

## 사립체 DNA의 11778 점돌연변이가 확인된 Leber씨 유전성 시신경병증 1례

영남대학교 의과대학 신경과학교실

정윤석 · 박승권 · 이승엽 · 하정상 · 박미영 · 이세진

상주 적십자 병원

이 준

### A Case of Leber's Hereditary Optic Neuropathy Showing 11778 Point Mutation of Mitochondrial DNA

Yun Seok Jung, Seung Kwon Park, Seung Yeop Lee  
Jung Sang Hah, Mee Yeoung Park, Se Jin Lee

*Department of Neurology  
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea*

Jun Lee

*Department of Neurology  
Sangju Red Cross Hospital, Sangju, Korea*

#### - Abstract -

Leber's hereditary optic neuropathy(LHON) is an optic nerve disease that causes blindness and is associated with maternally inherited mitochondrial DNA(mt DNA) mutations. The most common mitochondrial DNA mutation among LHON patients is a point mutation at the nucleotide 11778 in the subunit 4 of complex I. In one 45-year old male LHON patient with bilateral optic neuropathy, we investigated the presence of a point mutation of mitochondrial DNA and identified a single guanine to adenine transition mutation in the mitochondrial DNA at nucleotide point 11778.

**Key Words:** Leber's hereditary optic neuropathy

## 서 론

Leber씨 유전성 시신경병증(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)은 모계로 유전되며, 주로 젊은 남자에게 급성 또는 아급성으로 양안의 심한 시력의 감퇴를 초래하는 질환이다(황정민과 박해원, 1995). 유전방식은 아직까지 알려지지 않았고, 이 질환은 멘델유전방식을 따르지 않고 남자는 결코 자식에게 이 질환을 유전하지 않는다(Nikoskelainen 등, 1987). Wallace와 Sigh(1988)에 의해서 LHON은 사립체 유전자의 11778위치의 guanine이 adenine으로 치환됨으로 인한 유전자 이상으로 인한 것임이 밝혀졌다. LHON환자는 시신경 병변외에 다른 신경학적 이상을 동반할 수 있는데, 이것을 'Leber's plus'라고 명명되어졌고, 다발성 경화증 유사질환, 척수질환, 뇌간침범, 기저핵침범, 골격변화 등이 동반할 수 있다(Nikoskelainen 등, 1995). 11778부위의 돌연변이는 Leber씨 유전성 시신경병증 환자의 백인가계의 대략 반 정도에서 보고되고 있으며(Johns 등, 1993), 일본가계의 80% 이상에서 있었다는 보고가 있다(Mashima 등, 1993).

본 저자들은 양안의 시력저하를 주소로 내원한 환자의 유전학적 검사상 사립체 DNA의 11778번에 돌연변이가 있는 LHON임이 밝혀져 이에 대해 보고하는 바이다.

## 증 례

환자: 양○○, 남자, 45세

주소: 양측 시력 저하

병력: 내원 6개월 전부터 왼쪽 눈의 시력이 약화되는 것을 자각하였고 점차 진행되는 양상을 보였고 내원 4개월 전부터는 오른쪽 눈의 시력도 약화되었음. 왼쪽 눈이 약화된 후에 영남대학교 의과대학 부속병원 안과를 방문하였고, 영남대학교 의과대학 부속병원 신경과로 전과되어진 후 증상 회복없이 점차 진행되는 양상을 보여 외래를 통하여 입원함.

과거력: 특이사항 없음

가족력: 환자의 부모는 3남 2녀의 자식을 두었고

부모에서는 시력저하의 증상이 나타나지 않았다. 환자는 3남 2녀 중 장남이었고 남동생에서 환자와 같은 양측 시력저하가 38세에 생겼다. 환자 이외의 가족에 대해서는 사립체 DNA 유전자 검사를 시행하지 않았으며, 환자는 2남, 증상이 생긴 남동생은 1남 1녀를 두었으며, 이 자식들에서는 시력저하의 증상이 생기지 않았다(그림 1).

