대한임상신경생리학회지 7(2):133~137, 2005 ISSN 1229-6414

감각신경전도 이상을 동반한 근위축성측색경화증

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과학교실, 진단병리과학교실

서상혁 · 안재영 · 이택준 · 서연림 · 신경진 · 김병준

Amyotrophic Lateral Sclerosis Combined with Abnormal Sensory Nerve Conduction

Sang Hyuk Seo, M.D., Jae Young An, M.D., Taek-Jun Lee, M.D., Yeon-Lim Suh, M.D.*, Kyong Jin Shin, M.D.†, Byoung Joon Kim, M.D.

Department of Neurology and Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Hanmaeum General Hospital†*

Underlying neuropathies combined with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) cast doubt on the diagnosis of ALS when present.

Abnormal sural nerve conductions were found in 3 patients with clinically definite ALS. Pathologically demyelinating, axonal, or vasculitic neuropathy was suggested respectively. High dose oral corticosteroid had no effect and clinical courses were deteriorating in all the patients.

The causes of combined neuropathies were unclear. Possibility of direct consequence of ALS, concomitant neuropathies, or rare variants of ALS should be considered in these cases.

Key Words: Amyotrophic lateral sclerosis, Neuropathy, Sural nerve

근위축성측삭경화증(ALS)은 원인 미상의 운동신경원 소실로 인한 근력 감소와 근 위축을 주 증상으로 하는 퇴행성 질환이다. ALS와 같은 운동신경원 질환은 특징적으로 운동신경계를 선택적으로 침범하기 때문에 감각 증상이나 징후 및 다른 신경계의 이상 소견이 없을 때 진단이 가능하다.[1]

그러나 조직학적 검사와 신경 생리검사를 통해 ALS 환자에서 운동 신경원의 변화처럼 확연하지는 않지만 감각 신경계에도 이상 소견이 있다는 보고가 있었다.[2] 하지만 이런 감각 신경계의 변화들은 질병이 많이 진행된 후기에 나타나며 그 정도가 미미해서 신경전도 검사와 병리소견에서 말초신경 병으로 나타나는 경우는 드물다.[3]

저자들은 ALS의 전형적인 임상양상을 보이면서 감각성 혹은 운동감각성 말초신경병을 동반한 세 명의 환자를 경험하여 보고한다.

Address for correspondence
Byoung Joon Kim, M.D.
Department of Neurology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine,
Irwon-Dong 50, Gangnam-Gu, Seoul, 135-710, Korea,
Tel: +82-2-3410-3594 Fax: +82-2-3410-0052
E-mail : bjkim@smc.samsung.co.kr

* 본논문은 (재)인성의과학연구재단연구비지원에의한것임 .

1. 증례 1

55세 여자 환자가 내원 일년 전부터 연하 곤란과 사지 마비가 진행하였고, 3개월 전부터는 상황에 맞지 않게 웃고 울고 하는 증상 발생하였으며 내원 당시 걷지 못하고 음식을 삼키지 못하며 구음장애가 심한 상태였다.

신경학적 검사상 양측 안면마비, 악반사, 구역반사 감소 및 심한 구음장애와 연하장애가 있었으며 혀의 움직임이 느리며 위축 및 속상수축도 관찰되었다. 근력은 양측 상, 하지에서 MRC Grade III IV 정도의 근력약화가 특히 사지의 원위부 근육과 경부의 굴근에 더 심하게 관찰되었다. 감각은 양측이 대칭이었으며 진동과 위치감각이 약간 감소되었다. 심부건반사는 양측 상, 하지에서 항진되어 있었고 양쪽에서 바빈스키반사가 나타났다.

근전도 검사상 양측 상 하지의 근위부 및 원위부 근육과 척추주위 근육에서 광범위한 양성예파와 섬유연축, 속상연축을 보였으며 고 진폭과 긴 연장시간 및 다상성의 운동단위전위를 보여 운동신경원병에 합당한 소견이었다. 신경전도 검사에서 정중신경과 척골신경의 말단잠복기가 연장되고 정중신경과 척골신경의 감각신경활동전위의 진폭이 감소하고 양측 비복신경의 파형이 형성되지 않는 등

의 감각운동성 말초신경병을 시사하는 소견을 보였다 (Table 1).

