

중심핵병 : 삼대에 걸쳐 상염색체 우성 양식으로 발현된 가계 환자들의 임상적 특징

한양대학교 의과대학 신경과학교실*, 가천의과대학교 신경과학교실†

박기형† · 신동진† · 김승현*

Central Core Disease : Clinical Characteristics of Family Members Manifested by Autosomal Dominant Pattern through Three Generations

Kee Hyung Park, M.D.*, Dong Jin Shin, M.D.†, Seung Hyun Kim, M.D.*

Department of Neurology, Hanyang University College of medicine* Department of Neurology,
Gachon University Gil Medical Center†

Background: central core disease is one of the non-progressive benign congenital myopathies characterized by the presence of cores in muscle fibers, which was originally described by Shy and Magee (1956). We describe clinical characteristics of central core disease in a Korean family manifested by autosomal dominant pattern through three generations. **Methods:** Clinical, serologic, and electrophysiologic profiles were evaluated in eleven members among 22 family members through three generations. **Results:** Six family members were symptomatic and five were non-symptomatic. Instead of proximal muscle weakness, musculoskeletal manifestations including non-specific joint pain and stiff sense were the most frequent symptoms. Muscle biopsy performed in two symptomatic patients revealed that type I fiber showed central halo, which is characteristics of central core disease. No remarkable findings were present in serologic study including CPK level and electromyographic findings suggesting myopathic pattern were only present in two patients among 11 symptomatic group. **Conclusions:** In evaluating non-specific musculoskeletal complaints from the familial members showing genetic trait, central core disease should be considered to one of the possible diagnosis.

Key Words: Myopathy, Central core, Congenital, Musculoskeletal disease

서 론

중심핵병(central core disease)은 상염색체 우성으로 유전하는 선천성 비진행성 근 질환으로 임상적으로 근무력증, 근긴장저하, 운동발달 지체와 더불어 척추후측만증(kyphoscoliosis), 고관절 탈구, 요족(pes cavus) 등의 골격계 이상을 함께 보이는 질환이다.¹ 이 질환은 1956년 Shy와 Magee가 3대에 걸쳐 출생 후 저긴장증을 보여왔던 5명의 가족을 “A new congenital non-progressive

myopathy”로 처음 보고하면서 알려졌으며 후에 Greenfield, Cornman과 Shy등이 현미경에 의한 특징적인 조직 소견에 근거해 중심핵병이라고 명명하였다.^{2,3} 우리나라에서도 몇몇 학회지에 환자의 증례보고가 있었으나 수세대에 걸친 가계 구성원을 통한 자세한 보고는 없다. 저자들은 비특이적인 근-골격계증상만을 보인 삼대에 걸친 가족구성원들에게서 원인질환으로 중심핵병을 확진한 후 가족구성원들의 임상소견의 특징을 알아보고자 하였다.⁴⁻⁶

대상 과 방법

조사의 계기가 된 환자는 41세 여자로 발목 및 슬관절의 비특이적인 통증과 걸을때 다리가 붓고 통증이 있어 내원하였다. 환자는 중학교 2학년 때 부터 달리기 또는 계

Address for correspondence

Seung Hyun Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Hanyang University College of Medicine

