

유전학적으로 진단된
Charcot-Marie-Tooth 1A 환자의
전기생리학적 특성

연세대학교 대학원

의 학 과

이 미 희

유전학적으로 진단된
Charcot-Marie-Tooth 1A
환자의 전기생리학적 특성

연세대학교 대학원

의 학 과

이 미 희

유전학적으로 진단된
Charcot-Marie-Tooth 1A
환자의 전기생리학적 특성

지도 김 승 민 교수

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2004년 12월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
이 미 희

이미희의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2004년 12월 일

감사의 글

이 논문을 완성함에 있어서 끊임없는 조언과 지도를 해주신 김승민 지도 교수님께 진심으로 감사를 드리며, 관심을 가지고 많은 조언을 해주신 선우일남 교수님, 안덕선 교수님, 이화여대 최병옥 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 사랑하는 남편과 우리의 분신인 성원이, 그리고 존경하는 부모님, 힘든 시절을 같이 보냈던 의국원들에게 감사의 말을 전합니다.

저자 씀

차 례

그림	iii
표 차례	iv
국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	5
1. 연구 대상	5
2. 연구 방법	5
III. 결과	8
1. 복합근활동전위의 형태 변화와 전도차단	8
2. 정중신경과 척골신경의 운동신경전달속도 및 진폭	8
3. 신경전달속도 지연양상	9
4. 세대간 신경전달속도 차이	9
5. 남녀간 신경전달속도의 차이	10
IV. 고찰	18
V. 결론	23
참고문헌	25
영문요약	31

그림 차례

Figure 1. The plotting of motor NCV and CMAP amplitude in median (A) and ulnar (B) nerve of CMT1A patients	11
Figure 2. Conduction block and temporal dispersion in CMT1A patients	12
Figure 3. Scatter plots of motor nerve conduction velocity(NCV)	13
Figure 4. Inter-generation difference of conduction velocity	14

표 차례

Table 1. Analysis of 52 nerve conduction studies in 40 CMT1A patients	15
Table 2. Nerve conduction studies of Median and Ulnar motor nerves in patients with CMT1A	16
Table 3. Intrafamilial differences of nerve conduction studies	17

국문요약

유전학적으로 진단된

Charcot-Marie-Tooth 1A 환자의 전기생리학적 특성

Charcot-Marie-Tooth병(이하 CMT)는 병리학적으로 탈수초성과 축삭성의 두 가지 형태로 나누는데 전자의 특징은 신경전달속도의 지연이고 후자는 복합근활동전위 진폭의 감소이다. 저자 등은 본 연구에서 탈수초성 CMT에서 가장 흔하고 전형적인 CMT1A의 전기생리학적검사 결과를 분석하고 그 특성을 도출하여 이 검사의 임상적 의의를 재 평가하고자 한다.

연구 대상은 1995년 1월부터 2004년 8월까지 본원에 내원하여 유전자 검사 상 CMT1A로 확진된 환자 18명과 검사에 동의한 가족 22명으로서 남자 19명, 여자 21명이었고 평균연령은 33.4세(range 6-74)였다. 신경전도검사에서 감각신경과 하지의 운동신경은 복합활동전위가 검출되지 않는 경우가 많아서 진단적 유용성이 별로 없는 것으로 생각되었고 상지의 정중운동신경과 척골운동신경 중에서는 정중신경이 더 유용하였다. 전박부 정중운동신경전달속도는 21.70m/sec (range 14.6-31.9)로 현저히 저하되어 있었는데 지연양상은 정중운동신경의 상박부와 전박부 그리고 정중운동신경과 척골

운동신경의 전박부에서 모두 일정한 특징을 보였다($r=0.818$, $r=0.704$, $p<0.01$).

또한 탈수초성 말초신경병증에서의 특징 중 하나인 신경전도차단은 50% 이상인 경우가 총 13예로서 정중신경에서는 5예, 척골신경은 12예에서 관찰되었는데 4예에서는 두 신경에서 모두 나타났다. 그렇지만 전도차단과 함께 흔히 관찰되는 시간적 분산은 복합근활동전위가 현저히 낮은 환자에서만 관찰되었다. 또한 신경전달속도의 지연은 비록 통계학적으로 유의하지는 않았지만 자녀가 부모보다 또한 여자보다 남자에서 심한 경향을 보였다.

이상의 관찰결과는 CMT1A의 병태생리가 후천성 탈수초성질환과는 다를 가능성과 함께 발병기전 및 진행도 PMP-22 유전자 결함뿐 아니라 다른 유전적 혹은 환경적 요인에 의하여 영향을 받을 가능성을 시사하기 때문에 이 방면에 대한 자세한 추가 연구가 필요하다고 생각한다.

핵심 되는 말: Charcot-Marie-Tooth 1A, 신경전도검사,

신경전도차단

유전학적으로 진단된

Charcot-Marie-Tooth 1A 환자의 전기생리학적 특성

<지도교수 김 승 민>

연세대학교 대학원 의학과

이 미 희

I. 서론

Charcot-Marie-Tooth병(이하 CMT)은 유전성 다발말초신경 병 중 가장 대표적인 질환으로서 1886년 프랑스에서는 Charcot와 Marie가, 영국에서는 Tooth가 각각 따로 처음 기술하였다. 이 질병은 처음에는 상염색체 우성 가족력과 함께 사지 원위 근육(특히 비골신경 지배 근육)의 위약과 근위축, 원위부 감각장애, 특징적인 발 모양 등을 가진 하나의 병으로 생각하였다¹. 그러나 그 후 병리학적으로 탈수초성 변화가 주로 나타나는 경우(CMT1)와 축삭 손상이 주로 나타나는 경우(CMT2)로 구분되며² 이러한 병리학적 변

화는 전기진단검사로 감별이 가능하다는 사실도 알려졌다. 따라서 Harding과 Thomas는 전박부 정중운동신경전달속도를 측정하여 38 m/sec 이하를 탈수초성 질환인 CMT1, 그 이상을 축삭성 질환인 CMT2라고 규정하였다³.

