원위 근병증

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

이 동 국

Distal Myopathies

Dong Kuck Lee, M.D.

Department of Neurology, School of Medicine, Catholic University of Daegu

- Abstract -

The distal myopathies(DM) are clinically defined as inherited or sporadic primary muscle disorders characterized by progressive muscular weakness and atrophy beginning in the hands or feet and pathologically by myopathic changes in skeletal muscles. The pathologic changes are somewhat similar to those seen in chronic muscular dystrophy, but necrotic and regenerative processes are less prominent and creatine kinase levels are either normal or only mildly elevated.

The most representative diseases are dominantly inherited Welander distal myopathy and tibial muscular dystrophy, and the recessively inherited distal myopathy with rimmed vacuoles and distal muscular dystrophy(Miyoshi myopathy).

At present, further study is necessary to determine why rimmed vacuoles are so common in the DM, and what role they play in the pathogenesis of muscle fiber atrophy and loss, predominantly in the distal portions of the extremities.

Key Words : Distal myopathies, Muscular dystrophy, Rimmed vacuoles

서 론

원위 근병증(distal myopathies)이란 유전적이거나 산발적으로 생기는 일차성 근육병으로 손발에서 시작되어 서서히 진행하는 근쇠약과 위축을 보이나 뇌신경의 지배를 받는 근육의 이상이나 감각소실 또는 중추신경계의 침범은 없는 것을 그 특징으로 하며 병리학적으로는 골격근에서 근병증성 변화를 보이는 병을 말한다. 임상적으로 원위 근병증이란 일반적으로 생기는 근위 근병증에 대비하여 쓰이는 용어로서 비특이적인 여러 가지 질환들을 포함하고 있다. 대부분의 근병증들은 그 자세한 이유는 모르지만 근위근에 잘 생기기 때문에 원위근에 생기는 근병증은 드물다.[1] 그러나 우리나라와 가까운 일본에서 여러 가지 형태의 원위 근병증이 자주 보고되고 있으므로 우리나라에서도 이 병에 대해 더욱 관심을 가져야 할 것으로 생각되어 문헌고찰을 하게 되었다.

역사와 분류

원위 근병증의 역사에 대해서는 1902년 Gowers가 청년에서 발생한 원위 쇠약을 보고한 것이 처음이나 그

교신저자 : 이 동 국
대구광역시 남구 대명 4동 3056 - 6
대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실
TEL) 053 - 650 - 4267, FAX) 053 - 654 - 9786, e - mail) dklee@cuth.cataegu.ac.kr

후 이 환자는 근긴장성 이영양증이라고 추정되고 있다. 그후 1949년 Milhorat와 Wolff가 초기 성인에서 발생한 6명의 원위 근병증을 보고했고 1951년 Welander는 스웨덴에서 상염색체 우성으로 발생한 249명의 원위 근병증을 myopathia distalis tarda hereditaria란 이름으로 보고했다. 그후 여러 연령층에서 다양한 유전양상으로 발생한 원위 근병증이 전세계 여러 나라에서 보고되었다.[1-5]

원위 근병증은 그 기준을 발병연령, 유전양상과 이상 유전자의 위치들 가운데 어디에 두느냐에 따라 다양하게 분류되고 있다.[1-7] 그중 가장 대표적인 분류는 이 병을 상염색체 우성으로 유전되는 Welander 원위 근병증과 경골근이영양증, 상염색체 열성으로 유전되며 변연성 공포(rimmed vacuoles)를 동반한 원위 근병증과 근이영양증(Miyoshi 근병증) 등으로 구분하는 것이며 그외 초기 성인에서 발병하며 상염색체 우성으로 유전되는 원위 근병증(Laing)과 성대와 인두근 쇠약을 동반한 원위 근병증 등으로 분류하는 것이다(Table 1).

임상양상(Table 1)

1. Welander 원위 근병증(후기 성인 발생, 1형)[1-10]

원위 근병증중 가장 흔한 형태인 이 병은 상염색체 우성으로 유전된다. 이 병은 남자에서 더 흔히 생기고 대개 40세 이후에 발병하며 주로 스웨덴에서 발견된다. 양손의 작은 근육에 쇠약과 위축이 생겨 정교한 운동을 하기가 곤란한 것이 첫 증상이다. 초기에는 손발의 원위 신근(extensor)을 침범하나 나중에는 팔다리까지 침범한다. 그러나 감각은 대개 정상이다. 이 환자들은 수족냉증을 흔히 호소한다. 발병 초기에는 심부건반사가 유지되나 병이 진행되면 아킬레스반사가 저하되기도 하고 족낙하성 보행(steppage gait)를 보이기도 한다. 증상은 경하고 서서히 진행되므로 수명에는 큰 지장이 없다. 청장년된 환자의 친척들에서 우연히 이 병이 일찍 발견되기도 한다. 혈청 creatine kinase(CK)치는 정상이거나 약간 증가한다. 근전도검사에서는 만성 근병증소견을 보인다. 이 병의 이상유전자는 2p13 염색체에 있다. 이 병의 병리검사에서는 근병증과 신경병증성 변화가 같이 있다. 이 병의 가장 특징적인 소견은 변연성 공포(Fig. 1)가 있다는 것이다. 전자현미경소견상 국소 근원섬유퇴행(myofibrillar degeneration), 자가포식소포(autophagic vacuoles) 및 핵성 봉입체와 함께 직경 15~20 nm의 관상세사성(tubulofilamentous) 구조가 보인다. 병이 진행된 환자의 근생검에서는 변연성 공포가 흔히 보이나 발병 초기에는 이런 소견이 보이지 않는다. 그러므로 변연성 공포성 변화가 근섬유 위축과 소실을 일으키는 일차성 병리소견인지 또는 일차성 이영양증 과정에서 생긴 이차성 변화인지는 아직도 모른다. 일부 환자의 비복신경생검에서 수초섬유의 숫자가 감소된 소견이 있는 것으로 보아 이 병에서는 말초신경도 침범된다는 것을 알 수 있다.

