

순수형 유전성 경직성 하반신 마비 - 증례보고 -

가톨릭대학교 의과대학 재활의학교실

김민욱 · 김종현 · 고영진

- Abstract -

Hereditary 'Pure' Spastic Paraplegia - A Case Report -

Min Wook Kim, M.D., Jong Hyun Kim, M.D., and Young Jin Ko, M.D.

*Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine,
The Catholic University of Korea*

A family, in that 3 women are diagnosed as hereditary 'pure' spastic paraplegia, is presented with literature review.

One of them visited the clinic complaining spastic gait pattern. There was no abnormality in the upper extremity, but there were increased deep tendon reflex, ankle clonus and spasticity in the lower extremity. The electrodiagnostic study including the somatosensory evoked potential study suggested no definite abnormality. But the motor evoked potential study (MEP) using magnetic stimulation revealed central conduction abnormality.

The mode of inheritance was autosomal dominant type. One of them was consistent with type I of Harding's classification, and two of them were consistent with type II of Harding's classification. Recently the classification by mutations of the specific chromosomes and genes is being developed which seems to be reasonable.

Key Words : Hereditary spastic paraplegia, Pure type, MEP

서 론

유전성 경직성 하반신마비(hereditary spastic paraplegia, HSP)는 1880년 Strumpell이 37세와 56세에 발병한 두 형제를 처음으로 명확히 문헌보고 하였다¹. 이 후 많은 증례보고가 있었고, Harding은 순수형과 복잡형으로 구분하여 경직과 감각의 이상만 있는 경우는 순수형이라 하고 시시경 위축, 난청, 추체의로 증상, 치매, 운동 실조, 말초 신경병증, 근위축

(amyotrophy), 경기 등이 있으면 복잡형이라 하였다^{2,3}. 200가족 중에 22가족을 순수형으로 분류한 바 순수형이 비교적 드문 질환으로 보고되고 있고 이는 상대적으로 양호한 병적 발현 때문인 것 같다¹.

국내에서는 강민정 등⁴, 임광세 등⁵, 주정혜 등⁶에 의하여 순수형이 보고된 바 있고, 김난애 등⁷, 백남종과 김창원⁸, 하정상 등⁹에 의하여 복잡형이 보고된 바 있다. 국내 순수형 보고는 모두 남자가 중심 예가 되어 있으나, 본 저자들은 한 가족에서 주로 여자를 침범하는 증례를 경험하였고 또한 운동유발전위검사의 유용성을 확인하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Address reprint requests to **Young Jin Ko, M.D.**

Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea

#505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea

TEL : 82-2-590-1614, FAX : 82-2-591-3045, E-mail : yjko@cmc.cuk.ac.kr

경 려

환자: 차OO, 여자, 48세

주소: 양 하지 경직성 마비 및 족지 보행

현병력: 경직성 하반신 마비는 30대 초반에 발생하여 서서히 진행하였으며 지능발달 지연이나 경련성 질환 등의 병력은 없었다.

과거력: 정상 분만아로 태어났고 외상이나 경련성 질환 등의 특기할 만한 병력은 없었다.

가족력: 어머니는 경직성 하반신 마비가 30대 초반 발생하여 40대에 다리를 끌고 50대에 지팡이에 의지하다가 60대에 보행을 하지 못하게 되고 75세에 사망하였고 노년에는 치매가 있었다. 언니는 40대 초반에 같은 보행 양상이 발생하여 50대 초반인 현재 독립 보행이 어려운 상태이다. 아버지, 오빠와 남동생은 정상이었다. 자식 및 사촌은 모두 남자로서 현재는 정상이다(Fig. 1).

이학적 소견: 상지는 정상이며 하지는 건반사가 항진되고 족간대가 양쪽에서 양성이었다. 양측 무릎의 경직은 modified Ashworth scale 3으로 증가되어 있었다. 보행시 발가락이 먼저 땅에 닿고 발뒤꿈치가 닿는 족지 보행 양상을 보였고 무릎과 둔부를 약간 굽히고 보행하였다.

검사 소견: 말초혈액검사, 혈청생화학 검사, 소변 검사는 정상이었다. 염색체 검사결과 염색체의 숫적, 구조적 이상은 없었다.

전기진단학적 검사소견:

1) 신경전도검사 및 침근전도검사: 양측 상하지에서 시행한 운동 및 감각 신경전도상 우측 천비골신경의 감각신경활동전위의 진폭이 정도로 감소된 외에는 정상소견이었다. 침근전도 검사상 양측 하지에서 능동 수축이 감소된 외에는 정상소견이었다.

