



윤 지 영

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실

## Update for Practical Neurology: Movement Disorders

Ji-Young Yun, MD, PhD.

Department of Neurology, Ewha Womans University College of Medicine

The MDS recently updated the clinical diagnostic criteria for Progressive supranuclear palsy (PSP) and tremor. We will review the recent updated criteria for PSP and classification of tremor. And, in this session, we will review the recent updates and some interesting articles on parkinsonism. We will review the latest information about genetic and environmental risk factors, prodromal parkinsonism and treatment.

**Key Words:** Parkinsonism, Progressive supranuclear palsy, Tremor, Lysosomal storage disease, Prodromal Parkinson's disease, Exenatide

### 진단 및 분류 기준 개정

#### 1. 진행성핵상마비 (Progressive supranuclear palsy, PSP)

1996년에 제시된 진행성핵상마비의 기존 진단 기준<sup>1</sup>은 특이성은 매우 높지만 수직핵상안구운동 마비가 나타나는 Richardson 증후군으로 발현한 환자가 아닌 비전형적인 진행성핵상마비 증후군 환자의 진단에는 민감도가 떨어지는 한계가 있었다. 이에 Movement Disorder-Society endorsed PSP Study Group에서는 근거(Evidence)와 합의(Consensus)에 기반하여 수정한 진행성핵상마비의 임상적 진단 기준을 제시하였다.<sup>2</sup>

저자들은 PubMed, Cochrane, Medline, PSPinfo database에서 1996년 이후 영문 발간 논문을 검색하여 부검을 통해 확진하거나 특이도가 높은 임상 기준을 사용하여 수행한 연구를 선택하여 분석하였다. 이를 토대로 부검으로 확진된 PSP 환자와 대조군 환자의 임상 자료를 이용하여 후향적 표준 임상 자료를 수집한 후 수정판 임상진단의 초안을 마련하였고, 수정 평가와 체계적인 논의를 통해 확정

수정본을 발표하였다. 현재까지 알려진 근거를 기반으로 진행성핵상마비의 진단 예민도와 특이도를 높이고 조기 진단 가능성을 높이는 데 주안점을 두었다.

새로이 제시된 진행성핵상마비의 기준에서는 임상적, 영상의학적, 진단검사의학적, 유전학적 특성을 필수 기본 특성(mandatory basic features), 필수 배제 기준(mandatory exclusion criteria) 또는 문맥에 따른 배제 기준(context-dependent exclusion criteria)으로 정의하였다. 저자들은 안구운동장애, 자세불안정, 무운동증(akinesia), 그리고 인지기능장애의 네 가지 기능적 영역이 진행성핵상마비의 임상적 예측인자임을 확인하였다. 저자들은 이들 영역 안에서 진단적 확실성의 수준을 나누는 세 가지 임상적 특성을 제안하였다. 이 특성들의 특정한 조합을 probable PSP, possible PSP, suggestive PSP로 진단적 정확성을 세 단계로 층화하는 진단기준을 정의하였다.

#### 2. 진전 (Tremor)

기존의 진전 분류에 대한 합의된 기준은 1998년 출판에 출판되었다.<sup>3</sup> 이후 본태성 진전(essential tremor), 근긴장 이상증 관련 진전 (tremor associated with dystonia)외에도 단일증상성 진전 (monosymptomatic tremor)과 애매한 임상적 특성을 보이는 진전에 대한 다양한 연구가 진행됨에 따라 진전의 분류 기준에 대한 개정에 대한 필요성이 제

Ji Young Yun, MD, PhD.

