

## 중증 근무력증 환자에서 흉선절제술의 치료 효과

연세대학교 의과대학 신경과학교실

조수진 · 이승현 · 선우일남

### Therapeutic Effects of Thymectomy in Patients with Myasthenia Gravis

Soo Jin Cho, M.D., Soong Hyun Lee, M.D., Il Nam Sunwoo, M.D.

*Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine*

#### —Abstract—

Thymectomy is considered as one of the important therapy for patients with myasthenia gravis(MG) for reducing the symptoms and hastening the time of remission. However, the efficacy of thymectomy in previous studies were not in concordant with each others. This study was designed to assess the effects of thymectomy in 84 MG patients. The patients were divided into two groups according to their medications before thymectomy : the patients who had been treated with anticholinesterase(ACE group) and the others who had been treated with both anticholinesterase and steroid(steroid group). The outcomes of thymectomy were divided into two group : "success" and "failure". The "success" outcomes included the patients with remission or improvements and the "failure" outcomes included the patients with improvement by immunosuppressive agents, unimprovement, and death. To find factors which might influence on the prognosis after thymectomy, the following variables were considered for statistics: The onset age of MG, gender, myasthenic crisis before operation, the clinical symptoms at the time of operation, and the pathologic findings of thymus.

The results were as follows. Sixty-six patients were included in ACE group and 18 in steroid group. The success were occurred in 37 patients among ACE group(56%) and in 8 patients among steroid group(44.4%). In ACE group, the success more frequently occurred in the patients with thymic follicular hyperplasia(79.3%) than in those with thymoma(36%), and normal or atrophic thy-

mus(41.7%). The patients who had mild clinical symptoms at the operation also showed higher success rate. However, gender, the age of onset, and the presence of myasthenic crisis before the operation did not influence on the results of the operation. In steroid group, the success rate was higher in the patients with shorter duration of steroid treatment before thymectomy (< 6 month) and follicular hyperplasia. In addition, the immunosuppressive treatments also gave symptomatic improvements in most patients with failure outcomes after thymectomy.

In conclusion, thymectomy demonstrated beneficial effects in about half of MG patients. Follicular hyperplasia and mild symptoms at the operation were considered to be factors for predicting better results after thymectomy. Our findings also suggest that the longstanding steroid treatment before thymectomy may negatively affect on the successful thymectomy, especially on remission.

## 서 론

중증 근무력증은 아세틸콜린 수용체에 대한 자가항체에 의해 신경근접합부의 기능장애가 나타나는 자가면역 질환으로 흉선이 발병기전에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다. 즉 흉선은 자가항원의 제공 혹은 자가항체의 생성장소이며, 자가항원에 반응하는 T림프구의 근거지이기 때문에 흉선의 제거가 치료에 도움이 된다고 한다(Simpson 및 Thomaides, 1987; Meinel 등, 1991). 흉선절제술은 수술에 따른 위험성을 제외한다면 장기적인 부작용이 거의 없으므로 중증근무력증의 가장 중요한 치료법의 하나로 인정되고 있지만(Buckingham 등, 1976; Oosterhuis, 1981), 실제 그 치료 효과나 적응증에 대해서는 밝혀진 바가 적다(Beghi 등, 1991).

흉선절제술은 흉선종이 동반되지 않은 중증 근무력증 환자에서 존재율을 높이고 중증 근무력증에 의한 사망률을 낮추는 치료 효과를 보인다고 한다(Perlo 등, 1966; Buckingham 등, 1976). 이에 비하여 흉선종이 동반된 중증 근무력증의 경우에는 흉선종 자체가 수술 적응증이기 때문에 수술 효과를 규명하기 위한 비교 연구 자체가 불가능하여 확실한 연구결과가 없지만(Mulder 등, 1983; Hofstad 등, 1992; Kuks 등, 1993), 일반적으로 비흉선종군에 비하여 치료 효과가 못한 것으로 생각되고 있다(Oosterhuis, 1981; Monden 등, 1984). 그러나 흉선종이

있더라도 종양의 재발에 의한 후기 사망률이 높을 뿐 전체적인 증상개선율은 비흉선종군과 비슷하다는 연구 보고도 있다(Grob 등, 1981; Paletto 및 Maggi, 1982; Evoli 등, 1988).

흉선절제술의 치료효과를 정확히 파악하는 것은 steroid나 azathioprine 등의 면역억제제의 장기 사용에 따른 여러 문제를 예방할 수 있다는 측면에서 매우 중요하다(Lindberg 등, 1992). 일부 연구자는 수술 경과의 편이성을 위하여 수술전 steroid 치료를 주장하는데(Seybold 및 Drachman, 1974; 이용희 등, 1991; Somnier, 1994), 이 경우 약물의 장기 사용에 따른 부작용 외에도 약물 감량의 실패나 재발의 위험성은 물론 수술 전 면역억제치료에 흉선절제술의 치료 효과에 미칠 영향도 고려하여야 한다(Miano 등, 1991; Evoli 등, 1992; Cornelio 등, 1993; Myasthenia gravis clinical study group, 1993; Wilensky 등, 1993).

