

장딴지신경 조직검사에서 재수초화 신경섬유가 현저하게 증가한 케네디병

이화여자대학교 의학전문대학원 신경과학교실, 연세대학교 의과대학 신경과학교실^a, 병리학교실^b

김지영 김승민^a 박기덕 김태승^b 선우일남^a

Kennedy Disease Showing Prominent Remyelinating Features of Sural Nerve

Jee Young Kim, MD, Seung Min Kim, MD^a, Kee Duk Park, MD, Tai Seung Kim, MD^b, Il Nam Sunwoo, MD^a

Department of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine, Department of Neurology^a and Pathology^b, Yonsei University School of Medicine, Seoul, Korea

We report a 55-year-old man with chronic weakness of both legs with recently experienced nasal voice. Despite the absence of sensory symptoms, electrophysiologic studies revealed the presence of sensorimotor polyneuropathy. A sural-nerve biopsy showed remarkable reduction of large myelinated fibers with prominent remyelination. Intravenous immunoglobulin was administered due to suspected chronic demyelinating neuropathy, but had no effect. Abnormal trinucleotide-repeat expansion of the androgen receptor gene was subsequently detected in both the patient and his family. These observation indicate that prominent remyelinating features are not necessarily indicative of demyelinating neuropathy.

J Korean Neurol Assoc 28(2):115-118, 2010

Key Words: Bulbospinal atrophy, X-linked disease, Sural nerve

수초탈락신경병증(demyelinating neuropathy)에서 보이는 말초신경의 병리학적 특징은 수초신경의 수초탈락과 재수초화(remyelination)이다. 따라서 임상적으로나 전기진단검사에서 운동감각말초신경병증이 의심되고 신경생검에서 현저한 수초탈락이나 재수초화가 관찰되면 수초탈락신경병증으로 진단하고 치료하는 경우가 있다. 그러나 이와 같은 병리학적 변화는 수초탈락신경병증뿐 아니라 축돌기변성(axonal degeneration)에 의한 말초신경병증에서도 관찰된다고 알려져 있다.¹

저자들은 후일 Kennedy병으로 확인되었지만 유전학적검사가 범용화되기 전, 임상 소견과 전기진단검사서 말초신경병증이

있으면서 장딴지신경 생검에서 재수초화 신경섬유(remyelinating nerve fibers)가 뚜렷하게 증가되어서 수초탈락신경병증으로 의심하고 불필요한 치료까지 시도한 경험이 있기에 이를 보고하고자 한다.

증례

55세 남자가 3년 전부터 서서히 진행되는 양쪽 다리의 근력 약화와 약 6개월 전부터 진행되는 콧소리 및 발음장애를 주 증상으로 내원하였다. 젊을 때부터 긴장하면 양쪽 손이 떨리고 남자로서는 유방이 크다고 생각은 했지만 별 다른 문제없이 비교적 잘 지내 왔는데 6년 전부터 허리가 아프고 많이 걸으면 장딴지근육에 통증이 나타나기 시작하였다. 이후 100 m만 걸어도 다리가 땅기고 아프면서 발목 아래가 시린 증상도 나타나서 3년 전에는 척추협착증으로 진단받고 수술을 받았다. 그러나 수술 후에도 증상은 호전되지 않았고 차츰 오래 서 있기도 힘들며 걷

Received November 13, 2009 Revised December 31, 2009

Accepted December 31, 2009

* Il Nam Sunwoo, MD

Department of Neurology, Yonsei University School of Medicine

134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1602 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: sunwooin@yuhs.ac

기도 힘들어지면서 계단을 오를 때는 난간을 잡아야만 할 정도로 다리의 근력약화가 진행하였다. 약 1년 전에는 오른쪽 다리가 왼쪽보다 더 가늘다는 것도 알게 되었다고 한다. 이 증상과 함께 몇 달 전부터 말할 때 콧소리가 나서 본원에 방문하기 2개월 전 한 대학병원을 방문하여 반복신경자극검사로 중증근무력증(myasthenia gravis, MG)으로, 1개월 전 다른 대학병원에서는 근전도검사로 근육위축가쪽경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)이라는 진단을 받았다.

