



신 하 영

연세대학교 의과대학 신경과학교실

Muscle and Nerve

Ha Young Shin, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Disorders affecting muscle and nerve are very heterogeneous and complex. These disorders are often associated with a wide range of functional deficits and progressive disability, which induce major negative impact on patients' quality of life. There is a rapid expansion in knowledge about neuromuscular disorders recently. In this article, we discuss recent advances in neuromuscular disorders, highlighting the pathophysiology and treatment of these diseases.

Key Words: Muscle, Nerve, Neuromuscular junction

서 론

최근 신경영상, 면역학, 유전학 분야 등 여러 과학 분야가 비약적으로 발전하면서, 신경근육질환 분야에서도 발병기전, 진단 및 치료 등 괄목할만한 진전이 이뤄졌다. 신경근육질환 분야의 새로운 지식이 매우 빠르게 증가하고 있으며 새로운 연구 결과들이 임상에 접목되어 환자 진료에 이용되고 있어, 최신지견의 이해가 임상가들에게도 필요하다. 여기서는 지난 한 해 동안 신경근육질환에 관련된 주목할 만한 연구결과들을 신경근육접합부, 근육병증, 신경병증 순으로 간략히 기술하려고 한다.

본 론

신경근육접합부 질환

신경근육접합부는 신경의 전기적인 신호를 화학적 신호로 바꾸어 근육을 수축하게 하는 기능을 담당한다. 이 과정에

Ca²⁺ channel, acetylcholine receptor, muscle specific tyrosine kinase (MuSK), agrin, low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4), cortactin 등 많은 단백질들이 관여한다.¹ 전신형 중증근무력증 환자의 약 80%에서는 anti-acetylcholine receptor antibody가 양성이며 anti-acetylcholine receptor antibody 음성 환자의 절반 정도는 anti-MuSK antibody가 양성인 것으로 알려져 있다. 전신형 중증근무력증 환자의 10-15%는 일반적으로 시행하고 있는 검사를 통하여 anti-acetylcholine receptor antibody와 anti-MuSK antibody가 모두 검출되지 않는 것으로 알려져 있다.² 최근에 이런 double seronegative 전신형 중증근무력증에서 LRP4에 대한 항체가 확인되었고, 그 이후 agrin 및 cortactin에 대한 항체도 확인되었다.²⁻⁴ 이들 항체들과 중증근무력증의 발병기전과의 연관성이 아직 명확하게 밝혀진 것은 아니지만 향후 후속 연구들의 결과가 기대되며, 중증근무력증의 진단과 발병기전의 이해에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 그리고 향후 새로운 자가항체의 발견도 예상된다. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) 환자의 대부분에서 P/Q-type voltage-gated calcium channels (VGCCs)에 대한 항체가 검출되며, 이 항체가 VGCCs에 결합하여 LEMS 환자들의 근력약화가 발생할 것이라고 받아들여지고 있다. 하지만 LEMS IgG가 P/Q-type VGCCs에 작용을 한다는 직접

Ha Young Shin

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
TEL: +82-2-2228-1600 FAX: +82-2-393-0705
E-mail: hayshin@yuhs.ac

적인 증거가 없었는데, 최근 영국 연구자들에 의하여 LEMS IgG가 P/Q-type VGCCs에 작용을 하여 신경전달물질의 분비를 억제함이 밝혀졌다.⁵ LEMS의 발병기전의 이해에 큰 도움을 줄 것으로 보인다.

중증근무력증 환자들은 여러 가지 합병증을 동반한 경우가 드물지 않다. 대만은 우리나라와 같이 전국민 건강보험을 시행하고 있으며, 이에 따라 전국민에 대한 진료 정보를 데이터베이스로 관리하고 있다. 이 자료를 이용하여 중증근무력증 환자들에서 골다공증과 당뇨병의 위험도가 증가함이 밝혀졌다.^{6,7} 중증근무력증 환자가 일반인들에 비하여 골다공증이 발생할 위험도는 약 2배, 당뇨병이 발생할 위험도는 약 1.3배 높았다. 당뇨병은 스테로이드 치료를 받은 환자들에서만 위험도가 증가하였지만, 골다공증은 스테로이드 치료를 받은 환자와 받지 않은 환자 모두에서 증가하였다. 중증근무력증 환자 진료 시에 골다공증과 당뇨병 등 합병증의 발생에 주의가 필요하며, 향후 우리나라에서도 이와 같은 연구들의 수행이 요구된다.

