

도파 반응성 근육긴장이상, Segawa병 1례

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과, 연세대학교 의과대학 소아과학교실*

강훈철 · 이현숙 · 김홍동*

= Abstract =

A Case of Dopa-Responsive Dystonia, Segawa Disease

Hoon Chul Kang, M.D., Hyeon Sook Lee, M.D. and Heung Dong Kim, M.D., Ph.D.*

Department of Pediatrics, Inje University College of Medicine, Sang-gye Paik Hospital,
Yonsei University College of Medicine*, Seoul, Korea

Segawa disease, hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuations or defined dopa-responsive dystonia has age-dependent clinical courses, which are characterized with marked progression in the first one and half decades, its subsiding in the third decade and almost stationary courses after the fourth decade. Also, it has characteristic diurnally fluctuating symptoms, aggravated towards the evening and alleviated after sleep. This autosomally dominantly inherited dystonia is caused by abnormalities of the gene of GTP cyclohydrolase I. The heterozygotic gene's abnormality induces partial decrement of tetrahydrobiopterin and affects synthesis of tyrosine hydroxylase(TH) rather selectively. The reduction of TH induces decrement of dopamine and disfacilitates the D1 receptor-striatal direct pathway. The pathognomonic finding in biochemical examination is the decrease of neopterin in the cerebrospinal fluid(CSF). Levodopa, by replacing dopamine contents at the terminal, alleviates motor symptoms completely and the effects sustain without any side effects. We experienced a girl diagnosed as Segawa disease with typical clinical courses and a decrease of neopterin in the CSF.

Key Words : Segawa disease, Dopa-responsive dystonia, GTP cyclohydrolase I, Neopterin

서 론

도파 반응성 근육긴장이상(dopa-responsive dystonia)으로서 “현저한 주간 변동을 보이는 유전성 진행형 근육 긴장이상(hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation, HPD)”은 1971년 Segawa 등¹⁾에 의해 처음 보고된 이후 Segawa병이라고도 명명되고 있으며, 대부분 소아연령에 발현되고 저녁에 심해지고 수면 이후 호전

되는 특징적인 주간 변동의 체위 근육 긴장이상(postural dystonia)의 특징이다²⁾. 보통 염색체 우성 유전(autosomal dominant inheritance)되며 염색체 14q22.1-q22.2에 위치한 GTP cyclohydrolase I(GCH I)의 유전자 결함이 알려져 있다³⁾. GCH I의 유전자 결함에 의해 결과적으로 dopamine 합성이 감소되어 발생하는 증상이므로 저용량의 levodopa 투여만으로도 임상 증상이 완해된다. 대부분 일본과 북미, 유럽에서 증례가 보고되고 있고, 국내 보고는 드물다^{2,4-6)}. 특정 지역에서만 보고되는 질환이 아닌 만큼 국내 보고가 드문 것은 아직 Segawa병에 대한 인식 부족으로 인해 진단이 되지 않는 경우도 있을 것으로 생각되며,

*책임저자: 김홍동, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)361-5511, Fax: 02)393-9118
E-mail: hdkimmd@yumc.yonsei.ac.kr

효과적인 치료가 있는 만큼 조기 진단이 이루어져야겠다. 이에 저자들이 경험한 증례를 문헌 고찰과 함께 보고하여 Segawa병에 대한 이해를 돋고자한다.

증례

환아: 신○○, 5년 4개월, 여아

주소: 보행 장애

현병력: 2개월 전부터 양쪽 하지가 뒤틀리는 양상이 특히 야간으로 갈수록 심해져 보행이 힘든 증상으로 내원하였다.

