

얇은 뇌량을 동반한 복합형 강직성 하지마비 2예

부산대학교 의과대학 신경과학교실

이재혁 박영은 최광동 박경필 김대성 정대수 박규현

Complicated Spastic Paraparesis with Thin Corpus Callosum

Jae Hyeok Lee, M.D., Young Eun Park, M.D., Kwang Dong Choi, M.D., Kyung Pil Park, M.D.,
Dae Seong Kim, M.D., Dae Soo Jung, M.D., Kyu-Hyun Park, M.D.

Department of Neurology, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

Autosomal recessive hereditary spastic paraparesis (AR-HSP) associated with a thin corpus callosum (TCC) has recently been described in Japan. It is characterized by slowly progressive spastic paraparesis, mental retardation, and thalamic degeneration. We report two unrelated patients with progressive gait disturbance starting in the second decade of life, spastic paraparesis, pes cavus, and mental deterioration. One patient presented with acute psychosis, and the other had visual disturbances with normal tension glaucoma. A brain MRI of both patients showed a thin corpus callosum, and a brain SPECT revealed thalamic hypoperfusion in one patient. This is the first report of spastic paraparesis with a thin corpus callosum in Korea.

J Korean Neurol Assoc 22(4):402~405, 2004

Key Words: Spastic paraparesis, Corpus callosum

유전성 강직성 하지마비(hereditary spastic paraplegia)는 진행되는 하지의 강직을 특징으로 하는 퇴행성 신경 질환으로, 유전 양상은 상염색체 우성, 상염색체 열성, X염색체 유전 등으로 다양하며, 임상 양상에 따라 강직성 하지마비만을 주로 보이는 순수형(pure type)과 인지 기능장애, 시신경위축, 망막변성, 추체외로장애, 운동실조와 소뇌징후, 말초신경병증 등을 동반하는 복합형(complicated type)으로 나뉜다.¹ 이중 최근 얇은 뇌량과 진행되는 지능저하를 보이면서 상염색체 열성 유전을 하는 새로운 아형이 주로 일본에서 보고되었다.²⁻⁶

저자들은 국내에 아직 보고된 바가 없는 얇은 뇌량을 동반한 강직성 하지마비 2예를 경험하고, 이에 대한 임상적, 방사선학적 소견을 보고하는 바이다.

증례

1. 증례 1

21세 남자가 3년 전부터 서서히 진행되는 하지 강직으로 인한 보행장애와 구음장애를 주소로 내원하였다. 초등학교 때부터 성적은 하위권이었고, 이후 점점 학습 능력과 기억력이 저하되었다. 6년 전부터 시력저하가 진행해 교정시력이 양안 모두 0.4였다. 배뇨 및 배변 장애나 주관적인 감각장애는 없었다. 가족력에서 특이 사항은 없었다. 신경학적검사서 양 하지의 강직성 하지마비(MRC grade IV/V), 양 하지의 감각 저하, 건반사 항진, 내반족을 보였다. 지능지수는 IQ 85로 지능저하가 있었다. 안압은 정상이었으나 안저검사서 시신경유두 함몰과 시신경 위축 소견, 시야검사상 주변부 시야협착을 보여 정상압성 녹내장에 합당한 소견이었다. 신경전도검사와 시유발전위검사, 체신경유발전위검사서 이상 소견은 없었다. 혈액검사서 비타민 B12 수치, 갑상선 및 부신피능검사, 혈장 지질 및 아미노산 검사, α -galactosidase, β -galactosidase, arylsulfatase A, β -hexosaminidase, α -mannosidase 등의 림프구 라이소좀 효소(lymphocyte lysosomal enzymes)는 정상 수치

Received October 29, 2003 Accepted February 18, 2004

* Address for correspondence **Kyu-Hyun Park, M.D.**

Department of Neurology, Pusan National University Hospital
10 Ami-dong 1-ga, Seo-gu, Busan, 602-739, Korea
Tel : +82-51-240-7315 Fax : +82-51-245-2783
E-mail : qhynbak@pusan.ac.kr

