

정맥 투여 네오스티그민 검사를 이용한 눈중증근무력증의 진단

Intravenous Neostigmine Test for Diagnosis of Ocular Myasthenia Gravis

김동익 · 이병주 · 김성준

Dong Ik Kim, MD, Byung Joo Lee, MD, Seong-Joon Kim, MD, PhD

서울대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: In the present study, we evaluated the validity of intravenous neostigmine administration combined with alternate prism cover test (APCT) measurement as a confirmatory diagnostic method for confusing cases of myasthenia gravis with ocular involvement.

Methods: Neostigmine was administered intravenously in 26 suspicious myasthenic diplopia patients under electrocardiographic monitoring. Distance deviation at primary position was evaluated with APCT at 5, 10, 15, 20, and 30 minutes after intravenous injection of neostigmine. Margin reflex distance was also evaluated at each time point.

Results: Seven of 26 patients were diagnosed as myasthenic diplopia based on a positive neostigmine test. Among these patients, 6 had strabismus at the primary position and 5 patients had ptosis. In patients who showed positive results, all 6 patients showed improvement of strabismus. However, ptosis was not improved in 1 patient. The improvement of strabismus and ptosis reached a peak at 10 to 15 minutes after neostigmine administration.

Conclusions: Intravenous neostigmine administration combined with APCT is a rapid, objective and safe method in hard-to-diagnose cases of myasthenia gravis with ocular involvement. When performing the neostigmine test for myasthenia gravis with ocular involvement, not only the lid position but also strabismus should be evaluated quantitatively to avoid a false negative results. J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(1):74-78

Keywords: Neostigmine, Ocular myasthenia gravis, Ptosis, Strabismus

중증근무력증은 신경근접합부의 후접합부에 있는 아세틸콜린 수용체에 대한 자가항체로 인해 발생하는 자가면역 질환이다. 눈중증근무력증은 눈근육에만 국한된 중증근무력증으로 전체 중증근무력증의 15-20%를 차지한다.

네오스티그민은 가역적인 항콜린에스테라아제로 1935년에 Viets and Schwab에 의해 처음으로 눈중증근무력증 진단 목적으로 사용되었다.¹ 당시에는 네오스티그민 1.5 mg

과 아트로핀 0.6 mg을 근육 투여하는 검사법이 사용되었으며, 이후 1948년에 네오스티그민 0.5 mg을 정맥 투여하는 검사법이 Tether에 의하여 소개되었다.² 네오스티그민을 정맥 투여하게 되면 근육 투여에 비하여 효과가 더 빠르게 나타나 효소 억제 효과는 정맥주사 2-3분 안에 나타나는 것으로 알려져 있다.³

대부분의 기관에서 네오스티그민 검사는 신경과 주관으로 안과 의사의 참여 없이 시행되고 있다. 검사 양성 판정은 눈꺼풀처짐 호전 여부 및 주관적인 복시 호전 여부로 이루어지고 있으며, 눈꺼풀처짐 및 사시 정도에 대한 정량적 평가는 이루어지지 않고 있다. 이에 본 연구에서는 눈중증근무력증이 의심되는 환자를 대상으로 정맥 투여 네오스티그민을 시행하였고, 검사 중 안과 의사가 직접 참여하여 눈

■ Received: 2016. 10. 13. ■ Revised: 2016. 10. 24.

■ Accepted: 2016. 12. 29.

