

## 뇌건황색종증 1예

-증례 보고-

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

박창일 · 김유철 · 신지철 · 김용욱 · 임길병

= Abstract =

### A Case of Cerebrotendinous Xanthomatosis

Chang Il Park, M.D., You Chul Kim, M.D., Ji Cheol Shin, M.D.  
Yong Wook Kim, M.D. and Kil Byung Lim, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine and Research Institute of Rehabilitation,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Cerebrotendinous Xanthomatosis is a rare inherited autosomal recessive disorder characterized by an increased plasma cholestanol level and the accumulation of sterol in tendon and nervous system. The primary biochemical abnormality is a defect in the synthesis of bile acid due to a lack of hepatic mitochondrial sterol-26-hydroxylase activity. The clinical symptoms usually begin in the 2nd decade and include cataract, xanthoma, and progressive neurological dysfunction.

There are variable abnormal findings in the electrophysiologic and radiologic evaluation. The usual treatment consists of long-term administration of the chenodeoxycholic acid (CDCA or UDCA) or cholic acid, which may correct the biochemical abnormality. We report a case of Cerebrotendinous Xanthomatosis in a 32 year old male patient suffered from gait disturbance and tendon xanthoma in both achilles tendons and left knee area.

**Key Words:** Cerebrotendinous xanthomatosis, Cholestanol

### 서 론

뇌건황색종증은 담즙산 생합성과정중 sterol-26-hydroxylase의 결함으로 cholic acid 및 chenodeoxycholic acid의 생성장애가 원인이며 간에서 콜레스테롤과 콜레스타놀(cholestanol or dihydrocholesterol)의 합성이 증가되어 결체조직, 신경조직, 담즙 등에 축적되는, 상염색체 열성유전의 희귀한 지방대사 질환이다. 임상적으로 신경조직을 침범하여 보행실조, 경

직, 치매, 정신 지체 등이 나타나게 되고, 결체조직 중 특히 인대에 황색종이 형성되며 그외에 백내장 등의 증세가 나타나는 것으로 알려져 있다. 현재까지 국내에서 4차례<sup>1~3,12)</sup> 보고된 바가 있으나 그 수가 적고 진단이 임상적 증상에 의존해서 이루어졌을뿐 생화학적 검사에 의한 진단은 이루어지지 못하였다. 본 연세대학교 의과대학 재활의학교실에서는 임상적 증상과 생화학적 콜레스타놀(cholestanol)치를 측정하여 뇌건황색종증 환자 1례를 진단 및 치료하였기에 보고하는 바이다.

## 증례

환자: 김○섭, 남자 33세

주소 및 현병력: 5~6세부터 시작된 보행장애와 양측 아킬레스건, 좌측 무릎의 종괴를 주소로 입원하였다.

**분만력 및 기왕력:** 환자는 정상 질식분만으로 출생하였으며 생후 1세때까지는 특별한 병력이 없었다. 생후 2세경부터 보행시 좌측 발이 외전되는 양상을 보였며 생후 5~6세경부터 보행장애가 시작되었다. 중학생때 동전 크기의 종괴가 양측 아킬레스건과 좌측 무릎에 발견되었고 이후 종괴는 계속 커졌으나 특별한 검사를 시행받지 않고 지냈다. 1995년 초부터 보행 중 자주 넘어지고 양하지의 균력이 저하되어 검사 및 치료위해 본원에 내원하였다.

**가족력:** 환자의 가족 중 근골격계 또는 신경계 이상을 보였던 경우는 없었다.

**이학적 소견:** 이학적 검사에서 양측 아킬레스건에  $7\text{ cm} \times 5\text{ cm} / 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$ (우측/좌측) 크기, 좌측 무릎에  $3\text{ cm} \times 2\text{ cm}$  크기의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1, 2). 양하지의 길이는 차이가 없었으며 양쪽 하지의 도수 균력검사는 양호(fair)로 평가되었다. 이학적 검사에서 안구 혼탁소견이 있어 안과적검사를 시행한 결과 수정체에 맥내장이 발견되었다.

