

얼음검사 양성을 보인 비-눈근육무력증 2예

Two Cases with Positive Ice Tests Mimicking Ocular Myasthenia Gravis

서의종 · 박아람 · 정승아

Eoi Jong Seo, MD, Aram Park, MD, Seung Ah Chung, MD, PhD

아주대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: To report two patients with positive ice tests who had diplopia and blepharoptosis caused by something other than ocular myasthenia gravis.

Case summary: A 35-year-old female presented with a one-week history of inability to adduct the left eye and left blepharoptosis. Although the ice test was positive, serum anti-acetylcholine receptor binding antibody and the repetitive nerve stimulation test were negative. Brain angiography showed an aneurysm of the left posterior communicating artery, leading to the diagnosis of left pupil-sparing oculomotor nerve palsy. A 25-year-old female presented with an 8-month history of intermittent horizontal diplopia and blepharoptosis in the right eye. The ice test was positive, however serum anti-acetylcholine receptor binding antibody and the repetitive nerve stimulation test were negative. Anti-nuclear antibody was positive (titer 1:160).

Conclusions: The ice test is a useful screening test for myasthenia gravis. However, a series of differential diagnoses including blepharoptosis and ocular motility disorder should be considered because these conditions also show a positive result in the ice test.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(2):309-315

Key Words: Anti-nuclear antibody, Ice test, Myasthenia gravis, Oculomotor nerve palsy

중증근무력증은 신경근접합부의 후접합부에 있는 아세틸콜린수용체에 대한 자가항체로 인해 발생하는 자가면역 질환이다. 눈근육무력증은 이 중증근무력증이 눈근육에만 국한되어 나타나는 경우로, 전체 중증근무력증의 15-20%를 차지한다.^{1,2} 일중변동을 특징으로 하는 눈꺼풀처짐과 함께, 복시를 유발하는 안구운동장애가 다양한 형태로 나타나 여러 마비사시와의 감별이 어려울 때가 종종 있다.^{1,2} 더욱이 눈근육무력증은 전신근무력증보다 항아세틸콜린수용체 항

체와 반복신경자극검사의 양성률이 낮아 진단이 어려울 때가 많다.^{1,3} 중증근무력증의 증상이 추운 환경에서 호전되는 특징을 이용한 얼음검사는 환자의 눈꺼풀 위에 얼음을 2-5 분 동안 올려 놓은 후 측정한 윗눈꺼풀테-각막반사거리 (marginal reflex distance 1, MRD₁)가 얼음처리 전에 비해 2 mm 이상 증가하면 양성으로 판정한다.⁴ 얼음검사는 눈근육무력증의 진단에 있어서 콜린에스테라제억제제 투여검사에 필적하는 높은 민감도와 특이도를 보이며, 시간적, 비용적 효율성이 있어 유용한 선별검사로 알려졌다.^{3,4} 그러나 기계적 눈꺼풀처짐이나 퇴행성 눈꺼풀처짐, 천포창과 동반된 눈꺼풀처짐, 염증성 4번 뇌신경마비에서도 양성소견이 보고되었다.^{5,6}

저자들은 눈꺼풀처짐과 두눈복시를 주소로 내원한 젊은 여자 환자에서 얼음검사서 양성을 보였지만 근육무력증 이외의 다른 원인이 밝혀진 증례 2예를 경험하여 보고하고자 한다.

■ Received: 2014. 6. 21. ■ Revised: 2014. 10. 14.

■ Accepted: 2015. 1. 27.

■ Address reprint requests to Seung Ah Chung, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Ajou University Medical Center,
#164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-380, Korea
Tel: 82-31-219-5257, Fax: 82-31-519-5209
E-mail: mingming8@naver.com

