



오 응 석

충남대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Progressive supranuclear palsy

Eungseok Oh, MD, PhD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Progressive supranuclear palsy (PSP) is atypical parkinsonism which showed supranuclear gaze palsy, gait and postural instability, and cognitive impairment. First described by Steele, Richardson, and Olszewski in 1964, the pathology of PSP is associated with accumulation of phosphorelated tau protein and neurofibrillary tangles in brain stem and cerebral cortex. PSP is classified various subtypes for the distribution of tau pathology in clinical and pathological syndrome. In this review, we observed the clinicopathological subtype and treatment options of PSP.

Key Words: Progressive supranuclear palsy; Taupathy; Pathology

서론

진행성 핵상마비는 1963년에 Richardson, Steele, Olszewski 가 점점 진행되는 파킨슨증과 함께 자세 불안정으로 인한 초기 낙상, 주로 수직주시의 핵상눈마비, 가성 구근장애 (pseudobulbar dysfunction) 및 목의 경직증, 경한 인지장애를 보이는 9명의 환자를 처음 보고하면서 알려졌다. 신경병리학적 소견은 주로 뇌간, 소뇌 및 기저핵을 침범하는 neurofibrillary tangle (NFTs) granulovacuolar degeneration, gliosis 등을 보인다. 보통 임상적으로 얘기하는 전통적인 진행성 핵상마비의 경우는 Richardson syndrome (RS) 이나, 임상적인 특징이 전형적인 진행성 핵상마비의 기준을 충족시키지 못하는 경우도 있고, 또한 병리학적인 이질성으로 인하여 병리학적인 결과에 따라 다양한 진행성 핵상마비의 아형으로 분류되기도 한다. 따라서 추후 각각의 진행성 핵상마비의 아형들에 관한 임상적인, 현상학적인 특징과 함께 병리학적인 결과를 분류하고, 치료방법에 대

한 간략한 언급을 하고자 한다.

본론

1. PSP-Richardson syndrome (PSP-RS)

전형적인 진행성 핵상마비의 증상을 보이는 타입으로 초기 낙상, 초기 인지기능장애와 함께 수직 주시 장애와 자세 불안정을 보인다. 주로 뒤로 넘어지는 경우가 많고, 수직 주시의 장애가 진단에 많은 도움이 되지만, 병이 많이 진행하고 난 후에 관찰되는 경우도 있다. 남자가 1.8배 가량 여자보다 더 발병률이 높으며, 진행속도가 다른 진행성 핵상마비에 비해 빠른 편이고, 진단 후 평균 5.9년 가량 생존한다. 다른 타입의 진행성 핵상마비 보다 타우 축적이 심하며 주로 소뇌, 치아핵, 다리뇌핵과 전두엽, 두정엽 등 넓은 부위가 침범된다.

2. PSP-parkinsonism (PSP-P)

진행성 핵상마비의 전형적인 증상보다는 오히려 증상의 비대칭적인 발현, 초기 서동증과 안정 떨림, 미미한 축상 근긴장이상 및 레보도파에 대한 중등도 반응을 보이는 양상으로 오히려 파킨슨병에 가까운 임상양상을 보인다. 초기 서동증이 PSP-RS 와 구분할 수 있는 점이라고 하나

Eungseok Oh, MD, PhD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital,
282 Munhw-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7868 Fax: +82-42-252-8654
E-mail: doctor_oh@hanmail.net

파킨슨병과는 초기에 임상적인 구분이 어렵다. 남, 녀간 발생 비율은 비슷하고, 평균 9.1년 정도의 생존율을 보인다. PSP-RS에 비해 타우의 축적이 심하지는 않으나 분포 양상은 비슷하며, 흑질의 침범이 심한 편이다

3. PSP-pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF)

주로 진행하는 보행장애와 보행동결이 주 증상이며, 경직증과 떨림, 안구운동장애는 초기 5년간은 잘 관찰되지 않는다. 병이 진행되면서 경부 경직증이 더 심해지고 보행장애와 보행동결이 가장 문제가 되며, 글씨 쓰거나 발음에도 문제가 발생한다. 레보도파에 대한 반응은 매우 미미하며, 초기 2년 안에는 안구운동장애, 인지기능장애 및 낙상은 잘 발생하지 않는다. 병리학적으로 타우 단백질의 축적은 PSP-RS보다 적고, 분포양상은 비슷하다.

