

유전자 검사와 부검으로 확진된 헌팅턴씨 병

영동 세브란스병원 신경과, 연세 뇌 연구소, 강화의료원 신경과*, 용인 정신병원 신경과**,
남원의료원 병리과***, 영동 세브란스병원 임상병리과****

류철형 · 이명식 · 김윤중* · 석승한** · 양기화*** · 송경순****

Huntington's Disease Confirmed by Genetic and Pathological Study

Chul Hyoung Lyoo, M.D., Myung Sik Lee, M.D., Yun Joong Kim, M.D.*,
Seung Han Suk, M.D.,** , Ki Hwa Yang, M.D.,***, Kyung Soon Song****

Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital, Yonsei Brain Research Center,

**Department of Neurology, Kanghwa Hospital, **Department of Neurology, Yongin Psychiatric Hospital,*

****Department of Pathology, Namwon Hospital,*

*****Department of Clinical Pathology, Yongdong Severance Hospital*

—Abstract—

Huntington's disease is an autosomal dominantly inherited neurodegenerative disease, which is characterized by choreic movement and progressive dementia. A definite diagnosis of Huntington's disease cannot be made by clinical informations alone. Pathologic or genetic studies are necessary to exclude other neurodegenerative diseases which may present with familial dementia, dystonia, and chorea. We report a 40 year-old male patient with Huntington's disease confirmed by pathologic and genetic studies. His daughter who had rigidity, dystonia, involuntary movement, and progressive cognitive decline had abnormal CAG trinucleotide repeat on the short arm of chromosome 4. These findings confirmed that the korean patient with Huntington's disease has same genetic abnormalities with the western and other oriental patients with Huntington's disease.

서 론

헌팅턴씨 병은 상염색체 우성으로 유전되는 중추 신경계 퇴행성 질환으로 북미와 유럽에서는 유행률이 인구 10만명당 4-10명인 것으로 알려져 있다. 이 질환에 이환된 환자는 무도성 부정위운동(chorea-thetoid movement)과 인지 및 정서장애가 생긴다. 30-40대에 호발하며 증상이 나타난 후 평균 15-20년간 생존한다. 병리학적 검사에서 미상핵(caudate nucleus), 조각비핵(putamen), 창백핵(globus pallidus)에 신경원 소실(neuronal loss)과 신경교증(gliosis)을 보이고 다양한 정도의 대뇌 피질 위축이 관찰된다(Vonsattel 등, 1985). 최근에는 4번 염색체 단원에서 CAG trinucleotide 확장 때문에 헌팅턴씨 병이 생기는 것이 밝혀졌으며 확장된 CAG 수(repeat number of CAG)가 발병 시기에도 밀접한 관련이 있다는 것이 밝혀졌다(The Huntington's disease collaborative research group, 1993).

지금까지 국내에서는 헌팅턴씨 병으로 추정되는 4 가족과 가족력이 없이 산발성(sporadic)으로 발생한 2명의 환자가 보고되었다(이 등, 1986; 임 등, 1989; 이 등, 1988; 정 등, 1988; 김 등, 1994). 이 환자들에서 치매와 무도증을 보며 임상적으로는 헌팅턴씨 병을 의심할 수 있었으나 다른 유사 질환과 유전학적 또는 병리학적인 감별 진단이 이루어지지 않았다.

지자들은 임상적으로 헌팅턴씨 병이 의심되고 유전학적 검사 및 부검으로 헌팅턴씨 병이 확진된 40세 남자 환자와 청소년형(Juvenile form) 헌팅턴씨 병에 합당한 임상소견을 보인 17세된 딸에서 유전자 검사로 헌팅턴씨 병을 확인하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 환자 및 방법

(1) 대상 환자

증례 1 (Fig. 1. II-1)

40세 남자 환자로 사지의 불수의 운동을 주소로 내원했다. 환자는 내원 4년 전부터 손과 발에 불수의 운동이 나타나기 시작했으며, 내원 3년 전부터는

불수의 운동 및 보행장애가 심해져서 노동일을 계속할 수 없었다. 내원 4개월 전에 2일간 집을 잃어버린 일이 있는 뒤부터는 집을 잘 찾아오지 못하기 시작하였다. 환자는 내원 수개월 전부터 심한 치매 증상을 보였으나 인격변화는 없었다. 내원 2-3년 전부터 발기가 잘 되지 않고 지속력이 떨어져 성관계를 할 수 없었다. 환자는 내원 2개월 전부터 매노 횡수의 증가(frequency)와 급노(urgency)가 생겼고 하루에 3-4회 정도의 야간뇨(nocturia)가 있었다. 가족력상 17세된 딸(Fig. 1. IV-2)이 13세경부터 진행되는 운동장애와 정신지체가 나타나기 시작했다고 하나, 19세된 아들(Fig. 1. IV-1)은 특별한 증상은 없었다. 환자의 아버지(Fig. 1. II-3)는 38세 때 전염병으로 사망했다. 큰아버지(Fig. 1. II-1)는 사망 원인을 알지 못했으며 둘째 큰아버지(Fig. 1. II-2)는 20세경 6.25사변 중 전사했다. 환자의 38세된 여동생(Fig. 1. III-2)과 그녀의 15세(Fig. 1. IV-3), 13세(Fig. 1. IV-4)된 두 아들은 모두 정상이었다. 외가족 가족들 모두 특이 병력을 가진 사람은 없었다. 내원 당시 시행한 신경학적 검사에서 양쪽 상지의 원위부에 심한 무도증이 있었으며 간간이 사지의 근위부에도 나타나 때때로 ballistic한 운동을 보였다. 양쪽 하지에는 무도증이 비교적 가볍게 나타났다. 목을 불규칙하고 빠르게 고덕키는 무도증이 있었다. 혀에도 무도증이 있어 혀를 지속적으로 내밀 수 없었다. 보행시 턱을 앞으로 내밀고 등은 급한체 양발을 넓게 벌리고 비틀거리면서 불규칙한 보폭으로 걸었다. 보행중에도 양팔과 목에 무도증이 계속되었다. 안구운동 관찰에서 수평 추시운동(horizontal pursuit movement)시 심한 단속성 보상(saccadic catch-up)을 보였고 수직 추시운동(vertical pursuit movement)시 상방운동은 정상이었으나 하방운동은 제한되었다. 수평 단속성운동(horizontal saccadic movement)은 심하게 제한되어 있었고 시작 지연이 있었다. 수직 단속성운동(vertical saccadic movement)은 상방 및 하방 운동시 심한 제한을 보였다. 안구 진탕증(nystagmus)은 없었고 양안의 대광반사도 정상이었다. 안면근의 근력은 정상이었고 안면 감각도 정상이었다. 청력의 저하도 없었다. 근력은 정상이었고 체감각도 정상이었다. 근긴장도(muscle tone)는 양측 상지에서 증가되어 있었으나 양측 하지에서는 정상이었다.