이학적 및 신경학적 소견: 눈을 제외한 이학적 검사에서 이상소견은 관찰되지 않았고 환자의 시력 저하가 생긴 후 1달 뒤 검사상 오른쪽 눈의 시력은 0.7, 왼쪽 눈의 시력은 0.03이었고 양측 눈의 시력 저하가 생긴 뒤 오른쪽은 안전수치 50cm, 왼눈은 30cm였다. 신경학적 검사에서 의식은 명료하고 지각 및 사고, 집중력, 판단력이 정상이었으며 기억장애는 없었다. 양측 눈의 대광반사는 정상이었고, 안구운동을 포함한 뇌신경 검사상 이상소견은 없었다. 근력, 감각신경, 소뇌 기능은 정상이었고, 건반사는 좌우대칭이었으며 병적반사는 관찰되지 않았다.

검사소견: 입원 당시 검사소견 상 콜레스테롤이 234mg/dL 정도로 증가되었고 다른 혈액검사에서는 정상이었다. 망막전위도검사서 이상 소견 없었고, 안저소견상 미세한 혈관이상은 볼 수 없었다. 형광안저촬영술상에서도 시신경 유두부의 착색이나 누출은 없었으며, 시각 유발 전위 검사상 양쪽 눈에서 지연된 소견을 보였다. 심전도상 리듬은 정상이었고, 뇌척수액 검사와 뇌자기공명영상은 정상이었다. 외부에 의뢰한 사립체 DNA 분자 유전학적 검사상 11778위치에서 점돌연변이가 발견되었다.

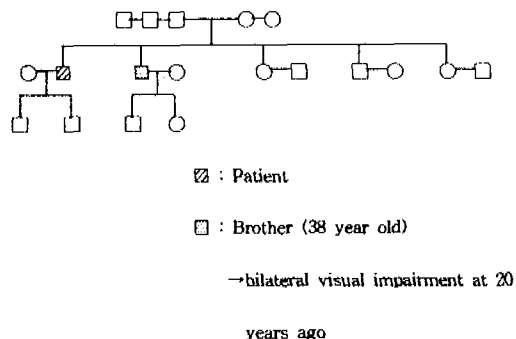


Fig. 1. Pedigree of Leber's hereditary optic neuropathy patient

## 고 찰

일측 혹은 양측의 시력저하를 일으키는 시신경병증의 원인을 혈관성, 염증성, 독성·영양성 혹은 유전성 시신경병증으로 나눌 수 있다. 혈관성 즉, 허혈성 시신경병증은 측두동맥염, 매독, 결체조직질환, 대상포진 등에서 관찰되어지는 혈관염으로 인한 전방 허혈성 시신경병증과 동맥경화, 당뇨, 고혈압, 흡연, 편두통, 빈혈 등에 의해서 유발되어지고, 혈관염을 동반하지 않는 경우로 나눌 수 있다. 독성 시신경병증은 ethambutol 등과 같은 약제에 의해서 유발되어질 수 있고(Miller, 1996), 영양성 시신경병증의 경우에는 대부분 양안에서 서서히 진행되는 시력저하와 심한 흡연과 음주력을 갖고 있다. 독성·영양성 시신경병증은 vitamin의 투여로 임상적 증상의 호전을 보이는 경우가 있고, 우리 나라에서는 매우 드물다는 점에서 LHON과 임상적으로 감별할 수 있다(권순억 등, 1997).

시신경염에 의해서도 시력저하가 유발될 수 있고 시신경염을 가진 대부분의 환자에서 시력회복은 빠르다. 시력회복을 예견할 수 있는 것은 초기의 시력약화의 정도에 달려있지만 초기 시력약화가 심할 경우에도 시력회복은 대부분의 환자에게 잘 된다. 시력약화는 1-7일 사이에 최고에 도달하고 그 이후에는 시력이 회복되기 시작한다. 시신경염 환자의 시력손실은 갑작스럽게 유발되어지고 안구운동시 동통과 동반되어져 나타난다(Beck, 1994). 시신경염을 가진 환자에 대해 정맥으로 스테로이드를 투여한 후에 경구 스테로이드를 복용케하는 치료방법의 효과는 일시적이며 치료후 2-3년 정도 후에는 시신경염 유발 빈도에서 스테로이드를 투여한 군과 투여하지 않은 군에서 비슷하게 된다(Beck 등, 1995).

