

신경근육접합질환의 임상진단

아주대학교 의과대학 신경과학교실

주인수

Clinical Diagnosis of Neuromuscular Junction Disorders

In Soo Joo, MD

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

KEYWORDS

Neuromuscular junction disorders,
Diagnosis,
Clinical presentation,
Pharmacologic methods,
Serologic tests

The neuromuscular junction is a specialized myoneural synapse that is a target for a variety of disorders including autoimmune origin. Although myasthenia gravis, the most common autoimmune neuromuscular junction disorder, is characterized by weakness of muscles that increases with repetitive use and improves with rest, disorders of the neuromuscular junction have a wide range of clinical presentations. This frequently poses a diagnostic challenge to clinicians. The exact diagnosis of neuromuscular junction disorders requires detailed history and physical examination, several pharmacological methods, neurophysiologic testing, and serologic or immunologic tests. The clinical presentation determines which diagnostic tests should be used in patients with these disorders.

신경근육접합(neuromuscular junction)은 여러 형태의 질환이나 약제에 의해서 기능 이상을 초래한다. 중증근무력증(myasthenia gravis, MG)이 가장 흔한 형태의 신경근육접합 질환(neuromuscular junction disorder)이지만, 이외에도 특히, Lambert-Eaton 증후군(LEMS), 선천근육무력증후군(congenital myasthenic syndrome, CMS), 보툴리눔독소증(botulism)과 유기인산염을 포함하는 여러 종류의 약제 등이 신경근육전달에 영향을 줄 수 있다. 최근 MG 환자의 유병률이 급격하게 증가하고 있으며,¹ 이는 치료 약제나 기계호흡 등의 치료 기술의 발전으로 인한 사망률의 감소와 더불어 연장된 평균 수명이 그 이유가 되겠지만, 다양하게 고안된 진단방법에 의해 진단율이 향상된 것도 간과할 수 없는 이유이다.

이러한 질환의 가장 특징적 증상은 일부 특정 근육에서 계속 사용하면 근력약화가 악화되고 쉬면 좋아지는 기복(fluctuating) 현상이다.² 그러나 이외에도 다양한 증상을 보일

수 있으므로 임상증상만으로 진단이 쉽지 않다. 신경근육 접합질환의 정확한 진단을 위해 우선 자세한 병력 청취가 무엇보다 중요하다. 어느 부위에 근력약화가 있는지, 근력 약화의 특징이 무엇인지, 혹은 어떤 증상이 동반되었는지에 따라 신경근육접합의 병변 부위를 대체로 짐작할 수 있다. 신체진찰 또한 의미 있는 진단 과정 중 하나이다. 예를 들면, MG 환자에서 Cogan's twitch response를 관찰할 수 있으며,³ LEMS환자는 단기간 운동 후 건반사의 회복을 보인다.⁴ 병의 진행시기 또한 진단에 영향을 줄 수 있다. MG의 경우, 발병 후 1년 이내 약 58%가, 2년 이내 80%가 정확하게 진단된다.⁵

병력과 신체진찰의 소견을 바탕으로 이루어진 임상진단은 다양한 검사방법으로 확진할 수 있다(Table 1). 이러한 방법은 크게 세 가지로 구성된다.⁶ 첫째, 여러 가지 약물을 사용하여 증상의 변화를 관찰하는 약물진단검사, 둘째, 자가항체 유무를 확인하는 면역학적검사, 마지막으로 반복신

Address for correspondence: In Soo Joo, MD

Department of Neurology, Ajou University College of Medicine,
5 San, Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon, 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5172, FAX: +82-31-219-5178, E-mail: isjoo@ajou.ac.kr

Table 1. Diagnosis of neuromuscular junction disorders⁶

Pharmacologic tests
Edrophonium
Neostigmine
Pyridostigmine
Electrophysiologic tests
Repetitive nerve stimulation
Single-fiber electromyography
Immunologic tests
Myasthenia gravis
Acetylcholine receptor antibodies (binding, blocking, modulating)
Antistriational antibodies
Anti-titin, antiryanodine receptor antibodies
Antibodies to muscle-specific receptor tyrosine kinase
Lambert-Eaton myasthenic syndrome
Antibodies to the voltage-gated calcium channel
Miscellaneous
Ice-pack test
Muscle biopsy

