Organizing Committee
준비위원회

대한신경과학회 임원

직 책	성 명	소 속	직 책	성 명	소 속
회 장	이광우	서울의대	법제이사	박건우	고려의대
이 사 장	김승민	연세의대	홍보이사	석승한	원광의대
부 회 장	이창훈	이창훈신경과	정보이사	임정근	계명의대
부이사장	윤병우	서울의대	기획이사	김희태	한양의대
감 사	김재문	충남의대	국제이사	전범석	서울의대
감 사	한일우	용인효자병원	무 임 소	이은아	해븐리병원
총무이사	허 경	연세의대	진료지침 · 정도관리이사	고임석	국립중앙의료원
학술이사	김지수	서울의대	정책이사	홍승봉	성균관의대
수련이사	박기덕	이화의대	의무이사	안무영	순천향의대
고시이사	한설희	건국대병원	교육이사	이동국	대구가톨릭의대
편집이사	이상암	울산의대	30년사편찬 및 추진위원장	김주한	한양의대
국문편집이사	김명규	전남의대	용어위원장	송홍기	한림의대
재무이사	김원주	연세의대	교과서편찬위원장	박성호	서울의대
보험이사	김영인	가톨릭의대			

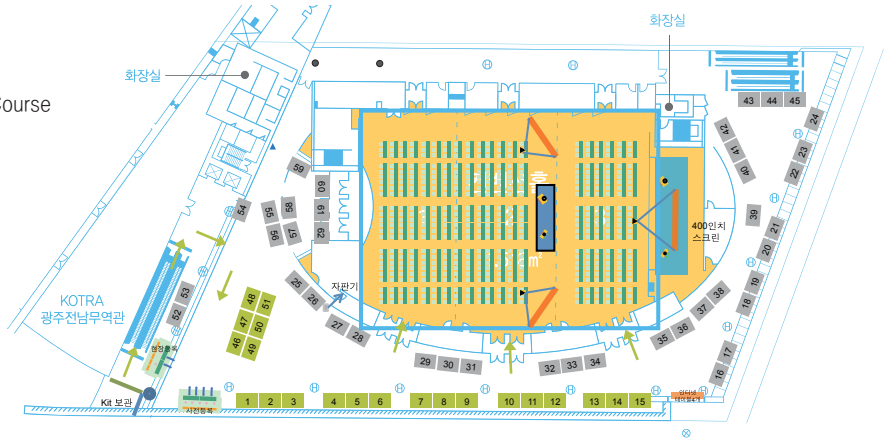
학술위원회

직 책	성 명	소 속	직 책	성 명	소 속
위 원 장	김지수	서울의대	위 원	문희수	성균관의대
부위원장	황성희	한림의대	위 원	박희경	인제의대
간 사	권형민	서울의대	위 원	손영민	가톨릭의대
위 원	권오현	을지의대	위 원	안태범	경희의대
위 원	김동욱	건국의대	위 원	오선영	전북의대
위 원	김병조	고려의대	위 원	이서영	강원의대
위 원	김은주	부산의대	위 원	이필휴	연세의대
위 원	김지현	단국의대	위 원	이호원	경북의대
위 원	김현영	한양의대	위 원	임영민	울산의대
위 원	남효석	연세의대	위 원	정 용	한국과학기술원
위 원	마효일	한림의대	위 원	최성민	전남의대
위 원	문소영	아주의대	위 원	한병인	두(頭)신경과의원

Location Map
학술대회장

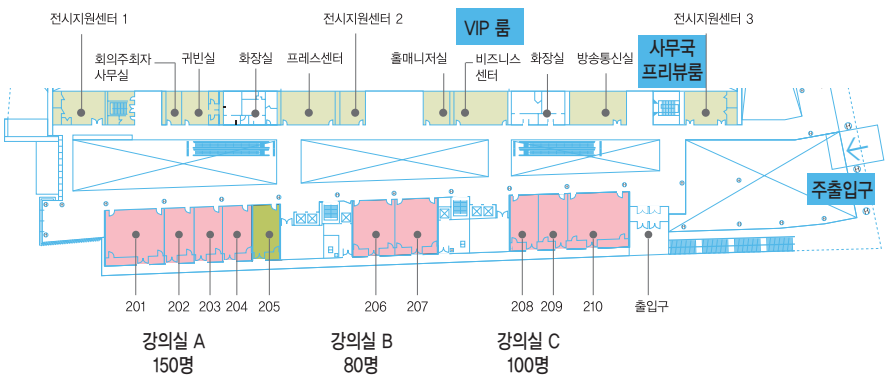
컨벤션홀 4층

4/6 – Morning Workshop
Updates Review/Educational Course
General Assembly
Luncheon Symposium
Symposium Ⅰ, Ⅱ
Evening Symposium
4/7 – 전공의 교육



중소회의실 2층

4/6 – Morning Workshop
Educational Course
Symposium Ⅰ, Ⅱ



Program at a Glance

2012. 4. 6. (금) / 김대중컨벤션센터 (광주)

Time		컨벤션홀 1 + 2	컨벤션홀 3	강의실 A 201~204	강의실 B 206~207	강의실 C 208~210
08:30 - 09:50	Morning Workshop		Dementia (video round)	Epilepsy (video round)	Neuro-ophthalmology (video round)	How to write a paper (편집위원회)
10:00 - 11:40	Updates Review/ Educational Course	Neurology Updates	Educational Course	Educational Course		
11:40 - 12:00	Coffee Break					
12:00 - 12:30	General Assembly	총 회				
12:30 - 13:30	Luncheon Symposium	특 강				
13:30 - 13:50	Coffee Break					
13:50 - 15:20	Symposium I	**Stroke I** Complications after acute stroke	**Muscle & Nerve** Neuromuscular disorders in specific condition	**Movement** Treatment-related complication in Parkinson disease	**Headache & Pain** Thunderclap headache & RCVS	**Epilepsy** Pitfalls in management of acute seizures in various neurological conditions
15:20 - 15:30	Coffee Break					
15:30 - 17:00	Symposium II	**Stroke II** Intracranial atherosclerotic disease (ICAD)	**Dementia** Rapidly progressive dementia and related neurologic conditions	**MS** Recent issues in MS and NMO	**Neurocritical Care**	**Sleep** 시나리오별 수면환자 진료법
17:00 - 17:10	Coffee Break					
17:10 - 17:40	Evening symposium	Current issue of iatrogenic CJD (질병관리본부 공동 주최)				
17:40 - 19:00		장애인복지법 신경계통 장애 규정과 판정				

Program
프로그램

춘계학술대회

2012. 4. 6. (금) / 김대중컨벤션센터 (광주)

Venue	Time	Title	
Morning Workshop			
컨벤션홀 3	08:30-09:50	Dementia (video round)	좌장: 한설희(건국의대), 김상윤(서울의대)
	08:30-08:50	Aphasia I: Pre-semantic level of breakdown	김숙희(건국의대)
	08:50-09:10	Aphasia II: Lexical-semantic level of breakdown	김정은(서울의대)
	09:10-09:30	Aphasia III: Phonological output level of breakdown	김희진(한양의대)
	09:30-09:50	BPSD-Misidentification syndrome	양영순(보훈공단 중앙보훈병원)
	09:50-10:00	Q & A	
강의실 A 201~204	08:30-09:50	Epilepsy (video round)	좌장: 박수철(연세의대), 이상건(서울의대)
		Seizures of temporal lobe epilepsy	손영민(가톨릭의대)
		Seizures related with localization-related epilepsy other than temporal epilepsy	이상건(서울의대)
		Generalized seizures	조용원(계명의대)
강의실 B 206~207	08:30-09:50	Neuro-ophthalmology (video round)	좌장: 성기범(순천향의대), 김재일(단국의대)
		Benign Paroxysmal Position Vertigo (BPPV): diagnosis & treatment	
	08:30-09:00	Vertical canal BPPV	이승한(전남의대)
	09:00-09:40	Horizontal canal BPPV	오선영(전북의대)
	09:40-09:50	Q & A	
강의실 C 208~210	08:30-09:50	How to write a paper (편집위원회)	좌장: 이상암(울산의대)
	08:30-09:00	의학논문 작성의 일반 원칙	이상암(울산의대)
	09:00-09:20	표 및 그림 작성법	남효석(연세의대)
	09:20-09:50	참고문헌을 위한 EndNote 활용법	이현정(한양의대 도서관)
Updates Review/Educational Course			
컨벤션홀 1 + 2	10:00-11:40	Neurology Updates	좌장: 김범생(가톨릭의대), 김명규(전남의대)
	10:00-10:20	Stroke	박만석(전남의대)
	10:20-10:40	Epilepsy	이향운(이화의대)
	10:40-11:00	Dementia	서상원(성균관의대)
	11:00-11:20	Muscle & Nerve	권오현(을지의대)
	11:20-11:40	Movement	김한준(서울의대)
컨벤션홀 3	10:00-11:40	Educational Course	좌장: 서정규(경북의대), 정경천(경희의대)
		Case-based learning	
	10:00-10:15	Stroke	권형민(서울의대)
	10:15-10:30	Epilepsy	허 경(연세의대)
	10:30-10:45	Dementia	강희영(경상의대)
	10:45-11:00	Muscle & Nerve	남태승(전남의대)
	11:00-11:15	Movement	안태범(경희의대)
	11:15-11:30	Neuro-ophthalmology	최광동(부산의대)
	11:30-11:45	Headache	주민경(한림의대)

춘계학술대회

Venue	Time	Title	
강의실 A 201~204		Educational Course	
		Part I Neurogenetics	
	10:00–10:50	새로운 유전자 분석법을 활용한 신경질환의 진단	좌장: 최영철(연세의대)
	10:00–10:20	GWAS (Genome-wide association study)	정선주(울산의대)
	10:20–10:40	NGS (Next-generation sequencing)	최병옥(이화의대)
	10:40–10:50	토의	
		Part II Autonomic nervous system	
	10:50–11:40	Dysautonomia in specific neurologic disorders	김병준(성균관의대), 오건세(을지의대)
	10:50–11:10	Autonomic dysfunction in vestibular disorders	이 형(계명의대)
	11:10–11:30	Autonomic dysfunction in autonomic synucleinopathies	박기종(경상의대)
	11:30–11:40	토의	
	11:40–12:00	Coffee Break	
General Assembly			
컨벤션홀 1 + 2 + 3	12:00–12:30	총회	
Luncheon Symposium			
컨벤션홀 1 + 2 + 3	12:30–13:30	특강	좌장: 이광우(서울의대)
	12:30–13:30	Bridging the gap between engineering and medicine: tissue engineering and organ chip	서갑양(서울공대)
	13:30–13:50	Coffee Break	
Symposium I			
컨벤션홀 1 + 2		Stroke I	
	13:50–15:20	Complications after acute stroke	좌장: 윤병우(서울의대), 김종성(울산의대)
	13:50–14:10	Infections in acute stroke	손성일(계명의대)
	14:10–14:30	Glycemia control in acute stroke	차재관(동아의대)
	14:30–14:50	Deep venous thrombosis and pulmonary embolism	안성환(조선의대)
	14:50–15:10	Seizure after stroke	이주헌(한림의대)
	15:10–15:20	토의	
컨벤션홀 3		Muscle & Nerve	
	13:50–15:20	Neuromuscular disorders in specific condition	좌장: 박기덕(이화의대), 임정근(계명의대)
	13:50–14:10	NM disorders with vaccination	박민수(영남의대)
	14:10–14:30	NM disorders with pregnancy	서범천(성균관의대)
	14:30–14:50	NM disorders with cancer	김상범(경희의대)
	14:50–15:10	NM disorders with malnutrition	신하영(연세의대)
	15:10–15:20	토의	

Program
프로그램

춘계학술대회

Venue	Time	Title	
강의실 A 201~204	13:50-15:20	Movement Treatment-related complication in Parkinson disease	좌장: 김재우(동아의대), 서만욱(전북의대)
		Motor fluctuation/dyskinesia	
	13:50~14:05	Clinical features	백종삼(인제의대)
	14:05~14:20	Pathophysiology	강석윤(한림의대)
	14:20~14:35	Treatment	마효일(한림의대)
	14:35~14:45	토의	
		Impulse control disorder/dopa dysregulation syndrome	
	14:45~15:00	Clinical features	고성범(고려의대)
	15:00~15:15	Pathophysiology & treatment	이지영(서울의대)
	15:15~15:20	토의	
강의실 B 206~207	13:50-15:20	Headache & Pain Thunderclap headache & RCVS	좌장: 정진상(성균관의대), 김재문(충남의대)
	13:50-14:10	Primary “thunderclap headache”	조수진(한림의대)
	14:10-14:30	Secondary "thunderclap headache “	박정욱(가톨릭의대)
	14:30-14:50	Reversible cerebral vasoconstriction syndrome	문희수(성균관의대)
	14:50-15:10	Interesting cases	김병건(을지의대)
	15:10-15:20	토의	
강의실 C 208~210	13:50-15:20	Epilepsy Pitfalls in management of acute seizures in various neurological conditions	좌장: 박성호(서울의대), 허 균(아주의대)
	13:50-14:10	Acute seizures associated with stroke	이세진(영남의대)
	14:10-14:30	Acute seizures associated with traumatic brain injury	이준영(전북의대)
	14:30-14:50	Acute seizures associated with CNS infection	김성은(인제의대)
	14:50-15:10	Acute seizures associated with systemic illness	김지언(대구가톨릭의대)
	15:10-15:20	토의	
	15:20-15:30	Coffee Break	
Symposium II			
컨벤션홀 1 + 2	15:30-17:00	Stroke II Intracranial atherosclerotic disease (ICAD)	좌장: 노재규(서울의대), 이병철(한림의대)
	15:30-15:50	Stroke mechanism and diagnosis of ICAD	조아현(가톨릭의대)
	15:50-16:10	Vessel wall imaging for ICAD	김현영(한양의대)
	16:10-16:30	Risk factors associated with ICAD	방오영(성균관의대)
	16:30-16:50	Management and prognosis of ICAD	권순억(울산의대)
	16:50-17:00	토의	

춘계학술대회

Venue	Time	Title	
컨벤션홀 3	15:30–17:00	Dementia Rapidly progressive dementia and related neurologic conditions	좌장: 나덕렬(성균관의대), 이재홍(울산의대)
	15:30–15:45	Introductions	양동원(가톨릭의대)
	15:45–16:00	CJD	김은주(부산의대)
	16:00–16:15	Autoimmune encephalopathies	윤영철(중앙의대)
	16:15–16:30	Drugs	박기형(가천의대)
	16:30–16:45	Degenerative disorders	박문호(고려의대)
	16:45–17:00	Q&A	
강의실 A 201~204	15:30–17:00	MS Recent issues in MS and NMO	좌장: 이광호(성균관의대), 김광국(울산의대)
	15:30–15:50	Comparison of MRI characteristics between MS and NMO	민주홍(성균관의대)
	15:50–16:10	Pregnancy in MS and NMO	김우준(국립암센터)
	16:10–16:30	New surrogate outcomes in MS	조중양(인제의대)
	16:30–16:50	Gray matter lesions in MS	안석원(중앙의대)
	16:50–17:00	토의	
강의실 B 206~207	15:30–17:00	Neurocritical Care	좌장: 이병인(연세의대), 이광수(가톨릭의대)
	15:30–16:00	Brain edema and IICP: How to approach and manage	강중구(울산의대)
	16:00–16:30	Intracranial hemorrhages: How to manage in acute state	한문구(서울의대)
	16:30–17:00	Acute vertigo and dizziness: Proper diagnosis and management	이태경(순천향의대)
강의실 C 208~210	15:30–17:00	Sleep 시나리오별 수면환자 진료법	좌장: 김주한(한양의대), 홍승봉(성균관의대)
	15:30–15:50	수면검사 개괄: sleep questionnaires, sleep diary, actigraphy, PSG	양광익(순천향의대)
	15:50–16:10	잠이 안 와요	신원철(경희의대)
	16:10–16:30	자고 나도 개운하지가 않아요	정기영(고려의대)
	16:30–16:50	낮에 많이 졸려요	김원주(연세의대)
	16:50–17:00	Q&A	
	17:00–17:10	Coffee Break	

Program
프로그램

Venue	Time	Title	
Evening symposium			
컨벤션홀 1 + 2 + 3	17:10–17:40	Current issue of iatrogenic CJD	좌장: 김승민(연세의대), 지제근(서울의대 명예교수)
	17:10–17:20	iCJD에 대한 국내외 현황	김윤중(한림의대)
	17:20–17:30	국내 iCJD 환자 역학적 특성 및 규모추정에 관한 연구 제안	정해관(성균관의대)
	17:30–17:40	국내 CJD 환자 관련 감시 및 진단체계 개선 방안	박혜경(질병관리본부 감염병관리과)
컨벤션홀 1 + 2 + 3	17:40–19:00	장애인복지법 신경계통 장애 규정과 판정 (Grade Judgment for the Disabled Person)	좌장: 김승민(연세의대)
	17:40–17:50	배경 설명	송홍기(한림의대)
	17:50–18:10	장애 등급 판정 과정	윤미희(국민연금 장애심사센터)
	18:10–18:25	뇌병변 및 신경과 관련 장애 판정 경험	하상원(보훈공단 중앙보훈병원)
	18:25–18:40	치매 및 인지장애 판정 규정 제안	김희진(한양의대)
	18:40–19:00	향후 장애 관련 정책 방향	이강희(보건복지부 장애인정책과)

Contents
프로그램

Updates Review/Educational Course

Neurology Updates

Neurology Updates: Stroke 박 만 석 …… 2
Epilepsy Update 이 향 운 …… 5
Alzheimer's Disease: Updates 서 상 원 …… 9
Update of Neurology: Neuromuscular Disorders 권 오 현 …… 14
Recent Updates in Movement Disorders 김 한 준 …… 18

Educational Course: Case-based learning

Freezing of Gait 안 태 범 …… 23
Chronic Daily Headache 주 민 경 …… 26

Educational Course: Part I Neurogenetics

Genome-Wide Association Study 정 선 주 …… 30
NGS Next-Generation Sequencing 최 병 옥 …… 35

Educational Course: Part II Autonomic nervous system

Autonomic Dysfunction in Vestibular Disorders 이 형 …… 41
Autonomic Dysfunction in Synucleinopathies 박 기 종 …… 47

Luncheon Symposium

특강

Bridging the Gap between Engineering and Medicine: Tissue Engineering and Organ Chip 서 갑 양 …… 54

Symposium I

Storke I: Complications after acute stroke

Infections in Acute Stroke 손 성 일 ····· 56

Hyperglycemia and Acute Stroke 차 재 관 ····· 62

Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Acute Stroke Patients 안 성 환 ····· 66

Seizure after Stroke 이 주 헌 ····· 71

Muscle & Nerve: Neuromuscular disorders in specific condition

Neuromuscular Disorder with Vaccination 박 민 수 ····· 76

Myasthenia Gravis and Pregnancy 서 범 천 ····· 80

Neuromuscular Disorders with Cancer 김 상 범 ····· 85

Neuromuscular Disorders with Malnutrition 신 하 영 ····· 96

Movement: Treatment-related complication in Parkinson disease

The Clinical Features of Levodopa-Induced Motor Complications 백 종 삼 ····· 102

Pathophysiology of Motor Complication and Dyskinesia in Parkinson's Disease 강 석 윤 ····· 105

Treatment of Motor Fluctuation/Dyskinesia in Parkinson's Disease 마 효 일 ····· 107

Impulse control disorder/dopa dysregulation syndrome

Impulse Control and Repetitive Behavior Disorders in Parkinson's Disease; Focus on Clinical Characteristics 고 성 범 ····· 112

Pathophysiology and Management of Medication-Related Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease 이 지 영 ····· 118

Headache & Pain: Thunderclap headache & RCVS

Primary Thunderclap Headache and Important Other Primary Headaches 조 수 진 ····· 123

Secondary Thunderclap Headaches 박 정 욱 ····· 126
Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome 문 희 수 ····· 130

Epilepsy: Pitfalls in management of acute seizures in various neurological conditions

Acute Seizures Associated with Stroke 이 세 진 ····· 135
Seizure and Epilepsy associated with Traumatic Brain Injury 이 준 영 ····· 140
Acute seizures associated with CNS infection 김 성 은 ····· 143
Acute Seizures Associated with Systemic Illness 김 지 언 ····· 147

Symposium II

Stroke II: Intracranial atherosclerotic disease (ICAD)

Stroke Mechanism and Diagnosis of Intracranial Atherosclerosis 조 아 현 ····· 149
Vessel Wall Imaging of Intracranial Atherosclerotic Disease 김 현 영 ····· 153
Risk Factors and Endothelial Dysfunction in Intracranial Atherosclerotic Stroke 방 오 영 ····· 156
Management and Prognosis of Intracranial Atherosclerotic Disease 권 순 억 ····· 157

Dementia: Rapidly progressive dementia and related neurologic conditions

Rapidly Progressive Dementia 양 동 원 ····· 158
Creutzfeldt-Jakob Disease 김 은 주 ····· 162
Autoimmune Encephalopathies 윤 영 철 ····· 164
Drug-Induced Cognitive Impairment 박 기 형 ····· 169
Rapidly Progressive Dementia and Related Neurologic Conditions: Degenerative Disorders 박 문 호 ····· 174

MS: Recent issues in MS and NMO

Comparison of MRI Characteristics between MS and NMO 민 주 홍 ····· 178

Pregnancy and Childbirth in Patients with Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica — 김 우 준 …… 182
New Surrogate Outcomes in Multiple Sclerosis — 조 중 양 …… 188
Gray Matter Lesions in Multiple Sclerosis — 안 석 원 …… 195

Neurocritical Care

Brain Edema and IICP : How to Approach and Manage — 강 중 구 …… 199
Intracerebral Hemorrhage: How to Manage in Acute State — 한 문 구 …… 205
Acute Dizziness: Proper Diagnosis and Management — 이 태 경 …… 209

Sleep: 시나리오별 수면환자 진료법

Overview of Sleep Study: Sleep Questionnaires, Sleep Diary, Actigraphy, PSG, MSLT — 양 광 익 …… 216
Clinical Approach to Patients with Insomnia Symptoms — 신 원 철 …… 220
Clinical Approach to the Patient who are Presenting with Nonrestorative Sleep — 정 기 영 …… 229
Diagnosis of Daytime Sleepiness — 김 원 주 …… 231

Evening symposium (질병관리본부 공동 주최)

Current issue of iatrogenic CJD

Dura Mater Graft-associated Creutzfeldt-Jakob Disease: The first Case in Korea — 김 윤 중 …… 236
Estimation of Size and Epidemiologic Characteristics of Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease in Korea — 정해관, 박수철 … 237 김강현, 김상윤 전병학
국내 CJD 환자관련 감시 및 진단체계 개선방안 — 박 혜 경 …… 237

2012년
대한신경과학회 제31차 학술대회

2012년 4월 6일(금요일)

박 만 석
전남대학교 의과대학 신경과학교실

Neurology Updates: Stroke

Man-Seok Park, MD, PhD
Department of Neurology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Thrombolysis with intravenous tPA is the primary therapy for acute ischemic stroke. Early administration improves functional outcome, though benefit and risk depend on the time elapsed between stroke onset and initiation of treatment. Recently, strategies to enhance thrombolytic efficacy and extend therapeutic time window are being tested; these include intravenous and intra-arterial bridging protocols, sonothrombolysis, and the use of alternative thrombolytic agents. Extending the 4.5-h therapeutic time window up to 6 h, or even up to 9 h in patients selected on the basis of imaging, are being investigated in clinical trials. There is an ongoing search for new antithrombotic drugs, particularly novel antiplatelet agents and anticoagulants. Currently, the uses of aspirin, clopidogrel, or aspirin combined with extended release dipyridamole are all valid alternatives after an ischemic stroke or transient ischemic attack. Novel anticoagulant and arrhythmic agents are changing treatment guidelines and choices available to both patients and clinicians for stroke prevention in AF. Dabigatran is the only novel agent currently licensed for use in AF patients, but with several trials of novel agents pending and favorable results so far, other agents are likely to follow. However, to maximize the effects of these agents, the treatment should be initiated as early as possible and be continued on a lifelong basis.

Key Words: Acute ischemic stroke, Thrombolysis, Antithrombotics

1. 급성기 혈전용해치료

2011년 발표된 STAIR (Stroke Treatment Academic Industry Roundtable) VII 에서는 tPA 사용을 극대화하기 위한 전략으로 대중홍보 및 교육, 현재 tPA 제외기준 재정비를 권장하였다. 그리고 동맥내혈전치료(mechanical device를 이용한)의 유용성을 입증할 추가적인 임상연구결과 필요성과 허혈후 뇌손상에 대한 신경보호제 개발 및 연구가 지속되어야 할 것을 지적하였다.[1]

급성기 뇌경색 환자에게 혈전용해치료를 효율적 및 안전하게 사용하기 위한 전략들은 대략 다음과 같다. 첫째, 경정맥 및 동맥내 혈전용해치료(IV/IA combined bridging protocols), 초음파를 이용한 혈전용해(sonothrombolysis), 그리고 새로운 혈전용해제를 이용한 혈전용해효과의 최대화이다. 정맥 및 동맥내 혈전용해치료 즉 'bridging therapy'는 기존의 phase II IMS (International Management of Stroke) I trail 및 IMS II trial에서 임상에서 어려움 없이 안전하게 적용될 수 있다는 것이 입증되었고, 현재 900명을 목표로 IMS III가 진행되고 있으니 그 결과가 기대된다.[2] Desmoteplase는 피브린 친화성이 높고 신경독성효과가 적은 새로운 혈전용해제로 기존의 연구 실패에도 불구하고 새로운 phase III 연구가 진행되고 있다. 두 번째 전략은 현재 4.5시간까지 인정되는 tPA 사용시간을 6시간까지 늘리거나, 새로운 신경영상기법이나 분석을 이용하여 선택된 환자에서는 혈전용해술 가능시간을 최대 9시간까지 연장하는 등, 여러 임상시험을 이용한 혈전용해치료시간의 연장이다. 그리고 신경보호제 조기투여를 통해 혈전용해제투여의 time window를

Man-Seok Park, MD, PhD
Department of Neurology, Chonnam National University Medical School, 8 Hak-dong, Gwangju 501-757, Korea
Tel: +82-62-220-6412 Fax: +82-62-228-3461
E-mail: mspark@jnu.ac.kr

연장하려는 노력 또한 시도 중이다. 마지막으로는, 혈전용해치료 후 뇌출혈 발생을 경감시키기 위한 노력으로서 뇌영상 분석을 통한 출혈경향이 높은 환자의 식별, 대안적 혈전용해제 개발, 저용량 tPA 사용 및 신경보호제 투여가 연구되고 있다. 물론, 구급대원의 급성기 뇌경색 환자처치 및 상급병원으로 신속한 이송 등 환자이송체계 중 병원도착 전단계 역할을 높은 수준으로 끌어올리려는 노력이 병행되어야 할 것이다.[3]

2. 새로운 항혈전제 개발

최근 새로운 항혈전제에 관한 임상연구결과가 많이 발표되었다. 그 중에서도 warfarin의 단점을 극복하려는 새로운 항응고제 개발이 두드러졌다고 할 수 있다. 2009년 트롬빈 억제제인 dabigatran이 warfarin에 대해 상대적인 우수성을 입증한 결과를 발표한 후 FDA승인을 받았으며, 최근 직접 Factor Xa 억제제들의 결과가 발표되었는데 rivaroxaban은 ROCKET AF Trial, apixaban은 AVERROES, ARISTOTLE 연구 결과를 통해, 이들 새로운 항응고제들 또 warfarin에 비해 우수하거나 비슷한 효과와 안전성을 보임을 입증했고 FDA 승인을 기대하고 있다.[4-6] 항혈소판제 부분에서 새로운 것은 terutroban의 임상연구 PERFORM study 이며, 결과는 terutroban이 Aspirin과의 대규모 무작위 임상에서 2차 허혈성 뇌졸중 혹은 일과성 허혈성 발작 예방에서 우위를 보여주지 못했을 뿐더러 비열등성 입증에도 실패했다.[7]

3. 뇌졸중 이차예방을 위한 비약물 치료요법

뇌졸중 이차예방에 대한 새로운 항혈전제 개발 외에도 비약물적 치료요법에 관한 다양한 연구결과가 발표되었다. 두개내동맥 협착의 새로운 치료법으로 스텐트가 많이 이용되고 있으나 이에 대한 RCT (randomized controlled trial)는 이제껏 없었다. Chimowiz 등은 2011년 NEJM에 wingspan self expanding 스텐트와 약물치료간의 RCT 결과(SAMMPRIS study)를 발표하였다.[8] 연구는 스텐트가 적극적 약물치료에 비해 월등한 효과를 보이지 못하는 것으로 판단되어 조기 중단되었는데, 그 이유는 스텐트 군의 초기 30일째 뇌졸중 발생이 예상보다 높았고(14.7%) 약물투여군의 1년 뇌졸중발생이 매우 낮았기(12.2%) 때문이었다. 비록 RCT는 성공하지 못하였지만 두개내동맥혈관 협착에서 스텐트 시술은 계속 연구되어야 한다는 반론도 많은 실정이며, wingspan stent 이후에 새롭게 향상된 스텐트를 이용하거나, SAMMPRIS연구의 단점을 배제한 새로운 RCT가 필요할 것으로 보인다. 1985년 EC-IC Bypass Trial이 실패한 후로 동맥경화성 경동맥 폐쇄환자에 대한 EC-IC bypass surgery에 관한 대규모 연구는 없었다. 하지만, Bypass 수술의 효용성을 주장하는 몇몇 단편적인 보고들과 함께 최근 혈역학적 장애 유무를 선별할 수 있는 최신 장비들이 개발되면서 EC-IC Bypass에 대한 새로운 RCT 필요성이 제기되었다. Power 등은 EC-IC Bypass 수술에 대한 randomized, open-label, clinical trial 을 시행하였으며, 혈역학적 장애 유무는 PET를 이용하여 대상 환자를 선별하였다.[9] 수술군과 약물군의 2년간 뇌졸중 발생률 비교에서 양군에서 차이를 발견할 수 없었고(21% vs. 23%), 첫 30일간 뇌졸중 발생은 수술군에서 매우 높은 결과(15%)를 보여 수술 초기에 뇌졸중 재발 위험이 약물군에 비해 매우 높다는 것이 밝혀졌다. 수술군의 장기 추적관찰에서 이식된 혈관의 96%가 수술 2년 후까지 잘 유지되고 있고, PET 추적 검사에서는 혈역학 장애가 호전됨을 분명히 확인했음에도 불구하고, 이 연구는 bypass 수술의 뇌졸중 재발 억제에 관한 효용성 입증이 어려워 조기 종료되었다. PFO (Patent Foramen Ovale) 치료에 있어 Closure 시술이 약물치료에 비행 뇌경색예방에 효과적이라는 단편적 연구들이 많이 보고되었다. 하지만, 2010년 계획된 Closure-1연구의 2011년 중간분석 보고를 보면 clousure시술의 약물투여에 대한 장점을 입증하지 못했다.[10] clousre시술의 유일한 RCT가 실패한 것에 대해서 짧은 추적기간을 비롯하여 여러 비판들이 뒤따랐고, 향후 새로운 RCT가 기획될 것으로 보인다. 현재 PFO clousre에 관한 대규모 RCT는 REDUCE, RESPECT, PC-trial 등이 진행되고 있다.

References

1. Albers GW, Goldstein LB, Hess DC, Wechsler LR, Furie KL, Gorelick PB, et al. Stroke treatment academic industry roundtable (stair) recommendations for maximizing the use of intravenous thrombolytics and expanding treatment options with intra-arterial and neuroprotective therapies. *Stroke* 42:2645-2650.
2. The interventional management of stroke (ims) ii study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
3. Donnan GA, Davis SM, Parsons MW, Ma H, Dewey HM, Howells DW. How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Nat Rev Neurol* 7:400-409.

4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:981-992.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:883-891.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
7. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (perform): A randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 377:2013-2022.
8. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 365:993-1003.
9. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, Jr., Videen TO, Adams HP, Jr., Derdeyn CP. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: The carotid occlusion surgery study randomized trial. *JAMA* 306:1983-1992.
10. Kitsios GD, Dahabreh IJ, Abu Dabrh AM, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale closure and medical treatments for secondary stroke prevention: A systematic review of observational and randomized evidence. *Stroke* 43:422-431.

이 향 운
이화여자대학교 의과대학 신경과학교실

Epilepsy Update

Hyang Woon Lee, MD, PhD
Department of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Recently, seizures and epilepsy are newly classified by the International League Against Epilepsy (ILAE) Commission on Classification and Terminology. Generalized and focal are redefined for seizures as occurring in and rapidly engaging bilaterally distributed networks (generalized) and within networks limited to one hemisphere either localized or more widely distributed (focal). Forms of epilepsy are modified as electroclinical syndromes, nonsyndromic epilepsies with genetic, structural-metabolic, unknown to replace diopathic, symptomatic, and cryptogenic. Cortical network organization can distinguish epileptic cortex from normal brain as well as dynamics of network activity before and during seizures, which will be helpful to understand epileptic process at network level. Quantitative analysis of brain network organization can investigate functional and structural brain networks such as EEG and neuroimaging techniques. The latest advances in antiepileptic drugs (AED) development can give us more choices to treat epilepsy, especially considering their cormorbid medical and psychiatric conditions, and various clinical factors. Although epilepsy surgery has potential effects, durable benefits, improves quality of life, it remains underutilized. Systemic efforts are needed to provide practical guidelines of epilepsy surgery among clinicians caring for patients with drug refractory epilepsy.

Key Words: Epilepsy, Seizure, Network, Antiepileptic drug, Epilepsy surgery

서 론

국내에서 간질로 통용되어 왔던 epilepsy가 뇌전증으로 개명된 바 있으며, 뇌전증 환자들이 질병 자체 뿐 아니라 가족과 사회에 미치게 되는 영향으로 고통받는 것을 도와주고자 하는 시도가 국내 뿐 아니라 세계적으로 진행되고 있다. 이러한 시대적 분위기와 함께, 최근 뇌전증이 임상 및 연구 분야에서 많은 발전과 변화가 거듭되어 왔기에, 최신 지견을 습득하여 환자의 치료에 도움이 될 수 있도록 하는 것이 임상의에게 매우 중요하다고 할 것이다.

이에, 뇌전증의 진단과 치료적 측면에서 발작(seizure)과 뇌전증(epilepsy)의 새로운 국제분류법, 뇌신경망 이상으로서의 뇌전증의 새로운 개념, 약물 및 수술적 치료에서의 최신 지견으로 나누어 개략적인 내용을 정리하였다.

Hyang Woon Lee, MD, PhD
Department of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine, 911-1, Mog-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel: +82-2-2650-2673 Fax: +82-2-2650-5958
E-mail: leeh@ewha.ac.kr

본 론

1. New Classification of Seizures and Epilepsies

최근, International League Against Epilepsy (ILAE) Commission on Classification and Terminology에서는 경련발작과 뇌전증의 국제분류법을 개정하여 발표한 바 있다.[1] 경련발작에서 기존의 분류법과[2] 가장 눈에 띄는 차이는 generalized와 focal seizures의 개념의 변화이다. 즉, generalized seizure란 경련발작이 양측 뇌신경망에 전체적으로 발생하거나 빨리 퍼지는 경우를 말하고, focal seizure란 국소적이든 다소 광범위하든 상관 없이 일측 대뇌반구에서만 경련이 한정되는 경우를 말한다(Table 1).

또한, 뇌전증에서의 가장 새로운 변화는 electroclinical

Table 1. Classification of seizures[a]

Generalized seizures
Tonic-clonic (in any combination)
Absence
Typical
Atypical
Absence with special features
Myoclonic absence
Eyelid myoclonia
Myoclonic
Myoclonic
Myoclonic atonic
Myoclonic tonic
Clonic
Tonic
Atonic
Focal seizures
Unknown
Epileptic spasms

[a]Seizures that cannot be clearly diagnosed into one of the preceding categories should be considered unclassified until further information allows their accurate diagnosis. This is not considered a classification category, however.

Table 2. Classification of epilepsies

Electroclinical syndromes arranged by age onset[a]
Neonatal period
Benign familial neonatal epilepsy (BFNE)
Early myoclonic encephalopathy (EME)
Ohtahara syndrome
Infancy
Wet syndrome
Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)
Benign infantile epilepsy
Benign familial infantile epilepsy
Dravet syndrome
Myoclonic encephalopathy in nonprogressive disorders
Childhood
Febrile seizures plus (FS+)
Epilepsy with myoclonic atonic seizures
Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)
Autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE)
Late onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type)
Epilepsy with myoclonic absences
Lennox-Gastaut syndrome
Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep (CSWS)
Landau-Kleffner syndrome (LKS)
Childhood absence epilepsy (CAE)
Adolescence-Adult
Juvenile absence epilepsy (JAE)
Juvenile myoclonic epilepsy (JME)
Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone
Progressive myoclonic epilepsies (PME)
Adtosomal dominant epilepsy with auditory geatures (ADEAF)
Distinctive constellations
Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis
Rasmussen syndrome
Gelastic seizures with hypothalamic hamartoma
Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy
Structural-metabolic epilepsies
Malformations of cortical development
Neurocutaneous syndromes
Tumor
Infection
Trauma
Epilepsies of unknown cause

[a]The arrangement of electroclinical syndromes does not reflect etiology.

syndrome의 기준에만 치우치지 않고, 원인에 의한 분류를 강조하였는데,[3] 기존의 idiopathic, symptomatic, cryptogenic에 해당하는 분류를 genetic, structural-metabolic, unknown으로 분류한다는 점이다(Table 2). 그러나, 새로운 분류기법에 대한 논란도 제기되고 있어 널리 사용되기까지는 좀더 논의와 수정이 필요할 것으로 보인다.[4]

2. New Concepts of Epilepsy as a Network Disorder

21세기에 접어들어 뇌전증의 개념에 있어서 가장 획기적인 변화는 뇌전증을 더 이상 단순히 흥분성 및 억제성 뇌활동성 간의 불균형에만 기인한 것이 아니라 뇌전증을 유발하는 비정상적 대뇌피질신경망(cortical network) 내에서의 신경역동학적(neurodynamic) 변화에 기인한 것이라는 네트워크 이론(network theory)이라고 할 수 있다.[5-7] 최근 복잡한 뇌신경망을 분석하는 다양한 연구기법이 발달되어 뇌신경망 모델을 세우게 됨에 따라, 구조적 및 기능적 뇌연결성(struntural and functional brain connectivity)에 대한 개념 정립과 연구가 활발하게 시행되고 있다.[7,8] 특히, 정량적 뇌파분석을 이용한 기능적 뇌연결성과 신경영상 기법을 이용한 구조적 뇌연결성 연구가 대표적이라고 하겠다.[8]

이러한 네트워크 분석이론과 방법을 적용하는 수학적, 물리적 분석기법의 발달로 나온 결과를 신경과학적, 임상적 의미를 부여할 수 있도록 적절하게 해석하기 위한 노력이 필요하며, 이를 위해서는 다학제간 융합적 학문적 접근이 어느 때보다 절실하다.

3. Pharmacotherapy Update in Epilepsy

뇌전증에서 가장 빠르게 발전하는 분야로 새로운 치료약

Table 3. Comorbidities requiring consideration when substituting or adding AEDs

Comorbidity	AEDs which may worsen condition	AEDs which may improves condition
Metabolic		
Obesity	VPA, VGB, GBP, PGB	TPM, ZNS
Diabetes	VPA	
PCO syndrome	VPA	
Hirsutism	VPA, PHT	
Alopecia	VPA	
Anorexia/cachexia	TPM, ZNS	VPA, VGB, GBP, PGB
Renal calculi	TPM, ZNS, Acetazolamide	
Electrolyte disturbance		
Hyponatremia	CBZ, OXC, Eslicarbazepine	
Cardiac		
Conduction defects	Lacosamide, Retigabine, Rufinamide	
Neurological		
Migraine		TPM, VPA
Parkinsonism	VPA	
Essential tremor	VPA	Primidone, TPM
Neuropathic pain		CBZ, OXC, LTG, GBP, PGB, Retigabine, PGB
RLS		Retigabine, PGB
Hematological		
Aplastic anemia	Felbamate	
BM suppression	CBZ, LTG, ESM, OXC, Eslicarbazepine, PB, PHT	
Connective tissue		
Acne	PHT	
Gum hyperplasia	PHT	
Psychiatric		
Mood disorders	PB, VGB, LEV, TPM, ZNS	
Anxiety		GBP, PGB, Clobazam
Immunological		
Rash	PB, CBZ, LTG, OXC, Eslicarbazepine, PHT, ZNS, Lacosamide	

AED, antiepileptic drug; PCO, polycystic ovary, RLS, restless leg syndrome; BM, bone marrow; VPA, valproate; VGB, vigabatrin; GBP, gabapentin; PGB, pregabalin; PHT, phenytoin; TPM, topiramate; ZNS, zonisamide; CBZ, carbamazepine; OXC, oxcarbazepine; LTG, lamotrigine; ESM, ethosuximide; PB, phenobarbital.

제의 개발을 빼놓을 수 없다. 최근에 FDA에서 뇌전증 치료 목적으로 새로이 승인이 되었거나 심사 중, 또는 현재 임상시험 중인 약물로는 lacosamide, retigabine, exlicarbazepine, perampanel, ganaxolon, carismabate 등이 있으며, 그 외에도 많은 약제들이 개발 중에 있다. 뇌전증 환자에 대한 약물치료에서 가장 중요한 인식의 변화는 더 이상 경련발작을 없애거나 횟수의 감소 만을 목표로 하는 것이 아니라 환자들에게 흔히 동반되는 질환, 예를 들면 우울증 등의 신경정신계 질환 등에 대한 치료와 환자 개개인의 특수 상황, 예를 들면 연령이나 성별에 따라 고려해야 하는, 학령기 소아청소년, 가임기 여성 등의 요소들을 모두 감안하여 총체적인 치료를 시행해야 환자의 진정한 삶의 질의 개선을 유도할 수 있다는 점이다.[9-11] 뇌전증 환자에서 흔히 동반되는 질환과 이러한 질환들을 호전 또는 악화시킬 수 있는 항경련제에 대한 정보를 표에 정리하였다(Table 3). 예를 들면 신경통증이 동반된 환자에서는 통증 조절에도 효과가 있는 것으로 알려진 carbamazepine, gabapentin, pregabalin 등의 약제의 사용을 고려해 볼 수 있다. 최근에는 뇌전증 환자에서 우울증이나 불안과 같은 신경정신과적 문제가 동반되어 있는 경우가 많아 이런 경우 감정의 기복을 악화시킬 수 있는 일부 항경련제, 특히 phenobarbital, vigabatrin, levitiracetam, topiramate, zonisamide의 사용은 피하는 것이 좋으며, 반면 항불안 효과가 있는 gabapentin, pregabalin 등의 사용을 고려해 볼 수 있다.

4. Updates in Epilepsy Surgery

두 가지 이상의 항경련제로 충분히 치료를 시도해 보았음

에도 불구하고 경련발작이 완전하게 조절되지 않는 약물불응성 뇌전증(drug refractory epilepsy, DRE) 환자들에게 간질수술은 경련발작을 치료 심지어는 완치까지도 유도할 수 있는 중요한 치료 가능성 중의 하나이다.[12] 간질수술은 일부 환자들에게 매우 효과적일 뿐만 아니라, 수술로 인한 치료 효과가 지속적이고, 따라서 환자와 가족들의 삶의 질을 확실히 향상시킬 수 있음에도 불구하고, 아직 수술적 치료를 꺼리거나 덜 적용하는 경향이 있는 것이 사실이다. 간질수술의 가능성을 염두에 둔 수술전 진단검사의 시행을 반드시 고려해야 할 환자들은 약물불응성 뇌전증, 약물에 대한 반응 여부와는 별개로 MRI 상 수술적 제거가 가능한 병소가 한군데만 존재하는 경우, 경련발작의 임상양상이 매우 전형화되어 있고 국소적 혹은 일측 대뇌반구의 증상이 뚜렷한 경우 등으로, 복잡한 뇌전증 증후군이나 수술적 치료가 단순한 수술 방법이 아닐 가능성이 높은 경우에는 종합적인 뇌전증 진단과 치료가 가능한 센터로 환자의 전원을 고려하는 것이 바람직하다.

결 론

지금까지 살펴본 바와 같이, 국내외에서 뇌전증의 임상적, 학문적 접근에 있어 큰 변화가 있어왔다. 특히, 최근 새로운 seizure와 epilepsy의 국제적인 분류체계가 발표되었으나, 아직은 다소 논란의 여지가 있는 부분들이 있어 수정 및 다른 기준에 따른 분류가 계속 주장되고 있다. 또한 뇌전증을 대뇌피질의 신경망의 이상으로 여기고 접근하는 연구기법이 매우 활발하게 전파되어 신경망 이론과 분석연구들이 발표되고 있다. 임상적으로도 뇌전증 치료제의 개발과 치료에 있어 단순한 경련발작 조절 또는 감소 뿐 아니라 환자 개개인에게 동반된 질환, 연령과 임신 가능성 등 특수한 상황을 모두 고려한 맞춤형 치료를 고려해야 한다. 뇌전증의 수술적 치료가 많은 발전을 거듭하고 있음에도 불구하고 아직까지 꼭 필요한 환자들이 모두 수술의 기회를 가지게 되지는 않으며, 무엇보다 환자를 치료하는 의사들에게 임상적 지침을 제공하는 것이 시급한 실정이다.

