

Charcot-Marie-Tooth 2A 환자들의 전기생리학적 특성

경희대학교 동서신의학병원 신경과학교실, 이화여자대학교 의과대학 신경과학교실*,
계명대학교 의과대학 신경과학교실**, 연세대학교 의과대학 신경과학교실***

김상범 · 조선영* · 박기덕* · 임정근** · 김승민*** · 선우일남*** · 최병옥*

– Abstract –

Electrophysiological Characteristics in Patients of Charcot-Marie-Tooth type 2A

Sang-Beom Kim, M.D., Sun-Young Cho, Ph.D.*, Kee-Duk Park, M.D.*,
Jeong-Geun Lim, M.D.***, Seung-Min Kim, M.D.***,
Il-Nam Sunwoo, M.D.***, Byung-Ok Choi, M.D.*

*Department of Neurology, Kyung Hee University East-West Neo Medical Center,
Department of Neurology, Ewha Womans University College of Medicine*,
Department of Neurology, Keimyung University College of Medicine**,
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine****

Objectives: The aim of this study is to identify the electrophysiological characteristics in CMT2A patients with the MFN2 mutations.

Methods: We examined mutations of MFN2 gene in 165 Korean CMT families. By criteria from European CMT consortium, 54 families belonged to CMT2. Mutations were confirmed by both strands sequencing. We administrated the CMT neuropathy score (CMTNS), based on patient's symptoms, neurological examination and neurophysiological testing, and the functional disability scale (FDS) for evaluation of disease severity. Muscular strength was assessed manually with the standard MRC.

Results: The electrophysiological patterns associated with MFN2 mutations were typical of axonal CMT. The electrophysiological data were markedly different between early onset (<10 years) and late onset (≥ 10 years) groups. All patients with early onset have a severe CMTNS (≥21), and FDS (≥6). However, most patients with late onset have a mild CMTNS (≤10), and FDS (≤3). Distal muscle strength, CMTNS, and FDS were well correlated with CMAPs of all motor nerves. No correlation was found between the degree of slowing of MNCV of median and ulnar nerves, and the degree of CMAP attenuation.

Conclusions: Electrophysiological features in patients with MFN2 mutations were significantly different between early onset and late onset groups, and CMTNS is a valuable measure of length-dependent axonal CMT2A.

Key Words: Charcot-Marie-Tooth disease, CMT2A, Mitofusin 2 (MFN2), Electrophysiology

Address reprint requests to **Kim S.B.&Cho S.Y. are equally contributed to this work. Byung-Ok Choi, M.D.**

Department of Neurology, Ewha Womans University College of Medicine
Dongdaemun Hospital, 70 Jongno 6-ga, Jongno-gu, Seoul, 110-783, Korea
TEL : 82-2-760-5257, FAX : 82-2-760-5008, E-mail : bochoi@ewha.ac.kr

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (A05-0503-A20718-05N1-00010A)

서 론

샤르코-마리-투스 질환(Charcot-Marie-Tooth disease: 이하 CMT로 약함)의 분자 유전학적 원인이 밝혀지면서, 신경을 둘러싸는 수초단백질의 구성 요소들이 보다 더 다양할 것으로 생각되고 있으며, 현재는 이러한 병인들에 의해 CMT 질환의 분류체계가 새롭게 정립되어 가고 있다.¹

축삭형 신경병증인 CMT 2형 중 가장 큰 비중을 차지하는 CMT2A의 원인으로 kinesin 1B (*KIF1B*)와 mitofusin 2 (*MFN2*) 유전자 돌연변이가 보고되어 있다.^{2,3} *KIF1B*는 2001년에 일본에서 한 가계가 보고된 후 현재까지 더 이상의 보고는 없었다.² 그러나 최근에 알려진 *MFN2* 유전자 변이는 2004년에 보고된 이래 8~23%의 높은 빈도로 발견되고 있다.^{4,5}

MFN2 유전자에 돌연변이가 발생하면 미토콘드리아의 융합과 분열 기능이 저하되고, 이로 인해 말초신경계의 축삭 기능을 유지하기 위한 에너지 공급에 장애가 발생하여 축삭형 신경병증인 CMT2A가 발생한다고 알려져 있다.⁶⁻¹⁰ *MFN2* 유전자를 제거한 쥐의 섬유모세포에서 미토콘드리아는 감소된 운동성을 보였는데, 이 세포 속에 바이러스를 이용하여 *MFN2* 유전자를 다시 주입한 결과 미토콘드리아의 융합과 분열의 불균형이 정상화되고 감소된 운동성이 정상화되었다.¹¹ 이러한 실험 결과는 향후 CMT2A의 경우, *MFN2* 유전자의 주입이나 미토콘드리아 기능의 정상화를 통해 치료될 가능성이 있음을 제시해 준다. 따라서 *MFN2* 유전자 변이를 가진 CMT2A 질환의 정확한 진단은 매우 중요하며, 이를 위해서는 CMT2A 질환에서 유전형과 표현형의 상관관계에 대한 연구가 진행되어야 하고, 궁극적으로는 CMT 질환에서의 표준화된 진단 계획의 수립이 필요하다고 생각된다.

세계적으로 *MFN2* 돌연변이를 가진 CMT2A 환자가 보고된 지 1년 밖에 되지 않았으므로 아직까지는 전기생리학적 특성이 보고된 경우는 극히 드물다.⁵ 그러므로 한국인에서 CMT2A 질환의 임상적 및 전기생리학적 특성들을 분석한 자료가 있다면 실제 임상에서 매우 유용하게 사용될 수 있을 뿐만 아니라 빠르고 정확한 진단에도 도움이 될 것이다.

