

분자유전학 검사로 확진된 Miyoshi 근육병증

경상대학교 의과대학 재활의학교실 및 건강과학연구원

오민균 · 조진홍 · 이창한 · 이은신 · 신희석 · 윤철호

– Abstract –

Miyoshi Myopathy Confirmed by Molecular Genetics

Min Kyun Oh, M.D., Jin Hong Jo, M.D., Chang Han Lee, M.D.,
Eun Shin Lee, M.D., Hee Suk Shin, M.D., and Chul Ho Yoon, M.D.

*Department of Rehabilitation Medicine and Institute of Health Science,
Gyeongsang National University College of Medicine*

Most muscle disorders produce proximal weakness. Some myopathies manifest predominantly or exclusively distal weakness. Type II early adult onset distal myopathy or Miyoshi myopathy is rare myopathy inherited autosomal recessive pattern, characterized by weakness and atrophy that begins in the posterior compartment muscles of the legs.

The onset of symptoms is in between 15 and 30 years of age. It is associated with markedly elevated creatine kinase levels and has dystrophic changes on muscle histopathology. The gene has been recently mapped to chromosome 2p13, which codes for the dysferlin protein. Up to date, less than 45 dysferlin (DYSF) mutations have been described.

We report a case of Miyoshi myopathy confirming a mutation in the dysferlin gene.

Key Words: Miyoshi myopathy, Distal myopathy, Dysferlin

서 론

대부분의 근육병증은 근위부 위약을 주로 나타내나 원위부 위약을 나타내는 일부 근육병증이 있다. 말단근육병증은 유전적이거나 산발적으로 발생하는 근육질환으로 상지나 하지의 원위부 근육에 진행성의 근육 위약과 위축을 특징으로 하며 호발연령, 침범근육의 임상방식 및 유전방식에 따라 7가지로 분류된다.^{1,2} 이 중 하나인 Miyoshi type은 상염색체 열성유전으로 15~30세 경에 발병하며 하지 원위부 후구획을 침범하여 위약이 초기에 나타나는 것이 특징적이며 병이 진행할수록 하지의 근위부와 상지의 원위부 근육의 약화가 있게 되며 계단을 오르다든가 발가락으로 서기에 어려움이 있게 된다. 혈청 creatine kinase가 정상치의 10~100배까

지 증가되며, 증상이 있기 전에 먼저 증가된다. 근 생검상 정도의 근병증성 특징에서 광범한 섬유화와 지방조직으로의 대체까지 다양하며 분자유전학적으로 dysferlin을 암호화하는 유전자에서의 돌연변이를 나타내는 질환들 중 하나로 현재까지 45개 정도의 dysferlin 돌연변이가 보고 되어 있다.³

국내에서도 전등⁴에 의한 보고가 있었지만 분자유전자 검사로 확진된 보고는 없었다. 저자들은 말단근육병증의 임상양상을 보이고 분자유전자검사서 dysferlin 유전자 변이를 보여 Miyoshi근육병으로 확진된 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Address reprint requests to **Chul Ho Yoon, M.D.**

Department of Rehabilitation Medicine, Gyeongsang National University College of Medicine,
#90 Chilam-dong, Jinju-si, 660-702, Korea

TEL : 82-55-750-8255, FAX : 82-55-750-8255, E-mail : yoonch@nongae.gsnu.ac.kr

증례

성명: 김 ○ ○

성별 및 연령: 남자 38세

주소: 18세 경에 시작되어 내원 3년 전부터 악화된 보행 장애

가족력: 부모는 특별한 증상은 없었고 4형제 중 큰 누나만이 18세에 양하지 위약이 생겼고 36세에 보행이 불가능하여 타 의료기관에서 근육병이라고 진단 받았으나 유전자검사 등 다른 검사는 본인이 거부하여 시행하지 않았다고 하며 그 외 작은누나, 남동생, 친가나 외가 친척들은 특별한 증상이 없었다. (Fig. 1)

과거력: 28세에 당뇨를 진단받았고, 22세에는 요추 4-5번간 추간관 탈출증 수술을 받았다.