17 Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul, 133-792, Korea

Tel: +82-2-2290-8371 FAX: +82-2-2296-8370

E-mail : kimsh1@hanyang.ac.kr

단 오르내리는 데 힘이 든다는 것을 인지하고 있었으나 그 후 증상이 진행하지 않고 그로 인해 일상생활의 제한이 없어 검사없이 지내왔다고 하였다. 그러나 환자의 부친이 과거부터 근력의 약화로 인하여 약간의 거동장애가 있었고 남동생도 어려서부터 자신과 비슷한 증세가 있어 자신의 가계에 유전병이 있을 거라는 생각을 갖고 있었지만 검사를 받지는 않았다고 하였다. 본인은 현재까지 미혼이지만 최근 조카들도 성장하면서 자신과 비슷한 증세를 보여 신경과를 방문하였다. 가족력에 관해 환자가 속한 삼대에 걸친 가계를 조사하였다. 가족 구성원은 환자를 기준으로 아버지, 형제들, 그리고 조카를 포함해 모두 22명이었다. 이 중 어머니는 5년 전 사망하였다. 조카 중 한 명은 임신 중 유산되었다. 나머지 식구 중 검사에 응한 사람은 모두 11명 이었다. 이들 모두에게 검사에 필요한 동의를 받았으며 세밀한 이학적 검사 및 신경학적 검사를 신경과 의사가 최소한 한 번 이상 시행하였다. 검사 대상자를 근력약화나 골격계 이상의 유무에 따라 증상군과 비증상군의 두 군으로 나누었다. 증상군은 근력증상 및 증후와 골격계 증상 및 증후를 보았는데 골격계 증상은 비특이적인 관절통을 포함하였다. 모두에게 혈액검사를 시행하여 CPK의 차이를 보았다. 11명 모두에게 근전도검사를 시행하였고 계보발단자(proband)를 포함한 두 명에게는 근생검을 시행하였다.

결 과

환자의 아버지는 3남 3녀 중 넷째였으며 아버지 이외의 형제 부모 모두 정상이었다고 하였다. 어머니는 1남 2녀 중 막내였으며 5년 전에 사망하였으나 생전에 정상이었고 부모 형제 역시 특이소견은 없다고 하였다. 조사에 협조

한 11명 중 증상군은 모두 6명 이었으며 비증상군은 5명이었고 (Fig. 1) 연령분포는 Table 1에서 보는 바와 같았다. 증상군에서 보인 임상양상을 보면 다음과 같다.

1. 임상증상

환자 1, II-2. 여자 41세

계보발단자(proband)로 약 5년 전부터 악화된 양측 하지의 근육이 뻣뻣하다는 증상과 관절통을 주소로 내원하였다. 이러한 증상은 특히 자고 일어난 후에는 별로 느끼지 못하다가 힘든 일을 하거나 오래 걷고 나면 더 악화된다고 하였다. 증상은 초등학교 3학년 때 시작하였으며 그 이후 점점 나빠지다가 중학교 2학년 이후에는 더 이상의 진행은 없었으며 생활에 불편을 느낄 정도의 근력 약화도 없었다. 환자는 내원 당시 요족을 보이고 있었고, 신경학적 검사상 양하지의 Grade IV 의 근위부 근력 약화와 함께 근위축 소견을 함께 보이고 있었고 건반사는 감소되어 있었다.

환자 2, III-3. 남자 9세

계보발단자의 조카로 증세가 가장 심하였다. 3세부터 시작되었으며 근육경련을 동반한 보행장애가 있었고 운동발육도 뒤떨어졌다. 3세 때부터 고관절의 심한 관절통과 근육통을 호소하였고 이학적 검사상 요족이 관찰되었다. 신경학적 검사상 양 하지의 Grade III 의 근위부 근력약화와 Gower 증후가 나타났다.

환자 3, II-3. 남자 39세

계보발단자의 동생으로 초등학교 저학년부턴 계단을 오르기가 힘들고 체육시간에 뛰기 힘든 증상이 있었다고 하였다. 신경학적 검사상 양하지의 Grade IV 의 근위부 근

