

Mycophenolate mofetil로 치료에 성공한 난치성 중증근육무력증 1예

인제대학교 의과대학 부산백병원 신경과학교실

박강민 · 배종석 · 김상진

Successful Treatment of Refractory Myasthenia Gravis with Mycophenolate Mofetil: A Case Report

Kang-Min Park, M.D., Jong-Seok Bae, M.D., Sang-Jin Kim, M.D.

Department of Neurology, Inje University College of Medicine, Busan Paik Hospital, Busan, Korea

Key Words: Myasthenia gravis, Mycophenolate mofetil

중증근육무력증은 신경근접합부의 아세틸콜린 수용체에 대한 자가항체가 생성되어 발생하는 자가면역병이다. 중증근육무력증의 표준치료는 아세틸콜린에스테라제억제제와 스테로이드제제를 포함한 면역요법이다. 대부분의 환자들은 이런 표준치료로 질병이 완화(remission)되어 안정된 상태로 생활하지만, 어떤 환자들은 효과가 만족스럽지 못하고 면역요법과 혈장교환술을 함에도 불구하고 급성 악화(acute exacerbation)를 반복한다.¹ 저자들은 표준치료에도 불구하고 지속적인 급성악화를 보인 중증근육무력증 환자에서 mycophenolate mofetil (MMF) 사용 후 만족스러운 효과를 보인 1예를 경험하였기에 이를 보고한다.

증 례

45세 여자가 내원 2개월 전부터 시작되어 점차 진행되는

연하곤란과 구음장애를 주소로 1996년 7월에 본원 신경과에 내원하였다. 내원 당시 복시나 팔다리의 감각저하와 근쇠약은 호소하지 않았다. 과거력에서 혈압과 당뇨병의 병력은 없었다. 신경학적 진찰에서 의식은 명료하였으며, 동공크기도 대칭적이고 대광반사도 정상이었다. 안구운동의 장애도 없었으며 그 밖에 다른 뇌신경검사상 모두 정상이었다. 팔다리에 감각과 근력도 정상이며 병적반사도 나타나지 않았다. 반복신경자극검사상 눈둘레근(orbicularis oculi muscle)의 저빈도 자극에서 의미 있는 감소반응이 나타났고, 혈청 항아세틸콜린 수용체 항체는 9.05 nmol/L로 정상보다 증가되어 있었다. 중증근육무력증으로 진단하였고, 동반된 다른 자가면역병을 찾기 위해 시행한 항dsDNA항체(Anti double strand DNA antibody), 항핵항체(Anti nuclear antibody), 류마티스인자(rheumatoid factor) 검사상 이상 소견이 없었으며, 갑상샘기능검사도 정상이었다. 흉부 CT에서 흉선종이 발견되어 본원 흉부외과에서 정중흉골절개술(median sternotomy)을 통해 흉선종절제술을 하였으며, 병리 소견에서는 비침윤성의 혼합종양이 나왔고, Masaoka 분류로 나누면 stage I에 해당하였다.² 이후 연하곤란이 더욱 악화되어 혈장교환술을 3회 하였고, 아세틸콜린에스테라제억제제와 경구 스테로이드제제를 복용하기 시작하였다. 내원 1개월 후 다시 검사한 혈청 항아세틸콜린 수용체 항체는 5.29

Address for correspondence;
Sang-Jin Kim, M.D.
Department of Neurology, Busan Paik Hospital,
Inje University College of Medicine
633-735 Gaegum-dong, Busanjin-gu, Busan, 614-110, Korea
Tel: +82-51-890-6245 Fax:+82-51-895-6367
E-mail: jsk120@hanmail.net

Table 1. Summary of clinical features using quantified myasthenia gravis score (QMGs)