경자극을 통한 복합근육활동전위의 진폭 변화를 관찰하는 전기생리학적검사 등이다. 여기에서는 신경근육접합질환을 정확하게 감별진단하기 위한 접근 과정과 그 과정에서 이용되는 다양한 검사의 종류, 검사의 감수성 및 특이성을 알아보고자 한다. 신경생리검사는 다른 분야에서 자세히 설명되므로 여기에서는 언급을 피한다. 이 글의 대부분은 가장 흔한 연접후(postsynaptic) 신경근육접합질환인 MG에 초점을 맞추어 설명하겠지만 반드시 감별해야 할 중요한 다른 신경근육접합질환도 함께 다루고자 한다.

중증근무력증(Myasthenia gravis, MG)

1. 임상증상과 진찰

MG는 연접후 신경근육접합질환으로 발생 빈도가 가장 높고 임상적으로 기복이 있는 근력약화가 특징이다. 근력 약화는 모든 근육에 나타나는 것이 아니라 일부 근육에 국한되어 나타나므로 어떤 근육이 침범되었는지에 따라 다양한 임상증상을 보인다. 눈근육에 침범하는 경우, 복시(diplopia)와 눈꺼풀처짐(ptosis), 광공포증(photophobia) 등의 증상을 보이지만 동공기능은 정상이다. 많은 신경근육질환에서도 이와 같은 증상을 보이지만, MG와는 달리 대칭적 증상을 보인다. 눈근육의 근력약화로 인해 ‘Cogan’s lid twitch’, ‘신속운동흔들림(saccadic jitter)’, ‘근육약화에 의한 눈떨림(gaze paretic nystagmus)’ 등의 징후를 관찰할 수 있다. 환자와 면담도중 기복을 보이는 눈꺼풀처짐이 한쪽 혹은 비대칭으로 나타난다면 MG를 강력하게 의심할 수 있다. 때때로 환자는 눈꺼풀처짐을 보완하기 위해 이마에 주름을 짓기도 한다.

Table 2. Myasthenia gravis differential diagnosis

Other neuromuscular junction disorders
Congenital myasthenic syndromes
Botulism
Lambert-Eaton syndrome
Cranial nerve palsies
Diabetes
Intracranial aneurysm
Trauma (e.g., orbital fractures)
Congenital (e.g., Dwayne syndrome)
Infections (e.g., basilar meningitis)
Inflammation (e.g., cavernous sinus syndromes)
Neoplasm (e.g., basilar meningioma)
Horner's syndrome
Muscle diseases
Myotonic muscular dystrophy
Oculopharyngeal muscular dystrophy
Mitochondrial myopathies (e.g., chronic progressive external ophthalmoplegia)
CNS Pathology
Stroke
Demyelinating disease
Other
Motor neuron disease
Metabolic disease (e.g., thyroid disease)

