

유전성 Olivopontocerebellar Atrophy (Menzel 형, OPCA III) 1 가족례

연세대학교 의과대학 신경과학교실

임승길 · 선우일남 · 김기환

연세대학교 의과대학 안과학교실

권 오 동

연세대학교 의과대학 방사선과학교실

서 정 호

— Abstract —

A Family of Hereditary Olivopontocerebellar Atrophy (Menzel type OPCA, OPCA III with retinal degeneration)

Seung Kil Lim, M.D., Il Nam Sunwoo, M.D., Ki Whan Kim, M.D.

Department of Neurology

Oh Woong Kwon, M.D.

Department of Ophthalmology

Jung Ho Suh

Department of Radiology, Yonsei University College of Medicine

This is a case report of the familial olivo-ponto-cerebellar atrophy (Menzel type OPCA, OPCA III with retinal degeneration).

The patient is a 37 year-old male with 5 years history of slowly progressive cerebellar ataxia, dysarthria, visual change, horizontal nystagmus and signs of pyramidal dysfunction. The CT brain scan shows significant atrophy of brain stem and cerebellum with dilatation of cisterns.

His younger sister, also, has similar clinical manifestations and radiological abnormalities, but mild. By history, his mother who died at 47 years of her age looked like to have same kind of chronic disease.

서 론

소뇌성 운동실조증 보이는 퇴행성 질환은 그 종류가 대단히 많으나 아직 원인을 모르고 임상증상이 아주 다양, 복잡하기 때문에 분류 및 진단명이 명확하지 못하다

(Woodworth, Beckett 및 Netsky, 1959). 그러나 일반적으로 소뇌의 퇴행성 질환은 소뇌피질위축(cerebellar cortical atrophy) 질환군, 뇌간-소뇌위축(ponto-cerebellar atrophy) 질환군, 척수-소뇌위축(spino-cerebellar atrophy) 질환군의 세 가지 군으로 크게 나눌 수 있는데 이 중 pontocerebellar atrophy 군에 속하는 대표

적인 질환이 olivopontocerebellar atrophy (이하 OPCA로 함)이다 (Blackwood와 Corsellis, 1976).

저자들은 최근 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에 입원한 환자중 임상특징 및 전산화단층촬영상 OPCA Menzel 형으로 진단되는 37세, 32세의 남매환자를 경험하였는데 아직 우리나라에서는 이 질환에 대한 보고가 거의 없는 것으로 사료되어 이를 보고하고자 한다.

증례 보고

성 명 : 정 ○수

나 이 : 37세

성 별 : 남자

현병력 : 비교적 건강하던 환자는 5년전부터 서서히 진행되는 보행장애와 양측 하지의 쇠약감, 1년 전부터 나타난 구음장애를 주소로 본원에 입원하였다.

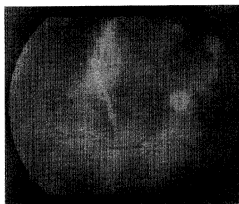
이학적 소견 : 중등도의 발육정도 및 영양상태로서 의식은 명료하였고 지남력이나 판단력도 정상 범주였다. Pes cavus나 척추후만등은 없었고 일반적인 이학적소견에서도 특기할 이상이 없었다. 신경학적 검사상 나안시력은 양안 20/200 이었고 교정시력 20/50으로 시야결손은 없었다. 외안근의 운동장애는 없었으나 심한 수평성 안구진탕(nystagmus)이 측주시(lateral gaze) 방향으로 뚜렷하였고 동공은 양측 모두 중등도의 크기로 동일하였으며 대광반사 및 accommodation은 정상이었다. 안저검사상 우안에는 5DD(disc diameter) 길이의 활모양(arc shape)의 망막색소 상피가 탈색되어 백색으로 보이는 부분이 시신경유두의 이측으로 3

DD 정도 떨어져 상하로 떨어져 fovea까지 연결되어 있었고, 좌안에는 5DD 정도 길이의 활모양 망막색소상피의 탈색부분이 시신경유두의 이측으로 4DD 정도 떨어져 좌우로 떨어져 있었다(도 1). 또한 중등도의 구음장애가 있었으나 연하곤란등의 특별한 다른 뇌신경장애는 관찰되지 않았다.

