한국인의 MuSK 항체 양성 중증근무력증 환자의 임상적, 전기생리학적 특징

연세대학교 대학원

의 학 과

선 우 문 경

한국인의 MuSK 항체 양성 중증근무력증 환자의 임상적, 전기생리학적 특징

지도교수 김 승 민

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2012 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

선 우 문 경

선우문경의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2012 년 12 월

감사의 글

우선 제가 신경과 의사로서, 의학을 연구하는 학자로써 임해야 할 자세를 가르쳐 주시고 이끌어 주셨으며, 본 논문을 완성하기까지 모든 방면에 끊임 없는 격려와 세심한 배려로 지도해 주신 김승민 교수님께 가슴 깊이 감사드립니다. 그리고 많은 관심과 조언을 아끼지 않으신 최영철 교수님, 안덕선 교수님께도 감사드립니다. 또한 연구 진행에 많은 도움을 주신 신경과 모든 교수님들과 의국원에게도 감사의 마음을 전합니다.

저를 키워주시고 중요한 인생의 길목에서 고민할 때 항상 사랑과 격려로 이끌어 주시고 많은 가르침을 주신 저에게 부모님이자 평생의 스승님이신 아버지, 어머니 사랑하고 그리고 존경합니다.

마지막으로 부족한 점이 많은 저를 끝까지 믿어주고 응원을 아끼지 않았던 남편과 어머님께 진심으로 감사드리며, 가장 소중한 나의 보물 우리 딸 태린에게도 사랑한다고 전하고 싶습니다.

저자 씀

<차례>

국문요약 ····· 1

Ⅰ. 서론 ····· 2
II. 재료 및 방법 ····· 3
1. 대상 ····· 3
2. 방법 ····· 5
가. 임상 증상 및 병력 기록 ····· 5
나. 전기 생리학적 검사 ····· 5
다. 통계 ····· 7
III. 결과 ····· 7
1. 임상적 특징 ····· 7
2. 전기생리학적 특징 ····· 11
IV. 고찰 ····· 12
V. 결론 ····· 16

참고문헌 ····· 17
ABSTRACT ····· 20

표 차례

표 1. The Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) classification ·····4

표 2. Quantitative myasthenia gravis score 6

표 3. Demographic characteristics of MuSK MG ·····8

표 4. Initial symptoms of MuSK MG ·····8

표 5. Clinical manifestations of MuSK MG and AchR MG ·····10

표 6. Repetitive nerve stimulation test of MuSK MG and AchR MG ·····11

국문요약

한국인의 MuSK 항체 양성 중증근무력증 환자의 임상적, 전기생리학적 특징

전신형 혈청음성 중증근무력증 환자 중 40~70%에서 Muscle-specific tyrosine kinase (MuSK)에 대한 항체가 발견된다. MuSK 항체 양성환자 (MuSK MG) 는 AchR 항체 양성 환자 (AchR MG) 와 임상증상, 전기생리학적 검사 결과가 다를 뿐 아니라 치료 방법에서도 차이를 보이기 때문에 정확한 진단이 중요하다. 한국의 MuSK 항체 양성 환자에 대한 연구가 증례보고 이외에 거의 없기 때문에 이 환자들에 대한 임상적, 전기생리학적 특징을 알아보고자 하였다. MuSK MG 41명과 성별, 발병연령, 질병 중증도를 매칭시킨 AchR MG를 비교 분석하였다. 사회 인구학적 특성과 발병연령, 발병 첫 증상, 유병기간 동안의 임상 증상을 의학적 기록을 토대로 검토하였으며 신경생리학적 검사로 반복신경자극검사와 약물검사 결과를 후향적으로 조사하였다. 본 연구에서 MuSK MG 의 특징적인 임상 소견으로 안검하수 보다는 복시가 흔하며 연수 증상 중 삼킴장애와 발음장애가 많았으며 호흡장애가 빈번하였다. 신경학적 진찰에서 관찰되는 경부 및 상지 위약에 비하여 반복신경학적 검사에서 관찰되는 팔근육의 복합근육활동전위의 감소반응이 미약했으며, 약물검사에서 뚜렷한 증상 호전이 뚜렷하지 않은 특징을 보였다.

