

Rimmed vacuole 근육병을 보이는 강직성 척추 증후군 1예

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 광혜병원 신경과*, 연세대학교 의과대학 병리학교실**

김용덕 · 조수진 · 신우일남 · 조태영* · 김태승**

A Case of Rigid Spine Syndrome with Rimmed Vacuolar Myopathy

Yong-Duk Kim, M.D., Soo-Jin Cho, M.D., Il-Nam Sunwoo, M.D.,
Tae-Young Cho, M.D.*, Tai-Seung Kim, M.D.**

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine

Department of Neurology, Kwang Hye Hospital*

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine**

Rigid spine syndrome (RSS) is a childhood onset muscle disorder characterized by: marked limitation of motility of cervical and lumbar spine with severe lordosis, contracture of limb joints, mild and nonprogressive proximal muscle weakness, moderately elevated muscle enzymes, myopathic electromyographic patterns, and histological features of nonspecific myopathies. Here we present a 14-year-old girl with distinctive clinical features of rigid spine syndrome. She developed slowly progressive difficulty on walking because of joint contracture and rigid spine with severe lordosis since 4 years of age. There was mild but generalized muscle weakness. The serum creatine kinase was increased up to 743 IU/ml and the EMG studies showed combined features of myopathy and neuropathy. The muscle biopsy of vastus lateralis revealed the typical findings of rimmed vacuolar myopathy with perivascular inflammatory cell infiltration, which were consistent with the inclusion body myositis.

J Kor Neurol Ass 16(3):416 ~ 420, 1998

Key Words : Rigid spine syndrome, Rimmed vacuolar myopathy, Inclusion body myositis

강직성 척추증후군(Rigid spine syndrome, RSS)은 근력약화는 심하지 않으면서 척추강직에 의한 경추 및 요추의 굴곡제한을 특징으로 하는 질환으로서 관절의 굴곡정축(flexion contracture), 척추만곡 및 보행장애 등의 임상증상이 나타난다.¹ 이 질환은 1965년 Dubowitz가 처음 보고한 비교적 드문 병으로서 아직 우리나라에서는 보고된 바 없다.^{2,3} RSS는 비교적 일정한 임상적 특징을 보이지만 임상경과 및 근생검과 여러가지 검사조건이 매우 다양한데 산발적인 경우가 대부분이지만 가족력이 있는 예도 보고되어서 하나의 질환인지 혹은 여러가지 원인에 의한 임상증후군인지 조차 아직 확실하지 않다.⁴ 또한 봉입체 근염(inclusion body myositis;

IBM)의 특징이라고 할 수 있는 염색소 침윤을 동반한 rimmed vacuolar myopathy가 RSS에서 관찰되면 RSS와 IBM의 상관성에 대하여도 많은 논란이 있다.⁷ 저자들은 14세의 여자로서 약 4세부터 서서히 진행되는 경추 및 요추부의 경직과 고관절 경축에 의한 보행장애를 보이는 전형적인 RSS에서 근육생검 및 여러가지 검사상 IBM에 합당한 소견을 관찰하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증 례

현재 14세인 본 여자환자는 약 4세 경부터 서서히 진행되는 보행장애를 주소로 내원하였다. 정상 직립 분만으로 태어났고 기가, 걸기등의 발육이 정상이었던 이 환자는 약 4살 때부터 걸음걸이가 양반 걸음으로 바뀌기 시작하였는데 7세 경부터는 고관절이 경직되고 허리가 굽혀지지 않아서 소변을 볼 때에도 허리를 꺾히게 되었다고 한다. 약 9세 경에는 달리기를 할 때 남들보다 허리를 펴고 천천히 달리는 증상이 나타났으며 11세부터는 앉은 자세가 이상해져서 주로 엎드려서 공부를 하며 책을 볼 때에도 바로 누워서 보려고 하게 되었다. 그 후 증상은 점점 더 심해져

Manuscript received February 21, 1998.

Accepted in final form April 24, 1998.

* Address for correspondence

Yong-Duk Kim, M.D.

