



정 희 정

창원경상대학교병원 신경과

Corticobasal degeneration

Heejeong Jeong, MD, PhD

Department of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Changwon, Korea

The typical clinical features of Corticobasal degeneration (CBD) includes asymmetric bradykinesia, rigidity, myoclonus and higher cortical dysfunction, which called as Corticobasal syndrome (CBS). CBS is often associated with numerous pathologic diagnoses, including CBD, frontotemporal lobar degeneration (FTLD), progressive supranuclear palsy (PSP), Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD) and others. Similarly, the pathologic diagnosis of CBD has various presenting phenotypes including CBS, Frontal behavioral-spatial syndrome (FBS), Nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia (naPPA) and Progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS). Although pathologic confirmation is needed for CBD diagnoses, understanding the various clinical symptoms of CBD will be the cornerstone of diagnosis.

Key Words: Corticobasal degeneration, Phenotype

서론

비정형 파킨슨 증후군(Atypical Parkinsonian Disorder, APD)에는 병리소견에 따라 2가지 군으로 분류되며 Progressive Supranuclear Palsy (PSP)와 Corticobasal Degeneration (CBD)는 타우병증(Taupathy)에 속하며, Multiple system atrophy (MSA)와 Dementia with Lewy Bodies (DLB)는 시누클레인병증(Synucleinopathy)에 속한다. APD는 파킨슨병과 유사한 임상양상을 보이지만 병태생리, 치료 효과 및 예후 측면에서 다르므로 이 질환 군에 대한 정확한 이해를 통해 정확한 진단을 하는 것이 중요하다. 이번 종설에서는 비정형 파킨슨 증후군 중에서 CBD에 대하여 알아보고자 한다.

본론

1. 역사

1968년 Rebeiz et al.은 비대칭적인 서동증(bradykinesia), 서툰 사지 움직임(clumsy limb movement), 경축(rigidity), 떨림, 근긴장이상(dystonia), 보행장애의 임상증상을 보이며 병리소견에서 독특한 병리소견(전두엽과 두정엽의 비대칭적인 결질 위축과 결질 신경세포 소실과 신경아교증(gliosis), 무색세포(achromatic cell))을 보이는 3명의 환자를 최초로 보고하면서 'corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia'라고 명명하였다.¹ 이후에도 동일한 병리소견을 보이는 환자들이 'cortical degeneration with swollen chromatolytic neurons'², corticobasal denegeration (CBD)^{3,4}, 'cortical-basal ganglionic degeneration (CBGD)⁵ 과 같은 다양한 명칭으로 소개되었으나, 현재는 주로 CBD라는 명칭으로 사용되고 있다. CBD의 전형적인 임상 증상을 보이는 군을 Corticobasal syndrome (CBS)라고 부르며, 실제로 병리소견에서 CBD로 진단되는 경우도 있었으나 PSP, frontotemporal lobar degeneration, Alzheimer's disease, PD등 다른 병리소견을

Heejeong Jeong, MD, PhD

Department of Neurology, Gyeongsang National University
Changwon Hospital, 11 Samjeongja-ro, Seongsan-gu,
Changwon51472, Korea

Tel: +82-55-214-3811 E-mail: neurohj@naver.com

보이는 경우도 흔하였다.^{6,7} 혼동하지 말아야 할 것은, CBD는 전두엽, 두정엽의 위축과 신경세포, 아교세포 그리고 별아교세포에 비정상적인 타우 단백질의 축적됨으로써 발생하는 질환을 의미하며, Corticobasal syndrome (CBS)는 파킨슨증, 근긴장증, 피질실행증(cortical apraxia), 근간대경련(myoclonus) 및 고위대뇌피질장애(higher cortical dysfunction)을 보이는 임상 아형(phenotype)이다.

2. 병태생리

CBD는 타우병증 중 하나로, 신경세포와 아교세포에 비정상적인 과인산화된 타우 단백질이 쌓이면서 발생한다.⁸ CBD는 PSP와 함께 4R-taupathy에 속하며, 광범위한 glial fibrillary tangle 소견을 보인다. PSP는 특징적인 tufted astrocytes가 보이는 반면, CBD는 주로 astrocyte plaque가 보인다. CBD에서 보이는 타우는 주로 paired helical filaments (PHFs) 형태를 보이며, exon 3 tau-specific epitopes 항체검사에서 PSP와는 다르게 exon 3 sequences를 포함하지 않는다는 차이점이 있다. 육안 소견으로는 전두엽과 마루엽의 비대칭적인 위축이 가장 두드러지고, 측두엽과 후두엽은 비교적 보존된다. 이처럼 기저핵과 전두/마루엽에 걸친 타우병증과 항체검사 및 초음파검사에서 보이는 특징적인 점들이 CBD를 시사하는 소견이 되겠다.^{9,10} 유전학 연구에서는 MAPT 유전자의 H1 haplotype이 CBD와 PSP에서 중요한 역할을 담당함이 알려져 있고, 최근 Genome-wide association study (GWAS) 연구에서 MAPT 유전자와 함께 추가적으로 MOBP (myelin-associated oligodendrocyte binding protein)과의 관련성이 보고되었다.¹¹