Table 1. *Summary of distal myopathies*[4,5]

Type	Inheritance	Gene locus	Initial weakness	CK levels	Biopsy findings Dystrophic★	RV
Welander distal myopathy (late adult onset, type 1)	AD	2p13	Hands: fingers/wrist extensors	N–↑	–	++
Tibial muscular dystrophy (Markesberry-Griggs/Udd ; late adult onset, type 2)	AD	2q31-33	Legs: anterior compartment	N-↑	+	++
Distal myopathy with RV (Nonaka ; early adult onset, type 1)	AR	9p1-q1	Legs: anterior compartment	N–↑	–	+++
Autosomal recessive muscular dystrophy (Miyoshi; early adult onset, type 2)	AR	2p13 (dysferlin)	Legs: posterior compartment	↑↑↑	+++	+
Autosomal dominant distal myopathy(Laing; early adult onset, type 3)	AD	14q11	Legs: anterior compartment	↑	+	–
Vocal cord and pharyngeal muscle weakness with AD distal myopathy	AD	5q31	Legs: anterior compartment	N-↑	–	+++

★Under biopsy findings, dystrophic indicates evidence of dystrophic changes including fiber necrosis and regeneration. AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CK, creatine kinase; N, normal; RV, rimmed vacuoles; ↑, slightly increased; ↑↑↑, markedly increased; +, rarely; ++, occasionally; +++, always(pathognomonic).

2. 경골근이영양증(후기 성인 발생, 2형)[1-6,11-16]

1974년 Markersbery 등[11]은 상염색체 우성으로 유전되면서 중년이상에서 발병하며 주로 전경골근에 국한된 쇠약을 보이는 3명의 원위 하지근병증을 보고했다. 이 환자들의 근생검상 근섬유괴사를 동반한 근병증성 변화가 보이며 많은 근섬유들이 변연성 공포를 보였다. 그후 1993년 Udd 등[12]은 핀란드에서 이런 병을 가진 66명의 환자들을 보고하면서 근병리검사에서 근섬유괴사, 섬유화와 지방조직대치 등의 근이영양증의 소견을 보이는 것으로 미루어 이 병을 경골근이영양증이라고 했다. 이 환자중 일부에서는 공포성 변화를 보였다. 이 병에서는 혈청 CK치가 정상이거나 약간 증가하였다. 이 형태의 원위 근병증에 대해선 앞에서 기술한 두가지 경우가 같은 병인지 또는 비슷한 병리기전을 가진 다른 병인지에 대해선 아직도 논란이 있다. 그러나 전자의 환자는 결국 손의 내재근(intrinsic muscles)과 근위근까지 침범하며 심근병증을 동반한다는 것이 후자의 경우와 달랐다. 그후 이 병의 이상유전자는 2q31-33에 있다는 것이 밝혀지면서 이 병은 핀란드에만 국한된 것이 아니라 미국과 프랑스를 비롯한 여러 나라에서 널리 보고되었다.[13-16]

이 병은 대개 35세이상에서 발병하며 서서히 진행하면서 주로 전경골근을 침범하므로 발목의 신전(dorsiflexion)과 발꿈치 보행(heel walking)을 힘들게 한다. 또한 증상은 아주 가벼운 경우부터 보행장애가 생길 정도까지 다양하다. 이 병에 걸린 환자들은 대개 움직일 수는 있으나 노인 환자에선 지팡이가 필요한 경우도 있다. 전경골근의 근생검에선 근섬유크기 변동의 증가, 근섬유괴사와 재생, 내부핵을 가진 근섬유와 분할된(splitting) 근섬유 등 다양한 정도의 근이영양증 변화를 보인다. 변연성 공포도 많이 보이며 특히 이런 소견은 발병초기에 잘 보인다. 그러나 근섬유들이 차차 지방과 섬유조직으로 대치되므로 공포는 잘 보이지 않게 된다. 그러므로 변연성 공포의 존재는 이 병의 진단에 필수적인 것은 아니다. 변연성 공포는 근이영양증 과정중에 생긴 이차적인 변화라고 생각된다.