그러나 최근 분자유전학적검사 기술의 발달로 CMT는 유전학적으로 아주 다양한 형태로 나누어져서 CMT1은 A, B, C, D 4가지 유형으로 CMT2는 A, B, C, D, E, F, G, L 등으로 세분화 되었으며 상염색체 열성인 CMT4(A, B1, B2, C, D, E, F)와 성염색체 유전의 CMTX 등도 보고되고 있다^{4,5}. 또한 유전학적 이상과 임상 및 병리학적인 유형 간의 관련성도 이제까지 생각하였던 것처럼 단순하지 않다는 사실도 알려졌다. 따라서 신경전도검사에 의한 CMT의 유형 분류도 다시 검토할 필요가 있다고 생각되는데 본 연구에서는 이 방면에 대한 연구의 일환으로 유전성 다발말초신경병증 중에서 가장 흔하고 전형적인 탈수초성 질환인 CMT1A의 신경전도검사를 분석하여 향후 이 방면에 대한 연구의 기초자료로 활용하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

1995년 1월부터 2004년 8월까지 연세대학교 세브란스병원 신경과 전기진단검사실에서 검사를 받은 환자 중 분자유전학적으로 CMT1A로 진단된 18명과 검사에 동의한 가족 22명 총 40명을 대상으로 하였다. 이 중 남자는 19명, 여자는 21명이었고 연령은 평균 33.4세(range 6-74)였다. 유전학적검사는 본원 임상병리검사실, 임상유전학검사실 또는 국립보건원에서 염색체 17p11.2의 중복을 D17S122와 D17S261 dinucleotide marker를 사용하여 확인하였고⁶ 점상돌연변이 여부도 확인하였다. 대상 환자 중 17명은 유전자 중복이 있었고 1명은 PMP22(peripheral myelin protein 22) 유전자의 frame shift 돌연변이(Ala106fs)를 보인 환자였다.

2. 연구 방법

신경전도검사는 운동신경으로 상지에서는 정중신경과 척골신경을, 하지에서는 비골신경과 후경골신경을 구획별로 검사하였고 감각신경은 상지에서는 정중신경과 척골신경을 하지에서는 비복신경을 검사하였다. 각 신경에서 Oh의 검사법⁷으로 말단잠복기와 구획별 신경전달속도, 복합근활동전위 및 복합신경활동전위를 측정하였다. 말단 잠

복기는 운동신경 자극 후 복합근활동전위 기시부까지를 msec 단위로, 신경전달속도는 m/sec 단위로 측정하였다. 전위폭은 음침단부터 양침단까지를 측정하였는데 복합근활동전위는 milivolt 단위로, 복합신경활동전위는 microvolt 단위로 표시하였다. 검사기기는 Cadwell사의 M-excel, Toennies사의 Neuroscreen 및 Oxford사의 Synergy을 사용하였다.

총 40명 환자에서 신경전도검사 건수는 52건으로 양측을 동시에 시행한 경우가 8명, 추적검사 환자가 3명이었는데 이 중 1명은 두 번 추적검사를 하였다. 이들 검사결과를 보면 하지의 운동신경이나 상하지 모든 감각신경은 복합활동전위가 검출되지 않는 경우가 과반수 이상으로서 분석을 할 수 없어서 본 연구에서는 정중운동신경과 척골운동신경검사 결과를 중심으로 분석하였다(Table1).

신경전도검사 결과의 판정은 본원 검사실의 기준치를 사용하였고^{8,9} 신경전도차단(conduction block)은 말단부와 근위부의 전위차가 50% 이상인 경우로 정의하였다^{10,11}. 또한 CMT1A 환자에서 관찰된 구획별 진폭의 감소비율을 정상인에서 측정한 감소비율⁹과 비교하였다. 그러나 CMAP 진폭이 500uV 이하로 너무 작은 경우는 일부 통계처리에 있어서 오류를 일으킬 위험성이 있기 때문에 분석 대상에서 제외하였다.

신경전도검사의 결과 분석은 SPSS 통계프로그램(SPSS 10.0 for

window)을 이용하였는데 신경전달속도간의 상관관계는 피어슨 이변량 상관관계 (bivariate Pearson correlations)를 사용하여 유의수준 $p < 0.01$ 을, 두 집단간 비교는 비모수검정 (Mann-Whitney)을 사용하였고, 유의수준은 $p < 0.05$ 를 적용하였다.

III. 결과

1. 복합근활동전위의 형태 변화와 신경전도차단

복합근활동전위의 진폭은 전기자극 부위가 원위부에서 근위부로 올라갈수록 점점 작아지는 경향을 보였는데 정중신경보다 척골신경에서 더 현저하였다. 이 진폭의 변화는 비록 척골신경 팔꿈치 부위에서 현저하였지만 점진적인 변화로 다른 구획에서도 관찰되었다 (Table 2, Figure 2A). 임상에서 흔히 사용하는 신경전도차단 기준인 50% 이상인 경우는 40명 중 13명에서 관찰되었는데 정중신경이 5예, 척골신경이 12예로 4예에서는 두 신경에서 다 나타났다. 그러나 탈수초성말초신경병 질환의 신경전도차단에서 흔히 관찰되는 시간적 분산(temporal dispersion) 현상은 복합근활동전위 진폭의 크기가 500uV 이하로 아주 작을 때만 나타날 뿐(Figure 2B) 대부분의 정중신경이나 척골신경에서는 관찰되지 않았다.