심부전 반사는 전반적으로 항진되어 있었다. 바빈스키 반사는 양팔에서 나타나지 않았다. 소뇌 기능 검사에서 양손의 손가락-코 검사(finger to nose test)와 급속반복길항운동(rapid-alternating movement)은 무도증 때문에 정확히 평가할 수 없었다. 심한 구음 장애로 환자의 말을 전혀 알아들을 수 없었고 검사중 간간히 '음-음-'하고 소리를 냈다. Foot tapping 및 finger tapping은 불수의 운동 때문에 정확히 평가할 수 없었다. 내원 7년 전

시행한 뇌 컴퓨터 단층촬영에서 중등도의 뇌실 확장과 양측 미상핵의 위축 소견이 있었다(Fig. 2). 주사 전자현미경(scanning electron microscope)을 이용한 말초 혈색 도말검사에서 유극적혈구(acanthocyte)는 없었고 세극등 검사(slit lamp examination)에서 Kayser-Fleisher ring은 관찰되지 않았다. Dentatorubropallidoluyasian atrophy (DRPLA)에 대한 유전자 검사에서 12번 염색체 단완의 CAG 반복 수는 정상 범주에 속했다. 헌팅턴

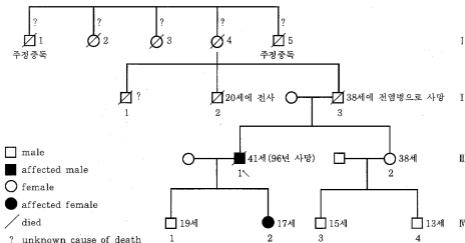


Fig. 1. Pedigree of the Huntington's disease family

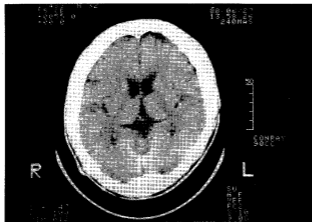


Fig. 2. An axial image of the brain computerized tomography scan of Patient 1 shows mild atrophy of the bilateral caudate nuclei atrophy and subsequent dilatation of the anterior horn of lateral ventricles.

씨 병에 대한 유전자 검사에서 4번 염색체 단원의 CAG 반복이 정상에 비해서 크게 증가된 대립인자 (allele)와 정상인 인자가 관찰되어 헌팅턴씨 병의 이형접합체 (heterozygote)임을 알 수 있었다 (Fig. 3). 이후 치매 증상이 더욱 심해지면서 가족에게 자주 화를 내고 공격적으로 인격이 변화되어 정신병원에 입원 치료받았다. 환자는 정신병원 입원 뒤 수개월 후 발병 5년만에 폐렴으로 사망하였고 부검을 시행하였다.

범리검사 소견 (중례 1)

환자의 뇌를 육안적으로 관찰하였을 때 양쪽 대뇌 반구는 대칭적이었다. 대뇌 무게는 1,000gm이었고, 소뇌는 175gm이었으며 대뇌무게 대 소뇌무게의 비가 5.7로서 정상인의 비율인 8-9보다 작아서 대뇌의 위축을 시사하였다. 전두엽과 두정엽의 연수막 (leptomeninges) 안쪽으로 약간의 액체가 고여 있었다. 대뇌 기저부 동맥에 동맥경화증 (arteriosclerosis)은 관찰되지 않았다. 전전두엽 (prefrontal cortex)과 후두엽에 중증도의 대뇌이랑 (cerebral gyrus) 위축이 관찰되었다. 후전두엽 (postfrontal lobe)과 두정엽에 경도의 위축이 있었다 (Fig. 4). 대뇌 반구의 판상단면에서 외측 뇌실의 전각에 중증도의 확장이 있었다. 양측 미상핵은 4mm 정도의 두께로 매우 얇아져 있었고, 적갈색 (rusty brown)으로 변색되어 있었다 (Fig. 5). 양측 창백핵도 적갈

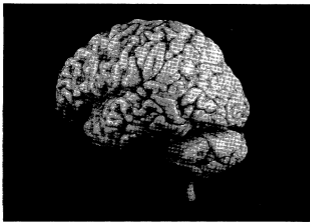


Fig. 4. Lateral view of the brain of Patient 1 shows moderate gyral atrophy in the prefrontal and occipital cortex.

