

# 신생아 및 소아 중환자실에 입원한 늘어지는 영아(floppy infant)의 진단적 분류 및 임상적 고찰

서울대학교 의과대학 소아과학교실

김은선 · 정경은 · 김상덕 · 김이경 · 채종희 · 김한석 · 박준동 · 김기중 · 김병일 · 황용승 · 최중환

## Diagnostic classification and clinical aspects of floppy infants in the neonatal and pediatric intensive care units

Eun Sun Kim, M.D., Kyung Eun Jung, M.D., Sang Duk Kim, M.D., Eo Kyung Kim, M.D.  
Jong Hee Chae, M.D., Han Suk Kim, M.D., June Dong Park, M.D., Ki Joong Kim, M.D.  
Beyong Il Kim, M.D., Yong Seung Hwang, M.D. and Jung-Hwan Choi, M.D.

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

**Purpose :** The purpose of this study is to make a diagnostic classification and discuss a diagnostic strategy of floppy infants by investigating clinical, neurological, electrophysiological, and genetic analysis of infants admitted to intensive care units with the complaint of hypotonia.

**Methods :** A retrospective study was performed from Jan. 1993 to Dec. 2005 in neonatal and pediatric intensive care units of Seoul National University Children's Hospital. Clinical features and all tests related to hypotonia were investigated.

**Results :** There were 21 cases of floppy infants admitted to intensive care units. Final diagnosis was classified as centra (7 cases [33.3 percent]), peripheral (11 cases [52.4 percent]), and unspecified (3 cases [14.3 percent]). Among the central group, three patients were diagnosed as hypoxic ischemic encephalopathy, two patients as Prader-Willi syndrome, one patient as chromosomal disorder, and one patient as transient hypotonia. Among the peripheral group, four patients were diagnosed as myotubular myopathy, three patients as SMA type 1, two patients as congenital myotonic dystrophy, one patient as congenital muscular dystrophy, and one as unspecified motor-neuron disease. Motor power was above grade 3 on average, and deep tendon reflex was brisk in the central group. Among investigations, electromyography showed 66 percent sensitivity in the peripheral group, and muscle biopsy was all diagnostic in the peripheral group. Brain image was diagnostic in the central group, and Prader-Willi FISH or karyotyping was helpful in diagnosis in central group. Morbidity and mortality was more severe in the peripheral group

**Conclusion :** Classification of diagnosis by clinical characteristics in this study, and application of investigations step by step, may provide an effective diagnostic strategy. (*Korean J Pediatr* 2006; 49:1158-1166)

**Key Words :** Floppy infant, Intensive care unit

### 서론

늘어지는 증상을 주소로 내원한 영아들(floppy infants)에 대한 진단적 접근 방법은 복잡하고 감별 진단해야 할 질환들이 많

우 많다. 이에 다른 외국의 연구에서는 늘어지는 영아들에서의 진단 방법 및 특정 질환의 빈도에 관한 조사가 이루어져 왔다<sup>1-5)</sup>. 늘어지는 영아들에 대한 진단 분류는 Dubowitz<sup>6)</sup>에 의해 근 위약이 의미있게 동반되지 않는 중추성 기원과 근위약이 동반 되는 마비성 말초성 기원으로 분류된 것이 통상적으로 사용되어 왔다. 늘어지는 영아에 대해 Andre-Thomas의 수동적 평가와 능동적 평가를 시행해볼 수 있으나, 영아에서는 head lag가 있거나 견인 반응(traction response) 및 복와위 보지(ventral suspension)시 늘어지는 것을 보고 근긴장도 저하를 쉽게 평가

접수 : 2006년 8월 16일, 승인 : 2006년 9월 13일  
책임저자 : 최중환, 서울대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : Jung-Hwan Choi, M.D.  
Tel : 02)2072-3630 Fax : 02)743-3455  
E-mail : neona@plaza.sun.ac.kr

할 수 있다. Dubowitz의 분류에 따르면 중추성 기원으로 생각되는 비 마비성 근긴장도 저하는 저긴장성 뇌성마비, 비특이적 지능 저하, 신생아 가사/뇌실 내 출혈, 대사 이상 질환, 다운 증후군 같은 염색체 이상 질환, Ehlers-Danlos 증후군이나 Marfan 증후군 같은 결합 조직 질환, Prader-Willi 증후군, 그리고 일과성 저긴장증 등이 속한다. 말초성 기원으로 생각되는 마비성 근긴장도 저하는 척수성 근위축증(spinal muscular atrophy[SMA]), 신경 근 접합부 질환(neuromuscular junction[NMJ] disorder), 선천성 근병증(congenital myopathy), 선천성 근이영양증(congenital muscular dystrophy), 선천성 근긴장 이영양증(congenital myotonic dystrophy), 신경병증(neuropathy) 등이 속한다.

최근 분자 생물학적 검사 방법의 발전으로 진단에 있어서 많은 발전이 이루어지고 있어 진단 방법에 있어서의 효율성이 증대되고 있다고 생각되나, 우리나라에서는 아직 늘어지는 증상으로 내원한 영아들의 진단 과정, 특정 질환의 빈도 및 그에 따른 임상 경과 등에 대한 보고가 없다.

이에 저자들은 늘어지는 증상으로 신생아 및 소아 중환자실에 입원한 영아들을 대상으로 임상적, 신경학적, 전기생리학적 소견 및 유전적 진단 결과 등을 조사·분석하여 늘어지는 영아 증후군의 진단적 분류를 하고 임상상에 대한 분석을 통해 진단 방법에 대한 고찰을 하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1993년도부터 2005년까지 13년간 서울대학교 어린이병원 신생아 중환자실 및 소아 중환자실에 늘어지는 증상으로 내원한 영아들을 대상으로 하였다. 늘어지는 증상으로 내원한 영아들은 내원 당시의 신경학적 검진상 근긴장도 감소가 기술되어 있는 것으로 확인하였다. 늘어지는 증상은 있었으나 주된 증상이 아니었던 선천성 심장 질환, 신생아 패혈증, 선천성 대사 이상 질환 환자들은 대상에서 제외하였다. 늘어지는 증상이 주된 증상으로 들어가는 하나 외관상의 특징으로 알기 쉽고 염색체 검사로 쉽게 진단되었던 다운 증후군 환자들도 대상에서 제외되었고, 신생아 선별 검사를 통해 쉽게 감별되는 선천성 갑상선 기능 저하증 환자들도 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

후향적 의무기록 조사를 통해 가족력, 산전 문제 여부(양수 파다증 유무, 태동감소 여부, 태아 심 박동수 이상 등), 재태 주령, 분만 방법, 출생 시 키, 체중, 두위, 1분 및 5분 아프가 점수, 호흡 곤란 여부, 소생술 여부, 태변 착색 유무 등을 조사하였다. 또한, 내원 당일 나이, 주소, 신체검진상 관절 구축 여부를 포함한 이상 소견, 신경학적 검진상 섬유속성 연축 여부, 근력, 건반사, 신생아 반사 여부 등을 확인하였다. 검사 소견으로 혈청 crea-

tine kinase(CK), 대사 이상 검사(neonatal screening test/tandem mass, ammonia, lactate/pyruvate), 뇌영상(뇌초음파, 뇌CT, 뇌MRI), 뇌파, 신경근전도 검사(nerve conduction study [NCS]/electromyogram[EMG]), 염색체 검사, Prader-Willi syndrome FISH, survival motor neuron(SMN) 유전자 결손 검사, 근생검 결과 등을 조사하였고 그 외 근긴장도 감소와 관련된 분자 유전학적 검사 결과들을 모두 조사하였다. 신경전도 검사는 정중신경(median nerve), 척골신경(ulnar nerve), 후경골신경(posterior tibial nerve), 그리고 비골신경(peroneal nerve)에서 시행되었고, 근전도 검사는 사지 하나당 근위부와 원위부에서 1군대씩 상지, 하지 합쳐 모두 4군데에서 시행되었다. 근생검은 신선 냉동 조직 및 포르말린 처리하여 haematoxylin and eosin (H&E), Gomoris trichrome, NADH-TR, ATPase(pH 9.4), SDH, PAS 염색 등이 시행되었고 전자 현미경 검사가 포함되었다.