3. 임상증상

증상은 주로 60-70대 잘 나타나며 평균 유병 기간은 약 6년이다. CBD의 주요 임상 증상으로는 운동증상, 고위대뇌피질장애, 언어장애, 안구운동장애 등으로 나누어 볼 수 있다.

먼저 운동증상으로는 비대칭적인 파킨슨증, dystonia, 근간대경련이 대표적이다. 파킨슨증에서도 경축과 서동증이 흔히 나타나며, 그에 비하여 떨림은 적은 빈도로 발생한다. 이러한 파킨슨증은 레보도파 치료에는 반응이 없거나 일시적으로 경미한 수준의 호전을 보인다.¹² 근긴장 이상은 주로 팔과 다리에, Myoclonus는 주로 상지에 잘 나타난다.¹³

고위대뇌피질장애 증상으로는 실행증(apraxia), 낯선 사지 현상(alien limb phenomena), 피질감각결손(cortical sensory loss), 인지기능장애, 행동장애 및 실어증이 속한다. 실행증 중에서도 관념운동실행증(ideomotor apraxia)이 가장 흔히 관찰되며, 일부에서 사지운동실행증(limb kinetic apraxia)이 관찰된다. 하지만 팔다리의 근긴장이상, 서동증, 경축이 심한 경우 실행증에 대한 평가가 다소 어려울 수 있다. 이외에도 구강얼굴실행증(buccofacial apraxia)이나 눈뜨기실행증(apraxia of eyelid opening)이 나타날 수 있다.^{14,15} Alien limb phenomena는 이전 진단 기준¹⁶⁻¹⁸에서 주요증상 내지는 필수항목으로 꾸준히 포함되어 왔으나, 최근 보고에서는 전체 CBD 환자의 약 30%에서만 나타나는 것으로 알려져¹⁹ 진단에 필수적이라고 보기는 어렵겠다.

인지기능 중 기억력은 비교적 잘 유지되고 집행기능장애 및 언어장애가 잘 발생하는 것으로 알려져 있다.²⁰ 언어장애는 병의 초기에는 약 40%, 병이 진행하면서 52%까지 발생하고¹⁹ 주로 primary progressive aphasia, non-fluent/agrammatic variant (navPPA)의 형태로 나타난다.²¹ 경미하게는 실어증 없이 음소착어증(phonemic impairment)이 나타나기도 하며²² Apraxia of speech (AOS) 형태도 보고된 바가 있다.²³ 무감동(apathy), 기괴한 행동, 인격 변화 및 탈억제도 나타날 수 있다.²⁰

이외에도 안구운동장애로 핵상주시마비(supranuclear vertical gaze palsy) 또는 신속보기(saccade) 감복기의 증가가 나타날 수 있으며 upper neuron sign이 나타날 수 있다. 하지만 이러한 증상들은 다른 APD에서도 나타날 수 있어 CBD의 고유 증상이라고 보기는 어렵다.

이처럼 CBD에서 나타날 수 있는 다양한 임상증상은 뇌에서 병리 소견의 분포에 따라 다르게 나타나는 것으로 설명된다.

4. CBD 진단기준 (2013)

2013년도에 CBD의 새로운 진단 기준이 발표되었다.¹⁹ 이 기준에서는 CBD의 임상아형을 4가지로 분류하였다. 아래에서는 새로운 진단 기준을 바탕으로 임상 아형을 살펴보고자 하겠다.

1) Corticobasal syndrome (CBS)

Probable CBS

비대칭성을 보이는 세 항목 중 두 가지 이상을 만족하면서

(1) Limb rigidity or akinesia

(2) Limb dystonia

(3) Limb myoclonus

다음의 세 항목 중 두 가지 이상을 만족할 경우 진단된다.

