순수 소뇌실조증의 임상 양상으로 SCA 1의 과도한 CAG 반복서열을 보인 유전성 소뇌실조증 가족 1례

서울보훈병원 신경과

송은향 · 이정석 · 김우정 · 김두응

Pure Cerebellar Ataxia Presenting in the SCA 1

Eun-Hyang Song, M.D., Chung-Seok Lee, M.D., Woo-Jung Kim, M.D., Doo-Eung Kim, M.D.

Department of Neurology, Seoul Veterans Hospital

- Abstract -

SCA 1 is an autosomal dominant disorder. The phenotypic manifestations of SCA 1 are not specific, and thus, the diagnosis of SCA 1 rests on molecular genetic testing. The number of CAG repeats ranges from 6-44 in normal alleles and from 39-81 repeats in disease-causing alleles(chromosomal locus 6p22-23). The main clinical features of SCA 1 are ataxia, dysarthria, ophthalmoparesis, extrapyramidal signs without retinal degeneration.

A 24-year-old woman with suspected family history presented with progressive cerebellar ataxia, dysarthria, ptosis, titubation and general weakness. Brain MRI revealed a moderate cerebellar atrophy. A genomic polymerase chain reaction(PCR) analysis showed 66 repeats at the SCA 1 locus.

Key Words : CAG repeat, SCA 1

서 론

소뇌 실조증이란 유전적 혹은 후천적 원인에 의해 소뇌가 침범되어 여러 조절에 장애가 나타나는 질환으로, 유전적으로 나타나는 질환중 우성 유전성 소뇌실조증을 보이는 제 1형(autosomal dominant cerebellar ataxia type 1. ADCA 1)은 각각 유전자 위치에 따라 SCA 1. SCA 2, SCA 3, SCA 4, SCA 8로 구분된다. 이중 CTG 염기 서열의 반복을 보이는 SCA 8을 제외하고 나머지는 CAG 염기 서열의 반복을 보인다. CAG은 glutamine의 삼핵산으로 반복염기 서열에 의해 만들어지는 polyglutamine의 정상적인 기능은 아직 밝혀지지 않았다. 각각의 polyglutamine에 의해 만들어지는 생성물과 위치는 SCA 1에서 ataxin 1, 푸르키니에 세포(Purkinje cells)을 제외한 모든 세포의 핵, SCA 2에서 ataxin 2, 핵의 세포질(특히 푸르키니에 세포), SCA 3에서 ataxin 3, 세포체와 processes의 세포질, SCA 4과 SCA 8은 아직 밝혀지지 않았으며, 증상 발생은 주로 20대 혹은 30대에 나타나지만 유아기나 60대까지 나타날 수 있다. 첫번째 그리고 일반적으로 가장 뚜렷한 징후는 보행 실조이며, 이와 함께 잦은 넘어짐, 구음장애를 보이고. 심부건 반사는 초기에는 항진되다가 질환이 진행되면서 감소된다. 이외 진동 감각과 위치 감각이 소실되며 안구 진탕, slow saccades, 비정상적인 추시, 치매, 이상 긴장증, 얼굴 연축, 원위부 근위축을 보이게 된다. 주로 증상 발현후 10년에서 20년이 지

교신저자 : 송 은 향
서울특별시 강동구 둔촌동 6 - 2번지
서울보훈병원 신경과
TEL) 02 - 2225 - 1652, FAX) 02 - 2225 - 1327, e - mail) eunhyangs@freechal.com

나면 심하게 진행되어 움직일 수 없게 된다.