위치감각, 진동감각, 촉각, 통각 및 온도감각등은 좌우대칭으로 정상이었으나 좌측 상하지의 근력이 grade IV/V로 약간 감소되어 있었다. 심부전반사는 전체적으로 항진되어 있었는데 특히 좌측에서 더 뚜렷하였고 Babinski 증후는 양측에서 관찰되었다. 포제복부반사는 대칭으로 정상반응을 보였다. 소뇌기능장애는 양측에서 다 현저하였으나 특히 좌측이 더 뚜렷하였다.

가족력(도 2) : 47세에 사망한 환자의 모친은 병력상으로 35세부터 보행장애와 운동실조가 서서히 진행되고 42세부터는 시력장애가 심하여져서 거의 움직일 수 없는 상태로 지내다가 47세에 사망하였다고 한다. 환자의 외삼촌은 35세에 사망하였다고 하는데 병력이 불확실하기 때문에 무슨 질환으로 사망하였는지 알 수 없었다. 현재 32세인 환자의 여동생은 8년전에 결혼한 4자녀의 어머니로써 비교적 건강하였으나 3년전 최종 출산이후부터 양측하지의 쇠약감과 보행장애가 나타났다고 한다. 신경학적 진찰상 수평성안구진탕이 있었고 감각기능이나 근력은 비교적 정상이었으나 심부전반사가 전체적으로 항진되어 있었으며 Babinski 증후가 양측에서 관찰되었다. 또한 소뇌기능은 양측에서 대칭적으로 중등도의 이상을 보였는데 그 정도는 오빠에 비하면 약간 경한 것으로 판단되었다.

검사소견 : 일반혈액검사소견상 백혈구수는 $7,100/\text{mm}^3$



도 1. 환자의 안저검사 소견

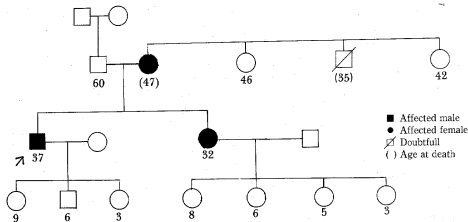


Fig. 2. Pedigree of the patient.

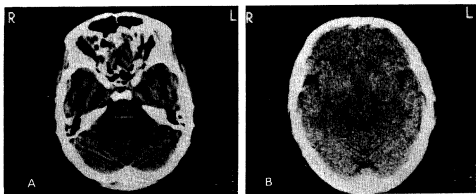


Fig. 3. Brain CT scan of patient.

Mild enlargement of pontine cistern(A), quadrigeminal and superior cerebellar cistern with increased folia pattern(B) also denote pontocerebellar atrophic change.

Hb 13.2 g/dl, Hct 38.2 %이었고 뇨검사와 SMA에 의한 간 및 신장기능은 정상 범주였다. 갑상선기능은 T4 8.44 ug/dl, T3 107.78 ng/dl, free T4 1.46 ng/dl, TSH 6.87 unit로 모두 정상이었다. 흉부X-선 촬영 및 심전도검사에서는 특기할 이상소견이 없었다.

전산화단층촬영소견 : 환자의 CT소견 (도 3)에서는 뇌교주위 뇌조(cistern)의 경미한 확장과 그 상부에서 주위조(ambient cistern)와 superior cerebellar cistern의 확장이 있었으며 소뇌충부(vermis) folia의 증가가 관찰되었다.

또한 환자 여동생의 CT (도 4)에서도 뇌교조와 quadrigeminal cistern의 확장이 있었으나 그 정도는 심하지 않았다.

고 안

소뇌성 운동실조를 특징으로 하는 질환들은 그 임상증상이 다양하고 병리학적 소견도 일정하지 않으며 소위 말하는 전형적인(classical) 경우보다 변이형(variants)이 더 많기 때문에 만족할만한 분류 및 명명법이 없다고 할 수 있다(Berciano, 1982). 그러나 임상적 및 병

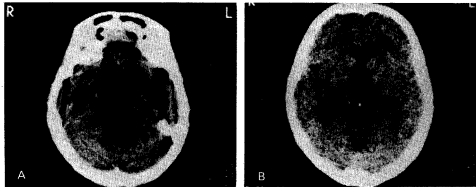


Fig. 4. Brain CT scan of the patient's sister.

Mild enlargement of perimesencephalic cistern(A), wings of ambient and superior cerebellar cistern(B) indicate atrophic change of brainstem & cerebellar vermis.

