



박 희 경

인제대학교 일산백병원 신경과

## Tauopathies

Hee Kyung Park, MD, PhD

Department of Neurology, Inje University Ilsan-Paik Hospital, Goyang, Korea

**Abstract:** Primary tauopathies refer to neurodegenerative diseases which are caused by deposition of pathologic tau protein in the brain. Clinical phenotypes of tauopathies include Pick's disease, progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD), globular glial tauopathies, argyrophilic grain disease, and primary age-related tauopathy. New diagnostic criteria for PSP and CBD have been published, and diverse phenotypes have been included in the criteria. Tau pathologies in neurons comprise Pick's bodies, neurofibrillary tangles, dystrophic neurites, neuropil threads, and grains, while tufted astrocytes in PSP and astrocytic plaques in CBD are pathological hallmarks for differentiation of tauopathies. Despite recent therapeutic trials that aim to reduce tau pathology, this remains a challenge and, therefore, further efforts are needed in the future.

**Key Words:** Progressive supranuclear palsy, Corticobasal degeneration, Tufted astrocytes, Astrocytic plaques, Frontotemporal lobar degeneration

## 서론

타우병증 (tauopathy)은 뇌 안에 비정상적인 타우 단백질 축적되어 병을 일으키는 질환들을 의미하고, 임상적인 측면 및 병리학적 측면에서 다양한 신경퇴행성질환을 포함한다.<sup>1</sup> 타우 단백질은 미세관 (microtubule)과 미세관의 중합 (polymerization)에 결합된 미세관 연관 단백질 (microtubule-associated protein)으로서, 축삭 운반 (axonal transport) 및 신경 통합 (neuronal integrity)에 중요한 역할을 한다.<sup>2</sup> 정상적으로는 주로 축삭 (axon)에 존재하며, 별아교세포 (astrocyte)나 희소돌기아교세포 (oligodendrocyte)에는 매우 소량만 존재한다. 성인의 뇌에는 6개의 타우 동위체 (isoform)가 존재하는데, 이 6개의 타우 동위체는 N-terminal part 가 0개 (0N), 1개 (1N), 2개 (2N) 존재하는지 여부와 31개 또는 32개의 아미노산 (amino acids)의 반복 (repeat sequences)의 3번

(3R)인지 4번 (4R)인지에 따라 달라진다. 비정상적인 타우 단백질은 과인산화되고 (hyperphosphorylated) 아세틸화 (acetylated)됨으로써 신경세포나 아교세포 (glia)에 실모양 집합체 (filamentous aggregates)가 축적된다.<sup>2</sup> 일차성 타우병증 (primary tauopathies)은 주로 타우 병리 조건이 질병의 주요 병리 조건이고, 3R, 4R, 3R + 4R의 타우가 관찰되는데 반해 이차성 타우병증은 다른 병리조건이 공존하며, 3R + 4R (3R와 4R가 비슷한 비율로 존재)의 타우 단백질이 주로 관찰된다. 일차성 타우병증을 타우 단백질의 종류에 따라 임상적으로 분류하면 표 1과 같다.

이 논문에서는 주로 일차성 타우병증의 임상적 특징과 병리 조건과의 연관성에 대해 알아본다.

## 본론

### 1. Pick's disease

Pick's disease는 임상적으로는 behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD), semantic variant primary progressive aphasia (svPPA), nonfluent agrammatic variant PPA (nfvPPA)로 발현된다.<sup>3</sup> 육안해부학 (gross anat-

Hee Kyung Park, MD, PhD

Department of Neurology, Inje University Ilsan-Paik Hospital,  
Juwahro 170, Ilsan Seo-gu, Goyang 04551, Korea  
Tel: +82-031-910-7275 Fax: +82-031-910-9500  
E-mail: jenhkpark@gmail.com

표 1. 타우 단백질 종류에 따른 타우병증의 분류

	3R Tau	4R Tau	3R+4R Tau
Phenotypes	FTLD-Tau ( <i>MAPT</i> ) PiD	FTLD-Tau ( <i>MAPT</i> ) PSP, CBD, GGT, AGT	FTLD-Tau ( <i>MAPT</i> ) PART

FTLD-Tau (*MAPT*), Frontotemporal lobar degeneration -Tau with *MAPT* mutation; PiD, Pick's disease; PSP, Progressive supranuclear palsy; CBD, Corticobasal degeneration; GGT, Globular glial tauopathy; AGT, Agyrophilic grain disease; PART, primary age-related tauopathy (Neurofibrillary tangle dementia)