최근 흉선절제술의 효과는 85-96%로 매우 높게 보고되고 있다(Pern 등, 1988; 김승현 등, 1988; Nakamura 등, 1995). 그러나 이들 연구 대부분은 흉선절제술뿐 아니라 steroid, azathioprine 등 면역억제제의 병용치료에 의한 효과도 포함되고 있기 때문에 엄격한 의미로 흉선절제술 자체의 효과라고는 할 수 없다. 따라서 본 연구자는 흉선절제술을 시행받은 중증 근무력증 환자 84예를 수술전에 면역억제제를 투여하지 않은 환자군과 투여한 환자군으로 나누어서 수술의 효과를 비교 분석하고, 양 군에

서 수술의 성공에 영향을 미칠 수 있는 여러 가지 임상 인자를 검토하여, 흉선절제술의 단독적인 치료 효과 및 수술전 steroid 치료가 흉선절제술에 미치는 영향을 파악하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

1984년부터 1995년까지 연세의료원 세브란스 병원에서 중증 근무력증으로 진단되고 흉선절제술을 시행한 환자는 총 89예였다. 그러나 이 중 overlap syndrome 환자 1예와 수술 후 추적기간이 6개월 미만이었다면 4예는 연구대상에 제외하였다. 중증 근무력증의 진단은 특징적인 임상증상과 neostigmine검사에 의존하였으며 반복신경자극검사 및 혈청 아세틸콜린 수용체에 대한 항체의 측정을 보조적 검사로 이용하였다. 연구대상은 수술 전 anticholinesterase만 투여한 환자군(ACE군)과 ACE와 steroid로 치료받은 환자군(steroid군)으로 나누어서 각각 흉선절제술의 치료효과를 분석하였는데 ACE군은 66예이었고 steroid군은 18예였다.

### 2. 연구 방법

흉선절제술의 효과에 영향을 줄 수 있는 임상인자로는 발병연령, 성별, 수술전 치료기간, 수술 전 중증 근무력증 위기 유무, 수술시 임상증상 및 흉선 병리 소견 등을 조사 분석하였다. 중증 근무력증 위기는 인공호흡치료가 필요하였던 경우만으로 정의하였다. 임상증상은 modified Ossermann분류(Perlo 등, 1966)에 따라 I(안구형), IIa(경도 전신형), IIb(중등도 전신형), III(급성 전격증), IV(만성 진행형)으로 나누었는데, 통계분석의 편의성을 위해서

I, IIa는 경도 증상, IIb는 중등도 증상, III, IV는 중증 증상으로 분류하였다. 흉선 병리 소견은 흉선 증, 흉선 증식(thymic follicular hyperplasia) 및 정상 내지 위축소견의 3가지로 나누었다.

흉선절제술의 치료효과는 Kay등(1994)의 분류를 변형하여 최종 추적 관찰시의 증상과 수술 전후 투여 약물의 종류 및 용량의 변화를 기준으로 표 1과 같이 분류하였는데, 관해나 개선을 보인 환자는 수술성공군으로, 수술 후 치료용량의 감소가 없거나 면역억제제의 추가치료를 필요로 한 환자 및 사망 환자는 증상 개선이 있더라도 모두 수술 실패군으로 정의하였다(표 1).

ACE군은 흉선절제술의 치료 효과에 영향을 줄 수 있는 임상인자에 대한 분석은 SAS 통계 패키지를 이용, t-검정 및 카이제곱 방법을 사용하였고, 그 영향력은 로지스틱 회귀분석(forward stepwise logistic regression)으로 판정하였다. Steroid군은 환자수가 적어서 기술적 분석만 시행하였다.

## 결 과

### 1. ACE군에서 흉선절제술의 치료 효과

ACE군 66예의 남녀 비는 1:1.87로 여자가 많았고, 발병 연령은 평균 34세, 수술전 치료기간은 평균 3년이었다. 수술시 임상증상은 I형 3예(4.5%), IIa형 20예(30.4%), IIb형 30예(45.5%), III형 10예(15.1%), IV형 3예(4.5%)로 65.1%의 환자가 중등도 이상의 증상을 보였다. 흉선 병리 소견은 흉선 증식이 29예(43.9%)로 가장 많았고, 흉선증이 25예(37.9%), 흉선이 정상이거나 위축된 환자가 12예(12.3%)였다. 수술전 중증 근무력증 위기는 총 4예에서 경하였다. 흉선절제술 후 평균 3년 9개월

Table 1. Classification of the therapeutic effects of thymectomy

'Success' group
remission : asymptomatic and no medication required
improved : marked improvement of symptoms with a reduction of medications
'Failure' group
adding immunosuppressive agents : some improvement of symptoms with other immunosuppressives medication required
unimprovements : no improvement or an increase of symptoms or drug requirement
death

의 추적 결과 관해는 12여, 개선은 25에르 수술성공율은 56%였다. 수술실패군은 29예였는데, 그 중 면역억제제의 추가로 호전된 환자는 21예였고, 미개선 5예, 사망이 3예였는데, 사망 원인으로서는 중증 근무력증 위기 2예, 흉선종의 전신적인 전이가 1예였다(표 2).

