

= 증례보고 =

항암치료 후 발생한 외향신경마비 2예

박정민

메리놀병원 안과

목적: 항암치료와 관련하여 발생한 외향신경마비 2예가 있어 이를 보고하고자 한다.

증례요약: (증례 1) 유방암으로 진단받고 cyclophosphamide, doxorubicin, paclitaxel 항암 치료를 받던 49세 여자로서 항암치료 시작 6주에 좌안의 외측 주시에 경도의 제한과 정면 주시시 30 프리즘디옵터(PD)의 내사시를 보여 좌안의 외향신경마비로 진단하였다. (증례 2) 29세 남자로 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)으로 진단 받고 cyclophosphamide, adriamycin, vincristine과 prednisolone 병합요법을 시행 후 7주에 양안의 외측 주시에 경도의 제한이 있었으며 정면 주시시 20PD의 내사시를 보여 양안 외향신경마비로 진단할 수 있었다. 두 환자 모두 항암치료제를 변경한 것 이외의 특별한 치료는 시행하지 않고 경과 관찰을 시행하였다. 첫번째 환자의 경우 증상 발생 후 2개월째부터 복시의 호전이 있었으며, 4개월 후에는 안구의 내측 편위가 소실되었다. 두번째 환자의 경우 경과 관찰 2개월째부터 복시의 호전을 보였고 3개월에는 안구의 내측 편위가 소실되었다.

〈대한안과학회지 2008;49(11):1871-1876〉

암환자에서 항암치료는 복시 및 안구운동장애를 일으킬 수 있는 원인 중 하나이지만, 빈도가 높지 않아 실제적으로 항암치료를 행하는 다른 과 의사들 및 안과의 사들에 의해 흔히 간과되기도 한다.^{1,2} 또한 안과적으로 사용하는 항암제의 종류가 매우 국한되어 있으며, 사용 빈도 또한 매우 낮아 이에 대한 안과적 연구가 미비한 상태이다. 항암치료와 연관되어 안구운동장애가 발생시 복시, 눈꺼풀처짐, 사시 등이 발생 가능하며, 복시와 사시는 함께 나타나는 경우가 대부분이나, 복시나 사시가 단독으로 나타나는 경우도 있다.³ 항암치료 후 발생한 외향신경마비에 대해 국내에서는 보고된 바가 없어 항암치료와 관련하여 발생한 외향신경마비 2예를 보고하고자 한다.

증례보고

〈접수일 : 2008년 6월 30일, 심사통과일 : 2008년 9월 2일〉

통신저자 : 박 정 민
부산시 중구 대청동 4가 12
메리놀병원 안과
Tel: 051-461-2469, Fax: 051-462-3534
E-mail: pj1438@hanmail.net

* 본 논문의 요지는 2007년 대한안과학회 제98회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

증례 1

유방암을 진단받고 변형근치유방절제술 후 cyclophosphamide (600 mg/m²/d), doxorubicin (60 mg/m²/d), paclitaxel (175 mg/m²/d)의 복합항암치료를 받던 49세 여자 환자로, 항암치료를 시작한지 6주째부터 복시와 좌안의 내측편위를 주소로 내원하였다. 내원 당시 교정시력은 우안 1.0, 좌안 0.9였고 안구운동검사 시 좌안의 외측 주시에 경도의 제한을 보였다(Fig. 1). 정면 주시 시 30 프리즘디옵터(PD)의 내사시를 보였고, 골드만복시 검사에서 좌측주시 시 복시를 보였으며(Fig. 2A), 헤스차트 검사상 좌안의 외향신경마비를 보였다(Fig. 3).