색을 띠고 있었다. 시상과 시상하핵 (subthalamic nuclei)의 변화는 관찰되지 않았다. 해마 (hippocampus)는 경도의 위축소견이 있었으나, 편도핵

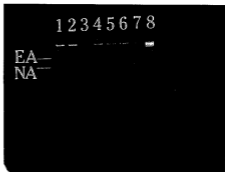


Fig. 3. PCR results of CAG expansion on chromosome 4q IT15 region of Patient 1 and 2 : lane 1, 2, 4 show normal homozygote alleles of normal controls; lane 3 is blank; lane 5 (Patient 1) shows expanded CAG repeat allele and normal sized allele; lane 6 (Patient 2) shows more expanded CAG repeat allele than Patient 1 and normal sized allele; lane 7 is positive control for Huntington's disease of American family; lane 8 is size marker (100, 200, 300 and 400bp from the bottom).

* EA : expanded allele; NA : normal allele

(amygdala)은 정상이었다. 소뇌 반구의 특별한 변화는 관찰되지 않았다. 소뇌 시상 단면에서 소뇌이랑(cerebellar folia) 및 치상핵(dentate nucleus)은 정상이었다. 뇌간의 수평단면에서 중뇌 흑색질(substantia nigra)과 교뇌 청반(locus coeruleus)의 색소 침착은 잘 유지되어 있었고, 연수에서도 특별한 변화는 관찰되지 않았다.

현미경 검사에서 전전두엽, 후전두엽 및 두정엽의 피질에서 중등도의 신경원 소실과 상상교증(astrocytic gliosis)이 관찰되었으며, 후두엽에서는 국소

적인 신경원 소실과 성장교증이 있었다. 편도핵과 해마에서 퇴행성변화는 관찰되지 않았다. 미상핵과 조가비핵에서 심한 신경원 소실 및 성장교증이 관찰되었으며(Fig. 6; Fig. 7), 창벽핵은 경도에서 중등도의 신경원 소실 및 성장교증이 있었다(Fig. 8). Meynert의 기저핵(basal nucleus of Meynert)은 정상적으로 잘 유지되고 있었다. 시상과 시상하핵은 정상이었다. 중뇌 흑색질은 색소성 신경원의 미세한 손실이 관찰되었으나 Lewy body는 보이지 않았다(Fig. 9). 교뇌 청반의 색소성 신경원은 비교

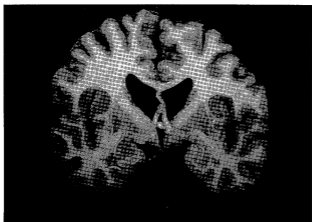


Fig. 5. Coronal section of the brain of Patient 1 shows moderate dilatation of the ventricles and severe atrophy of the bilateral caudate nuclei. Also, there are moderate atrophy of the globus pallidus and mild atrophy of the putamen.

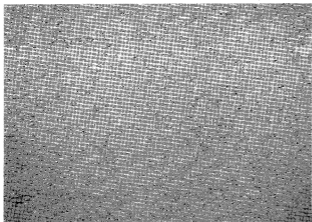


Fig. 6. Light microscopic examination of the caudate nucleus (H-E, x100) shows severe gliosis and nearly no neurons.

적 잘 유지되고 있었다. 소뇌이랑과 치상핵에도 특별한 변화를 관찰할 수 없었다. 연수에도 특별한 변화는 보이지 않았다. 본 환자에서 보인 육안 및 현미경 소견은 Vonsattel 등(1985)이 제안한 헌팅턴씨 병의 신경병리학적 등급중 grade 3에 해당되는 것으로 사료되었다(Table 2).

증례 2 (증례 1의 딸; Fig. 1, IV-2)

17세된 여자 환자로 13세경부터 학교에서 친구들과 과 말을 잘 하지 않았다. 이 무렵부터 환자는 양쪽

팔다리를 헛헛하게 펴고 걷기 시작했다. 내원 2년 전부터는 보행장애가 심해지면서 간혹 옆으로 쓰러지는 증세를 보였다. 내원 1년 전부터는 왼쪽 얼굴을 찡그리는 듯한 이상운동증(dyskinesia)이 생겼고, 그후 팔과 다리 원위부에 가벼운 불수의 운동이 생겼다고 한다. 신경학적 검사상 안구 수평 주시운동은 정상이었으나, 수직 주시운동은 하방운동이 제한되었다. 수평 단속성운동은 초기 지연이 있었고 느리게 움직였으나, 축정과소증(hypometria)은 없었다. 수직 단속성운동은 하방운동의 제한이 있었

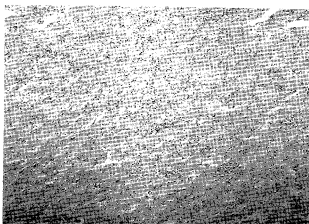


Fig. 7. Light microscopic examination of the putamen (H-E, x100) shows severe gliosis and moderate to severe neuronal loss.

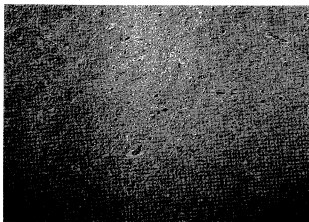


Fig. 8. Light microscopic examination of the globus pallidus (H-E, x100) shows moderate gliosis and neuronal loss.