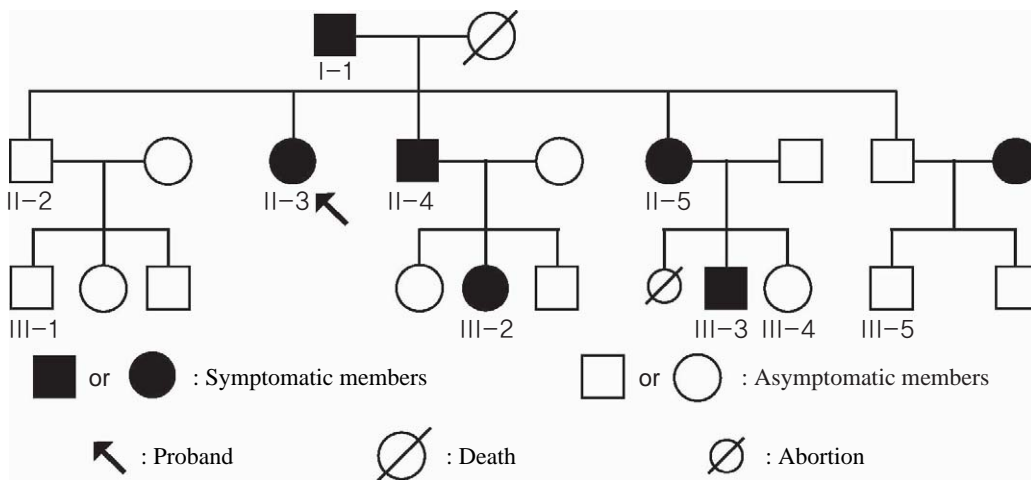


Figure 1. Pedigree of central core disease.

력 약화와 Gower 증후, 그리고 근긴장 저하가 나타났다. 하지만 요족은 관찰되지 않았으며 심한 관절통이 동반되어 있었다.

환자 4, III-2, 여자 3세

환아가 걷기 시작할 나이가 될 때까지 인지하지 못하였으나 2세 이후에도 혼자 일어서지 못하는 정도의 근력 약화를 보였으며, 내원 당시에도 앉았다가 혼자 일어설 수 없었으며 계단을 오를 수 없었다. 근긴장의 저하가 관찰되었다.

환자 5, I-1, 남자 67세

계보발단자의 아버지이며 증상의 발병시기는 정확히 기억하지 못하였다. 신경학적 검사상 Grade III의 양 하지의 근위부 근력저하와 관절통을 보였으나 요족은 관찰되지 않았다.

환자 6, II-4, 여자 36세

계보발단자의 여동생으로 증상이 가장 경미하여 관절통의 증세만을 호소하였으며 신경학적 검사상 특이소견은 관찰할 수 없었다.

2. 검사소견

계보발단자(II-2)와 증세가 가장 심한 조카(III-3)에게

일반적인 혈액검사 및 CPK, LDH, ANA, ANC, RF, urine myoglobin 등의 검사를 비롯한 근골격계 방사선 촬영을 시행하였으나 특이소견은 관찰되지 않았다. 이 두 환자에서 시행한 근전도에서 근질환에 합당한 소견이 관찰되었다. 근생검은 외측광근(Vastus lateralis)에서 시행하여 효소화학 검사에서 1형 근섬유내의 중심핵을 관찰함으로써 확진하였다(Fig. 2-A, Fig. 2-B, Fig. 2-C). 다른 모든 증상군에서도 근전도를 시행하였으나 II-3 환자에서만 근질환에 합당한 소견을 보였을 뿐 나머지는 특이소견이 관찰되지 않았다. CPK는 조사대상 11명 모두에게 시행하였으며 증상군, 비증상군에서 모두 정상 범위였고 양군간의 차이도 없었다.

고 찰

1956년 Shy와 Magee는 출생 직후부터 저긴장증과 운동발달 지체를 보인 5명의 가족 구성원에서 특징적인 근조직 소견을 얻었고 이를 'A new congenital non-progressive myopathy' 로 처음 기술하였다.² 이들은 모두 근위부의 근력이 저하되어 있었으며 특히 하지에서 그 정도가 심하였다. 성인 두 명에서 척추후측만증을 보였고 저긴장증은 2명의 아동에게서만 관찰되었다. 근조직 검사상 근섬유간의 직경에 차이가 크고 거의 모든 근섬유의 중심에 비정상적인 근섬유들(myofibrils)이 주변의 정