현병력: 18세 경부터 양하지 위약이 간헐적으로 있었으며 증상의 악화와 완화가 반복되었다. 21세 경부터는 일어서거나 계단 오르기가 힘들어질 정도로 양하지 위약이 진행되었다.

23세에 타 의료기관에서 근생검을 시행하였으나 정확한 진단은 받지 못했다. 내원 4년 전부터 증상이 악화되었으며 자가 보행이 불가능하게 되었다. 혈당 조절이 잘되지 않고 시력이 나빠져 당뇨조절을 위해 본원 내과에 입원하여 치료 후 보행 장애에 대한 진단 및 재활치료를 위해 본과로 전과되었다.

이학적 소견: 도수근력 검사 상 상지는 4/5, 하지는 족저굴곡근이 3/5이었고 나머지 근육은 4/5였다. 감각 검사에서 좌측 경수 5번 이하에서 촉각이 감소되었다. 심부건 반사에서 양측 족반사가 소실되어 있었고 양하지 비복근이 위축되어 있었으나 상대적으로 하지 근위부 근육은 보존되어 있었다. (Fig. 2)

검사실 소견: 일반혈액검사는 정상범위였으며 생화학 검사에서 Glucose 373 mg/dl, AST/ALT 65/113 U/L, CK/LDH 2100/309 U/L로 특히 CK가 현저하

게 증가되어 있었고, 당화혈색소(HbA1c) 9.2%, 소변 검사 상 glucose 1+, 그 외 혈액 및 소변검사는 모두 정상이었다.

전기진단학적 검사소견: 운동 신경전도 검사 상 상지는 양측 정중신경, 척골신경에서 정상이었으나 하지에서 우측 후경골신경의 신경전도속도가 감소되었고, 우측 총비골신경은 반응을 보이지 않았다. 감각 신경전도 검사 상 상지는 양측 정중, 척골, 요골신경이 정상이었고 하지는 비골신경, 비복신경의 반응이 보이지 않았다. 침 근전도 검사상 우측 하지 원위부 근육에서 비정상 자발전위가 보였고 장만지근은 위축되고 섬유화되어 정상 운동단위활동전위가 관찰되지 않았다. 우측 상지 근위부 근육에서 비정상 자발전위소견이 보이고 작은 진폭의 짧은 기간을 가진 다상성 운동단위활동전위가 관찰되어 근육병증 소견을 보였다. (Table 1) 신경전도 검사의 이상 소견과 우측 상하지 일부근육에서 보인 긴 다상성 운동단위활동전위는 당뇨병성 다발신경병증에 의한 것으로 판단하였다.

유전자 검사: 직접서열을 통한 분자유전자 검사상 염색체 2p13.3-p13.1에 위치하는 dysferlin 유전자를 분석한 결과 30번째와 39번째 엑손에서 돌연변이 소견을 보였는데 39번째 엑손의 돌연변이는 기존에 보고된 돌연변이였고, 30번째 엑손의 돌연변이는 지금까지 보고 되어 있지 않은 새로운 돌연변이임을 확인할 수 있었다. (Fig. 3)

치료 및 경과: 보행 불능상태에서 본과에 입원하여 단축된 근육의 신장운동과 근력강화운동, 목발을 이용한 보행훈련을 받고 목발 보행상태로 퇴원하였다.

