

비소세포폐암 환자에서 부종양성 증후군의 증상으로 발생한 좌측 3, 4 뇌신경 마비 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실, ³신경과학교실

이영미¹, 심우호¹, 윤선옥², 김송이¹, 박정수¹, 고보건¹, 변민광¹, 최영철³, 김형중¹

A Case of Cranial Nerve Palsy as a Paraneoplastic Syndrome in Non-Small Cell Lung Cancer

Young Mi Lee, M.D.¹, Woo Ho Sim, M.D.¹, Sun Och Yoon, M.D.², Song Yee Kim, M.D.¹, Jung Soo Park, M.D.¹, Bo Gun Kho, M.D.¹, Min Kwang Byun, M.D.¹, Young Chul Choi, M.D.³, Hyung Jung Kim, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, ³Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Paraneoplastic neurologic syndrome is a group of assorted disorders resulting from damage to the nervous system in cancer, remote from primary site, and not related to metastasis, infection, or metabolic disorder associated with cancer. Patient with small cell lung cancer sometimes shows various neurological syndromes, but patient with non-small cell lung cancer rarely shows neurologic syndromes and few antineuronal antibodies have been found. Here, we report a case of 53-year-old male patient who developed ptosis and extraocular muscular limitation of left eye due to third and fourth cranial nerve palsy in non-small cell lung cancer without brain metastasis. These neurologic symptoms improved after lobectomy without any other treatment immunotherapy.

Key Words: Paraneoplastic Syndromes, Nervous System; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Paralysis, Cranial Nerves

서 론

부종양성 신경증후군(paraneoplastic neurologic syndrome)은 종양환자에서 종양과 연관된 전이나 감염, 대사성 불균형과 무관하게 원발부위에서 떨어진 곳의 신경계통의 손상으로 인해 야기되는 다양한 증후군을 일컫는다¹. 이 증후군은 신경조직의 직접적인 손상에 의해 발생할 수도 있지만 면역기전에 의할 수도 있으며², 중추신경계와 말초신경계에 각각 침범하거나 둘 다 침범할 수도 있다.

현재까지 제안되고 있는 진단기준에 따르면³ 1) 암이 진단되기 전 5년 이내에 발생한 뇌척수염, 안간대근경련(opsoclonus myoclonus), 이튼-람베르트증후군(Lambert-

eaton myasthenic syndrome), 피부근육병증 등의 전형적인 증후군, 2) anti-Hu, -Yo, -CV2, -Ri, -Ma2, -amphipysin 등 잘 규명되어 있는 부종양성 항체와 신경학적 증상이 동반될 때, 3) 암이 진단되기 전 5년 이내에 발생한 비전형적인 증후군이 다른 종양신경항체(onconeural antibody)와 동반되는 경우, 4) 저절로 좋아지지 않는 비전형적인 증후군이 면역치료 없이 종양에 대한 치료만으로도 호전될 경우 등을 확실한 부종양성 신경증후군으로 진단하고 있다. 실제로 대개의 경우 부종양성 신경증후군은 기존의 종양과거력이 없는 상태에서 많이 발견되며 환자의 80%는 증후군이 먼저 나타난 후 수개월에서 수년 후에 종양이 발견된다⁴.

부종양성 신경증후군은 매우 드문 질환으로 암환자의 0.01%에서 발견되나, 일부 암에서는 상대적으로 더 흔하게 발견된다. 특히 흉선암의 40%에서 중증근무력증(myasthenia gravis)이 동반되고 단클론감마병증의 10%에서 말초 신경병증이 동반된다^{2,5}. 폐암의 경우에도 소세포폐암의 1~3%에서 이튼-람베르트증후군이 동반되며 다른

Address for correspondence: Hyung Jung Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, 712, Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-270, Korea
Phone: 82-2-2019-3316, Fax: 82-2-3463-3882
E-mail: khj57@yuhs.ac
Received: Aug. 12, 2010
Accepted: Oct. 18, 2010

전형적인 신경증후군도 종종 동반되는 것으로 보고되고 있다⁵. 그러나 비소세포폐암에서는 신경학적 증상이 매우 드물게 나타나는 것으로 알려져 있고, 연관된 항신경원성 항체(antineuronal antibody)도 거의 알려져 있지 않다⁶. 또한 부종양성 신경증후군으로 이따금 삼차신경(V), 갯돌림신경(VI), 안면신경(VII) 등 뇌신경을 침범하는 형태가 나타나기도 하는데 여러 개의 뇌신경을 동시에 침범하는 경우는 아주 드물다⁷.