표 2. Clinical phenotypes in primary tauopathies

Tauopathies	Clinical Phenotypes
PSP	(1) Richardson's syndrome (PSP-RS) (2) PSP-Parkinsonism (PSP-P) (3) PSP-Progressive gait freezing (PSP-PGF) (4) PSP-Predominant frontal presentation (PSP-F) (5) PSP-Predominant speech/language disorder (PSP-SL) (6) PSP-corticobasal syndrome (PSP-CBS) (7) PSP-cerebellar (PSP-C)
CBD	(1) CBD-Corticobasal syndrome (CBD-CBS) (2) CBD-progressive supranuclear palsy syndrome (CBD-PSPS) (3) CBD-frontotemporal behavioral-spatial syndrome (CBD-FBS) (4) CBD-nonfluent agrammatic variant of primary progressive aphasia (CBD-nfvPPA)
FTLD	(1) Behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) (2) Nonfluent agrammatic variant of primary progressive aphasia (nfvPPA) (3) Frontotemporal lobar degeneration-tau with <i>MAPT</i> mutations and parkinsonism may present with the bvFTD, PSPS or CBS phenotypes

omy)적으로는 전두엽 (frontal lobe)과 측두엽 (temporal lobe)의 위축이 관찰되며 신경세포의 세포질 (cytoplasm)에서 Pick bodies를 특징적으로 관찰할 수 있다. Pick bodies는 실모양 (filamentous)물질로서 친오스뮴성 (osmiophilic) 과립형 구조로 되어 있다. 또한 3R Tau에 면역 반응 (immunoreactive)을 보이는 특징이 있다. Pick bodies는 주로 치아이랑 (dentate gyrus)의 과립 세포 (granule cells)에서 관찰되고, 해마 (hippocampus) 및 겉질 (cortical areas)에서도 관찰된다.<sup>4</sup>

## 2. Progressive supranuclear palsy

Progressive supranuclear palsy (PSP)는 가장 흔한 atypical parkinsonian disorder로서 일차성 타우병증 중 에서 가장 다양한 임상표현형 (clinical phenotype)이 밝혀지고 있다 (표 2). 2017년 Movement Disorders Society에서는 PSP의 새로운 진단 기준을 발표하였다.<sup>5</sup> 이전에는 1996년에 Litvan 등이 발표했던 진단 기준을 가장 많이 사용해 왔다.<sup>6</sup> 그러나 기존의 진단 기준은 수직성 핵상 주시 마비 (vertical supranuclear gaze palsy) 및 발병 1년 이내의 자세 불안정 (postural instability)과 낙상 (falls)의 유무

를 바탕으로 PSP-Richardson's syndrome (PSP-RS) 이라고 알려진 임상표현형을 진단하는데 유용하였지만, 다른 임상표현형을 포함하지 못하는 단점이 있었다. 따라서 새로이 밝혀진 임상표현형들을 포함하기 위해 이전의 진단 기준에 포함되지 않았던 운동무함증 (akinesia)과 인지 기능 저하 (cognitive dysfunction)를 추가하였고, 이러한 기준들의 조합에 의해 다양한 임상 표현형을 포함하고자 하였다. PSP와 corticobasal degeneration (CBD)은 하나의 질환의 다른 스펙트럼인지, 서로 다른 질환들인지에 대해 많은 논의가 있었다.<sup>7</sup> 표 3에서 보는 바와 같이, 두 질환 사이에는 유사성도 있지만, 차이점도 분명히 존재한다. PSP의 병리 진단을 하기 위해서는 기저핵 (basal ganglia)과 brainstem (뇌간)에 많은 신경섬유매듭 (neurofibrillary tangle, NFT)이 존재해야 하고, 기저핵과 뇌간에 tufted astrocytes, oligodendroglial coiled bodies를 관찰해야 한다.<sup>4,8</sup> 타우 병리 소견은 임상 표현형에 따라 타우 병리 소견의 분포 및 중증도가 다르다.<sup>9</sup> 현재까지 예외적인 임상표현형은 PSP with predominant cerebellar ataxia (PSP-C)로서, 타우 병리소견의 분포 및 중증도의 차이가 연구에 따라 결과가 달라 현재로서는 결론내리기 어렵다.<sup>10,11</sup>