고찰

말단근육병증은 유전적이거나 산발적으로 발생하는

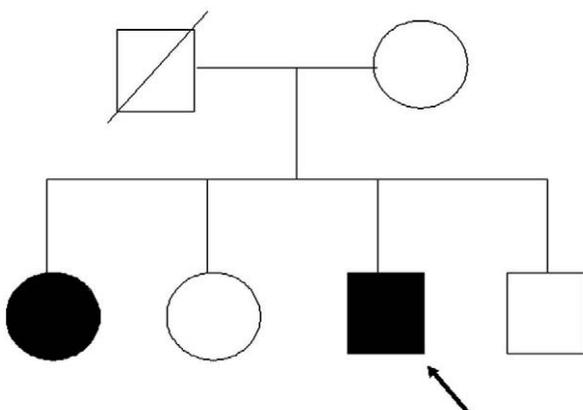


Fig. 1. Pedigree of the patient's family shows that the old sister has similar symptoms that of patient.



Fig. 2. Atrophy of both gastrocnemius muscles.

근육질환으로 상지나 하지의 원위부 근육에 진행성의 근육 위약과 위축을 특징으로 하는 질환이다. 1902년 Gowers⁵가 처음으로 기술 하였으며 1951년 Welander⁶에 의해 처음으로 진정한 말단근육디스트로피가 보고 되었다. Barohn 등²은 호발연령, 침범근육

의 임상방식 및 유전방식에 따라 7가지로 분류하였다. 그 중 하나인 Miyoshi 근육병증은 1977년 Miyoshi 등⁷에 의해 기술되었고 1986년 17명의 환자를 대상으로 한 그들의 연구에 따르면 원위부근육의 대칭적인 근위약과 위축에 의해 운동장애가 유발되고 위축된 근육의

Table 1. Findings in Needle Electromyography

Muscle (Right side)	Fib	PSW	NMU	Short poly	Long poly	Recruitment
Tibialis anterior	+	++	+		+	R/C
Extensor digitorum brevis	++	+++	+		+	R/C
Gastrocnemius	0	0	0			Atrophic
Abductor hallucis	+	+	+			R/C
Vastus medialis	+	+	+		+	R/C
Gluteus medius	0	0	+			R/C
Abductor pollicis brevis	0	0	+			R/C
First dorsal interossei	0	0	+	+	+	R/C
Extensor carpi radialis	0	0	+	+		R/C
Biceps brachii	0	0	+			R/C
Deltoid	+	+	+		+	R/C
Infraspinatus	0	0	+			R/C