반복서열 수와 증상 발현시기는 역상관 관계를 보이며 부모세대에서 자녀세대로 전달되는 과정에서 반복서열 수는 변할 수 있고 부계와 모계의 유전 전달체계에서 다른 양상을 보이게 되는데 부계의 경우 반복서열 수가 더 증가 될 가능성이 높아 예기률이 더 높고 또한 다음 세대에서 더 심한 증상과 증상발현시기도 빨라지게 된다. polyglutamine protein의 병리학적 기전은 아직 밝혀지지는 않았지만 세포에 독성으로 작용하고, 기능의 독성 이득(toxic gain of function)을 보일 것이라 여겨진다. 그동안 다양한 임상증상으로 정확한 진단이 어려웠던 이 질환군의 최근 유전학적 진단의 간편으로 저자들은 본원에서 경험한 부계의 가족력이 의심되는 순수 소뇌실조증을 보이는 환자를 유전학적 검사를 통해 SCA 1 진단하였기에 문헌고찰과 함께 증례보고 한다.

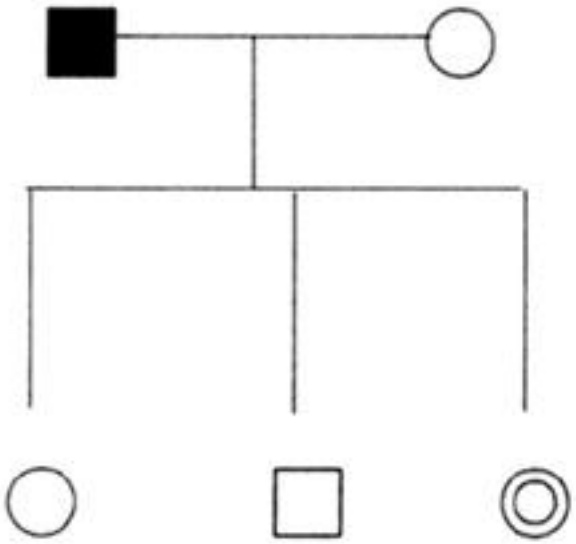

Figure 1. *Pedigree. ◎; patient ○; normal female ■; died male □; normal male*

증 례

24세 여자 환자로 중학교 2학년부터 발생하였으며 최근 6개월 전부터 악화된 언어장애, 전신 무력감, 걸을 때 흔들리는 증상, 복시, 안검하수 증상으로 내원하였다. 중학교 2학년 전 까지는 정상적인 발달 양상을 보였으며 그 이후 걸을 때와 달릴 때 어려움을 보이다가 서서히 진행되었으며 최근 6개월 사이에 빠른 진행양상과 증상악화를 보였다. 증상은 주로 오후에 조금 더 악화되는 양상을 보였으며 과거력상 당뇨나 고혈압은 없었고 99년 오른 쪽 옆구리 통증, 열감, 탁한 소변으로 신우염 진단하에 치료받은 적이 있는 것 외에는 특이한 소견은 없었다. 사회력상 음주나 흡연력은 없었고, 고등학교 졸업이후 특별한 사회활동은 하지 않고 있었다. 가족력상 환자의 아버지가 당시 55세경 반복적인 넘어짐, 구음장애, 소뇌실조, 전신무력감(특히 하지), 저긴장증(hypotonia), 시력장애, 안진(특히 주시시 안진 증가)등으로 본원신경과에 95년, 98년 2차례 입원하였으며 심건반사는 양측 모두 저하 되어있었고(특히 하지), 뇌 자기공명영상촬영 소견에서 소뇌위축소견을 보였으나(Fig. 2-A) 유전자 검사는 시행하지 않았다. 본 환자의 내원 1년전 연하 장애를 보여 흡인성 폐렴으로 인한 패혈증으로 본원 내과에서 사망하였다.