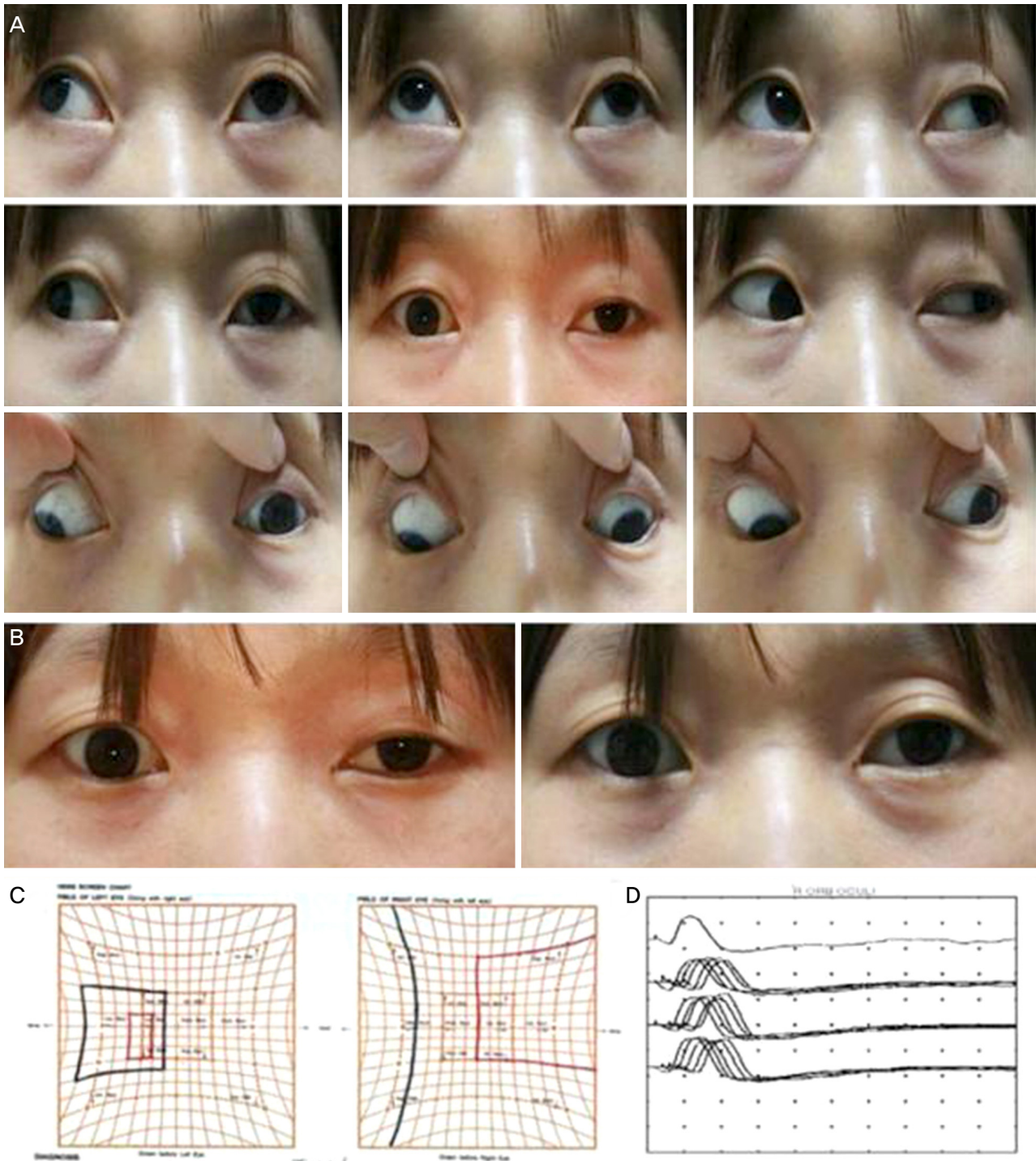


Figure 1. (A) Nine-cardinal gaze photographs of case I showing left blepharoptosis and severe limitation on adduction, infraduction, and moderate limitation on supraduction of the left eye. (B) Photographs showing improvement of left blepharoptosis following application of the ice pack: before (left column) and after applying ice pack for 2 minutes (right column). (C) Hess screen chart revealing left oculomotor nerve palsy. (D) Repetitive nerve stimulation test showing normal response of the orbicularis oculi.

증례보고

증례보고 1

특별한 과거력이 없는 35세 여자 환자가 1주 전부터 시작

된 수직복시와 좌안 눈꺼풀처짐을 주소로 내원하였다. 정면 주시에서 30프리즘 디옵터(PD) 좌안 외사시와 5 PD 좌안 상사시가 있었고, 좌안의 심한 내전장애(4-)와 하전장애(4-) 그리고 중등도의 상전장애(2-)가 관찰되었다(Fig. 1A, C). 눈



Figure 2. (A) Oblique anterior, (B) lateral (magnified), (C) oblique posterior three-dimension reconstructed digital subtraction angiography showing a 5.7 × 3.0 × 3.4-cm-sized saccular aneurysm on the left posterior communicating artery (indicated by white arrows).