이에 저자들은 CMT 질환으로 진단된 한국인 165 가계(CMT2형은 54가계)를 대상으로 하여 유전자 검사를 시행하였고, 그 결과 *MFN2* 유전자 돌연변이가 확인된 CMT2A 12 가계를 찾을 수 있었으며, 이들을 대상으로 하여 전기생리학적 특성을 분석하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 신경학적 진찰 소견, 전기생리학적 검사 등을 시행하여 CMT 질환으로 진단된 165 가계를 대상으로 하였다. 이들 중 상염색체 우성 유전을 하며 전기생리학적 검사소견상 정중신경의 전도속도가 38 m/s 이하인 CMT 1형은 94 가계, 상염색체 우성 유전을 하며 정중신경의 전도속도가 38 m/s 이상인 CMT 2형은 54 가계, 심한 임상 양상을 보이며 태생 시부터 증상이 시작된 Dejerine-Sottas 증후군으로 생각되는 CMT 3형은 5가계, 상염색체 열성 유전을 하는 CMT 4형 및 명확하게 분류하기 어려운 경우가 12가계가 있었다. 정상 대조군으로는 임상 진찰 소견 및 전기생리학적 검사상 CMT에 합당한 신경병증의 소견이 없으면서 동시에 CMT의 가족력이 없는 100명을 선택하여 대조군으로 하였다. 대상 환자와 면담하여 본 질환에 대하여 충분히 설명하고 유전자 검사의 동의를 구하였으며, 동의한 환자와 그 가족 구성원들 및 CMT 유전자 검사를 위해 본원으로 의뢰된 환자들을 대상으로 하였다.

임상 양상을 전기생리학적 소견과 비교하기 위해서 발병 연령, 질병 기간, 근육 위축, 발 모양 변형, 심부 건반사 등을 조사하였다. 발병 연령은 운동이나 감각의 저하, 혹은 발모양 변형 등과 같은 CMT 질환의 증상이 처음으로 나타났던 시기로 하였다.

CMT 질환에 의한 장애 정도를 측정하기 위하여 MRC (medical research council scale), CMTNS (Charcot-Marie-Tooth neuropathy score)와 FDS (functional disability scale)를 사용하였다.^{12,13} MRC는 가장 일반적으로 사용되며 손으로 측정하는 표준화된 기능장애 척도이다. CMTNS는 길이 의존적(length-dependent) 축삭형 신경병증, 특히 감각신경병증의 장애 정도를 평가하는데 사용하는 TNS (total neuropathy score)를 변형한 것으로서, 운동 및 감각 증상, 통각 및 진동각, 상하지의 근력, 정중 및 척골신경의 운동 및 감각신경 활동전위 등의 9개 변수를 다섯 단계로 평가하여 0~36점 범위에서 CMT 환자의 기능장애 정도를 측정하였다.¹² 또한, CMTNS의 점수에 따라 경증군(≤ 10), 중간군(11~20) 및 중증군(≥ 21)의 3그룹으로 분류하였다. FDS는 주로 운동기능의 장애를 평가하는 것으로, 사용한 FDS의 9단계는 다음과 같다. 0: 정상, 1: 정상이지만 피로감이나 통증이 있는 경우(normal but with cramps and fatigability), 2: 달리기를 할 수 없는 경우(inability to run), 3: 걷기가 어렵지만 도움 없이 걷는 것이 가능한 경우(walking difficulty but still possible unaided), 4: 지팡이를 가지고 걸을 수 있는 경우(walk with

cane), 5: 목발을 가지고 걸을 수 있는 경우(walk with crutches), 6: 보조기를 착용하고 걸을 수 있는 경우(walk with a walker), 7: 휠체어를 타고 다녀야 하는 경우(wheelchair bound), 8: 누워서 생활하는 경우(bedridden).

2. MFN2 유전자 검사

CMT 가계의 환자 및 가족 구성원들과 정상 대조군으로부터 말초혈액을 EDTA가 처리된 튜브에 모은 후, DNA 정제 장치(Promega, Madison, WI, USA)를 사용하여 genome DNA를 추출하였다. 모근이나 타액으로부터의 DNA 추출은 55°C에서 3 시간 동안 Proteinase K를 처리한 후 phenol:chloroform 방법으로 실시하였다. MFN2 유전자의 엑손(exon) 및 인접 인트론(intron) 부위를 PCR 방법으로 증폭한 후, 서열 분석(sequencing)을 시행하여 구체적인 돌연변이를 검색하였다. MFN2 유전자의 해당 부위를 증폭하기 위한 PCR 반응은 주형 DNA 30~50 ng, 각 primer 10 pmol, dNTPs 200 μM, MgCl₂ 1.5 mM, Taq polymerase 0.5 unit 및 1X reaction buffer (Promega, Madison, WI, USA)가 포함된 50 μl의 반응 용액을 이용하여 PCR 증폭 장치 (ABI GeneAmp 9700®, Foster city, CA, USA)에서 32 회 싸이클링으로 실시하였다. PCR 실시 후 증폭된 DNA는 정제한 후 자동염기서열분석기 (ABI 3700, Foster city, CA, USA)에서 BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit를 이용하여 양 방향의 염기서열을 결정하고, 서열의 판독은 CHROMAS (Ver. 2.23) 프로그램을 이용하였다. 한편, 염기서열 분석을 통해 발견된 돌연변이가 해당 가계의 환자에서만 관찰되고 비환자 구성원에서는 발견되지 않으며, 또한 임의적으로 선택된 100명의 정상인 중에서는 전혀 발견되지 않을 때, 그 돌연변이를 원인 돌연변이로 판정하였다.

3. 전기생리학적 검사

모든 연구 대상에서 정중신경, 척골신경, 비골신경 및 후경골신경의 운동신경에 대해 신경전도 검사를 시행하였다. 또한 정중신경 및 척골신경의 손가락-손목(finger-wrist) 구간과 비복신경에서 감각신경 전도검사를 시행하였다. TLI (terminal latency index)는 신경전도검사서에서 얻어진 근위부 정중운동신경 전도속도와 말단잠복기(terminal latency)를 이용하여 다음과 같이 계산하였다: [TLI = 말단 거리(mm) / 근위부 정중신경 운동신경 전도속도(m/s) × 말단잠복기(ms)]. 청각 장애가 의심되는 모든 환자들을 대상으로 청각신경의 이상 유무를 검사하기 위하여 뇌간청각유발전위검

사(BAEP; brainstem auditory evoked potential)를 시행하였다.