비복신경 조직검사 상 유수신경의 수가 감소하였고 Onion-bulb를 보이면서 축삭의 위축 없이 그 구조가 잘 유지되는 모양의 탈수초성 신경병에 합당한 소견이 관찰되었다(Fig. 1).

뇌와 경추 자기공명영상에서 특별한 이상 소견은 없었고 일반혈액 검사, 일반 화학 검사, 갑상선 기능 검사, 중금속 검사, 뇌척수검사, 단백전기영동 검사, 면역전기영동 검사, GM_1 항체검사 (IgG 및 IgM), 적혈구침강속도, 항핵항체, 류마티스양인자, C-반응성단백검사, 항중성구세포질항체 등은 모두 정상 이었다. 유전성 말초신경병을 감별하기 위해 실시한 periheral myelin protein (PMP22) 및 myelin protein zero (MPZ) 유전자 검사도 이상소견이 없었다. 고용량 스테로이드 요법에 반응없이 근력 약화가 진행하였으며 이는 ALS의 경과에 합당하였다.

2. 증례 2

54세 여자 환자가 내원 일년 6개월 전부터 걸을 때 왼쪽 다리에 불편한 느낌이 있었고 이후 서서히 걸음걸이가 부자연스러워 졌다. 일년 전부터 뚜렷한 근력약화가 서서히 진행하여, 6개월 전부터는 혼자 걷기 힘들게 되었고 구음장애와 연하장애도 진행하였다. 과거력 및 가족력상 특이소견은 없었다.

신경학적 검사상 경도의 구마비가 있었고 양측 상,하지에서 MRC Grade IV^0~IV^+의 근력약화가 관찰되었다. 전반적으로 근 위축이 있었고 속상수축도 관찰되었다. 감각기능은 정상적이었으며 심부건반사는 상, 하지 모두 증가되었고 바빈스키 반사가 양쪽에서 양성이었다. 운동실조는 없었고 롬버그 징후도 음성이었다.

근전도 검사상 양측 상, 하지의 근위부 및 원위부 근육에서 광범위한 탈신경전위를 보였고 큰 진폭과 다상성의 운동단위전위를 보였다. 신경전도 검사상 정중신경과 척골신경 운동신경전위의 말단잠복기가 연장되고 좌측의 비복신경과 천비골신경의 감각신경전위 진폭이 우측에 비해 의미있게 감소되었다(Table 1).

비복신경의 조직 검사 상 유수신경의 소실과 myelin digestion chamber가 관찰되고 수초의 변성이 보여 축삭성 신경병증을 시사하는 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 증례 1에서처럼 감별진단을 위한 여러 가지 검사들을 시행하였으나 모두 정상이었다. 뇌 자기공명영상검사의 T2와 FLAIR image에서 운동신경 경로를 따라 양측에 대칭적으로 증가된 신호강도 소견이 보였고(Fig. 2) 경추 자기공명영상은 정상이었다. 보조적인 치료를 하면서 증상은 ALS의 경과를 보이며 점차 진행하였다.

Table 1. Nerve conduction study of 3 patients with ALS combined with peripheral neuropathies

		Case 1		Case 2		Case 3	
		Right	Left	Right	Left	Right	Left
Motor NCS*							
Median nerve	Latency P/D†(msec)	3.8/10.5	ND‡	4.5/11.6	4.2/10.3	6.0/15.9	3.6/10.7
	Amplitude P/D (uV)	15.0/10.9		4.2/3.3	2.8/2.3	0.28/0.24	12.5/10.0
	Velocity P/D(m/sec)	51/58		45/48	52/60	36/48	52/54
Ulnar nerve	Latency P/D (msec)	2.7/8.9	ND	2.9/9.2	2.9/9.2	2.5/10.	ND
	Amplitude P/D (uV)	11.1/10.4		7.7/5.7	5.2/3.9	10.7/9.84	
	Velocity P/D(m/sec)	57/59		59/57	53/63	50/53	
Peroneal nerve	Latency P/D (msec)	4.0/11.1	4.0/11.1	4.0/9.8	4.3/9.8	NP	5.4/13.6
	Amplitude P/D (uV)	4.1/3.6	4.1/3.6	7.4/6.6	3.9/2.7		3.3/2.2
	Velocity (m/sec)	48	46	49	50		36
Post.Tibial nerve	Latency P/D (msec)	4.1/11.7	4.4/11.5	4.4/11.1	4.4/10.7	4.2/13.7	3.9/13.2
	Amplitude P/D (uV)	21.0/15.2	18.6/14.8	13.5/11.4	16.2/12.9	1.23/0.86	8.3/6.5
	Velocity (m/sec)	45	48	48	51	38	40
Sensory NCS							
Median nerve	Distal latency (msec)	2.5	ND	2.4	2.1	2.7	2.6
	Amplitude (uV)	5.1		31	54.4	23.5	31.8
	Velocity P/D (m/sec)	41/35		42/38	44/42	36/32	43/38
Ulnar nerve	Distal latency (msec)	2	ND	1.8	1.8	2	ND
	Amplitude (uV)	4.7		29.3	40.5	16.8	
	Velocity P/D (m/sec)	43/53		45/61	44/64	47/54	
Sural nerve	Distal latency (msec)	NP§	NP	2.4	2.4	2.6	2.8
	Amplitude (uV)			35.8	18.31	2.8	11.1
	Velocity P/D (m/sec)			46	45	45	41