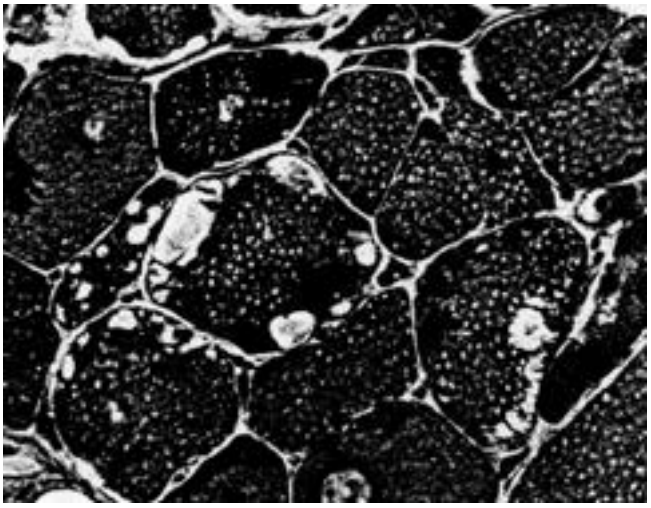

Figure 1. *Light micrograph from dominantly inherited late adult onset distal myopathy illustrating multiple vacuoles in fibers(modified Gomori trichrome).[1] ×520*

3. 변연성 공포를 동반한 원위 근병증(Nonaka 근병증, 초기 성인 발생, 1형)[1-7,17-20]

1981년 Nonaka 등[17]이 처음으로 보고한 이래 전세계적으로 발견되는 이 병은 상염색체 열성으로 유전되는 병으로 전경골근을 주로 침범하며 15~40세사이에서 발병한다. 이 병은 가족성 봉입체 근병증과 비슷한 부위인 9p1-q1 염색체와 연관이 있다(Fig. 2).[20] 유전성 봉입체 근병증은 원래 대퇴사두근(quadriceps)을 침범하지않은 변연성 공포성 근병증이라고 알려져 있었다.

이 병에서는 계단오르기와 달리기가 힘들어지고 보행장애가 생기는 것이 첫 증상이다. 이 병은 상당히 빠르게 진행하여 발병후 평균 12년 지나면 거동이 힘들게 된다. 그러나 심근과 호흡근의 침범은 적다. 이 병에서는 전경골근이 가장 심하게 침범되어 족하수(foot drop)가 생긴다. 병이 진행되면 종아리근육도 침범되며 발의 내재근이 침범되기도 한다. 슬와부근육군(ham-

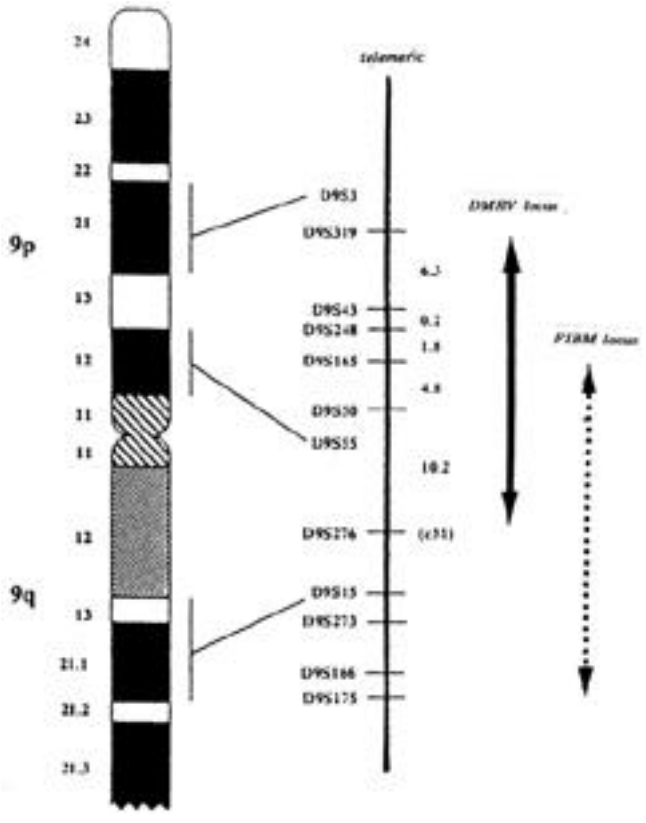

Figure 2. *Gene loci in distal myopathy with rimmed vacuoles(DMRV) and familial inclusion body myositis(IBM) in chromosome 9[20].*

strings), 척추주위근, 비복근(gastrocnemius muscle)과 흉쇄유돌근(sternocleidomastoid muscle) 등의 침범여부는 전산화단층촬영으로 발병초기에 알 수 있다. 혈청 CK치는 정상이거나 약간 증가한다. 전경골근, 이두근, 비복근이나 대퇴사두근 등의 근생검에서는 근병증성 변화와 함께 제 1형과 2형 근섬유크기의 심한 변동이 동반된다. 변연성 공포는 주로 위축된 근섬유들에서 잘 보이며 괴사되고 재생되는 근섬유가 생검의 반 정도에서 보인다. 그리고 병이 진행되면 제 1형 근섬유의 숫자가 증가한다.

