

소아의 신경 근질환

서울대학교 의과대학 소아과학교실

채 종 희 · 황 용 승

Neuromuscular Disorders in Childhood

Jong Hee Chae, M.D. and Yong Seung Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

신경 근질환은 영유아 및 소아의 근 긴장 저하와 근 위약의 흔한 원인이다. 정확한 진단을 위해 가장 중요한 것은 역시 침범 부위(척수의 운동 신경세포/신경근 이하 말초신경/신경근 접합부 또는 근육)를 정확히 알아낸 후 임상 양상 및 소견 등에 근거하여 진단하는 것이 일반적이다. 최근 들어 분자 생물학 기술의 눈부신 발전과 더불어, 십여년간 이루어진 신경 근질환 분야, 특히 근육퇴행위축(muscular dystrophy, MD), 척수근육위축(spinal muscular atrophy, SMA) 분야의 연구 성과는 그동안 임상적 진단에 의존해 오던 진단 체계를 한 단계 끌어올리는 획기적인 발전이 되었을 뿐 아니라, 기존의 임상소견에 의존하던 분류 체계에서 유전적 또는 분자 생물학적 병인에 근거한 분류 체계로의 변화를 가져오는 계기를 마련하였다. 따라서 신경 근질환의 진단에 있어 전통적인 방법인 임상 소견, 근전도 검사(electromyography, EMG) 및 근생검 등은 진단 방법으로서의 유용성에 있어 제한적 가치를 가지게 되었다. 또한 유전적 및 분자 생물학적 원인에 근거한 정확한 진단을 통해 임상 경과 및 예후 등에 관한 지식도 늘고 아울러 여러 가지 보존적 치료 등의 기술 발전에 힘입어 환자들의 수명도 늘어나고 있다.

이에 저자는 소아에서 흔히 볼 수 있는 근육 질환의 유전적, 분자 생물학적 병인에 근거한 진단적 접근 방법 및 그 임상 양상을 살펴보고 근 위약, 저 긴장증, 운동 발달 장애 등 비특이적 증상으로 나타나는 소아의 근질환을 진단 체계를 중심으로 정리하고자 한다.

임상적 접근

근육 약화, 발달 장애, 저 긴장증을 보이는 영유아 및 소아의 경우 진단을 위한 첫번째 단계는 상기 증상이 중추 신경계 이상인지 말초 근신경계 이상인지를 감별하는 것에서 시작한다. 보통 근위축, 섬유 속성 경축(fasciculation), 근육 건반사의 감소 및 소실 등은 말초 근신경계 이상을, 과다 반사 항진(hyper-

flexia), 경련, 지능 이상 및 뇌증 등은 중추 신경계 이상을 의심하게 하는 소견이며 이러한 임상 소견에 신경 근전도 및 근육 효소 수치(serum creatinin kinase) 등의 검사 소견 및 임상 경과 등을 고려하여 진단에 접근하는 것이 일반적이다. 그러나 영유아 및 소아의 경우 발달 과정에 있고 성인과 달리 검사 도중 협조가 이루어지지 않아 신경학적 검사 및 신경 근전도 검사 등에서 확실한 이상을 알아내기 어려운 경우가 있을 수 있으므로 환자에 대한 임상적 고려가 필요하다. 영유아 및 소아에서 비교적 흔한 신경 근육 질환을 Table 1에 정리하였다. 이 중 소아에서 비교적 흔한 근질환에 대해서 살펴보고자 한다.

근육퇴행위축(Muscular Dystrophy)

근육퇴행위축이란 진행성의 근위약을 보이며 근생검에서 퇴행위축(dystrophy)의 소견; 근섬유 크기의 다양화(fiber size variation), 근괴사 및 재생(necrosis and regeneration of muscle fiber), 간질섬유화(interstitial fibrosis)를 보이는 유전적 근질환이다. 가장 대표적인 질환인 Duchenne/Becker muscular dys-

Table 1. Major Neuromuscular Disorders in Childhood

Degenerative muscle disease	Muscular dystrophies Dystrophinopathy(DMD/BMD) Sarcoglycanopathy Congenital muscular dystrophy Myotonic dystrophy
Metabolic myopathy	Glycogen storage disease Acid maltase deficiency Myophosphorelase deficiency Mitochondrial myopathy Carnitine deficiency
Congenital myopathy	Nemaline myopathy Central core disease Myotubular/centronuclear myopathy Periodic paralysis
Acquired disorders	Dermatomyositis Polymyositis Viral myositis

trophy(DMD/BMD)의 유전적 원인으로 1987년 근막 단백질 dystrophin 및 그 유전자가 발견된 이후, 근육퇴행위축의 병태 생리를 이해하는데 있어 획기적인 전환을 가져오게 되었다. 기존의 임상 양상의 유형에 따라 분류되어 왔던 사지연결근육퇴행위축(limb girdle muscular dystrophy, LGMD), 얼굴어깨팔근육 퇴행위축(facioscapulohumeral muscular dystrophy), 선천성 근육퇴행위축(congenital muscular dystrophy) 등의 질환들이 dystrophin 관련 근막 단백(dystrophin related muscle membrane protein) 또는 핵관련 단백(nuclear related protein)의 결손에 의함이 점차 밝혀지게 되었고 동시에 positional cloning을 통한 유전적 접근이 함께 이루어져 현재는 원인 유전자 및 그 산물인 기능 단백질까지 발견됨에 따라 이에 근거한 유전적 분류가 가능하게 되었다(Table 2). 진단에 있어서도 그 원인 유전자 산물 및 관련 단백질을 목표로 하는 면역 조직 화학 염색 (immunohistochemistry) 방법을 통해 근육에서 직접 형태학적으로 발현 양상을 관찰하는 방법과 원인 유전자를 목표로 하는 DNA 검사가 표준 진단법으로 자리잡고 있다.