눈돌레근육의 약화는 눈을 뜨고 감을 때 어려움을 초래하여 벨 현상(Bell's phenomenon)이나, 드물지만 ‘peek’ 징후⁹를 보인다. 입돌레근육의 기능 장애가 있는 환자에서 웃을 때 입꼬리가 올라가지 않는 소위 ‘myasthenic sneer’¹⁰도 관찰할 수 있다. 입인두(oropharyngeal) 근육과 성대를 침범하면 말이 느려지거나 목소리가 변할 수 있고, 고음을 지속적으로 낼 때 갑자기 음의 주파(frequency)가 감소하는 ‘sinking pitch sign’¹¹을 보이기도 한다. 음식을 씹거나 삼키기 어려워지며, 특히 뜨거운 액체 류가 고체나 차가운 것에 비해 더욱 심하여 탈수를 초래할 수 있다. 목의 근력 약화도 MG 환자에서 보일 수 있는 증상으로 대개 통증을 동반하지 않는다. 주로 목의 굽힘근(flexor)이 약해지지만 때때로 펴근(extensor)의 근력 약화로 인해 ‘dropped head sign’¹²을 보인다. 이외에도 사지의 다양한 근육, 특히 몸쪽(proximal)근육의 근력약화 증상이 더욱 빈번하며, 여성 환자에서 바깥조임근(external sphincter)의 약화로 스트레스 요실금 현상이 일어날 수 있다. 그러나 무엇보다 MG 환자에서 가장 심각하고 위험한 증상은 호흡근육 약화에 의한 호흡곤란이다. 초기 증상의 발현 빈도를 보면, 복시(25%)와 눈꺼풀처짐(25%)이 가장 흔하며, 이러한 증상들은 1개월 이내 약 80%의 환자에서 관찰된다. 다음으로 숨뇌(bulbar, 10%), 하지(10%)와 전신 증상(10%)의 순이고, 호흡장애만 보인 경우도 1% 정도이다.¹³

MG환자에서 근육을 차게 하면 신경근육전달을 촉진시켜 종판전위(endplate potential, EPP)가 향상된다.¹⁴ 이러한 원리

를 이용한 것이 'ice-pack' 검사이다. 눈꺼풀처짐이 있는 눈꺼풀에 약 2분 동안 차가운 찜질을 하면 증상이 호전(대개 2 mm 이상)된다. 검사의 감수성과 특이성은 89%와 100% 정도로 상당히 진단적 가치가 있는 검사로 알려져 있고,¹⁵ 간혹 에드로포니움 검사에서 음성을 보인 환자에서도 양성 반응을 보인다. 그러나 때때로 미토콘드리아 근육병이나 후교통동맥류에서 거짓양성을 보이기도 한다.⁵

MG 환자의 약 85%는 아세틸콜린수용체(acetylcholine receptor, AChR)에 대한 항체를 가지고 있다. 항체가 없는 나머지 15% 환자를 혈청음성 중증근무력증(seronegative myasthenia gravis, SNMG)이라고 하며, 이 중 약 40%에서 근육특이티로신키나아제(muscle-specific tyrosine kinase, MuSK)에 대한 자가 항체가 발견되었다. 이 아형의 임상적 특징은 눈 근육보다 숨뇌와 머리(cranial)근육 약화 증상을 주로 보이고 근육의 위축이 동반된다.^{16,17} 팔, 다리의 근력약화는 MG에 비해 심하지 않는 반면, 호흡위기의 발생빈도가 높다. 40세 미만의 젊은 여성에서 호발하며, 콜린에스테라이스억제제(cholinesterase inhibitor)보다 면역치료가 더 효과적이다. 항 MuSK 항체가 없는 SNMG 환자는 항체양성 MG 환자의 임상 양상과 비슷하지만 그 정도가 덜하고 숨뇌 근력약화의 빈도도 훨씬 드물다.

2. 약물진단검사

신경근육전달을 촉진하는 약물을 이용하여 MG를 진단할 수 있다. 가장 대표적이고 잘 알려진 약물진단검사가 작용 시간이 매우 짧은 콜린에스테라이스억제제인 에드로포니움 검사이다.¹⁸ 효과는 30초 이내 나타나서 5-10분 지속된다. 약물에 의해 객관적으로 확실한 효과가 나타날 때 비로소 양성반응으로 인정된다. 방법은 시험 삼아 2 mg을 먼저 정주하고 효과가 나타날 때까지 추가로 3-8 mg을 투여하거나, 혹은 총 용량이 10 mg이 되도록 주사한다. 각 용량을 주고 60초 정도, 전체 용량을 주고 나서 3-5분간 객관적 증상의 변화를 관찰한다. 부작용으로 과다한 침 분비와 발한, 오심과 복통, 근육다발수축(fasciculation), 저혈압과 서맥이 있다. 서맥이 심하면 0.4-2 mg 정도의 아트로핀을 주사한다. 숨뇌근육이나 입인두근육의 약화가 있는 환자는 약물에 의해 침 분비가 증가하여 호흡장애를 일으킬 수 있으므로 특히 주의해야 한다. 검사의 감수성은 눈근육무력증(ocular myasthenia gravis)의 경우 60-95% 정도이고 전신근육무력증은 71.5-95%이지만,¹⁹ 특이성에 대한 정확한 보고는 없다. LEMS나 보툴리눔독소증과 같은 신경근육접합질환에서도 양성을 보일 수 있지만, 운동신경원병, 뇌간종양, 압박성동맥류, 길랑-바레 증후군과 심지어 정상 대조군에서조차 거짓양성

