대한임상신경생리학회지 4(2):125~132, 2002 ISSN 1229-6414

염색체 17p11.2 유전자 결손을 동반한 유전성 압박마비 편향 신경병증의 임상적, 전기생리학적 특성

서울대학병원 신경과, 강원대학병원 신경과*

홍윤호 · 김만호 · 성정준 · 김성훈* · 이광우

Clinical and Electrophysiological Features of HNPP Patients with 17p11.2 Deletion

Yoon-Ho Hong, M.D, Manho Kim, M.D, Ph.D., Jung-Joon Sung, M.D, Sung Hun Kim, M.D, Ph.D.*, Kwang-Woo Lee, M.D, Ph.D.

Department of Neurology, and Clinical Research Institute in Seoul National University Hospital, College of Medicine, Seoul National University
*Department of Neurology in Kangwon National University Hospital**

Objectives : Although the diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) is important for correct prognostic evaluation and genetic counseling, the diagnosis is frequently missed or delayed. Our main aim on undertaking this study was to characterize the electrodiagnostic features of HNPP.

Material and Methods : Clinical, electrophysiologic and molecular studies were performed on Korean HNPP patients with 17p11.2 deletion. The results of electrophysiologic studies were compared with those of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A) patients carrying 17p11.2 duplication.

Results : Eight HNPP (50 motor, 39 sensory nerves) and six CMT1A (28 motor, 16 sensory nerves) patients were included. The slowing of sensory conduction in nearly all nerves and the distal accentuation of motor conduction abnormalities are the main features of background polyneuropathy in HNPP. In contrast to CMT1A, where severity of nerve conduction slowing was not different among nerve groups, HNPP sensory nerve conduction was more slowed in the median and ulnar nerves than in the sural nerve ($p<0.01$), and DML was more prolonged in the median nerve than in the other motor nerves ($p<0.01$). TLIs were significantly lower in HNPP than in the normal control and CMT1A patients for the median and ulnar nerves ($p<0.01$), and were also significantly reduced for the peroneal nerve ($p<0.05$) compared with those of the normal controls.

Conclusion : The distribution and severity of the background electrophysiologic abnormalities are closely related to the topography of common entrapment or compression sites, which suggests the possible pathogenetic role of subclinical pressure injury at these sites in the development of the distinct background polyneuropathy in HNPP.

Key Words : Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP), Charcot-Marie-Tooth disease type IA (CMT1A), Polymerase chain reaction (PCR), Polyneuropathy.

서 론

유전성 압박마비 편향 신경병증 (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, HNPP)은 상염색체 우성 양식의 유전성 신경질환으로, 압박에 쉽게 노출되는 부위에 일시적인 국소성 말초신경 마비가 호발하는 임상적인 특징을 보인다.[1] 이 질환은 대부분의 환자들에서 PMP22(peripheral myelin protein 22) 유전자를 포함하는 17번 염색체 단완(17p11.2)의 1.5 Mb 에 달하는 DNA 결실에 기인한다.[2] 흥미롭게도, 해당 부위의 중복이 상염색체 우성 유전하는 또 다른 유전성 신경질환인 Charcot-Marie-Tooth disease type 1A(CMT1A)의 원인임이 밝혀짐에 따라 두 질환은 공통된 분자유전학적 기전, 즉 감수분열 중 일어나는 비균형적 교차

Address for correspondence
Kwang-Woo Lee, M.D., Ph.D.
Department of Neurology,
Seoul National University Hospital
28 Yongon-Dong Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel : +82-2-760-3215, Fax : +82-2-3672-7553
E-mail: kwoo@plaza.snu.ac.kr

(unequal crossover during meiosis)에 의해 발생한다고 여겨지고 있다. 유전적으로 밀접히 관련된 두 질환은 전기생리학적으로도 모두 탈수초성 신경병증(demyelinating neuropathies)이라는 점에서 유사한 측면이 있으나, 임상적, 전기생리학적 양상은 서로 매우 다른 특징을 보인다. 말초 신경 전장에 걸쳐 일정하게 전도속도의 저하를 보이는 CMT1A와 달리, HNPP의 전도장애는 주로 포착(entrapment)이나, 압박으로 인한 손상에 취약한 부위에 국소성으로 발생하거나, 무증상 환자에서도 말초신경의 말단에 주로 분포한다고 알려져 있다.[3-8]

HNPP의 진단은 유전 상담 및 신경 손상의 예방을 위해 중요하나, 대부분 수주 내지 수개월 내에 증상이 거의 완전히 호전되는 질환의 양성 경과로 인해 의학적 자문을 구하지 않는 경우가 흔하여 조기에 정확한 진단이 되지 않는 경우가 적지 않을 것으로 여겨진다. 진단이 지연되는 다른 이유로는 HNPP의 임상 증상이나 그 발현 양상이 질환 특이적이지 않고, 매우 다양하여 임상적 진단이 어렵다는 점을 들 수 있다. 즉 통증이나 감각저하 없이 압박이나 포착이 흔한 부위에 재발하는 말초신경 마비는 외상이나 당뇨병, 혈관염, 요독증 등 다양한 다른 원인에 의해서도 발생할 수 있으며, 최근의 보고에 의하면 HNPP는 만성 경과를 보이는 다발신경병증으로도 발현하는 등 다양한 임상 양상이 알려져 있다.[4,10,11] 과거에는 tomacula라고 불리는 말초 신경 수초의 국소성 비후가 HNPP의 특징적인 병리 소견으로 알려져 왔으나, 일부 환자에서는 상기 병리 소견을 발견할 수 없을 뿐만 아니라, 다른 유전성 및 후천성 말초신경병증에서도 관찰되어 HNPP에 특이한 소견은 아니다.[12] 가족력이 진단에 도움이 될 수 있으나, 무증상(asymptomatic carriers) 혹은 산발성 증례(sporadic cases)의 존재를 고려하면 가족력이 없다고 HNPP의 진단을 배제할 순 없다.[13] 따라서, 정확한 진단을 위해서는 유전자 검사가 필수적이라고 할 수 있겠으나, 이에 앞서 분자 유전학적 검사의 대상자를 선별하거나, 무증상 환자를 찾아내는 데 전기생리학적 검사가 유용할 수있으며, 따라서 그 특징을 밝히는 것이 매우중요하겠다.