1. Duchenne/Becker muscular dystrophy(DMD/BMD)

출생 남아 약 3,300-3,500명에 1명의 발생률을 보이며 유전성 근육 질환의 약 90%에 해당하는 X 연관성 muscular dystro-

phy이다. 임상 양상의 경중에 따라 Duchenne muscular dystrophy(DMD) 및 Becker muscular dystrophy(BMD)로 나누며 DMD의 경우 많은 수에서 초기 운동 발달이 느려 18개월까지 독립 보행을 못했던 경우를 보이고, 보통 4-5세경 자주 넘어지거나 까치발로 걷거나 또는 계단을 올라가기 힘들다는 증상이 나타난다. 대다수의 환자에서 비복근의 가성 비대(pseudohypertrophy)를 보이며 근위약은 주로 하지의 근위부에서 시작하고 진행 경과가 빨라 평균 10세경에 독립 보행이 불가능하게 되어 wheel chair에 의존하는 경과를 보인다. BMD의 경우엔 그 임상 양상 및 발병 연령도 다양하여 6세에서 19세에 발병하고 하지의 근위약 뿐 아니라 비복근의 근육통 또는 근경련 등의 증상으로 발현하는 경우도 보고 되어 있다. 병의 진행 경과는 DMD에 비해 느리고 다양하다. DMD/BMD의 원인 유전자인 dystrophin은 현재까지 알려진 단일 질환 유전자 중 가장 커서 약 2,500,000개의 염기로 이루어져 있으며 79개 이상의 exon으로 구성된다. 유전적 원인으로서는 50-60%가 dystrophin 유전자의 결실에 의하며 나머지 40-50%는 점 돌연변이, splice 이상, 미세 결손, 중복 등이 원인으로 알려져 있다. 진단에 있어서는 최근 multiplex PCR을 이용하여 dystrophin 유전자의 결실을 확인하는 분자 유전학적 진단이 가장 우선적으로 시행되지만, 전체 DMD/BMD 환자 중 50-60% 정도만 진단되므로 그 한계성이 있다. 따라서 DNA 분석 결과 음성인 환자, 특히 가족력이 없는

Table 2. Genetic Classification of Muscular Dystrophy

Inheritance	Muscular dystrophy	Nomenclature	Gene location	Protein
X-linked	Duchenne/Becker MD	DMD/BMD Dysrophinopathy	Xp21	Dystrophin
AD-LGMD	Emery-Dreifuss MD	EDMD, EMD	Xq28	Emerin
	Limb-girdle MD type 1A	LGMD1A	5q31	Myotilin
	Limb-girdle MD type 1B	LGMD1B	1q11-21	Laminin
	Limb-girdle MD type 1C	LGMD1C	3p25	Calveolin 3
	Limb-girdle MD type 1D	LGMD1D	6q23	?
	Limb-girdle MD type 1E	LGMD1E	5q31	?
AR-LGMD	Limb-girdle MD type 1F	LGMD1F	7q	?
	Limb-girdle MD type 2A	LGMD2A	15q15	Calpain3
	Limb-girdle MD type 2B/ Myoishi myopathy	LGMD2B/MM	2p13	Dysferlin
	α -sarcoglycanoopathy	LGMD2D/SCARMD2	17q21	α -sarcoglycan
	β -sarcoglycanoopathy	LGMD2E	4q12	β -sarcoglycan
	γ -sarcoglycanoopathy	LGMD2C/SCARMD1	13q12	γ -sarcoglycan
	δ -sarcoglycanoopathy	LGMD2F	5q33	δ -sarcoglycan
	Limb-girdle MD type 2G	LGMD2G	17q11-12	Telethonin
	Limb-Girdle MD type 2H	LGMD 2H	2q33	Tripartite-motif-protein 32
	Limb-Girdle MD type 2I	LGMD 2I	19q13	Fukutin related protein
AR-CMD	Merosin-negative congenital MD	Merosinopathy	6q22	Laminin α 2
	Fukuyama congenital MD	FCMD	9q31	Fukutin
	Integrin-negative congenital MD		12q13	Integrin α 7
AD	Myotonic dyatrophy	DM	19q13	Myotonin protein kinase
	Facioscapulohemeral MD	FSHD, FHS	4q35	unknown
	Oculopharyngeal MD	OPMD	14q11	PolyA binding protein2

Abbreviations : MD, muscular dystrophy; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; LGMD, limb-girdle muscular dystrophy; CMD, congenital muscular dystrophy