4. 상염색체 열성 원위 근이영양증(Miyoshi 근병증, 초기 성인 발생, 제 2형)[1-6, 21-26]

1977년 Miyoshi 등[21]에 의해 처음 보고된 이후 전세계적으로 발견되는 이 병은 상염색체 열성으로 유전되며 20~40세사이에서 발병되는 병으로 주로 비복근을 침범하며(Fig. 3) 근육병리검사상 근이영양증 소견을 보인다. 이 병의 이상유전자는 2p13 염색체에 있으며 이 유전자의 생성물이 dysferlin이다.[23] 그러나 dysferlin의 정확한 생성위치와 기능은 아직도 정확히 모른다. 2p13에 유전자좌를 가진 사지대(limb-girdle) 근이영양증에서도 dysferlin 유전자에 돌연변이를 보인다. 물론 dysferlin 유전자의 돌연변이 때문에 다양한 표현형(phenotype)이 있을 수 있다. 이 병은 증상과 발병시기가 다양하나 비복근과 가자미근(soleus muscle)의 근위축과 쇠약으로 인한 보행장애가 가장 흔한 증상이며 발끝(tiptoe)으로 서기와 한 발로 뛰기가 힘들어 진다. 이 병이 차차 진행되면 근위축과 쇠약이 심해지고 정강이근육과 근위근육까지 침범되기도하며 손근육들이 침범되기도 한다. 그리고 쇠약은 약반수에서 비대칭으로 생긴다. 일부 환자는 발병이후 10~20년 지나면 거동이 불가능해진다. 그러나 심근과 호흡근은 침범되지 않으며 감각은 정상이고 신장반사(stretch reflex)는 대개 정상으로 유지된다.

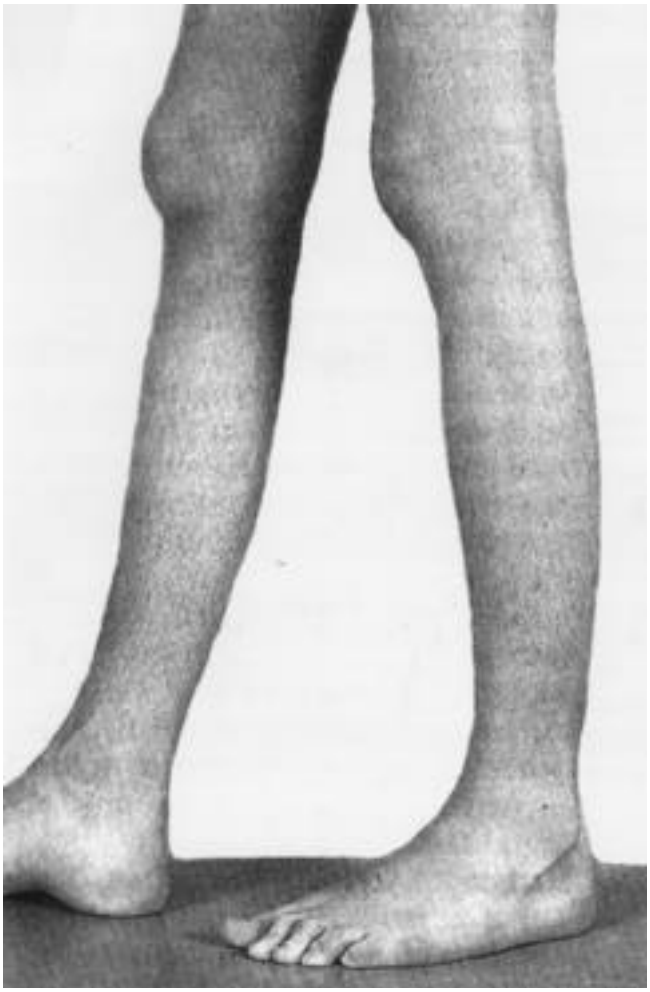

Figure 3. *Gastrocnemius muscle wasting in type II early adult onset distal myopathy.*[2]

혈청 CK치는 정상치의 10~150배까지 증가하며 증상이 없던 환자도 원인불명의 CK치 증가 때문에 이 병으로 진단되기도 한다. 근육에 대한 전산화단층촬영상 주로 비복근과 가자미근이 침범된 것이 보이며 가끔은 척추주위근의 침범도 보인다. 근전도검사에서는 근병증 소견과 함께 양성 예파와 섬유연축이 보이며 작은 운동단위전위가 동원되는 소견이 보인다. 근생검상 이영양증 변화와 함께 활동성 섬유괴사와 재생, 간질(interstitial) 섬유화와 지방조직대치가 보인다. 이런 소견은 Duchenne이나 사지대 근이영양증의 소견과 비슷하다. 그외에도 변연성 공포가 가끔 보이나 그 숫자는 Nonaka 근병증에서보다 훨씬 적다. 그러므로 변연성 공포는 경골 근이영양증과 다른 만성 근이영양증에서 처럼 섬유괴사에 의해 이차적으로 생긴 것으로 생각된다.