Department of Neurology,

Yongdong Severance Hospital 146-92,

Dogok-dong, Kangnam-ku, Seoul, Korea

Tel : +82-2-3497-3323 Fax : +82-2-3462-5904

E-mail : yongduk@YUMC.yonsei.ac.kr

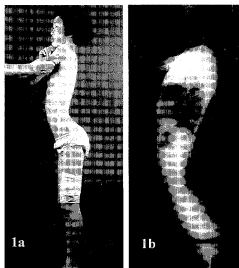


Figure 1. General appearance(1a) and lateral radiograph (1b) of the patient.

서 고개가 앞으로 숙여지지 않고 뒤로 젖혀지면서 허리는 앞으로, 엉덩이는 뒤로 내밀게 되어서 제대로 앉지도 못하게 되어 병원으로 내원하게 되었다. 그러나 언어나 지능 발달은 정상이었고 특별한 가족력이나 과거력은 없었다.

내원 당시 체중은 30kg, 키 150cm으로 비교적 마른 체격이었으며 혈압은 120/80mmHg로 정상이었다. 외식은 명료하였고 지능은 정상이었으며 뇌신경 및 안구운동기능은 모두 정상이었다. 소뇌기능 역시 정상이었다. 이 환자의 진찰에서 관찰된 특징적인 이상 소견은 근육격계 기능 장애로서 목과 요추의 신전은 비교적 정상이었으나 굴전을 제대로 못하고 신전시 측부굴진과 회전을 동에도 장애가 있었다(Fig. 1a). 또한 양측 고관절 구축(contracture) 때문에 환자는 종보행(heel gait)을 할 수 없었다. 근력 검사에서는 경도의 전만적인 근력감퇴가 의심되었는데 근육의 위축이나 압통, 연축등은 없었다. 그외 감각이나 걸반사등은 정상이었으며 병적반사도 없었다.

일반 혈액검사, 화학 검사, 소변검사, 흉부 X-ray검사, 심전도검사에서는 현청 creatine kinase 치가 743 IU/ml로 증가된 것 이외 모두 정상 범위였고 또한 갑상선과 부갑상선기능검지도 정상이었다. 골격계 단순 방사선 검사상 경추는 직선화(straightening)되어 있었고 요추 전만증

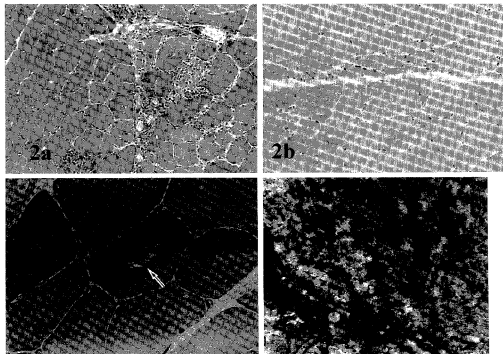


Figure 2. Muscle pathology (Left vastus lateralis muscle). A. showing perivascular inflammatory cell infiltration (H&E x100). B. showing mild perifascicular atrophy (H&E x100). C. showing a muscle fibers with rimmed vacuoles. (H&E x400). D. showing cytoplasmic filamentous inclusion body.(EM x58800).

및 정도의 척추 만곡증이 있었지만 척추 변형이나 골 파괴성 병소도 없었다 (Fig. 1b).

전신생리학적 검사 및 근육 생검 소견

신경전도검사상 신경전달속도 및 전위폭은 모두 정상범위였다. 근전도검사는 우측 상 하지에서 시행하였는데 검사한 근육 모두에서 정도의 근섬유분열(fibrillations)과 양성파(positive sharp waves)가 관찰되었다. 운동 단위전위는 특징적인 BSAPs(brief small abundant potentials)의 근섬유 소전이 주로 관찰되었지만 일부 원위근육(제1 수지의 배측굴근, 단두지외전근)에서는 간접현상의 저하와 거대 운동단위전위등 신경병 소견도 나타났다.

근생검은 좌측광근에서 시행하였는데 정도의 소수의 근섬유 변성과 함께 혈관주위 염증세포의 침윤이 관찰되었으며 (Fig. 2a) 위축된 근섬유(atrophic muscle fibers)가 흩어져서 나타났으나 특히 근육 바깥쪽에 위치하는 경향을 보였다 (Fig. 2b). 또한 일부 근섬유에서는 세포질에 빈 공간과 호흡기상 입자가 있는 특징적인 rimmed vacuoles가 관찰되었으며 (Fig. 2c) 전자현미경 검사에서 불규칙한 근미사 배열(irregular myofilamentous arrangement)과 함께 사상분입체(filamentous inclusion body)를 보였다 (Fig. 2d). 조직화학염색상 제 1형 근섬유가 57%로 더 많았다.