주변부를 포함한 좌측 두부의 통증이 있었지만 안구를 움직일 때 통증을 호소하지는 않았으며, 동공부등은 없었고 동공반사는 정상이었다. 좌안 눈꺼풀처짐은 중등도($MRD_1 = 2 \text{ mm}$)이었고 일중변동이 있지는 않았지만, 열음검사는 양성이었다(Fig. 1B). 열감을 동반한 장염이 있어 콜린에스테라제 억제제 투여검사를 시행하지 못하였지만 혈청 항아세틸콜린수용체 결합항체는 음성이고, 반복신경자극검사에서 정상소견이었다(Fig. 1D). 지속적인 두통으로 타과에서 시행한 뇌 전산화단층촬영과 혈관조영술에서 좌측 후교통동맥의 동맥류가 발견되어 동공을 침범하지 않은 좌측 동안신경마비로 진단하였다(Fig. 2). 신경외과수술을 시행 받고 5개월 뒤 좌안 안구운동장애와 눈꺼풀처짐이 모두 소실되었고 복시도 호소하지 않았다.

증례보고 2

25세 여자 환자가 8개월 전부터 시작된 간헐적인 수평복시를 주소로 내원하였다. 정면주시에서 8 PD 원거리 내사위가 있는 것을 제외하고는 특이소견이 관찰되지 않았다. 하지만, 1주 뒤 중등도의 우안 눈꺼풀처짐($MRD_1 = 2 \text{ mm}$)이 관찰되었고, 정면주시에서 8 PD 내사시와 4 PD 우안 하사시가 있었으며 위로 쳐다보면 우안 하사시가 8 PD로 악화되었다. 우안의 정도 상전장애(1-)가 관찰되었다(Fig. 3A, C). 우안 눈꺼풀처짐의 일중변동은 명확하지 않았지만 열음검사서 양성이었다(Fig. 3B). 혈청 항아세틸콜린수용체 결합항체는 음성이고 반복신경자극검사에서 정상소견이었다(Fig. 3D). 안와 전산화단층촬영에서 특이소견이 관찰되지 않았다. 갑상샘기능검사는 정상이고 갑상샘 항체는 음성이었으나, 항핵항체 양성(1:160, nucleolar type)이었다.

경구스테로이드 복용을 권유하였으나 자의로 복용하지 않았고 추가적인 류마티스 검사도 거절하였다. 1달 뒤 증상과 소견이 특별한 치료 없이 소실되었다. 이후 1년 동안 증상의 재발 없이 지내고 있다.

고 찰

중증근무력증은 눈꺼풀처짐이나 복시, 안구운동장애를 보이는 경우 항상 감별진단으로 염두에 두어야 할 만큼 다양한 임상양상을 보인다.^{1,2} 더욱이 근무력증에 대해서는 아직 확정적인 진단검사가 없기 때문에 진단에 어려움이 따르며 혈액검사와 전기생리검사와 같은 여러 검사가 동시에 이루어져야 한다.^{2,3} 특히, 눈에만 국한되는 눈근육무력증은 근무력증의 여러 진단검사에서 전신근무력증에 비해 낮은 양성률을 나타내는 경우가 많아 더욱 어려움이 있다.^{2,3}

근무력증의 진단검사 가운데 가장 대표적이고 신뢰성이 높은 것은 콜린에스테라제억제제 투여검사(Edrophonium 검사, Neostigmine 검사)이다.^{2,3} 전신근무력증의 경우 88%의 민감도와 97%의 특이도를 보이고, 눈근육무력증의 경우 92%의 민감도와 97%의 특이도를 보이는 것으로 알려졌다.³ 그러나 복시와 눈꺼풀처짐을 모두 보이는 눈근육무력증환자의 1/3에서 복시의 호전 없이 눈꺼풀처짐만 호전되며, 특히 유병기간이 긴 환자에서는 위음성률이 높아지는 경향을 보이므로 해석에 주의가 필요하다.² 더욱이 약물작용이 빠르고 지속시간이 짧은 Edrophonium을 국내에서는 더 이상 사용하기가 어려워 작용시간이 긴 Neostigmine을 사용하여야 하므로 검사 시간이 다소 길다. 그리고 약제의 부작용이 있을 수 있다는 단점이 있다. 무스카린 작용으로