Department of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine, Ewha Womans University Mokdong Hospital 1071, Anyangcheon-Ro, Yangcheon-Gu, Seoul, 07985, Korea  
e-mail: dream-yoon@hanmail.net / movement@ewha.ac.kr

표 1. 진행성핵상마비의 core clinical features<sup>2</sup>

Level of Certainty	Functional Domain			
	Ocular Motor Dysfunction	Postural Instability	Akinesia	Cognitive Dysfunction
Level 1	O1: Vertical supranuclear palsy	P1: Repeated unprovoked falls within 3 years	A1: Progressive gait freezing within 3 years	C1: Speech/language disorder i.e., nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia or progressive
Level 2	O2: Slow velocity of vertical saccades	P2: Tendency to fall on the pull-test within 3 years	A2: Parkinsonism, akinetic-rigid, predominantly axial, and levodopa resistant	C2: Frontal cognitive/behavioral presentation
Level 3	O3: Frequent macro square wave jerks or "eyelid opening apraxia"	P3: More than two steps backward on the pull-test within 3 years	A3: Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa responsive	C3: Corticobasal syndrome

표 2. 임상적 특성 및 단서의 조합을 통해 얻은 진행성핵상마비 진단의 정확도.<sup>2</sup>

Diagnostic Certainty	Definition	Combinations	Predominance Type
Definite PSP	Gold standard defining the disease entity	Neuropathological diagnosis	Any clinical presentation
Probable PSP	Highly specific, but not very sensitive for PSP <i>Suitable for therapeutic and biological studies</i>	(O1 or O2) + (P1 or P2)	PSP with Richardson's syndrome
		(O1 or O2) + A1	PSP with progressive gait freezing
		(O1 or O2) + (A2 or A3)	PSP with predominant parkinsonism
		(O1 or O2) + C2	PSP with predominant frontal presentation
Possible PSP	Substantially more sensitive, but less specific for PSP <i>Suitable for descriptive epidemiological studies and clinical care</i>	O1	PSP with predominant ocular motor dysfunction
		O2 + P3	PSP with Richardson's syndrome
		A1	PSP with progressive gait freezing
		(O1 or O2) + C1	PSP with predominant speech/language disorder
		(O1 or O2) + C3	PSP with predominant CBS
Suggestive of PSP	Suggestive of PSP, but not passing the threshold for possible or probable PSP <i>Suitable for early identification</i>	O2 or O3	PSP with predominant ocular motor dysfunction
		P1 or P2	PSP with predominant postural instability
		O3 + (P2 or P3)	PSP with Richardson's syndrome
		(A2 or A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3, or CC4)	PSP with predominant parkinsonism
		C1	PSP with predominant speech/language disorder
		C2 + (O3 or P3)	PSP with predominant frontal presentation
		C3	PSP with predominant CBS

기되었다.

이에 Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society는 Medline에서 2013년부터 2015년 사이에 출판된 인간 대상의 진전 연구를 검색하여 기초 자료를 취합하였고, 4회의 대면 회의와 두 차례의 화상회의, 수 차례의 검토 과정을 통해 진전에 대한 합의된 분류 기준을 제시하였다.<sup>4</sup>

새 기준에서는 진전을 2개의 축(Axis)에 따라 기술하였다. Axis 1은 진전의 임상 양상으로 발병 나이, 가족력, 시간적 변화, 진전의 발생 범위, 유발요인을 포함한 특성, 연관된 전신적 또는 신경학적 증후, 영상학적 및 전기생리학적 검사 결과를 포함한다. Axis 2는 원인을 다룬다.

Axis 1에서는 진전이 단독으로 나타나는 경우와 다른 임상적인 특성이 함께 나타나는 진전을 모두 기술할 수 있다. 따라서 새 분류 기준을 통해 본태성 진전과 같은 기준에 받아들여진 진전 증후군 외에도 새로운 진전 증후군을 정의할 수 있는 토대가 마련되었다.

## 파킨슨병의 위험 인자 및 병인

### 1. 파킨슨병의 위험 인자

#### 1) 리소좀축적질환 (Lysosomal storage disease, LSD)

23andMe 파킨슨병 환자 6,476명의 코호트데이터와 302,042명의 대조군의 데이터를 활용한 GWAS 데이터와 13,000명의 파킨슨병 환자 및 95,000명의 대조군의 데이터가 포함된 메타분석을 종합한 결과, 총 17개의 새로운 파킨슨병 연관 loci를 확인된 연구가 발표되었다.<sup>5</sup> 이들 유전자의 상당 부분이 자가포식 및 리소좀의 기능과 연관된 것을 확인할 수 있었다.

