

Case Report

항 GD1b IgG 단일 항체와 관련된 길랭-바레 증후군으로 발현된 편평상피세포 폐암 증례

강원대학교 의과대학 신경과학교실

김예신 · 김성현

A Case of Squamous Cell Lung Cancer Representing as Guillain-Barre Syndrome Associated with Monospecific Anti-GD1b IgG

Yeshin Kim, Seongheon Kim

Department of Neurology, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

We report a case with squamous cell lung cancer with concomitant Guillain-Barre syndrome (GBS) as a paraneoplastic syndrome. A 67-year-old patient who was previously diagnosed as metastatic squamous cell lung cancer developed mild symmetrical weakness, paresthesia and sensory ataxia. Nerve conduction study showed sensorimotor polyneuropathy. Analysis of cerebrospinal fluid showed high titer for monospecific anti-GD1b IgG antibody without onconeural antibodies. After treatment with intravenous immunoglobulin, the patient's symptoms improved. (Korean J Clin Neurophysiol 2015;17:31-34)

Key Words: Guillain-Barre syndrome, Paraneoplastic syndrome, Anti-GD1b antibody

Received 26 November 2014; received in revised form 31 March 2015; accepted 3 June 2015.

길랭-바레증후군은 급격히 진행되는 위약과 심부건반사의 소실을 특징으로 하는 질환으로 면역 반응과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 길랭-바레증후군은 많은 경우에 선행 감염이 있는데, *Campylobacter jejuni*, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, *Mycoplasma pneumoniae* 등이 잘 알려져 있는 선행 감염원이다.¹ 일부 보고에 따르면 길랭-바레증후군은 암 환자에서 신생물발립신경증후군의 하나로 드물게 발현되기도 한다.² 저자들은 편평상피세포 폐암 환자에서 감각 실조를 보이고 항 GD1b 단일 항체가 양성인 길랭-바

레증후군이 발생하여 정맥 내 면역글로불린 투여 후 호전된 예를 경험하여 이를 보고하고자 하는 바이다.

증례

67세 남자환자가 5일 전부터 발생한 양측 상하지의 감각 이상과 위약으로 신경과에 의뢰되었다. 환자는 8년 전 편평상피세포 폐암으로 진단받았으며 전신항암요법 후 3년 전 완전 관해 판정을 받았으나 6개월 전 우측 경부림프절 종창으로 조직 검사 후 편평상피세포 폐암의 원격 전이와 재발이 확인되어 3개월 전부터 항암화학치료(Etoposide/cisplatin (EP))를 받고 있었다. 환자는 항암화학치료를 위해 입원 중이었고, 입원 7일째 양 발끝부터 무릎까지와, 양 손끝의 저린 감각을 호소하였고 12일째부터는 걸을 때 중심을 잘 잡을 수 없다고 하였다.

Address for correspondence;

Seongheon Kim

Department of Neurology, Kangwon National University School of Medicine,
1 Gangwondaehak-gil, Chuncheon-si, Gangwon-do 200-701, Korea

Tel: +82-33-258-2413 Fax: +82-33-258-9489

E-mail: dr.kim94@gmail.com

Copyright 2015 by The Korean Society of Clinical Neurophysiology

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. Sequential results of nerve conduction studies

