



박 희 경

인제대학교 일산백병원 신경과

Atypical Parkinsonian Disorders

Hee kyung Park, MD, PhD

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

파킨슨증상을 보이면서 파킨슨병과는 구별되는 임상적인 특징을 보이는 질환군을 atypical parkinsonian disorders (APD)라고 한다. Tauopathies에 속하는 질환으로는 progressive supranuclear palsy (PSP)와 corticobasal degeneration (CBD)가 있고, a-synucleinopathies에 속하는 질환은 multiple system atrophy (MSA)와 dementia with Lewy bodies (DLB)가 있다. 최근에는 뇌영상연구, 유전자 연구, 뇌병리연구 등이 활발해짐에 따라 기존에 알려진 임상 표현형 이외에도 다양한 표현형이 밝혀졌다. 특히, tauopathies에서는 기존의 진단기준이 다양한 임상표현형을 포함하지 못하기 때문에, 이를 모두 아우를 수 있는 진단 기준이 중요하다. CBD의 새로운 진단기준은 2013년에 발표되었고, PSP의 새로운 진단 기준은 곧 발표될 예정이다. 새로운 임상표현형은 파킨슨증상이 주된 운동증상으로 발현된 그룹도 있지만, 언어나 인지기능 증상이 주된 임상 소그룹이 포함되어 있는 것이 특징이다. MSA와 DLB에서는 비운동 증상 및 전구기 증상이 주목 받고 있다. 특히 DLB 역시 전구기 증상을 포함할 수 있는 새로운 진단 기준이 필요할 것으로 보인다. APD는 여전히 진단이 어렵고, 진단하기까지 시간이 오래 걸리는 질환들이다. 이 질환군의 새로운 임상 특징들을 잘 이해하는 것은 정확한 진단에 필수적이다.

Key Words: Progressive supranuclear palsy, Corticobasal degeneration, Multiple system atrophy, Dementia with Lewy bodies, Proteinopathies

파킨슨증상(Parkinsonism)을 보이는 대표적인 질환은 파킨슨병(Parkinson's Disease, PD)이다. Parkinsonism을 보이는 질환 중 PD다음으로 흔한 질환들을 Atypical Parkinsonian disorders (APD)라고 한다. 이 질환군에는 Progressive supranuclear palsy (PSP), Corticobasal degeneration (CBD), Multiple system atrophy (MSA), Dementia with Lewy bodies (DLB)가 있다. 최근에는 뇌에 축적되는 병적인 단백질에 따라 분류를 하기 때문에 Proteinopathies로도 알려져 있다. 비정상적인 타우 단백질의 축적됨으로써 질환이 발병하는 타우병증(Tauopathies)에는 PSP와 CBD가 있고, 비정상적인 알파 시누클레인 단백질(alpha synuclein)의 축적이 질환의 발병에 관여하는 시누클레인병증(Synucleinopathies)에는 MSA와 DLB가 있다. 이번 종설은 APD의 최근에 새롭게 밝혀진 연구 결과

들을 바탕으로 해서, 새로운 임상 아형에 대해 설명하고자 한다.

APD의 최근 연구는 유전학, 병인론, 뇌영상 연구 등에서 가장 활발하다. 이러한 연구들을 토대로 disease-modifying treatment에의 기대감이 높아지고 있고, 병적인 단백질들을 제거하는 면역 치료 등이 주목받고 있다. 병인론에서 tauopathies나 synucleinopathies에서 특징적인 병리 소견이 세포에서 세포로 이동하는 현상은 많은 연구 역량이 집중되고 있는 분야이다. “prion-like spreading mechanism” 또는 병적인 단백질의 증식 이론(propagation theory)으로 알려져 있으며, 현재까지는 세포 연구나 동물 실험 결과를 바탕으로 제시된 이론이다.^{1,2} 비정상적으로 침착된 단백질의 “seed”가 기능적으로 연결된 세포들의 변화를 일으키고, 세포에서 세포로, 관련된 영역에서 다른 영역으로 병적인 변화가 이동하는 것으로 보인다.³ 현재까지는, 정확한 기전이 다 밝혀지지는 않은 상태이다. 또한 병인론에서 주목할 만한 부분은 신경염증(neuroinflammation)이다.⁴ 염증현상은 신경세포 손상의 급성기에서는 손상된 혹은 죽은 세포를 제거하고, 염증을 일으키는 원인을 신속하게 제거함으로