최근 Illa 등[26]은 dysferlin 돌연변이에 의해 생겼으며 상염색체 열성 유전하는 독특한 근이영양증을 보고했다. 이 병은 원위에서 발병하나 다리의 전구역(anterior compartment) 근육을 주로 침범했다. 이 병은 빠르게 진행되어 심한 근위쇠약을 일으켰으며 근생검상 중등도의 이영양증 변화를 보였으나 공포는 없었다. dysferlin 면역염색은 음성이었다. 유전자 분석결과 DYSF 유전자의 exon 50에 돌연변이를 보였다. 이런 형태의 표현형이 있다는 것은 dysferlin병증의 임상적 양상이 다양하다는 것을 보여준다고 하겠다.

5. Laing 원위 근병증(초기 성인 발병, 제 3형)[1-6,27]

1995년 Laing 등[27]은 상염색체 우성으로 유전되며 어린 나이에 시작되는 원위 근병증을 보고하였는데 이 병의 유전자이상은 14번 염색체에 있는 것으로 밝혀졌다. 이 병은 4~25세사이의 다양한 발병시기를 보였으며 선택적으로 발가락, 발목신근과 목굴근의 쇠약을 보였다. 일부에서는 근위근이 침범되기도 한다. 이 병은 서서히 진행된다. 혈청 CK치는 약간 증가한다. 근생검

에선 근병증성 변화와 함께 괴사되고 재생되는 근섬유를 가끔 보이나 변연성 공포는 보이지 않는다.

6. desmin축적과 동반된 원위 근병증[3-5,7,28-30]

국소 desmin축적과 동반된 근병증은 다양한 유전양상과 발병시기를 보이는 이질적인 병의 집합이다. 이들중 일부는 상염색체 우성으로 유전된다. 이 병은 중년이나 노년에서 생긴다. 근육침범은 손이나 다리에서 시작하여 서서히 진행된다. 발병초기에 심근이 침범되기도 한다. 이 병에서는 다양한 크기의 근섬유를 보이며 구형(spheroid)이며 세포질성 또는 무정형(amorphous)의 봉입체를 보이는데 이들은 desmin항체에 의해 양성으로 염색된다. 전자현미경소견상 근원섬유퇴행(myofibrillar degeneration)과 함께 구형체와 진한 과립세사(granulofilamentous)물질이 보인다. 그러나 desmin축적이 일차성 병리변화인지 또는 근원섬유퇴행에 의해 생긴 이차성 변화인지는 아직도 모른다.

7. 성대 및 인두쇠약과 동반된 상염색체 우성 원위 근병증[4,5,31]

1998년 Feit 등[31]에 의해 보고된 이 병은 성대와 인두쇠약이 동반된 특수한 원위 근병증으로서 상염색체 우성으로 유전되며 그 유전자는 5q 염색체에 있다. 이 병은 35~57세사이에서 발병하며 발, 발목과 손의 근쇠약을 보인다. 성대와 인두쇠약은 원위 사지쇠약과 비슷한 시기에 시작된다. 혈청 CK치는 정상이거나 약간 증가한다. 이 병의 근생검에서는 변연성 공포를 동반한 비염증성 근병증소견과 탈신경과 일치되는 소견인 위축된 근섬유집단이 보인다. 핵내 봉입체는 없다. 이 병이 안소견을 동반하지 않은 안인두원위 근병증의 변형인지에 대해선 아직도 모른다.

8. 안인두원위 근병증 (oculopharyngodistal myopathy)[4,5,32,33]

이 병에는 상염색체 우성과 열성으로 유전되는 두가지 형태가 있다. 1977년 Satoyoshi와 Kinoshita[32]에 의해 처음 보고된 형태는 상염색체 우성으로 유전되는 경우로서 만발성 외안근마비, 안면 및 구(bulbar)근육쇠약과 사지원위근 쇠약을 보였다. 대개 하지근 쇠약이 눈이나 인두증상보다 선행된다. 이 병이 안인두근이영양증의 변형인지는 아직도 모른다. 1998년 Uyama 등[33]에 의해 보고된 안인두원위 근병증은 상염색체 열성으로 유전되며 40~50세사이에 전경골근 쇠약으로 시작되는 형태로서 상지원위 쇠약과 안검하수가 점점 심해졌다. 이 환자들의 근생검상 근병증변화와 함께 위축된 근섬유에서 변연성 공포가 보이며 직경 16~18 nm의 세포질세사(cytoplasmic filament)가 보였다. 이 병은 유전양상과 세사성 봉입체의 크기가 다른 점으로 미루어 보아 안인두이영양증과는 다른 병이라고 생각된다(Table 2).

Table 2. *Comparison of patients with OPDM, DMRV and OPMD[33]*

	OPDM	DMRV	OPMD
Transmission	AR	AR	AD
Number of patients	2	4	36
Mean age at examination(years)	50	41	58
Mean age of onset(years)	38	27	50
Ptosis	+	–	+
External ophthalmoplegia	+	±	
Dysphagia	+	–	+
Serum CK	↑	↑	→ or ↑
Mean frequency of RV	5%	20%	<1%
15~18 nm cytoplasmic inclusions	+	+	±
8.5 nm intranuclear inclusions	–	–	+
Gene locus	?	9p1-q1	14q11.2-13q

OPDM, oculopharyngodistal myopathy; DMRV, distal myopathy with rimmed vacuoles; OPMD, oculopharyngeal muscular dystrophy; AR, autosomal recessive; AD, autosomal dominant; CK, creatine kinase; RV, rimmed vacuoles.

