



김 여 진

한림의대

Primary progressive aphasia (PPA): semantic variant and logopenic variant

Yeo Jin Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Primary progressive aphasia shows a progressive specific language dysfunction with relative sparing of other cognitive function. It is classified into three subtypes; nonfluent, semantic, or logopenic variant. Among three subtype, semantic and logopenic variant PPA was reviewed in this article. Patients with semantic variant PPA (svPPA) showed fluent, but circumlocutory speech, then severe anomia and word-finding difficulties. Clinical features are associated with a progressive loss of lexical-semantic knowledge. Patients with logopenic variant PPA (lvPPA) showed decreased spontaneous speech output with frequent word-finding pauses, phonologic paraphasia, and repetition deficits. Clinical features are associated with an impairment of lexical retrieval and phonological short-term memory deficit.

서론

원발 진행 실어증(primary progressive aphasia, PPA)은 다른 인지 기능에 비해 특정 언어 기능의 진행성 소실을 보이는 질환이다. 좌측 대뇌 반구의 위축을 보이는 진행성 실어증이 1892년 Arnold Pick에 의해 처음 보고된 이래로 전두엽 및 측두엽 부위 위축을 동반한 언어 장애가 보고되기 시작하였다. 이런 특징을 가진 사례들을 1982년 Mesulam은 원발 진행 실어증이라고 명명하였다. 원발 진행 실어증은 현재 비유창성 변이, 의미 변이 및 로고페닉 변이의 세 아형으로 나뉜다.¹ 여기서는 세 아형 중 의미 변이와 로고페닉 변이 원

발 진행 실어증의 임상 증상과 병리소견, 뇌영상검사의 특징 등에 대해서 주로 살펴보고자 한다.

본론

I. 의미 변이 원발 진행 실어증

1. 임상 양상

1) 언어기능

의미 변이 원발 진행 실어증(semantic variant PPA, svPPA)은 단어의 의미를 서서히 잊어버리는 언어장애가 발생하는 원발 진행 실어증이다. 발음(Articulation), 따라말하기(repetition), 음운체계(phonology), 구문체계(syntax)는 유지 되지만 언어이해(comprehension)를 잘 하지 못하고, 심각한 이름대기 장애(anomia)와 낱말찾기장애(word finding difficulty)를 보인다. 즉, 언어 검사 시 유창성과 따라말하기는 비교적 유지되는 반면 심각한 진행성 이름대기 장애와 심한 단어 이해력의 저하를 보이는데 이런 측면에서 초피

Yeo Jin Kim

Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University School of Medicine

Chuncheon Sacred Heart Hospital, 77 Sakju-ro, Chuncheon-si, Gangwon-do, Korea

Tel: +82-33-250-5778

Fax: +82-33-255-6244

E-mail: yjhelena@hanmail.net

질 감각 실어증(transcortical sensory aphasia)와 유사하다. 단어의 의미를 모르기 때문에 단어 특히 명사의 뜻을 빈번하게 물어보는 것도 특징이다.

초기에 경한 이름대기 장애를 가진 환자는 에둘러 말하는 경향(circumlocution)이 있으나 발화의 속도는 정상이다. 병이 진행하면서 대명사, 동사, 고빈도 명사를 많이 사용하게 되는데 이는 어휘 인출 장애(lexical retrieval deficits)를 반영한다.^{2,3} 병의 초기에는 이름대기 장애와 단일 단어 이해하기(single-word comprehension)가 저빈도 사용단어에만 나타나지만 병의 진행에 따라 고빈도 사용 단어에도 장애가 생긴다. 병이 더 진행하면 발화는 여전히 유창하나 질문과 관련 없는 상투적인 표현을 반복하고(repetitive cliché), 횡설수설한다(semantic jargon).^{4,5} 결국 낱말찾기 장애가 점차 두드러져 발화의 길이가 점점 짧아지고 결국 무언증(mutism)으로 진행된다.⁵

