

## 중증근무력증의 이해를 위한 신경근 연결부에 대한 고찰

대구대학교 보건과학부 물리치료전공

송 주 민

대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공

남 기 원 · 김 석 범

광주보건대학 물리치료과

채 윤 원

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과 신경재생실

권 영 실

대구대학교 재활과학대학 물리치료과

김 진 상

## Review of neuromuscular junction to understand myasthenia gravis

**Song, Ju-Min, P.T., M.S.**

*Department of Physical Therapy, Division of Health Science, Taegu University*

**Nam, Ki-Won, P.T., M.S., Kim, Souk-Boum, P.T.**

*Major in Physical Therapy, Dept. of Rehabilitation Science, Graduate School, Taegu University*

**Chae, Yun-Won, P.T., M.S.**

*Department of Physical Therapy, Kwangju Health College*

**Kwon, Young-Shil, P.T., Ph.D.**

*Lab. of Nerve regeneration, Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation, Taegu University*

**Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.**

*Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Taegu University*

### < Abstrac t>

Myasthenia gravis is an autoimmune disorder mainly caused by antibodies to the muscle acetylcholine receptors at the neuromuscular junction. Loss of these receptors leads to a defect in neuromuscular transmission with muscle weakness and fatigue. In this study, to understand of myasthenia gravis, we reviewed about anatomical and physiological view of neuromuscular junction.

### I . 서 론

일상생활에서 목적하는 동작을 정확히 수행하기 위해

인체는 골격계와 근육계 그리고 신경계의 기능이 정상인 상태를 유지해야한다. 예를 들어 테니스 선수가 상대선수가 친 공을 받아치기 위해서, 감각수용기인 눈은 공의

\* 본 논문은 2001년도 두뇌한국21 사업에 의해 지원되었음

크기와 날아오는 방향 그리고 속도를 감지한다. 이러한 정보는 감각 신경을 타고 중추로 전달되어 통합, 분석되어 운동프로그램이 구성되어 척수로 신호를 보낸다. 다시 척수는 팔과 다리 그리고 체간의 많은 근육을 활성화 또는 억제시키기 위해 운동 신경을 활성화시키며, 이런 신호는 신경근 연결부를 지나 근육으로 보내지게 된다. 이로 인해 근육의 수축과 이완이 적절히 수행되어 골격을 움직일 때 선수는 정확하게 공을 받아 칠 수 있다(김종만, 2000; Eric 등, 2000).

운동신경의 축삭 종말부가 골격근세포와 연결하여 임펄스가 신경세포에서 근육으로 전달될 수 있도록 특수하게 분화된 구조를 신경근 연결부(neuromuscular junction) 또는 운동종판(motor end plate)이라 하고, 이 부분은 일종의 특수한 시냅스라고 할 수 있다(이원택과 박경아, 1996). 시냅스(synapse)란 신경계에서 신경이 소통하는 부위를 말하며, 시냅스의 정확한 기능 수행을 위해서는 신경전달물질이 시냅스전 신경종말(presynaptic nerve ending)에서부터 유리되어 시냅스후(postsynaptic) 세포의 원형질막에 있는 수용기와 결합을 하여야한다(Miriam, 1999). 건강한 사람은 운동뉴런의 종말 축삭을 통해 근육으로 임펄스가 도달하면 운동단위의 근섬유를 통해 정확하게 전달된다(Rosemary와 Marylou, 1988). 이러한 신경근 연결부의 기능부전(disorder)으로 야기되는 대표적인 질환이 중증 근무력증이다. 중증 근무력증(myasthenia gravis, my: 근, asthenia: 위축, gravis: 중증)은 신경근 연결부의 근육 아세틸콜린 수용기(acetylcholine receptor)에 대한 항체로 인해 야기되는 일종의 자가면역 기능부전이다. 이들 수용기의 기능부전으로 인해 신경근 사이의 임펄스 전달(transmission)에 문제가 야기되고 근 위축과 피로가 동반된다(Angela 등, 2001).