저자들은 비소세포폐암환자에서 3, 4 뇌신경마비의 형태로 나타난 부종양성 신경증후군 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

53세 남자 환자가 내원 6일 전부터 갑자기 발생한 좌측 안검하수와 외안근 운동제한을 주소로 내원하였다. 상기 환자는 내원 7일 전부터 콧물과 재채기, 두통이 있었으나 특별한 약물치료 없이 호전되던 중 내원 6일 전부터 사물이 흔들거리고 어지럽기 시작하여 내원 5일 전부터 왼쪽 눈꺼풀이 아래로 처지고 사물이 두 개로 보이는 증상이

나타나 타 병원 안과에서 검사하였으나 안과적 문제가 없다는 이야기를 듣고 본원 신경과에 입원하였다. 환자는 40갑년의 흡연력을 가지고 있었으나 7년 전부터 금연상태였고 사회적 수준의 음주력을 가지고 있었으나 역시 7년 전부터 금주상태였으며 B형 간염 보균자인 외의 특이병력은 없었지만 내원 후 시행한 검사에서 제2형 당뇨병이 진단되었다. 내원 당시 시행한 신경학적 검사에서 왼쪽 눈의 내측 및 상방 주시에 제한이 있고 안구진탕이 동반되었으며 왼쪽 눈의 안검하수가 있었으나(Figure 1A~D) 다른 신경학적 이상 소견은 없었다. 안과 검사에서 좌측 3, 4번 뇌신경마비 증상과 녹내장 소견을 보였으며 망막 등 다른 안과적 이상 소견은 없었다.

내원 시 혈액 검사상 백혈구 $7,540/\text{mm}^3$, 혈색소 16.8 g/dL , 혈소판 $195,000/\text{mm}^3$ 였다. C-반응성 단백질은 0.8 mg/dL 이었고 간기능과 신기능은 정상 소견이었으나 random glucose 535 mg/dL , HbA1c 11.5%로 당뇨병으로 진단되었다. 뇌척수액 검사에서 opening pressure 150 mm Hg 였고 특이 이상 소견은 없었다. 혈청학적 검사에서 항핵 항체 1:40 음성, 류마티스 인자 85.1로 약간 상승되어 있었고 그 외 항CCP 항체, 항MPO/PR3 항체 및 acetylcho-

