대한 근전도 · 전기진단의학회지 1(2):226~229, 1999.

Fukuyama 형 선천성 근 이양증 1예

*이화여자대학교 의과대학 신경과학교실, 병리학교실**

유현정 · 오지영 · 정지향 · 구혜수* · 박기덕

– Abstract –

A Case of Fukuyama type Congenital Muscular Dystrophy

Hyun-Jeung Yu, M.D., Jee-Young Oh, M.D., Jee-Hyang Jung, M.D., Hea-Soo Koo, M.D.*, Kee-Duk Park, M.D.

Department of Neurology and Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University*

Fukuyama congenital muscular dystrophy(FCMD) is an autosomal recessive inherited congenital muscular dystrophy with severe mental retardation from cerebral cortical dysgenesis. FCMD is endemic to Japan and is rarely observed in other countries. A 4-month-old male infant was admitted to our hospital due to hypotonia, feeding difficulty and developmental delay since birth. His elder brother also had generalized weakness and mental retardation and then died at age of 10 years. Investigations showed normal nerve conduction, myopathic EMG and dystrophic changes on muscle biopsy. Brain MRI scan revealed T2-weighted prolongation of white matter, cortical thickening, heterotopia, polymicrogyria and multiple cerebellar cysts. With this case of FCMD we reviewed the recent articles and discussed about the differential points from other similar congenital muscular dystrophies.

Key Words : Fukuyama congenital muscular dystrophy, Floppy infant, Cortical dysplasia

서 론

Fukuyama 형 선천성 근 이양증(FCMD)은 1960년 Fukuyama가 처음으로 15예의 중추신경계 장애를 동반한 선천성 근 이양증을 기술한 이후 붙여진 병명이다.[1] FCMD는 상 염색체 열성으로 유전하며 일본에서는 만명당 0.7~1.2명 비율로 발생하여 Duchenne 형 다음으로 2번째로 흔한 근 이양증이나 그 외의 지역에서는 거의 발견되지 않았다. 출생 시부터 근무력, 발달 지연과 지능 저하를 특징으로 하며, 진단적 접근은 전신적인 근 이양증 소견과 함께 동반된 중추신경계의 특징적인 선천적 기형을 확인하는 것으로 요약할 수 있다. 저자들은 특징적인 임상소견과 근전도, 근생검, 뇌 자기 공명 영상으로 확인한 FCMD 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

4개월 된 남자 환아가 목을 가누지 못하고 우유를 잘

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실
Address reprint requests to **Kee-Duk Park M.D.**
Department of Neurology, College of Medicine, Ewha Womans University, #70 Chongro-6-ga, Chongro-ku, Seoul, 110-126, Korea
Tel : 82-2-760-5217, Fax : 82-2-760-5170, e-mail : pkd1165@mm.ewha.ac.kr

빨지 못하며 전체적으로 움직임이 적다는 증상을 주소로 본원 소아과로 입원하여, 신경과로 의뢰되었다. 환자의 과거력 상 산전 진찰은 정상이었고 태생 40주에 3.4kg으로 정상 질식 분만하였으나 태변 흡입성 폐렴으로 타 병원에서 2주일간 입원 치료 받았다. 당시에도 젖을 잘 빨지 못하여 뇌초음파, 아미노산과 탄수화물 대사 이상에 대한 검사를 시행하였으나 결과는 정상이었다.

가족력 상 부모나 9세 된 누나는 특이 병력은 없었으나 형이 환자와 비슷하게 어릴 때부터 목을 잘 가누지 못하고 지능 저하가 심해 부모도 잘 알아 보지 못하는 상태로 10세까지 누워 지내다가 작년에 호흡 장애로 사망하였다. 이 형은 3세에 시행한 뇌 컴퓨터 단층 촬영상 이상이 있다는 말은 들었으나 정확한 진단은 받지 못하였다.