Hee kyung Park, MD, PhD

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

써, 신경세포를 보호하는 기능을 한다. 그러나, 만성적인 염증상태는 오히려, 염증과 관련된 사이토카인(pro-inflammatory cytokines)의 분비를 증가시키고, 악순환에 빠짐으로서, 신경퇴행성변화에 중요한 요인이 되고 있다.⁵ 따라서 APD와 같은 신경퇴행성질환들에서 신경염증에 대한 연구는 병인론뿐 아니라, 향후 치료 방법에 대한 연구에서도 중요하다. 유전학연구 역시 APD의 병인론에서 점점 더 중요해지고 있다. *MAPT* 유전자의 H1 haplotype이 tauopathies에서 중요한 역할을 하는 것은 잘 알려져 있다. 최근 PSP의 genome-wide association study (GWAS) 연구는 *STX6*, *MOBP*, *EIFAK3*의 single nucleotide polymorphisms (SNPs)이 관련되어 있음을 밝혔고,⁶ 이러한 사실은 PSP에서 endoplasmic reticulum과 myelin의 기능 이상이 병인과 관련성이 있음을 시사한다. CBD의 GWAS 연구에서도 *MOBP*와의 관련성이 보고되었다.⁷ 이런 결과들을 미루어 볼 때, tauopathies에서는 타우와myelin의 기능이상도 병인에서 중요함을 알 수 있다. MSA의 경우, 아직 확실히 결론내기에는 어렵지만, 최근 *COQ2*의 변이가 병인의 한 요소를 시사하는 연구들이 발표되었다.^{8,9} 이는 미토콘드리아의 기능 이상, 산화적 스트레스의 증가 등이 MSA의 병인에 중요함을 시사한다. 이외에도 MSA에서 *SNCA*,¹⁰ *MAPT* gene¹¹과의 관련성이 제시되었다. DLB는 *SNCA*¹² *GBA*^{13,14} *APOE ε4*¹⁵와의 관련성이 제시되었다. DLB는 synuclein과 amyloid pathology가 모두 중요하므로 이러한 소견이 놀랍지는 않다.

APD의 새로운 임상 아형들은 주로 tauopathies에서 중요하며 MSA와 DLB의 경우 premotor 또는 prodromal 증상들이 새롭게 주목받고 있다. 위에서 설명한 여러 연구 결과들을 토대로 해서, 임상적으로만 진단하는 시대의 한계를 벗어나, 임상적인 진단과 확진을 구분하게 되었다. 우선 용어 정리를 하면 전형적인 임상 특징을 보이는 군은PSP syndrome (PSPS), corticobal syndrome (CBS)라고 한다. 이러한 임상적인 진단이 확진과 일치하지 않는다. 좀 더 정확히 표현하면 같은 병리 소견에 의해 확진된PSP, CBD의 임상 아형(phenotype)이다. PSP는 APD중 가장 흔한 질환이며, 가장 많은 종류의 phenotype이 알려져 있다. PSPS는 가장 전형적인(classical) PSPS, 운동증상이 주된 증상인 (motor) PSPS, 인지기능 및 언어 장애가 주된 증상인 (cognitive) PSPS등으로 구분된다. 지난 수십년간 PSP라고 불려진 임상아형은 PSP-Richardson's syndrome (PSP-RS)이며, 전형적인 PSPS로 알려져 있다.¹⁶ 첫 증상이 발생한지 1년 이내에 발생하는 균형 장애 및 넘어짐 현상, 수직 안구