반응을 보일 수 있다.

또 다른 약물진단검사는 네오스티그민검사이다.²⁰ 0.5 mg의 네오스티그민을 근육내 혹은 피하로 주사하고 증상의 변화를 관찰한다. 작용은 주사 후 5-15분에 나타나고 작용 시간이 길어 소아환자의 평가에 유용하다. 간혹 피리도스티그민이나 네오스티그민을 경구로 투여하고 효과를 관찰하는 방법도 있지만 결과 해석에 주의를 요한다. 대개 MuSK 항체양성 SNMG 환자는 에드로포니움이나 피리도스티그민 검사에 별 다른 반응을 보이지 않고 오히려 증상을 악화시킬 수 있다.²¹

3. 면역학적 검사

항AChR 항체의 존재는 후천성 MG 환자를 진단하는데 매우 중요하다. 가장 널리 사용되는 측정법은 골격근에서 추출한 순수 AChR를 이용하여 radioiodinated α -bungarotoxin을 부착시키는 방법이다. 검사의 민감성은 전신근무력증의 경우 70-95%, 눈근무력증은 50-75% 정도이다.²² 항체의 혈중 농도로서 병의 심한 정도를 정확하게 예견할 수 없지만 대체로 전신(generalized) MG 환자에서 높은 경향을 보인다. 그러나 개개의 환자에서 항체의 농도는 임상상태와 밀접한 관계가 있고 스테로이드 치료와 가슴샘절제술 후에 농도가 변한다. 자가면역 간질환, 전신루프스, 염증신경병증, 근위축성측삭경화증 등과 같은 상태에서도 거짓양성을 보일 수 있으나 검사의 특이성은 매우 높다. 지금 측정되고 있는 항체는 대부분 결합(binding)항체이지만, 이외에도 차단(blocking)항체나 조정(modulating)항체도 드물게 발견된다. 이들 항체는 대개 결합 항체와 같이 존재하므로 추가적 진단 효과는 거의 없는 것으로 알려져 있다. 다만 가슴샘종(thymoma)이 있는 MG 환자에서 조정항체가 자주 발견되므로 이 항체가 높다면 가슴샘종에 대한 조사가 필요하다.²³

항AChR 항체 음성 환자의 약 40% 정도는 MuSK에 대한 항체를 가지고 있다. MuSK는 태아의 발달과정 동안 AChR이 무리(clustering)를 이루는데 중요한 역할을 한다. MG환자에서 항MuSK 항체의 작용기전은 자세히 알려져 있지 않지만, 항AChR 항체와 달리 주로 IgG4이므로 보체(complement)의 활성을 통한 AChR의 소실을 초래하지 않는다.²⁴ 항MuSK 항체 양성인 SNMG 환자에서 혀를 포함하는 근육들에서 근육위축이 관찰되는데, 이는 MuSK 항체가 근육위축과 관련된 유전자 발현을 촉진시키는 것으로 알려져 있다.²⁵ 최근에는 항MuSK 항체 음성인 SNMG에서도 비록 친화력은 낮지만 AChR에 결합하는 면역글로불린(IgG1) 항체가 발견되어²⁶ 향후 이들 환자에서도 면역학적 진단이 가능할 것으로 생각된다.

