대한 근전도 · 전기진단의학회지 5(2):102~105, 2003.

가족성 아밀로이드성 말초신경병증 1예

분당제생병원 신경과, 진단병리과*

양우석 · 서민정 · 권유석 · 유현정 · 노숙영 · 백소야*

– Abstract –

A Case of Familial Amyloid Polyneuropathy

Woo-Suk Yang, M.D., Min-Jung Seo, M.D., Yu-Suk Kyun, M.D., Hyun-Jeung Yu, M.D., Sook-Young Roh, M.D. So-Ya Paik, M.D.*

Departments of Neurology & Diagnostic pathology, Pundang Jesaeng General Hospital*

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) is an autosomal dominant inherited disorder that primarily affects the peripheral and autonomic nervous systems and usually becomes symptomatic in the third or fourth decade. We report 39 year-old male patient complaining of impotence and disturbance of bladder and gastrointestinal function manifested by incontinence and intractable diarrhea. His mother and three of his uncle showed similar clinical pictures. On autonomic function tests like three-positional blood pressure and heart rate variation test, and electrophysiological study, the patient showed autonomic dysfunction and diffuse sensorimotor polyneuropathy. Amyloid deposits are confirmed in the biopsy of the sural nerve with the light and polarizing microscope.

Key Words: Familial amyloid polyneuropathy, Andrade type, Intractable diarrhea

서 론

아밀로이드 신경병증은 섬유성 단백질인 아밀로이드의 침착을 특징으로 하는 다발말초신경병증으로 원발성 아밀로이드 다발말초신경병증(Primary amyloid polyneuropathy, 이하 PAP로 기술)과 가족성 아밀로이드성 다발말초신경병증(Familial amyloid polyneuropathy, 이하 FAP로 기술)의 2가지가 있으며 이중 FAP는 Andrade에 의해 1952년 최초로 기술되었다.[1] FAP는 초기에는 다발말초신경병과 자율신경계이상이 주로 나타나고 이후 다른 신체장기의 침범에 의한 증상이 나타난다.[2] 저자 등은 조절되지 않는 심한 설사와 기립성 저혈압, 사지의 운동 및 감각장애를 호소한 39세 남자환자에서 자율신경장애를 가지며 비복신경 조직생검 상 병리학적으로 확진된 아밀로이드증을 보이며 가족력 상 3명의 외삼촌, 어머니, 외할머니가 동일한 증상을 보인 FAP 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

39세 남자가 8년간의 조절되지 않는 심한 설사, 어지러움, 사지 무력감을 주소로 본원 소화기 내과에 입원 후 양측 하지의 저리는 느낌을 호소하여 신경과로 협진 의뢰되었다. 환자는 8년 전 양측 발바닥이 경미하게 저리는 증상이 발생하고 반복적인 설사가 시작되어 타병원 내과에 입원하여 위내시경 및 대장내시경, 상부소장 및 대장 조직생검을 시행하였으나 이상 소견이 없었고 원인 미상의 난치성 설사에 준하여 대증적 치료를 하며

Address reprint requests to **Hyun-Jeung Yu, M.D.**
Department of Neurology, Bundang Jesaeng General Hospital
#255-2, Seo Hyun-dong, Bundang gu, Seong Nam City, Gyunggi-do, 463-050, Korea
TEL: 82-31-779-0879, FAX: 82-31-779-0879, E-mail: yhj314@dmc.or.kr

입 퇴원을 반복하였다고 하였다. 설사는 음식을 먹은 직후 뱃속이 부글거리면서 30여분 이내에 발생하며 2~3일간 지속되다가 1~2일간 호전되는 양상을 보였다. 현기증은 앉거나 선자세 및 설사 직후 주로 발생하였으며 시야가 흐려지는 동반 증상이 있었다. 3년 전부터는 발기부전 및 요실금이 생겼다고 하였다. 환자는 과거력상 당뇨 및 결핵과 같은 만성 질환의 병력은 없었으며 가족력 상 3명의 외삼촌, 어머니, 외할머니가 같은 증상이 있었다고 한다. 이학적 검사 상, 앙와위에서 혈압 100/60 mmHg, 좌위시 80/50 mmHg, 직립위 시 수축기 혈압만 50 mmHg이었고 앙와위 시 맥박수 72/min, 체온 36.4℃였으며 체중은 8년 전에 68 Kg에서 현재 43 Kg로 감소하였다. 흉복부 진찰 상 특이 소견은 없었으며 양측 상하지에서 발한이 감소되어 있었다. 신경학적 검사 상, 의식과 지남력은 명료하였으며 대광반사를 포함한 뇌신경의 이상 소견은 없었다. 환자는 사지 무력감을 호소하였으며 중등도의 근력 약화와 근위축이 상하지에서 보였다. 저리는 증상은 심하지 않았으나 상하지 모두에서 통각과 온도각 및 촉각에 대한 감각저하를 보였으며 특히, 양측 하지에서 무릎 아래쪽으로는 감각을 느끼지 못하였고 통각과 온도각의 감각저하가 더 두드러지는 양상을 보였다. 건반사는 하지에서는 나타나지 않았으며 상지에서는 정상 소견을 보였다.