과거력 및 가족력: 두 자매 중 첫째로 임신기간 40주에 2.8 kg으로 정상 자연 분만되었다. 내원 전 까지의 성장 및 발달은 정상이었고, 근육 긴장이상 유사 증상을 비롯하여 특이한 신경계 질환의 가족력은 없었다. 최근 특별한 약물 복용력도 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 체중은 15 kg(3-10 백분위수), 신장 102 cm(3-10 백분위수)였고, 활력 징후는 혈압 100/60 mmHg(50-75 백분위수), 호흡수 35회/분, 심박수 120회/분이었다. 외관상 병색은 뚜렷하지 않았다. 심음은 규칙적이고 잡음은 들리지 않았으며, 호흡음은 깨끗하였고, 간과 비장의 비대는 없었다. 신경학적 검진상 의식은 명료하였고, 뇌신경 장에는 없었으며, 전반적으로 근육 긴장(muscle tone)이 증가되어 있었으나 근력은 정상이었고 감각 이상 소견은 없었다. 환아는 양쪽 발의 내반침족(equinovarus)이 저녁에 더 심해졌고, 하지의 근육 긴장이상 소견을 보였으며, 더불어 양손을 꼭 쥐며 상지 근육에 긴장이 증가하는 양상을 보이고 있었다. 심부 건반사 정상이었고, Babinski 징후는 보이지 않았으나 발목 크로노스(ankle clonus)는 미약하게 있었다.

검사 소견: 입원 당시 혈색소 11.8 mg/dL, 백혈구 7,400/mm³, 혈소판 340,000/mm³이었고 BUN 및 creatinine^o 33 mg/dL, 1.2 mg/dL, 전체 Ca/이온화 Ca 8.2/1.8 mg/dL, AST 및 ALT는 33 IU/L, 13 IU/L으로 정상이었다. 혈중 전해질 수치 및 중탄산염(HCO₃)은 정상이었고, 산혈증 소견 없

었다. 혈당은 85 mg/dL로 정상이었다. 이외 근육 효소 CK, CK-MB, LDH, aldolase 정상이었으며, cerulopalsmin 34.4 mg/dL로 정상이었다. 유전성 대사 이상 검사로 혈중 젖산(lactic acid) 및 피루브산(pyruvic acid)은 정상이었고, 요 유기산 분석과 혈장 아미노산 분석 검사에서 특이 소견 발견할 수 없었다. 뇌척수액 neopterin 검사에서는 1 이하 pmol/mL(정상, <5 pmol/mL)으로 혼저하게 낮은 수치를 보였다.

치료 및 경과: 선천성 근육 긴장이상 질환으로 생각되어 levodopa/carbidopa(상품명, Sinemet) 100 mg/day(6.7 mg/kg/day) 하루 두번 분복시켰으며, 이후 근육 긴장이상 증상은 혼저히 호전되었다.

약물 복용 한달 후 근육 긴장이상 증상 호전되어 보행에도 어려움이 없었으나, 무도병(chorea)이 발생하였다. 치료 약물에 대한 부작용으로 생각되어 levodopa/carbidopa를 75 mg/day(5 mg/kg/day)로 감량 후 무도병은 호전되었다. 이후 근육 긴장이상 소견은 더 이상 없었고 약물 복용 5년 10개월에 levodopa/carbidopa를 50 mg/day(2 mg/kg/day)로 감량 후에도 재발은 없었다. 현재 환아 나이 12세로 증상 발현 이후 6년 8개월째 약물 복용 중이며 특별한 문제 없이 정상적인 생활을 유지하고 있다.

환아의 증상 발현 이전부터 보인 저 신장, 저 체중 소견의 원인을 알고자, 성장 호르몬을 비롯한 내분비 검사를 시행하였으나 이상 소견은 발견할지 못하였으며, 다만 아버지는 정상 신장과 체중을 가진 반면에, 어머니는 신장 150 cm, 체중 39 kg의 표준 이하 소견을 보여 가족성 저 신장의 가능성이 있을 것으로 생각되었으며 특별한 치료 없이 환아의 신장은 현재 135 cm으로 3-10 백분위수를 유지하고 있다.

고찰

기저핵은 주변 구조인 중뇌(midbrain), 시상

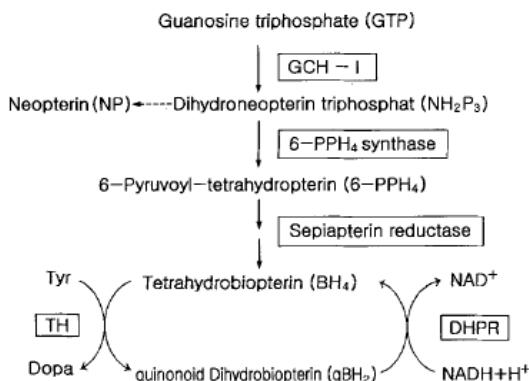


Fig. 1. The biosynthetic pathway of tetrahydrobiopterin(BH4) and dopa from guanosine triphosphate(GTP). GCH-1: GTP cyclohydrolase I, 6-PPH₄ synthase: 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase, TH: tyrosine hydroxylase, DHPR: dihydropteridine reductase. Cited from reference 2.

