

Becker형 선천성 근긴장증 1례

영남대학교 의과대학 신경과학교실
윤성환 · 하정상

삼주 적십자병원 신경과
이 준

A Case of Becker's Type Congenital Myotonia

Sung Hwan Yun, Jung Sang Hah

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

Jun Lee

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

- Abstract -

Congenital myotonia is a hereditary disorder of the skeletal muscle. The most characteristic features of the disease are myotonia and variable muscular hypertrophy. Molecular biologic investigations have revealed that mutations in the gene of the human skeletal muscle chloride ion channel protein are a cause of the disease.

The Becker's type congenital myotonia is clinically similar to the autosomal dominantly inherited congenital myotonia (Thomsen's disease). Both disorders are characterized electrophysiologically by increased excitability of muscle fibers, reflected in clinical myotonia. In general, Becker's type congenital myotonia is more severe than Thomsen's disease in muscular hypertrophy and weakness.

The authors recently experienced a 25-year-old female patient who has no family-related disease history and who has conspicuous muscular hypertrophy and the stiffness with muscles which occurred from the age of 3 or 4.

Clinically she showed the authors a percussion myotonia. On electrophysiological study, exercise and repetitive stimulation of the abductor digiti quinti muscle disclosed a decline

in the compound muscle action potential. Biopsy of biceps muscle revealed enlargement of muscle fibers with marked nuclear internalization. After the oral taking the Mexiletine, the patient showed a favorable turn a little with her stiffness of muscles.

So we authors are reporting one case of Becker's type congenital myotonia with review of literatures.

Key Words: Myotonia, Myotonia congenita, Chloride channels

서 론

증 례 보고

선천성 근긴장증은 골격근의 드문 유전성 질환의 하나로써 초기에 발병하며 골격근의 이완장애가 나타나는 근긴장증과 다양한 정도의 근육 비대 특징이다. 활동성 근긴장증은 근육의 자발성 수축 후 빠른 운동을 시작할 때 잘 나타나고 반복운동에 의해 증상이 호전된다.

Hughes 와 Wilson(1991)은 근긴장증의 기준원리는 근수축 후 생기는 근막의 반복적인 활성인데, 이것은 근막저항이 증가하는 것과 관련이 있다고 하였다. 그리고, 최근 분자유전학적 연구에 의해 근긴장증과 일시적 마비의 근본적 결합 및 이들의 상호연관관계가 밝혀짐에 따라 이런 질환들은 근섬유막의 염화물, 나트륨, 칼슘 채널을 코드화하는 유전자의 돌연변이에 의해 발생된다고 알려졌으며 이들은 이온 채널병, 또는 통상적으로 채널병(channelopathies)으로 불리기 시작하였다.

그중 염화물 채널병(Chloride channel diseases)에는 3가지의 유형이 있는데, 우성유전형 근긴장증(Thomsen병), 열성유전형 근긴장증(Becker형), 그리고 Thomsen병보다 약한 유형으로 알려진 Levior 근긴장증이 있다. 우성이나 열성형의 임상적 특징은 유사하나 열성형의 경우 10세에서 14세 또는 그 이후까지 발현하지 않고 우성형보다 더 심하게 나타나는 경우가 있다. 근긴장증은 처음에는 하지에서 시작하여 몸통, 팔 그리고 얼굴로 퍼진다. 근 비대는 항상 존재하며 경한 원위부 위약과 위축이 동반될 수 있다.

저자들은 최근 현저한 근 비대와 운동시 발생하는 근긴장증을 동반하고 가족력이 없이 발생한 Becker형 선천성 근긴장증 1례를 경험하였기에 근전도 검사소견과 근생검소견 및 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

환자 : 김 O 남, 여자 25세

주소 : 일정기간 휴식 후 운동할 때 발생하는 하지 및 상지근육의 강직현상

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 1남 2녀 중 둘째로 가족력상 특이사항 없었음. 근친결혼을 했거나 유사한 증상을 호소하는 친척은 없으며 양친과 오빠, 여동생은 모두 임상적으로나 근전도검사상에서도 특이소견 관찰되지 않음.

