

주기성 마비 환자에서 운동유발검사의 임상적 적용

광명성애병원 신경과, 한림대학교 의과대학 신경과학교실*

엄근용 · 권기한*

- Abstract -

Clinical Application of Exercise Test in Patients with Periodic Paralysis

Keun-Yong Uhm, M.D., Ki-Han Kwon, M.D.*

*Department of Neurology, Kwang Myung Sung-Ae Hospital
Department of Neurology, Hallym University College of Medicine**

Objectives: It is difficult to diagnose periodic paralysis when the patient visited hospital after recovery of paralysis. The purpose of this study is to investigate the value of exercise test as an electrophysiologic method of evaluating the patients with periodic paralysis in symptom-free period.

Methods: Exercise test was performed in 16 patients with periodic paralysis at interictal period and 20 normal healthy persons. Incremental and decremental percentage were calculated by using the measured compound muscle action potential (CMAP) amplitude of ulnar nerve. The values more than mean+2 standard deviation (SD) of controls were regarded as abnormal and the results of the two groups were compared.

Results: The incremental and decremental percentage of the exercise test in patients with periodic paralysis ($23.9 \pm 15.7\%$ and $36.7 \pm 20.5\%$, respectively) were greater than controls with statistical significance ($p < 0.01$). Regarding the incremental and decremental percentage of more than 24.0% and 32.4% as abnormal results, the specificity and sensitivity of the exercise test in diagnosing periodic paralysis were 95% and 44%, respectively.

Conclusion: The exercise test can be used not only as a confirmative test for diagnosis of the periodic paralysis with high specificity predicting the existence of abnormal excitability of the muscle membrane, but also as an useful electrophysiologic method for monitoring disease status.

Key Words: Exercise test, Periodic paralysis, Muscle membrane excitability

서 론

주기성 마비(periodic paralysis)는 반복되는 일시적인 근력저하를 특징으로 하는 질환으로서 상염색체 우성으로 유전하는 일차성(primary) 주기성 마비와, 다른 원인질환이 존재하는 이차성(secondary) 주기성 마비가 있다. 이차성 주기성 마비의 원인으로는 갑상성

중독증이 가장 흔하며, 그외에도 혈중 칼륨치의 변화를 유발하는 알도스테론증(aldosteronism) 및 신세뇨관 산증(renal tubular acidosis) 등이 있다. 일차성 주기성 마비는 근막(muscle membrane) 이온통로(ion channel)의 장애로 발생하며, 근력저하시의 혈중칼륨치에 따라서 저칼륨혈증성(hypokalemic), 정상칼륨혈증성(normokalemic), 그리고 고칼륨혈증성(hyperkalemic) 주기성 마비로 분류된다. 따라서 이 질환의 진단을 위해서는 근력저하시 혈중칼륨치의 확인 및 칼

Address reprint requests to **Ki-Han Kwon, M.D.**

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Hangang Sacred Heart Hospital,
#94-200 Youngdeungpo-dong, Youngdeungpo-gu, Seoul 150-719, Korea

TEL: 82-2-2639-5721, FAX: 82-2-2635-5827, E-mail: neurokkh@medigate.net

림농도의 이상을 유발할 수 있는 원인질환에 대한 선별 검사가 필요하다.

마비 당시의 전기생리학적 검사소견에 대한 보고는 오래전부터 있어왔으나 실제로 임상에서 적용하기에는 많은 어려움이 있다.^{2,5} 또한 대부분의 주기성 마비는 증상의 지속시간이 길지 않고 특별한 치료없이 자발적으로 회복되는 경우도 있기 때문에, 마비에서 회복된 후에는 더욱 진단을 하기가 어려운 경우가 많다. 주기성 마비 환자가 마비에서 회복된 후에 운동에 의하여 다시 마비가 유발될 수 있으며, 이때 시행한 신경전도검사상 복합근 활동전위(compound muscle action potential: CMAP)가 감소된다는 보고가 있었고,^{6,7} 이를 근거로 전기생리학적 검사방법을 통한 운동유발검사를 시행하여 주기성 마비 및 다른 이온통로질환을 진단하려는 노력이 있어왔다.⁸⁻¹² 최근에는 주기성 마비로 진단된 환자에서 치료전과 치료후에 운동유발검사의 차이가 있음을 보여주는 보고도 있었다.¹³⁻¹⁴ 국내에서도 운동유발 검사에서 이상소견을 보였던 주기성 마비 환자에 관한 보고가 있었으나,¹⁵⁻¹⁶ 아직 이 검사의 임상적인 유용성에 관한 체계적인 연구가 미흡한 상태다. 이에 저자는 주기성 마비 환자에서 운동유발검사를 시행하여 그 결과를 분석함으로써, 주기성 마비가 의심되는 환자에서 운동유발검사의 진단적 가치 및 임상적 의미에 대하여 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2002년도 3월부터 2003년도 8월까지 일시적인 근력저하를 주증상으로 한림대학교 의료원 신경과를 방문하여 임상적으로 주기성 마비로 진단된 환자들을 대상으로 하였고, 주기성 마비의 진단은 유사 증상의 과거력 및 가족력, 그리고 근력저하시의 혈중 칼륨치 및 칼륨치 교정후 증상의 회복등을 고려하여 결정하였다. 대상 환자들은 주기성 마비의 원인질환의 유무에 따라서 이차성 및 일차성 주기성 마비로 구분하였고, 일차성 주기성 마비는 근력저하시의 혈중 칼륨치에 따라서 저칼륨혈증성, 정상칼륨혈증성, 그리고 고칼륨혈증성 주기성 마비로 세분하였다. 운동유발검사는 마비에서 회복된 이후, 근력저하가 없는 상태에서 시행하였다. 주기성 마비 환자와 유사한 연령의 신경근육계 질환을 가지고 있지 않은 정상인을 대조군으로 하여 운동유발검사를 시행하였다.

과거에 주기성 마비의 병력이 있었던 이차성 주기성 마비 환자들중, 원인질환의 교정으로 인하여 현재 정상적인 상태로 회복된 환자들도 검사를 시행하여, 원인질

환의 교정후 운동유발검사의 결과가 어떠한 변화를 보이는지 관찰하였다. 또한 갑상선중독증 환자들 중 과거에 주기성 마비를 경험하지 못했던 환자들 중에서 치료를 시작하지 않은 환자와, 치료후 현재 정상적인 갑상선기능을 보이는 환자에서도 검사를 시행하여 그 결과를 분석하였다.