4. 통계적 분석

임상양상 및 신경전도검사 결과의 분석은 SPSS 통계 프로그램(SPSS 11.0 for Windows)을 이용하였는데 임상척도와 신경전도검사 결과의 상관관계는 bivariate Spearman correlation을 사용하여 유의수준 p<0.01을, 두 집단 간 비교는 Mann-Whitney U test를 사용하여 유의수준 p<0.05를 적용하였다.

결 과

1. MFN2 유전자 검사

MFN2 유전자 변이가 있는 환자들의 유전자 검사결과를 Table 1에 정리하였다. CMT환자 165 가계를 대상으로 하여 MFN2 유전자 검사를 시행하였는데 이중 CMT2형은 54 가계였다.¹⁴ 12가계(22.2%)에서 9 개의 MFN2 유전자 돌연변이를 발견하였는데 이들은 네번째(Leu92Pro, Arg94Trp), 다섯번째(Thr105Met, Gly127Asp), 여섯번째(His165Arg), 여덟번째(Ser263Pro), 아홉번째(Arg280His), 열한번째(Arg364Trp, Met376Thr) 엑손에 위치하였으며 GTPase 도메인 혹은 인접에 위치하였다. 본 연구에서 관찰된 9개의 돌연변이 중 6개는 신규 돌연변이(novel mutation)로 밝혀졌으며 저자들에게 의해 이전에 보고된 바 있다.¹⁵ 그리고 임상증상이 없는 가족 구성원들과 정상인 100명에서는 같은 유전자 변이가 발견되지 않아 CMT 질환을 유발하는 원인 유전자 돌연변이로 생각되었다. 또한 이들 12가계에서 염색체 17p11.2~p12의 중복(duplication)과 peripheral myelin protein 22 (PMP22), myelin protein zero (MPZ), connexin32 (Cx32), early growth response 2 (EGR2), periaxin (PRX), neurofilament light chain (NEFL) 유전자에 대한 점상 돌연변이를 검사하였는데 모두 정상소견을 보였다.

2. MFN2 유전자 변이 환자들의 전기생리학적 특성

MFN2 유전자의 돌연변이가 확인되고 상하지에서 전기생리학적 검사를 시행한 12가계 18명의 환자들을 대상으로 하였고 그 결과는 Table 2에 나타내었다. 활동전위의 측정이 가능했던 CMT2A 환자들의 정중신경 전도속도는 모두 38 m/s 이상이었으며 남녀간의 차이는 없었다.(Fig. 1) 이들을 발병연령을 기준으로 하여

10세 이전에 발병한 조기발병군과 10세 이후에 발병한 후기발병군의 2개 군으로 나누어서 비교해 보았다. (Table 2) 조기발병군과 후기발병군에서 평균 발병 연령은 각각 5.0세 (표준편차 3.4세)와 22.5세 (표준편차 12.4세)였으며, 신경전도검사에서 뚜렷한 차이를 보이는 것을 알 수 있었다. 조기발병군의 경우 정중운동 신경에서 활동전위의 측정이 불가능한 경우가 60% (3명)나 되었는데 비해서 후기발병군에서는 활동전위의 측정이 불가능한 경우는 없었으며, 운동신경뿐만 아니라 감각신경에서도 활동전위의 크기 및 전도속도가 거의 정상에 가까웠다. 조기발병군과 후기발병군으로 전기생리학적 양상이 달랐던 환자들은 유전자 돌연변이의

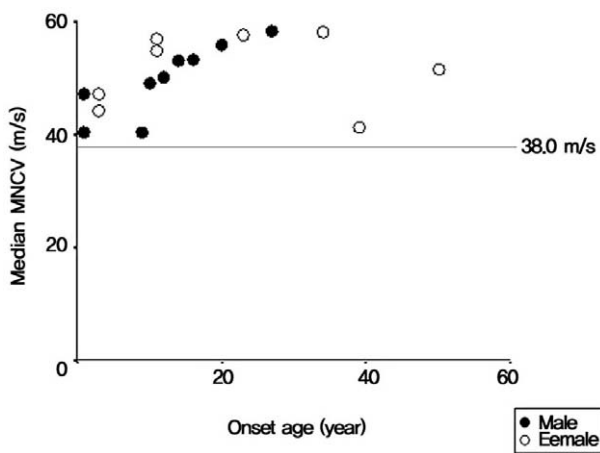


Fig. 1. Scatter diagram of median motor nerve conduction velocity (MNCV) with respect to onset age in CMT2A patients with *MFN2* mutations.

위치 역시 서로 달랐다. 같은 위치의 유전자 변이에서 경도와 중증의 소견을 동시에 보여주는 경우는 없었으며, 같은 가족 내에서 조기발병군과 후기발병군이 혼재된 경우도 없었다. (Table 3)

CMT환자의 장애 정도를 나타내는 척도인 CMTNS와 FDS에 따른 빈도를 비교해 보았을 때, 조기발병군과 후기발병군은 명확히 구분되는 bimodal distribution 양상과 함께 두 군간에 유의한 차이를 보였다. (Fig 2-A, B; $p < 0.001$) 장애 척도와 발병연령을 비교하였을 때 CMTNS와 FDS는 모두 발병연령이 빠를수록 장애가 심한 강한 연관성을 보였다. (CMTNS: $r = -0.77$, $p < 0.001$; FDS: $r = -0.83$, $p < 0.001$). 뿐만 아니라 CMTNS와 FDS도 서로간에 강한 상관관계를 보였다. ($r = 0.92$, $p < 0.001$)

상지와 하지에서 근육의 위약이 심한 경우는 조기발병군에서 100%였으나 후기발병군에서는 관찰되지 않았다. 근육의 위축은 조기발병군에서 후기발병군에 비해 유의하게 많았으나, 감각의 소실은 유의한 차이를 보이지 않았다. 발모양의 변형은 조기발병군에서는 평발이 80%로 후기발병군의 7.7%에 비해 유의하게 많았다. ($p < 0.05$) 심부건반사의 소실 역시 조기발병군에서 많았고, 동반되는 증상으로 요추측만증의 빈도가 높았다. 이에 비해 후기발병군에서는 감각신경성 난청과 통증, 진전의 동반이 많았다.

