

저칼륨성 가족성 주기성마비 2예

서울대학교 의과대학 신경과학교실

김광국 · 이재홍 · 이상수 · 노재규 · 이상복 · 명호진

- Abstract -

Two Cases of Familial Hypokalemic Periodic Paralysis

Kwang Kuk Kim, M.D., Jae Hong Lee, M.D., Sang Soo Lee, M.D.,
Jae Kyu Roh, M.D., Sang Bok Lee, M.D., Hojjo Myung, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Seoul National University

Two patients of a family, suffering from frequent periodic paralysis, were evaluated. Their family history reveals seven affected members in three generations, with autosomal dominance pattern. Their earliest symptoms were noticed between 10-13 years of age. The serum potassium level fell during the attack. EMG demonstrated progressive reduction in number of motor units and drop off in the response of muscle fibers to stimuli. These findings were consistent with familial hypokalemic periodic paralysis. The clinical features, electron-microscopic findings, and pathogenesis were also described.

Key word: familial hypokalemic periodic paralysis, polyphasic motor unit potential. AD, MUAPs

서 론

간헐적인 근육의 이완성마비를 초래하는 주기성마비증 저칼륨혈증 주기성마비는 Hartwig(1874)에 의해 자세히 기술된 이후 Aitken등(1937)에 의해, 마비 시 저칼륨혈이 발견되었으며 주로 상염색체우성으로 유전하나 산재성도 있는 가장 잘 알려진 근육질환이다. 이 질환은 국내에서는 1970년 신동의 2예, 채동의 1예, 1984년 김등, 모두 10명 안팎으로 이중 상염색체우성유전이라 확신할 수 있는 것은 몇례되지 않는다.

저자들은 한 가족내, 3세대에 걸쳐 간헐적인 사지마비 증상을 보인 7명중 2명을 시험하여 상염색체우성 저칼륨혈증 주기성마비로 확인하였기에 보고하는 바

이다.

증 례 1

환 자 : 유○일, 남자 17세(입원시)

현병력 : 간헐적인 사지마비를 주소로 입원한 환자는 10세때 자고난 후 2시간 동안 사지마비 증세가 있었으며 13세경에는 새벽에 깨어난 후 2일간 마비증세가 지속되었다. 그후 한달내지 일주일에 한번정도 심한 운동후 주로 밤이나 이른 아침에 수 시간 내쳐 2일간 지속되었으며 마비 전에는 사지의 위약감이 있었다. 최근 빈도가 점점 더 심해졌다.

과거력 : 특기사항 없음.

이학적 소견 : 체온 36.0°C, 맥박 80회/min, 혈압 130/90mmHg

일반 이학적 이상소견은 없었고 뇌신경 및 소뇌기능도 정상이었다. 근위축이나 근육경축(fasciculation), 가성근비대(pseudohypertrophy) 및 근무력증세도 없었다. 신경반사와 감각기능도 정상이었다.

검사소견: 전혈구 검사, 소변검사, 간기능검사, BUN, creatinine, calcium, phosphorus, CPK, FBS PP2, serum Na, Cl, K(4.9meq/l)은 정상범위내였다. 흉부 X-선소견 및 갑상선 기능검사는 정상범위였으나 심전도상 좌심실 비대증 소견이 보였다.

유발시험: 입원 2일째에 심한 운동이후 경구로 포도당 300gm을 복용하였으며 이로부터 약2시간 경과 후 사지의 위약감을 느꼈고 3시간만에 완전한 이완성 마비가 유발되었다. 그당시 혈청 칼륨치는 2.4meq/l로 감소되었고 심전도상 T-wave inversion, U wave 및 ST sagging 소견을 보였다. 경구로 12meq의 K-40 3정을 복용후 2시간만에 정상으로 돌아왔다. 이후 환자는 탄수화물의 양을 줄이고 매일 K-40 1정을 복용한 후 마비증상의 횟수는 많이 줄었다.

증 례 2

환 자: 유○민, 남자, 20세(입원당시 나이: 증례 1의 남동생)

현병력: 7년전 13세때 새벽에 깨어나 보니 사지마비증상이 있어 형이 먹던 K-40 2정을 먹고 수시간 지난후 마비가 풀렸다. 1년후 학교에서 체육수업을 마치고 옷을 갈아 입는데 하체에 힘이 빠져 무릎을 받고 귀가하였다. 이후 파르하거나 과식하고나면 새벽무렵에 사지 마비 증상이 생기는데 근위부로부터 시작되어 원위부로 근마비 증상이 진행되며 이때마다 K-40 2정을 먹고 증상을 호전되었다. 근마비는 원위부로부터 올라가는 양상을 나타내었다. 고 3대인 3년전 무렵부터는 상기증상이 1달에 3, 4회 꼴로 찾아지고 K-40 양도 늘려 먹어야 증상이 완화되었다.