(thalamus), 시상밑부(subthalamus)와 추체외로 계통을 구성하고, 추체외로 계통은 다시 두 가지 경로로 나뉘어, 도파민 1(D1) 수용체를 경유하는 직접 경로와 도파민 2(D2) 수용체를 경유하는 간접 경로로 나눌 수 있다⁷⁾. Segawa병은 D1 수용체를 경유하는 직접 경로에 발생하는 운동 장애이다 (Fig. 1)²⁾. 정상적으로 D1 수용체를 경유하는 직접 회로는 GABA(γ -aminobutyric acid), substance P, dysorphin을 분비하는 D1 수용체를 가진 세포를 도파민이 자극함으로서 내측 담창구(medial globus pallidus)와 흑색질(substantia nigra)의 억제 작용을 유발시키고, 이로서 운동이 원활하게 이루어지도록 한다⁸⁾. Segawa병은 이러한 정상적인 직접 경로에서 도파민을 만들기 위한 대사 회로에 이상이 생긴 질환으로서 도파민을 생성하기 위해서는 tetrahydrobiopterin(BH4) 조효소의 도움을 받은 tyrosine hydroxylase(TH)가 최종적인 역할을 하며, 나아가 BH4의 생성에는 GCH I의 작용이 필수적이므로, 궁극적으로 14q22.1-q22.2에 위치한 GCH I의 유전 인자의 결함이 도파민 합성의 장애를 유발한다(Fig. 1)²⁾. 도파민 합성 장애로 인해 정상적인 D1 수용체-줄무늬체(cortex striatum) 직접 경로의 억제 작용에 장애가 발생함으로써, 체위성 근육 긴장이상, 체위성 진전, 수의 혁보기(vol-

Table 1. Clinical Characteristics of Segawa Disease⁹⁾

1. Onsets in the 1st decade with foot dystonia. Few in adulthood with postural tremor.
2. Marked diurnal fluctuation which, however, attenuates with age.
3. Apparent progression in the first two decades, attenuates with age and becomes inapparent after the 4th decade.
4. The main symptom; postural dystonia with lower extremity predominance. Postural retrocollis may occur. No axial torsion action dystonia or oculogyric crisis.
5. Tremor; postural tremor with frequency of 8 ± 10 Hz, occurring at later ages. No parkinsonian resting tremor of 4 ± 5 Hz.
6. Bradykinesia appears later. Locomotive activity is preserved until late.
7. DTRs exaggerated in all, some with ankle clonus or striatal toe, no Babinski sign.
8. Marked and sustained response to levodopa without any unfavorable side effects. The doses of levodopa can be reduced later. Feeling of ineffectiveness of levodopa around the early teens.
9. There is a side preference to the left.
10. Female predominance.
11. Shorter body length
12. Autosomal dominant inheritance with low penetrance.

untary saccade) 이상 등의 대표적인 증상이 발생한다⁹⁾. 도파 반응성 근육 긴장이상의 원인이 되는 TH 유전자의 결함이 보통 염색체 열성 양상으로 유전되는 증례가 보고되어, 우성 유전과 함께 Segawa 증후군이라 명명되기도 하니¹⁰⁾, 이후 보통 염색체 우성 유전의 주간 변동을 보이는 유전 진행형 근육 긴장이상, 일명 Segawa병이 엄격하게 정의된 도파 반응성 근육 긴장이상으로 정의되었다⁴⁾.