현병력 : 환자는 약 3~4세 경부터 가끔 걸음을 걷지 못하였음. 초등학교 다닐 때에는 한동안 의자에 앉아 있다가 일어나려고 할 때나 가만히 있다가 갑자기 계단을 오르려고 할 때 하지의 근육이 뭉치고 뻣뻣해지는 증상과 함께 오랜 운동 후에는 해당 근육에 근육통이 심했으며, 성장하면서 어깨와 허벅지로 근육이 비대해지는 소견이 관찰됨. 중학교 때부터는 손을 쥐었다 펼 때 잘 펴지지 않았으며 갑자기 움직일 때 상지에도 근육이 뭉쳐지는 증상과 상하지 근위부의 경한 무력감이 발생하여 서서히 진행되어오다 3~4년 전부터는 특이한 진행소견 보이지 않음.

이학적 소견 : 전신상태는 양호하였으며, 안면, 심장, 폐 및 복부에 이상소견은 없었음. 특이소견은 전흉부, 양 어깨부위, 양 상완부, 양 대퇴부 및 양 종아리부위로 현저한 근육 비대 소견이 관찰되었으며(그림 1), 근배부를 타진망치로 가볍게 두드릴 시 타진성 근긴장증이 유발이 되었는데, 특히 허를 내밀어서 설압자로 허를 받친 후 허를 타진망치로 가볍게 치면 허가 수축하는 "napkin ring sign"이 관찰되었음. 그리고, 양측 손에서 현저한 파악성 근긴장증이 관찰되었음.

검사소견 : 일반혈액, 간기능, 간염항원항체, CRP, RA, VDRL, 혈청 칼슘 및 흉부 방사선, 심전도 검사

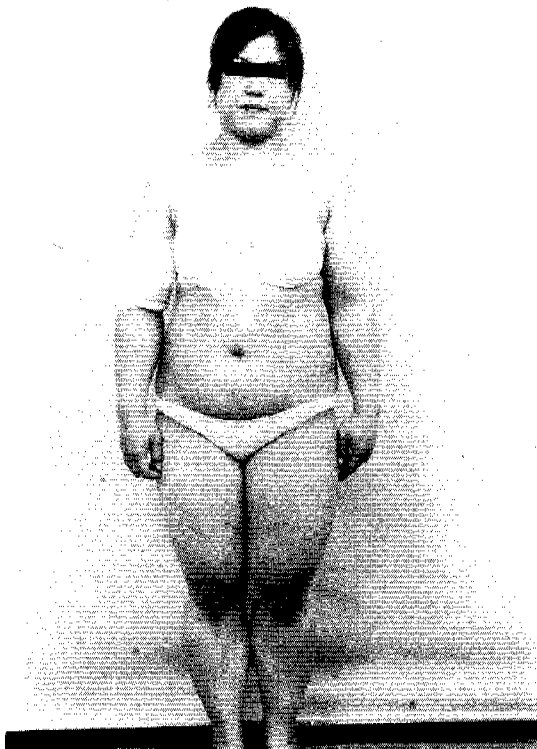


Fig. 1. Muscular hypertrophy in chest, shoulders, arms, and thighs.

상 정상이었고 혈청 근육 효소치는 620IU/L(Normal < 150IU/L)이었고, 갑상선 기능검사상 이상소견이 없었으며, 백내장을 비롯한 전신형의 내분비계의 이상은 보이지 않았음.

근전도 검사: 운동 및 감각 신경전도속도 검사(NCV)상 정상소견이었음. 근전도(EMG) 검사상 타진, 침전극삽입, 수의운동에 의해 발생하는 특징적인 폭발기음(Diver bomber like sound)을 동반하면서 진폭과 빈도의 변화가 심한 양상(Waxing and waning pattern)의 근긴장증성 전위(myotonic discharge)를 얻었음. 반복신경자극검사(Repetitive nerve stimulation test)에서는 삼각근(deltoid muscle), 팔꿈치근(anconeus muscle)과 새끼손가락 외향근(abductor digiti quinti muscle)을 각각 1분 간격으로 2, 3, 5회/초의 저빈도로 자극하여 복합근육 활동전위(Compound muscle action potential)를 관찰하고 강직성 자극(tetanic stimulation) 직후 5회/초로 자극하여 복합근육활동전위의 진폭의 변화를

