

원활추종운동 이득 감소로 근피로도를 확인한 중증근무력증 2예

채주희¹, 신현준^{1,2}, 신병수^{1,2}, 서만욱^{1,2}, 오선영^{1,2}

¹전북대학교 의과대학 신경과학교실, ²전북대학교병원 의생명연구원

Two Cases of Myasthenia Gravis Showing Fatigability Presenting with Decreased Gain of Smooth Pursuit

Ju-Hee Chae¹, Hyun-June Shin^{1,2}, Byoung-Soo Shin^{1,2}, Man-Wook Seo^{1,2}, Sun-Young Oh^{1,2}

¹Department of Neurology, Chonbuk National University Hospital, Chonbuk National University Medical School, Jeonju; ²Biomedical Research Institute, Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

• Received April 9, 2019
Revised May 31, 2019
Accepted June 3, 2019

• Corresponding Author:
Sun-Young Oh
Department of Neurology, Chonbuk National University Hospital, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel: +82-63-250-1896
Fax: +82-63-251-9363
E-mail: ohsun@jbnu.ac.kr
ORCID code:
https://orcid.org/0000-0003-3174-1680

• Copyright © 2019 by
The Korean Balance Society.
All rights reserved.

• This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease caused by autoantibodies to the acetylcholine receptors of the neuromuscular junction characterized by weakness and abnormal fatigability of the muscles. Therefore, the diagnosis of MG depends on the recognition of this distinctive pattern of fatigable weakness. Previous studies presented the diagnostic efficacy of saccadic eye movements in patients with ocular MG. We here in report 2 patients of ocular MG showing the fatigue effects during repetitive sustained smooth pursuit, and the effects of the administration of edrophonium on myasthenic smooth pursuit. Changes in smooth pursuits reflecting peripheral and secondary central mechanisms were demonstrated.

Res Vestib Sci 2019;18(2):54-58

Keywords: Myasthenia gravis; Video-oculography; Smooth pursuit; Fatigability

서 론

중증근무력증(myasthenia gravis)은 복시, 눈꺼풀처짐, 눈 근육마비뿐 아니라 근위부 근육의 위약감과 변동성, 근육의 반복적인 움직임에 의한 피로증(fatigability)을 특징으로 하는 질환으로 신경근이음부의 아세틸콜린수용체에 대한 자가항체(anti-acetylcholine receptor antibody, anti-AchR)에 의해 발생하는 자가면역질환이다. 진단은 임상 증상과 함께 반복신경자극검사, 텐실론검사, 아세틸콜린수용체 측정

등으로 도움을 받지만, 질환 초기에는 확인이 어려운 경우가 많다. 약 70%의 환자는 안구증상으로 발현하며, 이중 40%는 전신증상이 없는 순수 안구형중증근무력증(pure ocular myasthenia gravis)의 형태로 나타나기 때문에 진단이 더욱 어려울 수 있다[1]. 진단의 모호성을 보완하기 위한 신속보기운동(saccades), 시선이동눈운동 등에 대한 연구들이 이루어지고 있지만 원활추종운동(smooth pursuits) 같은 느린 안구운동에 대한 연구보고는 없어 저자들은 중증근무력증으로 진단된 두 명의 환자에서 원활추종운동의 이득의 감

소로써 근무력피로증을 보인 두 명의 환자에 대해 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

1. 환자 1

안구형 중증근무력증을 진단받고 외래 추시 중인 60세 여자 환자가 2개월 전 시작된 전신 무력감이 발생하여 외래로 내원하였다. 증상은 2개월 전 이사 등 집안일을 무리하게 한 후 발생했으며, 내원 3일 전 상기도감염 이후 더 악화되었다. 복시와 눈꺼풀처짐도 악화되었으며, 호흡곤란도 동반되었다. 과거력상 6년 전 변동하는 복시와 안검하수를 주소로 내원하여 중증 근무력증을 진단받아 prednisolone 20 mg/day, tacrolimus 2 mg/day, pyridostigmine 360 mg/day 복용하고 있었으며, 다른 의학적 병력은 없었다. 신경학적 검사에서 양측 눈꺼풀처짐과 지속적인 상방주시에서 악화되는 안검하수와 복시, 그리고 삼킴장애가 관찰되었으며, 목 굴근의 근력은 medical research council (MRC) grade IV+, 양측 상, 하지 근력은 MRC grade IV로 측정되었다. 감각신경검사와 심부건 반사는 정상이었으며, 병적 반사는 관찰되지 않았다.