리학적 특징상 소뇌성 운동실조를 나타내는 질환들은 1) 운동실조의 소뇌위축 증상과 함께 척수의 퇴행성 변화 증상인 감각(특히 체위감각) 장애, 상운동신경증상, 전반사의 소실, 근위축, pes cavus, scoliosis 등을 나타내는 Friedrich's Ataxia를 포함하는 척수소뇌위축성질환, 2) 소뇌피질의 위축 및 그 증상만이 현저한 소뇌피질위축질환, 3) 소뇌위축 증상과 뇌간기능 장애가 현저한 소뇌-뇌간위축질환군으로 나눌 수 있다(Blackwood와 Corsellis, 1976).

본 증례는 소뇌기능 장애와 함께 강직성 근무력증, 전반사의 항진, Babinski 증후, 수평성 안구진탕등이 있으면서 Friedrich's ataxia에서 흔히 보이는 척추증상이 없기 때문에 소뇌-뇌간위축질환군에 속한다고 할 수 있다. 더욱기 발병 연령도 척수-소뇌위축질환군이 20세 이전에, 소뇌피질위축질환군이 평균 57세의 고연령군에서 발병하는에 비하여 본 증례의 28-32세의 발병연령은 소뇌-뇌간위축질환군을 더욱 의심하게 한다고 할 수 있다. 이 소뇌-뇌간위축질환군에는 OPCA와 Dentato-rubral degeneration(Ramsey-Hunt syndrome) 두가지가 있는데(Adams와 Victor, 1981), 상기 환자들은 추체로 증상이 현저하면서 간대성 근경련이나 후각증후(posterior column sign)가 없기 때문에 Ramsey-Hunt 증후군의 가능성을 배제할 수 있다(Adams와 Victor, 1981).

OPCA는 병리학적으로 하감랑상핵, basis pontis 및 소뇌의 위축을 특징으로 하는 질환이지만 그외에도 뇌저핵, dentate nuclei 및 척수에도 정도의 퇴행성변화

를 보이며(Petito 등, 1973; Landis 등, 1974), 임상적으로 운동실조, 수지진전, 구음장애, 보행 장애와 함께 치매, 시력감퇴, 외안근운동장애, 안구진탕, 연하곤란, 불수의운동, 파킨슨병양증후, 추체로장애, 팔약근이성등을 나타내게 되는데 유전적인 경우도 있고 우발적인 경우도 있다(Berciano, 1982; Eadie, 1960; Eadie, 1975; Koeppe와 Hans, 1976; Koeppe 등, 1977; Wadia, 1977). Berciano(1982)는 문헌상에 보고된 117예의 OPCA를 재 검토하고 유전형이 전체의 46%이며 그중 대부분은 체염색체 우성이었으나 체염색체 열성인 경우도 있다고 보고하였는데 물론 학자(Konigsmark와 Weiner, 1970)에 따라서는 우발형 OPCA를 체염색체 열성질환으로 간주, 모든 OPCA를 유전성질환으로 취급하기도 하지만 여러가지 병리학적, 임상적 특징으로 보아 대부분의 학자는 가족력이 뚜렷한 OPCA를 Menzel 형, 우발적인 OPCA를 Dejerine-Thomas 형으로 분류한다(Blackwood와 Corsellis, 1976; Eadie, 1975).

여기에 따르면 본 증례는 그 가족력상 불완전하지만 체염색체우성 유전질환으로 간주될 수 있기 때문에 Menzel 형 OPCA로 진단되는데 분류의 세분화를 주장하는 Konigsmark와 Weiner(1970)의 분류법(표 1)에 의하면 시력장애의 가족력과 함께 본 환자에서 망막상피의 부분적인 탈색이 동반된 망막의 퇴행성변화가 양안에서 관찰되었던 것으로 보아 OPCA 111, with retinal degeneration로 생각된다(Weiner 등, 1967). 그러나 유전형 OPCA의 임상증상과 병리학적 소견은 우발에 비하여 훨씬 더 복잡하고 다른 유전형 운동실조(heredit-