중증근무력증 환자를 진료하다 보면 치료 목표 설정이 쉽지 않음을 절감하게 된다. 일본에서 시행된 건강관련 삶의 질과 치료 목표에 대한 연구를 통하여 치료 목표 설정에 도움이 될 만한 지침을 얻을 수 있다. 중증근무력증 환자 640명을 약 2년간 추적한 결과 prednisolone 용량을 5 mg/day 이하로 유지하면서 minimal manifestation이거나 그 이상의 치료 후 결과 얻은 경우 건강관련 삶의 질이 높았다.⁸ 중증근무력증 환자를 진료하는 많은 의사들이 minimal manifestations (MM) status or better with prednisolone 5 mg/day를 치료목표로 설정하는 것에 동의하며 필자도 이와 같은 생각이다. 다른 신경근육질환들에서 새로운 치료법이 나오듯 중증근무력증에서도 새로운 치료 약제들이 개발되고 있다. 보체 C5의 활성화를 억제하는 eculizumab의 위약대조 이중 맹검 2상 임상시험이 수행되었고 eculizumab은 중증근무력증의 근력악화를 개선시켰으며 안정성에서도 큰 문제가 없었다.⁹ 이 결과를 바탕으로 현재 3상 임상시험이 시행 중이다. 중증근무력증은 만성 질환으로 현재까지의 치료는 모두 장기간 치료를 지속하여야 한다. 이를 개선하여 짧은 기간의 치료로 질병을 완치하려는 노력이 있으며, 그중 antigen-specific immunotherapeutic vaccine 개발이 진행 중이다. 이에 대한 개념은 acetylcholine receptor antibody, B cell receptor, T cell receptor에 대한 vaccine을 개발하여 중증근무력증 환자들에서 acetylcholine receptor antibody와 연관된 B cell과 T cell의 기능 변화를 유도하여 질병을 완치

하는 것이다.¹⁰ 중증근무력증의 동물모델에서는 그 효과가 입증되었다.^{11,12} 임상시험을 계획 중인 것으로 알고 있으며, 만성 자가면역질환의 치료 패러다임의 변화를 기대해볼 수 있겠다.

근육병증

근육병증 분야에서도 연구들이 매우 활발히 진행되고 있다. 특히 근육 MRI, 유전학 검사, 면역학 연구들이 급속히 발전하고 있으며, 이들을 이용하여 기존에 알고 있던 질환들의 새로운 유전자를 확인하거나 임상 표현형을 더욱 명확하게 하는 연구들이 다수 진행되었다. 또한 이전에는 불치의 영역으로 받아 드려지던 근이영양증이나 봉입체근염에서도 새로운 치료법에 대한 연구가 진행되고 있다.