2) 체성감각유발전위 검사: 양측 정중신경 및 후경골신경에서 자극하고 두피에서 기록한 검사결과 정중신경에서는 정상이었고, 후경골신경에서는 잠시가 우측에서 39.2 ms, 좌측에서 37.0 ms로 경하게 지연되었으나 정상 범주에 속하였다.

3) 운동유발전위 검사: 양측 짧은엄지벌림근(Abductor pollicis brevis)에서 기록하고 두정부에서 자극시 잠시 21.4(우)/21.7(좌) ms, 진폭 1.1(우)/1.2(좌) mV였다. 좌측 Abductor hallucis에서 기록하고 L5S1 신경근에서 자극시 잠시 22.7 ms, 진폭 7.0 mV이었으나 T12L1 척추 부위 및 두정부에서 자극시는 무반응이었다. 우측 전경골근(tibialis anterior)에서 기록하고 L4L5 신경근에서 자극시 잠시 16.1 ms, 진폭 2.3 mV이었으며, T12L1 척추 부위 및 두정부에서

자극시 무반응이었다(Fig. 2).

고 찰

유전성 경직성 하반신 마비의 분류는 유전양상, 발병연령, 임상양상에 따라 이루어진다. 유전양상에 따라 상염색체우성, 상염색체열성, 성염색체우성 및 열성으로 구분되는데, 최근에는 이상이 있는 특정 염색체와 유전자를 밝혀내는 연구들이 많이 이루어지고 있으며¹⁰, 이에 따라 여러 경직성 하반신 마비군(spastic paraplegia groups: SPG)으로 재분류되고 있다. 상염색체우성이 순수형 경직성 하반신 마비의 70%로 가장 많은데, 염색체 2p22-p21(SPG4)의 spastin 유전자의 돌연변이와 관련된 경우가 가장 많다. 상염색체 열성형으로는 paraplegin 유전자 및 fatty aldehyde dehydrogenase 유전자 돌연변이가 있다. 성염색체 관련으로는 proteolipid protein 유전자의 돌연변이가 있으며 이 돌연변이는 중추신경계와 말초신경계의 말미집탈락(demyelination)과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 또 다른 성염색체 관련 유전자로 L1 cell adhesion molecule이 있으며 이는 영아형 경직성 하반신 마비, 심한 정신지체, 근골격계 이상, 뇌량 불형성, 물뇌종(hydrocephalus) 등과 관련이 있다². 발병연령에 따라서는 상염색체 우성군에서 35세 전에 발생한 경우를 제 I형, 35세 이후에 발생한 경우를 제 II형으로 구분하기도 한다. 임상양상에 따라서는 순수형과 복잡형으로 구분된다. 그러나 유전학이 발달하면서 발병연령이나 임상양상에 의한 고식적인 분류방법보다는 특정 돌연변이 유전자에 따른 분류방법이 더 선호될 것으로 생각된다.

본 증례가족의 경우 여성에서만 발견되나 세대를 이어서 발생하는 것으로 볼 때 상염색체 우성으로 볼 수 있다. Harding 등은 제 I형으로 이환된 부모의 무증상 자녀는 25세가 되면 20%에서 발생할 가능성이 있다고 하였다¹. 본 증례가족에서는 환자의 아들과 조카들의 연령이 모두 30대 이하로 아직 증상이 발현되지 않았으나, 발병한 환자, 언니, 어머니가 모두 35세 전후에 발병하였으므로, 연령이 35세에 접근하면서 발생할 수 있는 가능성이 있으며 이에 대한 가족 상담을 시행하였다.

Harding 등의 발병연령에 따른 분류에 의하면 증례는 35세 이전에 발생하여 제 I형이었고, 언니는 35세 이후에 발생하여 제 II형이었다. 제 I형에서는 하지 경직이 근력약화보다 현저하고 병의 진행이 느리고 증상의 정도가 다양하여 20세 이후 16%가 이환은 되었으나 증상을 호소하지 않았다고 하였고 II형은 근력약화, 방광증상 및 감각소실이 현저하고 병의 진행이 빠르다고 하였다¹. 환자는 제 I형으로 임상적으로 진행이 느렸으며 언니는 제 II형으로 진행이 빨랐다. 이는 같은 유전

자의 돌연변이에 의한 임상양상이 제 I형과 제 II형으로 나타날 수 있으며, 그러므로, 35세 전후에 의한 분류가 유전자에 의한 분류와는 상이할 수 있음을 시사하는 것으로, 향후 유전자 분석이 이루어진 증례를 모아 발병 연령의 다양성을 조사할 필요가 있다.