내원 당시 진찰에서는 콧소리에 의한 발음장애와 입 주위 근육의 단일수축(twitching)과 함께 여성형유방증(gynecomastia), 그리고 오른쪽 다리 먼쪽 근육의 위축이 관찰되었다. 숨뇌근육의 근력약화에 의한 발음장애와 경도의 안면근육의 근력약화 외에 다른 뇌신경기능은 모두 정상이었다. 다리의 근력진찰에서 양쪽 다리의 몸쪽 근육에서는 대칭적인 중등도의 근력약화가, 먼쪽 근육에서는 근육위축이 있는 오른쪽 다리에서 근력약화가 더 뚜렷한 비대칭성을 보였다. 팔에서도 먼쪽 근육보다는 몸쪽 근육에서 경미한 근력약화가 있었다. 감각기능은 양쪽 발에서 촉각과 통각이 약간 저하되어 있었다. 깊은힘줄반사(deep tendon reflex)는 팔다리 모두 저하되었는데 특히 발목힘줄반사는 거의 관찰되지 않았다. 병적반사는 나타나지 않았다.

혈청검사에서 CK가 461 IU/L로 증가되었지만 다른 혈액검사는 모두 정상하였고, 뇌척수액검사도 정상이었다. 신경전도검사에서 운동신경은 오른쪽 종아리신경(peroneal nerve)과 뒤정강신경(posterior tibial nerve)의 복합근육활동전위(CMAP) 진폭이 왼쪽에 비해서 감소되어 있는 것을 제외하고는 정상하였고, 감각신경은 검사한 모든 신경에서 전도속도는 정상이었지만 감각신경활동전위(SNAP)의 진폭이 작았다. 오른 팔의 위팔두갈래근(biceps muscle), 어깨세모근(deltoid muscle), 첫째등쪽뼈사이근(first dorsal interossei muscle), 그리고 오른 다리 바깥넓다리근(vastus lateralis muscle)에서 침전전도검사를 하였는데 근육잔떨림전위(fibrillation)나 양성예파(positive sharp wave)는 확실하게 관찰되지 않았지만 삽입활동(insertional activity)이 뚜렷하게 증가하였고 거대운동단위전위(giant MUAPs)가 관찰되어서 만성신경병성 변화를 확인할 수 있었다.

좌측 장딴지신경의 조직검사에서는 수초신경의 밀도가 중등도로 감소되었고, 축돌기 직경에 비해서 상대적으로 수초가 얇은 신경들이 자주 관찰되었다(Fig. A). 수초신경의 형태계측 히스토그램(morphometric histogram)에서는 중간 크기 이상의 수초신경이 현저히 감소되어서 7 µm 이하의 신경섬유가 전체의 84.9%를 차지해서 3 µm에서 비정상적인 unimodal distribution을 보이는 뚜렷한 왼쪽 편향이 관찰되었다(Fig. B). 신경갈래조직표본(teased fiber preparation)에서 관찰할 수 있는 신

경섬유 중 약 38%가 재수초화된 신경이었는데 이에 비해서 수초탈락신경섬유는 아주 드물었다(Fig. C).

말초신경생검으로 만성수초탈락신경병증의 가능성이 있을 것으로 추측하고 면역글로불린을 정맥주사(5일간 0.4 g/kg/day)한 다음 일시적으로 스테로이드를 투여하였지만 치료효과는 전혀 없었다. 본원 첫 내원 약 9년 후의 유전학적검사상 이 환자는 물론 환자의 어머니와 두 딸, 그리고 외손자 1명에서 안드로젠 수용체유전자(androgen receptor gene, AR유전자)의 비정상적인 CAG 확장이 확인되었다.