과거력: 특기사항 없음

가족력: 2남 2녀중 차남, 이후 Fig. 1 참조

1) 환자의 할머니, 19세때 산후 2차례 간헐적인 사지마비 증세가 있는 이후 현재 뚜렷한 마비증세 없었다.

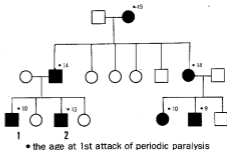
2) 환자의 아버지, 14세 이후 이와같은 마비증세는 아주 드물게 짧은시간(약 1시간)동안 지속되었다가, 최근에는 거의 나타나지 않았다.

3) 환자의 고모, 14세때 처음 발견된 간헐적인 사지

마비 증세는 그후 몇년 동안 지속된후 현재는 거의 나타나지 않았다.

4) 고모 딸, 10세때 처음 나타난 사지마비 증세는 주로 심한 운동후에 나타났으나, 증상은 그렇게 심하지 않고 1, 2시간내에 회복되었다.

5) 고모 아들, 9세때 처음 나타난 간헐적인 마비증세는 누나와 비슷하였다.



• the age at 1st attack of periodic paralysis
1: case 1 2: case 2

Fig. 1. Pedigree of the Family.

이학적 소견: 특별한 비정상적인 소견 보이지 않음.

검사소견: 전혈구 검사, 소변검사, 간기능 검사, 갑상선 기능 및 근전도 검사, 심전도 검사등은 정상범위였다. serum Na, K, Cl, calcium, phosphorus, BUN, creatinine도 정상이었음.

유발시험: 입원 5일째 밤에 심한 운동 및 과식을 하였으며 다음날 아침 9시쯤 완전한 이완성 사지마비가 유발되었다. 그당시 혈청 칼륨치는 1.9meq/l로 떨어졌고 심전도상 U wave는 확실치 않았다. 곧 바로 오른쪽 외측광근에서 근조직 검사를 시행하고 40분후 왼쪽 상하지에서 근전도 검사를 실시하였다.

삼각근에 나타난 근전도 소견: Insertional activity가 떨어지고 fibrillation potential이 거의 보이지 않고 간헐적으로 low amplitude의 polyphasic motor unit action potentials(이하 MUAPs로 약함)이 나타났으며(Fig. 2A 참조), 마비증세가 더 심해지면서 MUAPs가 사라지는 것을 볼 수 있었다(Fig. 2B 참조).

피린신 Acetazolamide 250mg tid/day 처방으로 한달 후 외래방문 시까지 마비증상이 보이지 않았다.

우측 외측광근 조직검사의 전자현미경적 소견(Fig. 3, 참조): 근섬유내 공포형성(vacuolization)은 없으며, 비정상적으로 공포화되지 않은 근섬유내에서 불수

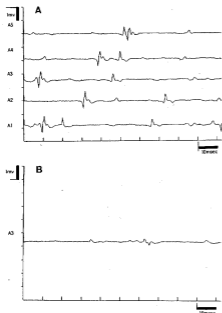


Fig. 2. EMG finding during attack of hypokalemic periodic paralysis (case 2)

- A) 1 hour after provocation induced paralysis.
 B) 3 hours after provocation induced paralysis.
 The patient was flaccid

있는 확장된 sarcoplasmic reticulum lateral vesicles 혹은 확장된 T-tubules도 보이지 않았음.

고 안

저칼륨혈증 주기성마비(이하 hypokalemic pp로 약함)에 대한 역사는 문헌상으로 추적하기 힘들으나 1974년 Hartwig에 의해 처음으로 자세히 기술되었다. 1937년 Aitken등에 의해, 마비시 저칼륨혈증이 발견되고 칼륨을 보충해 주므로써 마비가 풀리는 소견이 발표된 후 1941년 Talbot의 단행본에 그때까지의 많은 예와 역사가 정리되었다. 최근에는 Engel등에 의해 최신논문이 발표되었다.