신경전도속도와 복합근육활동전위의 크기 사이에 서로 상관관계가 있는지 알아 보았다. (Fig. 3) 하지의 비골신경, 후경골신경 및 모든 감각신경은 조기발병군에서 측정이 되지 않은 경우가 많아서 상지의 정중신경과 척골신경을 대상으로 분석하였다. 후기발병군에서 정중

Table 1. Mutations Found in *MFN2* Gene in Korean CMT2A Pedigree

Exon	Domain	Nt. change	AA change	Family	IDInheritance	Phenotype
Exon 4	GTPase	c.275T>C	Leu92Pro	FC34	Sporadic	Early onset, severe
Exon 4	GTPase	c.280C>T	Arg94Trp	FC25	Sporadic	Early onset, severe
				FC113	AD	Early onset, severe
Exon 5	GTPase	c.314C>T	Thr105Met	FC135	Sporadic	Late onset, mild
Exon 5	GTPase	c.380G>A	Gly127As	FC48	Sporadic	Late onset, mild
Exon 6	GTPase	c.494A>G	His165Arg	FC81	AD	Late onset, mild
				FC111	AD	Late onset, mild
Exon 8	GTPase	c.787T>C	Ser263Pro	FC52	AD	Late onset, mild
Exon 9	GTPase	c.839G>A	Arg280His	FC169	AD	Late onset, mild
Exon 11	Middle	c.1090C>T	Arg364Trp	FC1	AD	Early onset, severe
				FC6	AD	Early onset, severe
				FC87	AD	Early onset, severe
Exon 11	Middle	c.1127T>C	Met376Thr	FC70	AD	Late onset, mild

Nucleotide numbering: The A of ATG translation initiation site as +1.

Reference sequence accession number is NM 014874.

신경의 전도속도는 복합근육활동전위의 크기와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. ($r=0.44$, $p=0.133$) 그런데 조기발병군에서 전도속도와 활동전위 사이에 유의한 상관관계가 있음을 보여주었다. ($r=0.84$, $p<0.01$; Fig. 3-A) 이는 척골신경에서도 같은 결과를 보였다. (Fig. 3-B)

CMT2A 환자들에서 측정된 TLI를 정상 대조군(정중신경 158명, 비골신경 185명)에서 측정한 결과와 비교해 보았다. 환자군에서 정중신경의 TLI는 평균 0.31 (표준편차 0.06)로 대조군의 0.31 (표준편차 0.04)과 비교할 때 유의한 차이를 보이지 않았고, 비골신경에서도 각각 0.43 (표준편차 0.12)와 0.42 (표준편차

0.05)로 차이를 보이지 않았다. 정중신경에서 TLI의 측정범위는 대조군(0.23~0.43)과 환자군(0.22~0.43)에서 거의 같았고 비골신경에서도 각각 0.28~0.56과 0.19~0.54으로 유사하였다.

3. 기능장애 정도와 복합근육활동전위의 상관관계

신경전도 검사가 가능했던 22명을 대상으로 기능장애의 정도를 측정하는 MRC, CMTNS 및 FDS와 복합근육활동전위의 크기를 비교하여 상관관계를 알아 보았다. (Table 4) 상지와 하지의 모든 운동신경에서 근력

Table 2. Mutations Found in *MFN2* Gene in Korean CMT2A Pedigree

Patient	Age at onset	Age at exam	Motor NCV (m/s)				Sensory NCV (m/s)		
			Median	Ulnar	Peroneal	Tibial	Median	Ulnar	Sural
Early age at onset (<10 year-old)									
FC1-1	8	35	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
FC1-2	1	12	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
FC1-3	1	12	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
FC6-1	5	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
FC6-2	2	14	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
FC25	9	28	40.3 (1.9)	37.3 (2.4)	NR	NR	NR	NR	NR
FC34	1	14	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
FC87	4	22	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
FC113-1	8	37	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
FC113-2	4	6	53.8 (15.1)	45.9 (11.7)	NR	NR	NR	NR	NR
Late age at onset (≥ 10 year-old)									
FC48	16	23	51.1 (12.5)	54.9 (14.1)	36.6 (3.5)	38.2 (0.5)	41.4 (18.4)	45.6 (14.0)	NR
FC52	12	14	50.0 (16.5)	55.7 (19.4)	NR	NR	36.4 (10.0)	36.7 (12.0)	NR
FC70	39	53	41.2 (10.6)	46.2 (9.6)	37.3 (0.7)	34.7 (0.7)	NR	NR	NR
FC81-1	50	60	51.8 (11.5)	50.6 (10.6)	31.4 (0.3)	44.2 (0.2)	40.7 (15.2)	41.5 (14.1)	40.3 (2.6)
FC81-2	10	35	49.1 (6.5)	38.6 (2.6)	NR	NR	NR	NR	NR
FC111	14	20	53.0 (19.8)	56.0 (19.0)	42.9 (3.9)	44.7 (8.1)	31.8 (4.0)	1.0 (4.7)	NR
FC135	11	12	54.8 (12.9)	58.0 (13.0)	NR	25.5 (0.1)	37.5 (9.9)	3.3 (11.2)	NR
FC169-1	23	45	57.5 (16.0)	60.3 (16.5)	20.5 (0.1)	NR	36.4 (13.6)	35.5 (14.2)	23.9 (6.1)
FC169-2	34	40	58.0 (13.8)	62.5 (14.3)	32.0 (2.3)	47.3 (5.2)	42.9 (22.7)	43.1 (23.4)	36.2 (8.5)
FC169-3	27	37	58.3 (18.6)	57.7 (18.4)	17.9 (1.0)	39.3 (0.4)	38.5 (12.1)	37.9 (10.1)	27.7 (2.6)
FC169-4	25	52	61.2 (13.4)	63.8 (17.1)	42.8 (1.5)	38.9 (2.4)	39.5 (26.5)	38.0 (17.1)	NR
FC169-5	11	14	56.9 (10.7)	58.6 (6.4)	NR	NR	9.2 (36.9)	37.3 (18.5)	33.7 (9.1)