핵심되는 말: 중증근무력증, MuSK, 임상양상

한국인의 MuSK 항체 양성 중증근무력증 환자의 임상적, 전기생리학적 특징

<지도교수 김 승 민>
연세대학교 대학원 의학과
선 우 문 경

1. 서론

중증근무력증은 아세틸콜린 수용체에 대한 자가 항체가 신경근 접합부의 근육 종판 내에 위치한 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 영향을 끼쳐 신경근 접합부 전달장애를 유발시키는 자가 면역성 질환이다. 중증근무력증 환자의 66~90%에서 혈청 항아세틸콜린 수용체(AchR) 항체가 양성을 보이나 약 10~20% 환자의 혈청에서는 이 항체가 발견되지 않는데, 이를 혈청음성 중증근무력증 (SNMG)으로 분류한다.[1] 2001년 Hoch 등에 의하여 처음으로 muscle-specific tyrosine kinase (MuSK)에 대한 항체가 발견되었으며, 현재까지 전신형 SNMG 환자의 혈청 중 약 40~70%에서 이 항체가 존재한다고 보고되었다.[1-3] MuSK 는 tyrosine kinase의 일종으로 신경말단에서 분비되는 agrin과 작용하여 스스로 인산화를 거쳐 AchR를 신경근육접합부로 모이게 만드는데, MuSK에 대한 항체가 이 집락화를 방해하여 근위약과 피로감을 유발하는 것으로 알려져 있다.[1] 전형적인 중증근무력증 환자와 달리 MuSK 항체 양성 중증근무력증 환자 (MuSK MG)는 임상적으로 연하곤란, 구음장애, 호흡곤란 등 연수마비가 흔하며, 사지 위약보다 목이나 견갑골 등 가까운 근육의 위약이 더 심하다는 것이 특징이다. 또한 스테로이드와 같은 면역억제제에 치료 효과가 좋으나, 일반적인 중증근무력증의 치료제인 항콜린에스터레이즈에는 잘 반응하지 않

을 뿐 아니라 부작용이 빈번히 생긴다고 알려져 있다.

MuSK 항체 양성인 중증근무력증 환자의 비율은 전세계적으로 다양하게 보고되고 있는데 국내에서는 현재까지 이에 대한 자세한 연구가 없었다. 2005년 Lee 등이 네 명의 국내 MuSK MG의 임상적 특징을 보고하였으나 환자 수가 적어 정확한 특성을 반영하기는 어려울 것으로 생각된다.[4]

MuSK MG는 기존의 AchR Ab 양성 환자 (AchR MG)와 그 임상증상이 다를 뿐 아니라 전기생리학적 검사결과와 치료 방법에서도 차이를 보이기 때문에 정확한 진단이 중요하다. 그러나 진단의 결정적인 검사 방법인 MuSK 항체에 대한 혈청 검사가 한국에서는 보편화되어 있지 않기 때문에 임상적, 전기생리학적인 특징으로 환자를 감별해 내는 것이 중요하다. 따라서 저자는 한국의 MuSK MG를 대상으로 역학적 특성 및 임상 양상과 전기 생리학적 특징에 대한 분석을 고찰해 보고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

2009년부터 2011년까지 신촌 세브란스 병원에 내원한 전신형 중증근무력증 환자 중 흉선종을 동반하지 않으면서 혈청검사에서 MuSK 항체가 발견된 41명의 환자를 대상으로 하였으며 AchR MG는 같은 기간 내에 내원한 중증근무력증 환자 중 MuSK MG와 성별, 발병나이와 질병 중증도인 QMG 점수를 매칭하여 선택하였다. 본 연구는 대상 환자의 임상적 특징과 신경 생리학적 특징을 의학적 기록을 바탕으로 정보를 수집하고 비교 분석하는 후향적 연구방법을 사용하였다. 중증근무력증의 진단 기준은 임상적으로 특징적인 증상의 기복 및 근육의 피로 현상을 보이고 반복신경자극검사 (repetitive nerve stimulation test, RNST)에서 저빈도 자극에 대한 비정상적 감소 반응을 보이거나, 항아세틸콜린 분해효소억제제 (acetylcholinesterase inhibitor)를 투여하였을 때 임상적, 신경생리학

표 1. The Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Class I	Any ocular muscle weakness; may have weakness of eye closure. All other muscle strength is normal.
Class II	Mild weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity. **IIa.** Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles. **IIb.** Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.
Class III	Moderate weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity. **IIIa.** Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles. **IIIb.** Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.
Class IV	Severe weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity. **IVa.** Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles. **IVb.** Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.
Class V	Defined as intubation, with or without mechanical ventilation, except when employed during routine postoperative management. The use of a feeding tube without intubation places the patient in class IVb.

적으로 호전을 보이는 경우로 정하였다. 혈청 항아세틸콜린 수용체(AchR)에 대한 항체는 표준화된 방사면역측정법을 이용하여 검출하였고 0.2nmol/L 이상인 경우를 양성으로 정의하였다. AchR 항체 양성인 환자의 중증도를 The Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)[5]를 근거로 표 1과 같이 환자를 분류하였으며 IIa, IIIa 환자 65명을 Type A

로, IIb와 IIIb 환자 47명을 Type B로 나누어 비교하였다. MuSK 항체는 AchR Ab 가 0.2nmol 미만의 음성인 환자를 대상으로 채취한 혈청을 Mayo Clinic에서 표준화된 방사면역측정법을 이용하여 검사하였으며 10nmol/L 미만을 음성으로, 초과를 양성으로, 10mnol/L 일 경우 경계선으로 정의하였다.