REFERENCES

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross H, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51;676-685.
2. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558-1568.
3. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1052-1057.
4. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52: 1058-1062.
5. Kramer MA, Cash SS. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *The Neuroscientist* 2012; in press.
6. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Revierws* 2009; 10: 186-198.
7. Lemieux L, Daunizeau J, Walker MC. Concepts of connectivity and human epileptic activity. *Frontiers in Systems Neuroscience* 2011; 5: 1-13.
8. Laufs H. Functional imaging of seizures and epilepsy: evolution from zones to networks. *Current Opinion* 2012; 25; in press.
9. Kanner AM. Advances in epilepsy: new perspectives on new-onset epilepsy, comorbidities, and pharmacotherapy. *Medicine Reports* 2010; 2: 51.
10. Stephen LJ, Brodie MJ. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: persuing seizures freedom and tolerability in adults. *Current Opinion* 2012; 25: in press.
11. Palac S, Meador KJ. Antiepileptic drugs and neurodevelopment: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 423-427.
12. Wiebe S, Jette N. Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why? *Current Opinion* 2012; 25: in press.

조한나 · 서상원
성균관대학교 삼성서울병원 신경과학교실

Alzheimer's Disease: Updates

Hanna Cho, MD, Sang Won Seo, MD, PhD
Department of Neurology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Along with rapid development of pathophysiology and neuroimaging in Alzheimer's disease (AD), the new AD biomarkers such asCSF biomarkers and amyloid PET imaging can be developed. Also, this advances in biomarkers lead to develop new criteria on AD(preclinical AD, MCI due to AD, and AD dementia). The pathophysiological process of AD is thought to begin many years before the diagnosis of AD dementia. This long "preclinical" phase of AD would provide a critical opportunity for therapeutical intervention. The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup developed the following two sets of MCI criteria: (1) core clinical criteria that could be used by healthcare providers without access to biomarkers, and (2) research criteria incorporate the use of advanced imaging techniques or cerebrospinal analysis.They retained the general framework of probable AD dementia from the 1984 criteria. However, they integrated biomarker evidence into the diagnostic formulations for AD dementia criteria.Big pharmatheutical companies tried to develop the disease modifying treatmentbased on the amyloid cascade hypothesis,there were no treatments that were permitted by FDA yet. There are seven potentially modifiablerisk factors for AD such as diabetes, midlife hypertension, midlife obesity, smoking, depression, cognitive inactivity or low educationalattainment, and physical inactivity. Up to half of AD cases worldwide (17.2 million) are potentially attributable to thesefactors. A 10-25% reduction in all seven risk factors could potentially prevent as many as 1.1-3.0 million AD cases worldwide.

Key Words: Alzheimer's disease, biomarker, diagnostic criteria, treatment, prevention

서 론

알츠하이머병(Alzheimer disease, AD)은 치매의 가장 흔한 원인질환이며 치매의 약 60~80% 를 차지한다. 전 세계적으로 약 3390만 명이 알츠하이머병을 갖고 있으며, 40년 후에는 기대 수명 증가와 함께 그 유병률이 3배가 될 것으로 예상된다.[1] 알츠하이머병은 1907년 Alois Alzheimer가 처음으로 보고하였으며, 이들의 가장 큰 특징적인 병리소견으로 노인반(Senile plaque)과 신경섬유다발(neurofibrillary tangle)이있다. 노인반은 아밀로이드 전구단백질(amyloid precursor protein)에서 분리된 아밀로이드베타(Aβ)가 응집되면서 생성이 되고, 신경섬유다발은 타우단백질이 과인산화(hyperphosphorylation) 되면서 형성이 된다. 이러한 두 병리조직으로 인해 시냅스의 소실이 일어나고 세포의 손상이 생기며 이로 인해 임상증상이 나타나는 것으로 알려져 있다. 하지만 이후로 amyloid cascade hypothesis, 즉 아밀로이드에 의해 신경섬유다발이 형성되고 이로 인해 이후의 병적인 변화들이 발생한다는 보고들이 있어왔고, 현재까지도 이를 정설로 여기고 있다. 그래서 최근에는 아밀로이드를 타겟으로하는 여러 진단방법들이 모색되고 있으며, 또한 이를 이용한 약물들의 개발이 시도되고 있다. 또한, 1984년에 처음으로 임상양상을 바탕으로 제정한 알츠하이머병의 진단기준이[2] 새롭게 바뀌어서 2011년에 새로운 진단기준이 제시되었다.[3] 본 저자는 이와 관련해 현재까지 알려져 있는

Sang Won Seo, MD, PhD
Department of Neurology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, 50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-1233 Fax: +82-2-3410-0052
E-mail addresses: sangwonseo@empal.com

알츠하이머병의 진단, 진단기준, 치료법, 그리고 예방에 대해서 알아보고자 한다.

본 론

1. 진단생체표지자

최근분자, 영상학적 기술들이 개발되면서 알츠하이머병을 조기에 진단하고 이들의 변화를 정확히 측정하려는 방법들이 개발되고 있다. 알츠하이머병을 조기에 진단하기 위해 주로 사용되고 있는 생물학적지표는 Amyloid biomarker이고, 알츠하이머병의 진행경과를 추적할 수 있는 생물학적 지표로는 CSF내의 타우단백질, FDG-PET, MRI를 이용한 뇌위축 등의 Neuronal injury biomarker가있다. [4]

1) Amyloid biomarker

Amyloid biomarker를 나타내는 지표로는 CSF 아밀로이드베타가 있다. CSF내 아밀로이드베타는 알츠하이머병에서는 감소하는 것으로 알려져 있으나, 이 기전에 대해서는 아직까지 명확히 알려지지 않았다. 하나의 가설로 제기되고 있는 것은 노인반이 형성될 때 CSF내의 아밀로이드가 뇌실질에 침착이 되므로, 오히려 CSF내에서는 농도가 낮아지는 것으로 생각되고 있다. 정상인과 알츠하이머병 치매를 구분하는데 CSF 아밀로이드베타의 민감도는 96.4%, 특이도는 76.9%였다.[5]

또 하나의 Amyloid biomarker로는 아밀로이드의 retention 정도를 나타내는 PET이있다. 처음으로 개발된 amyloid PET로는 Pittsburg compound-B (PiB)가 있으며[11] C는 반감기가 30분 미만이기 때문에 상업적으로 사용하지 못한다는 단점이 있다. 최근에는[18] F를 붙여서 반감기를 2시간 이상으로 늘리려는 시도들이 있는데, 이 중 가장 대표적인 3가지 리간드는 florbetaben, flutemetamol, florbetapir이다. 이 중 florbetapir의 특이도 93%와 민감도 100%였다.[6]

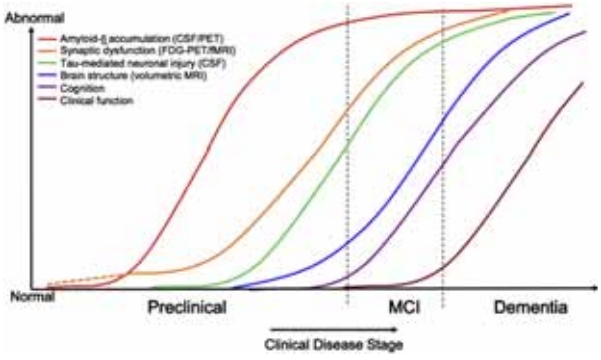


Fig. 1. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the AD expanded to explicate the preclinical phase

2) Neuronal injury biomarker

Neuronal injury biomarker는 알츠하이머병의 진행경과를 잘 대변해줄 수 있는 생체지표이다. 이 중 FDG-PET은 synaptic dysfunction, CSF tau는 neuronal injury, MRI를 이용해 측정하는 Brain atrophy는 neurodegeneration을 반영할 수 있는 생체지표로 알려져 있다. 최근에 Amyloid biomarker와 Neuronal injury biomarker를 이용해 그림과 같은 모델이 제시되고 있다(Fig. 1).

2. 진단기준

최근 여러 연구들에 의하면 부검에서 노인반이 관찰되는 시기와 알츠하이머병 치매가 나타나는 시기에 대략 10여 년의 차이가 있다는 보고들이 있었다. 즉, 알츠하이머병 치매 이전 단계인 경도인지장애나 심지어는 무증상인 환자에서도 노인반이 관찰될 수 있다. 그래서 2011년도 National Institute on Aging에서 제시한 진단기준에서는 preclinical stage of AD, MCI due to AD, AD dementia로 나누어서 제시를 하고 있다.[3,4,7]

1) Preclinical stage of AD

2011년도에 제시된 Preclinical stage of AD의 진단기준은 3단계로 나누어져 있다. Stage 1은 증상이 없지만 amy-

Table 1. Staging categories for preclinical AD research

Stage	Description	Ab (PET or CSF)	Markers of neuronal injury (tau, FDG, sMRI)	Evidence of subtle cognitive change
Stage 1	Asymptomatic cerebral amyloidosis	Positive	Negative	Negative
Stage 2	Asymptomatic amyloidosis +"downstream" neurodegeneration	Positive	Positive	Negative
Stage 3	Amyloidosis + neuronal injury + subtle cognitive/behavioral decline	Positive	Positive	Positive

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; Ab, amyloid beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose (18F);sMRI, structural magnetic resonance imaging.

Table 2. MCI criteria incorporating biomarkers

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	Ab (PET or CSF)	Neuronal injury (tau, FDG, sMRI)
MCI–core clinical criteria	Uninformative	Conflicting/indeterminant/untested	Conflicting/indeterminant/untested
MCI due to AD—intermediate likelihood	Intermediate	Positive	Untested
		Untested	Positive
MCI due to AD—high likelihood	Highest	Positive	Positive
MCI—unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease;Ab, amyloid beta peptide; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose; sMRI, structural magnetic resonance imaging.

Table 3. AD dementia criteria incorporating biomarkers

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	Ab (PET or CSF)	Neuronal injury (CSF tau, FDG-PET, structural MRI)
Probable AD dementia			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With three levels of evidence of AD	Intermediate	Unavailable or indeterminate	Positive
pathophysiological process	Intermediate	Positive	Unavailable or indeterminate
Possible AD dementia (atypical clinical presentation)	High	Positive	Positive
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With evidence of AD pathophysiological process	High but does not rule out second etiology	Positive	Positive
Dementia-unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; Ab, amyloid-beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, 18fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging.

loid biomarker가 있는 경우, stage 2는 증상이 없지만 amyloid biomarker와 neuronal injury biomarker가 있는 경우, stage 3는 amyloid biomarker와 neuronal injury marker가 있으면서 자세한 신경학적검사에서 이상이 보이는 경우이다(Table 1).[4]

2) MCI due to AD

2011년도에 제시된 진단기준에는 두 개의 진단기준을 제시하고 있다.[7] 영상기법이나 뇌척수액검사 없이 실제환자를 진찰할 때 사용하는 임상적인 측면을 이용해 진단할 수 있는 core clinical criteria와 이들을 이용해 임상연구에서 진단하는 research criteria가있다. Core clinical criteria로는 1) 환자, 보호자 또는 의사가 볼 때 인지기능의 변화가 있어야 함, 2) 기억력뿐만 아니라 집중력, 언어능력, 시공간능력, 실행능력 중 하나 이상의 인지기능에서 나이와 교육수준을 고려할 때 객관적인 장애가 있어야 함, 3) 일상생활 능력이 일반적으로 어느 정도 독립적인 수준을 유지할 수 있어야 함, 4) 아직은 치매로 진단할 만큼 심각한 사회생활이나 직장생활에 장애가 없어야 함. Research criteria는 amyloid biomarker 또는 neuronal injury biomarker를 이용할 수 있을 때에 고려할 수 있는 진단기준이다. 이 기준에서는 총 세 단계로 구분하고 있는데 amyloid biomarker와 neuronal injury biomarker 모두 양성일 때 high likelihood, 모두 없을 때 unlikely due to AD, 하나만 있을 때 intermediate likelihood로 구분하고 있다(Table 2).

3) AD dementia

AD dementia criteria는 1) probable AD, 2) possible AD, 3) probable or possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process로 구분된다.[3] 이 중 첫 번째, 두 번째 진단기준은 임상적인 목적으로 사용하기 위해서 만든 것이고 세 번째 진단기준은 연구용으로 만든 것이다. Probable AD는 dementia 기준에 맞아야 하고 1) 서서히 진행해야 하고, 2) 보호자가 보기에 이전과는 달리 완전히 악화되었다는 것을 기술할 수 있어야 하고, 3) 기억력 또는 비기억력 장애 즉, 언어장애, 시공간장애, 실행능력

의 장애로 시작할 수 있고, 4) 또한, 뇌혈관 질환, 루이체 치매, 전두측두엽 치매, 약물이나 다른 내과적 질환에 의한 치매가 아니어야 한다. 만약, 위의 다른 원인에 의한 치매가 배제되지 않았거나 혼재되어 있는 경우에는 possible AD로 진단할 수 있다.

이 진단기준도 총 3단계로 구성되어 있으며, amyloid biomarker 또는 neuronal injury biomarker를 이용해 둘 다 음성일 경우 lowest, 둘 중 하나만 있을 경우 intermediate, 모두 있을 경우 high로 구분하고 있다.

3. 치료

최근 amyloid cascade 가설에 근거해 다양한 치료약물들의 개발이 진행되고 있다. 이 중 아밀로이드의 생성을 억제하는 약물과 아밀로이드의 분비를 촉진시키는 약물개발이 대표적이다. Aβ의 생성을 억제하기 위해서는 Beta-secretase 또는 gamma-secretase를 억제시키거나 α-secretase를 활성화시켜야 한다. 현재까지의 연구로는 γ-secretase 억제제인 semagnacestate를 이용한 3상 연구가 있었는데, 약제의 효과가 기대만큼 보이지 않았고 피부암 등을 유발하는 등의 부작용이 있어서 연구진행을 중단한다고 선언하였다. 또한 Aβ 단량체와 결합하여 소중합체의 형성을 억제하는 tramiprosate도 2상에서 효과가 있다고 알려졌으나 3상에서는 효과입증에 실패하였다.

아밀로이드의 분비를 촉진시키는 약물로는 monoclonal antibody를 이용한 수동 면역치료가 시도되고 있다. 이들 약제 중 bapineuzumab과 solanezumab이 3상연구에 돌입한 대표적인 약물들이다. Bapineuzumab은 18개월 연구에서 심한 부작용은 보이지 않았고, APOE ε4가 없는 환자에게서 인지기능의 향상을 보여 현재 APOE ε4의 유무에 따른 약제의 효과를 알아보는 4개의 3상 연구가 진행 중에 있다. Solanezumab은 2상 연구에서 노인반으로부터 Aβ 단백질을 제거하고 뇌척수액의 Aβ 단백질을 정상화시키는 것으로 알려져 현재 3상연구가 진행되고 있다. 그러나 부작용으로 혈관성뇌부종, hemosiderosis, 미세출혈(microhemorrhage) 등을 일으킬 수 있다고 알려져 있다.[8,9]

4. 예방

현재까지 알츠하이머병의 위험인자로 잘 알려진 요인으로는 당뇨병, 중년기의 고혈압, 중년기의 비만, 우울증, 낮은 신체활동량, 흡연, 낮은 학력 등이 있다. 이는 전 세계 알츠하이머병 환자의 반수(1720만 명)가 이러한 위험인자에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 위에서 언급한 7개의 모든 위험인자를 10–25% 낮출 경우 전 세계적으로 1백1천만-3백만 명이 알츠하이머병을 예방할 수 있는 것으로 알려져 있다.[1]

결 론

병태 생리학적 기전과 뇌영상 기술이 발전하면서 알츠하이머병에 대한 진단기술이 개발되었고, 이를 이용하여 알츠하이머병에 대한 진단기준이 새롭게 만들어 졌다. 또한, 이를 이용한 치료법 개발이 활발히 진행되고 있지만 현재는 FDA에서 인정받은 새로운 약물은 없다. 하지만, 수정 가능한 위험인자들을 잘 조절할 경우 전 세계적으로 100-300만 명의 알츠하이머병을 예방할 수 있다.

REFERENCES

1. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011;10:819-828.
2. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
4. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
5. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement* 2012;8:S1-68.
6. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011;305:275-283.
7. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.

Alzheimers Dement 2011;7:270-279.
8. Citron M. Alzheimer's disease: strategies for disease modification. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:387-398.
9. Sperling RA, Jack CR, Jr., Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:367-385.

권 오 현
을지대학교 의과대학 을지병원 신경과학교실

Update of Neurology: Neuromuscular Disorders

Ohyun Kwon, MD
Department of Neurology, Eulji Hospital, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea

This article summarizes fascinating recent basic and clinical advances in the research field of neuromuscular disorders. With the discoveries of novel causative mutations, the diversity of genetic heterogeneity keeps expanding in various neuromuscular disorders like amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis. Furthermore, new lines of treatment with promising results against heretofore intractable diseases denote new era of therapeutics

Key Words: Amyotrophic lateral sclerosis, Antisense oligonucleotide, Biological marker, C9orf72

서 론

지난 2011년을 중심으로 신경근육질환과 관련하여 주목할 만한 연구 결과들은 정리하였다.

본 론

1. 운동신경세포질환

1) Awaji기준, El Escorial 체계에 함께 적용하는 새로운 전기생리적 기준(Awaji criteria, new electrophysiological criteria for use with El Escorial system)[1-3]

근위축성측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)는 발병 이후 평균 3년 이내에 사망에 이르거나, 경구 섭취나 자발 호흡이 불가능해 위루관이나 인공호흡기에 의존해야 하는 대표적인 신경퇴행성질환이며, 또한 경미한 효과의 riluzole 외에는 수 많은 치료물질에 대한 임상시험에도 불구하고 유효한 임상약제가 아직 없는 실정이다. 많은 연구나 임상시험에서 El Escorial 기준이[4] 적용되어 왔으나, 임상적 진단 당시에 1/3의 환자만이 "definite" ALS의 El Escorial 기준을 만족하고, 10%의 환자는 사망에 이르는 단계에도 "possible" ALS 수준에 머무는 등, 생존 운동신경세포군이 상대적으로 풍부한, 시험약제의 치료 효과가 가장 클 것으로 기대되는 질환 초기의 환자를 임상시험에 포함되도록 하기에는 El Escorial 기준이 충분히 예민하지 못한 점이 단점으로 지적되어 왔다.

이에 2006년 일본 Awaji Island에서 전문가들의 토의 모임을 거쳐 근전도검사에서 진행하는 탈신경(denervation) 소견 - 섬유자발전위(fibrillation potential), 양성예파(positive sharp wave), 만성 재지배 소견과 함께 보이는 복잡 근육섬유다발수축전위(complex fasciculation potential)-과 재지배(reinnervation) 소견-크고 길어진 운동단위활동전위(motor unit action potential, MUAP), 감소된 운동단위의 동원, 불안정하고 복잡한 MUAP-의 조합을 임상적 하위운동신경세포(lower motor neuron, LMN) 소견과 동등한 의미를 가진다고 규정한 Awaji 기준을 제시하였다.[2]

이후 기존의 환자군을 대상으로 Awaji 기준을 후향적으로 적용하여 본 결과 조기 진단에 기여함을 다수의 연구에서 확인하였다. Schrooten 등[3]은 2008년부터 전향적으로 ALS 진단을 위해 평가 받는 200명의 환자를 대상으로 Awaji 기준을

Ohyun Kwon, MD
Department of Neurology, Eulji Hospital, Eulji University College of Medicine, 14 Hangeulbisuk-gil, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea
Tel: +82-2-970-8312 Fax: +82-2-974-7785
E-mail: koh1407@eulji.ac.kr

적용하였다. 결과에 따르면, 최초 평가 당시 66% 및 85%의 환자가 각각 "definite", "probable" ALS로 배정될 수 있었다. 4명 중 1명 꼴로 한 단계 더 높은 진단 분류로 배정되었으며, 2명 중 한 명에선 한 신체 분획 더 LMN 소견 양성으로 진단할 수 있었다. 이들은 Awaji 기준에 따른 단 한 명의 위양성 진단도 없었다고 하여 기존 임상적 ALS 진단 기준에 전기생리학적 소견을 보완하는 것이 진단 특이도를 유지하면서도 조기 진단 민감도를 뚜렷이 향상시킬 수 있다고 보고하였다. 또한 Okita 등은 Awaji 기준을 적용하였을 때, 기존보다 6개월 더 빨리 ALS로 진단할 수 있다고 하였다.[5]

2) 염색체 9p *C9orf72* 비전사 영역의 GGGGCC hexanucleotide repeat의 확장(an expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in a noncoding region of C9orf72 in chromosome 9p)[6-10]

ALS와 이마관자엽치매(frontotemporal dementia, FTD)는 임상적으로, 그리고 병리적으로 – 중추신경계에 TAR DNA binding protein 43 (TDP-43) 양성 포함체를 가지는 – 한 퇴행성 중추신경계질환의 범주에 포함된다고 보는 견해가 널리 받아들여지고 있다. 최근 두 연구자 그룹에서 각기 독립적으로 가족성 ALS-FTD 환자의 상당수(40% 이상)에서 염색체 9p21의 C9orf72 유전자의 non-coding region의 GGGGCC hexanucleotide repeat의 비정상적인 확장이 원인 돌연변이임을 보고하였다.[10,11] 이후 추적 연구에서 C9orf72의 돌연변이는 유럽과 북미 백인의 산재성 ALS의 7%, 가족성 ALS의 40%, 산재성 FTD의 6%, 그리고 가족성 FTD의 25%에서 존재함을 확인하여, 이 돌연변이가 가족력 유무에 상관없이 현재까지 확인된 ALS 및 FTD의 가장 흔한 유전적 원인임이 확인되었다.[9]

2. 신경병증

1) 근거중심지침: 통증성당뇨신경병의 치료(evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy)[12]

2011년 4월 수 년간의 작업 끝에 미국신경과학회(American Academy of Neurology), 미국신경근육전기진단의학회(American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine), 그리고 미국물리의학재활학회(American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation)등 세 관련 학회 공통의 통증성당뇨신경병(painful diabetic neuropathy, PDN) 치료에 대한 근거중심지침이 보고되었다. 검토 대상으로 항경련제, 항우울제 등의 약제뿐만 아니라 전기, 자기 자극, 마사지 등의 비약물적 치료까지 포함하였으며, 치료법의 통증 경감 효과뿐만 아니라 환자의 삶의질(quality of life, QOL)에 대한 영향까지 살펴보았다.

결론 및 제안을 보면, pregabalin이 유일하게 PDN에 유효성이 확립된 치료로서 환자에 제공되어야 한다(Level A). Venlafaxine, duloxetine, amitriptyline, gabapentin, valproate, 아편양진통제 (morphine sulfate, tramadol, 그리고 서방형 oxycodone), 그리고 capsaicin은 치료에 유효할 것으로 보며 PDN 치료에 고려되어야 한다(Level B). 다른 치료들은 근거가 충분치 못하거나 효과가 없다. 많은 통증에 대한 연구에도 불구하고 기능이나 QOL을 평가한 연구는 거의 없다고 보고하였다.

3. 신경근육접합부질환

1) 일부 중증근무력증에서 양성인 low-density lipoprotein receptor-related protein 4 항체(antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in a subset of MG)[13-16]

전체 중증근무력증(myasthenia gravis, MG) 환자 중 각각 80~85%와 0~10%에서 항아세틸콜린수용체항제(anti-acetylcholine receptor antibody, AchR항체) 및 항근육특이키나아제항체(anti-muscle-specific kinase antibody, MuSK항체) 양성이다. 나머지 5~20%의 환자는 AchR항체 및 MuSK항체에 대해 이중 혈청음성인(double seronegative) 경우로 이들은 다른 미지의 요인이 관여하고 있을 가능성이 있다. 최근 MuSK와 함께 AchR가 신경근육접합부(neuromuscular junction, NMJ)에 군집을 이루는데 관여하는 low-density lipoprotein (LDL) receptor-related protein 4 (Lrp4)라는 물질이 발견된 이후 이 단백질을 표적으로 하는 자가항체가 병인인 MG 아형이 존재하리라고 추정되어왔다.

일본의 Higuchi 등은 luciferase-reporter immunoprecipitation (LUCIP)이라는 새로운 기법을 이용하여 272명의 이중 혈청음성 MG 환자 중 2%(6명)에서 Lrp4항체 양성임을 확인하였다.[13] 미국과 그리스 환자를 대상으로 한 Zhang등의 연구는 이중 혈청음성 환자의 9% (120명중 11명)에서[15] 그리고 독일에서 시행된 연구에서는 50%에서(15명 중 8명에서) Lrp4항체 양성으로 보고하였다.[16] Higuchi 등에 따르면[13] Lrp4항체 양성 MG 환자는 대부분 심한 사지 위약이나 진행성 연수마비가 있었으며, 모두에서 흉선종이 동반되지 않았다. 항체는

Lrp4의 리간드인 neural agrin의 결합을 경쟁적으로 억제하며, 보체를 활성화할 수 있는 IgG1아형이었다.

2) Lambert-Eaton근무력증후군 초기에 소세포폐암 존재 여부를 예측하는 점수체계(a score system predicting the presence of SCLC in an early stage of LEMS)[17]

네델란드와 영국의 연구자들은 Lambert-Eaton근무력증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)의 진단 초기에 소세포폐암(small cell lung cancer, SCLC)의 동반 여부를 예측할 수 있는 Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction (DELTA-P) 점수를 고안하였다. DELTA-P점수는 50세 이상의 발병연령, 흡연력(평생 100개피이상 흡연 경험), 증상 발생 후 3개월 이내에 5%이상의 체중 감소, 숨골침범(발음장애, 삼킴장애, 씹기장애, 경부위약), 발기부전, 70 이하의 Karnofsky 수행점수(일상생활에서 적어도 어느 정도 도움을 필요로 하는 수준) 각각에 1점을 배정하였다. 3년 이상 추적한 환자군에서 0에서 1점은 SCLC의 동반 확률이 0~2.6%인데 반해, 3~6군은 83.9~100%의 SCLC의 동반 확률이었다.

4. 근육병증

1) Duchenne근육디스트로피에서 antisense oligonucleotides를 이용한 exon skipping therapy (exon skipping therapy with antisense oligonucleotides for Duchenne muscular dystrophy)[18-21]

Duchenne근육디스트로피(Duchenne muscular dystrophy, DMD)의 돌연변이는 dystrophin 유전자의 open reading frame (ORF)을 옮겨 dystrophin의 소실을 유발한다. 이에 반해 Becker근육디스트로피(Becker muscular dystrophy, BMD)의 돌연변이는 ORF를 유지하여 짧지만 여전히 어느 정도 기능을 유지하는 dystrophin 발현이 유지되어 DMD에 비해 경미한 표현형을 보인다. 이러한 기전에 근거하여 최근 antisense oligonucleotides를 이용한 DMD 돌연변이가 있는 exon을 건너뛰어(skipping) ORF가 유지되도록 하여 dystrophin의 발현을 유지하는 시도법이 시도되었다. 두 연구 그룹에서 exon 51을 건너뛰도록 고안된 antisense oligonucleotides를 피하나 정맥 주사하는 치료를 DMD 환자에 적용하였다.[18, 20] 각각 12명 및 15명의 환자를 대상으로 하였으며, 5주에서 12주간의 다양한 용량군의 치료 후 dystrophin 양성 근육섬유 및 dystrophin 발현이 증가됨을 병리적으로 확인하였다. 12주간의 연장 치료 후 일부 환자는 치료 전에 비해 6분 보행검사에서 보행 거리가 증가하였다. 또한 모든 환자에서 심각한 부작용은 보고되지 않았다.

2) Alglucosidase alfa, 폼페병을 위한 인간재조합 acid α-glucosidase (alglucosidase alfa, a human recombinant acid α-glucosidase, for Pompe disease)[22-24]

Acid α-glucosidase 결핍에 의한 제 2형 glycogenosis type II (GSDII)는 상염색체열성 질환으로 2006년 인간재조합 acid α-glucosidase인 alglucosidase alfa의 유효성이 확인되기 이전엔 유효한 치료법이 없었다.[25] 당시의 연구는 유아기 폼페병을 대상으로 한 연구로서 최근 만기 폼페병(late-onset Pompe disease)를 대상으로 한 임상시험 결과가 보고되었다.[24,26,27] van der Ploeg 등은[24] 만기 폼페병에 시행한 유일한 위약대조 이중맹검 임상시험에서 치료군이 위약군에 비해 6분 보행검사나 강제폐활량(forced vital capacity) 측정에서 유의한 호전이 있음을 보고하였다. 이후 공개라벨 연구에서 약 3년까지의 치료기간동안 환자의 근력은 안정적이거나 소폭 호전되는 경과를 보였다.[26, 27]

3) 근육 침범이 있는 미토콘드리아병의 생체표지자로서의 fibroblast growth factor 21 (fibroblast growth factor 21 as a biomarker for mitochondrial disorders with muscle involvement)[28]

미토콘드리아근육병증 동물모델에서 fibroblast growth factor 21 (FGF-21)의 농도가 증가함을 이미 알려져 있는 사실이다. Suomalainen 등은[28] 67명의 다양한 유전형 및 임상형의 미토콘드리아병증 환자에서 FGF-21이 질병표지자로 유용할지 후향적으로 연구하였다. 평균 FGF021의 혈청 농도는 근육 침범이 있는 미토콘드리아병증 환자에서 유의하게 높았으며, 이는 근육디스트로피 등 다른 원인에 의한 근육병증 환자군과 비교하여도 뚜렷하였다. 연구자는 90% 이상의 특이도 및 민감도를 보고하였으며, 기존의 일차 질병표지자로 받아들여지고 있는 lactate, pyruvate, lactate-to-pyruvate ratio, creatine kinase에 비해 유의하게 진단적으로 우월한 지표로 향후 미토콘드리아근육병증에 일차 진단검사로서의 유용성을 제안하였다.

REFERENCES

1. Fuglsang-Frederiksen A. Diagnostic criteria for amyotrophic

lateral sclerosis (ALS). *Clin Neurophysiol* 2008;119:495-496.
2. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119:497-503.
3. Schrooten M, Smetcoren C, Robberecht W, Van Damme P. Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Ann Neurol* 2011;70:79-83.
4. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-299.
5. Okita T, Nodera H, Shibuta Y, et al. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J Neurol Sci* 2011;302:29-32.
6. Chio A, Borghero G, Restagno G, et al. Clinical characteristics of patients with familial amyotrophic lateral sclerosis carrying the pathogenic GGGGCC hexanucleotide repeat expansion of C9ORF72. *Brain* 2012;135:784-793.
7. Herdewyn S, Zhao H, Moisse M, et al. Whole-genome sequencing reveals a coding non-pathogenic variant tagging a non-coding pathogenic hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 as cause of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2012.
8. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain* 2012;135:736-750.
9. Majounie E, Renton AE, Mok K, et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012.
10. Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72:257-268.
11. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72:245-256.
12. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1758-1765.
13. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418-422.
14. Richman DP. Antibodies to Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4 in Seronegative Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 2011.
15. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to Lipoprotein-Related Protein 4 in Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 2011.
16. Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012;259:427-435.
17. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011;29:902-908.
18. Goemans NM, Tulinius M, van den Akker JT, et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364:1513-1522.
19. van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007;357:2677-2686.
20. Cirak S, Arechavala-Gomeza V, Guglieri M, et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet* 2011;378:595-605.
21. Nakamura A, Takeda S. Exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 2011;378:546-547.
22. Angelini C, Semplicini C. Enzyme Replacement Therapy for Pompe Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2012;12:70-75.
23. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *Journal of Neurology*:1-7.
24. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1396-1406.
25. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99-109.
26. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2011.
27. Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012.
28. Suomalainen A, Elo JM, Pietilainen KH, et al. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *Lancet Neurol* 2011; 10:806-818.

김 한 준
서울대학교병원 파킨슨 센터, 서울대학교 의과대학 신경과학교실

Recent Updates in Movement Disorders

Han-Joon Kim, MD
Department of Neurology and Movement Disorder Center, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Recent progresses in the field of movement disorders, especially in genetics, provide us new insights into pathogenic mechanisms and lead us to more accurate diagnosis, discovery of new pathogenic mutations, and development of new therapy. In this review, in the first part, recent findings on the association of Gaucher disease with Parkinson disease and the environmental factors associated with Parkinson disease will be briefly reviewed. In the second part, recent important findings in the genetics of paroxysmal dyskinesia and the current view on the effect of deep brain stimulation in the treatment of dystonia will be reviewed.

Key Words: Parkinson disease, Gaucher disease, glucocerebrosidase, dystonia, paroxysmal dyskinesia, deep brain stimulation

서 론

신경과의 다른 모든 분야와 마찬가지로 이상운동질환 분야도 최근 빠른 속도로 발전하고 있으며 특히 유전학적 진단 기법의 발전과 함께 여러 가지 이상운동 질환의 진단 뿐 아니라 질병의 기전 및 치료에 대한 지식들이 축적되고 있다. 본 종설에서는 여러 이상운동 질환 중 특히 파킨슨병과 근긴장 이상증(dystonia)에서 주목할 만한 최근의 연구 결과에 대해 간략하게 언급하려 한다.

본론

1. 파킨슨병 (Parkinson disease)

(1) GBA 유전자 돌연변이와 파킨슨병

파킨슨병의 원인 중 하나로 유전자 돌연변이가 있음은 잘 알려져 있으며, 이미 파킨슨병을 일으키거나 혹은 파킨슨병의 발병 위험도를 높이는 여러 유전자 이상들이 밝혀져 있다. 이와 관련하여, 최근의 연구 결과들은 파킨슨병과 유전성 대사이상질환인 Gaucher disease간에 관련성이 있음을 보여주고 있다.

Gaucher disease는 대표적인 glycogen storage disease로서, 상염색체 열성(autosomal recessive) 양상으로 유전되며, 유태인(Ashkenazi Jew)에서 가장 흔하나 전 세계적으로 모든 인종에서 발견되는 질환이다. Gaucher disease는 lysosome의 효소(enzyme)인 glucocerebrosidase의 유전자인 *GBA*의 돌연변이에 의해서 발생하는데, glucocerebrosidase는 세포막의 구성성분의 하나인 glucocerebroside (glucosylceramide라고도 불림)를 분해하는 효소로서, Gaucher disease에서는 glucocerebrosidase의 기능에 이상이 생겨 세포막, 특히 백혈구 세포막에 glucocerebroside가 축적되게 된다. 이로 인해 임상적으로는 hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, anemia, 골대사 이상 등이 나타나며, 신경학적으로는 myoclonus, oculomotor apraxia, epilepsy, mental retardation, dementia 등이 나타난다.[1,2]

Gaucher disease와 파킨슨병과의 연관성은 일부 Gaucher disease환자에서 임상적으로 파킨슨병 증상이 나타나며 Gaucher disease 환자의 부검 소견상 뇌신경세포에서 파

Han-Joon Kim, MD
Department of Neurology, College of Medicine, Seoul National University Hospital, , 28 Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-2237 Fax: +82-2-3672-7553
E-mail : movement.snuh@gmail.com

킨슨병의 병리학적 특징 소견인 Lewy body가 발견됨이 알려지면서 관심을 받기 시작하였다.[3,4] 이후 Gaucher disease 환자의 가족 중 *GBA* 돌연변이를 하나만 가지고 있어(heterozygote) 병이 발생하지 않은 carrier들 사이에서 파킨슨병의 발생하는 확률이 정상인에 비해 높음이 알려지고, 뒤이어 파킨슨병 환자들 중에서 *GBA* 돌연변이를 가지고 있는 비율이 정상인에 비해 높음이 알려지면서[5-8] 최근 들어서는 *GBA* 돌연변이는 파킨슨병의 강력한 위험인자로서 알려지고 있다. 앞으로 더 많은 연구가 이루어져야 하겠지만, 현재까지의 연구 결과에 의하면 *GBA* 돌연변이가 있는 경우 그렇지 않은 경우에 비해 파킨슨병의 발병 위험도가 약 5배정도 증가하는 것으로 알려져 있다.[9] Gaucher disease의 유병률이 ethnic group마다 다르므로 파킨슨병에 *GBA* 돌연변이가 기여하는 정도도 ethnic group마다 다른데, 위에서 기술한 바와 같이 Gaucher disease가 가장 흔한 유태인들에서는 한 연구에 의하면 약 30%의 환자에서 *GBA* 돌연변이가 발견되기도 하였다.[6] 이러한 결과를 바탕으로, *GBA* 유전자 이상은 *LRRK2* 유전자 이상과 함께 파킨슨병의 가장 흔한 유전자 이상으로 여겨지게 되었다. *GBA* 유전자 이상과 파킨슨병의 연관성은 유태인 외의 여러 인구집단에서도 발견되었으며,[10-12] 최근에는 우리나라와 중국, 대만, 그리고 일본에서의 연구들도 같은 결과를 얻었다.[13-16] 그러나, 유태인 이외의 ethnic group에서는 Gaucher disease가 훨씬 드문 질환이고, 특히 극동지방에서는 매우 드문 질환이므로 전체 파킨슨병에서 *GBA* 돌연변이가 기여하는 정도는 훨씬 낮을 것으로 생각된다.

임상적으로는 Gaucher disease와 파킨슨병의 연관성이 확실해 보이지만, 아직까지 GBA 유전자 이상이 어떤 기전을 통해 파킨슨병의 병태생리(pathophysiology)와 연결되는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않으며, 이제 연구가 시작되는 단계라고 할 수 있다. 최근의 연구에 의하면 Lewy body의 주 구성 성분인 alpha-synuclein과 glucocerebrosidase간에 interaction 이 있음이 보고되었으며,[17] *GBA* 돌연변이가 있는 파킨슨병 환자의 뇌조직 내의 Lewy body에서는 *GBA* 돌연변이가 없는 파킨슨병 환자에서보다 glucocerebrosidase가 발견되는 비율이 높음이 보고되었다. 또한 동물 실험에서, Gaucher disease 동물 모델의 뇌신경세포에서 alpha-synuclein inclusion이 발견되고 이러한 소견은 glucocerebrosidase를 주입해 주는 경우 감소함이 발견되기도 하였다.[18] 또 다른 연구에서는, glucocerebrosidase와 alpha-synuclein이 서로 영향을 미쳐, glucocerebrosidase기능에 이상이 생기는 경우 alpha-synuclein이 축적되고 aggregation이 증가하며, 또한 alpha-synuclein이 lysosome기능을 억제하는 것이 확인되기도 하였다.[19]

(2) 파킨슨병의 환경적인 요인에 대한 연구

환경적인 요인이 파킨슨병의 발병에 영향을 미친다는 가장 대표적인 증거는 MPTP에 의한 파킨슨병과 20세기 초 유행한 encephalitis lethargica에 따른 파킨슨병의 존재이나, 그 외에도 여러 연구에서 전원(rural) 환경에서의 거주, 우물물 사용 등이 파킨슨병과 관련 있음을 보여 주었고, 살충제(pesticide)에의 노출과 파킨슨병 발병의 위험 증가에 대해서는 최근에도 여러 연구가 이루어지고 있다.[20]

파킨슨병과 관련된 환경적인 요인 중에서 흥미 있는 것은, 일부 환경적인 요인이 파킨슨병의 발병 위험을 감소시킨다는 것이다. 이중 대표적인 것은 흡연인데, 많은 연구들에서 반복적으로 흡연은 파킨슨병의 발병 위험을 감소시키는 결과를 보이고 있다. 이는 직접 흡연 뿐 아니라 간접 흡연자에게도 해당되며, 그 기전은 아마도 담배의 성분 중 니코틴과 관련이 있는 것으로 생각되고 있다.[21] 그러나, 일단 파킨슨병이 발병한 환자에서 흡연이 질병의 진행을 지연시킨다는 증거는 없다. 커피 또한 파킨슨병의 발병 위험을 감소시키는 것으로 여러 연구에서 보고되고 있다. 이는 커피의 카페인 성분과 관련이 있는 것으로 생각되고 있는데, 카페인은 PI3K-Akt pathway를 활성화시켜 apoptosis를 억제하는 작용을 가지고 있음이 실험적으로 확인된 바 있으며 또한 adenosine A2A 수용체를 억제하여 신경세포를 보호하여 파킨슨병의 발병 위험을 감소시킬 가능성이 제시되고 있다.[22] 녹차의 항 파킨슨병 효과에 대한 연구도 진행되고 있으나 아직까지 녹차가 파킨슨병의 위험을 감소시킨다는 증거는 충분하지 않다. 그 외에도 운동, 소염제의 사용, 혈압약(calcium channel blocker) 사용, 고지혈증 약의 사용 등이 파킨슨병의 위험을 감소시킨다는 연구들이 있으나 추가적인 연구가 필요한 상태이다.[23]

최근 들어서는 이러한 환경적인 요인에 대한 연구와 유전학적인 연구기법의 발전에 힘입어 유전적 요인과 환경적 요인의 상호작용 (gene-environment interaction)이 파킨슨병의 발병에 미치는 영향에 대해서도 연구가 활발히 이루어지고 있다.

2. 근긴장 이상증 (dystonia)

(1) 돌발성 이상운동증 (paroxysmal dyskinesias)의 원인 유전자

돌발성 이상운동증은 임상적으로 크게 paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD), paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia (PNKD)와 paroxysmal exercise-induced dyskinesia (PED)로 구분된다.

많은 환자들이 가족력을 가지고 있음에도 불구하고 그 동안 돌발성 이상운동증을 일으키는 유전자가 확인되지 않고 있었는데, 최근 들어서 돌발성 이상운동증을 일으키는 유전자가 하나씩 발견되고 있다.

돌발성 이상운동증 중 가장 흔한 PKC는 그 동안 여러 가족에서 16번 염색체의 pericentromeric region과 관련성이 있는 것으로 알려져 왔는데, 2011년 중국에서 whole-exome sequencing 기법을 사용하여 이 부위에 위치하는 proline-rich transmembrane protein 2 (*PRRT2*)유전자의 돌연변이가 PKC의 원인임을 보고하였고,[24] 이 결과는 중국 내의 다른 연구자들에 의해서도 다른 PKC가족들에서 확인 되었다.[25] 또한, 그 동안 PKC와 allelic disorder로 알려졌던 infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis (ICCA)와 benign familial infantile seizures (BFIS)에서도 역시 *PRRT2*의 돌연변이가 발견되어 이 질환들이 모두 같은 유전자 이상에 의해 발생하는 질환임이 밝혀졌다.[26] PRRT2 유전자 내에서 발견되는 돌연변이의 위치는 가족마다 다르나 c.649dupC가 가장 흔하여 전체의 50% 이상을 차지하며, 가족력이 없는 산발성 (sporadic) PKC환자에서도 PRRT2 유전자의 이상이 발견된다. 그러나 상당수의 산발성 PKC와 일부의 가족성 PKC에서 PRRT2 유전자의 이상이 발견되지 않은 점으로 보아 PKC를 일으키는 또 다른 유전자가 있을 것으로 생각되고 있다.

PNKD는 최근 연구에 의하면 2번 염색체의 myofibrillogenesis regulator 1 (*MR-1*)유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 것으로 알려졌다.[27] 하지만 PKC에서와 마찬가지로 *MR-1* 돌연변이가 발견되지 않는 PNKD 환자들도 적지 않아 한 연구에 따르면 약70명의 환자 중 약 30%의 환자에서는 *MR-1*의 이상이 발견되지 않았다. 이 환자들은 *MR-1* 돌연변이가 있는 환자들에 비해서 발병연령이 늦었으며 알코올이나 커피, 심리적 스트레스에 의해 증상이 유발되는 경우가 적었으며 seizure가 동반되는 경우가 많았다. MR-1 유전자와는 별도로 한 PNKD 가족에서는 α-subunit of the large conductance calcium-sensitive potassium channel gene 의 돌연변이가 발견되기도 하였다.[28]

PED는 glucose가 혈-뇌 장벽(BBB)을 통과해 중추신경계 안으로 들어가는데 관여하는 glucose transporter인 GLUT1의 유전자 이상에 의한 GLUT-1 deficiency에 의해 발생함이 최근 연구 결과 밝혀졌다.[29] GLUT-1 deficiency syndrome은 소아에서 발견되는 상염색체 우성 유전질환으로서, 약물에 반응하지 않는 infantile seizure와 발달지연, 소두증(microcephaly)등을 특징으로 하는 질환인데, 일부 GLUT-1 deficiency syndrome 환자에서 PED가 나타남이 보고되었으며, 이어서 다른 신경학적 이상이 없이 PED만 있는 환자들에서도 GLUT-1유전자의 이상이 발견되어 현재는 GLUT-1유전자의 이상이 PED의 원인이라고 받아들여지고 있다.

그러나 위에서 언급한 유전자의 이상과 환자의 phenotype이 항상 일치하는 것이 아니어서, 일부 PRRT2 돌연변이 환자에서 임상적으로는 PNKD나 PED가 나타나는 경우도 있으며, PNKD환자에서 GLUT-1 돌연변이가 발견되는 경우도 있어 향후 phenotype과 genotype의 불일치를 해결할 수 있는 새로운 질병 분류 및 명명 법이 필요할 것으로 생각된다. 또한 상당수의 환자에서 위에서 언급된 유전자 이상이 발견되지 않으므로 추가적인 유전자 이상이 계속 발견될 것으로 생각된다.