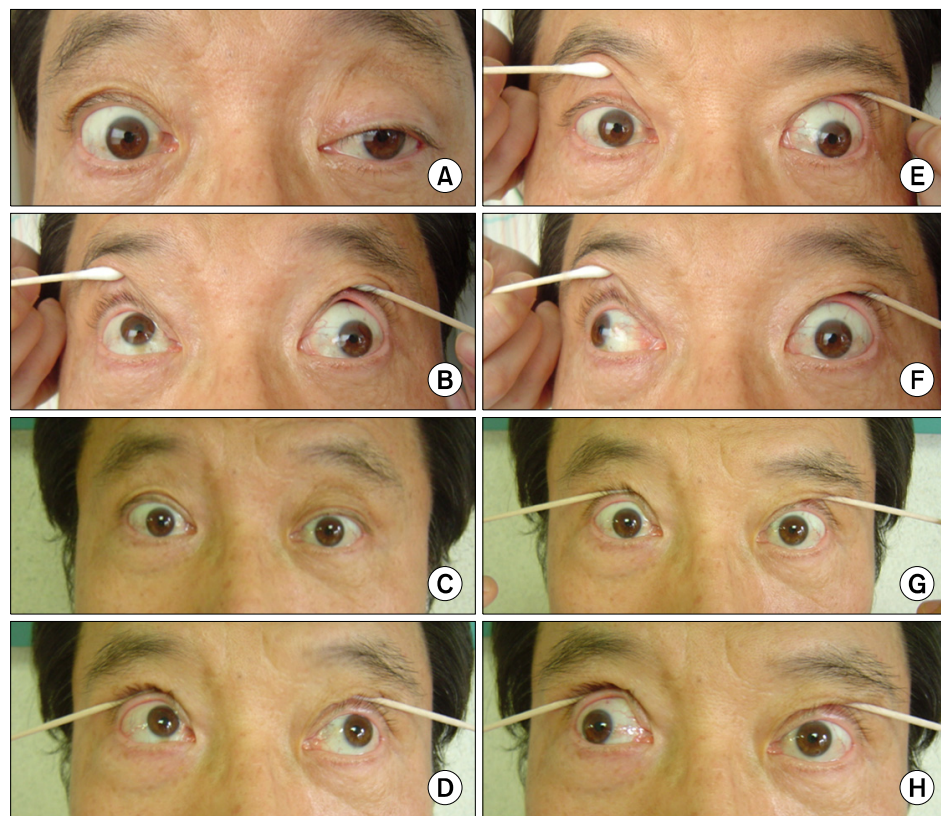


Figure 1. Ptosis of left eye improve after removal of lung cancer in eye opening (before [A] and after [E]) and EOM limitation of vertical and medial gaze (B~D are before, and F~H are after of frontal gaze, up gaze and right up gaze).

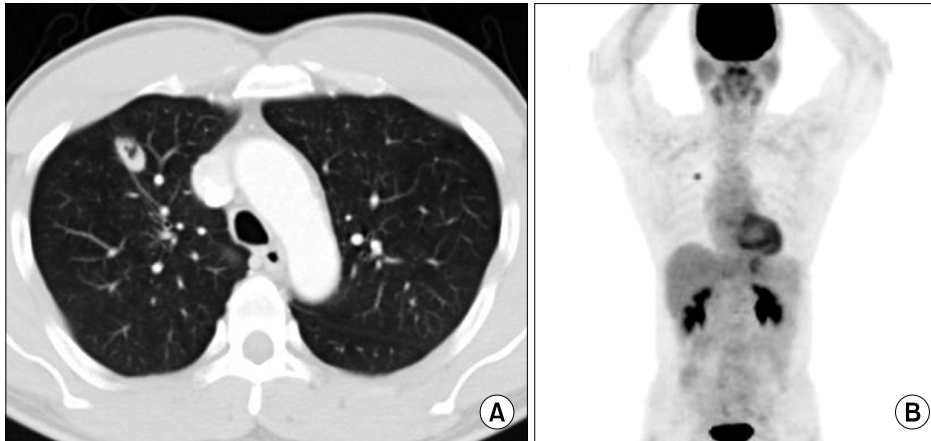


Figure 2. (A) CT Chest computed tomography shows cavitary mass in upper lobe of right lung. (B) PET - CT shows no distant metastasis.

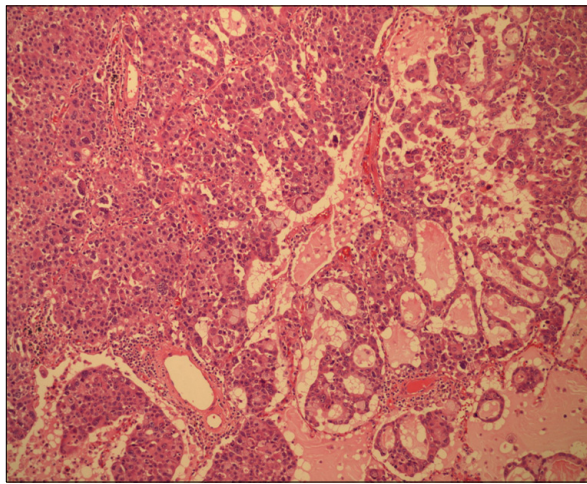


Figure 3. Microscopic finding shows an adenocarcinoma mixed acinar and solid (H&E stain, $\times 100$).

line receptor binding 항체를 포함한 자가면역 항체나 종양 표지자는 모두 정상범위였다.

복부 초음파 및 복부 전산화 단층촬영에서 간경화와 만성 신질환 소견을 보였으며 흉부 전산화 단층촬영에서 우상엽 앞 구역에 2.1×1.2 cm 크기의 공동성 종괴 소견을 보여(Figure 2A) 시행한 CT 유도 하 세침흡인 검사에서 비소세포폐암으로 진단되었다. 뇌 전산화 단층촬영 및 혈관촬영에서는 전이성 병변은 없었고 다른 기질적 병변은 관찰되지 않았다. 3, 4 뇌신경마비를 동반한 부종양성 신경학적 증후군 혹은 당뇨병성 신경병증으로 인한 안구병증의 의증하에 적극적인 혈당조절을 시작하였으나 안검하수와 외안근 운동제한, 복시는 크게 호전되지 않았고 비소세포폐암의 병기설정 및 치료계획을 위해 호흡기내과에 재입원하였다. 이후 시행한 PET-CT에서 국소 림프절 전