MG 환자에서 발견되는 다른 형태의 항체는 가로무늬근 (striated muscle)에 대한 항체, 항titin항체, 혹은 ryanodine 수용체에 대한 항체이다. 성인 MG 환자의 약 30%에서 측정되지만 가슴샘종이 동반되어 있는 경우 그 빈도는 80% 이상까지 올라가며,²⁷ titin에 대한 항체의 빈도가 더 높다. 따라서 이러한 항체들은 40세 미만의 MG 환자에서 가슴샘종의 동반 여부를 확인할 수 있는 지표로서 유용하다. 그러나 페니실라민 치료와 연관된 류마티스관절염, LEMS, 골수이식을 받은 환자들에게서도 나타날 수 있다.²⁷

4. 기타

MG 환자는 갑상선병, 류마티스관절염과 전신홍반루프스 등의 자가면역병을 자주 동반하므로 이에 대한 검사를 시행해야 한다. 가장 중요한 동반 질환은 흉선 이상으로 환자의 10-15%에서 가슴샘종이 발견되므로 반드시 가슴 CT나 MRI 검사가 요구된다.²⁸ 가슴샘종이 있는 모든 환자들은 혈청 AChR 항체의 수치가 증가되어 있고 골격근 항체(skeletal muscle antibody) 또한 대부분 환자에서 높다. 특히 45-50세 미만의 환자에서 striational antibody가 있으면 가슴샘종이 동반되었을 가능성이 매우 높다.

이와 같은 진단방법을 통하여 MG를 시사하는 다양한 질환 (Table 2)들을 감별할 수 있으며, 각각의 질환에 대한 진단적

검사 방법은 Table 3에서 보는 바와 같다.

Lambert-Eaton 증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)

이 증후군은 신경근육접합의 연접전(presynaptic) 이상에 의해 발생하며, 주로 팔다리의 몸쪽 근육의 근력약화가 기복을 보이는 것이 특징이다. 이외에도 근육통이나 근육경직, 입마름, 동공이상, 발기부전 등의 자율신경 증상을 종종 동반하지만, MG에 흔한 눈꺼풀처짐, 복시, 삼킴곤란과 호흡장애 등의 증상은 드물다. 증상은 오랜 시간에 걸쳐 서서히 진행된다. 환자의 약 절반에서 단기간의 운동으로 근력약화가 호전되는 특징을 보이지만 지속적으로 운동하면 힘은 더욱 감소한다.²⁹ 환자로 하여금 검사자의 손을 강하게 잡아 보라고 할 때, 처음에는 악력이 약하다가 5초에 걸쳐 점차 악력이 강해지는 것은 느낄 수 있다('Lambert 징후'). 건반사는 대개 없거나 저하되어 있지만, 이 역시 단기간의 운동 후에 나타나거나 항진될 수 있다.²⁹ 에드로포니움이나 피리도스티그민은 증상을 호전시킬 수도 있지만 MG와 같이 극적인 효과를 기대하기 어렵다.

LEMS가 MG보다 발생 빈도가 현저히 적지만(1:10 정도), 임상적 중요성은 약 절반의 환자에서 악성종양, 특히 폐의 소세포암종(small cell carcinoma)이 동반된다는 점이다.³⁰ 악성종양은 증상이 시작되고 2년 이내 대부분 발생하며, 특히

Table 3. Selection of the diagnostic tests based on clinical features⁶

Distribution of Weakness	Bedside Test	Sensitivity, %	Edx Test (muscle)	Sensitivity, %	Immunologic	Sensitivity, %	Other
Ocular	Edrophonium Ice pack*	60-95 89	SFEMG (facial)	90	AChR-Ab	50	
Oropharyngeal	None		RNS (limb/cranial) SFEMG (limb/facial)	60 99	AChR-Ab MuSK-Ab (if above negative)	85 40-50	
Generalized (reflexes normal, no autonomic signs), suspect MG	None		RNS (limb/cranial) SFEMG (limb/facial)	60 99	AChR-Ab MuSK-Ab (if above negative)	85 40-50	
Generalized (hyporeflexia, autonomic signs), suspect LEMS	None		RNS (hand) SFEMG (limb)	98 100	VGCC-Ab	90	
Suspect botulism	None		RNS (limb)	?	None		
Suspect CMS	None		RNS (limb)*	?	None		Muscle biopsy

Edx, electrodiagnostic; SFEMG, single-fiber electromyography; AChR-Ab, acetylcholine receptor antibody; RNS, repetitivenerve stimulation; MuSK-Ab, muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody; MG, myasthenia gravis; LEMS, Lambert-Eaton myasthenic syndrome; VGCC-Ab, voltage-gated calcium channel antibody; CMS, congenital myasthenic syndrome.*Only if ptosis is present.