4. PSP-progressive nonfluent aphasia/apraxia of speech (PSP-PNFA/AOS)

언어장애를 주로 보이며, 음운론 및 문법의 오류와 함께 단어 회상의 문제도 발생한다. 진행성 말하기 장애와 특징적인 apraxia of speech (AOS)를 보이며, 이는 진행성 핵상마비와 동반된 실어증과는 구분되는 특징적인 운동성 말하기 장애에 기인한 증상이다. 병리학적으로 측두엽 피질과 위이마이랑 부위가 PSP-RS보다 더 많이 침범한다.

5. PSP-corticobasal syndrome (PSP-CBS)

임상적으로는 피질기저핵 증후군(CBS)이 의심되나 병리학적인 결과가 PSP에 합당해서 진단과 증상이 잘 맞지 않는 경우다. 주로 비대칭적인 증상과 함께 다양한 실행증, 외계인손 증후군과 진행성 실어증을 보인다. 주로 PSP 환자가 대뇌피질의 병리를 갖게 되면서 CBS로 발현되는 경우로 보고 있다. 대부분의 환자들이 수년 내에 안구운동장애, 자세 불안정, 낙상 등을 보이는 PSP-RS로 진행한다. PSP-RS에 비해 중간이마피질과 아래마루피질에 더 많은 타우 단백질의 축적이 관찰되나 운동피질 영역에는 없다.

6. PSP-cerebellar ataxia (PSP-C)

임상적으로 진행성 핵상마비의 진단 기준에 실조증(ataxia)을 보이는 경우 제외 항목에 들어가나, 병리학적으로 PSP로 진단되었으며, 소뇌성 실조증을 주로 보이는 경우 PSP-C로 진단한다. 일본 환자들에서 주로 보고되었고,

PSP의 주 증상이 없이 팔, 다리의 실조증과 보행시 실조증을 초기 증상으로 보인다. 병리학적으로 Tau-positive inclusion bodies가 관찰된다.

7. PSP-primary lateral sclerosis (PSP-PLS)

임상적으로 PSP의 특징적인 증상을 거의 갖고 있지 않으며, 서서히 진행되는 양측 하지의 건반사 항진과 spastic paresis와 구음장애 후 발생하는 삼킴장애 등의 pseudo-bulbar features가 더 잘 나타난다. 병리학적으로는 피질 척수신경(corticospinal tract)의 퇴행과, 운동 피질의 신경손상과 신경증(gliosis)을 보인다.

8. PSP-behavioral variant frontotemporal dementia (PSP-bvFTD)

전두측두엽 퇴행(frontotemporal lobar degeneration (FTLD)에 해당하는 경우로, 진행성 핵상마비에서 보이는 피질하 치매의 주 증상인 집행기능의 장애, 사회적인 탈억제, 동기부여 저하 및 무감동 등을 주로 보인다. 이런 환자들은 병이 진행하더라도 파킨슨증을 잘 보이지 않으며, 병식이 없고, 탈억제 및 성격변화 등을 주로 보이게 된다

9. PSP-pallido-nigro-luysian degeneration and axonal atrophy (PSP-PNLA)

PNLA는 양측 담창구, 흑질과 루이의 시상밑핵(subthalamic nucleus of Luys)의 지속적인 신경퇴행을 보이는 질환으로, 2008년 Ahmed 등이 400명의 병리학적으로 확진된 PSP 환자들 중 8명의 병리학적으로 PNLA에 합당한 환자들을 보고하였고, 이를 PSP-PNLA로 진행성 핵상마비의 아형에 포함하고 처음 주장했다. 병리학적으로 특정 부위에 타우 단백질과 관련된 심한 퇴행성 변화들, 담창구-흑질-루이 부위의 axonal dystrophy가 관찰되기도 한다. 임상적으로는 초기에 보행장애와 쓰기 장애가 생기고 병이 진행되면서 후에 보행동결과 낙상이 발생한다. 임상적인 양상은 PSP-PAGF 타입과 유사하다.