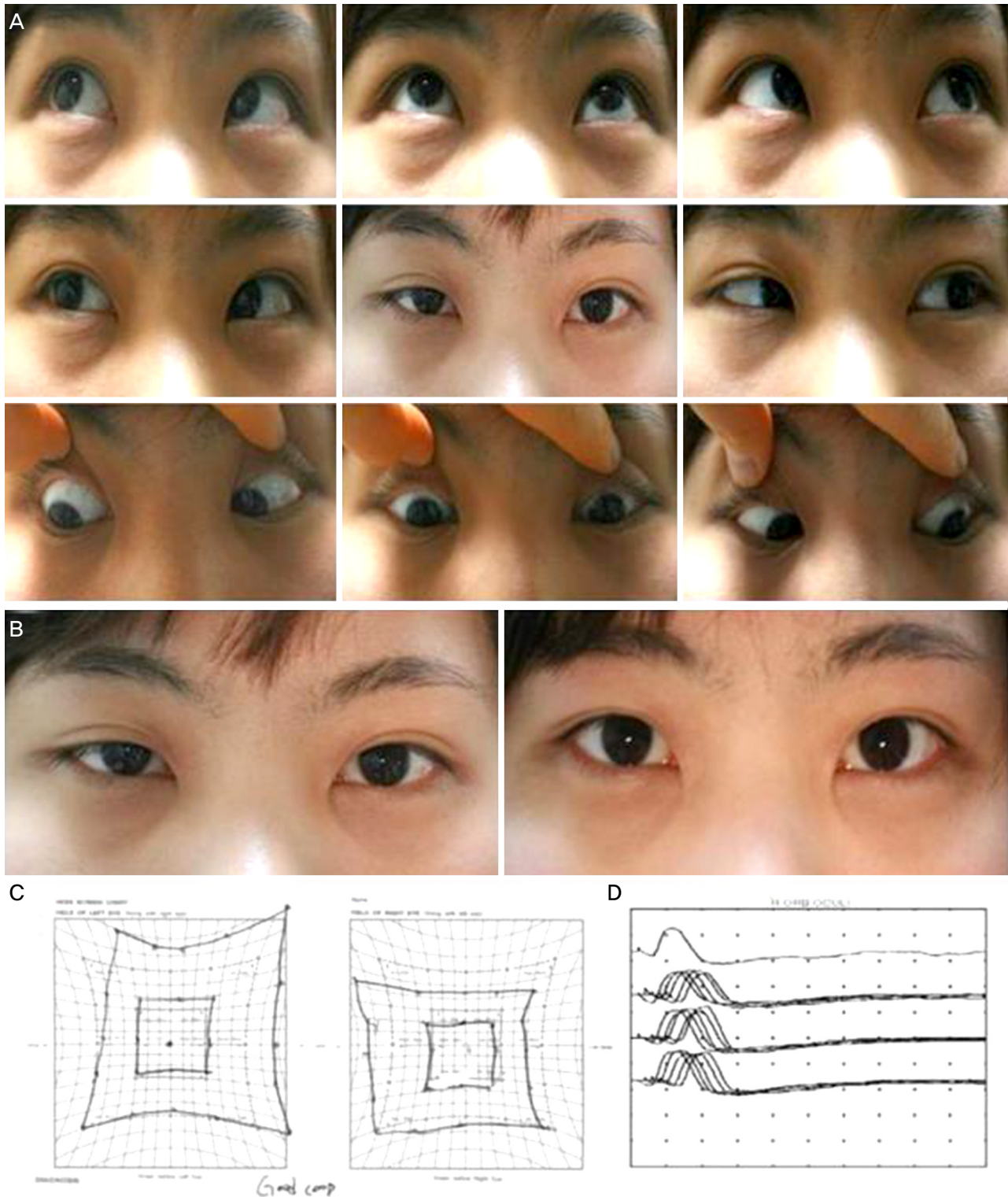


Figure 3. (A) Nine-cardinal gaze photographs of case II one week after the initial visit showing right blepharoptosis and slight limitation on supraduction of the right eye. (B) Photographs showing improvement of right blepharoptosis following application of the ice pack: before (left column) and after applying ice pack for 2 minutes (right column). (C) Hess screen chart revealing underaction of the right superior rectus. (D) Repetitive nerve stimulation test showing normal response of the orbicularis oculi.