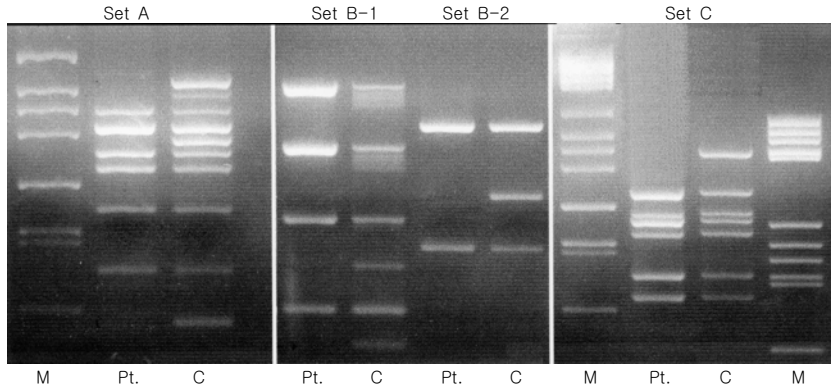


Fig. 1. Multiplex PCR in diagnosis of dystrophinopathy. Patient shows deletions between exon 45 and 52. Asterisks represent deleted exons. Set A : exon 45, 48, 19, 17, 51, 8, 12, 44, 4, 46. Set B-1 : exon 43, pm, 13, 47, 60, 2. Set B-2 : 3, 50, 6. Set C : pb, exon 49, 16, 41, 32, 42, 34. Abbreviations : M, marker; C, control; Pt, patient.

환자의 경우엔 근생검을 시행하여 dystrophin을 정량 분석하는 Western blot analysis 또는 dystrophin 면역 조직 화학 염색 (immunohistochemical staining)을 통한 형태학적 진단이 필요하다. Dystrophin 유전자의 일부 결손을 확인하는 multiplex PCR은 지금까지 알려진 결손 부위 중 가장 흔한 exon들을 조합하여 각각을 PCR로 증폭 한 후 그 증폭 유무를 통해 결손을 확인하는 방법으로 주로 26개의 exon(전체 결실 환자의 95%가 이 26개 exon 중 일부의 결손임)을 이용한 시발체(primer) set로 진단한다(Fig. 1). Multiplex PCR을 이용한 유전적 진단은 정성적인 분석에 해당하므로 보인자의 유전적 진단에는 다소의 한계성이 있어 semiquantitative multiplex PCR 또는 Southern blot analysis등이 보인자 진단에 이용된다(Fig. 2). Dystrophin 단백질의 면역 조직 화학 염색은 현재 Novocastra®에서 상업적으로 제작된 dystrophin에 대한 항체(NCL-DYS1, rod; NCL-DYS2, C-terminal; DYS3, N-terminal)를 이용하여 시행하며 DMD의 경우엔 전혀 발현되지 않는 양상으로, BMD의 경우엔 불규칙적으로 염색되거나 또는 염색 정도가 약하게 발현되는 양상을 보인다. Dystrophin의 발현 양상을 보는 방법으로는 이 밖에도 단세포군 항체(monoclonal antibody)를 사용하는 Western blot analysis가 이용된다. 최근에는 특히 근육퇴행위축의 원인으로 알려진 여러 가지 sarcolemma/non-sarcolemma protein에 대한 단세포군 항체(monoclonal antibody) cocktail을 사용하는 multiplex Western blot assay 등의 방법을 이용하기도 한다. Western blot assay 결과 보통 DMD 환자의 경우 정상 dystrophin 양의 5% 미만의 발현율을 보이고 경증의 DMD 또는 중증의 BMD의 경우 5-20%, 경도 및 중등도의 BMD 환자의 경우 20% 이상의 발현율을 보이는 것이 일반적이다.

2. 사지연결근육퇴행위축(limb-girdle muscular dystrophy, LGMD) 및 다른 유형의 근육퇴행위축

1) LGMD

LGMD의 경우 상업색체 열성 또는 우성 유전양상을 보이며

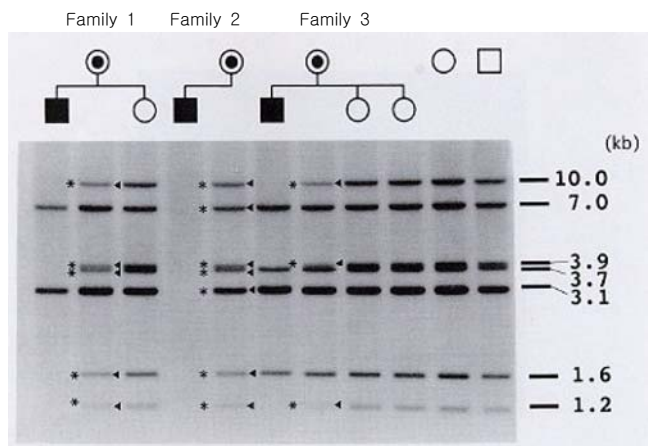


Fig. 2. Southern Blot analysis of 3 families for diagnosis of carrier. □ : normal male, ■ : affected male, ● : carrier female, ○ : normal female. * represents the deleted band in the patients. □ : represents the decreased band signals in female.

