대한임상신경생리학회지 7(2):93~96, 2005 ISSN 1229-6414

중증 근무력증과 전신성 홍반성 낭창의 동반 발생

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과 , 동국대학교 의과대학 신경과학교실†

허재혁 · 민주홍 · 조중양 · 김남희† · 이광우

Coexistence of Myasthenia Gravis and Systemic Lupus Erythematosus.

Jae-Hyeok Heo, M.D., Ju-Hong Min, M.D., Joong-Yang Cho, M.D.*,
Nam-Hee Kim, M.D.†, Kwang-Woo Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine
*Department of Neurology, Inje Paik Hospital, Inje University College of Medicine**
Department of Neurology, Dongguk University International Hospital, Dongguk University College of Medicine†

Background: Myasthenia gravis (MG) and systemic lupus erythematosus (SLE) are well recognized to coexist and have some similarities in immunologic, clinical and serologic findings. Despite several reports of the association with autoantibodies and thymectomy in these disorders, the pathomechanism of coexistence remains to be elucidated.

Objective: We aimed to investigate the relationship of MG and SLE through overall features of patients with both disorders;: clinical, laboratory, and electrophysiological findings.

Materials and Methods: We reviewed the medical records of 6 consecutive patients with MG and SLE (2 men, 4 women, ages 17-51, mean 30.5 years, Seoul National University Hospital, from 1998 to 2005).

Results: Three patients who developed SLE first, had ocular type of MG and 2 were children showing much severe and recurrent SLE features and only 1 patient had thymic hyperplasia. The other 3 developed MG first and they were generalized type and none underwent thymectomy. In addition, the development of MG or SLE was not coincident with remission or improvement of another disorder.

Conclusion: The coexistence of SLE and MG may support the hypothesis of two different antibody populations modulated by thymus in the opposite extremesThis report suggests that the systemic and extensive autoimmune response in preceding MG or SLE may effect the development of the other disorder followed, while. the coexistence of two disorders cannot be explained by the hypothesis of two different antibody populations modulated by thymus in the opposite extremes The role of thymectomy and the theorectical subsequent effect on the development of SLE have been debated with controversy. However, SLE occurred without thymectomy in MG and these disorders did not develop in the quiescent period of another disorder. Therefore, the other pathomechanism for the coexistence of MG and SLE should be elucidated.

Key Words: Myasthenia gravis, Systemic lupus erythematosus, Coexistence

서 론

중증근무력증은 주간성 변화 (diurnal variation)와 운동에 의해 악화되고 휴식에 의해 호전되는 근력약화가 특징인 질환으로 신경근접합부의 아세틸콜린 수용체에 대한 자가항체나 최근에 알려진 항 Musk 자가항체 등에 의해서 발생한다고 알려져 있다. 자가면역질환의 일종이라는 점에서 중증근무력증은 전신성 홍반성 낭창, 갑상선기능이상, 류마티스 관절염 등의 다른 자가면역질환들이 종종 동반되며 이들은 면역학적, 임상적, 혈청학적으로 중증근무력증과 공통점을 가지고 있다.[1,2] 일부 보고에서는 전신성 홍반성 낭창의 발생 후에 중증근무력증이 발생하는 경우는 드문 반면에 중증근무력증의 발생 후에 자가면역질환이 발생하는 경우는 종종 보고되고 있어서, 흉선 절제술에 의해 유도된 자가 항체들이 전신적 자가면역 질환의 발생을 촉진시킬 것이라고 주장하였다.[1] 그러나, 두 질환의 동반 발생에 대한 여러 논문에도 불구하고 정확한 병

Address for correspondence
Kwang-Woo Lee, M.D, Ph.D.
Department of Neurology, Seoul National University Hospital,
28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul, Korea
Tel: +82-2-2072-3215 Fax: +82-2-744-1785
E-mail : kwoo@plaza.snu.ac.kr

리기전에 대해서는 명확하게 밝혀진 것이 없는 실정이다. 국내에서는 김 등이 중증근무력증과 동반된 갑상선기능이상, 류마티스 관절염, 길랑-바레증후군 (Guillain-Barre' syndrome), 탈모증 등을 보고하였지만, 전신성홍반성낭창이 동반된 예는 아직까지 보고된 바 없다.[3]

