

Dopa 반응성 근긴장이상증

—증례 보고—

연세대학교 의과대학 재활의학교실

박창일 · 김유철 · 신지철 · 김민영 · 안 준

=Abstract=

Dopa-Responsive Dystonia

—A Case Report—

Chang Il Park, M.D., You Chul Kim, M.D., Ji Cheol Shin, M.D.
Min Young Kim, M.D. and Juhn Ahn, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine

Dystonia is a rare syndrome of sustained muscle contractions which frequently causes twisting and repetitive movements or abnormal postures. Dopa-responsive dystonia(DRD) is a slowly progressive dystonia with childhood onset. Initial gait disturbance with toe-walking, diurnal variation of symptoms, dramatic response to levodopa treatment and concurrent signs of parkinsonism are other characteristics of DRD.

We report a 22 year old woman who showed the typical characteristics of DRD and was successfully managed with medical, surgical and rehabilitational methods. Better understanding of the disease entity and its treatment options are necessary for comprehensive rehabilitational management of DRD.

Key Words: Dopa-responsive dystonia, Diurnal variation, Levodopa, Rehabilitational management

서 론

근긴장이상증은 지속적인 근육수축에 의한 반복적 운동 또는 비정상적인 자세를 유발시키는 운동장애이다⁵⁾. 1901년에 Destract¹⁰⁾가 기술한 이후에 1911년 Oppenheim¹⁸⁾이 수의적 운동사 증가하는 근육의 긴장상태와 비정상적인 자세를 강조하여 dystonia

musculorum deformans로 명명하였다. 근긴장이상증은 크게 병인, 분포 위치, 발병 시기에 의해 분류된다²⁰⁾. 병인에 따라서 신경학적 손상이나 장애가 없는 경우인 원발성 혹은 특발성 근긴장이상증과 대개 기저핵에 병변이 있는 속발성 근긴장이상증으로 구분된다. 운동계 증상의 분포하는 위치에 따라서 한 신체 부위에 중상이 발현되는 국소형, 한 신체 부위 이상에 발현되는 분절형, 적어도 한쪽 하지와 척추, 그 외의

부분에 발현되는 전신형으로 분류되며, 발병시기에 의하여 유년기형, 청소년기형, 성인형으로 구분된다^[1].

특히 증상 발현 연령이 근진장이상증의 진행을 예측하는데 가장 중요한 요소이다. 근진장이상증은 증세가 고정적이지 않고 진행되는 특징적 양상을 보이는데, 증상 발현 연령이 낮거나, 증세의 정도가 심하여지는 경우 혹은 발병시에 비정상적인 자세와 더불어 통증이 있는 경우, 또 국소형에서 다른 부위로 이환되는 경우, 근진장이상증은 진행하기 쉽다^[5]. 그러므로 유년기에 발병하고 하지에 처음 증상이 발현되는 국소형 이긴장증의 약 87%는 1년내에 전신형으로 되기 쉽다^[7].

한편 1971년 Segawa 등^[9]은 유년기에 발병하며 보행장애, 증상의 현저한 일중변화(오후로 갈수록 증상이 심해지고 수면후에는 증상이 호전됨)와 L-3,4-dihydroxyphenylalanine(L-dopa)에 의한 증상 완화를 특징으로 하는 근진장이상증의 한 유형을 보고하였으며, 1988년 Nygaard 등^[16,17]은 이를 dopa 반응성 근진장이상증으로 분류하였다.

연세대학교 의과대학 재활의학교실에서는 9세부터 진행된 운동완서, 강직(rigidity), 현저한 증상의 일중변화, 양측 첨내번족 변형을 보인 dopa 반응성 근진장이상증 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

22세 여자 환자로 보행장애와 양측 첨내번족 변형을 주소로 본원 재활의학과에 입원하였다. 가족력상 근골격계 또는 신경계 이상을 보였던 경우는 없었다. 환자는 9세부터 특이한 사고나 사건 없이 양측 하지 원위부부터 운동완서와 강직 증상이 발현하여 서서히 체간과 상지로 진행되었고, 양측 첨내번족 변형이 진행되어 11세경부터는 독립보행이 불가능해지고, 실내에서 무릎으로 기어다녔다. 하루종 오후가 되면서 상기 증상이 악화되는 양상을 보였고, 정확한 진단을 받지 못한 채 집에서 지내왔다.