내원 당시 환자는 비교적 건강해 보였으며, 신체 검사

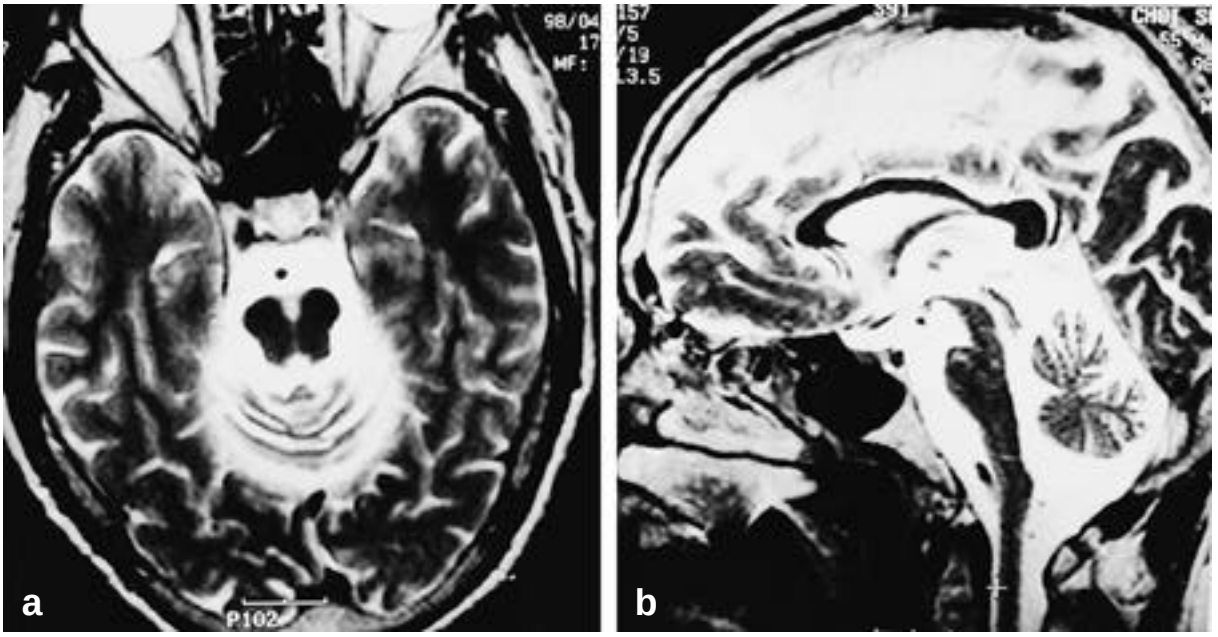

Figure 2-A. *Magnetic resonance images of the patient's father show moderate cerebellar and brain stem atrophy(**a.** axial view, **b.** sagittal view).*