우리는 상기 두 질환이 동반하여 발생한 환자들의 임상적 특성과 임상병리 검사 결과, 그리고 전기 생리학적 검사결과들을 조사하여 이를 토대로 두 질환의 상관성에 대해서 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1998년 1월에서 2005년 10월까지 본원에 입원하였거나 외래를 방문하였던 중증근무력증 환자 중에서 전신성 홍반성 낭창을 함께 가지고 있는 경우, 이들의 진료 기록 및 검사 기록을 검토하였다. 중증근무력증의 진단은 임상적으로 주간성 변화와 운동과 휴식에 의해 달라지는 특징적인 근력약화를 보이는 환자들에서 아세틸콜린 수용체에 대한 자가항체, 텐실론 검사, 반복신경자극검사 등에서 양성을 보인 경우로 하였다. 또한, 전신성 홍반성 낭창의 진단은 The American College of Rheumatology (1997)의 진단기준을 따랐다(Table 1).[4] 연구에 포함된 환자들에 대해서 일반적인 정보와 함께 중증근무력증과 전신성 홍반성 낭창의 병력 및 양상, 다른 과거병력, 치료받은 약물의 종류, 흉선의 이상 등을 검토하였다.

결 과

전체 내원한 중증근무력증 환자 2420명중, 전신성 홍반성 낭창이 동반된 경우는 총 6명(0.25%)이었고, 나이는 17세에서 51세까지로 다양하였다 (평균 30.5세). 6명의 환자 중에 중증근무력증이 먼저 발생한 3명의 환자는 모두 여자였고, 전신성 홍반성 낭창이 먼저 발생한 3명의 환자 중 2명은 남자, 한명은 여자였다 (Table 2). 전신성홍반성낭창의 가장 흔한 증상으로는 면역학적 이상 (ds DNA, anti-Sm antibody, positive LE cell, antinuclear antibody) (100 %), 혈액학적 이상 (83.3%), 관절통 (83.3%), 반점 (66.7%) 등이 있었고 그 외의 증상들로는 신장질환, 장막염 (serositis), 구강궤양, 신경계 질환 등의 순서로 빈번하게 동반되었다 (Table 2). 진단 기준에 포함되어 있지 않은 다른 증상들로, 탈모증 (hair loss), 추위 불내성 (cold intolerance), 레이노드 현상 (Raynaud phenomenon), lupus anticoagulant antibody, anti-Ro antibody와 혈청 보체 (C3, C4)의 이상 등이 관찰되었다 (Table 2). 중증근무력증은 50% (3명)가 전신형 (generalized type), 나머지 50% (3명)가 안구형 (ocular type)으로 발현하였으며, 6명의 환자 중에서 1명만이 흉선 비대증을 가지고 있었고, 흉선종양을 가진 환자는 없었다. 중증근무력증이 먼저 발생하였던 3명의 환자들이 모두 전신형이었으나 흉선의 이상은 관찰되지 않았고, 흉선절제술을 받은 환자도 없었다. 이들은 모두 스테로이드와 메스티논 (mestinone), 아자티오프린 (azathioprine) 등으로 치료를 받았다. 이에 반해, 전신성 홍반성 낭창이 먼저 발생하였던 환자들 3명은 모두 안구형이었고 한명이 흉선 비대증을 가지고 있었으나 흉선절제술을 받지는 않았으며, 이들 중 2명은 전신성 홍반성 낭창의 증상이 매우 심하면서 재발하는 양상을 보였고, 나이도 2 명 모두 5세로 어린이였다. 치료 약물로는 스테로이드와 아자티오프린을 복용하였고, 1명만이 메스티논을 복용하였다. 두 질환의 발생 간격은 1년에서 12년까지 평균 7.3년이었으며, 6명 환자 모두는 다른 질환이 동반된 시기가 먼저 발생한 질환의 관해기나 호전기는 아니었다.

고 찰

중증근무력증 환자에서 동반되는 자가면역질환으로는 갑상선 질환, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 낭창 등이 가장 흔하다고 알려져 있으며, 동반되는 빈도는 10%내외로 보고되었으나, 실제 국내에서는 15%로 보고한 바가 있다.[3] 국내에서 보고한 동반질환으로는 갑상선 질환이 7.7%로 외국의 보고인 5~10%와 비교해 볼 때 크게 다르지 않았으며, 류마티스 관절염 또한 3.1%로 다른 논문에

Table 1. The diagnosis of SLE (based on the American College of Rheumatology (ACR) criteria)

Malar rash
Discoid rash
Photosensitivity
Oral ulcers
Arthritis
Serositis (pleurisy or pericarditis)
Renal disorder (proteinuria above 0.5 g/24 h or cellular casts)
Neurological disorder
Haematological disorder (haemolytic anaemia, leukopenia or lymphopenia on two or more occasions, or thrombocytopenia)
Immunological disorder
Antinuclear antibody

If four of these criteria are presents at any time during the course of disease, a diagnosis of systemic lupus can be made with 98% specificity and 97% sensitivity.