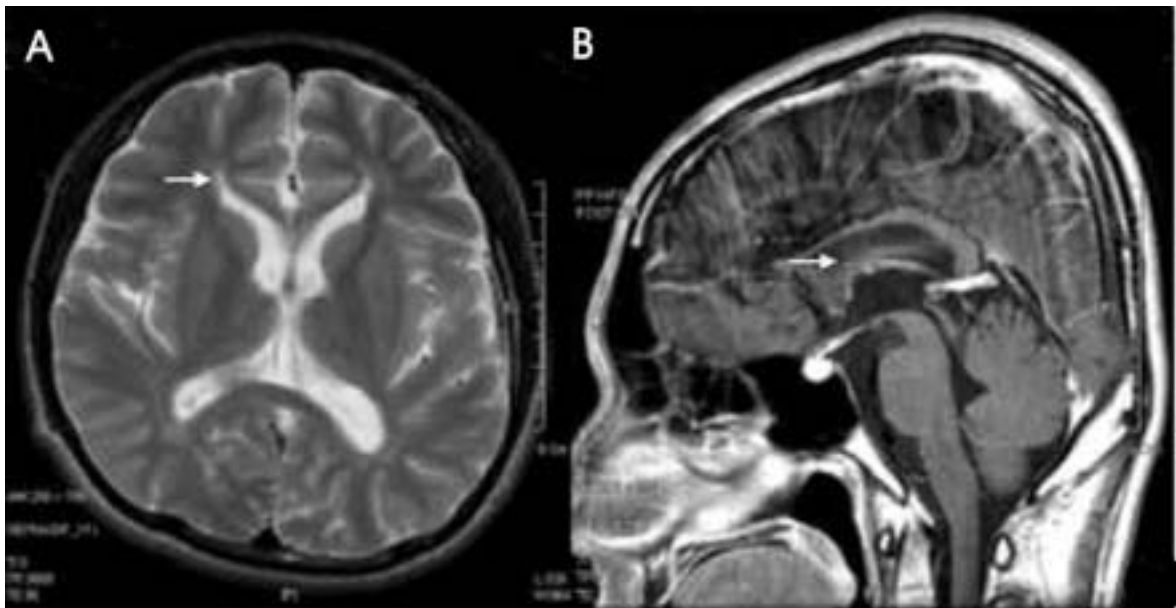


Figure 1. MRIs of the patient 1. Axial (A) T2 weighted MRI shows ventricular dilatation and high intensity in periventricular white matter of the frontal lobes (arrow). Sagittal (B) T1 weighted MRI also shows extremely thin corpus callosum (arrow).

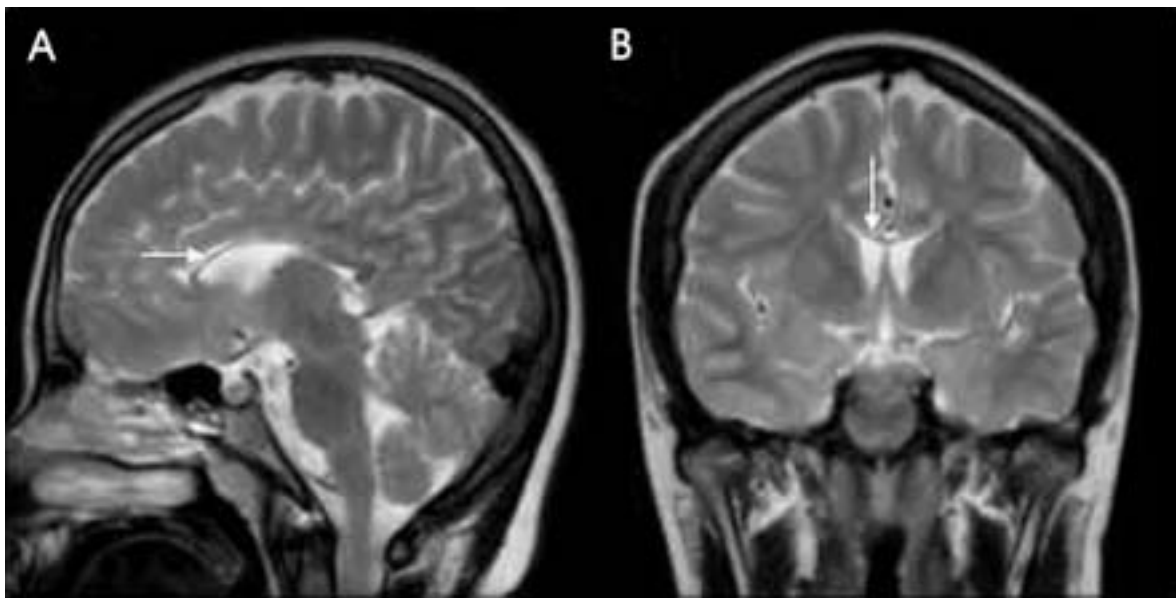


Figure 2. MRIs of the patient 2. Sagittal (A) and coronal (B) T2 weighted MRI show extremely thin corpus callosum, mainly anterior limb (arrow).