다. 안구 진탕증(nystagmus)은 보이지 않았고 양안의 대광반사도 정상이었다. 안면근의 근력은 정상 이었고 안면 감각도 정상이었다. 청력의 저하는 없었다. 미간반사(glabella reflex)는 양성이었으나, 손바닥-턱반사(palmomental reflex)는 양측에서 음성으로 나왔다. 보행시 구부정한 자세로 팔을 흔들 는 것이 감소된 상태로 걸었다. 보폭과 양발의 간격은 정상적이었고 비교적 빠른 속도로 비탈거리었 이 걸었다. 보행시 사지의 무도증은 관찰되지 않았다. 양팔을 앞으로 펼 때 왼쪽에서 미세한 진전

을 동반한 근긴장이상(dystonia)을 보였고 좌측에서 조금 더 심하게 나타났다. 사지의 근력 및 체감각은 정상이었다. 양측 상지의 근긴장은 증가되어 있었으며, 풀니바퀴 강직(cogwheel rigidity)을 보였다. 좌측 상지에서 gegenhalten이 있었다. 소뇌 기능검사에서 양손의 급속반복길항운동은 느리지만 규칙적이었다. 손가락-코 검사(finger to nose test)에서 목표물 접근시 약간의 진전이 있었으나 측정이상(dysmetria)과 운동실조는 보이지 않았다. 직렬보행(tandem gait)시 매우 경미한 운동실조를

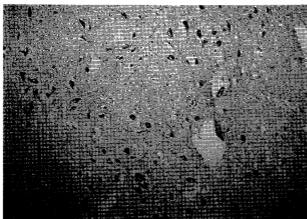


Fig. 9. Light microscopic examination of the substantia nigra (H-E, x100) shows relatively well preserved pigmented neurons and no Lewy bodies.

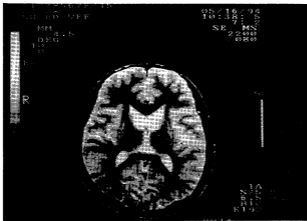


Fig. 10. Axial brain image of the T2-weighted magnetic resonance image of Patient 2 shows severe atrophy of the bilateral caudate nuclei, and dilatation of the anterior horn of lateral ventricles.

보였다. 심부전반사는 상지 및 하지에서 모두 증가되어 있었고, 족저반사는 굴절이었다. finger tapping과 foot tapping은 매우 느렸고 운동 폭도 점차 감소했다. Minimalental state examination상 30점 만점에 19점으로 치매의 범주에 속했다. 뇌 핵자기 공명 진단에서 뇌실의 확장과 양측 미상핵의 심한 위축이 관찰되었다(Fig. 10). Dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA)에 대한 유전자

검사서 12번 염색체 단원의 CAG 반복 수는 정상 범주에 속했다. 헌팅턴씨 병에 대한 유전자 검사에서 4번 염색체 단원의 CAG 반복이 정상에 비해 크게 증가되어 있음이 관찰되었고 CAG 반복 수가 아버지의 경우에서보다 더 많은 것이 확인되었다(Fig. 3).

(2) 유전학적 검사 방법

말초 혈액 10ml씩을 채혈해 5mM EDTA로 처

Table 1. Principal investigations for the differential diagnosis of Huntington's disease

Investigation	Changes in HD	Value
blood film examination with electron microscope	normal	exclude neuroacanthocytosis : may suggest alcoholic encephalopathy
creatinine kinase	normal	exclude neuroacanthocytosis
nerve conduction studies	normal	can be abnormal in neuroacanthocytosis
copper studies	normal	exclude neurological Wilson's disease
slit lamp examination	normal	exclude neurological Wilson's disease
thyroid function tests	normal	exclude thyrotoxicosis
anti-nuclear factor	normal	exclude systemic lupus erythematosus
serological tests for syphilis	normal	exclude syphilis
brain CT scan	loss of caudate; general cortical atrophy	distinguishes other characteristic patterns and focal disease
neuropathology	usually characteristic, but occasionally normal in early stages	distinguishes other neurodegenerative disorders
DNA analysis	detection of specific gene defect : CAG expansion in chromosome 4p	may exclude other specific disorders : eg. DRPLA, Machado-Joseph disease

Table 2. Neuropathological classification based on studies of the caudate, putamen, and globus pallidus (Harper, 1991)

grade	macroscopic features	microscopic features
0*	normal	normal
1	normal	some neuronal loss and astrocytosis in caudate and putamen
2	caudate atrophy medial surface concave	neuronal loss and astrocytosis in caudate, putamen
3	caudate and putamen atrophic medial surface straight	as above but globus pallidus shows degenerative changes
4	atrophy of caudate, putamen and internal capsule medial surface concave	severe neuronal loss and astrocytosis in caudate, putamen and globus pallidus