저자들은 본 연구에서 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용하여 17번 염색체 단완(17p11.2)의 결실이 확인된 HNPP 8예를 대상으로 임상적, 전기생리학적 특징을 조사하였다. CMT1A와 구별되는 HNPP의 전기생리학적 특징을 파악하기 위하여 신경전도검사 결과를 분자유전학적으로 해당부위의 중복이 확인된 CMT1A 환자들과 비교하여 분석하였다.

방 법

2000년 11월에서 2001년 12월까지 병력 및 진찰소견, 신경전도검사결과 HNPP가 의심되어 본 교실(서울대학교 병원 신경과)에서 분자 유전자 검사를 시행한 경우는 총 5가족, 22명이었고, 이 중 네 가족 (80%), 모두 8 명의 환자들에서 17번 염색체 단완 (17p11.2)의 결실이 확인되었다(Age range, 13-44 yrs; Female:Male, 3:5). 8명의 모든 환자들에서 신경전도검사상 이상 소견이 관찰되었고, 그 결과를 같은 시기에 본 교실에서 분자유전학적으로 해당 부위의 중복이 확인된 CMT1A 환자들 총 6명과 후향적으로 비교하였다(Age range, 5-50 yrs; Female:Male, 1:5).

신경전도검사는 정중신경, 척골신경, 비골신경 및 후경골신경에서 운동 신경전도검사를 정중신경, 척골신경 및 비복신경에서 감각 신경전도검사를 각각 시행하였다. 피부 온도는 31.0 ℃ 이상으로 유지하였고, 운동 신경전도검사를 통해 말단잠복기(distal motor latency, DML), 운동 신경전도 속도(motor nerve conduction velocity, MNCV) 및 F 파 잠복기(F-wave latency)를, 감각 신경전도검사를 통해 감각 신경전도 속도(sensory nerve conduction time, SNCV)를 구하였다. DML를 구하기 위한 원위부 신경자극은 정중신경 및 척골신경의 경우 기록 표면 전극으로부터 5 cm 근위부, 비골신경의 경우 8 cm 근위부, 후경골신경의 경우 10 cm 근위부에서

Table 1. Clinical findings in eight HNPP patients with 17p11.2 deletion.

Patient	Relation	Sex	Age (yr)	Age at onset (yr)	Clinically affected nerve	Number of nerve palsy episodes
Family A						
patient 1	proband	Male	42	42	L. peroneal	1
patient 2	Brother	Male	39	20	R. radial	1
patient 3	Brother	Male	37	13	R. peroneal, R. radial	> 2
Family B						
patient 4	proband	Female	25	20	R. ulnar, R. radial	2
patient 5	Sister	Female	26			none
Family C						
patient 6	proband	Male	12	12	L. median	1
patient 7	Mother	Female	44			none
Family D						
patient 8	proband	Male	42	22	R. radial, Bil. ulnar	> 2

이루어졌다. 전도 차단(Conduction block)은 근위부 자극시 복합근육활동전위(compound muscle action potential, CMAP) 음파형의 진폭 (negative amplitude) 이 원위부 자극시에 비해 50% 이상 감소되어 있을 때 (CMAP 음파형 면적의 경우 40% 이상 감소)로 정의하였고, 단 CMAP 지속기간의 변화가 30% 이내인 경우로 제한하였다.[14] SNCV는 정중신경 및 척골신경에서 정방향으로 (orthodromically), 비복신경의 경우 역방향으로 (antidromically) 자극하여 검사하였고, 첨파 잠복기 (peak latency)로 측정하였다. 신경전도 검사상 상기 변수들의 정상치는 Oh가 구한 값을 이용하였고,[15] 이는 본원 근전도 검사실의 정상치와 유의한 차이를 보이지 않았으며, F 파 잠복기는 환자의 나이와 신장을 고려하여 보정하였다. 근위부와 원위부 신경전도 속도의 차이를 비교하기 위하여 말단 잠복기 지수 (terminal latency index, TLI) 를 다음 수식에 따라 구하였다: TLI = terminal distance (mm)/[DML (ms) (MNCV (m/second)]:[16] 정상 TLI 수치는 24명의 건강한 지원자 (Age, 39.5±14.2; female:male, 14:10) 들로부터 구하여 비교하였고, DML 및 MNCV, SNCV 는 정상치의 2 SD 에 해당하는 상한 (upper limit of normal, ULN) 혹은 하한치 (lower limit of normal, LLN) 의 백분율로 표시하였다. 통계분석은 student's t-test와 analysis of variance 를 이용하였고, 모수검정이 불가능한 경우에는 Mann-Whitney test와 Kruskal-Wallis test 를 사용하였다(SPSS 10,0).