(2) 뇌심부 자극술을 이용한 근긴장 이상증의 치료

Dystonia의 일차적인 치료법은 약물치료이나, 약물로 충분한 효과를 얻지 못할 경우 수술적 치료를 고려할 수 있고, deep brain stimulation (DBS)은 일부 환자에서 만족할 만한 결과를 보이고 있다.

그 동안의 연구 결과에 따르면, primary generalized dystonia는 internal globus pallidus 뇌심부 자극술 (GPi DBS)에 좋은 반응을 보이는 것으로 알려져 있다. 이는 randomized controlled trial에 의해서도 확인이 되었으며,[30, 31] 최근 연구에 따르면 수술 후 8년 정도 지난 후에도 여전히 효과가 있는 것으로 알려졌다.[32] 예전에는 primary generalized dystonia중에서도 DYT1유전자의 이상이 있는 경우 GPi DBS의 효과 가 더 좋은 것으로 생각되었으나, 최근 연구들에 의하면 DYT1유전자 이상 여부는 수술 효과와 큰 관계가 없는 것으로 생각되고 있다. 또 다른 일차성 generalized dystonia의 원인 유전자인 DYT6의 경우, DBS의 효과는 DYT1에 비해 떨어지는 것으로 알려져 있다. Generalized dystonia외에도 사경증(torticollis)환자에서도 GPi DBS가 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. Meige syndrome이나 blepharospams을 포함한 craniofacial dystonia에서의 DBS의 효과는 아직 확실하지 않다.

이차성(secondary) dystonia에서는 대체적으로 DBS의 효

과가 좋지 못하여 권유할 만하지 않은데, 예외적으로 특이하게도 약물에 의한 dystonia인 tardive dystonia의 경우에는 DBS의 효과가 매우 좋으며 수술 직후부터 뚜렷한 증상의 호전이 나타나는 것으로 알려져 있다.[33] 일부 neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) 환자에서 DBS가 좋은 효과를 보였다는 보고가 있기는 하나, 다른 환자들에서는 만족할 만한 효과를 보이지 않은 경우도 있어 아직까지는 결론은 내리기는 어려운 상황이다.

REFERENCES

1. Velayati A, Yu WH, Sidransky E. The role of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease and Lewy body disorders. C*urr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:190-198.
2. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008;372:1263-1271.
3. Goker-Alpan O, Giasson B, Eblan M, et al. Glucocerebrosidase mutations are an important risk factor for Lewy body disorders. *Neurology* 2006;67:908-910.
4. Wong K, Sidransky E, Verma A, et al. Neuropathology provides clues to the pathophysiology of Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2004;82:192-207.
5. Aharon-Peretz J, Badarny S, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson disease: phenotype-genotype correlation. *Neurology* 2005; 65:1460-1461.
6. Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *New Eng J Med* 2004;351:1972-1977.
7. Gan-Or Z, Giladi N, Rozovski U, et al. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology* 2008;70:2277-2283.
8. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36:426-428.
9. Gasser T, Hardy J, Mizuno Y. Milestones in PD genetics. *Mov Disord* 2011;26:1042-1048.
10. Bras J, Paisan-Ruiz C, Guerreiro R, et al. Complete screening for glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease patients from Portugal. *Neurobiol Aging* 2009;30:1515-1517.
11. De Marco EV, Annesi G, Tarantino P, et al. Glucocerebrosidase gene mutations are associated with Parkinson's disease in southern Italy. *Mov Disord* 2008;23:460-463.
12. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Paisan-Ruiz C, Katsarou Z, Hardy J, Fidani L. Complete screening for glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease patients from Greece. *Neurosci Lett* 2009;452:87-89.
13. Hu FY, Xi J, Guo J, et al. Association of the glucocerebrosidase N370S allele with Parkinson's disease in two separate Chinese Han populations of mainland China. *Eur J Neurol.* 2010;17:1476-8.
14. Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, et al. Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66:571-576.
15. Wu YR, Chen CM, Chao CY, et al. Glucocerebrosidase gene mutation is a risk factor for early onset of Parkinson disease among Taiwanese. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78: 977-979.
16. Choi JM, Kim W, Lyoo CH, et al. Association of mutations in the glucocerebrosidase gene with Parkinson disease in a Korean population. *Neurosci Lett* 2012:doi: 10.1016/j.neulet. 2012.02.035.
17. Yap TL, Gruschus JM, Velayati A, et al. α-Synuclein Interacts with Glucocerebrosidase Providing a Molecular Link between Parkinson and Gaucher Diseases. *J Biol Chem* 2011;286:28080-28088.
18. Sardi SP, Clarke J, Kinnecom C, et al. CNS expression of glucocerebrosidase corrects α-synuclein pathology and memory in a mouse model of Gaucher-related synucleinopathy. *PNAS* 2011;108:12101-12106.
19. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, et al. Gaucher Disease Glucocerebrosidase and [alpha]-Synuclein Form a Bidirectional Pathogenic Loop in Synucleinopathies. *Cell* 2011;146:37-52.
20. Richardson JR, Shalat SL, Buckley B, et al. Elevated serum pesticide levels and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66:870-875.
21. Hong DP, Fink AL, Uversky VN. Smoking and Parkinson's disease: Does nicotine affect [alpha]-synuclein fibrillation? *Biochim Biophys Acta* 2009;1794:282-290.
22. Jenner P, Mori A, Hauser R, Morelli M, Fredholm B, Chen J. Adenosine, adenosine A2A antagonists, and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:406-413.
23. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1049-1055.
24. Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 2011;43:1252-1255.
25. Wang JL, Cao L, Li XH, et al. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias. *Brain* 2011;134:3493-3501.
26. Heron SE, Grinton BE, Kivity S, et al. PRRT2 Mutations Cause Benign Familial Infantile Epilepsy and Infantile Convulsions with Choreoathetosis Syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90:152-160.
27. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol* 2004;61:1025-1029.
28. Du W, Bautista JF, Yang H, et al. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat Genet* 2005;37:733-738.
29. Suls A, Dedeken P, Goffin K, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain*

2008;131:1831-1844.
30. Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al. Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1978-1990.
31. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352:459-467.
32. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain* 2008;131:1895.
33. Capelle HH, Blahak C, Schrader C, et al. Chronic deep brain stimulation in patients with tardive dystonia without a history of major psychosis. *Mov Disord* 2010;25:1477-14781.

동결보행

안 태 범
경희대학교 의과대학 신경과학교실

Freezing of Gait

Tae-Beom Ahn, MD, PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

서 론

보행(gait)은 균형유지(balance)와 더불어 신체 동작에 의한 공간 이동(locomotion)의 핵심 기전이다.[1] 이동에는 대뇌피질에서 척수에 걸쳐 여러 수준의 신경계가 관여하며 뇌간과 척수의 이동실행중추(locomotor generator)의 자동실행(autonomy)와 상위 신경계의 조절 기능의 조화가 중요하다.[2]

본론

1. 보행이상의 기전

보행의 중추신경계 연결 모델은 아직 불완전하지만 대뇌에서 기저핵, 중뇌의 보행중추(mesencephalic locomotor region, MLR), 척수의 보행중추(spinal central pattern generator, spinal CPG) 등을 순차적으로 연결하는 경로와 대뇌에서 MLR, CPG 등으로 직접 신호가 전달되는 경로를 가정하고 있다. 보행 신호의 생성, 신호 전달의 어느 단계에서라도 문제가 발생하면 보행장애가 초래될 수 있다.[2]

2. 보행이상의 분류

보행이상은 보행 속도의 저하, 보폭의 저하, 가속보행(festination) 등이 경미한 자세이상 (stooped posture)이나 현저한 자세불안정(postural instability)에 의한 넘어짐과 같은 다양한 정도의 자세이상 및 균형잡기 장애와 결합되어 나타난다.

보행이상이 관절염, 근육병, 말초신경병증 등 이동의 말초실행 기관(peripheral effector organ) 문제에 의해 발생하는 경우(저위수준 보행장애; lower-level gait disorder, LLGD), 뇌졸중, 파킨슨병, 소뇌 병변 등 감각과 운동신호 전달에 관여하는 중추신경계 장애에 의한 증상(중위수준 보행장애; intermediate-level gait disorder, ILGD) 그리고, 전두엽장애, 불안장애, 정신성장애 (psychogenic disorder) 등에 의해 발생하는 보행장애(고위수준 보행장애; higher-level gait disorder, HLGD)로 구분할 수 있다.[1]

HLGD의 경우 연구자에 따라서는 전두엽의 역할을 강조한 용어(예, frontal lobe ataxia)를 선호한다.[3] HLGD는 노인환자에서 10-30%까지 있을 수 있다고 알려졌으며 끌면서 걷기(shuffling), 보행 시작실패(gait ignition failure), 균형장애(dysequilibrium), 쉽게 넘어짐 등의 증상이 다양한 조합으로 발현될 수 있다.[4,5] 따라서, HGLD의 진단에는 근골격계 질환, 말초신경병증, 파킨슨병 등 보행장애와 관련된 명확한 원인을 배제하는 것이 중요하다. 조심스럽고 불안정한 보행장애(cautious/ disequilibrium type)는 넘어짐에 대한 두려움(fear of falling)이 두드러지고 자세반사에 이상이 있거나 경미한 파킨슨증과 인지장애, 전두엽유리징후(frontal lobe releasing sign)를 동반할 수 있다.[6]

3. 동결보행(freezing of gait, FOG)

FOG은 '걸으려는 의도가 있음에도 불구하고 짧고 간헐적

Tae-Beom Ahn, MD, PhD
Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital
23 Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 130-872, Korea
Tel: 82-2-958-8448 Fax: 82-2-958-8490
Email: ricash@hanmail.net

으로 발의 전진이 불가능하거나 매우 감소되는 현상(brief, episodic absence or marked reduction of forward progression of the feet despite the intention to walk)'으로 정의된다.[2] 흔히 '발이 땅에서 안 떨어진다(glued to the ground)'고 호소하며 보행을 시작할 때, 방향을 바꿀 때, 장애물이 있거나 좁은 통로를 통과해야 할 때, 목표물에 가까워졌을 때 흔하게 발생한다. 5-10초 이내로 짧고 30초 이상 지속되는 경우는 드물다. 보행이 멈추면 발을 떼려고 하는 반복적인 동작이 떨림 양상으로 나타나며 다시 보행을 시작할 때는 가속보행이 흔히 동반되며 넘어짐의 위험이 현저히 증가된다.

동결보행의 병태생리에 대해서는 여러 가설이 존재하며 중추보행패턴생성기(central gait pattern generator)의 이상, 보행자발성(automaticity) 상실, 자세반사와 보행의 부조화, 보행 중 주위환경 지각(perception)의 장애, 전두엽 실행기능의 장애 등이 제안되었다.[2]

4. 동결보행의 감별진단

동결보행은 파킨슨병 환자에서 치료 전 증상으로(off stage) 발현될 수 있다. 그러나, 소수의 환자에서는 치료 경과 중에 발생하기도 한다(on stage).[7] 파킨슨병의 중증도에 따라 빈도가 증가하기는 하지만 다른 파킨슨병의 증상과 연관관계가 높지는 않다.[8,9] 수두증에서도 균형장애와 가속보행 등 HLGD의 양상과 더불어 동결보행이 동반될 수 있다.[10]

일차동결보행(primary FOG, PFOG)은 조기에 시작된 동결보행 외에는 파킨슨증 등 다른 신경학적 이상이 경미하고 뇌혈관질환이나 파킨슨증후군의 뚜렷한 증거가 없는 질환으로 레보도파에 반응은 없다.[11] 순수운동불능증(pure akinesia with gait freezing, PAGF)은 PFOG와 유사하지만 글씨, 목소리가 작아지고 안구운동의 장애, 레보도파 치료에 효과가 없는 등 파킨슨증후군 양상을 보이며 사후 부검에서 진행핵상마비(progressive supranuclear palsy, PSP)의 병리가 보고되었다.[12,13]

5. 동결보행의 치료

파킨슨병, 수두증 등 약물이나 뇌척수액 배액 등의 치료가 효과적인 질환인지를 감별하여 치료를 시도한다. 도파민효능제는 동결보행을 포함한 보행장애에 역효과를 보일 수도 있으므로 약물은 레보도파를 우선적으로 사용해 본다.

노어아드레날린(noreadrenaline)의 감소가 동결보행에 중요하다는 가설에 따라 전구체인 엘돕스(L-threo-DOPS), 도파민/노어아드레날린운반체(dopamine/noradrenaline transporter) 억제제인 메틸페니데이드(methylphenidate), 선택적노어아드레날린재흡수억제제(selective noradrenaline reuptake inhibitor)인 아토목세틴(atomoxetine) 등이 시도되었으나 일관된 효과는 보고되지 않았다.[14]

약물 치료 외에 바닥에 그어져 있는 선을 넘게 하거나 무릎을 높게 들고 걷도록 해 보고 소리를 내어 박자를 맞춰 걸어 보도록 하는 등 외부 신호(external cue)가 도움이 될 수 있다.[15,16]

결 론

보행장애 및 FOG의 병태생리에 대해서는 아직 불충분하게 이해하고 있으나 이들 증상은 환자들의 삶의 질에 심각한 영향을 미치고 골절, 움직임 저하에 따른 감염, 폐색전증 등 합병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 적절한 신경학 및 진단적 검사를 통해 교정 가능한 요인을 찾아내어 조절하는 것은 중요하다.

REFERENCES

1. Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 1993;43(2):268-279.
2. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol* 2011;10(8):734-744.
3. Thompson PD. Frontal lobe ataxia. *Handb Clin Neurol* 2012; 103:619-622.
4. Sudarsky L. Gait disorders: prevalence, morbidity, and etiology. *Adv Neurol* 2001;87:111-117.
5. Thompson PD, Nutt JG. Higher level gait disorders. *J Neural Transm* 2007;114(10):1305-1307.
6. Giladi N, Herman T, Reider-Groswasser II, Gurevich T, Hausdorff JM. Clinical characteristics of elderly patients with a cautious gait of unknown origin. *J Neurol* 2005;252(3): 300-306.
7. Ambani LM, Van Woert MH. Start hesitation--a side effect of long-term levodopa therapy. *N Engl J Med* 1973;288(21): 1113-1115.
8. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001;56(12):1712-1721.
9. Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, Schaafsma JD, Hausdorff JM, Giladi N. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci* 2003;10(5):584-588.

10. Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 1997;12(3):302-305.
11. Factor SA, Jennings DL, Molho ES, Marek KL. The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait. *Arch Neurol* 2002;59(11):1778-1183.
12. Matsuo H, Takashima H, Kishikawa M, Kinoshita I, Mori M, Tsujihata M, et al. Pure akinesia: an atypical manifestation of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(5):397-400.
13. Mizusawa H, Mochizuki A, Ohkoshi N, Yoshizawa K, Kanazawa I, Imai H. Progressive supranuclear palsy presenting with pure akinesia. *Adv Neurol* 1993;60:618-621.
14. Giladi N. Medical treatment of freezing of gait. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 2:S482-488.
15. Nieuwboer A, Baker K, Willems AM, Jones D, Spildooren J, Lim I, et al. The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23(8):831-836.
16. Arias P, Cudeiro J. Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait. *PLoS One* 2010;5(3):e9675.

만성매일두통

주 민 경
한림대학교 의과대학 신경과학교실

Chronic Daily Headache

Min Kyung Chu, MD, PhD
Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

서 론

만성매일두통은 1달에 15일 이상 두통이 3개월 이상 지속되는 상태로 인구집단의 약 1.5-4%에서 관찰된다.[1,2] 환자 개인 및 사회적으로 상당한 장애를 유발하여 만성매일두통 환자는 두통으로 인한 고통, 업무수행 능률저하 및 결석으로 인한 장애를 겪게 된다. 흔히 치료에 잘 반응하지 않고 환자가 반복적으로 의료서비스를 사용하여 두통의 치료적인 측면에서도 매우 중요한 대상이다.[3,4] 최근 만성매일두통의 병리기전연구 및 역학적 조사가 진행됨에 따라 국제두통학회의 국제두통질환분류(international classification of headache disorder, ICHD-2) 부록에 원발만성매일두통의 가장 흔한 원인인 만성매일두통의 진단기준이 추가되었다.[5]

본 론

1. 만성매일두통의 원인

만성매일두통은 다양한 원발두통질환과 이차두통질환에 의해 나타난다. 흔한 이차만성매일두통의 원인질환으로서는 특발두개내압상승, 뇌척수액의 과소 또는 뇌척수액의 과다, 뇌막염 또는 뇌염과 같은 중추신경계 감염, 삼차신경 또는 목신경(cervical nerve)의 분포부위의 질환, 부비동염, 수면무호흡증, 외상후두통, 뇌혈관질환에 의한 두통, 뇌종양에 의한 두통 등이 있다(Table 1). 이차만성매일두통의 원인질환을 감별하기 위해서는 환자의 병력 청취, 이학적검사 및 신경학적 검사, 신경영상검사 등으로 진단할 수 있다. 다른 원인에 의한 이차두통을 의심할 수 있는 소견으로서는 치료에 반응하지 않는 두통, 항상 한쪽으로만 나타나는 두통, 점차로 심해지는 두통, 다른 신경학적인 이상이 동반된 두통, 50세 이후에 새로 나타나는 두통, 두통을 유발할 수 있는 전신질환이 있는 경우 등이 있다.[6]

원발만성매일두통은 크게 지속시간에 따라 하루에 평균 4시간 이하로 나타나는 두통질환과 평균 4시간 이상 지속되는 두통질환으로 분류할 수 있다. 평균 4시간 이하로 나타나는 두통질환으로서는 만성군발두통, 만성발작반두통, 수면두통, SUNCT 등이 있다. 이중 만성군발두통, 만성발작반두통, SUNCT 등은 삼차-자율두통으로 자율신경계 증상이 동반되나 수면두통은 잘 동반되지 않는다. 평균 4시간 이상 나타나는 만성매일두통을 유발하는 원발두통질환으로는 만

Table 1. Common causes for secondary chronic daily headache

Post-traumatic headache
Idiopathic intracranial hypertension
Hypovolemic / hypotensive CSF disorders
Pathology in the cervical/trigeminal distributions (dental, auricular, ocular, rhinologic)
CNS infection
Sphenoid sinusitis, other cranial inflammatory disorders
Sleep-disordered breathing (soring, upper airway resistance syndrome, obstructive sleep apnea)
Arnold-Chiari malformation
Intracranial space occupying lesions

MinKyung Chu, MD, PhD
Department of Neurology, Hallym University College of Medicine
896 Pyeongchon-dong, Anyang 431-070, Korea
Tel: +82-31-380-3741 Fax: +82-31-381-9474
E-mail: chumk@hallym.ac.kr

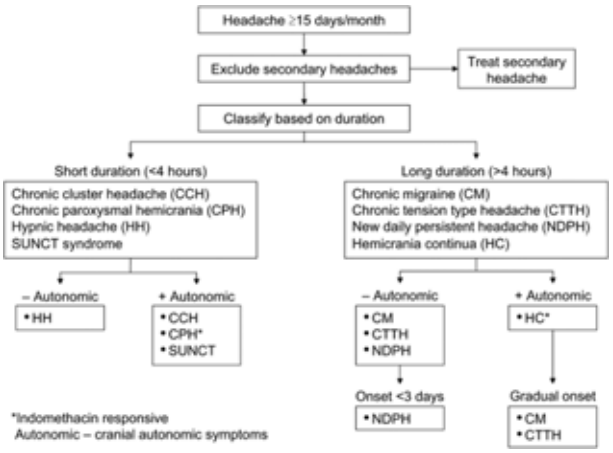


Figure 1. An algorithm to assist the clinician in diagnosing chronic daily headache. SUNCT short-lasting, unilateral, neuralgia from headaches with conjunctivitis and Tearing syndrome.

Table 2. Proposed Silberstein and Lipton's criteria for transformed migraine

A. Daily or almost daily(15 days a month) head pain for > 1 month
B. Average headache duration > 4 h day (if untreated)
C. At least one of the following:
1. History of episodic migraine meeting and IHS criteria 1.1-1.6
2. History of increasing headache frequency with decreasing severity of migrainous features over at least 3 months
3. Headache at some time meet IHS criteria for migraine 1.1-1.6 other than duration
D. Dose not meet criteria for new daily persistent headache (4.7) or hemicrania continua (4.8)

성편두통, 만성긴장형두통, 지속반두통(hemicrania continua), 신생매일지속두통(new daily persistent headache, NDPH) 등이 있다. 이 중 지속반두통은 자율신경계증상이 동반되나 만성편두통, 만성긴장형두통, 신생매일지속두통은 자율신경계 증상이 현저하지 않다(Fig. 1). 아울러 약물과용도 원발만성매일두통에서 흔히 동반되는 이차두통질환이다.[6,7]

2. 만성매일두통의 진단

만성매일두통에서는 흔히 때때로 편두통에 합당한 두통이 나타나며, 편두통에 합당하지 않는 두통이더라도 박동성 또는 일측성의 두통, 편두통의 병력 및 가족력, 월경시의 악화, 오심 및 빛공포증 등의 편두통 동반 증상이 흔히 관찰되는 등 편두통 양상이 상당수의 편두통 환자에서 관찰된다. 그리고 일부에서는 과거의 편두통에 합당한 두통이 나타났다가 그 빈도가 점차로 증가함에 따라 두통강도가 약해지고 양측성의 둔한 양상의 두통으로 변화하는 변형(transformation)이 관찰되기도 한다. 이러한 원발만성매일두통은 흔히 편두통의 관련성으로 Silberstein과 Lipton은 변형편두통(transformation migraine)의 진단기준을 제안하였다(Table 2).[8] 간단히 설명하면 한 달에 15일 이상 나타나는 평균 4시간 이상 지속되는 두통으로 과거에 편두통 병력이 있거나, 때때로 ICHD-2의 편두통 진단기준에 적합한 두통이 나타나거나 3개월 이상에 걸쳐 두통의 빈도가 증가하고 편두통의 특성이 감소하는 변형의 과정이 나타나는 경우에 NDPH 또는 지속반두통이 아닌 경우에 진단할 수 있다. Silberstein과 Lipton은 만성매일두통이 흔히 약물과용이 동반되는 것에 착안하여 약물과용이 동반된 변형편두통과 약물과용이 동반되지 않은 변형편두통으로 분류하였다.

Table 3. Revised appendix criteria for chronic migraine

A. Headache (tension-type headache and/or migraine) on ≥15 days per month for at least 3 months
B. Occuring in a patients who has had at least 5 attacks fulfilling criteria for 1.1 Migraine without aura
C. On ≥8 days per month for at least 3 months headache has fulfilled C1 and/or C2 below, that is, has fulfilled criteria for pain and associated symptoms of migraine without aura
1. Has at least 2 of a-d
(a) Unilateral location
(b) Pulsating quality
(c) Moderate or severe pain intensity
(d) Aggravation by or causing avoidance of routine physical activity (e.g. walking or climbing stairs)
And at least 1 of a or b
(a) Nausea and/or vomiting
(b) Photophobia and phonophobia
2. Treated and relieved by triptan(s) or ergot before expected development of C1 above
D. No medication overuse and not attributed to another causative disorders.

병원을 방문한 원발만성매일두통환자 637명을 Silberstein과 Lipton의 변형편두통 기준으로 분류하였을 때, 전체 환자의 24.8%가 약물과용이 동반되지 않은 변형편두통, 62.6%가 약물과용이 동반된 변형편두통, 신생매일지속두통이 10.8%, 만성긴장형두통이 0.1%, 지속반두통이 0.8%로 분류할 수 있어서 전체 만성매일두통 환자의 87.4%를 변형편두통으로 진단할 수 있었다.[9,10] 그러나 Silverstein과 Lipton의 변형편두통은 매우 광범위 하여 다양한 두통질환의 조합으로 구성되며 편두통이 빈도가 증가함에 따라 강도가 약해지고 편두통의 특성이 감소하는 변형의 과정은 일부에서만 관찰되어 보다 적절한 분류가 필요한 실정이다.[11]

이러한 원발만성매일두통의 적절한 분류 및 진단을 위해

Table 4. Revised appendix criteria for medication overuse headache

A. Headache present on ≥ 15 days /month
B. Regular overuse for ≥ 3 months of one or more acute/symptomatic treatment drugs as defined under sub forms of 8.2
1. Ergotamine, triptans, opioids, or combination analgesic medications on ≥ 10 days on a regular basis for >3 months
2. Simple analgesics or any combination of ergotamine, triptans, analgesics opioids on ≥ 15 days/month on a regular basis for 3 months without overuse of any single class alone
C. Headache has developed or markedly worsened during medication overuse

2006년 ICHD-2 부록에 광의의 만성매일두통의 진단기준이 추가되었다. 간단히 설명하면, 원발만성매일두통환자 중 1달에 편두통 또는 개연적편두통에 합당한 두통이 8일 이상 있는 경우에 만성편두통으로 진단하기로 하였으며, 트립탄 또는 에르고트제에 반응하는 경우도 편두통 또는 개연적편두통으로 간주한다. 만성매일두통과 흔히 동반되는 약물과용은 단순진통제는 1달에 15일 이상, 혼합진통제 또는 트립탄, 에르고트제는 1달에 10일상 만성적인 과용이 새로운 두통의 발생이나 두통의 악화와 동반된 경우에 진단할 수 있도록 하였다(Table 3).[5]

편두통은 두통으로 병의원을 방문하는 두통환자의 가장 흔한 진단이다. 이중 많은 수가 고빈도 또는 심도의 두통으로 고통을 받고 있으며 OTC 두통약물에 잘 반응하지 않고 있는 경우가 대부분이다. 한국에서 11개 병원에서 두통으로 방문한 환자의 약 2/3가 편두통이었으며 이중 2/3가 예방치료의 대상으로 평가되었다. 이러한 결과로 보아 두통으로 병의원에 내원하는 환자의 상당수가 만성편두통으로 진단할 수 있다.[12, 13]

3. 만성매일두통의 치료

이차만성매일두통은 두통의 원인을 치료하도록 한다. 만성삼차-자율두통은 해당 두통에 적당한 치료약물로 치료한다. 만성매일두통의 가장 흔한 원인인 만성편두통의 치료는 크게 두통이 있을 때 투여하는 급성기약물치료, 두통의 빈도와 강도를 감소시키는 예방약물치료 그리고 악화요인조절, 규칙적인 수면, 운동 등의 비약물치료가 있다. 예방치료 약물로 이중맹검시험에서 효과가 입증된 약물은 topiramate, valproate, gabapentin, tizanidine, botulinum toxin A가 있다. Amitriptyline, fluoxetine도 소규모 연구에서 치료효과가 보고되었다. 급성기 치료 약물로는 트립탄, 단순진통제, NSAIDs, 에르고트제를 사용할 수 있으나 과용되지 않도록 유의해야 한다.[14]

결 론

만성매일두통은 다양한 원발두통질환과 이차두통질환에 의해서 유발된다. 원발만성매일두통은 때때로 편두통 또는 개연적편두통이 동반되거나 두통의 빈도가 증가하면서 편두통의 특성이 감소하는 변형의 과정이 나타나는 등 편두통과 관련이 흔히 관찰된다. 대부분의 원발만성매일두통은 만성편두통으로 진단된다. 원발만성매일두통의 치료는 급성기약물치료, 예방약물치료 뿐만 아니라 위험인자의 조절, 약물과용의 중단도 같이 진행되어야 한다. 이차두통질환에 의한 만성매일두통은 다양한 원인에 의해서 유발되므로 정확한 병력청취와 이학적검사 및 신경학적 검사, 신경영상검사 등을 시행하여 진단할 수 있으며 그 원인에 따라 적절한 치료를 시행하여야 한다.

REFERENCES

1. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine—classification, characteristics and treatment. *Nature Reviews Neurology* 2012.
2. Dodick DW. Chronic daily headache. *New England Journal of Medicine* 2006;354:158-165.
3. Manack A, Turkel C, Silberstein S. The evolution of chronic migraine: classification and nomenclature. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2009;49:1206-1213.
4. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: Epidemiology and disease burden. *Current Pain and Headache Reports* 2011:1-9.
5. Olesen J, Bousser M, Diener H, Dodick D, First M, Goadsby P, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:742-746.
6. Silbrstein S, Lipton R. Chronic Daily Headache, Including Transformed Migraine, Chronic Tension-Type Headache and Medication Overuse. In: Silbersein S, Lipton R, Dalessio D. Wolff's Headache and Other Head Pain. *New York: Oxford University Press*. 2004;247-282.
7. Saper JR, Dodick D, Gladstone JP. Management of chronic daily headache: challenges in clinical practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2005;45:S74-S85.
8. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches. *Neurology* 1996;47:871-875.
9. Bigal M, Sheftell F, Rapoport A, Lipton R, Tepper S. Chronic daily headache in a tertiary care population: correlation between the International Headache Society diagnostic criteria and proposed revisions of criteria for chronic daily headache. *Cephalalgia* 2002;22:432-438.

10. Bigal M, Tepper S, Sheftell F, Rapoport A, Lipton R. Field testing alternative criteria for chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:477-482.
11. Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD, Rapoport AM, Lipton RB. Chronic daily headache: correlation between the 2004 and the 1988 International Headache Society diagnostic criteria. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2004;44:684-691.
12. Chu M, Kwon S, Kim M, Kim B, Kim B, Kim Y, et al. Migraine Assessment for Prophylaxis Study in Korea-Migraine Disability Awareness Campaign. *The Korean Journal of Headache* 2005;6:121-128.
13. Wang SJ, Chung CS, Chankrachang S, Ravishankar K, Merican JS, Salazar G, et al. Migraine disability awareness campaign in Asia: migraine assessment for prophylaxis. Headache: *The Journal of Head and Face Pain* 2008;48:1356-1365.
14. D'Amico D. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials. *Neurological Sciences* 2010;31:23-28.

전장 유전체 연관 연구

정 선 주
울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과학교실

Genome-Wide Association Study

Sun Ju Chung, MD, PhD
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Genome-wide association studies (GWAS) for various common complex diseases, including several neurological diseases, have identified a common genetic risk allele with small effect size (odd ratio 1.2-1.5). Although GWAS have discovered successfully numerous key genetic loci associated with many diseases, it has some limitations. The aim of this review is to give an overview of genome, the evolving field of GWAS, and the findings from recent GWAS for neurological diseases. The future perspectives of genetic studies beyond GWAS will be also discussed.

Key Words: Genome, Genome-wide association studies, Genetic variations

서 론

최근 유전학의 발전은 그 동안 밝혀지지 않았던 여러 질환들의 유전적 원인에 대한 중요한 지식을 제공하고 있다. 특히, 2005년 나이관련황반변성(age-related macular degeneration)과 보체인자 H(complement factor H)와의 연관성이 세계 최초로 전장유전체연관연구(genome-wide association study, GWAS)를 통해 보고가 되었고,[1] 그 이후로 다양한 질환과 유전체 인자의 연관성에 대한 보고가 계속 증가하고 있다. GWAS는 신경과 질환에 대한 연구에서도 많은 공헌을 하고 있다. 본문에서는 신경과 질환을 중심으로 GWAS의 개념, 장점, 단점, 앞으로의 방향에 대해 설명하고자 한다.

본 문

1. 유전체(genome)

유전자(gene)는 유전(heredity)의 기본 단위이며, 특정 형질을 다음 세대로 유전시킨다. 유전자는 세포의 생화학적 과정을 전체적으로 관리하며, 모든 세포 내 단백질의 합성을 담당하는 생명의 기본 단위이다. 유전자는 deoxyribonucleic acid (DNA)의 긴 분자구조이며, 생물학적 정보를 전달한다. DNA는 단백질을 합성하는 직접적인 정보를 가진 유전자를 구성하기도 하며(protein-encoding genes) 다른 기능을 하거나 아직 정확한 기능이 알려지지 않은 DNA배열이 있는데, 이와 같이 생명체의 유전 정보를 담당하는 모든 유전 관련 분자구조는 유전체를 구성한다. 사람의 거의 모든 세포들은 두 개의(한 쌍의) 유전체를 가지고 있다.

2. 전장유전체연관연구(genome-wide association study, GWAS)

질환의 원인이나 감수성(susceptibility)을 증가시키는 유전 인자를 찾기 위한 노력은 오래 전부터 있었다. 특정 질환과 명확하게 연관된 유전 인자의 대표적인 예가 알츠하이머병과 *APOE* 유전자의 연관성이다.[2] *APOE* 유전자의 대립인자인 ε4를 가진 사람(carrier)은 ε2 또는 ε3를 가진 사람에 비해 알츠하이머병의 발생 위험도가 증가하는데, 지금까지 대부분의 연구에서 반복적으로 동일한 연구 결과들이 보고되었다. 이와 같은 질환과 연관된 유전 인자를 발굴하는 과거의 연구는 특정 질환과 연관이 있을 것으로 예상되는 몇

Sun Ju Chung, MD, PhD
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3988 Fax: +82-2-474-4691
E-mail: sjchung@amc.seoul.kr

가지 유전자를 연구자가 미리 선택한 후, 선택된 유전자만을 대상으로 질환과의 연관성을 연구하는 후보유전자연관연구(candidate gene association study)가 대부분 이었다. 하지만, 후보유전자연관연구는 연구자의 유전자 선택에 따라 질환과 관련된 유전자를 발굴하는데 많은 제한을 보였다. 즉, 연구자가 선택한 특정 유전자에 대한 연구만 이루어지기 때문에, 선택되지 않은 많은 유전자와 질환의 연관성은 밝힐 수 없다는 근본적인 한계를 보였다.

2001년 인간의 유전체 지도가 완성된 후 유전 연구는 연구의 패러다임이 변하기 시작했다.[3,4] 이들 연구에서 발표된 염기 서열은 인간의 유전체 서열을 연구하는데 사전과 같은 참고 서열의 역할을 하였다. 또한, 결과로 2005년 International HapMap Project의 Phase I 결과가 네 가지 인종 (Yoruba in Ibadan, Nigeria; Utah, USA; Beijing, China; Tokyo, Japan) 출신의 269명의 자료를 토대로 1백만 개 이상의 SNPs가 보고되었고,[5] 2007년 Phase II 결과가 Phase I와 같은 네 가지 인종 출신의 270명의 자료를 토대로 310만개 이상의 SNPs가 발표되었고, 이와 동시에 각각의 linkage disequilibrium (LD)을 대변하는 tagging-SNPs이 보고되었다.[6] 이런 tagging-SNPs의 발표는 이후 다양한 의학 분야에서 수많은 GWAS를 효율적으로 수행할 수 있는 토대를 제공하였다.

GWAS의 기본 개념은 특정 질환을 가진 사람과 정상인의 유전체를 대상으로 양 군에서 대립인자의 출현 빈도(allele frequency)를 비교 분석하여 특정 질환과 연관된 유전변이(genetic variation)를 발굴하는 것이다. 기존에 전통적인 역학연구의 환자-대조군 연구 디자인에서 노출(exposure) 대신 유전변이를 연구한다고 이해하면 된다. 다만, 역학연구에서의 노출은 정보의 수집과 양적, 시간적 측면에서 정보의 치우침(bias)의 가능성이 있는 반면, 유전변이는 정확한 정보를 비교한다는 장점이 있다. 하지만, 유전변이의 종류가 너무 다양하고 질환의 발생에 기여하는 역할도 매우 복잡해서 처음 GWAS연구가 시작했을 시점에서 기대했던 장점과 더불어 극복해야 하는 단점도 많이 보이고 있다.

3. 신경과 질환에서의 GWAS

신경과 질환을 대상으로 많은 GWAS가 수행되었고, 질환의 발생에 중요한 역할을 하는 유전자와 유전변이가 보고되고 있다.

1) 파킨슨병(Parkinson's disease)

파킨슨병에 대한 GWAS는 퇴행성뇌질환 중 가장 먼저 시행되었다.[7] 현재까지 제대로 수행된 파킨슨병 관련 GWAS는 모두 12개 이다.[7-18] 파킨슨병의 발생 위험도를 증가시키며 genome-wide significance를 꾸준히 보이고 있는 유전자는 *SNCA, MAPT, LRRK2, PARK16(동양인)* 등이며 다른 유전자들도 연구에 따라 파킨슨병의 발생과 의미 있는 연관관계를 보이고 있다.

2) 알츠하이머병(Alzheimer's disease)

알츠하이머병에 대한 GWAS도 많이 시행되었으며, 중요한 유전자와 유전변이가 발굴되고 있다.[19,20] 특히, *CLU, CR1, PICALM* 등의 유전자는 서양 백인에서 발생하는 알츠하이머병과 지속적인 연관성을 보이고 있고, [19,20] 여러 연구에 의해 반복적인 결과를 보이고 있다.[21-23] 하지만, 동양인을 대상으로 제대로 시행된 알츠하이머병에 관한 GWAS는 아직 없다.

3) 뇌졸중(stroke)

뇌졸중에 대한 GWAS는 여러 측면에서 어려움이 있다. 뇌졸중의 원인이 다양하며, 임상증상의 강도도 매우 차이가 많으며, 표준화된 형질의 정의가 쉽지 않기 때문이다. 이런 이유 때문에, 뇌졸중에 대한 GWAS결과는 한 연구에서 유전체 내의 의미 있는(genome-wide significance) 유전자자리(loci)가 다른 독립된 연구에서도 반복적으로 같은 결과를 보인 예는 아직 없다. 최근 수행된 GWAS에서 *NINJ2* (encodes adhesion molecule expressed in glia) 등의 유전자가 뇌졸중과 연관성을 보였다.[24,25] 가장 최근 백인을 대상으로 시행된 GWAS에서는 기존에 보고된 심장색전뇌졸중과 연관된 *PITX2*와 *ZFHX3* 유전자뿐 아니라, 큰혈관뇌경색(large vessel ischemic stroke)의 *HDAC9* 유전자와의 새로운 연관성이 보고되었다.[26]

4) 근위축성측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis)

근위축성측삭경화증에 대한 GWAS도 활발히 진행되고 있다. *DPP6, KIFAP3, UNC13A* 등의 유전자가 근위축성측삭경화증와의 연관성이 보고되었다.[27-30] 가장 최근에는 백인 근위축성측삭경화증 환자에서 염색체 9p21 유전자자리가 연관성을 보였다.[31]

5) 다발성 경화증(multiple sclerosis)

최근 수행된 4 개의 GWAS 결과에서 major histocompatibility complex (MHC) 관련 유전자인 *HLA-DRB1* 유전자가

다발성경화증의 발생과 의미 있는 연관을 일관성 있게 보였다.[32-35] 또한, T-cell mediated immunity와 연관된 interleukin-receptor 유전자인 *IL2RA, IL7RA* 등과 연관을 나타냈다. 가장 최근에는 다발성경화증의 발생과 *DQA1* 유전자의 연관성이 보고되었다.[36] 최근 GWAS연구에서는 세포매개면역(cell-mediated immunity)과 연관된 유전자들이 다발성경화증과 연관성을 보였다.[37] 가장 최근에는 염색체 3p24.1 (*EOMES* 유전자 주위), 9p24.1 (*MLANA*), 2p21 (*THADA* 유전자 주위) 등이 새롭게 다발성경화증과 연관성을 보였다.[38]

4. GWAS의 한계

첫째, GWAS는 수많은 유전자 변형을 한꺼번에 분석하기 때문에 실제로는 연관성이 없는 질환이나 특정 형질에 대한 우연한 연관을 보이는 경우가 있을 수 있다(spurious association or type 1 error). 이런 단점을 해결하기 위해 연구 결과를 보존적인 통계 방법인 Bonferroni correction 등을 통해 재해석하고 있다. Bonferroni correction은 각각의 유전 변형 사이에 전혀 연관성이 없다는 가정 하에 시행되는 통계학적 보정 방법이지만, 실제로는 일부의 유전 변형 간에는 연관성이 존재할 수 있기 때문에, 이런 통계적 방법은 너무 심한 statistical penalty를 유발할 수 있다. 따라서 GWAS 결과의 신빙성을 확인하는 가장 확실한 방법은 추가적으로 독립적인 환자-대조군 연구를 이용하여 유전분석을 다시 시행하는 replication study이다. 즉, GWAS의 수행을 처음 단계인 discovery phase study와 그 다음 단계인 replication phase study의 두 단계(two-staged)로 진행한다. 따라서 GWAS 연구는 처음 discovery phase에도 많은 숫자의 환자군과 대조군이 필요하고, replication phase 때도 이와 비슷하거나 더 많은 대상군을 필요로 하기 때문에 연구를 진행하는데 많은 어려움이 있다. 실제로 질환의 발생 위험을 증가시키는 비교위험도(odd ratios)가 1.1인 유전 변형들을 유전체에서 모두 발견하기 위한 충분한 통계학적 검정력(statistical power)를 가지려면 60,000명의 sample size가 필요한데,[39] 이는 현실적으로 매우 힘든 상황이다.

둘째, GWAS에서 발굴되는 유전 변형은 형질에 미치는 영향력이 낮거나 매우 미약하기 때문에 실제로 질환 형질을 발현시키는데 어는 정도 기여했는지 해석하기가 어렵다. 특정 질환과 의미 있는 연관을 보이는 유전 변형들이 많이 발굴 될지라도, 유전 위험 (inherited risk)의 아주 적은 부분을 기여할 수 있다.

셋째, 현재 시행되는 GWAS는 common variants에 대한 연구가 대부분이어서 rare variants의 역할에 대한 분석은 많은 한계가 있다. 그리고 대부분의 유전 변형에 대한 연구는 SNP에 대한 연구이기 때문에 다른 structural variants에 대한 정보가 많이 부족한 현실이다. 비록 copy number variation나 Indel에 대한 유전체 연구가 시도되고 있지만, 이들 연구 결과를 어떻게 해석하며 어떤 통계학적 모델을 사용해야 한다는 지식이 부족한 상태이기 때문에 연구 결과의 해석에 주의가 필요하다.

넷째, 지금까지의 GWAS는 대부분이 유럽 출신의 백인을 대상으로 한 연구가 대부분이다. 따라서 이런 연구 결과를 유전체 내의 LD 구조가 다른 백인 외의 인종에 어떻게 적용할 것인지는 아직 논란이 있다. 또한, 같은 유럽 출신의 백인을 대상으로 한 연구일지라도 연구 대상자들이 다양한 ethnicity 출신일 수 있기 때문에 population stratification을 극복하면서 연구를 진행해야 하는 어려움이 있다.

마지막으로, 현재 GWAS는 여러 유전자-유전자 간의 상호작용 (gene-gene interaction)이나 유전자-환경 간의 상호작용 (gene-environment interaction)을 연구하는데 연구 디자인과 통계학적 측면에서 한계를 보이고 있다.

5. GWAS의 향후 발전 방향

GWAS가 질환과 연관된 중요한 유전자와 유전자리를 발굴하는데 성공했지만, 아직까지 많은 질환에서 정확하게 밝혀지지 않은 유전("missing heritability")을 연구하기 위해서는 새로운 유전 분석 기술이 필요하다.

최근 기술의 급격한 발전은 차세대염기서열분석(next-generation sequencing, NGS)을 통해 일주일 이내에 유전체 전장의 부호화 염기서열(coding sequence)을 분석할 수 있게 되었고, 1000 유전체 프로젝트 (http://www.1000genomes.org)의 자료를 기반으로 해석이 가능해져서, 흔한 유전변이(common genetic variation)뿐 아니라 드문 유전변이(rare genetic variation)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 멀지 않은 장래에 인간 유전체의 모든 염기서열을 해독하여 분석하는 기술이 현실적으로 가능해지면 질환의 유전적 원인을 밝히는데 많은 지식의 발전이 있을 것이다.

결 론

많은 신경과 질환에서 유전적 인자가 질환의 발생에 중요한 역할을 한다는 사실이 명확하게 밝혀지고 있다. GWAS와

NGS는 이런 질환의 유전적 인자를 발굴하는데 큰 공헌을 하고 있으며, 향후 인간 유전체 전장의 염기서열을 해독하여 새로운 유전 인자가 발굴될 것이다. 결국, 이런 유전적 지식은 질환의 원인과 병태생리를 근본적으로 이해하는데 매우 큰 공헌을 할 것이며, 질환을 근본적으로 치료할 수 있는 새로운 치료법 개발의 단초를 제공할 것이다.