인한 눈물, 침, 땀 등의 분비물 증가, 오심, 구토, 복통, 얼굴
홍조와 니코틴 작용으로 근육연축과 신경근접합부의 과도한

억제가 발생하여 저혈압, 서맥, 심정지로 인한 사망과 같은
매우 드물지만 심각한 문제가 발생할 수 있어 주의를 요한

다.² 또한, 근무력증과 유사한 증상을 보이는 Eaton-Lambert syndrome, 보툴리즘(botulism), 선천성 종말판아세틸콜린수용체 결핍증, 길랑바레 증후군(Guillain-Barré syndrome), 근위축측색경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 뇌줄기신경아교종(brainstem glioma)과 같은 질환에서도 양성을 보일 수 있으므로 주의하여야 한다.²

항아세틸콜린수용체 항체는 전신근무력증의 경우 96%의 민감도와 99%의 특이도를 보이지만, 눈근육무력증의 경우 44%의 민감도와 98%의 특이도를 보인다.³ 항체로는 결합, 차단, 조절 항체들이 알려져 있고 그중 결합항체가 선별검사로 흔히 이용된다. 하지만, Eaton-Lambert syndrome, 운동신경세포병(motor neuron disease), 근무력증 친족, 근무력증이 없는 가슴샘종에서도 양성일 수 있다.⁷ 드물게 근육 특이티로신키나아제(muscle specific tyrosin-kinase, MuSK)에 대한 항체가 눈근육무력증에서 검출되기도 하는데, 본 증례에서는 시행하지 않았다.

반복신경자극검사는 눈근육무력증에서는 29%의 민감도와 94%의 특이도를 보인다.³ 특히, 눈근육무력증에서는 새끼별립근에서 검사를 시행하면 15%의 양성률을 보이고, 눈둘레근에서 시행하더라도 46%에서만 양성을 나타내므로 반복신경자극검사에서 정상반응을 보이더라도 근무력증을 배제할 수는 없다.^{8,9} 본 증례에서는 상대적으로 양성률이 높은 눈둘레근에 시행하였음에도 모두 정상반응을 보였다.

얼음검사는 임상에서 간편하게 시행할 수 있고, 눈근육무력증의 진단에 있어 콜린에스테라제억제제 투여검사에 필적하는 높은 민감도(94%)와 특이도(97%)를 가지는 유용한 선별검사 중 하나이다.³⁻⁶ 많은 연구에서 얼음검사의 민감도는 80%에서 100%로 알려졌고, 국내 연구에서도 80%의 양성률을 보였다.^{3,10} 하지만 얼음검사의 정확도에 대한 연구들은 대부분 이미 중증근무력증으로 진단된 환자를 대상으로 다른 원인으로 눈꺼풀처짐이 있는 환자와 비교한 것들이어서 환자선정오류(selection bias)를 포함하고 있을 수 있다. 즉, 민감도와 특이도가 과대평가되어 있을 수 있다.^{3,5}

얼음검사의 원리는 신경근접합부의 온도를 낮추므로 아세틸콜린 분해효소인 콜린에스테라제의 활성이 감소되어 나타나는 것으로 생각한다.^{6,11-14} Borenstein and Desmedt¹²는 근육 온도를 2℃ 낮추었을 때 신경근접합부에서 아세틸콜린의 효과적인 이동이 확인되고 5℃ 낮아지면 근수축력이 증가하는 현상을 보고하였다. 이를 토대로 Saavedra et al¹³은 눈근육무력증에 대한 진단검사로 얼음검사를 제시하였다. 이들은 얼음검사의 원리를 냉각으로 인한 아세틸콜린 분해효소의 반응성 감소로 설명하였다. 실제로 콜린에스테라제는 온도가 40℃에서 30℃로 감소할 때 전혈에서는 18%, 혈장에서는 38%의 활성감소를 보이며, 온도와 혈액