최종 진단명은 중추성 혹은 말초성 기원으로 분류하였다. 중추성 기원으로는 저산소-허혈성 뇌증(hypoxic ischemic encephalopathy[HIE]), 염색체 이상(chromosomal disorder), Prader-Willi 증후군 같은 증후군성 질환 및 척수 병변을 포함시켰고, 말초성 기원으로는 척수성 근위축증(spinal muscular atrophy [SMA]), 근육 질환, 신경병증, 그리고 신경 근육 접합부 질환(neuromuscular junction disorder) 등을 포함시켰다.

## 결 과

늘어지는 증상으로 신생아 중환자실에 입원한 영아들은 19명이었고 소아 중환자실에 입원한 영아들은 2명으로 총 21명이었다.

### 1. 최종 진단

7명은 중추성 기원으로(33.3%), 11명은 말초성 기원으로(52.4%) 분류되었고, 나머지 3명은(14.3%) 두 그룹 중 어느 그룹으로도 분류되지 못하였다. 일과성 저긴장증을 보이는 경우 경미한 저산소 허혈성 손상이 있었거나 염색체 이상이 있는 경우가 많아 추적 관찰 중 증상의 호전을 보였던 1명의 환자는 중추성 기원으로 분류하였다. HIE는 3명, Prader-Willi 증후군은 2명, 염색체 이상은 1명으로 HIE가 가장 많은 환자 수를 보였다. 말초성 기원의 늘어지는 영아들은 SMA가 3명, myotubular 근병증이 4명, 선천성 근이영양증(congenital muscular dystrophy) 1명, 선천성 근긴장성 이영양증(congenital myotonic dystrophy) 2명, 분류되지 않은 운동신경질환 1명으로 분류되어 myotubular 근병증이 가장 많은 환자 수를 보였다. 나머지 3명의 환자들은 모두 출생 시부터 다발성 관절 구축을 보이는 arthrogyriposis multiplex congenita(AMC)로 진단하였으나 중추성 혹은 말초성 기원으로 분류하는데 어려움이 있었다(Table 1).

## 2. 주산기 병력의 특징

중추성, 말초성, 그리고 미분류 그룹으로 분류하여 각 그룹의 특징을 조사한 결과 산모나이, 출생 몸무게, 제태 주령에 있어서 큰 차이는 없었다. 전체 남아는 15명, 그리고 여아는 6명으로

**Table 1.** Final Diagnosis of Floppy Infants

Diagnosis	Number(%)
Central	
Hypoxic-ischemic encephalopathy	3
Prader-Willi syndrome	2
Chromosomal disorder	1
Congenital hypotonia with favorable outcome	1
	7(33.3)
Peripheral	
Spinal muscular atrophy type 1	3
Muscle disorder	
Congenital myopathy-Myotubular myopathy	4
Congenital muscular dystrophy	1
Congenital myotonic dystrophy	2
Unspecified motor-neuron disease	1
	11(52.4)
Unspecified	
Arthrogryposis multiplex congenital	3(14.3)
Total	21

**Table 2.** Characteristics of Each Group

	Central (n=7)	Peripheral (n=11)	Unspecified (n=3)
Affected family member history	0(6)	3(11)	0(3)
Perinatal history			
Decreased fetal movement	0(1)	3( 5)	0(0)
Polyhydramnios	0(0)	3( 5)	0(0)
IUGR	4(7)	3(11)	3(3)
Breech	2(4)	2( 4)	0(1)
C-section	4(7)	9(11)	2(3)
Maternal age(yrs)	30.2(6) (SD±4.58)	31.6(9) (SD±4.5)	32.3(3) (SD±4.5)
Postnatal history			
Male/Female ratio	4/3	9/2	2/1
Birth weight(g)	2,884 (SD±381.9)	2,840 (SD±811.5)	2,480 (SD±170.9)
Gestational age(wks)	39.33 (SD±1.01)	37.57 (SD±3.09)	38.28 (SD±1.00)
Apgar score at 1 min(1-3)	0(3)	5( 9)	0(1)
Apgar score at 5 min(1-6)	0(3)	6( 9)	0(1)
Meconium staining	0(7)	2(11)	0(3)
Respiratory distress	3(7)	8(11)	0(3)
Resuscitation	0(7)	8(11)	0(3)

Numbers indicate positive results. Numbers of parenthesis( ) indicate the number of investigated. Maternal age, birth weight, and gestational age were described by average with standard deviation(SD).

2.5:1의 비율을 보였고 말초성 그룹에서 남아의 비율이 가장 높았다. 가족 중 신경 근질환이 있었던 경우는 3명으로 모두 말초성 기원의 환자들이었고 이 중 2명은 환아 모가 근긴장성 이영양증으로 진단 받았고, 1명은 형이 myotubular 근병증으로 진단 받은 경우였다. 산전 병력 중 태동 감소 및 양수과다증 여부는 기록되지 않은 경우가 많았으나 말초성 기원의 환자들 중 5명의 기록이 있었고 이 중 3명에서 태동 감소 및 양수 과다증을 보였다. 자궁 내 발육 지연은 21명 환자들 중 10명에서 있었고(47.6%), 미분류 그룹 3명 모두에서 자궁 내 발육 지연을 보였다. 제왕절개수술은 21명 중 15명에서 시행되었고(71.4%) 특히 말초성 그룹에서 81.8%(9/11)의 높은 비율을 보였다. 제왕절개의 원인이 기록된 경우는 8례였고 그 중 둔위가 제왕절개 수술의 이유가 되었던 경우는 각 그룹에서 각각 50%(2/4)를 차지하였다. 1차 병원에서 출생한 후 이송되어 온 환자들의 경우 아프가 점수가 정확히 기록되지 않은 경우가 많았는데 1분 아프가 점수가 3점 이하인 경우가 5명 및 5분 아프가 점수가 6점 이하인 경우가 6명이었고 이들 모두 말초성 그룹에 속하였다. 호흡 곤란만 있었던 경우는 중추성 그룹에서 3명(42.8%), 소생술까지 필요했던 경우는 말초성 그룹에서만 8명(72.7%)으로 나타났다(Table 2).

