

중증근무력증과 기타 신경근육이음부질환의 진단

아주대학교 의과대학 신경과학교실

주인수

Diagnosis of Myasthenia Gravis and Other Neuromuscular Junction Disorders

In Soo Joo, MD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

KEYWORDS

Diagnosis,
Myasthenia gravis,
Neuromuscular junction disorders

The exact diagnosis of neuromuscular junction disorders, such as myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome is important because these conditions could be properly managed with appropriate medications. Of the utmost importance in the diagnosis of these diseases are characteristic clinical features. Autoantibodies and electrodiagnostic tests as well as simple bedside examinations are also widely used for diagnosing myasthenia gravis and its related disorders.

서론

신경근이음부(neuromuscular junction, NMJ)질환은 가장 흔한 중증근무력증(myasthenia gravis, MG)과 Lambert-Eaton 근무력증후군, 보툴리누스중독(botulism) 및 선천근무력증(congenital myasthenic syndrome)을 포함한다.¹ 이 질환들은 적절한 치료에 의해서 증상이 호전되거나 완치될 수 있기 때문에 조기에 인식하고 치료하는 것이 매우 중요하다. 그러나 아세틸콜린수용체(AchR)가 60% 이상 소실되면 근위약 증상이 나타나지만 발병 초기나 경미한 경우에 환자들은 종종 피로감과 같은 막연한 증상을 보여 진단이 쉽지 않다. NMJ질환은 아주 오랫동안 약물 치료를 해야 하는 점과 약물들의 부작용을 고려한다면 정확한 진단은 필수적이다. NMJ질환의 가장 뚜렷한 특징이 일중변동(diurnal variation) 혹은 근무력피로(fatigability)를 보이는 근위약을

고려한다면 우선 이러한 증상을 보이는 모든 환자에게서 NMJ질환의 가능성을 염두에 두어야 한다. 특징적 근위약 이외에도 성별, 발생나이, 동반된 증상이나 질환, 가족력, 약물 혹은 식중독의 병력도 진단에 고려해야 할 사항들이다. NMJ질환이 임상적으로 의심되면 정확한 진단을 위해 다양한 검사들을 추가적으로 시행한다. 간단하지만 매우 의미 있는 병상검사들로부터 전기진단검사, 자가항체검사는 기본이고, 동반될 수 있는 다른 질환을 발견하기 위한 검사도 포함되어야 한다.² 각 검사들은 그들 자체의 고유한 문제점이 있기 때문에 상호보완적으로 시행한다.

중증근무력증(myasthenia gravis, MG)

1. 임상소견

MG의 가장 핵심이 되는 증상은 통증을 동반하지 않는

Received: May 30, 2014 / Accepted: June 9, 2014

Address for correspondence: In Soo Joo, MD
Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, 164 World Cup-ro, Yongtong-gu, Suwon, 442-749, Korea
Tel: +82-31-219-5175, Fax: +82-31-219-5178, E-mail: isjoo@ajou.ac.kr

Table 1. Subtypes of myasthenia gravis

	Age at onset (yr)	Thymic histology	Muscle autoantibodies	HLA associations	Comments
Early onset	<40	Hyperplasia	AChR	DR3-B8, DR9 (in Asians)	Male:female=1:3
Late onset	>40	Normal	AChR, titin, ryanodine receptor	DR2-B7	Anti-titin and ryanodine-receptor antibodies associated with severe disease
Thymoma	40-60 (usually)	Neoplasia	AChR, titin, ryanodine receptor, KCN4	Not identified	Other paraneoplastic disorders
MuSK-positive	<40 (most)	Normal	MuSK	DR14-DQ5	Marked female predominance, selective facial, oropharyngeal, respiratory weakness
Seronegative (generalized)	Variable	Hyperplasia in some	Antibodies against clustered AChR in 66%	None identified	Unidentified auto-antigen in those without low-affinity antibodies?
Ocular	Adult Childhood in Asia	Unknown	AChR in 50%	Bw46 (in Chinese)	Low-affinity AChR antibodies?