**신경학적 검사소견:** 대뇌기능검사에서 기억, 계산, 판단력이 저하되어 있었고 소뇌기능검사에서 전반적인 이상소견이 관찰되었다. 양하지에 modified Ashworth scale상 G1<sup>+</sup>의 경직이 나타났으며, 심부건반사

가 사지에서 항진되었고 Babinski sign이 양쪽 하지에서 나타났다. 지능검사에서 지능지수가 55점으로 경도의 정신지체를 보였다.

**임상검사실 소견:** 혈액검사에서 총 콜레스테롤(total cholesterol)치는 정상범위에 속했으나 총 콜레스테놀(total cholestanol)치는  $3.1\text{ mg/dL}$ 로 증가(정상치  $0.27\text{ mg/dL}$ )되었고 혈중 콜레스테롤/콜레스테놀 비율(the total cholesterol/cholestanol ratio)도 2.03%로 증가(정상치 0.16%)되었다. Sterol-26-hydroxylase치는 측정하지 못하였으며 염색체검사에서는 46XY로 정상 소견이었다.

**방사선 검사소견:** 뇌, 척수 자기공명 검사에서 소뇌위축 소견이 관찰되었고(Fig. 3, 4), Brain SPECT검사에서 우측 측두엽 및 측두후엽부위에 혈류 감소 소견이 관찰되었다.

**전기진단 검사소견:** 감각신경전도검사에서 좌측 비골신경의 진폭이  $8.30\text{ }\mu\text{V}$ 로 감소되어 있었고, 운동신경전도검사에서 우측 비골신경의 잠시가  $7.8\text{ ms}$ 로 길어졌고, 우측 및 좌측 비골신경에서 전도속도가 각각  $34.6\text{ m/sec}$ ,  $33.3\text{ m/sec}$ 로 느려져 있었다. 경골신경 유발전위 검사에서 잠시가  $51.9\text{ ms} / 50.4\text{ ms}$ (우측/좌측)로 길어져 있었다. 근전도 검사에서는 우측 경추 및 요추 주위근과 좌측 대퇴장막근에서 비정상 자발전위소견이 관찰되었다. 뇌파검사에서는



Fig. 1. Xanthoams on both heel cord.



Fig. 2. Xanthoams on left knee area.

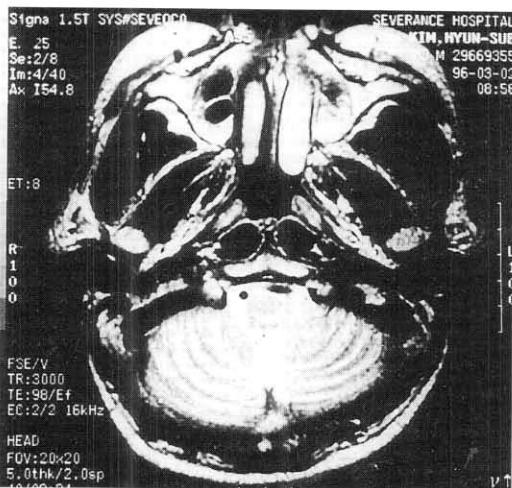


Fig. 3. Brain MRI shows cerebellar atrophy(axial view).

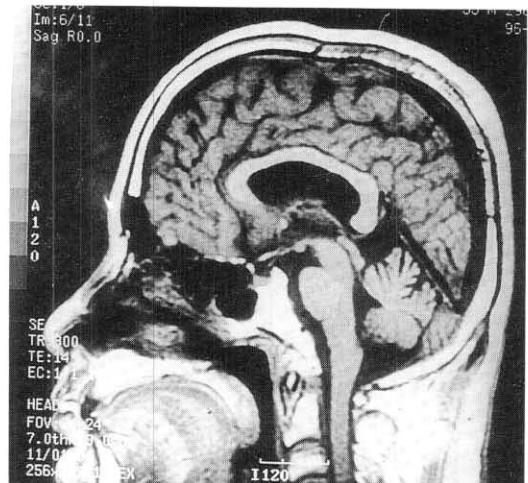


Fig. 4. Brain MRI shows cerebellar atrophy(sagittal view).

경미한 전반적 대뇌기능부전소견이 관찰되었다.

이상의 소견으로 본 환자는 뇌건황색종증 진단하에 보행훈련을 포함한 포괄적 물리치료를 시행하였고 혈중 콜레스테놀(cholestanol)의 감소를 위하여 pravastatine, UDCA의 약물을 사용하였으며 백내장에 대해 수술적 치료를 시행하였다. 퇴원 후 현재까지 외래 추적 관찰중이다.