물리치료사는 근육과 관련된 많은 질환을 전기치료, 수치료, 온열 및 광선치료, 운동치료, 마사지 등으로 치료하고 있으며, 신경근 연결부의 기능부전으로 인해 병발하는 중증 근무력증을 위한 물리치료로는 환자가 편안해지는 범위 내에서 마사지나 수동운동, 가벼운 운동을 적용할 수 있다(민경옥과 박래준, 1998).

본 고찰에서는 중증 근무력증의 보다 깊은 이해를 위해, 신경근 연결부의 해부학적 구조와 생리학적 고찰 및 중증근무력증의 진단, 증상, 치료에 대해 알아 보고자 한다.

## Ⅱ. 본 론

### 1. 신경근 연결부의 해부학적 구조

운동신경의 축삭은 종판(end plate)이라 불리는 근막의 특수한 부분으로 신경지배를 한다. 운동신경이 근섬유에 가까워지면, 축삭의 수초(myelin sheath)가 없어지고 몇 개의 가는 가지를 내며, 이 말단은 신경전달물질을 분비할 시냅스 단추(synaptic bouton)를 형성한다(강호석 등, 1993). 각각의 시냅스전 종말단추에는 신경전달물질을 분비하기 위해 필요한 조직들이 존재하는데, 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholin, 이하 ACh)을 함유한 시냅스 소포(synaptic vesicle)와 ACh의 소포성 분비를 위해 특수화된 활성부위(active zone)가 있다. 시냅스전 막에 위치한 모든 활성부위는 신경전달물질의 수용기가 위치한 시냅스후 근섬유의 표면에 깊이 함몰되어 있는 연결부 주름(junctional fold)과 마주보고 위치한다. 시냅스전 막과 시냅스후 막은 약 100nm의 시냅스 간격(synaptic cleft)으로 분리되어 있다. 시냅스 간격 사이에는 콜라겐과 세포외 기질 단백질로 구성된 기초막(basement membrane)이 있으며, 아세틸콜린(acetylcholine)을 빠른 속도로 분해하는 효소인 아세틸콜린에스테라제(acetylcholinesterase, 이하 AChE)가 기초막의 콜라겐섬유 가까이에 집중되어 있다. 근세포에서 연결부 주름이 함몰되어 있는 부위에는 많은 voltage-gated Na channel이 존재한다(김정진, 1991; 이원택과 박경아, 1996; Arthur, 1986; Eric 등, 2000)(그림 1).

### 2. 시냅스전 막(presynaptic membran)에서의 생리학적 변화

축삭의 종말에서 분비되는 신경전달물질은 ACh이다. Katz와 Miledi(1970)는 테트로톡신(tetrodotoxin)을 사용하여 voltage-gated Na channel을 차단시키면 시냅스전 활동전위가 점진적으로 작아지고 이로 인해 시냅스후 전위도 감소하며, 시냅스전 전위가 40mV이하로 떨어지면 시냅스후 전위도 사라지므로 신경전달물질의 유출은 시냅스전 세포의 탈분극에 의존된다고 보고했다. Voltage-gated channel에서 Na<sup>+</sup>의 유입과 K<sup>+</sup>의 유출에 의해 유발된 110mV의 활동전위가 축삭 종말의 활성부위에 이르면, 축삭 말단부로 Ca<sup>2+</sup>를 유입하게 하는

voltage-gated  $Ca^{2+}$  channel로  $Ca^{2+}$ 의 유입이 일어난다(Arther, 1986; Jeziorski와 Greenberg, 2000)(그림2). 신경종말에서 일어나는 시냅스소포의 주기를 살펴보면, 액포는 세포골격에 의해 운반되어 저장되어 있는 구획(compartment)과 활성부위에 docking되어 분비될 수 있는 구획이 있는데,  $Ca^{2+}$ 가 유입되면 docking되어 있는 소포의 fusion pore를 열고 전달물질이 유출되도록 하며, 시냅신(synapsin)을 인산화되어 세포골격으로부터 저장되어 있는 소포가 유리되고, 이는 활성부위로 trafficking되며 targeting된다(Rosahl과 Spillane, 1995). 그런 후 분비를 위해 docking-priming, fusion된 후 유출이 일어난다. 이 때 Rab protein은 세포내에