**표 3.** Progressive supranuclear palsy와 Corticobasal degeneration의 비교

	Progressive supranuclear palsy	Corticobasal degeneration
Age of onset	Seventh decade	Seventh decade
Sex	Men > women	Men = women
Family history	Rare	Rare
Genetics	Risk factors: <i>MAPT</i> H1 haplotype, a sub-haplotype (H1c) GWAS: SNPs in <i>STX6</i> , <i>MOBP</i> , <i>MAPT</i> , <i>E1FEAK3</i>	Risk factors: <i>MAPTH1</i> haplotype GWAS: <i>MAPT</i> , the <i>MOBP</i> locus
MRI findings	The hummingbird/giant penguin sign A midbrain to pons ratio below 0.52 A combination of a midbrain measurement of <9.35 mm and a midbrain to pons ratio of 0.52 Atrophy and/or high signal intensities of superior cerebellar peduncle	In the CBS phenotype: asymmetric atrophy in frontal, parietal, and cingulate areas (low accuracy)
Functional imaging studies	FDG PET: Hypometabolism in frontal cortex, basal ganglia, and midbrain DAT imaging: decreased uptake of dopamine transporter in the caudate nucleus and putamen	FDG PET: Decreased metabolism in frontal, parietal, and cingulate areas DAT imaging: presynaptic nigrostriatal dysfunction
New imaging tools	Tau imaging PET	Tau imaging PET
Pathology	Tufted astrocytes (hallmark), oligodendroglial coiled bodies, and threads Immuoreactive for 4R-tau	Astrocytic plaques (hallmark), neuropil threads in the cortex, basal ganglia, diencephalon, and rostral brainstem Immuoreactive for 4R-tau
The median survival	6-7 years (PSP-RS) 11.7 years (PSP-P) 13 years (PSP-PAGF)	7-9 years

FDG PET, fluorodeoxyglucose positron emission tomography; DAT, dopamine transporter imaging; GWAS, Genome-wide association study; PSP-RS, progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome; PSP-P, PSP-parkinsonism; PSP-PAGF, PSP-pure akinesia with gait freezing

### 3. Corticobasal degeneration

Corticobasal degeneration (CBD)은 병리 소견에 기반한 진단명으로서 corticobasal syndrome (CBS)는 임상 표현형으로서 CBD와는 구분해서 사용해야 한다. CBS는 한 가지 또는 두 가지의 비대칭적 징후 (1. 사지 경축, limb rigidity, 2. 사지 근육긴장이상, limb dystonia, 3. 사지 간대성근경련증, limb myoclonus) 를 보여야 하고, 또한 팔호 안의 세 가지 징후 (1. 입과 뺨 또는 사지의 실행증, orobuccal or limb apraxia, 2. 걸질 감각 이상, cortical sensory deficit, 3. 외계인 사지 증후군, alien limb syndrome) 중 한 가지 또는 두가지를 관찰할 수 있어야 한다.<sup>12</sup> 2013년 발표된 새로운 진단 기준은 CBS뿐 아니라 progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS, RS), frontal behavioral-spatial syndrome (FBS), nfvPPA 를 포함하였다.<sup>12</sup> PSP에서의 임상 표현형 중 PSP with predominant bvFTD와는 달리 CBD-FBS는 뚜렷한 시공간 기능 이상을 보인다.<sup>13</sup> 신경심리검사상에서도 interlocking pentagons, Rey-Osterrieth complex figure test, the visual object and space perception battery 등에서 기능 저하를 보인다. CBD의 병리 진

단은 Dickson 등이 보고한 진단 기준에 의거한다.<sup>14</sup> 육안 해부학적으로 봤을 때, 걸질 위축은 전두엽의 뒤쪽 부분에서 관찰되며 측두엽과 후두엽은 비교적 유지되어 있고 양쪽 뇌의 비대칭이 관찰될 수 있다. PSP와 마찬가지로 육안해부학적 소견은 진단에 도움을 줄 뿐이고 최종적인 확진은 조직학적 소견을 바탕으로 한다. 진단할 때 중요한 소견은 전두-두정엽과 기저핵에서 astrocytic plaques이 관찰되는 것이다.<sup>4</sup> 최근에 보고된 preclinical CBD에서도 앞쪽 전두엽과 기저핵에서 astrocytic plaques이 관찰되었는데, 많이 진행된 CBD에서는 astrocytic plaques과 함께 전반적인 신경세포 소실이 관찰된 것으로 볼 때, astroglipathy는 CBD에서 가장 초기에 보이는 소견이 추정된다.<sup>15</sup> 이외에도 ballooned achromatic neurons, tau-positive intracytoplasmic neuronal inclusions, tau-positive glial pathology 가 관찰될 수 있다.<sup>14</sup>

### 4. Globular glial tauopathy

Globular glial tauopathy (GGT)는 매우 드문 타우 병증이고 Ahmed 등이 GGT라고 명명하기로 제안하기 전에는

“familial multiple system tauopathy with presenile dementia” (MSTD), “atypical progressive supranuclear palsy with corticospinal tract degeneration” (PSP-CST), “white matter tauopathy with globular glial inclusions” (WMT-GGI), “sporadic 4R tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, parkinsonism and motor neuron disease” (FTLD-P-MND) 등으로 보고되었다.<sup>16</sup> 임상적으로 FTD, MND, PSPS, CBS, primary lateral sclerosis (PLS) 등을 보일 수 있다. 병리 소견상 tau-positive globular oligodendroglial inclusions (GOIs)와 globular astrocytic inclusions (GAIs)가 특징적인데 GAIs는 Gallyas-negative 소견을 보인다. Gallyas-positive astrocytic inclusions은 PSP와 FTLD-MAPT에서 관찰할 수 있는데, 이는 GGT와 PSP, FTLD-MAPT와 구분하는데 중요하다. GOIs는 GGT와 FTLD-MAPT에서 관찰되므로, GOIs가 관찰되지 않는 PSP와 구분할 수 있다.<sup>16</sup>