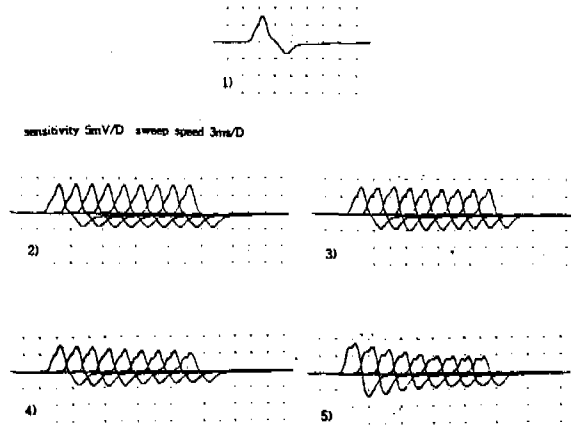


Fig. 2. Repetitive stimulation test: showed decremental responses on the abductor digiti quinti muscle with stimulation of ulnar nerve at different frequency (sensitivity 5mV/D, sweep speed 3ms/D).

- 1) Compound muscle action potential(CMAP) at rest
- 2) Response at 2/sec stimulation
- 3) Response at 3/sec stimulation
- 4) Response at 5/sec stimulation
- 5) Response at 5/sec stimulation immediately after tetanic stimulation

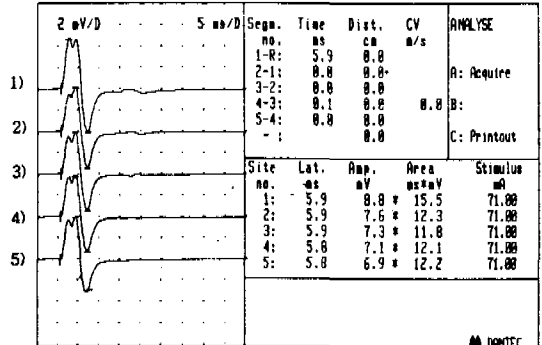


Fig. 3. Short exercise test (sensitivity 2mV/D, sweep speed 5ms/D).

- 1) Pre-exercise: CMAP of left abductor digiti quinti muscle : amplitude 8.8mV
- 2) Post-exercise (10 seconds) : amplitude 7.6mV
- 3) Post-exercise (20 seconds) : amplitude 7.3mV
- 4) Post-exercise (30 seconds) : amplitude 7.1mV
- 5) Post-exercise (1 minute) : amplitude 6.9mV

관찰하였음. 삼각근과 팔꿈치근에서는 의미있는 감소 반응은 없었으나, 새끼손가락 외향근에서는 의미있는 감소반응(decremental response)이 관찰되었음. 이러한 감소반응은 2-3회/초 자극빈도에서는 없었으나,

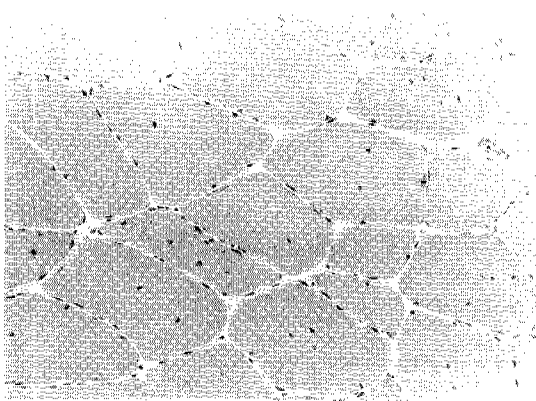


Fig. 4. Muscle biopsy of biceps (H & E × 200): Considerable increase of fiber size with marked nuclear internalization.

5회/초의 자극빈도에서 이상 감소반응이 나타났으며 강직성 자극 직후 5회/초의 자극빈도에서는 뚜렷한 감소반응을 보였음(그림 2). 그리고 일정시간 휴식하고 10초간 짧은 등장성 운동 후 10초 간격으로 척골신경을 자극하여 초기에 새끼손가락 외항근에서 진폭이 저하된 복합근육활동전위를 얻을 수 있었음(그림 3).

이 외 이두박근의 근생점 소견상 용적이 증가된 근섬유와 중심핵화현상(central nucleation)이 관찰되었음(그림 4).

환자는 mexiletin 600mg/day로 처방 후 증상이 다소 호전된 양상을 보였으며 이 후 외래 통원 치료하면서 뚜렷한 증상의 악화소견은 보이지 않음.

