

근전도검사상 구척수 근위축증(Kennedy 병)의 특징을 보인 증례 1례

서울대학교 의과대학 재활의학교실, 서울대학교 보라매병원 재활의학과*

최덕형 · 김대열* · 이시욱*

– Abstract –

A Case Showing Specific Electrophysiological Findings of Bulbospinal Muscular Atrophy (Kennedy's Disease)

Deok Hyung Choi, M.D., Dai-Youl Kim, M.D.*, Shi-Uk Lee, M.D.*.

*Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University College of Medicine,
Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Boramae Hospital**

Kennedy's disease (bulbospinal muscular atrophy) is a very rare, X-linked recessive disease, and its diagnosis is confirmed by DNA analysis which shows abnormal expansion of CAG repeats. However, it has specific clinical and electrophysiological findings, and not all the patient with Kennedy's disease should take the DNA studies. A 60-year-old man had suffered from slowly progressing four extremity weakness and dysarthria. His muscle power was checked as grade 4 in all extremities, and he had gynecomastia. Deep tendon reflexes were decreased, and there were systemic muscular atrophies, especially in the proximal muscles. He had diabetes mellitus for 7 years. There was no abnormal finding in CMAP. But in SNAP, we found delayed latencies, decreased amplitudes and no responses in some nerves. Needle EMG showed wide spread chronic denervation findings in most of examined muscles. Histopathologic findings showed chronic denervation atrophy. At this step, we could conclude this case as Kennedy's disease and we recommended the DNA analysis for confirmative diagnosis and genetic counseling, and it showed abnormal expansion of CAG repeats in androgen receptor gene.

Key Words: Kennedy's disease, Muscular atrophy, DNA analysis, CAG repeats

서 론

Kennedy 병은 대개 30대에서 60대 사이에 시작되어 느리게 점차 진행되는 근력약화 및 근위축, 여성형 유방, 고환위축, 발기부전, 당뇨병 등의 임상적 특징과 함께 주로 감각신경병증의 소견을 보이는 전기생리학적 이상을 동반하는 성염색체 열성유전 방식의 구척수성 근위축증 (bulbospinal muscular atrophy)으로서 발생빈도가 매우 드문 유전질환이다.¹ 1968년 Kennedy가 보고한 이래 임상 양상과 전기생리학적 특징들에 대

한 산발적인 보고가 주로 caucasian이나 일본인에서 있어왔고, 최근 국내에서도 3례^{2,3,4}가 보고된 바 있을 정도로 매우 드문 질환으로, 발생빈도가 출생 남아의 40,000~50,000명당 1명으로 추정되고 있다. 하지만 근위축성 축삭 경화증(ALS, amyotrophic lateral sclerosis)등의 다른 전각세포 질환들로 오진되는 경우가 많아 실제로는 더 빈도가 높을 것으로 추정되기도 한다. 이 질환의 원인으로는 남성호르몬 수용체 유전자의 돌연변이로 인한 삼핵산 염기서열 반복의 비정상적 증가와 이로 인한 남성호르몬 수용체의 비정상적 응집

Address reprint requests to **Dai-Youl Kim, M.D.**

Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Boramae Hospital,
#425, Shindaebang-2-dong, Dongjak-gu, Seoul, 156-707, Korea
TEL : 82-2-840-2160, FAX : 82-2-840-2794, E-mail : kysmart@medimail.co.kr

및 신경세포내의 tubulin의 조절장애로 인한 세포골격계 기능이상으로 생각되고 있다.⁵ 이의 진단법으로 분자유전학적 분석에 의하여 이 질환의 원인으로 받아들여지는 남성호르몬 수용체 유전자(androgen receptor gene)의 돌연변이로 인한 삼핵산 염기(CAG repeats, cytosine-adenine-guanine)서열 반복의 비정상적 증가를 밝혀냄으로서 확진이 가능하게 되었으나, 여전히 전기생리학적 검사 및 근육이나 신경 생검도 많이 시행되고 있다. 저자들은 환자의 임상상과 전기생리학적 검사로 먼저 Kennedy 병을 진단하였고 이후에 분자유전학적 검사를 통해 확진한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자: 오○○, 남자 60세

주소, 현 병력 및 가족력: 약 7년 전부터 서서히 진행되는 상하지 위약 및 이로 인한 보행 장애를 주소로 본 병원 재활의학과 외래에 내원하였다. 환자는 상하지 위약 중 하지의 위약을 더 심하다고 느꼈으며, 2년 전부

터는 한 발 지팡이에 의존치 않고서는 정상적인 보행이 힘들어 졌고, 계단은 난간을 붙잡지 않고는 오르지 못할 정도로 점점 심해지는 위약을 호소하였다.