LHON은 미토콘드리아의 돌연변이에 의해서 생기는 것으로 알려져 있고 대표적인 세 가지 점돌연변이는 사립체 DNA의 11778, 3460, 14484의 위치에서 발생한다. 그 중에서 11778돌연변이는 50-70%로 가장 많고 3460돌연변이가 15%를 차지하며 14484돌연변이가 10%정도를 차지한다(Black 등, 1996). 그리고, 4160과 15257위치도 주된 LHON 점돌연변이 위치라는 데에는 아직까지 논쟁의 여지가 남아있다(Funlot 등, 1996). 많은 LHON 증례에

서 정상적인 사립체 DNA와 돌연변이된 사립체 DNA가 같이 존재하는 이형조직(heteroplasmy)으로 되어있고, 일부 보고에서는 3460 LHON환자에서 많은 비율로 이형조직이 존재하고 이런 이형조직이 3460 LHON발현에 중요한 것 같다는 보고도 있다(Black 등, 1996). LHON은 미토콘드리아의 내부 세포막에 존재하고, ATP생성에 관여하는 호흡연쇄중 일부인 복합체 I에 대한 유전자의 점돌연변이에 의해 유발된다(Larsson 등, 1991). LHON의 급성기시 전형적인 안저 소견은 유두주위의 미세혈관병증이며, 급성기의 안저 소견이 미미해서 간과되는 경우도 있다. 그리고 LHON환자의 일부에서는 유두주위의 미세혈관병증의 소견이 없이 존재할 수도 있다.

LHON환자는 다른 신경학적 이상이나 전반적 비정상 소견을 동반할 수 있고, 이것을 'Leber's Plus'라 한다(Newman, 1993). 다발성 경화증 유사질환, 척수질환, 뇌간질환, 기저핵질환 등이 동반될 수 있고 일부에서는 두통, 감정적 불안, 발작, 정신지체 등이 LHON환자에서 동반될 수 있는 것으로 보고되고 있다(Newman 등, 1991). 또한 LHON환자에서 진전(tremor)이 나타날 수 있고 이 진전의 형태는 본태성 진전 양상으로 나타날 수도 있고 파킨슨씨병이나 경부 이긴장증도 동반될 수 있는 것으로 알려져 있다(Larsson 등, 1991). Harding 등(1992)은 LHON환자 중 다발성 경화증 유사질환을 가진 두 명의 환자에서 핵간 안구마비를 보고했다. LHON과 연관되어 척추후측만증, 거미지중, 척수골단이형성, 저신장 등이 동반되기도 한다(Nikoskelainen 등, 1995). LHON과 연관되어 나타나는 다발성 경화증 유사질환은 11778 또는 3460 위치의 점돌연변이와 대부분 연관되어지고 14484 점돌연변이와 연관되어 뇌간침범을 가진 환자도 보고되었다(Funlot 등, 1996). 심전도 이상과 뇌자기공명단층촬영영상에서 피각에 이상소견을 보인 경우도 있다(Larsson 등, 1991). 50명의 LHON환자에서 15명의 부가적인 신경학적 이상이 발견되었고, 이중 4명에서 다발성 경화증 유사질환, 1명에서 국소 이긴장증, 10명에서 진전이 관찰되기도 했다(Charlmers 등, 1996).