2. 연구방법

운동유발검사는 McManis⁸의 방법을 약간 변형하여 사용하였다.¹² 일반적인 신경전도검사와 같은 방법으로, 소지외전근(abductor digiti minimi muscle)에 표피 기록전극을 부착한 후 손목 부위에서 척골신경(ulnar nerve)을 자극하여 복합근 활동전위(CMAP)를 구하였다. 최대 진폭(amplitude)의 복합근 활동전위가 나타난 자극전류보다 20% 높은 전류로 단일 자극을 주었으며, 1분간격으로 5회 자극하여 구한 각각의 복합근 활동전위의 진폭의 평균치로 기저값(CMAP-bas)을 정하였다. 그후 이어서 운동을 시작하였으며, 운동은 총 5분동안 25초간의 등장성 수축(isometric contraction)과 5초간의 휴식을 반복하였고, 매 5초간의 휴식기에 척골신경을 자극하여 복합근 활동전위를 구하였으며, 이렇게 얻은 10개의 복합근 활동전위중 가장 큰 진폭의 수치를 최대 복합근 활동전위(CMAP-max)로 정하였다. 운동이 끝난 후에는 처음 10분간은 1분간격으로, 나머지 40분간은 2분간격으로 척골신경을 자극하여 복합근 활동전위를 구하였으며, 이중에서 가장 작은 진폭의 수치를 최소 복합근 활동전위(CMAP-min)로 정하였다.

운동중 나타나는 복합근 활동전위의 증가율($\Delta Incre$)은 최대 복합근 활동전위(CMAP-max)와 기저치 복합근 활동전위(CMAP-bas)와의 차이를 기저치의 값과 비교하여 계산하였고, 운동후 나타나는 복합근 활동전위의 감소율($\Delta Decre$)은 운동중 나타난 최대 복합근 활동전위(CMAP-max)와 운동후 나타난 최소 복합근 활동전위(CMAP-min)와의 차이를 최대치의 값과 비교하여 계산하였다(Fig. 1).

환자군에서 뿐만 아니라, 정상 대조군에서도 같은 방법으로 복합근 활동전위의 증가율과 감소율을 구하였으며, 평균 +2 표준편차(Standard Deviation: SD) 이상을 비정상적인 증가율 또는 감소율로 정의하였다. 각

$$\Delta Incre = \{[(CMAP-max)-(CMAP-bas)]/(CMAP-bas)\} \times 100$$

$$\Delta Decre = \{[(CMAP-max)-(CMAP-min)]/(CMAP-max)\} \times 100$$

환자군에서의 운동중 복합근 활동전위의 증가율과 운동후 복합근 활동전위의 감소율을 정상 대조군과 비교하였으며, 통계처리는 SPSS11.0V를 사용하여 Mann-Whitney U test상 $p < 0.01$ 이하의 결과를 통계학적인

유의성으로 간주하였다.

결 과

1. 대조군과 환자군의 특성

전체 40명에서 운동유발검사를 시행하였으며(Table 1), 이 중에서 20명은 과거에 주기성 마비의 병력이 없고 다

른 신경근육계 질환이 없는 건강한 성인 남녀들로서, 이들을 정상 대조군으로 분류하였다. 임상적으로 주기성 마비로 진단된 환자들은 모두 16명 이었으며, 이들 환자들 중에서 4명은 일차성 주기성 마비, 12명은 이차성 주기성 마비로 진단되었다. 일차성 주기성 마비 환자들중 저칼륨혈증성 주기성 마비 환자가 1명, 고칼륨혈증성 주기성 마비가 1명이었으며, 나머지 2명은 내원시 이미 마비가 완전히 회복되었고, 내원하여 측정된 혈중 칼륨농도가 정상범위에 속해있었으며, 다른 유발

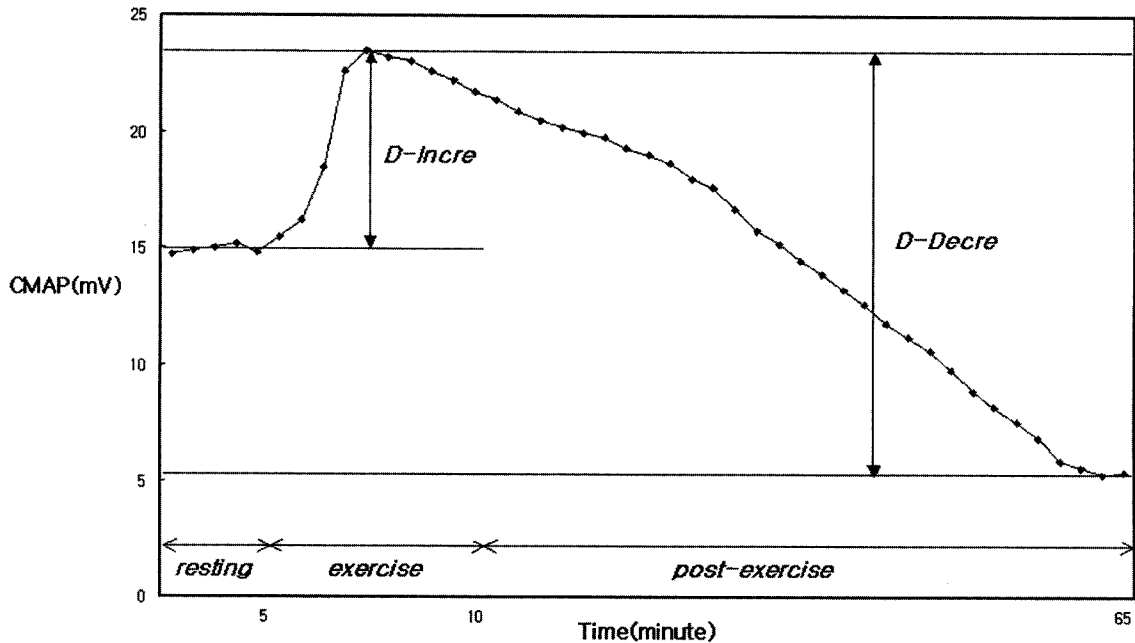


Fig. 1. Schematic demonstration of the exercise test.

Table 1. Classification of the Patients and Normal Healthy Controls who Performed Exercise Test.