2. ACE군에서 흉선절제술의 치료 효과에 영향을 미치는 인자

흉선절제술의 효과에 영향을 줄 수 있는 예후인자로서는 발병 연령, 수술 전 치료기간, 수술 전 중증 근무력증 위기 유무, 수술시 임상증상, 흉선 병리 소견을 분석하였는데, 수술시의 임상증상과 흉선의

병리 소견이 통계학적으로 의미 있는 차이를 보여 수술 당시 임상 증상이 경한 환자에서, 또한 병리학적으로는 흉선 증식이 있는 경우 수술성공율이 높았다(표 3, 4). 그러나 발병 연령, 성별, 수술전 기간 및 중증 근무력증 위기 여부는 수술 결과와 관련이 없었다. 수술시의 임상증상과 흉선 병리 소견의 관계를 보면 증상이 경한 환자에서는 흉선 증식 소견이 많았고, 중등도 이상의 환자에서는 흉선증이 흔한 경향이어서 두 인자간에 상관관계가 있었다(표 5). 그러나 각 임상인자에 대한 forward stepwise logistic 회귀분석에서는 흉선 병리 소견, 수술시 증상 및 발병 연령이 통계적으로 유의한 독립적인 예후인자였는데, 특히 흉선 증식을 동반한 경우는

Table 2. The relationship between therapeutic effects of thymectomy and gender in ACE group

gender	Success(%)		Failure(%)			Total
	remission(%)	improved(%)	adding IS*(%)	unimproved(%)	death(%)	
Men	3(13.0)	9(39.0)	7(30.4)	1(4.3)	3(13.0)	23
Women	9(20.9)	16(37.2)	14(32.6)	4(9.3)		43
Total	37(56.0)		29(44.0)			66

\*adding IS : adding immunosuppressive agents

Table 3. The relationship between therapeutic effects of thymectomy and clinical symptoms at operation in ACE group

Clinical symptoms at operations	Success(%)	Failure(%)	Total
I, Ia*	19(82.6)	4(17.4)	23
Ib	14(46.7)	16(53.3)	30
II, F	4(30.8)	9(69.2)	13
Total	37(56.0)	29(44.0)	66

\* : p<0.004

Table 4. The relationship between therapeutic effects of thymectomy and pathologic findings of thymus in ACE group

thymic pathologic	Success(%)	Failure(%)	Total
thymoma	9(36.0)	16(64.0)	25
thymic hyperplasia**	23(79.3)	6(20.7)	29
normal or atrophy	5(41.7)	7(58.3)	12
Total	37(56.0)	29(44.0)	66

\*\* : p<0.003

Table 5. The relationship between pathologic findings of thymus and clinical symptoms at operation in ACE group

Clinical symptoms at operation	thymoma(%)	thymic hyperplasia(%)	normal or atrophy(%)	Total
I, Ia	4(17.4)	13(56.5)	6(26.1)	23
Ib, II, F	21(48.8)	16(37.2)	6(14.0)	43
Total	25(37.9)	29(43.9)	12(18.2)	66

p<0.041

7.76배, 수술시 임상 증상이 경한 경우는 7.03배 높은 수술 성공률이 기대되었다(표 6).

따라서 흉선 병리 소견과 수술시 임상증상은 각각 독립적인 인자로서, 이를 종합하면 경도의 증상을 보인 흉선 증식 환자는 92.3%, 경도 증상이면서 흉선종이나 흉선이 정상이거나 위축된 환자는 80%, 중등도 이상의 증상이 있는 흉선 증식 환자는 52%, 중등도 이상의 증상이 있으면서 흉선종이나 흉선이 정상이거나 위축된 환자는 27.8%에서 수술 성공률을 보였다(표 7).

수술 후 관해는 흉선 증식 29예 중에서는 8예(27.6%) 흉선종 25예 중에서는 3예(12%), 정상 내지 흉선 위축 12예 중에서는 1예(8.3%)로 총 12예에서 있었다. 관해를 보인 환자의 수술시 증상은 Ia형 5예, Ib형 5예, II형 2예로서 I형이나 IV형에서는 없었으며, 수술전 중등 근무력증 위기를 경험한 환자는 1예였다.

### 3. steroid군에서 흉선절제술의 치료 효과와 예후 인자

수술 전에 이미 steroid로 치료를 받고 있던 환자는 18예로 남자 4예, 여자 14예이었고, 발병연령은 평균 39세였다. 수술 전 치료 기간은 평균 3.5년(1-12년)으로 중등 근무력증 증상 발현부터 steroid 치료까지의 기간은 평균 2.24년(0-12년)이었고, steroid사용부터 수술까지의 기간은 평균 1.13년(0-5.6년)이었다. 수술 전 중등 근무력증 위기는 50%의 환자가 경험하였으며, 수술시 임상 증상은 Ib형 9예, II형 6예, IV형 3예로 모두 중등도 이상이었다. 흉선 병리 소견은 정상이거나 위축소견을 보인 환자가 8예, 흉선종 6예, 흉선 증식 환자 4예였다.