입원기간 중 경련이 있었던 경우는 중추성 그룹에서 2명, 미분류 그룹에서 1명이 있었고 여러 장기에 문제가 있었던 경우는 말초성 그룹에서 1명이 있었고 이 환자는 선천성 근 이영양증의 한 유형으로 II형 무뇌회증(lissencephaly), 소뇌 기형, 망막 기형이 동반된 Walker-Warburg 증후군(WWS) 환자였다.

## 3. 진찰 소견상의 특징

중추성 그룹에서는 입원 당시 검진상 소두증이 없었으나 추적 관찰 중 3 백분위수 미만으로 소두증이 진행된 환자가 1명 있었다. 내원 당시 검진상 얼굴 이형성증은 21명중 10명에서 나타났고 각 그룹 별 빈도에는 큰 차이가 없었는데(42.9%[3/7] vs. 45.5%[5/11] vs. 66.6%[2/3]) 6명에서 소하악증이 있었고 2명에서 낮은 귀, 1명에서 구개 파열, 그리고 1명에서 안면 비대칭이 있었다. 잠복 고환은 말초성 그룹에서 7명으로 63.6%에서 있었고, 개구리 다리 자세 또한 같은 빈도로 보였다. 관절 구축은 미분류 그룹의 3명 모두에서 있었고 만곡족 및 고관절, 손목 관절 등의 구축을 동반하였다. 관절 과운동성은 검진상의 기록이 대부분 없었는데 중추성 그룹 중 Prader-Willi 증후군 환자 1명에서 관절 과운동성이 있음이 기록되어 있었다(Table 3).

신경학적 검진상 근력은 중추성 그룹에서 평균 Grade 3 이상으로(3.214) 다른 그룹에 비해 높게 나왔고 건반사는 중추성 그룹에서 활발하게 나타난 경우가 3명이 있었다(Table 4).

## 4. 검사에 따른 결과

근효소는 말초성 그룹 1명에서만 증가 소견을 보였고, 대사 이상 선별 검사상 이상 소견을 보였던 환자는 없었다(Table 5).

**Table 3.** Physical Examination of Each Group

	Central (n=7)	Peripheral (n=11)	Unspecified (n=3)
Microcephaly	0	3	1
Dysmorphic face	3	5	2
High arched palate	1	5	2
Funnel chest	2	4	0
Cryptorchidism	2	7	0
Frog leg position	1	7	1
Arthrogryposis	2	5	3
Joint hyperlaxity	1	0	0

Numbers indicate positive results.

**Table 4.** Neurologic Examination of Each Group

	Central (n=7)	Peripheral (n=11)	Unspecified (n=3)
Facial involvement	1	0	0
Tongue fasciculation	0	2	0
Muscle power	3.2 (SD±0.95)	2.9 (SD±0.99)	2.0 (SD±0.89)
DTR negative/weak/brisk	3/1/3	6/5/0	2/1/0

Numbers indicate positive results.

Grading of muscle power was from 0 to 5. Average of muscle power was described with standard deviation(SD).

**Table 6.** Hospital Courses of Each Group

	Central (n=7)	Peripheral (n=11)	Unspecified (n=3)
Admission day after birth	9.6 (SD±5.2)	31.9 (SD±34.5)	19.0 (SD±11.3)
Intubation cases	0	8	3
Intubation duration(days)	0	59.2 (SD±92.6)	62.3 (SD±53.9)
Feeding difficulty	3	9	4
Admission duration(days)	15.4 (SD±9.3)	82.0 (SD±86.8)	69.0 (SD±51.7)
Mortality cases	0	0	0

뇌 영상 검사는 3명의 HIE 환자 및 WWS 환자에서 진단적이었다. 그리고 출생 시 소생술을 했던 3명의 말초성 그룹 환자에서 뇌 영상 검사상 이상 소견이 발견되었다(HIE 환자에서 진단에 중심적인 역할을 하여 중추성 기원 환자들 중 ① 43%[3/7]에서 진단에 중심적인 역할을 하였고, 말초성 기원 환자들 중에서는 HIE가 같이 있었던 경우에 36%[4/11]에서 진단에 기여하였다). 뇌파 검사상 경련이 있었던 HIE 환자 1명에서는 이에 합당한 소견이 나왔고, 나머지 환자들 중에서 이상 소견이 나온 경우는 광범위한 뇌기능 이상 소견을 보였다.

신경 근전도 검사는 모두 15명에서 시행되었고 신경전도 검사에서는 모두 정상 소견을 보였다. 근전도 검사상 말초성 그룹에서 6명이 진단명과 일치하는 결과가 나왔고(말초성 기원 환

자들의 ② 18%[2/11]에서 진단에 중심적인 역할을 하였고, ③ 36%[4/11]에서 진단에 기여하였다.), 2명에서 최종 진단명과 상이한 결과가 나왔으며 SMA 환자 1명에서는 정상 소견이 나왔다. HIE 환자 1명은 근전도 검사상 SMA를 시사하는 소견이 나왔으나 근생검 및 SMN 유전자 결손 검사에서 모두 음성으로 나왔다.

Prader-Willi 증후군의 분자 유전학적 검사는 1명에서 methylation specific allele PCR 검사를 시행하였고 나머지 10명에서는 FISH를 이용한 검사를 하였으며, 이 중 2명에서 양성 소견을 보여 확진 하였다(중추성 기원 환자들 중 ④ 29%[2/7]에서 진단에 중심적인 역할을 하였다.). 염색체 검사는 17명에서 시행되었고 1명에서 chromosome 17 trisomy mosaicism이 관찰되었고 다른 검사상 이상 소견이 없어 중추성 그룹으로 분류되었다(중추성 기원 환자들 중 ⑤ 14%[1/7]에서 진단에 중심적인 역할을 하였다).

근생검은 모두 11명에서 시행되었다. 근조직의 상태가 좋지 않아 병리 검사가 어려웠던 1명을 제외하고 말초성 그룹에서의 근생검은 모두 진단적이었다. SMA 3명, myotubular 근병증 4명이 진단되었고, 가족력 및 근 전도 검사상 선천성 근긴장성 이영양증이 강력히 의심되는 상황에서 근생검이 시행되었던 1명의 환자에서는 다른 이상 소견이 관찰되지 않아 다른 유형의 선천성 근병증을 배제할 수 있었다(말초성 기원 환자들 중 ⑥ 64%[7/11]에서 진단에 중심적인 역할을 하였고, ⑦ 9%[1/11]에서 진단에 기여하였다). 미분류 그룹 1명에서도 근생검이 시행되었으나 병리 소견상 특이 진단을 얻을 수 없었다.

그 외의 검사로는 14명의 환자들에서 SMN 유전자 결손 검사를 시행하였으나 결손은 관찰되지 않았다. 3명의 환자들에서 DM1 유전자 분석을 시행하였고 그 중 1명에서 선천성 근긴장성 이영양증이 확진 가능하였으며, 3명의 환자들에서 MTM1 돌연변이 분석을 시행하여 2명에서 확진 가능하였다.