일반혈액 검사, 혈청화학검사 및 뇨검사 상 특이 소견은 없었다. 흉부 단순 방사선 촬영, 심전도검사, 심에코검사 등은 정상이었으며 상복부 초음파검사 상 양측의 경한 수신증 이외에 특이 소견 보이지 않았다. 신경전도검사 상 상지의 양측 정중신경 및 척골신경에서 복합운동활동전위 진폭의 감소 및 경한 운동신경전달속도의 감소를 보였으며 복합감각활동전위는 정상이었으나 감각신경전달속도의 경한 감소가 있었다. 양측 경골신경 및 비골신경에서는 복합운동활동전위가 발생되지 않았으며 양측 비복신경에서도 복합감각활동전위가 발생되지 않아 상지보다 하지가 더 심한 운동 및 감각신경성 다발성 신경장애의 소견을 보였다. 피부교감신경 검사에서는 양측 상하지에서 반응이 없었으며 심호흡 시의 심장맥박변이도 없었다. 세극등검사 상 각막의 혼탁이나 격자 상 이영양증은 보이지 않았다. 자세의 변화에 따른 현저한 자율신경 장애를 동반한 다발성 신경병증으로 아밀로이드성 신경병증이 의심되어 비복신경 생검을 시행하였다(Fig. 1).