임상 경과

스테로이드(prednisolone)를 투여하면서 약 3년간 관찰하였는데 혈청 CK치는 150-250 IU/리로 감소하였지만 임상적으로 별다른 호전이 관찰되지 않았으며 IVIg 치료에도 반응하지 않았다. 환자 자신은 큰 변화가 없는 것 같다고 하였지만 보호자는 약간 더 나빠진 것 같다고 하였으며 2년 6개월 후 시행한 근전도검사에서도 특이한 변화는 없었다.

고 찰

본 증례의 특징은 진행적인 RSS의 임상 양상을 보이는 환자에서 근전도검사, 혈청검사 및 근생검에서는 IBM에 합당한 소견이 관찰된다는 사실이다.

RSS는 학동기에 경추와 요추부위의 특징적인 굴절장애와 함께 관절의 구축과 정도의 비전행성 축근육(axial muscle) 및 근위부 근육의 근력감소를 나타내는 질환이다 (Dubowitz, 1965). 임상적으로 척추강직(rigid spine)과 관절 구축(joint contracture)을 보일수 있는 신경근 질환은 중심성 근병증, 증심코아병, nemaline 근병증등의 선천성근병(congenital myopathy)과 Duchenne형 근이영양증, Emery-Dreifuss형 근이영양증, 선천성근이영양증(congenital muscular dystrophy)등의 근이영양증 척추성근위축증(spinal muscular atrophy), 다발성근염(polymyositis)등 매우 다양하다.¹⁵⁻¹⁸ 그러나 근력감소가 우선되는 이들의 임상증상이나 경과와

본 증례와 같은 특징적인 RSS와는 차이가 있으며 이렇게 가축력이나 근생검상 원인질환이 명확한 경우는 이차적 rigid spine sign으로 진행적인 RSS와는 분리하는 경향이 있다.⁸ 그렇지만 아직 RSS가 하나의 독립된 질환인지 혹은 여러가지 근육질환에서 나타날 수 있는 비특이적 증후에 불과한지에 대하여는 아직 이견이 많은데 그 가장 큰 요인은 특히 RSS에서 보이는 근생검소견의 다양성 및 비특이성 때문이라고 생각된다.

RSS에서 근병증이 동반된다는 데는 대부분 이견이 없지만 관찰되는 근생검 소견은 보고자마다 차이가 있다. Dubowitz등¹⁵⁻¹⁸의 진단조건(소아기 발생, 비유전성, 척추강직 및 경추부와 요추부의 굴곡장애, 척추만곡, 사지관절의 굴전 구축, 축근육 및 근위근육에서의 비전행성 경한 근력감퇴)에 합당한 전형적인 RSS의 근생검 소견은 central nuclei의 증가, 근섬유의 분리(splitting) 및 변성과 간질성 섬유화(interstitial fibrosis)등으로서 약 41%의 환자에서 관찰된다.^{2,6,7,11} 그러나 이 모든 소견들은 다양한 근병증에서 보이는 비특이적인 변화이기 때문에 감별진단에 크게 도움이 되지 않는다는 한계가 있다. Dubowitz등 일부 보고자는 간질성 섬유화가 RSS에서의 특징적인 변화라고 하였지만^{15,20} 이것이 관찰되지 않는 경우도 있고 근생검에서는 없더라도 부검에서 관찰될 수 있기 때문에 현재로는 절별의 단계 및 근생검부위와 관련된 비특이성 변화라고 추정되고 있다.⁶