### 5. 입원 경과

입원 경과에 있어 각 그룹 간의 차이가 있었는데 입원 당시 환자 나이는 중추성 그룹에서는 평균 9.6일(SD±5.2일), 말초성 그룹에서는 평균 31.9일(SD±34.5일)이었고 가장 늦게 입원한 경우가 생후 120일째에 외부병원에서 이송되어 온 환자였다. 중추성 그룹에서는 본원에 입원하여 기관 삽관되었던 경우가 한 명도 없었고, 식이 진행에 어려움이 동반된 경우가 3명(42.8%) 있었으며, 입원 기간도 평균 15.4일(SD±9.3일)이었던 반면, 말초성 그룹에서는 8명에서(72.7%) 기관 삽관이 필요했고 9명에서(81.8%) 식이 진행에 어려움이 동반되었으며 평균 입원기간도 82.0일(SD±86.8일)이었다(Table 6).

### 6. 추적 관찰 결과

추적 관찰은 18명에서 가능하였고 myotubular 근병증 환자 1명은 호흡부전으로, SMA 환자 1명은 폐혈증으로 퇴원 이후 사

**Table 5.** Summary of Results from Tests

Patient	CK	Metabolic test	Brain image	EEG	NCS/EMG	PWS	Karyotype	M. biopsy	Others	Final diagnosis
1	N	N	N	N			N	NS		r/o AMC(3)
2	N	N	N	N			N	D		SMA(2)
3	C		D	D				NA		WWS(2)
4	N	N	C	N	NS(r/o SMA)	N		D	SMN(-)MTM1(+)	MM+HIE(2)
5	N	N	N	NS	N	N			SMN(-)	r/o AMC(3)
6	N		D	N		N	N			HIE(1)
7	N		N	NS	NS(r/o Myopathy)	N	N	D	SMN(-)	SMA(2)
8	N	N	N	N	NS(r/o Myopathy)	D	N		SMN(-)	PWS(1)
9	N	N	C	N	D				SMN(-)	Myotonic D+HIE(2)
10	N	N	N		C	N	N	D	SMN(-)MTM1(-)	MM(2)
11	N	N	D	C	N					HIE(1)
12	N	N	N	NS	NS(r/o SMA)	N	N		SMN(-)	r/o AMC(3)
13	N	N	N	N		D	N			PWS(1)
14	N	N	N			N	D		SMN(-)	Chromosomal abn(1)
15	N	N	N				N	D	SMN(-)MTM1(+)	MM(2)
16	N	N	C	N		N	N	C	SMN(-)DM1(+)	Myotonic D+HIE(2)
17	N	N	D	N	NS(r/o SMA)		N	N	SMN(-)	HIE(1)
18	N		N	C		N	N	D	SMN(-)Jollytest(-)	SMA(2)
19	N	N	N	N						Transient hypotonia(1)
20	N	N	N		C	N	N		SMN(-)DM1(-)	Unspecified(2)
21	N	N	N		C		N	D	SMN(-)DM1(-)	MM(2)

Abbreviations : CK, serum creatine kinase; NCS/EMG, nerve conduction study/electromyogram; EEG, electroencephalography; PWS, Prader-Willi syndrome FISH or methylation test; M.biopsy, muscle biopsy; SMN, survival motor neuron gene deletion test; MTM1, myotubular mutation analysis; DM1, dystrophia myotonica gene assay(CTG repeat test)

N=normal, NS=non-specific, C=contributive, D=diagnostic, NA=not applicable

r/o, rule out; AMC, arthrogryposis multiplex congenita; SMA, spinal muscular atrophy; WWS, Walker-Warburg syndrome; MM, myotubular myopathy; HIE, hypoxic ischemic encephalopathy; PWS, Prader-Willi syndrome; Myotonic D, congenital myotonic dystrophy; Chromosomal abn; chromosomal abnormality (1), central origin; (2), peripheral origin; (3), unspecified

망하였다. 미분류 그룹의 1명의 환아는 기관 발관 후 자의 퇴원 하였고 퇴원 다음날 사망하였다.

외래에서 추적 관찰 가능하였던 환아들 중에 일과성 저긴장증을 보였던 환아는 이후 정상 발달을 보였고, 중추성 그룹에서 3명은 운동발달만 약간 지연되어 있는 양호한 경과를 보이고 있으며, 1명만 심한 발달 지체 및 경련을 보였다. 말초성 그룹에서는 정상 발달을 보였던 환아는 없었고, 3명에서 운동발달만 약간 지연되어 있는 양호한 경과를 보였으며, 나머지 환아들은 모두 심한 발달 지체 및 가정용 인공호흡기를 가지고 있거나 기관 절개술을 통한 호흡, 경비위관을 통한 식이 등을 진행하고 있다.

## 고 찰

이번 연구에서는 중추성 기원의 환자들이 33.3%, 말초성 기원의 환자들이 52.4%로 말초성 기원의 늘어지는 영아들이 많았다. Paine<sup>2)</sup>이 늘어지는 영아들 중 진단된 105명에서 조사한 결과, 이 중 80%가 뇌성 마비 및 지능 저하로 진단된 중추성 기원으로 분류되었고, 말초성 기원은 20%를 차지하였다. Richer 등<sup>3)</sup>이 50명을 대상으로 신생아 저긴장증의 진단분류를 한 결과 중추성 기원은 66%, 말초성 기원은 34%로 분류되었고 중추성

기원에서는 HIE가 말초성 기원에서는 근긴장성 이영양증이 가장 많은 빈도로 있었다. 위와 같은 연구들에서는 중추성 기원의 늘어지는 영아들이 많은 비율을 차지하고 있으나 저자들의 연구에서는 중추성 기원의 비율이 상대적으로 낮았다. 미분류 그룹으로 분류된 환자들이 궁극적으로 어느 그룹에 속하느냐에 따라 비율의 변동이 있을 수는 있겠지만, 본 연구에서 중추성 그룹의 비율이 낮은 이유는 중환자실에 입원한 환자들을 대상으로 한 연구이기 때문으로 추정된다. 즉, 연구에서 각 그룹의 입원 경과를 보면, 말초성 그룹에서 입원기간 및 기관 삽관 기간이 확연하게 길었고 추적 관찰에서도 말초성 그룹에서 사망률이 높고 심한 발달 지체도 높은 비율로 나타났다. 중추성 기원의 환자들보다 말초성 기원의 환자들의 중증도가 높았고 중환자실에 입원하는 적응증이 많았다는 증거라고 볼 수 있다. 또한 다른 연구들에서는 다운 증후군 같은 염색체 이상이 중추성 기원의 늘어지는 영아로 많이 분류되었는데, 본 연구에서는 외관상의 특징으로 알기 쉬운 다운 증후군은 대상에서 배제하였고, 늘어지는 증상을 동반할 수 있는 대사 이상 질환 환자들의 경우 본원에 입원했던 환자들은 구토, 경련 및 폐혈증 증상들을 수반하는 경우가 많았고 늘어지는 증상이 주된 증상이 아니었기에 대상에서 배제되어 중추성 기원의 비율이 더 적었던 것으로 생각된다.

한편, 중추성 그룹에서는 HIE가 가장 많았는데 이것은 다른 연구들의 결과들과 유사하다. 본 연구에서 HIE로 분류된 3명의 환아 모두 저긴장성 뇌성마비 진단 하에 외래 추적을 하였다. 뇌성마비의 원인이 HIE만 있는 것이 아니므로 다른 요인들도 배제하여야 하나 3명 모두 주산기 가사를 의심할 만한 소견이 있었고, 뇌초음파 및 뇌MRI상 HIE를 시사하는 소견이 있었다.