1972년 최등에 의하면 1962년부터 1972년까지 국내에서 보고된 hypokalemic pp 15명중 산재성이 13명, 가족성(유전성)이 2명이었고, 1981년 김등의 보고(1965년부터 1979년까지 세브란스병원에 입원한 33명의

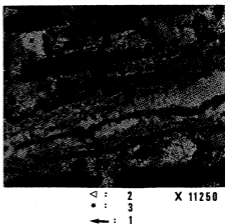


Fig. 3. EM finding during attack of hypokalemic periodic paralysis (Case 2).

1. Focal fatty droplet deposit in sarcoplasm.
 2. Increased amount of glycogen particle in the sarcoplasm. 3. Presence of occasional vesicles in the sarcoplasm.

저칼륨혈증 주기성마비 환자중에서는 산재성이 31명, 가족성이 2명(17세, 39세)이었으며, 1984년 김등에 의한 가족성 1예등이 있다.

이와같은 사실은 산재성이 가족성보다 높은 빈도로 발생하는 일본등 동양의 보고와 유사한 반면 가족성이 대부분인 서양의 보고와는 차이가 많다. 이는 지역, 인종적 및 성별에 따른 여러가지 특이성 이외에, 특히 가족성의 발생빈도가 낮은 것은 이 질환에 대한 인식 부족으로 pedigree study가 잘 안되는 것도 그 요인의 하나가 아닌가 생각된다. 본 증례의 경우 병력 채취상에서 환자의 할머니 아버지 고모 고통사촌들에서 동일한 질환이 나타나서 상염색체 우성유전형태와 일치하며 남자와 여자의 비는 57%, 43%로 Meyer(1952)의 50%, 45%와 비슷한 비율 보였다.

본 증례에서 처음 증상이 나타난 시기, 지속시간, 유발인자, 잘 나타나는 시각, 증상의 정도, 치료 및 예방 약은 Poskanzer 와 Kerr(1961)가 정리하여 Pearson 와 Kalyanaraman(1972)이 발표한 hypokalemic pp의 특징과 유사하였다.

본례에서 근전도 소견은 마비시 insertional activity가 감소하며, fibrillation potentials이 아주 드물게 나타나고(Grob와 Jahnson, 1977) 증세가 더 심해

지면서 short-duration, low-amplitude, polyphasic MUAPs의 빈도가 상대적으로 증가되며, 완전한 마비 시에는 MUAPs가 사라진다(Campa와 Anders, 1974)는 보고와 일치하였다.

Hypokalemic pp에서의 전자현미경 소견은 특징적으로 sarcoplasmic reticulum과 T-tubules system의 확장파 증식 및 근육질환의 진행에 따른 stage별로의 vacuoles이 나타난다(Engel, 1970). 이때의 vacuole은 확장된 sarcoplasmic reticulum의 용질이나 T-tubules system의 증식 (Biczyskova, 1969), 혹은 국소적인 근섬유파괴의 결과로 생각되어졌다(Macdonald 등, 1968).

1985년 Goldflam 이 가족성 주기성마비에서 근섬유 파괴 및 vacuole 생성을 기술한 이후 vacuole의 정제에 대한 여러 보고가 있었다. vacuole은 지속적인 여러차례의 주기성마비로 인한 근병증이 있을때 잘 나타난다고 보고하고 있으며 주기성마비의 초기단계에선 실사 전기적인 흥분상태가 이루어지지 않는다고 해도 대부분 전자현미경상으로도 vacuole을 볼 수는 없었다. 따라서 근조직이 전기적 흥분상태에 반응하지 않는 원인은 근섬유의 vacuole과 같은 형태학적 변화로 인하여, 근조직이 흥분하지 않는 것이 아니라, 단지 별개로 근섬유의 형태학적 변화가 생기거나, 아니면 전기적 불활성 뒤에 vacuole들이 나타난다고 생각된다(Engel, 1970).

증례 2의 소견은 비록 발병후 7년이 지났으나 K-40을 그때그때 복용하고 주기성 마비를 예방했음인지, Fig. 3에서와 같이, 공포형성(vacuolization)은 없었으나 근육내 glycogen이 국소적으로 증가하고 sarcoplasm내 소포(vesicle) 혹은 지방비립(fatty droplet)이 보이므로 sarcoplasm 내 glycogen이 많이 함유되어 있었으나, 저관용혈증 주기성마비의 특징적 근병증 소견을 나타내진 못했다.