International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC) 연구 코호트의 Whole exome sequencing (WES) 데이터 분석결과에서도 파킨슨병의 susceptibility locus인 GBA 이외에 LSD 유전자의 영향이 확인되었다. 이 연구 결과는 Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) 코호트의 WES 데이터 세트에서도 재현되었다. 독립적인 파킨슨병 환자-대조군 데이터 세트의 분석에서 LSD유전자 변이와 파킨슨병의 위험도가 관련되었음을 확인할 수 있었고, 이 연관성은 GBA를 배제한 후에도 지속적이었다.<sup>6</sup>

#### 2) 비유전적 위험인자

교정가능한 위험인자라는 점에서 생활 습관 또는 환경적인 위험요인과 파킨슨병에 대한 다양한 연구가 이루어지고 있다. 이 중 2017년에는 유제품과 파킨슨병의 상관성에 대한 연구 결과 발표된 바 있다.<sup>7,8</sup>

## 파킨슨병 전구 상태 (Prodromal Parkinson's disease)

### 1. 파킨슨병의 전구증상을 이용한 발병 및 전환 기간 예측성 평가

2015년 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)에서 제시한 파킨슨병의 전구증상기준<sup>9</sup>에 대하여 파킨슨병 또는 루이체치매(Dementia with Lewy bodies)로의 전환 예측 정도와 예측인자로서의 독립성을 확인하는 연구가 진행되었다.<sup>10</sup>

해당 연구는 수면다원검사로 렘수면행동장애(REM Sleep Behavior Disorder)를 확인하고 매년 추적관찰 중인 121명을 대상으로 수행되었다. 총 관찰 기간은 1년에서 12년으로 다양하였다. 연구진은 렘수면행동장애환자 중 39.7%가 파킨슨병이나 루이체치매로 전환하는 것을 확인하였다. MDS 전구증상 기준을 통해 4년을 추적 관찰할 경우 파킨슨병 및 루이체치매로의 전환 예측은 81.3%의 민감도, 67.9%의 특이도를 보였고, 발병 1년 전에는 100%의 민감도를 확인할 수 있었다. MDS 전구증상 기준은 신경퇴행성 질환으로의 전환 시점에서 치매가 없는 파킨슨병(파킨슨증의 발생)보다 루이체 치매(치매의 발생)를 더 높은 정확도로 예측하였다. 초기 평가 단계에서 이미 MDS 전구증상 기준의 역치를 넘어선 환자들의 경우가 신경퇴행상태로 진행되는 속도가 유의하게 더 높았다.

해당 연구에서는 전구증상의 표지자들이 독립적으로 파킨슨병 및 루이체치매의 발생여부와 전환 기간을 예측함을 확인하였다. 또한, 후각저하와 운동기능저하사이에 유의한 상호작용이 있음을 확인하였다.

### 2. 파킨슨병의 진단 이전 단계에서의 일상생활 기능 저하

로테르담 연구 데이터<sup>11</sup>를 기반으로 파킨슨병의 진단 이전에도 운동기능 및 비운동기능의 문제로 인해 일상생활수행정도가 저하된다는 연구 결과가 보고되었다.<sup>12</sup> 해당 연구에서는 파킨슨병 진단 7년 이전부터 운동감소증상과 경미한 인지장애 증상과 연관한 도구적 일상생활수행정도

(Instrumental Activities of Daily Living, IADL)의 유의한 저하를 확인할 수 있었고, 5년 전부터 자세유지 장애 및 강직 등의 부가적인 운동증상과 기초적인 일상 활동의 장애를 확인할 수 있었다. 불안 및 우울 증상과 하체 사용 빈도는 파킨슨병 진단 1년 전에 이르러서야 차이를 나타냈다. 즉, 파킨슨병 진단 이전에 신체적 활동과 관련성이 높은 일상활동보다 운동기능과 비운동기능을 모두 필요로 하는 도구적 일상생활수행의 저하가 먼저 선행함을 확인할 수 있었다.