서 vesicle trafficking과 targeting에 작용한다(Deacon과 Gelfand, 2001). Docking-priming, fusion, 유출을 위해 소포막에 있는 단백질인 VAMP(synaptobrevin)와 시냅토타그민(synaptotagmin), 그리고 신경종말의 막에 있는 신타신(syntaxin)과 뉴렉스(neurexins)의 상호작용이 일어난다. 시냅스 소포 내에 있는 개재막 단백질인 시냅토퍼신(synaptophysin)은 티로신 키나제(tyrosine kinase)에 의해 인산화되고 신경전달물질의 유출을 조정한다(Davis 등, 2001; Daly와 Sugimori, 2000; Ono 등, 1998; Sudhof, 1995; Yang과 Larsson, 1999)(그림3).

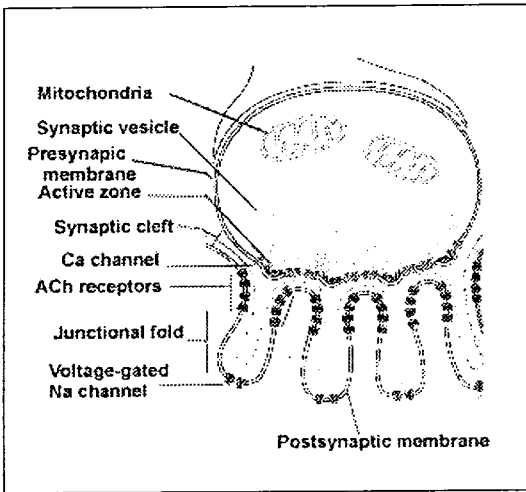


그림 1. 신경근연접부

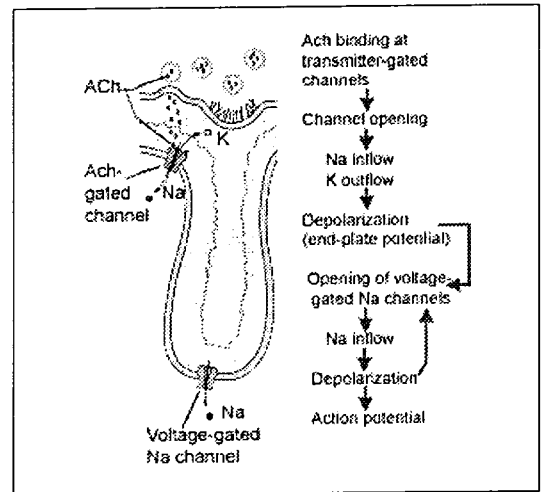


그림 2. 연접부 근세포막에서의 채널을 통한  $K^+$ 과  $Na^+$  투과

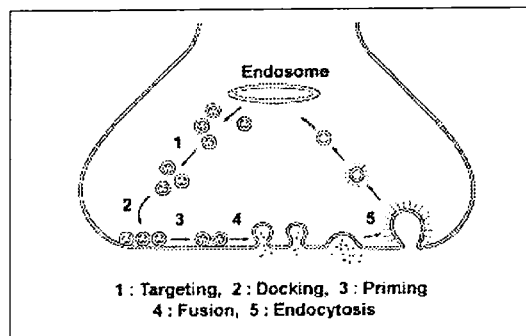


그림 3. 신경종말에서 시냅스소포의 주기

### 3. 이온채널에 대한 고찰

신경근 접합부의 이온채널에 대한 이해를 높이기 위해

개괄적인 이온채널에 대해 서술하려한다. 신경세포를 포함한 모든 세포의 막에는 이온채널을 포함한 개재 단백질이 존재하며, 이온채널은 세포의 막을 가로지르는 이

온의 흐름을 조정한다. 신경이나 근세포에서 막전위와 활동전위 그리고 시냅스후전위인 종판전위와 활동전위의 관련된 빠른 변화를 조정할 수 있는 것도 이온채널에 의해 가능하다. 이들 채널에 의해 유입되는 Ca의 유입은 세포내에서 많은 대사적인 진행과정을 바꿀 수 있고, 신경전달물질 뿐만 아니라 다양한 효소와 단백질의 활성화를 일으킨다(Eric 등, 2000).