자발적인 발화도중에는 자주 사용하지 않는 단어가 자주 사용하는 단어로 대체되는데 예를 들어 ‘멜론’을 상위개념인 ‘과일’로 바꿔 말하거나(superordinate error), ‘사과’로 바꿔 말하는 의미착어증(semantic paraphasia)을 보인다. 또한 단어를 정의할 때 심한 어려움을 느껴 막연하거나 부정확한 정의를 내린다.⁵ svPPA 환자는 동사의 의미보다는 명사의 의미를 더 모르는 경우가 많고, 추상명사(abstract noun)에 비해서 구상명사(concrete noun)의 이해에 더 어려움을 가진다.⁶ 또한 사물의 이름에는 장애를 보이지만 지형, 신체부위, 숫자, 색에 대한 지식은 상대적으로 보존되어 있다.⁷⁻¹¹ svPPA 환자는 음운체계는 잘 보존되기 때문에 철자대로 읽히는 규칙 단어는 잘 읽는 반면 철자대로 읽히지 않는 불규칙 단어는 잘 읽지 못하는 표층성 실독증(surface dyslexia)을 보이고¹²,¹³ 쓰기에서도 마찬가지로 현상인 표층성 실서증(surface dysgraphia)을 보인다.¹⁴

svPPA 환자는 자연스럽고 부드러운 대화를 유지하는 능력인 화용 능력의 장애(pragmatic disturbance)도 보인다.⁵ 즉 진부한 주제를 장황하고 과도하게 반복하여 이야기하고 다른 사람의 대화를 들으려고 하지 않는다. 때문에 병의 초기부터 대화가 미묘하게 이상하지만 일반사람은 발견하기 어렵다. 결국 심한 화용 장애와 단어의 의미를 자주 물어보는 증상으로 인해 병의 진행되면서 대화 장애와 사회성 결여를 보이게 된다.

또한 대화문제 뿐 아니라, 시각, 촉각, 후각, 미각 같은 다

양한 감각에서 사물 인지 장애(object recognition deficit)이 나타나게 되는데 그 중 시각 실인증(visual agnosia)이 가장 흔하다.¹⁵⁻¹⁸ 예를 들어 환자가 집에서 사용하는 포크가 금속으로 만들어진 은색 포크라면 플라스틱으로 만든 흰색 포크는 알아보지 못한다. 일부환자는 사람의 인식에 장애가 생겨 진행성 얼굴인식불능증(progressive prosopagnosia)을 보이기도 한다.^{19,20}

2) 다른 인지기능

행동 변이 전두측두치매(behavior variant frontotemporal dementia, bvFTD)의 초기 행동 성격변화와 유사하게 탈억제(disinhibition), 흥분(irritability), 사회 추구(social seeking), 식습관변화(편식, 과식) 등을 보인다.^{21,22} 공감능력장애, 융통성 저하, 충동장애 등도 보고되나 이는 병의 후기에 더 잘 나타난다. 질병인식불능증(Anosognosia)도 특징적이어서 환자는 본인의 언어 장애를 잘 인지하지 못한다. 삽화 기억(episodic memory)은 보존되는 편이나²³ 병이 진행되면 삽화 기억도 손상이 온다.²⁴ 이때 알츠하이머병과 달리 그날 그날의 기억보다는 예전 것을 기억하는데 어려움을 보인다(a reverse of the Ribot's law).²⁵

시간과 장소에 대한 지남력 손상은 없으며 시공간능력은 손상이 없어 그림을 따라 그리거나 색칠하기는 잘 하고, 복잡한 퍼즐 맞추기를 하는데에는 문제가 없다.^{17,26} 하지만 그림이나 퍼즐에 그려져 있는 사물의 의미를 물어보면 모른다.