AChR, acetylcholine receptor; KCNA4, voltage-gated K⁺ channel subfamily A member 4; MuSK, muscle-specific receptor tyrosine kinase.

특정 근육의 근위약이다. 근위약은 항상 일정하지 않고 시시각각 변한다. 즉, 근육을 반복 사용하면 더 심해지고 쉬면 좋아진다. 이러한 특징적인 근위약과 단순한 피로를 혼동하여 오랫동안 진단이 지연될 수 있다.³ 대개 아침보다 오후로 갈수록 증상이 악화되지만, 간혹 아침에 일어날 때 오히려 증상이 심하다고 호소하는 경우도 있다. 근위약 이외의 근위축이나 감각기능, 건반사 등은 대개 정상이다.

초기 근위약으로 주로 눈꺼풀처짐과 복시가 가장 흔하며(66%), 입인두근육(17%)과 사지근육(10%)의 증상으로 시작할 수도 있다. 초기 눈근육(ocular muscle) 증상은 대개 2년 이내 다른 근육으로 진행하지만 10%정도는 눈근육에 국한된다. 눈근육의 증상은 전형적으로 비대칭적이며, 내직근(medial rectus)이 가장 빈번하고 심하게 침범된다. 동공반사는 정상이므로 압박성 동맥류와 같은 제3뇌신경 손상을 일으키는 질환과 구분된다. 또한 눈을 감을 때도 힘이 약하기 때문에 뇌거짓종양(pseudotumor cerebri)이나 갑상선 이상에 의한 눈증상과 감별할 수 있다. 진행외안근마비(progressive external ophthalmoplegia)를 보이는 사립체근육병이나 안구인두근육디스트로피(oculopharyngeal muscular dystrophy)도 눈꺼풀처짐이 주된 증상 중 하나이지만 대칭적이고 일중변동이 없는 점에서 MG와 감별된다.

입인두근육의 근위약은 목소리 변화나 씹거나 삼킴장애를 유발하며, 웃을 때 마치 개가 으르렁거리는 듯한 특징적 얼굴표정(snarl)을 보일 수 있다.⁴ 이러한 증상은 찬물을 마시거나 세수를 할 때 호전되기도 한다. 이외에도 눈꺼풀 처짐이 심한 쪽의 눈꺼풀을 들어올리면 반대편 눈꺼풀이 처지거나(enhanced ptosis sign), 눈을 감았다가 뜰 때 눈꺼풀이 일시적으로 떨리는 소견(Cogan's lid twitch)⁵과 눈을 감는 근육이 약해서 지속적으로 눈을 감지 못해 눈의 흰

자위가 보이는(peek sign)⁶ 신체적 징후도 진단에 도움이 된다.

MG는 임상양상, 호발하는 성별과 나이, 자가항체의 종류와 기승섬의 이상 유무에 따라 몇 가지로 구분된다(Table 1).⁷

2. 병상검사

MG는 온도에 민감하게 반응한다. 아직 정확한 기전은 모르지만, 이온통로의 전도도(conductance), 아세틸콜린(Ach)의 가수분해 속도, 혹은 시냅스소포 내로 Ach 이동 등의 변화에 의한 것으로 생각된다.⁸ MG 환자의 근육을 차게 하면 신경근육전달을 촉진하여 종판전위가 향상되어 증상이 호전된다. 얼음찜질검사(icepack test)는 얼음을 증상 있는 눈에 2-5분 대면 눈꺼풀처짐이나 복시가 좋아진다(눈꺼풀처짐의 경우 2 mm 이상, 복시는 안구편위가 50% 정도 감소).⁹ 민감도는 80%이상이고 특이성은 100%에 근접한다. 비교적 단순하면서도 정확하고 쉽게 시행할 수 있어 MG의 진단에 매우 중요하다. 그러나 거짓음성이나 거짓양성이 있을 수 있다.

