days)을 5-6주 간격으로 각각 3차례 시행하였는데, 1988년 12월 화학요법이 끝날 무렵 환자는 일상생활에 불편이 없을 정도로 근력이 현저히 회복되었다. 이때 시행한 두번째 RNS검사



Fig. 2. Follow-up chest CT scan showed the contracted mass at the left suprahilar area. No definite mass shadow was noticed in the chest PA.

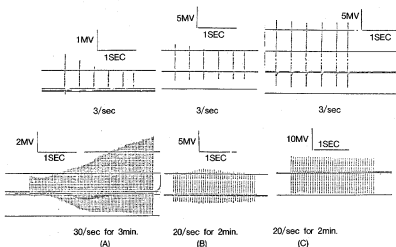


Fig. 3. RNS test in abductor digiti quinti muscle. (A) First RNS test(88-7-19) (B) RNS test during clinical remission(89-8-9) (C) Last RNS test(91-3-28).

(Table 1)상 LEMS의 특징적인 소견은 여전히 관찰되었으나, 그 정도는 입원당시보다 호전되어서 안정기 전위폭이 커졌고 운동시의 PEF의 전위폭비가 170%로 증가현상은 줄어들었다. 1989년 1월 10일 방사선 치료를 시작하였는데, primary chest site에 6주간 총 5000CGy를 조사한 다음 2주간 prophylactic cranial irradiation을 3000CGy 조사하였다. 1989년 8월 환자의 근력은 거의 정상으로 회복되었고 사지의 심부전반사도 정상적으로 나타났다. 흉부전산화단층촬영(Fig. 2)상 종양이 있던 위치에는 음영이 증가된 작은 contracted mass소견을 보였는데 stabilized mass로 추정되었다. 이때 실시한 세번째 RNS 검사(Table 1)에서는 LRS시 감소반응만 있을 뿐 수의운동후나 HRS시의 증가반응은 관찰되지 않았다. 1991년 3월 시행한 RNS 검사(Table 1)는 완전 정상이었다. 환자는 정기적으로 본원을 방문하여 폐암에 대한 추적검사를 받고 있는데, 1992년 6월 현재까지 재발없이 건강한 상태를 유지하고 있다.

## 고 찰

LEMS의 병리기전은 아직 확실하지는 않지만, LEMS 환자의 혈장, crude Ig fraction, purified IgG들을 생쥐에 주사하면 LEMS의 특징적인 RNS 소견이 관찰된다는 실험결과(Kim, 1986; Lambert와 Lennon, 1988)로 자가면역 질환으로 생각되고 있으며, corticosteroids나 면역억제제, 혈장만출법등의 치료로 LEMS의 증상이 호전된다는 사실 또한 이를 뒷받침하고 있다(Streib와 Rothner, 1980; Lang 등, 1981; Dau와 Denys, 1982; Newsom-Davis와 Murray, 1984).

폐소세포암에서 LEMS가 나타나는 경우는 약 6%로 비교적 드물지만(Herrmann, 1970), LEMS 환자에서 악성종양이 확인되는 경우는 약 75%로 상당히 많은데, 그 대부분은 폐소세포암이라고 한다(Oh, 1988). 폐소세포암은 형태학적 특징 및 adrenocorticotrophic hormone과 같은 신경호르몬을 분비하는 것으로 미루어 neuroectodermal origin으로 생각되며 따라서 암세포 표면에 위치한 항원에 의해 형성된 항체가 운동신경말단부와 상호

작용하여 acetylcholine 유리를 감소시켜 LEMS을 유발시키는 것으로 추정되고 있다(Chelmicka-Schorr 등, 1979; Fukunaga 등, 1982). 이 가설은 본 증례와 Jenkyn 등(1980)의 증례에서도 관찰되었듯이 폐소세포암을 성공적으로 치료했을 때 LEMS가 호전되는 사실로도 설명된다.