Hypokalemic pp의 병태생리는 아직도 완전히 밝혀지지 않았으나, 지금까지 보고된 연구들에 의하면 세포막의 기본구성에의 결합(McComas, 1968)이나, Na-K pump의 기능장애(Brooks, 1969)에 의해 세포막의 Na이온 부파도가 현저히 증가하여 안정막 전위가 떨어져 활동전위의 유발이 어렵고, Na이온의 conductance가 낮아진 안정막 전위하에서는 일어나지 못해 흥분전달이 일어나지 않은 것으로 알려져 왔다. 그 밖에 근육의 이상에 의해 체액과 전해질이 이동되어

삼투압적, 전기적 Donnan 평형상태를 유지하면서 인슐린과 포도당에 의한 이온이동으로 근섬유막의 생체적인 결절을 야기시키거나 심화시킨다는 보고도 있었다.

결 론

저자들은 3세대에 걸쳐 간헐적인 사지마비 증상을 보인 상염색체 우성형태로 유전되는 주기성마비 환자 7명중 2명의 환자에서 임상소견, 가족성, 유발시험 및 증례 2에 시행한 근전도 검사 및 전자현미경소견등을 종합하여, 상염색체우성 저관용혈증 가족성 주기성마비 (autosomal dominant familial hypokalemic pp)로 확신했기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 김계남, 노재경(1984) : 저관용혈증 가족성 주기성마비 증 1례, Ewha Med. J 3 : 24-27.
- 김기환, 정계복, 조성근, 선우일남, 최일생, 조필자 (1981) : 주기성마비 35례에 대한 임상적 고찰, 대한의학회지 24 : 903-911.
- 최일생, 김영규, 노원식, 이수익(1972) : 한국의 주기성마비에 관한 임상적 관찰, 대한내과학회잡지 15 : 49-53.
- Adams RD, Victor M : *Principles of Neurology*. 4th ed., Mc Graw-Hill Book Company. pp1161-1165.
- Aitken RS(1937) : *Observations on case of familial periodic paralysis*. Clin. Society 3 : 47-57.
- Biczyskova W, Fudzianska A, Jedrzejska H (1969) : *Light and electron-microscopic study of the muscles in hypokalemic periodic paralysis*. Acta Neuropathol(Berl) 12 : 329.
- Brooks JE(1969) : *Hypokalemic periodic paralysis*. Intracellular electromyographic studies. Arch Neurol 20 : 13.
- Campa JF, Anders DB(1974) : *Familial hypokalemic periodic paralysis*. Arch Neurol 31 : 110-5.
- Engel AG, Lambert EH, Rosevear JW, Tauxe WN(1965) : *Clinical and EMG studies in a patient with hypokalemic pp*. Am J Med 28 : 626.
- Engel AG(1971) : *Evolution and content of vacuoles in primary hypokalemic pp*. Mayo Clin Proc 45 : 774-814.
- Engel AG, Banker BQ(1986) : *Myology (Basic and*

- Clinical), *Mc Graw-Hill Book Company* pp 1143-1169.
- Goldflam S(1895) : *Ueber eine eigenthumbliche form von periodischer, familiarer, wahrscheinlich autointoxicatorischer paralyse.* *Wien. Med. Presse* 31: 1418.
- Grob D, Johnson RJ(1957) : *K+ movement in patients with familial pp : relationship to the defect in muscle function.* *Am J. Med* 23: 256.
- Mc Comas AJ, Mrozek K, Bradley WG(1968) : *The nature of electrophysiological disorder in ady-mica episodica.* *J.N.N.P* 31: 448.
- Mc Donald RD, Rewcastle NB, Humphrey JG (1969) : *Myopathy of hypokalemic periodic pp.* *Arch. Neurol* 20: 565
- Meyer RN(1952) : *Periodic paralyse.* *Nord. Med.* 48: 1360-1364.
- Pearson CM, Kalyanaraman(1972) : *Metabolic Basis of Inherited Disease, Chapter 47, 3rd ED.* New York, MacGraw-Hill.
- Poskanzer DC, Derr DNS(1961) : *A third type of pp, with normokalemic and favorable response to NaCl.* *Am J Med* 31: 328.
- Rheinhard R(1984) : *Hypokalemic pp : In vitro investigation of muscle fiber membrane parameters.* *Muscle & Nerve* 7: 110-120.
- Shaknovitch(1884) : *On a case of intermittent paraplegia (abat).* *London Med Rec* 12: 130
- Talbott JH(1941) : *Periodic paralysis. A clinical syndrome.* *Medicine* 20: 85.
- Winken, Bruyn : *Handbook of Clinical Neurology.* 28: 518-601.