

윌슨씨병에서 나타난 안검개방실행증 1예

경상대학교 의과대학 신경과학교실 · 신경과학연구소

박기종 · 권오영 · 최낙천 · 김남곤 · 김태유 · 임병훈

A Case of Apraxia of Lid Opening in Wilson's Disease

Ki-Jong Park, M.D., Oh-Young Kwon, M.D., Nack-Cheon Choi, M.D.,
Nam Gon Kim, M.D., Tae You Kim, M.D., Byeong Hoon Lim, M.D.

*Department of Neurology, Gyeongsang Institute for Neuroscience,
Gyeongsang National University College of Medicine*

—Abstract—

Apraxia of lid opening is a nonparalytic motor abnormality characterized by difficulty in initiating the act of lid elevation. It has been reported in various extrapyramidal disorders (Parkinson's disease, Huntington's chorea, progressive supranuclear palsy), right middle cerebral artery infarction, and Wilson's disease.

We report a case of apraxia of lid opening in Wilson's disease. 34-year-old man was noted to have resting tremor and voluntary eye opening difficulty. Wilson's disease without Kayser-Fleischer ring was diagnosed by serum Cu, serum ceruloplasmin, and liver biopsy. He was treated with D-penicillamine, anticholinergics, amantadine, and levodopa.

서 론

안검개방실행증(apraxia of lid opening)은 눈을 뜨려고 할 때 안검을 상향시키는 운동 중에서 시작에 장애가 있는 비마비성 운동이상(nonparalytic motor abnormality)으로 1965년에 Goldstein과 Cogan에 의해서 처음 보고되었다. 이 운동장애는

일부 신경과적 질환; 추체외로계의 증상을 가지는 안검연축(blepharospasm) (Jordan 등, 1990), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy) (Lepore와 Duvoisin, 1985; Newman, 1985), 파킨슨증(Parkinsonism) (Goldstein과 Cogan, 1965), 헌팅턴무도병(Huntington's chorea) (Goldstein과 Cogan, 1965), Shy-Drager 증후군 (Lepore와 Duvoisin, 1985), Cortico-basal gan-

*교신저자 : 박 기 종
경상대학교 의과대학 신경과학교실

gliconic degeneration (Riley 등, 1990) 등에서 보고가 있었다. 특히 진행성핵상마비에서 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 드물지만 윌슨씨병 (Keane, 1988)에서 발생한 보고도 있다. 저자들은 안검개방 실행증을 보인 윌슨씨병 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 남자, 32세

주 소 : 진전과 안검개방 장애

현병력 : 7년전부터 양상지에서 진전이 발생하여 서서히 진행하였으며, 타병원에서 특발성 파킨슨병으로 진단 받고 L-dopa로 치료를 시행하였다. 3년 전부터는 운동기능감소증(hypokinesia)이 동반되었으며, 최근에는 약물복용을 하지 않으면 수저를 입까지 가져가지 못할 정도로 상지의 운동범위가 제한되어 식사를 제대로 하지도 못하였다.

2년전부터는 L-dopa를 복용하고 나서 10-20분 후부터 발리زم(ballism) 양상의 불수의적 이상운동이 동반되었다. 이상운동은 양측의 상하지를 침범하였지만 양상지에서 보다 심하게 나타났으며, 30분에서 1시간정도 지속된 후에 완전히 멈추었다. L-dopa를 복용한 후 3시간 정도는 일상적인 생활이 가능했기 때문에, 환자는 이상운동을 참으면서 지속적으로 L-dopa를 복용하였다. 복용기간에 비례하여

L-dopa를 복용한 후에 이상운동이 나타나는 시간이 단축되었고 정도(severity)는 심화되었다. 이상운동 때문에 L-dopa를 dopamine 작용약(agonist)으로 바꾸어 투여하였으나 같은 증상이 나타났다.

내원 10일전부터 눈을 뜨려고 할 때 수직적인 안검개방 장애가 있었으며, 이러한 안검개방 장애는 하루에도 수십회 이상 나타났다 (Fig. 1).