Groups	No	Age	Sex (M/F)
1. Normal Healthy Controls	20	30 (17~59)	10/10
2. Primary Periodic Paralysis	4	37 (27~59)	4/0
Hypokalemic	1	35	1/0
Hyperkalemic	1	28	1/0
Undetermined	2	43 (27~59)	2/0
3. Secondary Periodic Paralysis	12	38(19~51)	11/1
Diuretics Abuse	1	42	0/1
Renal Tubular Acidosis	1	39	1/0
Thyrotoxicosis	10	34(19~51)	10/0
4. Thyrotoxic Periodic Paralysis; after treatment with PTU	2	31 (26~35)	2/0
5. Hyperthyroidism without history of Periodic Paralysis	2	45(28~62)	0/2
Thyrotoxic at test	1	28	0/1
Euthyroid at test	1	62	0/1
Total	40	37 (17~62)	27/13

PTU; Propylthiouracil. The number in each parenthesis means range of age.

검사를 시행하지 않았기 때문에 확실한 분류는 하지 못하였다. 이차성 주기성 마비 환자들 중에서 이뇨제 남용으로 인한 저칼륨혈증과 동반된 주기성 마비 환자가 1명, 신세뇨관 산증으로 진단된 환자가 역시 1명 이었고, 갑상선 중독성 주기성 마비로 진단된 환자가 10명 이었다. 과거에 갑상선 중독성 주기성 마비로 진단된 후 항갑상선제제의 복용으로 정상 갑상선 기능으로 회복되었으며, 치료후에 주기성 마비의 증상이 한번도 재발하지 않은 2명의 환자와, 주기성 마비의 병력이 없었던 갑상선 중독증 환자 2명에서도 운동유발검사를 시행

하였다. 이중 1명은 검사당시 갑상선 중독증 상태였으며, 나머지 1명은 항갑상선제제의 복용으로 정상 갑상선 기능으로 회복된 후에 검사를 시행하였다.

2. 대조군과 환자군의 결과 및 비교

20명의 정상 대조군에서 시행한 운동유발검사상, 운동전 기저치 복합근 활동전위는 15.1±3.1 mV(mean ±SD), 운동중 상승한 최대 복합근 활동전위는 16.3±3.5 mV, 운동후 감소한 최소 복합근 활동전위는 13.8

Table 2. Results of the Exercise Test in Controls and Patients with Periodic Paralysis.

	Control		Periodic Paralysis	p-value*
	No	20	16	
CMAP-bas(mV)		15.1±3.1(9.8~21.1)	12.8±2.4(8.2~18.2)	NS
CMAP-max(mV)		16.3±3.5(10.4~23.9)	15.8±3.8(9.3~23.1)	NS
CMAP-min(mV)		13.8±3.0(9.3~20.0)	9.6±3.0(4.4~15.9)	NS
D-Incre(%)		8.6±7.7(0~27.1)	23.9±15.7(0~55.8)	p=0.002
D-Decre(%)		14.8±8.8(0~37.7)	36.7±20.5(14.1~72.8)	p<0.001

Periodic paralysis includes both primary and secondary periodic paralysis. Data represent mean±SD(standard deviation) and the number in each parenthesis means range. * p<0.01 is regarded as statistically significance by Mann-Whitney U test. NS means statistically no significance.

Table 3. Results of the Exercise Test in Patients with Primary Periodic Paralysis.

Classification	CMAP-bas	CMAP-max	CMAP-min	D-Incre	D-Decre
Hypokalemic	16.3	21.0	9.0	26.3 [†]	57.0 [†]
Hyperkalemic	18.2	23.1	14.0	26.8 [†]	39.3 [†]
Undetermined	12.0	10.9	8.4	0	23.0
	13.5	16.0	11.6	18.5	27.5
Total	15.0±2.8 (12.0-18.2)	17.8±5.5 (10.9-23.1)	10.8±2.6 (8.4-14.0)	17.9±12.5 (0-26.8)	36.7±15.2 * (23.0-57)

[†] over the mean+2SD of control. * p<0.01 compared with control. The number in each parenthesis means range.

Table 4. Results of the Exercise Test in Patients with Secondary Periodic Paralysis.

Classification	CMAP-bas	CMAP-max	CMAP-min	D-Incre	D-Decre
Diuretics abuse	11.2	11.3	8.6	0.9	23.9
Renal Tubular Acidosis	14.3	17.3	8.3	21.0	52.0 [†]
Thyrotoxicosis	11.9±1.9 (8.2-14.5)	15.3±3.1 (9.3-19.9)	9.4±3.5 (4.4-15.9)	28.9±16.0 * (6.2-55.8)	36.4±24.0 * (14.1-72.8)
Total	12.0±1.9 (8.2-14.5)	15.2±3.1 (9.3-19.9)	9.2±3.2 (4.4-15.9)	25.9±16.7 * (0.9-55.8)	36.7±22.6 * (14.1-72.8)

[†] over the mean+2SD of control. * p<0.01 compared with control. The number in each parenthesis means range.

Table 5. Number of Patients with Positive Test Results.

Groups	Positive	Negative	Total
Control	1	19 (95%) †	20
Periodic Paralysis	7 (44%) *	9	16
Primary Periodic Paralysis	2 (50%) *	2	4
Secondary Periodic Paralysis	5 (42%) *	7	12
Thyrotoxic Periodic Paralysis	4 (40%) *	6	10

Positive means abnormal decremental response (more than 32.4%) of the exercise test, irrespective of incremental response. † specificity. * sensitivity.

Table 6. Results of the Exercise Test in Thyrotoxic Patients with or without History of Periodic Paralysis.

	CMAP-bas	CMAP-max	CMAP-min	D-Incre	D-Decre
Case 1	17.3	18.2	16.6	5.3	8.8
Case 2	19.0	20.5	16.7	8.1	18.5
Case 3	11.8	14.6	12.1	23.8	17.1
Case 4	12.0	14.0	7.9	16.7	43.6 [†]

Case 1 and 2 are the patients with past history of thyrotoxic periodic paralysis and performed exercise test at euthyroid state after treatment with PTU. Case 3 and 4 are the patients with thyrotoxicosis who never experienced periodic paralysis and performed exercise test at euthyroid state(Case 3) and thyrotoxic state(Case 4).

± 3.0 mV 였으며, 운동중 복합근 활동전위의 증가율은 $8.6 \pm 7.7\%$ 이었고, 운동후 복합근 활동전위의 감소율은 $14.8 \pm 8.8\%$ 이었다. 주기성 마비로 진단된 16명의 평균 기저치 복합근 활동전위는 12.8 ± 2.4 mV, 최대 복합근 활동전위는 15.8 ± 3.8 mV, 최소 복합근 활동전위는 9.6 ± 3.0 mV 였으며, 운동중 복합근 활동전위의 증가율은 $23.9 \pm 15.7\%$, 운동후 감소율은 $36.7 \pm 20.5\%$ 로 나타났으며, 이 중에서 운동중 증가율과 운동후 감소율에서 모두 정상 대조군과 비교했을 때 통계학적인 유의성이 관찰되었다(Table 2).