1~2년 전부터 서서히 심해지는 구음장애로 인해 가족 이외의 사람들과는 의사소통도 원활하게 할 수 없는 지경에 이르렀고, 최근 몇 달간 가끔씩 식사시 사래가 들리기도 했지만 이로 인한 별다른 불편감은 없다고 하였다.

과거력상 6년전에 당뇨가 발견되어 동네 보건소에서 약을 주기적으로 처방받아 복용 중이고 현재까지 잘 조절되었다.

현재 슬하에 1남 1녀를 두고 있으며, 가족과 친척 중에 환자와 비슷한 점진적으로 진행되는 위약이나 구음장애 등의 병력을 가진 사람은 없는 것으로 조사되었다.

이학적 및 신경학적 검사 소견: 시진상 환자의 양측 견관절 주위 근육, 양측 상하지 근육 및 수부근육의 전반적인 위축이 관찰되었고, 양측으로 여성형 유방 또한 관찰되었으며, 혀의 위축과 섬유속성 연축이 관찰되었고, 고환 위축은 없었다(Fig. 1). 상하지의 근력은 모두 Grade 4~4-정도로 양측의 위약이 비슷한 정도였



Fig. 1. The inspection of patient. **A:** atrophic upper and lower extremities, gynecomastia, **B:** atrophic shoulder girdle muscles, **C:** atrophic tongue.

다. 감각 저하나 이상감각 같은 감각신경계의 이상소견은 보이지 않았으며, 심부건 반사는 양측 상하지 모두에서 정상보다 감소되는 정도로 관찰되었다.

검사실 검사 소견: 환자의 병력과 이학적 및 신경학적 검사소견에서 일차적으로 성인에서 발생하는 운동신경원 질환이나 2차적 원인에 의한 근육병을 의심하여 근 효소 검사, 각종 호르몬 검사 등의 혈액 검사, 심전도 검사, 폐기능 검사, 뇌 MRI, 근전도 검사 및 근육생검을 시행하였다.

혈액검사에서 AST/ALT, CRP, CK/LD, TFT, ASO/RA factor, ACTH, PRL, cortisol, FSH/LH, Vit B12, folate, testosterone등은 모두 정상범위였으며, 심전도상 이상소견 없었고, 폐기능 검사상 제한성 상태였고, 뇌 MRI상 뇌실질 위축 이외의 이상소견은 관찰되지 않았다.

전기생리학적 검사결과 상하지의 운동신경 전도검사는 비교적 정상범위였으나(Table 2), 감각신경 전도검

사상 좌측 비복신경과 천비골신경의 감각신경활동전위(SNAP)가 관찰되지 않았고, 우측 정중신경과 척골신경의 SNAP은 잠시는 정상범위이나 진폭이 감소한 상태였고, 우측 비복신경과 천비골신경의 SNAP은 잠시의 연장 및 진폭의 감소가 관찰되었다(Table 1). 침 근전도 검사상 대부분의 근육에서는 비정상 자발전위가 관찰되지 않았으나, 내측 넓은근, 장딴지근, 앞경골근, 삼각근, 짧은 엄지 외전근 등의 일부 근육에서 양성 예각과와 근 세동 전위가 관찰되었으며, 특히 우측 내측 넓은근, 장딴지근, 좌측 앞 경골근에서는 이들 비정상 자발전위가 2'정도로 다소 많이 관찰되었고, 삼각근에서 복합 연속 방전이 관찰되었으나, 섬유속 자발수축은 관찰되지 않았다. 근수축시에는 검사한 대다수의 상하지 근육 및 설근에서 진폭이 7~15 mV의 다상성 운동단위활동전위(MUAP)가 관찰되었다. MUAP의 동원양상은 주로 상하지 근위부 근육에서만 감소된 소견이 관찰되었고, 나머지에서는 정상 동원양상을 보였다