2. 정중신경과 척골신경의 운동신경전달속도 및 진폭

정중신경과 척골신경의 운동신경전도검사 결과 말단잠복기 및 신경전달속도의 뚜렷한 지연과 진폭의 감소가 관찰되었는데(Table 2) 이들의 분포를 보면 신경전달속도의 지연이 진폭의 감소보다 더 현저한 경향을 보였다(Figure 1). 정중운동신경의 전박부 신경

전달속도는 평균 21.70 ± 4.70 m/sec로서 모두 32 m/sec 이하였고 진폭의 크기가 500uV 이하로 아주 작은 경우에는 신경전달속도가 더 느렸다. 전박부 복합근활동전위가 500uV 이하인 경우는 정중신경에서 3예, 척골신경에서 4예가 관찰되었다(Table 2).

3. 신경전달속도 지연 양상

신경전달속도의 지연 양상을 알기 위해 정중운동신경의 전박부와 상박부의 신경전달속도간 상관관계($r=0.704$, $p<0.01$)와 전박부의 정중신경과 척골신경 운동신경전달속도간의 상관관계($r=0.818$, $p<0.01$)를 관찰한 결과 신경전달속도의 지연은 일정한 양상을 보였다(Figure 3).

4. 세대간 신경전달속도 차이

부모와 자녀를 동시에 검사할 수 있었던 경우는 12가족 30명으로서 세대간 신경전도검사 결과를 비교하였는데 11가족에서는 전박부 정중운동신경을, 심한 수근관 증후군이 있던 한 가족에서는 같은 구획의 척골운동신경을 관찰하였다. 삼대를 검사한 한 가족은 부모와 환자, 환자와 그 자녀로 나누어서 2가족처럼 비교 하였다. 그 결과 한 가족을 제외한 대부분의 가족에서는 자녀의 신경전달속도가 부모보다 지연되었고 평균 신경전달속도도 자녀가 $19.53 \pm$

5.37 m/sec로서 부모 24.44 ± 3.67 m/sec 보다 통계학적으로는 유의하지 않았지만($p=0.08$) 느린 경향을 보였다(Figure 4, Table 3).

5. 남녀간 신경전달속도의 차이

남자 19명, 여자 21명의 정중운동신경 전박부 신경전달속도를 비교하였는데 남자가 평균 20.37 ± 4.06 m/sec로 여자의 23.04 ± 5.23 m/sec보다 느린 경향을 보였는데 통계학적 의의는 없었다($p=0.141$).

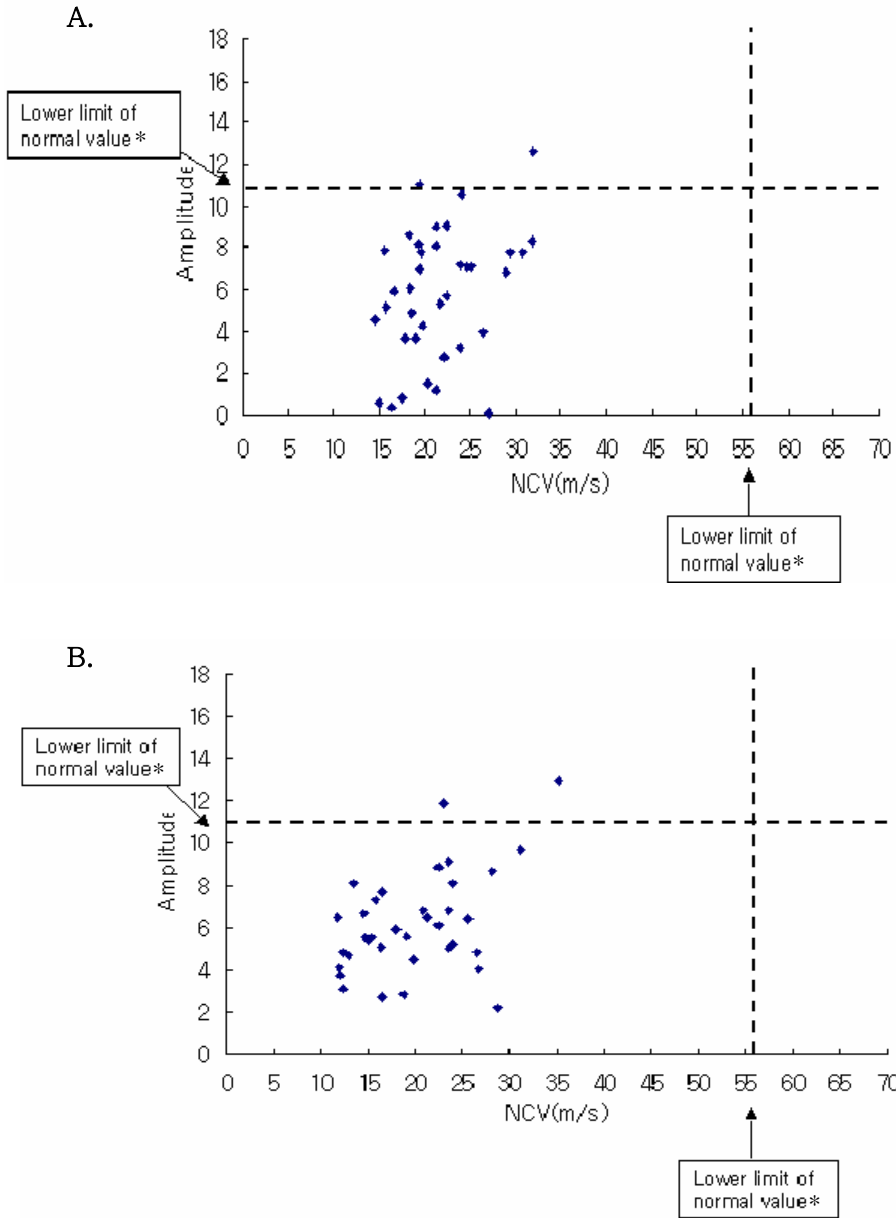
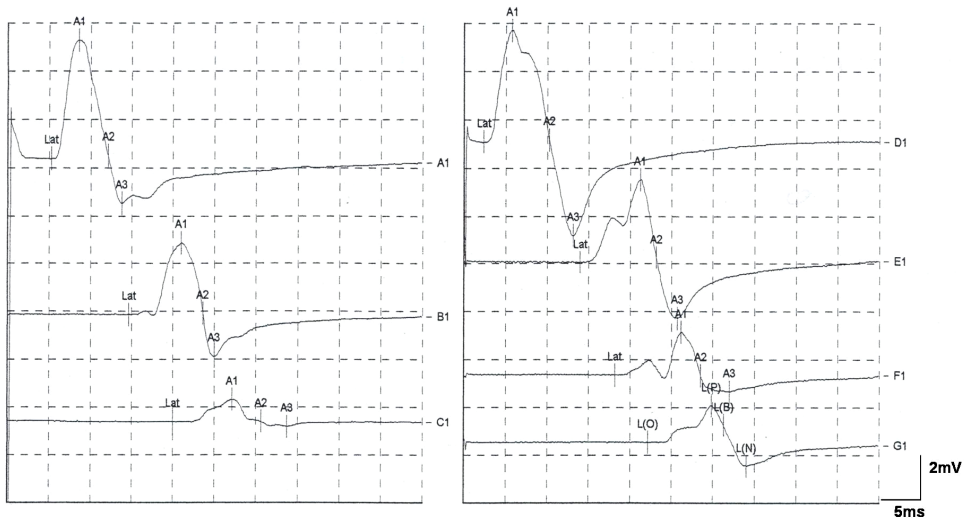