이러한 이온채널은 특정 이온을 인식하고 선별하며, 외적인 자극 즉 전압, 리간드(ligand), 신장과 압력에 의해 그 모양(compomation)이 변하여 채널을 열거나 닫으며, 전압의 변화에 의해 조정되는 voltage-gated channel, 화학적 전달물질(chemical transmitter)에 의해 조정되는 ligand-gated channel, 단백질 인산화와 탈인산화(dephosphorylation)에 의해 조정되는 phosphorylation-gated channel 그리고 압력이나 신장에 의해 조정되는 mechanically gated channel 등으로 크게 구분된다(Hamill과 Martinac, 2001; Rudy와 McBain, 2001)(그림4).

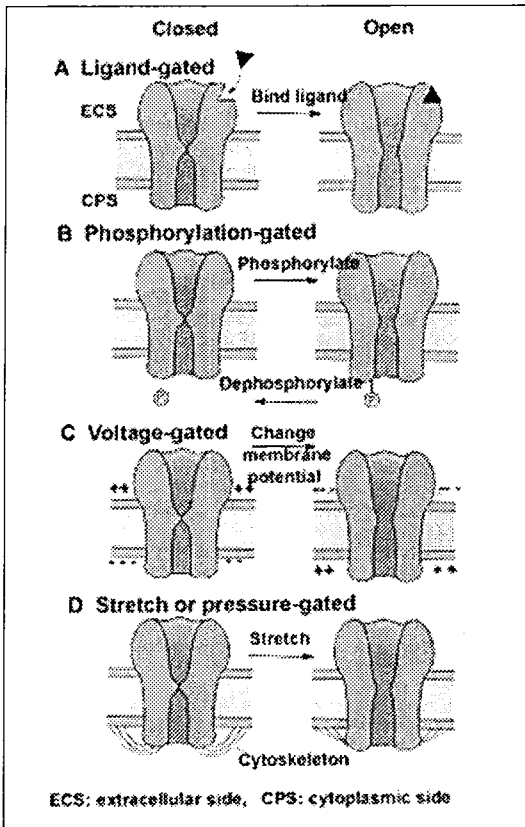


그림 4. 이온채널의 종류

#### 4. 시냅스간격(synaptic creft)에서의 생리학적 변화

운동신경 종말에서 ACh가 유출되면 먼저 ACh receptor와 결합하여 아세틸콜린복합체를 만들고 시간적으로 다소 늦기는 하나 기초막에 있는 AChE가 아세틸콜린 복합체의 가수분해를 촉진시켜 그 기능을 소멸하게 한다. 또한 분비된 Ach의 일부분은 혈관으로 흡수되어 AChE에 의해 분해된다. 분비된 ACh의 작용은 2msec이내에 완료되고 다시 정상적 흥분성을 회복하려면 3-5msec가 걸린다. 시냅스간격에서의 ACh은 콜린(choline)과 아세트산(acetic acid)으로 분해되어 다시 신경종말막을 통해 흡수되고, 혈관으로부터 얻은 콜린과 다시 ACh로 합성된다(김정진, 1991; Arther, 1986).

#### 5. 시냅스후 막(postsynaptic membrain)에서의 생리학적 변화

근세포막의 연결부 주름의 볼록한 부분에는 directly gated 또는 ionotropic recpetor인 nicotinic type의 ACh 수용기가 1평방 마이크로미터당 10000여개가 밀집되어 있다. 이온채널은 2개의  $\alpha$ -subunit와  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -subunit로 구성되어 있으며, 각각의  $\alpha$ -subunit의 아미노산 잔기(amino terminus)에 ACh를 인식하고 결합하는 부위가 있다. 그래서 채널은 화학적 전달물질 즉 ACh에 의해 직접 열리게 된다(Eric 등, 2000).