References

1. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389.
2. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467-1472.
3. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
4. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
5. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-1320.
6. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449:851-861.
7. Maraganore DM, de Andrade M, Lesnick TG, et al. High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2005;77:685-693.
8. Fung HC, Scholz S, Matarin M, et al. Genome-wide genotyping in Parkinson's disease and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *Lancet Neurol* 2006;5:911-916.
9. Elbaz A, Nelson LM, Payami H, et al. Lack of replication of thirteen single-nucleotide polymorphisms implicated in Parkinson's disease: a large-scale international study. *Lancet Neurol* 2006;5:917-923.
10. Pankratz N, Wilk JB, Latourelle JC, et al. Genomewide association study for susceptibility genes contributing to familial Parkinson disease. *Hum Genet* 2009;124:593-605.
11. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009;41:1303-1307.
12. Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009;41:1308-1312.
13. Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, et al. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat Genet 2010*.
14. Spencer CC, Plagnol V, Strange A, et al. Dissection of the genetics of Parkinson's disease identifies an additional association 5' of SNCA and multiple associated haplotypes at 17q21. *Hum Mol Genet* 2011;20:345-353.
15. Saad M, Lesage S, Saint-Pierre A, et al. Genome-wide association study confirms BST1 and suggests a locus on 12q24 as the risk loci for Parkinson's disease in the European population. *Human Molecular Genetics* 2011;20:615-627.
16. Nalls MA, Plagnol V, Hernandez DG, et al. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet* 2011;377:641-649.
17. Do CB, Tung JY, Dorfman E, et al. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease. *PLoS genetics* 2011;7:e1002141.
18. Liu X, Cheng R, Verbitsky M, et al. Genome-wide association study identifies candidate genes for Parkinson's disease in an Ashkenazi Jewish population. *BMC Med Genet* 2011;12:104.
19. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1088-1093.
20. Lambert JC, Heath S, Even G, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1094-1099.
21. Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA, et al. Replication of CLU, CR1, and PICALM associations with alzheimer disease. *Arch Neurol* 2010;67:961-964.
22. Jun G, Naj AC, Beecham GW, et al. Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes. *Arch Neurol* 2010;67:1473-1484.
23. Antunez C, Boada M, Gonzalez-Perez A, et al. The membrane-spanning 4-domains, subfamily A (MS4A) gene cluster contains a common variant associated with Alzheimer's disease. *Genome Med* 2011;3:33.
24. Matarin M, Brown WM, Scholz S, et al. A genome-wide genotyping study in patients with ischaemic stroke: initial analysis and data release. *Lancet Neurol* 2007;6:414-420.
25. Ikram MA, Seshadri S, Bis JC, et al. Genomewide association studies of stroke. *N Engl J Med* 2009;360:1718-1728.
26. Bellenguez C, Bevan S, Gschwendtner A, et al. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. *Nat Genet* 2012;44:328-333.
27. Cronin S, Berger S, Ding J, et al. A genome-wide association study of sporadic ALS in a homogenous Irish population. *Hum Mol Genet* 2008;17:768-774.
28. Landers JE, Melki J, Meininger V, et al. Reduced expression of the Kinesin-Associated Protein 3 (KIFAP3) gene increases survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:9004-9009.
29. van Es MA, Veldink JH, Saris CG, et al. Genome-wide association study identifies 19p13.3 (UNC13A) and 9p21.2 as

susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2009;41:1083-1087.
30. van Es MA, van Vught PW, Blauw HM, et al. Genetic variation in DPP6 is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2008;40:29-31.
31. Shatunov A, Mok K, Newhouse S, et al. Chromosome 9p21 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis in the UK and seven other countries: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2010;9:986-994.
32. Comabella M, Craig DW, Camina-Tato M, et al. Identification of a novel risk locus for multiple sclerosis at 13q31.3 by a pooled genome-wide scan of 500,000 single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 2008;3:e3490.
33. De Jager PL, Jia X, Wang J, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet* 2009; 41:776-782.
34. ANZgene. Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nat Genet* 2009;41:824-828.
35. Sanna S, Pitzalis M, Zoledziewska M, et al. Variants within the immunoregulatory CBLB gene are associated with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2010;42:495-497.
36. Nischwitz S, Cepok S, Kroner A, et al. Evidence for VAV2 and ZNF433 as susceptibility genes for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010.
37. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476:214-219.
38. Patsopoulos NA, de Bakker PI, Esposito F, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Ann Neurol* 2011;70:897-912.
39. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science* 2008;322:881-888.

차세대 유전체 염기서열 분석

박진모 · 최병옥
이화여자대학교 목동병원 신경과

NGS Next-Generation Sequencing

Jin-Mo Park, MD, Byung-Ok Choi, MD
Department of Neurology, Ewha Womans University, School of Medicine, Seoul, Korea

Next generation sequencing (NGS) has attracted great interest as the new method of nuclear gene sequencing analysis. It is said that, NGS will be the core technology that will lead to a major breakthrough in the industry of life science and pharmacology. The most distinct characteristic of NGS is the ability to read approximately a million sequences per turn, unlike the conventional method of capillary-based sequencing that can only read a few hundred sequences at one time. Consequently, the NGS has brought a remarkable innovation in genetics, and is expected to contribute greatly to the identification of the causes and pathogenesis of various forms of neuropathies. NGS could be applied to various forms of inherited neuropathies or myopathies as well as the other neurologic diseases like dementia, stroke, and epilepsy. Therefore, the active application of NGS in the field of neurology will prompt tempered progress towards personalized medicine for the affected patients and will play a leading role in the global genome research. In this article, the background, machinery, and elemental technology of NGS have been discussed.

Key Words: Next generation sequencing (NGS), Capillary-based sequencing, Neuropathy, Myopathy, Innovation

서 론

DNA의 유전자 염기서열을 분석하는 새로운 방법으로 차세대 유전체 염기서열 분석(Next Generation Sequencing, 이하 NGS로 약함)이 근래에 각광을 받고 있다. NGS는 최근에 Nature, Science 등에서 향후 20년간 생명과학, 의약 산업에서 획기적인 발전을 주도할 핵심 기술이 될 것으로 전망하였다.[1] NGS의 가장 뚜렷한 특징은 이제까지 흔히 사용해 오던 전통적인 염기서열 분석방법인 capillary-based sequencing이 수백개의 염기서열을 읽어내었는데 비해 수백만개의 염기서열을 한꺼번에 읽어내는 능력이 있다는 것이다.[2] 이에 따라 질병관련 유전학에서는 이전에는 상상하지 못했던 일대 혁신이 일어나고 있으며, 신경과 영역의 질병의 원인 및 발병기전 규명에 크게 기여할 것으로 기대된다. 따라서 새롭게 다가오는 유전체 시대에 한발 앞서 대응하기 위해서는 NGS의 이해가 필수적이라고 할 수 있다.

신경과 질환 중에는 멘델의 유전법칙을 따르는 유전성 신경 및 근육 질환 뿐만 아니라 치매, 뇌경색, 간질 등에 이르기까지 NGS가 적용될 수 있는 질환이 많이 있다. 따라서 이를 응용하여 신경과학 분야에 적극적으로 활용한다면 환자들을 위한 맞춤의료에 한발짝 더 다가설 뿐만 아니라 세계적인 유전체 연구의 선도적인 역할을 할 것으로 기대된다. 이에 최근에 급부상하고 있는 NGS의 배경과 기계 및 요소기술에 관하여 알아보았다.

Byung-Ok Choi, MD
Department of Neurology, Ewha Womans University, School of Medicine, 911-1 Mok-dong Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel: +82-2-2650-2842 Fax: +82-2-2650-2563
E-mail: bochoi@ewha.ac.kr

본 론

1. NGS의 배경

NGS를 이해하기 위해서는 유전체(genome)을 정의할 필요가 있는데 유전체란 유전자(gene)와 염색체(chromosome)의 합성어로, 생물체내 유전물질의 총체를 말하며 이는 보통

DNA로 구성되어 있다. DNA는 잘 아는 바와 같이 아데닌(adenine), 구아닌(guanine), 싸이토신(Cytosine) 및 티민(thymine)이 서로간에 수소결합으로 이루어진 수없이 반복된 이중 나선 구조로 되어 있으며, 인체의 유전정보를 저장하고 있다.

유전체연구의 대표적인 예로 인간 유전체연구(Human Genome Project, 이하 HGP로 약함)를 들 수 있다. HGP는 미국의 에너지관리국과 국립보건원이 주도하여 선진국이 참여한 15년 계획의 인간 유전체연구 프로젝트로 인간 유전정보가 저장된 46개 염색체내 DNA의 염기서열을, 유전자의 작용을 제어하는 부분과 그 의미가 알려지지 않은 부분 모두를 해독한다는 것이었다. 원래 HGP의 종료는 2005년으로 예정되어있었으나 이보다 2년 빠른 2003년 4월에 프로젝트를 종료하였다.[3] 이는 HGP에 참여한 민간기업인 셀레라 지노믹스가 사용한 샷건 염기서열 분석법(shotgun sequencing)이 획기적인 방법으로 HGP의 성공을 2년 단축시키는데 크게 공헌하였다. 뿐만 아니라, 당시에 도입된 생거 염기서열 분석법(Sanger sequencing)에 모세관 전기영동 기술이 결합한 자동화 염기서열분석 기계의 도입은 서열분석 소요시간과 비용을 절감시키는데 크게 공헌하였다.

HGP가 종료된 후 그로부터 파생된 파급효과는 엄청났다. 2003년 이후 몇 년 동안 새로운 기법의 개발과 함께 유전체에 대한 지식의 증가는 비약적으로 증가하였고 그에 따라 난치병 치료 및 생명연장이라는 꿈을 실현하기 위하여 세계 주요 제약회사 및 화학산업계에서의 본격적인 연구와 관련산업에 참여하였다. 이는 생명현상을 연구하는 방법론에 혁신을 이루었으며, 그 결과 NGS가 개발되었다(Fig. 1). 이후 NGS의 발전 속도는 엄청났으며 염기서열 분석에 따르는 시간과 비용을 획기적으로 줄였고 현재는 유전체 연구의 거의 모든 분야에서 활용되고 있다.[4] 대용량의 DNA 염기서열 분석으로 유전체 자료를 생산하기 위한 방법으로서 NGS 기술은 2004년부터 이용 가능해 졌으나 2007년에 Solexa 회사가 Illumina 회사에 합병되면서 NGS라는 용어가 본격적으로 사용되기 시작하였다.

2. NGS 기계 및 사용되는 기술

NGS가 기존의 방법과 차이가 나는 것은 수백만개의 염기서열을 한꺼번에 읽어낼 수 있다는 것이다. 이를 위해 NGS

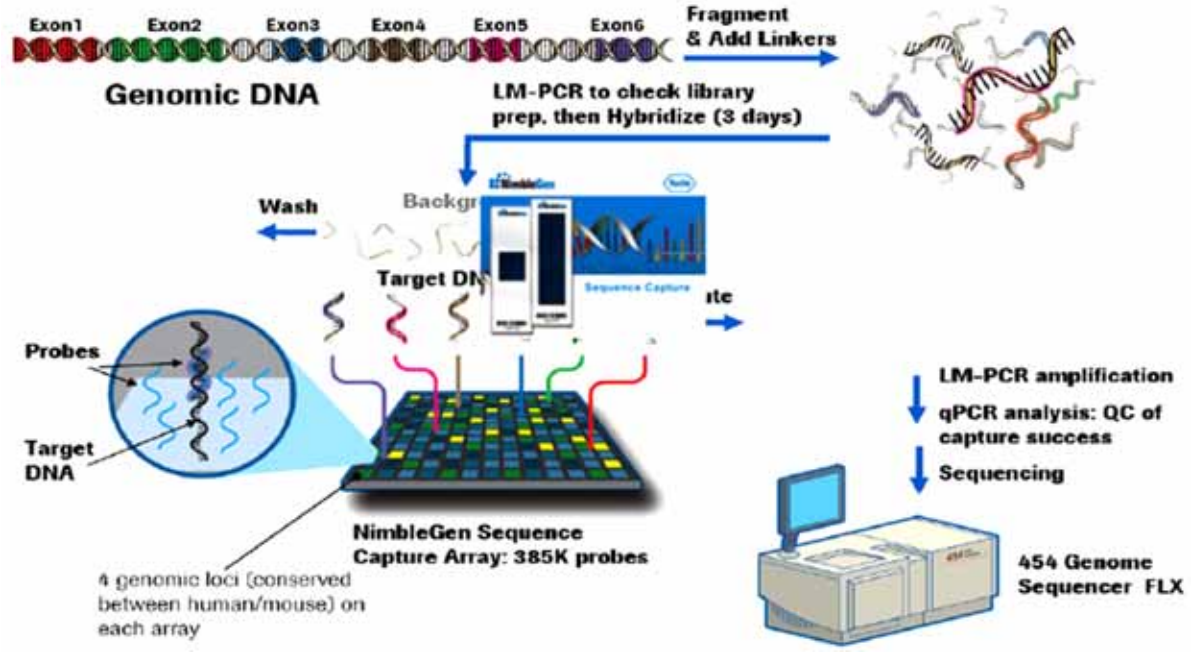


Figure 1. The basic process of exome capture sequencing. Human genomic DNA sample was randomly fragmented by sonication or nebulization to an average size of 500 bps, and a pair of linkers was ligated to both ends of DNA fragments. Then the fragmented DNA was hybridized to NimbleGen 2.1M Human Exome Array, after which the enriched exome DNA fragments were eluted from the array and were randomly ligated again. The ligated long exome-enriched DNA was randomly fragmented again, and then the fragments were ligated with Illumina compatible adapters and enriched by PCR. Finally the enriched DNA was subjected to Illumina GA sequencing.

Figure 2. The rapid advancement of Next Generation Sequencing technologies. (A) SOLiD™ System from Life Technologies provides >30 higher confidence in more than 80% of the bases and total precision reagents for improved coverage. (B) HiSeq™ 2000 from Illumina generates up to 200 Gb per run with the highest yield of data greater than Q30, 2 x 100 bp read length, up to 25 Gb per day. (C) The Personal Genome Machine (PGM™) Sequencer from Life Technologies directly translates chemical information into digital data, democratizing sequencing and making it accessible to virtually any lab or clinic.

Table 1. Comparison of characteristics of three NGS technology machines

Company	Illumina	Roche	Life technologies
Platform	HiSeq 2000	GS FLX (Plus)	5500xl system
Main Technology	Reversible Dye Terminators	Pyrosequencing	Sequenced Oligonucleotide
Template Preparation	Clonal Bridge Amplification	Emulsion PCR	Emulsion PCR
Total Troughtput / run	600 G bp	>700 M bp	100 G bp
Total Troughput / day	55 G bp	>700 M bp	>20 G bp
Read Length (Average bases)	up to 2×101bp	700bp	1 × 75 bp (fragment)
Read Length (Max bases)	up to 2×101bp	up to 1 Kb	60 bp × 60 bp (mate paired)
Run Time (days)	- 1.5 days for 1x36bps	1 day	- 8 days for 1 × 50bp
Read Accuracy	99.99%	99.50%	99.99% with ECC module
Consensus Base Accuracy	99.999% at 3 × seq depth	99.997%	99.999% at 15x coverage
Coverage	30x based human genome 5명 / 1run	30× based Microbial genome 4개체 /1run	up to 2 human genomes / 1run
Slide / run	2	1/8 ~ 1	2 Flowchips with Pay-Per-Lane Sequencing
Barcode or Taq numbers	gDNA/RNA : 24 plex small RNA : 48 plex	132 MIDs (barcodes)	96 barcodes for both RNA and DNA applications

는 기존의 염기서열 분석법에서 사용하던 벡터를 이용한 증폭 단계를 필요로 하지 않고, '라이브러리(library)'라는 조각들을 만들어서 사용한다. 또한 라이브러리를 만들기 위해서 필요한 DNA의 양은 소량만 있어도 된다는 것이 장점이다.[5]

유전체연구에 사용되는 분석기술로써 NGS 기술의 필요성은 점점 더 증가되고 있다. 2010년 미국 유전체 연구자들의 연구에 NGS 기술이 끼치는 영향은 약 37% 에 달하고 있으며 2012년에는 약 60%로 급등할 것으로 예상되고 있다.[6] 그리고 유전체 연구자들을 대상으로 2010년 기준 향후 2년 후의 NGS 기술로 연구하고자 하는 응용분야를 조사하였을 때에는 가장 많은 연구자들이 NGS를 응용하고자 예상하는 분야는 발병기전 연구에 관련된 mRNA 발현 연구였고, 이어서 질병의 진단을 위한 전체 게놈 서열분석(whole genome sequencing)이었다.

NGS 기술의 급격한 발전으로 인한 최근의 학문적 요구에 부응하며 Roche,[7] Illumina,[8] Life Technologies,[9] Applied biosystems 등에서 NGS를 활용한 system을 개발하여 출시하고 있다(Fig. 2). 각 회사에서 출시하고 있는 system들은 상당히 다른 특징들을 가지고 있으므로 각 연구자들은 본인의 연구목적에 부합하는 기계를 선택하면 되겠다(표 1).

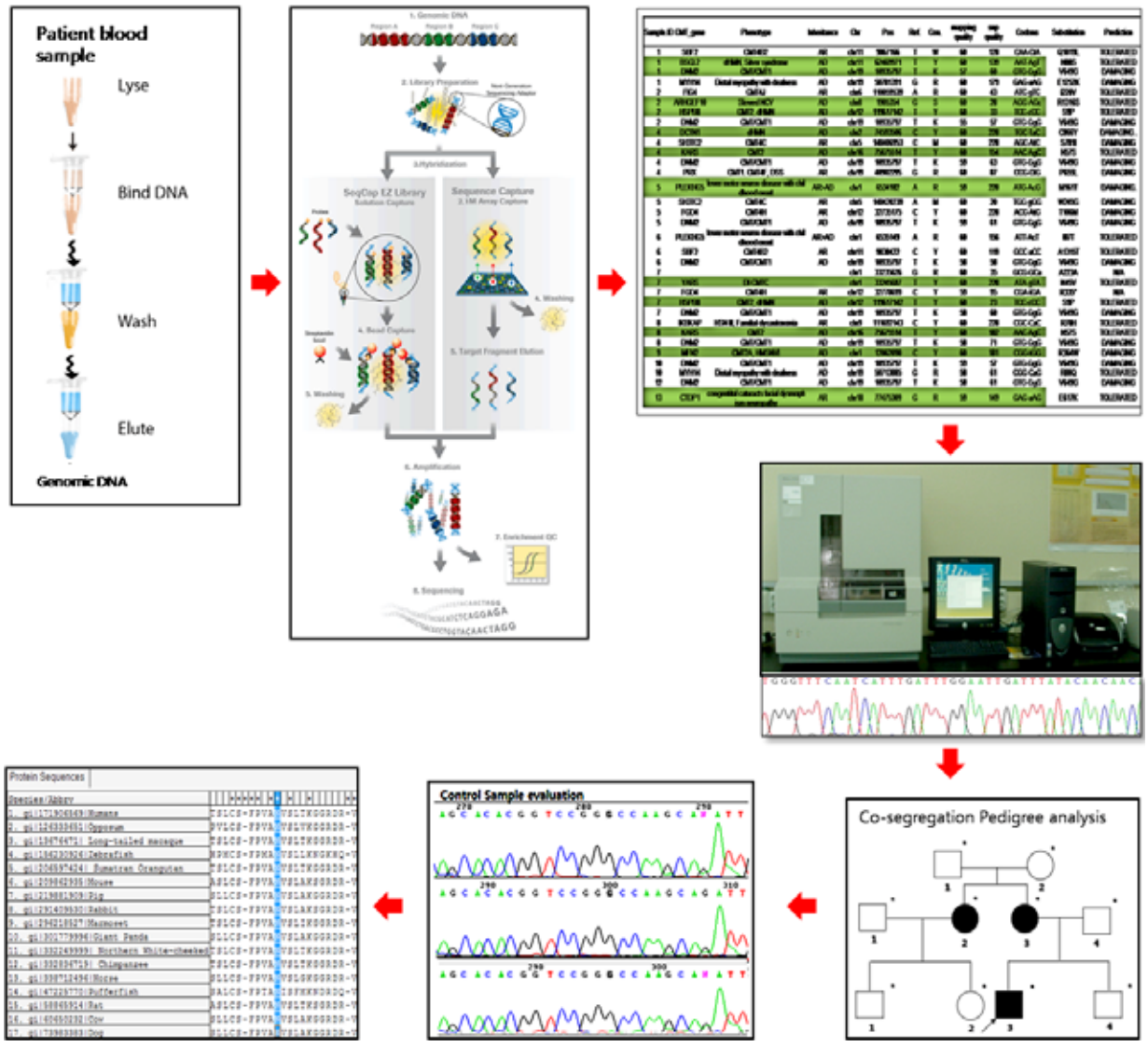


Figure 3. The overview of steps in Next Generation Sequencing. DNA extracted from the blood sample undergoes genome sequencing. The resulting sequence is analyzed by screening the specific genes of interest. The type of inheritance is identified by a co-segregation pedigree analysis. Deciphering the sequence information obtained from genome sequencing is possible by a comparison to the reference genome.

초기에 나온 NGS 기계들은 기계자체의 가격은 물론이고 일시에 사용되는 시약비용과 대용량으로 생성되는 데이타양을 보았을 때 적용할 수 있는 범위가 한정될 수 밖에 없었다. 따라서 향후 맞이할 맞춤형 유전체 시대에 부흥하기에는 무리가 따르는 것이었다. 그래서 이후에는 한 번에 몇 백 기가(giga) bp를 생성해내는 장비 외에도 저렴한 기계 비용과 시약비용을 가지고 비교적 적은 데이터양을 생성하는 기계들이 나오고 있다. 이들은 게놈의 일부 영역만을 목표로 하는 목표 서열분석(targeted sequencing)이나 특정 질환에 대한 신속한 검사 등에 유용하므로 관련된 지역이나 선택적인 유전자만 분석하면 되므로 소규모 연구소에서도 설치 및 이용이 가능하다. 이들 중 Ion torrent는 타 기계들과는 달리 전통적인 형광물질을 이용하지 않고 수소 이온을 감지하여 염기서열분석을 한다.[10]

이와 같은 전통적인 기술을 넘어서는 새롭게 대두되는 혁신적인 기술 발전이 있었다. 뿐만 아니라 기존의 염기서열분석을 시행하기 전에 반드시 거쳐야 했던 샘플의 증폭 없이 바로 단일 분자의 염기서열을 읽을 수 있게 되었다. 이 기술

이 현장에 도입되면 현재보다도 분석 시간 및 비용을 더 획기적으로 줄일 수 있다고 생각된다. 이러한 기술들은 NGS를 넘어 섰다는 의미로 NNGS(Next Next-generation sequencing)로도 불린다.

염기서열 분석 후 얻어진 서열 정보는 표준 지놈(reference genome)과 비교하여 판독이 가능해 진다(Fig. 3). NGS 방법이 사용되면서 분석속도와 비용에 있어 유전체 분야에 혁신을 가져오고 있는데 HGP에서는 한 개인의 표준유전체를 생산하는데 10여년의 시간과 수조원의 비용이 소모되었지만, NGS 기계를 사용할 경우 2-3달안에 가능하며 분석 비용도 수백만원으로 낮아졌다. NGS 기술의 발달에 힘입어 대용량 염기서열 정보가 전통적인 방법들에 비해 훨씬 쉽고 저비용으로 분석할 수 있게 되었다. 하지만 여전히 100% 정확하게 전체 DNA 염기서열 정보를 파악할 수 없다는 한계성도 있다.[11]

3. NGS 기술의 응용분야

전통적인 생거 염기서열 분석법은 실험과정에 소요되는 분석 시간이나 비용 및 그 응용성을 고려하면 대부분의 분야에서 NGS 기술로 대체되고 진단을 위한 분자 진단 칩의 활용도 매우 낮아질 것으로 예상된다. NGS 기술 이용이 보다 일반화되면 전사체(transcriptome) 분야를 포함하여 많은 부분 NGS 기술이 PCR이나 마이크로어레이 기술 등을 대체할 것으로 예측되고 있다.[12] NGS 기술은 유전체학 (genomics) 분야 및 후성유전체학 (epigenomics) 분야에서 적극적으로 응용될 것으로 기대된다.

유전체학 분야로는 단일염기이형성과 유전자 변이분석에 응용될 수 있다. 아직은 NGS 기술을 제대로 활용하기 위해 해결해야 할 문제들이 산적해 있다. DNA 염기서열 정보로부터 얻을 수 있는 가장 핵심적인 부분은 개인차를 가장 잘 설명하는 집단 안에서 변이이며 이러한 변이 정보들을 관련된 DB 등과 비교분석함으로써 다방면에서 잠재적으로 질병과 연관성이 높은 마커들을 발굴할 수 있고, 이는 질병의 예측과 진단에 활용할 수 있으며 예후를 판단하거나 분자진단을 위한 핵심 바이오마커를 발굴할 수 있다. 유전체학 연구에서 사용하는 방법들은 RainStorm PCR 방법, MIP (Molecular Inversion Probe) 방법, Hybridization capture 방법이 있다.

후성유전체학 분야로는 히스톤 변형 및 DNA 메틸화 분석을 들 수 있다. 최근 후성유전체학 분야에 대한 관심이 고조되면서 NGS를 이용한 히스톤 변형(histome), 마이크로RNA (miRNA), 그리고 DNA 메틸화(methylome) 분석이 가능해졌다. NGS를 위한 히스톰의 분리는 히스톤에 대한 항체를 이용한 chromatin immunoprecipitation (ChIP) 방법이 가장 많이 사용되고 있는 기술이다. ChIP 방법으로 분리한 DNA는 전장 DNA 증폭을 통하여 NGS 또는 마이크로어레이(microarray) 실험이 가능하다. 메틸롬 분리는 메틸화 민감성 제한효소 절단, 라이브러리 제작 및 다중 PCR 증폭을 통하여 메틸화 DNA만을 분리하는 방법과 친화력에 기반한 메틸화 DNA를 분리하는 기술이 있다. 이들 방법으로 분리된 메틸롬들은 NGS를 통하여 분석 및 매핑(mapping)이 가능하며 MIRA (Methylated CpG Islands Revcovery Assay), MeDIP (Methylated DNA Immunoprecipitation), MeDIA (Methylated DNA Isolation Assay) 등이 사용된다.[13,14] 전체 게놈에 대한 DNA 메틸화 분석은 NGS 장비를 이용하여 가능하다. 하지만 라이브러리 제작을 위한 전체 메틸화를 대변할 수 있는 증폭 기술은 향후 해결해야할 과제중의 하나이다.

결 론

NGS를 시행하는데 실제로 사람 한 명의 유전체 전체의 염기서열을 분석하는데 드는 비용은 초창기에는 수 조원 가량이 들었지만 해를 거듭할수록 엄청난 비용의 절감이 이루어져 현재는 수백 만원 대로 떨어졌으며 앞으로 몇 년 후에는 100만원 정도에 가능한 시대가 올 것으로 예측된다. 따라서 NGS 기술과 관련한 국내 유전체연구 증진에 필요한, 과감하고 집중적인 투자와 단기간에 국내 기술로 대체할 수 있는 기술의 필요성이 대두되고 있다.

전 세계적으로 유전체 연구개발에 지대한 역할을 하고 있는 NGS 기술은 개인별 차이를 고려하지 않는 현대의학의 한계를 극복한 맞춤의학에 적합하며 신경과 관련 질환에도 머지 않은 장래에 지대한 공헌을 할 것으로 기대되고 있다.

Acknowledgment

This study was supported by the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (PGM21-A111218-11-GM07), and the Ewha Global Top 5 Grant 2011 of Ewha Womans University.

REFERENCES

1. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural1 RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.

2. Miller JR, Koren S, Sutton G. Assembly algorithms for next-generation sequencing data. *Genomics* 2010;95:315-327.
3. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-945.
4. Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends Genet* 2008;24:133-141.
5. Clarke J, Wu HC, Jayasinghe L, Patel A, Reid S, Bayley H. Continuous base identification for single-molecule nanopore DNA sequencing. *Nat Nanotechnol* 2009;4:265-270.
6. Peterson, TW. "Next Gen Sequencing Survey: What Laboratory Directors Are Saying About Next Generation Sequencing, GWAS and Stimulus." North American Equity Researc. 12 May 2010.
7. "454 sequencing." Roche Diagnostics Corporation. Web. 1996-2012. Available from: URL:http://www.454.com/
8. "illumina." Illumina, Inc. Web. 2012. Available from: URL:http://www.illumina.com/
9. "Life technologies." Life Technologies Corporation. Web. 2012. Available from: URL:http://www.lifetechnologies.com/global/en/home.html/
10. "Semiconductor sequencing for lifeTM" Ion Torrent Systems, Inc. Web. 2012. Available from:http://www.iontorrent.com/
11. Flagg M. "The $100 Genome: Implications for the DoD." The MITRE Corporation. December 2010.
12. Wall PK, Leebens-Mack J, Chanderbali AS, Barakat A, Wolcott E, Liang H, et al. Comparison of next generation sequencing technologies for transcriptome characterization. *BMC Genomics* 2009;10:347.
13. Rauch T, Pfeifer GP. Methylated-CpG island recovery assay: a new technique for the rapid detection of methylated-CpG islands in cancer. *Lab Invest* 2005;85:1172-1180.
14. Moon YH, Oh TJ, Kim NY, Kim MS, An SW. Methylated DNA Isolation : Assay-Mediated DNA Methylation Detection and Whole-Genome Methylation Profiling. *Am Biotechnol* Lab 2009;27:23-25.

전정계 질환에서 자율신경이상

이 형
계명대학교 의과대학 신경과학교실

Autonomic Dysfunction in Vestibular Disorders

Hyung Lee, MD, PhD
Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Increasing evidences have demonstrated that the vestibular system participates in autonomic regulation, especially adjusting cardiovascular control during body movement and change in posture. Animals with bilateral vestibular lesion are more susceptible to posturally related hypotension than vestibularly intact animals. Recent study suggested that acute vestibular neuritis can interfere with cardiovascular autonomic response in human. In addition to cardiovascular autonomic dysfunction, patients with vestibular lesions could also be more vulnerable to respiratory disturbances related to posture such as obstructive apnea. Even sleep disturbance might be connected with vestibular disorders because neurons in the pontine reticular formation that are critical in switching between sleep states may be influenced by labyrinthine inputs. This review aims to highlight recent advances on autonomic dysfunction in the vestibular disorders. It is especially focused on cardiovascular dysfunction as an underestimated sign of vestibular disorders.

Key Words: Vestibular disorders, autonomic dysfunction, cardiovascular autonomic control, vertigo

서 론

전정계의 신호가 자율신경계에 작용하여 신체의 항상성(homeostasis)에 관여한다는 증거는 동물 실험 및 전정신경계 병변을 가진 환자를 대상으로 한 연구에서 보고되고 있다.[1,2]

신체의 움직임은 심혈관계 및 호흡계에 중력에 의한 기계적 변동을 초래하는데, 체위의 변동은 시각, 체성감각, 자율신경로, 전정신호 등 구심성 신경로를 통해 중추신경계로 전달되어 혈관 및 심박동, 호흡근에 적절한 반응을 유도함으로써 신체의 변동에 따라 위협받는 항상성을 교정할 수 있게 해준다. 이때 전정계는 다른 구심성 신호보다 빠른 구심성 신호를 중추신경계로 전달함으로써 즉각적인 적응에 기여한다.[3]

전정자극은 심혈관계, 호흡계 뿐만 아니라 뇌간의 monoaminergic 신경군에 대한 영향으로 각성상태(arousal)[4,5]의 변화를 초래할 수 있고, 뇌간 신경세포의 흥분성에 영향을 주어 수면-각성 주기(sleep-waking cycles)[6]을 변화시키며, 멀미에 대한 오심, 구토[7]를 유발하는 등 자율신경계 조절에 변화를 초래할 수 있다는 것이 보고되었으며 이에 대한 연구들이 진행되고 있다.

한편, 전정계의 병변에 의해 나타나는 자율신경계의 동요는 급성기에만 나타났다가 없어지게 되어 만성적인 미로 부전(labyrinthine failure)의 경우 이러한 동요현상을 보이지 않으나, 전정신경을 절제함과 동시에 소뇌의 목젖(uvula)을 파괴하거나, 중추전정신경계인 전정신경핵을 파괴한 경우 이러한 동요가 지속되는 현상을 보이게 된다.[8-10] 이는 중추신경계의 이소성(plasticity)에 전정신경핵과 소뇌의 목젖이 중요한 역할을 담당한다는 것을 의미한다.

본 고에서는 전정계가 심혈관계와 호흡계에 미치는 영향에 대한 실험적 연구들에 대해 고찰하고 전정계 병변을 가진 환자에서 나타나는 현상과 이의 임상적 의의 등에 대해 논하고자 한다.

Hyung Lee, MD, PhD
Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine,
194 Dongsan dong, Daegu 700-712, Korea
Tel: +82-53-250-7835 Fax: +82-53-250-7840
Email: hlee@dsmc.or.kr

본 론

1. 심혈관 기능에 대한 전정계의 영향 (vestibular effects on cardiovascular function)

심혈관계는 중력에 민감하여 체위가 변동되면 심장으로 들어오는 정맥혈류의 심대한 변화를 초래할 수 있다. 심장으로 들어오는 정맥혈류의 감소는 심장 충혈(cardiac filling)의 감소, 심박출량(cardiac output)의 감소를 초래하고 이로 인한 뇌혈류의 감소는 기립성 저혈압을 일으킬 수 있다.

이러한 기립성 저혈압에 의한 뇌혈류의 부전을 방지하기 위하여 자율신경계는 부교감 신경에 의하여 억제되고 있던 심장의 정맥동(sinus node)을 풀어서 심박동을 증가시켜 심박출량을 늘리고, 교감신경을 활성화 시켜 말초혈관의 저항성을 증가시킴으로써 혈압을 올린다. 전신 혈압은 대동맥에 있는 대동맥체(aortic body: 미주신경의 구심성분)와 경동맥동(carotid sinus)에 있는 경동맥체(carotid body: 설인신경의 구심성분)에 의해 전달되어 뇌간의 고립핵(nucleus solitarius)에서 통합(integration)된다. 고립핵은 심혈관계, 호흡계, 그리고 다른 내장성분으로부터 오는 구심성 신호를 받는다.[11] 체위의 변동에 대한 신호는 시각계(visual), 체감각계(somatosensory), 전정계를 통해서 전달되는데, 전정계에서 오는 신호는 내전정핵(medial vestibular nucleus)으로 전달되어 고립핵과 등쪽 미주신경 운동핵(dorsal motor nucleus of vagus), 문측 복외측연수(rostroventrolateral medulla)로 전달되어 전정-교감반사(vestibulosympathetic reflex)에 관여한다.[12] 이때 문측 복외측연수로 전달되어지는 신호는 세반고리관 보다는 이석수용체(otolith receptors)에서 감지된 신호가 작용한다[13](Fig. 1).

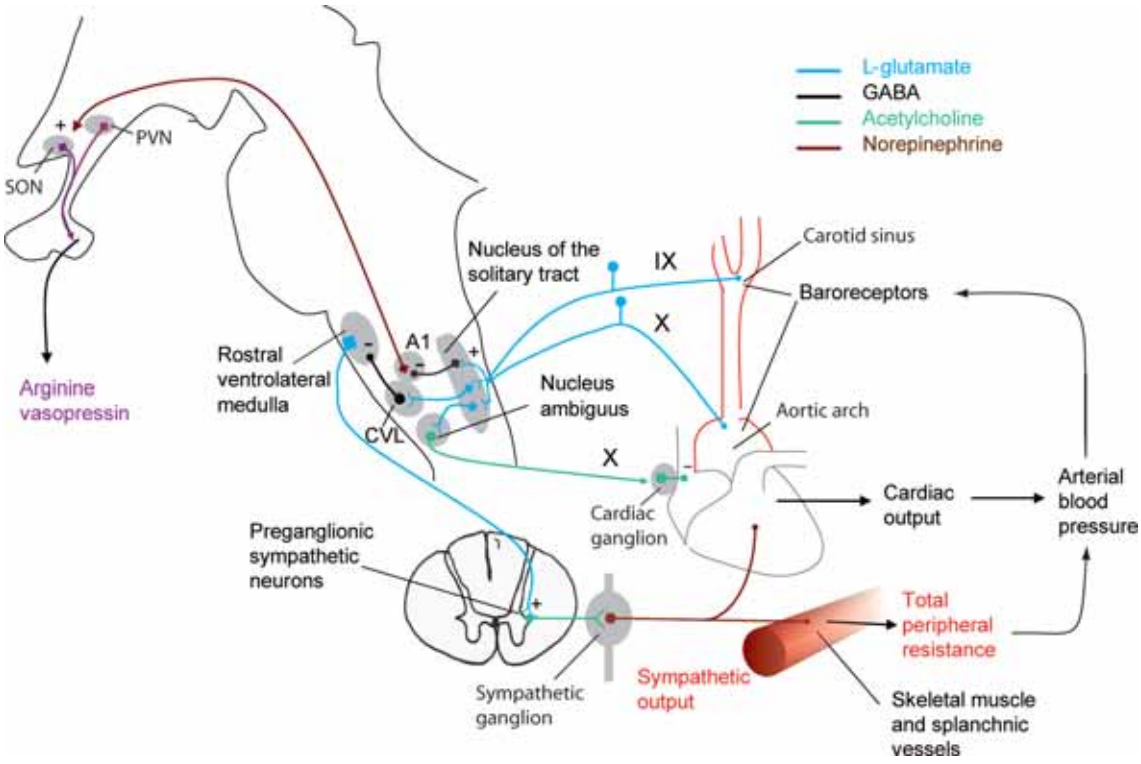


Figure 1. The arterial baroreceptors are mechanoreceptors located in the carotid sinuses (innervated by the glossopharyngeal nerve, IX) and aortic arch (innervated by the vagus nerve, X) that respond to stretch elicited by increase in arterial pressure. Primary baroreceptor afferents provide monosynaptic excitatory input to the nucleus of the solitary tract. Barosensitive NTS neurons initiate a sympathoinhibitory pathway that involves a projection from the NTS to interneurons in the caudal ventrolateral medulla (CVL) that send an inhibitory projection to sympathoexcitatory neurons located in the rostral ventrolateral medulla. The baroreflex-cardioinhibitory pathway involves a direct input from the NTS to a group of vagal preganglionic neurons located in the ventrolateral portion of the nucleus ambiguus (NA). These neurons project to the cardiac ganglion neurons that elicit bradycardia. The baroreflex, via the NTS, also inhibits secretion of arginine vasopressin by magnocellular neurons of the supraoptic (SON) and paraventricular (PVN) nuclei of the hypothalamus, in part by inhibiting noradrenergic cells of the A1 group.

전정계가 심혈관계 조절에 미치는 영향에 대해서는 그 동안 광범위한 동물실험이 진행되었다. 전정-심혈관계 조절에 대한 연구들은 전정신경을 전기적으로 자극한 후 말초 혈류의 변화를 측정하거나 말초 교감신경 활성도를 측정한 실험이 있고, 체위를 변동시켜 전정계의 자극에 대한 반응을 측정하는 실험이 있었다.

고양이의 미로 수용체를 자극하여 말초 혈류의 변화를 측정한 실험에서 미로 수용체의 전기적 자극은 교감신경계의 혈관수축성 신호를 증가시키고 이로 인한 동맥혈관의 혈류량 변화가 관찰되었다.[14,15] 상완동맥(brachial artery), 대퇴동맥(femoral artery), 장간막 동맥(mesenteric artery) 혈류량의 변화는 특정한 양상을 보였는데, 하지로 가는 동맥혈류량의 감소는 상지동맥혈류량의 감소에 비해 현저하였다. 전정 자극에 의해 변화되는 이러한 교감신경성 혈관조절은 체위의 변동에 따른 심혈관계의 부담을 줄여 급격한 혈압의 변동 없이 중력에 의한 변화에 적절하게 적응하도록 해준다.

네발짐승(qudrepeds)에서 두위거상(head-up tilts)을 시키면 사람에서와 마찬가지로 정맥혈의 재분배가 하지와 복부내장 쪽으로 일어나게 되며 이로 인해 심장으로 되돌아오는 혈류량이 감소하게 되는데 이때, 즉각적인 말초혈관의 수축이 일어나지 않는다면 혈압이 떨어지게 된다. 정상인에서는 압력반사(baroreflex)와 함께 전정-교감신경반사(vestibulosympathetic reflex)가 작용하여 심장으로의 정맥환류 증가, 심박출량 증가, 혈압의 증가를 일으켜 중요 장기로 가는 혈류량이 줄어들지 않게 함으로써 항상성을 유지한다.[16]

전정계는 이러한 체위변동의 초기에 말초혈관을 조절하는 교감신경성 신호를 증가시켜 말초혈관을 수축시킴으로써 심장으로의 혈류량을 정상화시키게 된다. 전정미로를 파괴하거나 전정신경을 절단한 고양이에서는 이러한 기립성 stress에 대하여 비정상적인 반응이 관찰되는데 그림 1A에서와 같이 전정신경 절단 후 첫 일주일간은 기립시 초기에 나타나는 혈압의 하강이 현저하게 나타나며 이의 교정이 일어나지 않게 된다.[16] 한편, 이러한 전정교감신경계의 불균형은 시각자극을 제거한 상태에서 더 현저하게 나타나는데, 이는 시각에 의한 보상을 의미한다. 또한, 이러한 심혈관계의 불안정성은 전정절제술 후 1주일 안에 보상되어 그 이후에는 정상적인 반응이 나타나게 된다. [16] 이에 반하여 중추성 전정계를 파괴시키면 체위의 변동에 의한 심혈관계의 이상반응이 영구히 남게 된다. 소뇌의 등쪽벌레(dorsal cerebellar vermis)를 제거하고 양측 전정신경을 절단한 후 같은 실험을 시행하면 전정신경만을 제거한 경우와 같이 약 1주일 정도의 심혈관계 이상 반응만 보이지만, 소뇌 목젖과 양측 미로를 제거하거나[10] 양측 전정신경핵을 제거한 경우는[17] 실험 종료시인 한 달 까지 이상반응이 지속되는 것을 보였다. 이러한 결과는 말초 전정계의 손상이 있은 후 체위변동에 의한 심혈관계의 이상반응이 회복되는 과정에서 소뇌목젖이 중추신경계의 이소성 (plasticity)에 있어서 필수적이며, 중추 전정계가 파괴되면 회복이 일어나지 못하게 됨을 의미한다.

전정신경핵에 화학적 파괴를 가한 후 체위변동에 의한 심혈관계의 이상반응을 관찰한 결과 자율신경조절에 중요한 전정신경핵의 부위는 외전정핵의 아래쪽에 위치한 내전정핵과 하전정핵에 위치하는 것으로 밝혀졌다.[8] 이때에는 시각의 유무에 관계없이 심혈관계의 신속적응이 되지 않는 것이 관찰되었고, 즉각적인 회복 없이 영구적인 손상을 보이는 것으로 나타났다. 따라서 미로박탈 이후 심혈관계 이상반응의 회복에 중요한 적응 이소성(adaptive plasticity)은 아래쪽 전정핵이 담당한다는 것을 의미한다.

2. 전정자율신경계 조절의 임상적 의의 (clinical implications of vestibulo-autonomic regulation)

전정계가 과도하게 자극되면 오심, 구토, 침의 분비, 전신적 불쾌감, 무기력, 하품, 창백, 식은땀, 등 소화기, 호흡, 심혈관계의 반응을 유발하게 되며 이러한 자율신경 증상의 유발은 과도한 자극에 대한 신체 방어기전의 하나로 생각된다.[18] 급성 전정 병변에 의한 이러한 증상들에 대한 최근의 연구들은 전정질환, 불안증(anxiety)과 자율신경증상의 관계, 전정-자율신경계 조절이 발생하는 신경해부학적 구조 등에 대해 초점이 맞춰지고 있다. 특히, 부완핵(parabrachial nucleus)과 변연계(limbic system) 사이의 연결이 불안증의 정도에 영향을 주고, 전정계, 자율신경계, 그리고 신경행동학적 반응에 기여할 것이라고 추정되고 있다.[19] 또한, 만성 전정병변이 있는 환자에서 기립불내성(orthostatic intolerance), 만성적 어지럼 등이 발생하는 것은 전정-자율신경 조절의 이상에 기인하는 것으로 생각되고 있다.[2] 전정병에 의한 공황장애(panic disorder)가 발생하는 것과 공황 발작(panic attack)에 의해 어지럼이 발생하는 것, 오심, 멀미 또한 중추 자율신경계의 이상 적응에 의한 것일 수 있다.[20,21] 이처럼 전정계 질환의 진단에 있어 인체에서 발생하는 전정-자율신경 조절에 대한 이해는 임상적으로 중요한 의미를 가지지만 사람에서의 연구는 아직 몇몇 문제점들이 있어 쉽게 이해되지 못하고 있다. 공황발작시 환자는 보통 과호흡

(hyperventilation)의 양상을 보이게 되고 이로 인해 어지럼을 느끼게 되는데 어지럼이 있는 환자에서 공황발작에서와 같이 과호흡을 보이는 경우도 있다.[22)] 과호흡이 평형의 이상을 발생시키는지에 대한 연구로 정상인과 미로의 이상이 있는 환자에게 일정한 양상의 과호흡을 시켰더니 정상인과 미로환자 모두에서 같은 양상의 자세 불안과 신체동요가 관찰되었다.[23)] 이는 과호흡에 의한 자세 불안은 전정계에 의한 것이 아니라는 것을 의미한다. 과호흡을 시킨 후 전정근유발전위(vestibulo-myogenic potential)를 측정하였을 때 변화가 없었다는 점 또한 이를 뒷받침해 준다.[28)] 이는 과호흡 후 어지럼을 느끼는 것은 전정신호에 의한 것 이 아니라 중추신경계에 영향을 미쳐서 발생하는 것 이므로 전정손상 후 어지럼에 의해 과호흡을 하게 되면 중추신경에 의한 보상과정에 영향을 끼칠 수 있음을 시사한다.[24]

따라서 과호흡에 의해 어지럼을 느끼는 환자의 진찰에 있어 전정신경초종과 같이 안진을 동반하는 어지럼인지[25] 과호흡에 의한 중추신경계의 변화로 인한 어지럼인지를 감별하는 것이 중요하다.