본 환자에서 저자들은 임상호전과 함께 RNS 검사소견이 점차 좋아져서 정상으로 돌아오는 과정(Fig. 3)을 관찰할 수 있었다. 입원당시 전형적인 LEMS의 전기생리학적 특징을 보이다가 임상호전과 함께 안정기의 CMAP 전위폭도 증가하며 HRS의 증가반응이 소실되어서 마치 중증근무력증에서처럼 LRS의 감소반응만을 나타내는데, 이와같은 RNS 소견의 변화는 1984년 Scoppetta 등에 의해서도 관찰 보고된 바 있다. Scoppetta 등(1984)은 LEMS의 임상경과를 전기생리학적 소견에 의거 2단계로 나누었는데, 전형적인 RNS소견을 보일 때를 "fatigability and weakness" 단계, LRS의 감소반응만을 보일 때를 "fatigability" 단계라고 하였다. 1989년 Oh는 LEMS로 최종 진단된 13명 환자들의 처음 RNS 소견을 분석하여 type 1, type 2, type 3의 세가지 형태로 분류하였다. type 1은 저자들과 Scoppetta 등(1984)이 관찰한 소견과 같이 정상범위이지만 비교적 낮은 안정기 CMAP 전위폭, LRS시의 감소반응 및 HRS에서의 정상적인 반응을 특징으로 하는 경우로 13예 중 1예에서 관찰되었다. Scoppetta 등(1984)과 Oh(1989a)는 "fatigability" 단계나 type 1 형태를 LEMS의 경한 형태로 생각하였고, 이 형태가 중증근무력증의 특징적인 RNS 검사소견과 유사하기 때문에 LEMS의 진단에 어려움이 있다고 지적하였다.

저자들의 증례에서는 폐소세포암의 화학요법과 방사선요법에 따른 LEMS의 임상증상 호전과 함께 RNS 검사소견이 1) PEF, 2) CMAP의 전위폭과 HRS때 증가반응, 3) LRS때 감소반응의 순으로 정상으로 회복되는 양상을 나타내어, LEMS의 임상경과에 따라 RNS 검사결과가 달라질 수 있음을 보여주고 있다.

## REFERENCES

- 황 연미, 선우 일남, 선 일주(1987):근무력증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome) 1예, 대한 신경과 학회지 5: 243-248
- Chelmicka-Schorr E, Bernstein LP, Zurbrugg EB, Huttenlocher PR (1979): *Eaton-Lambert syndrome in a 9-year-old girl. Arch Neurol* 36: 572-574.
- Dau PC, Denys EH (1982): *Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. Ann Neurol* 11: 570-575.
- Fukunaga H, Engel AG, Osame M, Lambert EH (1982): *Paucity and disorganization of presynaptic membrane active zones in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve* 5: 686-697.
- Herrmann C (1970): *Myasthenia gravis and the myasthenic syndrome. West J Med* 13: 27-36.
- Ingram DA, Davis GR, Schwartz MS, Traub M, Newland AC, Swash M (1984): *Cancer-associated myasthenic syndrome (Eaton-Lambert) syndrome: distribution of abnormality and effect of treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 806-812.
- Jablecki C (1984): *Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve* 7: 250-257.
- Jenkyn LR, Brooks PL, Forcier J, Maurer LH, Ocha J (1980): *Remission of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell anaplastic carcinoma of the lung induced by chemotherapy and radiotherapy. Cancer* 46: 1123-1127.
- Kim YI (1986): *Passively transferred Lambert-Eaton syndrome in mice receiving purified IgG. Muscle Nerve* 9: 523-530.
- Lang B, Newsom-Davis J, Wray D, Vincent A (1981): *Autoimmune etiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. Lancet* 2: 224-226.
- Lambert EH, Lennon VA (1988): *Selected IgG rapidly induces Lambert-Eaton myasthenic syndrome in mice: Complement independence and EMG abnormalities. Muscle Nerve* 11: 1133-1145.
- Morton DL, Itabashi HH, Grimes OF (1966): *Non-metastatic neurological complications of bronchogenic carcinoma: the carcinomatous neuromyopathies. J Thorac Cardiovasc Surg* 51: 14-29.
- Newsom-Davis J, Murray N (1984): *Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology* 34: 480-485.
- Oh SJ (1988): *Electromyography: neuromuscular transmission studies. Baltimore, Williams & Wilkins.*
- Oh SJ (1989a): *Diverse electrophysiological spectrum of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve* 12: 464-469.
- Oh SJ (1989b): *SFEMG improvement with remission in the cancer-associated Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve* 12: 844-848.
- Rooke ED, Eaton LM, Lambert EH, Hodgson CH (1960): *Myasthenia and malignant intrathoracic tumor. Med Clin North Am* 44: 977-988.
- Scoppetta C, Casali C, Vaccario ML, Provenzano C (1984): *Difficult diagnosis of Eaton-Lambert myasthenic syndrome: long-term treatment of three patients with prednisone. Ann Neurol* 8: 121-122.