내 콜린에스테라제의 활성도가 양의 상관관계를 가지는 것으로 확인되었다.^{13,14}

일반적으로 얼음검사는 눈꺼풀처짐에는 뚜렷한 효과를 보이지만, 안구운동장애에는 사용할 수 없는 것으로 알려졌다.¹¹ 이는 외안근의 부착부가 근육보다 힘줄로 되어 있어 눈꺼풀 표면에 적용하는 방법으로는 신경근접합부의 냉각이 쉽지 않기 때문으로 생각한다.⁵ 하지만 냉각시간을 충분히 하면 안구운동장애도 호전시킬 수 있다는 보고들이 있다.^{6,11} Ellis et al¹¹과 Chatzistefanou et al⁶은 2분 정도의 얼음 접촉은 중증근무력증에 의한 눈꺼풀처짐을 회복시키고, 5분 이상 접촉시키면 외안근 기능이 회복되어 얼음검사를 안구운동장애에도 이용할 수 있다고 하였다. 본 증례에서는 얼음으로 5분 가량 냉각하였을 때, 또 다른 날 반복검사하여도 눈꺼풀처짐은 호전되었지만, 안구운동장애에는 변화가 없었다.

얼음검사를 중증근무력증과 유사한 소견을 보일 수 있는 다른 신경근접합부질환에 대하여 시행한 연구는 아직 없다.¹¹ 하지만, Fakiri et al⁵은 기계적 눈꺼풀처짐이나 퇴행성 눈꺼풀처짐에서도 얼음검사에 양성소견을 보였다 하였고, Alaraj et al¹⁵은 미용목적의 Botulinum toxin A 주사 후 발생한 일시적 눈꺼풀처짐에 있어서도 얼음검사에 양성소견을 보인 증례를 보고하였다. Chatzistefanou et al⁶은 염증성 4번뇌신경마비와 자가면역질환인 천포창과 동반된 눈꺼풀처짐 환자에서도 얼음검사 양성이었다고 하였다. 본 증례의 두번째 환자도 다른 자가면역에 의한 일시적인 눈꺼풀처짐이었을 가능성이 있어 보인다. 핵항체는 정상인의 5%에서도 검출되기는 하지만, 역가가 높을수록 자가면역질환과 관련이 높은 것으로 알려졌다.¹⁶ 핵항체 양성인 진단기준에 포함되는 전신루푸스의 초기 증상으로 눈근육무력증과 유사한 임상소견을 보이거나, 두 질환이 동반된 증례들도 이미 보고되었다.¹⁷⁻¹⁹ 뇌동맥류에 의한 안과적 증상이 변동성이 있는 눈근육무력증과 유사하였던 증례들도 알려져 있다.^{20,21} 모두 본 증례와 유사하게 뇌동맥류에 의한 동안신경마비이지만, 동공반응이 보존되었고 불완전마비인 경우들이었다.^{20,21} 뇌동맥류에 의한 동안신경마비는 신경외과수술 후 비교적 회복이 가능한 것으로 알려졌다, 본 증례에서도 회복이 되었으며 증상이 발생한 지 일주일 이내에 신경외과수술이 시행되었기 때문에 동안신경 말초부분의 직접적인 손상은 적었을 가능성이 있다. 따라서, 본 증례의 동안신경마비 환자에서 얼음검사 양성을 보일 수 있었던 것은 온도하강으로 인해 동안신경의 신경근접합부(말초)에 남아있던 아세틸콜린의 효율이 증가하였거나 신경전도가 호전되어서 가능하였을 수 있다. 물론 두 증례 모두 근무력증과 다른 원인이 동반된 경

우일 수도 있다. 하지만, 첫 증례는 동안신경마비의 임상 소견이 뇌동맥류에 대한 신경외과수술 후 사라졌고, 두 번째 증례의 경우, 정확한 원인을 알 수 없지만 증상이 간헐적이기는 하여도 근무력증에서 특징적으로 나타나는 일중 변화나 피로에 의한 증상악화소견이 없어 전형적이지는 않았다.

얼음검사가 특별한 부작용 없이 쉽게 검사할 수 있고, 민감도와 특이도가 비교적 높아 중증근무력증의 선별검사로 유용한 것은 분명하지만, 본 증례에서와 같이 중증근무력증 이외의 원인에서도 양성소견을 보일 수 있으므로 중증근무력증의 정확한 진단을 위해서는 임상소견을 바탕으로 여러 검사결과를 통합하여 해석하는 것이 필요 하겠다.

