

원발성 아밀로이드 다발말초신경병증 1예

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 소아과학교실*, 병리과학교실**, 세포유전학검사실***

최병욱 · 선우일남 · 이진성* · 김태승** · 서미라***

—Abstract—

A Case of the Primary Amyloid Polyneuropathy

Byung-Ok Choi, M.D., Il-Nam Sunwoo, M.D., Jin-Sung Lee, M.D.,
Tae-Seung Kim, M.D.**, Mi-Ra Suh,***

Department of Neurology, Pediatrics, Pathology** and Cytogenetic laboratory***
College of Medicine Yonsei University*

Amyloidosis which represents neuropathy due to the systematic amyloid fibril deposits has two types; the non-hereditary primary amyloid polyneuropathy(PAP) and the familial amyloidotic polyneuropathy(FAP). The clinical manifestations of the two diseases are similar, but the FAP is an autosomal dominant disease and has better prognosis than the PAP. The PAP is a rare disease which displays relatively rapid progress and severe hypoalbuminemia.

We report a 50-year-old male patient admitted due to weight loss, orthostatic hypotension, and the unique sensory changes which pain and temperature sensations are decreased on the periumbilical area and lower extremity. The patient shows severe proteinuria, hypoalbuminemia and generalized edema. There are definite amyloid deposits in the biopsied sural nerve in the light and polarizing microscope and amyloid fibrils in the electron microscope. But no abnormality of transthyretin gene is found in this patient and one cousin. The transthyretin DNA analysis is useful for the differential diagnosis of PAP and FAP.

서 론

아밀로이드증(Amyloidosis)은 섬유성 단백질인 아밀로이드(Amyloid)가 체내 여러 장기에 침착되어 기능장애를 초래하는 질환군으로, 신경병증을 일으키는 아밀로이드증에는 원발성 아밀로이드 다발말초신경병증(Primary amyloid polyneuropathy, 이하 PAP로 약함)과 가족성 아밀로이드성 다발말초신경병증(Familial amyloidotic polyneuropathy, 이하 FAP로 약함)의 2가지가 있다(Andrade, 1952; Schaumburg 등, 1992; Kyle과 Dyck, 1993). PAP와 FAP는 임상 증상이 유사하지만, 전자는 가족력이 없고 저알부민혈증이 더 심하게 나타나며, 증세가 비교적 빠르게 진행한다는 특징이 있고(Araki 등, 1968; Ikeda 등, 1992; Schaumburg 등, 1992; Kyle과 Dyck, 1993), 후자는 상염색체 우성 질환으로써 transthyretin (이하 TTR로 약함) DNA 유전자의 정상 돌연변이가 관찰되며, 비교적 예후가 양호하고 간이식 등의 치료에 효과가 있다(Saeki 등, 1992; Holmgren 등, 1993; Skinner 등, 1994; Miyazato 등, 1994; Ikeda, 1994). 우리 나라에서는 간, 심장, 심장, 피부 및 감각선을 침범한 원발성 아밀로이드 증은 이미 여러 예가 보고되어 있으나(이중근 등, 1969; 박용진 등, 1981; 곽형일 등, 1982; 서상열 등, 1983; 오하영 등, 1983; 허동현 등, 1983; 이정애 등, 1990) 저자들이 조사한 바로는 말초신경을 침범한 예는 아직 보고된 바 없었다.

저자 등은 최근 체중 감소, 사지의 운동 및 감각 장애와 기립성 저혈압 등의 자율신경장애를 주증상으로 입원한 50세 남자 환자로서, 심한 단백뇨와 저알부민혈증을 보이고, 비특정적 조직생검상 특징적인 아밀로이드 원섬유의 침착이 있으면서, 유전자 분석 검사상 정상 돌연변이가 없음을 확인한 원발성 아밀로이드 다발말초신경병증 환자를 관찰하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

대상 및 결과

증례 보고

농사가 본업인 50세 남자 환자는 내원 8개월 전부

터 시작된 하지의 감각이상과 운동장애, 체중 감소를 주소로 내원하였다. 처음 증상은 양쪽 하지에 때때로 쥐가 나는 것같은 근육 연축이 있었는데 그후, 발바닥에 쥐고 간간이 찌르는 듯한 통증이 나타나고, 대칭성으로 상행하는 양상을 보였다. 최근에는 가만히 있을 때도 발바닥과 종아리가 따갑고 뭉뚱쓰는 느낌이 계속된다고 하였는데, 환자는 "파스를 붙인 듯, 남의 살같은 느낌"이라고 표현하였다. 약 2개월 전부터는 하지의 근력 감퇴가 현저해지면서 거동하기가 불편하게 되어, 더이상 농사를 지을 수 없게 되었으며, 또한 약 2개월 전부터는 2-3일간의 심한 설사와 3-4일간의 변비가 주기적으로 반복되는 증상이 있었다. 발병후 8개월간 체중이 11kg(58→47kg) 감소되었다.