세극등 검사와 안저 검사상 특이 소견을 보이지 않았고, 안압검사, 시야검사, 안구돌출검사에서는 이상 소견을 보이지 않았다. 전이를 감별하기 위해 시행한 뇌자기공명영상 촬영에서 특이 소견은 관찰되지 않았고, 뇌하수체 호르몬 검사와 뇌척수액 검사는 정상 범위로 측정되었다.

cyclophosphamide (100 mg/m²/d), methotrexate (40 mg/m²/d), 5-fluorouracil (600 mg/m²/d)로 항암치료약제를 변경하였으며, 증상 발생 2개월 후 20 PD로 내사시가 감소되었고 복시의 호전이 있었으며(Fig. 2B), 4개월 후에는 안구의 내측편위와 복시가 모두 소실되었다.



Figure 1. Nine cardinal photographs of case 1 patients showing mild limitation of left lateral gaze. She had a left esotropia of 30 prism diopters (PD) in the primary position.

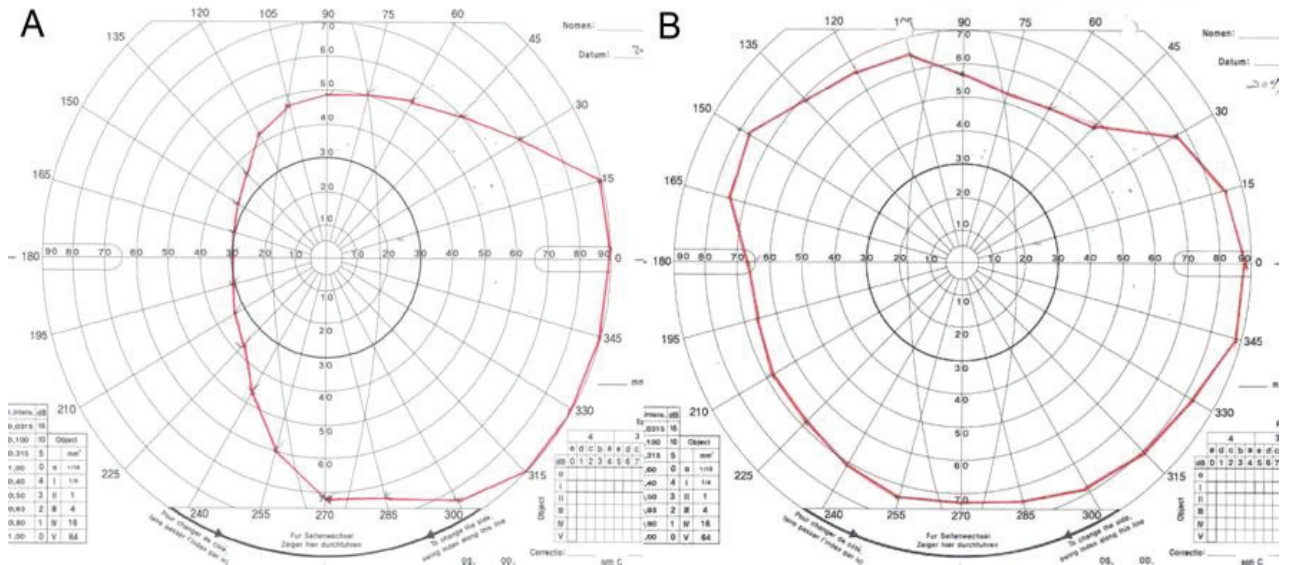


Figure 2. Goldmann diplopia test in the case 1 patient (A) at the first visit. (B) After 2 months.

증례 2

왼쪽 비강상악동(nasomaxillary sinus)의 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)으로 진단받고 ifosfamide ($1000 \text{ mg/m}^2/\text{d}$), methotrexate ($30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$), etoposide ($100 \text{ mg/m}^2/\text{d}$), prednisolone (100 mg/d) 병합요법을 시행 받은 29세 남자 환자로 치료 시작 4개월 후 leptomeningeal seeding이 발견되어 cyclophosphamide ($1000 \text{ mg/m}^2/\text{d}$), adriamycin ($50 \text{ mg/m}^2/\text{d}$), vincristine