분자 유전학적 검사는 기본적으로 Haupt 등의 PCR 을 이용한 방법을 사용하였다.[17] 우선 환자의 말초혈액으로부터 Genomic DNA 를 추출하고, 결손된 1.5 Mb 의 각 말단 부위에 위치하는 repeat elements(proximal CMT1A REP & distal CMT1A REP)에 각각 상응하는 primers 를 이용하여 PCR 을 실시하였다. Sense primer의 염기서열은 5′-TTG-GAT-TCA-AAG-ATA-TTA-GTG-TTA-T-3′을, antisense primer 의 염기서열은 5′-CTC-ATG-TCA-TTA-GAC-CAA-AGA-GT-3′을 사용하였다. 상기 priemrs 의 염기서열은 각각 proximal CMT1A REP와 distal CMT1A REP 에 상응하는 것으로 NsiI restriction sites 의 polymorphism 을 이용하여 HNPP-specific hybrid fragments 의 존재 유무를 분석하였다. 반응조건은 primer 25 pmol, dNTP 0.2 mM, genomic DNA 100 ng, Taq polymerase 1unit, $MgCl_2$ 2 mM, 10X buffer (100 mM Tris-HCl [pH 8.3], 500 mM KCl), DW 를 첨가하여 최종 반응 부피는 25 ㎕ 로 하였고, 94℃ 에서 3분간의 initial denaturation 후, 55℃에서 1분간, 72℃에서 3분간으로 하여 30회 반복하고 72℃ 에서 5분간 final extension 하였다. PCR 산물은 NsiI 으로 37℃ 에서 2시간 incubation 하고, 0.7% agarose gels 상에서 약 2시간 30분간 전기 영동한 후, ethidium bromide로 staining 하였다(Fig. 1).

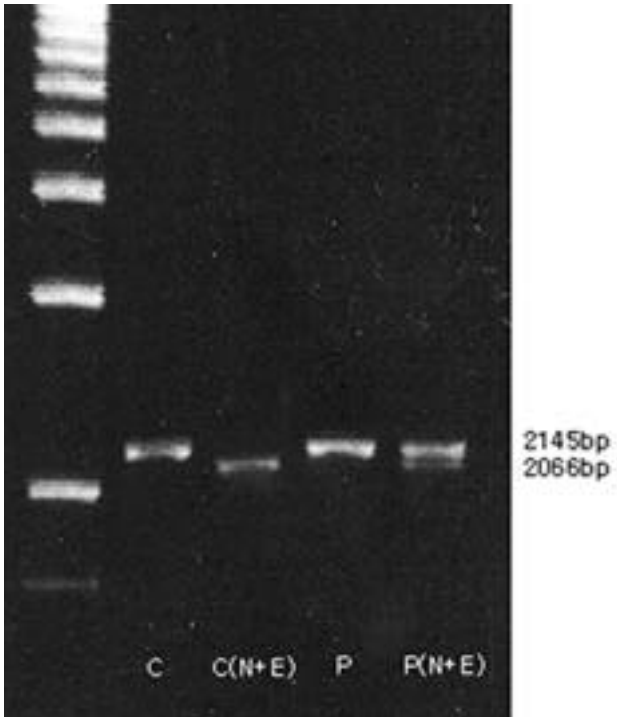

Figure 1. Restriction analysis of PCR products for the diagnosis of HNPP via agarose gel electrophoresis and ethidium bromide staining. Sequence homology in the proximal and distal CMT1A REP regions corresponding to the primers approaches 99%, producing 2145bp PCR products from both the mutant and normal alleles in patients and controls. As PCR fragments obtained from HNPP-specific hybrid REP elements contain neither the EcoRI nor the NsiI site, these fragments are not digested by these enzymes. Yet, additional PCR products derived from the nonrecombinant proximal REP regions are cleaved with NsiI, resulting in the fragments of 2066bp. C, healthy control; P, HNPP patient; N, NsiI; E, EcoRI.

결 과

대상 환자들의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 6예의 환자들에서 1회 이상의 국소성 말초신경 마비로 인한 근위약의 병력이 있었고, 나머지 2예(B-5, C-7)는 마비 증상 없이 양손의 반복적인 이상감각 (paresthesia) 만을 경험하였다. 운동이나 군사 훈련과 같은 활발한 신체 활동, 혹은 음주 후 수면 등이 증상의 발현에 직접적으로 연관되는 것으로 보이며, 이는 외상에 취약한 부위의 신경 압박에 의한 것으로 보인다. 특히, 수 차례 반복적인 국소성 말초 신경 마비를 보였던 2예의 경우, 외상이 잘 발생할 수 있는 직업(military service in A-3, athletics in D-8)을 가지고 있었던 점은 주목할 만하다. 최초 증상의 발현 연령은 12세에서 42세에 이르기까지 다양하나, 10-20대가 가장 많았다. 대부분의 환자들은 수 주에 걸쳐 증상의 완전한 회복을 보였으며, 신경학적 검사는 증상 발현 후, 수일 내에 입원하였던 A-1 과 B-4 를 제외한 모든 예에서 정상이었다.