9. 기타[1,7]

그외에도 아직 분류는 불명확하지만 영아기(infantile)와 유년기(juvenile)에 발병하는 원위 근병증도 있다.

감별진단(Table 3)[1,3,5]

원위 근병증은 하지원위 쇠약을 보이는 여러 가지 질환들과 감별해야 한다. 대부분의 경우에 병력, 전기진단검사와 조직검사로서 이런 질환들을 감별한다. 비후성 Charcot-Marie-Tooth 병은 감별에 큰 문제가 없으나 만발성 원위 쇠약을 보이며 신경전도검사가 약간 이상을 보이는 신경원성 형태는 감별이 힘들 때도 있으므로 근전도검사와 근조직검사로 감별진단한다. 긴장성 근이영양증에서도 서서히 진행하는 원위 쇠약과 위축을 보이나 근긴장이 있으면서 흉쇄유돌근 쇠약, 안검하수, 안근마비, 및 고환위축같은 특징적인 소견이 있는 것을 보고 감별한다. 만성 척수근 위축이 원위에 생긴 경우는 속상수축(fasciculation)같은 근전도소견과 근생검상 신경성 위축이 있는 것을 보고 감별한다.

한편 다발성 근염도 원위 쇠약을 보일 수 있으나 이 병에서는 쇠약이 빠르게 진행되며 연하장애가 있고 근생검상 염증성 침윤(infiltrate)이 있으며 특징적인 근전도소견이 있는 것을 보고 감별한다. 피부근염은 근생검상 근섬유다발주위에 위축이 있는 것을 보고 감별한다. 봉입체 근

Table 3. *Differential diagnosis of the distal myopathies[1,3,5]*

Charcot-Marie-Tooth disease(neuronal form)
Myotonic dystrophy
Distal chronic spinal muscular atrophy
Inflammatory myopathies
polymyositis
sporadic inclusion body myositis
Motor neuropathies
porphyria
lead toxicity
Fascioscapulohumeral muscular dystrophy
Scapuloperoneal syndromes
Metabolic myopathies
Debrancher deficiency
Acid-maltase deficiency
Lipid storage myopathy
Congenital myopathies
Nemaline myopathy
Central core myopathy
Centronuclear myopathy
Myofibrillary(desmin) myopathy
Childhood onset distal myopathy
infantile-onset(before age 2 years)
juvenile-onset(before age 15 years)
Oculopharyngeal dystrophy
Emery-Dreifuss humeroperoneal dystrophy

Table 4. *Myopathies with vacuoles and 15-to 18-nm filaments[5]*

Sporadic inclusion body myositis(IBM)
Welander myopathy
Nonaka myopathy/familial inclusion body myositis/quadriceps sparing myopathy
Oculopharyngeal and oculopharyngodistal dystrophies*
Myofibrillary myopathy*
*8-to 10-nm intranuclear filaments are also present

염은 원위 근병증의 진행이 빠르고 근생검상 염증이 있으며 전자현미경검사상 15~18 nm의 관형세사 덩어리를 가진 공포를 보인다는 점으로 Nonaka형과 감별한다. 물론 가족성 봉입체 근염에서는 염증성 변화가 없으며 세사성 봉입체가 Welander 근병증과 Finnish 경골근이영양증에서 보고되기도 한다(Table 4).

급성 간헐성 포르피린증이나 납중독 때문에 생긴 운동신경병도 원위근을 침범하나 이런 경우는 병력이 짧으며 전기생리학적 및 병리검사소견이 특징적이므로 원위 근병증과는 쉽게 감별된다. 안면견갑상완근이영양증이나 견갑비골증후군의 일부는 안면이나 어깨쇠약이 저명해지기전에 전경골근쇠약이 먼저 나타나기도 하므로 원위 근병증과 감별해야 한다. 탈분지효소결핍(debrancher deficiency), 산-말타아제결핍, 포스포릴라제 b 키나제 결핍, 및 지질축적근병증같은 대사성 근병증이나 nemalin근병증, 중핵(central core)근병증과 중심핵(centronuclear)근병증같은 선천성 근병증도 원위 근병증과 감별해야 한다. 또한 근원섬유(myofibrillary)(desmin)근병증, 소아기에 시작된 원위 근병증 및 안인두이영양증과도 감별해야 한다.