Figure 1. The plotting of motor NCV and CMAP amplitude in median (A) and ulnar (B) nerve of CMT1A patients.

* This is a result of previous study with normal person⁸.

A.



B.

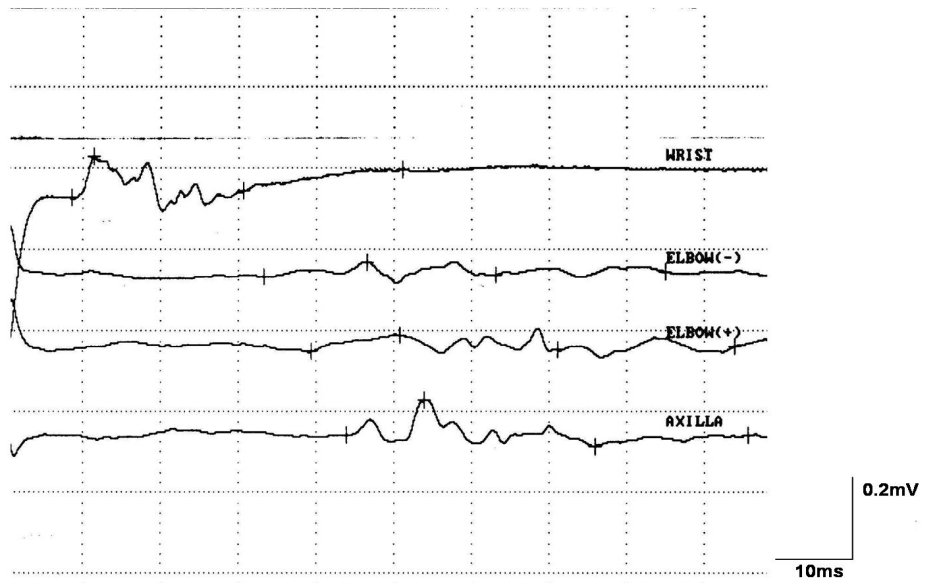


Figure 2. Conduction block and temporal dispersion in CMT1A patients. Conduction block without temporal dispersion in median (left side) and ulnar (right side) nerve of a patient of 18year old male (A) and temporal dispersion in median nerve of patient of 14year old female (B).