였고, HTLV-1 항체는 음성이었다. 척추자기공명영상에는 특이 소견이 없었으나 뇌자기공명영상에서 뇌량이 얇아져 있었고, 측뇌실의 이마뿔 주위 백질의 고음영이 관찰되었다. 특히 뇌량부리와 무릎 부위는 뇌량팽대 부위보다 심하게 얇아져 있었다(Fig. 1). Ethyl cysteinat dimer (ECD) single photon emission computed tomography (SPECT)를 이용한 뇌관류검사서 양 시상의 심한 혈류 감소를 보였다(Fig. 3).

2. 증례 2

15세 여자가 비교적 급작스럽게 발생한 망상과 이상 행동으로 내원하였다. 10세경부터 하지 강직성 마비와 보행장애가 서서히 진행하였고, 비슷한 시기부터 학습 능력이 저하되어 지능지수가 80-89 정도였다. 부모 및 주위 친척들 중에 유사한 증상을 가진 사람은 없었다. 진찰 소견에서 강직성 하지마비와 내반족이 있었고, 양 상지의 강직과 동작의 어둔함이 동반되었다. 건반사는

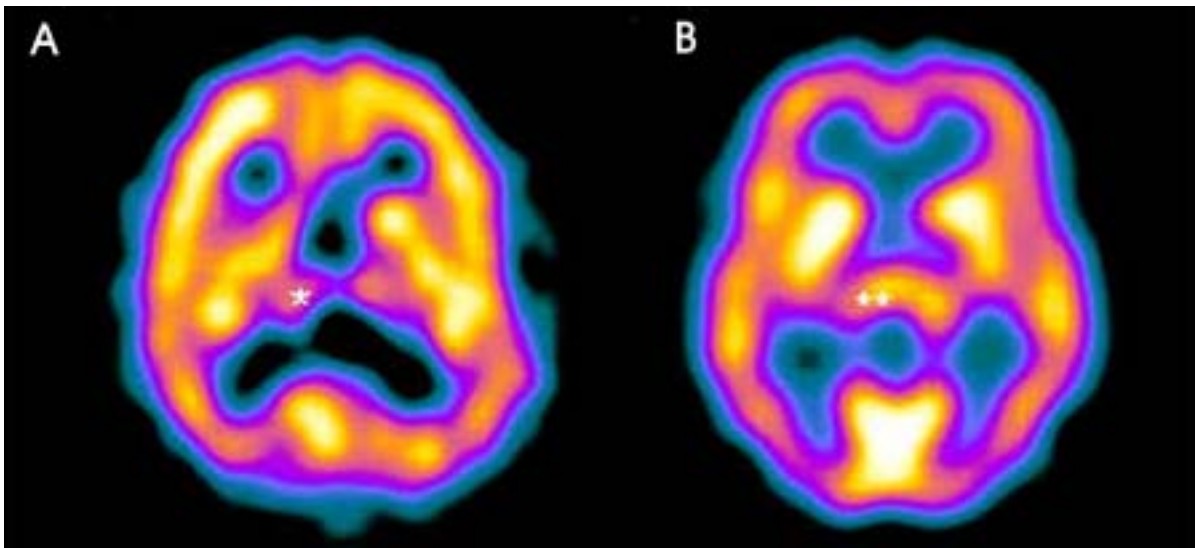


Figure 3. Ethyl cysteinat dimmer (ECD) single photon emission computed tomography (SPECT) images demonstrate marked decreased blood flow in the thalamus (A.*), compared with normal control (B.**).