수술 후 추적기간은 평균 5년으로, 총 18예 중 증상 개선과 함께 steroid용량이 감소한 경우는 8예(44.4%)였고, steroid 무여항을 높이거나 azathioprine등의 면역억제제의 추가에 의해 증상개선

**Table 6.** Logistic analysis about the probability of the success rate of thymectomy in ACE group

variables	odds ratio	confidence range	P-value
intercept	0.12	0.01~2.60	0.0543
clinical symptoms at operation			
I, Ia	7.76	2.08~28.92	0.0023
pathologic findings of thymus			
thymic hyperplasia	7.03	1.78~27.88	0.0055
onset age	1.03	0.98~1.08	0.2798

p=0.9476

**Table 7.** Therapeutic effects of thymectomy according to the pathologic findings of thymus and clinical symptoms at operation in ACE group

	Success(%)			Failure(%)			Total
	remission	improved	total(%)	adding IS-agents	unimprovement	death	
mild symptoms at operation							
thymic hyperplasia	3	9	12(92.3)	1		1(7.7)	13
thymoma/normal/atrophy	2	6	8(90.0)	1		1(20.0)	10
moderate to severe symptoms at operation							
thymic hyperplasia	5	8	13(52.0)	10	1	1(248.0)	25
thymoma/normal/atrophy	2	3	5(27.8)	8	4	1(72.2)	18
total			37(56.0)			29(44.0)	66

을 보인 환자가 8예, 미개선 1예, 사망 1예있는데 사망원인은 결장암이었다. 관해를 보인 환자는 없었는데, 3예의 환자에서 수술 7-15개월후에 steroid 치료를 중단하였으나, 그 중 2예는 재발하였고, 다른 1예는 ACE로 계속 치료를 받았다.

steroid군에서 흉선절제술 대우에 영향을 미치는 임상인자는 수술전 steroid 치료기간과 흉선 병리 소견의 두 가지였다. 즉 수술전 치료기간이 6개월 이상인 9예 중에서는 1예만 steroid 감량 효과가 있었고, 6개월 미만인 환자는 9예중 7예에서 steroid 감량 효과를 보였다(표 8).

또한 ACE군과 마찬가지로 흉선 증식을 보인 경우에서 수술성공률이 높았다. 그러나 중증 근무력증 위기 유무나 수술시 임상 증상 및 다른 임상 인자는 흉선절제술의 예후와 관련이 없었다(표 9).

#### 4. 전체 환자에서 흉선절제술을 포함한 종합적인 치료의 효과

수술후 평균 4년의 추적 관찰 결과 전체 84예 환자 중 관해는 12예(14.3%)로 ACE군에만 있었고, 증상개선을 보인 환자는 33예(39.3%)였다. 따라서 전체 환자 중 증상 호전이 없었던 6예(7.1%)와 사망한 환자 4예(4.8%)를 제외한 88.1%에서 흉선절제술을 포함한 종합적인 치료에 증상의 호전이 있었다(표 10). 그러나 사망한 환자 중에서도 악성 종양에 의해 사망한 2예는 중증 근무력증의 증상 자체는 호전되었기 때문에 이들과도 포함한다면 90% 이상에서 복합적인 치료에 효과가 있다고 볼 수 있다.

**Table 8.** The relationship between therapeutic effects of thymectomy and the duration of steroid treatment before operation in steroid group

the duration of steroid treatment	Success(%)	Failure(%)	Total
less than 6 months	7(77.8)	2(22.2)	9
more than 6 months	1(11.1)	6(88.9)	9
total	8(44.4)	10(55.6)	18

**Table 9.** The relationship between therapeutic effects of thymectomy and pathologic findings of thymus in steroid group

	Success(%)	Failure(%)	Total
thymoma	2(33.3)	4(66.7)	6
thymic hyperplasia	3(75.0)	1(25.0)	4
normal or atrophy	3(37.5)	5(62.5)	8
total	8(44.4)	10(55.6)	18

**Table 10.** Combined therapeutic effects of thymectomy

treatment before operation	Success(%)		Failure(%)			Total
	remission(%)	improved(%)	adding IS*(%)	unimproved(%)	death(%)	
ACE group	12	25	21	5	3	66
steroid group		8	8	1	1	18
total	12(14.3)	33(39.3)	29(34.5)	6(7.1)	4(4.8)	84

\*adding IS : adding immunosuppressive agents

#### IV. 고 찰

본 연구에서는 흉선절제술이 중증 근무력증 환자의 약 반수에서만 치료 효과를 보여, 기존의 높은 성공률과는 차이가 있는데 이것은 흉선절제술 후 추적기간, 수술방법 및 연구방법의 차이 때문이라고 생각된다. 최근의 보고들(Paletto 및 Maggi, 1982; Evoli 등, 1988; Mantegazza 등, 1990; 강성수 등, 1994; Nakayama 등, 1995)은 수술 후 치료 약물 용량이 증가하거나 추가약물을 투여한 경우에도 증상만 호전되면 치료 효과를 인정하거나, steroid 등의 약물을 투여함에도 불구하고 약물치 관해될 인정하였기 때문에, 흉선절제술의 효과가 과도하게 평가된 경향이 있다. 본 연구에서도 같은 방법으로 분석하면 증상개선이 88.1%로 기존 보고와 비슷한 결과를 보였다. 또한 분석방법이 저자와 유사한 Kay 등(1994)의 보고에서 나타난 높은 효과(73%)는 I형이나 IIa형의 환자가 전체환자의 65%를 차지하였기 때문에 추정된다. 그 외에도 연구대상을 생존자만으로 한정한 보고나(Perlo 등, 1966), 수술 후 면역억제제 추가 치료를 받은 환자를 분석대상에서 제외한 보고(김형철 등, 1991)는 증상이 심한 환자가 제외되어서 치료 효과가 높게 나타났을 가능성이 있다. 또한 수술방법에 따라서도 흉선절제술의 치료 효과가 달라지는데, 일반적으로 정중 흉관절개술(median sternotomy)에 의한 흉선절제술을 시행하였기 때문에 수술 효과가 낮게 나타났다 가능성은 거의 없다. 따라서 본 연구에서 수술 전에 steroid 치료를 받지 않은 환자를 대상으로 분석한 흉선절제술 자체의 성공률 56%는 타당한 결과로서 이 분석 방법이 흉선절제술의 효과를 가장 정확하게 파악할 수 있는 방법으로 생각한다.