서 보고한 빈도인 4~7%와 비슷한 소견을 보였다.[3] 그러나, 중증근무력증환자에서 전신성 홍반성 낭창이 동반되는 경우가 8.3%로 알려져 있는데 반하여 국내 보고에서는 65명의 환자 중 한 명도 관찰되지 않았고, 우리 연구에서도 0.25%로 외국의 보고에 비해서 적었다.[3,5]

이번 연구에서 두 질환이 동반된 전체 환자에서, 전신형과 안구형 중증근무력증의 빈도는 동일하였으나, 먼저 발생한 질환에 따라 분류 해보면 중증근무력증이 선행한 3명의 환자는 모두 전신형인데 비해, 전신성 홍반성 낭창이 선행한 나머지 3명에서는 모두 안구형 중증근무력증이 동반되었다. 전신형 중증근무력증과 같이 광범위한 자가면역질환이 발생할 경우, 다른 자가면역질환이 동반될 수 있다는 주장처럼, 본 연구의 결과에서도 중증근무력증이 선행한 군은 모두 전신형이었으며, 전신성 홍반성 낭창이 선행한 군에서 3명 중 2명은 이 질환의 증상이 나머지 군과 달리 심하고 재발하는 양상을 보여, 두 군에서 모두 선행하는 질환이 광범위한 자가면역질환임을 암시하였다. 또한 전신성 홍반성 낭창이 선행한 군에서 동반된 중증근무력증은 안구형이며 근무력증이 선행한 군에서 발생한 전신성 홍반성 낭창은 다른 군과 달리 심하지 않은 양상을 보여, 나중에 동반된 자가면역질환은 선행한 질환과 달리, 오히려 경한 자가면역반응이 나타날 가능성을 보여주었다. 그러나, 중증근무력증이 먼저 발병한 환자와 달리 전신성 홍반성 낭창 후 근무력증이 발병한 환자에서 스테로이드의 사용이 더 많았던 점을 감안할 때, 자가면역질환에서 스테로이드의 사용이 중증근무력증의 발병을 유발시켰을 가능성을 배제할 수 없으며 이는 안구형 근무력증에서 스테로이드를 사용 시 전신형으로 진행할 수 있다는 이전의 보고를 일부 뒷받침하는 것일 수도 있다.[6]

한편, 중증근무력증 뿐 아니라 다른 자가면역질환에서도 흉선 종양이 잘 동반된다는 것은 이미 잘 알려져 있다. 이를 근거로 일부에서는 흉선종양이 발생한 중증근무력증

Table 2. Demographic, clinical, laboratory, and electrophysiological results of patients

	Group with MG earlier*			Group with SLE earlier†		
	patient 1	patient 2	patient 3	patient 4	patient 5	patient 6
Sex	F	F	F	M	F	M
Age(years)	33	32	32	51	18	17
Interval between two disorders(yrs)	1	10	7	3	12	11
Features of SLE(%)						
malar rash (66.7)	-	+	+	+	-	+
discoid rash (0)	-	-	-	-	-	-
oral ulcers (16.7)	-	-	-	-	+	-
arthritis (83.3)	+	+	+	+	+	-
serositis (33.3)	-	-	-	-	+	+
renal disorder (50)	-	+	-	-	+	+
neurologic disorder (16.7)	-	-	-	-	+	-
hematologic disorder (83.3)	+	+	+	+	-	+
immunologic disorder (100)	+	+	+	+	+	+
ds DNA (83.3)	+	-	+	+	+	+
anti-Sm antibody (16.7)	-	+	-	-	-	-
false-positive VDRL (0)	-	-	-	-	-	-
positive LE cell (33.3)	+	-	+	-	-	-
antinuclear antibody (100)	+	+	+	+	+	+
Features of MG (%)						
Type	generalized	generalized	generalized	ocular	ocular	ocular
acetylcholine Rc Ab (50)	-	+	+	+	-	-
tensilon test (66.7)	+	-	+	-	+	+
Jolly test (100)	+	+	+	+	+	+
Chest CT(thymus) (16.7)	-	-	-	hyperplasia	-	-
thymectomy (0)	-	-	-	-	-	-
Medication (%)						
steroid , azathioprine (33.3)	-	-	-	-	+	+
mestinone (66.7)	+	+	+	+	-	-

+ : presence of symptoms / signs or positive result

- : absence of symptoms / signs or negative result

*Group with MG earlier : Group which developed MG earlier than SLE features.

†Group with SLE earlier : Group which developed SLE earlier than MG features.