향진되었으며, 바빈스키 징후가 양성이었고, 감각 기능은 정상이었다. 환자는 평소 좌측 팔이 꼬이는 듯한 근긴장 이상을 호소했으나 실제 관찰할 수는 없었다. 환자 1과 동일하게 시행한 혈액검사에서 모두 정상이었으며, 안저 소견과 시유발전위검사도 정상이었다. 신경전도검사와 체신경유발전위검사에서도 이상 소견은 없었다. 뇌자기공명영상(Fig. 2)에서 뇌량부리와 무릎 부위가 뇌량팽대 부위보다 심하게 얇아진 뇌량과 측뇌실의 이마뿔주위 백질의 고음영이 관찰되었다. 급성 정신병증은 olanzapine 투여 후 호전되었다.

고찰

지금까지 얇은 뇌량을 동반한 상염색체 열성 유전성 강직성 하지마비는 서양에서는 극히 드문 질환으로 주로 일본에서 보고되었고, 국내에서는 아직 보고된 바가 없다.²⁻⁶

Shibasaki 등³ 이 제시한 이 질환의 진단 기준은 다음과 같다. 1) 상염색체 열성 유전, 2) 주로 10대에 발병해 서서히 진행되는 강직성 하지마비와 지능저하, 3) 뇌단층촬영이나 뇌자기공명영상검사서 얇은 뇌량(thin corpus callosum), 4) 척추자기공명영상에서 특이 소견이 없고, 검사실 소견으로 다른 대사성 질환의 배제 등이다. 본 증례들에서도 유전 양상을 제외한 다른 임상 양상은 모두 일치하였다. 두 환자 모두 산발적(sporadic)으로 발병하였으나, 같은 세대의 구성원의 수가 적고, 일찍 사망해 유전 여부를 정확히 파악할 수는 없었다. 상기 증상 외에 상지의 강직, 근위축, 내반족, 진동각 저하, 배뇨장애, 구음장애, 안진, 소뇌 실조, 선천성 백내장 등을 동반할 수 있으며, 유병 기간이 길수록 이러한 증

상들이 잘 나타난다.^{2,3} 증례 1의 경우 구음장애와 하지의 진동각 저하가 있었고, 증례 2는 상지 강직과 양손의 어둔함이 동반되었으나 뚜렷한 소뇌 실조나 안진 등은 없었다. 증례 1의 정상압 녹내장과 증례 2의 망상과 이상 행동의 급성 정신병은 이전에 보고된 바가 없는 임상 양상이다. 이 질환과 잘 동반되는 안과적 이상으로 선천성 백내장이 보고되었으나^{5,6} 정상압 녹내장은 본 증례가 처음이다. 정상압 녹내장은 시신경으로의 혈관 수축이 원인으로 정상 안압을 보이지만 이차적으로 시신경 위축이 동반되어 시력저하와 시야 협착을 야기한다. 물론, 이 질환과 무관하게 별개로 생겼을 가능성을 배제할 수는 없겠지만, 향후 이 질환과의 연관성에 대한 고찰이 필요할 것으로 생각된다. 증례 2에서 발생한 급성 정신병은 얇은 뇌량과 연관이 있어 보인다. 뇌량을 통한 양측 반구의 정보 전달 이상이 정신분열증의 증상과 연관성이 있다는 사실과, 뇌량의 발육 부전이 있는 환자에서 정신병이 발병된 예가 흔히 보고되고 있고, 뇌자기공명영상 연구에서 정신분열증과 뇌량의 면적이 서로 연관성이 있다는 보고가 이를 뒷받침한다.⁷

두 증례 모두 뇌자기공명영상에서 뇌량이 정상인에 비해 얇아져 있었는데, 뇌량부리와 무릎 부위가 뇌량팽대 부위보다 심하게 얇아져 있었다. 내측 전두부와 시상의 위축으로 인한 뇌실의 확장 소견과 측뇌실의 이마뿔주위 백질의 고음영이 관찰되었으며, 이러한 소견은 이전 보고와 유사하였다.²⁻⁴ 뇌량 이상이 생길 수 있는 질환으로, 알츠하이머병이나 다발성경화증 등에 의한 퇴행성 질환, 선천적인 저형성 혹은 형성 부전을 야기하는 Aicardi 증후군 혹은 Andermann 증후군, 그 외 Leigh 증후군, Hurler 증후군, Zellweger 증후군, pyruvate dehydrogenase 결핍 등의 선천성 대사장애가 있다.² 본