내원 당시 이학적 검사상, 기립시에 과도한 요추부의 전만과 상흉추부의 후만, 양측 하지의 전반슬을 보였고, 자세 변경 및 균형유지에 어려움이 관찰되었다. 사경과 양측 상지에 경도의 체위성 진전이 관찰되었고, 긴장시와 보행시에 더욱 뚜렷하였다. 도수검사에서

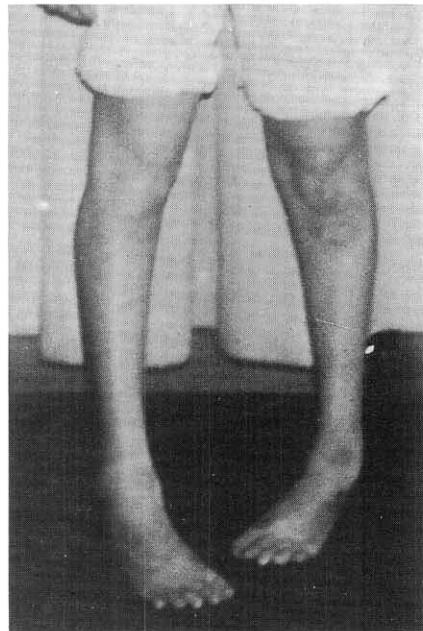


Fig. 1. Preoperative equinovarus state.

사지의 근력은 양측 근위부와 원위부 모두에서 good grade를 보였으며, 감각기능은 통각, 촉각, 진동, 고유감각 모두에서 정상이었다. 사지에서 심부건반사가 항진되어 있었고 또한 중등도의 강직이 있었다. 양측 족관절은 첨내번족 변형이 있었으며 양측 모두 저굴각도 60° 및 내변각도 25°에서 구축이 있었다(Fig. 1). 환자의 보행은 양측 목발을 사용하여 하지에 체중이 부하되지 않은 상태로 오전에는 20m 정도 가능하였으나 오후가 되면 실내에서만 가능하였고, 일상생활동작은 독립적으로 수행할 수 있었다. 언어, 정서, 행동 및 의사소통에는 특이한 이상소견 없었다.

일반혈액검사, 요검사, 일반화학검사, 전해질검사, CK, CK-MB, LDH는 정상 범위였다.

뇌자기공명영상검사에서 교와 연수의 다발성 해면정맥동 기형이 의심되었으나 임상양상과는 일치하지 않았다.

전기진단검사상, 신경전도검사 및 정중신경과 경골신경 체성유발전위검사는 정상이었고, 침근전도검사에서도 이상 소견을 보이지 않았다.

한국판 웨슬러 성인용 지능검사에서 동작성지능은 61, 언어성지능은 70, 전체지능은 64로서 경도의 정신



Fig. 2. Post operative corrected state of equinovarus.

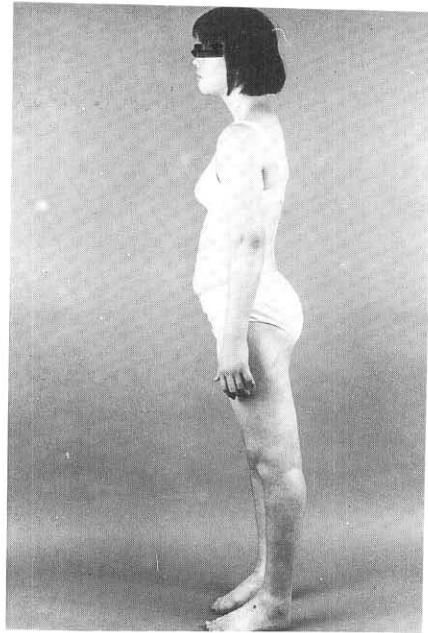


Fig. 3. Improvement of general postures after operation.

지체에 해당되었으나 환자의 학력수준이 낮고 문화적, 교육적 환경이 빈약하여 자작능력의 발달기회가 부족한 것이 원인으로 생각되었다.

Dopa 반응성을 알아보기 위해 madopar(levodopa, benserazide)를 일일용량 50 mg부터 투약하기 시작하여 150 mg으로 유지하면서 운동완서, 강직, 진전 등의 증상이 감소하였고, 오후에도 side bar를 잡은 상태에서 독립적 보행이 가능하였다.