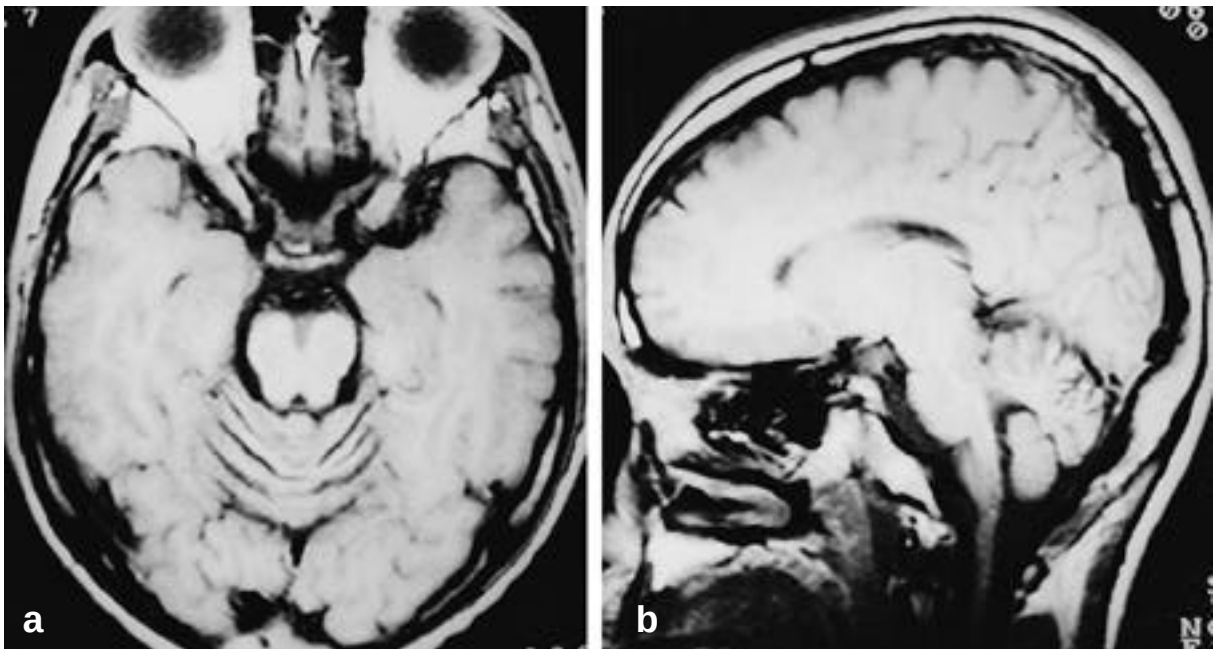

Figure 2-B. *Magnetic resonance images of the patient show mild cerebellar and brain stem atrophy(**a.** axial view, **b.** sagittal view).*

Table 1. *Prolonged latency from cortex and central motor conduction time on Lt. abductor hallucis muscle*

Left abductor digiti minimi	Latency msec	Amplitude mV	Duration msec
Cervical	12.8	10.0	26.4
	*(15.4)	(7.08)	(25.36)
Cortex	24.0	9.04	28.4
	(25.22)	(8.43)	(28.4)
CMCT	11.2		
	(11.78)		
Left abductor hallucis			
Lumbar	24.4	0.66	20.4
	(27.43)	(13.54)	(25.87)
Cortex	58.8 ↑	0.32	17.2
	(47.53)	(8.11)	45.19)
CMCT	34.4 ↑		
	(22.75)		

Right abductor digiti minimi	Latency msec	Amplitude mV	Duration msec
Cervical	13.2	10.0	21.2
	# (10.4-16)	(0.16 ↑)	(8.8-28)
Cortex	24.0	8.00	31.2
	(17.6-28.8)	(0.19 ↑)	(10.8-45.2)
CMCT	10.8		
	(5.4-12.8)		
Right abductor hallucis			
Lumbar	23.2	6.64	16.0
	(17.2-28.4)	(0.17-17)	(2.26-32.6)
Cortex	48.0	3.12	22.4
	(33.6-51.2)	(0.2-9.44)	(11-52_
CMCT	24.8		
	(11.2-26.4)		

* mean value, # ±2 SD value

상 이상소견은 보이지 않았고 신경학적 검사 소견에서 의식은 명료하였으며 지남력도 정상이었다. 언어 장애에서 경도의 구음 장애가 있었으며 반복검사에서 더 악화되는 소견을 보였다. 뇌신경 검사에서 안진 소견은 없었고 추시 장애도 없었으며, 안저검사소견상 이상 소견은 없었고, 시력은 좌측과 우측이 0.9이였으며, 시야 검사에서도 특별한 이상 소견은 없었다. 근력은 grade IV+이였으나 좌우측의 차이가 없었고 저녁에 심해지는 양상을 보였고, 감각은 정상이었으며, 근위축 소견은 관찰되지 않았다. 심건반사는 양측 모두 저하 소견을 보였으나 병적 반사는 보이지 않았다. 소뇌 기능검사에서 양측 상하지에서 경도의 의도 진전, 실조를 보였으며 보행시 운동실조와 흔들림(titubation)이 관찰 되었다.

내원시 시행한 혈액검사와 소변검사, 일반 화학 검사에서 모두 정상 범위내에 속하였고, 심전도 검사와 가슴촬영에서도 특별한 이상소견은 관찰되지 않았고, 시각유발전위와 청각 유발전위 검사에서 정상소견을 보였다. 경두개 자기 자극 검사, MEP(magnetic stimulation test)에서 좌측 외전 모지근의 정지기와 중추 운동신경 전도시간(central motor conduction time)에서의 지연소견을 보였다(Table 1). 외부 병원에서 시행한 뇌 자기공명촬영에서 소뇌의 위축을 보였으며 그외 특이 소견은 없었다(Fig. 2-B).