본 연구에서 흉선절제술에 의한 steroid 치료용량의 감소 효과는 44.4%의 환자에서 나타났다. 이 효과는 Azathioprine이 85%의 환자에서 steroid 절 약 효과가 있다는 Wilensky 등(1993)의 보고보다는 못하지만, 장기적인 부작용을 고려할 때 steroid 치료 용량의 감소를 위해서는 흉선절제술을 먼저 시행하는 것이 타당하다. 또한 steroid군에서의 흉선절제술 효과는 ACE군 중에서 중등도 이상의 증상을 보인 환자와 비슷한데 steroid군에 속한 모든 환자

가 중등도 이상의 증상을 보였다는 점을 고려할 때, 수술전의 steroid 치료는 흉선절제술의 치료 효과에 큰 영향을 주지 않는 것처럼 보인다. 그러나 수술 후 steroid 감량 효과가 대부분 steroid 치료 기간이 짧았던 환자에 국한되었다는 점은 수술 전 중증 근무력증 위기등의 증상 악화를 보인 환자에서 증상의 호전에 따른 자연적인 steroid 감량이 수술효과로 오인되었을 가능성을 나타내는 것이며, 장기적인 steroid 부여는 흉선절제술의 효과에 부정적인 영향을 미칠 가능성도 있다고 추정되었다. 중증 근무력증 위기는 그 자체가 steroid 치료의 중요한 적응증이지만, 수술 후 예후에는 큰 영향이 없었다.

관해는 ACE군 환자에서만 관찰되었고, 전체 관해 환자 수가 12명으로 적었기 때문에 관해에 영향을 줄 수 있는 임상 인자에 대한 분석은 시행하지 못하였다. 중등도 이상의 증상을 보인 환자만 살펴보면, ACE군에서는 7예(18.6%)가 관해되었고, steroid군에서는 관해가 없었는데, 이는 steroid의 중단 후 재발이 흔하기 때문으로 생각되며 이제까지의 보고와 같은 결론이다(Pascuzzi 등, 1984). 본 연구의 관해율은 14.3%로 기존 20-33%의 보고(Evoli 등, 1988; Kay 등, 1994; Nakamura 등, 1995)보다 낮는데 그 이유는 본 연구에서 흉선종의 비율이 36%로, 홍콩의 보고(Yu 등, 1992)인 39%와는 비슷하지만, 기존 15-29%의 보고(Paletto와 Maggi, 1982; 이석중 등, 1987)에 비하면 높기 때문에 수술의 효과가 낮게 나타난 것으로 생각된다. 또한 Lindberg 등(1992)은 흉선절제술 후 42%의 환자에서 면역억제제 치료의 도움없이도 증상적 관해가 가능하다고 보고하였는데, 본 연구에서도 수술 성공군은 대부분 Mestinone® 240mg/일 이하로 증상이 잘 조절되어서 같은 결론이었다.

자연관해는 재발이 빈번하고 늦게 나타난다(Harvey, 1948; Oosterhuis, 1989)고 알려져 있는데, 흉선절제술은 관해환자의 비율을 높이고 관해를 지속시키며 관해시기를 앞당긴다고 한다. 본 연구에서도 수술전 평균 3년의 치료기간동안 자연관해는 2예에서 있었지만 모두 재발하였는데 비하여, 수술 후 관해를 보인 12예는 평균 4년의 추적기간동안 재발이 없었던 사실이 이를 뒷받침하고 있다.

흉선절제술의 예후에 영향을 미치는 인자로는 흉선 병리 소견과 수술시 임상증상이 있었는데, 흉선

증식이 있거나 수술시 증상이 경미했던 환자에서 특히 효과가 있었다. 그러나 발병연령, 수술 전 치료 기간, 성별은 흉선절제술의 결과에 영향을 미치지 않았다. Steroid군에서도 흉선절제술의 효과는 흉선 병리 소견에 의하여 영향을 받았고, 모든 환자가 중등도 이상의 임상 증상을 보였기 때문에 임상증상이 예후에 미치는 영향은 분석할 수 없었다.