본 연구에서 중추성 기원의 늘어지는 영아들로는 Prader-Willi 증후군 2명과 염색체 이상 환자 1명이 더 있었고, 그 외에 이후 근긴장도가 호전된 경과를 보인 환자 1명이 포함되어 있다. Richer 등<sup>3)</sup>과 Dunn 등<sup>7)</sup>의 연구에서 일과성 저긴장증(transient hypotonia)을 중추성 기원으로 분류하였고, Carboni 등<sup>8)</sup>이 정의 내린 일과성 저긴장증은 출생 시부터 저긴장증이 발생하지만, 사지 움직임이 활발하고 정상 건반사가 나오며, 정상 혹은 약간의 운동 발달 지체가 있지만 향후 호전되고, 근효소, 신경 근전도, 근생검 결과가 정상이다. 본 연구에서의 환아는 주산기 가사의 병력이 없으면서 근위약 없이 건반사도 정상으로 나왔고 근긴장도 감소만 보였다. 근효소 및 뇌파, 뇌 영상이 정상 소견이었으나 신경 근전도 검사 및 근생검 등은 시행하지 않았다. Shuper 등<sup>9)</sup>의 연구에서는 대부분 침습적인 시술들은 유보하는 경우가 많아 정확한 원인을 모르는 경우가 많지만 일과성 저긴장증의 정의에 맞는 환자의 경우에는 3세경까지 근생검 같은 침습적 검사는 미룰 수 있다고 말하고 있다. 본 연구에서의 환아는 위·식도 역류 외에는 특별한 문제 없이 근긴장도가 좋아지는 경과를 밟아 침습적 검사들이 유보되었다. 그러나 일과성 저긴장증이라는 명칭은 원인을 알 수 없는 경우가 많아 진단명이라기 보다는 증후군으로 간주해야 할 것이다<sup>9-10)</sup>.

그 밖에 무뇌회증(lissencephaly), 전전뇌증(holopresencephaly) 같은 중추 신경계 구조의 이상, Prader-Willi 증후군 외의 Pena-Shokeir 증후군, Kabuki 증후군, Sotos 증후군 등의 증후군성 질환, Ehlers-Danlos 증후군 같은 결합 조직 질환, 태아 알코올 증후군 같은 산전 약물 노출에 의한 것 등도 중추성 기원의 늘어지는 영아들의 원인이 될 수 있다고 알려져 있다<sup>3-5, 11)</sup>.

본 연구에서 말초성 기원의 늘어지는 영아는 선천성 근병증 중의 하나인 myotubular 근병증이 4명으로 가장 많았고 SMA 1형이 그 뒤를 이었다. Myotubular 근병증으로 진단된 환자들은 모두 근생검을 통해 확진 되었고, SMA 환아 3명은 근생검 결과 큰 그룹성 위축(large grouped atrophy)을 보여 진단하였으나 SMA 환아 95%에서 나타날 수 있는 SMN 유전자 결손 검사 결과 3명 모두에서 결손이 음성으로 확인되어 위 음성 혹은 SMN 유전자 결손 음성인 SMA로 분류될 수 있으나 추후 확진을 위한 추적 관찰 및 재근생검이 필요할 것으로 생각된다. 선천성 근긴장성 이영양증으로 분류된 2명의 환자는 모두 엄마에게 근긴장 증상이 있었고 근전도 검사에서 확진 되었으며 1명의 환자에서는 DM1 유전자 분석에서도 확진 되었다. 선천성 근 이영양증으로 분류된 환아는 Walker-Warburg 증후군으로 진단 되었고 이 환아는 Dobyns 등<sup>12)</sup>이 정의한 기준에 합당한 소견을

보였으나 근생검에서는 근조직 상태가 좋지 않아 병리 검사가 시행되지 못하였다. 말초성 그룹에서 분류되지 않은 환아 1명은 양수과다 및 자궁 내 발육지연이 있으면서 출생 시 소생술이 시행되었던 환아로 높은 구개, 전형적인 개구리 다리 자세 및 관절 구축이 동반되었다. 또한 심한 근위약 및 건반사 음성 소견을 보였고 호흡근관이 심해 기관 절개술 이후 퇴원이 가능하였으나 근전도 검사에서 운동신경질환에 합당한 소견이 나온 것 외에는 이상이 없었으며, 확진을 위한 근생검은 보호자가 거부하여 시행하지 못한 상태이다. 이 환아의 임상상은 근전도 검사에서도 보여지듯이 다른 말초성 기원의 환아들과 매우 비슷하여 말초성 그룹으로 분류하였다.

Dua 등<sup>13)</sup>과 Premasiri 등<sup>14)</sup>의 연구에서는 말초성 기원의 늘어지는 영아들의 가장 큰 원인은 SMA로서 각각 52.8%, 34%를 차지하는 것으로 보고하였으나, Richer 등<sup>3)</sup>과 Birdi 등<sup>5)</sup>의 연구에서는 SMA보다는 선천성 근병증이나 선천성 근이영양증 같은 근질환이 많았다. 본 연구에서는 기존의 연구들에 비해 환자수가 많지 않고 myotubular 근병증 형태 두 명이 연구에 동시에 포함되어 있어 myotubular 근병증이 가장 많은 수로 나타났을 가능성이 있다. 그러나 SMA와 근육 질환이 말초성 기원의 주된 원인으로 나타나 다른 연구들과 큰 차이가 없었다. Prasad 등<sup>11)</sup>의 연구에서는 그 외의 말초성 기원으로서 신경병증 및 신경 근 접합부 질환이 있을 수 있고, 신경병증으로는 Dejerine Sottas 증후군, 선천성 저수초성 증후군(congenital hypomyelination syndrome), 그리고 Guillain-Barre 증후군 등이, 신경 근 접합부 질환으로는 선천성 중증 근무력 증후군, 영아 보툴리눔, 신생아 파마그네슘혈증 등이 있을 수 있다고 기술하고 있다.

끝으로, 미분류 그룹으로 3명의 환아들이 분류되었으며, 이들은 모두 arthrogryposis multiplex congenita라고 정의되었다. 환아들은 검사상 특별한 원인을 찾아 분류할 수 없었으나 출생 시부터 다발성 관절 구축이 동반된 것이 특징이었다. 관절 구축이 생기는 이유는 태아의 움직임이 감소하면 관절 주변으로 결합 조직이 자라 관절을 고정시키기 때문이며, 자궁 내에서의 증상 시작이 빠르면 빠를수록 구축이 심해진다<sup>15)</sup>. 근질환 중 많은 경우가 관절 구축을 동반할 수 있으며<sup>16)</sup>, 중추성 기원으로 분류되는 Prader-Willi 증후군에서도 원위부 관절 구축의 동반이 보고되기도 하였다<sup>17)</sup>. 그러나 무엇보다도 자궁 내에서의 환경이 관절 구축 형성에 중요한 역할을 할 것으로 생각되며 본 연구에서의 3명의 환아들은 모두 자궁 내 발육 지연이 동반되어 있어 그 가능성을 더 시사한다. AMC 환자들에서 신경 근전도 검사와 근생검의 결과가 일치할 때 확진의 민감도를 높인다는 보고가 있으나<sup>18)</sup>, 본 연구에서의 환아들 3명 중 한 명만 두 가지 검사를 시행하였으나 모두 특이한 소견이 나오지 않았고, 다른 한 명은 보호자가 거부하여 두 검사 모두 시행하지 못하였으며, 나머지 한 명은 근전도만 시행하여 SMA를 시사하는 소견이 관찰 되었으나 근생검을 시행하지 못하여 확진을 내릴 수 없었다. AMC는 진단명이 아니라 증상 복합체이므로 진단을 위한 검사

가 진행되어야 하지만 본 연구에서의 환자들은 임상상으로 중추성 혹은 말초성 기원으로 분류하기에 특징적이지 않으면서 확진을 위한 모든 검사를 시행하지 못해 미분류 그룹으로 분류되었다.