3. 일차성 및 이차성 주기성 마비의 결과 분석

일차성 주기성 마비 환자 4명의 검사결과를 따로 분석해 보면(Table 3), 운동중 평균 증가율은 $17.9 \pm 12.5\%$ (mean \pm SD)로 대조군과 큰 차이를 보이지 않았으나($p=0.174$), 운동후 복합근 활동전위의 감소율은 $36.7 \pm 15.2\%$ 를 보여 정상 대조군과 비교하여 통계적으로 의미있는 차이를 보였다($p=0.005$). 이차성 주기성 마비 환자들의 경우(Table 4), 이노제 남용으로 인한 저칼륨혈증으로 인하여 주기성 마비가 있었던 환자의 경우에는 정상범위의 증가율과 감소율을 보였으나, 신세뇨관 산증으로 진단되었던 환자에서는 운동중 복합근 활동전위의 증가율은 정상범위에 속했으나 운동후에 52.0% 의 비정상적인 감소율을 보였다. 갑상선 증독성

주기성 마비로 진단된 10명의 환자들은 모두 주기성 마비로 인하여 처음으로 갑상선 증독증이 발견되었으며 항갑상선제제로 치료를 시작하기 전에 운동유발검사를 시행하였다. 이들 10명의 운동중 복합근 활동전위의 평균 증가율은 $28.9 \pm 16.0\%$ 로 정상 대조군과 비교했을 때 의미있는 차이를 나타냈다($p=0.001$). 또한 운동후 복합근 활동전위의 평균 감소율도 $36.4 \pm 24.0\%$ 로 역시 정상 대조군과 의미있는 차이를 보였다($p=0.005$). 이차성 주기성 마비 환자 12명의 평균 증가율은 $25.9 \pm 16.7\%$, 평균 감소율은 $36.7 \pm 22.6\%$ 로, 운동후 감소율에서만 정상 대조군과 의미있는 차이를 보였던 일차성 주기성 마비와는 달리 증가율과 감소율에서 모두 대조군과 의미있는 차이를 보였다($p=0.002$). 하지만 일차성 주기성 마비 환자군과 이차성 주기성 마비 환자군 사이의 운동중과 운동후의 복합근 활동전위의 증가율과 감소율은 통계학적으로 의미있는 차이점이 없었다.

4. 운동유발검사의 특이도와 민감도

정상 대조군의 운동유발검사상 운동중 복합근 활동전위의 증가율 및 운동후 감소율의 평균 ± 2 표준편차(mean ± 2 SD)인 24.0% 와 32.4% 를 각각 비정상적인 복합근 활동전위의 증가율 및 감소율로 정하는 기준으로 정의하였다. 운동중 복합근 활동전위의 증가율과는 상관없이 운동후 비정상적인 감소율을 보인 경우를 양

성 검사결과로 간주할 때, 전체 16명의 주기성 마비 환자들의 민감도와 특이도는 각각 44%와 95%를 나타냈다 (Table 5). 이 중에서 일차성 주기성 마비의 경우에는 50%의 민감도를 보였고, 이차성 주기성 마비의 경우 42%의 민감도를 나타냈다. 이차성 주기성 마비 중에서 갑상선 중독성 주기성 마비의 경우, 10명중에서 4명이 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율을 보여 40%의 민감도를 보였다.

5. 주기성 마비가 없는 환자에서의 결과

과거에 갑상선 중독성 주기성 마비로 진단된 후 항갑상선제제의 복용으로 정상적인 갑상선 기능으로 회복된 2명의 경우 운동유발검사결과 모두 정상범위의 복합근 활동전위의 증가율과 감소율을 보였다 (Table 6). 하지만 주기성 마비의 병력이 없었던 2명의 갑상선 중독증 환자들 중에서 항갑상선제제의 복용으로 정상적인 갑상선 기능으로 회복된 후에 운동유발검사를 시행한 환자에서는 정상적인 결과를 보였으나, 치료를 시작하기 전에 갑상선 중독증 상태에 있었던 환자의 경우에는 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율을 보였다 (Table 6).

고 찰

주기성 마비는 골격근(skeletal muscle) 근육세포의 막 흥분성(membrane excitability)의 장애로 인하여 일시적인 근력저하가 나타나는 현상으로서, 다양한 원 인질환에 의해서도 나타날 수 있지만, 유전적 요인에 의한 나트륨(sodium), 칼슘(calcium), 및 칼륨(potassium) 이온통로(ion channel)의 결함으로도 발생할 수 있다. 이러한 이온통로의 기능장애로 인하여 임상적으로는 주기성 마비 이외에도 근육의 경직, 통증, 근긴장증(myotonia) 등 다양한 증상들이 나타날 수 있으며, 각각의 이온통로질환에 따라서 이들 증상들이 서로 중복되어 나타날 수 있기 때문에, 임상적으로 이들 질환을 감별하는데에는 많은 어려움이 있다.¹ 최근의 분자유전학적 기술을 이용하면, 장애를 일으킨 이온통로의 비정상적인 단백질과 연관된 돌연변이 유전자를 찾아내어 정확한 진단을 할 수 있지만, 모든 환자에서 돌연변이 유전자가 발견되는 것이 아니고, 그 경제적인 비용 및 검사결과가 나오기까지 걸리는 시간을 고려하면, 유전자 검사의 임상적인 적용에는 한계성이 있다.¹²

주기성 마비 환자에서 근력저하시에 시행한 전기생리학적인 검사에 대한 연구는 그리 많지 않다.^{2,5} 일차성 저칼륨혈증성 주기성 마비 환자의 근력저하시에 시행한 신경전도검사서 운동 및 감각 신경전도속도는 정상이나 근력저하의 정도에 비례하여 복합근 활동전위의 진폭이

감소한다는 보고가 있으며,² 마비시에 반복신경자극검사(repetitive nerve stimulation test)를 시행하면 마비의 정도 및 자극빈도에 따라서 증가반응(incremental response)이 나타난다는 보고도 있었다.³ 또한 갑상선 중독성 주기성 마비 환자에서 마비시에 시행한 근전도검사상, 짧고 작은 진폭(short duration small amplitude)의 전형적인 근병증(myopathy) 양상의 운동단위 유발전위(motor unit action potentials: MUAPs)가 나타난다는 보고도 있다.⁴ 하지만 이러한 신경생리학적 검사소견은 비특이적인 소견이며, 실제로 마비상태에서 임상적으로 적용하기에는 많은 어려움이 있는 것이 사실이다.