약물로서도 MG를 진단할 수 있다. 가장 널리 사용되는 에드로포니움(텐실론)이나 네오스티그민은 정맥 내 혹은 근육 내 주사로 검사하지만, 수일 동안 경구로 피리도스티그민을 투여하는 방법도 때때로 유용할 수 있다. 작용시간이 30초 이내에 나타나는 에드로포니움은 총 10 mg까지 사용할 수 있지만, 반드시 모든 용량을 사용할 필요는 없다. 1-2 mg을 정맥 내 주사하고 나서 60초간 경과를 관찰한 다음, 필요하다면 3, 5 mg을 순차적으로 주사한다. 정상 근육은 10 mg으로 근위약이 나타나지 않는다. 아트로핀을 미리 사용할 필요는 없지만 심한 서맥이 발생하면 반드시 사용한다. 민감도와 특이성이 비교적 높지만 역시

거짓양성이 있을 수 있다. MuSK양성 MG (MuSK-MG)도 이 검사에 양성반응을 보일 수 있지만 AchR양성MG에 비해 낮은 편이고 특히 기존의 근위약을 악화시킬 수 있으므로 주의해야 한다.¹⁰ 아쉽게도 에드로포니움은 현재 우리나라에서 이용할 수 없어 작용시간이 느린 네오스티그민을 MG진단에 이용하고 있는 실정이다. 네오스티그민 1.5 mg을 근육 내 주사(정맥 내 주사일 경우 0.5 mg)하고 나서 20분에 최대 효과에 도달하여 1시간 정도 지속된다. 네오스티그민의 무스카린 효과를 차단하기 위해 역시 아드로핀 0.8 mg을 수분 전에 투여한다.

3. 항체검사

MG 환자의 약 80%는 AchR에 대한 자가항체를 가지고 있다. AchR자가항체의 생성에 T-cell, 특히 CD4⁺T 세포가 중요하다. 항체는 몇 가지 종류가 있지만, radioiodinated α -bungarotoxin 표지자를 부착한 인간골격근의 순수 AchR에 결합하는 항체(binding antibody)가 가장 널리 사용되며, 검사의 민감도는 안구MG의 경우 50-75%, 전신MG는 70-95%이다.¹¹ 차단(blocking)항체나 조정(modulating)항체도 있지만 추가적 진단효과는 거의 없다. 거짓양성을 보이는 경우는 자가면역간질질환, 전신루프스, 염증신경병, 근위축삭경화증, 페니실라민을 사용하는 류마티스관절염, MG를 동반하지 않는 흉선종, 그리고 후천자가면역MG의 직계가족 등이다. 자가항체의 혈중 농도와 임상증상과는 연관이 없고, 면역치료를 하면 대개 농도가 감소하지만 어떤 환자는 증상이 호전되에도 불구하고 오히려 증가할 수 있어 치료에 대한 반응의 지표로는 적당하지 않다. 증상 초기에 항체가 정상이었다가 병이 진행함에 따라 점차 농도가 올라갈 수 있으므로 증상 발현 6개월 내지 1년 이내에 시행한 검사가 정상이면 이후 반복검사가 필요하다.

AchR자가항체 음성인 환자에서 AchR의 근집화에 중요한 MuSK (muscle specific kinase)와 agrin수용체인 LRP4 (low-density lipoprotein receptor related protein 4)에 대한 자가항체가 발견되었다. MuSK자가항체는 IgG4 subclass이므로 보체(complement)를 활성화하지 않는다. 또한 AchR자가항체와 달리 혈중농도는 질병활성도와 연관이 있다.¹² MuSK자가항체는 순수 안구MG에서 거의 발견되지 않는다. 이외에도 항가로무늬근항체(anti-striational muscle antibody)도 MG에서 흔히 발견되지만 병원성(pathogenic)은 아니고 흉선종의 유무를 예견하는 데 그 의의가 있다. 즉, MG가 50세 이전에 발현하면서 항체의 농도가 높으면 60%에서 흉선종을 가지고 있다.¹³

4. 전기진단검사

MG를 진단하는 데 있어서 가장 중요한 검사 중 하나가 반복신경자극검사(repetitive nerve stimulation test, RNST)이다. 그러나 다른 질환의 동반 유무를 확인하기 위해 신경전도 및 침근전도검사도 반드시 필요하다. 단일섬유근전도(single fiber EMG, SFEMG)도 MG진단에 매우 예민한 검사이고, 특히 안구MG진단에 도움이 되지만 검사에 많은 시간과 경험이 필요하다.