정상인에서는 전정자극에 의해 호흡수가 변화하는 것이 관찰되는데 미로가 망가진 환자에서는 이러한 현상이 관찰되지 않는다.[26,27] 이는 전정신호가 신체의 움직임을 감지하여 호흡과 심장의 적절한 반응을 유도한다는 증거인데, 전정병변을 가진 환자에서 과호흡을 동반한 공황발작을 일으킬 수 있다는 생리적 증거가 될 수 있고, 이러한 환자에서 두부의 움직임에 의해 심박수와 호흡수가 현저히 증가하는 양상을 보인다.[28]

사람에서 전정자극에 의한 심혈관계의 변화를 관찰하는 것은 동물실험에 비하여 몇 가지 어려운 점이 있는데, 호흡에 의해 심박동 및 혈압이 변동된다는 것이다. Caloric자극에 대한 심박동수의 변화를 측정한 연구에서 메트로놈을 이용하여 호흡수를 일정하게 유지한 경우 유의한 심박동수의 변화가 감지되지 않았다.[29] 따라서 호흡의 변화에 따른 심혈관계의 반응을 배제한 전정-심혈관 반응만을 측정하기 위하여 특별한 장치를 고안하여 심박동의 변화를 측정하였더니 심박동수의 증가가 관찰되었다.[30,31] 환자를 앙와위로 눕힌 상태에서 심전도의 R파가 기록된 후 다양한 시간간격을 두고 머리를 약 10 cm 정도 아래로 수동적으로 떨어뜨려서 R-R간격의 변화를 측정하여 심박 수의 변화 및 잠복기를 측

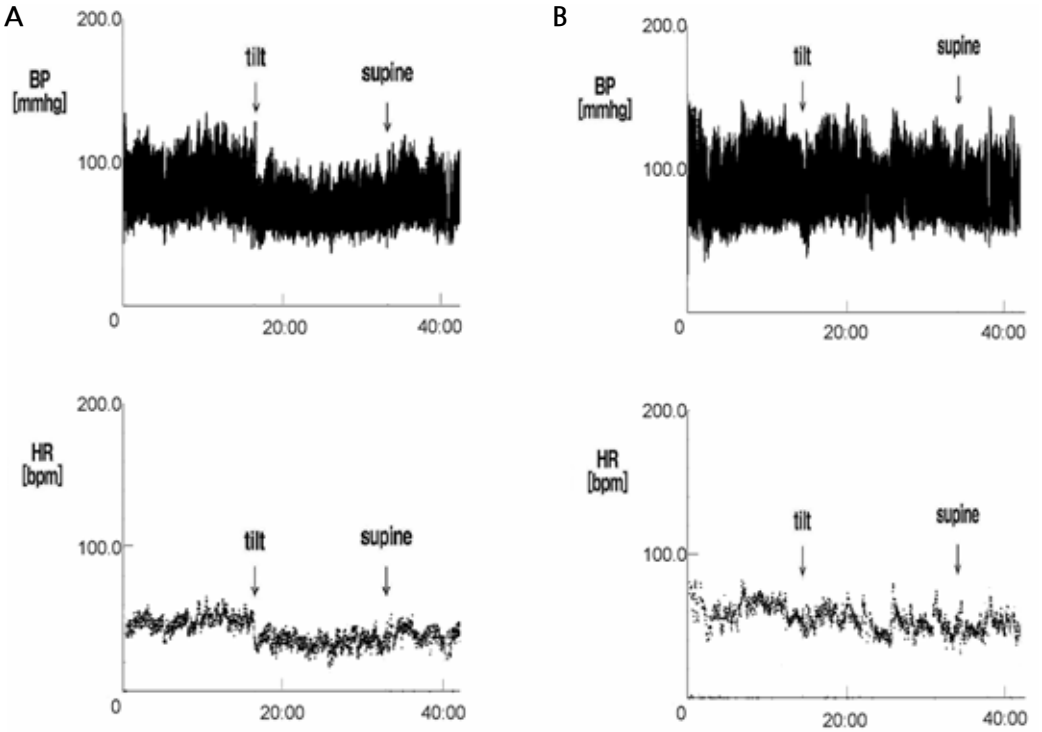


Figure 2. Beat to beat BP and HR recording in a patient with acute vestibular neuritis. During the tilting, there was persistent orthostatic hypotension in acute vestibular neuritis (A). Follow up tilt test performed 2 weeks after onset of symptom showed no orthostatic hypotension during tilting (B).

정하여 전정-심장 반사의 잠복기를 추정하였다.[32] 정상인에는 약 500 ms 정도의 잠복기를 가지며 반응하는 심박동의 변화가 관찰되었으나 미로이상을 가진 환자에서는 이러한 반응이 관찰되지 않았다. 혈압과 말초혈류의 변화는 정상인 및 미로이상 환자에서 2~3 박동 후에 모두 관찰되었다.[33] 이는 심박동수의 변화는 전정신호를 이용하여 빠른 반응을 보이고 혈압과 말초혈류의 변화에는 전정신호가 아닌 다른 신호를 이용한다는 것을 의미한다. [33] 이 밖에 전정-심혈관 반응에 대한 연구가 microneurography를 이용하여 근육교감신경활동전위(muscle sympathetic nerve activity: MSNA)를 측정함으로써 진행되었는데 전정자극에 의해 MSNA가 증가하는 양상을 보임으로써 체위의 변동이 말초혈관을 수축시켜 혈압을 올리는데 기여한다는 것을 증명하였으나, 미로이상을 보인 환자에서는 시행하지 않았었고 전정기관에 대한 자극이 적절하였는지에 대해서 논란이 있다.[34-35]

사람에서 전정-자율신경계 조절에 대한 연구의 또 다른 제한점은 급성 전정병변의 경우 중추신경계에 의한 보상이 매우 빨리 일어나고 급성기 환자는 검사에 대해 협조가 적절히 되지 않는다는 점이다. 최근 Jauregui-Renaud 등이 전정신경염 환자에서 자율신경기능을 검사하여 유의한 결과를 얻었다.[35] 전정신경염의 증상을 보인지 48시간 안에 검사를 시행하였고 모두 반고리관의 기능이상이 증명된 7명의 환자와 정상 대조군을 대상으로 찬물에 손을 담그는 자극과 기립자극에 의한 말초혈관의 교감신경반응을 조사하였는데, 환자군에서 유의한 혈압의 변화를 관찰하였다.[35] 이러한 변화는 2주일 후에 사라졌는데, 이는 전정신경염 후 안진의 감소와 균형이상의 감소가 사라지는 시기와 일치하므로 동일한 기전으로 중추신경계에 의해 보상된다는 것을 의미한다. 본 교실에서도 급성 전정신경염 환자의 기립경사검사에서 기립성 저혈압이 관찰되었으나 2주 후 대부분에서 정상화된 소견을 관찰 하였다(Fig 2). 이는 Jauregui-Renaud 등의 보고와 일치하는 소견으로 전정계가 심혈관계 기능을 조절함을 의미하는 소견이다.

결 론

동물실험 및 인간을 대상으로 조사된 바와 같이 전정계는 자율신경계에 영향을 주어 공간에서 신체의 움직임에 대하여 적절한 생리적 반응을 유도함으로써 항상성을 유지할 수 있도록 한다. 급성 전정계 병변을 가지는 환자에서 심혈관계 및 호흡계에 미치는 영향은 여러 가지 요인에 의해 감소되어 비록 미세한 변화만을 보이지만 급성전정이상을 보이는 환자의 진료에 있어 이를 인식하는 것은 급격한 자세의 변동에 의한 혈압의 변화나 고혈압 약물 투여에 주의를 요할 수도 있다는 점에서 임상적으로 중요하다. 또한, 전정-자율신경계의 상호작용에 대한 이해는 임상에서 자주 접하게 되는 만성 어지럼 환자의 진료에 있어 전정계 이상에 의한 어지럼뿐만 아니라 자율신경계 이상에 의한 어지럼을 감별하는 데에도 도움을 준다. 급성 말초성 전정병변에 의한 전정안반사와 전정자세반사의 회복과 전정자율신경계 이상의 회복이 같은 시간 안에 이루어진다는 점은 중추신경에 의한 보상기전이 빨리 일어난다는 것을 의미하며, 비록 자세한 기전은 알려지지 않았지만 동물실험에서 밝혀진 바와 같이 소뇌의 목젖이 전정-자율신경 조절이상의 회복에 있어 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 내전정핵의 하부가 체위변동에 대한 전정성, 시각성, 체성감각성 구심성 신호에 대하여 중요한 통합기능을 한다는 것과 전정성 신호의 소실에 대하여 다른 구심성 감각신호가 전정 손상 후의 회복에 중요한 역할을 담당할 수 있다는 점에 대해 향후 인간을 대상으로 한 연구가 더욱 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Yates BJ, Sklare DA, Frey MA. Vestibular autonomic regulation: overview and conclusions of a recent workshop at the University of Pittsburgh. *J Vestib Res* 1998;8:1-5.
2. Furman JM, Jacob RG, Redfern MS. Clinical evidence that the vestibular system participates in autonomic control. *J Vestib Res* 1998;8:27-34.
3. Yates BJ, Stocker SD. Integration of somatic and visceral inputs by the brainstem: functional considerations. *Exp Brain Res* 1998; 119:269-275.
4. Furman JM, Balaban CD, Jacob RG. Interface between vestibular dysfunction and anxiety: more than just psychogenicity. *Otol Neurotol* 2001;22:426-427.
5. Jacob RG, Furman JM, Durrant JD, Turner SM. Panic, agoraphobia, and vestibular dysfunction. *Am J Psychiatry* 1996; 153:503-512.
6. Hobson JA, Stickgold R, Pace-Schott EF, Leslie KR. Sleep and vestibular adaptation: implications for function in microgravity. *J Vestib Res* 1998;8:81-94.
7. Yates BJ, Miller AD, Lucot JB. Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. *Brain Res Bull* 1998;47:395-406.
8. Mori RL, Cotter LA, Arendt HE, Olsheski CJ, Yates BJ. Effects of bilateral vestibular nucleus lesions on cardiovascular regulation in conscious cats. *J Appl Physiol* 2005; 98:526-533.
9. Wilson TD, Cotter LA, Draper JA, Misra SP, Rice CD, Cass

SP, et al. Effects of postural changes and removal of vestibular inputs on blood flow to the head of conscious felines. *J Appl Physiol* 2006;100:1475-182.
10. Holmes MJ, Cotter LA, Arendt HE, Cass SP, Yates BJ. Effects of lesions of the caudal cerebellar vermis on cardiovascular regulation in awake cats. *Brain Res* 2002; 938:62-72.
11. Yates BJ, Kerman IA. Post-spaceflight orthostatic intolerance: possible relationship to microgravity-induced plasticity in the vestibular system. *Brain Res* 1998;28:73-82.
12. Kerman IA, Yates BJ, McAllen RM. Anatomic patterning in the expression of vestibulosympathetic reflexes. *Am J Physiol* 2000;279:R109-117.
13. Yates BJ, Miller AD. Properties of sympathetic reflexes elicited by natural vestibular stimulation: implications for cardiovascular control. *J Neurophysiol* 1994;7:2087-292.
14. Kerman IA, McAllen RM, Yates BJ. Patterning of sympathetic nerve activity in response to vestibular stimulation. *Brain Res Bull* 2000;53:11-16.
15. Kerman IA, Emanuel BA, Yates BJ. Vestibular stimulation leads to distinct hemodynamic patterning. *Am J Physiol* 2000;279:R118-125.
16. Jian BJ, Cotter LA, Emanuel BA, Cass SP, Yates BJ. Effects of bilateral vestibular lesions on orthostatic tolerance in awake cats. *J Appl Physiol* 1999;86:1552-1560.
17. Jian BJ, Acernese AW, Lorenzo J, Card JP, Yates BJ. Afferent pathways to the region of the vestibular nuclei that participates in cardiovascular and respiratory control. *Brain Res* 2005;1044:241-50.
18. 이태경 성기범. Vestibular autonomic regulation. 이정구, 김재일, 박현민 ed.: *단국대학교 출판부*; 2004.
19. Balaban CD, Thayer JF. Neurological bases for balanceanxiety links. *J Anxiety Disord* 2001;15: 53-79.
20. Balaban CD. Vestibular autonomic regulation (including motion sickness and the mechanism of vomiting). *Curr Opin Neurol* 1999;12:29-33.
21. Balaban CD. Projections from the parabrachial nucleus to the vestibular nuclei: potential substrates for autonomic and limbic influences on vestibular responses. *Brain Res* 2004; 996:126-137.
22. Yates BJ, Bronstein AM. The effects of vestibular system lesions on autonomic regulation: observations, mechanisms, and clinical implications. *J Vestib Res* 2005;15:119-129.
23. Sakellari V, Bronstein AM. Hyperventilation effect on postural sway. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:730-736.
24. Sakellari V, Bronstein AM, Corna S, Hammon CA, Jones S, Wolsley CJ. The effects of hyperventilation on postural control mechanisms. *Brain* 1997;120:1659-1673.
25. Choi KD, Cho HJ, Koo JW, Park SH, Kim JS. Hyperventilation-induced nystagmus in vestibular schwannoma. *Neurology* 2005;64:2062.
26. Jauregui-Renaud K, Gresty MA, Reynolds R, Bronstein AM. Respiratory responses of normal and vestibular defective human subjects to rotation in the yaw and pitch planes. *Neurosci Lett* 2001;298:17-20.
27. Thurrell A, Jauregui-Renaud K, Gresty MA, Bronstein AM. Vestibular influence on the cardiorespiratory responses to whole-body oscillation after standing. *Exp Brain Res* 2003; 150:325-331.
28. Yardley L, Gresty M, Bronstein A, Beyts J. Changes in heart rate and respiration rate in patients with vestibular dysfunction following head movements which provoke dizziness. *Biol Psychol* 1998;49:95-108.
29. Jauregui-Renaud K, Yarrow K, Oliver R, Gresty MA, Bronstein AM. Effects of caloric stimulation on respiratory frequency and heart rate and blood pressure variability. *Brain Res Bull* 2000;53:17-23.
30. Radtke A, Popov K, Bronstein AM, Gresty MA. Evidence for a vestibulo-cardiac reflex in man. *Lancet* 2000;356 :736-737.
31. Radtke A, Popov K, Bronstein AM, Gresty MA. Vestibuloautonomic control in man: Short- and long-latency vestibular effects on cardiovascular function. *J Vestib Res* 2003;13:25-37.
32. Kaufmann H, Biaggioni I, Voustianiouk A, Diedrich A, Costa F, Clarke R, et al. Vestibular control of sympathetic activity. An otolith-sympathetic reflex in humans. *Exp Brain Res* 2002;14:463-369.
33. Voustianiouk A, Kaufmann H, Diedrich A, Raphan T, Biaggioni I, Macdougall H, et al. Electrical activation of the human vestibulo-sympathetic reflex. *Exp Brain Res* 2006; 171:251-1261.
34. Ray CA, Carter JR. Vestibular activation of sympathetic nerve activity. *Acta Physiol Scand* 2003;177:313-19.
35. Jauregui-Renaud K, Hermosillo AG, Gomez A, Marquez MF, Cardenas M, Bronstein AM. Vestibular function interferes in cardiovascular reflexes [corrected]. *Arch Med Res* 2003;34: 200-204.

시누클레인 질환에서 자율신경 장애

박 기 종
경상대학교 의학전문대학원 신경과학 교실, 건강과학연구원

Autonomic Dysfunction in Synucleinopathies

Ki-Jong Park, MD, PhD
Department of Neurology, School of Medicine, Gyeongsang Institute of Health Science, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

The synucleinopathies are neurodegenerative disorders with α-synuclein deposition in selective populations of neurons and glia. Autonomic failure is one of cardinal features in synucleinopathies, thus sometimes referred to as autonomic synucleinopathies. Classic synucleinopathies are multiple system atrophy and Lewy body disorders including Parkinson's disease, Lewy body dementia and pure autonomic failure. These disorders have α-synuclein deposition in autonomic nervous system. Autonomic dysfunction is most severe in multiple system atrophy and pure autonomic failure, and less in Parkinson's disease. Cardiac neuroimaging does not discriminate between synucleinopathies. Autonomic neuropathy in Parkinson's disease is usually ganglionic and postganglionic, while multiple system atrophy has preganglionic lesion.

Key Words: Synucleinopathies, Autonomic failure, Lewy body disorders, Multiple system atrophy

서 론

다계통위축증(multiple system atrophy, MSA)과 레비소체 질환(Lewy body disorders)에서 자율신경 부전은 전형적인 증상들 중의 한 증상이다. 이들 두 질환군은 병리학적으로 신경계에서 α-synuclein 단백질이 관찰되기 때문에 synucleinopathies로 부르는데, 임상적 특징인 자율신경 증상과 함께 autonomic synucleinopathies라고 부르기도 한다(Table 1).[1,2] 또한 파킨슨병(Parkinson's disease, PD), 순수자율신경부전(pure autonomic failure, PAF), 레비소체치매(Dementia with Lewy body, DLB)같이 레비소체와 연관된 경우에는 레비소체 synucleinopathies (Lewy body synucleinopathies)라 부르기도 한다.

Synucleinopathies는 신경세포(neurons)와 교세포(glia)의 특정 부위에 불용성 α-synuclein 단백질이 소섬유 집합체(fibrillary aggregates)를 구성하는 병변을 공통적으로 가지고 있다.[3] α-synuclein을 함유하는 포함체(inclusions)는 신경세포레비소체와 레비신경돌기(neuronal Lewy bodies and Lewyneuritis), 희소돌기아교세포 세포질 봉합체(oligodendroglial cytoplasmic inclusions), 축삭구모양(axonal spheroids)으로 나눌 수 있다.[4] 파킨슨병과 레비소체치매에서는 α-synuclein이 신경세포레비소체와 레비신경돌기에서 관찰되며, MSA에서는 α-synuclein이 교세포세포질봉합체(glial cytoplasmic inclusions)로 알려진 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)에서 발견된다.[3]

본 논문에서는 전형적인 synucleinopathies로 알려진 파킨슨병, 레비소체치매, 순수자율신경부전, 다계통위축증에서 동반되는 자율신경 장애에 대하여 요약하였다.

Ki-Jong Park, MD
Department of Neurology, School of Medicine, Gyeongsang Institute of Health Science, Gyeongsang National University, 90 Chiramdong, Jinju 660-702, Korea
Tel: +82-55-750-8735 Fax: +82-55-755-1709
E-mail: pkjong@gnu.ac.kr

Table 1. Neurological disorders with synucleinopathies

Lewy body disorder	Parkinson's disease
	Dementia with Lewy body
	Pure autonomic failure
Multiple system atrophy	
Neurodegeneration with brain iron accumulation	
Gaucher disease and other lysosomal storage disorder	
Essential tremor	

본 론

Ⅰ. 레비소체 질환(Lewy Body disorders)

레비소체는 ubiquitin과 α-synuclein을 포함한 다양한 단백질로 구성된 세포질내봉합체(intracytoplasmic inclusions)이다. 때때로 레비소체가 ubiquitin에 음성이면서 α-synuclein에만 양성을 보이기 때문에, α-synuclein immunohistochemistry가 레비소체 관련 질환에서 병적 병변을 찾아내고 정량화하는데 가장 좋은 방법으로 사용된다.[5]

레비소체질환은 레비소체의 형성과 신경세포 퇴행의 시간적, 해부학적 위치에 따라서 순수자율신경부전, 파킨슨병, 레비소체치매로 분류할 수 있다. 레비소체가 말초 자율신경에 주로 있으면 순순자율신경부전 형태로 다른 증상 없이 자율신경 장애만 나타난다.[6] 레비소체가 흑색질(substantianigra)이나 다른 간뇌부위에 있으면, 파킨슨병의 형태로 나타난다.[7] 또한 초기 신경세포의 손상이 대뇌피질에 많으면 광범위레비소체병(diffuse Lewy body with dementia)형태로 나타난다.[8] 이들 질환들은 임상적으로나 병리학적으로 공통점을 가지고 있다. 임상적으로는 자율신경 부전을 가지고 있으며, 파킨슨병과 레비소체치매는 운동과 인지장애를 서로 공유한다. 신경병리학적으로는 말초자율신경에 퇴행이 모두 관찰되고, 순수자율신경부전에서는 레비소체가 흑색질에서 관찰되지만 파킨슨의 증상은 관찰되지 않는다.[6] 때로는 하나의 표현형에서 다른 표현형으로 바뀌기도 한다. 전형적인 순순자율신경부전으로 진단하고 수년이 지난 후에 운동 혹은 인지장애가 나타나면서 파킨슨병 혹은 레비소체치매로 바뀌기도 하는데, 이것은 신경퇴행이 말초자율신경에서 중추신경으로 일어나는 하나의 증거이다.[9]

1. 파킨슨병(Parkinson's disease)

파킨슨병을 가진 일부가족에서 α-synuclein 유전자 과오돌연변이(missense mutation)의 발견은 α-synuclein이 파킨슨병과 다른 synucleinopathies에서 주요 병인이라는 것을 의미한다.[10]

파킨슨병은 임상적으로 서동(bradykinesia), 진전(tremor), 강직(rigidity), 자세불안(postural instability)에 의한 운동증상이 특징적인 질환으로서 자율신경 이상이나 인지 기능 장애 같은 비운동성 증상이 동반될 수 있다.[11] 대개는 운동증상이 먼저 나타나고 이후에 자율신경 이상에 의한 증상이 동반되지만, 드물게 자율신경 이상에 의한 증상이 먼저 나타나는 경우도 있다.[9] 운동증상은 흑질에서 도파민성 신경세포의 소실에 의해서 발생하고, 자율신경 증상은 레비소체의 침착 부위와 밀접한 연관성을 가지고 있다(Table 2). 파킨슨병에서 레비소체는 장신경계(enteric nervous system), 심장의 굴심방결절(cardiac sinoatrial ganglion), 척추앞장간막결절(prevertebral mesenteric ganglion), 성상신경절(stellate ganglion), 부교감신경절(parasympathetic ganglion)에서

Table 3. Autonomic features in Parkinson disease

System	Clinical features
Gastrointestinal	Dysphagia
	Constipation
	Swallowing difficulties
Genitourinary	Urgency
	Increased frequency
	Urinary retention
	Impotence
Cardiovascular	Orthostatic hypotension
	Syncope
Skin	Seborrhoea
	Hyperhidrosis
Respiratory	Dyspnea
	Stridor
Sensory	Pain
	Abnormal sensations
Visual	Diplopia
	Blurred vision
	Reading difficulties

Table 2. Anatomic region of α-synucleinassociation with autonomic symptoms

Anatomic region	α-synuclein pathology	Autonomic symptoms
Sympathetic ganglia	LN, LB	
Gastroesophageal/enteric plexus	LN, LB	Constipation
Pelvic plexus	LN, LB	Nocturia, impotence, urgency
Cardiac	LN, LB	Orthostatic hypotension
Adrenal	LN, LB	Fatigue, adynamia
Dorsal motor n. vagus	LB, iLB	Parasympathetic (gastrointestinal, bladder)
Parasympathetic ganglion	LB	

LN, Lewyneuritis; LB, Lewy bodies; iLB, incidental Lewy bodies.

발견되었다.[2]

파킨슨병에서 심장교감신경의 α-synuclein 집합체와 축삭의 퇴행과의 관계를 보았을 때 파킨슨병의 초기에 α-synuclein의 집합체가 축삭에서 발견되고, 이어서 축삭소실이 있으면서 파킨슨병의 후기에는 세포몸체에서 발견된다.[12] 이러한 소견은 파킨슨씨병의 자율신경병증이 말초에서 중추로 진행한다는 증거가 될 수 있다.

1) 자율신경 증상 (Table 3)

자율신경계는 장관계(enteric), 부교감콜린계(parasympathetic cholinergic), 교감콜린계(sympathetic cholinergic), 교감노르아드레날린계(sympathetic noradrenergic), 부신수질호르몬계(adrenomedullary hormonal system)의 다섯 가지 성분으로 구성되어 있다. 부교감콜린계의 이상은 변비, 입마름, 심박동변이의 감소, 요정체(urinary retention), 남자에서 발기부전을 일으킨다. 교감 콜린계 이상은 발한장애를 일으킨다. 교감아드레날린계 이상은 기립저혈압과 기립못견딤증 (orthostatic intolerance)의 형태로 나타난다. 파킨슨병 환자에서는 다양한 증상들이 동반되기 때문에 적어도 하나 이상의 자율신경 성분의 이상이 있을 것으로 생각한다.[13]

(1) 심혈관계 증상

- 기립저혈압(orthostatic hypotension)

기립저혈압은 기립 후 3분 이내에 적어도 수축기혈압 20 mmHg 혹은 이완기 혈압 10 mmHg 이상 감소하는 경우로 정의하고, 하나의 질환보다는 징후이다. 기립테이블에서는 최소 60도 경사에서 3분 이내에 비슷한 혈압강하가 있는 경우에 진단할 수 있다.[14]

기립저혈압은 파킨슨병 환자의 20-50% 정도에서 보고된다. 파킨슨병[13] 환자에서 동반되는 심혈관계 손상은 아드레날린성 심장교감신경의 소실, 심장이외 부위에서 아드레날린성신경의 손상, 동맥압반사 부전(arterial baroreflexfailaure) 등이다. 이들 이상 소견들이 모여서 기립저혈압으로 나타난다.[15] 파킨슨병에서 기립저혈압은 심장 교감신경의 손상과 병리학적으로는 심장을 지배하는 성상결절을 포함한 교감결절의 레비소체와 밀접한 연관성을 가지고 있다.[16,17]

파킨슨병에서 심장 교감신경섬유들은 심외막(epicardium)과 심장근육(myocardium)에 있는 교감신경섬유들에서 관찰되는 α-synuclein의 축적과 비례해서 감소한다.[18] 또한 신경학적으로 정상이면서 우연히 발견된 Lewy bodies (incidental Lewy bodies)를 가진 나이 많은 성인에서 Lewy bodies를 가지지 않은 정상인보다는 심했지만 파킨슨병 환자보다는 덜한 심장 교감신경의 탈신경소견이 관찰 되었다.[18] 이러한 사실은 교감신경의 신경병리 소견이 파킨슨병 환자의 초기에 관찰될 수 있다는 것을 의미한다. 기립저혈압을 가진 파킨슨병 환자들은 모두가 좌측 심실의 심근에서 노르아드레날린성 교감신경이 뚜렷하게 감소된 소견을 가지고 있다.[19] 따라서 중추신경계의 퇴행과 기립저혈압을 가지고 있는 환자에서 정상적인 노르아드레날린성 심근 신경소견을 가지고 있다면 파킨슨병을 배제할 수 있다.

파킨슨병에서 기립저혈압은 levodopa와 bromocripitine의 일간 사용량, 질환의 기간, 심한 정도와 밀접한 연관성을 가지고 있다.[20] 파킨슨병 환자에서 압반사부전과 심장의 교감신경손상이 증상이나 선조체의 도파민성 신경의 손상정도와는 상관없이 후각기능과 밀접한 연관성이 관찰되었다.파킨슨병과 기립저혈압을 가지고 있는 환자들에서 혈장의 NE과 DHPG가 다 감소되어 있다.[21] 그러나 순수자율신경부전 환자에서 더 감소되어 있다.[22]

기립저혈압을 가진 파킨슨병 환자의 평가에는 AUTonomic Scale for Outcomes in PAkinson's Disease (SCOPA-AUT)와 COMPosite Autonomic Symptom Scale (COMPASS)가 어느 정도의 제한점이 있지만 추천할 만한 방법이다. 가장 강력하게 추천할만한 평가방법은 SCOPA-AUT이다. 또한 Non-motor symptoms scale (NMSS)과 orthostatic grading scales도 유용하게 사용할 수 있다.[23]

2) 위장관 증상

파킨슨병 환자에서 레비소체는 식도, 위, 소장, 대장을 포함한 전체 위장을 따라 Auerbach와 Meissner 신경총의 위장관 신경들에서도 발견되었다.[24] 또한 α-synuclein이 위장운동을 조절하는 미주신경의 등쪽운동핵(dorsal motor nucleus of vagus nerve), 미주신경, 천추의 부교감신경핵, 복강결절(celiac ganglion)과 장관신경계에 있는 교감성 결절전과 결절후 신경원에서 관찰되었다.[25]

(1) 연하곤란(Dysphagia)

식도의 기능장애는 대략 파킨슨병 환자의 60-70% 정도에서 관찰되고, 위의 운동장애는 파킨슨병 환자의 70% 이상에서 발견된다.[26,27] 지연위배출(delayed gastric emptying)은 조기포만감, 식욕부진, 복부팽만감, 오심, 구토와 연관될 수 있다.[28] 그러나 연하곤란이 질병의 진행정도와 연관있는지에 대해서는 아직까지 의문이다.[29]

파킨슨병 환자에서는 음식이 이동하는 구강, 인두, 식도의 모든 단계에서 영향을 받을 수 있다.[29] 혀나 구강내 근육

들의 진전, 서동, 뻣뻣함은 삼킬 수 있도록 음식을 덩어리로 만드는 것을 방해하고, 구강을 지나가는 속도를 지연시킨다. 인두의 운동장애는 연하를 다른 방향으로 이끌면서 질식의 위험도를 증가시킨다. 실제로 15-50%의 파킨슨병 환자에서 질식이 보고되었다.

파킨슨병 환자에서 연하장애에 대한 평가는 비침습적이면서 쉽게 할 수 있는 변형바륨연하검사(modified barium swallow test)를 통해서 할 수 있다. 변형바륨연하검사에서 75-97%의 파킨슨병 환자들이 이상소견을 가지고 있었다.[29] 그러나 변형바륨연하검사는 식도의 기능을 평가할 수가 없기 때문에 만약 변형바륨연하검사가 정상이라면 비디오투시검사(videofluoroscopy)를 통하여 식도의 기능을 평가하는 것이 좋다.[29]

(2) 오심과 구토(Nausea and vomiting)

오심은 치료하지 않은 파킨슨병 환자에서 16%에서 동반되고 위팽만(bloating)은 43%정도에서 동반된다.[30] 지연위배출이 이 증상과 연관되어 있다.[28] 레보도파(levodopa)는 소장근위부에서 흡수가 되기 때문에 오심, 위팽만, 위내용배출의 장애는 레보도파의 흡수를 방해할 수도 있다.[29] 위내용 배출 기능을 평가하기 위해서는 방사선 동위원소를 이용한 신티그래피방법(scintigraphicmethods)을 가장 많이 사용한다.[31]

(3) 변비(Constipation)

변비도 파킨슨병 환자에서 흔한 증상의 하나이며, 때때로 장의 가성폐쇄와 독성 거대장(toxic megacolon)을 만들기도 한다. 변비는 레비소체가근육층신경얼기(myenteric plexus)에서 침착하고, 이로 인한 장운동의 감소 때문일 것이라고 생각할 수 있다.[32]

3) 배뇨 장애(Urinary dysfunction)

파킨슨병 환자에서는 α-synuclein이 천수(sacral spinal cord), 골반신경총(pelvic plexus), 비뇨생식관(urogenital tract)에서도 발견된다.[33]요역동학 이상소견으로는 방광용량 감소, 배뇨근 과다활동, 외조임근 이완(external sphincter relaxation), 배뇨근 약화, 경한 요도폐쇄 등이 관찰되는데, 이는 부교감신경계와 체신경계의 이상을 의미한다.[34, 35] 증상으로는 요절박(urinary urgency), 빈뇨(frequency), 요실금(urinary incontinence) 형태로 나타날 수 있다.

4) 온도조절과 발한이상(Thermoregulation and sweating abnormalities)

파킨슨병 환자에서는 다한증과 발한감소 모두 보고되었다. 척수의 교감신경핵에 파킨슨병을 시사하는 병리학적 소견이 관찰되었으며, 피부조직검사에서 혈관, 땀샘, 털세움근(erector pili)에 대한 자율신경의 신경분포가 감소되어 있다.[36] 부검에서는 α-synuclein이 중추신경에 레비소체를 가진 환자의 일부에서 발견되었으나, 파킨슨병과 레비소체치매를 가진 다른 군에서는 α-synuclein이 발견되지 않았다. 파킨슨병 환자에서 시행한 생체 피부조직검사에서는 10%정도에서만 α-synuclein이 관찰되었다. 이러한 연구자별 차이는 파킨슨병의 이질성과 함께 방법적인 차이 때문으로 생각한다.[36]

온도조절발한 검사(thermoregulatory sweat test)와 정량적발한운동축삭반사 검사(quantitative sudomotor axon reflex test)는 발한기능을 평가할 수 있다. 파킨슨병 환자의 온도조절발한 검사에서는 무한증의 정도가 다계통위축증보다는 적게 관찰되었다.[37]심장 교감신경의 탈신경이 확인된 파킨슨병 환자에서 정량적발한운동축삭반사 검사가 정상소견을 보였다. 이는 콜린성 신경이 아닌 결절후 카테콜아민성 신경의 선택적 소실을 의미한다.[38] 그러나 정상인과 비교하였을때는 정량적발한운동축삭반사 반응이 파킨슨병 환자에서 감소되어 있었다.[39] 피부의 교감성 종아리신경(peroneal nerve) 활동이 정상인에 비해서 파킨슨병 환자에서 감소되어 있었는데, 이는 파킨슨병 환자에서 결절 후 교감신경의 발한운동에 병변이 있다는 것을 의미한다.[40]

2. 레비소체 치매(Dementia with Lewy bodies (DLB))

레비소체 치매는 알쯔하이머병 이후로 퇴행성 치매의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다. 진단을 위해서는 치매와 함께 인지기능의 변동, 반복적인 환시, 자발적인 파킨슨증을 핵심으로 하면서 실신을 포함한 자율신경 장애가 레비소체 치매의 supportive feature이다.[41] 자율신경 증상은 대개 인지장애가 발생한 이후에 나타난다. 그러나 파킨슨 증상이나 자율신경 증상이 주요 인지장애 없이 나타날 수도 있다.[9]

자율신경 증상으로는 기립증상이 가장 흔하고, 요실금, 발기부전, 변비, 발한소실, 안건조, 구강건조 등의 증상이 나타날 수 있다. 그리고 손상 정도는 파킨슨병과 다계통위축증의 중간 정도이다.[42]

파킨슨병에서도 치매가 발생할 수 있는데, 추체외운동증상이 치매보다 적어도 1년 정도 앞서 나타나면 파킨슨씨병의 치매(Parkinson disease with dementia)로 정의하고, 치매가 추체외운동증상보다 먼저 나타나거나 동시에 나타나면 레비소체치매로 정의한다.[41] 레비소체치매 환자에서는 알쯔하이머 환자와 다르게 심장 교감신경의 이상소견이 관찰되

며, 심장 교감신경영상으로 알쯔하이머 환자와 레비소체치매 환자를 구별할 수도 있다.[43] 또한 뇌척수액에서 α-synuclein은 synucleinopathies와 Alzheimer disease를 정량적으로 구별할 수 있다.[44]

3. 순수자율신경 부전(Pure autonomic failure, PAF)

순수자율신경 부전은 다른 신경학적 이상소견 없이 임상적으로 신경인성 방광, 발기불능, 기립 저혈압 등의 자율신경 증상만 특징적으로 나타나는 산발적이면서 특발성으로 발생하는 질환이다.[45] 순수자율신경 부전에서는 레비소체가 흑질, 청색반점(locus ceruleus), subtantiainnominate, 교감신경결절(sympathetic ganglia), 심외막지방의자율신경축삭(autonomic axons in the epicardial fat), 부신주위 지방조직의 자율신경 다발, 배뇨방관근의 자율신경에서 발견되었다.[6] 흥미로운 사실은 흑질에서 레비소체가 발견되었지만, 임상적으로 운동증상은 관찰되지 않았다.

자율신경 부전으로 진단받은 환자들은 이후 다른 증상과 함께 다중계통 위축증이나 파킨슨병으로 진단되기도 한다. 앙아위에서 측정한 혈장 노르에피네프린(norepinephrine)이 감소되어 있는 것이 특징적이다.[45]

Ⅱ. 다계통위축증 (Multiple system atrophy, MSA)

다계통위축증은 다양한 정도의 파킨슨 양상들과 소뇌실조, 자율신경부전, 비뇨생식계 기능장애, 피질척수로 증상들이 특징적으로 성인에서 산발적으로 나타나고, 진행하는 신경퇴행성 질환이다(Table 4).[46]자율신경장애 증상(기립성 저혈압, 발기불능, 요실금, 요정체)이 대개 운동 증상 보다 앞에 나타나거나 운동증상 발현 후 2년 이내에 나타난다.[45]

Table 4. Criteria for the diagnosis of MSA[46]

I. Criteria for the diagnosis of definite MSA
Neuropathologic findings of widespread and abundant CNS α-synuclein-positive glial cytoplasmic inclusions in association with neurodegenerative changes in striatonigral or olivopontocerebellar structures
II. Criteria for the diagnosis of probable MSA
A Sporadic, progressive, adult (>30 years) - onset disease characterized by
1. Autonomic failure involving urinary incontinence (inability to control the release of urine from the bladder, with erectile dysfunction in males) or an orthostatic decreases of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mmHg systolic or 15 mm Hg diastolic and
2. Poorly levodopa-responsive parkinsonism (bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability) or
3. A cerebellar syndrome (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction)
III. Criteria of possible MSA
A sporadic, progressive, adult (>30 years) - onset disease characterized by
1. Parkinsonism (bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability) or
2. A cerebellar syndrome (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction) and
3. At least one feature suggesting autonomic dysfunction (otherwise unexplained urinary urgency, frequency or incomplete bladder emptying, erectile dysfunction in males, or significant orthostatic blood pressure decline that does not meet the level required in probable MSA) and
4. At least one of the additional features shown in IV
IV. Additional features of possible MSA
Possible MSA-P or MSA-C
1. Babinski sign with hyperreflexia
2. Stridor
Possible MSA-P
1. Rapidly progressive parkinsonism
2. Poor response to levodopa
3. Postural instability within 3 y of motor onset
4. Gait ataxia, cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction
5. Dysphagia within 5 y of motor onset
6. Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, pons, or cerebellum
7. Hypometabolism on FDG-PET in putamen, brainstem, or cerebellum
Possible MSA-C
1. Parkinsonism (bradykinesia and rigidity)
2. Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, or pons
3. Hypometabolism on FDG-PET in putamen
4. Presynaptic nigrostriatal dopaminergic denervation on SPECT or PET

1) 기립저혈압(Orthostatic hypotension)

다계통위축증에서 기립저혈압은 증상이 동반될 수도 있지만, 무증상인 경우도 있다. 증상은 일반적으로 발기부전과 배뇨증상이 있은 후에 나타난다. 다계통위축증에서 동반되는 기립저혈압의 기준은 기립후 3분 이내에 수축기 혈압이 적어도 30 mmHg 이상, 이완기 혈압이 15 mmHg 이상 감소하는 경우로 한다. 이 기준은 일반적인 기립저혈압의 기준보다 더 엄격하다.[46]

2) 비뇨생식기능장애(Genitourinary dysfunction)

발기부전은 다계통위축증에서 다른 운동증상보다 앞서 가장 먼저 동반되고, 거의 모든 남자에서 동반된다.[47] 발기부전은 나이에 따라 증가하기 때문에 진단의 특이성은 낮지만, 발기기능이 보존되어 있을 경우에는 다계통위축증이 아닐 가능성이 높다.[46] 노인에서 비뇨기계불편감은 흔한 증상인데, 특히 남자에서 설명할 수 없는 요실금과 불완전한 방광배출이 있을 때는 다계통위축증의 가능성이 높다.

3) 검사소견

다계통위축증환자에서는 >100mL의 잔뇨가 관찰되는데, 병이 진행할수록 잔뇨도 증가한다.[10] 대개의 다계통위축증 환자들은 심장의 교감신경이 정상이지만, 일부 환자의 사후부검을 통하여 교감신경세포에서 레비소체와 레비신경돌기를관찰하였다. 이는 α-synuclein이 교세포와 카테콜아민신경세포에 침착되어 있다는 것을 시사한다.[15] 자율신경 검사에서는 다계통위축증 환자가 sporadic cerebellar ataxias와 파킨슨병 환자들보다 훨씬 심한 심혈관계와 운동발한 이상소견을 가지고 있다.[48]

초기의 [123I] metaiodobenzylguanidine (MIBG) SPECT와 [18F] fluorodopa PET를 이용한 심장신경에 대한 신경영상에서 파킨슨병과 대조적으로 MSA환자에서는 결절후교감신경원들이 보존되어 있는 것으로 보고 되었다. 그러나 MIBG를 이용한 이후의 연구와 [11C]hydroxyephedrine ([11C]HED) PET을 이용한 연구에서 MSA에서도 심한 심장의 탈신경소견이 관찰되었다.[49,50] 따라서 심장의 탈신경소견으로 파킨슨병과 다계통위축증 환자를 감별할 수는 없다.

REFERENCES

1. Spillantini MG, Goedert M. The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Ann N Y Acad* Sci2000;920:16-27.
2. Kaufmann HC, Benarroch EE. Degenerative autonomic disorders (Autonomic synucleinopathies). In: Low PA, Benarroch EE, eds. Clinical autonomic disorders, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 288.
3. Marti MJ, Tolosa E, Campdelacreu J. Clinical overview of the synucleinopathies. *Mov Disord* 2003;18 Suppl 6:S21-27.
4. Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol* 2011;122:187-204.
5. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology* 1999;53:902-905.
6. Hague K, Lento P, Morgello S, Caro S, Kaufmann H. The distribution of Lewy bodies in pure autonomic failure: autopsy findings and review of the literature. *Acta Neuropathol* 1997;94:192-196.
7. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of neurology* 1993;50:140-148.
8. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
9. Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;63:1093-1095.
10. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047.
11. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006;59:591-596.
12. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008;131:642-650.
13. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. Lancet neurology 2003;2:669-676.
14. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21:69-72.
15. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: From pathophysiology to pathogenesis. *Neurobio Dis* 2011(in press).
16. Orimo S, Amino T, Itoh Y, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2005;109:583-588.
17. Forno LS, Norville RL. Ultrastructure of Lewy bodies in the stellate ganglion. *Acta Neuropathol* 1976;34:183-197.
18. Fujishiro H, Frigerio R, Burnett M, et al. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1085-1092.

19. Goldstein DS, Orimo S. Cardiac sympathetic neuroimaging: summary of the First International Symposium. *Clin Auton Res* 2009;19:137-148.
20. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1997;63:584-589.
21. Goldstein DS, Sewell L, Holmes C. Association of anosmia with autonomic failure in Parkinson disease. *Neurology* 2010;74:245-251.
22. Goldstein DS, Holmes C, Kopin IJ, Sharabi Y. Intra-neuronal vesicular uptake of catecholamines is decreased in patients with Lewy body diseases. *J Clin Invest* 2011;121:3320-3330.
23. Pavy-Le Traon A, Amarenco G, Duerr S, et al. The Movement Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord* 2011;26:1985-1992.
24. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol* 1988;76:217-221.
25. Jellinger KA. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease. J Neurol Sci 2011;310:107-111.
26. Bassotti G, Germani U, Pagliaricci S, et al. Esophageal manometric abnormalities in Parkinson's disease. *Dysphagia* 1998;13:28-31.
27. Castell JA, Johnston BT, Colcher A, Li Q, Gideon RM, Castell DO. Manometric abnormalities of the oesophagus in patients with Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2001;13:361-364.
28. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:323-332.
29. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:10-15.
30. Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, Hofman R, Balluff M. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991;6:151-156.
31. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol* 2008;103:753-763.
32. Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992;42:726-732.
33. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010;119:689-702.
34. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2008;115:443-460.
35. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, et al. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinson's disease* 2011;2011:924605.
36. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:77-83.
37. Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, et al. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease, with and without autonomic failure. *Arch Neurol* 2009;66:742-750.
38. Sharabi Y, Li ST, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS. Neurotransmitter specificity of sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;60:1036-1039.
39. Kawada M, Tamada Y, Simizu H, et al. Reduction in QSART and vasoactive intestinal polypeptide expression in the skin of Parkinson's disease patients and its relation to dyshidrosis. *J Cutan Pathol* 2009;36:517-521.
40. Shindo K, Iida H, Watanabe H, Ohta E, Nagasaka T, Shiozawa Z. Sympathetic sudomotor and vasoconstrictive neural function in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:548-552.
41. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
42. Thaisetthawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;62:1804-1809.
43. Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, et al. Value of 123I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology* 2006;66:1850-1854.
44. Tateno F, Sakakibara R, Kawai T, Kishi M, Murano T. Alpha-synuclein in the Cerebrospinal Fluid Differentiates Synucleinopathies (Parkinson Disease, Dementia With Lewy Bodies, Multiple System Atrophy) From Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011.
45. Neurology TCCotAASatAAo. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46:1470.
46. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-676.
47. Kirchhof K, Apostolidis AN, Mathias CJ, Fowler CJ. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res* 2003;15:293-298.
48. Sandroni P, Ahlskog JE, Fealey RD, Low PA. Autonomic involvement in extrapyramidal and cerebellar disorders. *Clin Auton Res* 1991;1:147-155.
49. Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, Nagashima J, Katayama Y. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:249-251.
50. Raffel DM, Koeppe RA, Little R, et al. PET measurement of cardiac and nigrostriatal denervation in Parkinsonian syndromes. *J Nucl Med* 2006;47:1769-1777.

