

## 소아에서 빈크리스틴 사용 후 발생한 외안근 마비 2예

### Two Cases of External Ophthalmoplegia after Vincristine Treatment in Childhood

이동현 · 정재호

Dong Hyun Lee, MD, Jae Ho Jung, MD, PhD

부산대학교 의학전문대학원 양산부산대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

**Purpose:** To report 2 cases of extraocular muscle paresis with ptosis after vincristine treatment in childhood with acute leukemia.

**Case summary:** A 4-year-old girl with acute lymphoblastic leukemia experienced diplopia, esotropia and bilateral ptosis after intravenous vincristine treatment. Ptosis improved after two weeks of pyridoxine treatment with vincristine reduction. After 2 months, left abduction defect and ptosis completely disappeared with pyridoxine treatment. A 23-month-old boy with acute lymphoblastic leukemia had bilateral ptosis with worsening pre-existing infantile esotropia after intravenous vincristine treatment. Bilateral ptosis resolved and esotropia improved after vincristine reduction with pyridoxine treatment for 2 months.

**Conclusions:** We observed extraocular muscle paresis and ptosis after vincristine treatment for acute leukemia in pediatric patients. Physicians should be suspicious of toxic neuropathy related to vincristine treatment when patients have extraocular ophthalmoplegia, and physicians should know that vincristine reduction with pyridoxine supplement may be helpful.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(7):1176-1179

**Keywords:** Ophthalmoplegia, Ptosis, Vincristine

빈크리스틴(vincristine)은 빈카알칼로이드(vinca alkaloid) 계통의 약물로 세포내의 미세소관에 결합하여 세포의 분열을 억제함으로써 항암효과를 나타내는 약제로 이용되고 있으며, 급성림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)을 포함한 여러 소아 악성종양의 주요 치료제로 널리

사용되고 있다.<sup>1</sup>

빈크리스틴은 혈액-뇌 장벽을 거의 통과하지 않기 때문에 중추신경계 부작용이 드문 것으로 알려져 있지만, 투여 용량에 따라서 미세소관 형성 저하로 인한 말초신경의 축삭 변성이 발생할 수 있는 것으로 보고되었다.<sup>2,3</sup> 한편, 안과적인 합병증으로는 빈크리스틴 독성으로 인한 3번 뇌신경, 4번 뇌신경, 6번 뇌신경 마비로 인한 안 운동 이상 및 안검하수가 국내외에서 보고되었다.<sup>4-10</sup>

하지만 현재 국내에서 안검하수를 동반한 외안근 마비가 소아에서 발생한 사례에 대한 보고는 없는 실정이다. 이에 저자들은 소아에서 발생한 급성림프구성 백혈병 환자에게 빈크리스틴 치료 후 발생한 안검하수 및 외안근 마비를 진단하고, 투여약물 용량 조절 및 피리독신 병용투여 후 안운동 마비 및 안검하수가 회복되는 것을 경험하여 이를 보고

■ Received: 2016. 2. 11.                      ■ Revised: 2016. 4. 18.

■ Accepted: 2016. 5. 27.

■ Address reprint requests to **Jae Ho Jung, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Pusan National University  
Yangsan Hospital, #20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan  
50612, Korea  
Tel: 82-55-360-2131, Fax: 82-55-360-2161  
E-mail: jungjaeho@pusan.ac.kr

\* This study was supported by a 2016 research grant from Pusan National University Yangsan Hospital.

© 2016 The Korean Ophthalmological Society

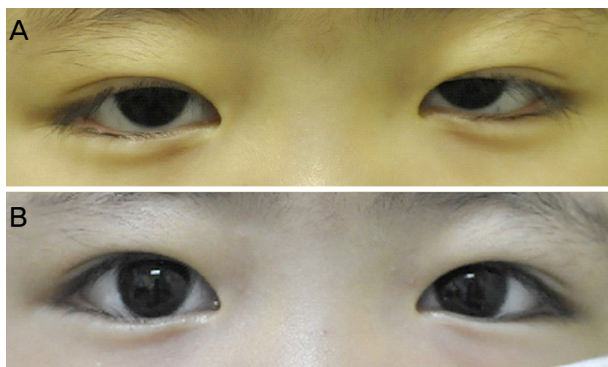
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

하고자 한다.