■ Address reprint requests to **Seong-Joon Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital, #101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: 82-2-2072-1979, Fax: 82-2-741-3187
E-mail: ophjun@gmail.com

© 2017 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Clinical characteristics of patients who showed positive results in neostigmine test

| Patient | Sex | Age | DM | HTN | Initial diagnosis | Brain MRI | RNST | Ach R Ab | TFT |
|---------|-----|-----|-----|-----|---|-----------|------|----------|-------------------------------------|
| Case 1 | F | 31 | (-) | (+) | MG, INO | WNL | (-) | (+) | WNL |
| Case 2 | M | 45 | (+) | (-) | MG, ALS | (-) | (+) | (+) | WNL |
| Case 3 | F | 61 | (-) | (-) | MG, TAO | WNL | (-) | (+) | WNL |
| Case 4 | M | 57 | (-) | (-) | MG, TAO, MF variant | WNL | (+) | (-) | WNL (Hyperthyroidism on medication) |
| Case 5 | M | 37 | (-) | (-) | Ocular MG | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Case 6 | M | 70 | (-) | (-) | Left 6th nerve palsy, MG, multiple cranial neuropathy | WNL | (-) | (+) | WNL |
| Case 7 | F | 69 | (+) | (-) | Ocular MG | WNL | (-) | (+) | (-) |

DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; MRI = magnetic resonance imaging; RNST = repetitive nerve stimulation test; Ach R Ab = acetylcholine receptor antibody; TFT = thyroid function test; MG = myasthenia gravis; INO = internuclear ophthalmoplegia; ALS = amyotrophic lateral sclerosis; TAO = thyroid associated orbitopathy; MF = miller-fisher syndrome; WNL = within normal limits.

Table 2. Onset and peak time of strabismus improvement after neostigmine injection (data of patients who had positive results in neostigmine test)

| | Case 1 | Case 2 | Case 3 | Case 4 | Case 5 | Case 6 | Mean |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|
| Onset (minutes) | 5 | 20 | 5 | 5 | 5 | 5 | 7.5 |
| Peak (minutes) | 10 | 20 | 10 | 5 | 5 | 20 | 11.7 |

꺼풀처짐 및 사시에 대한 검사를 하여 그 결과를 분석하였다.

대상과 방법

2012년 3월부터 2015년 10월까지의 기간 동안 서울대학 교병원 안과, 혹은 신경과로 복시 및 눈꺼풀처짐을 주소로 내원한 환자들 중 병력 청취 및 신체검진상 눈중증근무력증이 의심되는 환자들을 대상으로 하였다. 이전 사시의 병력이 있는 환자나 사시 수술 및 눈꺼풀 수술을 받은 병력이 있는 환자는 제외하였다. 네오스티그민 투여로 발생할 수 있는 부작용을 고려하여 심장이나 폐 질환이 있는 환자는 제외하였고 검사 중 지속적인 심전도 감시를 시행하였다.

모든 환자에게 전처치로 아트로핀 0.5 mg을 정맥 투여하였고 5분 뒤 네오스티그민 0.5 mg을 정맥 투여하였다.³ 네오스티그민 투여 전, 투여 후 5분, 10분, 15분, 20분, 30분에 검진을 하여 제일눈위치에서 원거리 사시각을 교대프리즘가림검사로 측정하였고, 눈꺼풀각막반사간거리(margin reflex distance)를 측정하였다.

검진은 안과 전문의에 의해서 시행되었으며 양성 판정은 사시에 대해서는 10프리즘디옵터 이상의 수평 사시각 감소, 5프리즘디옵터 이상의 수직 사시각 감소가 있을 때로 정의하였으며, 눈꺼풀처짐에 대해서는 눈꺼풀각막반사간거리의 2 mm 이상의 증가가 있을 때로 정의하였다. 본 연구는 헬싱키 선언을 준수하였고 본원 윤리위원회의 승인을 받아 진행하였다

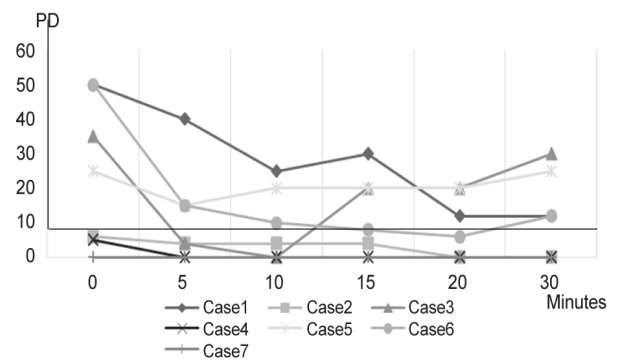


Figure 1. Degree of strabismus after neostigmine injection. Six patients showed positive results. The improvement of strabismus reached a peak at 11.7 minutes after neostigmine administration. PD = prism diopter.