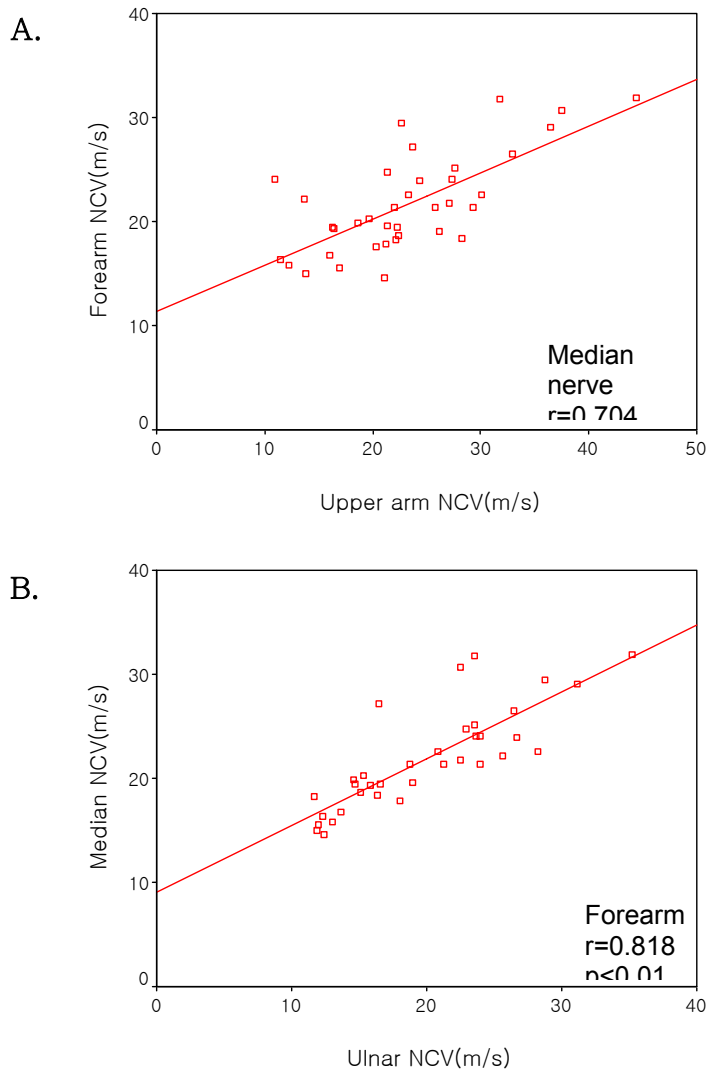


Figure 3. Scatter plots of motor nerve conduction velocity (NCV) in CMT 1A. Correlations coefficients are also shown. Uniform slowing of conduction velocity is noted between forearm segments of median and ulnar nerves (A) and between upper arm and forearm segment of median nerve (B).

Abbreviation) NCV: nerve conduction velocity

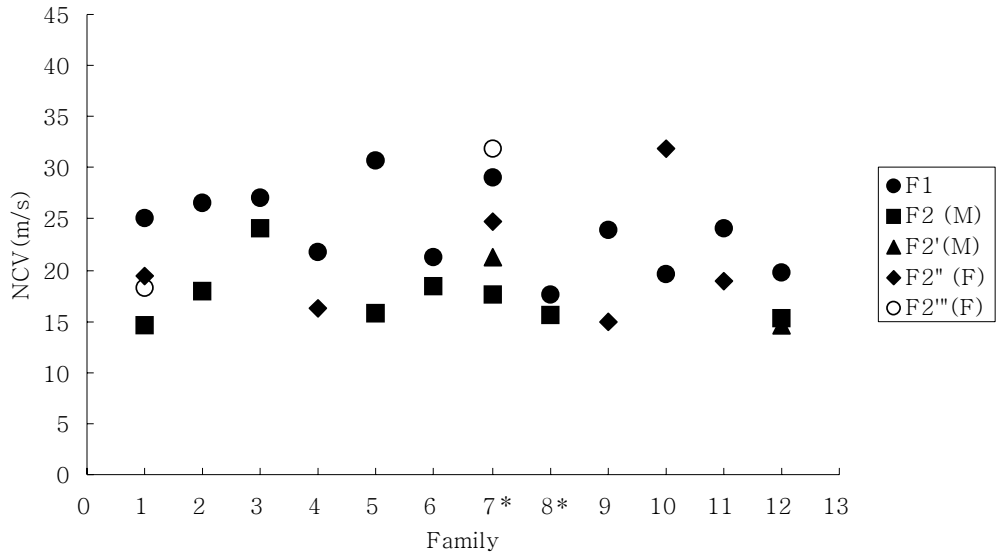


Figure 4. Inter-generation difference of nerve conduction velocity of median motor nerve in CMT1A. There are worsening of median motor NCV in off-springs (F2, F2', F2'' , F2''') comparing with their parents (F1) in 12 families.

Abbreviation) NCV:Nerve conduction velocity, M:Male, F:Female

* a family which was performed intrafamilial difference in 3rd generation

Table 1. Analysis of 52 nerve conduction studies in 40 CMTIA patients

Motor nerve	Distal CMAP amplitudes			Total
	No potential	<500 uV	>500 uV	
Median	0	3*	49	52
Ulnar	0	4	49	52
Peroneal	33	8	11	52
Posterior tibial	24	7	21	52
Sensory nerve	SNAP amplitudes			
	No potential	<5 uV	>5 uV	
Median	42	3	7	52
Ulnar	45	3	4	52
Sural	50	0	2	52

Abbreviation) CMAP; compound muscle action potential, SNAP;
sensory nerve action potential

* include a patient with severe carpal tunnel syndrome

Table 2. Nerve conduction studies of median and ulnar motor nerves in CMT1A patients

	NCV(m/s)		CMAP(mV)		N-C
	mean \pm SD	Range	mean \pm SD	Range	
Median nerve					
TL	8.64 \pm 2.05	4.1-13.3	6.76 \pm 3.10	0.5-12.1	3
W-E	21.70 \pm 4.70	14.6-31.9	6.16 \pm 2.90	0.1-12.6	3
E-Ax	23.82 \pm 7.32	11.0-44.4	5.69 \pm 2.82	0.1-13.3	3
Ulnar nerve					
TL	6.07 \pm 1.32	3.2-8.8	7.56 \pm 2.40	2.68-13.4	4
W-E	19.94 \pm 6.04	11.7-35.2	6.19 \pm 2.42	2.16-13.0	4
E-E	18.01 \pm 6.66	7.6-35.0	4.84 \pm 2.54	0.6-12.1	6
E-Ax	23.65 \pm 10.09	6.0-50.0	4.47 \pm 2.60	0.5-11.0	6

Abbreviation)