Bridging the Gap between Engineering and Medicine: Tissue Engineering and Organ Chip

서 갑 양
서울대학교 공과대학 기계항공공학부

Bridging the Gap between Engineering and Medicine: Tissue Engineering and Organ Chip

Kahp-Yang Suh, PhD
School of Mechanical and Aerospace engineering, College of Engineering, Seoul National University, Seoul, Korea

기존에는 질병, 노화, 사고 등으로 손상된 인체의 장기를 구조적/기능적으로 복원하는데 약물이나 장기이식 등의 방법이 사용되어 왔다. 그러나 기존의 약물 전달 방식은 원하는 장기 외에도 다수의 타 장기에 예상치 못한 영향을 미치게 되며, 장기 이식의 방법은 매우 효과적인 방법임에도 자원의 희소성 및 면역반응 등의 문제로 널리 사용되기에는 어려운 문제점이 있었다. 약물 개발 등의 연구 목적에 있어서도 기존에는 배양접시 위에서 약물을 테스트 하거나 동물자원을 이용하는 방식이 널리 사용되어 왔으나, 배양접시 위에 평면적 세포배양은 복잡한 신체내 대사 및 기능을 충분히 반영하지 못한다거나, 동물자원의 경제적/윤리적인 문제로 인하여 잠재적인 대안이 필요하였다.

근래에 과학 및 공학기술이 발전함에 따라 나노 수준의 정밀도로 세포나 조직을 자극하고 분석할 수 있는 기술이 정립되고 있으며, 이러한 기술의 발전은 신체와 유사한 환경을 외부에 구현하여 세포가 보다 실제와 비슷하게 기능하도록 유도하고, 이렇게 배양된 조직/세포를 다시 인체내에 이식하는 방식으로 인체의 손상을 재생할 수 있다. 이러한 공학적인 툴을 이용하여 손상된 조직을 재생, 대체하는 방식을 '조직공학' 이라고 하며, 이를 위해서는 다양한 도구들이 사용될 수 있다.

본 강연에서는 대표적인 조직공학 툴로서 신체내의 나노구조를 모사한 '조직 지지체 (scaffold)' 와 정밀한 유체의 흐름을 조절하는 '마이크로유체 칩 (microfluidic chip)' 에 대해서 소개하고자 한다. 신체내의 다양한 장기들은 정렬된 수백 나노 크기의 섬유 및 입자들로 구성되어 있으며, 이러한 구조는 신체 장기에 방향성 수축, 물질 전달, 높은 기계적 강도 등의 구조특이적인 기능을 부여한다. 조직 지지체는 이러한 나노구조를 모사하여 배양된 세포가 더욱 신체 내부와 유사하게 자랄 수 있도록 하며, 인체에 이식 하였을 때 빠르게 그 손상된 기능을 회복할 수 있도록 도와준다. 이와 더불어 마이크로유체 칩을 이용하면 인체내에서 공기, 혈액 등의 많은 유체가 흐르는 환경을 정밀하게 모사할 수 있어 신약 테스트 등에 모델로 사용될 수 있는 잠재력을 가졌다.

정밀한 미세환경 제어가 가능한 공학적인 툴과 의학적인 지식을 결합한다면 기존의 질병 모델을 정밀하게 분석할 수 있는 환경을 제시하고, 손상된 조직을 자가 조직을 이용해 빠르게 재생하며, 새로운 약물을 경제적/윤리적 문제 없이 테스트 할 수 있는 등 많은 시너지 효과를 창출할 수 있을 것으로 기대된다.

Kahp-Yang Suh, PhD
School of Mechanical and Aerospace engineering, College of Engineering, Seoul National University, 1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 151-744, Korea
Tel : +82-2-880-9103 Fax : +82-2-880-8302
E-mail: sky4u@snu.ac.kr

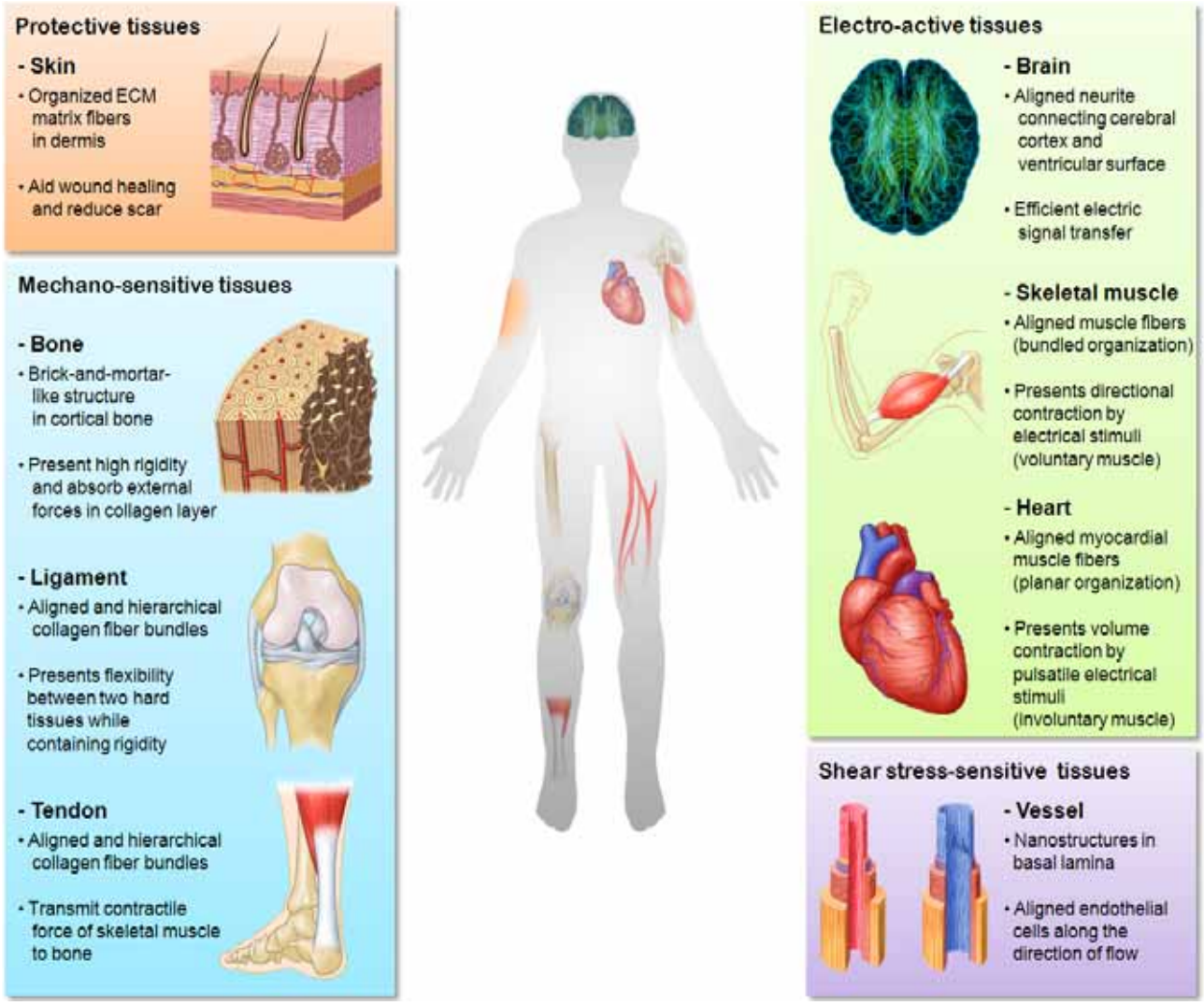


Figure. 신체내 마이크로 환경의 특이성에 따른 다양한 장기들의 네가지 구분. 보호 장기 (protective), 기계적 자극에 민감한 장기 (mechano-sensitive), 전기적 자극에 민감한 장기 (electro-active), 유체의 흐름에 민감한 장기 (shear stress-sensitive). 본 강연에서는 공학적인 툴을 이용하여 위 장기들의 기능을 정밀하게 모사하고, 조직을 재생시키는 연구에 대해서 이야기 하고자 한다.

급성기 뇌졸중에서 감염들

손 성 일
계명대학교 의과대학 신경과학교실

Infections in Acute Stroke

Sung-Il Sohn, MD, PhD
Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Infection is a common complication in the acute phase after stroke. The prevalence of chest infections is reportedly 9%-28%, and that of urinary tract infection (UTI) is 10%-20%.These events have asubstantial effect on the final outcome of patients with stroke and often impede neurological recovery. Poststroke pneumonia can result from invasive maneuvers, such as feeding tube placement, or aspiration of nasopharyngeal secretions caused by a decreased level of consciousness and reduced bulbar reflexes with oropharyngeal dysphagia. Foley catheters are a well-described risk factor for healthcare-associated UTI, and their inappropriate use may be more common in patients with stroke, thereby further increasing the risk of UTI. Acute ischemic stroke has a negative impact on the antibacterial immune response, leading to stroke-induced immune-depression and infections. Antibiotic trials for poststroke infection prevention are reviewed. Although antibiotic prophylaxis is not the standard of care in acute stroke, current guidelines support prompt treatment of stroke-related infections. We need to further study the effects of infections on stroke recovery and to improve interventions for the prevention and treatment of these events.

Key Words: Complications, Pneumonia, Urinary tract infections, Acute stroke

서 론

뇌졸중은 사망이나 장애 후유증을 가져오는 질환이다. 뇌졸중 후 내과적 합병증은 신경과적 합병증에 못지 않게 임상적으로 중요하고 나쁜 예후와 연관성이 있다. 내과적 합병증으로 폐렴, 요로감염, 욕창, 골절, 정맥혈전증, 변비 등이 있다.[1] 그 중 감염은 가장 흔한 내과적 합병증으로 그 빈도가 28-40%이다.[2]

감염에 의한 고열, 저산소증, 저혈압이 신경세포 손상을 촉진시키거나 신경세포 회복을 방해하고, 염증반응 촉진으로 뇌졸중 재발을 유도하고, 항생제, 소염진통제 사용에 의한 뇌졸중 관련 약제의 효과 변동과 신체기능 저하를 발생하고, 재활치료 시기를 늦추어 회복을 느리게 하여 후유증을 더 많이 남기거나, 사망 가능성을 증가시킨다.[3] 또한 입원기간 증가와 의료비용 상승의 사회적, 경제적 문제도 유발하므로 급성기 뇌졸중 환자에서 감염의 예방, 조기 발견 및 치료에 노력하여야 한다. 본 원고에서는 급성기 뇌졸중 이후 발생할 수 있는 감염에 대해 살펴보고 치료 및 예방 방법에 대해 알아보고자 한다.

Sung-Il Sohn, MD, PhD
Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine,
56 Dalsung-ro, Jung-gu, Daegu, 700-712 Korea
Tel: +82-53-250-7075 Fax: +82-53-250-7840
E-mail: sungil.sohn@gmail.com

본 론

1. 폐렴

1) 빈도 및 임상적 중요성

폐렴은 뇌졸중 후 가장 흔한 내과적 합병증이고 발생률은 5-26%이다.[4] 우리나라에서 발생률은 단일기관 연구에서 10.7%였고, 1254명을 대상으로 한 다기관연구에서 12%로 내과적 합병증 중 가장 높은 빈도를 보였다.[5,6] 뇌졸중 환자에서 폐렴은 입원 48시간 이내에 발생하는 열의 가장 흔한 원

Table 1. Determination of the Pneumonia score[11]

Component	Pneumonia score points
NIHSS	
>11	1
0-10	0
Age, yr	
>65	1
<65	0
Sex	
Male	1
Female	0
Mechanical ventilation	
Yes	1
No	0
Dysphasia	
Yes	1
No	0
Total pneumonia score	0-5

인이고, 약 75%에서는 뇌졸중 발생 3일 이내에 생긴다.[7] 고열, 저혈압, 저산소증을 유발하여 허혈성 반음영(penumbra) 영역에 신경세포의 생존을 줄이므로 뇌경색 악화에 관여한다. 그래서 폐렴이 뇌경색 후 사망율의 3배 증가, 입원기간 연장, 재활 시작시기 지연, 30일째 및 1년째 예후를 나쁘게 하는 주요 원인이 된다.[2,8-10]

2) 관련인자 및 진단

폐렴발생은 뇌졸중 중증도와 밀접한 관련성이 있어 의식이 나쁘거나 중환자실에 입원 중인 환자에서 빈번하였다.[2] 그 외에도 고령, 남성, 연하곤란, 뇌졸중 발생전 장애 존재, 관상동맥질환, 만성폐쇄성기관염, 기계적 호흡기 이용이 폐렴 발생과 관련된 인자이다.[2,10] 이러한 독립적인 인자를 이용하여 뇌졸중 후 폐렴을 예측하는 척도인 'Pneumonia score'가 만들어져 있다.[11] 미국국립보건원 뇌졸중척도(NIHSS) 상 11점 이상, 65세 이상, 남성, 기계적 호흡, 삼킴 장애가 있은 경우 각각 1점을 주어 총 0-5점까지 점수화 하였다(Table 1).[11] 점수가 0점인 경우 폐렴 발생이 없었고, 1점 0.9%, 2점 5.3% 3점 38.2%, 4점 74.2% 5점인 경우 100%에서 폐렴발생을 확인하였다.아직 추가적인 타당도 검증이 필요하지만 이러한 척도가 임상적으로 폐렴을 예측하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

뇌졸중 발생 후 3일 이내에 고열이 난다면 폐렴을 우선적으로 생각해 볼 수 있고, 흉부방사선상 폐침윤이 보이고, 38 이상의 고열, 백혈구증가 > 12,000/UL 또는 백혈구감소 < 3000/UL, 또는 화농성 기관지 분비물 중에 한 가지 이상이 있다면 진단할 수 있다. 그러나 흉부방사선상 폐침윤 소견은 임상증상이나 신체진찰 보다 늦게 나타날 수 있다.

3) 발병기전 및 원인균

가장 중요한 발병기전은 흡입이다. 인후나 잇몸에 있는 존재하는 균을 흡입하여 흡입폐렴을 발생하게 한다. 흡인폐렴은 대부분 조기발생 원내폐렴 이거나 지역사회폐렴(community acquired pneumonia)으로 포도상구균(Staphylococcus aureus)과 그람음성균인폐렴간균(Klebsiella pneumonia), 녹농균(Pseudomonas aeruginosa), 대장균(Escherichia coli) 또는 엔테로박터(Enterobacter)속 등이 흔한 원인균이다. 또한 연쇄상구균(Streptococcus)종들도 종종 발견된다. 그람음성균과 포도상구균은 입인두(oropharynx)에서 군집화된 내재성 균들의 의한 원내감염성 흡인폐렴의 주요 원인균이다. 연쇄상구균은 원외폐렴에 흔히 발견되는 균이다.[12,13] 균이 동정이 되지 않는 경우에는 장기간 누워 있다가 산성 위산의 흡입으로 aspiration pneumonitis 또는 혐기균(anaerobic bacteria)에 의한 폐렴을 생각해 볼 수 있다.

이와 같이 흡입이 폐렴의 주요 원인이나 이것으로 뇌졸중 후 폐렴을 포함하는 감염이 높게 발병하는 이유를 모두 설명할 수는 없다. 동물 및 임상실험을 통해 중추신경계와 면역체계 사이에 복잡한 상호작용이 있다는 것이 밝혀져 있다.[14,15] 뇌졸중 발생 시에도 이러한 상호작용으로 면역억제를 촉발시켜 감염 유발 및 촉진에 관여한다. 뇌졸중이 어떻게 면역억제를 발생 시기는 기전은 명확하지 않지만 시상하부-뇌하수체 축(hypothalamic pituitary axis), 미주신경, 교감신경계 포함하는 복잡한 체액면역경로와 신경면역경로를 통한 면역체계 활동을 조절한다.[14,15]

시상하부-뇌하수체 축이 체액면역경로의 중요 부분이다. 그중에서 시상하부의 paraventricular nucleus (PVN), 뇌하수체의 전엽, 부신의 피질이 중요한 역할을 한다. 뇌손상이 국소적 또는 전신적 염증반응을 일으키는데 뇌졸중에서 발생 시 다양한 조직들과 기관에서 interleukin(IL)-1β, TNF-α, IL-6과 같은 시토카인(cytokine)들이 분비된다. 뇌 및 혈중에 염증성 시토카인들이 증가가 PVN 세포를 자극하여 부신피질자극호르몬 분비인자를 합성하게 하여 부신피질호르몬 분비를 통해 항염증 시토카인 분비를 촉진한다. 결과적으로 이러한 시토카인이 더 이상의 시토카인의 합성을 억제한다.

PVN은 nucleus of the solitary tract (NST) 및 뇌교의 locus coeruleus와 같은 자율신경계와 연관이 있다. 이러한 PVN-NST 경로가 콜린성항염증 경로를 자극하여 면역체계의

변화를 일으킨다. 또한 교감신경계도 신경계와 면역계 사이의 교감에 중요한 역할을 한다. 이와 같이 신경계 의 손상이 면역체계에 영향을 주어 비장의 세포자살, 면역세포 소실 및 재분포로 전신성 면역성 저하를 가져온다. 쥐에서 중대뇌동맥 폐쇄를 시키면, 폐쇄 후 6-22 시간에서 병변 뇌에서 시토카인들과 케모카인들 증가하다가 96시간 이후 정상화 된다.[14] 다른 뇌졸중 쥐 모델에서 증가된 단핵백혈구 불활성화, 림프구 감소증, Type I (Th1)과 Type 2 (Th2) helper T-cell의 비율 변화가 전신성 세균혈증과 폐렴의 연관성을 보여주었다.[16] 임상실험에서도 뇌졸중 후 3일 이내 T-cell 수의 감소가 감염을 가진 환자 군에서 많았고, interferon-γ치 감소로 보아 T-cell 기능이 감소되었다는 것을 보여 주었다.[17] 뇌졸중 모델의 쥐 실험에서 propranolol로 베타 아드레날린수용체를 막는 것이 감염을 줄이고 사망률을 감소시켰다.[16] 임상실험에서도 뇌졸중 후 감염을 가진 환자들이 뇌졸중 발생 1, 2일째 감염이 없는 사람들보다 소변 부신피질호르몬 양이 증가된 것으로 보아 뇌졸중 후 감염과 자율신경계의 활성의 연관성을 보여준다.

4) 치료 및 예방

뇌졸중 발생 후 열이 발생한다면 폐렴 유무에 대해 조사하고 적절한 항생제를 사용하여야 한다. 폐렴이 의심이 된다면 감염상황을 고려하여 그람음성간균과 그람양성 구균들을 원인균으로 우선 고려하여 항생제를 선택 투여 한다. 그람음성균이 원인균이라면 3세대 cephlosporins, fluoroquinolones, piperacillin을 필요로 하고, 심한 치주질환, 심한 화농성 가래가 있거나, 폐농양이 의심되면 혐기균에 적절한 항생제 요법을 사용한다(Table 2).[18]

뇌졸중 환자가 입원하였을 때 삼킴 기능에 대해 정규적으로 평가하고 식사 방법의 적절한 조절이 폐렴 예방에 중요하다. 호흡근과 기침기능 감소가 또한 폐렴 발생과 관련이 있으므로 평가가 필요하다. 운동과 깊은 호흡을 하도록 하는 것이 무기폐를 예방하는데 도움이 된다. 뇌졸중 환자가 스스로 구강분비물을 처리하지 못할 경우 주기적인 흡입요법이 필요하다. 구강 및 치아에 대한 위생관리에 대해 적극적인 관심을 가지는 것도 폐렴 발생을 줄이는데 도움이 된다.

5) 예방적 항생제 사용

임상연구를 통해 뇌졸중 환자에서 예방적으로 항생제를 사용하는 것이 폐렴과 다른 감염의 위험을 줄일 수 있는지를 알아보고자 하는 시도들이 있었다. 우선 The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke (ESPIAS)는 뇌졸중 발생 24시간 이내의 환자를 대상으로 항생제인 levofloxacin (500 mg/100 mL/d, for 3 day) 주사제를 이용한 무작위 이중맹검 위약대조군 연구이다.[19] 240명의 환자를 대상으로 하였고 일차목표를 7일째 감염의 발생으로 하였다. 결과적으로 7일째 항생제 사용군에서 16%, 대조군에서 19%에서 감염이 발생하여 통계적인 차이를 보여주지 못하였다(p=0.70). Preventive ANtibacterial THERapy in acute Ischemic Stroke (PANTHERIS)은 뇌졸중 발생 36시간 이내의 환자 중 NIHSS 11점 이상의 중증 중대뇌동맥영역에 뇌경색을 가진 환자를 대상으로 moxifloxacin (400 mg daily, for 5 day)주사제를 이용한 무작위 이중맹검 위약대조군 연구이다.[20] 80명이 환자를 대상으로 하였고, 일차목표는 11일째 감염이었다. 11일째 감염의 빈도가 치료군 15.4%, 대조군 32.5%로 치료군에서 감소하였으나 통계적 유의성을 보여주지는 못하였다(p=0.114). Minocycline treatment in acute stroke은 뇌졸중 발생 24시간 이내의 환자를 대상으로 예방적으로 minocyline (200 mg/d, for 5 days)을 주는 개방형 평가자 맹검(open-label, evaluator-blinded)연구이다.[21] 152명의 환자를 대상으로 하였고 일차목표는 기준치와 비교하여 90일째 NIHSS 점수의 변화였다. 대조군에 비하여 minocycline 투여 군에서 의미있게 NIHSS 점수 및 mRS 점수가 낮았다. Mannheim infection in stroke study (MISS)는 뇌졸중 발생 24시간 이내의 환자를 대상으로 예방적 mezlocillin과 sulbactam (6 g/1 g for 4 days)을 주는 무작위 위약대조군 연구이다.[22] 60명의 환자를 대상으로 하였고 10일 동안에 고열의 발생을 일차목표

Table 2. Empirical antibiotics recommended for the most common aspiration pneumonia[18]

Clinical situation	Antibiotic (Usual Dose)
Community-acquired pneumonia	Levofloxacin (500 mg/day) or cefotriaxone (1-2g/day)
Residence in a long term care facility	Levofloxain (500 mg/day) or piperacillin-tazobactam (3.375 g every 6 hr) or ceftazidime (2 g every 8 hr)
Severe periodontal disease, putrid sputum, or alcoholism	Piperacillin-tazobactam (3.375 g every 6 hr) or imipenem (500 mg every 8 hr to 1 g every 6 hr) or a combination of two drugs; levofloxacin (500 mg/day) or ciprofloxaxin (400 mg every 12 hr) or ceftriaxone (1-2 g/day) plus clindamycin (600 mg every 8 hr or metronidazole (500 mg every 8 hr)

*Levofloxacin is given by slow infusion over a 60-minute period

로 하였다. 투여군에서는 50%에서 감염이 있었고 대조군에서 90%에서 감염이 관찰되어 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었다(p=0.002). 결론적으로 뇌졸중 환자에서 예방적으로 항생제 사용에 관한 연구들이 서로 상반된 결과를 보여주었다. 메타분석을 통하여서도 유용성은 보여 주지 못하였기에 뇌졸중 후 폐렴과 기타 감염의 예방 목적으로 항생제 사용하는 것은 근거가 부족하다.[19,20,22]

2. 요로감염

1) 빈도, 임상적 중요성 및 관련인자

요로감염은 뇌졸중 환자에서 빈번하고, 대부분 원내감염이다. 뇌경색 이후 신경성방광, 요절박, 빈뇨, 반사항진성요실금, 유출성유실금, 소변정체와 같은, 다양한 원인의 배뇨장애를 호소한다. 다양한 배뇨장애로 인하여 요도관 사용의 필요성이 증가하여 요도관과 연관된 요로감염이 주요 원인이다.[1,4,9,23,24] 요로감염은 급성기 뇌졸중에서 3-44%빈도로 나타난다. 한국에서의 연구에서 각각 8.3%, 6.9% 발생빈도를 보여 주었다.[5,6] 급성기 뇌졸중에서 요로감염도 입원기간을 연장하고, 3개월 예후를 악화시키고, 항생제의 노출을 증가하여 내성균을 형성할 수도 있다.[9,23,24] 뇌졸중 후 요로감염의 관련인자는 중증뇌졸중, 고령, 의식의 저하, 증가된 배뇨 후 잔뇨량, 당뇨, 여자이고, 가장 중요한 것은 요도관 사용이다.[9,24] 폐렴과 같이 뇌졸중 후 발생하는 면역저하도 요로감염의 빈도를 높이는데 역할을 한다.[15]

2) 발생기전, 원인균

요도관 사용과 연관된 균은 내부적으로 요도, 직장, 질에서 정착화된 균들이거나, 외부적으로 의료인의 오염된 손이나 장비에 존재하는 균들에 의해 생긴다. 균은 오염된 요도관주머니 또는 연결관과 주머니의 결합부에서 침범하여 관의 안쪽으로 타고 올라갈 수 도 있고, 관의 바깥 면을 타고 올라갈 수도 있다. 요도관과 연관된 가장 흔한균은 대장균(Escherichia coli)과 칸디다속이고, 기타 장내구균(Enterococcus), 녹농균, 폐렴간균과 엔테로박터(Enterobacter)속 등이 있다. 드물게 다른 그람음성간균이나 포도상구균이 원인인 경우가 있다.[25]

3) 방광기능이상

요실금과요정체가 뇌졸중 후 약 29-58%의 빈도로 흔하다. 요역동학검사에서 뇌졸중 후 방광반사항진의 높은 빈도를 보여 주었다. 부가적으로 실어증, 인지기능장애, 심한 마비상태가 방광기능 이상의 위험인자이다. 출혈성뇌경색에서는 요실금이, 허혈성뇌경색에서는 요정체가 흔하다. 요실금은 피부염, 피부의 손상, 요로감염의 촉진, 질염의 빈도를 증가시켜 재활에 방해가 되고, 입원기간을 연장시킨다. 요실금을 가진 환자에게는 실금의 빈도를 줄이기 위한 방광훈련프로그램을 시작하여야 한다. 환자에게 낮 동안은 2시간 마다 침실용 변기, 제변기, 화장실에 소변을 보게 하고, 밤에는 4시간 마다 소변을 보게 한다. 낮 동안 수분 섭취를 많이 하게하고 저녁 이후에는 수분 섭취를 줄여야 한다. 마비가 심한 전혀 움직일 수 없거나, 피부질환이 생겼거나, 대화가 되지 않거나, 추락이나 넘어질 위험이 있어 요도관을 사용이 반드시 필요하다면 항균물질이 코팅된 요도관을 사용하거나 콘돔관을 사용하는 것을 추천한다.[26]

Table 3. Examples of Appropriate and Inappropriate Indications for Indwelling Urethral Catheter Use[29]

A. Examples of appropriate indications for indwelling urethral catheter use
・Patient has acute urinary retention or bladder outlet obstruction
・Need for accurate measurements of urinary output in critically ill patients
・Perioperative use for selected surgical procedures:
・Patients undergoing urologic surgery or other surgery on contiguous structures of the genitourinary tract
・Anticipated prolonged duration of surgery (catheters inserted for this reason should be removed in post-anesthesia care unit)
・Patients anticipated to receive large- volume infusions or diuretics during surgery
・Need for intraoperative monitoring of urinary output
・To assist in healing of open sacral or perineal wounds in incontinent patients
・Patient requires prolonged immobilization (eg, potentially unstable thoracic or lumbar spine, multiple traumatic injuries such as pelvic fractures)
・To improve comfort for end-of-life care if needed
B. Examples of inappropriate uses of indwelling catheters
・As a substitute for nursing care of the patient or resident with incontinence
・As a means of obtaining urine for culture or other diagnostic tests when the patient can voluntarily void

4) 치료 및 예방

뇌졸중 환자에 열이 나면 즉시 요로감염 여부에 대해 선별검사가 필요하다. 요로감염시 오줌배양이 진단과 적절한 항생제 사용에 도움이 되므로 권고하고 있다. 요도관을 부적하게 남용하는 것이 요로감염의 주요 원인이다.[27] 부적절한 사용의 주요 원인은 단순 요배설양의 측정, 요실금 환자에서 피부합병증을 예방, 간병인 또는 의료인의 편리를 위해서 사용하는 것이다. 뇌졸중 환자에서 요도감염을 줄 일려면 요도관의 사용을 가능한 피하여야 하고, 사용은 진료지침에 따라 사용하여야 한다(Table 3).[29,30] 즉 급성 요정체나 요도 폐쇄, 중증환자에서 소변배출 양을 정확하게 측정이 필요할 때, 장기간 절대안정이 필요한 경우에만 제한적으로 요도관을 사용하여야 한다.[29,30] 요도관을 사용한다면 항균물질(Silver-Alloy) 또는 항생제(Nitrofurantoin)을 코팅한 요도관을 사용하는 것이 감염 예방에 도움이 된다.[28] 예방적 항생제 사용은 앞서 기술된 ESPIAS, PANTHERIS, MISS 연구를 종합하여 볼 때 타당성을 보여 주지 못하고 있다.[20,22] 또한 항생제의 무분별 사용이 내성균을 발생시킬 수 있다.

REFERENCES

1. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:105-118.
2. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011;11:110.
3. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke* 1998;29:447-453.
4. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol* 2008;7:341-353.
5. Hong KS, Kang DW, Koo JS, Yu KH, Han MK, Cho YJ, et al. Impact of neurological and medical complications on 3-month outcomes in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2008;15:1324-1331.
6. Bae HJ, Yoon DS, Lee J, Kim BK, Koo JS, Kwon O, et al. In-hospital medical complications and long-term mortality after ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2441-2445.
7. Vermeij FH, Scholte op Reimer WJ, de Man P, van Oostenbrugge RJ, Franke CL, de Jong G, et al. Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:465-471.
8. Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology* 2003;60:620-625.
9. Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR, Committee GIS, et al. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol* 2004;11:49-53.
10. Finlayson O, Kapral M, Hall R, Asllani E, Selchen D, Saposnik G, et al. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology* 2011;77:1338-1345.
11. Kwon HM, Jeong SW, Lee SH, Yoon BW. The pneumonia score: a simple grading scale for prediction of pneumonia after acute stroke. *Am J Infect Control* 2006;34:64-68.
12. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51 Suppl 1:S81-87.
13. Bartlett JG. Community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract Suppl* 2000:18-22.
14. Offner H, Vandenbark AA, Hurn PD. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression. *Neuroscience* 2009;158:1098-1111.
15. Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke* 2007;38:1097-1103.
16. Prass K, Meisel C, Hoflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725-736.
17. Klehmet J, Harms H, Richter M, Prass K, Volk HD, Dirnagl U, et al. Stroke-induced immunodepression and post-stroke infections: lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial. *Neuroscience* 2009;158:1184-1193.
18. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665-671.
19. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, et al. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-1500.
20. Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2008;3:e2158.
21. Lampl Y, Boaz M, Gilad R, Lorberboym M, Dabby R, Rapoport A, et al. Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study. *Neurology* 2007;69:1404-1410.
22. Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS). *Stroke* 2008;39:1220-1227.
23. Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. Urinary tract infections complicating stroke: mechanisms, consequences, and possible solutions. *Stroke* 2010;41:e180-184.
24. Stott DJ, Falconer A, Miller H, Tilston JC, Langhorne P. Urinary

tract infection after stroke. *QJM* 2009;102:243-249.
25. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial- resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
26. Summers D, Leonard A, Wentworth D, Saver JL, Simpson J, Spilker JA, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009;40:2911-2944.
27. Cowey E, Smith LN, Booth J, Weir CJ. Urinary catheterization in acute stroke: clinical realities. A mixed methods study. *Clin Rehabil* 2012, In press.
28. Schumm K, Lam TB. Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalized adults: a short version Cochrane review. *Neurourol Urodyn* 2008;27:738-746.
29. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA, Healthcare Infection Control Practices Advisory C. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:319-326.
30. Lo E, Nicolle L, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29 Suppl 1:S41-50.

고혈당과 급성기 뇌졸중

차 재 관
동아대학교병원 신경과, 부산 울산 권역 심뇌혈관센터

Hyperglycemia and Acute Stroke

Jae Kwan Cha, MD, PhD
Department of Neurology, Busan-Ulsan Regional Cardio-Cerebrovascular Center, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Hyperglycemia occurred in a considerable portion pf patients with acute stroke, regardless of the presence of diabetes mellitus. This phenomenon was related with a kind of stress hyperglycemia, which activated by neuroendocrine pathway. Many studies indicated that poststroke hyperglycemia (PSH) may exacerbate the brain injury after acute stroke. However, until now, there has been few data to show the efficacy of active glucose control for preventing the poor outcome in acute stroke. In this article, we summarize the data about hyperglycemia during acute ischemic stroke and how it relates to outcomes. We also offer suggestions for treating hyperglycemia during acute stroke.

Key Words: Glucose, Stroke, Outcome

서 론

혈중에 흡수된 당은 여러가지 상태에 따라 그 농도의 변동이 심하며 특별히 이러한 변동의 폭은 급성기 질환이 있는 경우 더욱 심해진다. 이전까지 만성적인 고혈당에 의한 부작용에 대해서는 이미 많은 연구에서 알려져 있으나, 갑자기 발생하는 질병과 연관한 스트레스성 고혈당에 대한 부작용 및 이에 대한 적절한 조치에 대해서는 아직 많이 알려지지 않았다. 특별히 급성기 뇌졸중에서 40%이상의 환자가 130 mg%의 혈당 상승을 보여주고 있다.[1,2] 본문에서는 급성기 뇌졸중과 연관한 혈당상승이 예후에 어떠한 영향을 미치는지 그리고 이에 대해 현재까지 알려진 적절한 치료에 대해 기술하고자 한다.

Jae-Kwan Cha, MD, PhD
Department of Neurology, Dong-A Unioversity Hospital, 3-1Ga, Dongdaeshin-Dong, Busan 602-715, Korea
Tel. +82-51-240-5266 Fax: +82-51-244-8338
E-mail: nrcjk65@gmail.com

본 론

1. 급성기 뇌졸중에서 고혈당의 빈도

일반적으로 당뇨병을 가진 환자는 그렇지 않을 환에 비해 뇌졸중의 발생 위험도가 1.7배에서 2.1배 사이로 높다. 여러 관찰연구에서 급성기 뇌졸중 환자에서 당뇨병의 유병율은 10-20% 사이로 나타나고, 그 비율은 인종과 연령에 따라 많은 차이를 보인다. 당뇨병의 유병율과 별도로 급성기 뇌졸중 발생 후에는 이와 연관한 고혈당이 상당수 환자에서 발생한다. 그 빈도는 연구마다 다르게 나타나고 이러한 차이는 연구에서 사용한 정의와 그 측정 방법에 따라 달라질 수가 있다. 비교적 정확한 측정 방법으로 분석된 연구에서 뇌졸중 발생 후 바로 혈당은 증가하고 14시간부근에서 감소하다 다시 48시간 이후로 상승한다. 그 빈도는 뇌졸중 발생 후 48시간이내에 130 mg/dl 이상의 45%정도 차지한다.[3]

2. 급성기 뇌졸중 후 고혈당의 원인

급성기 뇌졸중 후 고혈당은 당뇨병 환자들뿐만 아니라 당뇨병이 없는 환자들에서도 일어날 수 있는 것으로 알려져 있다. 뇌졸중 발생 후 나타나는 고혈당 환자 중 실제로 혈당조절 이상(dysglycemia)은 약 25% 정도이다. 대부분의 뇌졸중

Table 1. Relationship Between Admission Glucose Level and Outcomes in Clinical Trials of Anticoagulant and Thrombolytic Agents

Reference	Time Window	Therapeutic Agent	No. of patients	Study parameters	Results
TOAST[92]	<24hours	Low molecular weight heparinoid vs placebo	1259	Relationship between admission blood glucose and clinical outcome	All stroke combined: (Or=0.82 for every 100mg/dl increase in blood glucose; *P*=0.03) Non lacunar strokes (OR0.74 for every 100mg/dl increase in blood glucose; *P*=0.02)
NINDS rt-PA Stroke trial[76]	<3hours	Intravenous rt-Pa vs placebo	624	NIHSS change of4 at 3 months or a final score of 0 Symptomatic ICH at 36 hours*	OR of neurological improvement per 100mg/dl increase in blood glucose=0.76 (0.61 to 0.95) (*P*=0.01) OR of SICH per 100mg/dl increase in blood glucose=1.75 (1.11 to 2.78) (*P*=0.02)
PROACT[93]	<6hours	Intraarterial r-proUK+IV heparin alone	180	Symptomatic ICH within 36 hours of treatment†	Patients receiving r-proUK with admission blood glucose>200 mg/dl experienced a 36%risk of SICH compared to 9% for those ≤200mg/dl (RR4.2; 95% CI 1.04 to 11.7) (*P*=0.022)
CLOTBUST Ⅱ[94]	<3hours	Intravenous thrombolysis with randomization to TCD or placebo	117	Interaction between admission glucose and ultrasound with respect to good clinical outcome (mRs 0 to 2)	High admission glucose predicted a lower probability of good outcome n the control group but not the active ultrasound group, as demonstrated by an interaction between glucose and treatment group (*P*=0.043)

TOAST indocates Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment; NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke; PROACT Ⅱ, PROlyse for Acute Cerebral Thromboembolism; CLOTBUST, Combined Lysis of Thrombus in Brain ischemia using transcranial Ultrasound and Systemic tPA; r-proUK, recombinant pro-urokinase.

*SICH defined as CT documented hemorrhage within 36hours of treatment that was temporally related to clinical deterioration.

†Presence of ICH with neurological deterioration defined as an increase of ≥4 points on the NIHSS in comparison with the preangiography score within 36 hours of treatment initiation.

후 발생하는 고혈당은 스트레스와 연관된 이차적인 변화이다. 즉 급성기 뇌졸중이 발생하면 이에 대한 스트레스의 대한 반응으로 hypophyseak adrenal axis가 활성화되고 이를 통해 cortisol과 catecholamine이 나와 혈당 생성을 증가시킨다. 하지만 이러한 설명은 너무나 단순화된 것으로 실제 몇몇 연구에서는 이러한 가설에 반하는 결론들을 보여준다.[4]

3. 급성기 뇌졸중 후 발생한 고혈당이 예후에 미치는 영향

당뇨병이 있는 뇌졸중 환자는 그렇지 않은 환자들에 비해 사망률이 높고 예후가 좋지 않다. 또한 뇌졸중 후 발생한 고혈당 자체도 당뇨병의 동반여부에 상관 여부에 상관없이 악영향을 끼친다. 특별히 당뇨병의 없는 급성기 뇌졸중 환자 750명에서 연구한 결과 고혈당은 좋지 않은 예후와 연관이 깊었다. 특별히 32개의 연구들을 분석한 메타 연구에 따르면 뇌졸중 후 발생한 고혈당은 30일째 사망률과 밀접한 연관을 갖는다(RR 1.93; 95% CI: 1.15-3.24).[5] 특별히 그 영향은 당뇨병이 있는 환자들 보다(RR 1.30; 95% CI:0.49-3.43), 당뇨병이 없는 환자들에서 더욱 크다(RR 3.07; 95% CI: 2.50-3.79). 현재까지 어느 정도의 혈당이 뇌졸중에 영향을 미치는 지에 대한 연구는 거의 없다. 하지만 최근에 보고된 GLIA 연구에 따르면 155 mg/dl 이상일 때 급성기 뇌졸중 후의 예후에 악영향을 미친다고 보고되었다.[6]

또한 급성기 뇌졸중 후 고혈당은 여러 가지 혈관 용해술을 시도할 때 좋지 않은 예후 발생과 증상성 출혈변환 (symptomatic intracerebral hemorrhage, SICH)과 깊은 연관이 있다 (Table 1). 또한 PROACT II 연구에서는 혈당농도가 200 mg/dl 이상시 SICH의 발생변도가 의미 있게 증가한다.[7] SITS-ISTR 연구에서는 고혈당이 혈전용해제의 사용에 따른 예후와 SICH의 발생에 긴밀한 연관이 있었다.[8]

4. 급성기 뇌졸중에서 고혈당에 의한 뇌영상의 변화

최근 들어 급성기 뇌졸중 환자들에서 발생한 고혈당이 뇌영상에서 어떠한 변화들을 초래하는지 많은 연구가 되어있다. 고혈당은 특별히 자기공명영상에서 perfusion diffusion mismatch (PDM)를 보이는 환자들에서 뇌손상을 더욱 악화시키는데 이러한 소견은 PDM이 없는 환자들에서는 보이지 않는다. 이러한 사실은 혈당의 정도가 PDM의 진행정도를 결정하는 것으로 실제로 PDM이 있는 환자들에서 혈당 농도

130 mg/dl이하인 경우에 80%정도의 환자가 관류의 정도가 개선되지만 140 mg/dl이상인 경우에는 50%정도의 환자에서만 개선의 효과가 나타난다.[9]

급성기 뇌졸중 후 고혈당은 재관류 손상에도 영향을 미친다. 첫째로 혈관 재관류가 경두개 초음파로 환자들에서 고혈당이 있는 환자들에서 나쁜 예후를 초래하는데 이는 관류가 되지 않은 환자들에서는 관찰되지 않는다. 또한 재관류가 된 환자들에서 그 예후가 혈당의 농도와 밀접한 관계를 가진다.

5. 고혈당이 뇌졸중 후 뇌혈관계에 영향을 미치는 기전

고혈당이 뇌에 미치는 영향은 여러 가지로 알려져 있으나 아직 확실히 정립되지는 않았다. 하지만 현재까지 알려진 것은 다음과 같은 몇 가지로 정리된다(Table 2).[10]

Table 2. Derangements exacerbated by hyperglycemia during brain ischemia in animal studies, clinical studies, or both[a]

Brain acidosis and increased lactate
Cytotoxic brain edema
Hemorrhagic transformation of infarcts
Impaired thrombolysis
Blood-brain barrier disruption
Cytotoxicity, slowed calcium recovery
Impaired ATP/energy recovery
Accumulation of free radicals
Impaired vascular reactivity
Stimulated inflammatory reactions

[a]The relative importance of these derangements has not been established.
ATP, adenosine triphosphate.

6. 급성기 뇌졸중과 연관된 고혈당 치료 결과들에 대한 분석

현재까지 연구된 급성기 뇌졸중과 연관된 고혈당 조절에 대한 임상 결과를 정리하면 Table과 같다. 특별히 GIST UK 연구에서[11] 급성기 뇌졸중 후 혈당에 대한 적극적인 조절은 예상과 달리 사망률을 줄이지 못했다(OR, 1.14; 95% CI, 0.86 -1.5). 그러나 이 연구는 몇 가지 문제점이 있다. 첫째로 치료군과 대조군 사이에 혈당의 차이가 단지 10 mg/dl 밖에 나지 않았고, 치료목표인 120 mg/dl에 도달한 환자의 수가 알려져 있지 않았다. 더구나 치료 시작에 대한 중앙값이 14시간에 달하고 있다. 본 연구에서 15.6%가 저혈당에 빠졌으나 직접적으로 사망률의 증가와는 관련이 없었다. Post-hoc 분석에서는 혈당이 36 mg/dl이상 저하된 환자에서 사망률의 증가와 연관이 있었다(34% versus 22%; P=0.009). 그 외의 다른 연구들은 혈당의 조절과 예후에 대한 일차적인 분석이 없고 대상 환자가 적다. 최근 들어 적극적인 당조절을 위해 인슐린의 정맥 요법을 통해 기존의 피하주사법에 의한 인슐린 치료에 비해 뛰어난 혈당 강하 효과를 보였으나, 저혈당의 발생이 문제점으로 제기된다[12].

7. 뇌졸중 후 고혈당에 대한 치료

현재까지 뇌졸중 후 고혈당이 나쁜 예후를 초래한다는 것은 잘 알려져 있지만 현재까지 이에 대한 적극적인 치료적 지침은 아직 없다. 그러나 ESO 치료지침에서는 혈당이 180

Table 3. Summary of Prospective, Randomized Controlled Trials That Report Clinical Outcome on Intensive Insulin Treatment in Stroke

Study	No.	Definition of Hyperglycemia Mmol/L	Mean Plasma Glucose on Admission Treatment/Control Group, mmol/L±SD	Outcome at Mo Treatment/control Group(s) (% of Patients in Each group)	*P*	Recruitment From Stoke Onset Within, H
Staszewski[9]	50	7.0-10.0	8.3 (±0.9)	mRs 0-2 (1 mo) 4% vs 8%	0.22	12
			Vs8.1 (±0.8)	Death 4% vs 8%	0.50	
Bruno[6]	46	>8.3	14.4 (±4.4)	mRS 0-2 52% vs 47%	0.09	12
THIS			Vs15.1 (±5.6)	Death 7% vs 0%	NS	
Johnston[8]	74	>6.1	9.3 (tight control; IQR 7.9-12.7)	mRS0-1 42% vs 25% vs 33%	NS	24
GRASP			9.3 (loose control; IQR, 7.4-12.3)	Death 13% vs 4% (tight vs conventional)	0.26	
			7.9 (conventional ;IQR, 7.4-10.3; median)	25% vs 4% (loose vs (conventional)	0.05	
McCormick[10]	40	>7.0	8.31 (±2.79)	mRs0-2 (1 mo) 16% vs 13%	NS	24
SELESTIAL			Vs 7.33 (±1.26)	Death 8% vs 0%	NR	
Gray[4]	933	6.0-17.0	7.8 (IQR, 6.8-9.2)	mRs0-2 27% vs 29%	NS	24
GIST-UK			Vs 7.6 (IQR, 6.7-8.8;median)	Death 30% vs 27%	NS	

THIS indicates Treatment of Hyperglycemia in Ischemic Stroke; GRASP, Glucose Regulation in Acute Stroke Patients; SELESTIAL, Spectroscopic Evaluation of Lesion Evolution in Stroke: Trial of insulin for Acute Lactic Acidosis GISK-UK, UK Glucose Insulin in Stroke Trial; IQR, interquartile range; mRS, modified Rankin Scale; NS, nonsignificant; NR, not reported.

mg/dl 이상인 환자에서는 적극적인 치료가 필요하고, 특별히 혈관 용해제 사용을 위해서는 보다 낮은 치료목표를 잡을 필요가 있다. 현재까지는 급성기에서 다음과 같은 혈당저하를 위한 치료적 접근을 한다.