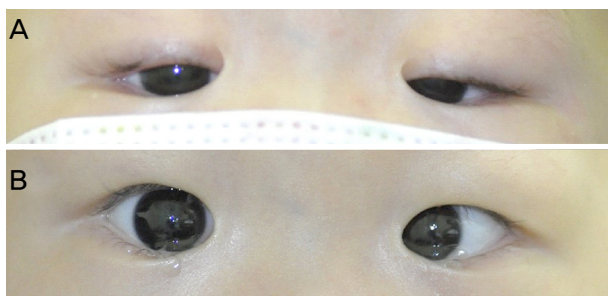
## 증례보고

### 증례 1

4세 여아가 지속되는 발열로 시행한 혈액검사상 백혈구 4,500 / $\mu$ L, 헤모글로빈 5.6 g/dL로 측정되어, 본원 소아과에서 급성 림프구성 백혈병을 진단 받았다. The Children's Cancer Group (CCG) 1991 프로토콜에 따라 시타라빈(cytarabine) 척추강 내 투여 및 빈크리스틴 정맥 투여를 시행하였다. 빈크리스틴 누적 투여량은 4.0 mg이었고, 1주 간격으로 항암 치료를 총 5회 시행하였으며 치료 시작 5주째 좌안 외전이 -1로 제한되어 있었으며,<sup>11</sup> 정면주시시 좌측 내사시 10프리즘디옵터(prism diopters, PD)로 측정되었다. 또한 비대칭성 양안 안검하수가 관찰되었고 양안의 상, 하, 내전 장애는 관찰되지 않았다(Fig. 1A). 최대교정시력 양안 1.0으로 측정되었고, 양안 대광반사는 정상이었다. 양안 전안부 및 후극부에는 이상소견이 관찰되지 않았다. 외안근 마비와 안



**Figure 1.** Example of patient before and after vincristine reduction and pyridoxine treatment. (A) Bilateral ptosis and esotropia at initial visit. (B) Ptosis and eso-drift were resolved after vincristine reduction and pyridoxine treatment at two months.



**Figure 2.** Example of patient before and after vincristine reduction and pyridoxine treatment. (A) Bilateral ptosis with esotropia at initial visit. (B) Ptosis was resolved and esotropia was improved after vincristine reduction and pyridoxine treatment at one month.

검하수를 유발할 수 있는 중추신경계 이상을 확인하기 위하여 뇌자기공명검사 및 뇌척수액 검사를 시행하였고 검사상 특이소견은 없었다. 또한 전신 신경학적 검사상 말초신경이상 소견은 관찰되지 않았다. 이에 약물 유발성 외안근 마비(extraocular ophthalmoplegia)로 진단하였고 빈크리스틴을 80%로 감량 투여하면서 피리독신(하루 100 mg) 경구 복용을 시작하였다. 투여 2주 후 양안 안검하수는 호전되었으며, 투여 2개월 후 좌안 외전장애는 완전 소실되었고 내사시도 관찰되지 않았다. 증상 소실 후 빈크리스틴을 기존 용량으로 증량하고, 빈크리스틴으로 인한 신경독성재발을 예방하기 위해 피리독신을 병용 투여하였으며, 이후 재발은 없었다(Fig. 1B).

### 증례 2

타 병원에서 영아내사시로 진단 받았으나 치료를 받지 않고 있었던 23개월 남아로 급성 림프구성 백혈병 진단하에 CCG 1961 프로토콜에 따라 시타라빈 척추강 내 투여 및 다우노루비신(daunorubicin), 빈크리스틴 정맥투여를 시작하였다. 빈크리스틴 누적 투여량 2.0 mg으로 1주 간격으로 총 2회 시행하였으며 치료 시작 2주째 양안 안검하수 및 이로 인한 고개 들고 보기가 관찰되었고, 양안 외전장애 -2가 관찰되었다.<sup>11</sup> 보호자를 통한 병력 청취 및 환아의 백혈병 치료 이전 사진과 비교할 때 백혈병 치료 후 내사시가 악화되는 양상을 보였다(Fig. 2A). 안검열의 크기는 우안 5 mm, 좌안 3 mm였고 눈꺼풀각막반사간거리(marginal reflex distance 1)는 우안 1 mm, 좌안 -1 mm였으며 양안 상안검거근 기능은 협조가 되지 않아 확인할 수 없었다. 외전장애 및 안검하수를 유발할 수 있는 다른 원인을 감별하기 위해 시행한 뇌자기공명영상 검사 및 뇌척수액 검사상 특이소견은 없었고 양안 전안부 및 후극부에도 이상 소견 없었으며 정상 대광 반사가 양안에서 관찰되었다. 조절마비굴절검사상 양안 구면굴절력 +0.5디옵터, 난시굴절력 -1.0디옵터였으며, 전신 신경학적 검사상 특이소견은 없었다. 빈크리스틴 투여로 인한 독성 말초신경병증을 의심하고 피리독신(하루 75 mg)을 경구 투여하였고 1개월 뒤 안검열 크기는 양안 9 mm, 눈꺼풀각막반사간거리는 양안 4 mm였으며 안검하수와 외전장애가 호전된 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 2B).