피거력 및 가족력 : 피거력상 타병원에서 특발성 파킨슨병으로 진단을 받고 L-dopa를 복용하였다. 가족력상 아버지가 전진이 있었으나 수년 전에 사망하였다.

이학적 및 신경학적 검사 : 내원 당시 생체활력 징후는 정상이었으며, 이학적 검사상 간 비대소견은 관찰되지 않았다. 세극등 검사에서 카이제르-플라이셰르고리(Kayser-Fleischer ring)는 관찰되지 않았다. 신경학적 검사상 의식은 명료하였으며, MMSE는 27점이었다. 감각기능과 소뇌기능은 정상이었다. 양상지를 침범하는 안정시 진전이 있었는데, 진전의 빈도는 5 Hz였으며, 정신적 압박에 의해서 악화되었고 수면시에는 발생하지 않았다. 또한 자세를 취하거나 운동시에는 진전의 진폭이 감소하였다. 안검개방 시작의 장애는 검사자가 안검개방을 시켜주면 안검하수(ptosis)는 관찰되지 않았고, 20-30초 정도 후에는 눈 수그림(drooping)이 관찰되었다. 눈을 감는때는 장애가 없었으나 눈을 감고 난 후에 안검개방에 대한 명령에 수의적으로 눈을 뜨지

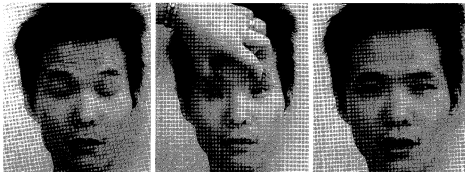


Fig. 1. The patient's face with lid opening apraxia. a) patient attempting to open eyelids on command; frontalis muscle visibly contracted and levator muscle. b) manual elevation. c) sustained lid opening and no evidence of ptosis after manual elevation.

는 못하였고, 전두근의 수축과 함께 고개를 뒤로 젖히면서 몸을 비틀고 두손으로 안검을 올리는 행동을 하였다(Alajouanine's maneuver). 안검개방 시 색의 장애가 있을 때 안륜근(orbicularis oculi)의 수축은 관찰되지 않았으며, 아침에서 저녁까지 증상 변화는 없었다. 자발적인 안검개방과 눈목(blinking)에는 이상이 없었으며, 안검개방 후에 1분 이상 유지할 수도 있었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 간기능 검사, 전해질 검사, 전혈구계산(CBC) 등은 정상범위였다. 내원당시 혈액검사에서 혈청의 세룰로플라스민(ceruloplasmin)이 9 mg/dl (정상: 27-37 mg/dl)로 감소되어 있었고, 혈청의 구리농도가 18.96 µg/dl (정상: 70-155 µg/dl)로 감소되어 있었다. 24시간 소변검사상 구리농도는 16.67 µg/day (정상: 15-30 µg/day)로 정상범위였고, 열색체 검사상 13번과 3번에서 이상소견은 없었다. 간 조직 생검에서 구리농도가 317 µg/gm dry weight (정상: 200 µg/gm dry weight 이하)로 증가되어 윌슨병으로 진단할 수 있었다. 방사선과적 검사에서 뇌저기공병상과 뇌단일광자방출진단산화단층촬영(SPECT)은 정상이었다. 안륜근의 안와부(orbital part)에 대한 근전도검사서 안검개방시에 수축의 증거는 관찰되지 않았다. 시각유발전위검사(visual evoked potential) 및 뇌파검사에서 이상소견은 관찰되지 않았다.

치료 및 결과 : 입원 당일부터 진전에 대한 치료로 항콜린계 약물(anticholinergics)을 투여하였으며, 진전의 진폭은 감소하였다. 내원 1주일 제 소량의 dopamine 작용약을 투여하였으며, 4일 후 안검개방 시 색의 장애는 완전히 호전되었다. 내원 10일 제 D-penicillamine을 투여하였으나, 약물성 발진이 발생하여 4일 후 투여를 중단하였다. 내원 약 2개월 제 다시 수의적인 안검개방 장애를 호소하였으며, 증상은 내원당시와 유사하였다. 투약의 변경은 시도하지 않았으나 15일 만에 호전되었다. 이후에 소량의 D-penicillamine으로 치료를 다시 시행하였으며, 약물발진은 발생하지 않았다. 내원 6개월 제 진과 같은 안검개방 장애가 다시 발생하였는데, 안검개방 횟수의 감소로 각막염이 발생하였다. 소량의 L-dopa를 투여한 후 5일만에 완전히 호전되었다. 내원 7개월 제 시행한 검사소견상 혈청 세룰로플라