* NCS; nerve conduction study, † P/D; proximal/distal, ‡ ND; Not done, § NP; no potential

3. 증례 3

70세 남자 환자가 내원 7개월부터 우하지 근력약화가 서서히 진행하여 점차 상지 원위부로 진행하고 구음마비 증상이 나타났다. 내원 전 4개월동안 10 Kg 정도의 체중 감소가 있었다. 과거력 상, 양쪽 신장 결석 수술, 위궤양으로 내시경 수술 받았으며, 뇌경색 병력이 있었다.

신경학적 검사상 약간의 발음장애가 있었고 근력은 양측 근위부에서 MRC Grade IV^{0}~IV^{+} 였으나 발목근력은 우측에서 Grade II 였다. 전반적인 근육 위축 및 속상수축이 관찰되었다. 감각은 양측이 대칭적으로 정상적이었으며, 심부건반사는 상, 하지 모두에서 약간 증가 되었으며 병적반사는 보이지 않았다.

근전도 검사상 광범위한 탈신경전위가 보였고 큰 진폭

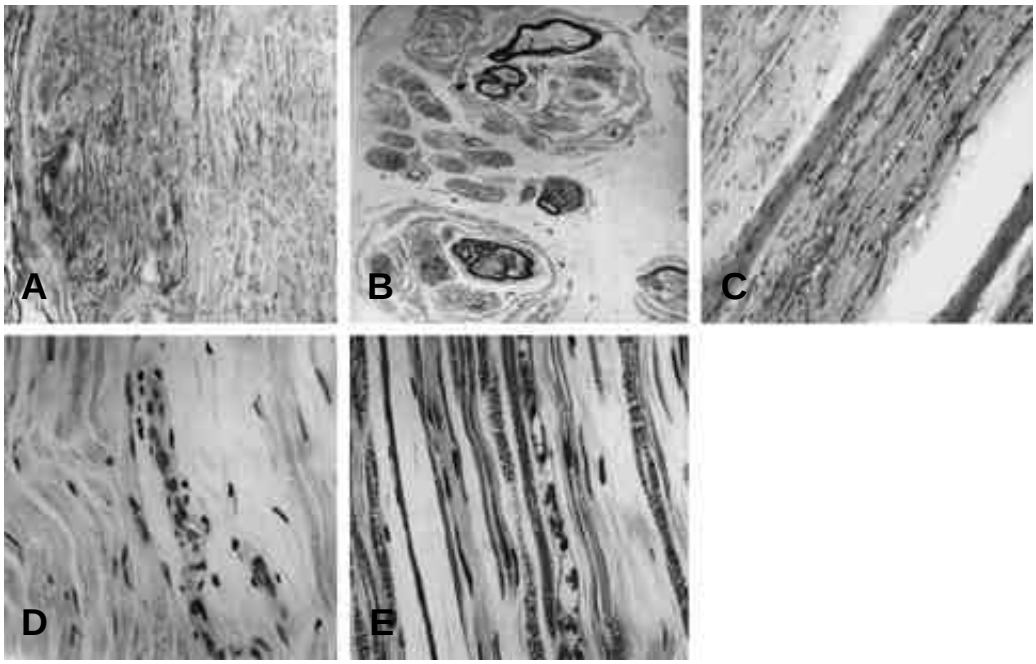

Figure 1. Pathologic findings of sural nerves in 3 ALS patients (**A**) The longitudinal section in case 1 (Masson-trichrome stain, ×50) shows a decreased number of myelinated fibers, (**B**) The electron microscopic findings in case 1 (×2000) show onion-bulb formations of the proliferating Schwann cells around remyelinating and non-myelinated axons. (**C**) Light microscopic findings in case 2 (Luxol fast blue stain, ×100) show myelin digestion chambers and ovoids, and decreased number of myelinated fibers. (**D**) Light