2. 방법

가. 임상 증상 및 병력 기록

본 저자는 모든 대상 환자들의 기록을 통하여 성별, 연령, 유병기간 등의 인구 통계학적 임상 정보를 수집하였으며 각 환자들에 대한 의학적 소견을 다음과 같이 정리하였다. (1) 병력 - 질병 발현 시기, 첫 증상과 증후, 유병기간 동안의 모든 증상 등, (2) 첫 증상 - 눈증상 (복시, 안검하수), 연수증상 (연하장애, 구음장애), 위약 (경부, 사지) (3) 주증상 - 눈증상 (복시, 안검하수), 연수증상 (연하장애, 구음장애, 안면마비, 저작장애, 비음), 위약 (경부, 상지, 하지), 호흡증상(호흡곤란, 호흡마비).

또한 중증근무력증의 임상적 평가 척도로 Quantitative Myasthenia Gravis score (QMG)[5] 를 사용하였으며 기존의 연구에서 사용하였던 것을 번안하여 사용하였다(표 2). 간략히 설명하면, 13가지의 항목을 증상 정도에 따라 1점에서 3점을 부여하여 증상이 없는 경우 0점이 되고 증상이 심할 경우 최고 점수는 39점이 되었다.

나. 전기생리학적 검사

반복신경자극검사는 새끼벌림근 (abductor digit minimi, ADM), 자쪽손목굽힘근 (flexor carpi ulnaris, FCU), 눈둘레근 (orbicularis oculi,

표 2. Quantitative myasthenia gravis score

검사항목	약화정도			
	None (0)	Mild (1)	Moderate (2)	Severe (3)
1. 복시 (옆주시) (초)	>60	10-60	1-10	자연 사시
2. 안검하수 (상방주시) (초)	>60	10-60	1-10	자연 안검하수
3. 안면근육	정상	경미한 눈감기 장애	불완전한 눈감기	표정을 흉내내지 못함
4. 삼키기 (120ml 물마시기)	정상	약간의 기침	심한 기침이나 코역류	코위영양관 (Levin tube)
5. 말하기 (1부터 50까지 세기)	정상	발음곤란 (#30-49)	발음곤란 (#10-20)	발음곤란 (#9 이하)
6. 머리들기 (45' 누워서) (초)	>120	30-120	0-30	0
7. 우측팔 펴서들기 (90', 앉아서) (초)	>240	90-240	10-90	<10
8. 좌측팔 펴서들기 (90', 앉아서) (초)	>240	90-240	10-90	<10
9. 호흡량 (%예측도)	>80%	65-79%	50-64%	<50%
10. 우측다리 펴서들기 (45' 누워서)	>100	30-100	0-30	0
11. 좌측다리 펴서들기 (45' 누워서)	>100	30-100	0-30	0
12. 우측손 쥐는 힘 (악력계 kg)				
남자	>45	15-44	5-14	0-4
여자	>30	10-29	5-9	0-4
13. 좌측손 쥐는 힘 (악력계 kg)				
남자	>45	15-44	5-14	0-4
여자	>30	10-29	5-9	0-4

00), 비근 (nasalis, NA), 등세모근(trapezius, TRA) 에서 초최대 전기자극 (supramaximal stimulation)을 3Hz 빈도로 5회 반복하여 시행하였다.[6] 최대 감소율은 최초 복합근육활동전위 (compound muscle action potential) 값에서 5번의 자극 중 가장 낮은 값을 갖는 복합근육활동전위를 뺀 값의 최초 복합근육활동전위에 대한 퍼센트이며, 10% 이상의 감소반응을 보일 경우 유의한 감소로 정의하였다.

Neostigmine 을 통한 약물 검사는 항콜린성 약물이 금기인 경우를 제외하고 실시하였다. 주사 전 QMG를 시행하였으며 1.0mg~1.5mg의 Neostigmine 을 근육 내 주사한 후 30분 뒤 같은 검사자가 동일한 척도를 사용하여 측정한 점수의 차이를 비교하였다.

다. 통계

전체 대상 환자들의 개별 척도들은 평균값 및 표준편차 등 기술적 통계를 이용하여 산출하였다. 범주 변수를 비교하는 경우 Chi-square test, 연속형 변수의 평균 비교를 위해서는 ANOVA를 이용하였고 Post-hoc 분석은 Bonferroni 방법을 사용하였다. 통계적 유의성의 기준은 p값이 0.05 미만일 때로 하였으며, 통계 분석은 SPSS for Windows 20 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) 으로 시행하였다.

III. 결과

1. 임상적 특징

89명의 AchR 항체 음성인 전신형 중증근무력증 환자 중 46% 인 41명에서 MuSK 항체 양성을 보였다. MuSK MG 중 남자가 4명 (9.7%), 여자가 37명 (90.2%)으로 여자에게서 더 호발하였다. 내원 당시의 평균 연령 (평균 ± 표준편차)은 42.36 ± 11.21세, 평균 발병 연령은 35.92 ± 10.87세였다. 발병연령은 13세~55세로 다양하였으며 환자의 66% 가 30~49세 사이에 발병하였다(표 3).