ACh-gated channel은 근세포의 흥분성 시냅스후 전위 즉, 종판전위(end plate potential) 단독으로 발생시키고, Na 와 K 를 거의 비슷하게 투과시키며, 또한 시냅스 전위가 이용할수 있는 ACh의 양에 따라 시냅스 전위가 변하는 동안만 열린다. ACh-gated channel은 종판가까이에 위치한 voltage-dependent Na 를 활성화시켜, 시냅스후 세포가 점진적으로 탈분극됨에 따라 더 많은 voltage-gated channel이 열리게 되고 이런 방법으로 Na channel은 빠르게 능동적으로 활동전위를 전파시킬 만큼의 전위를 생산하여 근섬유로 퍼져나간다(Arther, 1986)(그림2).

#### 6. 중증 근무력증에 대한 고찰

중증근무력증은 아세틸콜린 수용체(acetylcholine receptor, 이하 AChR)에 대한 자가 면역 반응으로 인한

신경근연접부의 전달 이상으로 수의근의 약화와 피로를 초래하는 질환이다(이광우와 정희원, 1997). 인구 7500명당 1명 정도로 발생하는 비교적 드문 질병이며, 전반적인 발병율과 이환율이 증가하고 있으며, 특히 60세 이상에서 증가율이 높다(Angela 등, 2001; Schon와 Drayson, 1996).

### 1) 원인

대부분의 자가면역성 질환인 중증근무력증은 신경근연접부의 시냅스후 세포막에 집중되어 있는 니코틴릭 아세틸콜린 수용체(nicotinic acetylcholine receptor)에 대한 자가항체(autoantibodies)에 의해 유발되며, 이 항체가 AChR의 수를 감소시키고, 이로 인해 신경근 전달과 근 약화가 야기된다(Huang 등, 1996). 많은 연구에서  $\alpha$ -bungarotoxin이 AChR를 차단시킨다는 결과가 나왔으며, 중증근무력증환자의 근에서 정상인보다 적은 수의 ACh 결합부위가 나타났고, 연결후 주름의 불룩한 부분이 많이 평평해져 있었다고 한다(Fambrough 등, 1973). 활동전위에 의해 분비되는 대부분의 ACh는 아세틸콜린에스테라제에 의해 가수분해되는데, AChR의 수가 감소하면 ACh가 수용체에 결합되기 전에 가수분해되어 기능을 할 수 있는 ACh의 수가 감소한다. 또한 연결후주름의 함몰부위가 편평해지고 시냅스간격이 넓어져 ACh가 시냅스간격으로 유출되어 감소된 수의 수용기와 상호작용할 수 있는 가능성이 더욱 낮아진다. 그래서 시냅스전 종말에서 정상량의 ACh가 함유된 소포에 의해 방출되었더라도 시냅스전달에 문제가 생기고 이러한 양상이 자가면역질환인 중증근무력증의 주된 원인이 된다(Eric 등, 2000).

반면 선천성 중증근무력증은 항체 활동은 없고 종말로 부터 ACh의 유출의 문제를 초래하는 시냅스전 신경 종말의 비정상, 선천적인 AChE의 부족, AChR의 손상 또는 수용기의 수가 적어 유발된다고 한다(Engel 등, 1999).

신생아 중증근무력증환자는 중증근무력증 환자인 어머니로부터 항체를 태내에서 받아, 울음소리가 작고 연하와 사지의 움직임이 어렵게 되지만 생후 7일에서 10일 경에 증후는 사라지며 항체수도 감소한다고 한다(Angela 등, 2001).

### 2) 증상

이 질환은 발병하는 연령과 흉선의 변화에 따라 증상이 다르며, 증후는 급성으로 또는 아급성으로 나타나고,

약화와 완화가 반복되기도 한다. 증상의 정도는 하루 동안 시간이 지남에 따라 다른데 밤에 더 심하며, 휴식을 취하면 증상이 완화된다. 호흡 또는 구강 마비와 같은 심각한 상태로도 될 수 있다(Angela 등, 2001).