결 과

총 26명의 환자에서 네오스티그민 검사를 시행하였고, 7명에서 양성 결과를 보였다(Table 1). 뇌 자기공명영상에서 사시나 눈꺼풀처짐을 초래할 만한 병변이 보고된 환자는 없었다. 갑상선 호르몬 및 갑상선 자극 호르몬, 갑상선 수용체 자가항체 검사에서도 정상 수치를 보였다. 환자 1명(Case 4)은 갑상선안병증으로 고용량 스테로이드 정맥 주사 요법을 시행한 병력이 있었으나 갑상선 호르몬 및 갑상선 관련 자가항체가 정상 범위로 안정된 양상이었으며, 복시 증상에 일중 변동이 있어 갑상선안병증보다는 눈중증근무력증이 더 의심되어 검사를 시행하였고 양성 결과를 보였다.

네오스티그민 검사에서 양성 결과를 보였던 7명의 환자 중 반복신경자극검사 양성은 2명, 아세틸콜린 수용체 결합 항체 양성 5명이었다. 네오스티그민 검사에서 음성 결과를 보였던 16명의 환자 모두는 반복신경자극검사와 아세틸콜린 수용체 결합 항체 검사에서 음성 결과를 보였다.

네오스티그민 검사에서 양성 결과를 보였던 7명 모두에서 사시, 혹은 눈운동 이상 소견을 보였고, 눈꺼풀처짐이 동반된 환자는 5명이었다. 제일눈위치에서 사시가 있었던 6명 모두에서 네오스티그민 투여 후 사시각 감소를 보였다. 눈꺼풀처짐이 있었던 5명 중 4명에서는 눈꺼풀처짐의 호전도 관찰되었다. 사시와 눈꺼풀 처짐이 동반되었던 1명(Case 6)에서는 사시각 감소는 있었으나 눈꺼풀 처짐은 호전되지 않았었다.

사시각 감소를 보였던 6명은 네오스티그민을 투여하고 평균 7.5분 뒤에 사시각 감소가 나타났으며, 감소 정도는 평균 11.7분 뒤에 최대였다(Table 2, Fig. 1). 눈꺼풀처짐의 호전을 보였던 4명은 네오스티그민을 투여하고 평균 5분 뒤에 눈꺼풀각막반사간거리 증가를 보였고, 그 증가 정도는 평균 11.3분 뒤에 최대였다(Table 3, Fig. 2, 3). 눈꺼풀처짐이 양안에 있었던 경우, 호전 정도가 컸던 쪽을 기준으로 분석하였다.

네오스티그민 검사 양성을 보였던 환자 중 네오스티그민으로 인한 부작용이 나타났었던 환자는 없었으며, 검사 음성이었던 환자 중 1명에서 입안의 감각 이상을 호소하였다. 기관지 경련, 혈압 저하, 서맥, 부정맥, 심정지 등의 심각한

부작용을 보였던 환자는 없었다.

검사에서 음성 결과를 보였던 16명의 환자들은 갑상선안병증, 허혈성 외향신경마비, 허혈성 동안신경마비, 톨로사-헌트 증후군 등으로 진단되었고 특발성 사시 혹은 눈꺼풀 처짐으로 진단되었던 환자도 있었다.

고 찰

눈중증근무력증은 눈꺼풀처짐과 사시, 눈운동 장애가 다양한 형태로 나타나며, 일중 변동이 특징적이다. 특히 눈중증근무력증은 전신중증근무력증에서 사용되는 여러 진단 검사에서 전신중증근무력증에 비해 낮은 양성률을 보여 진단이 쉽지 않다. 이에 눈중증근무력증의 진단에는 혈액검사와 전기생리 검사 등 여러 검사가 동시에 사용되고 있으며, 아직 표준 검사법이라고 할 만한 검사법은 없다.