* neurological signs and family history present before death

리된 시험관에 담아 냉장 보관하였다. 보관된 혈액 10ml에 nucleus preparation buffer(sucrose 102.7gm, 10mM Tris HCl (pH 7.5) 10ml, 5mM MgCl₂ 5ml, 1% triton x100 10ml, 증류수로 부피를 1L로 맞춤) 40ml를 첨가하여 실온에서 10분간 용해시켰다. 15분간 2,500rpm으로 원심분리하여 상층액을 버리고 lysis buffer(5M NaCl 1.5ml, 0.5M EDTA (pH 8.0) 4.8ml, 증류수로 부피를 100ml로 맞춤) 500μl를 넣었다. 10% SDS(sodium dodecyl sulfate) 125μl와 proteinase K(10mg/ml) 50μl를 넣어 45°C에서 8시간 배양하였다. chloroform과 phenol을 이용한 DNA 순수 분리 방법과 ethanol을 이용한 DNA 침전 방법을 써서 환자의 DNA를 얻었다. polymerase chain reaction(이하 PCR) 방법을 이용하여 증가된 CAG 반복을 포함하는 부위만을 증폭시켰다. 10x Taq buffer(Perkin-Elmer) 2.5μl, 100μM dNTPs(Pharmacia) 0.2μl, Taq polymerase gold(Perkin-Elmer) 0.5μl, 10pmol/μ primer HD-1(5'-ATG-AAG-GCC-TTC-GAG-TCC-CTC-AAG-TCC-3') 2.0μl, 10pmol/μ primer HD-3(5'-GGC-GGT-GGC-GGC-TGT-TGC-TGC-TGC-TGC-3') 2.0μl, 증류수 15.8μl를 섞어 각각의 PCR tube에 넣은 뒤 원하는 환자의 template DNA 2μl씩을 첨가하였다. 94°C에서 12분간 denaturation 시킨 뒤 94°C에서 30초, 65°C에서 30초, 72°C에서 45초의 PCR cycle을 38회 반복하였다. 끝으로 72°C에서 45초 지난 후 얻은 PCR 산물을 4% metaphor agarose gel에 전기영동을 시행하였다.

고 찰

헌팅턴씨 병은 초기에 미상핵의 내측에서부터 신경원 소실과 신경교증이 나타나 외측으로 진행되며 조가비핵에서는 상부에서부터 하부로 변화가 진행된다. 창백핵에서는 주로 외측에서만 신경교증을 보이면서 신경원의 소실이 나타나지만 심하게 진행된 경우에서는 내측에서도 동일한 변화가 관찰될 수 있다. 경우에 따라서는 시상하핵, 연수, 척수, 편도핵, 소뇌, 상올리브핵(superior olivary nucleus), 전장(claustrum)에도 변화가 생길 수 있다

(Vonsattel 등, 1985).

헌팅턴씨 병에서 선조체(striatum)와 외측창백핵을 연결하는 enkephalin을 함유한 신경원과 선조체와 흑질의 망상부(substantia nigra pars reticulata)를 연결하는 substance P 함유 신경원은 비교적 발병 초기에 소실되며 선조체와 내측창백핵을 연결하는 신경원은 말기에 소실된다. 선조체 중간신경원 중 GABA/parvalbumin 중간신경원은 소실되지만 선조체의 cholinergic 중간신경원과 somatostatin/neuropeptide-Y/nitric oxide synthase 중간신경원은 비교적 잘 유지된다(Albin, 1995).

이러한 기저핵의 변화 이외에 헌팅턴씨 병 환자에서는 대뇌 피질에서도 광범위하게 미세한 변화가 나타난다. 헌미경적으로는 대뇌 피질의 변화를 관찰하는 것이 쉽지 않기 때문에 육안적으로 대뇌 피질이 얇아진 것을 보는 것이 더 용이하다. 주로 대뇌 피질의 세번째 층에서 변화가 나타나며 신경원 소실과 신경교증을 관찰할 수 있다. 베히체포(Betz cell)도 간혹 위축된 모양을 보이지만 lipofuscin 색소를 많이 함유하는 것 이외에 세포 수의 감소는 관찰되지 않는다. 이렇게 대뇌 피질에는 전반적인 변화가 일어나지만 해마는 비교적 잘 유지된다(Forno 등, 1973).

헌팅턴씨 병 환자에서 배뇨 장애, 손과 발의 다한증(hyperhidrosis), 연하곤란 등의 자율 신경계 증상이 동반될 수 있다.(Leopold 등, 1985; Bruyn, 1968). 본 연구에서도 증례 1은 급뇨, 빈뇨, 야간뇨의 배뇨장애와 발기장애 등 자율 신경계 장애를 보였다. 이는 시상하부와 후미주신경핵(dorsal vagal nucleus), 척수의 중간외측신경핵(intermediolateral cell column)의 변화 때문으로 생각된다(Bruyn 등, 1979).

증례 2는 13세부터 증상이 시작되었고 사지의 강직이 매우 심했다. 헌팅턴씨 병은 어린 나이에 발병할수록 유병 기간이 길며 병리학적인 변화가 심하고 뇌실 용적이 크게 증가하며 치매를 나타낸 경우가 많다(Monte 등, 1988). 본 연구의 증례 2에서처럼 헌팅턴씨 병을 가진 아버지로부터 유전된 경우 흔히 청소년형의 헌팅턴씨 병이 생긴다. 청소년형의 헌팅턴씨 병은 전체 헌팅턴씨 병의 10% 정도를 차지하며 20세 이전에 증상이 시작된다. 심한 강직과 전진

(tremor), 운동완서(bradykinesia), 근긴장이상(dystonia)이 특징적으로 나타나며 30% 정도에서 간질발작이 있을 수 있고 소뇌성 운동실조를 보이는 경우도 있다. 성인형에서 볼 수 있는 무도증과는 심하지 않거나 나타나지 않을 수도 있다. 청소년형 헌팅턴씨 병 환자들은 평균 8-10년 동안 생존한다(Harper 등, 1991).