운동의 핵상마비(vertical supranuclear gaze palsy, VSGP), 대칭적인 파킨슨증상, 구음 장애 및 연하 장애, 전두엽 기능이상을 주로 보이는 인지기능 장애 등을 보인다.¹⁶ 두번째로 흔한 PSPS는 PSP-Parkinsonism (PSP-P)로 PD와 거의 임상적으로 구분이 힘들고, 질병의 진행 경과도 느리다. 평균적인 질병의 이환 기간이 약 11.7년으로 PSP-RS의 평균 6.7년과 비교해도 경과가 느린 아형임을 알 수 있다. PD와 구분이 힘든 만큼, 안정시 떨림 현상도 많고, 비대칭적인 파킨슨증상, 레도도파에 대한 반응을 보인다.¹⁶ PSP-pure akinesia gait freezing (PSP-PAGF)는 초기 5년 간은 경축 (rigidity), 치매, VSGP, 급성기 신경학적 이상을 보이는 병력등이 없으므로 PSP의 진단이 쉽지 않은 아형이다. 대신 특징적으로 보행 동결(freezing of gait)으로 시작하며 빠른 속도로 말을 더듬는 현상 (rapid stuttering), 글씨가 점점 작아지는 micrographia 가 동반된 특징적인 임상 소견을 보인다. 질병의 진행 경과가 약 13년으로 가장 느린 아형이다.¹⁷ 그러나, 보행 동결현상의 악화로 인한 심각한 보행 장애, 발성불능증 (aphonia)등으로 인해 환자의 삶의 질이 다른 아형에 비해 높지는 않다. PSP-Corticobasal syndrome (PSP-CBS)는 임상증상이 CBS이나 PSP의 병리 소견을 가지고 있고, 굉장히 드물게 보고된다.¹⁸ 진단이 병리 소견에 의해 확진되기 때문에, 병리 소견을 확인하지 않는 PSP cases 들을 고려하면 유병률이 과소평가되어 있을 가능성이 있다. PSP-nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia (PSP-nfvPPA)는 초기 2년 간은 nfvPPA의 임상 특징을 보이며, PSP의 병리 소견을 보이는 군이다.¹⁹ nfvPPA는 대부분이 tau 병리 소견을 보이며, 그 중에서 실제 진단은PSP 또는 CBD 가 많은 비율로 관찰된다.²⁰ PSP-behavioral variant frontotemporal dementia (PSP-bvFTD)는²¹ 초기 2년간 bvFTD의 임상 양상을 보이고, fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)에서도 PSP와 bvFTD를 구분하기 힘들고, 주로 병리 소견에 의해 확진되는 군이다. 초기 2년이 지나면서 VSGP이나 균형장애 및 낙상을 보여서 의심하게 되기도 한다. PSP-Cerebellar ataxia (PSP-C)는 최근에 알려지기 시작한 아형으로 주로 팔과 다리, 축성 조화운동불능(limb and axial ataxia)이 질환의 초기부터 보인다.^{22,23} 이 때문에 MSA-cerebellar ataxia (MSA-C)와 진단이 혼동되는 경우들이 많다. 현재까지 알려진 바로는 PSP-C의 경우, 조금 더 질환의 발병 나이가 늦고, 초기에는 소뇌의 위축이 관찰되지 않는 경우가 많다 또한, 요실금과 같은 경미한 소변 이상 이외에는 자율신경

계 증상이 뚜렷하지 않고 뇌영상검사에서 “hot cross bun” sign이 관찰되지 않는 것으로 알려져 있다.^{23,24} International Parkinson Disease and Movement Disorder PSP Working Group에서 이러한 새로운 아형들을 포함할 수 있는 새로운 진단 기준을 정립하고 있는 중이며, 조만간 발표될 것으로 보인다.