microscopic findings in case 3 (Bodian stain, ×200) show mild perivascular lymphocytic infiltration in endoneurial and epineurial small vessels. (**E**) Light microscopic findings in case 3 (Luxol fast blue stain, ×200) show myelin digestion chambers and ovoids, and decreased number of myelinated fibers.

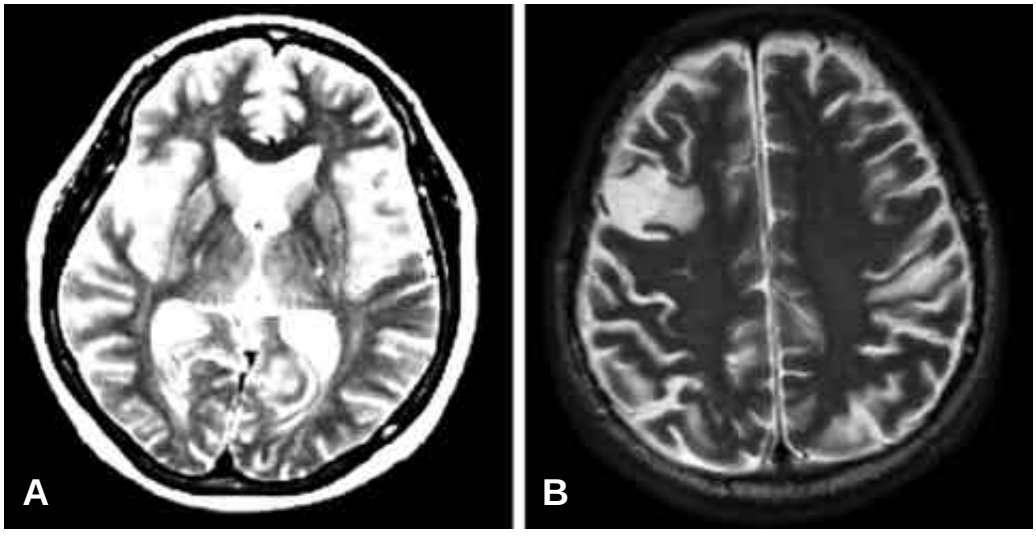

Figure 2. Brain MRI findings in 2 ALS patients with axonal neuropathies. (**A**) In case 2, brain MRI shows symmetrically increased signal intensities in the posterior limbs of internal capsules. (**B**) In case 3, brain MRI shows chronic infarction in the right frontal lobe and bilateral parietal lobes.

과 다상성의 운동단위전위를 보였다. 신경전도 검사에서 우측의 비복신경에서 감각신경전위 진폭이 좌측에 비해 의미 있게 감소되어 있었다(Table 1).

비복신경의 조직 검사 상 유수신경의 소실과 myelin digestion chamber가 관찰되고 수초의 변성이 보여 축삭성 신경병증을 시사하는 소견이 이었다(Fig. 1).

운동신경원 질환 이외의 질환들을 감별하기 위해 실시한 검사들은 모두 정상소견 이었고 뇌 자기공명영상 검사에서 우측 전두엽, 두정엽 및 뇌교의 만성 뇌경색 소견(Fig. 2)이 있었다. 고용량 스테로이드 사용에 반응 없이 근력약화가 진행하였으며 내원 5개월 후에는 혼자 걸을 수 없는 정도로 악화되었으며 이는 ALS의 경과에 합당하였다.