RSS환자중 일부 예의 근생검에서 봉입체근염이나 원위부 근병증(distal myopathy), 안인두근이영양증(oculopharyngeal muscular dystrophy)등에서 관찰되는 자가포식소포(autophagic vacuoles) 및 rimmed vacuoles 등이 관찰된다는 사실은 1986년 Van Munster등이 처음 보고한 이후 현재까지 15예이상 발표되었다.^{6,7,12,13,22} 특히 이중 일부 예는 저자 등의 증례처럼 염증세포의 침윤도 동반되어 봉입체 근염과 매우 유사한 소견을 보이는데⁶ 이 경우 하나의 독립된 RSS로 생각하여야 할지 혹은 척추강직을 보이는 봉입체근염으로 취급하여야 할지 확실하지 않다. 본 증례에서 관찰된 혈청 CK치의 상승 및 근전도검사상 운동단위전위가 근육병과 신경병이 혼합된 양상을 보이는 점들은 IBM이나 그의 rimmed vacuolar myopathy에서 흔히 관찰되는 소견이다.²³ 그러나 발병연령 및 여러가지 임상 특징이 일반적인 IBM과는 다르며 rimmed vacuoles가 여러가지 근육질환에서 나타날 수 있는 소견이라는 사실을 고려한다면 rimmed vacuoles를 동반한 RSS도 하나의 독립된 질환으로 인정할 수 있다고 생각되는데 Lots와 Stubgen¹²은 이런 RSS를 "a vacuolar variant of the rigid spine syndrome"이라고 명명하였다.

RSS의 근생검에서 관찰되는 또 다른 소견은 제 1형 근섬유의 우위 및 위축(type I predominance and atrophy)으로서 Seay 등²⁴은 이 병리학적 특징 때문에 RSS를 type I 근병증이라고도 하였다. 이에 대하여 Van Munster등은 그때까지 발표된 RSS를 종합한 결

과 type I 근섬유 우위는 26%, type II 근섬유 우위가 13%이기 때문에 큰 의미가 없다고 주장하였다. 그러나 그후의 여러 보고를 보면 저자들의 증례처럼 rimmed vacuoles가 동반된 경우¹³는 물론 비특이성 근병증 변화를 보이는 증례에서도 type I 근섬유의 우위가 강조되고 있다.⁸

현재까지의 여러 문헌을 고찰하여 보면 전형적인 RSS는 근생검소견에 의하여 크게 두가지 유형 즉 비특이성 근병증 소견을 보이는 군과 rimmed vacuoles를 보이는 환자군으로 나눌 수 있다.²² 이 두 군을 비교하여 보면 비특이성 증상 자체는 큰 차이가 없지만 임상경과 및 예후는 약간 다른데 일반적으로 비특이성 근병증을 보이는 RSS는 비진행성이거나 매우 느린 임상 경과를 보여 예후가 양호한 반면 rimmed vacuole가 관찰되는 RSS는 근력악화가 서서히 진행되며 호흡장장애 동반되는 비교적 불량한 임상경과를 보인다.^{13,12,22}

RSS의 원인이나 치료 방법에 대해서는 아직 알려진 것이 거의 없다. 남자에서 흔하고 일부 환자에서 가족력이 있기 때문에 성염색체 열성유전일 것이라는 주장^{24,25}도 있지만 대부분 환자에서는 유전적 소인을 찾을 수 없으며 특이한 증례와 같이 rimmed vacuoles가 동반된 경우에는 Reichmann등¹⁴의 일가족 2명 이하 문헌에서 가족력을 찾을 수 없었다. 현재까지 특별한 치료방법은 없는데 일부 환자에서 본증에 처럼 steroid등 면역억제제를 투여하였지만 임상경과의 변화는 관찰되지 않았다.²⁶ 또한 인연역결로 불린의 정맥주사가 IBM에서 어느정도 효과가 있다는 주장²⁷이 있기 때문에 이를 시도해 보았지만 역시 별다른 변화가 없었다.

결 론

저자들은 14세의 여자환자로서 4세경 부터 서서히 나타나는 관절구축에 의한 보행장애, 경추와 요추부위의 골절 장애와 함께 정도의 비진행성 근력악화를 보인 전형적인 강직성척추증후군 1예에서 근생검상 불특정 군열에 합당한 혈관주위 염증을 동반한 rimmed vacuolar 근병증 소견을 관찰하였기에 이를 보고하였다.