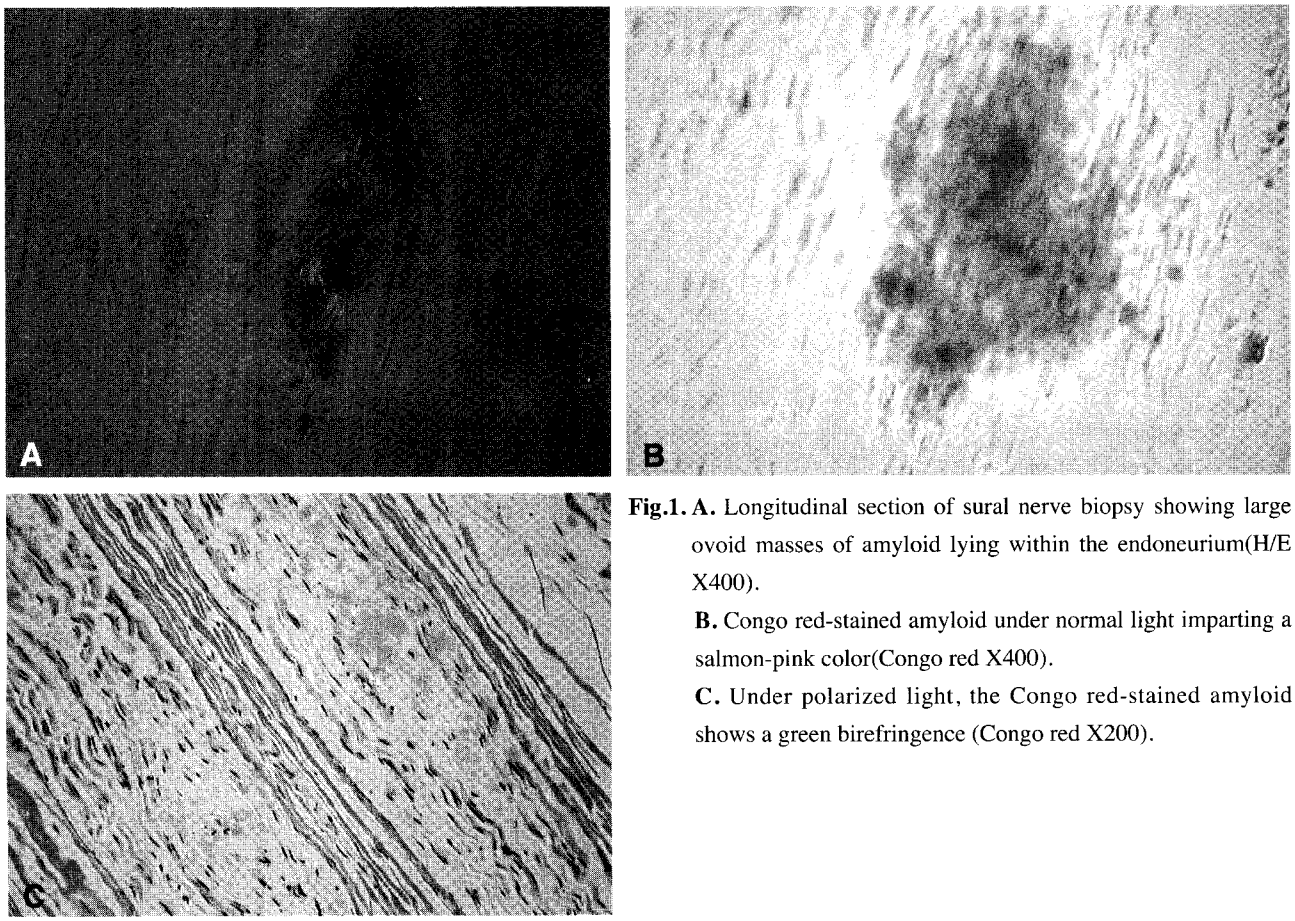

Fig.1. A. Longitudinal section of sural nerve biopsy showing large ovoid masses of amyloid lying within the endoneurium(H/E X400).