스민은 12 mg/dl로 약간 증가하였으나 정상보다 낮았으며, 혈청 구리는 168.08 µg/dl로 증가되어 있었고, 24시간 소변구리 농도는 48.73 µg/day로 증가되었다. 이 환자의 경우 세극등 검사, 간기능 검사 및 이학적 검사에서 이상소견이 관찰되지 않았으나, 혈액검사에서 세룰로플라스민이 감소하고 간생검에서 구리농도가 증가되어 윌슨병으로 진단할 수 있었다.

고 찰

안검개방실행증(apraxia of lid opening)은 palpebral spasm, blepharococlysis, inhibition of the levator palpebrae, akinesia of lid opening, lid freezing, pretarsal blepharospasm, focal eyelid dystonia 등의 다양한 용어들로 불려졌다. Lepore와 Duvoisin(1985)은 "실행증은 운동계가 정상이어야 하기 때문에 추정되도록 기능부전을 가진 환자에서 안검개방 장애는 실행증이 아니라 핵상성(supranuclear) 상안검거근억제(involutary levator palpebrae inhibition; ILPI)이다"라고 하였고, Krack과 Marion(1994)은 "안검개방실행증은 실제로 실행증이 아니고 임상양상과 근전도 및 약물반응에 의해서 보여주는 것처럼 국소적 안검이긴장증(focal eyelid dystonia)이면서 우세성 안검연축(predominant blepharospasm)의 격리된 형태에서 나온 임상적인 스펙트럼이다"라고 하였다. 이외에도 몇 가지 질환에서 서로 다른 기전과 용어로 보고하였지만, 저자들은 아직까지 기전에는 논란이 있기 때문에 오랫동안 사용되었던 안검개방실행증이라는 용어를 사용하였다.

1985년에 Lepore와 Duvoisin이 안검개방실행증의 임상적 특징에 따라 몇 가지 진단 기준을 설정하였는데, 그 기준은 아래와 같다. 1) 안검개방 시작의 일시적 장애가 있어야 하고, 2) Charcot의 징후(안륜근의 수축으로 인해 눈썹이 상안와연(supra-orbital margin) 아래까지 내려오는 징후로 안검연축에서 관찰된다)와 같은 안륜근 수축의 증거가 없어야 하고, 3) 안검을 올리는 것이 불가능한 기간에 활발한 전두근의 수축이 있어야 하고, 4) 동안(oculomotor) 신경 또는 안구의 자율신경 기능부전 및 안구근병증(ocular myopathy)이 없어야 한다. 이