## 고 찰

빈크리스틴은 세포내 미세 소관 형성을 저해하여 세포가 분열 중기에 머무르도록 함으로써 세포 분열을 억제하는 기전으로 종양세포를 사멸로 이끄는 항암약제이며, 1세대 빈카알칼로이드인 빈크리스틴은 새로운 빈카알칼로이드보

다 더욱 심각한 신경 합병증을 유발하는 것으로 보고되었고, 발생 빈도는 3-13%로 알려져 있다.<sup>12</sup> 한편 세포내 미세소관은 신경조직의 발달과 분화에 필수적인 세포 내 기관이며 특히 신경 축삭의 이동과 신경 신호전달을 담당하여 신경세포 기능 및 항상성 유지에 관여한다. 빈크리스틴으로 인한 신경 합병증의 주요 기전은 신경세포내 미세소관의 변화로 인한 신경축삭 이상과 이로 인한 신경전달 물질 형성 저하 및 축삭 변성으로 밝혀져 있다.<sup>2,13</sup> 빈크리스틴으로 인한 신경병증으로는 심부건반사소실(deep tendon reflex), 신경성 통증(neuritic pain), 감각저하(paresthesis) 및 손, 발 하수(hand and foot drop) 등이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 드물지만 뇌신경마비, 일시적인 피질맹(transient cortical blindness), 턱 통증, 안면마비, 청력 저하 등도 보고되었다.<sup>13</sup> 이러한 신경독성반응은 투여 2-19주 후에 발생하는 것으로 알려져 있으며, 고용량(>30-50 mg), 약제 과민증, 영양결핍, 간질환 및 대사장애를 유발할 수 있는 다른 약제와 병용투여 시 발생 위험이 더 높아지는 것으로 보고되었다.<sup>14-17</sup> 한편 파클리탁셀(paclitaxel), 시스플라틴(cisplatin), 볼테조미브(bortezomib) 같은 다른 항암제에서도 빈크리스틴과 유사한 신경병증이 발생하는 것으로 알려져 있고 이러한 신경독성 유발 항암제들을 병용 투여할 경우 말초신경마비뿐만 아니라 중추신경계 이상과 같은 더욱 심각한 합병증이 발생하는 것으로 보고되었다.<sup>18</sup> 이전 보고에서도 본 증례와 유사하게 빈크리스틴 사용 후 단측 및 양측 안검하수, 얼굴신경마비, 외전마비 등 뇌신경마비가 발생하였다.<sup>4-10</sup> 또한 본 증례 환자들이 사용한 항암제들 중에서는 빈크리스틴만이 신경병증을 유발하는 것으로 알려져 있어, 저자들은 빈크리스틴을 안검하수 및 외안근 마비의 주요 원인 약제로 의심할 수 있었다.