흉선의 병리소견은 흉선절제술의 중요한 예후인자로서 흉선 증식 소견을 보인 환자에서 수술의 예후가 흉선종 환자에 비해 좋다는 사실은 잘 알려져 있다 (Grob등, 1981; Evoli등, 1988; Durelli등, 1993). 그러나 부검의 5%, 수술한 환자 중에서는 20-30%이상에서 관찰되는 흉선 위축 환자에서의 흉선절제술에 대한 보고는 매우 드물며 (Castleman, 1966; Mantegazza등, 1990; Kay등, 1994), 흉선 위축이 있는 중증 근무력증 환자는 흉선 증식을 보이는 중증 근무력증과는 발병연령, 성별분포, HLA 유형 등 병리기전상 차이가 있다는 주장도 있다 (Compton등, 1980). 본 연구에서 흉선이 정상이거나 위축된 환자는 흉선 증식 환자군에 비해 수술성공률과 관해율이 낮고, 수술전 면역치료를 받은 비율이 높아서 흉선종처럼 예후가 나쁜 것으로 생각되었는데, 이 결과는 흉선 증식 환자보다도 예후가 좋다는 Mantegazza등(1990)의 보고와는 차이가 있으나, Kay등(1994)와 Penn등(1988)의 결과와는 비슷하였다. 따라서 흉선이 정상이나 위축된 환자의 예후에 대한 다양한 견해와 배증심(germinal center)의 예후적 영향에 대한 논란은 흉선 증식과 흉선이 정상이거나 위축된 환자를 구분하지 않고 분석하였기 때문일 가능성이 있다 (Papatestas등, 1971; Buckingham등, 1976; 김승현등, 1988; Penn등, 1988; Mantegazza등, 1990; Kay등, 1994).

수술시 증상이 경도의 전신형인 경우 가장 예후가 좋다는 점에는 이론의 여지가 없다 (Beghi등, 1991; Nakamura등, 1995). 안구형에 대해서는 면역학적 배경이 다르기 때문에 수술 후 증상개선이 없다는 주장도 있지만 (Kida등, 1987; Kay등, 1994) 조기수술로 관해를 달성할 수 있다 (Genkins등, 1975)는 주장도 있는데 전신형의 중증 근무력증 환자도 대부분 초기에는 안구증상만 나타나기 때문에 (Grob등, 1981; Oosterhuis, 1981) 조기수술을 시행한 전신형 중증 근무력증이 안구형으로 오인될

가능성도 있다. 본 연구에서는 안구형이 3예에 불과하였는데 이 중에서 관해를 보인 경우는 없었다.

최근 관해시기를 생명표 방식으로 분석한 결과 조기수술이 의미 있는 예후인자라는 주장이 있다 (Mantegazza등, 1990; Beigh등, 1991; Durelli등, 1992). Scadding등(1985)은 ACE치료 등에 의해서 근육의 아세틸콜린 수용체가 파괴된다고 주장하였고, Genkins등(1975)은 치료기간이 긴 환자일수록 배증심의 수가 많으며 질병기간이 길수록 비가역적인 손상이 진행된다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 Papatestas등(1971)의 보고와 같이 발병 후 수술까지의 치료 기간은 예후에 큰 영향이 없었다. Buckingham등(1976)은 젊은 여자에서 예후가 좋다고 보고하였는데, 이는 흉선 증식 환자가 여자에서 흔하다는 사실과 관련이 있다고 생각되며, 본 연구에서는 성별에 따른 차이가 별로 없었다. 또한 발병 연령도 흉선 병리 소견과 관계가 있지만 역시 본 연구에서는 발병연령이 예후에 직접 영향을 주지는 않는 것으로 생각되었는데, 전체적인 발병 연령의 분포는 홍공의 보고 (Yu등, 1992)처럼 일산형의 분포를 보여서, 서구의 이산형 분포 (Sommer등, 1991)와는 차이를 보였다.

흉선절제술의 치료효과가 일부 환자에서만 나타나는 이유로 Jaretzki 및 Wolff(1988)는 잔여 흉선 조직의 존재를 주장하였고, Papatestas등(1987)은 수술 전에 이미 말초로 나간 임파구에서 계속 자가항체를 생성하기 때문이라고 하였다. 그러나 중증 근무력증의 발병기전은 흉선에만 있는 것이 아니라 복합적인 발병기전의 일부만을 흉선이 담당하고 있을 가능성도 고려하여야 한다 (Compton등, 1980; Olanow등, 1981; 김지수등, 1996). 성숙된 흉선 임파구의 비율이 높을수록 흉선절제술 후 예후가 좋다는 보고 (Durelli등, 1990; Durelli등, 1993)나 흉선과 말초혈액의에도 임파절이나 골수의 임파구도 자가항체를 형성을 한다는 실험결과 (Fuji등, 1985; Lu등, 1993) 및 전신 방사선요법 후에 증상이 개선된다는 보고 (이영배등, 1996)도 중증 근무력증의 복합적인 병리기전을 시사하고 있다.

이상의 결과를 볼때 중증 근무력증의 치료에 있어서 흉선절제술이 steroid나 다른 면역억제제 투여보다 선행하는 것이 장기적으로 볼 때 환자를 위해서 더 바람직한 것으로 생각된다.

## 결론

중증 근무력증으로 흉선절제술을 시행한 84예의 환자들 수술 전 치료방법에 따라 두 군으로 나누어서 각 군에서 흉선절제술의 치료 효과를 파악하고, 수술의 치료 효과에 영향을 미칠 수 있는 여러 임상 인자를 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수술 전에 anticholinesterase만 투여한 중증 근무력증 환자 66예 중에서 흉선절제술의 치료 효과는 37예(56%)에서 관찰되었다.

2. 수술 전 steroid치료를 시행 받았던 환자 총 18예 중에서 수술 후 steroid용량의 감소를 보인 환자는 8예(44.4%)이었다.