에서 자가면역체계를 조절해야 할 흉선이 제 기능을 하지 못함으로 인해서 다른 자가면역질환이 발생한다고 주장해 왔다.[8] 또한 중증근무력증이 호전되거나 치료되면서 다른 자가면역질환이 발생하거나, 다른 자가면역질환이 호전되면서 중증근무력증이 발생했다는 점, 그리고 중증근무력증에서 흉선 절제술 후 자가면역질환이 발생했다는 점을 근거로 두 질환은 흉선에 의해 조절되는 두 가지 다른 항체에 의해 영향을 받는 것이라고 여겨져 왔다.[7] 그러나, 이런 주장에도 불구하고 흉선 절제술이 중증근무력증 환자에서 전신성 홍반성 낭창을 포함한 다른 자가면역질환의 발생에 미치는 영향과 그 기전에 대해서는 아직까지도 논란이 많다.[1,7,8] 본 연구에서도 중증 근무력증이 먼저 발생한 이후 전신성 홍반성 낭창이 발생한 환자들은 흉선종이 발견되거나 흉선 절제술을 한 적이 없었으며 전신성 홍반성 낭창이 먼저 발생한 환자들에서도 흉선종이나 흉선 절제술의 병력은 발견할 수 없었다. 또한, 전신성 홍반성 낭창은 흉선 절제술 이후 혹은 중증 근무력증의 관해기에 발생한 것이 아니었고, 중증 근무력증 또한 전신성 홍반성 낭창의 관해기에 발생한 것이 아니었다. 더욱 전신성 홍반성 낭창이 선행하고 안구형 중증근무력증이 발생한 환자 중 2명이 소아였다는 점은 소아에서 원래 안구형 중증근무력증이 호발하는 경향을 반영했을 가능성을 배제할 수 없으나, 오히려 환자의 연령상 성인이 될 때까지 충분히 관찰하지 못했기 때문일 가능성도 감안해야 한다.[10] 결국, 흉선 절제술에 의해 활성화된 자가반응 T 세포 등과 같은 자가면역 세포들의 면역학적인 영향이나, 앞서 언급한 광범위한 자가면역반응의 영향만으로 두 질환의 동반 기전을 설명할 수는 없으며, 이 외 환자 개개인의 유전적인 소인이나 환경적인 영향 등의 다른 요인들이 고려되어야 한다.[2,9] 비록 경과를 관찰한 기간과 환자수가 충분하지는 않았지만 이 연구를 통해 전신성 홍반성 낭창이 선행한 군에서는 안구형 중증근무력증이, 중증근무력증이 선행한 군에서는 전신형 중증근무력증이 발생하는 경향을 보이며, 두 질환이 서로의 관해기에 발생한 것이 아니라는 점 등을 알 수 있었다.

결론적으로 이번 연구는 중증근무력증과 전신성 홍반성 낭창의 동반은 0.25%정도로 다른 보고에 비해서 낮은 빈도를 보였으며, 두 질환의 동반 현상은 이전에 주장되었던 광범위한 자가면역반응이라든가 흉선에 의해 조절되는 자가항체 등만으로는 설명될 수 없으며, 그 외에 다른 면역학적, 유전적, 환경적 기전이 관여한다는 것을 시사한다고 할 수 있겠다. 추후 두 질환의 동반기전에 대해서는, 더 많은 환자들을 통한 전향적인 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Roberto G, Roberto P, Andrea C, et al. Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:865-872.
2. Urbanska-Rys H, Robak E, Kordek R, et al. Multiple Myeloma in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus, myasthenia Gravis and Non-Familial Diffuse Palmoplantar Keratoderma. *Leuk Lymphoma* 2004;45(9):1913-1018.
3. 김병조, 고성범, 박민규, 박건우, 이대희. 자가면역질환과 동반된 중증근무력증의 임상적 연구. *대한임상신경생리학회지* 2001;3:21-25.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
5. Thorlacius S, Aarli JA, Riise T, Matre R, Johnsen HJ. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurol Scand* 1989;80(4):290-295.
6. Papapetropoulos TH, Ellul J, Tsibri E. Development of generalized myasthenia gravis in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003;60(10):1491-1492.
7. Shoenfeld Y, Lorber M, Yucel T, Yazici H. Primary antiphospholipid syndrome emerging following thymectomy for myasthenia gravis: additional evidence for the kaleidoscope of autoimmunity. *Lupus* 1997;6:474-6.
8. Haberhauer G, Fries W, Hinterberger W. Arthritis, cutaneous vasculitis and autoantibody multiplicity following thymectomy for pure red cell aplasia. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:459-60.
9. Bach JF, Koutouzow S, Van Endert PM. "Are there unique autuantigenes triggering autoimmune diseases?". *Immunol Rev* 1998;164:139-155.
10. Liu W, Liu G, Fan Z, Gai X. Myasthenia gravis in pediatric and elderly patients. *Chin Med J (Engl).* 2003;116(10):1578-81.