헌팅턴씨 병은 임상적인 증상만으로는 진단하기 어려우며, 무도증 및 치매가 동반되는 다른 질환과 감별해야만 한다. 실제로 Folstein 등(1986)은 헌팅턴씨 병으로 진단된 환자 217명중 24명(false negative; 11%)이 초기에 알콜중독, 정신 박약, 노인성 무도병(senile chorea), 파킨슨씨 병, 그외의 정신질환 등으로 잘못 진단되었다고 보고하였다. 또한 처음에 헌팅턴씨 병으로 진단되었던 환자 212명중 31명(false positive; 15%)은 지말성 운동장애(tardive dyskinesia), Alzheimer씨 병, 뇌졸중, 그이외의 운동 질환 등을 오진한 것으로 밝혀졌다(Folstein 등, 1986). 다른 연구에서도 임상적으로 헌팅턴씨 병으로 진단된 환자중 7%가 부검결과 다른 신경계 질환을 갖고 있던 것이 밝혀졌으며, 그중 Alzheimer씨 병이 가장 많았다(Bird, 1978). 이런 소견들은 진행성 치매와 무도병에 기준한 임상 진단의 한계를 잘 밝혀준다.

유극적혈구신경증(Neuroacanthocytosis; 이하 NA)은 헌팅턴씨 병과 임상적으로는 감별이 어려운 질환인데 상염색체 열성 또는 우성으로 유전된다. 구음장애, 얼굴 주변의 이상운동과 사지의 무도증이 생기고 간질 발작이 동반될 수 있다. 전반적인 지능 저하와 함께 행동, 인격 및 인지장애를 보일 수 있다. NA와 헌팅턴씨 병은 영상 진단법으로 구분하기 어려우며 병리 검사를 해서도 구분이 어려운 경우가 있다. 그러나 NA 환자에서는 혈청 creatinine kinase치가 현저히 상승되어 있는 경우가 많고, 특히 주사 전자현미경을 이용한 말초혈액 도말검사에서 유극적혈구가 관찰되므로 두 질환의 감별이 가능하다. 따라서 헌팅턴씨 병이 의심되는 모든 환자에서 반드시 유극적혈구 존재 여부를 검사해야만 한다(Bateman 등, 1992; Hardie 등, 1991; Bird 등, 1978; 이 상복 등, 1995).

Dentatorubropallidoluyian atrophy (DRPLA) 환자에서도 무도성 무경위운동(choreo-

athetoid movement)을 보일 수 있고 진행성 치매 증상이 나타날 수 있으며 상염색체 우성의 유전 양식을 보여 임상적으로 헌팅턴씨 병과 감별이 중요하다. DRPLA 환자에서는 초기에 심한 소뇌성 운동실조(cerebellar ataxia)가 나타나거나 간대성 근경련(myoclonus)이나 간질발작이 심하게 나타나는 경우에는 임상적으로 헌팅턴씨 병과 구분될 수 있다. 병리 검사에서 치상핵-적핵-장백핵-시상하부핵(dentato-rubro-pallido-luysian system)의 광범위한 퇴행성 변화가 관찰되며 12번 염색체의 단원에서 CAG trinucleotide 확장을 확인함으로써 확진할 수 있다(Iizuka 등, 1984; Nagafuchi 등, 1994).

Machado-Joseph disease도 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 소뇌성 운동실조와 안근운동마비를 주증상으로 한다. 임상 증상과 발병 연령에 따라 3가지 형으로 나눌 수 있다. 25세경에 발병하면서 추체로 증상과 근긴장 이상(dystonic posture)을 주 증상으로 하는 제 1형, 40세경에 시작되어 운동실조와 안근마비(ophthalmoplegia)를 주소로 하는 제 2형, 47세경에 발병하여 서서히 진행되는 근위축(amyotrophy)을 보이는 제 3형으로 나눌 수 있다. 헌팅턴씨 병 환자가 보일 수 있는 정도의 심한 치매 증상은 나타나지 않지만 정도의 지능저하는 보일 수 있다. 병리 검사에서도 헌팅턴씨 병에서 볼 수 있는 전반적인 대뇌 피질의 퇴행성 변화는 보이지 않으며 흥수핵(Clarke's column)과 척수소뇌로(spino-cerebellar tract), 장백핵, 시상하핵 및 제 3, 4, 6, 12번 뇌신경핵, 척수 전각세포(anterior horn cell)과 후근신경절(dorsal root ganglion)에 광범위한 퇴행성 변화가 관찰되는 것이 특징이다. 14번 염색체 장원에서 CAG trinucleotide 확장을 확인함으로써 헌팅턴씨 병과 감별할 수 있다(Junck 등, 1996; Kinoshita 등, 1995).

가측력이 없으면서 무도증이 생긴 경우에는 기저핵 경색중(basal ganglia infarct), 약물에 의한 이상운동, Sydenham's chorea 등을 의심할 수 있다. 기저핵 경색중의 경우에는 무도증이 한쪽에서만 나타나거나 비대칭적으로 나타나고 갑자기 증상이 시작되며 동반되는 다른 뇌혈관 질환의 병력이 있을 수 있다. 뇌 영상 진단에서 기저핵의 국소 병변을 관찰하여 진단할 수 있다. 약물에 의한 경우는 같은

형태의 운동이 반복적으로 나타나는데 신경이완제(neuroleptic drug)를 투여한 병력이 감별 진단에 도움이 된다. 단축성 안구운동 때 시작 지연이 있는 것이 헌팅턴씨 병의 진단에 도움이 될 수는 있지만, 이것은 장기간 신경이완제를 투여한 경우나 치료하지 않은 정신질환자에서도 나타날 수 있으므로 정확한 감별점은 될 수 없다(Bateman 등, 1992). 그의 세극등 검사(slit-lamp examination)를 이용하여 Kayser-Fleisher ring을 확인하고, 혈청내 ceruloplasmin양 및 혈청내 구리 양, 24시간 소변의 구리양을 조사함으로써 Wilson씨 병과 감별해야 한다. 또한 감상선 기능검사 및 자가 면의 항체를 검출함으로써 감상선 증폭증이나 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus)를 감별해야 한다(Table 1).