Table 1. The Olivopontocerebellar Atrophies: Clinical and Pathological Findings

Type	Age		Transmission	Clinical Findings	Pathology
	Onset	Death			
OPCA I, Menzel type	14-58	32-60	Dominant	Unsteady gait, dysarthria, clumsiness of hands, tremor of body and extremities, sensory loss, involuntary movements, upper motor neuron signs, extensor plantar responses.	<i>Spinal cord:</i> Neuronal loss in anterior, posterior and Clarke's columns. Variable fiber loss in cerebellar tracts and posterior funiculus. <i>Medulla:</i> Marked loss of cells in inferior olivary nucleus. <i>Pons:</i> Loss of nuclei pontis and fibers of middle cerebellar peduncle. <i>Cerebellum:</i> Loss of Purkinje cells over hemispheres, sparing the vermis. Mild loss of granule cells and variable loss of dentate nucleus cells. Loss of cerebellar white matter.
OPCA II, Fickler-Winkler type	20-80	33-84	Recessive	Cerebellar ataxia, depressed tendon reflexes, normal sensation.	<i>Spinal cord:</i> Normal to mild anterior horn cell loss. <i>Medulla:</i> Neuronal loss in inferior olivary nucleus. <i>Pons:</i> Neuronal loss in basis pontis. <i>Cerebellum:</i> Mild atrophy with Purkinje cell loss, more marked in hemispheres. <i>Midbrain:</i> Normal to loss of substantia nigra neurons.
OPCA III, with retinal degeneration	1-34	14-75	Dominant	Ataxia, tremor of arms and head, dysarthria, progressive visual loss and blindness.	<i>Spinal cord:</i> Normal to mild loss of posterior funiculus and spinocerebellar fibers. <i>Medulla:</i> Loss of inferior olivary nucleus neurons with gliosis. <i>Pons:</i> Loss of neurons of basis pontis and loss of middle cerebellar peduncle fibers. <i>Cerebellum:</i> Purkinje cell loss over hemispheres, especially superior surfaces. Some loss of granule cells. Moderate loss of dentate neurons. <i>Retina:</i> Severe loss of ganglion cells, retinal adhesions and loss of pigment epithelium.
OPCA IV, Schut-Haymaker type	17-30	26-48	Dominant	Ataxia of arms and legs, severe dysarthria, laryngeal and facial palsy, dysphagia, hypoaffective to hyperactive reflexes.	<i>Spinal cord:</i> Normal to loss of dorsal column and spinocerebellar fibers and of anterior horn cells. <i>Medulla:</i> Loss of neurons of inferior olivary nucleus and of cranial nerves X and XII. <i>Pons:</i> Loss of nuclei basis pontis. <i>Cerebellum:</i> Atrophy of folia and loss of Purkinje cells and dentate neurons. Atrophy of cerebellar white matter.
OPCA V with dementia, ophthalmoplegia, and extrapyramidal signs	7-45	11-63	Dominant	Ataxia of extremities, dysarthria, progressive oculomotor paralysis, dementia, marked extrapyramidal signs.	<i>Spinal cord:</i> Normal to pallor of spinocerebellar tracts. <i>Medulla:</i> Severe loss of inferior olivary nucleus neurons. <i>Pons:</i> Marked loss of basis pontis neurons. <i>Cerebellum:</i> Marked atrophy. Severe Purkinje cell loss, mild loss of granule cells. Normal dentate nuclei. <i>Midbrain:</i> Normal to loss of substantia nigra and oculomotor nucleus neurons. <i>Cerebrum:</i> Neuronal loss in cerebral cortex, lenticular and caudate nuclei.

ary ataxia)의 증상과 중복되는 경우가 흔하기 때문에 Berciano(1982)는 상기세분인 큰 의의가 없고 Menzel 형과 Dejerine-Thomas 형으로 구분하는 것이 더 현실적이라고 주장하였다.

이 질환의 진단은 물론 부검에 의하여 확실하여 지지만 발병연령, 가족력 및 상기의 임상증상과 함께 소뇌와 뇌간의 위축, cistern의 확장등을 관찰함으로써 가능한데 전산화단층촬영이 가장 도움이 되는 검사법이라고 믿어진다(Allen, Martin 및 McLain, 1979; Pedersen and Gyldensted, 1978). 최근에는 뇌유발전위검사가 이 질환의 진단에 도움이 된다는 보고(Gilroy and Lynn, 1978; Hammond와 Wilder, 1983; Stockard와 Rossiter, 1977)도 있으나 이 검사는 해부학적 병소의 확인보다도 신경전도경로의 기능을 검사하는 것이기 때문에 간접적인 도움을 얻을 수 있을 뿐 앞으로 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다. 본 증례가 전산화단층촬영상 비교적 뚜렷한 병변을 나타내는데 비하여 여동생에게는 경미한 이상소견 밖에 없었던 것은 아마 여동생의 임상경과 기간이 오빠보다 짧기 때문인 것으로 추측된다.