RNST는 신경근육전달질환을 진단하는 데 가장 널리 사용되고 있다. 자가항체검사보다 조금 더 예민한 검사이지만, 검사방법, 질병의 중증도, 검사하는 근육의 수와 분포 및 운동여부에 따라 민감도가 달라질 수 있다.¹⁴ 2-5 Hz빈도로 5-6회 자극하고 나서 첫째 복합근육활동전위(compound muscle action potential, CMAP)의 진폭과 넷째 혹은 다섯째 CMAP의 진폭을 비교한다. MG는 대개 초기 CMAP 진폭은 정상이지만 자극이 반복되면 진폭이 줄어드는 감소반응을 보인다. 10% 이상 감소반응이면 양성으로 판단한다. 전신MG는 75-85%, 안구MG는 50% 미만의 환자에서 감소반응을 보인다. 간혹 검사의 양성률을 높이기 위해 고빈도 자극(6-12 Hz)이나 운동과 허혈상태를 유도한 후에 실시하는 “이중단계신경자극(double-step nerve stimulation)”이 이용되기도 한다.^{15,16} 만약 의미 있는 감소반응이 관찰되지 않으면, 25-50 Hz 고빈도자극이나 최대수의운동(maximal voluntary exercise)을 30-60초 한 다음 동일한 검사를 실시한다. 이러한 자극은 10-60초 동안 중판전위를 증가시키고(활성후촉진, post-activation facilitation), 이후 3-5분 사이에 활성후소진(post-activation exhaustion)을 보여 안정상태에서는 보이지 않던 감소반응을 유도함으로써 경미한 NMJ질환의 진단율을 높일 수 있다. 활성후촉진은 대개 10-25%의 진폭증가를 보이고 50%를 넘는 경우는 드물다. RNST를 시행할 때 체온은 32-36°C를 유지하고 가급적 검사 전 12시간 이상 항콜린에스테라제 복용을 중단한다. 만약 연수나 호흡증상이 심해 환자의 안전에 위험이 예상되면 투약직전에 검사한다.

SFEMG검사는 특수 침을 사용하여 동일한 운동단위에 속하는 2-3개의 근섬유로부터 발생하는 활동전위를 기록한다. 한 쌍의 근육활동전위를 지속적으로 기록하면서 개개 활동전위의 시간고정발사(time-locked firing)의 잠복기 변동을 측정한다. 연속적으로 50개의 방전(discharge)을 측정하여 평균연속차(mean consecutive difference, MCD) 혹은 지터(jitter)를 계산한다. 하나의 근육에서 최소 20번의 지터를 측정한다. 20번 중 한번 이상(5%) 정상MCD한계를 넘으면 비정상 지터라고 간주한다. 지터가 80-100 μ sec 넘

으면 차단(blocking)이 발생한다. 근육활동전위를 지속적으로 기록하기 위해 근육을 가볍게 수축한 상태로 유지해야 한다. 만약 의식이 없거나 소아처럼 협조가 되지 않으면 단극전극을 사용해서 종관 지역의 신경을 계속 자극한다. 이 검사는 NMJ질환을 진단하는 데 가장 예민한 검사(98% 민감도)지만 특이성이 낮다. 그러나 신경전도검사와 침근전도검사에서 정상이라면 다른 신경근육질환을 배제할 수 있어 특이성이 크게 높아진다.