환자는 6형제 중 4째로서 슬하에 3남 1녀를 두고 있는데, 아직 모친은 살아 있지만 부친은 66세에 뇌졸중으로, 큰누나는 61세에 뇌출혈로 사망한 가족력이 있었다. 그러나 4대에 걸친 가족력에서 환자와 비슷한 증상을 보이는 가족은 없었다. 또한 속발성 아밀로이드증을 의심할 만한 만성질환이나 감염 등의 병력은 없었다.

이학적 소견상, 환자는 입술이 두터웠고, 상하지에 함요부종은 촉진되지 않았으나 아침에 손발이 붓는 느낌이 있다고 하였다. 양쪽 하지에 심한 피부 궤양이 3곳에서 발견되었는데, 상행 기간 중에 발생한 것으로 물집이 생겼다가 터졌다고 했으며 통증은 없다고 하였다(Fig. 1-A, B). 복부 진찰상 간장은 늑골하연으로 2cm정도 커져 있었으며 비장은 촉진되지 않았으나, 복수가 있었다.

신경학적 검사상, 좌측 귀에 신경성 청력 장애가 있었으나 다른 뇌신경 장애는 관찰되지 않았으며 각막의 변화도 없었다. 양쪽 상하지에서 stocking-glove 형태의 감각저하가 관찰되었는데, 특히 하지에서 원위부가 근위부에 비하여 심하였다. 채근부에서는 복측에 50%정도 감각저하가 있었으나, 배측은 정상이었으며, 양쪽 서혜부도 비교적 정상에 가까운 감각기능을 보였다(Fig. 2). 진동각은 상하지에서 모두 감소되어 있었는데, 특히 하지에서 심했고 위치각은 정상이었다. 근력은 하지에서 정도 혹은 중등도로 감소되어 있었는데 원위부가 더 심했고, 상지에서는 근력은 정상이었다. 심부전판사는 하지에서 감소되어 있었지만 상지에서는 정상이었다.

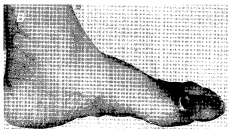


Fig. 1-A, B, Deep skin ulcers on the feet of the patient.

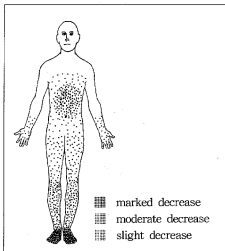


Fig. 2. Graphic representation of sensory loss in the patient. Pain and temperature disturbance are indicated by the following: marked, moderate and slight decrease.

혈액 검사상 적혈구, 백혈구 및 혈소판은 모두 정상 범위였으며, 혈중 총 단백질은 4.4g/dl 이었는데 알부민은 2.0g/dl 이었다. 소변 검사상 심한 단백뇨(300mg/dl 이상, 6864.0mg/24h)가 있었고 혈중 요소 질소/크레아티닌치는 $19.0/0.8(\text{mg/dl})$ 으로 신중후군에 합당한 소견을 보였다. 혈청의 apolipoprotein A I 은 188 (정상: $115\text{--}190$)로 정상 범위에 속했고, A II 는 23.10 (정상: $26.0\text{--}38.3$)이었다. 혈청 전기영동 검사상 κ light chain은 242mg/dl (정상: $200\text{--}440$)이었고, λ light chain은 138mg/dl (정상: $110\text{--}240$)이었다. 혈액 Vit. B12와 엽산, 뇌척수액 검사상 이상

소견은 없었으며 위장관 내시경 검사에서도 궤양 등은 발견되지 않았다. 복부 초음파 검사상 우측 콩팥에서 직경 2cm 크기의 병소와 간에서 1cm 와 3cm 크기의 병소가 발견되었는데, 복부 전산화 단층촬영상 각각 신낭과 혈관종으로 생각되었다. 심전도 검사상 1도의 방실전도 차단과 좌측 전부 심유속 차단(left anterior fascicular block)이 있었다. 자율신경 검사로 등장성 운동검사, 한선 분비검사, 심호흡시의 R-R 간격검사, $30:15$ ratio, Valsalva ratio를 측정한 결과 중증도의 장애가 있었다(Table 1).