통증은 없으며 건반사와 감각도 정상이며, 일을 하면 피로로 인한 근약화가 나타난다. 약화되는 근육은 개인에 따라 다양하지만 주로 외안근(extraocular)과 안검거근(levator palbrae)에 의해 야기되는 안검하수(ptosis)와 복시(diplopia)가 나타나며, 구근(bulbar m.)과 안면근 약화로 얼굴 표정과 말하기, 씹기, 삼키기 등에 어려움이 나타난다. 목근육의 약화로 머리를 숙인 자세가 되고, 주로 원위의 근들이 침범된다고 하며 손의 작은 근육들도 포함되는 경우도 있다고 한다. 호흡근의 약화도 유발된다(Cunning과 Shawna, 2000).

### 3) 진단

AChR 항체검사가 병의 진단에 유용하다. 병이 진행된 경우 약 85%의 환자에서 양성으로 나타나지만, 약 15%의 중증근무력증 환자는 AChR 항체가 없으며, 다른 신경근연접부의 단백질인 muscle specific kinase(MUSK)가 나타나는 환자도 있다. 또한 안구중증근무력증(ocular myastheniagravis) 환자의 약 50%도 AChR 항체 음성반응을 나타내어 진단에 어려움이 있다고 한다(Angela 등, 2001).

생리학적으로 비정상적인 종판으로의 신경전달로 인해, 반복되는 신경의 자극시 유발 운동 활동전위(evoked motor action potential)의 감소가 나타난다. 그래서 3Hz로 반복적인 최고 신경 자극(supramaximum nerve stimulation)시, 유발 복합근 활동전위(evoked compound muscle action potential)의 감소가 나타날 경우 중증근무력증으로 진단할 수 있다(Odabasi 등, 2000). 일단 중증근무력증으로 진단이 되면 CT나 MRI로 흉부촬영을 실시해 흉선 기능이나 흉선 항체를 측정해야 하는데, 이는 흉선의 문제가 동반된 경우가 많기 때문인데, 환자의 약 70%에서 증식(hyperplasia) 소견을 보이고, 약 10%는 흉선종(thymoma)이 나타난다고 하였다(이광우와 정희원, 1997; Maggi, 1991)

### 4) 치료

피리도스티그민(pyridostigmine)와 같은 경구용 항

콜린에스테라제 (anticholinesterase)의 투약은 경한 중증근무력증의 치료에 적용되며, ACh가 가수분해되는 것을 막아 적은 수의 수용기와 상호작용할수 있도록 한다(Massey, 1997).

흉선절제술(thymectomy)은 주로 젊은 환자에게 적용되며, 안구근에 국한된 중증근무력증 환자나 흉선 문제가 동반된 AChR 항체 음성반응 환자 그리고 면역강화 치료(immunosuppression treatment)로 잘 조절이 되지 않는 환자에게 적용한다. 흉선절제로 인한 증상의 완화에 대한 기전은 확실지는 않지만, 아마도 항원을 만들어내는 림프구의 원천이며 또한 면역조절에 중요한 역할을 하는 흉선이 제거되기 때문이라 추측한다(Eric 등, 2000).

심한 환자에게는 혈장교환(plasma exchange)이나 (Newsom-Davis 등, 1978), 정맥내 면역글로불린(intravenous immunoglobulins)을 주사하면 심한 근약화의 감소에 효과적이다(Gajdos 등, 1997).

### Ⅲ. 결 론

질병의 기전에 대한 정확한 이해를 바탕으로 환자치료에 접근하는 것은 치료의 질적향상에 큰 도움을 줄 것이며, 이를 위해서는 기초의학적인 측면을 고려하는 것은 필수적이다. 따라서, 물리치료가 치료하는 여러 질환들 중 근육과 관련된 질환인 신경근연접부의 기능부전으로 발병되는 자가면역질환인 중증근무력증에 대한 깊은 이해를 위해 신경근 연접부에 대한 해부생리학적 고찰과 중증근무력증의 원인과 증상, 진단 그리고 치료에 대해 알아보았다. 그 기전을 좀더 명확히 알기 위해서는 기초의학에도 많은 관심이 기울여야 할 것이다.