강민정 등⁴의 증례에서 체성감각유발전위검사와 기타 신경전도검사에서는 정상을 보였듯 본 증례에서도 뚜렷한 이상을 발견할 수 없었다. 말초신경전도의 정상은 Friedreich's ataxia와 척수소뇌퇴행증(spino-cerebellar degeneration)과의 감별점이기도 하다¹¹. 그러나 운동유발전위검사에서는 강민정 등⁴에서 중추전도시간(central conduction time)이 지연된 결과를 보였듯이 본 증례에서는 두정부에서 자극시 무반응을 보여 피질척수운동로(corticospinal tract)의 이상을 시사하였다. 그러나 짧은엄지벌림근에서 기록한 운동유발전위검사는 정상인 것으로 볼 때 주로 경수부위 이하의 피질척수운동로의 이상으로 사료된다. T12L1 척추부위에서 무반응을 보인 것은 자기자극은 척수에 직접적인 자극을 주지는 못하고, 척추사이구멍(intervertebral foramen)의 원위부에서 주로 신경근을 자극할 수 있다는 것과 일치한다². 즉, 좌측 Abductor hallucis와 우측 전경골근

에서 기록시 이를 지배하는 신경근의 척추사이구멍에서 멀어지면서 무반응을 보였다. Claus 등¹², Polo¹³의 연구에서도 운동유발전위검사의 유용성을 제시하고 있어 유전성 경직성 하반신 마비의 진단에 있어서 운동유발전위검사의 유용성은 매우 크다고 생각된다.

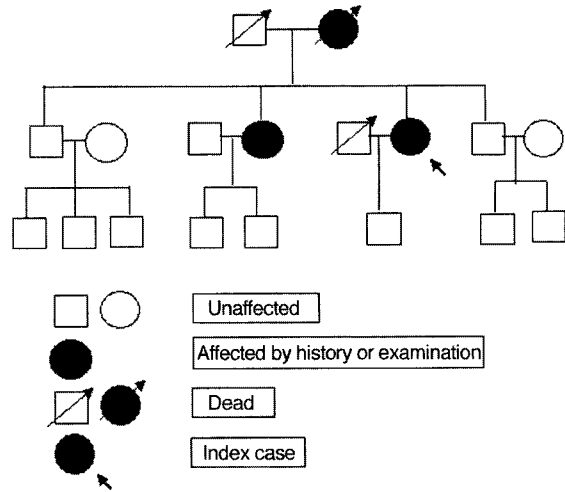


Fig. 1. Pedigree of a case family.