전신 및 신경계 진찰 소견에서 생체 징후는 정상이었고, 몸무게는 7.0kg으로 약간 작은 편이나 외형적인 기형은 없었다. 자발적 운동이 적었고 빛, 소리 자극에 놀라는 반사(startling response)를 보이기는 하였으나 매우 미약하였다. 전신적 근육의 긴장도가 저하 되어 있어 환아의 몸통을 잡아 들어 올리면 체간을 일자로 유지 하지 못하고 둥그렇게 휘어지는 모양을 보였다. 생후 3개월 이상의 특징적인 운동 발달 척도인 목가누기, 딸랑이를 잡거나, 엎은 자세에서 팔로 가슴을 지탱하는 등의 동작을 하지 못하였고 DDST(Denver developmental screening test)의 개인성·사회성, 미세운동·적응, 언어, 전체운동 4개의 항목에서 각각 3~4단계 이상의 발달 지연을 보였다.[2,3] 심부 건반사는 감소 되었고 바빈스키 징후가 양측에서 확인되었다. 반사 검사상 rooting, sucking 반사는 양성이나 이외 Moro, Landau, 파악(grasping)반사는 나타나지 않았다. 안과에서 시행한 검진상 망막, 시신경 유두 등 안구의 기형은 관찰되지 않았다.

임상 검사 소견상 일반 혈액 검사, 전해질, ESR, BUN/Cr, 심전도, 흉부 X-선 사진, 소변 검사, 갑상선 기능, 복부 초음파, 염색체 수와 형태는 정상이었다. AST 166(U/L), ALT 167(U/L), CPK 13,030(U/L), LDH 1,780(U/L), aldolase 38(IU/L)로 간, 근육 효소 치는 상승한 소견을 보였다.

뇌 자기 공명 T2 강조 영상에서 백질의 전반적인 고신호 강도와 함께 대뇌 피질 비후, 이소성 피질, 다소뇌회(polymicrogyria), 편평회(pachygyria)와 소뇌에 많은 낭종이 관찰되었다(Fig. 1).

상하지 감각 및 운동 신경전도 검사는 정상이었으며 침 근전도 검사에서는 중등도의 양성 예파, 세동 전위(fibrillation potential)와 운동단위 활동전위의 진폭이 감소하여 근 병증에 합당한 소견이었다. 어머니에게서 시행한 침 근전도 검사는 정상이었다.

우측 외측광근(vastus lateralis)에서 시행한 근 생검 상 다양한 크기의 근섬유, 근내막과 근주위막 섬유화, 재생하는 호염기성 근섬유 등이 관찰되었다(Fig. 2).

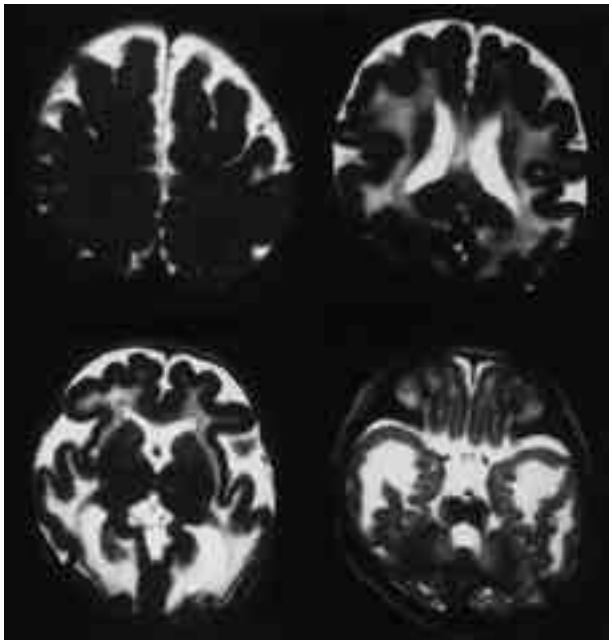

Fig. 1. Axial T2-weighted MR images show thick and bumpy cortices with shallow sulci. And the parietooccipital lobes show a band of subcortical heterotopic gray matter. Diffuse high signal intensity in the diffuse white matter.