얼음 검사는 특별한 장비 없이도 간단히 시행할 수 있다는 장점이 있고, 민감도도 80-100%로 높은 편이다.^{4,6} 그러나 눈꺼풀처짐 없이 외안근 이상만 있는 경우에는 진단에 큰 도움이 되지 않는다. 반복신경자극검사는 전신중증근무력증에서는 유용하게 쓰이지만 눈중증근무력증의 진단에는 민감도가 33% 정도로 낮아 유용성이 떨어진다.⁷ 또 다른 전기생리 검사인 단섬유근전도 검사의 민감도는 반복신경자극검사보다 높지만 침습적이라는 단점이 있다.^{8,9} 아세틸콜린 수용체 결합 항체 검사 또한 전신중증근무력증에서는 민감도가 80-90%로 높지만 눈중증근무력증에서는 민감

Table 3. Onset and peak time of ptosis improvement after neostigmine injection (data of patients who had positive results in neostigmine test)

| | Case 2 | Case 4 | Case 5 | Case 7 | Mean |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|------|
| Onset (minutes) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Peak (minutes) | 5 | 10 | 15 | 15 | 11.3 |

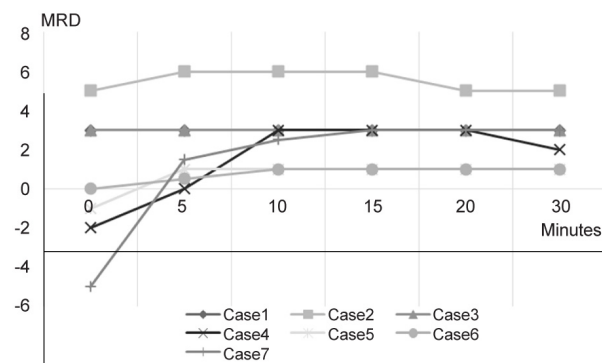


Figure 2. Degree of ptosis after neostigmine injection in the right eye. Four patients showed positive results. The improvement of ptosis reached a peak at 11.3 minutes after neostigmine administration. MRD = margin reflex distance.

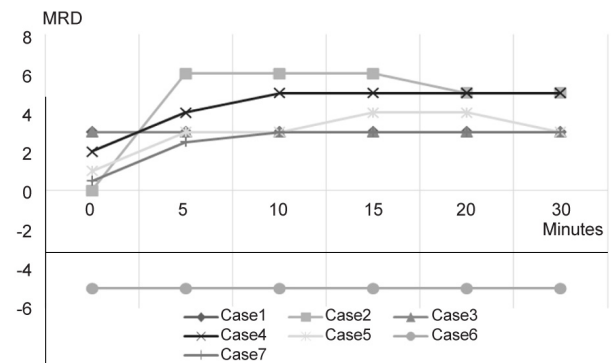


Figure 3. Degree of ptosis after neostigmine injection in the left eye. Four patients showed positive results. The improvement of ptosis reached a peak at 11.3 minutes after neostigmine administration. MRD = margin reflex distance.

도가 40-55%로 낮은 것으로 보고되어 있다.¹⁰⁻¹³ 텐실론 검사는 항콜린에스테라아제인 에드로포니움(edrophonium)을 투여한 후 반응을 평가하는 검사로 민감도는 90% 정도로 높지만 국내에서는 약제를 구하기 어려워 임상에서 사용할 수 없다.¹³ 국내에서는 네오스티그민을 사용한 검사가 시행되고 있으며, 네오스티그민 검사도 그 유용성이 입증되어 있다.^{14,15} 중증근무력증의 치료 약제로 항콜린에스테라아제가 사용된다는 점에서 항콜린에스테라아제 투여 검사는 중증근무력증의 진단 및 치료 반응을 예측하는 데 유용하게 사용될 수 있다.