신경전도검사는 HNPP 환자군의 경우 총 50개의 운동신경 및 39개의 감각신경에서, CMT1A 환자군의 경우 총 28 개의 운동신경 및 16 개의 감각신경에서 시행되었다. 신경전도검사 결과는 Table 2 와 같다. HNPP 환자군에서 SNCV 는 거의 모든 감각신경에서 감소되어 있었다(97%). 또한, SNCV (% of LLN) 는 CMT1A 환자군에서 세 감각 신경간에 차이가 없었으나, HNPP 환자군에서는 비복신경에 비해 정중신경 및 척골신경에서 더 감소되어 있어 신경간에 유의한 차이를 보였다(Kruskal-Wallis test, $p<0.01$, Table 2). 감각신경활동전위(Sensory nerve action potential)는 CMT1A 환자군의 경우 모든 감각신경에서 (16/16), HNPP 환자군의 경우 33.3 % (13/39)에서 비정상적으로 감소되어 있거나, 기록되지 않았다.

DML 는 HNPP 환자군의 경우 대부분의 운동신경에서 연장되어 있었으나(80%), CMT1A 환자군에 비해 그 정도는 심하지 않았다(Fig. 2A). DML(% of ULN)는 CMT1A 의 경우 네 가지 운동신경별로 유의한 차이를 보이지 않는 반면, HNPP 의 경우 정중신경이 나머지 운동신경에 비해 더 연장되어 있어 신경간에 유의한 차이를 보였다 (Kruskal-Wallis test, $p<0.01$, Table 2) 또한, DML 의 연장과는 대조적으로, MNCV 의 감소는 HNPP 의 경우 그 빈도 및 정도가 심하지 않았다(Fig. 2B). 압박에 의한 신경 손상이 흔한 위치를 제외한 부위에서 MNCV 의 감소는 50%(25/50)의 운동신경에서 관찰되었다. CMT1A 의 경우 운동신경의 86%에서 MNCV 가 정상 하한치의 50% 이하로 감소된 것에 비해, HNPP의 경우 MNCV 가 정상 하한치의 90% 이하로 감소한 경우는 18%에 지나지 않았다. 한편, 압박에 의한 신경 손상이 흔한 위치에서 측정한 MNCV 는 측정된 운동신경의 87.5% (21/24) 에서 비정상적으로 감소되어 있었다. 척골신경에서 팔꿈치 근위부와 원위부 구간의 MNCV 는 팔꿈치 원

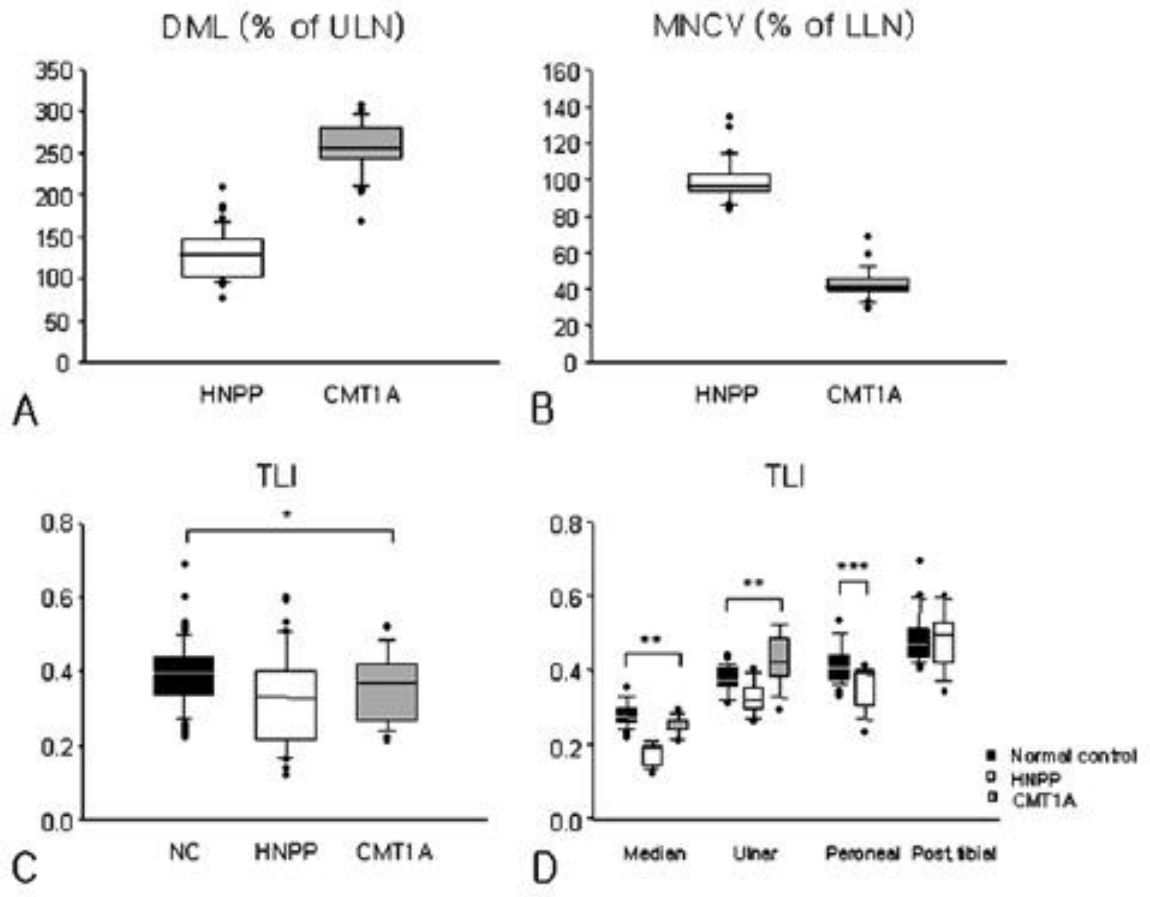

Figure 2. Box plots of nerve conduction studies in HNPP and CMT1A for (A) distal motor latency (DML), (B) motor nerve conduction velocity (MNCV), (C) terminal latency indices (TLI) of all nerve groups, and (D) the TLI by individual nerve groups. All parameters except for TLI are expressed as the percentage of the relevant upper (ULN) or lower (LLN) limit of the normative values. Box plots are shown with 10^{th}, 25^{th}, 50^{th}, 75^{th}, and 90^{th} percentile distributions and the values outside these limits are plotted as separate filled circles.