B. Congo red-stained amyloid under normal light imparting a salmon-pink color(Congo red X400).

C. Under polarized light, the Congo red-stained amyloid shows a green birefringence (Congo red X200).

고 찰

아밀로이드는 실질기관, 혈관, 피하, 점막하, 건주위 지방, 심장, 눈, 수막등에 침착되며 말초신경계에 침착되는 경우 국소적 혹은 첩포양(patchy) 양상으로 신경외막(epineurium), 신경주막(perineurium), 신경내막(endoneurium)에 침착된다.[3] 섬유성 단백질인 아밀로이드의 침착에 의하여 발생하는 신경병증에는 PAP와 FAP가 있다. 일반적으로 PAP가 FAP에 비하여 단백뇨 및 저알부민혈증이 현저하고, 증상 발생후 병의 진행 속도가 빨라 평균 생존기간이 2년 미만이고 전신 증상이 더욱 뚜렷한 양상을 보인다.[4] FAP는 4가지의 아형으로 구분되어진다. Type I(Portuguese or Andrade형)의 FAP는 25세에서 35세에 발병하여 서서히 진행 10~15년후에 사망에 이르게 된다. 초기 증상은 발 또는 하지의 감각저하와 이상감각, 때로는 통증이 나타나며 자율신경계의 이상이 특징적이다. 신경생리학적 검사에서 감각신경을 먼저 침범하는 축삭형 신경병증의 소견을 보인다.[5] Type II(Swiss or Rukavina형)의 FAP는 3,40대에 서서히 진행하는 수근관증후군(carpal-tunnel syndrome)으로 나타나며 또한 초자체에 아밀로이드의 침착이 흔히 나타난다. Type III(Iowa or Van allen형)는 30대에 발병하며 상지보다 하지를 더 침범하는 심한 감각운동신경병증이 나타나고 초기에 신장을 침범하는 증상을 보이고 결국 신장 침범이 사망의 원인이 된다. Type IV(Finnish or Meretoja형)는 20대에 격자상 각막 이영양증(lattice corneal dystrophy)과 함께 증상이 시작된다. 말초신경병증은 40대 이후에 나타나며 안면신경을 가장 먼저 침범한다. 이는 초기에 작은 무수초성 신경섬유가 선택적으로 손상되고 배측 신경절에 존재하는 작은 신경들이 잘 침범되는 것에 의해 감각신경의 장애가 서서히 근위부로 진행되고 운동신경 장애로 진행하여 근위축과 근력약화를 가져오기 때문인 것으로 보인다. FAP는 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 환자의 가족력 상 환자의 모친과 3명의 외삼촌, 외할머니가 동일한 증상을 보여 PAP보다 FAP에 합당하였으며 추가로 시행한 검사에서 신장의 침범이나 격자상 각막 이영양증(lattice corneal dystrophy)의 양상을 보이지 않았으며 하지를 상지보다 먼저 침범한 점과 초기에 자율신경계 증상이 나타난 것으로 보아 Type I(Portuguese or Andrade형)의 FAP에 가까울 것으로 생각하였다. 근전도검사 상 아밀로이드증은 축삭형의 감각 및 운동신경 장애를 보여, 주로 활동전위의 진폭이 감소하게 된다. 신경전달속도의 저하는 진폭이 심하게 감소된 경우에 관찰 된다.[6] 현재 FAP에서 보이는 말초신경병증의 병인은 명확한 기전이 설명되어 있지 않다. 일부 학자들은 말초신경에 아밀로이드가 침착되는 것은 신경병증을 유발하지 못한다고 하고 있으며 반면에 다른 학자들은 아밀로이드의 다초점 침착 특히 근위부의 침착이 주변의 신경섬유에 손상을 주고 탈수초화 현상을 촉진시킨다고 주장하고 있다.[7] 하지만 무수초신경 섬유에서 아밀로이드의 침착이 어떻게 축삭소실을 유발하는지 설명할 수 없으며 신경에의 아밀로이드 침착이 질병의 중증도와 연관이 없는 것으로 알려져 논란이 되고 있다. DNA에 대한 연구에 의해 FAP와 연관된 amyloidogenic protein의 종류와 유전적 변이에 대하여는 많은 것이 알려져 있지만 아밀로이드가 말초신경장애를 유발하는 기전에 대해서는 더욱 연구가 필요할 것이다. 자율신경계 부전을 주증상으로 하는 FAP환자는 국내에서 1예가 1995년 발표된바 있으며 당시 환자는 요실금을 주증상으로 내원하여 내원후 시행한 검사에서 자율신경계의 장애가 확인되었다. 본 증례의 환자의 주증상은 조절되지 않은 설사로 이전 발표된 환자와 병원에 내원한 경위의 차이는 있으나 입원 후 시행한 검사결과와 과거력에서 두 환자간의 차이점은 보이지 않았다.[8]

결 론

조절되지 않는 설사와 현기증을 호소하는 환자에 있어 자율신경계의 이상이 동반되는 경우 아밀로이드성 말초신경병증은 필히 감별해야 할 질환중의 하나로 생각되며 환자의 가족력에 대한 검사 또한 필요할 것으로 보인다. 저자들은 소화기계, 비뇨기계 및 순환기계의 자율신경장애를 보이고 비복신경 검사상 아밀로이드의 침착이 보여 FAP로 진단된 환자가 있이 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Andrade C: A peculiar form of peripheral neuropathy: Familial atypical generalized amyloidosis with special improvement of the peripheral nerves. Brain 1952; 75: 408~427
2. Shu-ichi, et al: Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in japan. Clinical and genetic heterogeneity. Neurology 2002; 58: 1001~1007
3. Buxbaum JN, Tagoe CE: The genetics of the amyloidosis. Ann Rev Med 2000; 51: 543~569
4. Choi BO, Sunwoo IN, Lee JS, Kim TS, Suh MR: A Case of the primary amyloid polyneuropathy. J Korean Neurol Assoc 1995; 19: 987~995

5. Denavasquez S, Treble HA: A case of primary generalized amyloid disease with involvement of nerves. Brain 1938; 61: 116~128
6. Buchthal F, Behese F: Peroneal muscular atrophy and related disorders, I; Clinical manifestation as related to biopsy findings, nerve conduction and electromyography. Brain 1977; 100: 41~66
7. Ikeda S, Hanyu N, Hongo M, et al: Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy; clinicopathological study of 65 japanese patients. Brain 1987; 110: 315~337
8. Youngchul Y, Seihee C, Dongsuk H, et al: A Case of Familial Amyloid Neuropathy presenting as Autonomic Failure. Korean-J-Neurology 1995; 13: 341~346