고찰

Kennedy병은 X염색체(Xq11-12)에 위치하고 있는 AR유전

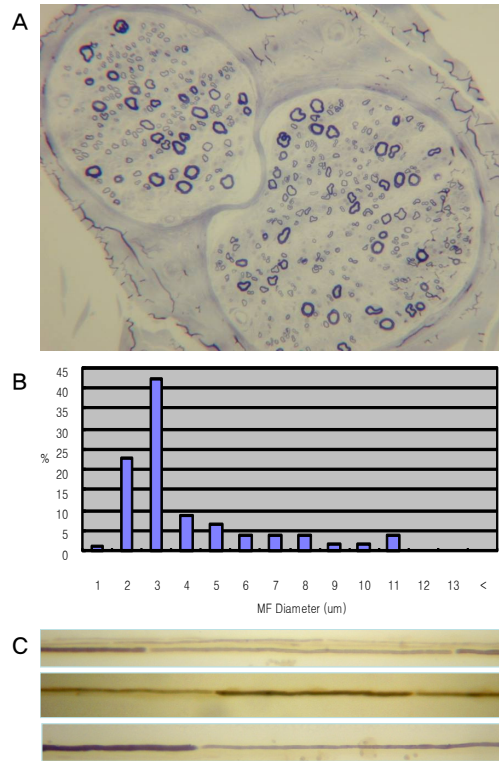


Figure. (A) Semithin section of sural nerve. Loss of large diameter of myelinated fibers and occasional myelinated fibers with relatively thin myelin sheath comparing to axonal diameter are seen (toluidine blue, ×400). (B) Histogram of myelinated nerve fiber. Abnormal single peak at 3 µm of myelinated nerve fiber. Myelinated nerve fiber density is 6,756 fibers/mm², mean myelinated nerve fiber diameter is 4.6 µm, and myelinated fiber less than 7 µm occupies 84.9% of myelinated fibers. (C) Teased fiber preparation. Segments of remyelination are evident in three different myelinated fibers (osmium tetroxide, ×400).

자의 CAG 반복확장에 의한 AR 단백질 polyglutamine 반복확장에 의한 질환으로 알려져 있다.^{2,3} AR은 많은 표적기관에서 다양한 역할을 하는데 남성의 이차성징 및 정자발생 유지 등의 남성화뿐만 아니라, 운동신경세포의 성장과 발달 등에도 중요한 역할을 담당한다.² AR유전자의 돌연변이로 인해 발생하는 Kennedy병은 서서히 진행되는 팔다리 몸쪽 근육과 숨뇌-얼굴근육의 위약, 근육다발수축(fasciculation), 깊은힘줄반사의 저하 등 근신경계 증상과 함께 여성유방, 불임, 고환위축 등의 내분비계 증상을 동반한다.^{2,4} 그러나 이 유전자의 변이가 어떻게 운동기능장애나 안드로젠의 감수성 저하로 나타나는지 그 정확한 기전은 아직 잘 모른다.²⁻⁴ 현재로는 이 유전자가 안드로젠 배위자-의존유전자(ligand-dependent gene)이기 때문에 테스토스테론에 의한 변형 AR (mutant AR)의 과다 증식이 다른 polyglutamine병처럼 세포핵에서 포함체(inclusion bodies)를 형성해서 신경독작용(neurotoxic effect)을 나타낸다고 생각하고 있다.^{2,5}

현재의 시점에서 본다면 상기 환자는 유전학적검사로 확인하기 전이라도 임상적으로나 전기생리학적검사로 Kennedy병으로 쉽게 진단될 수 있었던 증례이다. 그러나 이 병은 1991년 La Spada 등이 AR유전자에서 polyglutamine 반복의 확장을 발견하기까지 X염색체연관 숨뇌척수근육위축증(X-linked bulbo-spinal muscular atrophy)으로서 임상 양상의 유사성 때문에 근육위축가쪽경화증, 근육디스트로피, 만성염증수초탈락여러신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP), 그리고 중증근육무력증과도 감별 진단이 필요한 질환이었다.⁶ 이 환자는 짧은 기간 동안 다른 병원에서 각각 MG, ALS로 진단받았는데 해당병원의 의무기록을 보면 MG는 반복신경자극검사에서 관찰된 눈돌레근육(orbicularis oculi muscle)의 11% 감소반응으로, ALS는 다리 근력약화의 비대칭성과 침근전도검사에서 관찰되는 신경병성 운동단위전위로 진단되었다. 그러나 재반복한 반복신경자극검사는 모두 정상이었고 침근전도검사에서 만성 운동신경병증 소견이 관찰되어 전형적인 ALS 소견과는 차이가 있다고 생각하였고 더욱이 신경전도검사에서 감각신경병증이 확인되었기 때문에 장딴지신경 조직검사를 하였다. 이 환자에서 나타난 다리 근력약화의 비대칭성은 3년 전의 허리 수술 때문이라고 추정되지만 자세히 확인하지는 않았다. 신경생검은 왼쪽에서 하였기 때문에 다리 근육위축의 비대칭성과는 무관하다고 생각하였다. 이 환자에서 신경조직검사를 한 이유는 신경전도검사 소견이 비록 축돌기변성에 의한 말초신경병증에 더 합당하지만 성격을 좀 더 확실하게 규명하기 위함이었는데 재수초화 신경섬유가 현저하게 증가되어서 결과적으로는 진단에 혼선을 일으키게 되었다.