신경전도검사는 말초신경병의 유무를 확인하기 위해 시행하며, MG의 경우 증상이 아주 심하지 않으면 정상소견을 보인다. 침근전도검사는 근육질환 및 기타 신경근육질환을 배제하기 위해 실시한다. 경미한 상태는 정상이지만 증상이 심하면 운동단위의 진폭과 위상의 변동을 관찰할 수 있다. 또한 신경근육전달의 심한 차단으로 운동단위의 진폭이 작아지고 지속기간도 짧아져서 마치 근육병 양상의 운동단위 모습을 보이지만 간섭양상(interference pattern)은 정상이다. 더 심하면 동원(recruitment)도 감소한다. 이러한 이상 소견은 에드포포니움과 같은 항콜린에스테라제에 의해 역전될 수 있다. 근위축이 있는 MuSK-MG에서 근육병성과 신경병성 운동단위전위를 모두 보일 수 있어 침근전도검사가 특히 중요하다.

5. 기타 진단검사

홍선종이나 홍선비대의 유무를 위해 홍부단순방사선사진 혹은 컴퓨터단층촬영을 반드시 시행한다. 시냅스 후 세포막의 구조변화나 미세조말판전위(miniature endplate potential)의 감소를 확인하기 위해 근육조직검사와 세포내기록(intracellular recording)을 추가적으로 측정할 수 있다.

기타 신경근이음부질환(other neuromuscular junction disorders)

1. Lambert-Eaton근무력증후군

주로 사지의 근위 근육에 침범하고 건반사 감소 혹은 소실, 구갈과 같은 자율신경 증상이 특징이다. 환자의 60%는 소세포폐암과 관련이 있다. P/Q형 전압작동칼슘통로(voltage gated calcium channel)에 대한 항체가 90%에서 양성이지만, 이러한 항체는 Lambert-Eaton근무력증후군이 없는 소세포폐암이나 기타 신생물탈립증후군, 심지어 자가면역 MG와 근위축측삭경화증에서도 나타날 수 있다. 이외에도 anti-Ca 2.1 자가항체, N-type전압작동칼슘통로 자가항체도 양성일 수 있다. 소세포폐암을 동반한 환자는 anti-glial nuclear antibody (AGNA)와 anti-SOX1 antibody가

50%이상에서 발견된다. CMAP 진폭은 증상이 있는 근육에서 감소한다. RNST는 저빈도에서 감소반응을, 고빈도 자극이나 10초간의 단기간운동(short duration exercise) 후에 CMAP 진폭이 2배 이상 커지는 증가반응이 특징이다. 따라서 특정한 원인 없이 CMAP의 진폭이 낮다면 반드시 단기간운동을 시행한다. 증상이 경미하면 CMAP 진폭이 정상이고 특징적 증가반응을 보이지 않기 때문에 MG와 감별이 쉽지 않다.

2. 보툴리누스중독(botulism)

급성으로 빠르게 진행되는 안구인두근위약으로 시작하여 하행하는 사지의 근위약과 호흡장애가 임상적 특징이다. 다양한 자율신경 증상도 보일 수 있다. 진단은 병력과 특징적 임상증상을 바탕으로 대변, 혈액, 혹은 오염된 음식물에서 *Clostridium botulinum*을 확인하면 된다.

독소는 소포의 도킹과 융합을 방해하여 신경종말로부터 Ach 분비를 억제하여 매우 낮은 종관전위를 유도한다. 따라서 CMAP의 진폭이 낮고 저빈도반복자극에서 경미한 감소반응을 보인다. 고빈도자극에서도 Lambert-Eaton근무력증후군과 달리 극적인 증가반응(촉진)을 보이지 않는다. 침근전도검사서 근위약 정도에 비례하는 짧은 지속기간의 운동단위전위와 섬유자발전위가 관찰되어 급성운동축삭신경병(AMAN)이나 심한 급성근육병과 감별이 필요하다. 임상적으로 보툴리누스중독이 의심되면 고빈도반복자극이나 단기등척운동을 30초 이상 오랫동안 계속하는 것이 중요하다.