## 5. FTLD-Tau (MAPT), Frontotemporal lobar degeneration -Tau with MAPT mutation

Frontotemporal dementia-Tau with a MAPT mutation (FTLD-MAPT)은 17번 염색체에 존재하는 MAPT gene의 변이 (mutation)에 의해 발생하는데, bvFTD와 함께 akinetic-rigid type of parkinsonism이 질병의 초기 또는 말기에 관찰될 수 있다. 파킨슨증상 중에서는 PSP와 유사한 RS-like parkinsonism이 가장 흔하며 드물게 CBS가 있을 수 있다. 파킨슨증상 이외에도 MND도 동반될 수 있다.<sup>17</sup>

특징적인 병리 소견은 신경세포내 또는 신경세포와 아교세포내의 타우 단백질이 침착된 것이다. 아교세포에만 타우 단백질의 침착이 보인 적은 없다. 타우 단백질 침착된 영역은 대뇌 겉질, 백색질 (white matter), 겉질밑 (subcortical) 과 뇌간(brainstem)의 핵(nuclei), 척수 신경 등이다. 신경세포내 타우 단백질의 포함물 (inclusion)은 알츠하이머병 (Alzheimer's disease)에서 관찰되는 섬유체 (filaments)와 유사할 뿐 아니라, Pick's bodies와 유사한 형태도 있다. 아교세포내의 타우 병리 소견으로는 coiled bodies, tufted astrocytes, astrocytic plaques 등이 관찰된다.<sup>18</sup>

## 결론

타우병증은 뇌 안의 신경 세포 및 아교 세포 내에 병적인 타우 단백질 침착함으로써 다양한 임상 양상 및 병리

소견을 보인다. 최근에 tau propagation theory에<sup>19</sup> 대한 이해를 바탕으로 하여 병적인 타우 단백질의 면역 치료를 시도하고 있다.<sup>20</sup> 정확한 진단과 치료를 위해서는 타우 병증의 병태 생리 기전의 이해, 많은 임상 표현형의 숙지, 정확한 병리 소견과의 연관성을 숙지할 필요가 있다.

## References

1. Ling H. Untangling the tauopathies: Current concepts of tau pathology and neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord* 2017.
2. Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol* 2016;12(1):15-27.
3. Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, et al. Clinical and neuro-anatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2011;134(Pt 9):2565-2581.
4. Kovacs GG. Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015; 41(1):3-23.
5. Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017;32(6):853-864.
6. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47(1):1-9.
7. Scaravilli T, Tolosa E, Ferrer I. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: lumping versus splitting. *Mov Disord* 2005;20 Suppl 12:S21-28.
8. Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1994; 44(11):2015-2019.
9. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8(3):270-279.
10. Shimohata T, Kanazawa M, Yoshida M, et al. Clinical and imaging findings of progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Mov Disord* 2016;31(5):760-762.
11. Koga S, Josephs KA, Ogaki K, et al. Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: An autopsy study of PSP-C. *Mov Disord* 2016;31(5):653-662.
12. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5):496-503.
13. Burrell JR, Hodges JR, Rowe JB. Cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy: a review. *Mov Disord* 2014;29(5):684-693.
14. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(11):935-946.

15. Ling H, Kovacs GG, Vonsattel JP, et al. Astrogliopathy predominates the earliest stage of corticobasal degeneration pathology. *Brain* 2016;139(Pt 12):3237-3252.
16. Ahmed Z, Bigio EH, Budka H, et al. Globular glial tauopathies (GGT): consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2013;126(4):537-544.
17. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Parkinsonism, movement disorders and genetics in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2016;12(3):175-185.
18. Ghetti B, Oblak AL, Boeve BF, Johnson KA, Dickerson BC, Goedert M. Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015;41(1):24-46.
19. Lewis J, Dickson DW. Propagation of tau pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol* 2016;131(1):27-48.
20. Khanna MR, Kovalevich J, Lee VM, Trojanowski JQ, Brunden KR. Therapeutic strategies for the treatment of tauopathies: Hopes and challenges. *Alzheimers Dement* 2016;12(10):1051-1065.