환자가 호소하였던 첫 증상의 종류와 빈도는 표 4 에 정리하였다. 눈증상이 25명 (61.1%)으로 가장 많았으며 눈증상 중 안검하수 (6명)보다 복시 (19명)의 호소가 더 빈번하였다.

표 3. Demographic characteristics of MuSK MG patients

Variables	Characteristics
Male:Female	4 : 37
Age (year)	42.36 + 11.21
Onset age (year)	35.92 + 10.87
~19 year	4명 (9.7%)
20~29 year	7명 (17.1%)
30~39 year	11명 (26.8%)
40~49 year	16명 (39.0%)
50~ year	3명 (7.4%)

연수증상을 첫 증상으로 호소하였던 10명(24.3%) 중 8명이 연하장애를 보였으며 위약은 총 6명 (14.6%)이 호소하였는데 경부위약과 사지위약이 각각 3명이었다.

표 4. Initial symptoms of MuSK MG

Symptoms, n	Number (%)
Ocular	25 (61.1%)
Diplopia	19
Ptosis	6
Bulbar	10 (24.3%)
Dysphagia	8
Dysarthria	1
Dysphonia	1
Weakness	6 (14.6%)
Neck	3
Limb	3

MuSK MG의 임상적 특징을 AchR 항체 양성 Type A 65명, Type B 47명의 환자와 비교하여 정리하였다(표 5). Type A 환자의 평균 나이는 46.56 ± 15.47세, Type B 환자는 43.40 ± 15.60세이고 증상이 발생한 나이는 각각 39.15 ± 15.43세, 36.76 ± 14.37세였으며, 내원 당시 QMG 점수는 MuSK MG와 유의한 차이를 보이지 않았다(11.92점 vs. 13.75점 vs. 14.87점).

총 41명의 MuSK MG 중 37명은 구강인두근과 호흡근의 약화가 우세한 특징을 보였으며 나머지 4명의 환자는 경부 위약과 함께 상지 위약이 더 뚜렷한 특징을 보였다. 또한 한 명은 특이적으로 발성장애 (Dysphonia)를 보였다.

MuSK MG 에서 가장 많이 보인 증상은 눈증상 이었으며 안검하수 보다는 복시를 더 많이 호소하였다 (65.8% vs. 97.5%). 복시증상은 AchR MG 보다 MuSK MG 에서 호발하였으며 (p=0.013), 이와 반대로 안검하수의 경우는 AchR MG 에서 더 빈번하게 관찰되었다 (p=0.001). MuSK MG 에서 보이는 연수증상은 안면마비 (46.3%), 저작장애 (39.0%)보다 구음장애 (80.5%)와 연하장애 (92.7%)가 더 뚜렷하였다. 연수 증상이 우세한 Type B와 비교해 볼 때, 안면마비 (p<0.001)와 저작장애 (p=0.001)는 Type B 에서 유의하게 많았으나 비음, 구음장애와 연하장애는 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 호흡장애는 MuSK MG 중 31명 (75.6%)에서 보였으며, 이 중 16명 (39.0%)이 호흡마비까지 진행되었었다. 이에 비하여 Type A 와 Type B 의 호흡장애는 각각 21.5%, 51.5%였으며 호흡마비는 6.2%, 12.8%에서 관찰되어 MuSK MG에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였다.

위약감 역시 경부, 상지, 하지로 나누어 조사하였다. MuSK MG 는 하지보다 상지위약을 보이는 환자가 더 많았다 (60.9% vs. 31.7 %). MuSK MG 의 사지위약은 Type B와 큰 차이를 보이지 않았으나 Type A와 비교하면 그 수가 유의하게 적었다. 또한 경부위약은 각각 80.4%, 83.1%, 83.0%

빈도를 보였으며 세 군 사이의 유의미한 차이는 없었다.

전형적인 중증근무력증의 치료제인 항콜린에스터레이즈를 복용한 후 근육떨림, 피로도 같은 콜린성 부작용을 보인 환자는 29명 (70%)이었다.