각 그룹의 임상상의 특징을 보면 말초성 그룹에서 태아의 움직임 감소 및 양수 과다증의 병력이 높은 비율로 있었고(60% [3/5]), 제왕절개술의 비율도 81.8%(9/11)로 높았다. 자궁 내에서의 환아 위치나 자세 등에 문제가 있었을 가능성과 자궁 내에서부터 환아 상태가 좋지 않았던 것이 제왕 절개술을 시행하게 된 원인일 가능성을 시사한다. 아파가 점수가 낮았고 소생술이 많이 필요했던 그룹도 말초성 그룹으로 이 또한 자궁 내에서부터 혹은 출생 직후부터 환자의 원인 질환이 출생 직후의 신생아 상태에 영향을 미칠 수 있음을 시사하는 소견으로 말초성 기원의 근긴장 저하로 인해 주산기 가사가 동반되었을 가능성이 높음을 보여준다<sup>3)</sup>. 또한, 말초성 그룹에서 남아의 비율이 현저하게 높았는데 본 연구에서 많은 비율을 차지했던 X염색체 관련 열성 유전을 보이는 myotubular 근병증이 원인일 것으로 생각된다. 한편, 선천성 근긴장성 이영양증으로 진단되었던 2명의 환자에서 모두 엄마의 근긴장성 이영양증이 발견되었는데 특히 1명의 환자는 외부병원에서 늘어지는 이유를 찾지 못하다가 본원에 전원된 후 의료진에 의해 환아 모의 근긴장 증상이 발견되어 환아의 진단이 가능하였다. 이는 늘어지는 영아에 대한 검사 전 임상진찰 시 가족력 및 환자 부모의 간단한 신경학적 검사로 지나치게 광범위하고 복잡한 진단 검사 과정을 효과적으로 축소할 수 있음을 보여주는 예라고 할 수 있다<sup>49)</sup>.

신체 검진상의 특징을 보면, 말초성 그룹에서 높은 구개가 45.5%(5/11), 누두흉이 36.4%(4/11), 잠복 고환과 개구리 다리 자세가 63.6%(7/11), 그리고 관절 구축이 45.5%(5/11)로 나타났다. 중추성 그룹에 비해 높은 비율로 나타난 결과들로 자궁 내에서부터 질병의 영향을 받아 근육이 발달하지 못하여 상기 신체 검진상의 특징들을 나타내었을 가능성을 시사한다. 신경학적 검진상의 특징을 보면, 중추성 그룹에서 다른 그룹에 비해 근력이 높게 측정되었고 건반사도 활발하게 나오는 경우가 3명이나 있었다. 이는 중추성 그룹에서는 상위 운동신경 계통(upper motor neuron system)이 영향을 받고 주로 억제하는 역할을 하는 감마 운동신경(gamma motor neuron)의 발생이 척수위쪽(supraspinal level)에서 방해되어 근 긴장도 및 stretch 반사가 모두 증가되어야 하기 때문이다. 하지만 상위 운동신경 병변(upper motor neuron lesion)이 생긴 초기 영아기에는 오히려 근 긴장도가 떨어져 늘어지는 영아의 증상이 생길 수 있고, 한편 건반사는 정상이거나 증가한 양상으로 나타날 수 있다<sup>11)</sup>.

검사 결과들의 특징을 보면, 근 효소는 선천성 근이영양증 환아 1명에서만 증가 소견을 보였지만 근질환을 시사하는 검사 소견이다. 대사 이상 검사를 통해 선천성 대사 이상 질환을 비롯한 미토콘드리아 근병증도 감별 가능하지만 본 연구대상에서의 환자들은 모두 이상 소견이 없었다. 뇌 영상은 중추성 기원의

환자들의 진단에 중요한 역할을 한 검사였다. 중환자실 입원 동안에는 뇌초음파 검사로 손쉽게 검사를 시행하여 감별이 가능하였고 이후 추적 관찰 하면서 뇌CT 혹은 MRI가 병변을 국소화하는 데 많은 도움이 되었다.

한편, Prader-Willi syndrome FISH를 통해서 2명의 Prader-Willi 증후군 진단이 가능하여서 진단에 매우 유용한 검사라고 말할 수 있다. 최근에는 Prader-Willi 증후군에 대한 methylation 검사를 통해 진단율을 더욱 높게 되었다<sup>3, 17)</sup>. 염색체 이상 질환에 대한 염색체 검사 또한 본 연구 대상에서는 제외되었던 다운 증후군 등에서 확진에 유용하게 사용되는 검사이나 다른 검사상 이상 소견이 발견되지 않을 때 늘어지는 영아의 원인을 찾는 검사 방법으로서 꼭 필요한 검사이며 본 연구에서도 1명에서 이상이 발견되었다.

신생아 및 영아에게도 신경생리학적 검사들이 유용하게 사용될 수 있어<sup>20)</sup> 신경 근전도 검사는 신경병증 및 SMA, 근병증, 선천성 근긴장성 이영양증, 신경 근 접합부 질환의 판별에 이용된다<sup>21)</sup>. 본 연구에서는 15명의 환자들에게 상기 검사가 시행되었고 11명에서 양성 소견을 보였으며 말초성 그룹의 6명에서는 진단명과 일치하는 검사 결과가 나왔다. 신경 근전도 검사 자체만으로는 민감도가 높지 않으나 근생검의 결과와 종합하여 진단을 내린다면 그 가치가 높아진다<sup>22)</sup>. 근전도 검사가 기본적으로 침습적인 검사는 아니지만 침을 사용하기 때문에 영아기에 있어서는 어려움이 있을 수 있고, 신생아나 영아기 환자들에 대한 신경 근전도 검사 방법 및 참고 수치가 제대로 갖춰진 기관에서 숙련된 의사가 검사하여야 검사의 신뢰성이 생긴다는 단점이 있고, 근병증의 경우에는 근전도 검사 시에 협조가 필요한 경우가 많아 다른 질환에 비해 도움이 되지 않을 수 있다. 따라서, 후기 영아기나 아동기에 추적 검사 하는 것이 진단에 도움이 된다<sup>23)</sup>.

근전도 검사 만으로는 한계가 있으므로 좀 더 구체적인 진단을 위해서는 근생검과 더불어 분자 생물학적 검사가 도움이 된다<sup>22, 24)</sup>. 최근에는 근육 조직을 이용하여 효소검사들과 함께 다양한 면역조직화학적 염색이 가능하여 특히 근병증의 특정 진단에 도움이 된다<sup>14)</sup>. 본 연구에서는 특히 말초성 그룹에서 8명의 환자들에서 근생검이 진단에 도움이 되었다.