네오스티그민은 아세틸콜린의 니코틴성 수용체를 활성화시켜 중증근무력증 증상을 완화시킬 수 있지만, 무스카린성 수용체도 같이 활성화시키기에 눈물, 침, 땀 등의 분비물 증가, 복통, 구역, 구토, 근육 연축 등이 생길 수 있다. 또한 드물지만 심각한 부작용인 기관지 경련, 혈압 저하, 서맥, 부정맥, 심정지 등이 발생할 수 있기에 검사 시에 주의가 필요하다. 이런 부작용이 발생하였을 때에는 무스카린성 수용체의 길항제인 아트로핀을 주사하여 치료할 수 있는 것으로 알려져 있다.

네오스티그민 검사는 유병 기간이 긴 환자에서는 위음성률이 높게 나타나므로 검사 결과의 해석에 주의가 필요하다. 또한 이튼-람버트 증후군, 선천성 종말판 아세틸콜린 수용체 결핍증, 근위축성 측삭경화증, 길랑-바레 증후군, 뇌줄기신경아교종과 같은 질환에서는 위양성을 보일 수 있으므로 주의하여야 한다.^{14,16,17}

본 연구에서 네오스티그민 검사 양성 결과를 보였던 환자 중 28.6%가 반복신경자극검사 양성 소견을 나타냈고, 71.4%가 아세틸콜린 수용체 결합 항체 양성 소견을 나타냈다(Table 1). 이를 통해 자가항체 검사 및 전기생리 검사만으로는 진단할 수 없었던 환자를 네오스티그민 검사를 통해 진단할 수 있음을 확인할 수 있었다. 양성 결과를 보인 7명 모두는 결과에서 언급하지는 않았지만 추적관찰과정에서 경구 피리도스티그민(pyridostigmine bromide) 복용 후 임상 증상의 호전이 있었다.

본 연구 결과에 따르면 양성 반응을 보였던 모든 환자는 네오스티그민 정맥 주사 5-10분 뒤 검사에서 사시각 감소, 눈꺼풀각막반사간거리 증가를 보였고, 그 효과는 정맥 주사 10-15분 뒤에 최고점에 도달하였다(Table 2, 3). 이를 통해 보았을 때 검사 양성 판정은 네오스티그민 투여 15분 내에 가능할 것으로 생각되며 검사에 오랜 시간이 소요되지 않는다는 점을 확인할 수 있었다.

안과 의사가 직접 사시각과 눈꺼풀 높이 측정을 함으로써 검사 결과를 수치화, 객관화할 수 있었다는 점에서 검사 민감도와 특이도를 높일 수 있을 것으로 생각된다. 하지만

전체 환자수가 적으며, 한 번의 네오스티그민 검사만 시행하였다는 점은 본 연구의 한계점으로 위음성이나 위양성 결과를 배제하긴 힘들 것으로 생각된다. 검사를 시행한 전체 26명의 환자 중 네오스티그민 정맥 주사 후 심각한 부작용을 보였던 환자는 없었다는 점을 보았을 때 아트로핀 전 처치와 검사 중 심전도 감시를 시행한다면 네오스티그민 검사는 임상에서 비교적 안전하게 시행 가능할 것으로 생각된다.