Date (year/months)	1996/09	1998/01	1998/11	1999/08	2003/10	2004/05	2005/05	2007/08
QMGs (total)	ND	25	26	30	ND	20	17	16
Double vision		1	1	2		1	1	1
Ptosis		1	1	2		1	1	1
Facial muscles		2	2	3		2	2	2
Swallowing		2	2	3		2	1	1
Speech		2	2	2		2	1	1
Right arm outstretched		2	2	2		1	1	1
Left arm outstretched		2	2	2		1	1	1
Vital capacity		2	2	2		2	2	1
Right hand grip		3	3	3		2	2	2
Left hand grip		2	3	3		2	2	2
Head lifted		2	2	2		2	1	1
Right leg outstretched		2	2	2		1	1	1
left leg outstretched		2	2	2		1	1	1

QMGs; quantified myasthenia gravis score, ND; not done

Table 2. Summary of medication history

Date	1996/09	1998/01	1998/11	1999/08	2003/10	2004/05	2005/05	2007/08
Pyridostigmine	300	600	600	600	360	360	180	120
Prednisolone	40	40	40	40	60	10	10	10
Azathioprine	100	0	50	100	100	50	50	50
Mycophenolate mofetil (mg)*	0	0	0	0	0	1,500	1,500	1,500

*Total daily dose

nmol/L로 처음보다 감소하였으며 연하곤란과 구음장애도 개선되었다. 환자는 내원 한 달 반 후에 하루에 아세틸콜린에스테라제억제제 300 mg과 스테로이드제제 40 mg, 그리고 azathioprine 100 mg을 복용하면서 퇴원하였다. 1998년 4월, 백혈구가 감소하여 azathioprine 복용을 중단하였고, 6개월 후인 1998년 10월 호흡곤란을 주소로 다시 본원 응급실을 방문하였다. 신경학적 진찰에서 퇴원시에 있던 연하곤란과 구음장애 외에 팔다리 근쇠약(Modified MRC grade IV)이 관찰되었으며, 임상상으로 가장 나쁠 때 quantified myasthenia gravis score (QMGs)³는 25점이었다(Table 1). 반복신경자극검사에서 눈돌레근과 자쪽손목굽힘근(flexor carpi ulnaris muscle)의 저빈도 자극에서 의미 있는 감소 반응이 나타났다. 입원 후 혈장교환술을 7회 하였고, 근쇠약(Modified MRC grade IV⁺)은 개선되고 호흡곤란이 없는 상태에서 내원 1개월 후 하루에 아세틸콜린에스테라제억제제 600 mg, 스테로이드제제 40 mg, 그리고 다시 azathioprine 50 mg을 복용하면서 퇴원하였다. 퇴원 1주일 후 근쇠

약(Modified MRC grade IV)과 호흡곤란을 호소하여 다시 입원하였고, 흉부 CT상 흉선종 재발의 증거는 찾을 수 없었으며, 2개월 동안 혈장교환술 10회 후 퇴원하였다. 1999년 8월, 같은 증상으로 다시 입원하여 혈장교환술 치료를 받고 퇴원하였고, 그 이후에도 지속적으로 경구 스테로이드제제와 azathioprine을 복용하였다. 하지만 2000년부터 2003년 10월까지 근쇠약, 연하곤란, 호흡곤란을 주소로 5회 더 급성 악화를 반복하였고, 증상 악화가 있을 때마다 입원하여 정맥 면역글로불린 치료를 받았으며, 2002년에는 본원 류마티스 내과에서 스테로이드 유발성 골다공증을 진단받고 치료받았다. 2003년 10월에 저자들은 MMF 750 mg을 하루 2회 투여하기 시작하였고, 투여 이후 환자는 4년 동안 증상의 급성 악화 없이 외래에서 통원 치료 중이며, MMF에 의한 다른 부작용은 나타나지 않았고 아세틸콜린에스테라제억제제와 스테로이드제제, azathioprine의 용량도 줄일 수 있었다(Table 2).