Muller 등은 matrin-3 연관 말단 근육병증 (distal myopathy) 환자 16명의 임상양상, 근육 MRI 소견, 근육조직검사의 특징을 조사하여 이 질환의 표현형을 명확히 하였다. Matrin-3 연관 말단 근육병증 상염색체 우성으로 유전하며 자주 몸의 중심, 몸쪽, 그리고 호흡근을 침범하였지만 성대 마비는 없었다. 이전에 이 질환이 운동신경원질환과 연관되어 있다는 의견이 있었지만 이 연구에서는 운동신경침범의 증거는 없었다.¹³ 성인 발병 centronuclear myopathy 중 BIN1 유전자 이상 환자 9명을 대상으로 임상양상, 근육조직 검사, 근육영상검사, 유전자검사, 단백질검사 및 기능 연구가 수행되었고, 이를 통하여 상염색체우성으로 유전하는 성인 발병 centronuclear myopathy의 경우 membrane tubulation의 장애가 있음이 밝혀져 membrane trafficking의 이상이 이 질환의 발병기전으로 드러났다.¹⁴ 또한 SCN4A Mutation T704M과 연관된 hyperkalemic periodic paralysis 환자 7명을 대상으로 근육 MRI를 시행한 연구가 있었고, 이를 통하여 기존에 임상양상으로만 추정하던 hyperkalemic periodic paralysis에서 chronic progressive myopathy의 존재를 영상학적으로 증명을 하였다.¹⁵ 봉입체근염의 경우 손가락 굽힘근의 근력악화 등 선택적인 근육침범이 특징적이다. Tasca 등은 봉입체근염 환자들에서 근육MRI를 촬영하여 특징적인 영상 패턴을 소개하였고 이런 영상소견을 이용한 봉입체근염 진단이 매우 정확함을 보여주었다.¹⁶ 봉입체근염은 진단이 쉽지 않은 경우가 드물지 않다. 다른 염증성 근육병증의 경우 anti-Jo-1 antibody 등 진단에 도움을 주는 biomarker가 발견되었지만 봉입체근염에서는 그렇지 못했다. 하지만 최근 봉입체근염 환자들에서 Anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A

antibody가 발견되어 혈청학적 biomarker로 이용될지 귀추가 주목된다. 이렇듯 임상양상, 근육 MRI, 근조직검사, 유전학검사, 면역학검사 등을 이용하여 근육질환의 표현형을 명확히 하려는 시도가 활발히 이루어지고 있으며 이를 통하여 발병기전의 이해가 깊어지고 근육질환의 진단 정확도가 향상될 수 있다.

최근 유전자검사 방법이 비약적으로 발전하면서 유전성 근육병증의 유전학적 진단에도 큰 변화가 나타나고 있다. 기존에는 임상양상을 통하여 의심 유전자를 판단하고 각각의 유전자에 대한 검사를 진행하였지만, 최근에는 비슷한 표현형을 보이는 질환군에 대한 여러 가지 유전자를 동시에 검사하려는 움직임이 힘을 얻고 있다.¹⁷ 매우 유용하고 효율적인 접근방법이지만 이런 방법의 진단 정확성에 대한 검증도 요구된다. 적어도 비교적 흔한 질환의 경우 표현형과 유전형이 일치하는 환자들을 대상으로 새로운 유전자검사 방법을 검증하는 작업이 필요하다. Dysferlinopathy는 이에 적합한 질환으로 targeted next-generation sequencing을 이용한 유전학적 진단이 정확하며 효율적임을 보여주는 연구 결과가 최근에 보고되었다.¹⁸ Dysferlinopathy 이외의 다른 적합한 유전질환에서도 이와 같은 검증작업이 요구된다.

염증성 근육병증 이외의 다른 근육질환에서는 치료방법 없는 경우가 많았다. 하지만 최근 과학의 발전으로 불치의 영역에 있던 근육질환들에서도 치료방법들이 새로 개발되고 있다. 우선 듀센근이영양증의 경우 exon-skipping을 이용하여 정상은 아니지만 어느 정도 기능을 유지하는 dystrophin이 표현되도록 하여 질병의 중증도를 완화시키려는 유전자 치료법이 연구되고 있다.¹⁹ 노나가 근육병증으로 알려져 있는 GNE myopathy는 sialic acid 대사 이상이 이 질환의 발병 기전으로 받아들여진다. 이 기전을 바탕으로 하여, sialic acid(6'-sialyllactose)를 이용한 치료법이 동물모델에서 근육 위축 정도를 줄이고 근력회복에 도움을 주었다.^{20,21} 이 결과를 바탕으로 GNE myopathy 환자들을 대상으로 하는 임상 시험이 이루어질 것으로 보인다. Bimagrumab은 activin receptor type II를 억제하여 근육량을 늘리고 근육기능을 향상시키는 작용이 있다. 봉입체근염 환자들을 대상으로 한 pilot 연구에서 bimagrumab은 위약에 비하여 허벅지근육량을 증가시켰고 6 minute walking distance가 향상되었다.²²