기본 혈액검사는 정상이었고, 반복신경자극 검사(repetitive nerve stimulation test)상 안륜근에서 12%-14%, 소지 외전근에서 40%-55%의 근활성도 진폭이 감소되었으며, neostigmine 검사에서 양성상 anti-AchR이 9.36 nmol/L로 증가되어 있었다. 원할추중 안구운동의 피로도를 보기 위해 비디오안구운동검사를 20°의 범위로 5분간 시행하면서 첫 5회와 마지막 5회를 비교하였다. 원할추중운동의 이득(gain)이 좌측 1.19에서 0.76으로 감소(63%), 우측이 1.31에서 0.62로 감소(47.3%)하여 원할추중안구운동의 근무력피로를 확인할 수 있었으며, neostigmine 투약 후 좌측 이득이 1.16, 우측 이득이 1.08으로 회복되는 양상을 확인할 수 있었다. 15°의 범위로 시행한 급속보기안구운동에서도 근무력피로도와 quiver eye movement, glissade like waveform이 관찰되었고, 이 또한 neostigmine 검사 후 소실되었다.

중증근무력증위기(myasthenia gravis crisis)로 진단 후 프레드니솔론 증량과 혈장교환술 5차례 시행 후 사지 근력 MRC grade IV+로 회복되었으며 퇴원 후 6개월 후인 현재 prednisolone 20 mg/day, pyridostigmine 360 mg/day 유지하며 외래 추시 중이다.

2. 환자 2

65세 남자 환자가 1달 전 시작된 복시를 주소로 외래에 내원하였다. 복시는 오전에 호전되었다가 오후에 악화되는 양상이었다. 과거력상 두부외상이나 뇌혈관질환 등의 병력은 없었으며 고혈압을 진단받고 약물 복용 중이었으며 5년 전 심근경색으로 스텐트 삽입술(primary percutaneous coronary intervention for left anterior descending coronary artery)을 시행하였다. 신경학적 검사상 상방주시 시 복시를 호소하였으며 검진상 우측 상전 장애가 있었으며 지속적인 상방주시 시에 상전장애가 심해지고 안검하수도 발생하였다. 이외 안구운동 범위는 정상이었으며 근력과 감각기능, 심부건반사 역시 정상이었다. 일반혈액검사와 당화혈색소, 콜레스테롤을 포함한 일반 생화학검사에서 정상이었으며 갑상선기능검사에서 이상 소견을 보이지 않았다. 안륜근, 소지 외전근에서 시행한 반복신경자극검사(repetitive nerve stimulation test)에서 감소반응이 관찰되지 않았으며, anti-AchR 0.01 nmol/L 미만이었으나 neostigmine 검사에서 복시와 안검하수가 회복되었다. 임상적으로 안구형 중증근무력증으로 진단하고 외안근의 피로도를 확인하기 위해 비디오안구운동검사로 5분간 20° 범위로 원할추중운동을 반복 시행하여 첫 5회와 마지막 5회를 비교했을 때 좌측 이득(gain)이 1.16에서 0.73으로 감소(62.9%), 우측이 1.08에서 0.69로 감소(63.9%)하였으며, 15°의 범위로 시행한 급속보기안구운동에서는 quiver eye movement, glissade like waveform이 관찰되었고, neostigmine 검사 후 원할추중운동 이득의 회복 및 급속보기안구운동의 특정 파형이 소실되는 것을 확인하였다.