Table 1. Clinical characteristics of central core disease in familial members

No.	Sex/Age	Onset age (yr)	Muscular symptom& sign	Skeletal symptom& sign	CPK (30-150 IU/L)	Electromyographic findings	Biopsy
Symptomatic							
I-1	M/67	?	+	+	85	Normal	-
II-2	F/41	15	+/-	++	27	Short duration small amplitude polyphasic MUP	+
II-3	M/39	10 (?)	+	++	72	Short duration small amplitude polyphasic MUP	-
II-4	F/36	?	-	+	79	Normal	-
III-2	F/3	2	+	+	36	Normal	-
III-3	M/9	3	++	+	50	Short duration small amplitude polyphasic MUP	+
Asymptomatic							
II-1	M/47	-	-	-	45	Normal	-
II-5	M/32	-	-	-	67	Normal	-
III-1	M/19	-	-	-	36	Normal	-
III-4	F/5	-	-	-	55	Normal	-
III-5	M/5	-	-	-	63	Normal	-

상적인 근원섬유들에 둘러싸여 있는 특징적인 소견을 보였다. 2년 후에 1958년 Greefield 등은 근섬유중심부의 조직소견에 근거하여 이 새로운 선천성 근병증을 중심핵병 (central core disease) 라고 명명했다.³ 이후 중심핵 부위의 사립체(mitochondria)가 없다는 것이 밝혀졌고 중심핵을 갖는 섬유는 1형 섬유라는 것이 밝혀졌다.⁷⁻⁸

중심핵병에서 해결되지 않은 문제점은 크게 “중심핵 (core)의 정체가 무엇인가?” 라는 의문과 병리조직상 II형 섬유는 거의 소실되고 “I형 섬유만이 발달되어 있는가?” 라는 의문으로 요약될 수 있다.

중심핵병에서 관찰되는 중심핵(core)은 병리조직상 국소적인 사립체와 이에 따른 근섬유의 변화(myofibrillary change)에 의해 나타나는 현상으로 받아들여진다. 가장 설득력 있는 것은 근육세포질 세망(sarcoplasmic reticulum)에 존재하여 Ca²⁺의 조절에 관여하는 Ryanodine receptor (RyR) 유전자인 RYR1 유전자의 점 돌연변이 (point mutation)에 의하여, 악성고열 (malignant hyperthermia) 에서와 마찬가지로 과도한 Ca²⁺의 분비를 유발한다는 것이다.⁹ 주변부에 있는 근섬유들은 Ca²⁺에 의하여 쉽게 Ca²⁺을 제거하지만 중심부위는 국소적으로 Ca²⁺에 취약하다는 것이다. 그러므로 중심부의 사립체는 과도한 양의 Ca²⁺을 흡수하여 세포부종과 사망에 이르게 된다는 것이다.¹⁰ 악성고열 역시 RYR1 유전자의 돌연

변이에 의한 것이지만 다른 증상을 보이는 이유로는 근증상은 RYR1의 C-terminal 의 돌연변이에 의하여 악성고열은 N-terminal의 변이 때문으로 생각한다.¹¹ 하지만 같은 RYR1유전자의 변이가 원인이기 때문에 중심핵병에서 악성고열이 흔히 동반되며, 악성고열 환자에서도 근증상이 먼저 나타나는 경우가 흔하다.