3. ACE군에서 흉선 증식은 29예 중 23예(79.3%), 흉선중은 25예 중 9예(36%), 흉선이 정상이거나 위축된 12예 중에서는 5예(41.7%)가 수술 성공군이었다. 수술전 임상 증상이 경도인 환자 23예 중에서는 19예(82.6%), 중증 증상 환자는 13예 중 4예(30.8%)가 수술성공군이었다. 따라서 흉선 병리 소견과 수술시 임상 증상이 수술 성공에 영향을 미치는 중요한 예후인자로 인자로 생각되었고, 성별, 발병 연령 및 수술 전 중증 근무력증 위기는 수술 후 예후에 영향을 주지 않았다.

4. Steroid군에서는 수술전 steroid 치료기간이 6개월 미만이거나 흉선 증식 소견을 보인 환자에서 수술 성공률이 높았다.

5. 흉선절제술 후 평균 4년의 추적기간동안 관해를 보인 환자는 12예(14.3%)였는데 모두 ACE군이었다.

6. 전체 84예의 환자 중 수술에 효과가 있었던 환자는 33예(39.3%)이고, 면역억제제의 추가 병용치료로 증상개선을 보인 환자가 29예(34.5%)로, 총 74예(88.1%)에서 관해를 포함한 증상개선이 있었다.

## REFERENCES

강성수, 박현미, 심송철, 권오영, 김승현, 김주환, 김명호(1994) : 중증 근무력증의 치료방법에 대한 임상연구. 대한신경과학회지 12:70-79.

김승현, 성기범, 김주환, 정경천, 김명호(1988) : 중증 근무력증 환자에서 흉선절제술 후의 경과 및 germinal center와의 관계. 대한신경과학회지 6:180-185.

김지수, 권순덕, 이성현, 김두용, 이광우(1996) : 혈청 음성 중증 근무력증 환자의 임상적 특성에 대한 연구. 대한신경과학회지 14:206-214.

김형철, 김희태, 신동진, 김명호(1991) : 중증 근무력증 환자에서의 흉선절제술의 효과. 대한의학회지 34:211-215.

이석중, 이광우, 이상복, 명호진(1987) : 흉선종과 관련된 중증 근무력증에 관한 임상적 연구. 대한신경과학회지 5:36-40.

이영배, 홍경훈, 김예권, 김희태, 김승현, 김주환, 김명호(1996) : 중증 근무력증 치료에 대한 전신방사선요법의 효과. 대한신경과학회지 14:197-205.

이희희, 임정근, 이동국, 이상도, 박영춘(1991) : 중증 근무력증 환자에서 흉선절제술 후 치료경과. 대한신경과학회지 9:439-444.

Beghi E, Antozzi C, Batocchi AP, Cornelio F, Cosi V, Evoli A, Lombardi M, Mantegazza R, Monticelli ML, Piaccolo G, Tonali P, Trevisan D, Zarrelli M(1991) : Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci* 106:213-220.

Buckingham JM, Howard FM, Bernatz P, Payne WS, Harrison EG, O'brein P, Weiland LH(1976) : The value of thymectomy in myasthenia gravis. A computer-assisted matched study. *Ann Surg* 814:453-458.

Castleman B(1966) : The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 135:496-503.

Compston DAS, Vincent A, Newson-Davis J, Batchelor JR(1980) : Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence of disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 103:579-601.

Cornelio F, Antozzi C, Mantegazza R, Confalonieri P, Berta E, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, Fiacchino F(1993) : Immunosuppressive treatments: their efficacy on myasthenia

- gravis* patients outcome and on the natural course of the disease. *Ann N Y Acad Sci* 681:594-602.
- Durelli L, Maggi G, Casadio C, Ferri R, Ferrero B, Poccardi G, Dutto A, Bergamini L(1993) : Searching for prognostic factors at the time of thymectomy for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 681:556-560.
- Durelli L, Maggi G, Casadio C, Ferri R, Rendin S, Bergamini L(1992) : Actuarial analysis of the occurrence of remission following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:406-411.
- Durelli L, Massazza U, Poccardi G, Ferrio F, Cavallo R, Maggi G, Casadio C, Summa MD, Bergamini L(1990) : Increased thymocyte differentiation in myasthenia gravis: a dual color immunofluorescence phenotypic analysis. *Ann Neurol* 27:174-180.
- Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, Ricci E, Tonali P(1988) : Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *J Neurol* 235:272-276.
- Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Monaco ML, Tonali P(1992) : Long term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol* 32:37-43.
- Fuji Y, Monden Y, Hashimoto J, Nakahara K, Kawashima Y(1985) : Acetylcholine receptor antibody-producing cells in thymus and lymph nodes in myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 34:141-146.
- Genkins G, Papatestas AE, Horowitz SH, Kornfeld P(1975) : Studies in myasthenia gravis: early thymectomy. *Am J Med* 58:517-524.
- Grob D, Brunner NG, Namba T(1981) : The natural courses of myasthenia gravis and effects of therapeutic measures. *Ann N Y Acad Sci* 377:652-669.
- Harvey AM(1948) : Some preliminary observation on the clinical course of MG before and after thymectomy. *Bull N Y Acad Med* 24:505-522.
- Hofstad H, Ulvestad E, Gilhus NE, Matre R, Aarli JA(1992) : Myasthenia gravis muscle antibodies examined by ELISA: IgG and IgM antibodies characterize different patient subgroups. *Acta Neurol Scand* 85:233-238.
- Jaretzki A, Wolff M(1988) : "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis: surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardio Surg* 95:747-757.
- Kay R, Lam S, Wong KS, Wang A, Ho J(1994) : Response to thymectomy in chinese patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 126:84-87.
- Kida K, Hayashi M, Yamada I, Matsuda H, Yoshinaga J, Takami S, Yashiki S, Sonoda S(1987) : Heterogeneity in myasthenia gravis: HLA phenotypes and autoantibody responses in ocular and generalized types. *Ann Neurol* 21:274-278.
- Kuks JBM, Limburg PC, Horst G, Bijksterhuis J, Oosterhuis HJGH(1993) : Antibodies to skeletal muscle in myasthenia gravis. Part 1. Diagnostic value for the detection of thymoma. *J Neurol Sci* 119:183-188.
- Linberg C, Anderson O, Larsson S, Oden A(1992) : Remission rate after thymectomy in myasthenia gravis when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated. *Acta Neurol Scand* 86:323-328.
- Lu C, Lu L, Hao Z, Xia D, Qain J, Arnason BGW(1993) : Antibody secreting cells to acetylcholine receptor and to presynaptic membrane receptor in seronegative MG. *J Neuroimmunol* 43:145-150.
- Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Tonali P, Evoli A, Ricci E, Batocchi AP, Angelini C, Micaglio GF, Marconi G, Taiuti R, Bergamini L,