임상적으로 오후에 악화되는 변동성 복시와 원할추중운동 이득 감소를 고려하여 순수안구침범중증근무력증(pure ocular myasthenia gravis)로 의심하고 pyridostigmine 240 mg/day와 prednisolone 20 mg/day 투약을 시작한 후 복시 등 증상이 호전되어 경과 관찰 중이다.

고 찰

중증근무력증(MG)에서 내직근, 하직근, 상사근 등 다양한 외안근들이 침범될 수 있으나 Cleary 등[2]은 상직근과 하사근 같은 올림근이 내림근에 비해 안구형 MG 환자에서 더 잘 이환된다고 하였다. 또한 지속적인 운동신경원의 피로가 일어나는 사지 근육에 비해 외안근은 안구속도, 위

치 등의 고유감각 되먹임(proprioceptive feedback)이 효율적으로 작용하지 않아 경미한 장애에도 복시, 흐려보임, 현훈, 진동시 등 시각 증상이 첫 증상으로 흔히 발생한다[3]. 또한 MG 환자들에서는 시냅스연접이 서서히 소실되기 때문에 시냅스후막의 아세틸콜린 수용체와 나트륨채널이 줄어들고, 이로 인해 안전계수(safety factor)가 감소하면서 외안근에서 신경근접합 기능부전이 일어나게 되며 전신형 MG에 비해 안구형 MG에서 아세틸콜린 수용체의 항원결정인자에 반응하는 T세포의 강도가 낮아 반응이 덜 일어나게 되어 증상이 발생한다[4].

이전의 연구들에서 MG 환자에서 신속보기운동(rapid eye movement, Saccades)시에 glissade나 quiver eye move-

ment, Intrasaccadic fatigue 등을 보고하였다[5]. Baloh와 Keeseey [6]은 초기 속도가 정상적으로 유지되다가 반복적인 눈 움직임 후 신속안구운동의 속도와 진폭이 감소하는 것으로 근무력 피로 증상을 확인하였으며, 텐실론검사 후 다시 속도와 진폭이 회복되면서 glissade나 quiver movements도 소실되는 것을 확인하였다[6]. Glissade movement (Figs. 1B, 2B)는 초기 속도는 유지하지만 안구 운동을 유지하지 못하고 궤도에서 벗어나 속도가 감소하는 현상으로, 처음에는 목표에 도달하나 미끄러짐으로 벗어나고 다시 목표점에 도달하게 되는, 자발적인 재조정 과정에서 관찰된다. 또한 quiver movement (Figs. 1C, 2C)는 작은 진폭의 신속보기 운동시에 비정상적으로 높은 속도의 측정과대