CBD는 2013년 새로운 진단 기준이 발표되었다.²⁵ 기존의 진단 기준과 가장 큰 차이점이 네 가지 임상아형을 포함했다는 것이다. 첫 번째 임상아형은 기존에 CBD로 표현되었지만 지금은 CBS로 불리는 CBD-CBS이다. 이 아형은 6가지 임상특징을 포함한다. 우선 첫 번째로 비대칭성을 보이는 항목은 (1) 경축 (rigidity), (2) 근육긴장이상 (dystonia), (3) 간대성근경련증 (myoclonus) 이다. 이 세 가지 중 한 가지 또는 두가지 이상 관찰되느냐에 따라 possible 또는 probable criteria에 포함된다. 두 번째로 다음의 세 가지 항목 중 하나 또는 두 가지가 관찰되느냐에 따라 possible 또는 probable criteria에 포함되며, (1) 입주위나 팔 다리의 행위상실증 (apraxia), (2) 곁질 감각 이상 (cortical sensory deficits), (3) 낯선 사지 현상 (alien limb phenomenon)이 이에 해당된다. Probable CBS 는 첫 번째의 비대칭성 항목 중 두 개의 증상과 두 번째의 세 가지 항목 중 두 개의 증상이 관찰될 경우 진단한다. Possible CBS 는 첫 번째 비대칭성 항목 중 한 가지증상과 두 번째의 세 가지 항목 중 하나의 증상이 관찰될 경우 진단한다. CBS에서 관찰되는 파킨슨증상은 경축(rigidity), 운동완만(bradykinesia)가 주로 관찰되며 떨림(tremor)는 훨씬 드물게 관찰된다. 대부분 심한 비대칭성을 보이며, 파킨슨증상을 보이는 사지에 근육긴장이상과 간대성근경련증도 같이 관찰되는 경우가 많다. CBD-PSPS는 PSPS(RS phenotype)을 보이면서 병리 소견이 CBD 를 보이는 군이며, CBD-nfvPPA 역시 PSP-nfvPPA와 같이 초기 2년간 nfvPPA를 보이고 병이 진행할수록 CBS를 보일 수 있고, 병리 소견이 CBD로 진단되는 군이다. CBD-frontal behavioral spatial syndrome(CBD-FBS)는 bvFTD과 같이 심한 행동 증상, 성격 변화를 보이고, 실행 기능 이상을 보이면서, 시공간 기능의 이상 또한 뚜렷한 임상아형이다. 따라서 PSP-bvFTD와는 시공간 기능의 이상이 뚜렷하다는 점에서 다르다고 하겠다. 이는 CBD에서 PSP에 비해 두정엽 (마루엽, parietal cortex)의 손상이 두드러지기 때문에 나타나는 현상이다.

MSA는 MSA-Parkinsonism (MSA-P)와 MSA-Cerebellar syndrome (MSA-C)의 두 가지 아형이 존재한다.²⁶ 최근에는

파킨슨증상이나, 조화운동불능(ataxia)와 같은 운동 증상 이전에 나타나는 증상들(premotor signs and symptoms)이 알려졌다.²⁷ 이러한 증상들에는 발기기능장애(erecile dysfunction), 빠른눈운동 수면장애 (Rapid eye movement sleep disorder, RBD), 소변 장애, 기립저혈압(orthostatic hypotension), 변비 등이 있으며, 운동 증상보다 수개월에서 수년 먼저 나타나기도 한다.²⁷ MSA-P는 파킨슨병과 다른 양상의 파킨슨증상을 보이기도 하고, 파킨슨병과 굉장히 유사한 증상을 보이기도 한다. 다른 양상의 파킨슨증상의 특징은 대칭성, 안정시 떨림이 없다는 점, poly-mini-myoclonus, 레보도파에 대한 치료 반응이 약하거나 없는 점, antecollis 등이 있으며 초기에 보행동결 현상이나 균형 장애를 보일 수도 있다.²⁶ 파킨슨병과 흡사한 파킨슨증상을 보이는 군에서는 레보도파로 인한 운동합병증을 보이기도 한다. 그러나 MSA에서 관찰되는 파킨슨증상은 자율신경계 이상이 뚜렷하게 동반되는 특징이 있다. 물론 모든 증상이 한꺼번에 나타나는 것이 아니므로, 시간의 경과를 두고, 증상의 추이를 지켜봐야 정확한 진단을 할 수 있다.

DLB의 경우 전구기(prodromal phase)가 새로이 밝혀지고 있다.²⁸ “Prodromal DLB”는 파킨슨증상과 같은 운동 증상, 인지 기능의 이상과 같은 전형적인 DLB 증상 이전에 변비, 어지러움, 요실금 또는 RBD만 관찰될 수 있다. McKeith 등은 prodromal DLB를 세 가지 아형으로 구분하였다. DLB-mild cognitive impairment (DLB-MCI), DLB- delirium onset, DLB-psychiatric onset 이 세 가지 아형이다.²⁸