## 고 찰

뇌건황색종증은 1937년 van Bogaert등이 처음으로 보고한 이래 1983년 Berginer등<sup>6)</sup>와 Salen등<sup>19)</sup>에 의해 건황색종, 백내장, 지적기능저하(intellectual disturbance), 경직성 하지부전마비, 소뇌성 실조, 말초신경 병변, 정신과적 질환 등을 증상으로 하는 희귀한 상엽색체 열성유전 지방대사질환으로 보고되었다. 전형적 증상으로 알려져 있는 신경학적 기능부전, 백내장, 황색종 등은 대개 환자 생애 초기에 나타나지 않아 임상적 조기 진단은 실제적으로 어려운 편이다. 그러나 백내장이 유년기에 가장 먼저 발생하는 것으로 알려져 있고, 발견당시 건황색종(특히 아킬레스건, 목, 주관절 등에 많이 생김), 신경학적 이상 증상(추체외로 및 소뇌증상), 정신지체, 정신과적 질환등이 같이 나타나는 것으로 알려져 있으며,<sup>9)</sup> 환자의 과반수 이상에서 경련발작도 나타나는 것으로 보고되고 있다. 본 환자의 경우 내원 당시 환자의

나이가 33세였으며 황색종, 백내장, 신경학적 기능 이상 소견(상부 운동 신경원 및 소뇌증상), 정신지체 등의 전형적인 임상증상이 나타났었다.

진단은 위에 열거한 임상증상 이외에 혈액을 통한 생화학적 검사를 이용하여 확진하게 되며, 이는 콜레스테롤 대사과정 중 스테롤(sterol) 중간산물의 가지에 초기산화과정을 일으키는 효소인 sterol-26-hydroxylase(마이토콘드리아에 존재)의 결함으로 발생하게 되며, 다음과 같은 현상이 나타나게 된다. 첫째로 대뇌, 황색종 및 혈장조직에 콜레스테놀의 축적이 증가되며(이는 정상인의 10배에서 100배까지 나타나게 되고),<sup>15,20)</sup> 둘째로 정상이거나 낮은 혈장 콜레스테롤치를 나타낸다.<sup>19)</sup> 셋째로 담즙산 생성에 결함이 생겨 결과적으로 cholic acid, chenodeoxycholic acid의 생성이 감소하게 되며,<sup>21)</sup> 넷째로 혈관-뇌 장벽(blood-brain barrier)의 결함으로 콜레스테놀이 뇌척수액에 증가하게 된다.<sup>18)</sup> 이러한 일련의 화학 반응을 일으키는 효소의 결함은 1993년 Leittersdorf등<sup>14)</sup>이 인간 제 2 염색체에 있는 유전인자의 변이에 의해 발생한다고 보고한 바 있으나 아직 확실히 밝혀져 있지 않은 상태다. 본 환자의 혈액검사 소견에서 보인 혈중 총 콜레스테놀 치는 정상 성인의 값보다 약 10배가 증가된 3.1 mg/dL를 나타내었고, 혈중 콜레스테롤/콜레스테놀의 비율도 정상보다 증가된 2.03%를 보여 뇌건황색종증을 확진할 수 있었다.

뇌전황색종증에서 증가된 콜레스테롤은 중추 및 말초신경계에 축적되는데 말초신경의 탈수초,<sup>16)</sup> 축삭 퇴행 과정 및 척수의 근위부 후주(posterior column), 추체회로의 병변<sup>17)</sup> 등이 주요 병인과정이고 여기에 전황색종에 의한 말초신경의 물리적 압박 및 허혈 과정,<sup>11)</sup> Schwann세포에 지질 축적등에 의한 다발성 신경병변<sup>23)</sup>들도 신경계 증상을 나타내는 병인론으로 알려져 있다.

전기생리학적 검사에서는 다양한 결과를 보이는 데 1992년 Tokimura 등<sup>22)</sup>이 보고한 바에 의하면 체성 감각신경유발전위검사의 경우 환자의 100%에서 경골신경유발전위검사의 잠시가 지연되어 있었고, 정중신경유발전위검사는 정상이었으며 약 50%의 경우에서 청각 및 시각신경유발전위검사가 비정상소견을 보인 것으로 보고하였다. 또 1991년 Dotti 등<sup>9)</sup>은 10명의 환자 중 1명을 제외한 모든 환자의 뇌파검사에서 전반적인 slow wave 소견을 보였고, 청각 및 시각신경유발전위검사 및 체성감각신경유발전위검사, 말초신경전도검사에서 이상소견을 보인 경우가 많았음을 보고하였다.