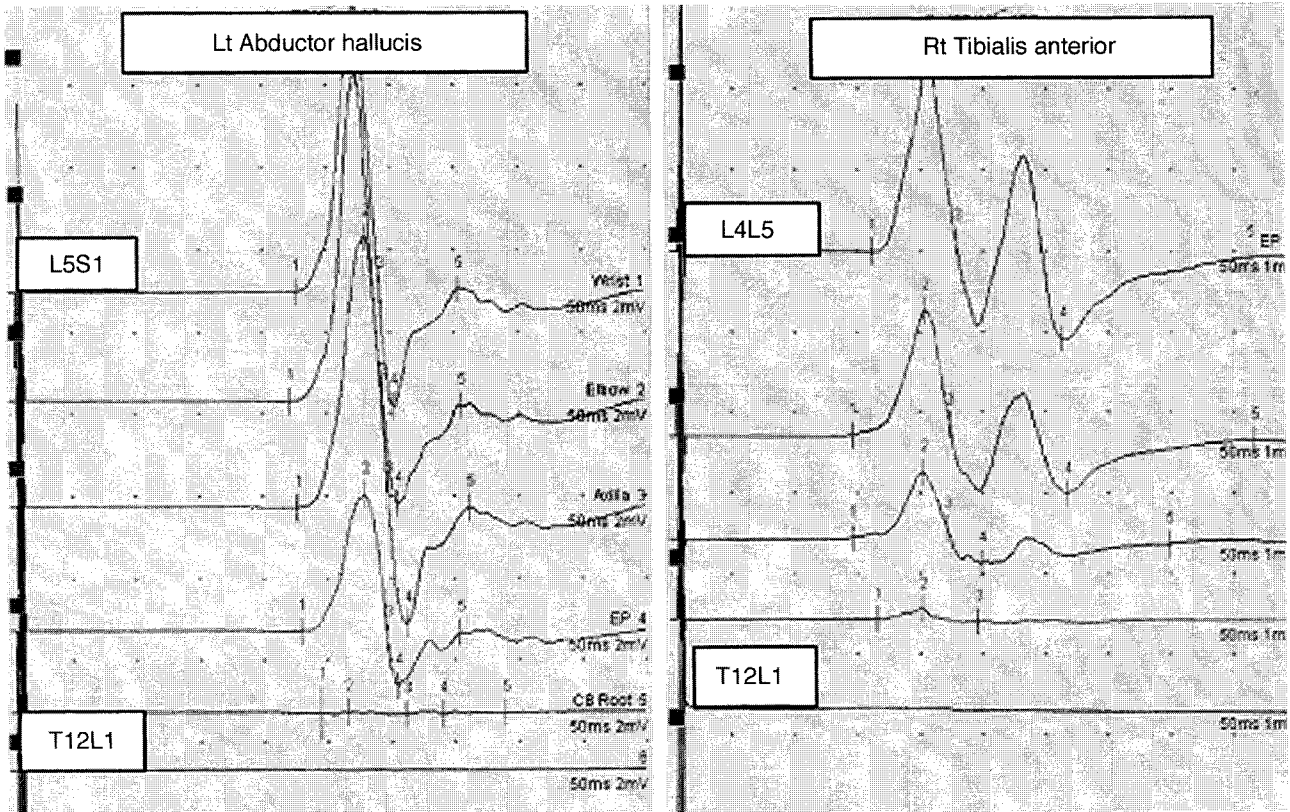


Fig. 2. Results of motor evoked potential study, recorded at abductor hallucis (Left) and tibialis anterior (Right). There were good responses to root stimulation but no responses to brain stimulation that suggest poor corticospinal conduction. And there were no responses to T12L1 stimulation that suggest magnetic stimulation can't stimulate the spinal cord within the spinal canal itself.

결 론

가족 중 여성들만을 침범하였으나 유전 양상으로 볼 때 상염색체 우성으로 생각되는 순수형 유전성 경직성 하반신마비 1가족을 통해 운동유발전위검사의 유용성을 확인하여 최근의 유전자에 따른 분류에 대한 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Harding AE: Hereditary "pure" spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. *J of Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 871-883
2. Dumitru D, Amato AA, Zwartz MJ, editors, *Electrodiagnostic medicine*, 2nd ed, Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002, pp415-427, pp581-652
3. Harding AE, Thomas PK: Hereditary distal spinal muscular atrophy. *J of Neurol Sci* 1980; 45: 337-348
4. 강민정, 문재호, 박동식, 손민균: 유전성 경직성 하반신마비 증례보고 - 일가계 4대에 걸친 10명의 발병례. *대한재활의학회지* 1991; 15: 128-132
5. 임광세, 최덕영, 석종식, 이규춘: 유전성 순수 경련성 하반신마비 1가족에 보고. *대한의학회지* 1986; 29: 559-565
6. 주정혜, 최규철, 조병수, 정사준, 안창일, 안경희: Strumpell의 가족성 경직성 대마비. *대한의학회지* 1983; 26: 351-354
7. 김난애, 조문기, 고창준, 윤덕진: 유전성 경련대마비 1례. *소아과* 1982; 25: 70-74
8. 백남종, 김창원: 복잡형 유전성 경직성 하반신 마비 - 증례보고 -. *대한재활의학회지* 1997; 21: 1017-1023
9. 하정상, 서보완, 변영주, 박충서: 가족성 경성 대마비 1례. *대한신경과학회지* 1985; 3: 291-297
10. Fink JK, Haines JL, Heiman-Patterson T, Hentati A, Pericak-Vance MA, Raskind W, Rouleau GA, Siddique T: Hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 1996; 46: 1507-1514
11. McLeod JG, Morgan JA, Reye C: Electrophysiological studies in familial spastic paraplegia. *J of Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 40: 611-615
12. Claus D, Waddy HM, Harding AE, Murray NMF, Thomas PK: Hereditary motor and sensory neuropathies and hereditary spastic paraplegia: A magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1990; 28: 43-29
13. Polo JM: Hereditary "pure" spastic paraplegia; a study of nine families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 175-181