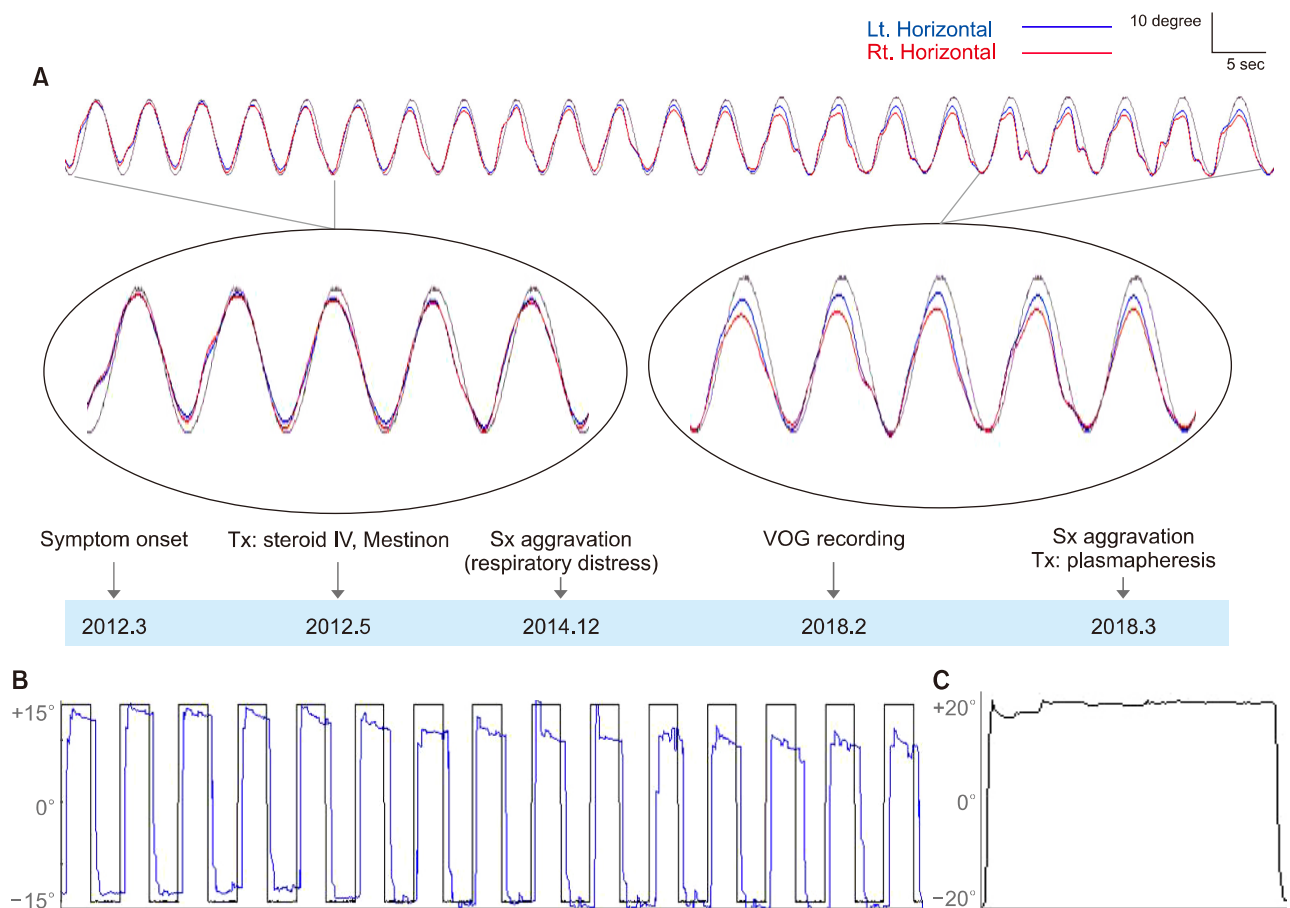


Fig. 1. (A) Video-oculography (VOG) findings of patient 1 show a fatigability of the smooth pursuit. After horizontal smooth pursuit eye tracking for 5 minutes in the range of 20°, we compared the mean gain of the first 5 smooth pursuits and those of the last 5. It shows decreased gain from 1.19 to 0.76 on the left side and from 1.31 to 0.62 on the right side. (B) Glissade like waveforms, known as postsaccadic drift, cause by saccadic pulse-step mismatch. If the saccadic step cannot be sustained due to pulse-step dysmetria, creating sliding eye drift movements toward the central position. In addition, this shows intrasaccadic fatigue, normally generate saccadic eye movements in response to the pulse innervation, appears abrupt deceleration of saccadic velocity and cannot sustained throughout the saccade. Lt, left; Rt, right; Sx, symptom; Tx, treatment.