REFERENCES

- 1) Elrod RD, Weinberg DA. Ocular myasthenia gravis. *Ophthalmol Clin North Am* 2004;17:275-309; v.
- 2) Barton JJ, Fouladvand M. Ocular aspects of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2000;20:7-20.
- 3) Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16:459-67.
- 4) Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology* 1999;106:1282-6.
- 5) Fakiri MO, Tavy DL, Hama-Amin AD, Wirtz PW. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle Nerve* 2013;48:902-4.
- 6) Chatzistefanou KI, Kouris T, Iliakis E, et al. The ice pack test in the differential diagnosis of myasthenic diplopia. *Ophthalmology* 2009;116:2236-43.
- 7) 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.
- 8) Hong YH, Kwon SB, Kim BJ, et al. Prognosis of ocular myasthenia in Korea: a retrospective multicenter analysis of 202 patients. *J Neurol Sci* 2008;273:10-4.
- 9) 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.
- 10) Hwang SJ, Lee TS, Park BW. The usefulness of ice test for diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:1611-7.
- 11) 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.
- 12) Borenstein S, Desmedt JE. Temperature and weather correlates of myasthenic fatigue. *Lancet* 1974;2:63-6.
- 13) Saavedra J, Femminini R, Kochen S, deZarate JC. A cold test for myasthenia gravis. *Neurology* 1979;29:1075.
- 14) Reiner E, Buntic A, Trdak M, Simeon V. Effect of temperature on the activity of human blood cholinesterases. *Arch Toxicol* 1974; 32:347-50.
- 15) Alaraj AM, Oystreck DT, Bosley TM. Variable ptosis after botulinum toxin type a injection with positive ice test mimicking ocular myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2013;33:169-71.
- 16) Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73:17-23.
- 17) Appenzeller S, Veilleux M, Clarke A. Third cranial nerve palsy or pseudo 3rd nerve palsy of myasthenia gravis? A challenging diagnosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:836-40.
- 18) Koch M, Langmann A. Diplopia as the presenting sign of systemic lupus erythematosus: the chameleon diagnosis. *J AAPOS* 2006; 10:184-5.
- 19) Stoecker Z, Neiman A, Elbirt D, et al. High prevalence of systemic lupus erythematosus in 78 myasthenia gravis patients: a clinical and serologic study. *Am J Med Sci* 2006;331:4-9.
- 20) Tummala RP, Harrison A, Madison MT, Nussbaum ES. Pseudo-myasthenia resulting from a posterior carotid artery wall aneurysm: a novel presentation: case report. *Neurosurgery* 2001;49: 1466-8; discussion 1468-9.
- 21) Mindel JS, Charney JZ. Bilateral intracavernous carotid aneurysms presenting as pseudo-ocular myasthenia gravis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989;87:445-57; discussion 457-62.

= 국문초록 =

얼음검사 양성을 보인 비-눈근육무력증 2예

목적: 복시와 눈꺼풀처짐을 주소로 내원한 환자가 얼음검사에서 양성을 보였지만 눈근육무력증 이외의 다른 원인이 있었던 증례 2예를 보고하고자 한다.

증례요약: 1주 전부터 시작된 좌안 내전장애와 눈꺼풀처짐을 주소로 내원한 35세 여자 환자는 얼음검사 양성이었지만, 혈청 항아세틸콜린수용체 결합항체와 반복신경자극검사에서 음성이었고 뇌혈관조영술에서 좌측 후교통동맥의 동맥류가 관찰되어 동공을 침범하지 않은 좌측 동안신경마비이었다. 8달 전부터 시작된 간헐적인 수평복시와 우안 눈꺼풀처짐을 주소로 내원한 25세 여자 환자는 얼음검사 양성이었지만, 혈청 항아세틸콜린수용체 결합항체와 반복신경자극검사에서 음성이었고 항핵항체 양성(1:160)이었다.

결론: 얼음검사는 중증근무력증의 유용한 선별검사이지만, 눈꺼풀처짐과 안구운동장애를 보일 수 있는 다른 감별진단에서도 양성일 수 있어 주의가 필요하다.

〈대한안과학회지 2015;56(2):309-315〉