임상적으로 DMD/BMD와는 다소의 차이를 보이지만 임상 소견만으로 진단하기는 어렵다. 따라서 우선적으로 dystrophin DNA 검사를 시행하여 dystrophinopathy의 가능성을 제외한 후 다음 단계로 근생검을 시행하게 된다. 물론 DNA 검사만으로 dystrophinopathy의 가능성을 100% 제외할 수는 없다. 근생검을 통해 얻은 근조직으로 alpha, beta, gamma, delta sarcoglycan, dystrophin, dystroglycan, merosin에 대한 항체를 이용하여 면역 조직 화학 염색을 시행한 후 특이 진단을 한다. 근조직의 형태학적 소견에서 이상을 보이지만, 상기의 DNA 검사 및 면역 조직 화학 염색에서 정상을 보이는 경우엔 경우에 따라 calpain-3, dysferlin, telethonin의 이상에 의한 근육퇴행위축일 가능성을 고려하고 필요에 따라 검사를 시행한다. 진단의 단계적 과정과 상업적으로 이용 가능한 관련 단백질에 대한 항체를 각각 Fig. 3과 Table 3에 정리하였다.

2) Emery-Dreifuss형 근육퇴행위축(Emery-Dreifuss muscular dystrophy, EDMD)

EDMD는 X 염색체 연관성 및 상염색체 연관성 가계가 모두 알려져 있으며 근위약이 humeroperoneal 분포를 보이면서 서서히 진행하고, 특히 초기에 팔꿈치와 목 관절의 경축이 동반되는 것이 특징적으로 심장의 전도 장애가 동반된다. 일반적으로 혈청 CK는 정상이거나 중등도로 상승되어 있고 심부정맥이 나타날 경우 인공 심박기의 삽입이 생명 연장에 중요한 경우가 있다. Emerin과 laminin A/C 유전자 검사를 통한 진단과 Emerin에 대한 핵 면역 염색(nuclear immunostaining)에 의해 진단할 수 있다.

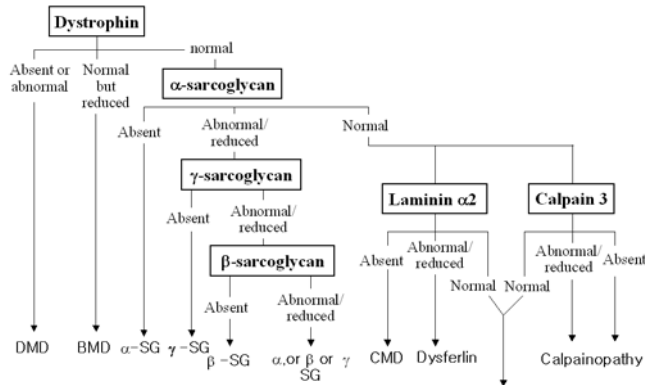


Fig. 3. Diagnostic flow in muscular dystrophy.

Table 3. Antibodies Routinely Used in Analysis of Muscle Biopsies

Protein	On blots or sections	Type	Commercial designation
Dystrophin(N-term)	Sections	M	NCL-DYS3
Dystrophin(rod)	Blots	M	NCL-DYS1
Dystrophin(C-term)	Both	M	NCL-DYS2
α -sarcoglycan	Both	M	NCL-a-SARC
β -sarcoglycan	Sections	M	NCL-b-SARC
γ -sarcoglycan	Both	M	NCL-c-SARC
δ -sarcoglycan	Sections	M	NCL-d-SARC
Calpain 3(exon 1)	Blots	M	NCL-CALP-12A2
Calpain 3(exon 8)	Blots	M	NCL-CALP-2C4
Dysferlin	Both	M	NCL-DYSF
Laminin 2 chain (80 kDa)	Blots	M	MAB1922*
Laminin α -2 chain (300 kDa)	Sections	M	NCL-MHCf
Calveolin 3	Sections	M	C38320 [†]
Emerin	Sections	M	NCL-EMERIN
β -Spectrin	Sections	M	NCL-SPEC1
β -Dystroglycan	Both	M	NCL-b-DG
Laminin α -5 chain	Sections	M	MAB1924*
Laminin β -1 chain	Sections	M	MAB1921*
Laminin γ -1 chain	Sections	M	MAB1920*

All antibodies from Novocastra except *Chemicon and [†]Transduction laboratories
Abbreviation : M, monoclonal

3) 얼굴어깨팔근육퇴행위축(Facioscapulohumeral muscular dystrophy, FSHD)

얼굴어깨팔근육퇴행위축(facioscapulohumeral muscular dystrophy : FSHD)는 DMD와 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy) 다음으로 흔한 근육퇴행위축으로 상염색체 우성 유전 질환이며 안면 및 상완, 견갑근의 특징적인 근 위약을 보이므로 임상적 진단이 그리 어렵지 않다. 증상의 발생은 주로 청소년기 또는 성인에서 시작되어 진행 경과도 비교적 느린 것이 특징이며 일부에서는 정신 지체 및 간질 등의 중추 신경 이상 및 난청, 망막 혈관병증이 동반된 경우도 보고되어 있다. 근생검 시 병리 소견은 특징적인 퇴행위축(dystrophy) 양상을 보이지 않으므로 근생검의 진단적 가치는 크지 않다. 유전적으로는 chromosome 4q35내의 D4Z4 위치의 genetic arrangement의 이상-주로 3.3 kb repeated DNA elements deletion-이 원인이므로 유전적 진단이 가능하지만 정확한 유전적 결함은 아직 알려져 있지 않다.