고 찰

Thomsen(1876)은 자신과 4대에 걸친 그의 가족 20명에 대한 연구로 상염색체 우성유전형태의 질환을 보고하여 의학계의 주목을 받았다. Becker(1961)는 상염색체 열성유전형식을 취하는 선천성 근긴장증에 대해 보고하였고 이 후 104가족에서 148명의 상염색체 열성유전 형식의 선천성 근긴장증 환자를 보고하였다(Becker, 1977).

일반적으로 상염색체 우성유전을 하는 선천성 근긴장증(Thomsen's disease)의 증상은 주로 유아기에 근긴장증이 주로 생기고 근위약은 나타나지 않으며 근육비대가 없거나 경하다. 남, 여 발생율은 같

고 진행소견은 관찰되지 않는다. 이에 반해 상염색체 열성유전을 하는 선천성 근긴장증(Becker's type congenital myotonia)은 소년기 후반이나 청년기에 발병하며 남, 여 발생율이 3:1로 남자에게 더 잘 생기며 상염색체 우성유전형 선천성 근긴장증에 비해 증상 및 근육비대가 심하다.

이러한 열성유전형 선천성 근긴장증의 구별되는 임상적인 특징은 (1) 10대에 하지 경직이 시작되고 (2) 국소적인 근위약과 근육비대소견 (3) 임상과 근전도 검사에서 근긴장증이 증명이 되고 (4) 반복신경 자극과 운동검사에서 현저한 근섬유 활동의 이상이 관찰되고 (5) 근조직생감상 경한 이상소견이 보이며 (6) 상염색체 열성유전형식에 합당한 유전소견을 보이며 (7) 다른 인체기관에 침범한 예가 없어야 한다 (Miller 와 Buchthal, 1992).

근긴장증의 생물-물리학적 기초는 현재 많이 밝혀져 있는데, Bryant(1969)는 근긴장증의 동물실험모델에서 근긴장증성 흥분은 횡 세관계(transverse tubular system)를 통한 염화물 전도가 낮기 때문이라고 하였다. 그 후 우성과 열성유전형 근긴장증 환자에게도 염화물 전도가 낮다는 것이 증명되었다(Lipicky 등, 1971). 이것은 염색체 7q35에 있는 골격근 염화물 이온 채널(CLCN1)을 코드화하는 유전자의 돌연변이에 의해 생기는데(Steinmeyer 등, 1991; Koche 등, 1992; Abdalla 등, 1992) 이러한 염화물 전도 장애로 인한 비정상적인 근막의 성질이 근섬유의 과흥분을 야기하고 근육의 활성전위를 반복적으로 나타내고 임상적으로 근강직이 있는 근긴장증이 유발되는 것이다. Franke(1991)는 열성유전형 근긴장증에서 근긴장증성 흥분은 염화물 전도가 낮은것으로 유발되는 것과 아울러 비정상적인 나트륨채널의 재개와도 연관이 있다고 하였다.

임상증상을 살펴보면, 수의근의 이완이 지연되는 근강직이 특히, 하지에서 잘 생기고 근육비대가 저명하며 근긴장증을 유발하는 검사로 타진성 근긴장증(percussion myotonia)이 나타나며 타진성 근긴장증을 유발하기에 좋은 근육은 손의 무지구부(thenar area)와 허인테 타진시 수초내지 수분간의 함몰이 생긴다(Adams 등, 1997). 이외에도 반복운동을 하고 난 후에는 이와같은 근긴장증을 보이는 현상은 점차 감소(warm up phenomenon)하

게 된다(Zhang 등, 1996).

진단은 근전도검사상 근육수축과 침전극의 움직임으로 특징적인 폭발기음을 동반한 진폭과 빈도의 변화가 심한 양상의 근긴장방전을 확인할 수 있다(Oh, 1993). 반복신경자극검사를 통한 복합근육활동전위의 감소 소견과(Miller와 Buchthal, 1992; 박재현 등, 1994) 10초간 짧은 등장성운동 후 1분 동안 10초 간격으로 척골신경을 자극하였을 때 새끼손가락 외항근에서 얻어진 저하된 복합근육활동전위를 측정할 수 있다(Miller 와 Buchthal, 1992). 근생검상 근섬유의 확대 외는 비정상은 관찰되지 않으며, 이것은 비대근육에서만 일어난다. 중심핵화현상이 정상 근육보다 좀 더 자주 일어나며 제 2B형 근 섬유 수적 감소가 나타나는데(Bradley 등, 1996) 항상 나타나는 현상은 아니다. 이러한 제 2B형 근 섬유 수적 감소로 인해 선천성 근긴장증 환자의 대부분은 빠른 운동을 시행하기가 어렵고, 더욱이 근육을 빠르게 이완시키는 것이 어렵게 된다(Baumann 등, 1995). Becker형 선천성 근긴장증은 본 증례에서도 관찰되는 몇 가지의 분명한 임상적 소견 및 검사상의 특징을 보인다.