NCV: nerve conduction velocity, CMAP: compound muscle action potential, NC: not calculated, SD: standard deviation, TL; terminal latency, W-E; wrist to elbow segment, E-Ax; elbow to axillar segment, E-E; elbow to elbow segment

Table 3. Intrafamilial differences of nerve conduction studies

	F1			F2		
	Sex/age	NCV	CMAP	Sex/age	NCV	CMAP
Family 1	M/39	25.1	7.1	F/18	19.4	11
				F/14	18.3	8.6
				M/11	14.6	4.6
Family 2	F/52	26.5	4	M/27	17.9	3.7
Family 3	M/59	27.1	0.1	M/29	24	7.2
Family 4	M/49	21.7	5.3	F/17	16.3	0.4
Family 5	F/37	30.7	7.8	M/14	15.8	5.2
Family 6	F/44	21.3	8.1	M/19	18.4	6.1
Family 7	F/74	29	6.8	M/44	17.6	0.82
				F/40	31.9	12.6
				M/39	21.3	9
				F/38	24.7	7.16
Family 7*	M/44	17.6	0.82	M/16	15.6	7.9
Family 8	F/44	23.9	3.2	F/15	15	0.6
Family 9	M/43	19.6	7.8	F/13	31.8	8.3
Family10	F/38	24.1	10.6	F/14	19	3.64
Family11	F/51	19.8	4.5	M/26	15.3	5.5
				M/25	14.6	6.7

* Family 7 and Family 7* are the same family of 3 generation. This family is arbitrarily separated for observation of intrafamilial NCV differences.

IV. 고찰

CMT는 유전양상과 병리학적 변화에 근거하여 상염색체우성 탈수초성 신경병증인 CMT1, 상염색체 우성 축삭성 신경병증인 CMT2, 상염색체 열성유전의 CMT4, 성염색체 유전의 CMTX로 나눈다^{4,5}. 그러나 이 분류는 최근 분자유전학적검사 기술의 발달로 원인 유전자 결함이 발견되면서 세분화 되고 있는데 이 과정에서 탈수초성 변화와 축삭성 변화가 같이 나타나는 중간형태(intermediate form)가 발견되는 등 전통적으로 생각하여 왔던 탈수초성과 축삭성의 개념이 모호해 지고 있다. 따라서 분자유전학적검사가 활용되기 전 Harding과 Thomas가 탈수초성과 축삭성의 구분을 위해 제시한 정중운동신경전달속도 38 m/sec 및 여러 기준치들은³ 새로운 관점에서 재정리될 필요가 있는데 본 연구에서는 이중 가장 대표적인 탈수초성 말초신경병증으로 알려진 CMT1A의 신경전도검사를 분석하였다.

CMT1A는 유전성 다발말초신경병 중에 가장 흔한 질병으로서 염색체 17p11.2에 위치한 peripheral myelin protein -22 (PMP 22)의 중복이나¹² 점상돌연변이에^{7,8} 의한 상염색체 우성 유전의 탈수초성 신경병증이다. 본 연구에 포함된 환자는 대부분 PMP-22 gene의 중복이 확인되었고 한 환자에서만 점상돌연변이를 확인할 수 있었다. 점상돌연변이 환자의 정중운동신경전달속도는 29.5m/s로 나머지 환

자들의 신경전달속도와(range 14.6-31.9 m/sec) 큰 차이가 없었다.

본 연구의 검사결과에서 통계 처리가 가능한 신경을 선택하기 위해서 복합근활동전위와 복합신경활동전위의 진폭 변화를 관찰하였는데 하지의 운동신경이나 상하지의 감각신경은 복합활동전위가 검출이 되지 않는 경우가 과반수 이상이었기 때문에 상지의 운동신경만 신뢰할 수 있다는 사실을 확인할 수 있었다(Table 1). 따라서 본 연구에서는 상지 정중운동신경과 척골운동신경검사 결과를 중심으로 관찰 분석하였다. 복합근활동전위 진폭이 낮아 분석에서 제외된 환자는 정중운동신경에서 3명이 있었는데 3명 중 1명은 수근관 증후군이 심한 환자였으나 척골운동신경전도검사에서 신경전달속도의 지연이 현저하였고, 2명은 근력약화가 아주 심한 환자로서 비록 복합근활동전위의 진폭이 작기는 하더라도 형태의 분산(dispersion) 소견이 뚜렷하고 신경전달속도의 지연도 확실하였기 때문에 탈수초성 병의 진단에는 어려움이 없었다. 이에 비해서 척골신경에서는 제외된 환자가 6명으로 정중운동신경보다 많을 뿐 아니라 2명은 팔꿈치 부위에서의 전도차단에 의한 진폭 변화가 현저하여 신경전달속도를 계산할 수 없었다. 따라서 CMT1A에서의 신경전도검사는 정중운동신경의 유용성이 더 높은 것을 알 수 있었다.

탈수초성 질환에서 관찰되는 전기생리학적 변화의 특성 중 하나인 신경전달속도의 지연은 복합근활동전위 진폭의 변화보다 더 현저한데

본 연구에서도 이를 확인할 수 있었다(Figure 1). 전박부 운동신경전달속도는 정중신경 $59.3 \pm 4.4\text{m/sec}$, 척골신경 $63.7 \pm 6.2\text{m/sec}$ ⁹인 정상평균의 37%, 31.3%에 해당하였다. CMT1A에서 신경전달속도의 지연 양상은 후천성 탈수초성 질환과 달리 일정한 지연 양상을 보이는 것이 특징적이라고 하는데^{15,23} 본 연구에서도 이 사실을 확인할 수 있었다.