표 5. Clinical manifestations of MuSK MG and AchR MG

Clinical features	MuSK (n=41)	Type A (n=65)	Type B (n=47)	*p*	*p1*	*p2*	*p3*
Ocular							
Diplopia	39 (97.5%)	48 (73.8%)	34 (72.3%)	0.013	0.005	0.005	NS
Ptosis	27 (65.8%)	60 (92.3%)	41 (87.2%)	0.001	0.001	0.017	NS
Bulbar							
Facial palsy	19 (46.3%)	39 (60.6%)	40 (85.1%)	0.001	NS	<0.001	0.004
Mastication difficulty	16 (39.0%)	31 (47.7%)	35 (74.5%)	0.002	NS	0.001	0.004
Nasal voice	23 (56.1%)	22 (33.8)	32 (68.1%)	0.001	0.024	NS	<0.001
Dysphagia	38 (92.7%)	20 (30.8)	39 (83.0%)	<0.001	0.001	NS	<0.001
Dysarhria	33 (80.5%)	38 (58.5%)	43 (91.5%)	<0.001	0.019	NS	<0.001
Respiration							
Dyspnea	31 (75.6%)	14 (21.5%)	24 (51.1%)	<0.001	<0.001	0.018	0.001
Respiratory crisis	14 (34.1%)	4 (6.2%)	6 (12.8%)	<0.001	<0.001	0.017	NS
Weakness							
Neck	33 (80.4%)	54 (83.1%)	39 (83.0%)	NS	NS	NS	NS
Upper limb	25 (60.9%)	63 (96.9%)	30 (63.8%)	<0.001	<0.001	NS	0.001
Lower limb	13 (31.7%)	59 (90.8%)	25 (53.2%)	<0.001	<0.001	0.042	0.001

NS : no significant, *p*: comparison among 3 groups, *p*1: comparison between MuSK and Type A, *p*2: comparison between MuSK & Type B, *p*3: comparison between Type A and Type B

2. 전기생리학적 특징

모든 대상 환자에서 반복신경자극 검사를 시행하였으며 그 결과를 표 6에 자세히 나타내었다. 반복신경 검사상 유의한 감소를 보인 MuSK MG 환자는 AchR MG 환자보다 그 수가 적었다. 특히 자쪽손목굽힘근에서 10% 이상 복합근육활동전위의 감소를 보인 환자는 5명 (12.2%), 새끼벌림근에서는 4명 (9.8%)으로 AchR MG 와 비교했을 때 유의하게 낮은 양성율을 보였다(P<0.001). 그러나 눈둘레근 (68.3% vs. 63.1% vs. 78.7%), 비근 (75.6% vs. 75.4% vs. 83.0%), 등세모근 (46.3% vs. 63.1% vs. 61.7%)에서의 양성율은 세 군에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다. Post-hoc 분석에서 Type A 와 Type B 사이에 반복신경자극검사 양성율의 차이는 없었다.

표 6. Repetitive nerve stimulation test of MuSK MG and AchR MG

Muscle	MuSK (n=41)	Type A (n=65)	Type B (n=47)	*p*	*p1*	*p2*	*p3*
FCU (n (%))	5 (12.2)	41 (63.1)	29 (61.7)	<0.001	<0.001	<0.001	NS
ADM (n (%))	4 (9.8)	27 (41.5)	23 (48.9)	<0.001	<0.001	<0.001	NS
OO (n (%))	28 (68.3)	41 (63.1)	37 (78.7)	NS	NS	NS	NS
NA (n (%))	31 (75.6)	49 (75.4)	39 (83.0)	NS	NS	NS	NS
TRA (n (%))	19 (46.3)	41 (63.1)	29 (61.7)	NS	NS	NS	NS

NS : no significant, *p*: comparison among 3 groups, *p*1: comparison between MuSK and Type A, *p*2: comparison between MuSK & Type B, *p*3: comparison between Type A and Type B

약물 검사는 AchR MG 모두를 대상으로 시행하였으나, 콜린성 부작용이 비교적 많았던 MuSK MG 에서는 41명 중 15명에서만 시행하였다. MuSK MG

에서 Neostigmine 주사 전후의 QMG 점수 차는 2.79 ± 3.07 점으로 Type A (6.37 ± 4.63, p=0.005), Type B (5.85 ± 4.20, p=0.029)와 비교하여 유의하게 작았다. 약물 검사 후 반복신경자극검사를 시행한 MuSK MG 11명 중 5명에서 복합근활동전위 외 방전 (extra discharge) 를 보였다.

IV. 고찰

SNMG 환자 중 혈청에서 MuSK 항체가 발견된 경우 임상적으로 연수증상이 주로 관찰된다. 전형적인 AchR MG 환자들 중 연수증상이 주로 보이는 환자를 Type B 로 분류하는데 MuSK MG 와 주증상이 비슷하기 때문에 치료 방법이 서로 다른 이 두 질환을 임상적으로 구분하는 것이 쉽지 않았다. 수 년 전부터 이 두 질환을 구분하기 위해 많은 연구가 진행되어 왔으나 국내에서는 아직까지 진행된 바가 없어 한국의 MuSK MG 의 임상적, 전기생리학적 특징을 알기 어려웠다. 본 연구에서는 한국의 MuSK MG 환자들의 임상적, 전기생리학적 특징을 AchR MG, 특히 Type B 환자들과 비교하여 환자 진단에 도움을 주고자 하였다.