진단 기준이 많이 사용되어져 왔는데 1995년에 Aramideh 등이 "비록 임상적 및 근전도 소견에서 지속적인 안륜근 수축의 증거가 없더라도, 안검상향을 지속적으로 유지 못하는 경우 (inability to sustain lid elevation) 혹은 시력을 못하는 경우를 포함시켜야 한다"고 제안하였다. 또한 이들은 임상적 양상으로 Lepore와 Duvoisin의 ILPI 기준에 합당한 안검개방 장애가 있는 환자들에게서 근전도를 시행하여 "볼수의적 상안검거근 억제를 가진 환자와 안륜근의 운동지속 (motor persistence of orbicularis oculi muscle)을 가진 환자에게서 차이가 있다"는 것을 보고하였다. 정상적인 눈깜짝임시에 나타나는 상안검거근과 안륜근의 상호 억제작용에 장애가 있어 안검개방시에 볼수의적 상안검거근 억제가 있는 환자에서는 안륜근의 수축은 보이지 않으면서 간헐적인 상안검거근의 억제가 있었고, 김판전 안륜근 운동지속이 있는 환자에서는 안륜근의 수축이 있었으나 상안검거근의 억제는 관찰되지 않았다고 차이점을 보고하였다. 또한 임상적으로도 볼수의적 상안검거근의 억제가 있는 환자에서는 안검개방을 했을 때 눈 수그림 (drooping eye)이 관찰되고, 김판전 안륜근의 운동지속이 있는 환자는 이러한 현상이 관찰되지 않으며, 김판전 안검연축 (Aramideh 등, 1994)이 있는 환자에서는 반복적이며 볼수의적인 안검폐쇄가 관찰되는 것으로 구별할 수 있다. 저자들의 경우, 상안검거근과 안륜근의 김판전부 (pretarsal) 및 증격전부 (preseptal)에 대한 근전도는 시행하지 못하였으나, 임상적으로 안검개방 20-30초 후 눈 수그림이 관찰되고 볼수의적인 안검폐쇄는 관찰되지 않아서 이들 (Lepore & Duvoisin, 1985; Aramideh 등, 1995)의 기준에 따르면 상안검거근의 볼수의적 억제로 생각할 수 있다. Aramideh 등 (1994)과 정재면 등 (1996)은 볼수의적 안검폐쇄 (involuntary eye closure)이 있는 환자에게서 전형적인 경우에는 임상양상만으로 안검연축과 안검개방실행증이 감별될 수 있지만 혼합된 경우에는 근전도를 통해서 안검연축, ILPI, 혹은 같이 동반되는지에 대한 정확한 진단이 필요하다고 하였다.

안검개방실행증의 기전은 Goldstein과 Cogan (1965)이 "핵상조절 장애일 것이다"라고 보고한 이래로 다양한 병변에서 보고되었다. 또한 병변의 위치와는 별도로 다양한 신경질환에서 이 증상이 관찰

되었는데, 흔하게는 광범위한 기저핵 병변을 보이는 진행성택상마비, 안검연축, 파킨슨증 등에서 보고되었고, 드물게 윌슨씨 병 (Keane, 1988)에서 보고되었다. 그리고 Keane (1988)은 윌슨씨 병이 다양한 추체외로계 징후와 증상을 동반하기 때문에 안검개방실행증이 나타나는 것이 지나치게 놀란 만한 것은 아니라고 하였다. 그러나 아직까지 정확한 기전은 알지 못하는 상태이며, 저자들의 증례는 추체외로계의 증상이 동반되어 나타나기 때문에 추체외로계를 통한 핵상조절에 이상이 있는 것으로 생각된다.

윌슨씨 병에서 가장 흔하게 동반되는 안과적 증상은 카이제르-플라이세르 고리이며, 이외에 해바라기 모양 백내장 (sunflower cataract), 외사시 (exotropic strabismus), 야맹증 (night blindness) 등이 동반될 수 있다 (Wiebers 등, 1977). Keane (1988)의 증례에서는 카이제르-플라이세르 고리와 단층촬영에서 기저핵, 시상부, 중뇌와 미상핵 (caudate nucleus)에 이상소견이 관찰되고 진전을 비롯한 다른 신경학적 손상이 동반되었으나, 저자들의 증례에서는 자기공명영상에서 이상소견이 없었으며 안정시 진전만 동반되었다. 그러나 동반되는 수의적인 안검개방장애는 유사하였다.

안검개방실행증의 치료는 botulinum toxin (Katz와 Rosenberg, 1987), L-dopa (Dewey와 Maraganore, 1994), 삼환계 항우울제 (Newman, 1985) 등이 사용되었으며, 일부에서는 일시적이지만 자발적인 호전을 보고하기도 하였다 (Dewey와 Maraganore, 1994). Katz와 Rosenberg (1987)은 botulinum 치료가 안검개방실행증에서 시각적으로 불편함을 느끼는 환자에서 일시적인 호전에는 가장 안전하고 효과가 있다고 보고하였으나, Jordan 등 (1990)은 안검연축이 있는 환자에게서 botulinum 치료가 안검개방실행증을 악화시킬 수도 있다고 하였다. Krack와 Marrion (1994)은 김판전 안검연축이 있는 환자의 안검개방실행증을 국소적 안검이긴장증이라고 하였고 botulinum, lid crutch 및 항콜린계 약물을 같이 사용하면 좋은 효과를 얻을 수 있다고 보고하였다. 약리작용상 botulinum은 acetylcholine의 분비를 억제함으로써 근육의 마비를 일으키는데, 안검개방실행증이 있는 환자에서는 어떤 기전으로 효과가 있는지 확실히 규명하지 못하였다. 그러나, 과거 Lepore와 Duvoisin