(1) Orobuccal or limb apraxia

(2) Cortical sensory deficit

(3) Alien limb phenomena

Possible CBS

Possible CBS는 비대칭성 항목 세 가지 중 한 가지를 만족하면서 (대칭적일 수 있다), 두번째 세 항목 중 하나를 만족할 경우 진단된다.

2) Frontal behavioral-spatial syndrome

다음의 세 가지 증상 중 두 가지 이상을 만족하는 경우 진단된다.

(1) Executive dysfunction

(2) Behavioral or personality changes

(3) Visuospatial deficits

3) Nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia

말하기 위해서 노력이 필요하고, 비문법적 언어를 보이면서 다음 두 가지 항목 중 하나 이상을 만족하는 경우 진단된다.

(1) Impaired grammar/sentence comprehension with relatively preserved single word comprehension

(2) Groping, distorted speech production (apraxia of speech)

4) Progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS)

다음의 여섯 가지 증상 중 세 항목 이상을 만족하면서 CBD의 병리소견을 보이는 임상아형을 CBD-PSPS로 진단할 수 있다.

(1) Axial or symmetrical limb rigidity or akinesia

(2) Postural instability or falls

(3) Urinary incontinence

(4) Behavioral changes

(5) Supranuclear vertical gaze palsy or decreased velocity of vertical saccades

5. 치료

안타깝게도 현재까지 CBD에 효과가 좋은 약물은 알려

진 바가 없다. 파킨슨증 증상 완화를 위하여 레보도파를 처방할 수 있으나 대체적으로 효과가 미비하거나 일시적이다.²⁴ rigidity 완화를 위하여 baclofen 또는 anticholinergics를, myoclonus 완화를 위하여 clonazepam을 사용해 볼 수 있으나 부작용을 고려하여 환자에 따라 적절하게 선택하여야 하겠다.

결론

CBD의 원인, 해부학적/병리학적 소견과 새로이 정립된 CBD의 임상아형을 잘 이해하고 숙지하는 것이 임상에서 환자를 진단하고 예후 예측 있어 많은 도움이 될 것이다.

References

1. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP, Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 1968;18:20-33.
2. Clark AW, Manz HJ, White CL, 3rd, Lehmann J, Miller D, Coyle JT. Cortical degeneration with swollen chromatolytic neurons: its relationship to Pick's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986;45:268-284.
3. Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain* 1989;112 (Pt 5):1171-1192.
4. Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, Marsden CD. Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brain* 1994;117 (Pt 5):1183-1196.
5. Riley DE, Lang AE, Lewis A, et al. Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1990;40:1203-1212.
6. Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 1999;53:795-800.
7. Litvan I, Agid Y, Goetz C, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. *Neurology* 1997;48:119-125.
8. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:935-946.
9. Feany MB, Dickson DW. Neurodegenerative disorders with extensive tau pathology: a comparative study and review. *Ann Neurol* 1996;40:139-148.
10. Forman MS, Zhukareva V, Bergeron C, et al. Signature tau neuropathology in gray and white matter of corticobasal degeneration. *Am J Pathol* 2002;160:2045-2053.
11. Kouri N, Ross OA, Dombroski B, et al. Genome-wide association study of corticobasal degeneration identifies risk variants shared with progressive supranuclear palsy. *Nat Commun* 2015;6:7247.
12. Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal de-

- generation exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010;133:2045-2057.
13. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:184-189.
 14. Schneider JA, Watts RL, Gearing M, Brewer RP, Mirra SS. Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology* 1997;48:959-969.
 15. Ross AH, Elston JS, Marion MH, Malhotra R. Review and update of involuntary facial movement disorders presenting in the ophthalmological setting. *Surv Ophthalmol* 2011;56:54-67.
 16. Kumar R, Bergeron C, Pollanen M, Lang AE. Cortical-basal ganglionic degeneration. In: Jankovic JT, E., ed. *Parkinson's Disease & Movement Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 297-316.
 17. Watts RL, Mirra SS, Richardson EP. Cortical-basal ganglionic degeneration. In: Marsden CDF, S., ed. *Movement Disorders*. Oxford: Butterworth Heinemann, 1994: 282-299.
 18. Litvan I, Cummings JL, Mega M. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:717-721.
 19. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
 20. Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology* 2007;68:1274-1283.
 21. Bonner MF, Ash S, Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:484-490.
 22. Graham NL, Bak T, Patterson K, Hodges JR. Language function and dysfunction in corticobasal degeneration. *Neurology* 2003;61:493-499.
 23. McMonagle P, Blair M, Kertesz A. Corticobasal degeneration and progressive aphasia. *Neurology* 2006;67:1444-1451.
 24. Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998;55:957-961.