2. 병리학적 소견

80%에서 FTLD(frontotemporal lobar degeneration)-TDP(transactive response DNA binding protein)43 C-type 을 보이며 드물게 픽소체(Pick body) 또는 알츠하이머병 소견을 보이기도 한다.²⁷

3. 유전 요인

가족성 svPPA의 다수는 progranulin의 mutation 이 발견되었으며 일부는 MAPT 유전자의 변이가 발견되었다.²⁸

4. 신경영상소견

앞쪽 측두엽(Anterior temporal lobe)에 위축과 포도당 대사 감소를 보이고 이런 손상은 주로 왼쪽에 더 심하다.^{29,30} 병이 진행하면 위축은 방추이랑(fusiform gyrus)을 포함한 측두엽의 배쪽(ventral), 가쪽(lateral) 부위를 더 침범하고 양

쪽을 다 침범한다. 왼쪽의 위축이 심한 경우는 어휘-의미 장애(lexical-semantic impairment)를 보이지만 우측의 위축이 심한 경우 사람에 대한 지식이 사라져 진행성 얼굴인식불능증을 보이고 행동변화가 더 심하다. 대부분의 경우 해마의 위축은 없어 삽화 기억(episodic memory)의 장애가 없는 것을 설명해준다.

5. 예후

발병 연령은 55-70세 정도이며 유병기간은 2년 ~ 15년으로 다양하게 보고되나 대부분 발병 후 7-8년 정도 생존하는 것으로 알려져 있다.

II. 로고페닉 변이 원발 진행 실어증 (Logopenic variant PPA, lvPPA)

1. 임상양상

1) 언어기능

로고페닉변이 원발 진행 실어증 (logopenic variant PPA, lvPPA) 따라 말하기 장애를 특징적으로 보이는 원발진행 실어증이다. 언어 검사 시, 이름대기(confrontational naming) 장애와 문장 따라말하기 (sentence repetition) 장애를 특징으로 한다.

lvPPA 환자는 자발적 발화 시 특징적으로 따라말하기의 장애와 어휘 인출 장애를 보인다. lvPPA 환자의 따라말하기 장애는 문장과 긴 구문을 따라 말하는 데는 심한 장애가 있는 반면 짧은 단일 단어를 반복해서 말하는 것은 문제가 없는데 이는 음운적 단기 기억장애(phonological short-term memory deficit)로 인해 lvPPA가 발생하기 때문이다.³¹ 문장 이해능력(sentence comprehension)에도 같은 메커니즘이 작용하여 문법적 복잡성 보다는 문장의 길이와 사용 빈도가 문장 이해능력에 더 영향을 준다. lvPPA 환자는 자발적 발화 시 심한 어휘인출장애로 인해 낱말 찾기 어려움으로 인해 말이 끊기거나 더듬어지고 구문을 반복적으로 얘기하거나 음소착어증을 보인다. 하지만 말의 발음은 왜곡 없이 정확하다.

lvPPA는 원발 진행 실어증 아형 중 가장 최근에 분류된 아형으로 이전에는 비유창성변이 원발진행실어증 (nonfluent/agrammatic variant PPA, nvPPA)의 한 종류로 여겨졌다. nvPPA 와 lv PPA 가 유사점이 있기 때문인데, nvPPA 환자

와 lvPPA 환자 모두 발화속도가 느리고 낱말 찾기 어려움으로 인해 말이 끊기는 증상(word-finding pause)과 음소 착어증을 자주 보인다. 하지만 lvPPA 환자는 nvPPA 환자와 달리 실문법증(agrammatism) 을 보이지 않고 말의 운동 조절 장애(impaired motor control of speech)나 실운율증(aprosodia)을 보이지 않는다.^{32, 33} 특히 lvPPA 환자는 기능성 단어(function words)와 형태소(morphemes)가 생략된 전보체 언어(telegraphic speech)를 사용하지 않는다.³ lvPPA 는 svPPA와도 유사한 면이 있는데 대면이름대기(confrontation naming)가 중등도로 손상되어 있다는 점이다. 하지만 svPPA 와 달리 lvPPA 환자는 일반적인 의미체계(general semantics)와 단일 단어 이해력 (single-word comprehension)의 손상이 없다. 따라서 svPPA 환자는 이름대기를 시켰을 때 ‘낙타’ 를 보고 ‘동물’이라고 상위 개념의 단어로 바꿔서 대답하거나 ‘말’이라고 대답하는 의미착어증을 보이는 반면 lvPPA 환자는 이름대기를 시켰을 때 주로 음소적 오류(phonologic error)를 보이고 음소적 단서를 주면 이름대기 수행을 훨씬 더 잘한다.³⁴