사립체 DNA의 ND4/11778 돌연변이를 가진 LHON환자에서 복합체 II 활동이 증가되는 것으로

나타나고 이것은 호흡연쇄작용의 부족에 대한 핵이 관여하는 보상적인 효과로 생각된다. 그리고, 11778 점돌연변이를 가진 세포에서 복합체 I의 활동력의 80%이상은 감소되지 않으며, 핵 DNA가 사립체 DNA유전자를 발현시키는 보상적인 효과에 의해서 대부분의 조직은 정상적인 기능을 가진다. 그러나 시신경같은 조직은 이런 보상적인 효과가 적기 때문에 호흡연쇄작용의 결손을 보이게 된다(Yen 등, 1996). 사립체 DNA발현을 조절하는 핵 DNA는 X염색체 단원에 존재하는 DXS7 유전자좌에 위치하는 것으로 알려져 있다(Vilkki 등, 1991). 주된 LHON돌연변이 위치인 11778, 3460, 14484에 이상이 있더라도 모두가 시력을 잃는 것은 아니다. 두명의 일란성 쌍둥이가 14484에 돌연변이를 갖고 있었으나 임상적으로는 LHON에 일치하지 않는 소견을 보인 적도 있다(Biousse 등, 1997). 14484 점돌연변이를 가진 환자의 임상양상은 11778, 3460, 15257 돌연변이를 가진 LHON환자와 비슷하지만 시력회복에서는 다른 돌연변이보다 예후가 좋으며, 시력상실의 임상적 발현에 비유전적 요소인 대사적 문제(혈당 불내성과 비타민 B<sub>12</sub>결핍), 독성(알콜과 흡연), 물리적 요소(두부손상)의 작용이 조금 더 크다. 그리고 14484돌연변이와 함께 15257돌연변이가 동반된 환자에서 신경학적 증상이 잘 나타나는 경향이 있다(Johns 등, 1993). 11778돌연변이는 복합체 I의 아단위(subunit) 4를 코드화하여 미토콘드리아 호흡연쇄에 아미노산의 변화가 생겨 락트산염과 피루브산염의 분해작용이 손상되어서 혈액과 뇌척수액에 락트산염과 피루브산염이 증가되기도 한다(Ninomiya 등, 1997).

가장 흔한 11778 점돌연변이 검사방법으로는 11778위치를 포함하는 미토콘드리아 유전자의 부위를 중합효소 연쇄반응으로 증폭하여 Sfa N I 제한 효소로 선별검사를 하는 방법이 있다. 이 방법으로 11778위치의 guanine이 adenine으로 대체됨에 따라 정상적 미토콘드리아에 존재하는 인지부위가 상실된 것을 간접적으로 확인할 수 있다. 또한 11778위치 부근에 인지부위를 갖는 다른 제한효소 Mae III를 사용하여 Sfa N I의 경우와는 반대로 정상인에서는 그 인지부위가 존재하지 않으나, 11778위치에 G→A전이가 일어나면 인지부위가 생

성되는 것으로 LHON를 진단할 수 있다. Mae III와 Sfa N I을 병용하여 검사하면 11778위치의 돌연변이에 대한 민감도 및 특이도는 100%로 알려져 있다(Johns 등, 1993; 황정민 등, 1995).

동공반사는 대부분의 시신경병증 환자에서 손상되어지나 LHON환자에서는 정상적인 동공반사가 나타날 수 있다. 따라서 일부 경우에는 LHON환자가 정신적인 문제에 의한 시력손실로 잘못 진단되어지기도 한다(Wakakura 등, 1995).

저자들이 경험한 환자의 치료로 처음에는 시신경염을 배제할 수 없어서 고용량의 메칠프레드니솔론을 투여했으나 증상의 호전이 없었다. LHON은 다른 사립체 질환들과 같이 증상의 호전이나 진행을 억제할 수 있는 치료가 없는 것으로 알려져 있다. 급성기에 스테로이드, hydroxycobalamine, cyanide 길항제 등이 시도되었으나 모두가 효과가 없는 것으로 알려졌다. 최근에는 사립체의 보조인자인 coenzyme Q, succinate 등이 사용되었으나 만족스런 효과를 얻지 못하였다(Nikolskelainen, 1984).