방사선학적 검사에서는 대뇌, 소뇌 및 척수회로의 컴퓨터 활영과 자기공명 영상검사에서 전반적 대뇌 및 소뇌 위축을 보이며,<sup>5)</sup> 심부 뇌백질, 측내실, centrum semiovale, 담창구(globus pallidus), 부챗살관(corona radiata)에 high signal intensity<sup>10)</sup>를 나타낸다고 보고하였다. 이러한 위축과 high signal intensity는 증가된 콜레스테롤이 신경과 축삭의 수초에 독성물질로 작용하여 위축 및 탈수초 과정이 나타나게 되며 황색종의 축적으로 인하여 비정상적인 high signal intensity를 나타내게 된다고 보고된 바 있다.<sup>8)</sup>

이전에 보고된 검사 결과들과 본 환자의 증상을 비교해 볼 때, 증가된 콜레스테롤이 중추신경계에 축적되어 상부신경원 손상의 증상(경직, 심부전 반사의 항진), 보행실조, 정신지체 및 기억, 계산, 판단력의 저하를 나타내었고 이는 뇌파검사의 전반적인 대뇌기능부전 소견이나 자기공명 검사의 소뇌위축 소견과 일치하는 것으로 생각되며, 말초신경계에 축적되어 하지의 근력 약화를 나타내었고 이는 전기생리학적 소견 중 하지 운동신경의 전도속도 감소, 유발전위 검사에서 잠시의 지연, 근전도 검사에서 척추 주위근과 하지의 근육에서 비정상적 자발전위 소견과 일치하는 것으로 생각된다. 이러한 신경계

증상은 콜레스테롤이 중추 및 말초신경에 축적되어 탈수초, 축삭 퇴행과정을 통해 증상을 일으킨 것으로 생각된다.

뇌전황색종증은 임상증상이 나타나기전에 조기에 발견하는 것이 중요한데, 1986년 Koopman 등<sup>13)</sup>은 가족력이 있는 환자의 경우 유전 상담을 시행하고 유발검사로서 경구적 cholestyramine을 투여함으로써 보인자의 조기 발견이 가능하다고 하였다.

뇌전황색종증의 치료는 chenodeoxycholic acid(750 mg /day)를 사용하여 비정상적 담즙산 생성을 억제하고, 혈장 및 뇌척수액에 형성된 콜레스테롤을 감소시키는 것이다.<sup>18,19)</sup> 약물치료는 적어도 2~3년 이상의 치료기간이 필요하며,<sup>9)</sup> 혈중 생화학적 이상소견과 함께 임상증상을 교정한다고 보고한 경우가 있으나,<sup>7)</sup> 약물 치료후 전기생리학적, 방사선학적 검사소견의 변화에 대해서는 아직도 논란이 많은 상태이다.<sup>4)</sup> 또한 이러한 환자를 조기 발견하여 신경학적 증상이 계속 진행되며 약물치료를 함으로써 진행을 예방할 수 있다.

본 연세대학교 의과대학 재활의학교실에서는 특징적 임상증상, 전기생리학적 검사, 방사선검사 및 생화학적 혈액검사를 통하여 희귀한 지방대사 질환인 뇌전황색종증 1례를 진단하였으며 이의 치료를 위해 포괄적 물리치료 및 약물치료(provastatine, UDCA)를 시행하였고 향후 이 질환의 조기 발견이 이루어 질 수 있도록 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) 이상진, 유희민, 김성주: Cerebrotendinous xanthomatosis로 생각되는 1예 증례보고. 대한안과학회지 1988; 29: 775-781
- 2) 이원기, 윤병주: Cerebrotendinous xanthomatosis 1예 증례보고. 대한안과학회지 1988; 29: 783-787
- 3) 주인수, 조필자, 김동익: 뇌경색과 동반된 Cerebrotendinous xanthomatosis 1예 증례보고. 대한신경과학회지 1988; 6: 91-96
- 4) Berginer VM, Berginer DJ, Korezyn AD, Tadmor R: Magnetic resonance imaging in cerebrotendinous xanthomatosis: A prospective clinical and neuroradiological study. J Neurol Sci 1994; 122: 102-108
- 5) Berginer VM, Berginer DJ, Salen G, Shefer S, Zimmerman DR: Computed tomography in cerebrotendinous xanthomatosis. Neurology 1981; 31: 1463-1465