* $p < 0.01$, ANOVA using Bonferroni multiple comparisons.

** $p < 0.01$, Kruskal-Wallis tests.

*** $p < 0.05$, Mann-Whitney test.

위부와 손목 구간의 신경전도속도에 비해 유의하게 감소되어 있었고, 비골신경에서 비골두를 포함한 구간의 MNCV 는 그 원위부에서 측정된 신경 전도 속도에 비해 유의한 감소를 보였다(Mann-Whitney test, $p<0.02$, Table 2). HNPP에서 관찰되는 신경전도장애의 국소성 특징은 CMT1A 와 비교할 때 더욱 분명하여, CMT1A 의 경우 척골신경에서 팔꿈치를 포함한 구간과 그 원위부의 MNCV 는 유의한 상관관계를 보이는데 반해 (spearman's rho=0.96, p=0.01), HNPP 의 경우 두 구간의 신경전도속도간에 유의한 상관관계는 없었다 (spearman's rho=0.07, p=0.8). MNCV(% of LLN)는 CMT1A 와 HNPP 모두에서 네 가지 운동신경간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Kruskal-Wallis test, $p>0.1$ in both conditions). CMAP 는 CMT1A의 경우 82.1 %(23/28) 에서, HNPP 의 경우 6%(3/50) 에서 정상 하한치 이하로 감소되어 있거나 기록되지 않았다. 전도 차단은 CMT1A에서는 관찰되지 않았고, HNPP 의 경우 오직 1예(2%) 에서 관찰되었다.

신경말단부위의 전도장애를 원위부에 비교해 상대적으로 평가하기 위해 말단잠복기지수(TLI)를 구하였다. TLI 는 CMT1A의 경우 정상 대조군과 차이가 없음에 비해, HNPP 의 경우 유의하게 두 군에 비해 감소되어 있었고, 이는 HNPP 의 전도장애가 신경 말단 부위에주로분포하고 있음을 의미한다($p<0.01$, ANOVA using Bonferroni multiple comparisons, Fig. 2C). 운동신경별로 분석하였을 때, 정중신경 및 척골신경에서 HNPP 의 TLI 는 CMT1A 및 정상 대조군의 그것에 비해 유의하게 감소되어 있었으며 (Kruskal-Wallis test, $p<0.01$, Fig. 2D), 비골신경에서도 정상 대조군에 비해 낮은 값을 보인 반면(Mann-Whitney test, $p<0.05$), 후경골신경에서는정상 대조군과 유의한 차

Table 2. Electrophysiologic findings in HNPP and CMT1A patients.

	HNPP			CMT1A		
	N	Mean ± SD	Range	N	Mean ± SD	Range
DML (% of ULN)						
Median	13	155.5 ± 20.4*	127.8 - 186.1	9	257.4 ± 25.9	222.2 - 300
Ulnar	13	132.1 ± 21.7*	99.6 - 159.4	11	244.5 ± 39.5	167.3 - 298.8
Peroneal	12	120.6 ± 31.4*	96.2 - 209	4	253.7 ± 17.8	242.7 - 278.2
Posterior tibial	12	106.8 ± 20.1*	76.3 - 142.9	4	285.7± 17.8	264.2 - 307.2
MNCV (% of LLN)						
Median	13	106.8 ± 15.9	88.1 - 134.1	9	44.4 ± 6.6	38 - 59
Ulnar (BE-W)	13	95.9 ± 9.9†	85 - 118.6	11	40.4 ± 11.7	29.4 - 68
Ulnar (AE-BE)	13	80 ± 9.3†	67 - 105.1	9	29.9 ± 5.8	22.2 - 38.5
Peroneal (BFH-A)	11	97.4 ± 6.1‡	83.6 - 103.7	4	39.9 ± 1.5	38.2 - 41.6
Peroneal (AFH-BFH)	11	75.9 ± 21.3‡	51.1 - 107.4	4	38.4 ± 1.7	36 - 39.6
Posterior tibial	12	97.4 ± 9.6	83.7 - 113.2	4	45.5 ± 5.9	39.4 - 51.7
TLI						
Median	13	0.17 ± 0.03	0.12 - 0.21	9	0.24 ± 0.02	0.21 - 0.29
ulnar	13	0.32 ± 0.04	0.26 - 0.4	11	0.42 ± 0.07	0.29 - 0.52
Peroneal	11	0.35 ± 0.06	0.23 - 0.41	4	0.39 ± 0.04	0.35 - 0.43
Posterior tibial	12	0.48 ± 0.08	0.34 - 0.6	4	0.38 ± 0.04	0.32 - 0.41
CMAP (mV)						
Median	13	11.9 ± 2.5	7.6 - 17.2	9	3.3 ± 1.5	0.9 - 5.0
Ulnar	13	13.8 ± 2.6	10.8 - 19.5	11	3.5 ± 1.8	1.2 - 6.4
Peroneal	12	5.6 ± 3.5	1.3 - 13.8	4	1.0 ± 0.3	0.7 - 1.3
Posterior tibial	12	14.6 ± 6.1	8.1 - 30	4	5.9 ± 1.6	4.0 - 8.0
SNCV (% of LLN)						
Median	13	74.2 ± 8.1§	63 - 89.7	4	51.2 ± 7.1	41.2 - 60.6
Ulnar	13	78.2 ± 13.7§	58.6 - 101.9	2	47.3 ± 6.6	38.8 - 59.3
Sural	13	88.7 ± 5.8§	77.9 - 98	0	48.3 ± 1.0	38.8 - 60.6
SNAP (μV)						
Median	13	11.6 ± 5.5	5.8 - 21.6	4	6.5 ± 1.3	5.0 - 8.0
Ulnar	13	12.3 ± 8.2	4.1 - 34	2	6.3 ± 1.8	5.0 - 7.5
Sural	13	16.6 ± 8.7	7.7 - 40.7	0		