병원입원중에 기립성 저혈압으로 인한 졸도가 2회 있었는데 모두 침대에서 내려오던 중에 발생했으며 졸도 직후의 혈압은 $80/60\text{ mmHg}$ 이었다.

신경전도 검사상 좌측 정중신경, 척골신경, 후경골신경 및 비복신경에서 운동 및 감각신경 전도속도의 지연과 복합운동 활동전위 진폭의 감소를 보여, 감각운동성 다발신경병증에 합당한 소견을 보였다. 비복신경 조직생검과 TTR DNA 유전자 검사를 시행하였다.

치료로는 기립성 저혈압을 교정하기 위하여 fludrocortisone을 사용하였고 저알부민혈증 때문에 알부민을 정맥 주사하였으나 일시적으로 호전되는데 불과하였다. 퇴원 3개월 후 환자는 호흡곤란을 주소로 재입원하였는데 흉막유출과 심초음파상 심낭삼출액을 보였으며, 혈중 요소질소/크레아티닌치는 변동이 없었지만 단백뇨, 복수 및 전신의 감각장애는 많이 진행하였고, 전신부종과 함께 함요부종도 3(+)으로 3개월 전에 비하여 아주 심해졌으며 치료에 반응도 없었다.

비복신경 조직생검소견

비복신경의 조직생검을 시행한 결과, H-E염색, Congo-red염색과 전자현미경 소견상 아밀로이드증에 합당한 소견을 보였다. H-E염색상, 중증도의 신

Table 1. Clinical tests of autonomic function

① BP response to standing/supine	:	100/80
standing	:	70/60
② 30:15 ratio(R-R interval in 30beat/15beat)	:	1.03 (<1.04)
③ E:I ratio(R-R interval with respiration)	:	1.11 (<1.2)
④ Valsalva ratio	:	1.3 (<1.4)
⑤ Isometric exercise test	:	no change in diastolic BP
⑤ Sweat test	:	negative

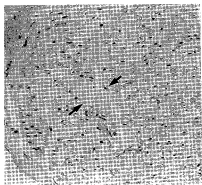


Fig. 3. Sural nerve biopsy shows thickened blood vessel with deposition of homogeneous and amorphous materials. Arrow indicates the perivascular deposits of amyloid(H-E stain, x100).

Fig. 4. Sural nerve biopsy finding with Congo-red staining shows apple-green birefringence by polarizing microscope(Congo-red stain, x100).

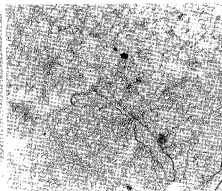
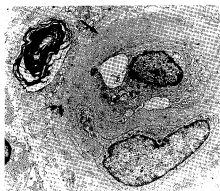


Fig. 5-A, 5-B. The electron micrographic findings of the sural nerve biopsy. (A) Arrow indicates the thickened blood vessel with deposits of amyloid (x8320). (B) The amyloid fibrils are irregular masses of fibrillar materials which reveal linear, nonbranching, aggregated, and 7.5-10nm wide(x62400).

경심유 소실과 함께 혈관벽의 두께가 두꺼워지고 호산성의 균질적이고, 무정형인 물질이 관찰되었는데 (Fig. 3), 이 물질은 Congo-red염색에 양성으로

서, 편광 현미경 관찰에서 apple-green색의 증복 굴절 현상을 보였다(Fig. 4). 전자현미경 소견에서 는 두꺼워진 혈관벽에서 선형으로서, 분지하지 않

Table 2. Primers used in PCR and sequencing reactions

	Sense Primer	Antisense Primer
Exon 2	5'CAOCTGTCTTCTCTACACCC3'	5'GTACCAAGTGAGGGGCAAAC3'
Exon 3	5'CCATGCCCATTTCTTTCTCC3'	5'TGTGCATTTCCTGGAATGCC3'
Exon 4	5'ATGGATCTGTCTGTCTTCTC3'	5'ATOCCTCGTCTTTCAGTCC3'

며, 용집되지 않고, 폭 7.5-10mm이고 길이는 불명확한 아밀로이드 원섬유가 관찰되었다. 각각의 아밀로이드 원섬유는 2에서 5개의 세사로 구성되어 있고 교차되어 있었다(Fig. 5-A, B).