Amplitudes of evoked responses are given in parentheses (for motor NCVs in mV and for sensory NCVs in μV).

Normal NCV values: motor median nerve, ≥ 50.5 m/s; ulnar nerve, ≥ 51.1 m/s; tibial nerve, ≥ 41.1 m/s; sensory median nerve, ≥ 39.3 m/s; ulnar nerve, ≥ 37.5 m/s; sural nerve, ≥ 32.1 m/s.

Normal amplitude values: motor median nerve ≥ 6 mV; ulnar nerve, ≥ 8 mV; tibial nerve, ≥ 6 mV; sensory median nerve, $\geq 8.8\mu V$; ulnar nerve, $\geq 7.9\mu V$; sural nerve, $\geq 6.0\mu V$.

NR; not recordable

의 약화와 복합근육활동전위는 강한 상관관계가 있음을 보여주었는데 특히 정중신경과 척골신경에서 비골신경 및 후경골신경에 비해 뚜렷하였다. 이와 함께 CMTNS 및 FDS도 복합근육활동전위와 상관관계가 있음을 관찰할 수 있었고, 역시 정중신경과 척골신경에서 높은 연관성을 보였다.

고찰

MFN2 유전자 돌연변이가 확인된 CMT2A 환자 12 가계를 대상으로 전기생리학적 특성을 분석하였다. 발병연령에 따라 CMT2A 환자들을 10세 이전에 발병한 조기발병군과 10세 이후에 발병한 후기발병군의 2개 군으로 분류하였을 때, 신경전도검사 결과가 매우 다르다는 흥미로운 사실을 발견할 수 있었다. 조기발병군과 후기발병군의 원인유전자 돌연변이의 위치는 서로 달랐으며 같은 위치의 유전자 변이에서 조기발병군과 후기

발병군이 공존하는 경우는 없었다. 또한 같은 가족 내에서 조기발병과 후기발병이 공존하는 경우도 없었다. 모든 신경에서 복합근육활동전위가 측정되지 않았던 경우는 조기발병군에서는 60%로 높았으나 후기발병군에서는 없었다. 이와 함께 후기발병군의 신경전도검사 결과는 거의 정상에 가까웠으나 조기발병군에서는 매우 심한 신경손상의 소견을 보였다.

임상적으로도 조기발병군의 모든 환자들은 휠체어를 타거나 보조신발을 착용한 상태였으나, 후기발병군의 환자들은 보행시 통증을 느끼거나 뛰어나는 것에 장애가 있는 정도의 경미한 소견만을 보였고 보조기구를 착용한 경우는 없었다. 이는 CMT질환의 장애 정도를 나타내는 척도인 CMTNS에서도 확인할 수 있었는데, 조기발병군의 CMTNS 점수는 모두 21점 이상인 중증군(>21)에 속했고 후기발병군은 중간군에 속했던 한 명을 제외한 12명(92.3%)은 경증군(≤10)에 속했다. 이러한 사실은 Lawson 등이 25%의 CMT2A 환자들에서 무증상이거나 혹은 전기생리학적 검사상 정상에 가

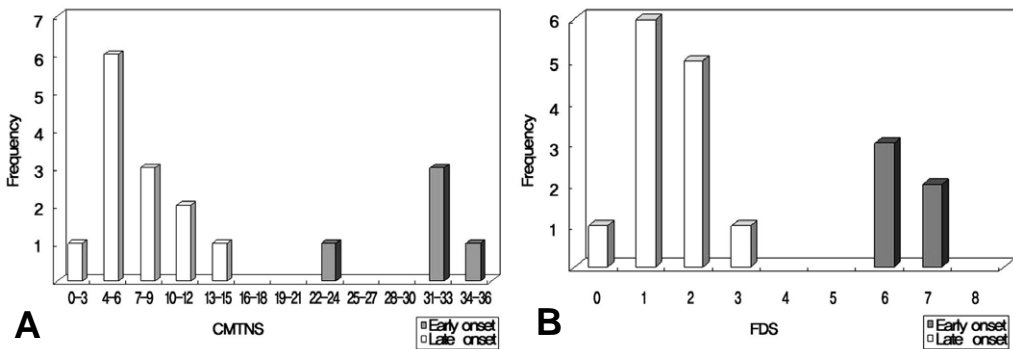


Fig. 2. Patients with *MFN2* mutations were divided into two categories by onset age. (A) Dimorphic phenotypes of CMT2A patients having *MFN2* mutations by CMTNS (Charcot-Marie-Tooth neuropathy score). (B) Early age at onset group showed severe functional disability (FDS=6 or 7) and late age at onset group showed asymptomatic to mild forms (FDS≤3).