이나 원격 전이는 관찰되지 않아(Figure 2B) T1N0M0, Ia 병기진단하에 비디오 흉강경하 우상엽 절제술 및 종격동 림프절 절제술 받았다. 수술 후 조직검사에서 선암(Figure 3)으로 진단되었으며 수술 후 병기 역시 T1N0M0, Ia 병기로 추가적인 항암화학 혹은 방사선 치료는 시행하지 않았다.

수술 5일 후 좌측 복시 및 안구운동 장애가 호전되기 시작하였으며 현재 우하방 주시시 경미한 복시가 있으나 안검하수나 다른 방향의 주시에는 제한이 없는 상태로 (Figures 1E~H) 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

1980년대 중반부터 항신경원성 항체가 알려지면서 항체에 따른 임상적 특징 및 종양의 종류와 연관하여 부종양성 신경증후군을 이해하기 시작하였으며 향후 많은 항체들이 발견될 것으로 기대되고 부종양성 신경증후군의 병인접근에 많은 도움을 기대할 수 있다.

가장 흔히 알려진 종양은 소세포폐암으로 종종 다발성 침범 증상을 보이고 다양한 신경원성 항원을 표현하여 여러 항신경원성 항체를 생산하는데 가장 흔한 것은 이튼-람베르트증후군이 동반되는 경우 항Hu 항체와 항voltage-gated calcium channel (VGCC) 항체가 잘 발견된다^{2,8}.

그러나 비소세포폐암은 변연엽 뇌염이나 감각신경병증⁸, 안근대정련⁶ 등이 동반된 증례가 보고된 바는 있지만 임상적 특징이나 관련 항체에 대해서는 소세포폐암에 비해 거의 밝혀진 바가 없으며 특히 뇌신경침범의 형태로 표현된 경우는 거의 없다. 본 증례에서처럼 비소세포폐암에서 뇌신경을 침범한 증례는 1981년 Reddy와 Vakili⁹와 1984년

Pillay 등¹⁰의 보고가 유일했는데 두 증례 모두 뇌신경마비 증상을 포함한 뇌간의 뇌염이 주 증상이었고 부종양성 항체의 검사는 시행하지 못했다. 부종양성 항체가 규명되기 시작한 이후인 2003년에 보고된 비소세포폐암의 증례인 Hiasa 등⁶의 증례에서도 환자의 혈청과 CSF에서 항Hu 항체를 포함한 부종양성 항체는 관찰되지 않았다. 본 증례에서는 3, 4번 뇌신경 장애로 인한 증상 및 비 특이적인 어지럼증 외의 다른 신경학적 증상은 없었고 기존의 자가면역 항체나 종양신경원성 항체는 모두 음성이었다.

종양신경원성 항체의 검출이 부종양성 신경증후군의 가장 유용한 진단 방법이지만 부종양성 신경증후군 환자의 50% 정도에서 기존의 종양신경원성 항체를 발견할 수 있다³. 부종양성 신경증후군 증상이 의심되거나 관찰되는 경우 뇌 MRI와 신경생리학적 검사, CSF 검사 및 혈청 부종양성 항체의 검사가 필요하며 전신 전산화 단층촬영과 PET 등 적극적인 종양에 대한 검사가 필요하다. 본 증례에서도 신경학적 증상이 발병하기 전까지 먼저 진단된 종양의 과거력이 없었으며 특이 증상도 없었고 종양신경원성 항체 음성 소견을 보였으나 복부 초음파와 흉부 전산화 단층촬영 등의 적극적인 종양 검사를 시행함으로써 폐암을 발견할 수 있었다.

특히 항Yo 항체가 양성인 경우 부인과 종양을, 항Ma2 항체의 경우 고환종양을, 안근대경련의 증상을 보이는 소아의 경우에는 신경모세포종을 의심하는 등 기존에 알려진 신경원성 항체나 증후군과 종양의 종류를 연관하여 검사하는 것이 필요하며 증상발현 당시 종양이 발견되지 않았다 하더라도 정기적 간격으로 추적관찰이 권고되고 있다³. 이는 부종양성 신경 증후군 환자의 80%가 암이 진단되기 수 개월에서 수 년 전에 부종양성 신경증후군이 먼저 발병하기 때문이다. 부종양성 신경증후군 발병 후 평균 4~6개월 이내에 암이 진단되는데¹, 2년 이후까지도 암이 발견되지 않을 경우 암의 발병위험은 의미 있게 감소하며 4년 이후에는 매우 낮기 때문에 유럽신경학회에서는 일반적으로 6개월 간격으로 4년간 추적하는 것을 권고하고 있다¹¹.