*, §$p < 0.01$, Kruskal-Wallis test.

†, ‡ $p < 0.01$, Mann-Whitney test

N, number of examined nerves; DML, distal motor latency; MNCV, motor nerve conduction velocity; TLI, terminal latency index; CMAP, compound muscle action potential; SNCV, sensory nerve conduction velocity; SNAP, sensory nerve action potential; BE, below elbow; AE, above elbow; W, wrist; BFH, below fibular head; AFH, above fibular head; A, ankle

이가 없었다. 비골신경 및 척골신경에서 CMT1A 환자군은 표본 수가 작아 비교에 포함하지 않았다. F 파는 28 개의 CMT1A 신경 모두에서 기록되지 않았고, HNPP 신경 다수에서 비정상적으로 연장되어 있거나(68 %), 기록되지 않았다(12 %).

고 찰

일시적인 이상감각 증상만 있는 경우를 제외하게 되면, 본 연구에서 HNPP 분자유전학적 검사를 받은 5 가족 중에 오직 한 가족에서만(20%) HNPP의 진단을 시사하는 가족력을 발견할 수 있었다. 이전 연구자료에 따르면 분명한 가족력이 없는 산발성(sporadic) 예의 빈도는 20%에서 78% 에 이르기까지 매우 다양하며, 이는 무증상 보인자(asymptomatic carriers)나 de novo 유전자 변이에 의한 것으로 여겨져 왔다.[13] 그러나, 이상감각 증상만 있는 경우 HNPP에 의한 증상인지 여부를 구별하기 쉽지 않으므로 산별성의 판별시 특히 환자의 가족력 청취에 주의를 요한다. 본 연구에 포함된 2예의 경우에 반복적인 일시적 이상감각만을 경험하였고, 이러한 증상은 정상인에서도 심한 신체 활동 후에 흔히 관찰되므로 HNPP의 그것과 구별하기 쉽지 않다. 그러나, HNPP의 환자의 경우 이상감각 증상이 수일에서 수주에 걸쳐 비교적 오랜기간 지속되었던 점은 감별을 위해 주목할 만하다. 대상 환자 수가 많지 않아 명확한 결론에 이르기는 어렵지만, HNPP 가 의심되는 환자의 병력, 특히 환자의 가족력 청취시 국소 마비 증상뿐만 아니라, 비교적 장기간 지속되는 이상감각도 HNPP를 시사하는 증상으로 고려되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 HNPP 의 전기생리학적 특징은 크게 두 가지로 구분할 수 있다. 즉, 포착 및 압박에 의한 국소 신경병증과 이와 별도의 다발신경병증(polyneuropathy) 이 그것이다. 전자는 신경 전장에 걸쳐 비교적 일정한 전도속도의 저하를 보이는 CMT1A와는 대조적인 HNPP 의 특징적인 전기생리학적 소견이다.[5,18] 한편, 국소 신경병증으로서 HNPP의 중요한 전기생리학적 특징으로 알려졌던 전도 차단(conduction block)은 본 연구의 대상 환자군에서는 매우 드물게(2%) 관찰되었다. HNPP의 전도차단은 그 빈도가 이전 연구들을 통해 6~22% 까지 다양하게 보고되어 왔으며, 이는 전도 차단의 전기생리학적 기준 및 측정 시기, 최대하 근위부 자극(submaximal stimulation at proximal sites)등의 기술적인 문제에 기인하는 것으로 보인다.[4,5,19] 본 연구에서는 이전 대부분의 연구들보다 더욱 엄격한 기준을 적용하였다. 이는 국소성 탈수초로 인한 전도차단 평가의 특이도를 높이는 한편, 민감도는 낮아지는 결과를 초래한 것으로 보인다. 전도차단의 전기생리학적 기준에 대해서는 아직 일치된 의견이 없으나, 적어도 HNPP의 전기생리학적 진단을 위해 전도차단 현상이 반드시 필요한 것은 아니며, 오히려 국소성 신경병증에 이환된 신경의 경우에도 전도차단 자체보다는 국소 신경전도속도의 저하가 더 유의한 전기생리학적 특징으로 사료된다.