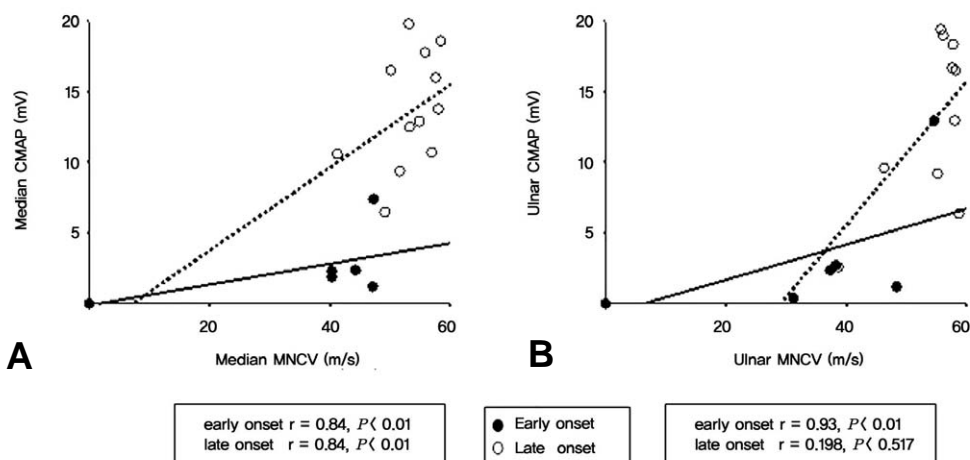


Fig. 3. Scatter diagrams of median (A) and ulnar (B) motor nerve conduction velocity (MNCV) and CMAPs in CMT2A patients. Patients with late onset group did not show a significant correlation between MNCV and CMAPs in median and ulnar nerves.

까웠다고 보고한 것을 뒷받침한다. 발모양도 조기발병군은 80%에서 평발 소견을 보였으나 후기발병군은 92.3%에서 발등이 위로 올라간 양상(high-arched

feet)을 보여 대조적이었다.

MFN2 유전자 돌연변이를 가진 환자들에서 이와 같이 발병 연령에 따라 임상 및 전기생리학적 소견에서

Table 3. Comparison of Amino Acid Change and Clinical Features between Early Onset and Late Onset Group

	Early age at onset (<10 years)	Late age at onset (≥ 10 years)
Amino acid change	Leu92Pro, Arg94Trp, Arg364Trp	Thr105Met, Gly127Asp, His165Arg, Ser263Pro, Arg280His, Met376Thr
Number of patients	11	13
Male gender ratio	6 (54.5%)	6 (46.2%)
Age at exam (yr)	19.5±12.2	33.8±16.2 ^c
Age of onset (yr)	4.0±3.12	2.5±12.4 ^c
Disease duration (yr)	15.5±9.7	11.4±8.5
CMTNS ¹⁾	29.2±4.6	5.3±3.8 ^c
Mild (≤10)	0	11 (91.7%)
Moderate (11-20)	0	1 (8.3%)
Severe (≥21)	10 (100%)	0
FDS ²⁾	6.6±0.5	1.5±0.7 ^c
Muscle weakness		
U/E: Norma	10 (0%)	9 (69.2%)
Mild	1 (9.1%)	4 (30.8%)
Moderate	10 (90.9%)	0 (0%)
L/E: Normal	0 (0%)	1 (7.7%)
Mild	0 (0%)	8 (61.5%)
Moderate	0 (0%)	4 (30.8%)
Severe	11 (100%)	0 (0%)
Muscle atrophy	11 (100%)	5 (38.5%) ^c
Sensory disturbance	9 (81.8%)	6 (46.2%)
Flat feet deformities	10 (90.9%)	1 (7.7%) ^c
Deep tendon reflexes		
U/E: Normoactive	0 (0%)	9 (69.2%)
Decreased	2 (18.2%)	4 (30.8%)
Absent	9 (81.2%)	0 (0%)
L/E: Normoactive	0 (0%)	3 (23.1%)
Decreased	1 (9.1%)	7 (53.8%)
Absent	10 (90.9%)	3 (23.1%)
Additional symptoms		
Scoliosis	4 (36.4%)	0 (0%)
Develop. delay	7 (63.6%)	0 (0%)
Hearing defect	1 (9.1%)	5 (38.5%)
Pain	2 (18.2%)	1 (7.7%)
Tremor	0 (0%)	3 (23.1%)

Values are mean ± SD.

1. Charcot-Marie-Tooth neuropathy score

2. functional disability scales

* p<0.05

심한 차이를 보이는 것에 대한 정확한 이유는 알 수 없으나 다음과 같은 가설을 생각해 볼 수 있다. 첫째, 유전자 돌연변이에 의해 치환되는 아미노산 특성의 차이가 하나의 원인이 될 수 있다. 둘째, mitofusin 2의 기능 장애가 발생하는데 단백질 내에서 중요한 역할을 하는 위치와 상대적으로 덜 중요한 위치가 있어서 특정 부위에서 발생한 돌연변이는 심한 mitofusin 2 기능장애를 유발할 수 있다는 것이다. 본 연구에는 다음의 제한점이 있다. 우선, 연구대상의 수가 적었고, 모든 대상은 한국인에 국한되어 있으며, 외국에서는 보고된 바가 없었으므로 아직 보편적인 현상이라고 할 수는 없으며, 또한 환자군의 특성이 우연히 일치했을 가능성도 완전히 배제할 수는 없다. 따라서 향후 보다 많은 연구들에 의해 입증되어야 할 것으로 생각된다. 또한 in vivo 및 in vitro 연구를 통해 이러한 현상을 일으키는 정확한 발병기전을 찾는 연구가 필요하며, 이는 미토콘드리아와 관련된 mitofusin 2의 기능을 알아낼 수 있는 중요한 열쇠가 될 수 있을 것으로 생각된다.