지금까지 국내에 보고되었던 헌팅턴씨 병 증례중한 예를 제외하고는 유극적혈구에 대한 검사는 시행되지 않았고 가족력이 모호하거나 상염색체 열성유전의 가능성이 있었던 환자들도 보고되어 헌팅턴씨 병이라고 확진된 경우는 없었다. 특히 가족력이 없는 산발성(sporadic)의 헌팅턴씨 병이라는 진단을 내리기 위해서는 임상 증상이 헌팅턴씨 병에 합당해야 하고 무도증을 일으킬 수 있는 다른 원인(예; 유극적혈구신경증)에 대한 검사가 음성이어야 한다. 또한 산발성 헌팅턴씨 병으로 진단하기 위해서는 유전자 검사에서 CAG 반복이 정상 범위보다 증가된 반복 수를 나타내야 한다(Dürr 등, 1995). 그러나 국내 산발성의 예들은 위의 조건을 만족시키지 못했다. 이 등(1986)과 김 등(1994)이 보고한 한 가족의 예(환자 1)에서는 상염색체 우성으로 유전되었으며 사지와 입주변의 불수의 운동을 보였다. 그러나 헌팅턴씨 병에서 볼 수 있는 다른 신경학적 이상 소견과 치매가 없었으며 뇌 영상 검사에서도 미상력의 위축이 관찰되지 않았고 전반적인 대뇌 피질의 위축만 보였다. 또한 김 등(1994)이 보고한 가족력이 없이 무도증만을 보인 환자(환자 2)에서도 신경학적 검사상 사지와 머리, 입주위의 무도증 이외에는 다른 신경학적 이상이 기술되지 않았으며 치매증세도 없어서 NA의 가능성을 배제할 수가 없다. 정 등(1988)이 보고한 예는 가족력이 반드시 상염색체 우성이라고 볼 수 없는 점이 있고 NA와 DRPLA의 가능성을 배제하려는 노력이 없었다. 이 등(1988)이

보고한 예 중에서 증례 1은 가족력이 확실하지 않았고 진단을 뒷받침할 만한 뇌 영상 검사 소견이 결여되었으며 증례 2는 가족력상 상염색체 열성 질환을 갖고 있을 가능성이 있고 추로 얼굴을 중심으로한 불수의 운동이 있었으며 치매증세가 없어 NA의 가능성을 배제할 수 없다.

본 가족의 예에서는 17세된 딸(증례 2)이 증상이 없다면 부검과 유전자 검사로 확진된 아버지(증례 1)를 산발성 헌팅턴씨 병으로 추정할 수 있다. 환자의 큰아버지(Fig. 1, II-2)는 20대에 전정에서 전사했고 아버지(Fig. 2, II-3)는 38세에 전염병으로 사망했다. 또한 가계도 I-1과 I-5는 추정증폭이었다고 진술하였다. 그러나 이들이 무도증 등 헌팅턴씨 병의 증상이 나타나지 않았다고 해서 반드시 가족력이 없다고 말할 수 없다. 가계도 II-2와 3은 증상이 나타나기 전에 사망했을 수 있고 추정증폭이었던 I-1과 I-5는 헌팅턴씨 병에 나타날 수 있는 인격변화의 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 헌팅턴씨 병이 의심되는 환자에서는 물론 가족 구성원 각각에 대한 세심한 조사가 필요하고 가족력이 없거나 확실하지 않은 경우 친부인지 여부까지 고려해야하며 가족중에 일찍 사망한 사람이 있다면 상염색체 우성으로 유전하는 헌팅턴씨 병을 완전히 배제할 수는 없다.

최근에는 헌팅턴씨 병을 가진 환자에서 4번 염색체 단원에 있는 IT15 유전자에 CAG trinucleotide 확장이 있다는 것이 밝혀지면서 유전학적인 검사로 환자가 사망하기 전에 부검이든 헌팅턴씨 병을 진단할 수 있게 되었다(The Huntington's disease collaborative research group, 1993). CAG trinucleotide 반복 수가 많을수록 증상발현 연령이 낮으며 증상 진행 속도가 빠른 경향이 있으나 CAG 반복 수가 임상 증상의 정도와는 관련이 없다고 알려져 있다(Brandt 등, 1996). 본 연구의 증례 1, 2 모두에서도 4번 염색체 단원의 IT15에 CAG 반복이 정상에 비해 크게 증가된 것이 관찰되었다. 증례 1과 2는 모두 정상 대립인자와 확장된 대립인자를 가지고 있을 이형접합체로 확인되었다. 부계유전인 경우 한 대를 지나면서 CAG 반복의 수가 증가할 수 있어 어린 나이에 증상이 발현된다(Gusella 등, 1993). 증례 2에서도 부계유전으로 유전되면서 CAG 반복의 수가 아버지보다 증가되어 있었고 어린 나이에 발병하였다(Fig. 3).