신경병증

전통적으로 신경병증은 축삭병증과 수초병증으로 구분하

였다. 하지만 길랑바레증후군의 연구를 통하여 축삭병증과 수초병증만으로는 설명할 수 없는 상황이 있음을 알게 되었다. 이를 설명하고자 최근 'nodopathy'라는 개념이 소개되었다. 이는 신경손상이 주로 node of Ranvier에 국한되어 나타나는 질환군을 의미하며, 다음의 특징을 보인다. (1) nodopathy는 병태생리학적 스펙트럼으로 일시적인 전도차단에서 축삭변성까지 나타날 수 있다. (2) 전도차단은 paranodal myelin의 박리, node lengthening, sodium channel의 기능 장애, 물과 이온의 항상성 변화, 혹은 axolemma polarisation의 이상에 의하여 나타날 수 있다. (3) 전도차단은 temporal dispersion 없이 나타날 수 있으며, 빠른 기간 내에 회복되기도 한다. (4) 전도차단 이후 상황에 따라 축삭변성이 나타난다.²³

Charcot-Marie-Tooth 병(CMT)과 연관된 유전자는 지금까지만 해도 80개 정도가 밝혀졌다. 따라서 CMT 환자들의 유전자 검사 접근 방법을 정하는데 원인 유전자 돌연변이의 특성 규명이 요구된다. 최근 17,000명 이상의 CMT 환자들의 유전자 검사 결과를 분석하였더니, PMP22, GJB1, MPZ, MFN2 네 가지 유전자 이상이 전체 대상환자의 약 95% 정도를 차지하였다.²⁴ 따라서 CMT 환자의 초반 유전자 검사에 위 네 가지 유전자를 포함하고 이 검사에서 음성일 경우 다른 드문 유전자들에 대한 검토를 진행하는 것이 바람직해졌다.

새로운 약물들의 사용이 늘어나면서 약물과 연관된 신경병증도 그 종류가 늘어나고 있다. 다발성골수종과 림프종의 치료에 이용하는 bortezomib 또한 신경병증을 유발시킬 수 있다. 최근 시행된 meta-analysis를 살펴보면 bortezomib을 사용한 환자의 약 1/3에서 신경병증이 발생하였고, relative risk는 약 5배 정도였다. 경구용 fluoroquinolone 사용 이후 신경병증이 발생한 증례들이 보고되었다. 하지만 정확한 연관성은 밝혀지지 못한 상황이었는데 6200여 명의 남성을 대상으로 한 역학연구를 통하여 fluoroquinolone을 사용중인 경우 relative risk는 약 1.8, fluoroquinolone을 처음으로 사용 중인 경우에는 relative risk가 약 2.1 나타나 fluoroquinolone이 신경병 발생 위험을 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

신경병 영역에서 초음파의 역할이 점차 증대되고 있다. 초음파와 관련된 여러 연구들이 수행되었다. CIDP 환자들을 대상으로 초음파와 신경전도검사의 연관성을 살펴본 연구에서 초음파는 신경이상 확인에 민감도와 특이도가 모두 높았다. 신경전도검사로 탈수초성 소견이 보이는 구간에서 초음

과 이상이 더 뚜렷하였으며, 초음파에서 이상소견이 관찰될 경우 유병기간이 더 길었고, MRC sumscore가 더 낮았고, INCAT score가 더 높았고, 진행하는 CIDP를 보이는 경우가 더 흔하였다.

결 론

의학의 다른 분야와 같이 신경근육질환 분야에서도 연구가 매우 활발히 이루어지고 있다. 이들 연구를 통하여 질병의 이해가 깊어지고, 발병기전이 밝혀지고 있다. 이런 진전을 바탕으로 이전까지 불치병으로 알려져 있던 질환들에서 치료방법들이 제시되고 있다. 최근 연구 동향과 발전에 대한 이해가 신경근육질환을 앓고 있는 환자들의 진료에 큰 도움을 줄 것으로 믿는다.