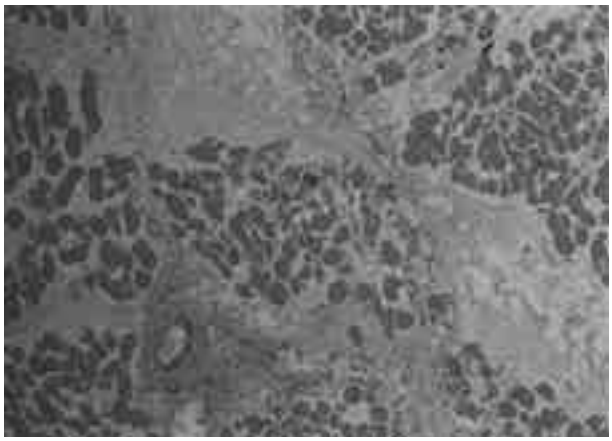

Fig. 2. Corss-section of muscles with H&E staings shows variation in fiber size with a few necrotic fiber and regenerating basophilic fiber. Also endomysial and perimysial fibrosis were noted.

환자의 출생 당시부터 있던 근 긴장 저하 증후군(floppy infant syndrome) 증상과 검사 상 확인된 선천성 근 이양증과 중추 신경계의 신경원 이행 이상 등의 특징을 종합하여 Fukuyama 형 선천성 근 이양증으로 진단하였다.

고 찰

선천성 근 이양증은 태생 시기부터 또는 영아기 이전부터 시작하는 골격근 자체의 점차적인 퇴행을 특징으로 하는 유전적인 여러 가지 질병을 총칭하는 말로서, 그 중 중추 신경계 이상을 동반하는 경우는 FCMD, muscle-eye-brain disease(MEBD)와 Walker-Walburg syndrome(WWW) 등이 알려져 있다.[4,5] WWW는 임상증상이 가장 심해서 구순 열 등의 얼굴 기형, 심한 뇌수종, 안구 기형이 동반되며 예후도 불량하여 대개 생후 약 10개월 만에 사망한다. MEBD는 주로 핀란드에서 발견되는 병으로 뇌 백질 이상은 적으며 망막 형성 장애 등의 안구 기형이 특징이고 10~20세 정도에 사망하는 것으로 보고되어있다. FCMD는 상 염색체 열성으로 유전하며 일본에서는 Duchenne 형 근이양증 다음으로 많은 발생 빈도를 보이고 있으나 미주나 유럽에서의 발생 보고는 거의 없는 편이다.[6] 영아기에는 전반적인 근 긴장 저하가 주 증상이고, 5세 경에는 보조 받고 서는 단계까지 할 수 있으나 점차 악화되어 10세 경에 주로 기도 흡입 혹은 질식 등으로 사망한다. 외형적인 기형은 없으나 지능 저하가 심하고, 환자의 반수 이상에서 경련이 동반되고, WWW나 MEBD와 달리 눈의 기형은 없거나 경미한 것이 특징이다.

FCMD 질환은 근세포 골격 구성 요소 중 디스트로핀-당단백 복합체를 구성하는 여러 당단백, βdystroglycan와 함께 세포 외 기질을 구성하는 laminin α2 등의 감소를 일으킨다고 한다.[7] 또한 신경교 세포의 세포막에 있는 여러 당단백의 감소 또한 생겨서 조기 퇴행, 기능 상실 등이 생기고 따라서 태생 시기 8~16주에 신경모세포 이행 시의 유도 기능을 조기 상실하는 것으로 추정된다. 이와 같은 기전으로 불안정한 근육 세포막은 쉽게 손상이 되어 근 이양증이 생기고, 동시에 태생 시기 이행 장애로 전두엽, 두정엽 등에서 피질비후, 이소성피질, 편평회, 다소뇌회, 낭종 등이 생기게 된다.[8,9] 그 외에 뇌 백질이 뇌 자기공명 T2 강조영상에서 고 신호강도로 보이는 이유는 백질 부분의 부종(edema)이라는 설과 수초화 미숙으로 인한 것이라는 설이 있다.[10]