마비상태에서 회복된 후 발작간에 전기생리학적인 검사를 통하여 이상반응을 찾아내려는 연구가 오래전부터 있어왔는데, 주기성 마비 환자에서 뿐만 아니라 정상인에서도 운동에 의하여 복합근 활동전위가 증가하고 운동후에는 다시 감소하는 전기생리학적 변화가 있으며, 주기성 마비 환자에서 정상인에서 보다 그 증가율과 감소율이 더 크다는 연구가 있었다.⁶ 그 이후 McManis 등⁸은 정상인과 주기성 마비 환자들에서 운동유발검사를 시행하여 그 결과를 분석하였는데, 14명의 정상 대조군의 운동중 복합근 활동전위의 평균 증가율은 11%(0~27%)였고 운동후 평균 감소율은 15%(0~30%)였으며, 임상적으로 확실한 일차성 주기성 마비 21명의 평균 증가율과 감소율은 각각 35%(0~300%)와 48%(10~82%)였고, 이차성 주기성 마비 9명의 평균 증가율과 감소율은 각각 35%(0~200%)와 50%(26~67%)로, 통계적인 분석은 없었지만 주기성 마비 환자에서 운동중 복합근 활동전위의 증가율과 운동후 감소율이 정상 대조군보다 더 크게 나타남을 보여주었다. Kuntzer 등¹²은 주기성 마비 환자 뿐만 아니라 여러 이온통로질환의 환자들에서도 운동유발검사를 시행하였는데, 정상 대조군의 경우 평균 증가율과 감소율이 각각 10.1%(0~26%)와 22.9%(0~43%)였으며, 여러 이온통로질환에서 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율을 보임을 보고하였다. 본 저자의 연구에서 정상 대조군의 운동중 복합근 활동전위의 평균 증가율과 운동후 평균 감소율은 각각 8.6%(0~27.1%)와 14.8%(0~37.7%)로 앞선 연구결과^{8,12}와 유사 하였으며, 이를 기준으로 주기성 마비 환자들의 운동유발검사 결과와 비교하였을 때 통계학적인 유의성을 가지는 차이를 보였다. 하지만 주기성 마비의 종류에 따른, 즉 일차성 주기성 마비와 이차성 주기성 마비 사이에 검사결과와의 차이는 보이지 않았다.

McManis 등⁸의 연구에서는 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율을 40%이상으로 하였을 때, 100%의 특이도를 보이면서 21명의 일차성 주기성 마비 환자들에서는 71%, 9명의 이차성 주기성 마비 환자들에서는

67%의 민감도를 보였다. Kuntzer 등¹²의 연구에서는 비정상적인 감소율을 40.9%이상으로 정하였으며, 97.8%의 특이도를 보이면서 일차성 주기성 마비 환자군에서는 81%, 이차성 주기성 마비 환자군에서는 16.7%의 민감도를 나타냈다. 본 연구에서는 32.4%를 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율로 정하는 기준으로 하였고, 95%의 특이도와 44%의 민감도를 보여, 특이도에 있어서는 앞선 두 연구의 결과와 큰 차이가 없으나, 민감도에 있어서는 크게 높지 않은 결과를 보였다. 비록 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율을 정하는 기준치가 기존의 연구결과 보다 8%정도 낮기는 하지만 특이도가 상당히 높게 나온 것으로 보아, 본 연구에서 민감도가 낮게 관찰된 것은 기준치를 너무 낮게 잡은 것이 원인이 아니고 다른 요인이 관여했을 것으로 생각된다. 즉, 모든 주기성 마비 환자에서 비정상적인 검사결과를 보이는 것은 아니며, 검사 당시 환자의 수분 및 전해질의 변화와 탄수화물의 섭취 정도에 따른 근육세포의 운동에 대한 감수성의 차이에 의해서 다양한 검사결과를 나타낼 수 있기 때문에, 주기성 마비가 의심되는 환자에서 운동유발검사가 정상소견을 보일때는 충분한 휴식을 취한 후에 반복적으로 검사를 시행하는 것이 중요하다.⁸ 또한 대부분의 주기성 마비 환자에서 운동후 10~20분 사이에 복합근 활동전위가 기저치보다 감소하기 시작하여, 30~40분 사이에 가장 많이 감소하는 경향을 보이지만, 간혹 운동후 60분까지 복합근 활동전위가 계속 감소하는 경향을 보이는 경우도 있다.¹⁰ 본 연구에서도 갑상선 중독성 주기성 마비 환자에서 운동후 60분 이후까지 복합근 활동전위가 계속 감소했던 경우가 있었다. 이러한 점들을 고려할 때, 주기성 마비가 의심되는 환자에서 운동유발검사가 정상적인 결과를 보일때는 충분한 휴식후에 반복적인 검사를 시행하거나, 운동후에 나타나는 복합근 활동전위의 감소양상을 자세히 관찰하여 좀더 연장하여 지속적으로 복합근 활동전위를 측정하게 되면, 주기성 마비 환자에서 운동유발검사상 양성반응을 보이게 되는 민감도를 더욱 높일 수 있을 것으로 사료된다.

일차성 저칼륨혈증성 주기성 마비 환자의 근육 조직은 정상인과는 달리, 저칼륨혈증에 의하여 비정상적인 탈분극 상태를 유지하게 되고, 이로인한 나트륨 통로의 비활성화로 인하여 근육 세포 막전위의 흥분성이 감소되어 근육 수축에 장애를 가져오는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁻²⁰ 이러한 저칼륨혈증성 주기성 마비는 주로 상염색체 우성으로 유전하며, 근육세포막의 칼슘(calcium) 통로의 알파1-아단위((1-subunit)를 코딩화(coding)하는 CACNA1S(chromosome 1q31-32)의 돌연변이에 의해서 발생하는 것으로 밝혀졌다.²¹ 최근에는 나트륨 통로와 연관된 유전자인 SCN4A의 돌연변이로 인한 저칼륨혈증성 주기성 마비도 발견되었으나,²² 이러한 칼

슘 또는 나트륨 통로의 유전적 돌연변이가 저칼륨혈증에 의한 비정상적인 탈분극 상태를 일으키는데 있어서 어떤 역할을 하는지에 대해서는 아직까지 밝혀지지 않고 있다.¹