현재까지 전신형 SNMG 환자 중 20~70% 에서 MuSK 항체가 발견되었으며 이 비율은 인종마다 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 이탈리아에서는 SNMG 환자의 47~48%, 터키에서는 50%에서 MuSK 항체가 발견되었다.[7,8] 여러 인종이 섞여있는 미국은 25~45% 로 조사되었는데, 이런 다양한 비율을 보이는 이유는 흑인에서의 항체 발견율이 백인보다 높기 때문일 것으로 생각된다.[9] 아시아는 서양에 비해서 그 비율이 낮은데 일본은 25~30%, 중국은 3.8% 로 조사되었다.[10,11] 국내에서도 2005년 전신형 SNMG 환자 15명 중 4명 (26.7%) 에서 MuSK 항체를 보여 다른 아시아 나라들과 비슷한 결과를 보였다. 그러나 본 연구에서는 SNMG 환자의 46% 에서 MuSK 항체가 발견되어 이전의 조사보다 높은 비율을 보였다. 이런 결과는 전신형 SNMG 환자 중 일부에서 안구형 중증근무력증이 포함되었을 가능성 때문

일 것으로 생각되나 한국의 MuSK MG 발견율에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

MuSK MG의 임상 증상을 보고한 이전 연구들에서는 눈증상이 대부분의 환자에서 관찰되나 그 증상은 경하다고 보고하였다. Jeffrey T 등에 따르면 110명의 환자 중 36% 에서만이 발병 당시 첫 증상으로 눈증상을 보였으며, Guptill 등은 눈증상이 없는 경우도 있다고 하였다.[3,12] 그러나 본 연구에서는 한국에서 MuSK MG의 눈증상은 비교적 흔하며, 발병 첫 증상인 경우도 60% 이상인 것으로 나타났다. 또한 눈증상 중 안검하수보다 복시가 특징적으로 많이 관찰되는데, 이전의 임상증상을 기술한 대부분의 논문에서는 눈증상을 자세히 분류하지 않았기 때문에 정확한 비교는 어렵다. 그러나, 일본의 한 연구에서는 이번 연구와 마찬가지로 MuSK MG에서 안검하수(57%)보다 복시 (78%)를 더 흔한 증상으로 보고한 것으로 미루어 볼 때, 복시는 MuSK MG의 중요한 임상적 특징으로 판단된다.[10]

연수증상는 MuSK MG의 가장 보편적인 증상이라고 널리 알려져 있다. MGFA 분류 상 Type A 에 해당하는 환자들은 연수증상보다 사지위약이 주로 나타나므로 MuSK MG와 구분하기 어렵지 않으나, 연수마비를 주로 보이는 Type B 환자들은 MuSK MG와 임상 증상을 통한 구분이 쉽지 않다. 따라서 본 연구에서는 연수증상를 안면마비, 저작장애, 비음, 연하장애, 구음장애로 나누어 증상의 특징을 자세히 비교하였다. Type B 환자들은 모든 연수증상이 비슷한 비율로 나타난 반면, MuSK 항체 양성 환자들은 안면마비나 저작장애 보다는 연하장애와 구음장애가 훨씬 많이 발생하였다. 이전 연구들은 연수증상의 유무만을 조사하여 Type B와의 감별이 쉽지 않았으나 증상 별로 발생율을 비교한 결과 MuSK MG는 연수마비 중에서 상부 연수마비보다 하부 연수마비가 특징적이라는 것을 알 수 있었다.

위약감 역시 경부, 상지, 하지로 나누어 조사하였는데 경부위약과 동반된 호흡마비는 MuSK MG의 아형 중 하나로 많은 환자에게서 관찰된다고 보고되었다. 본 연구에서도 이전 연구들과 마찬가지로 경부위약은 80% 이상의 환자들에게서 보여 MuSK MG의 특징적인 임상 소견이라는 데는 의견을 같이한다.[8,10] Pasnoor M 등은 53명의 MuSK MG의 81%에서 사지위약이 보인다고 하였으나 그 외의 다른 대부분의 연구에서는 30~50%의 비율을 보고하고 있으며 사지위약의 정도가 약하다고 하였다.[8,12,13] 본 연구에서는 다른 대부분의 결과와 마찬가지로 60% 의 양성율을 보였으나, 특이한 점은 하지위약을 보인 환자보다 상지위약을 보인 환자의 수가 2배 이상 많다는 것이다. 이전의 연구에서는 상지와 하지를 따로 분리하여 조사한 경우가 없어 그 기준을 어디로 하느냐에 따라 위약의 정도가 달라졌을 가능성이 있다. 하지만 이번 연구의 결과를 볼 때, MuSK MG 에서 임상적으로 경부와 상지 위약이 주로 보이는 것으로 그 정도가 약하거나 덜한 것은 아닐 것으로 생각된다.