빈크리스틴으로 인한 신경병증을 치료하기 위해서는 먼저 빈크리스틴을 감량하거나 중단하는 것이 필수적이며 피리독신 혹은 피리도스티그민(pyridostigmine)을 보조제로 투여하여 치료 효과를 얻을 수 있다. Gursel et al<sup>5</sup>은 빈크리스틴 중단만으로도 경도의 안검하수가 6주만에 회복되는 것을 보고하였고, Batta et al<sup>7</sup>은 빈크리스틴 감량으로 단안 안검하수가 회복되는 것을 보고하였다. Müller et al<sup>19</sup>은 빈크리스틴으로 인한 양안 안검하수 10명을 대상으로 빈크리스틴 감량 및 중단과 함께 피리도스티그민과 피리독신을 투여하고 일주일 이내에 안검하수가 회복되었다고 보고하였다. 또 다른 연구에서도 피리도스티그민과 피리독신 병용 투여 후 안검하수 및 안운동이 회복되었다고 보고하였다.<sup>20</sup> 피리도스티그민은 아세틸콜린에스테라제를 억제함으로써 신경세포 내 아세틸콜린의 농도를 증가시키는 부교감 신경촉진제로써, 신경 근육 접합부에 아세틸콜린을 축적시

켜 근육의 강도를 증가시킬 수 있다. 임상적으로 피리도스티그민은 주로 위장관이나 비뇨기계 수술 후 발생할 수 있는 근무력증이나 신경성 방광질환에 사용되어 왔고 신경안과 영역에서는 신경 근육 접합부 질환인 중증근무력증 등에서 주로 사용되고 있다. 하지만 피리도스티그민은 콜린성 발작으로 인한 동공이상 및 근무력으로 인한 호흡 곤란과 같은 심각한 부작용부터 피부발진과 같은 다양한 합병증의 발생할 수 있어 투여 시 각별한 주의가 필요하다. 따라서 항암치료로 인해 전반적인 신체기능저하가 있는 소아암환자에서 외안근 마비 단독 치료를 위해 피리도스티그민을 일차 약제로 사용하는 것에 대해서는 논란의 여지가 있을 수 있지만, 안검하수로 인한 약시의 위험이 높은 경우에는 피리도스티그민 치료를 고려해 볼 수도 있을 것으로 생각한다.

한편 피리독신은 신경전달물질의 형성에 관여하는 주요 보조인자로 알려져 있다. 신경조직에서 도파민(dopamine), 세로토닌(serotonin), 에피네프린(epinephrine), 노르에피네프린(norepinephrine), 글리신(glycine), 글루타민산(glutamic acid), 감마아미노부티르산( $\gamma$ -aminobutyric acid)과 같은 신경 전달을 발생시키는 물질에는 피리독신이 필수 요소로 알려져 있고 이러한 이유로 피리독신은 말초 및 중추신경장애 환자에서 널리 이용되는 보조약제이며, 특히 이소니아지드(Isoniazid)를 장기 복용하는 환자들에서는 말초신경장애와 중추신경장애를 예방하기 위해 장기복용을 권하고 있다. 피리독신을 매일 200 mg, 6개월 이상 복용할 경우 신경계 이상이 발생할 수 있다고 알려져 있지만 100 mg 미만에서는 장기간 투여하여도 약물 부작용이 발생하지 않는 것으로 보고되었다.<sup>21</sup> 따라서 본 증례처럼 항암치료 기간 동안 발생한 외안근 마비를 치료하거나 혹은 외안근 마비를 예방하기 위해 피리독신을 투여하는 경우 하루 100 mg 미만의 용량으로 투여하는 것이 적절할 것으로 생각한다.

한편 약제에 의한 외안근 마비(ophthalmoplegia)는 보통 어떤 다른 원인에 의한 안구운동장애가 밝혀지지 않을 때 불일 수 있는 진단명으로 약제 투여 후에 장애가 나타나야 하고, 약제를 중지하면 증상이 없어져야 하며 다른 신경 병변이 없어야 한다. 따라서 항암제나 신경 독성 부작용이 알려진 약제를 사용하는 환자에서 외안근 마비가 발생할 경우 약물의 신경독성 반응을 감별 질환으로 고려해야 할 것으로 생각되며 약물 부작용으로 인한 마비의 가능성이 높다면 원인 약물을 중지하거나 감량하고, 피리독신과 같은 신경전달 보조제를 병용 투여하는 것이 진단 및 치료에 도움이 될 것으로 기대한다. 또한 신경독성이 발생할 수 있는 약제를 장기간 투여해야 하는 경우 신경독성 발생을 예방하기 위한 가이드라인 및 예방 방법에 대한 추가 연구가 필