I형 섬유만이 관찰되는 이유에 대해서는 신경인성 영향을 배제할 수 없다. 즉, 근섬유를 발생학적 측면에서 살펴볼 때 제 18주까지는 근육은 분화되지 않은 한가지 형태로만 존재하다가 제 20주~28주 사이에 전체 근섬유중 10% 정도만이 type I으로 분화하기 시작하며 제 28주에서 출생시기에 각 I, II형으로 모두 분화된다고 알려져 있으며, 약 30주 이전까지는 다신경지배(polyneuronal innervation)를 받다가 그 이후부터 단신경지배(mononeuronal innervation)를 받는다고 알려져 있다. 또한 출생 이후의 각 근섬유는 단 하나의 운동신경의 지배를 받는 것이 원칙적이나 실험에 의하면 I형을 지배하는 신경을 절단한 후 II형 만을 지배하는 신경과 연결하게 되면 I형 근섬유가 기능적 및 조직학적으로 II형 근섬유로 전환되는 것을 볼 때 중심핵병에서 관찰되는 소견이 신경인성 영향을 배제할 수 없다는 이유가 된다.¹²

또 다른 신경인성 영향을 생각할 수 있는 근거는 central core disease의 몇몇 예에서 근전도 소견상 길고 다

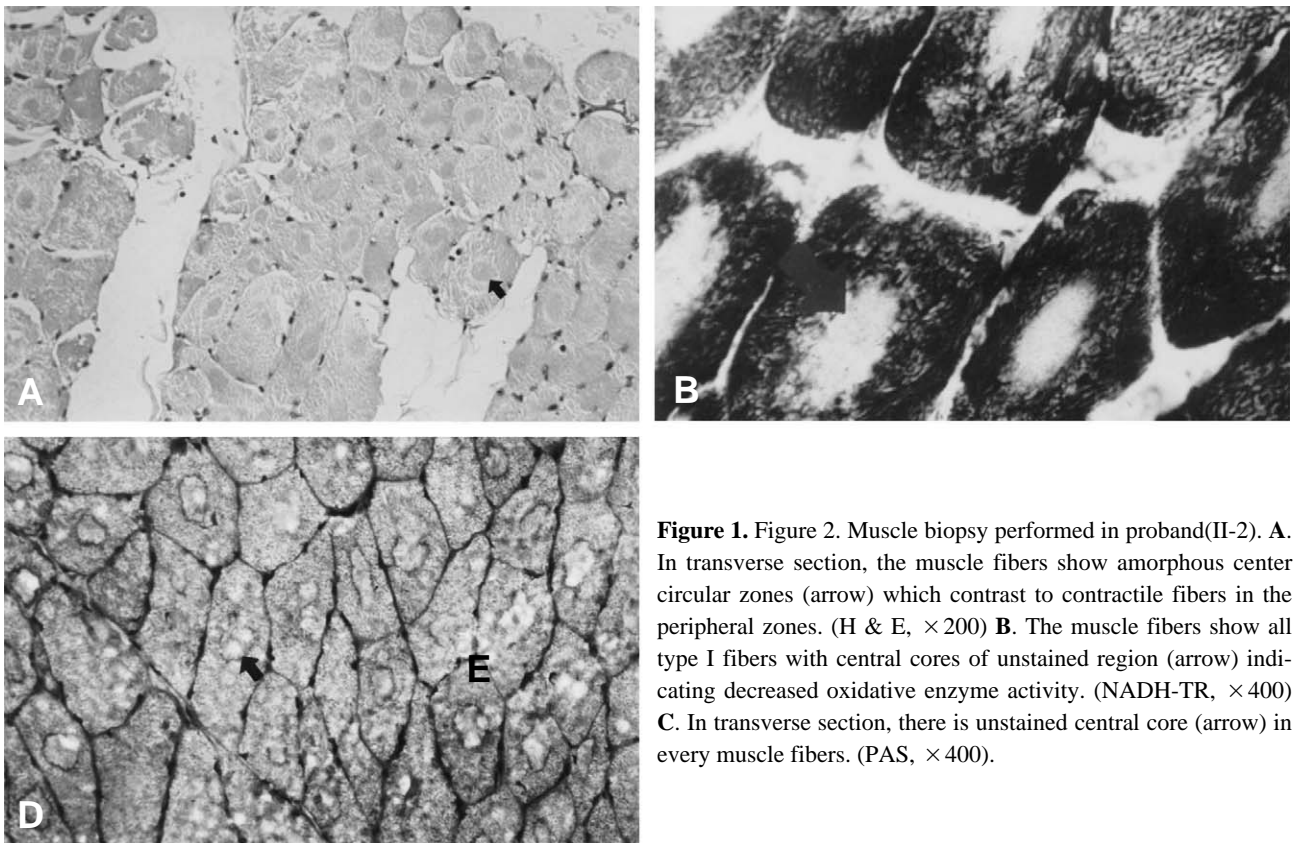


Figure 1. Figure 2. Muscle biopsy performed in proband(II-2). **A.** In transverse section, the muscle fibers show amorphous center circular zones (arrow) which contrast to contractile fibers in the peripheral zones. (H & E, ×200) **B.** The muscle fibers show all type I fibers with central cores of unstained region (arrow) indicating decreased oxidative enzyme activity. (NADH-TR, ×400) **C.** In transverse section, there is unstained central core (arrow) in every muscle fibers. (PAS, ×400).