CMT1A에서의 신경전도차단에 관해서 후천성 탈수초성 말초신경병증에서는 흔하지만^{11,13} 유전성 탈수초성 신경병증, 특히 CMT1A에서는 관찰되지 않는다는 보고와¹⁴⁻¹⁶ 흔하지는 않지만 관찰된다는 보고도 있어 아직 논란이 되고 있다^{17,18}. 이는 신경전도차단의 정의가 서로 다르기 때문이기도 하지만 신경전도검사의 기술적인 문제 때문이라는 주장도 있다. 일반적으로 CMT1A 환자들은 신경 흥분시의 자극강도가 정상인에 비해 증가 되어 있기 때문에 최대상 자극까지 올리기가 어렵고 그 결과 마치 전도차단처럼 보일 수 있고 전도차단이 나타나는 부위가 대개 압박성 신경병이 주로 나타나는 위치이기 때문에¹⁸⁻²⁰ 이 두 가지 요인이 혼합되어서 나타난다고 생각되어 왔다. 그러나 본 연구 결과를 보면 최대상 전기 자극에도 불구하고 복합근활동전위의 진폭이 압박 호발 부위와는 관계 없이 비교적 일정한 비율로 근위부로 갈수록 점진적으로 감소하는 경향을 대부분 환자에서 관찰할 수 있었는데 본 검사실 신경전도차단 기준⁹인 30% 이상인

경우가 20명(50%)이었고 일반적인 판정 기준인 50% 이상^{18,20}도 13예(33%)에서 관찰되었다. 그렇지만 후천성 탈수초성 말초신경병증에서 신경전도차단과 함께 흔히 관찰되는 복합근활동전위의 시간적 분산^{15,21}은 그 진폭이 아주 감소한 일부 예를 제외하면 대부분 관찰되지 않았는데 이런 특징은 CMT1A의 병태생리학적 기전이 후천성 말초신경병과 다를 가능성을 보여주는 것으로서 이 방면에 대한 추가 연구가 필요하다고 생각한다.

PMP-22 유전자가 수초 단백질의 생성과 관련이 있다는 것은 알려져 있으나 이 유전자의 과다 출현(overexpression)이 어떤 기전으로 CMT1A 임상양상을 나타내고 탈수초를 일으키는지는 아직 명확하지 않으며^{4,22} 질병의 경과에 대해서도 아직 잘 모른다. 일반적으로 CMT1A의 질병 경과는 서서히 진행되는 유전성 말초신경병이라고 생각되고 있다^{4,22,24} 그러나 수년에서 수 십 년간 추적 관찰한 종적 연구들에서 CMT1A의 신경학적검사 소견이나 신경전도검사에서 약간 진행되지만 유의한 정도는 아니며^{21,25-27} 신경전달속도의 감소도 검사 당시의 나이에 따라 다르지만 이 또한 의미를 찾기 어렵다고 한다²⁸. 또한 염색체 17p11.2 중복을 가진 환자들에서 가족간의 신경전달속도에 관한 연구에서도 부모 자녀간이나 형제들 사이에서 일정한 경향을 보이지 않는다는 보고가 있다^{16,18}. 저자등의 관찰에서도 비록 통계학적 의의는 없었지만 가족 검사상 부모 보다는 자녀에서, 또한

여자 보다는 남자에서 임상증상과 신경전달속도의 지연이 더 현저한 경향을 보였는데 이 사실은 진행 경과가 단순한 시간 경과에 따른 점진적 진행 이외에 다른 유전적 혹은 환경적 요인에 의한 영향 때문일 것으로 추정되며 이 방면에 대한 추가 연구도 필요하다고 생각한다.

V. 결론

유전학적으로 진단된 18가족 40명의 CMT1A환자들의 신경전도검사를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 40명 환자의 정중운동신경 전달속도는 전박부에서 평균 $21.70 \pm 4.70\text{m/sec}$ (range 14.6-31.9)로 정상평균치의 37%였다.
2. 복합근활동전위의 진폭 크기는 전기자극 부위가 근위부가 될수록 점진적으로 작아지는 경향을 보였는데 50% 이상의 전도차단은 13명에서 관찰되었다. 그러나 시간적 분산은 4예(10%)의 환자에서만 보였는데 모두 복합근활동전위의 크기가 매우 작은 경우였다.
3. 신경전달속도의 지연 양상은 구획별로 차이가 없이 비교적 일정한 특징을 보였다.
4. 신경전달속도는 통계학적 유의 수준은 아니지만 부모보다 자녀가, 또한 여자보다는 남자에서 느린 경향이 있었다.

이상의 관찰 결과로 CMT1A에서 신경전도검사의 특징은 현저하고 일정한 신경전달속도의 지연 및 시간적 분산이 현저하지 않은 전도차단으로서 후천성 탈수초성 말초신경병증과는 차이가 있었다. 또한 임상증상의 발현 및 진행도 PMP-22 유전자 결함 이외에 다른

유전적 혹은 환경적 요인에 의해서도 영향을 받을 가능성이 있기 때문에 이 방면에 대한 자세한 추가 연구가 필요하다고 생각한다.

VI. 참고문헌

1. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy I. Neurologic, Genetic and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968a;18:603–618
2. Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain* 1995;118:809–818
3. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980a;103:259–280
4. Keller MP, Chance PF. Inherited neuropathy:from gene to disease. *Brain pathology* 1999;9:327–341
5. Bird TD. Charcot–Marie–Tooth Hereditary Neuropathy Overview. Available from:URL:<http://geneclinics.org/>

6. 김승민, 최병옥, 선우일남, 안용호, 이진성, 박보배 등. 한국인에서 Charcot-Marie-Tooth 1A 질환의 분자유전학적 분석. *대한신경과학회지* 1999;17(6):848-852
7. Oh SJ. Clinical Electromyography: nerve conduction studies. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993
8. 선우일남. 신경전도검사에 미치는 연령, 성 및 신장의 영향에 관한 연구. *대한신경과학회지* 1992;10(2):173-187
9. 이경열, 김우경, 권순희 등. 탈수초성 말초신경병증의 진단 및 추적관찰에 있어서 신경전도검사 표준화의 유용성. *대한신경과학회지* 1998;16(4):510-5186
10. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV Jr. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003 Jan;27(1):117-121.
11. Bromberg MB. Comparison of electrodiagnostic criteria for primary demyelination in chronic polyneuropathy. *Muscle*

Nerve 1991;14(10):968–976.9.