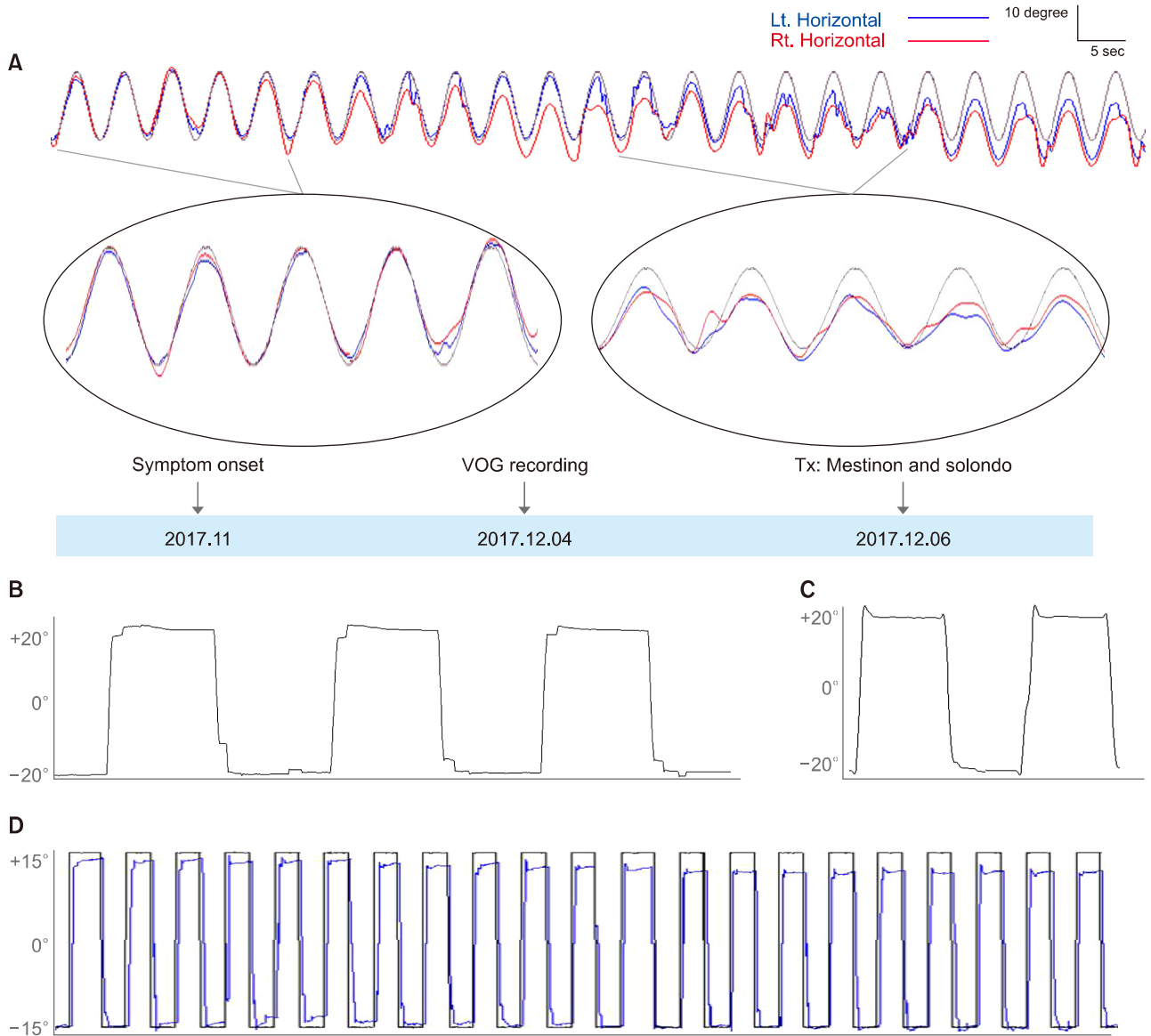


Fig. 2. Video-oculographic findings of patient 2. (A) Compared the gain of the smooth pursuit eye movements first 5 times and the last 5 times. This result shows decreased gain from 1.16 to 0.73 on the left side, 1.08 to 0.69 on the right side. (B) Glissade like waveforms. (C) Quiver eye movement. (D) Intrasaccadic fatigue on saccadic eye movements. Lt, left; Rt, right; Tx, treatment.

(hypermetric)가 발생하며 가운데 방향으로 미끄러짐(drift)으로 긴장섬유가 근피로도로 인해 중심주시를 유지하지 못하면서 생기는 현상이다.