CMT2A에서 정중신경의 전도속도는 모두 38 m/s 이상이었고 남녀간의 차이는 없었다. 저자들이 발견한 PMP22 유전자 중복을 가진 모든 CMT1A환자들의 정중신경 전도속도는 38 m/s를 넘는 경우는 없었다. 그

리고 유전자중복을 가진 CMT1A환자들은 태생 6개월이 지나면 정중신경의 전도속도가 38 m/s 이하로 된다고 보고되어 있다.¹⁶ 본 연구에서 CMT2A 환자들에서 정중신경 전도속도는 모두 38 m/s 이상이었으므로 이는 CMT1A와 CMT2A를 구분하는 좋은 절단치(cut-off value)가 될 수 있다고 생각된다.

FC34 환자는 전형적인 축삭형 신경병증을 가진 CMT 2형 환자로 10년간에 걸쳐 병이 진행되는 일반적인 과정을 잘 보여주었다. 4세, 6세 및 13세에 시행한 신경전도검사서 운동신경 및 감각신경의 활동전위가 점차 작아지다가 소실되었다. 그리고 정중신경의 전도속도도 초기에는 정상에 가까운 소견을 보였으나, 세 번째 측정에서는 활동전위의 소실로 전도속도가 측정되지 않아 축삭 소실이 계속적으로 진행되었음을 알 수 있었다. 이와 함께 비복신경 조직검사에서도 광학현미경상 굵은 수초성 축삭의 소실이 뚜렷하였으며 전자현미경 검사에서도 얇은 무수초신경은 비교적 유지된 반면, 굵은 수초신경의 위축과 감소가 뚜렷한 CMT 2형에서 보이는 축삭형 신경병증의 소견을 보여 주었다. 그러므로 신경전도속도가 비교적 정상에 가깝게 유지되다가 활동전위의 감소에 의해 측정이 되지 않는 경우에는 CMT2A의 가능성을 우선적으로 고려해 보아야 할

Table 4. Correlation between CMAP and DMS/CMTNS/FDS in *MFN2* Mutations

Motor nerves ^{nrp}			
CMAP vs DMS ¹⁾			
Median	22	0.90	<0.001
Ulnar	22	0.95	<0.001
Peroneal	22	0.72	<0.001
Tibial	22	0.50	0.019
CMAP vs CMTNS ²⁾			
Median	22	-0.84	<0.001
Ulnar	22	-0.89	<0.001
Peroneal	22	-0.64	0.001
Tibial	22	-0.72	<0.001
CMAP vs FDS ³⁾			
Median	22	-0.87	<0.001
Ulnar	22	-0.88	<0.001
Peroneal	22	-0.59	0.004
Tibial	22	-0.62	0.002

1. DMS = distal muscle strength assessed as MRC score; distal MS = thenar and finger flexion muscles for the median nerves, interosseous muscles for the ulnar nerves, and tibialis anterior muscles for the peroneal nerves and gastrocnemius muscles for the posterior tibial nerves.

2. CMTNS; Charcot-Marie-Tooth neuropathy score

3. Functional disability scale, 0=normal; 1=cramps and fatigability; 2=inability to run; 3=possible unaided; 4=with cane; 5=with crutch; 6=with walker; 7=wheelchair; 8=bedridden.

것으로 생각된다.

10세 이후에 발병한 후기발병군에서 정중신경 및 척골신경의 전도속도는 복합근육활동전위의 크기와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. (Fig. 3) 이는 축삭형 신경병증에서 축삭의 손상 정도와 신경전도속도의 변화와는 별다른 연관성이 없다는 것을 의미하는 것으로, *MFN2* 유전자 돌연변이는 축삭형 신경병증을 일으킨다는 사실을 전기생리학적으로 뒷받침하는 것이라고 생각된다. 비록 조기발병군에서 전도속도와 활동전위 사이에 연관성이 있는 것처럼 보였지만, 정중신경의 활동전위가 측정 가능했던 경우는 전체의 40%에 불과하였고, 나머지 비골신경, 후경골신경 및 감각신경에서는 모두 측정이 불가능하였다는 것을 고려해 볼 때 의미를 부여하기는 어려울 것으로 생각된다. 이와 같은 소견은 비복신경 조직검사에서 굵은 수초신경의 위축 및 감소가 두드러졌지만 신경전도속도는 비교적 잘 유지되었던 것과 부합되는 소견으로 생각된다.

TLI는 원위부 전도속도를 근위부 전도속도로 나눈 비율이며, 이는 신경의 수초 손상이 원위부와 근위부에서 균일하게 이루어진 것인지 혹은 불균일하게 이루어진 것인지를 알 수 있게 해 주는 지표로 사용된다.¹⁷⁻²⁰ *MFN2* 변이가 있는 CMT2A 환자에서도 신경의 손상의 균일성을 알아보기 위하여 상지의 정중신경과 하지의 비골신경을 대상으로 정상 대조군과 비교해 보았다. 그 결과, CMT2A는 원위부와 근위부에서 축삭의 소실이 균등하게 이루어졌음을 알 수 있었으며, 이는 CMT2A와 같은 선천성 신경병증에서는 원위부와 근위부의 축삭소실이 균등하게 이루어진다는 가설과 일치하는 것이었다.^{21,22}

MFN2 유전자 변이가 확인된 CMT2A 환자들에서 근력약화 및 장애의 정도가 복합근육활동전위의 크기와 관련이 있는지를 알아보기 위하여 MRC와 CMTNS, FDS의 3가지 척도를 사용하여 비교해 보았다. (Table 4) 모든 척도에서 상지와 하지의 장애 정도는 복합근육활동전위의 크기와 강한 상관관계가 있었다. 특히 하지 보다는 상지에서 더 뚜렷한 연관성이 관찰되었는데, 이는 하지 근육의 위축이 이미 심한 상태이기 때문으로 생각된다. 이러한 상관관계는 CMT2A 에서 근력약화와 기능장애가 복합근육활동전위의 크기의 감소와 밀접한 관련이 있다는 것을 의미하며, 이는 축삭형 신경병증의 특징 중의 하나이다. 그리고 최근에 사용되기 시작한 CMT의 기능장애를 측정하기 위한 척도인 CMTNS는 주로 운동 기능 장애를 평가하는 FDS 및 MRC 보다 더 세분화되어 있으며 운동 장애 뿐만 아니라 감각장애, 전기생리학적 결과까지도 고려하는 것으로 길이 의존형 신경병증의 장애 정도를 평가하는데 유용하다.¹² CMTNS는 CMT2A 환자들에서 발병연령에 따른 기능장애 및 활동전위 등과 밀접한 상관관계를 잘