이상의 소견으로 dopa 반응성 근긴장이상증 진단하여 사지와 체간의 근력강화 및 관절범위운동, 근긴장도 조절 및 균형유지를 위한 물리치료 및 작업치료를 받았으며, 내원 36일째와 62일째 각각 우측과 좌측 아킬레스건 연장술을 시행받고, 장하지 석고 고정을 제거하면서 양측 족관절 변형방지를 위해 단하지 보조기를 착용하였다.

치료결과, 양측 족관절의 움직임이 가능하여져서, 운동범위는 저굴각도 $45^{\circ}/30^{\circ}$, 배굴각도 $-5^{\circ}/0^{\circ}$, 내번각도 $0^{\circ}/0^{\circ}$ 로 측정되었고, 기립시 균형유지가 쉬워졌다. 전반슬과 요추부 전만이 감소되었으며, 양측 목발로 체중이 부하된 상태에서 실외에서 독립보행을 할

수 있게 되어 입원 122일째 퇴원하였다(Fig. 2, 3).

고 찰

Dopa 반응성 근긴장이상증은 주로 유년기에 시작되어 자세 및 운동장애를 보이는 질환으로, 초기에는 하지로부터 시작하며 점차 진행하여 4~5년내 모든 사지에 장애를 보이게 된다⁸⁾. Dopa 반응성 이긴장증의 증상 발현은 평균 6.1세로 12세 이후에는 흔하지 않으며¹⁷⁾, 임상양상으로 운동완서증, stiff legged 보행 양상을 보이는 것이 첫 징후로 75%의 환자에 있어서 증상이 심해지게 되며, 운동후 쉽게 피로하게 되고 휴식과 수면으로 증상이 완화된다¹²⁾. 족부에 경직과 근육 긴장상태의 증가가 나타나면서, 내변과 저굴이 진행되어 발끝으로 걸게되고 전형적인 첨족변形이 일어난다. 이로 인하여 자세의 불안정성을 보이며 50%에서 axial 근긴장이상증(사경, 척주축만증, 척주전만증)이 나타난다⁸⁾.

증상 발현이 빠를수록 전신형 근긴장이상증으로 진행될 확율이 높으며, 여성에서는 증상이 더 빠른 시기

에 나타나고 남성에 비해 유병률이 2.5배 높은 것으로 알려져 있다⁹⁾. Dopa 반응성 근진장이상증은 불완전 표현율을 가진 상염색체 우성 유전방식을 취하는 것으로 밝혀졌는데, 본 환자와 같이 가족력이 발견되지 않는 경우는 새로운 유전 돌연변이 혹은 낮은 표현율 등이 원인으로 알려져 있다¹⁵⁾.

이 질환의 병태생리는 정확히 밝혀지지 않았으나¹⁴⁾, levodopa의 투여로 현저하고 지속적인 효과를 보이는 것으로 보아 흑질-선조체 도파민 체계(nigro-striatal dopaminergic system)와 관련이 있는 것으로 여겨지며, 유병 기간에 관계없이 levodopa에 대한 지속적인 반응을 보이는 점에서 구조적인 변화보다는 기능 저하가 관련이 있는 것으로 밝혀져 있다^{1,2,17)}. 그리고 증상의 일중변화가 있는 환자의 뇌척수액에서 catecholamine과 serotonin 합성에 관여하는 tyrosine hydroxylase의 조효소인¹⁴⁾ biopterin 농도가 감소되어 있어, tyrosine hydroxylase의 활동도가 이 질환의 병태생리와 관련된 것으로 추정하고 있다²¹⁾.

Dopa 반응성 근진장이상증은 특정적인 임상양상과 levodopa에 대한 현저한 치료반응성으로써 진단이 가능하며, 다른 특정 검사에 의한 진단 방법은 없는 실정이다. 또한 유년기에 근진장 이상을 나타내는 다른 유사 질환과 감별이 필요한데, 유년기 parkinsonism은 증상의 일중 변화가 있고, levodopa에 대한 반응도 좋으나 장기치료시 이에 의한 운동장애가 나타나고, 중상발현이 비교적 늦으며(평균 10~15세) 특징적인 안정시의 진전이 나타난다.