고 찰

ALS는 운동신경원의 퇴행성 질환으로 진단은 임상적 소견과 경과 및 다른 원인에 대한 감별을 통하여 이루어지며 근전도 검사가 진단에 매우 중요하다.[1] 임상적으로 운동신경계 만을 침범하므로 본 증례와 같이 전형적인 임상소견과 경과를 보이면서 감각신경의 침범소견이나 말초신경병의 소견이 보이면 이에 대한 세밀한 감별진단 과정이 필요하다.

본문에서 기술한 증례 모두가 진행성의 상, 하위 운동신경 침범소견을 보이면서 구마비가 동반되었고 근전도 검사에서 광범위한 탈신경전위를 보이는 등 전형적인 ALS 임상양상에 합당하였으나 신경전도 검사에서 감각신경의 이상소견을 보였다. ALS가 진행하면서 운동신경전위의 진폭감소와 이에 비례한 말단잠복기와 전도속도의 연장소견은 흔히 관찰되는 소견이지만[4] 감각신경의 이상소견이 동반되었다는 점에서 다른 원인 혹은 동반질환을 의심하였으며, 감별을 위해 신경생검을 시행하게 되었다. 증례 1에서는 비복신경 전위가 형성되지 않았고 상지의 감각신경도 말단부 전위의 진폭이 감소되어서 다발성신경병이 의심되었고 병리소견 상 탈수초성 말초신경병의 소견이 보였다. 증례 2에서는 비대칭성의 비복신경전위의 진폭감소가 관찰되어 혈관염과 같은 다발성 단신경병을 의심하였으나 병리적으로는 축삭 소실이 주 소견이었다. 증례 3은 과거력 상의 뇌경색과 무관한 것으로 생각되는 진행성의 근력약화를 보이며 신경전도검사에서 운동신경과 감각신경 모두 비대칭성의 이상소견을 보였고 병리소견은 혈관염을 시사하는 소견이었다. 증례 1에서는 감각증상은 없었으나 진찰 상 감각이상 소견이 있었고, 다른 2명은 감각이상을 전혀 보이지 않았다. 이들 환자에서의 감각신경 병리소견은 임상적으로 진행하는 운동신경 기능저하에 비교할 때 현저한 변화를 보인 것은 아니지만 신경전도 검사의 이상 소견과 더불어 ALS의 전형적인 임상증상과 경과를 보이는 환자에서 특이한 소견이라 판단하였다.

ALS는 운동신경 뿐 아니라 전두엽, 흑질, 담창구, 시상, 내외측융대, 자율신경계, 척수소뇌로 및 척수의 후주 등도 침범하는 것으로 알려져 있고 감각신경계의 침범도 보고된 바 있다.[2,5] 그러나 감각신경의 침범은 보통 그 정도가 미약하고 질병의 말기에 관찰될 수 있지만, 통상적인 신경전도 검사에서 명백한 감각성 말초신경병이 동반되는 경우는 매우 비전형적인 예라 하겠다.[3]

본 증례에서 신경전도검사 소견과 병리소견에서 3명의 환자가 서로 다른 양상을 보였으며 감각신경을 침범하는 변형으로서 공통점을 찾을 수 없다는 점에서 원인 미상의 말초신경병이 ALS와 우연히 동반되었을 것이라는 추론이 가능하다. 특히 증례 2는 병리적으로 축삭 소실을 보이는 것 외에 감각증상이 전혀 없어서 ALS의 말기로 진행함에 따라 감각신경이 특히 많이 침범된 예로 볼 수 있을 것이다. 한편, 원인을 찾을 수는 없었지만 ALS의 임상양상을 모방하는 다른 말초신경병이라고 생각할 수 있다 즉, 탈수초성, 축삭형 말초신경병과 혈관염성 말초신경병이 각각의 환자에서 ALS의 임상양상으로 발현되었을 가능성이 그것이다. 그러나 신경전도검사 및 병리소견에 대한 이러한 설명은 광범위한 감별진단 과정을 통해서도 특별한 원인을 찾을 수 없었고 감각이상에 대한 증상이 없었으며 임상증상과 감각신경의 전기생리학적 및 병리소견 상 심한 정도가 일치하지 않고, 면역치료에도 전혀 반응이 없었다는 점에서 가능성이 떨어진다고 판단한다. 문헌보고를 보면 결체조직 질환의 자가항체가 양성인 환자에서 전형적인 ALS의 임상양상으로 발현한 경우가 있는데 이러한 경우 역시 감각신경 이상을 보인 본 증례와 마찬가지로 최종적인 진단에 대한 판단은 유보할 수 밖에 없다.[6]