NMU: Normal motor unit action potential

PSW: Positive sharp wave

Fib: Fibrillation

Short poly: Short polyphasic MUAP

Long poly: Long polyphasic MUAP

R/C: Reduced to complete

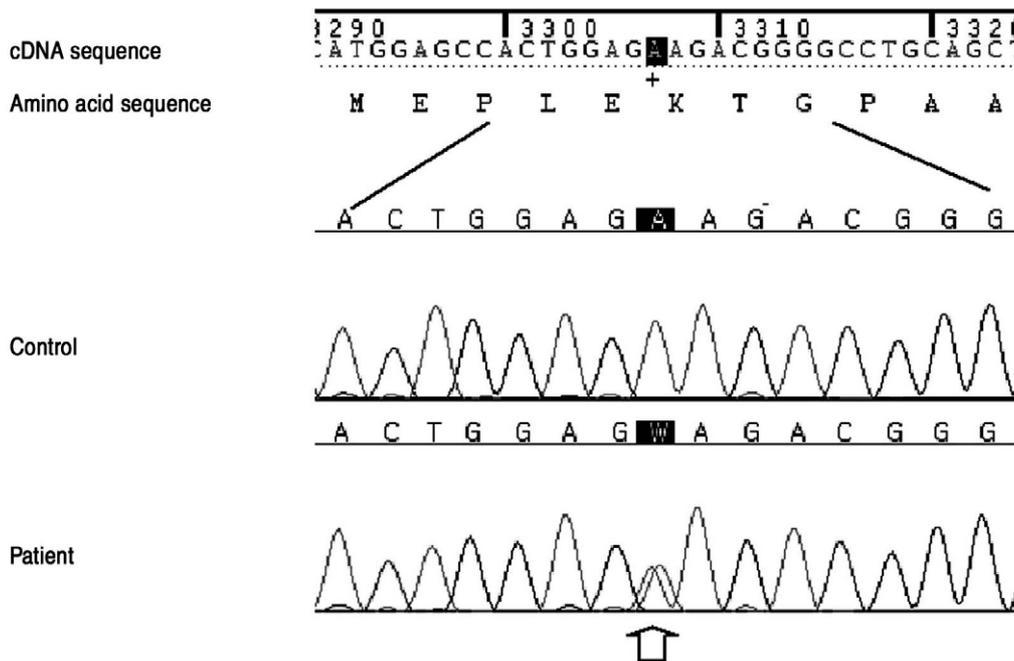


Fig. 3. Mutation analysis of the DYSF gene in the patient revealed a novel nonsense mutation (c.3307A>T Lys1103X) in exon 30 (arrow)

건반사가 감소되며 초기증상으로 발가락으로 서기가 어려우나 발땀꿈치로 서는 것은 가능하였다고 하였다. 근 위축은 상지보다 하지 특히 비복근과 가자미근이 심하였고 전경골근과 비골근은 보존되고 발의 작은 근육들은 침범하지 않는다고 하였다. 이러한 증상은 12세에서 30세 경에 시작되고 혈액검사에서 특징적으로 혈청 creatine kinase가 정상치의 10~100배까지 증가되며 증상이 생긴 후 증가하다가 나이가 들면서 서서히 감소한다고 하였다. 근전도검사상 신경전도검사는 정상이었으며 침근전도에서 근육병증소견을 보인다고 하였다. 이들 외에 Nonaka⁹, Barohn⁶ 그리고 Flachenecker 등¹⁰에 의한 보고에서도 젊은 성인에서 증상의 시작, 비복근의 침범, creatine kinase의 현저한 증가, 상염색체 열성유전, 근전도검사상 근육병증소견을 보인다고 하였다. 본 증례의 경우 증상이 18세 경에 시작되었고, 장딴지근의 위축, creatine kinase의 현저한 증가, 가족 중 부모는 특별한 증상은 없었고 형제 중 큰 누나만이 증상이 있었고 그리고 근전도검사상 근육병증소견을 보여 Miyoshi 근육병증의 특징을 나타내고 있다. 근생검 소견에서 Miyoshi 등⁷은 근섬유의 감소, 광범위한 지방침윤, 지방섬유조직으로 대체, 섬유화가 관찰되나 공포(vacuole)는 없는 소견을 보인다고 하였고 부검소견에서 비복근과 가자미근은 지방조직으로 대체되어 있었고 전경골근은 약간의 지방침윤과 섬유화 소견을 보였으며 대퇴근, 상지와 몸통근육은 거의 침범 되지 않은 소견을 보여주었다. Rowin 등¹⁰은 중등도의 근육병적 특징에서 광범위한 섬유화와 지방조직으로의 대체 외에 대퇴이두근같이 임상적으로 덜 침범된 근육에서 디스트로피성변화에 선행해서 염증성 변화를 보인다고 보고하였다. 본 증례의 경우는 환자가 거부하여 근생검은 시행하지 못하였다.

분자유전학적으로 dysferlin을 암호화하는 유전자에서의 돌연변이를 나타내는 질환은 Miyoshi근육병증, limb girdle dystrophy type 2B, distal anterior compartment myopathy 세 가지가 있다고 알려져 있다. dysferlin유전자는 염색체 2p13에 위치하며 55개의 엑손을 포함하여 골격근과 심장에서 강하게 발현된다고 알려져 있고 dysferlin유전자의 기능은 알려져 있지 않으나, 칼슘의존성 막융합 과정에 관여한다는 보고가 있다. 현재까지 45개 정도의 dysferlin 유전자에서의 돌연변이가 보고 되어져 있다.³ 본 증례에서는 직접서열(direct sequencing)을 통한 분자유전학 검사상 염색체 2p13.3-p13.1에 위치하는 dysferlin 유전자를 분석한 결과 30번째와 39번째 엑손에서 돌연변이 소견을 보여 주었는데 39번째 엑손의 돌연변이는 기존에 보고된 돌연변이였고, 30번째 엑손의 돌연변이는 지금까지 보고되어 있지 않은 새로운 돌연변이임을 확인할 수 있었다. 임상경과 및 예후에 대해서 Miyoshi 등⁷은