2) 다른 인지기능

lvPPA 환자는 삽화 기억장애를 보이고³⁵ 산술능력(arithmetic ability)이 부족한데³⁶ 이런 임상양상이 알츠하이머병과 유사한 측면이 있다. 또한 무감동(apathy), 불안(anxiety), 흥분(irritability), 초조(agitation)와 같은 행동 변화를 동반한다.²¹

2. 병리학적 소견

알츠하이머병과 전두측두치매가 혼합된 형태이다. 60%는 알츠하이머병 병리소견을 가지고 있고 나머지는 FTLD-tau 또는 FTLD-TDP43 중 type A 형을 보인다. 다수의 환자에서 알츠하이머병 병리 소견 외에 large argyrophilic thorny astrocyte clusters (ATAC)를 전두-측두-두정엽 피질과 피질하 백질에서 발견하였는데 argyrophilic thorny astrocyte는 주로 픽병(dementia with Pick bodies)과 진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy, PSP)에서 발견되는 것이다. 반면 언어장애가 없는 알츠하이머병에서는 ATAC 가 발견되지 않아 이것이 lvPPA 환자가 전두측두 치매와 유사한 임상증상을 일부 보이는 것과 연관될 것이라는 의견이 있다.³⁵

4. 신경영상소견

주로 좌측의 뒤쪽 상측두이랑과 중간측두이랑 (posterior superior temporal and middle temporal gyri), 하두정소엽 (inferior parietal lobule)의 피질 두께가 얇다.³² 또한 일부에서는 추가적으로 좌측 내측두엽(medial temporal cortex)과 두정엽 (parietal cortex), 뒤쪽 띠이랑 (cingulate gyrus), 하전두엽(inferior frontal cortex), 우측 측두-두정엽(temporo-parietal cortex), 아랫쪽과 앞쪽 측두부위 (inferior and anterior temporal regions) 의 위축을 보고된 바 있다.³⁷ FDG-PET 영상에서는 좌측 두정엽의 포도당 대사 저하를 보인다. 또한 아밀로이드 PET 영상에서는 lvPPA 환자의 대뇌 피질에서 아밀로이드가 발견된다.³⁸

결론

원발진행실어증은 크게 비유창성변이, 의미변이, 로고페닉변이의 세가지 아형으로 분류되는 데 그 중 의미변이와 로고페닉변이 아형에 대해 고찰해 보았다. 의미변이원발진행실어증은 말이 유창하지만 에둘러서 얘기하는 경향이 있고 심한 이름대기 장애를 보이는데 이는 어휘-의미 지식의 진행성 소실로 인한 것이다. 주로 좌측 앞쪽 측두엽의 위축과 관련된다. 로고페닉변이 원발진행 실어증은 이름대기 장애와 문장 따라말하기 장애를 보이는데 그 중 이름대기 장애는 어휘인출 장애로 인해 발생하고 이는 좌측 아래쪽 뒤쪽 두정엽의 위축과 관련 있다. 문장 따라말하기 장애는 음운적 단기 기억력의 저하로 발생하는데 이는 좌측 뒤쪽 상측두엽 이랑의 위축과 관련 있다.