최근 FCMD의 원인이 되는 염색체 손상은 9q31 위치에 있는 100kb 크기의 10개의 엑손(exon)으로 이루어진 Fukutin 염색체로 밝혀졌다.[11,12] 2번째 엑손이 번역개시(translation initiation) 역할을 하는데 이 부분에 3kb 크기의 유전자 삽입(genomic insertion)이나 점 돌연변이로 인한 정지 코돈 등으로 이 유전자에서 만들어지는 일명 Fukutin 단백질(461 아미노산) 생성에 이상이 생긴다는 것이다.[13] 앞으로 Fukutin 염색체에 대한 연구가 더 진행되면 근 이양증의 병인과 중추신경계 발달 과정을 이해하는데 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

우리 나라에서는 현재까지 두 번의 증례 보고만 있었으나 일본과 지리적, 유전적인 유사성으로 미루어 실지 빈도는 더 많을 것으로 추측된다. 이 질환은 중추신경계의 기형과 근 이양증이라는 상반된 두 질환이 결합되어 있다는 점에서 진단에 어려움이 있을 것으로 판단된다. 특히 신생아나 유아기에는 중추신경계 장애 증상이나 근육 자체의 이상을 쉽게 판단하기 어려운 점도 있고, 최근 보편화된 뇌자기 공명촬영 등으로 중추 신경 기형이 먼저 확인되는 경우도 많을 것으로 생각된다. 근무력 신생아의 가장 흔한 원인이 중추 신경계 이상인 것은 잘 알려져 있는 사실이지만 기형의 형태나 환자의 근육 증상 등으로 이 질환이 의심되는 경우는 근육 질환에 대한 정확한 검사가 함께 이뤄져야 될 것이다.

REFERENCES

1. Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H: A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Report of fifteen cases. Pediatria Universitatis Tokyo, 1960: 4: 5-8
2. Robert D: Nelson textbook of pediatrics, 16th ed, Philadelphia: Saunders, 2000, pp32-38
3. 홍창의: 소아과학(완전개정판), 1st ed, 서울; 대한교과서주식회사, 1993, p16-26
4. Thomas V: Congenital muscular dystrophy 1997 update. Brain & Development, 1998: 20: 65-74
5. Kiichi A, Hiroko I, Yukikok H: Congenital muscular dystrophy. Curr Opinion in Neurology, 1995: 8: 385-390
6. Fukuyama Y, Ohsawa M: A genetic study of the Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Brain Dev, 1984: 6: 373-390
7. Matsubara S, Mizuno Y, Kitaguchi T, Isozaki E, Miyamoto K, Hirai S: Fukuyama-type congenital muscular dystrophy:close relation between changes in the muscle basal lamina and plasma membrane. Neuromuscular Disord, 1999: 9(6-7): 388-98
8. James B, Pierre G, Phillippe E: Formation, maturation and disorders of brain neocortex. AJNR, 1992: 13: 423-446
9. Boardman P, Anslow P, Renowden S: Pictorial review; MR Imaging of neuronal migration anomalies. Clin Radiol, 1996: 51(1): 11-17
10. Noriko A: Fukuyama congenital muscular dystrophy; A neuroradiologic review. JMRI, 1998: 8: 7-26
11. Toda T, Segawa M, Nomura Y, Nonaka I, Masuda K, Ishihara T et al: Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q 31-33. Nat Genet, 1993: 5: 283-286

12. Miyake M, Nakahori Y, Matsushita I, Kobayashi K, Mizuno K, Hitai M et al: YAC and cosmid contigs encompassing the Fukuyama-type congenital muscular dystrophy candidate region on 9q31. Genomics 1997: 40: 284-293
13. Kazuhiro K, Yutaka N, Masashi M, Kiichiro M, Eri K, Yoshiko N: An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Nature, 1998: 394(6691): 388-392
14. 허준, 김기중, 고태성, 김동욱, 황세희, 황용승: Fukuyama형 선천성 근 이영양증 1례; 대한신경과학회지, 1992: 10(3): 388-394
15. 이영은, 김민혜, 이근, 정은철, 구혜수 : Fukuyama Type의 선천성 근 이양증 1례; 소아과, 1992: 35: 1463-1467