증상은 병의 초기에 진행하여 수년간 손의 도움으로 바닥에서 일어날 수 있었고 걸을 수 있는 상태로 남아 있었다고 보고하였고 병의 경과에는 증상의 발현 시기보다는 유병기간과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. Linssen 등¹¹은 24명의 네덜란드 환자의 임상적 경과를 보고 하였는데 33%인 8명의 환자가 이동을 위해 휠체어를 사용하였고 이들은 모두 유병기간이 10년이 넘었고 보행이 가능한 환자는 휠체어를 사용하는 환자에 비해 유병기간이 짧았다고 보고 하였다. 임상적으로 Miyoshi 근육병증이 의심되는 경우 혈액학적 검사, 전기진단학적 검사, 조직학적 검사 등의 임상적 평가를 중심으로 면역아세포 혹은 면역조직화학적 분석을 통해 비정상 dysferlin 유전자를 확인하는 방법과 직접유전자 분석을 통해 진단할 수 있고 환자뿐만 아니라 가족들의 유전자검사와 유전자 상담이 필요할 것으로 여겨진다.

본 증례는 분자유전학 검사로 Miyoshi 근육병증을 확진하였고 지금까지 보고 되지 않은 새로운 돌연변이임을 확인할 수 있었다.

참고문헌

1. Richard J. Barohn, Anthony A. Amato, Robert C. Griggs: Overview of distal myopathies: from the clinical to molecular, *Neuromuscular Disorders* 1998; 8: 309-316.
2. David S. Saperstein, Anthony A Amato, Richard J. Barohn: Clinical and genetic aspects of distal myopathies, *Muscle Nerve* 2001; 24: 1440-1450.
3. R. Cagliani, F. Fortunato, R. Giorda, C. Rodolico, M.C. Bonaglia, M. Sironi et al: Molecular analysis of LGMD-2B and MM patients: identification of novel DYSF. mutations and possible founder effect in the Italian population. *Neuromuscular Disorders* 2003; 13: 788-795.
4. 전승한, 장 훈, 이창훈, 김한철, 김지훈: Miyoshi 근육병증, *대한재활의학회지* 1999; 23: 425-429.
5. Gowers WR: A lecture on myopathy and a distal form, *BMJ* 1902; 2: 89-92.
6. Welander L.: Myopathia distalis tarda hereditaria, *Acta Med Scand* 1951; 141: 1-124.
7. Miyoshi K, Kawai H, Iwasa M, Kusaka K, Nishino H: Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. *Brain* 1986; 109: 31-54.
8. Nonaka J, Sunohara N, Satoyoshi E, Terasawa K, Yonemoto K: Autosomal recessive distal muscular dystrophy: A comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Ann Neurol* 1985; 17: 51-59.

9. P. Flachenecker, R. Kiefer, M. Naumann, M. Handwerker, H. Reichmann: Distal muscular dystrophy of Miyoshi type. *J Neurol* 1997; 244: 23-29.
10. Julie Rowin, Matthew N. Meriggioli, Elizabeth J. Cochran, Donald B. Sanders: Prominent inflammatory changes on muscle biopsy in patients with Miyoshi myopathy. *Neuromuscular Disorders* 1999; 9: 417-420.
11. Linszen WHJP, Notermans NC, Van der Graaf Y, Wokke JHJ, Van Doorn PA, Howeler CJ et al: Miyoshi-type distal muscular dystrophy: clinical spectrum in 24 Dutch patients. *Brain* 1997; 120: 1989-1996.