3. 선천근무력증(congenital myasthenic syndrome)

신경근육전달에 관여하는 종관 단백질의 유전적 결함에 의해 발생한다. 연접전, 연접, 연접후 결함으로 구분하고 현재까지 14개의 유전자 변이가 확인되었지만 아직도 50% 이상은 원인유전자를 모른다. 혈청음성MG 환자, 근긴장저하와 더불어 운동발달이 늦은 영아, 근위약과 근육발달이 제대로 이루어지지 않은 소아, 혹은 어릴 때 신경근육 문제의 병력이 있었던 어른의 경우에 이 증후군을 의심해야 한다. 임상양상, 약물에 대한 반응, 혈액검사, 신경생리학적 검사소견과 근육조직검사를 통한 형태학적 분석과 전기생리학적 결과 등을 토대로 감별한다.¹⁷

결론

변동을 보이는 근위약이 NMJ질환의 가장 뚜렷한 특징이므로 이러한 증상을 보이면 일단 의심해야 한다. 특징적

임상양상, 혈청검사 및 전기진단검사를 통하여 비교적 진단이 쉬운 편이지만, 간헐적으로 막연한 피로감이나 경미한 NMJ질환은 임상증상만으로 진단이 쉽지 않다. 약물을 이용한 검사, 얼음찜질검사 혹은 혈액검사 등이 진단에 중요한 역할을 하지만 이들 검사의 민감도와 특이성은 검사의 종류, 병의 아형과 중증도에 따라 편차가 심하다. 따라서 신경전도 및 침근전도, 저빈도와 고빈도RNST, 그리고 SFEMG 등의 다양한 전기진단검사들도 NMJ질환을 진단하는데 있어서 중요하지만 이 또한 마찬가지이다. Lambert-Eaton근무력증후군이나 일부 선천근무력증은 매우 특징적 소견을 보여 쉽게 진단할 수 있다.

REFERENCES

1. Liang CL, Han S. Neuromuscular junction disorders. *PMR* 2013; 5:S81-88.
2. Howard JF Jr. The diagnosis of myasthenia gravis and other disorders of neuromuscular transmission. In Engel AG. *Myasthenia gravis and myasthenic disorders*. 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2012;108-129.
3. Burgers KE. *The onset, early treatment, diagnosis and psychosocial effects of myasthenia gravis*. The University of North Carolina, Chapel Hill, 1983.
4. Howard JF Jr. Myasthenia gravis in the elderly. In: Mark MH, Sage JJ. *Practical neurology of the elderly*. 1st ed. New York: Marcel Dekker. 1996;189-236.
5. Cogan DG. Myasthenia gravis: A review of the disease and a description of lid twitch as a characteristic sign. *Arch Ophthalmol* 1976;74:217-221.
6. Osher RH, Griggs RC. Orbicularis fatigue: the "peek" sign of myasthenia gravis. *Arch Ophthalmol* 1979;97:677-679.
7. Meyer A, Levy Y. Geoepidemiology of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2010;9:A383-386.
8. Richer K, Hertel G, Stodieck S. Influence of temperature on neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J Neurol* 1977; 216:273-282.
9. Golnk KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test in the differential diagnosis of myasthenic diplopia. *Ophthalmology* 1999;106:1282-1286.
10. Evoli A, Pauda L. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun Rev* 2013;12:931-935.
11. Lennon VA. Myasthenia gravis: Diagnosis by assay of serum antibodies. *Mayo Clin Proc* 1982;57:723-724.
12. Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marini M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 2006;67:505-507.
13. Gilhus NE, Aarli JA, Matre R. Myasthenia gravis: Difference between thymoma-associated antibodies and cross-straitional skeletal muscle antibodies. *Neurology* 1972;34:246-249.
14. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16:459-467.
15. Caliandro P, Evoli A, Stalberg E, Granata G, Tonali P, Pauda L. The difficulty in confirming clinical diagnosis of myasthenia gravis in a seronegative patient: a possible neurophysiological approach. *Neuromuscul Disord* 2009;19:825-827.
16. Temucin CM, Arsava EM, Nurlu C, Demirci M. Diagnostic value of double-step nerve stimulation tests in patients with myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2010;121:556-560.
17. Finlayson S, Beeson D, Palace J. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Pract Neurol* 2013;13:80-91.