갑상선 중독성 주기성 마비는 일차성 저칼륨혈증성 주기성 마비와 같이 탄수화물의 다량 섭취후, 운동후 휴식기에 마비가 발생하기 때문에 임상적으로 두가지 질환을 구분하기는 어려우나, 호발연령에 있어서 일차성 주기성 마비는 주로 10대이지만 갑상선 중독성 주기성 마비는 20대에서 30대에 흔한 것으로 알려져 있고, 일차성 주기성 마비와는 달리 갑상선 중독성 주기성 마비는 가족력이 거의 없다는 것이 차이점이다.²³⁻²⁴ 대부분 저칼륨혈증과 동반되어 마비가 발생하는데, 이때 체내 전체 칼륨은 감소되지 않으면서 갑상선 호르몬에 의하여 Na-K-ATPase의 활성도가 증가되어 칼륨이온이 세포외로부터 세포내로 이동하여 나타나는 현상이며,²⁵⁻²⁶ 이로인한 저칼륨혈증에 의하여 근육세포 막전위의 탈분극이 일어나면, 결국 나트륨 통로의 비활성화를 유발하여 막전위의 흥분성이 감소하게 된다.²⁷⁻²⁸ 하지만 일차성 저칼륨혈증성 주기성 마비에서와 같이 근육세포 막전위의 탈분극이 일어나게 되는 정확한 기전은 아직 확실하게 알려져 있지 않다.¹

Arimura 등¹⁰은 17명의 주기성 마비 환자들을 대상으로 운동유발검사를 시행하여 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율을 보인 10명과 정상소견을 보인 7명을 비교하였는데, 이중 비정상 소견을 보인 10명중 4명은 일차성 저칼륨혈증성 주기성 마비, 6명은 갑상선 중독성 주기성 마비 환자였으며, 정상소견을 보인 7명은 모두 이차성 주기성 마비 환자로서, 이중 1명만이 갑상선 중독성 주기성 마비 환자였다. 이들은 이 보고를 통하여, 운동유발검사는 근육세포 막전위의 비정상적인 흥분성을 반영하는 것으로서, 주기성 마비의 2가지 서로 다른 병리기전, 즉 근육세포 막전위의 비정상적인 흥분성이 있는 경우와 없는 경우를 구분하는데 있어서 예측적 가치가 있는 중요한 검사임을 주장하였다. 본 저자의 연구결과 운동후 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율을 보인 7명의 주기성 마비 환자들 중에서 2명은 일차성 주기성 마비, 4명은 갑상선 중독성 주기성 마비였으며, 1명은 신세뇨관 산증과 동반된 주기성 마비 환자였고, 이들 7명의 주기성 마비 환자들은 근육세포 막전위의 흥분성이 정상인보다 비정상적으로 감소되어 있음을 시사한다.¹⁰ 이중에서 신세뇨관 산증과 동반된 주기성 마비 1예의 경우 처음에는 일차성 저칼륨혈증성 주기성 마비로 생각되었으나 추적 관찰중 신세뇨관 산증으로 진단된 경우로서, 이 환자에서 운동유발검사상 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율을 보인 것에 대해서는 몇가지 고려해야할 사항이 있을 것 같다. 신세뇨관 산증으로 인한 저칼륨혈증과 동반된 주기성 마비 환자에

서는 일차성 주기성 마비나 갑상선 중독성 주기성 마비와는 달리 근육세포 막전위의 흥분성이 정상일 수 있음을 가정한다면,¹⁰ 본 저자의 연구에서 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율을 보인 신세뇨관 산증 환자는 아마도 일차성 저칼륨혈증성 주기성 마비가 함께 동반되어 있을 수 있으며, 주기성 마비의 원인에 대한 확진을 위해서는 향후 증상의 재발 유무를 지속적으로 관찰하면서, 필요하다면 유전자 검사까지도 시행해야 할 것으로 사료된다.

갑상선 중독성 주기성 마비는 갑상선 기능이 항진되었을 때에만 나타나고, 갑상선 기능이 정상으로 회복된 후에는 마비가 유발되지 않지만, 만일 재발하여 기능 항진증 상태가 되면 다시 마비가 유발되는 것으로 보아 갑상선의 기능 상태가 주기성 마비를 일으키는 데에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.²⁹ 갑상선 중독성 주기성 마비로 진단된 환자에서 갑상선 중독증의 치료 전과 치료 후에 운동유발검사를 각각 시행하여 그 차이를 비교한 연구에서 처음 갑상선 기능 항진증 상태에서는 운동중 및 운동후에 복합근 활동전위의 증가율과 감소율이 각각 48%와 58%였으나, 3개월 후 정상 갑상선 기능 상태로 회복된 후에 운동유발검사를 시행한 결과 10.8%의 증가율과 17.8%의 감소율을 보였다.¹³ 즉 갑상선 중독성 주기성 마비 환자에서 갑상선 중독증의 치료 전에 시행한 운동유발검사서 나타난 복합근 활동전위의 비정상적인 감소현상은 정상 갑상선 기능으로 회복된 후에는 다시 정상소견을 보일 수 있는 가역적인 현상이며, 운동유발검사가 갑상선 중독성 주기성 마비 환자의 근육세포의 기능을 평가할 수 있을 뿐만 아니라, 갑상선 기능 항진증 환자에서 갑상선 기능을 감시하는 유용한 전기생리학적 방법으로 사용할 수 있음을 시사한다. 본 저자의 연구에서는 아쉽게도 갑상선 중독성 주기성 마비 환자들을 항갑상선제제로 치료한 후에 다시 운동유발검사를 시행하지 못하였다. 하지만, 과거에 갑상선 중독성 주기성 마비로 진단되어 항갑상선제제를 복용하면서 현재 정상 갑상선 기능으로 회복된 2명의 환자들을 대상으로 운동유발검사를 시행하였고, 그 결과 2명 모두 정상적인 운동유발검사 결과를 보여 간접적으로나마 앞선 연구결과를 뒷받침 하고 있음을 보여주었다.