Kennedy병에서 나타나는 근력약화에 대해서는 병리학적으로 척수와 아래 뇌줄기에 있는 모든 크기의 운동신경세포가 소실되기 때문에 나타난다고 생각하고 있다.³ 그러나 최근에는 골격 근육 자체도 침범되어서 신경병증과 근육병증 두 가지 요인이 복합적으로 작용한다는 주장도 있는데 많은 Kennedy병 환자에서 혈청 CK치가 상승한다는 사실이 이 주장을 뒷받침한다.⁷ Kennedy병에서 감각신경기능장애는 대부분 무증상이거나 이 증례처럼 경미한 것이 특징인데, 그 원인은 뒤신경뿌리 감각신경절(posterior root ganglion)의 큰 감각신경세포가 위축되기 때문이라고 생각되며 감각신경세포에서 관찰되는 변형 AR의 mRNA를 그 증거로 제시하고 있다.^{5,8} 따라서 Kennedy병의 운동과 감각신경기능장애는 축돌기변성에 의한 것으로 생각되는데, 이 환자에서 주목할 만한 것은 말초신경 조직검사에서 수초탈락병증에서 보이는 재수초화 신경섬유가 현저하게 증가되었다는 사실이다. Kennedy병의 신경조직검사에서 수초탈락이나 재수초화 신경섬유가 흔히 나타난다는 것은 이 방면에 대한 여러 문헌에서도 확인되는데 Saito 등의 증례를 제외한 대부분의 연구에서는 축돌기변성에 의한 이차적인 수초의 변화로 추정하고 있다.^{4,9,10} 축돌기변성에서 나타나는 이차적인 수초탈락과 재수초화에 대해서 Dyck 등은 축돌기위축(axonal atrophy)→수초주름(myelin wrinkling)→랑비에 결절의 연장(nodal lengthening)과 결절 사이의 수초탈락(intermodal demyelination)→재수초화(remyelination)의 과정을 이미 실험적으로 증명한 바 있다.¹ 흥미로운 사실은 Sobue의 보고에서도 저자들의 증례와 같이 수초탈락신경섬유는 별로 증가하지 않고 재수초화 섬유만 현저하게 증가되었다는 점으로서 이것은 Kennedy병의 질병 경과가 만성이기 때문이라고 추측할 수 있다.⁹ 따라서 만일 만성 감각신경병증 환자의 신경조직검사에서 재수초화 신경섬유가 현저하게 증가되면서 수초탈락변화가 심하지 않으면 수초탈락 질병보다도 축돌기변성에 의한 이차적인 수초의 변화일 가능성을 고려할 필요가 있을 것이다.

REFERENCES

1. Dyck PJ, Lais AC, Karnes JL, Sparks M, Hunder H, Low PA et al. Permanent axotomy, a model of axonal atrophy and secondary segmental demyelination and remyelination. *Ann Neurol* 1981;9:575-583.
2. Adachi H, Waza M, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33:135-151.
3. Terao S, Sobue G, Li M, Hashizume Y, Tanaka F, Mitsuma T. The lateral corticospinal tract and spinal ventral horn in X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy: a quantitative study. *Acta*

Neuropathol 1997;93:1-6.

4. Li M, Sobue G, Doyu M, Mukai E, Hashizume Y, Mitsuma T. Primary sensory neurons in X-linked recessive bulbospinal neuropathy: histopathology and androgen receptor gene expression. *Muscle Nerve* 1995; 18:301-308.
5. Li M, Miwa S, Kobayashi Y, Merry DE, Yamamoto M, Tanaka F, et al. Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol* 1998;44:249-254.
6. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352:77-79.
7. Soraru G, D'Ascenzo C, Polo A, Palmieri A, Baggio L, Vergani L, et al. Spinal and bulbar muscular atrophy: skeletal muscle pathology in male patients and heterozygous females. *J Neurol Sci* 2008;264:100-105.
8. Doyu M, Sobue G, Kimata K, Yamamoto K, Mitsuma T. Androgen receptor mRNA with increased size of tandem CAG repeat is widely expressed in the neural and nonneural tissues of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. *J Neurol Sci* 1994;127:43-47.
9. Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, Hirayama M, Mitsuma T, Takahashi A. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study. *Brain* 1989;112:209-232.
10. Saito T, Matsuoka M, Masaki K, Torii J, Kowa H. A case of X-linked recessive bulbospinal muscular atrophy with demyelinating neuropathy and hypertrophy of the calves. *Rinsbo Shinkeigaku* 1993;33:514-518.