고 찰

MMF는 장기이식의 거부반응(rejection reaction)을 예방하는 데 처음 사용하기 시작했고, 이후 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 베게너육아종증, 그리고 피부, 장, 눈의 여러 자가면역병의 치료에 사용하고 있다.⁴ 중증근육무력증 환자에서 MMF의 사용은 1998년에 처음 증례가 보고되기 시작했으며,⁵ 후향연구(retrospective study)에서 항아세틸콜린 수용체 항체, 흉선종, MMF 사용기간, 질병의 심한 정도에 상관없이 환자의 73%에서 임상적으로 효과가 있다고 보고되었다.⁶ 이후 비록 규모가 작았지만 이중맹검위약대조군 연구(double blind placebo controlled study)에서도 대조군과 MMF를 사용한 군 사이에 단섬유근전도검사(single fiber electromyography)와 QMGs를 비교해 보았을 때 MMF를 사용한 그룹에서 효과가 있는 것으로 나타났다.⁷ 하지만 우리나라 중증근육무력증 환자에서 MMF 사용에 대한 보고는 아직 없다. 본 환자의 경우 중증근육무력증 증상 발생 후 흉선종절제술을 하고 경구 스테로이드제제와 azathioprine으로 지속적인 면역요법을 하였지만 7년 동안 8회의 급성 악화가 반복되었는데, MMF를 사용한 이후 4년 동안 한 번의 급성 악화도 발생하지 않았으며, 임상상 가장 나쁠 때 QMGs를 비교해 보아도 MMF 사용 후에 호전되는 것을 관찰할 수 있었다(Table 1).

MMF는 mycophenolic acid로 대사되며, 이것은 inosine monophosphate dehydrogenase type II 효소의 억제제이다. 이 효소의 역할은 inosine monophosphate를 xanthine monophosphate로 바꾸는 역할을 하는데 xanthine monophosphate가 림프구의 증식에 매우 중요한 역할을 하므로, 결국 MMF 투여에 의해 림프구의 증식을 방해하게 된다. 이 경로를 de novo pathway라고 하며 림프구는 이 경로만을 통해 증식되지만, 백혈구와 적혈구는 de novo pathway 외에도 salvage pathway를 통해서도 증식한다. 따라서 MMF는 de novo pathway만을 방해해서 림프구의 증식만 방해하고 백혈구와 적혈구의 증식은 방해하지 않는다.^{4,8}

MMF의 부작용으로 설사, 복통, 백혈구감소증, 폐렴, 요

로감염, 그리고 패혈증이 생길 수 있지만 설사, 복통, 백혈구감소증의 경우는 대부분 약물복용 중단에 의해 가역적으로 회복될 수 있다. 또한 azathioprine 같은 다른 면역억제제와는 달리 콩팥독성, 간독성, 전해질이상, 신경계 이상, 골다공증 같은 심한 부작용은 일으키지 않는다. 하지만 다른 면역억제제와 함께 사용시에 림프종, 피부암의 발생 위험성을 증가시킨다.^{4,5} 본 환자의 경우 azathioprine과 스테로이드 사용 후 백혈구감소증과 골다공증이 나타났지만, MMF 사용 후 azathioprine과 스테로이드의 용량을 줄일 수 있었으며 MMF에 의한 다른 부작용은 나타나지 않았다. 하지만 중증근육무력증 환자에서 MMF의 사용에 대한 대규모 비교 임상연구와 장기간 사용의 안정성에 대한 자료가 부족한 상태이므로 주의깊은 투여가 필요하다.

REFERENCES

- Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2001;46:79-82.
- Sellke FW, del Nido PJ, Swanson SJ. Surgery of the chest. 7th ed. *Elsevier Saunders*, 2004;670.
- Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:769-772.
- Schneider C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. *Muscle Nerve* 2006;34:284-291.
- Hauser RA, Malek AR, Rosen R. Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil. *Neurology* 1998;51:912-913.
- Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, Rowin J, Tucker-Lipscomb B, Massey JM, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis. *Neurology* 2003;61:1438-1440.
- Cahoon WD, Kockler DR. Mycophenolate mofetil treatment of myasthenia gravis. *Ann Pharmacother* 2006;40:295-298.
- Chaudhry V, Comblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94-96.