환자의 가족력에서 유전자 검사로 증명되지는 않았지만 소뇌실조와 뇌 자기공명영상촬영에서 소뇌위축을 보이는 아버지와 환자의 증상을 고려하여 SCA를 감별하기 위해 혈액을 채취하여 SCA 각 종류에 따른 중합효소 연쇄반응 검사를 시행하였고 이중 SCA 1 locus alleles 반복수가 66/26 으로 비정상적인 증폭 양상을 보였다.

고 찰

SCA 1은 SCA 2, 3, 4, 8과 함께 안구운동마비, 추체외로 증상을 보이면서 망막 변성은 없는 제 1형 우성 유전성 소뇌실조증에 속하는 신경계의 신경 퇴행성 질환이다. 이는 chromosome 6번 short arm의 polyglutamine을 encoding하는 CAG 삼핵산 반복 서열증가를 보이는 경우로 정상에서 반복수가 6에서 44이며 질환을 일으키는 반복수는 39-81이다. 또한 반복수가 36에서 44일 때 정상과 병적인 소견을 구별하기 위한 추가적인 소견으로는 1개에서 3개의 CAT 삼핵산의 존재이다. CAT 삼핵산의 역할은 21개이상의 CAG 반복시 차단시키는 역할을 한다. 따라서 CAG 반복수가 36에서 44일 경우 1개에서 3개의 CAT 차단이 존재하면 정상이라 할 수 있다. 만일 CAT 차단이 없는 39개의 반복 수를 지니고 있다면 임상적인 증상을 동반 할 수도 있고 또한 만일 36에서 38의 CAT 차단이 없는 경우 증상은 없더라도 다음세대에서 반복서열의 증가를 일으킬 수 있고 증상이 유발 될 수 있다. CAT 차단을 보이는 36에서 44개의 반복 수에서는 임상적으로 정상이고 다음세대에서도 반복수의 증가를 보여지지 않았다.

이 질환의 이환률은 정확히 모르지만 지역을 대상으로 한 검사에서 미국의 경우 1~9%, 영국의 경우 30~35%. 이며 일본의 경우(전체 ADCA 중 48%)는 이보다 좀더 많은 것으로 알려져 있다. 증상 발현은 주로 30대 이지만 넓게는 6세에서 60세까지 다양하게 나타날 수 있다. 주증상으로는 보행 시 실조 양상이 가장 뚜렷하며 첫 증상으로 나타나고, 초기에는 계단을 내려가거나 급전(turns)에 어려움을 보인다. 이외 안구 진탕과 겨냥초과(hypermetric saccades)가 초기에 나타내며 진행하면서 과항진, 바빈스키 반사, 안구 운동 마비(특히 상방응시), 구음 장애, 삼킴 장애, 감각 소실을 보인다. 안구진탕은 slow saccade가 나타나면 사라지고 더 진행되면 근위축과 심건반사, 진동감각과 위치감각이 소실되고, 경도의 인지장애와 정서적 불안(lability)이 나타난다. 인지 장애의 정도는 질환의 진행정도와 상관관계가 있으나 일상생활에는 영향을 미치지 않는다.