증례들의 경우 임상적으로 위 질환과 구별되었으며, 대사 장애에 대한 검사가 모두 정상으로 나와 이를 배제할 수 있었다. 이러한 뇌량의 변화가 선천적인 저형성인지 혹은 진행되는 퇴행성 위축에 의한 것인지는 명확하지 않다. 하지만, 부검 소견상 뇌량의 우수섬유는 잘 유지되어 있는 반면, 신경교증이 미약한 병리 소견과 뇌량의 두께가 질환의 유병 기간과 무관한 점을 감안하면 퇴행성 위축보다는 저형성일 가능성이 많다.⁸ 그의 상위운동 신경계 및 하위운동신경계, 시상, 외측슬상체(lateral geniculate body), 치상핵(dentate nucleus), 척수의 후주(dorsal column) 등에 뉴런 소실과 신경교증 소견을 보이며 이 부위에서 발견되는 ubiquitinated lipofusion 과립체가 신경 퇴행과 연관 있을 것으로 추정하고 있다. 흑질내 멜라닌 색소를 함유한 세포가 정상인에 비해 현저한 수적 감소를 보였으며, 이 질환에서 유년층 파킨슨 증을 일으키는 원인으로 생각되고 있다.⁸

18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG) position emission tomography (PET)나 single photon emission computed tomography (SPECT) 등을 이용한 뇌관류 검사에서 내측 전두부와 시상의 관류 저하가 보고되었으며, 증례 1도 동일하였다. 수년간의 추적 관찰에서 인지기능의 악화와 시상 관류 저하가 상관 관계를 보이는 점으로 미루어 이 질환에서 생기는 인지기능의 장애는 시상의 퇴행과 연관성이 있을 것으로 추정된다.^{9,10}

Shibasaki 등³은 일본인 13가계의 환자 24명을 대상으로 한 연구에서 염색체 15번 단완 13-15부분이 발병과 연관이 있을 것으로 보고하였다. 이 부위는 말초신경병증이 동반된 뇌량의 형성 부진, 혹은 Andermann 증후군이나 근위축성측삭화증의 발병과도 연관이 있는 부위로 이들 질환 간에 공통적인 유전적 결함이 있을 것으로 추정하였다.

저자들은 진행되는 강직성 하지마비, 지능저하, 얇은 뇌량 및 시상의 퇴행을 보여 얇은 뇌량을 동반한 강직성 하지마비의 임상적, 방사선학적 소견에 합당한 두 환자를 한국에서 처음으로 발견하고 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. McDermott C, White K, Bushby K, Shaw P. Hereditary spastic paraparesis: a review of new developments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:150-160.
2. Nakamura A, Izumi K, Umehara F, Kuriyama M, Hokezu Y, Nakagawa M, et al. Familial spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum. *J Neurol Sci* 1995; 131:35-42.
3. Shibasaki Y, Tanaka H, Iwabuchi K, Kawasaki S, Kondo H, Uekawa K, et al. Linkage of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum to chromosome 15A13-15. *Ann Neurol* 2000;48: 108-112.
4. Teive HA, Iwamoto FM, Della Coletta MV, Camargo CH, Bezerra RD, Minguetti G, et al. Hereditary spastic paraplegia associated with thin corpus callosum. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:790-792.
5. Yamashita I, Sasaki H, Yabe I, Kikuchi S, Chin S, Fukazawa T, et al. Recessively inherited spastic paraplegia associated with ataxia, congenital cataracts, thin corpus callosum and axonal neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2000; 102:65-69.
6. Okuda B, Iwamoto Y, Tachibana H. Hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum and cataract: a clinical description of two siblings. *Acta Neurol Scand* 2002;106: 222-224.
7. David AS. Schizophrenia and the corpus callosum: developmental, structural and functional relationships. *Behav Brain Res* 1994;64:203-211.
8. Wakabayashi K, Kobayashi H, Kawasaki S, Kondo H, Takahashi H. Autosomal recessive spastic paraplegia with hypoplastic corpus callosum, multisystem degeneration and ubiquitinated eosinophilic granules. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;101:69-73.
9. Okubo S, Ueda M, Kamiya T, Mizumura S, Terashi A, Katayama Y. Neurological and neuroradiological progression in hereditary spastic paraplegia with a thin corpus callosum. *Acta Neurol Scand* 2000;102:196-199.
10. Ueda M, Katayama Y, Kamiya T, Mishina M, Igarashi H, Okubo S, et al. Hereditary spastic paraplegia with a thin corpus callosum and thalamic involvement in Japan. *Neurology* 1998;51:1751-1754.