Motor nerves (R/L)	Initial			After 11 days			After 18 days			Normal		
	Lat (ms)	Amp (mV)	CV (m/s)	Lat (ms)	Amp (mV)	CV (m/s)	Lat (ms)	Amp (mV)	CV (m/s)	Lat (ms)	Amp (mV)	CV (m/s)
Median nerve												
Wrist		3.5/3.8	7.7/7.6	3.3/4.0	7.4/6.6		3.6	5				
Elbow		35.4/33.9	7.1/7.4	50/47	7.0/5.4	48/48						49.96
F-wave latency				35.0/32.5			27.57					
Ulnar nerve												
Wrist		3.2/3.2	3.6/7.4	3.0/3.6	4.4/8.2		2.51	5				
Elbow		39.5/40.3	1.8/6.1	38/45	2.6/7.2	36/45						50.61
F-wave latency				41.0/37.8			27.63					
Peroneal nerve												
Ankle	4.7/5.0	4.3/3.6	4.5/4.5	3.0/3.1	2.4/6.0		4.78	4				
Fibular head		3.0/3.2	39/38	37/37	2.1/4.1	35/37						41.85
F-wave latency	63.6/NP			64.8/58.5			46.13					
Tibial nerve												
Ankle	4.1/4.4	15.9/14.5	4.9/4.6	15.1/13.3	13.2/11.2		5.11	5				
Popliteal fossa		9.7/10.6	36/37	37/37	8.7/9.1	37/44						40.63
F-wave latency	62.9/56.9			61.0/57.9			49.55					
H-wave latency	NP/NP			NP/NP			29.47					
Sensory nerves (R/L)												
		Amp (μ V)	CV (m/s)	Amp (μ V)	CV (m/s)	Amp (μ V)	CV (m/s)	Amp (μ V)	CV (m/s)	Amp (μ V)	CV (m/s)	
Median nerve												
Finger-wrist				NP/NP	NP/NP	NP/NP		10		10		41.26
Wrist-elbow				NP/NP	9/NP	45/NP		10		10		49.39
Palm-wrist				NP/NP	10/NP	31/NP		10		10		34.05
Ulnar nerve												
Finger-wrist				NP/NP	NP/NP	NP/NP		10		10		39.26
Wrist-elbow				NP/NP	NP/NP	NP/NP		10		10		47.46
Sural nerve		5.0/6.0	31/32	NP/NP	NP/NP	NP/NP		6		6		34.68

R; right, L; left, Lat; latency, Amp; amplitude, CV; conduction velocity, NP; no potential.

과거력상 당뇨를 진단 받아 복약 중이었고 이 외에 다른 과거력은 가지고 있지 않았다. HbA1C는 6.4%로 혈당은 비교적 잘 조절되고 있었다.

신체 검진상 특이소견은 없었고 활력 징후는 정상이었다. 신경학적 진찰상 뇌신경 검사에서 이상소견은 없었다. 운동검사에서 양측 상하지의 대칭적인 위약(Medical Research Council, MRC grade IV)이 관찰되었으며 원위부의 위약이 근위부에 비해 심하였다. 심부건반사는 양측 상하지 모두에서 소실되었다. 감각 검사에서 이상소견은 관찰되지 않았으며 소뇌 기능 검사에서 뚜렷한 이상 소견은 관찰되지 않았다. 롬버그 검사는 양성이었으며 보행 시 자세 불균형을 보이는 체간의 감각신경성 보행실조가 관찰되었다. 뇌척수액 분석에서 백혈구는 확인되지 않았으며 단백질 수치가 86 mg/dL로 상승되어 알부민세포해리가 관찰되었다. 간접형광항체법으로 시행한 신생물말림 항체 검사에서 항 Hu, Yo, Ri 항체 등은 음성이고 효소결합면역흡착측정법으로 시행한 검사에서 항 GD1b IgG 항체가 높은 역가로 관찰되었으며(107 EU/ml, 정상치 < 20 EU/ml) 그 외에 항 GM1b, GD1b, GQ1 IgG, IgM 항체는 모두 음성이었다.

최초로 시행한 신경전도검사에서 양측 하지에서 운동 신경의 전도 속도가 다소 감소한 것이 관찰되었고, F-파 잠복기가 뚜렷하게 증가되었다. 감각 신경전도검사에서 비복 신경의 전도 속도가 지연되고 감각신경활동전위의 진폭이 경미하게 감소하였다. 첫 검사를 시행하고 11일 뒤, 18일 뒤에 추적 검사를 시행하였고 양측 상하지에서 운동 신경의 전도 속도가 다소 감소하고 척골신경에서는 진폭이 다소 감소하였으며 F-파 잠복기의 연장이 관찰되었다. 최초 신경전도검사에서 확인되었던 비복신경의 전위는 추적검사에서는 유발되지 않았고, 두 번째 검사에서 유발되지 않았던 우측 정중신경의 전위가 세 번째 검사에서는 유발되었고 전도 속도의 지연이 관찰되었다(Table 1).