REFERENCES

- Dubowitz V. Pseudo-muscular dystrophy. In: Research in muscular dystrophy. Proceedings of the Third Symposium. Research Committee of the Muscular Dystrophy Group of Great Britain. London, Pitman Medical 1965; pp57-73.
- Seay A R, Ziter F A, Petajan J H. Rigid spine syndrome: a type I fiber myopathy. *Arch Neurol* 1977;34:119-122.
- Colver A F, Steer C R, Godman M J, Uttley W S. Rigid spine syndrome and fatal cardiomyopathy. *Arch Dis Child* 1981;56:148-151.
- Goto I, Nagasaka S, Nagara H, Kuroiwa Y. Rigid spine syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:276-

- 279.
- Poewe W, Willeit H, Sluga E, Mayr U. The rigid spine syndrome. A myopathy of uncertain nosological position. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:887-893.
- Bertini E, Marini R, Sabetta G. et al. The spectrum of the so-called rigid spine syndrome: nosological considerations and report of three female cases. *J Neurol* 1986;233(4): 248-253.
- Van Munster ETL, Joosten EMG, Van-Munster-uitendaele MAM, Kruls HJA, Terlaak HJ. The rigid spine syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1292-1297.
- Merlini L, Granata C, Ballestrazzi A, Marini ML. Rigid spine syndrome and rigid spine sign in myopathies. *J Child Neurol* 1989;4:274-282.
- Morita H, Kondo K, Hoshino K, Maruyama K, Yanagisawa N. Rigid spine syndrome with respiratory failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:782-784.
- Palmucci L, Mongini T, Doriguzzi C, Maniscalco M, Schiffer D. Familial autosomal rigid spine syndrome with neurogenic fascio-scapulo-peroneal muscle atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:42-45.
- Akiyama Y, Aimoto Y, Nishimura M, Takai S, Kawakami Y. Rigid spine syndrome with selective respiratory muscle weakness. *Respiration* 1992;59(1):48-51.
- Lotz BP, Stubgen J P. The rigid spine syndrome: A vacuolar variant. *Muscle & Nerve* 1993;16:530-536.
- Yoneyama H, Kohno Y, Nonaka I. A case of rigid spine syndrome. *No To Hattatsu* 1993;25:374-378.
- Reichmann H, Goebel H, Schneider C, Toyka KV. Familial mixed congenital myopathy with rigid spine phenotype. *Muscle & Nerve* 1997;20:411-417.
- Becker PE, Keiner F. Eine neue X-chromosomale Muskeldystrophie. *Archiv Psychiatr Z Neurol* 1955;193: 427-428.
- Granata E, Merlini L, Saivini R. The rigid spine in several types of myopathy. In Pecina M, ed. Scoliosis(October 5-9, 1983, Dubrovnik). Zagreb, Yugoslavia: Sveucilista Nakhada Liber 1983;pp147.
- Echenne B, Astruc J, Brunel D. Congenital muscular dystrophy and rigid spine syndrome. *Europadiatrics* 1983;14: 97-101.
- Brooke MH. A Clinician's View of Neuromuscular diseases. Williams & Wilkins, Baltimore 1986; pp345-358.
- Dubowitz V. Some unusual neuromuscular disorders. In: Walton JN, Canal N, Scarlato G, eds. uscle Diseases. Proceedings of an International Congress. Milan, Amsterdam: Excerpta Medica 1970;pp233-8.
- Dubowitz V. Recent advances in neuromuscular disorders. *Rheumatol Physic Med* 1971;2:126.
- Goebel HH, Lenard HG, Gorke W, Kunze K. Fiber type disproportion in the rigid spine syndrome. *Neuropadiatrie* 1977;8:467-77.
- Onodera O, Yamazaki M, Tetsushi A, Miyatake T, Izumi

- T. A case of rigid spine syndrome with rimmed vacuole. *Clin. Neurol* 1990;30:516-519.
23. Carpenter S, Karpati G, Hellar I, Eisen A. Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology* 1978;28:8-17.
24. Mussini JM, Gray F, Hauw JJ, Piette AM. rigid spine syndrome: histological examination of male and female cases. *Acta Neuropathol(Berl)* 1978 (suppl VII);pp331-333.
25. Serratrice G, Pellissier JF, Pouget J, Gastaut JL. Le syndrome de la colonne vertebrale rigide et ses formes nosologiques. *Pres Med* 1984;pp115-118.
26. Zheng Hui-min, Zhou Guang-zhi, Ding Su-ju. Rigid spine syndrome. Report of 4 cases. *Chin Med J* 1989;102(9):702-708.
27. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. *N Engl J Med* 1991; 25(21):1487-1498.