3. 선천성 근육퇴행위축(congenital muscular dystrophy, CMD)

CMD는 상염색체 열성 유전을 하는 질환으로 임상적, 유전적으로 아주 다양한 증후군이라고 할 수 있다. 공통적으로 출생 시 또는 영아 초기부터 전반적인 근육 약화 및 저 긴장증을 보이며 근위부 근육의 근력 저하가 더 뚜렷하다. 생후 2-3세경까지는 출생 시 보다 근력 약화가 다소 호전되는 듯이 보이지만 그 이후 근력 약화가 진행하면서 초기에 관절의 구축이 나타나는 것이 특징적이다. 혈청 근 효소 수치는 2세경까지는 증가하지만 그 이후 정상화 되므로 나이가 든 환아에서는 높지 않은 경우가 더 많다. 근생검 시 공통적인 퇴행위축(dystrophy)의 양상을 보이며 특히 결체 조직의 섬유화가 초기부터 심하게 나타나는 것이 특징적

Table 4. Congenital Muscular Dystrophy : Clinical and Genetic Heterogeneity - Proposed Classification -

Clinical classification	Locus	Gene
CMD without significant mental retardation		
CMD with absent merosin	6q2	LAMA2
CMD with reduced merosin		LAMA2
Primary merosin deficiency		MDC1B
Secondary merosin deficiency		?
CMD with normal merosin and rigidity of the spine	1p3	RSMD1
CMD with normal merosin and distal joint laxity	21q	Collagen VI
Intigrin alpha 7 deficiency	12q	Integrin α 7
Other		
CMD with mental retardation		
Fukuyama CMD	9q3	Fukutin
Walker-Warburg syndrome		?
Muscle eye brain disease	1p3	?
CMD with other manifestation		?

고 dystrophin 발현은 정상이다. 최근 들어 유전적 원인이 밝혀지면서 병인에 대한 이해 및 그 분류가 체계화되고 있다(Table 4).

근을 통한 증상적 치료 등에 중점을 두는 것이 필요하다.

선천성 근병증(Congenital Myopathy)

선천성 근병증은 유전적 원인에 의한 골격근의 형태학적 이상으로 발생하는 근육 질환이다. 출생 시 또는 영유아기부터 전신의 근긴장도의 저하 및 근 위약이 나타나며 일반적으로 연령이 증가함에 따라 비진행성 또는 아주 천천히 진행되는 경과를 보인다. 수유 장애나 호흡 장애를 동반하게 되는 경우가 많고 임상적으로 전신 위약, 근긴장도 저하, 근반사 저하, 근위축 및 얼굴형태이상(dysmorphic face), 족부 기형, 척추 측만, 고구개(high arched palate)와 같은 이상형태를 보이는 공통점이 있다. 선천성 근병증의 전형적 유형으로 central core병, nemaline 근병증, myotubular(centronuclear) 근병증, myofibrillar(또는 desmin related) 근병증이 잘 기술되어 있고 그밖에 근 병리 소견에 따른 형태학적인 분류의 종류도 다양하다.

지금까지 알려진 유전적 원인으로는 centronuclear 근병증에서의 MTM1 유전자, nemalin 근병증의 NEM1, NEM2, NEM3, NEM4 유전자, central core disease의 Ryanodine receptor 유전자(RYR1)가 일부의 가계에서 원인 유전자로 알려졌을 뿐 실제 진단에 이용되는 DNA 검사법은 아직 없는 실정이다(Table 5). 따라서 선천성 근병증의 진단에 있어서는 임상 소견 및 근생검 전의 근전도가 도움이 되며, 근생검을 통해 효소 조직 화학(enzyme histochemistry)을 중심으로 하는 특수 염색을 시행하고 근육 조직에서의 형태학적 특징을 관찰하는 것이 진단에 있어서 가장 중요하다.