($1.4 \text{ mg/m}^2/\text{d}$), prednisolone ($100 \text{ mg/m}^2/\text{d}$)으로 치료약제 변경 후 7주 후부터 발생한 복시를 주소로 내원하였다. 내원시 교정시력은 우안 1.0, 좌안 1.2이었고, 양안의 외측 주시에 경도의 제한이 있었으며 (Fig. 4), 정면 주시시 20PD의 내사시를 보여 양안 외향신경마비로 진단할 수 있었다. 뇌 및 안와단층촬영에서 뇌와 안와내로의 침범은 관찰되지 않았다. 원래 쓰던 약제로 변경하고 경과 관찰을 시행하였으며 2개월째부터 복시의 호전을 보였고, 3개월 후에는 양안의 내측 편위가 완전히 소실되었다.

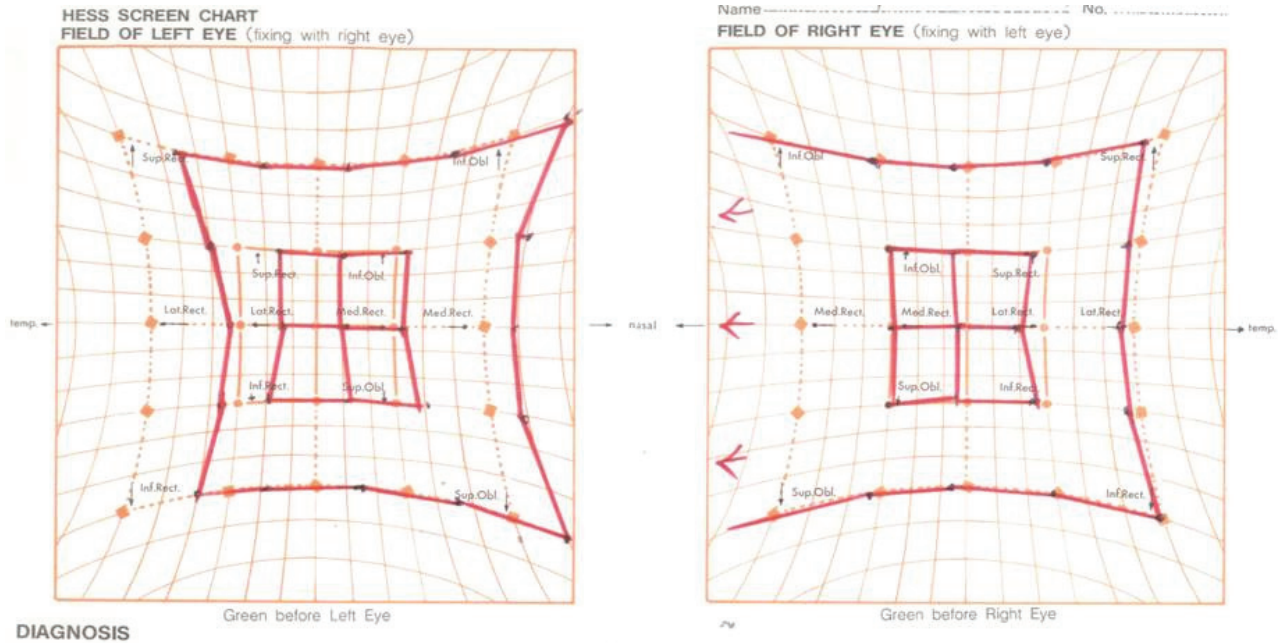


Figure 3. The Hess chart showing limited abduction in the left eye. (Case 1)