앞서 언급한 국소 신경병증이외에도 다발신경병증의 전기생리학적 이상 소견이 본 연구에 포함된 모든 HNPP 환자에서 관찰되었다. 이는 CMT1A 환자에 비해 그 정도가 경미하나, 특징적으로 MNCV의 저하보다는 SNCV 의 감소가 더 자주 관찰되며, 운동신경전도 장애가 근위부에 비해 말단부위에 주로 분포하는 것으로 요약할 수 있다.[3,6,7,8] 그러나, 이전 연구 결과에서 지적되었듯이 두 가지 현상은 신경전도검사 상의 기술적인 측면에 공히 기인하는 것으로 보인다.[8] 즉, DML 및 SNCV는 말단 부위에서 직접 측정되는 데 반해, MNCV는 그보다 더 근위부의 신경전도를 반영하기 때문에 두가지 현상 모두 감각 및 운동신경 전반에 걸쳐 주로 말단 부위에 분포하는 신경전도의 장애로 설명할 수 있다.

최근 Anderson 등은 HNPP에서 관찰되는 다발신경병증의 전기생리학적 이상은 가장 흔한 포착부위를 포함하는 정중신경을 분석에서 제외하여도 변화가 없다고 보고하였다.[8] 이에 근거하여 저자들은 HNPP의 다발신경병증이 특징적인 국소 포착성 신경병증 (focal entrapment neuropathy)과는 별개의 독립적인 전기생리학적 현상이라고 추측하였다. 그러나, HNPP의 다발신경병증은 포착이나 압박에 의해 쉽게 손상받는 HNPP 신경의 특성을 고려하지 않고서는 설명하기 어렵다는 점을 본 연구 결과는 시사한다. 즉, HNPP의 다발신경병증은 각각의 신경별로 서로 비슷한 정도의 이환 양상을 보이는 CMT1A의 경우와는 대조적으로 일정치 않은 분포를 보인다. 다시 말하면, 정중신경이나 척골신경 등, 말단부위에 흔한 포착부위를 포함하는 신경의 경우(i.e., the carpal tunnel, Guyon's canal respectively), SNCV와 DML가 더 자주 심한 이상을 보여 이러한 부위에서 발생하는 압력에 의한 손상이 다발신경병증의 발현에 기여하는 것으로 생각된다. 그러나, 말단부위에 주로 분포하는 신경전도이상은 앞서 언급한 포착부위를 포함하지 않는 신경(e.g. sural nerve, peroneal nerve and posterior tibial nerve)에서도 또한 관찰되므로 포착 부위의 압력에 의한 손상만으로는 다발신경병증의 발생을 모두 설명할 순 없다. 말단부위부터 시작하는 수초병증(Myelinopathy)이를 설명하기 위한 가설로 제시되어 왔으나, 이 또한 HNPP의 다발신경병증이 신경별로 일정치 않은 분포 양상을 나타내는 현상을 설명할 순 없다. 이에 저자들은 HNPP 환자군에서 다발신경병증의 신경별 분포양상을 분석하였고, 신경전도검사상의 이상이 주로 앞서 언급한 포착부위를 포함하는 신경 분절뿐만 아니라, 압박에 의한 신경손상이 흔히 일어나는 근위부를 가진 신경(e.g. elbow sites in ulnar nerve, fibular head in peroneal nerve)의 말단부위에서도 관찰된다는 사실을 발견하였다. 실제로 TLI는 척골신경 및 비골신경에서 말단에 포착부위가 없음에도 불구하고, CMT1A 혹은 정상 대조군에 비해 HNPP에서 유의하게 감소되어 있었고, 비골두와 같

은 압박부위가 없는 후경골신경의 경우 HNPP와 정상 대조군간에 차이가 없었다. 이는 팔꿈치 나 비골두의 압박에 의한 신경 손상으로 인해 주로 말단 부위에서 이차적인 축삭 변성이 일어난데 기인한다고 추측할 수 있다. 신경전도 속도를 결정하는 직경이 큰 신경 섬유들이 특히 압박에 의한 손상에 취약한 사실을 고려할 때, 준임상적(subclinical) 외상에 의한 압박성 신경병증(compression neuropathy)은 이차적인 축삭 변성을 말단부위에 야기하여 HNPP에 특이적인 다발신경병증을 일으키는 것으로 보인다. 이러한 맥락에서 HNPP의 다양한 임상적 발현 양상은 포착이나 압박이 흔한 부위의 해부학적 변이나, 외상에 얼마나 자주 노출되는가 하는 환경적 요인으로 설명할 수 있을 것으로 사료된다.

말초 신경 수초의 주요한 단백질 성분으로 PMP22 (peripheral myelin protein 22)는 치밀 수초(compact myelin sheath)의 형성에 관여하는 것으로 알려져 있고 이 유전자의 기능부전이 HNPP의 주요한 원인으로 생각되고 있다.[20] HNPP 신경 섬유의 경우 수초의 유지나 손상 후 재생 과정에 결함이 있으므로 준임상적(subclinical) 외상의 경우라도 수초에 일차적인 기능적 혹은 구조적 결함을 야기할 수 있다. 수초병증(myelinopathy)은 축삭의 직경 및 신경미세섬유(neurofilament)의 인산화(phosphorylation)에 영향을 미칠 수 있고, 결국 축삭을 통한 전향성 물질 이동(anterograde axonal transport)의 장애를 일으킬 수 있다.[21,22,23] 이러한 변화는 궁극적으로 말단부위에서 시작되는 축삭의 변성(axonal degeneration)을 야기할 수 있으며, HNPP에서 관찰되는 말단부위에 주로 분포하는 신경전도장애는 이에 기인한다고 생각된다.[24] 향후 더 많은 환자들을 대상으로 연구가 이루어져야 할 것이며, 근전도를 통해 축삭 변성의 유무를 간접적으로 확인하거나 침전극을 이용하여 비정상적 분산현상(abnormal temporal dispersion)을 관찰하는 것이 HNPP에서 관찰되는 특이한 다발신경병증의 병인 기전을 밝히는데 도움을 줄 것이다.