CAG trinucleotide는 병리 조직 검사를 시행할 수 없는 경우 다른 신경계 유전성 질환과 감별하는데 큰 도움을 줄 수 있지만 아직은 그 이용 가능 범위는 제한적이다. Xuereb 등(1996)은 CAG trinucleotide 확장이 있는 152명의 헌팅턴씨 병 환자 중 가벼운 병리적 변화를 보인 1명에서 CAG 반복 수가 22로 정상 범위에 속하였다고 하였고, 심한 병리적 변화를 보여도 CAG 반복 수가 39이하로 정상 범주에 속하는 경우도 있었다고 보고하였다. 따라서 CAG 반복 수가 31에서 39 사이이고 증상이 나타나지 않은 환자에서 추후 증상 발현 여부를 예측하기는 어렵다. 또한 발병한 환자에서도 CAG 반복 수의 범위가 매우 광범위하기 때문에 증상 발현 시기를 CAG 반복 수만으로 예측할 수는 없다(Albin 등, 1996; Gusella 등, 1993). 병리 검사로 확진된 한국인 헌팅턴씨 병 환자들 중에서 4명 염색체 단완 이외에 다른 부위에 새로운 유전자 이상에 의한 경우가 있는지 여부에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 국내에서 처음으로 부검과 유전자 검사로 확진된 헌팅턴씨 병 가족례에서의 임상소견을 보고하였다.

REFERENCES

- 김단호, 이광우, 박성식, 전범석, 이상복, 명호진 (1994) : 헌팅턴씨병이 의심되는 데에서 시행한 유전자 분석에 대한 연구. *대한신경과학회지* 12(2): 317-322.
- 이상복, 박수철, 이명식 (1995) : Neuroacanthocytosis : 2례의 가족성 choreoacanthocytosis. *대한신경과학회지* 13(3): 651-656.
- 이석중, 이상복, 명호진 (1986) : Huntington씨병 1례. *대한신경과학회지* 4(1): 147-150.
- 이현철, 박성욱 (1988) : Huntington씨 병이 의심되는 2례. *대한신경과학회지* 6(2): 289-294.
- 임정근, 이상도, 서정규, 박영춘 (1989) : Huntington씨병 2가족에. *대한신경과학회지* 7(1): 172-177.
- 정재우, 이병철, 김진수 (1988) : Huntington씨 무도병 1례. *대한신경과학회지* 6(2): 278-283.
- Albin RL, Tagle DA (1995) : *Genetics and molecular biology of Huntington's disease. Trends Neurosci* 18:11-14.
- Albin RL (1995) : *Selective neurodegeneration in Huntington's disease. Ann Neurol* 38:835-836.
- Bateman D, Boughery AM, Scaravilli F, Marsden CD, Harding AE (1992) : *A follow-up study of isolated cases of suspected Huntington's disease. Ann Neurol* 31:293-298.
- Bird ED (1978) : *The brain in Huntington's chorea. Psychol Med* 8:357-360.
- Bird TD, Cederbaum S, Valpey RW, Stahl WL (1978) : *Familial degeneration of the basal ganglia with acanthocytosis : a clinical, neuropathological, and neurochemical study. Ann Neurol* 3:253-258.
- Brandt J, Bylsman FW, Gross R, Stine OC, Ranen N, Ross CA (1996) : *Trinucleotide repeat length and clinical progression in Huntington's disease. Neurology* 46:527-531.
- Bruyn GW : Huntington's chorea, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds) : *Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam, North-Holland Publishing Co, 1968, vol 6, pp 298-378.*
- Bruyn GW, Bots GTAM, Dom R (1979) : *Huntington's chorea : Current neuropathological status. Adv Neurol* 23:83-93.
- Dürr A, Dod C, Hahn V, Pecheux C, Pillon B, Feingold J, Kaplan JC, Agid Y, Brice A (1995) : *Diagnosis of "sporadic" Huntington's disease. J Neurol Sci* 129:51-55.
- Folstein SE, Leigh RJ, Parhad IM, Folstein MF (1986) : *The diagnosis of Huntington's disease. Neurology* 36:1279-1283.
- Forno LS, Josee C (1973) : *Huntington's chorea: A pathological study. Adv Neurol* 1:453-470.
- Gusella JF, MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP (1993) : *Molecular genetics of Huntington's disease. Arch Neurol* 50:1157-1163.

- Hardie RJ, Pullon HWH, Harding AE, et al.(1991) : *Neuroacanthocytosis. A clinical, haematological, and pathological study of 19 cases. Brain* 114:13-49.
- Harper PS : *Major problems in neurology: Huntington's disease. London, W. B. Saunders, 1991, Vol 22, pp 37-80.*
- Iizuka R, Hirayama K, Maehara K(1984) : *Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy: a clinico-pathological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1288-1298.
- Junk L, Fink JK(1996) : *Machado-Joseph disease and SCA3: The genotype meets the phenotypes. Neurology* 46:4-8.
- Kinoshita A, Hyashi M, Oda M, Tanabe H(1995) : *Clinicopathological study of the peripheral nervous system in Machado-Joseph disease. J Neurol Sci* 130:48-58.
- Leopold NA, Kagel MC(1985) : *Dysphagia in Huntington's disease. Arch Neurol* 42:57-60.
- Monte SM, Vonsattel JP, Richardson EP(1988) : *Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease. J Neuropathol Exp Neurol* 47:516-525.
- Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, Shirayama T, Ohsaki E, Bundo M, Takeda T, Tadokoro K, Kondo I, Murayama N, Tanaka Y, Kikushima H, Umino K, Kurosawa H, Furukawa T, Nihel K, Inoue T, Sano A, Komure O, Takahashi M, Yoshizawa T, Kanazawa I, Yamada M(1994) : *Dentatorubral and pallidoluysian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. Nature Genet.* 6:14-18.
- The Huntington's disease collaborative research group(1993) : *A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosome. Cell* 72:971-983.
- Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP(1985) : *Neuropathological classification of Huntington's disease. J Neuropathol Exp Neurol* 44:559-577.
- Xuereb JH, MacMillan JC, Snell R, Davies P, Harper PS(1996) : *Neuropathological diagnosis and CAG repeat expansion in Huntington's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:78-81.