이 질환의 치료로는 대증요법 이외 Livingston(1981)이 여러가지의 소뇌성 운동실조 환자에서 choline chloride를 경구투여하여 임상증세의 호전을 관찰하였다는 보고가 있지만 현재까지 만족할 만한 치료법이 없는 것으로 알려져 있다.

결 론

저자들은 소뇌성 운동실조, 구음장애, 후체로증상, 수평성 안구진탕, 망막변성등을 보이는 유전형(Menzel형) OPCA, OPCA III 1 가족례를 경험하였기에 이를 보고한다.

REFERENCES

1. Adams R.D. and Victor M.: *Principles of neurology*, McGraw-Hill Publisher, New York 1981, pp 815-821.
2. Allen J.H., Martin J.T. and McLain L.W.: *Computed tomography in cerebellar atrophic processes*. *Radiology* 130:379, 1979.
3. Berciano J.: *Olivopontocerebellar atrophy: A review of 117 cases*. *J.Neurol Sci* 53:253, 1982.

4. Blackwood W. and Corsellis J.A.N.: *Greenfield's neuropathology*, Edward Arnold Publisher, London 1976, pp 622-626.
5. Eadie M.J.: *Olivopontocerebellar atrophy*. In: Vinken P.J. and Bruyn B.W.(Eds), *Handbook of clinical neurology*, Vol 21(System disorders and atrophies. Part 1), North-Holland Publishing Co., Amsterdam 1975, pp 403-451.
6. Gilroy J. and Lynn G.E.: *Computerized tomography and auditory evoked potentials: Use in the diagnosis of olivopontocerebellar degeneration*. *Arch Neurol* 35:143, 1978.
7. Hammond E.J. and Wilder B.J.: *Evoked potentials in olivopontocerebellar atrophy*. *Arch Neurol* 40:366, 1983.
8. Koeppe A.H. and Hans M.B.: *Supranuclear ophthalmoplegia in olivopontocerebellar degeneration*. *Neurology* 26:764, 1976.
9. Koeppe A.H., Hans M.B., Shepherd D.I. and Best P.V.: *A dult onset hereditary ataxia in scotland*. *Arch Neurol* 34:611, 1977.
10. Konigsmark B.W. and Weiner L.P.: *The Olivopontocerebellar atrophies-A review*. *Medicine* 49:227, 1970.
11. Landis D.L., Rosenberg R.N., Landis S.C., Schut L. and Nihan W.L.: *Olivopontocerebellar degeneration- Clinical and ultrastructural abnormalities*. *Arch Neurol* 31:295, 1975.
12. Livingston I.R., Mastaglia F.L., Pennington R.J.T. and Skilbeck C.: *Choline chloride in the treatment of cerebellar and spinocerebellar ataxia*. *J Neurol Sci* 50:161, 1981.
13. Pedersen L. and Gyldensted C.: *Computed tomography in hereditary ataxia*. *Acta Neurol Scandinav* 58:81, 1978.
14. Petit C.K., Hart M.N., Porro R.S. and Earle K.: *Ultrastructural studies of olivopontocerebellar atrophy*. *J. Neuropath Exp Neurol* 32:503, 1973.
15. Stockard J.J. and Rossiter V.S.: *Clinical and pathological correlates of brain stem auditory response abnormalities*. *Neurology* 27:316, 1977.
16. Wadia N.H.: *Heredofamilial spinocerebellar degeneration with slow eye movements- Another variety of olivopontocerebellar degeneration*. *Neuron* 25:147, 1977.

17. Weiner L.P., Konigsmark B.W., Stoll J. and magladery J.W.: *Hereditary olivopontocerebellar atrophy with retinal degeneration. Arch Neurol* 16:364, 1967.
18. Woodworh J.A., Beckett R.S. and Netsky M.G.: A

composite of hereditary ataxias- A familial disorder with features of olivopontocerebellar atrophy, Leber's optic atrophy and Friedreich's ataxia. A.M.A. Arch Intern Med 104:594, 1959.