눈중증근무력증은 아직 표준 검사법이라고 할 만한 검사법은 없다. 눈중증근무력증이 의심되는 복시 환자에서 정맥 투여 네오스티그민 검사법은 본 연구에서 제시되었듯이 임상에서 빠르고 안전하게 시행할 수 있는 검사법이다. 또한 눈꺼풀각막반사간거리의 측정 및 교대프리즘가림검사를 이용한 사시각의 측정을 통하여 눈꺼풀처짐과 사시를 객관적으로 평가한다면 네오스티그민 검사의 위음성 결과를 줄여줄 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Viets HR, Schwab RS. Prostigmin in the diagnosis of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1935;213:1280-3.
- 2) Tether JE. Intravenous neostigmine in diagnosis of myasthenia gravis. *Ann Intern Med* 1948;29:1132-8.
- 3) Calvey TN, Wareing M, Williams NE, Chan K. Pharmacokinetics and pharmacological effects of neostigmine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:149-55.
- 4) Sommer N, Melms A, Weller M, Dichgans J. Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. *Doc Ophthalmol* 1993;84:309-33.
- 5) Osseman KE. Ocular myasthenia gravis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1967;6:277-87.
- 6) Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol* 2008;21:8-15.
- 7) Costa J, Evangelista T, Conceição I, de Carvalho M. Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis--relative sensitivity of different muscles. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2776-82.
- 8) Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology* 1999;106:1282-6.
- 9) Ellis FD, Hoyt CS, Ellis FJ, et al. Extraocular muscle responses to orbital cooling (ice test) for ocular myasthenia gravis diagnosis. *J AAPOS* 2000;4:271-81.
- 10) Chatzistefanou KI, Kouris T, Iliakis E, et al. The ice pack test in the differential diagnosis of myasthenic diplopia. *Ophthalmology* 2009;116:2236-43.
- 11) Oey PL, Wieneke GH, Hoogenraad TU, van Huffelen AC. Ocular myasthenia gravis: the diagnostic yield of repetitive nerve stimulation and stimulated single fiber EMG of orbicularis oculi muscle and infrared reflection oculography. *Muscle Nerve* 1993;16:142-9.
- 12) Padua L, Stalberg E, Lo Monaco M, et al. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1203-7.

- 13) Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48:1246-52.
- 14) Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. J Neurology 1998;51:933.
- 15) Oda K, Ito Y. Myasthenia gravis: antibodies to acetylcholine receptor in ocular myasthenia gravis. J Neurol 1981;225:251-8.
- 16) Jacob S, Viegas S, Leite M, et al. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. Arch Neurol 2012;69:994-1001.
- 17) Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol 2009;8:475-90.

= 국문초록 =

정맥 투여 네오스티그민 검사를 이용한 눈중증근무력증의 진단

목적: 두눈 복시 환자에서 눈중증근무력증을 감별하기 위해 시행된 교대프리즘가림검사 병행 정맥 투여 네오스티그민 검사의 유용성을 보고하고자 한다.

대상과 방법: 눈중증근무력증으로 인한 복시가 의심되는 환자 26명을 대상으로 심전도 감시하에 네오스티그민을 정맥 투여하였다. 네오스티그민 정맥 투여 5, 10, 15, 20, 30분 뒤 제일눈위치에서 원거리 사시각을 교대프리즘가림검사로 측정하였고, 눈꺼풀각막반사 간거리도 함께 측정하였다.

결과: 26명 중 7명에서 네오스티그민 검사 양성 결과를 보여 눈중증근무력증으로 진단하였다. 6명은 제일눈위치에서 사시가 있었고 5명은 눈꺼풀처짐이 있었다. 사시가 있었던 6명 모두에서 네오스티그민 투여 후 사시각 감소를 보였다. 사시와 눈꺼풀처짐이 동반되었던 1명에서는 사시각 감소는 있었으나 눈꺼풀처짐의 호전은 없었다. 양성 결과를 보였던 환자들에서 그 효과는 평균적으로 10-15분 사이에 최고점에 도달하였다.

결론: 눈중증근무력증이 의심되는 복시 환자에서 정맥 투여 네오스티그민 검사법은 임상에서 빠르고 안전하게 시행할 수 있는 검사법이다. 눈꺼풀각막반사간거리의 측정 및 교대프리즘가림검사를 이용한 사시각의 측정을 통하여 눈꺼풀처짐과 사시를 객관적으로 평가한다면 네오스티그민 검사의 위음성 결과를 줄여줄 것으로 기대된다.

〈대한안과학회지 2017;58(1):74-78〉