변연성 공포의 의미[1,4,34,35]

변연성 공포형성은 일차적인 병리변성으로 근섬유위축과 소실을 일으키게 한다고 생각되고 있으나 아직도 그 의미는 잘 모른다. 전자현미경 소견상 변연성 공포는 자가포식소포(autophagic vacuole)와 골수양체(myeloid body)로 구성되어 있다. 변연성 공포의 주변에 있는 근원섬유가 자주 파괴되어 있는 것으로 보아 퇴행성 수축성 단백과 기타 세포질성 조직파편이 리소솜(lysosome)활동을 유발시켜 이런 소견이 생기게 된 것으로 추정하고 있다. 그러나 비정상적인 리소솜계의 활성화가 일차적인 기전으로서 근육분해를 유발시킨다는 주장도 있다. 즉 리소솜 cathepsin의 활동이 증가되면 비리소솜 ATP-ubiquitin-proteasome단백분해경로와 연계해서 근원섬유퇴행을 일으킨다는 것이다. 이 사실은 면역조직학적 검사결과 변연성 공포의 내부와 주변에 proteasome의 활동이 증가된 것으로 알 수 있다. 그 결과 어떤 경로를 거치든 간에 리소솜내에서 소화(digestion)된 결과인 골수양체의 최종산물이 변연성 공포의 주된 구성요소가 된다.

변연성 공포는 만성 근이영양증, 신경성(neurogenic) 질환들, 당원축적증(glycogenosis)과 사립체(mitochondria)질환같은 대사성 질환과 근긴장성 이영양증같은 많은 질환에서 보인다. 이런 질환에서는 변연성 공포가 기본적인 병리 때문에 이차적으로 유발된 변화라고 생각된다. 그러나 안인두근이영양증, 안인두원위 근병증, 변연성 공포와 동반된 원위 근병증, 봉입체 근염과 유전성 봉입체 근염, reducing body 근병증과 Marinesco-Sjögren증후군 등에서는 근섬유괴사나 진행성 근육증상들을 설명할 적절한 병리기전이 없으므로 변연성 공포가 근섬유위축과 소실을 일으키는 일차적인 병리기전이라고 생각되고 있다.

변연성 공포의 병리학적 특징은 변연성 공포가 동반된 원위 근병증, 봉입체 근병증, 및 유전성 봉입체 근염 등에서 서로 유의한 차이는 없으나 봉입체 근염에서는 염증반응이 있다는 점이 다르다. 변연성 공포를 동반한 원위 근병증과 봉입체 근염에서 변연성 공포를 보이는 근섬유는 가끔 congophilic deposit를 가지며 이 물질은 β amyloid 단백전구물질과 tau단백에 양성으로 염색된다.

그러므로 변연성 공포를 가진 모든 병은 단백의 분해와 변연성 공포형성에 있어 같은 병리유전적 기전을 공유하고있다고 생각된다. 그리고 근섬유에서 변연성 공포형성의 병리기전을 연구해야하는 중요한 이유는 이런 기전의 연구가 알쯔하이머병에서 노인반(senile plaque)형성의

기전을 연구하는데 도움을 줄 수 있기 때문이다.

한편 변연성 공포를 가진 병들은 대개 핵의 여러 가지 변화도 같이 가지므로 핵의 퇴행이 국소적인 근원섬유와 세포질퇴행에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.

치 료

현재까지 원위 근병증에 대한 효과적인 특수치료는 없다. 피질스테로이드나 azathioprine은 임상적 효과가 없다. 그러나 각 근육이 손상된 부위에 따라 적절한 재활치료와 보조기가 도움이 된다.[1]