이전에 없던 증상이 갑자기 발생하여 급격하게 악화되는 양상, 건반사의 소실, 경미한 양측사지의 위약, 위약에 비해 심한 증상을 보이는 체간의 감각성 운동실조, 뇌척수액 검사의 알부민세포해리, 항체 역가 상승을 모두 고려하여 길랭-바레증후군으로 진단하였다. 상기 진단 하에 정맥 내 면역글로블린 kg당 0.4 g씩 총 5일간 투여하였고 증상은 더 이상 악화되지 않았고 치료 2주 경과 후 저림 증상 및 체간 실조가 이전에 비해 호전되었다. 1개월 가량 뒤에 외래 추적 관찰하였을 때 환자는 양측 손 끝의 저림 감각만 호소하였으며 신경학적 검사상 근 위약 소견은 호전되었고(MRC grade V), 체간의 보행 실조도 모두 호전되었다.

고 찰

신생물말림신경증후군(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)은 다양한 형태로 나타난다. 최근 신생물말림신경증후군을 보다 명확하게 정의하기 위해 진단 기준이 제시되었고³ 이 기준에 따르면 본 증례의 환자는 비고전적인 증후군에서 이미 알려진 종양이 있고 기존에 알려진 신경종양 항체(onconeural antibody)가 확인되지 않았으며 6개월 전 재발한 상태로 “가능(possible) 신생물말림신경증후군”으로 진단할 수 있었다.

신생물말림신경증후군 자체가 모두 드물게 나타나기는 하지만 그중 감각 신경병증이 가장 흔하게 보고되며 길랭-바레증후군이 나타나는 경우는 매우 드물게 보고된다.² 이는 암이 이미 진단된 환자에서 발생하기도 하며 첫 증상으로 길랭-바레증후군을 보인 환자에서 진단되지 않았던 악성 질환이 나중에 발견된 경우도 있었다.^{2,4} 보고된 예들에 의하면 호지킨 병과 소세포 폐암과 관련된 예가 가장 많았고, 전이성 암, 식도암, 림프종, 신장암, 식도암 등 다양한 암과 관련되어 보고되었으며 이중 본 증례의 환자와 같은 비소세포성폐암과 관련된 예는 드물게 보고 되었다.^{2,5,6} 질병의 예후는 암과 관련되어 있지 않은 길랭-바레증후군에 비하여 암과 동반한 경우 나쁜 예후를 보이는 것으로 보고 되었다.⁷

본 증례의 환자는 당뇨병을 진단받아 투약 중이었던 환자로 당뇨병성 다발신경병증을 가지고 있었을 가능성을 배제할 수 없고 이로 인해 최초 신경전도검사 이상 소견에 영향을 주었을 가능성도 있으나 과거에 신경전도검사를 시행한 적이 없어 명확히 알 수는 없는 상태였다. 하지만 평소 당뇨조절은 잘되고 있던 상태로 본 증례에서 호소했던 증상은 이전에 경험한 적은 없었으며 갑자기 발생하였다. 또한 세 번의 연속적인 검사에서 처음에는 확인되었던 비복신경의 전위가 추적검사에서는 전위가 생성되지 않았는데, 이는 일반적으로 비복신경부터 이상소견을 보이는 당뇨병성 말초신경병증의 소견과는 차이가 있으며 이 환자에서 급성으로 발생한 증상과 관련이 있는 새로 생긴 신경생리학적 변화를 반영하는 것으로 생각하였다. 세 번의 신경전도 검사 이후 추적 관찰 기간에 종양으로 인해 환자의 상태가 악화되어 더 이상의 검사는 시행하지 못하였고 저림 등의 증상과 감각실조가 호전된 것으로 미루어 임상적으로 치료의 효과를 추정할 수 있었다.

환자는 증상이 발생하기 약 3개월 전부터 화학항암치료(Etoposide/cisplatin(EP))를 받았는데 cisplatin은 감각신경병증을 잘 일으키는 것으로 알려져 있어 이에 대한 감별도 필