TTR DNA 유전자 분석

(1) Total genomic DNA의 추출

환자의 말초혈액 10ml를 EDTA로 처리된 튜브에 채워하고, 10배의 액 추출 완충액(0.3M Sucrose, 10mM TrisHCl, 5mM MgCl₂, 1% Triton-X100, pH 7.5)을 첨가하고 실온에서 15분간 놓아둔 후 2500 r.p.m. 에서 15분간 원심 분리하였다. 원심 분리후 침전물에 용해 완충액 2ml(0.075M NaCl, 0.024M EDTA, pH8.0)와 10% SDS 125 μ l, Proteinase K(10mg/ml) 50 μ l를 첨가하여 55 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 처리하였다. 위의 샘플에 같은 부피의 페놀액으로 2회 처리한 후 Chloroform/Isoamylalcohol(24:1)로 3회 처리하고 0.1 volume의 3M sodium acetate, 2 volume의 무수 에탄올을 첨가하여 DNA를 추출하였다.

(2) Polymerase chain reaction(PCR) 및 DNA sequencing

추출된 환자의 total genomic DNA로 TTR DNA 유전자의 이상 유무를 조사하였다. TTR DNA 유전자는 PCR을 이용하여 exon 2, 3, 4를 선택적으로 증폭하였는데, 사용한 primer의 서열은 Table 2와 같다. PCR은 환자의 genomic DNA의 약 500ng를 template로 하였고, 각각의 primer 25pmole, dNTP 1.25mM, 10mM TrisHCl, 50mM KCl, 1.5mM MgCl₂, 0.01% gelatin, 1 unit Tag polymerase가 포함된 조건에서 시행하였다. 사용한 PCR program은 thermal cycler(Perkin-Elmer)를 이용하여 94 $^{\circ}$ C에서 8분간 초기 변성을 시킨 후 94 $^{\circ}$ C에서 1분간 denaturation, 60 $^{\circ}$ C에서 1분간 annealing, 72 $^{\circ}$ C에서 30초간 polymerization시켰으며, 같은 반응을 35회 반복하였

다. PCR 샘플의 1/20을 0.8% agarose gel에 전기영동하여 PCR의 산물을 확인하였다. 선택적으로 증폭된 각 exon의 PCR의 산물은 Sequanase(USB, U.S.A.)를 이용하여 Direct DNA sequencing을 시행하였다. 상기반응후 샘플은 6% polyacrylamide/8M urea denaturation gel에 35 watt로 약 2시간 30분간 전기영동하였다. 전기영동이 끝난 후 gel은 유리판에 붙인 채로 건조시키고 X-ray 필름을 붙여 상온에서 2-3일간 노출시킨 후 현상하고 결과를 확인하여 정상 TTR DNA 유전자의 염기 서열과 비교하였다.

(3) TTR DNA 유전자 검사결과

TTR DNA 유전자는 127개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 4개의 exon과 3개의 intron으로 구성되어 있는데, exon 1을 제외한 exon 2, 3, 4를 각각의 primer를 사용하여 검사하였고(Ueno, 1994; Ikeda, 1994), 전체 TTR DNA 유전자의 염기 서열을 검사하였으나 점성 돌연변이 등의 이상은 관찰할 수 없었다.

고 찰

본 증례는 특징적인 임상 증상은 물론 비복신경 생검에서 아밀로이드 침착이 뚜렷하게 확인되었기 때문에 아밀로이드 다발말초신경병이라는 점에는 의심할 여지가 없다. 체중 감소, 실사와 변비가 주기적으로 반복되는 위장관증상, 심한 다발말초신경병증에 합당한 신경학적 전철조건 특히 특징적인 배골 주위와 하지에서의 감각장애와 족부궤양, 기립성 저혈압 등의 자율신경장애 및 단백뇨와 저알부민혈증 등은 모두 아밀로이드 다발말초신경병증에 합당한 임상 소견이다. 또한 비복신경 생검에서 보인 신경 섬유소의 소실과 Congo-red염색에 반응하는 호산성의 무정형적이고 균질적인 물질의 침착은 전자현미경 소견에서도 확인할 수 있듯이 아밀로이드 침착에 의한 말초신경병증임을 나타낸다.