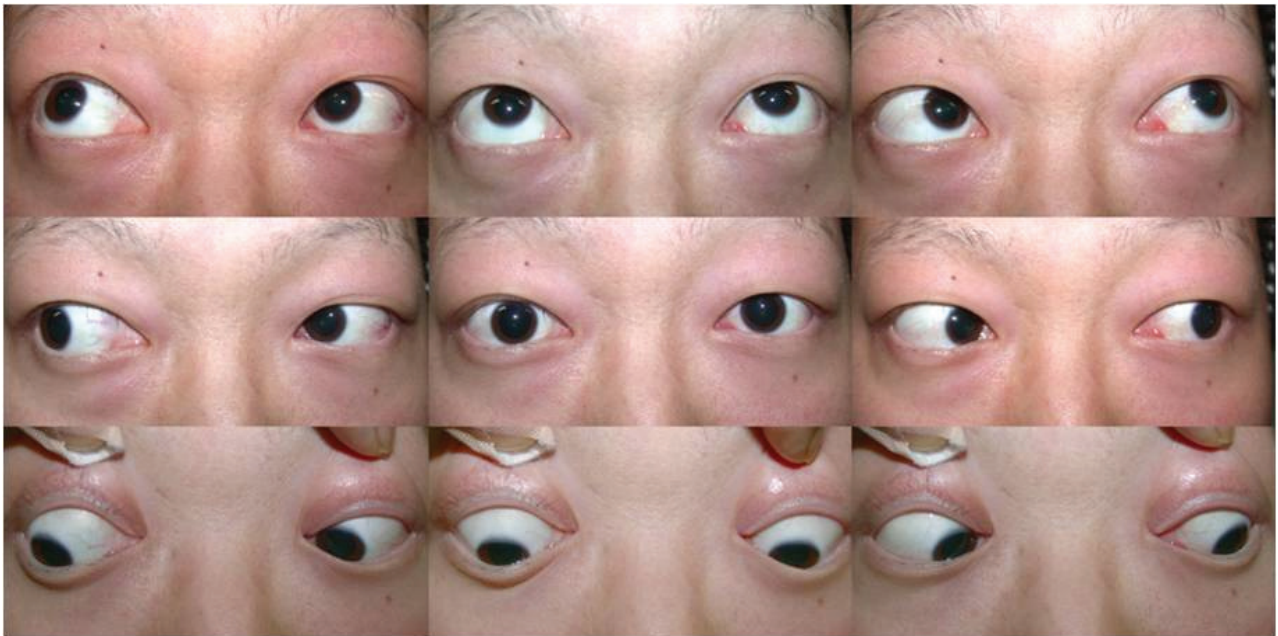


Figure 4. Nine cardinal photographs of case 2 patient showing mild limitation of abduction of both eyes. He had a 20PD esotropia in the primary position.

고 찰

외향신경마비는 외안근 마비 중 가장 많이 발견되며 임상 양상만으로도 진단이 어렵지 않다.⁴ 외향신경마비의 원인은 여러 연구들 마다 다르게 나왔으며, Mayo Clinic 등의 대규모 연구에서는 주로 원인불명과 혈관성 원인인 경우가 많았고,⁵ Pastel et al⁶은 원인불명

이 26%로 가장 많은 빈도를 보였으며, 그 외 고혈압만 있는 경우 19%, 당뇨와 고혈압이 같이 있는 경우 12%, 외상 12%, 다발성 경화증 7%, 종양 5% 순으로 많다고 보고하였다. 후천성 외향신경마비의 드문 원인 중 하나로 항암치료의 신경독성을 들 수 있다. 특히 vincristine은 신경독성에 대해 가장 잘 알려진 항암제로 tubulin과 결합하여 신경축삭(axon)의 이동과