치료에 있어 현재까지 임상적으로 유용한 치료 방법은 없는 실정이지만 여러 전문 분야의 협진을 통해 환자 개개인의 삶의 질을 높이고 수명을 연장하는 것이 중요하다. 즉 적절한 유전 상담 및 산전 진단을 통한 질병의 예방, 정밀한 추적 관찰을 통한 합병증의 예측 및 조기 발견, 여러 타 질병 상황에서의 위험에 대한 적절한 예방, 그 밖의 재활 프로그램 및 정형외과적 접

척수근육위축(Spinal Muscular Atrophy, SMA)

척수근육위축은 어린 영유아에서 비교적 빠른 시기에 사망을 초래하는 운동신경세포(motor neuron)의 유전성 변성 질환이다. 임상 양상의 중증도 및 발병 시기에 따라 3가지 유형 - Werdnig-Hoffmann disease(Infantile SMA, severe SMA 또는 SMA type I), SMA type II, Kugelberg-Welander disease (SMA type III) -로 나눈다. 임상적으로 가장 중증인 SMA type I의 경우 출생 시부터 심한 전신 위약 및 저 긴장증을 보이며 근반사가 소실되어 있고 혀의 연축 운동(tongue fasciculation)이 자주 관찰되며 임상 경과 또한 빨라 생후 1-2년 내의 사망률이 75-95%에 이른다. 1990년대 유전자 연관 분석을 통해 관련 유전자 위치가 밝혀지기 시작한 이후 현재는 염색체 5q13에 위치한 telomeric SMN 유전자(telomeric survivor motor neuron gene; SMN1)가 그 원인 유전자임이 알려져 있다. 실제 SMA 환자의 90-100%에서 SMN1 유전자의 homozygous deletion이 확인된 상태이다. SMN1 유전자는 20 kb 정도의 크기로 9개의 exon으로 구성되어 있으며 SMN2(centromeric SMN gene)와는 99% homology를 가지지만 exon7, exon8 부분에서 single strand conformational polymorphism 및 PCR 산물의 제한 효소에 의한 분절 양상에 차이가 있어 이를 진단에 이용한다. 최근엔 임상적으로 SMA가 의심되는 경우, 확진을 위한 첫 단계는 SMN 유전자의 유전자 검사(민감도 95%)이며 이 검사에서 정상일 경우 EMG 및 근생검을 시행하는 것이 일반적인 진단 과정이다.

Metabolic myopathy including mitochondrial myopathy

1. 대사성 근육병증(metabolic myopathy)

대사성 근육병증은 당원성 근병증(glycogen myopathy), 사립

Table 5. Congenital Myopathies and Identified Gene Loci

Disorders	Gene	Protein	Gene loci	Inheritance
Nemaline myopathy	NEM1(TPM3)	α -tropomyosin	1q22-q23	AD
	NEM2	Nebulin	2q21.2-q11	AR
	NEM3(ACTA1)	Skeletal m. α -actin	1q42.1	AR/AD/sporadic
	NEM4(TPM2)	β -tropomyosin	19q13.2	AD
	TNNT 1	Troponin 1	19q13.4	AR
	?	?	15q21-q24	AD
Central core disease	RYR1	Ryanodine receptor	19q13.1	AD
Myotubular myopathy	MTM1	Myotubularin	Xq28	X-linked
Desmin related or	CRYAB	α B-Crystallin	11q22	AD
Myofibrillary myopathy	DES	Desmin	2q35	AD and AR
	?	?	2q24-31	AD
	?	?	10q22.3	AD

체 근육병증(mitochondrial myopathy), 지방 대사 질환(lipid metabolism disorder) 등 다양한 원인에 의하며, 운동 불내성(exercise intolerance), 근경련 등이 나타나는 소아에서 주로 의심할 수 있다. 그러나 그 임상 양상이 다양하여 운동 시 나타나는 가벼운 근육통에서, 진행되는 근력약화 및 신생아 초기의 심한 호흡 및 수유장애를 동반하는 근위약에 이르는 중증의 증상이 나타날 수 있다. Acid maltase 결핍(Pompe disease), myophosphorelase 결핍(McArdle's disease), carnitine 결핍, phosphofructokinase 결핍 등이 가장 흔하며 확진을 위해서는 근육 조직에서 특수 면역 화학 염색을 통해 진단하거나 근육에서 효소의 활성도를 측정한다. 심비대를 동반한 경우엔 주로 acid maltase 결핍이나 carnitine 결핍을 의심해야 한다.

2. 사립체 근육병증(mitochondrial myopathy)

사립체 질환은 그 임상 양상 및 중증도가 매우 다양하고 여러 장기 특히 산화성 대사에 의존도가 높은 뇌, 골격근, 심장, 신장, 내분비 기관 등을 주로 침범한다. 즉 한 개체에서 서로 관련 없는 신체 장기가 동시에 또는 연속적으로 2개 이상 침범되는 경우 사립체 질환을 의심해 볼 수 있다. 사립체 질환의 다양한 임상 양상 및 유전-표현형의 병태 생리는 nuclear DNA와는 다른 polyplasmly, heteroplasmly, threshold effect, mitochondrial segregation and maternal inheritance와 같은 사립체 DNA 고유의 특성에 기인한다. 진단에 있어서도 단순한 한 두 가지의 검사만으로 진단하기 어려우므로 가족력을 포함한 자세한 임상 및 검사 결과를 바탕으로 생화학적 검사, 형태학적 검사, 유전적 검사 등 여러 측면에서의 접근이 필요하다(Fig. 4). 근조직 검사는 사립체 질환을 진단하는데 있어서 가장 유용하면서 상대적으로 비침습적인 검사로서, 조직 화학적 검사 및 전자현미경 검사를 통한 사립체의 관찰과 같은 형태학적 진단, 조직

의 배양, 그를 이용한 사립체의 생화학적 검사 및 사립체 DNA 검사 등에 가장 적절하고 유용한 검체를 제공할 수 있다. 아래는 사립체 질환의 진단에 있어 그 방법을 기술하였다.