Segawa⁹⁾에 의해 정리된 특정적인 임상증상을 살펴보면(Table 1) 일반적으로 10세 이전에 발병하며, 발의 근육 긴장이상으로 시작된다. 어른에서 시작되는 일부 환자에서 체위성 진전(postural tremor) 양상으로 시작되기도 하고 소아에서도 체

위성 진전이 나타날 수도 있으나, 파키슨 병에서 나타나는 안정 떨림(resting tremor) 양상은 나타나지 않는다. 증상의 현저한 주간 변동이 특징적이며, 연령에 따라 호전되는 경과를 보인다. levodopa를 투여하지 않은 환아의 자연 경과는 20대까지 진행하다 연령에 따라 증상이 호전되며 40대에 증상이 미약해지는 경과를 보인다. 하지의 체위성 근육 긴장이상이 특징적이며, 체위성 목후굴(retrocollis)이 보일 수도 있으나, 축성 비틀림(axial torsion), 활동 근육 긴장이상(action dystonia), 안구 운동 발작(oculogyric crisis)은 나타나지 않는다.

체위성 진전은 주로 연령이 증가하면서 8-10 Hz로 나타나, 파키슨 병에서 나타나는 안정 떨림 4-5 Hz와 감별된다. 운동 완만(bradykinesia)이 임상 경과 중 나타날 수 있으나, 운동성 활동(locomotive activity)은 끝까지 유지된다. 심부 건반사는 대부분 증가하고 일부에서 ankle clonus가 나타나며, 염지발가락이 폐지는 양상을 보이나, 전형적인 Babinski 징후는 아니다. 가장 중요한 임상 양상은 levodopa에 분명한 반응을 꾸준히 유지되는 것이다. 그러나 질병 초기 10대에는 효과가 현저하지 않은 경우도 가끔 있다. 보통 염색체 우성 유전으로 주로 여자에서 왼쪽 하지에서부터 호발하고, 저신장인 경우가 흔하다⁹⁾. 본 증례의 경우 증상 발현과 함께 levodopa를 투여함으로서 연령에 따른 자연 경과는 알 수 없으나, 5년 4개월 된 여자 환아가 양쪽 족부의 근육 긴장이상으로 시작된 전반적인 근육 긴장의 증가가 주간 변동을 보이고, levodopa에 현저한 호전 양상을 보인 바 임상 양상만으로도 도파 반응성 근육 긴장 이상을 짐작할 수 있었으며, 뇌척수액 검사상 neopterin의 감소를 보임으로써 Segawa병으로 확진 할 수 있었다. 저신장은 BH4의 결핍으로 인한 TH 활동 감소에 의해, 대롱뇌하수체(tubuloinfundibular) 도파민 신경 원의 도파민 D4 수용체에 영향을 주어 나타날 수 있고 사춘기 이전 levodopa를 투여함으로써 정상 신장으로 회복이 가능하다고 알려져 있으나¹¹⁾, 본 증례의 저신장 소견은 Segawa병과 상관없이 가족

성 저신장으로 사료되며, 이후 levodopa/carbidopa 투여 7년째 진단 초기와 같은 백분위수를 유지하고 있다. Levodopa의 용량은 저용량으로 20 mg/kg/day(levodopa/carbidopa의 경우는 4-5 mg/kg/day)를 꾸준히 유지함으로써 증상의 재발을 막을 수 있으며, 오히려 치료 초기 levodopa의 용량이 과하여 무도병(chorea) 증상이 발생할 수도 있다¹²⁾. 본 증례의 경우도 초기 levodopa/carbidopa를 100 mg/day(6.7 mg/kg/day) 용량에 무도병 증상이 보여 75 mg/day(5 mg/kg/day)로 감량 후 호전을 보였고, 현재 50 mg/day(2 mg/kg/day)에도 효과를 유지하고 있다.