발성의 운동단위전위(long duration polyphasic MUP)가 관찰되기도 하며 단섬유근전도(single fiber EMG)상 운동단위섬유의 밀도가 증가되기 때문이라는 주장도 있다.^{13,14}

일반적으로 central core disease의 임상형태는 제 1형(early onset non-progressive myopathy)이라는 개념이 전통적으로 알려져 있으나 몇몇 문헌을 살펴보면 제 2형(type II; late onset progressive myopathy accompanied by time-sequential changes in muscle histology)과 같이 성인에서 처음 증상을 나타내면서 점차 진행되는 형태도 있다고 알려져 있다. 특히 이런 경우는 시기에 따른 근섬유의 형태의 변화가 나타나며 동일한 환자에서도 근육생검 시기에 따라 근섬유의 형태가 변화의 나타나며 근섬유의 분포가 전환되는 시기 동안은 근력약화의 증상이 지속되었다가 II형 근섬유가 I형으로 모두 전환된 후에는 증상이 더 이상 진행하지 않는다고 한다. 또한 한 가계 내에서도 모녀 혹은 모자간에 동일한 질환이면서도 핵의 발생빈도 및 근섬유의 형태가 매우 다르며 근섬유의 변화와 핵의 변화가 질환의 활동성과 연관이 있다고 보는 견해도 있다.¹⁵ 본 환자 가계에서는 모두에서 정확한 발병시기를 알 수는 없었지만 병력조사에서 어려서 발병하여 비진행성의 경과를 보인 1형의 임상증상을 보였으리라 유추할 수 있었으므로 추적 근생검은 시행하지 않았으며 환자와 조카의 근생검 소견도 큰 차이를 보이지는 않았다.

유전양식을 보면 표현형의 차이가 심한 상염색체 우성으로 유전된다고 알려져 있으며 본 환자 가족에서도 이를 확인할 수 있었다. 하지만 상염색체 열성으로 유전하는 경우도 소수에서 보고되고 있으며 다수의 산발성 증례들도 보고되고 있다.^{14,16} 이는 RYR1 유전자의 변이로 인한 것으로 설명하고 있다.¹⁷

근육효소(CPK)와 유당탈수효소(LDH)는 소수에서 증가된 경우가 보고되었지만 일반적으로는 정상범위이며 본 환자 군에서도 마찬가지였다.¹⁵ 근전도 검사 역시 비특이적으로 알려져 있는데 환자 가계의 증상군에서 보듯이 근증상의 유무와도 무관하였다(Table 1).