또한 과거에 주기성 마비를 경험하지 않은 갑상선 중독증 환자 2명 중에서 1명은 치료전에, 1명은 항갑상선제제로 치료 후 정상 갑상선 기능으로 회복된 후에 운동유발검사를 시행하였는데, 정상 갑상선 기능으로 회복된 환자의 경우에는 정상적인 결과를 보였으나, 치료전 갑상선 중독증 상태에서 운동유발검사를 시행한 환자에서는 비록 과거에 주기성 마비를 경험하지 못했지만 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율을 보였다. Oh 등³⁰은 주기성 마비를 경험한 갑상선 중독증 환자와 주기성

마비를 경험하지 않은 갑상선 중독증 환자의 근육세포에서 Na-K-ATPase의 수와 활성도를 비교한 연구를 통하여, 갑상선 중독증에서는 주기성 마비의 경험 유무에 상관없이 Na-K-ATPase의 수와 활성도가 정상인보다 증가되어 있고, 임상적인 주기성 마비는 아직 알려지지 않은 어떤 다른 기전에 의한 혈중 칼륨의 세포내 이동에 의하여 발생한다고 주장하였다. 즉, 갑상선 중독증 환자에서는 근육세포 막전위의 흥분성이 감소되어 있기 때문에, 비록 주기성 마비를 경험하지 않았어도, 감소된 흥분성의 정도에 따라서 운동유발검사상 복합근 활동전위가 비정상적으로 감소될 수 있을 것으로 사료되며, 향후 더 많은 갑상선 중독증 환자들을 대상으로 이를 규명하려는 노력이 필요할 것이다.

주기성 마비를 보일 수 있는 다른 질환들 중에서 근긴장증을 함께 보이는 질환들이 있으며, 이 중에서 선천성 이상근긴장증(paramyotonia congenita)과 고칼륨혈증성 주기성 마비가 대표적이다.¹ 두 질환 모두 상염색체 우성으로 유전하며, 나트륨 통로의 알파 아단위와 관련된 유전자인 SCN4A의 돌연변이로 인하여 발생한다고 알려져 있고,³¹⁻³² 나트륨 통로 중에서 빠른 비활성화(fast inactivation)에 장애가 있게 되면 근긴장증을 유발하게 되지만,³³ 느린 비활성화(slow inactivation)에 장애가 있게 되면, 수분에서 수시간 동안 지속되는 마비를 유발하게 된다.³⁴ 선천성 이상근긴장증에서는 추위에 노출되거나, 반복되는 근수축에 의해서 근긴장증이 일어나는 이상근긴장증(paradoxical myotonia)이 나타난다는 점에서 지속적인 근수축에 의해서 근긴장증이 호전되는 고칼륨혈증성 주기성 마비와 차이가 있으나, 실제로 임상적으로 두 질환을 감별하기가 어려운 경우가 많다. 하지만 전기생리학적으로 고칼륨혈증성 주기성 마비는 운동유발검사서,⁷ 선천성 이상근긴장증은 한기유발검사서 복합근 활동전위의 비정상적인 감소현상을 보이므로,^{9, 35} 운동유발검사와 한기유발검사를 통하여 임상적으로 감별이 어려운 두 질환의 감별진단에 도움이 될 수 있다.¹⁶ 본 저자의 연구대상에 포함된 고칼륨혈증성 주기성 마비 환자의 경우는 마비시에 혈중 칼륨치가 증가되어 있었고, 근전도 검사에서 근긴장성 방출(myotonic discharge)을 보였기에 고칼륨혈증성 주기성 마비로 진단하는데에 큰 어려움은 없었고, 한기유발검사는 시행하지 않았으나 김규식 등¹⁶의 결과와 같이 운동유발검사서 비정상적인 복합근 활동전위의 감소현상을 보였다.

저자는 본 연구를 통하여 임상적으로 주기성 마비가 의심되는 환자에게서 발작간에 운동유발검사를 시행함으로써 주기성 마비를 진단하는데에 큰 도움을 받을 수 있음을 알게되었고, 이 검사는 주기성 마비의 진단뿐 아니라 치료효과를 판정하는데에도 유용하게 사용할 수 있는 유일한 전기생리학적 검사임을 확인하였다. 하지

만 본 연구에 포함된 대상 환자의 수가 너무 적었으며, 환자군의 대부분이 남자임에 비해 대조군의 경우에는 상대적으로 여자의 수가 많아서 통계학적인 비교에 있어서 제한점이 있었으나 이는 대부분의 주기성 마비, 특히 갑상선 중독성 주기성 마비의 경우에 주로 남자에서 발생빈도가 높기 때문에 발생한 통계학적인 오류임을 고려해야 하겠다. 또한 갑상선 중독성 주기성 마비 환자들의 치료후 판정에 있어서도 정확한 연구를 위해서는 좀더 많은 환자들을 대상으로 전향적인 연구가 필요할 것이며, 운동유발검사의 생리학적인 면과 주기성 마비의 병태생리에 관한 많은 연구가 더욱 필요하리라 사료된다.

결 론

저자들은 주기성 마비로 진단된 환자에서 운동유발검사의 진단적 유용성을 알아보하고자 16명의 주기성 마비 환자와 20명의 정상 대조군을 대상으로 운동유발검사를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 주기성 마비 환자군은 정상 대조군과 비교하여 운동유발검사에서 통계학적인 의미를 가지는($p < 0.01$) 비정상적인 복합근 활동전위의 증가율과 감소율을 보였다.

2. 일차성 주기성 마비와 이차성 주기성 마비 사이에는 운동유발검사의 차이를 보이지 않았다.

3. 비정상적인 복합근 활동전위의 증가율과 감소율을 정상대조군의 평균치+2SD인 24.0%와 32.4%로 정하였고, 비정상적인 감소율을 보이는 경우를 양성으로 하였을 때, 95%의 특이도와 44%의 민감도를 보였다.

4. 과거에 갑상선 중독성 주기성 마비로 진단된 후 항갑상선제제의 복용으로 현재 정상적인 갑상선 기능으로 회복된 환자에서는 운동유발검사상 정상소견을 보였으며, 주기성 마비를 경험하지 못한 갑상선 기능 항진증 환자에서 치료를 시작하기 전인 갑상선 중독증 상태에서 운동유발검사를 시행하였을 때 비정상적인 복합근 활동전위의 감소율을 보였다.