의 기준에 따라서 안검개방실행증으로 진단되어진 환자들은 근건도 소견이 침부되지 않았지만 botulinum을 사용하여 효과가 있었던 것은, Aramideh 등의 기준에 따르면, 검란전 안검인축 혹은 안륜근의 운동지속이 있는 환자들이었을 것으로 사료된다. 또한 정재면 등(1996)과 Aramideh등(1994)은 botulinum의 효과를 극대화시키기 위해서는 근건도를 통한 정확한 진단이 필요하다고 하였다. Dewey와 Maraganore(1994)는 안검개방실행증이 파킨슨씨병의 운동차단현상(motor block phenomena), 즉 운동시작의 장애 및 연속적인 운동수행 장애와 유사하게 생각하였으며 이를에게서 L-dopa를 사용하여 효과가 있었다. 저자들의 경우 추적외로게의 이상으로 L-dopa를 투여하였으며, 투여 후 2일부터 호전이 있었으며 5일 이내에 완전히 호전되었다. 그러나, L-dopa로 인한 이상운동증 때문에 L-dopa 투여는 이내 중단하였다. Keane(1988)의 증례에서는 D-penicillamine을 투여하여 병의 진행은 멈추었으나 안검개방실행증과 다른 신경학적 징후는 변함이 없었다. 저자들의 경우 미원 당시에는 안검개방실행증이 관찰되지 않았고, D-penicillamine을 투여한 이후로 신경학적 징후는 변함이 없었다. 안검개방실행증이 반복적으로 호전되었다가 재발하였기 때문에 추후 지속적인 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

안검개방실행증은 아직까지 병리 기전이나 치료가 뚜렷하게 밝혀지지는 않은 비교적 드문 질환으로서 윌슨씨병과 동반된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

정재면, 전범석, 이광우(1996) : 볼수의안검배색의 임상 양상과 근건도 소견의 비교연구. 대한신경과학회지 14(3) : 761-772.

- Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Devriese PP, Bour LJ, Speelman JD(1994) : *Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm. Brain* 117:27-38.
- Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Koelman JHTM, Speelman JD(1995) : *Motor persistence of orbicularis oculi muscle in eyelid-opening disorders. Neurology* 45:897-902.
- Dewey RB, Maraganore DM(1994) : *Isolated eyelid-opening apraxia: Report of a new levodopa-responsive syndrome. Neurology* 44:1752-1754.
- Goldstein JE, Cogan DG(1965) : *Apraxia of Lid Opening. Archives of Ophthalmology* 73:155-159.
- Jordan DR, Anderson RL, Digre KB(1990) : *Apraxia of lid opening in blepharospasm. Ophthalmic Surgery* 21(5):331-334
- Katz B, Rosenberg JH(1987) : *Botulinum therapy for apraxia of eyelid opening. American Journal of Ophthalmology* 103(5):718-719.
- Krack P, Marion MH(1994) : *"Apraxia of lid opening." A focal eyelid dystonia: Clinical study of 32 patients. Movement Disorders* 9(6):610-615.
- Keane JR(1988) : *Lid-opening apraxia in Wilson's disease. Journal of Clinical Neuro-ophthalmology* 8(1):31-33.
- Lepore FE, Duvoisin RC(1985) : *"Apraxia" of eyelid opening: An involuntary levator inhibition. Neurology* 35:423-427.
- Newman GC(1985) : *Treatment of progressive supranuclear palsy with tricyclic antidepressants. Neurology* 35:1189-1193.
- Wiebers DO, Hollenhorst RW, Goldstein NP(1977) : *The ophthalmologic manifestations of Wilson's disease. Mayo Clinic Proc* 52:409-416.