감별해야 할 질환은 근육이 비대된 환자에서는 갑상선 기능저하성 다발성근변증, 가족성 과발달증, 비대성 다발성 근병증(hypertrophia musculorum vera), 그리고 Bruck-DeLange 증후군(선천성 근육 비대증, 정신지체, 추체외로 운동이상)을 고려하여야 한다. 이 외에도 발작, 경련, 그리고 뻣뻣함을 호소하는 환자에서는 phosphorylase 또는 phosphofructose kinase 결핍 뿐만 아니라 근파동, 지속적 근활동성 증후군, stiff-man 증후군, 병리적 경련 증후군, Schwartz-Jampel 증후군, 주기성 고칼륨성 마비와 감별해야한다(Adams 등, 1997). 가장 중요한 것은 근긴장성 근이양증과의 구분이다. 이 질환은 선천성 근긴장증과는 달리 질병의 경과와 함께 진행성의 근무력, 대칭적인 근위축이 있고, 전형적인 얼골 형태로 깡마르며 길쭉한 얼굴과 대머리와 같은 모습이 있다.

선천성 근긴장증의 효과적인 치료는 근 긴장을 완화하고 일시적인 근 무력감을 호전시키는 것이다. 이러한 선천성 근긴장증의 치료에 도움이 되는 약제는 Wolf (1936)가 quinine이 근긴장증을 완화시킨다고 보고한 후 지금까지 procainamide (Leyburn과 Walton,

1960), phenytoin(Munsat, 1967), tocainide(Rudel 등, 1980), mexiletine(Pouget과 Serratricc, 1983) 등이 치료에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. Kwiccinski 등(1992)은 mexiletine과 tocainide가 가장 강력한 항근긴장제라고 하였고 이러한 약물은 근막에서 전압의존성 나트륨 채널을 빠르게 억제하는 효과가 있다고 보고하였다. 그러나, tocainide는 때때로 무과립증을 일으켜 더 이상 추천되지는 않고 있다. 이외에도 Hughes와 Wilson(1991)은 항히스타민제제인 trimeprazine이 선천성 근긴장증에 효과가 있다고 보고하기도 하였다.

선천성 근긴장증의 병의 진행은 약 30세까지 계속되고, 그 후 병의 경과는 변하지 않고 유지된다고 한다.

요 약

저자들은 최근 25세 여자 환자로 뚜렷한 가족력이 없으면서 3-4세경부터 발생한 근육의 강직현상과 현저한 근비대소견이 있는 환자를 경험하였다. 임상적으로 타진성 근긴장증을 보이고 전기생리적 검사로 새끼손가락 외항근에서의 운동과 반복신경자극에서 복합근육활동전위의 감소를 보였으며, 이두박근의 근생검 소견상 용적이 증가된 근섬유와 중심핵화현상이 관찰되었다. 환자는 mexilctin 경구 투여후 근육의 강직현상이 다소 호전되었다. 이에 문헌고찰과 함께 Becker형 선천성 근긴장증 1례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 문인수, 정대수, 박규현: Becker형 선천성 근긴장증 2례. 대한신경과학회지 14: 2: 605-611, 1996.
- 박재현, 선우일남, 문주식, 이상안, 박영관, 김기환: 근긴장증 환자에서의 반복신경자극검사 소견. 대한신경과학회지 12: 4: 702-708, 1994.
- 소재현, 이동길, 박규현, 김상욱: 형제에 발생한 선천성 근긴장증 2예. 대한내과학회잡지 27: 3: 374-377, 1984.
- Abdalla JA, Casley WL, Cousin HK, Hudson AJ, Murphy EG, Cornelis FC, Hashimoto L, et al.: Linkage of Thomsen disease to the T-cell-receptor beta(TCRB) locus on chromosome 7q