지금까지 MuSK 항체 양성인 SNMG 환자들은 다음과 같이 세가지 임상유형을 지닌다고 알려져 있다. 첫 번째는 연수증상이 심한 유형으로 가장 많은 환자들이 여기에 속하며, 두 번째는 경부, 견갑부 및 호흡근마비가 두드러지지만 눈증상은 약한 유형이 있으며 마지막으로 AchR MG와 증상이 유사한 환자가 세 번째 유형이다.[14] 본 연구의 41명의 환자들을 이 기준으로 분류하면 연수증상이 주인 환자는 36명이고 5명만이 경부, 견갑부 및 호흡마비인 유형으로 나눌 수 있었으나 그 기준이 명확하지 않고 대부분의 환자들은 증상이 복합적으로 나타나 어느 한 유형으로 나누기가 쉽지 않았다. 특히 경부위약이 주인 두 번째의 환자 유형에서는 호흡마비가 많이 동반되며 눈증상은 거의 없다고 알려져 있으나 본 연구에서는 5명의 환자들 모두 복시와 안검하수가 있었으며 3명(60%)만이 호흡마비로 진행되어 이 분류에 대한 추가적인 연구가 필요

할 것으로 생각된다.

본 연구를 통하여 한국의 MuSK MG 의 임상적인 특징을 정리해보면, AchR MG 의 Type B 환자들과 마찬가지로 복시와 함께 연수증상을 주로 보이나 MuSK MG 가 하부연수 마비와 호흡곤란이 특징적으로 많으며 하지위약보다는 상지위약이 더욱 심하다는 것을 알 수 있었다.

이번 연구가 또 다른 중요한 의미를 갖는 이유는 연구에 참여한 모든 환자를 대상으로 팔근육 2곳, 눈근육, 안면근육, 어깨근육 등 5개의 근육에서 반복신경자극검사를 시행하였다는 것이다. 서양에서는 팔근육의 반복신경자극검사를 시행한 결과 12~57%의 비율로 양성율을 보였으며 안면근육에서는 70% 이상의 양성율을 보고하였으나 아직까지 한국에서 연구된 적은 없다.[1] 이번 연구는 두 곳의 팔근육에서 검사를 시행하였는데 양성율이 10% 내외였으며 눈근육과 안면근육에서는 70% 정도의 양성율을 보였으며 어깨 근육에서는 50% 정도 양성율을 보였다. 이 결과를 분석해 볼 때, 한국의 MuSK MG 는 임상적으로 사지위약이 비교적 많이 관찰되는 것에 비하여 팔근육 반복신경자극검사에서 유의한 감소반응을 보이는 환자수가 적은 것이 특징이라고 할 수 있다. 최근 Pasnoor M 등이 39명 환자의 반복신경자극검사를 시행한 연구에서 팔근육의 복합근육활동 전위의 유의미한 감소가 MuSK MG 의 25% 에서 관찰되었다고 보고하였으며[13] 그 외 서양의 다른 연구들에서도 30~50% 로 보고하여 한국의 결과와 차이가 있었다.[15,16] 추가적으로 주목해야 할 점은, Type A 와 Type B 환자의 경우 임상적인 증상의 차이는 분명한데 비하여 반복신경자극검사의 감소반응에서는 의미 있는 차이가 없었다는 사실이다. 따라서 반복신경자극검사가 중증근무력증 환자 분류하는 기준에는 도움이 되지 못하나, Type B 환자와 MuSK MG 환자의 구분에 있어서는 상당히 유용할 것으로 판단된다.

AchR MG 에 비하여 MuSK MG 에서 콜린성 부작용이 많다는 것은 알려져

있는 사실이기 때문에[17,18] 환자의 고통을 덜기 위해 약물 검사는 모두에게 실시하지 않고 비교적 부작용이 적어 검사에 동의한 15명에서만 실시하였다. 33% 의 환자에서 복합근활동전위 외 방전 (Extra discharge)를 확인하였으며 이들은 모두 병력상 근육 떨림이나 피로와 같은 콜린성 부작용이 확인되었던 환자들이었다. Punga 등은 복합근활동전위 외 방전이 생기는 기전을 두가지로 설명하고 있다. 첫째로 아세틸콜린이 시냅스 후 수용체에 지속적으로 접합하여 반복적인 근막의 흥분을 일으킨다는 가설과 아세틸콜린이 거꾸로 시냅스전 수용체에 작용하여 자극을 일으킨다는 가설이 그것이다.[17] 특히 MuSK 항체가 있는 환자의 경우에는 아세틸콜린에 대한 비정상적인 과민감성 때문에 일반적으로 사용하는 낮은 용량에서 복합근활동전위 외 방전이 관찰되며 이로 인하여 항아세틸콜린에스터레이즈에 의한 부작용이 많이 생기는 것으로 주장하였다.[17,19] 본 연구에서는 MuSK MG 환자의 70% 에서 콜린성 부작용이 보였으며, 이 중 반복신경자극검사를 시행한 5명 모두에서 복합근활동전위 외 방전이 확인되어 MuSK MG 가 의심되는 환자를 치료할 때 항아세틸콜린에스터레이즈 사용 보다는 다른 면역억제제를 우선 고려하는 것이 좋을 것으로 판단된다.