## 요 약

LHON은 사립체 DNA의 점돌연변이에 의해서 유발되며 11778, 3460, 14484의 세 부위가 주된 사립체 DNA 점돌연변이의 위치로 알려져 있다. 이에 저자들은 점진적인 시력 저하를 호소하면서 사립체 DNA 분석 결과 11778 점돌연변이가 확인된 LHON환자 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 권순억, 황정민, 박혜원, 강동화, 구자성, 이광우, 노재류 등: mt DNA 11778 위치의 돌연변이를 가진 Leber씨 유전성 시신경병증과 Leber's Plus. 임상적 양상과 유전학적 연구. 대한신경과학회지 15: 331-339, 1997.
- 황정민, 박혜원: Leber씨 유전성 시신경병증 환자에서 확인된 미토콘드리아 돌연변이. 한안지 36: 2218-2224, 1995.
- Beck RW: The optic neurtis treatment trial: three

- year follow up result. *Arch Ophthalmol* 113: 136-137, 1995.
- Beak RW, Cleary PA, Backlund JC: The course of visual recovery after neuritis. Experience of the optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 101(11): 1771-1778, 1994.
- Black GC, Morten K, Laborde A, Poulton J: Leber's hereditary optic neuropathy. Heteroplasmy is likely to be significant in the expression of LHON in families with the 3460 ND1 mutation. *Br J Ophthalmol* 80(10): 915-917, 1996.
- Biousse V, Brown MD, Newman NJ, Ailen JC, Rosenfield J, Meola G, Wallace DC: De novo 14484 mitochondrial DNA mutation in monozygotic twins discordant for Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology* 49(4): 1136-1138, 1997.
- Charlmers RM, Harding AE: A case control study of Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 119(pt 5): 1481-1486, 1996.
- Funalot B, Ranoux D, Mas JL, Garcia C, Bonnefont JP: Brainstem involvement in Leber's hereditary optic neuropathy: association with the 14484 mitochondrial DNA mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61(5): 533-534, 1996.
- Harding AE, Sweeney MG, Miller DH: Occurrence of a multiple sclerosis like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain* 115: 979-989, 1992.
- Johns DR, Heher KL, Miller NR: Leber's hereditary optic neuropathy: Clinical manifestations of the 14484 mutation. *Arch ophthalmol* 111: 495-498, 1993.
- Larsson NG, Anderson O, Holme E, Oldfors A, Wahlstorm J: Leber's hereditary optic neuropathy and complex I deficiency in muscle. *Ann neurol* 30: 701-708, 1991.
- Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y: High frequency of mutation at position 11778 in mitochondrial ND4 gene in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Genet* 92: 101-102, 1993.
- Miller NR: The optic nerve. *Curr Opin Neurol* 9: 5-15, 1996.
- Newman NJ: Leber's hereditary optic neuropathy. New genetic consideration. *Arch Neurol* 50: 540-548, 1993.
- Newman NJ, Lott MT, Wallace DC: The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol* 111: 750-762, 1991.
- Nikoskelainen E: New aspect of the genetic, etiologic, and clinical puzzle of Leber's disease. *Neurology* 34: 1482-1484, 1984.
- Nikoskelainen EK, Maettila RJ, Huopoben K: Leber's plus: neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 59(2): 160-164, 1995.
- Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Wanne O, Katila MJ, Nummelin KU: Leber's hereditary optic neuroretinopathy: a maternally inherited disease: a geneologic study in four pedigrees. *Arch Ophthalmol* 105: 665-671, 1987.
- Ninomiya T, Yamazaki H, Munakata S, Yoshino H, Sato T: A case of Leber's hereditary optic neuropathy with elevated blood levels of lactate and pyruvate. *Br J Ophthalmol* 81(5): 422, 1997.
- Vilkki J, Ott J, Savontaus M, Aula P, Nikoskelainen EK: optic atrophy in Leber hereditary optic neuropathy is probably determined by an X-chromosomal gene closely linked to DXS 7. *Am J Hum Genet* 48: 486-491, 1991.
- Wakakura M, Yokoe J: Evidence for preserved direct pupillary light response in Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 79(5): 442-446, 1995.
- Wallace DC, Singh G, Lott MT: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242: 1427-1430, 1988.
- Yen My, Lee HC, Liu JH, Wei YH: Compensatory elevation of complex II activity in Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 80(1): 78-81, 1997.