12. Lupski JR, de Oca–Luna RM, Slaugenhaupt S et al. DNA duplication associated with Charcot–Marie–Tooth disease type 1A. *Cell* 1991;66:219–232
13. Guillaume N, Thierry M, Nadine LF, et al. Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle and Nerve* 2002;25:26–30
14. Attarian S, Azulay JP, Boucraut J, et al. Terminal latency index and modified F ratio in distinction of chronic demyelinating neuropathy. *Clinical Neurophysiology* 2001;112:457–463
15. Karen MK, Richard AL, Darren RF, et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot–Marie–Tooth disease type 1A. *Brain* 2000;123:1516–1527

16. Nazha B, Riadh G, Eric LG, et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. *Brain* 1997;120:813–823
17. Kovach MJ, Campbell KC, Herman K, et al. Anticipation in a unique family with Charcot–Marie–Tooth syndrome and deafness: delineation of the clinical features and review of the literature. *Am J Med Genet* 2002;108(4):295–303
18. Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA. Nerve conduction studies in Charcot–Marie–Tooth polyneuropathy associated with a segmental duplication of chromosome 17. *Neurology* 1993;43(12):1806–1808
19. Hoogendijk JE, de Visser M, Bour LJ, Jennekens FGI, Ongerboer BW. Conduction block in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Muscle Nerve* 1992;15:521–522
20. Ionasescu VV. Charcot–Marie–Tooth neuropathies: from clinical description to molecular genetics. *Muscle Nerve*

- 1995;18(3):267–275.
21. Roy III EP, Gutmann L, Riggs JE. Longitudinal conduction studies in hereditary motor and sensory neuropathy type 1. *Muscle Nerve*. 1989;12:52–55
22. Oliver HC, Muller HW. Pathogenesis of Charcot–Marie–Tooth 1A neuropathy. *Trends Neurosci*. 1998;21:282–286
23. Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA. Uniform slowing of conduction velocities in Charcot–Marie–Tooth polyneuropathy type 1. *Neurology* 1993;43(12):2664–2667.
24. Nicholson GA. Penetrance of the hereditary motor and sensory neuropathy Ia mutation: assessment by nerve conduction studies. *Neurology* 1991;41(4):547–552
25. Chance PF, Pleasure D. Charcot–Marie–Tooth syndrome. *Arch Neurol* 1993;50(11):1180–1184.
26. Killian JM, Tiwari PS, Jacobson S, Jackson RD, Lupski JR.

Longitudinal studies of the duplication form of Charcot–Marie–Tooth polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19(1):74–78.

27. Dyck PJ, Lambert EH, Mulder DW. Charcot–Marie–Tooth disease: nerve conduction and clinical studies of a large sibship. *Neurology* 1963;13:1–11
28. Roa BB, Garcia CA, Suter U, Kulpa DA, Wise CA, Mueller J, et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 1A association with a spontaneous point mutation in the PMP–22 gene. *New Engl J Med* 1993;329(2):96–101

Abstract

Electrophysiological characteristics of genetically confirmed
CMT1A

Mi Hee Lee

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Seung Min Kim)

Charcot–Marie–Tooth (CMT) is pathologically divided into following two types. The one is demyelinating type which has the characteristic of the slowness of nerve conduction velocity, and the other is axonal type which is showing low amplitude of compound muscle action potentials (CMAPs).

This study aims to analyze the consequence of the electro–physiological studies of genetically confirmed CMT 1A, the most frequent and typical form of CMT, and to reevaluate the clinical significance of nerve conduction studies. The subjects of

the study were 12 patients who were genetically confirmed CMT 1A in the period of 1995.1– 2004.8, and their 22 families who consented to nerve conduction studies. These 40 persons were composed of 19 males and 21 females. Their average age was 33.4 (range 6–74). While nerve conduction velocity was marked slowing in all subjects, 21.09m/s, the conduction block was infrequently observed in 13 patients (32.5%) and temporal dispersion was shown only in 4 patients with very low amplitudes of CMAP. The nerve conduction velocity was uniformly slow forearm and upper arm segment of median nerve, and between forearm segment of median nerve and ulnar nerve. ($r=0.818$, $r=0.747$, $p<0.01$). There was no significant difference in nerve conduction velocity between male and female. However there was remarkable difference between parents and their offspring. Thirty patients of 11 families were observed and more reduction in nerve conduction velocity was shown in offsprings.

In conclusion, genetically confirmed CMT 1A shows the slowness in the nerve conduction velocity, one of the characteristic of demyelinating neuropathy, and this slowing had the uniform patterns. Nerve conduction block was also frequently observed,

the pattern of which is diffuse and without dispersion, not segmental. So the diffuse nerve conduction block can be a one of the characteristic of CMT 1A. Because of the worsening of conduction velocity in offsprings compared with their parents, CMT1A may not progressive disease. The onset and progression of CMT1A may have another genetic and environmental factors.

Keyword: Charcot–Marie–Tooth 1A, nerve conduction study,
conduction block