HPD, Segawa병의 근본적인 발생기전으로 GCH I 유전자의 결합이 알려져 있으나, 일부에서 유전자 결합을 발견하지 못하는 경우도 있고, 유전자 검사가 일반적으로 흔히 시행될 수 있는 검사가 아니데 비해, 뇌척수액 neopterin 검사는 Segawa 병의 모든 환아에서 나타나는 특이적인 검사 소견이다²⁾. Neopterin은 GTP에서 BH4가 생성되는 첫 번째 단계에 생성되는 dihydroneopterin triphosphate의 부산물로, GCH I의 결합으로 dihydro-neopterin triphosphate 생성이 감소함에 따라 neopterin의 감소를 유발한다(Fig. 1)²⁾. Furkawa 등¹³⁾은 Segawa병에서 neopterin은 정상치보다 20 % 이상 감소를 보였고, 이와 같은 소견은 이 질환과 감별을 요하는 다른 파키슨 병이나 도파에 반응하지 않는 기저핵 질환에서는 발견할 수 없었으며, BH4를 만드는 다른 경로의 효소 부족에서는 neopterin이 오히려 증가하여 Segawa병의 감별에 뇌척수액의 neopterin이 매우 특이도가 높은 검사임을 보고하였다. 본 증례의 경우 Segawa병의 특징적인 임상 경과와 함께 뇌척수액 neopterin이 정상의 20% 이상의 현저한 감소 소견이 동반되어 Segawa병으로 확진할 수 있었다. BH4는 phenylalanine hydroxylase의 보조 효소이기도 하므로, BH4의 부족은 정상 phenylalanine 대사에도 장애를 유발할 수 있어 Segawa병에서 phenylalanine 부하 검사에 의한 혈중 phenylalanine 농도의 증가를 관찰할 수 있다. 하지만 Segawa병에서는 BH4

의 체내 저장량이 어느정도 유지되고 있어 일반적 인 혈장 아미노산 분석에서는 phenylalanine 농도 가 정상을 유지한다고 하며, 본 증례에서도 혈장 아미노산 분석 검사는 정상이었다¹⁴⁾.

연령 또는 주야간에 따른 임상 경과의 변화 및 감별이 요하는 연소성 파키슨(juvenile parkinsonism), 주간 변동을 보이는 보통 염색체 열성 조기 발현형 파키슨(autosomal recessive early onset parkinsonism with diurnal fluctuation, AR-EPDF)과의 임상 경과의 차이는 TH 활성도의 성 별과 연령에 따른 변화, 각 질환들이 병리 위치, D2를 경유한 간접 경로의 영향이 복합적으로 작용 한다.

즉 Segawa병은 TH 활성도가 정상적으로 급격히 감소하는 10대 이전과 10대 초반에 진행 양상을 보이며, 이후 안정 시기에 접어든다⁹⁾. 주야간에 따른 증상의 변동 역시, TH 활성도가 정상적으로 감소하는 야간에 증상이 심해지는 특징을 보인다⁸⁾. 더불어 10대 후반에 D2 수용체를 경유한 간접 경로가 기능적으로 성숙하면서, Segawa병의 임상 경과로서 체위성 진전이 나타나고, 이외 감별이 요하는 파키슨 병도 발생한다^{9, 15)}. 여자에서 빈번하게 발생하는 Segawa병의 호발 연령에 뚜우렛 증후군이 남자에서 빈번하고, 남자에서 빈번한 연소성 파 키슨의 호발 연령에 Sydenham 무도병이 여자에서 호발하는 임상 경과를 보이는 것도 성별에 따른 유전적 경향의 차이가 추체외로 회로의 성숙에 중요한 요인임을 알 수 있다^{12, 16)}. 감별해야 할 또 다른 질환으로 특발성 비틀림 근육 긴장이상(idiopathic torsion dystonia)이 비슷한 연령에 발현될 수 있으나, Segawa병과는 달리 몸 전체를 축으로 한 축 비틀림(axial torsion)이 특징적으로 나타나고 levodopa에 반응하지 않으며, 자기공명영상 검사에서 줄무늬체, 담창구에 손상을 발견할 수 있다¹⁷⁾.

Segawa병은 비교적 전형적인 임상 경과를 보이는 질환으로, 비슷한 연령에 발생하는 근육 긴장이상과의 감별은 그렇게 어렵지는 않으며, levodopa 저용량 투여만으로도 부작용이나 후유증 없이 정상

생활을 영위할 수 있으므로 조기 진단이 중요하다.