요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Rowinsky EK, Donehower RC. The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapeutics. *Pharmacol Ther* 1991;52:35-84.
- 2) Rosenthal S, Kaufman S. Vincristine neurotoxicity. *Ann Intern Med* 1974;80:733-7.
- 3) Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:761-7.
- 4) Sarkar S, Deb AR, Saha K, Das CS. Simultaneous isolated bilateral facial palsy: a rare vincristine-associated toxicity. *Indian J Med Sci* 2009;63:355-8.
- 5) Gursel O, Sari E, Altun D, et al. Vincristine-induced unilateral ptosis in a child. *Pediatr Neurol* 2009;41:461-3.
- 6) Dejan S, Dragana B, Ivana P, et al. Vincristine induced unilateral ptosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:463.
- 7) Batta B, Trechot F, Cloché V, et al. Vincristine-induced unilateral ptosis: case report and review of the literature. *J Fr Ophthalmol* 2013;36:683-6.
- 8) Dixit G, Dhingra A, Kaushal D. Vincristine induced cranial neuropathy. *J Assoc Physicians India* 2012;60:56-8.
- 9) Park JM. Abducens nerve palsy induced by chemotherapeutic agents. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1871-6.
- 10) Back SY, Park BB, Park DW, et al. A case of vincristine-induced polyneuropathy in an patient with acute leukemia. *Korean J Med* 2009;76:611-6.
- 11) Scott AB, Kraft SP. Botulinum toxin injection in the management of lateral rectus paresis. *Ophthalmology* 1985;92:676-83.
- 12) Davis RE, Schlumpf BE, Klinger PD. Comparative neurotoxicity of tubulin-binding drugs: inhibition of goldfish optic nerve regeneration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;80:308-15.
- 13) Green LS, Donoso JA, Heller-Bettinger IE, Samson FE. Axonal transport disturbances in vincristine-induced peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 1977;1:255-62.
- 14) Bay A, Yilmaz C, Yilmaz N, Oner AF. Vincristine induced cranial polyneuropathy. *Indian J Pediatr* 2006;73:531-3.
- 15) Chan JD. Pharmacokinetic drug interactions of vinca alkaloids: summary of case reports. *Pharmacotherapy* 1998;18:1304-7.
- 16) Jeng MR, Feusner J. Itraconazole-enhanced vincristine neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:137-42.
- 17) Gomber S, Dewan P, Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *Indian J Pediatr* 2010;77:97-100.
- 18) Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* 2012;291:1-9.
- 19) Müller L, Kramm CM, Tenenbaum T, et al. Treatment of vincristine-induced bilateral ptosis with pyridoxine and pyridostigmine. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:287-8.
- 20) Ozyurek H, Turker H, Akbalik M, et al. Pyridoxine and pyridostigmine treatment in vincristine-induced neuropathy. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:447-52.
- 21) Dalton K, Dalton MJ. Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. *Acta Neurol Scand* 1987;76:8-11.

= 국문초록 =

## 소아에서 빈크리스틴 사용 후 발생한 외안근 마비 2예

**목적:** 소아에서 빈크리스틴(vincristine) 사용 후 발생한 외안근 마비 및 안검하수 2예를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 첫 번째 환아는 4세 여아로 급성 림프구성 백혈병으로 진단 후 빈크리스틴 정맥투여 1개월째 양안 안검하수 및 좌안 외전장애로 인한 복시가 발생하였다. 피리독신(pyridoxine) 투여 2주일 후 안검하수는 호전되었으며 피리독신 유지요법 2개월째 외전장애 및 안검하수가 완전 회복되었다. 두 번째 환아는 23개월 남아로 급성 림프구성 백혈병 진단 후 빈크리스틴 정맥투여 2개월째 양안 안검하수가 발생하였으며 양안 외전장애로 기존의 내사시가 악화되었다. 빈크리스틴 용량을 감량하면서 피리독신을 1달간 투여하였으며 이후 안검하수와 외전장애가 호전되었다.

**결론:** 저자들은 소아에서 빈크리스틴에 사용 후 발생한 외안근 마비 및 안검하수를 경험하였다. 빈크리스틴을 사용하는 경우 안운동 마비와 안검하수와 같은 신경안과적 합병증 발생 가능성을 염두에 두고, 빈크리스틴에 의한 독성이 의심되는 경우 빈크리스틴 용량을 감량하고 피리독신을 투여하는 것이 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.

(대한안과학회지 2016;57(7):1176-1179)