섬유성 단백질인 아밀로이드의 전신적인 침착에 의하여 다발말초신경병증이 현저하게 나타나는 질환에는 원발성 아밀로이드 다발말초신경병증(PAP)과 가족성 아밀로이드성 다발말초신경병증(FAP)의 2가지가 있다. 이 두가지 질환은 임상적으로는 물론 병리학적으로도 유사하지만 근래에 FAP환자들은 간식이식 외해 팔목할 만큼 호전되었다는 보고(Holmgren 등, 1993; Ikeda, 1994; Parrilla 등, 1994; Skinner 등, 1994; Ando 등, 1995; Ericson 등, 1995)들이 있기 때문에 감별 진단이 필수적이지만 그 감별이 용이하지는 않다. FAP에서 환자는 증세가 있으나 환자를 제외한 나머지 가족들은 무증세이면서 유전자 변이만 가지고 있는 경우가 있을 뿐아니라(Tanaka 등, 1988; Yoshinaga 등, 1992; Ikeda, 1994), PAP도 가족적인 경우가 드물게 보고되어 있기 때문에(Fredrickson 등, 1995; Gertz 등, 1986; Kyle과 Dyck, 1993) 본 증례와 같이 가족력이 없다고 하더라도 임상 소견이나 병리 소견만으로 PAP라고 확정한 수는 없다. 또한 일반적으로 PAP가 FAP에 비하여 단백뇨 및 저알부민혈증이 현저하고, 진행 속도가 빠르게 전신 증상이 더욱 뚜렷하다고는 하지만 이런 임상증상은 어디까지나 비특이적인 것이기 때문에 감별에 절대적이라고 하기는 어렵다. FAP는 임상적으로 4가지형으로 분류되고 있는데 말초신경 증상이 하지의 원위부에서 시작하여 상행성으로 확대되는 I형, 수근관 증후군이 먼저 나타나고 후에 주로 상지의 말초신경증상이 생기는 II형, 초기부터 중증도의 신경장애를 합병하는 III형과 뇌신경 장애와 각막의 변화(corneal lattice dystrophy)가 먼저 나타나는 IV형이 있다. 이러한 FAP의 4가지 유형은 침착되는 아밀로이드 단백질의 화학적인 성분에 따라 I형과 II형은 TTR형, III형은 apolipoprotein AI형, IV형은 gelsolin형으로 나누는데, 이러한 FAP 아밀로이드 단백질은 모두 유전자의 이상에 근거를 둔 아미노산 치환이 있는 변이 단백질이다(Shaumburg 등, 1992; Kyle과 Dyck, 1993; Ikeda, 1994; Miyazato 등, 1994). 본 증례는 수근관 증후군이 없었고, 상지의 감각장애는 하지에 비해 미약했으므로 II형 FAP를 감별할 수 있었고, IV형에서 보이는 뇌신경 장애와 각막의 변화는 없었다. III형 FAP는

apolipoprotein AI의 변이에 의하여 발생하며, 신경의 장애가 심하여 초기부터 수족의 부종이 심하고 심이저장 폐양 등의 발생 빈도가 높는데(Glenner와 Murphy, 1989; Kyle과 Dyck, 1993; Miyazato 등, 1994), 본 환자는 초기에 부종이 심하지 않았고, 내시경 검사상 심이저장폐양은 없었으며, 가족력을 찾을 수가 없을 뿐아니라 apolipoprotein AI이 정상이기 때문에 감별이 가능하였다. 4가지형 중에서 FAP의 기본형을 이루는 것은 하지형이라 불리는 I형 FAP로써, 세계 각지에 많이 분포하고 있는데, PAP와 임상 양상과 병리 소견이 매우 비슷하여 감별하기가 어렵다(Tawara 등, 1983; Sasaki 등, 1984; Mita 등, 1984; Wallace 등, 1986; Tanaka 등, 1988; Yoshinaga 등, 1992; Ikeda, 1994). 이 감별 진단에 있어서 가장 중요한 것은 I형의 FAP에는 TTR DNA 유전자의 점성 돌연변이가 있다는 것인데, 대개 30번째 아미노산인 valine이 methionine으로 치환된 것이다. 따라서 확인을 위해 TTR DNA 유전자 분석이나 혈중에 있는 변이 TTR 단백질의 정량분석 등을 시행할 수 있다. 근래에는 분자 유전학의 발달로 보다 정확한 TTR DNA 유전자 분석 방법이 많이 사용되고 있다(Saraiva 등, 1986; Harding 등, 1991; Jones 등, 1992; Shiomi 등, 1993; Ikeda, 1994; Skare 등, 1994; Yamamoto 등, 1994). 본 증례에서는 환자와 조카에서 TTR DNA 유전자를 검사하였으나 모두 이상 소견을 찾을 수 없었으므로 변이 TTR 단백질의 침착에 의한 FAP가 아니라는 것을 확인할 수 있었다.