결론적으로, HNPP의 전기생리학적 특징은 크게 두 가지로 요약할 수 있다. 즉, 포착이나 압박이 흔한 부위의 국소성 신경병증과 주로 신경말단부위에 분포하는 다발신경병증이 그것이다. 분자 유전학적으로 깊은 연관성을 가지고 있고 탈수초성 신경병증이라는 공통점을 지닌 CMT1A와의 비교를 통해 저자들은 HNPP의 상기 전기생리학적 특성을 더욱 분명히 확인할 수 있었다. 특히, HNPP에서 다발신경병증은 CMT1A와 달리 신경별로 일정치 않으며, 포착이나 압박이 흔한 부위에 주로 분포한다는 사실을 확인하였고, 이는 준임상적 외상이나, 압박이 HNPP의 국소신경병증 뿐만 아니라 다발신경병증의 발현에도 관여하리라는 점을 시사한다.

Acknowledgements

We are grateful to Hyun-Jung Kim for technical assistance.

REFERENCES

1. Windebank AJ. Inherited focal neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1993: 1137-1148.
2. Chance PF, Abbas N, Lensch MW, et al. Two autosomal dominant neuropathies result from reciprocal DNA duplication/deletion of a region on chromosome 17. *Hum Mol Genet* 1994;3:223-228.
3. Verhagen WIM, Gabreels-Festen AAWM, van Wensen PJM et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical, electroneurophysiological and morphological study. *J Neurol Sci* 1993;116:176-184.
4. Gouider R, LeGuern E, Gugenheim M et al. Clinical, electrophysiologic and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurology* 1995;45:2018-2023.
5. Uncini A, Di Guglielmo, Di Muzio et al. Differential electrophysiological features of neuropathies associated with 17p11.2 deletion and duplication. *Muscle Nerve* 1995;18: 628-635.
6. Amato AA, Gronseth GS, Callerme KJ, Kagan-Hallet KS, Bryan W, Barohn RJ. Tomaculous neuropathy: a clinical and electrophysiological study in patients with and without 1.5Mb deletions in chromosome 17p11.2. *Muscle Nerve* 1996;19:16-22.
7. Cruz-Martinez A, Bort S, Arpa J, Duarte J, Palau F. Clinical, genetic and electrophysiologic correlation in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies with involvement of PMP22 gene at chromosome 17p11.2. *Eur J Neurol* 1997;4:274-286.
8. Andersson PB, Yuen E, Parko K, So YT. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 2000;54:40-44.
9. Stewart JD. Compression and entrapment neuropathies, in Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds): *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 961-979.
10. Pareyson D, Scaioli V, Taroni F et al. Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion. *Neurology* 1996;46:1133-1137.
11. Mouton P, Tardieu S, Gouider R et al. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurology* 1999;52:1440-1446.
12. Sessa M, Nemni R, Quattrini A, Del Carro U, Wrabetz L, Can al N. Atypical hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): the value of direct DNA diagnosis. *J Med Genet* 1997;34:889-892.
13. Infante J, Garcia A, Combarros O et al. Diagnostic strategy for familial and sporadic cases of neuropathy associated

with 17p11.2 deletion. *Muscle Nerve* 2001;24:1149-1155.
14. Olney RK. Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block. *Muscle Nerve.* 1999;22(suppl 8);S225-S229.
15. Oh SJ. Normal values for common nerve conduction tests. In: Oh SJ et al., eds. *Clinical electromyography-nerve conduction studies*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 84-104.
16. Shahani BT, Young RR, Potts F, Maccabee P. Terminal latency index (TLI) and late response studies in motor neuron disease (MND), peripheral neuropathies, and entrapment syndromes [Abstract]. *Acta Neurol Scand* 1979; Suppl 73:118.
17. Haupt A, Schols L, Przuntek H, Epplen JT. Polymorphisms in the PMP-22 gene region (17p11.2-12) are crucial for simplified diagnosis of duplications/deletions. *Hum Genet.* 1997;99:688-691.
18. Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA. Uniform slowing of conduction velocities in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy type I. *Neurology* 1993;43: 2664-2667.
19. Sellman MS, Mayer RF. Conduction block in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* 1987;10:621-625.
20. Schenone A, Nobbio L, Caponnetto C et al. Correlation between PMP-22 messenger RNA expression and phenotype in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Ann Neurol* 1997;42:866-872.
21. DeWaegh S, Brady ST. Altered slow axonal transport and regeneration in a myelin-deficient mutant mouse: the trembler as an in vivo model for schwann cell-axon interactions. *J Neurosci* 1990;1885-1865.
22. DeWaegh SM, Lee VMY, Brady ST. Local modulation of neurofilament phosphorylation, axonal caliber, and slow axonal transport by myelinating schwann cells. *Cell* 1992; 68:451-463.
23. Cole JS, Messing A, Trojanowski JQ, Lee VMY. Modulation of axon caliber and neurofilaments by hypomyelinating schwann cells in transgenic mice. *J Neurosci* 1994;14:6956-6966.
24. Bjartmar C, Yin X, Trapp BD. Axonal pathology in myelin disorders. *J Neurocytol* 1999;28:383-395.