References

1. Darabid H, Perez-Gonzalez AP, Robitaille R. Neuromuscular synaptogenesis: coordinating partners with multiple functions. *Nature Reviews Neuroscience* 2014;15:703-718.
2. Gallardo E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Huijbers MG, Martinez MA, Ramos A, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2014;13:1003-1007.
3. Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Risson V, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014;82:1976-1983.
4. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418-422.
5. Spillane J, Ermolyuk Y, Cano-Jaimez M, Lang B, Vincent A, Volynski KE, et al. Lambert-Eaton syndrome IgG inhibits transmitter release via P/Q Ca²⁺ channels. *Neurology* 2015;84:575-579.
6. Yeh JH, Chen HJ, Chen YK, Chiu HC, Kao CH. Increased risk of osteoporosis in patients with myasthenia gravis: a population-based cohort study. *Neurology* 2014;83:1075-1079.
7. Yeh JH, Chen HJ, Lin CC, Chen YK, Chiu HC, Kao CH. Risk of diabetes mellitus among patients with myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2015;132:132-138.
8. Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Murai H, Imai T, et al. Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014;50:493-500.
9. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013;48:76-84.
10. Weathington NM, Blalock JE. Rational design of peptide vaccines for autoimmune disease: harnessing molecular recognition to fix a broken network. 2003.
11. Luo J, Kuryatov A, Lindstrom JM. Specific immunotherapy of experimental myasthenia gravis by a novel mechanism. *Ann Neurol* 2010;67:441-451.
12. Luo J, Lindstrom J. Antigen-specific immunotherapeutic vaccine for experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Immunol* 2014;193:5044-5055.
13. Muller TJ, Kraya T, Stoltenberg-Didinger G, Hanisch F, Kornhuber M, Stoevesandt D, et al. Phenotype of matrin-3-related distal myopathy in 16 German patients. *Ann Neurol* 2014;76:669-680.
14. Bohm J, Biancalana V, Malfatti E, Dondaine N, Koch C, Vasli N, et al. Adult-onset autosomal dominant centronuclear myopathy due to BIN1 mutations. *Brain* 2014;137:3160-3170.
15. Lee YH, Lee HS, Lee HE, Hahn S, Nam TS, Shin HY, et al. Whole-Body Muscle MRI in Patients with Hyperkalemic Periodic Paralysis Carrying the SCN4A Mutation T704M: Evidence for Chronic Progressive Myopathy with Selective Muscle Involvement. *J Clin Neurol* 2015.
16. Tasca G, Monforte M, De Fino C, Kley RA, Ricci E, Mirabella M. Magnetic resonance imaging pattern recognition in sporadic inclusion-body myositis. *Muscle Nerve* 2015. [Epub ahead of print]
17. Rehm HL. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. *Nat Rev Genet* 2013;14:295-300.
18. Shin HY, Jang H, Han JH, Park HJ, Lee JH, Kim SW, et al. Targeted next-generation sequencing for the genetic diagnosis of dysferlinopathy. *Neuromuscul Disord* 2015;25:502-510.
19. Kole R, Krieg AM. Exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;87:104-107.
20. Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z. GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:385-392.
21. Yonekawa T, Malicdan MC, Cho A, Hayashi YK, Nonaka I, Mine T, et al. Sialyllactose ameliorates myopathic phenotypes in symptomatic GNE myopathy model mice. *Brain* 2014;137:2670-2679.
22. Amato AA, Sivakumar K, Goyal N, David WS, Salajegheh M, Praetgaard J, et al. Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology* 2014;83:2239-2246.
23. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1186-1195.
24. DiVincenzo C, Elzinga CD, Medeiros AC, Karbassi I, Jones JR, Evans MC, et al. The allelic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease in over 17,000 individuals with neuropathy. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2:522-529.