V. 결론

본 연구는 MuSK 항체 양성 환자와 AchR 항체 양성 환자의 임상소견과 전기생리학적 특성을 비교한 한국 최초의 연구이다. 임상적으로 눈증상 중 안검하수 보다는 복시가 흔하며, 삼킴 장애와 구음 장애가 주로 나타나고 호흡장애가 빈번하였다. 그리고 신경학적 진찰에서 관찰되는 경부 및 상지위약보다 반복신경자극검사에서 관찰되는 팔 근육의 복합근육활동전위의 감소반응이 미약하였다. 따라서 하부연수 장애가 심하면서 근육활동전위의 감소반응이 임상적으로 확인된 경부와 상지위약보다

상대적으로 적다면 MuSK MG 의 가능성을 생각해 봐야 할 것이다. 또한 치료 약제를 선택함에 있어 부작용을 고려하여 항아세틸콜린에스터레이즈보다는 다른 면역억제제를 선택하는 것이 환자의 치료에 도움이 될 것으로 기대되어 진다.

참고문헌

1. Oh SJ. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. J Clin Neurol 2009;5:53-64.

2. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001;7:365-8

.

3. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. Curr Opin Neurol 2010;23:530-5.

4. Lee JY, Sung JJ, Cho JY, Oh DH, Kim HJ, Park JH, et al. MuSK antibody-positive, seronegative myasthenia gravis in Korea. J Clin Neurosci 2006;13:353-5.

5. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology 2000;55:16-23.

6. SJ O. Anatomy guide and normal values. In: SJ O, editor. Electromyography:Neuromusculartransmission studies: Baltimore:Williams & Wilkinspp.; 1988. p.56-86.

7. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. Neurology 2007;68:609-11.

8. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain 2003;126:2304-11.

9. Oh SJ, Morgan MB, Lu L, Hatanaka Y, Hemmi S, Young A, et al. Racial differences in myasthenia gravis in Alabama. Muscle Nerve 2009;39:328-32.

10. Ohta K, Shigemoto K, Fujinami A, Maruyama N, Konishi T, Ohta M. Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan. Eur J Neurol 2007;14:1029-34.

11. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Vincent A. Low frequency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among Chinese. Neurology 2004;62:2131-2.

12. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. Muscle Nerve 2011;44:36-40.

13. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, Trivedi J, Barohn RJ, Herbelin L, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: A U.S. experience. Muscle Nerve 2009.

14. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. Neurology 2003;60:1978-80.

15. Padua L, Tonali P, Aprile I, Caliandro P, Bartoccioni E, Evoli A. Seronegative myasthenia gravis: comparison of neurophysiological picture in MuSK+ and MuSK- patients. Eur J Neurol 2006;13:273-6.

16. Oh SJ, Hatanaka Y, Hemmi S, Young AM, Scheufele ML, Nations SP, et al. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. Muscle Nerve 2006;33:500-4.

17. Punga AR, Sawada M, Stalberg EV. Electrophysiological signs and the prevalence of adverse effects of acetylcholinesterase inhibitors in patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008;37:300-7.

18. Chroni E, Punga AR. Neurophysiological characteristics of MuSK antibody positive Myasthenia Gravis mice: focal denervation and hypersensitivity to acetylcholinesterase inhibitors. J Neurol Sci 2012;316:150-7.

19. Punga AR, Flink R, Askmark H, Stalberg EV. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. Muscle Nerve 2006;34:111-5.

ABSTRACT

Clinical and electrophysiologic characteristics of MuSK MG in Koreans

MunKyung Sunwoo
Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University
(Directed by Professor Seung Min Kim)

Since Hoch *et al.* first reported muscle-specific tyrosine kinase antibody-positive myasthenia gravis (MuSK MG) in 2001, in has been found that it constitutes *ca.* 37% of generalized seronegative MG. The diagnosis of MuSK MG is important because the therapy for this disease is somewhat different from that for standard MG. However, no commercial serological test for MuSK MG is widely available in Korea. Therefore, this study defined the clinical and electrophysiological characteristics of MuSK MG compared with acetylcholine receptor antibody-positive MG (AchR MG).

In 41 cases of MuSK MG, 46% were generalized seronegative MG. Clinically, MuSK MG is more prevalent in females and there is marked involvement of the extraocular and bulbar muscles. In bulbar palsy, the dysphagia and dysarthria are worse than the facial palsy and mastication difficulty. Moreover, dyspnea and respiratory crises are more common in MuSK MG than AchR MG. The abnormal decreased responses on repetitive nerve stimulation (RNS) of limb muscles were relatively mild compared with the clinical manifestations. We analyzed the medical and laboratory records of our patients and would suggest that the clinical and electrophysiological characteristics of MuSK MG be confirmed serologically.

Key Words: myasthenia gravis, MuSK, clinical manifestation