Table 1. Findings of Sensory Nerve Conduction Study

		Latency (ms)	Amplitude (μ V)
Rt median	wrist	2.50	3.9
	elbow	6.75	5.0
Rt ulnar	wrist	2.75	4.6
	elbow	6.00	5.6
Rt sural		3.50	2.7
Rt supf. peroneal		4.30	3.3
Lt sural, supf.peroneal		no response	no response

Table 2. Findings of Motor Nerve Conduction Study

		Latency (ms)	Amplitude (mV)	Velocity (m/s)
Rt median	wrist	3.40	10.1	52.9
	elbow	7.65	9.1	
Rt ulnar	wrist	2.55	7.5	55.8
	elbow	6.85	7.4	
Rt common peroneal	ankle	5.25	2.6	40.3
	fibular head	12.70	2.1	
Lt common peroneal	ankle	5.00	2.3	40.1
	fibular head	13.15	2.1	
Rt tibial	ankle	5.10	17.1	40.9
	knee	14.80	12.2	
Lt tibial	ankle	4.60	13.3	40.8
	knee	13.65	11.0	

(Table 3).

장판지근 외측 머리에서 시행한 근육 생검상 근섬유의 크기의 다양성, 위축된 근섬유, 조밀한 근내막 섬유화 등 탈신경화로 인한 근위축에 해당하는 소견이 관찰되었다.

임상적 소견과 검사실 검사소견을 고려시 전각세포를 침범한 운동신경원 질환 중 Kennedy 병이 가장 의심되어, 이를 확진하기 위해 성염색체 Xq11-q12에 위치하는 androgen receptor gene의 돌연변이에 따른 cytosine-adenine-guanine(CAG) 반복서열의 반복수를 검사하기 위해 PCR법으로 검사를 시행하였고, CAG 반복회수가 50회로 증가 되었음이 확인되어 Kennedy 병으로 확진할 수 있었다(Fig. 2).

고 찰

저자들은 본 증례를 통해 귀중한 경험을 하였다. 환자는 첫 외래 방문 때 전신 위약을 가장 많이 호소하였고 이 증상의 시작을 약 7년 전으로 기억하고 있었으

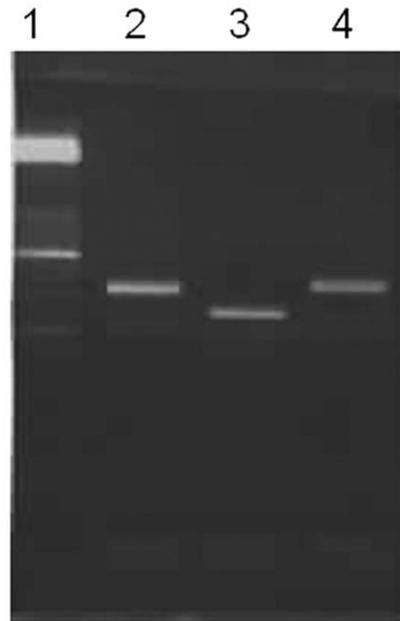


Fig. 2. CAG repeats in androgen receptor genes analysis using PCR and agarose gel electrophoresis. Lane 1: DNA marker-100bp ladder, Lane 2: patient in this case, Lane 3: normal control (25 repeats), Lane 4: positive control (51 repeats).

Table 3. Findings of Needle Electromyography

	Muscle ⁷⁾	Spontaneous activity			Motor unit action potential(MUAP)			
		Fib ¹⁾	PSW ²⁾	Fasc ³⁾	Amp ⁴⁾	Duration	PPP ⁵⁾	Recruit ⁶⁾
Rt	VM	++	++	-	↑	↑	↑	R
	TA	-	-	-	↑	normal	normal	C
	TFL	-	-	-	normal	normal	normal	C
	EDB	+	+	-	↑	↑	normal	R/C
	EHL	-	-	-	normal	normal	normal	C
	GCM	++	++	-	↑	normal	normal	D
	DELTA	+	+	-	↑	↑	↑	R
	BB	-	-	-	normal	↑	↑	C
	ECRL	-	-	-	↑	↑	↑	C
	FDI	-	-	-	↑	↑	normal	C
	APB	+	+	-	↑	↑	normal	C
	Genio	-	-	-	normal	normal	normal	C
	Lt	VM	+	+	-	↑	↑	normal
TA		++	++	-	↑	↑	↑	R
EDB		-	-	-	normal	normal	normal	C
GCM		+	+	-	↑	↑	↑	D
Genio		-	-	-	↑	↑	normal	R/C