1) 형태학적 진단법 : 효소조직화학염색 및 전자 현미경

- ① modified Gomori trichrome
- ② Succinate dehydrogenase(SDH)
- ③ Cytochrome C oxidase reaction
- ④ Electron microscope

2) 분자유전적 검사

(1) PCR amplification and RFLP analysis for diagnosis of common point mutation

점 돌연변이의 유무를 검사하기 위한 방법으로 점 돌연변이가 의심되는 염기 위치를 포함하는 DNA 분절을 약 200-350 bp 크기를 목표로 시발체(primer)를 제작하여 PCR 증폭을 시행한다. 증폭된 PCR 산물을 점 돌연변이가 있는 위치에 특이한 제한 효소로 처리하여 그 결과를 전기 영동한 후 돌연변이 유무를 선별 검사하는 방법이다. 보통, 임상 소견에 근거하여 특정 임상 표현형과 관련된 가장 흔한 돌연변이를 선별 검사한 후 그 다음 과정으로 드물다고 알려진 돌연변이 등의 순서로 검사한다. 예를 들면 MELAS의 임상 소견을 가진 경우 우선적으로 가장 흔한 A3243G 돌연변이를 선별 검사하고 음성일 경우 다음으로 T3271C, A3260G, protein encoding genes 등의 순으로 선별검사를 진행하는 것이 일반적이다. 혈액을 통한 유전자 검사의 경우 일반적으로 tRNA genes(MELAS 또는 MERRF)의 돌연변이, NARP나 LHON과 같은 protein encoding mtDNA gene 중 일부의 돌연변이, 그리고 Pearson 증후군과 같은 단일 결실의 진단에는 90% 정도의 진단 예민도를 보인다. 그러나 A3243G 돌연변이에 의한 MELAS 환자의 경우 기존의 혈액 DNA를 통한 polymerase chain reaction(PCR)/restriction fragment length polymorphism(RFLP)의 검사로 20명 중 1명은 진단을 놓칠 수 있다는 보고가 있으므로 근육에서 추출한 DNA에 의한 검사가 좀 더 예민하고 정확한 유전적 검사라고 할 수 있다.

(2) Long PCR amplification and Southern blot analysis for diagnosis of DNA rearrangements

산발적으로 발생한 isolated CPEO나 Kearns-Sayre 증후군 등과 같은 단일 또는 다중 mtDNA 결실의 경우엔 대부분에서 혈액 DNA 검사를 통해서 진단되지 않으므로 근육에서 추출한 DNA를 통한 유전적 검사가 필수적이다. Long PCR amplification은 common deletion site로 알려진 mtDNA 분절을 목표로 11.2 kb 정도의 DNA를 Long acting taq polymerase를 이용하여 증폭하는 방법으로 유전자 결실이 있는 경우 11.2 kb 보다 짧은 분절이 증폭되므로 선별 검사가 가능하다. 이렇게 증폭된 분절을 3가지의 제한 효소(Bam HI, Hind III, Xba I)로 처리하여 잘린 분절을 분석하면 결실의 위치 및 그 크기를 예측할 수 있다. 이렇게 선별 검사된 경우엔 Southern blot assay를 통해 확진하게 되는데 Southern blot assay는 Mt DNA를 gel

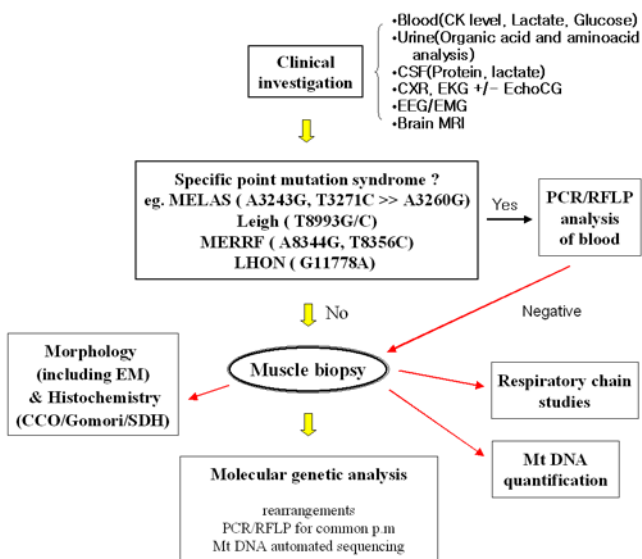


Fig. 4. The investigation of mitochondrial disorders.

에 전기 영동한 후 membrane에 전이 시켜 mtDNA의 일부를 probe로 제작 mtDNA 크기 및 양을 확인하는 방법이다.