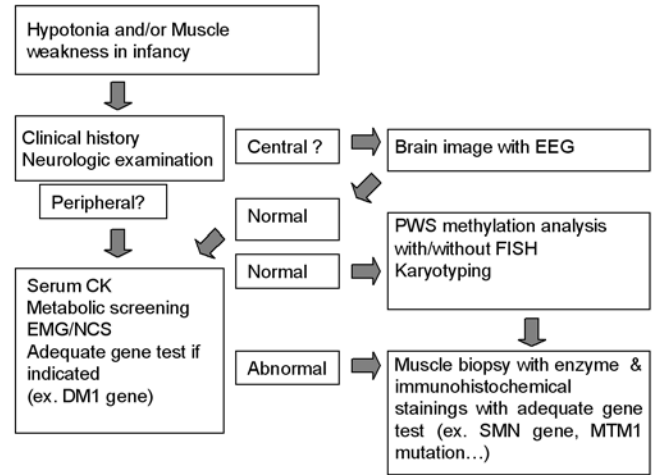
최근 분자 생물학적 기법의 발달로 여러가지 침습적인 검사 전에 유전자 검사가 가능한 질환이 늘어나고 있다. 대표적으로 많이 사용되고 있는 검사는 SMN 유전자 결손 검사로 95%의 민감도를 보인다고 알려져 있다<sup>13, 25)</sup>. 그러나 본 연구에서 SMA로 진단 받은 환자들은 모두 SMN 유전자 결손이 없는 것으로 나와서 위 음성 혹은 SMN 유전자 결손 음성 SMA로 분류될 수 있다. 민감도를 올리기 위해 최근에는 SMN copy 숫자 분석을 시행하여 정확한 진단을 하기도 하며<sup>26)</sup>, SMN 유전자 결손이 음성이면서 심한 임상 증상을 보이는 경우 *SCO2*(synthesis of cytochrome oxidase 2) 유전자 돌연변이<sup>27)</sup> 및 *TK 2*(thymidine kinase 2) 유전자 관련 미토콘드리아 유전자 양의 감소<sup>28)</sup>가 있는 경우가 보고된 바가 있어 확진을 위해서는 더 자세한 검사가

필요할 수도 있다. 그 외에도 본 연구에서는 3명의 환자들에서 DM1 유전자 분석을 시행하였고 4명의 환자에서 MTM1 유전자 돌연변이 분석을 시행하여 2명에서 myotubular 근병증의 확진에 도움을 받았다. 또한 선천성 근이영양증 등 여러 질환에 대한 유전자 위치가 발견되어 분자 생물학적 검사 방법들이 도입되고 있다<sup>29)</sup>.

본 연구는 지난 13년간의 후향적 연구로 기존의 연구들이 일반적으로 적용하려 하였던 것처럼 본 연구에서의 진단 분류가 늘어지는 영아들에 대해 광범위하게 적용되기에는 어려운 점이 있다. 3차 병원의 중환자실에 입원한 영아들을 대상으로 하였고, 환자 수가 많지 않으며, 산전 병력이나 출생 직후의 상황들이 대조군 없이 비교되었고, 의학 지식 및 기술의 발달로 인해 새롭게 도입된 검사들이 모든 환자에서 시행 될 수 없었던 점 등이 그 이유로 생각된다. 그럼에도 불구하고 본 연구에서의 결과를 통해 몇 가지 흥미로운 결과들을 볼 수 있었고 늘어지는 영아들에 대한 검사 방법들을 정리해 볼 수 있었다.

Paro-Panjan 등<sup>4)</sup>은 병력 및 검진만으로도 50%에서 진단을 내릴 수 있다고 하였고 실제로 본 연구에서 3명의 환아는 환아모와 면담 및 형제 병력을 가지고 진단에 도움을 받을 수 있었다. 자세한 병력 청취와 검진을 통해 환자를 분류하고 이에 근거하여 가능한 한 비침습적 검사를 우선 시행하고 그 결과를 바탕으로 추후 검사를 계획한다면 불필요한 검사들의 남용을 방지할 수 있을 것으로 생각된다.

즉 신체 검사 결과 중추성 기원의 질환이 의심된다면 뇌 영상 및 뇌파 검사를 시행하여 그 원인을 감별 진단 하는 것이 중요하며(중추성 기원에서 ① 43%이 진단적이었다.), 말초성 기원의 질환이 의심된다면 근효소 검사와 함께 대사 이상 검사를 선별 검사로 진행하면서 비교적 비침습적인 신경 근전도 검사를 첫 단계의 검사로 시행함이 바람직하다(말초성 기원에서 ②+③=54%에서 진단에 기여하였다). 이 때 적응증이 된다면 분자 유전학적 검사를 병행하여 시행하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다(말초성 기원에서 DM1 유전자 분석으로 ⑧ 9%[1/11]에서 진단되었다.). 첫 단계의 검사상 이상이 없을 경우 영아기에 늘어지는 증상이 나타나는 것으로 잘 알려진 Prader-Willi 증후군에 대한 FISH 혹은 methylation 검사를 하고 이형성증이 동반되어 있다면 염색체 검사도 같이 시행하는 것이 좋다(중추성 기원에서 ④+⑤=43%에서 진단적이었다. ①+④+⑤=86%). 첫 단계의 검사상 이상 소견이 발견 된다면 확진을 위한 근생검을 시행하고 면역조직화학염색을 같이 시행하여야 한다(말초성 기원에서 ⑥ 64%에서 진단적이었다. ②+⑥+⑧=91%). 그러나 너무 이른 영아기에 근생검을 할 경우 환자의 연령으로 인해 근생검 및 판독에 한계가 있을 수 있어 필요한 경우 환자의 연령이 증가한 후 다시 근생검을 하면 도움이 될 수 있다<sup>30)</sup>. 동시에 유전적 진단이 가능한 질병이 의심되는 경우에는 SMN 유전자 결손, DM1 유전자 분석, MTM1 돌연변이 분석 등의 분자 유전학적 검사들을 환자의 임상 진단에 따라 병행하면 확진에 도움을 받



**Fig. 1.** Summary of diagnostic strategy of floppy infants suggested by this study. Modification was done from the article by Chae et al<sup>31)</sup>(quotation is approved by authors). Abbreviations: EEG, electroencephalography; PWS, Prader-Willi syndrome; CK, creatine kinase; EMG, electromyogram; NCS, nerve conduction study; DM1 gene, dystrophia myotonica 1 gene(myotonic dystrophy gene); SMN gene, survival motor neuron gene; MTM1 mutation, myotubular myopathy gene (myotubularin gene) mutation.

을 수 있을 것이다(Fig. 1).

## 요 약

**목적 :** 늘어지는 증상을 주소로 신생아 및 소아 중환자실에 입원한 영아들의 임상적, 신경학적, 전기생리학적 소견 및 유전적 진단 결과를 통한 분석을 통해 늘어지는 영아 증후군의 진단적 분류 및 진단 방법에 대한 고찰을 하고자 하였다.

**방법 :** 1993년도부터 2005년까지 13년간 서울대학교 병원 어린이병원 신생아 중환자실 및 소아 중환자실에 늘어지는 증상을 주된 주소로 입원한 영아들을 대상으로 하였다. 후향적 의무기록 조사를 통해 임상 소견 및 검사 소견들을 조사하였고 최종 진단명을 분류하였다.