보여 주었고 기존에 사용하고 있던 FDS 및 MRC의 결과와도 일치하였다. 그러므로 CMTNS는 축삭형 신경병증인 CMT2A 환자들의 운동 및 감각 기능장애를 세밀하게 평가할 수 있는 좋은 척도가 될 수 있다고 생각된다.

결론

CMT2A는 염색체 1p35~36에 위치하고 있는 *MFN2* 유전자의 돌연변이로 발생하는데, 이 유전자는 미토콘드리아의 GTPase mitofusin 단백질과 관련된다. *MFN2* 유전자의 돌연변이가 있는 CMT2A 환자들은 전기생리학적 검사상 전형적인 축삭형 신경병증을 나타낸다. 이 환자들을 발병연령에 따라 10세 이전의 조기발병군과 10세 이후의 후기 발병군으로 나누면 전기생리학적, 임상적으로 큰 차이를 발견할 수 있는데, 조기발병군은 높은 CMTNS, FDS 점수를 보이면서 신경전도검사상 큰 이상을 보였고, 후기발병군에서는 조기 발병군에 비해 낮은 점수와 신경전도검사상 거의 정상에 가까웠다. 원위부근력과 CMTNS, FDS는 운동신경의 복합근육활동전위와 강한 상관관계를 보였다. 신경전도검사와 CMTNS는 CMT2A 환자들을 평가할 때 유용한 방법으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Suter U, Scherer SS: Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:714-726.
2. Zhao C, Takita J, Tanaka Y, Setou M, Nakagawa T, Take-da S, et al: Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1B beta. *Cell* 2001;105:587-597.
3. Züchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, et al: Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004;36:449-451.
4. Kijima K, Numakura C, Izumino H, Umetsu K, Nezu A, Shiiki T, et al: Mitochondrial GTPase mitofusin 2 mutation in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Hum Genet* 2005;116:23-27.
5. Lawson VH, Graham BV, Flanigan KM: Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene. *Neurology* 2005;65:197-204.
6. Koshiba T, Detmer SA, Kaiser JT, Chen H, McCaffery JM, Chan DC: Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusin complexes *Science* 2004;305:858-862.

7. Chen H, Chomyn A, Chan DC: Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J Biol Chem* 2005;280:26185-26192.
8. Neuspiel M, Zunino R, Gangaraju S, Rippstein P, McBride H: Activated mitofusin 2 signals mitochondrial fusion, interferes with Bax activation, and reduces susceptibility to radical induced depolarization. *J Biol Chem* 2005;280:25060-25070.
9. Eura Y, Ishihara N, Yokota S, Mihara K: Two mitofusin proteins, mammalian homologues of FZO, with distinct functions are both required for mitochondrial fusion. *J Biochem (Tokyo)* 2003;134:333-344.
10. Santel A, Frank S, Gaume B, Herrler M, Youle RJ, Fuller MT: Mitofusin-1 protein is a generally expressed mediator of mitochondrial fusion in mammalian cells. *J Cell Sci* 2003;116:2763-2774.
11. Chen H, Detmer SA, Ewald AJ, Griffin EE, Fraser SE, Chan DC: Mitofusins Mfn1 and MFN2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development. *J Cell Biol* 2003;160:189-200.
12. Shy ME, Blake J, Krajewski K, Fuerst DR, Laura M, Hahn AF, et al: Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology* 2005;64:1209-1214.
13. Birouk N, Le Guern E, Maisonobe T, Rouger H, Gouider R, Tardieu S, et al: X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study. *Neurology* 1998;50:1074-1082.
14. De Jonghe P, Timmerman V, Broeckhoven CV, and workshop participants: 2nd Workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International Workshop on Classification and Diagnostic Guidelines for Charcot-Marie-Tooth Type 2 (CMT2-HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (Distal HMN-Spinal CMT) 26-28 September 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 1998;8:426-431.
15. Choi BO, Kim SB, Park KD, Choi KG, Oh J, Suh BC, et al: Clinical and Genetic Characteristics in Patients of Charcot-Marie-Tooth type 2A with Mitofusin 2 (MFN2) Mutations. *J Korean Neurol Assoc* 2006;24:131-140.
16. Berciano J, Combarros O, Calleja J, Polo JM, Leno C: The application of nerve conduction and clinical studies to genetic counseling in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Muscle Nerve* 1989;12:302-306.
17. Simovic D, Weinberg DH: Terminal latency index in the carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1997;20:1178-1180.
18. Mygland A, Monstad P, Vedeller C: Onset and course of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2005;31:589-593.
19. Radziwill AJ, Steck AJ, Renaud S, Fuhr P: Distal motor latency and residual latency as sensitive markers of anti-MAG polyneuropathy. *J Neurol* 2003;250:962-966.
20. Isoardo G, Migliaretti G, Ciaramitaro P, Rota E, Poglio F, Tavella A, et al: Differential diagnosis of chronic dysimmune demyelinating polyneuropathies with and without anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve* 2005;31:52-58.
21. Tabaraud F, Lagrange E, Sindou P, Vandenberghe A, Levy N, Vallat JM: Demyelinating X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: unusual electrophysiological findings. *Muscle Nerve* 1999;22:1442-1447.
22. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N, Gouider R, Leger JM, Maisonobe T, et al: Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2001;124:1958-1967.