신경조직의 분비 역할을 방해하여 일차적인 신경축삭의 퇴화를 초래함으로써 신경독성을 나타내는 것으로 생각되어진다.^{7,8} 말초 신경 및 자율신경계 병변이 주로 나타나고 뇌병변이 발생할 수도 있으며 투여량과 횟수, 투여 기간 등에 따라 심한 정도가 차이가 나게 된다.^{9,10} 이와 더불어 드물지만 경련이나 두개신경 마비도 나타날 수 있으며 지금까지 8개의 두개신경(2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10번)과 관련된 신경독성이 보고되었다.^{1,2, 11-14} 눈 증상으로는 눈꺼풀침짐, 눈근육마비(ophthalmoplegia)가 가장 흔하게 나타나며 한눈을 침범한 증례도 보고되었으나, 주로 두 눈을 모두 침범하는 양상을 보인다.^{1,2} 두개신경 마비는 vincristine의 신경 독성 중 늦게 나타나는 경우가 많으나, 두개신경 마비가 단독으로 나타날 경우에는 vincristine 신경 독성의 첫 증상이 될 수 있어 주의가 필요하다.^{1,11} Sandler et al²은 50명의 vincristine을 투여 받은 백혈병 환자 중 10%에서 후기 증상으로 두개신경 마비가 나타났다고 보고하였다.⁷ Vincristine의 경우 항암치료를 중단 하거나 주사량을 줄인 2~6주 후에 증상의 호전이 나타나며, 4개월 내에 완전히 회복 된다고 알려져 있으나,² Lash et al¹⁴은 급성 백혈병 환자에서 외향신경마비가 나타난 후 vincristine을 계속 투여하였음에도 불구하고, 2개월 후부터 자연 회복되기 시작한 경우를 발표하였다. Vincristine 외에도 다양한 항암제들에 의해 복시와 사시가 나타날 수 있는데, 첫번째 환자가 사용하고 있던 항암제 중 cyclophosphamide와 doxorubicin의 경우 복시와 마비사시를 모두 나타낼 수 있는 약물이며 doxorubicin은 신경학적인 마비사시 뿐만 아니라 외안근에 직접 작용하여 사시를 유발할 수도 있다고 보고된 바 있다.³ 두번째 환자의 경우 cyclophosphamide와 vincristine도 복시와 마비사시를 유발할 수 있으나 prednisolone은 복시 발생에 대해서만 보고된 적이 있고 사시 발생에 대해서는 보고된 바가 없다.³ 첫번째 환자의 경우 유방암의 항암치료 중 다른 치료 조합인 cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil로 치료 약제를 변경하여 항암치료를 지속하였으며, 2개월 후 사시각이 감소하고 복시의 호전이 있었으며, 4개월 후에는 안구의 내측 편위와 복시가 모두 소실되는 양상을 보였다. 두번째 환자의 경우, 처음에 시행한 ifosfamide, methotrexate, etoposide, prednisolone 병합요법 시에는 복시가 나타나지 않았으나 cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone으로 치료 약제를 변경한 후 7주만에 복시와 안구의 내측 편위가 나타났다. 이 환자의 경우 치료 약제를 원래대로 변경하고 단순 경과 관찰만 시행하였으며 2개월 후부터 복시의 호전이 있었고 3개월 후에는 자연 치유

되는 양상을 나타내었다.

약제에 의한 마비사시는 보통 어떤 다른 원인에 의한 안구운동장애도 밝혀지지 않을 때 붙일 수 있는 진단명으로, 약제투여 후에 안구운동 장애가 나타나야 하고, 약제를 중지하면 증상이 없어져야 하며, 뇌척수액 검사가 정상이어야 하고, 방사선학적인 뇌영상 검사상 신경장애와 관련된 뇌병변이 나타나지 않아야 한다.¹⁵