- 6) Berginer VM, Foster NL, Sadowsky M, Townsend JA, Siegel GI, Salen G: Psychiatric disorders in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 354-357
- 7) Berginer VM, Salen G, Shefer S: Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984; 311: 1649-1652
- 8) Dotti MT, Feredico A, Signorini E, Caputo N, Venturi C, Filosomi G, Guazzi GC: Cerebrotendinous xanthomatosis: CT and MRI findings. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1721-1726
- 9) Dotti MT, Salen G, Feredico A: Cerebrotendinous xanthomatosis as a multisystem disease: mimicking premature ageing. *Dev Neuroscience* 1991; 13: 371-376
- 10) Hokezu Y, Kuriyama M, Kubota R, Nakagawa M, Fujiyama J, Osame M: Cerebrotendinous xanthomatosis: cranial CT and MRI studies in eight patients. *Neuroradiology* 1992; 34: 308-312
- 11) Katz DA, Scheiberg L, Horouupian DS, Salen G: Peripheral neuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis. *Arch Neurol* 1985; 45: 1008-1010
- 12) Kim JS, Lee SS, Lee KW, Lee SB, Myung HJ, Chi JG: Cerebrotendinous xanthomatosis: A case report of two siblings. *The Seoul Journal of Medicine* 1988; 29: 83-89
- 13) Koopman BJ, Waterreus RJ, Van Den Brekel HWC, Wolthers BG: Detection of carrier of cerebrotendinous xanthomatosis. *Clin Chem Acta* 1986; 158: 179-186
- 14) Leiterdorf E, Reshef A, Meiner V, Levits R, Pressman, Schwartz S, Dann EJ, Berkman NB, Cali JJ, Klapholz L, Berginer VM: Frameshift and splice junction mutation in the sterol 26-hydroxylase gene cause cerebrotendinous xanthomatosis in Jews of Moroccan origin. *J Clin Invest* 1993; 91: 2488-2496
- 15) Menkes JH, Schimschock JR, Swanson PD: Cerebro-tendinous Xanthomatosis: The storage of cholestanol within the nervous system. *Arch Neurol* 1960; 19: 47-53
- 16) Ohnishi A, Yamashita Y, Goto I, Kuroiwa Y, Murakami S, Ikeda M: De and remyelination and onion bulb in cerebrotendinous xanthomatosis. *Acta Neuropathologica* 1979; 45: 43-45
- 17) Pop PHM, Joosten E, van Spreeken A: Neuroaxonal pathology of central and peripheral nervous system in cerebrotendinous xanthomatosis. *Acta Neuropathologica* 1984; 64: 259-264
- 18) Salen G, Berginer VM, Shore V, Horak I, Horak E, Tint GS, Shefer S: Increased concentration of cholestanol and apolipoprotein B in the CSF of patients with cerebrotendinous xanthomatosis: Effect of chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1987; 316: 1233-1238
- 19) Salen G, Shefer S, Berginer VM: The metabolic basis of inherited disease, ed. 5 New York: McGraw Hill Book, 1983, pp 713-780
- 20) Salen G, Shefer S, Berginer VM: The biochemical abnormality in cerebrotendinous xanthomatosis. *Developmental Neuroscience* 1991; 13: 363-370
- 21) Salen G, Shefer S, Tint GS, Nicolau G, Dayal B, Batta AK: Biosynthesis of bile acid in the cerebrotendinous xanthomatosis. *J Clin Invest* 1976; 57: 897-903
- 22) Tokimura Y, Kuriyama M, Arimura K, Fujiyama J, Osame M: Electrophysiologic studies in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 52-55
- 23) Voiculescu V, Alexianu M, Popescu-Tismane G, Pastia M, Petrovici A, Dan A: Polyneuropathy with lipid deposits in Schwann cells and axonal degeneration in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* 1987; 82: 89-99