본 환자는 8개월만에 체중이 11kg(58~47kg)이나 감소되었으며, 내원 2개월 전부터 심한 설사와 변비가 주기적으로 반복되었는데, 이러한 증상은 PAP 환자는 물론 FAP환자에서도 많이 관찰된다. 이러한 소화기계 증상과 기전은 정확하게 알 수는 없지만 부검소견상 관찰되는 하강간막 신경절에 아밀로이드가 과다하게 침착된 것과 소화관벽 자체에 아밀로이드가 침착된 것(Hanyu 등, 1989; Ikeda, 1994)이 원인으로 추정되고 있다. 또한 좌우측 족부에서 심한 폐양을 발견할 수 있었는데, 이러한 폐양이나 화상은 감각장애와 자율신경 기능장애가 혼한 PAP 환자에서 드물지 않게 관찰되는 현상이다

(Shaumburg 등, 1992; Kyle과 Dyck, 1993).

신경학적 검사상, 흉복부에 이그리전 원형의 감각 장애와 헤리성 감각장애가 있었는데 이것은 신경 원위부에 아밀로이드가 침착되어 나타나는 소견으로 하지에서 보이는 stocking-glove형의 신경장애도 같은 맥락에서 이해될 수 있겠다. 헤리성 감각장애는 통각과 촉각이 감소된 것에 비하여, 진동각 장애는 비교적 정하였고, 특히 위치각은 상하지에서 모두 정상이었는 데 이것은 PAP에서는 가는 신경섬유가 굵은 신경섬유보다 더 손상을 잘 받는다는 것을 의미한다고 할 수 있다.

본 질환은 자율신경 증상이 초기에 나타나며, 주 증상인 경우가 많은데, 본 증례에서도 초기의 기립성 저혈압으로 인한 2회의 졸도 및 후에는 지속적인 저혈압이 나타났는데 심한 설사와 변비에 의한 현저한 체중 감소 역시 아밀로이드의 침착에 의해 지름이 가는 자율신경 섬유가 쉽게 손상을 받기 때문에 나타나는 현상으로 사료된다.

PAP는 AL(light chain related amyloid)형 단백질, 특히 그 중에서도 λ light chain이 흔히 증가된다는 보고가 있는데 본 증례에서는 κ 와 λ light chain이 모두 정상이었다. 이 정상 검사치는 심한 단백뇨 때문일 가능성도 있지만 PAP의 34%에서 AL형 단백질 침착이 없었다는 Kyle과 Dyck (1993)의 보고로 볼 때 본 증례는 후자의 가능성이 더 많아 보인다. 본 환자는 혈중 중단백질과 알부민의 수치가 매우 낮았으며, 알부민을 보충해 주어도 저알부민혈증은 일시적인 호전을 보이는 심한 신증후군이 있었는데 이것은 FAP보다는 PAP에 더 가까운 소견이다.

임상적으로 PAP는 FAP에 비하여 임상 경과가 빠르게 진행한다는 특징이 있으며(Ikeda, 1994; Ueno, 1994). FAP환자는 7-15년 후에야 거동이 불가능한 상태로 되지만(Benson과 Cohen, 1977; Ikeda 등, 1992; Ikeda, 1994) PAP환자는 평균 생존 기간이 2년에 불과하다고 하는데(Kyle과 Dyck, 1993), 이런 점에서 본 증례는 PAP에 합당하였다. 저자 등은 비슷한 시기에 새로운 TTR 유전자의 38번째 아미노산인 aspartate가 valine으로 치환된 점상 돌연변이가 있는 I형 FAP환자를 비교 관찰할 수 있었는데 그 진행 속도에서 크게 차이가 있음을 확인할 수 있었다.