10. Treatment of PSP

아직까지 명확하게 환자 증상에 도움이 된다거나, 병의 진행을 더디게 할 수 있는 치료법은 없다. 진행성 핵상마비에서 레보도파에 대한 반응은 용량을 1500 mg 이상 올려서 유지했을 경우 약 25-38% 정도의 효과가 있음이 보고되었으나, 호전이 계속 유지되지는 못했다. 도파민 효

Figure 1. Evidence levels and degrees of recommendation^a for off-label pharmacological use in progressive supranuclear palsy

Treatment	Regimen	Target symptom	Effect size	Evidence level	Degree of recommendation
Levodopa	Up to 4 g 300 mg (in clinical practice, rarely 1000 mg/day)	Akinesia-rigidity, postural instability	Mild to moderate	2-	D
Amantadine	3 g 100-200 mg (in clinical practice, rarely 400-450 mg/day)	Akinesia-rigidity, postural instability	Mild to moderate	3	D
Amitriptyline	1 × 9 75-150 mg	Oculomotor dysfunction, depression	Mild to moderate	2-, 3	D
Zolpidem	1 × 9 5-10 mg	Insomnia	Moderate	4	-
		Motor and oculomotor dysfunction	Mild	1-	-
CoQ10	5 mg/kg body weight/day, nanoparticle emulsion	Motor and cognitive dysfunction	Mild	1+	B
Botulinum toxin A		Focal dystonia, including eyelid apraxia, blepharospasm	Good	3	D

CoQ10, coenzyme Q10.

^aPlease refer to Sect. 2 for definitions of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network evidence levels and degrees of recommendation.**Table 2.** Ongoing studies in progressive supranuclear palsy

ClinicalTrials.gov ID	Substance	Mode of action	Phase	Status
NCT02133846	TPI 287 at 20 mg/m ² , 6.3 mg/m ² (infusions every 3 weeks)	Microtubule stabilization	1	Recruiting
NCT02422485	Oral salsalate	Non-acetylated dimer of salicylic acid	1	Recruiting
NCT01824121	Bone marrow stem cell therapy (intra-arterial injection)	Secretion of neurotrophic factors	1-2	Ongoing
NCT02460731	Fresh frozen plasma	Unknown	1	Recruiting
NCT02494024	C2N-8E12	Humanized recombinant anti-human tau antibody	1	Recruiting
NCT02460094	BMS-986168	Antibody against tau	1	Recruiting

현재에 대한 비교 연구 역시 거의 없으며, 효과가 없거나 미미한 정도이며, 마오비 억제제의 경우 효과는 전혀 없었다. 아만타딘의 경우 후향적 연구에서 다양한 효과가 있는 것으로 보고되었고 600 mg 정도를 사용한 경우가 저용량 보다 효과가 있었다. SSRI, 5-HTP 등이나 도네페질, 졸피뎀, 뇌심부자극술 등은 전혀 효과가 없었고, 보톡스는 안검연축 정도에만 약간 권고할 수 있는 정도이다. 병의 진행을 느리게 해주는 약제로 Riluzole, CoQ10, tau kinase; glycogen synthase kinase (GSK)-3 억제제 등을 사용한 연구들이 있었으나 모두 증상 호전이나 진행을 막는데 도움이 되지는 못했다. 최근 진행중인 연구들은 주로 미세튜브를 안정화 시키거나, 타우의 인산화를 막거나, 적극적인 혹은 수동적인 immunization을 통해 타우의 축적을 막는 방향의 약물개발이 연구 중에 있다.

결론

진행성 핵상마비의 경우 다양한 임상 양상과 병리학적

인 특징을 보인다. 또한 병리학적 결과와 임상적인 양상이 잘 맞지 않는 경우 또한 있다. 현재로서는 진행성 핵상마비에 대한 약물적인 치료가 근거가 부족하고, 추천하기도 어렵다. 대개는 레보도파와 아만타딘 정도가 안전하게 사용될 수 있으나 효과는 미미하거나 약간 있는 정도다. 따라서 추후 진행성 핵상마비의 병태생리에 기인한 진행을 늦추는 약제들의 개발이 시급한 상황이다.

Reference

- Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8(3):270-9
- Respondedek G, Stamelou M, Kurz C et al; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014;29(14):1758-66
- Ling H. Clinical Approach to Progressive Supranuclear Palsy. *J Mov Disord* 2016;9(1):3-13.

4. Lang AE. Clinical heterogeneity in progressive supranuclear palsy: challenges to diagnosis, pathogenesis and future therapies. *Mov Disord* 2014;29(14):1707-9.
5. Lopez G, Bayulkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta Neurol Scand* 2016;134(4):242-9.
6. Stamelou M, Höglinger G. A Review of Treatment Options for Progressive Supranuclear Palsy. *CNS Drugs* 2016;30(7):629-36.
7. Rampello L, Buttà V, Raffaele R, Vecchio I, Battaglia G, Cormaci G, Alvano A. Progressive supranuclear palsy: a systematic review. *Neurobiol Dis* 2005;20(2):179-86.