1) 인슐린의 피하주사

이 방법은 기본적 인슐린을 추가를 한다면 대부분의 환자에서 혈당을 200 mg/dl 이하로 쉽게 조절할 수 있다. 또한 이런 치료를 하는데 특별한 치료 unit가 필요 없다. 하지만 이 치료는 급성기에 빠른 속도로 혈당을 100 mg/dl 이하로 조절하기가 어렵다[13].

2) 인슐린의 정맥주사

이 방법은 4시간이내에 혈당을 100 mg/dl 이하로 조절할 수 있다. 혈전 용해제 사용에 앞서 사용 할 수 있는 장점이 있다. 예를 들어 혈전 용해제 사용에 앞서 혈당이 300 mg/dl 이상시 인슐린 8 unit 정맥주사시 5분 이내에 혈당을 내리기 시작해 계속적인 정맥 인슐린을 이용해 정상 혈당으로 유지 시킬 수 있다.

결 론

급성기 뇌졸중시 발생하는 고혈당은 좋지 않은 예후와 증상성 뇌출혈의 가능성을 높여준다. 그러나 현재가지의 임상연구의 결과에서 적극적인 혈당의 조절이 위의 부작용을 막는데 도움이 된다는 결론은 아직 도출되지 않았다. 특별히 최근에 보고된 뇌영상 연구에서 고혈당은 급성기 뇌경색 환자들에서 효과적인 혈관 재개통을 막고 ischemic penumbra의 지속 시간을 단축하여 환자의 예후를 나쁘게 할 가능성이 높아 혈관 재개통과 연관된 고혈당의 효과적인 조절방법에 대한 체계적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med* 2006, 13:174-180.
2. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Bruno A, Fineberg SE et al. Effects of admis- sion hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59: 67-71.
3. Allport L, Baird T, Butcher K, Macgregor L, Prosser J, Colman P et al. Frequency and temporal profile of post stroke hyperglycaemia using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:1839-1844.
4. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koustald PJ: Hyperglycaemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24:1129-1132.
5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke in non-diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32 :2426-2432.
6. Fuentes B, Diez-Tejedor E, Castillo Jl. Prognostic value of glucose levels in acute stroke outcome: GLIA study. *Stroke* 2006;37:625.
7. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology* 2001;57:1603-1610.
8. Ahmed N, Davalos A, Eriksson N, Ford GA, Glahn J, Hennerici M, et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol* 2010;67:1123-1130.
9. Els T, Klisch J, Orszagh M, Hetzel A, Schulte-Monting J, Schumacher M, et al. Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:89 -94.
10. McCormick MT, Muir KW, Gray CS, Walters MR: Management of hyperglycemia in acute stroke: how, when, and for whom? *Stroke* 2008, 39:2177-2185.
11. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connel JE, Johnston DE, Cartildge NE et al. Glucosepotassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: The UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
12. Bruno A, Saha C, Williams LS, Shankar R. IV insulin during acute cerebral infarction in diabetic patients. *Neurology* 2004;62:1441-1442.
13. Moghissi E. Hospital management of diabetes: beyond the sliding scale. *Cleve Clin J Med* 2004;71:801-808.
14. Juneja R, Roudebush C, Kumar N, Macy A, Golas A, Wall D, et al. Utilization of a computerized intravenous insulin infusion program to control blood glucose in the intensive care unit. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:232-240.

급성뇌경색 환자에서 심부정맥혈전증과 폐색전증

안 성 환
조선대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Acute Stroke Patients

Seong Hwan Ahn, MD
Department of Neurology, School of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

The incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after stroke has been reported up to 80%, although symptomatic cases is uncommon. The older age, severe neurologic deficit, and infection are well known risk factors of venous thrombosis in acute stroke patients. The scoring by clinical probability models, compression ultrasonography, and D-dimer test allow for initial convenient evaluations of suspected DVT. The main treatment for prevention of venous thrombosis is anticoagulation therapy with early mobilization or rehabilitation. Active care for prevention of venous thrombosis must be essential because of high mortality and preventable complication during acute stroke care.

Key Words: Deep vein thrombosis, Pulmonary embolism, Acute stroke, Complication

서 론

심부정맥혈전증(deep venous thrombosis, DVT)과 폐색전증(pulmonary embolism, PE)은 급성기 뇌졸중 환자의 45~73%까지도 발생할 수 있다고 알려져 있다.[1-3] 그러나 전체 뇌졸중 환자 중에서 임상증상으로 확인되는 경우는 0.7%~1.4% 정도에 불과하다.[4] 임상증상이나 징후들이 DVT를 진단하는 데 있어 비교적 특징적이지 않기 때문에 간과되기 쉽다. 하지만 폐색전증 (PE)이 생길 경우 환자에게 치명적일 수 있기 때문에 발생하지 않게 예방하는 것은 급성기 뇌졸중 환자관리에서 매우 중요하다. 또한, 발생률은 뇌졸중 관리가 잘 되는 병원인지를 측정할 수 있는 지표가 되기도 한다. 뇌졸중 환자에서 정맥혈전증(venous thrombosis) 위험인자와 진단, 환자 관리 법 등에 대해서 소개 하고자 한다.

Seong Hwan Ahn, MD
Department of Neurology, School of Medicine, Chosun University
588 Seoseok-dong, Dong-gu, Gwangju 501-717, Korea
Tel: +82-62-220-3663 Fax: +82-62-232-7587
E-mail: shahn@chosun.ac.kr

본 론

1. 발생원인과 위험인자

DVT는 주로 다리의 장딴지 쪽에서 처음 시작된다. 하지만 대부분은 오금 정맥 (popliteal vein) 이하에서 임상적 증상이 없이 저절로 사라진다.[5,6] 하지만 대퇴정맥이나 장골정맥 쪽으로 혈전이 확장되면 부종, 통증 등 증상을 나타낸다. 상지 쪽에서도 발생할 수 있으나 하지에 비해서 드물며 중심정맥관 삽입과 관련이 있는 예도 있다.

DVT는 골절, 외상, 무릎 등 관절 치료를 위한 수술, 척수손상 등에 의한 마비 등이 있는 움직임의 제한이 심한 환자에서 잘 발생한다. 또한, 혈전을 일으킬 수 있는 혈전성향의 질환(Thrombophilic disease, protein-c, -s deficiency, anti-phospholipid syndrome 등)을 가지고 있을 때에도 관련이 있다.[7,8] 뇌졸중 환자에서도 혈전 관련 질환에 대한 검사가 필요할 수 있다. 뇌졸중 환자는 DVT 발생위험이 매우 높은 가능성을 가지고 있다. 뇌졸중 환자의 2/3는 마비로 움직일 수 없거나 부축이 필요하며, 3개월까지도 걷지 못하거나 부축이 필요한 환자들도 1/3이기 때문이다.[9,10] 뇌혈관질환의 위험인

자인 고혈압, 비만, 흡연, 당뇨병, 낮은 HDL 등도 DVT를 발생과 연관성이 있다. 뇌졸중 환자 중에서도 치매, 관절염, 말초혈관질환이 있는 경우,[11] 고령, 증상이 심한 경우, 전신 감염이나 감염 합병증(흡인성 폐렴 등)이 있으면 발생 가능성이 더 높아진다.[2,12-14] 뇌졸중 중에서도 경색성보다 출혈성에서 DVT발생이 더 흔하다.[15] 아마도 중증도가 높은 환자가 많고 수술적 치료 이후 중환자실이나 침상생활 등의 기간이 더 길기 때문으로 생각된다.

2. DVT의 진단

1) 임상적 진단

진단의 처음은 정맥혈전증의 임상적 가능성을 평가하는 것부터 시작한다. DVT 대부분은 뇌졸중이 발생하고 2일~7일째 사이에 가장 많이 발생한다. DVT 환자의 80%는 10일 이내에 발생한다.[15] 임상의 고전적인 3대 증상은 1) 발생한 다리 혹은 팔 부위의 부종과 2) 통증, 3) 피부 색깔의 변화가 있다.[16] 부종과 압통, 열감등의 증상이 있다고는 하지만 예측률(predictive value)은 15% 정도에 지나지 않는다.[17] 따라서 임상증상만으로는 진단하기가 어렵다. 따라서 임상증상에 따라 점수를 매기는 방법으로 2점 이상이면 DVT를 의심하고 추가 검사를 시행하는 기준으로 쓰인다(Table 1).[17,18]

2) 영상진단

임상적으로 의심되면 쉽게 시행할 수 있는 검사법은 압박 도플러 초음파 검사(compression ultrasonography)이다. 임상적으로 예측하는 점수와 D-dimer와 같은 혈액검사와 함께 사용 시 매우 유용하다.[19] 하지만 초음파의 기본적인 단점이 검사자에 따라 다를 수 있다는 점, 골반 안쪽이나 작은 정맥에 발생한 경우, 부종이 심하거나 심한 비만인 환자에서는 검사가 어렵다는 단점이 있다. 따라서 가능성이 높은 환자에서는 초음파 검사에서 음성이라도 추가적인 정밀검사가 필요하다. CT 정맥촬영검사는 초음파의 단점을 극복할 수 있는 장점이 있으며, 특히폐색전증(pulmonary embolism)이 의심되는 경우에 추가적인 조영제 사용이 없이도 동시에 폐와 하지 쪽 혈관 사진을 모두 얻을 수 있다.[20] 다만 CT의 일반적인 단점인 조영제와 방사선 조사의 문제는 가지고 있다. 자주 시행하지는 않지만 확진 검사로 정맥내로직접 조영제를 투입하여 검사하는 정맥혈관조영술이 있다. 침습적이며, 조영제와 관련한 부작용 등의 문제가 있다.

Table 1. Wells clinical score for DVT

Clinical Parameter Score	Score
Active cancer (treatment ongoing, or within 6 months or palliative)	+1
Paralysis or recent plaster immobilization of the lower extremities	+1
Recently bedridden for >3 d or major surgery <4 wk	+1
Localized tenderness along the distribution of the deep venous system	+1
Entire leg swelling	+1
Calf swelling >3 cm compared to the asymptomatic leg	+1
Pitting edema (greater in the symptomatic leg)	+1
Previous DVT documented	+1
Collateral superficial veins (nonvaricose)	+1
Alternative diagnosis (as likely or > that of DVT)	- 2

*Interpretation: Risk score interpretation (probability of DVT): ≥ 3 points: high risk (75%); 1-2 points: moderate risk 17%; <1 point: low risk (3%).

3. 폐색전증

폐색전증은 하지 심부정맥혈전증과 동반되어 나타나는 중대한 합병증으로 전체 뇌졸중환자의 급성기 사망의 10%~25% 정도를 설명할 수 있으며 뇌졸중으로 입원한 환자 중에서 1% 정도에서 발생된다.[14, 21] 갑작스러운 호흡곤란, 늑막성흉통, 불안, 기침 등이 흔한 증상이며 빈맥과 객혈 등이 있으면 의심해볼 수 있다.그러나 증상이 비특이적이기 때문에 초기 진단이 늦을 수 있다. 일반적으로 진단을 위해서 먼저 임상적으로 가능성이 높은 군인지 선택을 한 후 D-dimer, 하지 압박 초음파 검사, 폐 관류 스캔, CT 혈관촬영 검사를 이용해서 진단하게 된다(Table 2).[22-24]

4. 예방 및 치료

1) 비약물적 요법(물리적 요법)

(1) 조기 활동 및 재활치료

급성기 뇌졸중환자에서 조기 활동(early mobilization) 및 재활치료는 가능한 한 빨리 시작하는 것이 좋다.[25] 조기 재활치료(조기 활동)는 환자의 증상회복 뿐만 아니라 DVT 발생을 줄여준다. 더불어 폐렴이나 욕창을 예방하는데도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.[26]

(2) 수액요법(탈수 예방)

뇌졸중 후에 탈수는 DVT의 위험 인자이다.[27] 따라서 수액요법도 도움이 될 수 있다.[28]

(3) 압박 스타킹(graduated compression stocking)

일명 T.E.D stocking (Thrombo-Embolic Deterrent Stocking)이라고 불리는 스타킹으로 수술 후 움직일 수 없는 환자에서

Table 2. The main clinical scoring models for predicting the pre-test probability of pulmonary embolism. Well's score, revised Geneva and simplified revised Geneva are scoring systems for assessment of suspected PE

Well's Score		Revised and simplified revised Geneva scores		
Clinical characteristics	Score	Clinical characteristics	Revised score	Simplified score
Haemoptysis	+1	Age >65 years	+1	+1
Cancer	+1	Active malignant condition	+2	+1
Previous pulmonary embolism or deep venous thrombosis	+1.5	Surgery or fracture within 1 month	+2	+1
		Haemoptysis	+2	+1
Heart rate >100/min	+1.5	Previous deep vein thrombosis or pulmonary embolism	+3	+1
Recent surgery or immobilisation	+1.5			
Clinical signs of deep venous thrombosis	+3	Unilateral lower-limb pain	+3	+1
		Heart rate 75-94/min	+3	+1
Alternative diagnosis less likely than that of pulmonary embolism	+3	Pain on lower-limp deep venous palpation and unilateral oedema	+4	+1
		Heart rate >94/min	+5	+1
Clinical probability		Clinical probability		
Low	<2	Low	0-3	0-1
Intermediate	2-6	Intermediate	4-10	2-4
High	>6	High	>10	≥5

혈전을 예방하는 데 효과가 있다.[29] 따라서 뇌졸중 환자에서도 적용되어 합병증 예방을 위해 사용되어 왔다. 하지만, 2,518명의 뇌졸중 환자를 대상으로 시행한 CLOTS-1 연구 결과에 의하면 압박 스타킹은 스타킹을 사용하지 않은 군에 비해서 DVT 발생의 위험이나 사망을 감소시키지 못하는 것으로 나타났다.[15] 오히려 압박으로 말미암은 피부합병증이 4배 더 증가하였다. 무릎 밑까지 오는 스타킹과 다리 전체를 덮는 스타킹을 비교한 CLOTS-2 연구에서는 다리 전체를 덮는 스타킹에서 예방 효과가 있었다.[30] 따라서 DVT 예방을 위해 압박 스타킹만 사용하는 것은 추천되지 않는다.

4) 간헐적 공기 압박 기기 (Intermittent pneumatic compression device, IPCD)

IPCD의 사용은 수술적 치료를 받은 환자에서는 DVT를 예방하는 연구에서 효과가 있었다.[31] 따라서, 미국 뇌졸중학회에서는 예방적 목적으로의 사용을 추천하고 있다.[28] 소수 환자를 대상으로 한 연구들에서 좀 덜 발생하는 경향이 있는 것으로 나타났으며,[32] 압박 스타킹이나 약물 단독 사용군과 약물과 IPCD를 같이 사용했을 때 효과가 있는 것으로 나타났다.[33] 하지만 아직 확실한 증거는 2014년을 목표로 하는 CLOTS-3 연구 결과를 기다려야 할 것으로 생각한다.

2) 약물요법

1) 항응고제

Cochrane 메타분석에 의하면 헤파린 (unfractionated heparin, low molecular weight heparin), 피하 및 정맥 내 heparinoids (factor Xa inhibitor), 와파린, 트롬빈억제제 등의 사용은 뇌졸중환자에서 DVT의 위험을 감소시켜주는 것으로 나타났다.[34] 하지만 unfractionated heparin은 두개강내 출혈, low molecular weighted heparin은 두개강외 출혈의 위험이 증가할 수 있다. 일반 미분획헤파린보다 저 분자량헤파린이 좀 더 나은 결과를 보여주는 메타분석도 있다.[35, 36] 따라서 뇌경색 환자에서는 저 분자량 헤파린이 좀 더 추천된다. 주의할 점은 저분자량헤파린은 주로 신장으로 제거되기 때문에 신장기능이 저하된 환자에서는 용량을 주의해서 써야 한다.

2) 항혈소판제

DVT에 대한 연구가 거의 없다. Cochrane 분석에 의하면 133명의 환자를 대상으로 했을 때는 효과가 없었다.[37]PE의 예방을 위해서는 항혈소판제의 사용이 PE의 예방에 효과가 있는 것으로 나타났다.[38] 미국 호흡기학회(ACCP)에서는 단독 사용은 추천하지 않고 있다.[39] 또한 아스피린의 사용이 헤파린보다 더 효과가 있는지도 불분명하지만, 항응고제 사용이 어려운 경우 사용해볼 수 있다.

3) 출혈성 뇌졸중 환자에서 항혈전제의 사용

항응고제의 사용이 DVT예방에 도움이 되는지는 아직 불분명하다. 1,000명이 넘는 환자의 메타 분석에 의하면 감소하는 경향을 보이지만 의의는 없었으며, 출혈의 악화 또한 좀 더 관찰되나 통계적 의의는 없었다.[40]항혈소판제 사용이 유용하다는 증거는 없으며 일반적으로는 권고되지 않는다.

결 론

급성기 뇌졸중 환자의 합병증 관리는 환자의 회복에 매우

큰 영향을 준다. 특히 DVT와 PE는 이환 되는 경우 환자의 사망률이 높다. 그러나 예방 가능한 합병증이기 때문에 초기부터 적극적인 관리가 중요하며 급성기 사망률을 낮추는데도 크게 이바지 할 것으로 생각한다.

REFERECES

1. Denham MJ, Farran H, James G. The value of 125I fibrinogen in the diagnosis of deep venous thrombosis in hemiplegia. *Age Ageing* 1973;2:207-210.
2. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I--incidence and predisposing factors. *BMJ* 1976;1:1178-1181.
3. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing* 1986;15:84-88.
4. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol* 2005;96:1731-1733.
5. Ho WK. Deep vein thrombosis--risks and diagnosis. *Aust Fam Physician* 2010;39:468-474.
6. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I22-30.
7. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997;77:444-451.
8. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001;135:367-373.
9. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:406-412.
10. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:27-32.
11. Collen FM, Wade DT. Residual mobility problems after stroke. *Int Disabil Stud* 1991;13:12-15.
12. Montecucco F, Lenglet S, Gayet-Ageron A, Bertolotto M, Pelli G, Palombo D, et al. Systemic and intraplaque mediators of inflammation are increased in patients symptomatic for ischemic stroke. *Stroke* 2010;41:1394-1404.
13. Desmukh M, Bisignani M, Landau P, Orchard TJ. Deep vein thrombosis in rehabilitating stroke patients. Incidence, risk factors and prophylaxis. *Am J Phys Med Rehabil* 1991;70:313-316.
14. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001;32:262-267.
15. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1958-1965.
16. Hirsh J, Hull RD, Raskob GE. Clinical features and diagnosis of venous thrombosis. J Am Coll Cardiol1986;8:114B-127B.
17. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-1798.
18. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998;279:1094-1099.
19. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *NEJM* 2003;349:1227-1235.
20. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II. *Semin Nucl Med* 2002;32:173-182.
21. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
22. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168:2131-2136.
23. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-420.
24. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2008;6:40-44.
25. Craig LE, Bernhardt J, Langhorne P, Wu O. Early mobilization after stroke: an example of an individual patient data meta-analysis of a complex intervention. *Stroke* 2010;41:2632-2636.
26. Bravata DM, Wells CK, Lo AC, Nadeau SE, Melillo J, Chodkowski D, et al. Processes of care associated with acute stroke outcomes. A*rch Intern Med* 2010;170:804-810.
27. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Swaminathan R, Moody A, Seed PT, et al. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke. *QJM* 2004;97:293-296.
28. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research

Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
29. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane database of systematic reviews* 2010:CD001484.
30. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:553-562.
31. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost* 2005;94:1181-1185.
32. Naccarato M, Chiodo Grandi F, Dennis M, Sandercock PA. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane database of systematic reviews* 2010:CD001922.
33. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane database of systematic reviews* 2008:CD005258.
34. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane database of systematic reviews* 2008:CD000024.
35. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane database of systematic reviews* 2008:CD000119.
36. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355.
37. Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane database of systematic reviews* 2008:CD000029.
38. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-1302.
39. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
40. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost* 2011;9:893-898.

뇌졸중후발작

이 주 헌
한림대학교 의과대학 신경과학교실

Seizure after Stroke

Ju-Hun Lee, MD
Department of Neurology, Hallym University, College of Medicine, Seoul, Korea

Early poststroke seizure is an important complication or epiphenomenon of acute stroke, especially in severe stroke patients with intracerebral hemorrhage or cortical lesions. Although early seizure appears to be not related with functional outcome or mortality after stroke, it might be a risk factor of late seizure or poststroke epilepsy. Although clinical seizures should be treated with antiepileptic drugs, prophylactic anticonvulsant medication should not be used. Routine prophylactic anticonvulsant medication (especially phenytoin) may be related with poor functional outcome.

Key Words: Poststroke seizure, Poststroke epilepsy

서 론

뇌졸중후발작(poststroke seizure)은 뇌졸중의 중요한 합병증의 하나이며, 성인 간질의 흔한 원인으로 잘 알려져 있다. 뇌졸중후발작과 관련하여 중요한 관심사는 1) 뇌졸중후발작이 뇌졸중의 기능예후(functional outcome)에 영향을 미치는가, 2) 뇌졸중후발작이 뇌졸중후간질(poststroke epilepsy)의 위험인자인가, 3) 뇌졸중 급성기에 예방간질약치료(prophylactic antiepileptic drug treatment)가 뇌졸중환자의 기능예후 또는 간질의 예방에 도움이 되는가 이다. 그러나, 이와 관련된 많은 연구가 있었음에도 불구하고 아직도 해결되지 않은 의문이 지속되고 있다. 이 글에서는 뇌졸중후발작 및 간질(poststroke seizure or epilepsy)의 발생률과 예측인자(predictors), 뇌졸중후발작이 기능예후에 미치는 영향, 그리고 뇌졸중후발작 및 간질의 예방과 치료에 대한 현재까지의 연구결과를 고찰해보고자 한다.

Ju-Hun Lee, MD
Department of Neurology, Kangdong Sacredheart Hospital, 445 Gil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea
Tel: +82-2-2224-2695 Fax: +82-2-487 6330
E-mail: leeforte@paran.com

본 론

1. 뇌졸중후발작 및 간질의 정의와 발생률

뇌졸중후발작 및 간질의 역학에 대한 과거의 연구들은 대상환자와 연구방법론이 서로 다르기 때문에, 결과를 해석하고 비교하는데 어려움이 있다.

1) 뇌졸중후발작 및 간질의 정의

뇌졸중후발작은 뇌졸중 이후 발작의 발생시기에 따라 "초기발작"(early seizure)과 "후기발작"(late seizure)으로 구분할 수 있다. 초기발작은 대개의 연구에서 뇌졸중발현(stroke onset) 후 '1주 이내'에 발생한 발작으로 정의하고 있으며,[1-4] 뇌졸중에 의해 유발된 급성증상발작(acute symptomatic seizure)을 시사한다. 뇌졸중 병변 자체가 아니라 급성뇌졸중 시기에 동반될 수 있는 감염이나 혈당의 변화, 또는 전해질불균형에 의해 발작이 유발되는 경우도 있을 수 있으나, 이를 실제 구별하기 어렵고 과거 연구에서도 이를 제외하여 보고한 경우는 거의 없었다. 실제 급성감염(acute infection)이나 당뇨가 있는 환자에서 초기발작이 많았다는 보고도 있었다.[5] 따라서, 뇌졸중 급성기에 발생하는 모든 급성증상발작을 포괄하는 의미로 이해해야 할 것이다. 또한, 연구마다 초기발작의 발생시기를 뇌졸중발현 '24시간 이내',[6] '2주 이내',[7,8]

또는 '입원기간',[5]과 같이 다양하게 정의하고 있으므로 결과를 비교할 때 주의해야 한다.

후기발작은 뇌졸중 급성기를 지나서 급성유발요인이 없이 발생하는 발작(unprovoked seizure)으로 정의하며, 대개 수주에서 수년에 걸친 잠복기(latent period) 후에 발생한다. 후기발작은 뇌졸중 이후 간질발생(epileptogenesis)의 결과로 나타나는 발작을 시사한다. 급성유발요인이 없는 발작이 반복되면 뇌졸중후간질로 진단하게 된다. 이와 같이 초기발작과 후기발작 또는 뇌졸중후간질의 발생 메카니즘이 차이가 있으므로, 발작의 발생빈도와 예측인자(predictors) 그리고 치료에 대한 연구 시 각각을 구분해서 볼 필요가 있다.

2) 발생률

뇌졸중은 성인의 증상간질(symptomatic epilepsy)의 중요한 원인으로 전체 병인의 11%를 차지한다는 보고가 있다.[9] 특히 노인에서는 빈도가 더 높아, 처음 진단되는 발작 및 간질의 약 3분의 1이 뇌졸중과 연관되어 있는 것으로 추정된다.[10] 또한, 같은 연령대의 일반인구집단(general population)과 비교하여 뇌졸중이 있었던 환자에서 간질의 상대위험도가 약 17배라는 연구결과도 있다.[1]

뇌졸중 후 초기발작(early seizure)의 발생빈도는 연구방법론의 차이에 따라 다양하게 보고되고 있으나, 24시간 이내에 내원한 급성뇌졸중환자 대상의 전향연구(prospective studies)에서는 약 2-6%로 보고 되고 있다.[5,7] 초기발작은 뇌졸중 발현 24시간 내에 발생하는 경우가 많고,[2-4] 1% 이하로 드물게 간질지속상태(status epilepticus)로 나타날 수 있다.[2,3] 발작의 형태는 부분발작(partial seizure)이 전신발작(generalized seizure)보다 흔하다.[2-4] 뇌졸중환자에서 뇌졸중후간질 또는 후기발작의 발생빈도는 약 2-4%로 보고된다.[4,7,11]

2. 뇌졸중후발작의 예측인자

1) 초기발작의 예측인자

뇌졸중 후 초기발작의 예측인자에 대한 과거 연구에서 가장 일관된 결과를 보여주는 것은 뇌졸중의 아형(subtype of stroke), 피질병변(cortical lesion), 그리고 뇌졸중의 중증도(stroke severity)이다.

뇌졸중의 아형 중에서 가장 중요한 예측인자는 뇌출혈로 뇌출혈환자의 약 8-16%에서 초기발작이 보고되고 있으며, 뇌출혈은 뇌졸중 후 초기발작의 가장 일관된 독립예측인자(independent predictor)의 하나이다.[2,3,5-8] 최근 한 전향연구에 의하면, 뇌경색과 비교하여 뇌출혈의 초기발작위험의 교차비(odds ratio)는 7.2(95%신뢰구간, 3.5-14.9)이었으며, 출혈변환(hemorrhagic transformation)이 동반된 뇌경색의 경우도 교차비가 2.7(0.8-9.6)로 초기발작의 위험이 뚜렷이 증가하는 경향을 보였다.[2] 뇌내출혈(intracerebral hemorrhage) 환자 102명에서 지속뇌파감시(continuous EEG monitoring)를 한 결과, 31%의 환자에서 발작이 있었는데 이 중 53%에서 뇌파에서만 발작(electrographic seizures)이 관찰되었다고 하여, 실제 발작빈도가 매우 저평가되어 있을 가능성이 많다.[12] 출혈이 발작을 잘 유발하는 과정에 대해서는 아직 잘 밝혀져 있지 않다. 피질(cortex)에 철을 주입하여 국소간질동물모델(animal model of focal epilepsy)을 만들 수 있다는 실험결과로 볼 때, 혈철소(hemosiderin) 같은 혈액대사산물(products of blood metabolism)이 국소적으로 뇌를 자극하여 발작을 일으키는 것으로 추정하고 있다.

뇌출혈과 함께 피질침범(cortical involvement)도 초기발작의 가장 중요한 예측인자 중의 하나이다.[2-4,7,13,14] 피질을 침범하면 그렇지 않은 경우보다 약 2배 이상 초기발작의 발생빈도가 높아지는 것으로 알려져 있으며,[2,7] 뇌출혈과 뇌경색을 각각 구분하여 분석하여도 피질침범 여부는 뇌출혈과 뇌경색환자 모두에서 중요한 독립예측인자였다.[2] 그러나, 열공경색(lacunar infarctions)에서도 초기발작은 발생할 수 있으며, 그 빈도가 2.6%라는 보고도 있었다.[7]

뇌졸중의 중증도도 초기발작의 독립예측인자라는 보고가 대부분이지만,[3-5,7] 그렇지 않았다는 일부보고도 있어 일치된 결과를 보여주지는 못하고 있다.[2,13] 심장색전뇌졸중(cardioembolic stroke)에서 초기발작의 빈도가 높다는 보고가 있었지만, 이는 대개 피질침범이나 뇌졸중중증도가 심하기 때문인 것으로 생각하고 있다.[2,7] 그 외 젊은 나이의 환자에서 초기발작의 빈도가 높다는 연구가 있으나,[3,5,6,13] 이 또한 다른 연구에서 일관되게 재현되고 있지는 않다.[2]

2) 후기발작 또는 뇌졸중후간질의 예측인자

초기발작과 달리 후기발작 또는 뇌졸중후간질의 발생과 관련된 예측인자에 대한 연구는 그리 많지 않으며, 그 결과 일관된 독립예측인자로 알려진 것도 별로 없다. 뇌출혈 후 간질의 발생빈도가 뇌경색 후 간질보다 많았다는 연구가 있었으나,[8,15] 뇌경색과 뇌출혈 사이에 후기발작 빈도의 차이가 없었다는 연구결과도 있어 일치된 결과를 보여주지 못하고 있다.[7] 또한, 피질침범이 간질의 예측인자인가에 대해서도 일관된 결과를 보여주지 못하고 있다.[4,8]

임상의사로서 중요한 관심사의 하나는 초기발작이 뇌졸중

후간질의 위험인자인가라는 의문이다. 이와 관련한 여러 연구에서 초기발작이 최초후기발작(first late seizure)과 간질의 독립예측인자임을 보여주었으며,[1,4,7,8] 이는 초기발작이 뇌졸중후간질의 위험인자일 가능성을 시사한다. 특히, 급성기 이후에 발생하는 후기발작은 뇌경색 이후 간질발생의 독립예측인자이며, 후기발작 환자의 55%에서 간질로 진행한다는 결과가 있다.[7]

3. 뇌졸중후발작(초기발작)과 기능예후

뇌졸중 급성기에 발생하는 초기발작이 사망률이나 기능예후에 미치는 영향에 대해서는 논란이 지속되고 있다. 최근 연구에서 초기발작이 있었던 환자에서 30일-사망률이 초기발작이 없었던 환자보다 2.6배(1.1-5.9) 많았다는 연구가 있었으나,[2] 사망률이나 장기기능예후(long-term functional outcome)에 차이가 없었다는 연구가 대부분이다.[3, 6, 7, 14] 또한, 뇌경색과 뇌출혈에서 다른 결과를 보였다는 연구도 있었다.[7] 이러한 논란의 상당부분은 상이한 연구방법론과 연구마다 가지고 있는 선택치우침(selection bias)의 문제에서 비롯되는 것으로 보이지만, 현재까지의 연구에 의하면 초기발작이 환자의 사망률이나 기능예후에 악영향을 준다는 명백한 근거는 없다고 할 수 있다.

4. 뇌졸중후발작의 예방항간질약치료

1) (두부)외상후발작 또는 간질(post-traumatic seizure or epilepsy)에서의 근거

뇌졸중과 더불어(두부)외상도 성인 및 노인 간질의 중요한 원인이며, 외상에서의 예방항간질약치료에 대한 연구결과를 살펴 보는 것도 흥미롭다. 뇌졸중과 비교하여 두부외상 환자에서는 예방항간질약치료의 효과에 대한 연구결과는 비교적 명확하다. 과거의 연구들을 메타분석 한 결과, 심한 두부외상환자에서 페니토인(phenytoin) 예방투여로 1주일 이내 초기발작의 빈도를 유의하게 낮출 수 있었으나, 예방항간질약 투여로 향후 외상후간질을 예방하지는 못하는 것으로 알려져 있다.[16,17] 이런 근거로, 심한 두부외상환자에서 초기발작을 예방하기 위한 짧은 기간 예방항경련제투여가 권장되지만, 후기발작 및 간질의 예방에는 도움이 되지 못한다. 그러나, 예방항간질약투여가 사망률을 낮추거나 기능예후를 호전시키지는 못한다고 하여,[16] 과연 환자의 기능예후 측면에서 예방항간질약 투여가 진정 도움이 되는지에 대한 답을 주지는 못하고 있다.

2) (뇌졸중후)초기발작의 예방을 위한 예방항간질약치료

초기발작의 예방을 위한 예방항간질약치료의 효과에 대한 연구들은 뇌졸중의 아형 중 가장 발작의 빈도가 높은 뇌출혈 환자에서 주로 진행되었다.[14,18,19] 일개 병원기반(hospital-based, single-center)이지만 비교적 많은 환자를 대상으로 진행된 한 관찰연구에 의하면, 엽출혈(lobar hemorrhage) 후 예방항간질약치료를 받은 환자들이 그렇지 않은 환자들과 비교하여 유의미하게 초기발작의 빈도가 낮았다.[14] 그러나 앞서 기술한 바와 같이 임상발작(clinical seizure)이 환자의 사망률이나 기능예후에 의미 있는 악영향을 주지 않는다면,[3,6,7,14] 발작이 있기 전에 이를 미리 예방하기 위한 항간질약치료가 환자의 예후를 호전시키는데 도움이 되지 못할 수 있다. 더구나, 최근 뇌출혈 후 예방항간질약, 특히 페니토인을 복용한 환자들의 기능예후가 그렇지 않은 환자들보다 나쁘다는 연구결과가 잇따르고 있다.[18-20] 이러한 결과를 반영하여, 2010년 AHA/ASA진료지침에서 이와 관련된 기술이 바뀌바 있다. 2007년 AHA/ASA진료지침에는 "Brief period of prophylactic antiepileptic therapy soon after ICH onset may reduce the risk of early seizures in patients with lobar hemorrhage (Class IIb, Level of Evidence C)"라고 기술하며, 예방항간질약치료에 긍정적인 측면이 있음을 표현하였지만,[17] "Prophylactic anticonvulsant medication should not be used (Class III; Level of Evidence: B). (New recommendation)"라고 명확히 기술하고 있다.[21] 그러나, 임상발작 또는 뇌파발작(electrographic seizures)이 확인된 환자에서는 적절한 항간질약치료를 여전히 권장하고 있다.

이처럼, 발작의 빈도가 높은 뇌출혈환자에서도 예방항간질약의 효과가 없다면, 급성뇌경색에서는 더욱 효과를 기대할 수 없을 것이다.

3) 뇌졸중후간질의 예방을 위한 예방항간질약치료

간질의 예방을 위한 항간질약치료의 효과란 항간질효과(anti-epileptic effect)가 아닌 항간질발생효과(anti-epileptogenic effect)를 의미한다. 즉, 뇌졸중 후 초기에 일정기간 동안 항간질약을 예방적으로 투여함으로써, 향후 먼 미래에 발생할 수 있는 뇌졸중후간질을 예방할 수 있겠는가라는 문제이다. 이 의문에 답을 구하기 위해 이중맹검무작위시험(double-blind randomized trial)을 시도한 연구자들이 있으나, 매우 저조한 환자 등록으로 연구를 중단하면서 이 주제에 대한 연구가 현실적으로 가능하지 않을 것이라고 주장하였다.[22] 그러나, 연구환자 모집의 현실적인 어려움뿐만 아니라,

뇌졸중후간질환자의 경우 다른 간질증후군에 비해 비교적 약물로 발작이 잘 조절되는 점, 노인 환자에서 항간질약치료의 어려움, 그리고 항간질약치료가 뇌졸중의 기능예후에 좋지 않은 영향을 줄 수 있다는 가능성 등이 이러한 연구를 쉽지 않게 하는 근본적인 배경이 될 것이다.[10]

결 론

초기발작은 뇌졸중, 특히 출혈을 동반하며 피질을 침범하는 중증뇌졸중에서 잘 발생하는 뇌졸중의 합병증이다. 비록, 초기발작이 뇌졸중의 기능예후에는 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 보이지만, 향후 뇌졸중후간질의 위험인자일 가능성은 있다. 초기발작이 발견되면, 일반적인 발작 및 간질의 치료원칙에 따라 치료를 해야 하지만, 발작이 확인되지 않은 환자에서 예방항간질약치료는 불필요하며 오히려 기능예후에 좋지 않은 영향을 줄 가능성이 있다. 뇌졸중 후 간질발생을 예방하기 위한 항간질약치료의 효과에 대한 임상연구의 필요성에 대해서는 충분한 검토가 필요하다.

REFERECES

1. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*. 1996;46:350-355.
2. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, Gandolfo C, Greco G, La Neve A, Manfredi M, Mattana F, Musolino R, Provinciali L, Santangelo M, Specchio LM, Zaccara G. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011;77:1785-1793.
3. De Herdt V, Dumont F, Henon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, Cordonnier C. Early seizures in intracerebral hemorrhage: Incidence, associated factors, and outcome. *Neurology*. 2011;77:1794-1800.
4. Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, Mas JL. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology*. 2003;60:400-404
5. Krakow K, Sitzer M, Rosenow F, Steinmetz H, Foerch C. Predictors of acute poststroke seizures. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30:584-589.
6. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, Alwell K, Broderick JP, Kissela BM. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia*. 2008;49:974-981.
7. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, Lebrun L, Pirisi A, Norris JW. Seizures after stroke: A prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000;57:1617-1622.
8. Kammersgaard LP, Olsen TS. Poststroke epilepsy in the copenhagen stroke study: Incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14:210-214.
9. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in rochester, minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34:453-468.
10. Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology*. 2006;67:S3-9
11. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, Mowinckel P, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: Occurrence and predictors--a long-term prospective controlled study (akershus stroke study). *Epilepsia*. 2005;46:1246-1251.
12. Claassen J, Jette N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, Jirsch J, Frontera JA, Connolly ES, Emerson RG, Mayer SA, Hirsch LJ. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;69:1356-1365.
13. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, Saver J, Nuwer MR, Frazee JG, McArthur DA, Martin NA. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: A factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*. 2003;60:1441-1446.
14. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia*. 2002;43:1175-1180.
15. Benbir G, Ince B, Bozluolcay M. The epidemiology of poststroke epilepsy according to stroke subtypes. *Acta Neurol Scand*. 2006;114:8-12.
16. Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD000173.
17. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2003;60:10-16.
18. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA, Fitzsimmons BF. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005;36:583-587.
19. Naidech AM, Garg RK, Liebling S, Levasseur K, Macken MP, Schuele SU, Batjer HH. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:3810-3815.
20. Messe SR, Sansing LH, Cucchiara BL, Herman ST, Lyden PD, Kasner SE. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ich. *Neurocrit Care*. 2009;11:38-44.
21. Morgenstern LB, Hemphill JC, 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, Jr., Greenberg SM, Huang JN, MacDonald RL, Messe SR, Mitchell PH, Selim M, Tamargo RJ. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare pro-

fessionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2010;41:2108-2129.
22. van Tuijl JH, van Raak EP, de Krom MC, Lodder J, Aldenkamp AP. Early treatment after stroke for the prevention of late epileptic seizures: A report on the problems performing a randomised placebo-controlled double-blind trial aimed at anti-epileptogenesis. *Seizure*. 2011;20:285-291.

박 민 수
영남대학교 의과대학 신경과학교실

Neuromuscular Disorder with Vaccination

Min Su Park, MD
Department of Neurology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu , Korea

Vaccination is generally considered to be the most effective way of preventing infectious diseases. In Korea, Millions of people have been received the various vaccines in a year. Despite these good protective effects, a broad spectrum of adverse events is reported following vaccination. And among these adverse events, rare systemic complications associated with neurologic disorders such as Guillain-Barré syndrome lead to the patient has severe disabilities or dead. So, we should know about serious side effects well. In this review, the various neuromuscular complications with vaccination are discussed.

Key Words: Vaccination, Neuromuscular disorders

서 론

1796년 Edward Jenner에 의해 천연두(smallpox) 백신이 개발된 뒤로 현재까지 수많은 백신이 개발되어 감염으로 인한 사망률을 낮추는데 기여했다. 그러나 국소적으로 발생하는 경미한 부작용에서부터 매우 드물지만 영구적인 장애를 일으키거나 사망에 이르는 심각한 부작용 또한 발생할 수 있기 때문에 주의를 기울여야 한다. 보건복지부 질병관리본부의 2011년 예방접종 후 이상반응 관리지침에 신경계와 관련된 이상증상으로 두통, 어지럼증, 저림증 등과 같은 단순한 증상뿐만 아니라 드물지만 사지마비, 경련, 의식 저하, 사망 등의 심각한 부작용이 알려져 있다.[1] 이러한 부작용의 대표적인 예로 미국에서 1976년 신종 인플루엔자 유행에 따른 백신 접종 후 길랑바레증후군(Guillain-Barré syndrome, GBS)이 4배 이상 증가하여 역학 조사가 시행된 바 있으며,[2] 국내에서 2009년 신종 인플루엔자가 유행 했을 때 백신 접종 후 GBS와[3] 급성 파종성 뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis)[4]이 발생한 경우들이 있다. 비록 이러한 심각한 부작용들은 드물게 발생하고 발병 기전 및 상관 관계에 대해선 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나,[5,6] 이환 될 경우 개인에게 미치는 영향이 크기 때문에 항상 염두에 두고 있어야 한다. 여기에서는 예방접종과 관련된 신경계 부작용 중 신경근육질환을 소개한다.

Min Su Park, MD
Department of Neurology, College of Medicine, Yeungnam University,
317-1, Daemyung 5 dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea
Tel: +82-53-620-3685 Fax: +82-53-627-1688
E-mail: minsupark@ynu.ac.kr

본 론

백신이 부작용을 일으키는 기전은 다양하다. (1) 주사 과정에서 직접적인 신경 손상을 일으킬 수 있고 (2) 약독화된 생백신이 복제를 일으켜 신경 감염으로 인하여 손상 받을 수 있으며 (3) 백신의 다양한 요소(항원, 단백질 및 알루미늄 등)에 의한 인체 자가 면역 반응 및 (4) 원인 불명으로 인하여 국소 또는 전신적인 부작용이 발생할 수 있다.[6] 이로 인하여 신경근육에 다양한 형태로 합병증이 발생할 수 있다.

1. 말초신경병증(peripheral neuropathy)

백신 접종 후 다양한 말초신경병증이 발생할 수 있다. 이러한 말초신경병의 증상은 접종 후 대체로 1일에서 8주 사이에 발생하게 되며[7] 그 이상의 간격을 두고 병이 발생하면 상

관 관계가 있다고 보기 힘들다. 국내에서는 중추신경계 증상의 경우 7~21일 이내, 상완 신경총병증은 28일 이내에 증상이 생겨야 보상신청 대상이 된다.[1]

국내 질병관리본부에 신고된 단일 신경병 중 가장 흔한 것은 안면 신경마비이며[1] 인플루엔자 접종 후 발생된 안면 신경마비 사례의 국내 보고가 있다.[8] 특히 인플루엔자 접종 후 안면 신경마비는 대규모 코호트 연구 결과에서도 위험률이 증가되는 것으로 조사되었다.[9] 다른 단일 신경병은 B형 간염 백신 주사 후 발생된 8번 뇌신경의 손상으로 청력감소와 어지럼증이 발생된 사례,[10] B형 간염 백신 투여 후 발생한 턱끝신경(mental nerve)의 신경병증으로 인한 입술 하부 감각저하와[11] 대퇴신경의 직접적인 손상[12] 등이 보고되어 있다. 그 외 논문으로 보고 되지 않았지만 신종 인플루엔자 백신 접종 후 발생한 요골신경 마비가 질병관리본부에 신고되어 있다.[1] 이처럼 다양한 단일 신경병이 발생할 수 있지만 정확한 원인과 기전에 대해선 아직 밝혀져 있지 않다.[8,10,11]

인플루엔자 백신 접종 후 전신 혈관염이 발생할 수도 있다는 보고가 있고[13] 생검에서 혈관염으로 인한 단일성 다발신경염을 확진한 예도 보고되었으나[14] 백신과 혈관염 상관 관계 및 기전에 대해서 아직 명확하게 규명되지 않았다.