## 파킨슨병의 치료

### 1. Exenatide

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체 효현제가 도파민계 신경세포를 비롯하여 뇌세포 사멸 억제 효과가 있다는 사실이 파킨슨병의 실험 모델에서 확인된 바 있다. 파킨슨병제 2형 당뇨병 치료제인 GLP-1 효현제인 Exenatide를 이용하여 62명의 파킨슨병 환자를 대상으로 단일기관 이중맹검 임상연구가 진행되었다. 최종 분석 결과, 48주 후 Exenatide군에서 위약군에 비해 유의미한 운동기능의 개선 효과를 확인할 수 있었다. 실험약 중단 12주 후에도 Exenatide군의 운동기능 개선 효과는 유의하게 유지되었다. 이 연구를 통해 Exenatide의 파킨슨병치료제로서의 적용 가능성이 제기되었다.<sup>13</sup>

### 2. 재활치료

파킨슨병의 재활/작업 치료에 대한 다양한 시도가 진행된 바 있다. 2017년에는 4주간의 다학제적 재활치료를 파킨슨병에 적용했을 때 삶의 질 향상 정도를 장단기적으로 확인한 연구가 발표되었다. 186명의 파킨슨병 환자와 48명의 대조군을 대상으로 다학제적 재활치료그램 (motor-cognitive and intensive rehabilitation treatment, MIRT)을 시행하여 전향적, 단일기관, 단순맹검연구를 진행하였다. 이 연구에서 다학제적 재활치료그램이 파킨슨병환자의 삶의 질을 장단기적으로 향상시키는 것을 확인할 수 있었다. [14]

## References

1. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin R, Goetz C, Golbe LI, Grafman J, Growdon J. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996, 47:1-9.

2. Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Muller U, Nilsson C, Whitwell JL et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017, 32:853-864.
3. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Mov Disord* 1998, 13(S3):2-23.
4. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G. Consensus Statement on the classification of tremors, from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018, 33:75-87.
5. Chang D, Nalls MA, Hallgrímsdóttir IB, Hunkapiller J, van der Brug M, Cai F, Kerchner GA, Ayalon G, Bingol B, Sheng M. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nature genetics* 2017, 49:1511.
6. Robak LA, Jansen IE, Van Rooij J, Uitterlinden AG, Kraaij R, Jankovic J, Consortium IPsDG, Heutink P, Shulman JM. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease. *Brain* 2017, 140:3191-3203.
7. Barichella M, Cereda E, Cassani E, Pinelli G, Iorio L, Ferri V, Privitera G, Pasqua M, Valentino A, Monajemi F. Dietary habits and neurological features of Parkinson's disease patients: implications for practice. *Clinical Nutrition* 2017, 36:1054-1061.
8. Hughes KC, Gao X, Kim IY, Wang M, Weisskopf MG, Schwarzschild MA, Ascherio A. Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2017, 89:46-52.
9. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015, 30:1600-1611.
10. Fereshtehnejad SM, Montplaisir JY, Pelletier A, Gagnon JF, Berg D, Postuma RB. Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. *Mov Disord* 2017, 32:865-873.
11. Hofman A, Grobbee D, De Jong P, Van den Ouweland F. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991, 7:403-422.
12. Darweesh SK, Verlinden VJ, Stricker BH, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Trajectories of prediagnostic functioning in Parkinson's disease. *Brain* 2017, 140:429-441.
13. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, Hibbert S, Budnik N, Zampieri L, Dickson J. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017, 390:1664-1675.
14. Ferrazzoli D, Orrelli P, Zivi I, Cian V, Urso E, Ghilardi MF, Maestri R, Frazzitta G. Efficacy of intensive multidisciplinary rehabilitation in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;jnnp-2017-316437.