### < 참 고 문 헌 >

강호석 등 : 조직학, 고문사, 186, 1993.  
 김정진 : 생리학, 고문사, 44-46, 1991.  
 김종만 : 신경해부생리학, 정담, 2-13, 2000.  
 민경옥, 박래준 : 질환별 물리치료(II), 대학 서립, 170-172, 1998.  
 이원택, 박경아 : 의학신경해부학, 고려의학, 2, 1996.  
 Angela V, Jackis P, David H : Myasthenia gravis,

Lancet, 375, 2122-2128, 2001.  
 Arther GC : Textbook of medical physiology, 7th ed, W.B.Saunders company, 1986.  
 Cuning, Shawna : When the Dx is myasthenia gravis. RN, 63(4), 26-31, 2000.  
 Daly C, Sugimori M : Synaptophysin regulates clathrin-independent endocytosis of synaptic vesicles, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 97 (11), 6120-6126, 2000.  
 Davis MJ et al : Regulation of ion channels by protein tyrosine phosphorylation. American Journal of Physiology: Heart & Circulatory Physiology, 50(5), 1835-48, 2001.  
 Deacon SW, Gelfand V : Of Yeast, Mice, and Men: Rab Proteins and Organelle Transport, Journal of Cell Biology, 152, 21-24, 2001.  
 Engel AG, Ohno K, Sine SM : Congenital myasthenic syndrom: recent advavces, Arch Aeurol, 56, 163-71, 1999.  
 Eric RK, James HS, Thomas MJ : Principles of neural science, 4th ed, Mc Craw Hill, 2000.  
 Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S : Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors, Science, 182, 293-295, 1973.  
 Gajdos P et al : Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis, Ann Neurol, 41, 789-96, 1997.  
 Hamill OP, Martinac B : Basis of Mechanotransduction in Living Cells, Physiological Reviews, 81, 685-701, 2001.  
 Huang et al : Link Increased levels of circulating acetylcholine receptor (AChR)-reactive IL-10-secreting cells are characteristic for myasthenia gravis (MG), Clinical & Experimental Immunology, 118(2), 1999.  
 Jeziorski MC, Greenberg R : The molecular biology of invertebrate voltage-gated Ca channels, 203, 841-57, 2000.  
 Katz B, Miledi R : Membrainnoise produced by

- acetylcholine. *Nature*, 226, 962-963, 1970.
- Maggi G et al : Thymoma: results of 241 operated cases, *Ann Thorac Surg*, 51, 152-56, 1991.
- Massey JM : Treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology*, 48, S46-S51, 1997
- Miriam MS : The constant junction, *Science*, 286(5439), 424, 1999.
- Newsom-Davis J et al : Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange, *Neurology*, 28, 266-72, 1978.
- Odabasi Z, Kuruoglu R, Oh SJ : Turns-amplitude analysis and motor unit potential analysis in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Scandinavia*, 101(5), 315-321, 2000.
- Ono S et al : Regulatory roles of complexins in neurotransmitter release from mature presynaptic nerve terminals, *European Journal of Neuroscience*, 98(10), 1998.
- Rosahl TW, Spillane D : Essential functions of synapsis I and II in synaptic vesicle regulation, *Nature*, 375(6531), 488-494, 1995.
- Rosemary MS, Marylou RB : *Physical Therapy*. J.B. Lippincott Company, 1988.
- Rudy B, McBain CJ : Kv3 channels: voltage-gated K(sup+) channels designed for high-frequency repetitive firing, *Trends in Neurosciences*, 24(9), 517-527, 2001.
- Schon F, Drayson M : Myasthenia gravis and elderly people. *Age & Ageing*, 25(1), 56-59, 1996.
- Sudhof TC : The Synaptic vesicle cycle: cascade of protein-protein interaction, *Nature*, 375(6533), 645-653, 1995.
- Truffault F et al : Altered intrathymic T-cell repertoire in human myasthenia gravis, *Ann Neurol*, 41, 731-41, 1997.
- Yang SN, Larsson O : Syntaxin interacts with the L-subtype of voltage-gated Ca channels in pancreatic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 10164-10170, 1999.