요 약

도파 반응성 근육 긴장이상으로서, Segawa병은 10대에 발병하며 현저한 주간 변동을 보이는 유전 성 진행형 근육 긴장이상 증상을 보이며 GCH I 유전자의 결함에 의한 dopamine 합성의 장애로 발생한다. 저용량 levodopa로도 부작용 없이 정상 생활을 유지할 수 있고 혹 Segawa병과 관련된 저 신장 또한 levodopa의 조기 투여로 정상 신장으로 회복 될 수 있는 바, 조기 발견에 의한 치료가 중요하며, 국내에서도 Segawa병과 관련된 근육 긴장 이상 질환들에 대한 임상적, 분자 생물학적 연구와 관심이 필요하다.

저자들은 전형적인 Segawa병의 임상 증상과 뇌 척수액 neopterin 감소로 확진되어 저용량 levodopa로 정상 생활을 유지하는 여자 환아 1례를 경험하였기에 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Segawa M, Ohmi K, Itoh S, Aoyama M, Hayakawa H. Childhood basal ganglia disease with remarkable response to L-Dopa. 'hereditary basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation'. Shinryo(Tokyo) 1971;24:667-72.
- 2) Jeon BS. Dopa-responsive dystonia: A syndrome of selective nigrostriatal dopaminergic deficiency. JKMS 1997;12:269-79.
- 3) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. Nat Genet 1994;8:236-42.
- 4) Nygaard TG, Snow BJ, Fahn S, Calne DB. Dopa-responsive dystonia clinical characteristics and definition. In: Segawa M, editor. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Carnforth, UK : Parthenon, 1993:21-35.
- 5) Nomura Y, Segawa M. Intrafamilial and in-

- terfamilial variations of symptoms of Japanese hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: Segawa M, editor. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Carnforth, UK: Parthenon, 1993:73-96.
- 6) Kim DH, Ra SO, Hwang SC, Choi MS, Park KH, Kim SW, et al. A case of hereditary progressive dystonia with diurnal fluctuation. *J Korean Neurol Assoc* 1990;8:344-8.
 - 7) Swaiman KF. Movement disorders and disorders of the basal ganglia. In: Swaiman KF. Pediatric neurology : principles & practice, 3rd edition. Missouri: Mosby, 1999:801-31.
 - 8) Obeso JA, Linazasoro G. General concepts. In: Emilio Fernandez-Alvarez, Jean Aicardi. Movement disorders in children. London: Mac Keith Press, 2001:1-23.
 - 9) Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain & Development* 2000;20(1 suppl):65S-80S.
 - 10) Deonna T. Dopa-sensitive progressive dystonia of childhood with fluctuations of symptoms-Segawa's syndrome and possible variants. *Neuropediatrics* 1986;17:75-80.
 - 11) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: Eldridge R, Fahn S, editors. Advances in neurology, vol. 14. New York: Raven Press, 1976:215-33.
 - 12) Segawa M, Nomura Y, Yamashita S, Kase M, Nishiyama N, Yukishita S, et al. Long term effects of L-Dopa on hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: Berardelli S, Benecke R, Manfredi M, Marsden CD, editors. Motor disturbance, vol. II. London: Academic Press, 1990:305-18.
 - 13) Furukawa Y, Nishi K, Kondo T, Mizuno Y, Narabayashi H. CSF bipterin levels and clinical features of patients with juvenile parkinsonism. In: Mizuni Y, Narabayashi H, Nagatsu T, Yanagisawa N, editors. Advances in neurology, vol. 60. New York: Raven Press, 1993:562-7.
 - 14) Blau N, Barnes I, Dhondt JL. International database of tetrahydrobiopterin deficiencies. *J Inherit Metab Dis* 1996;19:8-14.
 - 15) Kunig G, Leenders KL, Antonini A, Vontobel P, Weindl A, Meinck HM. D2 receptor binding in dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1998;44:758-62.
 - 16) Reisert I, Pilgrim C. Sexual differentiation of monoaminergic neuron genetic epigenetic. *Trends Neurosci* 1991;14:468-73.
 - 17) Augood SJ, Penny JB, Friberg IK, Breakefeld XO, Young AB, Ozelius LJ, et al. Expression of the early onset torsion dystonia gene (DYT1) in human brain. *Ann Neurol* 1998;43: 669-73.