그리고 특발성 염전성 근진장이상증(idiopathic torsion dystonia)은 남자에 빈도가 높으며 levodopa에 대한 치료반응이 현저하지 않다는 점으로 감별할 수 있으며¹⁷⁾, 특발성 염전성 근진장이상증은 30~40%의 표현율을 가진 상염색체 우성(9q34)^{16,19)} 인데 반하여 dopa 반응성 근진장이상증은 9번째 염색체와는 관련이 없는 것으로 밝혀졌다⁶⁾.

Dopa 반응성 근진장이상증 환자의 치료는 소량의 levodopa(100~300 mg/d)로 즉각적이고 거의 정상에 가까운 반응을 얻을 수 있으며¹⁷⁾, 추적관찰시, 대부분의 환자의 경우 부작용이나 약용량의 조절없이 장기간 치료해오고 있다⁸⁾. 그러므로 다양한 임상양상과 특별한 검사방법이 없어 감별진단과 치료가 힘든 점 때문에 근진장이상증 환자에게 levodopa의 투여를 시

도해보는 것이 권장되고 있다¹³⁾. 이 질환은 약물에 의해 증상의 현저한 호전을 보이고 치료가 가능한 운동장애 질환이라는 점에서 초기에 정확한 진단과 적절한 치료가 무엇보다도 중요하리라 생각한다.

결 롬

연세대학교 의과대학 재활의학교실에서는 9세부터 진행된 보행장애와 양측 첨내번족을 보인 dopa 반응성 근진장이상증 환자를 포함해 재활치료 및 수술을 통하여 양측 목발로 독립보행이 가능해진 중례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) 김재우, 조규섭, 명호진: 유전성 진행성 근진장이상증. 대한신경과학회지 1990; 8: 389-392
- 2) 김동훈, 나상육, 황선출, 최문성: 증상의 일중변화를 보이는 Hereditary progressive dystonia. 대한신경과학회지 1990; 8: 344-348
- 3) Angelini L, Nardocci N, Rumi V, Lamperto E: Idiopathic dystonia with onset in childhood. J Neurol 1989; 236: 319-321
- 4) Boyd K, Patterson V: Dopa responsive, a treatable condition misdiagnosed as cerebral palsy. Br Med J 1989; 298: 1020-1021
- 5) Bradley WG, Daroff RB, Fenibel GM, Marsden CD: Neurology in clinical practice, Boston: Butterworth-Heinemann, 1991, pp326-328
- 6) Brin MF, Bressman SB, Moskowitz CB: Autosomal dominant dystonia in a large North American family. Neurology 1987; 37(Suppl 1): 137
- 7) Chen RS, Huang CC, Lu CS: Dopa-responsive dystonia. Clin Neurol Neurosurg 1996; 98: 43-46
- 8) Costeff H, Gadoth N, Mendelson L: Fluctuating dystonia responsive to levodopa. Arch Dis Childhood 1987; 62: 801-804
- 9) Deonna T: Dopa-sensitive progressive dystonia of childhood with fluctuation of symptoms-Segawa's syndrome and possible variants. Neuropediatrics 1986; 17: 75-80
- 10) Destarac: Torticolis spasmodique et spasmes fonctionnels. Neurol 1901; 9: 591-597
- 11) Fahn S, Jankovic J: Practical management of

- dystonia. Neurol Clin* 1984; 1: 555-569
- 12) Fahn S: *The varied clinical expressions of dystonia. Neurol Clin* 1984; 2: 541-553
- 13) Fletcher NA, Thompson PD, Scadding JW: *Successful treatment of childhood onset symptomatic dystonia with levodopa. J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56: 865-867
- 14) Marsden CD, Rothwell JC: *The physiology of idiopathic dystonia Can J Neurol Sci* 1987; 14: 521-527
- 15) Moskowitz: *The primary dystonias of childhood. J Neurosci Nurs* 1991; 23: 175-178
- 16) Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC: *Dopa-responsive dystonia. Adv Neurol* 1988; 50: 377-384
- 17) Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S: *Dopa-responsive dystonia. Neurology* 1991; 41: 174-181
- 18) Oppenheim H: *Über eine eigenartige krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen alters. Neurol* 1911; 30: 1090-1107
- 19) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H: *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Adv Neurol* 1976; 14: 215-33
- 20) Spinella GM, Sheridan PH: *Research opportunities in dystonia. Neurology* 1994; 44: 1177-1179
- 21) Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HS: *Handbook of clinical neurology, Amsterdam: Elsevier science publishers*, 1986, pp529-539