시각 유발전위와 경두개 자기자극에 의한 운동유발전위은 거의 모든 SCA 1 환자에서 비정상적인 지연연장 소견을 보일 수 있으며 이는 SCA 2, 3에서는 소수에서 나타나고, 감각 유발 전위와 청각 유발전위에서의 지연연장 소견은 각각의 차이는 없으며 청각 유발전위 은 환자의 약 반수에서 비정상적인 지연연장 소견을 보인다. 괄약근 장애, 시신경 위축, 치매, 성격장애, 이상긴장증, 무도증, 연축은 비교적 흔하지 않다. 마지막에는 심한 연하 장애로 인한 흡인성 폐렴으로 사망하게 된다. 다음세대에서 증상이 심하며 따라서 예기가 존재한다. 증상발현 후 사망까지의 기간은 약 10년에서 30년이다. 그러나 유소년기(juvenile) 발현(13세 이전), 인 경우에는 더 빠른 진행양상과 더 심한 임상 소견을 보이고 16세 이전에 사망한다. 뇌 단층촬영과 뇌 자기공명영상촬영소견에서 소뇌와 뇌간의 위축을 보이고 신경병리학적 소견에서는 소뇌, 뇌간. 척수소뇌경로(spinocerebellar tracts), 배측 기둥에서 신경세포 소실을 보이며 푸르키니에 세포와 하올리브(inferior olive) 신경세포의 심한 소실이 나타나나 전각 세포, 흑질, 기저핵에서의 침범은 거의 없다.

이 질환의 진행을 막거나 진행을 멈출 수 있는 어떤 약물도 식이 요법도 없으며, 소뇌 실 조에 관한 증상을 경감시킬 약물도 현재 없다. 또한 어떤 운동이나 물리치료도 도움이 되지 않는다. 그러나 현재 amantadine 과 buspirone이 어느 정도 효과가 있다는 보고가 있다. 미래의 치료로 유전치료, 혹은 소뇌 이식(cerebellar allograft)과 같은 치료 방법이 시도 되고 있다.

저자들이 경험한 환자의 경우 유전성 소뇌 실조증이 의심되나 유전적으로는 증명하지 못한 아버지와 아버지에 비해 비교적 이른 나이에 발병한 소뇌실조, 구음장애, 안검하수, 복시 증상과 뇌 자기공명영상촬영에서 소뇌의 위축이 관찰되고 또한 지놈의 중합효소 연쇄반응검사 에서 CAG 반복서열이 66개로 증가되어 있어 SCA 1로 진단하였다. 추후 다른 가족들의 유전학적 진단이 필요하리라 사료된다. 이상에서 소뇌실조를 보인 24세의 여자환자가 유전학적 검사를 통해 SCA1로 진단된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Zoghbi HY. Analysis of the CAG repeat and gene product in spinocerebellar ataxia type1. *Proc Assoc Am Physicians* 1995;107:231-6.
2. Svetel M, Culjkovic B, Sternic N, Dragasevic B, Stojkovic I, Romac S, Kostic VS. Clinico-genetic study of type 1 spinocerebellar ataxia. *Srp Arh Celok Lek* 1999;127:157-62.
3. Klement IA, Zoghbi HY, Orr HT. Pathogenesis of polyglutamine-induced disease: A model for SCA 1. *Mol Genet Metab* 1999;66:172-8.
4. Goldfarb LG, Vasconcelos O, Platonov F, et al. Unstable triplet repeat and phenotypic variability of spinocerebellar ataxia type1. *Ann Neurol* 1996;39:500-6.
5. Chung MY, Ranum LPW, Duvick L, et al. Analysis of the CAG repeat expansion in spinocerebellar ataxia type1: evidence for a possible mechanism predisposing to instability. *Nature Genet* 1993;5:254-8.
6. Matsuyama Z, Izumi Y, Kameyama M, Kawakami H, Nakamura S. The effect of CAT trinucleotide interruptions on the age at onset of spinocerebellar ataxia type 1. *J Med Genet* 1999;36:546-8.
7. Onodera Y, Aoki M, Kato H, et al. High prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 in an isolated region of Japan. *J Neurol Sci* 2000;178:153-8.
8. Abe K. Clinical and genetic characteristics of SCA 1. *Nippon Rinsho* 1999;57:796-800.
9. Abele M, Andres F, Topka H, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type 1. Nerve conduction and evoked potential studies in families with SCA 1, SCA 2 and SCA 3. *Brain* 1997; 120:2141-8.
10. Kaemmerer WF, Low WC. Cerebellar allograft survive and transiently alleviate ataxia in a transgenic model of spinocerebellar ataxia type 1. *Exp Neurol* 1999;158:301-11.