운동유발검사는 근막의 비정상적으로 감소된 흥분성을 반영하는 중요한 신경생리학적인 검사로서, 주기성 마비의 진단과 그 병태생리를 추측하는데에 큰 도움이 될 뿐만 아니라 치료효과를 판정하는데에도 유용하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Shapiro BE, Ruff RL. Disorders of Skeletal Muscle Membrane Excitability: Myotonia Congenita, Paramyotonia Congenita, Periodic Paralysis, and related Disorders. In:

- Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE, editors. Neuromuscular Disorders in Clinical Practice, Butterworth Heinemann, 2002, pp987-1020
2. Gordon AM, Green JR, Lagunoff D: Studies on a patient with hypokalemic familial periodic paralysis. *Am J med* 1970; 48: 185-195
3. Campa JF, Sanders DB: Familial hypokalemic periodic paralysis. *Arch Neurol* 1974; 31: 110-115
4. Puvanendran K, Cheah JS, Wong PK: Electromyographic study in thyrotoxic periodic paralysis. *Aust N. Z. J. Med* 1977; 7: 507-510
5. Yang DW, Lee SA, Kim KK: Thyrotoxic periodic paralysis: Electrophysiologic studies during paralytic attack in two patients. *J Korean Neurol Assoc* 1995; 13(3): 671-675
6. Engel AG, Lambert EH, Rosevear JW, Tauxe WN: Clinical and electromyographic studies in a patient with primary hypokalemic periodic paralysis. *Am J Med* 1965; 38: 626-640
7. Subramony SH, Wee AS: Exercise and rest in hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology* 1986; 36: 173-177
8. McManis PG, Lambert EH, Daube JR: The exercise test in periodic paralysis. *Muscle & Nerve* 1986; 9: 704-710
9. Streib EW: AAEE Minimonograph #27: Differential diagnosis of myotonic syndromes. *Muscle & Nerve* 1987; 10: 603-615
10. Arimura Y, Arimura K, Suwazono S, Imamura H, Sonoda Y, Maruyama Y et al: Predictive value of the prolonged exercise test in hypokalemic paralytic attack. *Muscle & Nerve* 1995; 18: 472-474
11. Katz JS, Wolfe GI, Iannaccone S, Bryan WW, Barohn RJ: The Exercise Test in Andersen Syndrome. *Arch Neurol* 1999; 56: 352-356
12. Kuntzer T, Flocard F, Vial C, Kohler A, Magistris MR, Labarre-Vila A et al: Exercise test in muscle channelopathies and other muscle disorders. *Muscle & Nerve* 2000; 23: 1089-1094
13. Jackson CE, Barohn RJ: Improvement of the exercise test after therapy in thyrotoxic periodic paralysis. *Muscle & Nerve* 1992; 15: 1069-1071
14. Watanabe M, Hasegawa T, Takeda A, Shiga Y, Itoyama Y: A case of hypokalemic periodic paralysis: utility of exercise test for the assessment of therapeutic efficacy. *No To Shinkei* 2003; 55(6): 527-529
15. 김성훈: 운동유발검사에서 전기 생리학적 이상을 보인 저칼륨성 주기성마비 1예. *최신의학* 1999; 42(4): 27-30
16. Kim KS, Choo MK, Oh YM, Kim SM, Sunwoo IN: Electrophysiological changes by exercise and cold provocation test in a patient with hyperkalemic periodic paralysis. *J*

- Korean Neurol Assoc 2000; 18(5): 665-668
17. Ruff RL, Gordon AM: The Periodic Paralysis, Physiology of Membrane Disorders In: Disorders of Muscle, New York:Plenum Medical, 1986, pp825-839
 18. Zwarts MJ, Van Weerden TW, Links TP, Haenen HTM, Oosterhuis HJGH: The muscle fiber conduction velocity and power spectra in familial hypokalemic periodic paralysis. *Muscle & Nerve* 1988; 11: 166-173
 19. Rudel R, Lehmann-Horn F, Ricker K, Kuther G: Hypokalemic periodic paralysis: in vitro investigation of muscle fiber membrane parameters. *Muscle & Nerve* 1984; 7: 110-120
 20. Ruff RL: Insulin acts in hypokalemic periodic paralysis by reducing inward rectifier K⁺ current. *Neurology* 1999; 53: 1556-1563
 21. Fontaine B, Vale Santos JM, Jurkat-Rott K: Mapping of hypokalemic periodic paralysis to chromosome 1q31-q32 by a genome-wide search in three European families. *Nat Genet* 1994; 6: 267-272
 22. Bulman DE, Scoggan KA, van Oene MD: A novel sodium channel mutation in a family with hypokalemic periodic paralysis. *Neurology* 1999; 53: 1932-1936
 23. Okinaka S, Shizume K, Iino S, Watanabe A, Irie M, Noguchi A et al: The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1957; 17: 1454-1459
 24. DeLong GR, Adams RD: The neurovascular system and brain in thyrotoxicosis. In: *The Thyroid*, 6th ed, Philadelphia: Lippincott, 1991: pp793-802
 25. Shizume K, Shishiba Y, Sakuma M, Yamauchi H, Nakao K, Okinaka S: Studies of electrolyte metabolism in idiopathic and thyrotoxic periodic paralysis. *Metabolism* 1966; 15: 138-152
 26. Layzer RB: Periodic paralysis and the sodium-potassium pump. *Ann Neurol* 1982; 11: 547-552
 27. Hoffman WW, Smith RA: Hypokalemic periodic paralysis studied in vitro. *Brain* 1970; 93: 445-474
 28. Ruff RL, Simoncini L, Stuhmer W: The possible role of slow sodium channel inactivation in regulating membrane excitability in mammalian skeletal muscle. In: *Contributions to Contemporary Neurology*, Boston: Butterworth, 1988, pp153-157
 29. Kang SK: Thyrotoxic Periodic Paralysis. *J Korean Society of Endocrinology* 1993; 8(1): 15-18
 30. Oh VMS, Taylor EA, Yeo SH, Lee KO: Cation transport across lymphocyte plasma membranes in euthyroid and thyrotoxic men with and without hypokalaemic periodic paralysis. *Clinical Science* 1990; 78: 199-206
 31. Fontaine B, Khurana TS, Hoffman EP, Bruns GAP, Haines JL, Trofatter JA: Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel (α -subunit) gene. *Science* 1990; 250: 1000-1002
 32. Ebers GC, George AL, Barchi RL, Ting-Passador SS, Kalen RG, Lathrop GM: Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis are linked to the adult muscle sodium channel gene. *Ann Neurol* 1991; 30: 810-816
 33. Cannon SC: From mutation to myotonia in sodium channel disorders. *Neuromusc Disord* 1997; 7: 241-249
 34. Haward LJ, Sandoval GM, Cannon SC: Defective slow inactivation of sodium channels contributes to familial periodic paralysis. *Neurology* 1999; 52: 1447-1453
 35. Streib EW: Paramyotonia congenita: successful treatment with tocainide, clinical and electrophysiologic findings in seven patients. *Muscle & Nerve* 1987; 10: 155-162