외안근은 단일종말섬유인 빠른 연속근섬유(twitch fibers)와 다발종말섬유인 긴장섬유(tonic fibers)로 이루어져 있으며, 두 섬유를 각각 다른 비율로 활성화하여 안구를 움직이게 된다. Keller와 Robinson [7] 및 여러 연구자들에 따르면 긴장섬유, 작은 직경의 연속근섬유, 중간섬유가 일차적으로 작은 각도의 안구편향(small eye deviation)과 중심의 주

시(eccentric gaze)를 담당한다. 외안근은 바깥쪽에 위치하면서 긴장성, 중간 직경 또는 작은 직경의 연속근섬유로 이루어진 orbital 층과 안쪽에 위치하면서 크고 빠른 연속근섬유로 이루어진 global 층으로 나눌 수 있는데, 각 층들의 근전도를 측정해보면 global 층의 섬유들이 orbital 층 섬유들에 비해 더 일찍 활성도를 보이면서 더 오래 작용하고, 시선고정이나 느린안구운동에는 orbital 층의 섬유들이 중심적으로 작용하는 것으로 알려졌다[3]. 근무력증에서 어떤 섬유들이 더 특이적으로 침범되는지에 대한 연구는 진

행 중이며, 만일 orbital 층의 긴장섬유가 침범된다면 원활추종안구운동 같은 느린안구운동에서도 근피로 등 이상을 보일 것이라 추정할 수 있겠으나 이에 관한 가설은 현재까지 정확하게 밝혀진 바가 없다. 또한 MG에서 관찰되는 안구 근육의 근피로도를 보상하기 위해 발생하는 이차적 중추성자기수용감각성피드백(proprioceptive feedback)에 대한 향후 지속적인 기초와 임상연구가 필요할 것으로 보인다.

일반적으로 MG 환자의 초기 증상은 복시, 눈꺼풀저림 등의 안구 증상으로 나타나고 80%의 환자가 2년 이내에 전신형 MG로 진행하게 된다. 이러한 전신형 MG 환자에서 anti-AchR antibody 검출률은 85%에 달하지만[8] 순수안구형 MG 환자에서의 항체 검출률은 50%에 그치고, 혈청음성 MG (seronegative myasthenia gravis) 환자의 진단을 위한 muscle-specific serum kinase 항체가 사용되고 있지만 이 또한 안구형 MG에서는 검출된 바가 없어[9] 안구형 MG의 진단에는 무리가 있다. 따라서 근무력피로를 특징으로 하는 MG 환자에서 비디오안구운동검사를 통해 비교적 쉽게 검사가 가능한 신속안구운동뿐 아니라 원활추종안구운동의 이득 감소를 포함한 근피로도에 대한 분석이 정량화 된다면 순수 안구형 MG 환자의 조기 진단과 병리를 이해하는데 도움이 될 수 있겠다.

중심 단어: 중증근무력증, 비디오안구운동검사, 원활추종운동, 근피로도

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. **Barton JJ.** Quantitative ocular tests for myasthenia gravis: a comparative review with detection theory analysis. *J Neurol Sci* 1998;155:104-14.
2. **Cleary M, Williams GJ, Metcalfe RA.** The pattern of extra-ocular muscle involvement in ocular myasthenia. *Strabismus* 2008;16:11-8.
3. **Kaminski HJ, Maas E, Spiegel P, Ruff RL.** Why are eye muscles frequently involved in myasthenia gravis? *Neurology* 1990;40:1663-9.
4. **Hughes BW, Moro De Casillas ML, Kaminski HJ.** Pathophysiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004;24:21-30.
5. **Yee RD, Cogan DG, Zee DS, Baloh RW, Honrubia V.** Rapid eye movements in myasthenia gravis. II. Electro-oculographic analysis. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1465-72.
6. **Baloh RW, Keesey JC.** Saccade fatigue and response to edrophonium for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;274:631-41.
7. **Keller EL, Robinson DA.** Abducens unit behavior in the monkey during vergence movements. *Vision Res* 1972;12:369-82.
8. **Pal J, Rozsa C, Komoly S, Illes Z.** Clinical and biological heterogeneity of autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2011;231:43-54.
9. **Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Newsom-Davis J.** Seronegative myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004;24:125-33.