현재 부종양성 신경증후군의 주요 병리기전은 자가면역기전으로 추정하고 있다. 그 근거로 면역학적으로 특별히 격리된 부위로 생각되는 신경계에서만 발견되는 항원이 부종양성 신경증후군 환자의 종양세포에서 발견된다^{1,8,12}. 따라서 항원을 제거하면 면역반응이 둔화되고 신경학적 증상의 안정과 호전을 유도할 수 있게 된다¹¹. 본 증례에서는 종양의 완전절제가 이루어진 후 증상이 급격히 호전된 것을 관찰할 수 있었으며 이는 환자가 증상 발

병 초기에 내원하여 종양을 조기 진단할 수 있었고, 신경세포의 파괴가 비가역적으로 이루어지기 전에 치료할 수 있었기 때문으로 추정된다.

또한 부종양성 항원의 역할은 명확히 밝혀져 있지 않지만 상대적으로 세포면역보다는 체액면역과 관련될 것으로 생각되고 있다. 특히 부종양성 신경증후군 환자의 CSF의 높은 항체역가는 혈액뇌장벽을 넘는 B세포가 중추신경계 내에서 항체를 합성하고 있음을 반영한다¹³. 그러나 Hiasa 등⁶의 증례에서도 환자 뇌간의 미세혈관 주변에 단핵구의 염증성 침윤이 관찰되었고 단핵구의 대부분은 CD8+ T세포였으나 일부 CD4+ T세포와 EBM1+ 인 미세아교세포가 관찰되었다는 점을 고려할 때 비소세포폐암에서 뇌신경마비 형태의 부종양성 신경증후군에는 체액면역 외에도 세포면역 관련 기전이 이 질환에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다⁷.

종양성 신경증후군은 신경세포 손상에 의한 신경학적 증상이 주된 경우 면역조절요법으로는 거의 호전되지 않는다. 항VGCC 항체와 연관된 이튼-람베르트 증후군이나 항AChR 항체와 연관된 중증근무력증 같이 세포의 파괴없이 세포표면의 항원에 대한 면역반응 증상은 면역치료에 현저한 호전을 보이거나² 항Yo 항체와 연관된 소뇌변성이나 항Hu 항체와 연관된 뇌척수염, 아급성 감각신경병증 같은 비가역적인 신경세포 손실에 의한 증상은 면역치료가 큰 효과가 없다¹⁴. 면역치료가 거의 효과 없음에도 불구하고 정맥 면역글로불린이나 스테로이드, 혈장교환술 등은 일부 환자에서 치료에 도움이 되는 것으로 보고되고 있다^{4,14}.

참 고 문 헌

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-54.
2. Toothaker TB, Rubin M. Paraneoplastic neurological syndromes: a review. *Neurologist* 2009;15:21-33.
3. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40.
4. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22.
5. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004;100:801-6.

6. Hiasa Y, Kunishige M, Mitsui T, Kondo S, Kuriwaka R, Shigekiyo S, et al. Complicated paraneoplastic neurological syndromes: a report of two patients with small cell or non-small cell lung cancer. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;106:47-9.
7. Fujimoto S, Kumamoto T, Ito T, Sannomiya K, Inuzuka T, Tsuda T. A clinicopathological study of a patient with anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuronopathy with multiple cranial nerve palsies. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:98-102.
8. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:59-72.
9. Reddy RV, Vakili ST. Midbrain encephalitis as a remote effect of a malignant neoplasm. *Arch Neurol* 1981;38:781-2.
10. Pillay N, Gilbert JJ, Ebers GC, Brown JD. Internuclear ophthalmoplegia and "optic neuritis": paraneoplastic effects of bronchial carcinoma. *Neurology* 1984;34:788-91.
11. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682-90.
12. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4529-36.
13. Furneaux HF, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990;40:1085-91.
14. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, O'Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro Oncol* 2004;6:55-62.