**결과 :** 늘어지는 증상을 주소로 내원한 영아들은 21명이었다. 최종 진단명은 중추성 기원이 7명(33.3%), 말초성 기원이 11명(52.4%), 나머지 3명(14.3%) 두 그룹 중 어느 그룹으로도 분류되지 못하였다. 중추성 기원은 저산소-허혈성 뇌증이 3명으로 가장 많았고, 그 외에 Prader-Willi 증후군 2명, 염색체 이상 1명, 일과성 저긴장증 1명이 있었다. 말초성 기원은 myotubular 근병증이 4명으로 가장 많았고, SMA 1형이 3명, 선천성 근긴장성 이영양증 2명, 선천성 근이영양증 1명, 그 외 분류되지 않은 운동신경질환 1명이 있었다. 가족력이 있었던 경우는 말초성 그룹에서만 3명이 있었고, 신경학적 검진 상 근력은 중추성 그룹에서 평균 Grade 3 이상이었고 건반사도 활발하게 나타난 경우가 많아 다른 그룹의 환자들과 차이를 보였다. 검사상의 소견은



근전도 검사에서 말초성 그룹이 66%의 민감도를 보였고 근생검은 말초성 그룹에서 진단적이었다. 중추성 그룹에서 뇌 영상 검사가 진단적이었고 진단율이 높지는 않았지만 Prader-Willi FISH 나 염색체 검사를 통해 진단이 되었던 경우가 있었다. 그 외의 분자 유전학적 검사로 확진 가능한 말초성 그룹의 환자들이 있었다. 입원 기간 및 기관 삽관 기간은 말초성 그룹에서 현저하게 길었고, 추적 관찰 시 사망 및 심한 발달 지체의 비율도 말초성 그룹에서 높게 나타났다.

**결론:** 본 연구의 늘어지는 영아들의 임상상을 바탕으로 진단적 분류를 시행하고 각 진단 분류에 유용한 검사를 순서대로 진행시킨다면 효과적인 진단이 이루어질 수 있을 것이다.

### References

- 1) Jebsen RH, Johnson EW, Knobloch H, Grant DK. Differential diagnosis of neonatal hypotonia. *Am J Dis Child* 1961;101:34-43.
- 2) Paine RS. The future of the "floppy infant": a followup study of 133 patients. *Dev Med Child Neurol* 1963;5:115-24.
- 3) Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11year study. *Pediatr Neurol* 2002; 26:32-7.
- 4) ParoPanjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol* 2004;19:439-42.
- 5) Birdi K, Prasad AN, Prasad C, Chodirker B, Chudley AE. The floppy infant: retrospective analysis of clinical experience(1990-2000) in a tertiary care facility. *J Child Neurol* 2005;20:803-8.
- 6) Dubowitz V. The floppy infant syndrome. In: Dubowitz V, editor. *Muscle Disorders in Childhood*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1978:223-31.
- 7) Dunn HG, Ford DK, Auersperg N, Miller JR. Benign congenital hypotonia with chromosomal anomaly. *Pediatrics* 1961;28:578-91.
- 8) Carboni P, Pisani F, Crescenzi A, Villani C. Congenital hypotonia with favorable outcome. *Pediatr Neurol* 2002;26: 38-36.
- 9) Shuper A, Weitz R, Varsano I, Mimouni M. Benign congenital hypotonia. A clinical study in 43 children. *Eur J Pediatr* 1987;146:360-4.
- 10) Thompson CE. Benign congenital hypotonia is not a diagnosis. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:28-36.
- 11) Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev* 2003;25:457-76.
- 12) Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, Curry CJ, Greenberg F, Grix A, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 1989;32:195-210.
- 13) Dua T, Das M, Kabra M, Bhatia M, Sarkar C, Arora S, et al. Spectrum of floppy children in Indian scenario. *Indian Pediatr* 2001;38:1236-43.
- 14) Premasiri MK, Lee YS. The myopathology of floppy and hypotonic infants in Singapore. *Pathology* 2003;35:409-13.
- 15) Gordon N. Arthrogryposis multiplex congenita. *Brain Dev* 1998;20:507-11.
- 16) Dubowitz V. A colour atlas of muscle disorders in childhood. 1st ed. London: Wolfe Medical Publications Ltd, 1989: 521-33.
- 17) Denizot S, Boscher C, Le Vaillant C, Roze JC, Gras Le Guen C. Distal arthrogryposis and neonatal hypotonia: an unusual presentation of PraderWilli syndrome (PWS). *J Perinatol* 2004;24:733-4.
- 18) Kang PB, Lidov HG, David WS, Torres A, Anthony DC, Jones HR, et al. Diagnostic value of electromyography and muscle biopsy in arthrogryposis multiplex congenita. *Ann Neurol* 2003;54:790-5.
- 19) Koh TH. Do you shake hands with mothers of floppy babies? *Br Med J(Clin Res Ed)* 1984;289:485.
- 20) Pitt M, Pressler R. Neurophysiological testing in the newborn and infant. *Early Hum Dev* 2005;81:939-46.
- 21) Jones HR Jr. EMG evaluation of the floppy infant: differential diagnosis and technical aspects. *Muscle Nerve* 1990;13:338-47.
- 22) David WS, Jones HR Jr. Electromyography and biopsy correlation with suggested protocol for evaluation of the floppy infant. *Muscle Nerve* 1994;17:42430.
- 23) Crawford TO. Clinical evaluation of the floppy infant. *Pediatr Ann* 1992;21:348-54.
- 24) Aydinli N, Baslo B, Caliskan M, Ertas M, Ozmen M. Muscle ultrasonography and electromyography correlation for evaluation of floppy infants. *Brain Dev* 2003;25:22-4.
- 25) Dreesen JC, Bras M, de DieSmulders C, Dumoulin JC, Cobben JM, Evers JL, et al. Preimplantation genetic diagnosis of spinal muscular atrophy. *Mol Hum Reprod* 1998;4: 881-5.
- 26) Kesari A, Rennert H, Leonard DG, Mittal B. SMN1 dosage analysis in spinal muscular atrophy from India. *BMC Med Genet* 2005;6:22.
- 27) Tarnopolsky MA, Bourgeois JM, Fu MH, Kataeva G, Shah J, Simon DK, et al. Novel SCO2 mutation(G1521A) presenting as a spinal muscular atrophy type I phenotype. *Am J Med Genet A*. 2004;1:130A:218.
- 28) Mancuso M, Salviati L, Sacconi S, Otaequi D, Camano P, Marina A, et al. Mitochondrial DNA depletion: mutations in thymidine kinase gene with myopathy and SMA. *Neurology* 2002;59:1197-202.
- 29) Dubowitz V. Congenital muscular dystrophy: an expanding clinical syndrome. *Ann Neurol* 2000;47:143-4.
- 30) Swaiman KF, Iannaccone ST. Neuromuscular disorders. In: Swaiman KF, Ashwal S, editors. *Pediatric Neurology*. 3rd ed. St. Louis: Mosby, Inc. 1999:57;1168,1262.
- 31) Chae JH, Hwang YS. Neuromuscular disorders in childhood. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:109-15.