References

- Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982;11:592-598.
- Meteyard L, Patterson K. The relation between content and structure in language production: an analysis of speech errors in semantic dementia. *Brain Lang* 2009;110:121-134.
- Wilson SM, Henry ML, Besbris M, et al. Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain* 2010;133:2069-2088.
- Kertesz A, Davidson W, McCabe P. Primary progressive semantic aphasia: a case study. *J Int Neuropsychol Soc* 1998;4:388-398.
- Kertesz A, Jesso S, Harciarek M, Blair M, McMonagle P. What is semantic dementia?: a cohort study of diagnostic features and clinical boundaries. *Arch Neurol* 2010;67:483-489.
- Cousins KA, Ash S, Irwin DJ, Grossman M. Dissociable substrates underlie the production of abstract and concrete nouns. *Brain Lang* 2017;165:45-54.
- Cappelletti M, Butterworth B, Kopelman M. Spared numerical abilities in a case of semantic dementia. *Neuropsychologia* 2001;39:1224-1239.
- Crutch SJ, Warrington EK. Preserved Calculation Skills in a Case of Semantic Dementia. *Cortex* 2002;38:389-399.
- Halpern CH, Glosser G, Clark R, et al. Dissociation of numbers and objects in corticobasal degeneration and semantic dementia. *Neurology* 2004;62:1163-1169.
- Robinson G, Cipolotti L. The selective preservation of colour naming in semantic dementia. *Neurocase* 2001;7:65-75.
- Zamarian L, Karner E, Benke T, Donnemiller E, Delazer M. Knowing 7 x 8, but not the meaning of 'elephant': evidence for the dissociation between numerical and non-numerical semantic knowledge. *Neuropsychologia* 2006;44:1708-1723.
- Fushimi T, Komori K, Ikeda M, Lambon Ralph MA, Patterson K. The association between semantic dementia and surface dyslexia in Japanese. *Neuropsychologia* 2009;47:1061-1068.
- Jefferies E, Lambon Ralph MA, Jones R, Bateman D, Patterson K. Surface dyslexia in semantic dementia: a comparison of the influence of consistency and regularity. *Neurocase* 2004;10:290-299.
- Caine D, Breen N, Patterson K. Emergence and progression of 'non-semantic' deficits in semantic dementia. *Cortex* 2009;45:483-494.
- Adlam AL, Patterson K, Rogers TT, et al. Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin? *Brain* 2006;129:3066-3080.
- Bozeat S, Lambon Ralph MA, Patterson K, Garrard P, Hodges JR. Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia* 2000;38:1207-1215.
- Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992;115 (Pt 6):1783-1806.
- Luzzi S, Snowden JS, Neary D, Coccia M, Provinciali L, Lambon Ralph MA. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 2007;45:1823-1831.
- Josephs KA, Whitwell JL, Vemuri P, et al. The anatomic correlate of prosopagnosia in semantic dementia. *Neurology* 2008;71:1628-1633.
- Thompson SA, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: Behavioral-cognitive implications. *Neurology* 2003;61:1196-1203.
- Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, et al. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia.

- Neurology 2006;67:1752-1756.
22. Snowden JS. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2001;70:323-332.
23. Graham KS, Simons JS, Pratt KH, Patterson K, Hodges JR. Insights from semantic dementia on the relationship between episodic and semantic memory. *Neuropsychologia* 2000;38:313-324.
24. Matuszewski V, Piolino P, Belliard S, et al. Patterns of autobiographical memory impairment according to disease severity in semantic dementia. *Cortex* 2009;45:456-472.
25. Nestor PJ, Graham KS, Bozeat S, Simons JS, Hodges JR. Memory consolidation and the hippocampus: further evidence from studies of autobiographical memory in semantic dementia and frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2002;40:633-654.
26. Green HA, Patterson K. Jigsaws-a preserved ability in semantic dementia. *Neuropsychologia* 2009;47:569-576.
27. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005;128:1996-2005.
28. Pickering-Brown SM, Rollinson S, Du Plessis D, et al. Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: comparison with patients with MAPT and no known mutations. *Brain* 2008;131:721-731.
29. Galton CJ, Patterson K, Graham K, et al. Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology* 2001;57:216-225.
30. Diehl J, Grimmer T, Drzezga A, Riemenschneider M, Forstl H, Kurz A. Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. *Neurobiol Aging* 2004;25:1051-1056.
31. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, et al. The log-openic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology* 2008;71:1227-1234.
32. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004;55:335-346.
33. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006-1014.
34. Savage S, Hsieh S, Leslie F, Foxe D, Piguet O, Hodges JR. Distinguishing subtypes in primary progressive aphasia: application of the Sydney language battery. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013;35:208-218.
35. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2008;63:709-719.
36. Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Syndromes of nonfluent primary progressive aphasia: a clinical and neurolinguistic analysis. *Neurology* 2010;75:603-610.
37. Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology* 2009;73:1571-1578.
38. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2008;64:388-401.