결론

저자 등은 현저한 체중 감소와 측부 케양, 저알부민혈증, 자율신경장애 및 하지의 원위부에서 시작되어서 상행하며 흉복부와 하지에서 특징적인 감각장애양상을 보이는 50세 남자 환자에서, 비복신경 생검상 특징적인 아밀로이드와 전자현미경상의 아밀로이드 원섬유를 관찰하고, TTR DNA 유전자 검사상에서 점상 돌연변이가 없었던, 원발성 아밀로이드 다발말초신경병증환자 1예를 관찰하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 고형일, 김명용, 강영식, 김철수, 이현숙(1982) : 원발성 유전분종 1예 보고. 대한신경학회지. 1:61-67
박용건, 유지홍, 민영일, 이창홍, 지현숙(1981) : 원발성 Amyloidosis 1예. 대한내과학회지. 24:1118-1124
서상열, 손경락, 서동진, 홍순국(1983) : 원발성 Amyloidosis 1예. 대한내과학회지. 27:1105-1110
오하영, 공성수, 박정식, 김성권, 최성재, 이정상, 이문호, 김용일(1983) : 신유전분종. 대한내과학회지. 26:530-539
이정애, 은원호, 송재관, 이진오, 강대웅, 임상무, 홍성운, 조정자, 장자준(1990) : 갑상선과 심장을 침범한 유전분종 1예. 대한내과학회지. 39(3):421-428
이중근의 3인 (1969) : 원발성 아밀로이드증 1예. 한국의 현대의학. 1:545-549
허동현, 박근식, 이방현, 이정균, 손선식, 김춘원(1983) : 심장을 침범한 전신성 유전분종 1예. 대한내과학회지. 26:521-529
Ando Y, Tanaka Y, Ando E, Yamashita T, Nishida Y, Tashima K, Suga M, Uchino M, Ando M(1995) : Effect of liver transplantation on autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy type I. Lancet 345(8943):195-6
Andrade C(1952) : A peculiar form of peripheral neuropathy: Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of

- the peripheral nerves. *Brain* 75:408-427
- Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y(1968) : Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol* 18:593-602
- Benson MD, Cohen AS(1977) : Generalized amyloid in a family of Swedish origin. *Annals of Internal Medicine* 86:419-424
- Ericzon BG, Suhr O, Broome U, Holmgren G, Duraj F, Elenborg L, Wikstrom L, Norden G, Priman S, Groth OG(1995) : Liver transplantation halts the progress of familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation proceedings* 27(1):1233
- Fredericksen T, Gotzsche H, Harboe N, Kiaer W, Mellemegaard K(1962) : Familial primary amyloidosis with severe amyloid heart disease. *Am. J. Med.* 33:328
- Gertz MA, Garton JP, Kyle RA(1986) : Primary amyloidosis(AL) in families. *Am. J. Hematol.* 22:193-198
- Hanyu N, Ikeda S, Nakadai A, Yanagisawa N, Powell HC(1989) : Peripheral nerve pathological findings in familial amyloidotic polyneuropathy: a correlative study of proximal sciatic nerve and sural nerve lesions. *Ann Neurol* 25:340-350
- Harding J, Skare J, Skinner M(1991) : A second transthyretin mutation at position 33 (Leu/Phe) associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochemica et Biophysica Acta* 1097:183-186
- Holmgren G, Ericzon BG, Steen L, Suhr O, Andersson O, Wallin BG, Seymour A, Richardson S, Hawkins PN, Pepys MB(1993) : Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 341:1113-1116
- Ikeda S, Nakano T, Yanagisawa N, Nakazato M, Tsukagoshi H(1992) : Asymptomatic homozygous gene carrier in a family with type I familial amyloid polyneuropathy. *Eur Neurol* 32:308-313
- Ikeda S(1994) : Pathophysiological variability and its cause of familial amyloid polyneuropathy. No to Shinkei-Brain & Nerve. 46(5): 433-441
- Jones LA, Skare JC, Cohen AS, Harding JA, Muilunsky A, Skinner M(1992) : Familial amyloidotic polyneuropathy: a new transthyretin position 30 mutation (alanine for valine) in a family of German descent. *Clin Genet* 41:70-73
- Kyle RA, Dyck PJ(1993) : Amyloidosis and neuropathy. *Peripheral neuropathy* 3rd ed. Philadelphia, W.B.Saunders Co. 1294-1309
- Mita S, Maeda S, Shimada K, Araki S(1984) : Cloning and sequence analysis of cDNA for human prealbumin. *Biochem Biophys Res Commun* 124:558-564
- Miyazato M, Nakazato M, Matsukura S(1994) : Amyloidogenesis of variant transthyretin in familial amyloidotic polyneuropathy. No to Shinkei-Brain & Nerve. 46(5):425-431
- Parrilla P, Lopez-Andreu FR, Ramirez P, Bueno FS, Robles R, Miras M, Escibano JB, Vincete J, Acosta F, Munar QM, Costa PP, Teixeira A(1994) : Familial amyloidotic polyneuropathy type I (Andre's disease) : a new indication for liver transplantat. *Transplantation* 57(8):473-475
- Saeki Y, Ueno S, Takahashi N, Soga F, Yanagihara T(1992) : A novel mutant (transthyretin Ile-50) related to amyloid polyneuropathy. *FEBS* 308:35-37
- Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DWS(1986) : Genetic expression of a transthyretin mutation in typical and late-onset Portuguese families with familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology* 36:1413-1417
- Sasaki H, Sakaki Y, Matsuo H, Goto H, Kuroiwa Y, Sahashi I, Takahashi A, Shinoda T, Isobe K, Takagi Y(1984) : Diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy by