1975년 Shuaib 등이 75례를 검토한 바에 의하면 골격계 질환이 흔히 동반되는 것으로 보고되고 있는데 37%에서 척추후측만증이 있었고, 족부 변형과 선천성 고관절탈구, 관절 경축 등도 각각 21%, 19%, 15%에서 동반되는 것으로 나타났다.^{7,18} 본 환자가족에서도 요족이 증상을 보인 6명중 2명에서 관찰되었고 나머지 모두에서 증상을 보였다. 특히 골격계 변형과 같은 중한 증상보다는 관절통과 관절의 뻣뻣함 등의 비특이적 증상을 더 많이 호소하므로 환자들이 상당기간 류마티스내과나 정형외과 등의 진료를 받는 원인이 된다. 그러므로 본 중심핵병 가계연구에서 보는 바와 같이 CPK, LDH 등의 혈액검사와 근전

도 검사에서 비특이적인 검사소견을 보이고 임상양상에서 근력약화 증상을 보이지 않는 경우에는 보다 세심한 병력 청취가 요구된다.

본 연구는 유전적 검사를 시행하지 못한 제한점이 있지만 국내에서는 최초로 삼대에 걸쳐 상염색체 우성유전의 전형적인 임상양상을 보인 가계에 관한 연구라는 점에서 그 의미가 있다고 하겠다.

REFERENCES

1. Riggs JE, Bodensteiner JB, Schochet SS. Congenital myopathies/dystrophies. *Neurol Clin N Am* 2003;21:779-794.
2. Shy GM, Magee KR. A new congenital non-progressive myopathy. *Brain* 1956;79:610-621.
3. Greefield JG, Cornman T, Shy GM. The prognostic value of the muscle biopsy in the floppy infant. *Brain* 1958;81:461-484.
4. Myung NH, Suh YL, Chi JG, Hwang YS. Central core disease. *J Korean Med Sci* 1993;8:235-240.
5. Ko JT, Kim DW, Kim KJ, Ko TS, Hwang YS, Lee CK. Three cases of central core disease. *J Korean Child Neurol Soc* 1993;1:186-192.
6. Kim JH, Park YS, Park SH, Chi JG. Central core disease: A case report*. *Korean J Pathol* 2004;38:68-71.
7. Gonatas NK, Perez MC, Shy GM, Evangelista I. Central core disease of skeletal muscle : ultrastructural cytochemical observations in two cases. *Am J Pathol* 1965;47:503-524.
8. Patterson TDH, Rosenberg H, Fletcher JE, Tahmoush AJ. Halothane-caffeine contracture testing in neuromuscular diseases. *Muscle & Nerve* 1998;11:453-457.
9. Benkusky NA, Farrell EF, Valdivia HH. Ryanodine receptor channelopathies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;1:1280-1285.
10. Bruno C, Minetti C. Congenital myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:68-73.
11. Mathews KD, Moore SA. Multiminicore myopathy, central core disease, malignant hyperthermia susceptibility, and RYR1 mutations: one disease with many faces? *Arch Neurol* 2004;61:27-29.
12. Dubowitz V, Roy S. Central core disease of muscle: clinical, histochemical and electron microscopic studies of an affected mother and child. *Brain* 1970;93:133-146.
13. Martinez AC, Ferrer MT, Lopez-Terradas JM, Pascual-Castroviejo I, Mingo P. Single fiber electromyography in central core disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42:662-667.
14. Cohen ME, Duffner PK, Heffner R. Central core disease in one of identical twins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 1978;41:659-663.
15. Patterson VH, Hill TR, Fletcher PJ, Heron JR. Central core disease: clinical and pathological evidence of progression within a family. *Brain* 1979;102:581-594.
 16. Jungbluth H, Muller CR, Halliger-Keller B, et al. Autosomal recessive inheritance of RYR1 mutations in a congenital myopathy with cores. *Neurology* 2002;59:284-287.
 17. Monnier N, Romero NB, Lemale J, et al. An autosomal dominant congenital myopathy with cores and rods is associated with a neomutation in the RYR1 gene encoding the skeletal muscle ryanodine receptor. *Hum Mol Genet* 2000;9:2599-2608.
 18. Gamble JG, Rinsky LA, Lee JH, California PA. Orthopedic aspects of central core disease. *J Bone and Joint Sur Am* 1988;70:1061-1066.