결 론

현재까지도 서로 다른 유전자좌를 가진 다양한 형태의 원위 근병증이 계속 보고되고 있다. 최근 분자생물학이 더욱 발달함에 따라 유전자가 차차 규명되므로 병의 표현형이 다양하다는 것이 밝혀지게 되었다. 그리고 변연성 공포는 아직도 그 의미를 모르나 대부분의 원위 근병증에서는 근병증성 변화와 함께 변연성 공포를 보이므로 변연성 공포에 대한 연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다. 우리나라와 가까운 일본에서 다양한 형태의 원위 근병증이 계속 보고되므로 우리나라에서도 원위 근병증에 대해 더욱 관심을 가져야겠으며 분자생물학적 검사로 유전자의 이상을 규명해야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Griggs EC, Markersbery WR. Distal myopathies. In : Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology*. 2nd ed. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, INC. 1994;1246-1257.
2. Griggs RC, Mendell JR, Miller RG. *Evaluation and treatment of myopathies*. Philadelphia: F. A. Davis, 1995;136-141.
3. Barohn RJ, Amato AA, Griggs RC. Overview of distal myopathies: from the clinical to the molecular. *Neuromusc Disord* 1998;8:309-316.
4. Nonaka I. Distal myopathies. *Curr Opin Neurol* 1999;12:493-499.
5. Kissel JT, Amato AA, Bardhn RJ, et al. Muscular dystrophies. *Continuum* 2000;6:40-47.
6. Orrell RW, Griggs RC. Muscular dystrophies: overview of clinical and molecular approaches. In: Schapira AHV, Griggs RC. *Muscle diseases*. Boston: Butterworth Heinemann. 1999;69-73.
7. Siddique N, Sufit R, Siddique T. Degenerative motor, sensory, and autonomic disorders. In: Goetz CG, Pappert EJ. *Textbook of clinical neurology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1999; 710-711.
8. Borg K, Solders G, Borg J, Edström L, Kristensson K. Neurogenic involvement in distal myopathy(Welander). *J Neurol Sci* 1989;91: 53-70.
9. Borg K, Ahlberg G, Borg J, Edström L. Welander's distal myopathy: clinical, neurophysiological and muscle biopsy observation in young and middle aged adults with early symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:494-498.
10. Borg K, Ahlberg G, Anvret M, Edstr m L. Welander distal myopathy-an overview. *Neuromusc Disord* 1998;8:115-118.
11. Markersbery WR, Griggs RC, Leach RP, Lapham LW. Late onset hereditary distal myopathy. *Neurology* 1974;24:127-134.
12. Udd B, Partanen J, Halonen P, et al. Tibial muscular dystrophy. Late adult-onset distal myopathy in 66 Finnish patients. *Arch Neurol* 1993;50:604-608.
13. de Seze J, Udd B, Haravuori B, et al. The first European family with tibial muscular dystrophy outside the Finnish population. *Neurology* 1998;51:1746-1748.
14. Haravuori H, Mäkelä-Bengs P, Udd B, et al. Assignment of the tibial muscular dystrophy locus to chromosome 2q31. *Am J Hum Genet* 1998;62:620-626.
15. Udd B, Haravuori H, Kalimo H, et al. Tibial muscular dystrophy-from clinical description to linkage on chromosome 2q31. *Neuromusc Disord* 1998;8:327-332.
16. Haravuori H, Mäkelä-Bengs P, Figlewicz DA, et al. Tibial muscular dystrophy and late-onset distal myopathy are linked to the same locus on chromosome 2q. *Neurology* 1998;50:A186.
17. Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar(myeloid) body formation. *J Neurol Sci* 1981;51:141-155.
18. Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, Terasawa K, Yonemoto K. Autosomal recessive distal muscular dystrophy: a comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Ann Neurol* 1985;17:51-59.
19. Ikeuchi T, Asaka T, Saito M, et al. Gene locus for autosomal recessive distal myopathy with rimmed vacuoles maps to chromosome 9. *Ann Neurol* 1997;41:432-437.
20. Nonaka I, Murakami N, Suzuki Y, Kawai M. Distal myopathy with rimmed vacuoles. *Neuromusc Disord* 1998;8:333-337.
21. Miyoshi K, Iwasa M, Kawai H. Autosomal recessive distal myopathy: a new type of distal muscular dystrophy observed characteristically in Japan(in Japanese). *Jpn J Clin Med* 1977; 35:3922-3928.
22. Bejaoui K, Hirabayashi K, Hentati F, et al. Linkage of Miyoshi myopathy(distal autosomal recessive muscular dystrophy) locus to chromosome 2p12-14. *Neurology* 1995;45:768-772.
23. Liu J, Aoki M, Illa I, et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nature Genet* 1998;20:31-36.
24. Bashir R, Britton S, Strachan T, et al. A gene related to Caenorhabditis elegans spermatogenesis factor fer-1 is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. *Nature Genet* 1998; 20:37-42.
25. Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA, Greenberg CR, et al. Identical dysferlin mutation in limb-girdle muscular dystro-

phy type 2B and distal myopathy. *Neurology* 2000;55:1931-1933.
26. Illa I. Serrano-Munuera C, Gallardo E, et al. Distal anterior compartment myopathy: a dysferlin mutation causing a new muscular dystrophy phenotype. *Ann Neurol* 2001;49:130-134.
27. Laing NG, Laing BA, Meredith C, et al. Autosomal dominant distal myopathy: linkage to chromosome 14. *Am J Hum Genet* 1995;56:422-427.
28. Horowitz SH, Schmalbruch H. Autosomal dominant distal myopathy with desmin storage: a clinicopathologic and electrophysiologic study of a large kinship. *Muscle Nerve* 1994; 17:151-160.
29. Goebel HH. Desmin-related neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 1995;18:1306-1320.
30. Amato AA, Kagan-Hallet K, Jackson CK, et al. The wide spectrum of myofibrillar myopathy suggests a multifactorial etiology and pathogenesis. *Neurology* 1998;51:1646-1655.
31. Feit H, Silbergleit A, Schneider LB, et al. Vocal cord and pharyngeal weakness with autosomal dominant distal myopathy: clinical description and gene localization to 5q31. *Am J Hum Genet* 1998;63:1732-1742.
32. Satoyoshi E, Kinoshita M. Oculopharyngodistal myopathy. *Arch Neurol* 1977;34:89-92.
33. Uyama E, Uchino M, Chateau D, Tomé FMS. Autosomal recessive oculopharyngodistal myopathy in light of distal myopathy with rimmed vacuoles and oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromusc Disor* 1998;8:119-125.
34. Kumamoto K, Fukuhara N, Nagashima M, Kanda T, Wakabayashi M. Distal myopathy. Histochemical and ultrastructural studies. *Arch Neurol* 1982;39:367-371.
35. Ii K, Hizawa K, Nonaka I, Sugita H, Kominami E, Katunuma N. Abnormal increases of lysosomal cysteinine proteinases in rimmed vacuoles in the skeletal muscle. *Am J Pathol* 1986; 122:193-198.