35. *Am J Hum Genet* 51: 579-584, 1992.
- Adams RD, Victor M, Ropper AH: Principles of Neurology. sixth ed, McGraw-Hill companies, New York, 1997, pp 1476-1481.
- Baumann P, Vanharanta H, Kauranen K, Myllylä V: Myotonia congenita: Quantitation of different aspects of motor performance. *Eur Neurol* 35: 206-211, 1995.
- Becker PE: Die Heterogenie der Myotonien. *Excerpta Medica International Congress Series* 32: D93-94, 1961. Cited from 문인수, 정대수, 박규현: Becker형 선천성 근긴장증 2례. *대한신경과학회지* 14: 2: 605-611, 1996.
- Becker PE: Clinical Genetic Studies of the Nondystrophic Myotonias. Stuttgart, Thieme, 1977. Cited from 문인수, 정대수, 박규현: Becker형 선천성 근긴장증 2례. *대한신경과학회지* 14: 2: 605-611, 1996.
- Brooke MH, Cwik VE: Disorders of skeletal muscle. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD: Neurology in Clinical Practice: principles of diagnosis and management. second ed, Butterworth-Heinemann, Newton, 1996, pp 2023-2027.
- Bryant SH: Cable properties of external intercostal muscle fibers from myotonic and non-myotonic goats. *J Physiol* 204: 539-550, 1969.
- Franke C, Iazzo PA, Hatt H, Spittlmeister W, Ricker K, Lehmann-Horn F: Altered Na⁺ channel activity and reduced Cl⁻ conductance cause hyperexcitability in recessive generalized myotonia (Becker). *Muscle & Nerve* 14: 762-770, 1991.
- Hughes EF, Wilson J: Response to treatment with antihistamine in a family with myotonia congenita. *Lancet* 337: 28-30, 1991.
- Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C, Ricker K, Wolf F, Otto M, Zoll B, et al.: The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 257: 797-800, 1992.
- Kwiecinski H, Ryniewicz B, Ostrzycki A: Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* 86: 371-375, 1992.
- Leyburn P, Walton JN: The treatment of myotonia. A controlled clinical trial. *Brain* 82: 81-89, 1960.
- Lipicky RJ, Bryant SH, Salmon JH: Cable parameters, sodium, potassium, chloride, and water content, and potassium efflux in isolated external intercostal muscle of normal volunteers and patients with myotonia congenita. *J Clin Invest* 50: 2091-2103, 1971.
- Miller RG, Buchthal F: Case of the month: Autosomal recessive myotonia congenita: marked muscle weakness in a 16-year-old boy. *Muscle & Nerve* 15: 111-113, 1992.
- Munsat TL: Therapy in myotonia. A double blind evaluation of diphenylhydantoin, procaineamide, and placebo. *Neurology* 17: 359-367, 1967.
- Oh SJ: Clinical electromyography: Nerve conduction studies, second ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1993, pp 13-21.
- Pouget J, Serratrice G: Myotonia avec faiblesse musculaire corrigee par l'exercice. Effect therapeutique de la mexiletine. *Rev Neurol* 11: 665-672, 1983.
- Rudel R, Dengler R, Ricker K, Haas A, Emsler W: Improved therapy of myotonia with the lidocaine derivative tocainide. *J Neurol* 222: 275-278, 1980.
- Steinmeyer K, Ortland C, Jentsch TJ: Primary structure and functional expression of a developmentally regulated skeletal muscle chloride channel. *Nature* 354: 301-304, 1991.
- Thomsen J: Tonische Krampfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von ererbter psychischer Disposition. *Arch Psychiatr Nervenkr* 6: 702-718, 1876. Cited from Adams RD, Victor M, Ropper AH: Principles of Neurology. sixth ed, McGraw-Hill companies, New York, 1977, pp 1476-1481.
- Wolf A: Quinine: an effective form of treatment of myotonia. *Arch Neurol Psychiatry*. 36: 382-384, 1936. Cited from Kwiecinski H, Ryniewicz B, Ostrzycki A: Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* 86: 371-375, 1992.
- Zhang J, George AL, Griggs RC, Fouad GT, Roberts J, Kwiecinski H, Connolly AM, et al.: Mutations in the human skeletal muscle chloride channel gene (CLCN1) associated with dominant and recessive myotonia congenita. *Neurology* 47: 993-998, 1996.