저자들은 국내에서는 아직 보고된 바가 없는 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine에 의한 한눈이나 양눈의 급성 외향신경마비 2예를 경험하였고, 항암치료 시 항암제에 의한 신경독성으로 드물지만 마비사시가 나타날 수 있음에 주의를 요하여야 하고 원인이 되는 항암제의 투여를 중지하면 대부분의 경우에서 특별한 치료 없이도 복시와 사시의 호전을 보이므로 수술을 바로 시행하지 않고 기다려 보는 것이 좋다고 생각한다. 항암제에 의한 안구운동장애를 정확히 진단하기 위해서는 의심되는 항암제를 중단하였을 때 안구운동장애가 호전되어야 하며, 그 항암제를 다시 투여하였을 때 운동장애가 다시 나타나는 것을 확인하여야 하고 이에 대한 정확한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Albert DM, Wong VG, Henderson ES. Ocular complications of vincristine therapy. Arch Ophthalmol 1967;78:709-13.
- 2) Sandler SG, Tobin W, Henderson ES. Vincristine-induced neuropathy: a clinical study of fifty leukemic patients. Neurology 1969;19:367-74.
- 3) Wheeler DT, Fraunfelder FW. Ocular motility dysfunction associated with chemotherapeutic agents. J AAPOS 2004;8:15-7.
- 4) von Noorden GK. Binocular vision and ocular motility, 5th ed. St. Louis: CV Mosby, 1996;415-22.
- 5) Rucker CW. The causes of paralysis of the third, fourth, and sixth cranial nerves. Am J Ophthalmol 1966;61:1293-8.
- 6) Patel SV, Mutyal S, Leske DA, et al. Incidence, associations, and evaluation of sixth nerve palsy using a population-based method. Ophthalmology 2004;111:369-75.
- 7) Bradley WG, Lassman LP, Pearce GW, Walton JN. The neuromyopathy of vincristine in man: clinical, electrophysical and pathological studies. J Neurol Sci 1970;10:107-31.
- 8) Delaney P. Vincristine-induced laryngeal nerve paralysis. Neurology 1982;32:1285-8.
- 9) Rosenthal S, Kaufman S. Vincristine neurotoxicity. Ann Intern Med 1974;80:733-7.
- 10) McCarthy GM, Skilling JR. A prospective cohort study of the orofacial effects of vincristine neurotoxicity. J Oral Pathol Med 1991;20:345-9.
- 11) Whittaker JA, Griffith IP. Recurrent laryngeal nerve paralysis

- in patients receiving vincristine and vinblastine. Br Med J 1977;1:1251-2.
- 12) Norton S, Stockman JA. Unilateral optic neuropathy following vincristine chemotherapy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1979;16:190-3.
- 13) Mahajan SL, Ikeda Y, Myers TJ, Baldini MG. Acoustic nerve palsy associated with vincristine therapy. Cancer 1981;47:2404-6.
- 14) Lash SC, Williams CP, Marsh CS, et al. Acute sixth-nerve palsy after vincristine therapy. J AAPOS 2004;8:67-8.
- 15) Toker E, Yenice O, Oğüt MS. Isolated abducens nerve palsy induced by vincristine therapy. J AAPOS 2004;8:69-71.

=ABSTRACT=

Abducens Nerve Palsy Induced by Chemotherapeutic Agents

Jung Min Park, M.D.

Department of Ophthalmology, Maryknoll Hospital, Pusan, Korea

Purpose: To report two cases of abducens nerve palsy that occurred after the administration of chemotherapeutic agents.

Case summary: (Case 1) A 49-year-old woman with breast cancer presented with acute onset of diplopia 6 weeks after the beginning of combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and paclitaxel. She had a left esotropia of 30 prism diopters (PD) with a mild decrease in abduction of the left eye. She was diagnosed with left abducens nerve palsy. (Case 2) A 29-year-old man with non-Hodgkin's lymphoma presented with diplopia 7 weeks after beginning combination chemotherapy including cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisolone. He had a 20PD esotropia in the primary position with a slight decrease in abduction of both eyes. He was diagnosed with bilateral abducens nerve palsy. The chemotherapy regimen of both patients was changed, and they were followed up without treatment. In case 1, diplopia improved 2 months after change of chemotherapy regimen with complete recovery within 4 months. In case 2, diplopia improved 2 months after a change of chemotherapy regimen with complete recovery within 3 months.

J Korean Ophthalmol Soc 2008;49(11):1871-1876

Key Words: Abducens Nerve Palsy, Chemotherapy, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine

Address reprint requests to **Jung Min Park, M.D.**

Department of Ophthalmology, Maryknoll Hospital

#12 4ga, Daechung-dong, Jung-gu, Pusan 600-730, Korea

Tel: 82-51-461-2469, Fax: 82-51-462-3534, E-mail: pjm1438@hanmail.net