영유아 및 소아의 근육 질환 진단 체계(Fig. 5)

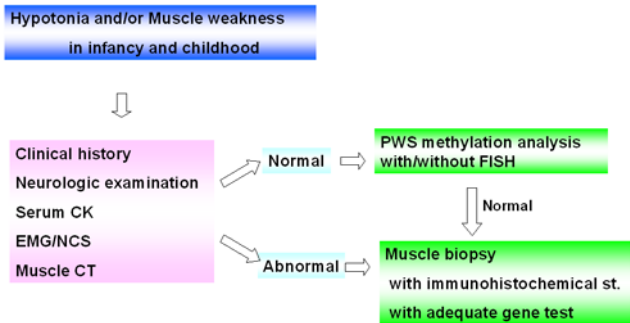


Fig. 5. Diagnostic stratagy of neuromuscular disorders in infancy & children.

결 론

소아의 신경 근질환은 성인에 비해 비특이적인 임상 양상으로 나타나는 경우가 많고 검사 소견의 해석에 있어서도 고려해야 할 사항이 많다. 최근 십여년간 분자 생물학 기술의 눈부신 발전으로, 지금까지 임상소견 및 근전도 등을 통해 진단해 오던 많은 근질환들의 유전적, 생물학적 원인이 밝혀지게 됨으로써 분자 유전학적 방법들을 이용한 확진이 가능하게 되었다. 그러나 유전자 분석을 통해 확진이 안된 경우, 빠른 전기 생리학적 진단이 요구되는 상황 또는 유전적, 생화학적, 면역 조직 화학 검사를 시행하는데 있어 그 범위를 좁혀서 경제적 효율성을 높여야 할 경우엔 여전히 근전도 및 임상 소견 등이 그 역할을 담당하므로 소홀히 할 수 없는 부분이라고 하겠다. 따라서 여러 가지 임상 소견을 바탕으로 적절하고 효율적인 최신 검사를 선택하여 단계적으로 접근하는 것이 진단에 있어 가장 중요하며 정확한 진단을 바탕으로 한 질병의 병태 생리를 이해함으로써 효율적인 치료에 한 걸음 나아갈 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Darras BT, Jones HR. Diagnosis of pediatric neuromuscular disorders in the era of DNA analysis. *Pediatr Neurol* 2000; 23:289-300.
- 2) Bornemann A, Goebel HH. Recent advances in hereditary neuromuscular disease of childhood. *Br Pathol* 2001;11:190-2.

- 3) Bornemann A, Anderson LV. Diagnostic protein expression in human muscle biopsies. *Brain Pathol* 2000;10:193-214.
- 4) Jay V, Vajsar J. The dystrophy of Duchenne. *Lancet* 2001; 357:550-2.
- 5) Essen AJV, Kneppers AL, Hout AHV, Scheffer H, Ginjaar IB, Kate LPT, et al. The clinical and molecular genetic approach to Duchenne and Becker muscular dystrophy: an update protocol. *J Med Genet* 1997;34:805-12.
- 6) Kissel JT, Mendell JR. Muscular dystrophy: historical overview and classification in the genetic era. *Semin Neurol* 1999;19:5-7.
- 7) Anderson LVB, Davison K. Multiplex Western blotting system for the analysis of muscular dystrophy proteins. *Am J Pathol* 1999;154:1017-22.
- 8) Ozawa E, Nogichi S, Mizuno Y, Hagiwara Y, Yoshida M. From dystrophinopathy to sarcoglycanopathy: evolution of a concept of muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1998;21:421-38.
- 9) Pogue R, Anderson LVB, Pyle A, Sewry C, Pollitt C, Johnson MA, et al. Strategy for mutation analysis in the autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2001;11:80-7.
- 10) Hoffmann EP. Muscular dystrophy: Identification and use of genes for diagnostics and therapeutics. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:1050-2.
- 11) Bushby K. Genetics and the muscular dystrophies. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:780-4.
- 12) Arahata K. Muscular dystrophy. *Neuropathology* 2000;20: 34S-41S.
- 13) Bornemann A, Goebel HH. Congenital myopathies. *Brain Pathol* 2001;11:206-17.
- 14) Schmalbruch H, Haase G. Spinal muscular atrophy: Present state. *Brain Pathol* 2001;11:231-47.
- 15) Morrison KE. Advances in SMA research: review of gene deletions. *Neuromuscul Disord* 1996;6:397-408.
- 16) Stewart H, Wallace A, McGaughran J, Mountford R, Kingston H. Molecular diagnosis of spinal muscular atrophy. *Arch Dis Child* 1998;78:531-5.
- 17) Goto YI. Mitochondrial myopathy. *Neurosci news* 2000;3: 46-50.
- 18) Leonard JV, Shapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *Lancet* 2000;355: 299-304.
- 19) DiMauro S, Bonilla E, De Vivo DC. Does the patient have a mitochondrial encephalopathy? *J Child Neurol* 1999;14(1 Suppl):23S-35S.
- 20) Chinnery PF, Howell N, Andrews RM, Turnbull DM. Clinical mitochondrial genetics. *J Med Genet* 1999;36:425-36.
- 21) Jones HR Jr, De Vivo DC, Darras BT. Neuromuscular disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence. A clinician's approach. Butterorwrth Heinemann, 2002.
- 22) Wagner KR. Genetic diseases of muscle. *Neurol Clin N Am* 2002;20:645-78.