- recombinant DNA technique. *Biochem Biophys Res Commun* 125:636-642
- Schaumburg HH, Berger AR, Thomas PK (1992) : *Amyloid neuropathy. Disorders of peripheral nerves. 2nd ed. Contemporary neurology series. Philadelphia, F.A. Davis company, pp.151-156*
- Shiomi K, Nakazato M, Matsukura S, Ohnishi A, Hatanaka H, Tsuji S, Murai Y, Kojima M, Kangawa K, Matsuo H(1993) : *A basic transthyretin variant (Glu61→Lys) causes familial amyloidotic polyneuropathy: protein and DNA sequencing and PCR-induced mutation restriction analysis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 194(3):1090-1096*
- Skare J, Jones LA, Myles N, Kane K, Milunsky A, Cohen A, Skinner M(1994) : *Two transthyretin mutations (glu42gly, his90asn) in an Italian family with amyloidosis. Clin Genet 45:281-284*
- Skinner M, Lewis WD, Jones LA, Kasiraky J, Kane K, Ju ST, Jenkins R, Falk RH, Simms RW, Cohen AS(1994) : *Liver transplantation as a treatment for familial amyloidotic polyneuropathy. Ann Intern Med 1994;120:133-134*
- Tanaka M, Hirai S, Matsubara E, Okamoto K, Morimatsu M, Nakazato M(1988) : *Familial amyloidotic polyneuropathy without familial occurrence: carrier detection by the radioimmunoassay of variant transthyretin. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 51:576-578*
- Tawara S, Nakazato M, Kangawa K, Matsuo H, Araki S(1983) : *Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). Biochem. Biophys. Res. Commun. 116(3):880-888*
- Ueno S(1994) : *Variant transthyretin genes associated with familial amyloid polyneuropathy. No to Shinkei-Brain & Nerve. 46(5): 415-423*
- Wallace MR, Dwulet FE, Conneally PM, Benson MD(1986) : *Biochemical and molecular genetic characterization of a new variant prealbumin associated with hereditary amyloidosis. J. Clin. Invest. 78:6-12*
- Yamamoto K, Hsu S, Yoshida K, Ikeda S, Nakazato M, Shiomi K, Cheng S, Furihata K, Ueno I, Yanagisawa N(1994) : *Familial amyloid polyneuropathy in Taiwan: identification of transthyretin variant (Leu55→Pro). Muscle & Nerve 17:637-641*
- Yoshinaga T, Nakazato M, Ikeda S, Ohnishi A (1992) : *Homozygosity for the transthyretin-Met 30 gene in three Japanese siblings with type I familial amyloidotic polyneuropathy. Neurology 42:2045-2047*