MCI 이지만 파킨슨증상이나 환시(visual hallucination)이 없을 경우 MCI에서 DLB로 같지 아니면 Alzheimer’s dementia (AD)로 같지 진단이 어렵다. DLB-MCI는 AD-MCI에 비해 기억력 저하가 아닌 다른 증상을 먼저 보이는 특징이 있는데, 대개는 시공간실행능력(visuoconstructive)과 주의집중력의 저하를 보인다.²⁹ DLB-delirium onset의 경우, 섬망(delirium)이 치매 증상이 나타나기 수개월 전에서 수년 전에 발생하고, 약 ¼의 DLB환자에서 최소 한 번 이상의 섬망을 경험하는 것으로 보인다.²⁸ DLB-psychiatric onset은 환시나 우울증이 첫 증상인 경우를 의미하며 약 반수 이상의 환자에서 환시가 첫 증상으로 알려져 있다. 파킨슨증상이 없는 prodromal DLB에서 도파민 운반체 영상과 같은 기능적 뇌영상연구가 도움이 될 것으로 추정되나, 현재까지는 이에 대한 연구 결과가 별로 없다.²⁸ DLB에서 파킨슨증상은 파킨슨병과 매우 유사한 증상부터 대칭적인 akinetic-rigid type의 파킨슨증상에 이르기까지 다양하나,

레보도파에 반응은 대개 제한적인 특징을 보인다.

APD를 정확히 진단하기 위해서는 새로이 알려진 임상 아형들에 대해 잘 이해하고, 파킨슨병과의 차이점, 네 가지 APDs간의 차이점, APD와 유사한 임상양상을 보이는 질환들에 대해 알고 있어야 한다. 정확한 임상 진단은 향후 네 가지 proteiopathies 의 병리소견에 대한 분자영상 기법의 발달과 disease-modifying treatments를 발견하기 위한 가장 기초적인 단계이다.

References

- Lewis J, Dickson DW. Propagation of tau pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol* 2016;131:27-48.
- Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, et al. Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain* 2013;136:1128-1138.
- Guo JL, Lee VM. Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases. *Nat Med* 2014;20:130-138.
- Xu L, He D, Bai Y. Microglia-Mediated Inflammation and Neurodegenerative Disease. *Mol Neurobiol* 2015.
- Rivest S. Regulation of innate immune responses in the brain. *Nat Rev Immunol* 2009;9:429-439.
- Hoglinger GU, Melhem NM, Dickson DW, et al. Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. *Nat Genet* 2011;43:699-705.
- 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.
- Multiple-System Atrophy Research C. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2013;369:233-244.
- Jeon BS, Farrer MJ, Bortnick SF, Korean Canadian Alliance on Parkinson's D, Related D. Mutant COQ2 in multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2014;371:80.
- Scholz SW, Houlden H, Schulte C, et al. SNCA variants are associated with increased risk for multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2009;65:610-614.
- Labbe C, Heckman MG, Lorenzo-Betancor O, et al. MAPT haplotype diversity in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;30:40-45.
- Bras J, Guerreiro R, Darwent L, et al. Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Hum Mol Genet* 2014;23:6139-6146.
- Tsuang D, Leverenz JB, Lopez OL, et al. GBA mutations increase risk for Lewy body disease with and without Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2012;79:1944-1950.
- Siebert M, Sidransky E, Westbroek W. Glucocerebrosidase is shaking up the synucleinopathies. *Brain* 2014;137:1304-1322.
- Geiger JT, Ding J, Crain B, et al. Next-generation sequencing reveals substantial genetic contribution to dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Dis* 2016;94:55-62.
- Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005;128:1247-1258.
- Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007;22:2235-2241.
- Tsuboi Y, Josephs KA, Boeve BF, et al. Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2005;20:982-988.
- Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8:270-279.
- Josephs KA, Duffy JR. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2008;21:688-692.
- Hassan A, Parisi JE, Josephs KA. Autopsy-proven progressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurocase* 2012;18:478-488.
- Koga S, Josephs KA, Ogaki K, et al. Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: An autopsy study of PSP-C. *Mov Disord* 2016;31:653-662.
- Shimohata T, Kanazawa M, Yoshida M, et al. Clinical and imaging findings of progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Mov Disord* 2016;31:760-762.
- Kanazawa M, Tada M, Onodera O, Takahashi H, Nishizawa M, Shimohata T. Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:1149-1151.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
- Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2015;372:249-263.
- Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2012;11:361-368.
- McKeith I, Taylor JP, Thomas A, Donaghy P, Kane J. Revisiting DLB Diagnosis: A Consideration of Prodromal DLB and of the Diagnostic Overlap With Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2016;29:249-253.
- Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, et al. Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2013;81:2032-2038.