- Durelli L, Cornelio F(1990) : A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 237:339-344.
- Meinl E, Klinkert WEP, Wekerle H(1991) : The thymus in myasthenia gravis. Changes typical for human disease are absent in experimental autoimmune myasthenia gravis of the Lewis rat. *Am J Pathol* 139:995-1008.
- Miano MA, Bosley TM, Heiman-Patterson TD, Reed J, Sergott RC, Savino PJ, Schatz NJ(1991) : Factors influencing outcome of prednisone dose reduction in myasthenia gravis. *Neurology* 41:919-921.
- Monden Y, Nakahara K, Kagotani K, Fujii Y, Masaoka a, Kawashina Y(1984) : Myasthenia gravis with thymoma analysis of and postoperative prognosis for 65 patients with thymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 38:46-52.
- Mulder DG, Hermann C Jr, Keesey J, Edwards H(1983) : Thymectomy for myasthenia gravis. *Am J Surg* 146:61-66.
- Myasthenia gravis clinical study group(1993) : A randomized clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. *J Neurosurg Psychiatry* 56:1157-1163.
- Nakamura H, Fukuda M, Suzuki Y, Taniguchi Y, Tanaka Y, Ishiguro K, Hara H, Mori T(1995) : The long term results of thymectomy for myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Surg* 48:184-189.
- Olanow CW, Lane RJ, Roses AD(1981) : Relationship between the acetylcholine receptor titer and clinical status in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 377:856-857.
- Oosterhuis HJ(1981) : Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann N Y Acad Sci* 377:678-689.
- Oosterhuis HJ(1989) : The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:1121-1127.
- Paletto AE, Maggi G(1982) : Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: results in 320 patients. *Int Surg* 67:13-16.
- Papatestas AE, Alpert LI, Osserman KE, Osserman RS, Kark AE(1971) : Studies in myasthenia gravis: effects of the thymectomy. Results in 185 patients with nonthymomatous and thymomatous myasthenia gravis, 1941-1969. *Am J Med* 50:456-474.
- Papatestas AE, Jenkins G, Kornfeld P, Eisenkraft JB, Fagerstrom RP, Pozner J, Aufses AH(1987) : Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 206:79-88.
- Pascuzzi RM, Oslett B, Johns TR(1984) : Long term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 15:291-298.
- Penn AS(1994) : Thymectomy for myasthenia gravis. In Lisak RP eds. *Handbook of myasthenia gravis and myasthenic syndrome*. New York, Marcel Dekkers Inc, pp321-340.
- Penn AS, Jaretzki A, Wolff M, Chang JW, Tennyson V(1988) : Thymic abnormalities: antigen or antibody: response to thymectomy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 540:786-804.
- Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Jenkins G(1966) : Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1355 patients. *Neurology* 16:431-439.
- Scadding GK, Havard CWH, Lange MJ, Domb I(1985) : The long term experience of thymectomy for myasthenia gravis. *J Neurosurg Psychiatry* 48:401-406.
- Seybold ME, Drachman DB(1974) : Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 290:81-84.
- Simpson JA, Thomaides T(1987) : Treatment of myasthenia gravis: an audit. *Quart J Med* 244:693-704.

- Somnier FE(1994) : *Exacerbation of myasthenia gravis after removal of thymomas. Acta Neurol Scand 90:56-66.*
- Somnier FE, Keiding N, Paulson OB(1991) : *Epidermiology of myasthenia gravis in Denmark, a longitudinal and comprehensive population survey. Arch neurol 48:733-739.*
- Yu YL, Hawkins BR, Ip MSM, Wong V, Woo E(1992) : *Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese: 1. epidermiology and adult disease. Acta Neurol Scand 86:113-119.*
- Wilensky R, Dwyer B, Mayer RF(1993) : *Relapse in patients with MG treated with azathioprine. Ann N Y Acad Sci 681:591-593.*