50세 이상의 고령 혹은 흡연자에게 빈번하게 동반되므로 이에 대한 검사가 반드시 필요하다. LEMS는 다양한 자가면역질환을 동반한다. 악성종양이 없는 LEMS 환자가 있는 환자에 비해 악성빈혈(pernicious anemia)이나 갑상샘저하증과 같은 자가면역질환을 4배 이상 동반한다(27% vs 6%).³¹ 갑상샘, 벽세포(parietal cell), 혹은 가로무늬근과 같은 기관특이항체(organ-specific antibody)나 ANA와 같은 비기관특이항체(non-organ specific antibody)도 흔히 발견된다.

LEMS 환자의 혈청을 동물에게 주입하면 증상이 재현되고 특징적인 전기신경생리학적 소견을 보여 이것이 자가면역질환임을 의미한다. 발병기전은 콜린성 신경말단에 존재하는 P/Q형 전압관문칼슘통로(voltage-gated calcium channel, VGCC)에 대한 자가항체와 연관이 있다.³² 원발성 폐암을 가지고 있는 거의 모든 LEMS 환자에서, 그렇지 않은 환자는 90%에서 이 항체에 대한 양성반응을 보인다.³³ VGCC 항체는 면역치료를 받으면 음성을 보일 수 있으므로 반드시 면역치료 시작 이전에 혈액검사를 해야 한다. LEMS의 임상증상이 없는 소세포암 환자, 전신홍반루푸스, 류마티스관절염, 심지어 MG 환자의 5%미만³³에서 VGCC 항체 검사에 대한 거짓양성을 보일 수 있음을 명심해야 한다. 때때로 병의 초기에 음성을 보이다가 진행하면서 양성을 보일 수 있으므로 반복검사가 의미 있을 수 있다. 항체가 양성인 환자와 음성인 환자 간에 임상증상은 별로 차이를 보이지 않으며, 항체의

농도가 병의 심한 정도와 연관이 없지만 개개의 환자에서 증상이 호전되면 항체의 수준은 감소한다.³⁴

임상증상에서 이미 예측할 수 있지만, 대부분 환자는 자율신경검사에서 교감신경과 부교감신경의 기능 이상을 보인다. 심지어 자율신경장애 증상이 없는 환자에서도 비정상 검사 소견을 보일 수 있다.

선천근육무력증후군(Congenital myasthenic syndrome, CMS)³⁵

한 가지 이상의 특정 기전에 의해 신경근육전달의 safety margin에 이상이 생겨 발생하는 신경근육전달의 유전병으로서 운동시 피로(fatigability)를 보이는 근력약화가 주된 증상이다. 임상적 진단은 출생 직후 혹은 어린 나이에 증상을 보이고, 머리근육을 포함하는 근력약화의 전형적인 분포, 활모양 높은 입천장(high-arched palate), 가족 중 유사한 증상을 보이는 환자가 있는 경우, 운동신경의 저빈도 반복자극에 의한 decremental response, AChR 항체를 포함하는 여러 종류의 항체에 음성인 경우 진단이 가능하다. 신경근육접합의 장애 위치에 따라 CMS를 분류할 수 있다(Table 4).³⁵ 신체진찰에서 가장 특징적 소견은 운동을 계속하면 근력약화가 심해지는 점이다. 계속 위로 보게 하여 눈꺼풀처짐이 심해지는지, 팔을 옆으로 벌린 상태로 유지하는 시간을 측정할 수 있다. 특히 목 근육이나 손목과 손가락 펴근이 심하게 약하면 endplate AChE deficiency와 slow channel syndrome을 의심해야 한다. 빛에 대한 동공반사가 지연되면 endplate AChE deficiency를, 건반사가 감소하면 endplate AChE deficiency, slow channel syndrome, DoK-7 myasthenia의 가능성을 염두에 두어야 한다. 관절굽음증(arthrogyriposis)은 AChR δ -subunit, fetal AChR γ -subunit와 rapsyn의 돌연변이와 연관되어 있고, 갑자기 무호흡(apnea)이 있다면 ChAT deficiency와 sodium channel myasthenia를 반드시 생각해야 한다.