1. Fib: Fibrillation potential, 2. PSW: Positive sharp wave, 3. Fasc: Fasciculation, 4. Amp: amplitude, 5. PPP: Polyphasic MUAP, 6. Recruit: Recruitment pattern (C: complete, R/C: reduced complete, R: reduced, D: discrete), 7. muscles: VM(vastus medialis), TA(tibialis anterior), TFL(tensor fascia latae), EDB(extensor digitorum brevis), EHL(extensor hallucis longus), GCM(gastrocnemius), DELTA(deltoid), BB(biceps brachii), ECRL(extensor carpi radialis longus), FDI(first dorsal interossei), APB(abductor pollicis brevis), Genio(genioglossus)

나, 지팡이 보행이 시작된 것은 약 2년 전이고, 1?2년 전부터는 구음장애가 발생하였고 최근 들어 힘이 많이 빠진다는 호소와 함께, 이학적 검사상 전신적 근위축과 이에 동반된 혀의 섬유축 자발수축 등을 종합해 볼 때에는 ALS로 의심하고 이를 감별하기 위한 검사들을 시행하게 되었다.

그러나 환자가 전기생리학적 검사실을 방문했을 때 환자의 상지 근위축을 사진으로 남기기 위해 탈의시켰고 이때 여성형 유방이 특징적으로 관찰되었고, 환자의 혀를 자세히 관찰하던 중 얼굴근육의 근위축 또한 발견할 수 있었다. 이에 환자의 고환을 검사하였으나 위축은 아니었고, 전기생리학적 검사를 이같은 추가적 임상양상을 바탕으로 시행한 결과 바로 Kennedy 병을 의심할 수 있었다. 하지만, 환자는 수년간 당뇨병도 가지고 있어 말초 신경병증이 ALS에 동반되어 있을 가능성도 배제하기 위해 환자에게 분자유전학적 검사를 시행하였고, 검사결과가 나오기까지 약 1달의 시간이 필요하였으므로 그 기간에 ALS에서 처방되는 riluzol 50 mg po bid을 복용케 하였다.⁶ 이후 분자유전학적 검사 결과 Kennedy 병으로 확진되어 riluzol 처방을 중단하였다. 환자는 현재까지 재활 운동치료를 시행하고 있는데 Goldenberg와 Bradley⁷는 운동치료와 함께 경구 testosterone을 투여한 경우에 기능적 향상이 있음을 보고한 바 있으며, MacLean 등⁸은 Kennedy 병 환자들에서는 피부 섬유모세포의 안드로젠 수용체의 결합 친화력이 유의하게 감소되어 있다고 밝혀, 이 질환에서의 안드로젠 치료가 어떤 효과가 있을 것으로 보는 견해가 있어 이에 대한 고려가 필요할 것으로 생각된다. 하지만 Kennedy 병의 이형 집합체 보인자인 여성은 거의 이상이 없는 이유가 여성이기 때문에 원래부터 안드로젠의 분비가 적어 이런 낮은 안드로젠으로 인해 여성이 Kennedy 병으로부터 보호받는다는 주장이 최근에는 더욱 각광받고 있다.⁹ 이들에 따르면 양측 고환을 거세하거나 성선자극 호르몬 분비 호르몬 효능약(GnRH agonist)를 투여하는 등으로 인해 안드로젠의 혈중 수준을 낮추거나 안드로젠 수용체를 막아주는 치료를 함으로써 Kennedy병의 진행을 막는다는 것이다. 이러한 사항들은 아직 논쟁의 여지가 많은 사항들로서 추가적인 연구가 필요한 실정이다.

또한 환자의 가족력을 조사하였으나 특이사항은 발견할 수 없었다. 이는 Kennedy 병 환자중 가족력이 없는 경우가 74%라는 이전의 연구결과¹⁰와 비슷한 경우라고 생각할 수 있겠다.