증례 1은 병리소견 상 탈수초성 병변이 관찰되었다는 점에서 매우 흥미롭다. 유전성 말초신경병에서 보이는 신경세사의 이상이 ALS에서도 관찰된다는 보고가 있는데,[7] 이는 두 가지 질환이 병태생리적으로 공통점이 있을 가능성을 시사한다. 유전성 말초신경병 중 CMT2A 혹은 CMT2D 형 가족에서 감각증상이 거의 없이 운동신경 증상 만을 보이는 예가 보고된 바 있고,[8,9] 유전성 척수근위축증에서 드물게 척수로 침범이 뚜렷한 예도 있어서 유전성 말초신경병으로부터 일차성측삭경화증(primary lateral sclerosis)까지 유전학적으로 연속선 상에서 나타나는 표현형이라는 견해도 있다.[10] 즉, ALS환자의 일부에서는 탈수초성 신경병변을 보일 수 있고 증례 1에서 보이는 신경병변이 ALS와 CMT의 중간형일 가능성도 역시 배제할 수 없다는 것이다. 증례 2는 신경전도검사 소견이 매우 비대칭적이라는 점에서 일반적인 신경침범과 구별되는데 이러한 변화가 ALS의 진행과정에서 나타나는 감각신경 침범이 매우 극단적으로 나타난 것으로 본다면 비대칭적인 운동신경 침범과 관계 있을 수 있다. 증례 3에서 보이는 혈관염 소견은 그 정도가 매우 미약하여 심한 임상양상과 부합하지 않는 병리 소견이다. 뇌경색 과거력이 있었다는 점이 혼란을 주지만 일반적인 혈관염 증거가 전혀 없고 치료에 대한 반응이 없다는 점에서 ALS와 단순히 동반된 병리소견으로 볼 수도 있을 것이다.

결론적으로 감각신경전도 검사 소견이 ALS를 진단하는데 매우 중요한 자료이지만 본 증례에서 처럼 감각신경

계에 이상이 있다고 하더라고 이것이 운동신경병을 제외하는 절대적인 기준이라고 할 수는 없으며 ALS의 질병경과에 따른 감각신경의 전기생리학적 및 병리적인 변화에 대한 분석이 필요하다. ALS와 동반된 말초신경병을 ALS의 변형으로 볼 것인지 혹은 원인 불명의 동반 질환으로 볼 것인지의 판단은 신경전도검사 및 병리소견에 대한 세심한 분석자료가 더 축적되어야 가능할 것이다.

REFERENCES

1. World Federation of Neurology Research group on neuromuscular disease. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994;124:97-107.
2. Heads T, Pollock M, Robertson A, Sutherland W, Allpress S. Sensory nerve pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1991;82:316-320.
3. Dyck PJ, Steven JC, Mulder DN, Espinosa RE. Frequency of nerve fiber degeneration of peripheral motor and sensory neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1975;25:781-785.
4. Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2000;23:344-352.
5. Mondelli M, Rossi A, Passero S, Gauzzi GC. Involvement of peripheral sensory fibers in amyotrophic lateral sclerosis: electrophysiological study of 64 cases. *Muscle Nerve* 1993;16:166-172.
6. Maldonado ME, Williams RC, Jr., Adair JC, Hart BL, Gregg L, Sibbitt WL, Jr. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus presenting as amyotrophic lateral sclerosis. *J Rheumatol* 2002;29:633-635.
7. Brownlees J, Ackerley S, Grierson AJ, Jacobsen NJ, Shea K, Anderton BH, et al. Charcot-Marie-Tooth disease neurofilament mutations disrupt neurofilament assembly and axonal transport. *Hum Mol genet* 2002;11:2837-2844.
8. Muglia M, Azppia M, Timmerman V. Clinical and genetic study of a large Charcot-Marie-Tooth type 2A family from southern Italy. *Neurology* 2001;56:100-103.
9. Vance JM. Charcot-Marie-Tooth disease type 2. *Ann NY Acad Sci* 1999;883:42-46.
10. Clemens OH, Albert CL. Hereditary motor neuropathies and motor neuron diseases: which is which, *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3:186-189.