정맥내 에드트로피늄검사에 대한 반응은 병의 종류에 따라 다르다. ChAT deficiency와 AChE deficiency는 음성반응을 보이지만, slow-channel syndrome은 항상 양성반응을 보인다. 이 검사에서 양성이라고 해서 모두 CMS라고 할 수 없으며, 반드시 후천자가면역 MG를 감별해야 한다.

기타 신경근육접합질환들³⁶

1. 보틀리눔독소증

부패한 음식을 먹고 12시간에서 48시간 사이에 복시, 눈꺼풀처짐, 발음곤란(dysarthria), 삼킴곤란의 증상을 보이고

Table 4. Classification congenital myasthenic syndrome (CMS) based on side of defect*.³⁵

	Index cases
Presynaptic defects (7%)	
Choline acetyltransferase deficiency [†]	13
Paucity of synaptic vesicles and reduced quantal release	1
Lambert-Eaton syndrome like	2
Other presynaptic defects	2
Synaptic basal lamina-associated defects (14%)	
Endplate AChE deficiency [†]	36
Postsynaptic defects (73%)	
Kinetic abnormality of AChR with/without AChR deficiency [†]	52
AChR deficiency with/without minor kinetic abnormality [†]	93
Rapsyn deficiency [†]	38
Kinetic defect in Na 1.4 [†]	1
Plectin deficiency	1
Synaptopathy (6%)	
Dok-7 myasthenia [†]	14
Total (100%)	253

*Classification based on cohort of CMS patients investigated at the Mayo Clinic between 1998 and 2007. [†]Gene defects identified. AChE, acetylcholinesterase; AChR, acetylcholine receptor.

연달아 상지와 하지의 근력약화를 보인다(“descending paralysis”). 심하면 호흡장애를 일으켜 기계호흡에 의존해야 한다. 변비, 창자막힘증(ileus), 입마름, 확장된 동공 등의 자율신경 이상도 흔히 나타난다. 8종류의 독소가 있지만 사람에게 증상을 일으키는 종류는 A, B, E형이다. 모두 비슷한 증상을 보이지만 A형이 가장 심한 증상을 일으킨다. 독소는 혈액검사에서 30-40% 정도 발견되고 대변에서는 더 높은 빈도로 발견되므로 반드시 두 가지 샘플을 모두 검사해야 한다. 보툴리눔독소증은 음식 이외에도 상처나 연축기운목(spasmodic torticollis)과 같은 운동질환의 치료에 널리 사용되고 있는 독소에 의해서도 삼킴곤란 등의 증상이 생길 수 있다.

2. 진드기독마비(Tick paralysis)

주로 소아에서 호발한다. 진드기에 물리고 5-7일 후에 증상이 발현하며 수일에 걸쳐 빠르게 진행된다. 증상은 암컷 진드기가 만드는 신경독소인 ixotoxin에 의해 발생한다. 처음에는 하지의 감각이상(paresthesia)과 근력약화를 보이다가 점차 축상(axial)근육, 숨뇌근육과 호흡근육을 침범하기 때문에(“ascending paralysis”) 임상적으로 길랑-바레 증후군과 감별을 요한다. 진드기는 주로 두피와 머리카락 사이에 있고 이를 제거하면 증상은 수시간에서 수일 내 극적으로 호전된다. 따라서 급성 마비를 보이는 소아 환자의 경우 두피의 세심한 진찰이 필요하다.