CAG 반복수는 증상의 시작 나이와 반비례한다는 중국인 연구¹¹를 고려할 때, 본 환자는 증상시작을 53세로 볼 수 있고 이럴 경우 환자의 증상 시작은 중국인 연구에서의 평균적 나이인 31세보다 비교적 매우 늦은 나이에 해당되나 CAG 반복수는 50으로 중국인 연구의 환

자들 평균인 49.8보다는 큰 경우에 해당되어 중국인 연구에서처럼 나이와 CAG반복수가 반비례한다는 그들의 결론과는 잘 맞지 않는 것을 알 수 있다. 이에 대해서는 보다 많은 수의 환자를 대상으로 연구를 시행해야만 한국인에서는 어떤 양상으로 나타나는지 알 수 있을 것이다. 또한 환자의 딸이 보인자이기 때문에 보인자의 경우라도 감각신경 전도검사상 이상소견을 보이는 경우가 있다는 타 연구¹²의 보고도 있어 전기생리학적 검사를 권유하였으나 거부하여 시행하지는 못하였다.

이와 같이 Kennedy 병의 확진은 분자유전학적 검사를 통해 성염색체 Xq11-q12에 위치하는 androgen receptor gene의 돌연변이에 따른 CAG 반복서열의 반복수를 검사하여 그 반복수가 비정상적으로 증가되어 있을 때 내릴 수 있으나, 환자들에게는 비용이 부담스럽고, 한국적 특성상 유전병이라는 단어에 매우 민감한 반응을 보여 이런 경우 분자유전학적 검사를 시행하기가 어려운 경우가 많다. 이런 경우 환자가 상하지 위약 및 연수부 증상을 가지면서 여성형 유방, 고환 위축, 당뇨병의 내분비 증상을 보이며, 전기생리학적 검사상 감각신경 전도검사에서 SNAP이 관찰되지 않거나 SNAP의 진폭이 감소한 소견이 나타나고, 침 근전도 검사에서는 특징적으로 전각세포의 느린 점진적 변성으로 인한 MUAP의 만성 신경병적 변화(거대진폭, 긴 지속시간, 동원양상의 감소)와 함께 급성 운동신경 축삭변성으로 인한 비정상 자발전위들이 같이 나타나는 양상이 비대칭적으로 나타날 때 이것이 워낙 특징적이어서 굳이 분자유전학적 검사까지 가지 않는다고 해도 Kennedy 병으로 진단할 수 있을 것으로 생각된다.⁶

참고문헌

1. Brooks BP, Fischbeck KH: Spinal and bulbar muscular atrophy: a trinucleotide-repeat expansion neurodegenerative disease. *Trends Neurosci* 1995; 18: 459-461.
2. 유영현, 편성범, 유한옥, 박영옥: 성염색체 열성유전형 구척수 근위축증(Kennedy 증후군). *대한재활의학회지* 2002; 26: 626-630.
3. 오경미, 김병준, 문희수, 진동규: 성염색체 열성유전형 구척수 근위축증(Kennedy 증후군) 가족 1례. *대한신경과학회지* 1998; 16: 99-103.
4. 이병주, 권기환, 김성민, 나해리, 이병철, 류상호 등: 중증근무력증과 유사한 구척수 근위축증(Kennedy 증후군) 1례. *대한신경과학회지* 2001; 19: 544-546.
5. Gallo JM: Kennedy's disease: a triplet repeat disorder or a motor neuron disease? *Brain Res Bull* 2001; 56: 209-214.
6. Dib M: Amyotrophic lateral sclerosis: progress and prospects for treatment. *Drugs* 2003; 63: 289-310.

7. Goldenberg JN, Bradley WG: Testosterone therapy and the pathogenesis of Kennedy's disease (X-linked bulbospinal muscular atrophy). *J Neurol Sci* 1996; 135: 158-161.
8. MacLean HE, Choi WT, Rekaris G, Warne GL, Zajac JD: Abnormal androgen receptor binding affinity in subjects with Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy). *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 508-516.
9. Greenland KJ, Zajac JD: Kennedy's disease: pathogenesis and clinical approaches. *Intern Med J* 2004; 34: 279-286.
10. Ferrante MA, Wilbourn AJ: The characteristic electrodiagnostic features of Kennedy's disease. *Muscle Nerve* 1997; 20: 323-329.
11. Hui ACF, Cheung PT, Tang ASY, Fu M, Wong L, Kay R: Clinical and electrophysiological features in Chinese patients with Kennedy's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 309-312.
12. Guidetti D, Vescovini E, Motti L, Ghidoni E, Gemignani F, Marbini A, et al: X-linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease: clinical, neurophysiological, neuropathological, neuropsychological and molecular study of a large family. *J Neurol Sci* 1996; 135: 140-148.