요하였다. Cisplatin에 의해 발생하는 신경병증은 주로 30-40%의 환자에서 나타나며 원위부에 우세한 감각신경병증으로 대부분 운동증상은 보이지 않는다. 신경 독성은 누적 용량이 400-500 mg/m² 초과할 경우 나타나기 시작한다고 알려져 있고 신경전도검사에서 감각신경활동전위의 진폭과 감각신경전도속도가 감소하고 운동신경전도속도는 정상인 것이 특징이다.⁸ 본 증례의 환자의 경우 누적 용량이 340.9 mg/m²이었고 신경전도검사에서 운동신경전도속도의 감소도 동반되어 있어 cisplatin에 의해 유발된 감각신경병증의 가능성은 낮을 것으로 생각하였다. Cisplatin에 의한 신경병증의 치료로는 지금까지 뚜렷하게 효과적이라고 알려진 것이 없으나 GBS의 경우 정맥 내 면역글로불린으로 치료를 할 수 있다. 이 증례의 환자에서는 GBS의 증상이 주로 감각 증상으로 cisplatin에 의한 신경병증과 임상적으로는 매우 유사하였으나 길랭-바레증후군으로 진단하고 정맥 내 면역글로불린을 투약하였을 때 환자의 증상이 더 이상 진행하지 않고 호전되는 양상을 보였다.

본 증례에서 항 Hu, Yo, Ri 항체와 같은 종양신경항체 (onconeural antibody)는 발견되지 않았고 항 GD1b 항체가 단일 항체로 확인되었다. 환자는 임상적으로 감각 실조를 보였는데 이것은 항 GD1b IgG 항체가 등뿌리신경절 등에 결합하여 감각 실조를 일으킨다는 기존의 연구 및 보고와도 일치하는 것으로 생각되었다.^{9,10}

기존 보고에서 신생물탈립신경증후군으로 인한 길랭-바레증후군환자에서 정맥 내 면역글로불린 치료를 한 경우 예후가 더 좋을 수 있음이 제시되었고⁷ 본 증례에서도 정맥 내 면역글로불린 치료 후 환자의 증상은 악화 없이 호전되어 좋은 예후를 보였다. 악성질환이 동반된 길랭-바레증후군 환자의 사망률이 높은 것을 고려할 때 나은 예후를 위하여 악성질환이 없는 환자와 동일하게 정맥 내 면역글로불린을 사용하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다. 하지만 아직까지 보고된 증례의 수가 적어 정맥 내 면역글로불린의 투약과 예후와의 구체적인 상관관계, 정맥 내 면역글로불린의 용량, 부작용 등에 대해서는 연구가 이루어져야 할 것이다.

이 증례는 편평상피세포 폐암을 진단받은 환자에서 발생한 항 GD1b IgG 항체가 양성인 길랭-바레증후군의 예로서 향후 길랭-바레증후군 환자를 진단함에 있어 신생물탈립신경증후군의 일환으로 발생하였을 가능성을 고려할 것과 치료에 있어 기저질환에 상관없이 적극적인 정맥 내 면역글로불린 치료를 하는 것이 나은 예후에 도움이 될 것이라는 점을 시사하는 바이다.

REFERENCES

1. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-1666.
2. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 2005;18:598-603.
3. Graus F, Delattre J, Antoine J, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
4. Vigliani M-C, Magistrello M, Polo P, Mutani R, Chiò A. Risk of cancer in patients with Guillain-Barre syndrome (GBS). *J Neurol* 2004;251:321-326.
5. Cicero G, Fulfaro F, Caraceni A, Arcara C, Badalamenti G, Intrivici C, et al. A case of guillain-barre syndrome in a patient with non small cell lung cancer treated with chemotherapy. *J Chemother* 2006;18:325-327.
6. Navani V, Webster D, Williams SK, Agranoff D. Guillain-Barré syndrome as a paraneoplastic manifestation of disseminated squamous cell carcinoma. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii: bcr2013009700.
7. Naveed S, Okoli K, Hollingsworth J, Kasmani R. Guillain-Barre syndrome as a paraneoplastic manifestation of small-cell carcinoma of lung. *South Med J* 2010;103:156-158.
8. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13:27-46.
9. Kusunoki S, Hitoshi S, Kaida KI, Arita M, Kanazawa I. Monospecific anti-GD1b IgG is required to induce rabbit ataxic neuropathy. *Ann Neurol* 1999;45:400-403.
10. Miyazaki T, Kusunoki S, Kaida K, Shiina M, Kanazawa I. Guillain-Barré syndrome associated with IgG monospecific to ganglioside GD1b. *Neurology* 2001;56:1227-1229.