REFERENCES

- Phillips LH, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology* 1996;47:1233-1238.
- Bhatt JR, Pascuzzi RM. Neuromuscular disorders in clinical practice: case studies. *Neurol Clin* 2006;24:233-265.
- Cogan DG. Myasthenia gravis: a review of the disease and a description of lid twitch as a characteristic sign. *Arch Ophthalmol* 1965;74:217-221.
- Nilsson O, Rosén I. The stretch reflex in the Eaton Lambert syndrome, myasthenia gravis and myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand* 1978;58:350-357.
- Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004;29:484-505.
- Meriglioli MN, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:627-638.
- Barton JJ, Sharpe JA. ‘Saccadic jitter’ is a quantitative ocular sign in myasthenia gravis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1566-1572.
- Keane JR, Hoyt WF. Myasthenic (vertical) nystagmus. *JAMA* 1970;212:1209-1210.
- Osher RH, Griggs RC. Orbicularis fatigue: the ‘peek’ sign of myasthenia gravis. *Arch Ophthalmol* 1979;97:677-679.
- Patten B. Myasthenia gravis: review of diagnosis and management. *Muscle Nerve* 1978;1:190-205.
- Walker FO. Voice fatigue in myasthenia gravis: the sinking pitch sign. *Neurology* 1997;48:1135-1136.
- Puruckharr M, Pooyan P, Dube D, Byrd RP, Roy TM. The dropped head sign: an unusual presenting feature of myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2004;14:378-379.
- Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:472-499.
- Ricker K, Hertel G, Stodieck S. Influence of temperature on neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J Neurol* 1977;216:273-282.
- Larner AJ. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Int J Clin Pract* 2004;58:887-888.
- Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalized myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol* 2003;2:99-106.
- Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304-2311.
- Osserman KE, Kaplan LI. Rapid diagnostic test for myasthenia gravis. *JAMA* 1952;150:265-268.
- Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003;23:83-88.
- Viets HR, Schwab RS. Prostigmine in the diagnosis of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1935;213:1280-1283.
- Hatanaka Y, Claussen GC, Oh SJ. Anticholinesterase hypersensitivity or intolerance is common in MuSK antibody positive myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:A79.
- Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: Results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1246-1252.
- Howard FM, Lennon A, Finley J, Matsumoto J, Elveback LR. Clinical correlations of antibodies that bind, block or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:526-538.
- Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2005;57:289-293.
- Boneva N, Frenkian-Cuvelier M, Bidault J, Brenner T, Berrih-Aknin S. Major pathogenic effects of anti-MuSK antibodies in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2006;177:119-131.
- Vincent A, Leite MI, Farrugia ME, Jacob S, Viegas S, Shiraishi H, et al. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:84-92.
- Cikes N, Momoi MY, Williams CL, Howard FM Jr, Hoagland HC, Whittingham S, et al. Striational autoantibodies: quantitative detection by enzyme immunoassay in myasthenia gravis, thymoma, and recipients of D-penicillamine or allogeneic bone marrow. *Mayo Clin Proc* 1988;63:474-481.
- Marx A, Muller-Hermelink HK, Strobel P. The role of thymomas in the development of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:223-226.
- Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, Ryan HF Jr. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2005;32:515-520.
- Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diag-

- nosis, immune-mediated mechanisms, and update on therapy. *Ann Neurol* 1995;37:S63-S73.
31. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:359-363.
 32. Engel AG. Review of evidence for loss of motor neuron nerve terminal calcium channels in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1991;635:246-258.
 33. Harper CM, Lennon VA. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: Kaminski HJ (Ed.), *Current Clinical Neurology: Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Humana Press, Totowa, NJ, 2002: 269-291.
 34. Leys K, Lang B, Johnston I, Newsom-Davis J. Calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1991;29:307-314.
 35. Engel AG. Congenital myasthenic syndromes. *Handb Clin Neurol* 2008;91:285-331.
 36. Pascuzzi RM. Pearls and pitfalls in the diagnosis and management of neuromuscular junction disorders. *Seminars in Neurology* 2001;21: 425-440.