신종 인플루엔자 접종 후 발생한 상완 신경총병에 대한 2개의 신고가 질병관리본부에 등록되어 있으며[1] 사람 유두종 바이러스(human papilloma virus) 백신 접종,[15] 인플루엔자 백신 접종과[16] 디프테리아-파상풍-백일해(DTaP) 백신 접종 후[17] 등 다양한 백신 접종에서 상완 신경총병이 발생하였으나, 백신의 항원이나 독소에 의해 자가면역이 생긴 것인지 아니면 접종 부위인 어깨세모근에서 직접 파급되어 발생한 것인지 원인에 대해 밝혀진 것은 없다.[15-17]

GBS는 예방접종 후 발생하는 신경학적 이상 반응 중 가장 흔한 증상 중 하나이며,[18] 국내 신고 현황 중에서도 신경학적 이상 반응 중 가장 많은 부분을 차지한다.[1] 그럼에도 불구하고 예방 접종과 GBS의 연관성에 대해 논란이 많다. 가설로 *Campylobacter jejuni*에 오염된 계란으로 생산된 백신으로 인한 것일 가능성과 *Campylobacter jejuni*는 검출되지 않았지만 백신의 일부 성분이 항-GM1 항체(anti-GM1 antibody)를 유발하여 발생할 가능성이 제기되었다.[19] 질병관리본부의 예방접종 연도별 피해보상 현황에서 신종 인플루엔자가 유행한 2009년에 예방접종 후 GBS로 인한 피해 보상건수가 늘었으나[1] 자세한 역학 조사가 이루어 지지 않아 단정할 수 없다. 1976년 미국에서 신종 인플루엔자 예방 접종 이후 6~8주 동안 상대 위험도가 4~7.6배 증가한다는 자료가 있었고[20] 2004년 한 해 미국 Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS) 자료를 분석한 결과와[21] 1990년에서 2005년까지의 VAERS 자료를 분석한 결과에서[22] 명확한 기전은 알 수 없으나 인플루엔자 백신은 GBS와 관련이 있다는 결론을 내렸다. 그러나 VAERS 자료는 단일 사례들로 구성되어 있어 결론의 신빙성이 떨어지기 때문에 주의해서 해석해야 된다.[21,23] 이와 반대로 대규모 코호트 조사를 바탕으로 한 연구결과와[9] 일정 부분 조절한 사례들을 분석한 연구결과에서[24] 인플루엔자 백신은 GBS의 발생을 증가시키지 않는 것으로 조사되었다. 결론적으로, 인플루엔자 백신이 GBS를 일으킬 확률은 매우 낮아 둘의 상관관계보다 예방접종의 효과가 더 크므로 접종할 것을 권유하고 있다.[21] GBS가 두 번째로 많이 보고된 백신은 간염 백신으로 여러 역학조사연구에서 정상인에서의 GBS발생률과 비슷한 것으로 조사되어 GBS와의 연관성이 떨어지는 것으로 생각하고 있다.[7,21,23] 한 조사에서는 사람 유두종 바이러스 백신이 수막구균 백신과 인플루엔자 백신보다 4~8배 많이 GBS을 일으킨다는 보고도 하였다.[25]

백신에 의한 만성 염증 탈수초 다발신경병(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)이 발생되는 경우는 매우 드물며 국내 질병관리본부에 CIDP가 있던 환자에서 신종 인플루엔자 백신 접종 후 악화된 1예가 신고되어 있으며[1] 외국에도 인플루엔자 예방접종 이후 발생된 CIDP가 한 차례 증례 보고되어 있다.[26] 이 역시 자세한 기전은 밝혀져 있지 않다.

이 밖에 피부 생검을 통해 확진된 소섬유신경병증(small fiber neuropathy)에 관한 증례 보고를 통해[27] 광견병, 수두 및 Lyme병 백신이 소섬유 신경병증도 일으킬 가능성이 있다고 제시되었다.

2. 신경근 이음부 질환(neuromuscular junction disorder)

백신 이후 발생한 중증 근무력증은 극히 드물다. 국내에는 아직 신고된 적이 없고 외국에서 천식이 있는 사람에서 B형 간염 백신 접종 후 발병된 경우가 증례 보고 되었다.[28,29] 그러나 B형 간염 s 항원은 니코틴 아세틸콜린 수용체와 구조적으로 맞지 않기 때문에 병의 기전에 대해서 신경병증보다 더 설명하기 어려운 상태이다.[28]

중증 근무력증은 감염 때 악화가 잘되어 인플루엔자 예방접종을 꺼리는 경우가 있는데, 2개의 연구결과에서 계절성 인플루엔자 및 신종 인플루엔자 백신 모두 급성 악화를 일으키지 않아 중증 근무력증 환자에게 안전하게 사용하면 된다.[30,31]

3. 근육병증(myopathy)

포식세포성 근육근막염(macrophagic myofasciitis)은 백신에 들어있는 수산화 알루미늄에 대한 포식세포 작용으로 근육과 근막에 염증이 발생하는 질환이다.[32] 여러 증례들이 이를 뒷받침하고 있으나[33-36] 아직 역학조사가 이루어 지지 않아 적절한 조치가 이루어 지지 않은 상태이다. 이 밖에 염증성 근육병증은 피부근염 및 다발근육염 형태로 우리나라는 질병관리본부에 3명이 신고되어 있으며,[1] 외국에서도 B형 간염, BCG, 인플루엔자, 수두, 폴리오, 디프테리아, 백일해, 파상풍 백신에 의해 드물게 발생하여 몇몇 증례로 발표되어 있으나,[37-39] 매우 한정적이어서 위험성이 분석되어 있지 않고, 기전도 주조직 적합 복합체(major histocompatability complex) 1형이 바이러스 항원에 의해 표출되어 발생한 것으로 추정할 뿐 명확히 알려져 있지 않다.[7]

결 론

백신에 대한 자가면역 반응의 기전에 대해 다양하게 설명하고 있다. (1) 항원에 대한 분자 구조의 유사함(molecular mimicry)으로 인하여, (2) 항원에 대한 항원결정인자(epitope)의 출현 때문에, (3) 알 수 없는 항원결정인자의 발생 때문에, (4) 기억 T 세포의 재활성화로 인하여 (5) 방관자 효과(bystander effect) 등으로 설명되고 있으나 명확하진 않다. 불명확한 부작용 기전에도 불구하고 백신의 뛰어난 효과로 인하여 매우 많이 사용되고 있는 만큼, 후유증이 클 수 있는 신경근육질환 합병증들에 대해 지속적인 관심과 자세한 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. 질병관리본부 예방접종도우미(http://nip.cdc.go.kr). *2011년 예방접종 후 이상반응 관리지침.*
2. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailliau HF, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979;110:105-123.
3. Park YJ, Suh ES. Guillain-Barré syndrome caused by swine influenza (H1N1) Vaccination: A case report. *J Korean Child Neurol Soc* 2010;18:108-111.
4. Lee ST, Choe YJ, Moon WJ, Choi JW, Lee R. An adverse event following 2009 H1N1 influenza vaccination: a case of acute disseminated encephalomyelitis. *Korean J Pediatr* 2011;54:422-424.
5. Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005;23:3876-3886.
6. Siegrist CA. Mechanisms underlying adverse reactions to vaccines. *J Comp Pathol* 2007;137:46-50.
7. Stübgen JP. Neuromuscular disorders associated with hepatitis B virus infection. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13:26-37.
8. Chou CH, Liou WP, Hu KI, Loh CH, Chou CC, Chen YH. Bell's palsy associated with influenza vaccination: two case reports. *Vaccine* 2007;25:2839-2841.
9. Bardage C, Persson I, Ortqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ* 2011;343:d5956.
10. DeJonckere PH, de Surgères GG. Acute tinnitus and permanent audiovestibular damage after hepatitis B vaccination. *Int Tinnitus J* 2001;7:59-61.
11. Maillefert JF, Farge P, Gazet-Maillefert MP, Tavernier C. Mental nerve neuropathy as a result of hepatitis B vaccination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:663-664.
12. Papanna MC, Sundararajan S. Femoral neuropraxia after vaccination in a 3-month-old infant: a case report. *J Pediatr Orthop B* 2011;20:162-163.
13. Mader R, Narendran A, Lewtas J, Bykerk V, Goodman RC, Dickson JR, et al. Systemic vasculitis following influenza vaccination--report of 3 cases and literature review. *J Rheumatol* 1993;20:1429-1431.
14. Wada Y, Yanagihara C, Nishimura Y, Oka N. Hepatitis B virus-related vasculitis manifesting as severe peripheral neuropathy following influenza vaccination. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:750-752.
15. Debeer P, De Munter P, Bruyninckx F, Devlieger R. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine* 2008;26:4417-4419.
16. Hansen O. Acute brachial neuropathy following influenza vaccination. *Ugeskr Laeger* 2005;167:1297-1298.
17. Hamati-Haddad A, Fenichel GM. Brachial neuritis following routine childhood immunization for diphtheria, tetanus, and pertussis (DTP): report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 1997;99:602-603.
18. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, et al. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine* 2011;29:886-889.
19. Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, Cox N, Fitzgerald C, Ung H, et al. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:18-24.
20. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailliau HF, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization

Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110:105-123.
21. Souayah N, Nasar A, Suri MF, Qureshi AI. Guillain-Barré syndrome after vaccination in United States a report from the CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System. *Vaccine* 2007;25:5253-5255.
22. Souayah N, Nasar A, Suri MF, Qureshi AI. Guillain-Barré syndrome after vaccination in United States: data from the Centers for Disease Control and Prevention/Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System (1990-2005). *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;11:1-6.
23. Stübgen JP. Neuromuscular complications of hepatitis A virus infection and vaccines. *J Neurol Sci* 2011;300:2-8.
24. Andrews N, Stowe J, Al-Shahi Salman R, Miller E. Guillain-Barré syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: self-controlled case series. *Vaccine* 2011; 29:7878-7882.
25. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, et al. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine* 2011;29:886-889.
26. Brostoff JM, Beitverda Y, Birns J. Post-influenza vaccine chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Age Ageing* 2008;37:229-230.
27. Souayah N, Ajroud-Driss S, Sander HW, Brannagan TH, Hays AP, Chin RL. Small fiber neuropathy following vaccination for rabies, varicella or Lyme disease. *Vaccine* 2009; 27:7322-7325.
28. Biron P, Montpetit P, Infante-Rivard C, Léry L. Myasthenia gravis after general anesthesia and hepatitis B vaccine. *Arch Intern Med* 1988;148:2685.
29. Domigo V, Authier FJ, Bachoud-Levi AC, Gherardi RK, Degos JD. Should hepatitis B vaccine be contra-indicated in myasthenia gravis? *Autoimmunity* 1999;29:139-140.
30. Zinman L, Thoma J, Kwong JC, Kopp A, Stukel TA, Juurlink DN. Safety of influenza vaccination in patients with myasthenia gravis: a population-based study. *Muscle Nerve* 2009; 40:947-951.
31. Auriel E, Regev K, Dori A, Karni A. Safety of influenza and H1N1 vaccinations in patients with myasthenia gravis, and patient compliance. *Muscle Nerve* 2011;43:893-894.
32. Stenzel W, Heppner FL, Goebel HH, Alten RH. Macrophagic Myofasciitis. Dtsch Arztebl Int 2009;106:248.
33. Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. *Lancet* 1998;352:347-352.
34. Lach B, Cupler EJ. Macrophagic myofasciitis in children is a localized reaction to vaccination. *J Child Neurol* 2008;23: 614-619.
35. Park JH, Na KS, Park YW, Paik SS, Yoo DH. Macrophagic myofasciitis unrelated to vaccination. *Scand J Rheumatol* 2005;34:65-67.
36. Fischer D, Reimann J, Schröder R. Macrophagic myofasciitis: inflammatory, vaccination-associated muscular disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:2305-2308.
37. Orbach H, Tanay A. Vaccines as a trigger for myopathies. *Lupus* 2009;18:1213-1216.
38. Fernández-Fúnez A, Polo Romero FJ. Juvenile dermatomyositis concomitant with hepatitis B vaccination. *Med Clin (Barc)* 1998;111:675.
39. Ramírez-Rivera J, Vega-Cruz AM, Jaume-Anselmi F. Polymyositis: rare complication of hepatitis B vaccination. An unusual cause of toxic shock syndrome. *Bol Asoc Med P R* 2003; 95:13-16.

중증근무력증과 임신

서 범 천
성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경과

Myasthenia Gravis and Pregnancy

Bum Chun Suh, MD
Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Myasthenia gravis(MG) is a representative autoimmune disease and most frequently involved in second and third decades of life in women, which is exactly coincide with child-bearing age. Course of MG is unpredictable during pregnancy, and in general, one third experiences worsening, one third improving and another one third stable. Generally,the most frequent period of deterioration is the first trimester and post-partum periods, and the second and third period has a chance of improvement of MG. Pyridostigmine is the mainstay of the treatment and together with steroid, it is relatively safe during pregnancy. Azathioprine and cyclospine A can be used with caution, but mycofenolate mofetil, methotrexate should not be used. In case of crisis, plasmapheresis and intravenous immunoglobulin can be used safely. Although MG patients have the increased risk of poor pregnancy outcome for both mother and neonate, it should not be discouraged from giving birth. Pregnancy planning and intensive regular check-ups by gynecologist and neurologist are required.

Key Words: Myasthenia gravis, Pregnancy

서 론

중증근무력증(myasthenia gravis, MG)은 대표적인 자가면역질환으로써, 유병율이 10만명당 20명 정도로 알려져 있다.[1] 여성대 남성의 비율이 6:4 정도이며,[2] 특히 여성에서는 20-30대에서 가장 호발하고, 이 시기에 여성의 발병율이 남성보다 약 3배 정도로 높다.[3] 출산을 가장 많이 하는 시기에 호발하는 것 이외에도, 임신 기간 동안 여성 호르몬의 변화가 자가면역질환의 경과에 영향을 미칠 수 있고, 임신과 관련한 신체 변화가 치료 약물의 혈중 농도에 변화를 주게 되며, 태반을 통하여 MG 항체와 치료 약물이 태아에게 영향을 미칠 수 있어서, 임신의 경과와 결과에 영향을 주기 쉽다.

Bum Chun Suh, MD
Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, 108 Pyeong-dong,
Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea
Tel: +82-2-2001-2101 Fax: +82-2-2001-2109
E-mail: bcsuh@skku.edu

본 고에서는 신경과 의사로써 가임기 MG 환자를 치료하는데 있어서 실제적인 관점에서 접근하고자 한다.

본 론

1. 중증근무력증과 임신

1) 임신이 중증근무력증 경과에 미치는 영향

임신 기간 동안 자가면역질환의 경과는 다양하게 변화할 수 있으며,[4] MG의 경우에는 일반적으로 3분의 1에서 '호전', 3분의 1에서 '악화(exacerbation)', 3분의 1에서 '변화 없다'고 하지만, 각 환자에서는 증상의 악화나 호전 경과를 '예상하기 어렵다'라고 한다(Table 1).[5-10] 임신 전이나 임신 초기 MG 산모의 상태로 임신 기간 중의 '완화(remission)'나 '악화'를 예측할 수 없으며, 이전 임신의 MG 경과로 다음 임신의 임상 경과를 예측할 수도 없다.[11] 제1석달(first trimester)과 분만 후기간(postpartum period)에서 악화되는 경우가 많지만, 다른 모든 석달에서도 악화를 보일 수 있으며 연구에 따라서 제2석달이나 제3석달에서 가장 악화된 환자가 많았던 경우

Table 1. Clinical course of myasthenia gravis during pregnancy

	Clinical Course			Postpartal Deteriorate	Neonatal MG	MG Crisis
	No change	Improve	Deteriorate			
Batocchi[5]	13 (42%)	12 (39%)	6 (19%)	N-M	5/55 (9%)	3.7%
Djelmis[6]	31 (44.9%)	17 (24.6%)	10 (14.5%)	11 (15.9%)	21 (30.0%)	1.4%
Tellez-Zenteno[9]	9 (50%)	2 (11%)	7 (39%)	N-M	5.9%	1/17 (5.6%)
Roth[8]	12 (80.0%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2/12 (17%)	0%
Hoff[7]	N-M	N-M	13 (10%)	N-M	26/135 (19%)	N-M

N-M, not mentioned.

도 관찰할 수 있다.[6,9] 임신 후기에 면역 억제가 일어나기 때문에, 증상의 완화는 제2석달과 제3석달 기간에 나타날 가능성이 높다.[10] 그리고, 제1석달에 발생한 '악화'에서 치료적유산을 시행하는 경우에도 언제나 MG의 호전을 보이지는 않으며 다양한 경과를 보인다.[5]

임신 후에는 호르몬의 변화뿐만 아니라, 동반 되는 신체 변화와 치료 약물 요구량의 변화로 인하여 산모의 임상 경과에 영향을 줄 수 있다. 여성호르몬은 흉선퇴화와 관련이 있으며, 세포매개면역반응에 영향을 주고, 면역반응을 향상시킨다.[2] 임신 초기에 흔한 오심과 구토는 경구용 약제의 흡수를 저하시키는 요소로 작용한다.[11] 그리고, 체내 혈액량 증가와 사구체여과율 변화, 위장관 흡수율 변화는 약물 조절을 더 어렵게 한다. 태아가 자라면서 횡격막을 누르게 되어 호흡곤란을 악화시킬 수도 있다. 주산기 감염도 MG를 악화시키는 요인이 되며, 심리적 스트레스, 진통과 분만에 따른 스트레스, 부주의한 약물 조절 및 복용 등도 근무력증위기(myasthenic crisis)로 이어질 수 있다. 알파태아단백질(α-fetoprotein, AFP)이 산모에 미치는 영향에 대하여 연구되어 왔는데, AFP가 아세틸콜린수용체항체(AChRAb)가 아세틸콜린수용체(AChR)에 결합하는 것을 억제하는 것으로 알려져 있으며, 임신시 다양한 AFP 농도가 MG 임상 경과의 다양함을 설명하는데 도움을 준다.[12,13]

모성 사망률은 MG 유병 기간과 역상관관계가 있으며, 발병한 후 1-2년 사이에 임신한 경우가 가장 모성 사망률이 높기 때문에, MG 발병 2년 이상 경과 후에 임신하도록 권유하는 것이 좋다.[6] 그렇지만, 임신이 장기적인 MG 경과에 영향을 미치지는 않으며, MG 환자에서 임신을 하지 않도록 권유하지 말아야 한다.

2) 중증근무력증이 임신경과에 미치는 영향

MG가 임신에 미치는 영향은 크지 않다. MG 산모에서 자연유산과 저체중출생아의 발병율이 높아지지 않으며, 미숙아의 비율을 높이지는 않지만, 조기양막파열의 발생율은 높였다는 보고가 있다.[7]양막파열이 증가하는 원인은 밝혀지지 않았지만, 스테로이드와 같은 치료 약제의 영향이거나 MG 자체의 영향으로 생각된다.[7] MG가 전자간증(preeclampsia) 비율을 높인다는 보고는 없다. 그러나, 전자간증의 치료로 흔히 쓰이는 마그네슘황산염(magnesium sulfate)은 신경근이음부시냅스이전막에서 아세틸콜린 분비를 억제하여 MG 증상을 악화시킬 수 있으므로, MG 산모에서는 사용 금기이다.[10] 산부인과 영역에서는 전자간증 MG 산모에서 발작 예방 목적으로 주로 페노바르비탈(phenobarbital)을 사용한다.[10]

2. 중증근무력증 환자의 임신 관리

1) 중증근무력증 환자의 임신 계획

임신을 계획중인 MG 환자에게 MG라는 이유로 임신을 말려서는 안되지만, 임신 계획에 대해서는 신경과의사와 상의하도록 하여야 한다.[2] 임신과 관련하여 MG 여성에 대한 이상적인 보호 관찰은 임신의 계획, 산모와 태아를 모두 보호하기 위한 임신전의 적절한 치료 약제의 선택, 의료팀에 의한 주기적인 추적 관찰이 포함된다. 전술한 대로, MG 발생 후 2년 내에는 임신을 피하는 것이 좋고, 면역억제제를 사용하고 있는 경우에는 MG의 호전을 기다려서 면역억제제를 끊거나 감량한 후에 임신을 하는 것이 좋다.[11]

2) 임신 기간의 산모 관리 및 중증근무력증 치료

불필요하게 피로도가 증가하는 상황을 피하기 위하여 산모에게 일상 생활에서의 속도를 조절하도록 하고, 낮 시간에 간간히 누워서 눈을 감고휴식을 취할 것을 권유한다. 정신적인 스트레스를 피하고 충분한 수면을 취하도록 하는 것도 필요하다.

주기적인 관찰이 필요하며, 특히 MG 증상이 조절되지 않고 심한 경우에는 제1, 2석달에는 2주에 한번, 제3석달에는 1주에 한번씩 산모를 관찰한다.[10] 태아 운동의 감소 여부에 대

한 확인이 필요하므로 초음파검사를 자주 실시해야 한다. 태아의 삼키는 기능이 저하되어 양수과다증이 발생한 경우도 보고된 바 있다.[14]

임신 중 MG의 악화, 항콜린에스터라제의 효과 감소나 과량 투약 등에 의하여 근무력증위기가 발생할 수 있으며, 집중적인 모니터링하에 중환자실 치료가 필요하다. 혈장분리교환술을 5-6회(1회당 3-4 리터) 시행할 수 있으며 임신 중에 안전하게 시행할 수 있다. 일반적인 부작용으로는 혈압 저하와 알레르기 반응에 의한 것이 있고, 산모에서는 호르몬의 감소에 의하여 조기 분만이 유도될 가능성이 있다.[15] 정맥면역글로불린(intravenous immunoglobulin, 0.4 g/kg씩 5일, USA FDA category C) 요법도 임신 중에 안전하게 사용할 수 있다.[16]

흉선은 T-림프구를 훈련시키는 기관으로 자가관용(self-tolerance)를 획득하게 해주며, MG의 병인과 관련이 있다.[3] MG 환자의 60-80%에서 흉선과형성(thymic hyperplasia)이 관찰되고, 10-15%에서 흉선종(thymoma)을 볼 수 있다.[3] 흉선절제술(thymectomy)은 MG의 장기적인 경과를 호전시키는데, 약 절반 이상의 환자에서 호전을 보이고, 4분의 1 이상에서 '완화'를 보인다.[17] 임신 전에 흉선절제술을 시행하면, MG의 임상 경과를 호전시켜 놓은 상태이기 때문에 좀더 안정적인 임신 유지가 가능하고, 출산 후의 악화도 적다는 연구가 있으며,[8] 신생아MG도 적게 발생한다고 보고되었다.[6] 그러나, 현재까지는 MG의 경과를 호전시키기 위하여 임신 기간 중의 흉선절제술에 대한 권고사항은 없다.

임신이라는 이유로 임신 기간 중에 약물 치료를 변경하는 것은 좋지 않으며,[11] 임신 전에 병의 중증도와 태아에 미치는 영향을 고려하여 치료 약제를 선택하고 유지하여야 한다.

항콜린에스터라제: USA FDA category B-C.SAFE.MG 증상 치료를 위한 일차선택약으로 임신 시에도 가장 중요한 치료약이며, edrophonium (FDA C), neostigmine (FDA C), pyridostigmine (FDA B)이 여기에 속한다. Pyridostigmine bromide (Mestinon)이 다른 약제에 비하여 작용 시간이 길고 무스카린 부작용이 적어서 가장 널리 사용된다. 치료 용량의 4~8배를 복용(하루 1500~3000mg)한 산모에서 소두증 아기가 태어난 증례보고는 있었지만,[18] pyridostigmine은 임신 기간 동안 치료 용량(〈600mg/d)에서는 50여년 동안 안전하게 사용되어 오고 있다.[6,10,19]

코르티코스테로이드: USA FDA category B (prednisone). SAFE.대부분의 MG 환자에서 효과적인 치료제이며, 안전하기 때문에 임신을 계획하거나 임신 중에 면역억제제 치료가 필요한 경우에 일차적으로 사용할 수 있다.[10,19] 기형유발효과는 거의 없으며, 구개열(cleft palate)의 발생을 조금 증가시킨다(<1%).[20]고용량의코르티코스테로이드 사용이 조기양막파열과 관계 있을 수 있다는 보고도 있다.

아자티오프린(azathioprine): USA FDA category D. PROBABLY SAFE. 아자티오프린은 수태(conception)를 할 때 사용이 권고되지 않으며 임신 전에 중단이나 감량이 필요하다. 그러나, 실제로는 사람의 임신시기에 치료 용량이 사용되어 기형을 유발했다는 증거는 없으며, 아자티오프린 사용 중에 성공적인 임신과 출산이 보고되고 있다. 염증성장질환과 장기이식을 받은 산모에서 사용되어 왔지만, 아자티오프린에 선택적인 기형 양상은 보고된 바 없다. 아자티오프린은 태반을 통과하여 태아에게 전달되지만, 태아 간에는 활동성 대사물로 변환하는 효소가 존재하지 않아서 태아의 기형 형성을 억제하는 것으로 추측하고 있다.[21] 그러나, 신생아에서 백혈구감소, 빈혈, 혈소판감소, 면역글로불린감소, 흉선위축 등이 보고되었고, 골수억제와 면역억제의 위험성이 있다.[10,19]

시클로스포린(cyclosporine): USA FDA category C. PROBABLY SAFE.토끼에서는 지속적인 콩팥결핍이 보고되었지만, 사람에서는 주요 기형유발물질은 아니며, 이 약에 특징적인 기형 형태는 알려진 바 없다. 태반을 통과하여 태아에게 전달되며, 일반적으로 기형유발 위험성은 약한 것으로 받아들여지지만, 자연유산, 미숙아, 저체중에 대하여 중등도의 위험성이 있다. 임신 위험성에 대한 자료는 아직 부족한 상태이며, 시클로스포린의 임신에서 사용은 권고되지 않는다.[10,19]

Mycophenolatemofetil (MMF): USA FDA category C. UNKNOWN. 쥐와 토끼에서 주로 두부와 눈의 기형 출산이 확인되었으며, 임신시에 사용되어서는 안 된다. MMF를 중단한 후에도 6주 이상은 피임을 한 후 임신을 시도해야 한다.[10]

이외에 methotrexate (FDA X, NOT SAFE)와 cyclophosphamide (FDA D, NOT SAFE)도 임시에서는 금기에 해당한다.[10,19]

3) 중증근무력증 환자의 출산 관리

대부분 자연분만을 통한 출산이 가능하다. MG는 평활근에는 영향을 미치지 않기 때문에, 진통 1기에는 영향이 없다.[10] 진통 2기에는 복부의 횡문근을 사용하기 때문에 진통

중에 MG의 피로현상이 발생하여 탈진할 가능성이 있고, 겸자분만이나 진공분만과 같은 보조분만이 필요할 수 있다.[10] MG 환자에서 제왕절개술이 더 많이 사용되지만, 수술을 통한 분만은 MG에서 마취와 관련된 위험성이 증가할 수 있어서, MG의 심한 악화, 근무력증위기, 산과적 문제가 있는 경우에만 시행하는 것이 좋다. 기도 확보가 가능한 인력과 기구를 확보한 상태에서 분만을 진행하여야 한다. 진통과 분만 시, 항콜린에스터라제는 위에서의 흡수도가 떨어질 가능성이 있으므로 비경구요법으로 투약해야 하며, neostigmine의 사용이 추천되는데, 경구 pyridostigmine 60 mg (1 tablet)은 neostigmine 근주 1.5 mg이나 정주 0.5 mg에 해당한다.[10]코르티코스테로이드를 사용하던 산모는 동일한 투약을 유지하며, 필요하다면 스트레스 용량으로 50-100mg을 추가로 투약할 수 있다.[10] 출산 후 3주간 MG의 악화가 잘 일어나는 기간이며, 임신 전의 약 용량으로 유지함이 적절하다.

마취가 필요한 경우는 경막외마취가 추천되며, 비탈분극성근이완제는 작용이 세고 오래갈 수 있기 때문에 가능하면 피해야 한다.

3. 중증근무력증 환자의 신생아 관리

1) 신생아중증근무력증과 관련된 질환

MG 산모에게서 태어난 신생아의 10-20%는 신생아MG의 증상을 보인다.[10] IgG는 태반을 통과하고 IgA와 IgM은 태반을 통과하지 못하는데, MG의 AChR Ab는 IgG로 이루어져 있어서 태아에게 전달되어 근무력 증상을 유발시키며, 엄마에게서 유래한 항체가 붕괴되면서 근무력 증상이 호전된다. 신생아에서 증상은 산모를 통해 함께 전달된 항콜린에스터라제의 영향으로 출생 직후에 증상이 시작되지는 않으며, 출생 12~48시간 경과 후에 증상 발생이 가장 흔하고 대개 3주 정도 지속되지만, 4개월 까지도 증상이 남아있을 수 있다. 소아기 MG로 이어지지는 않지만, MG 산모에서 태어난 모든 신생아는 근력, 호흡기능, 구음 기능에 대해서 주의 깊게 봐야 한다. 초기 증상은 축 늘어지고, 잘 먹지 못하며, Moro 반사가 약하고, 울음이 매우 약하며, 안검하수와 호흡장애를 보인다. 엄마의 MG 증상 정도나 AChR Ab의 혈중 농도와 신생아MG 발생 여부와 연관성을 찾을 수 없으며, AChR Ab 음성인 경우에도 발생한 경우가 보고되었다. 항체 음성 산모에서 보고된 신생아MG의 일부는 MuSK 항체 양성이었을 가능성도 배재할 수 없다.[22] 그러나, 산모에 대한 적극적인 MG 치료가 신생아MG 발생을 줄일 것으로 기대하며, 임신 전의 흉선절제술이 신생아MG 빈도를 줄인다는 연구도 있었다.[10] AChR Ab에는 성인형과 태아형이 있으며, 산모의 항체가 태아형 비율이 높으면 산모의 증상은 미약하더라도 신생아MG 발생 가능성이 높아지고, 성인형 비율이 높으면 산모의 증상은 심하지만 신생아MG의 발생 가능성은 떨어진다고 할 수 있다.[19] 신생아MG 환자의 4분의 3 정도에서 항콜린에스터라제 치료가 필요하며 증상 개선에 효과적이다. 인공호흡기 치료가 필요한 경우도 있으며 혈장교환술이나정맥면역글로불린을 사용할 수 있다.

매우 드물게 MG 산모의 태아에서 선천다발관절굽음증(arthrogryposis multiplex congenita)이 보고되고 있는데, 산모의 AChR Ab 항체에 의하여 태아 움직임이 감소하면서 비진행성 다발성 관절구축을 보인다. 선천다발관절굽음증에서 폐형성저하(pulmonary hypoplasia)나 양수과다 등이 동반될 수 있으며 사산이나 영아사망의 원인이 될 수 있으므로, 초음파검사로 태아 움직임과 양수 양을 자주 확인하는 것이 좋다. 증상이 없는 산모에서도 발생 가능하므로 MG 산모에게 매우 드물게는 선천다발관절굽음증이 발생할 수도 있음을 알리는 것이 좋다.[9-11]

2) 모유수유

MG 환자에서 모유수유는 금기가 아니며, 모유수유의 장점을 고려할 때 권장해야 한다. 그러나, AChR Ab가 모유를 통해서 아기한테 전달되기 때문에 신생아MG의 경우에는 모유수유에 신중해야 하며 모유수유를 하지 않는 것이 좋다.

항콜린에스터라제와 코르티코스테로이드는 모유를 통해서 아기에게 전달되는 양이 매우 적으며 모유수유에 안전하다. 그러나 고용량 항콜린에스터라제를 사용하는 경우에는 아기에게서 복부 불쾌감을 유발할 수 있다. 코르티코스테로이드는 엄마가 복용 4시간 후에 모유수유를 한다면 아기에게 전달되는 스테로이드 양을 더욱 줄일 수 있다.[19]

아자티오프린도 모유로 전달되는 양은 매우 적고, 아기에게 직접적인 해를 준다는 보고는 적지만, 이론적으로 골수억제, 감염 가능성과 췌장염의 가능성이 있기 때문에 모유수유는 피해야 한다. 이외에 시클로스포린에서도 모유수유를 피해야 하며, MMF, methotrexate, cyclophosphamide를 사용하는 MG 환자에서 모유수유는 금기이다.[19]

결 론

임신이 MG의 장기간의 예후에 영향을 주지는 않지만, 임신 기간과 임신 후 3주 동안 MG를 악화시킬 수 있고, 임신

전부터 산모와 태아에 안전한 약을 사용해야 하기 때문에, 신경과 의사는 가임기 여성에게 임신과 MG와의 관련성을 미리 설명해주고, 임신을 원할 경우 계획적으로 진행하도록 도와주어야 한다. 임신 후에는 산부인과와 협조하여 초음파 태아 감시를 포함한 정기적인 산전 진찰이 필요하고, 출산 시에는 산모의 호흡 마비 가능성과 신생아MG의 발생 가능성을 고려하여 즉각적인 호흡 유지와 중환자실 사용이 가능하고, 소아청소년과 의사와 신생아 중환자실의 도움이 가능한 곳에서 분만을 시도하는 것이 필요하다.

REFERENCES

1. Phillips LH, 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:407-412.
2. Ciafaloni E, Massey JM. Myasthenia gravis and pregnancy. *Neurol Clin* 2004;22:771-782.
3. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-490.
4. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun* 2010;34:287-299.
5. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999;52:447-452.
6. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:21-25.
7. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology* 2003;61:1362-1366.
8. Roth TC, Raths J, Carboni G, Rosler K, Schmid RA. Effect of pregnancy and birth on the course of myasthenia gravis before or after transsternal radical thymectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:231-235.
9. Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L, Salinas V, Estanol B, da Silva O. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5:42.
10. Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, Bentivoglio G, Ragni N. Myasthenia gravis during pregnancy. *Expert Rev Neurother* 2008;8:979-988.
11. Stafford IP, Dildy GA. Myasthenia gravis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:48-56.
12. Brenner T, Beyth Y, Abramsky O. Inhibitory effect of alpha-fetoprotein on the binding of myasthenia gravis antibody to acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:3635-3639.
13. Plauche WC. Myasthenia gravis in mothers and their newborns. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:82-99.
14. Verspyck E, Mandelbrot L, Dommergues M, Huon C, Woimant F, Baumann C, et al. Myasthenia gravis with polyhydramnios in the fetus of an asymptomatic mother. *Prenat Diagn* 1993;13:539-542.
15. Samuels P, Pfeifer SM. Autoimmune diseases in pregnancy. The obstetrician's view. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15:307-322.
16. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.
17. Roth T, Ackermann R, Stein R, Inderbitzi R, Rosler K, Schmid RA. Thirteen years follow-up after radical transsternal thymectomy for myasthenia gravis. Do short-term results predict long-term outcome? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:664-670.
18. Polizzi A, Ruggieri M, Vincent A. Pyridostigmine-induced microcephaly. *Neurology* 2001;56:1606-1607.
19. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:129-138.
20. Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998;58:2-5.
21. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610-619.
22. Niks EH, Verrips A, Semmekrot BA, Prick MJ, Vincent A, van Tol MJ, et al. A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-musk antibodies. *Neurology* 2008;70:1215-1216.

악성신생물환자에서의 신경근육질환

김 상 범
경희대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Neuromuscular Disorders with Cancer

Sang-Beom Kim, MD, PhD
Department of Neurology, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Neuromuscular disorders are common in patients with cancer. Their occurrence depends on several factors, such as the type of malignancy, tumor type, time course of the malignancy, and different types of treatment. Miscellaneous other conditions, such as metabolic, paraneoplastic, and infectious causes of neuromuscular dysfunction, occur. The distribution of symptoms and signs varies. Focal and asymmetrical symptoms and signs point to a focal lesion, which may be caused by the tumor or its metastases, and also by treatment such as surgery or radiotherapy. The most common distribution is bilateral and symmetrical, as in neuropathies and myopathies, and most neuromuscular transmission disorders. Pain is often caused by lesions of the neuromuscular system, and can be a localizing sign. Several types of polyneuropathy exist: paraneoplastic neuropathies can appear before the onset of cancer or may lead to the detection of cancer. The most frequent types of neuropathy in patients with cancer are chemotherapy-induced neuropathies, which may be a dose-limiting factor for treatment. In clinical practice, direct involvement of the peripheral nervous system by cancer is as important as systemic effects on the peripheral nerve structures.

Key Words: Cancer, Neuromuscular disorder, Paraneoplastic neurological syndrome

서 론

악성신생물환자에서신경근육계 합병증은 드물지 않다. 이러한 발생은 다음과 같은 몇가지 요인들에 의해 좌우되는데, 종양과 관련된 시간적 경과 (종양이 발생된 시초인지 진행중인지), 종양의 유형 (고형 종양인지 혈액암인지), 치료여부 (치료하지 않거나, 수술 또는 방사선치료, 항암화학요법, 기타 치료) 그리고 다른 여러 상황들 (신생물성, 대사성, 신생물딸림성, 감염 및 그 밖의 경우)에 따른다. 본 장에서는 신경근육계의 해부학적 계통에 따라 악성신생물의 신경근육계 합병증을 다루고자 한다.[1]

Sang-Beom Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong,
#149, Sangil-dong Gangdong-gu, Seoul 134 - 727, Koreal
Tel: +82-2-440-6168 Fax:+82-2-440-7242
E-mail: sbkim@khu.ac.kr

본 론

1. 뇌신경

종양환자에서 뇌신경이 침범되는 경우는 흔하다. 또한 역으로 종양은 다발성 뇌신경 마비의 빈번한 원인이기도 하다. 종양의 종류는 다양한데 일차적인 내인성 뇌신경종양과 전이성 종양으로 나누어 볼 수 있다. 또한 뇌수막암종증은 뇌신경을 침범하거나 압박해서 뇌신경이상을 일으킨다. 종양침윤에 의해 신경비대가 발생하기도 한다. 진단과정은 보통 영상검상와 국소종양에 대한 조직검사로 이루어지는데 뇌수막암종증이 의심되면 뇌척수액검사를 시행하기도 한다. 비종양성 원인으로 뇌신경이 손상되는 원인으로 항암화학요법이나 방사선치료에 의한 독성이 있다. 방사선치료를 받는 환자들은 시신경에 대해 방사선조사를 하는 경우를 피하기 위해 주의가 필요하다. 국소감염이나 뇌척수액감염 또한 면역이 억제된 환자에서 고려되어야 한다. 악성종양환자에서 뇌신경병변이 발생하는 경우는 보통 치료에 따른 부작용이 아

닌 한 전이를 시사한다.[2]

임상적으로 뇌신경이 침범되는 경우를 나눠보면 다음과 같다.

1) 중추성병변

뇌신경이 뇌 내에서 주행하는 경로 또는 뇌/뇌간밖으로 나오는 출구에서 압박이나 침윤되는 경우를 말한다.중추성뇌신경병변은 흔히 다른 중추성 신경학적 징후를 동반하며 전이나 혈관성 원인을 찾아야 한다. 진단이 어렵지는 않으나 드물게 신경핵이나뇌내 신경주행경로에 작은 전이가 발생할 경우 말초성뇌신경병변과 감별이 어려울 수 있다.

2) 두개내와두개저출구병변

뇌 및 뇌간출구를 나온 다음 뇌신경은 두개내 경로를 주행하게 되는데 이는 병변국소화에 도움이 된다. 두개내 주행 중 뇌신경은 지주막하 공간, 혈관, 경질막, 두개골 근처로 지나게 되는데 이러한 부위들로 전이가 되거나 뇌수막암종증이 발생할 경우 단발성 또는 다발성 뇌신경 압박이나 침윤이 생긴다. 경질막종양은 전이 또는 일차적으로 발생하며 골 전이 또한 뇌신경압박을 일으킨다. 경사대와해면정맥동 부위가 자주 침범된다. 안확으로 전이되는 경우 시운동계가 손상되어 안구돌출증이 발생하기도 한다. 전이는 보통 안확첨부와안확조직내에 생기며 외안근에는 드물다.

두개저로의 전이는 국소통증이 특징인데, 안확, 안장옆, 두개저 가운데 우묵, 목정맥구멍, 뒤통수뼈 관절융기 등에서 나타난다. 관련된 악성신생물은 유방암이 대표적이며 폐암, 전립선암 등이다.국소비인두종양도 주위 조직으로 침범해서 뇌손경손상을 일으킨다. 림프종성 육아종증도 광범위한 종양침윤을 보인다.

비종양성두개내 뇌신경이상은 드물지만 vinka alkaloid 독성과 방사선치료로 인해 유발되기도 한다. 방사선치료를 하게 되면 조사 부위에 따라 다양한 뇌신경손상이 발생한다. 삼차신경과 안면신경은 청신경종을 방사선수술과 감마나이프로 수술했을 때 손상이 발생할 위험성이 크다. 재래식 방사선치료를 안장 및 해면정맥동에 조사했을 때 동안신경병이 발생하기도 한다. 방사선치료 후 발생하는 신경근육긴장증은외안근과 안면 및 삼차신경지배를 받는 근육에서 보고되었다.

뇌신경병변의 감별진단으로 뇌척수액감염이 반드시 고려되어야 하며 결핵 및 진균감염도 포함된다. 가장 흔한 두개내 감염 중 하나는 삼차신경을 침범하는 대상포진이다.

3) 두개외 (안면, 경부, 종격동)뇌신경병변

뇌신경은 안면 및 경부에서의 종양에 의해서도 손상된다. 안면신경손상의 두개외 원인은 두개내원인보다 적은 빈도를 차지하나 종양의 유형과 위치에 따라 좌우된다. 두부 및 경부 종양은 국소적으로 퍼지며, 원위부 종양에서 경부림프절로의 전이는 보통 하부 뇌신경손상을 일으킨다. 호너증후군은교감신경절 또는 경동맥의 병변으로 발생하며, 경동맥동으로 침윤되면 실신과 저혈압 같은 자율신경계증상이 나타난다. 귀, 코, 인후 등의 종양이 가장 흔하지만 안면종양이 안면 및 삼차신경을 따라 구심성으로 진행되기도 한다. 종격동 악성종양과 림프절 전이, 갑상선암도쉰소리를 일으키는 되돌이후두신경병변을 일으킨다. 종양침범 뿐 아니라 수술이나 방사선치료 같은 치료적 개입도 뇌신경병변을 유발한다. 방사선치료는 되돌이후두신경 및 설하신경마비를 일으킬 수 있으며 방사선동위원소치료 역시 되돌이후두신경손상을 일으키며 이하선암에 대한 방사선치료가 말초성안면신경마비를 발생시킨다. 외과수술로 인한 대표적인 신경손상은 상부경부신경총 손상인데 경부박리를 통해 경부신경총 뿐만 아니라 덧신경이 손상되기도 한다. 등세모근이 위축됨에도 불구하고 덧신경손상이 종종 간과되며, 환자는 어깨 통증을 호소하기도 한다. 개방 전두엽 및 측두엽 뇌종양 수술은 종종 입쪽안면신경잔자기 손상을 일으켜 미용적인 문제를 만들기도 한다.

4) 신경근육전달장애, 신경근육긴장증, 아밀로이드 침착과 같은 기타 병변

뇌신경의 해부학적 분류와는 별도로 여러 다양한 상황들이 뇌신경손상을 일으킬 수 있다. 일시적이고 기복적인 뇌신경이상은 흉선종환자에서의중증근무력증과램버트-이튼근무력증후군에서 보일 수 있고, oxaliplatimun 사용으로 인해 후두근육에서 신경근육긴장증이 발생하기도 한다. 또한 근육내 전이, 유리체액으로의 림프종 전파, 혀와 인두근육으로의 아밀로이드 침착도 보고되었다. numb chin 증후군은 하악전이 및 연수경질막암종증의 징후이기도 하나 신생물딸림장애로 인한 삼차신경의 신경절염으로 생길 수도 있다.

2. 운동신경세포질환

운동신경세포질환과 악성신생물과의 관련성은 오랫동안 논란이 되어온 주제이다. 다음과 같은 네 범주가 고려된다. 전통적인 근위축측삭경화증, 비교적 정의가 명확하지 못한 하위운동신경세포질환, 신생물딸림증후군에서의 운동신경

세포위약, 하위운동신경세포질환없이 일차적으로 피라미드로의 일차변성이 발생하는 원발측삭경화증이다.[3]

1) 근위축측삭경화증

역사적으로 근위축측삭경화증은 신생물딸림질환의 일종이라 추론되었다. 근위축측삭경화증의 발병기전에서 면역학적 원인 관련성은 이 질환이 암, 림프종, 단세포군감마글로불린병, 신경항원에 대한 혈청항체 등과 연관될 때 고려되었으나 아직 해결 중인 주제이다. 최근까지 근위축측삭경화증과 암과의 관련성은 엄격하게 규명된 바는 없으며, 한 환자에서 우연히 병발한 것으로 보는 것이 일반적이다. 임상적으로 산발성과 종양관련 근위축측삭경화증의 차이는 없다고 알려졌다.

2) 하위운동신경세포질환

하위운동신경세포질환은 드문 질환으로 주로 림프종 등의 악성신생물과 국소적 방사선치료의 지연 효과, 파라단백혈증과 같은 상황에서 보고되었다. 임상적으로 양하지 근력약화로 이완불완전마비가 발생하고, 앞뿔세포 소실이 진행되어 근육의 위약과 위축이 생긴다. 감각증상과 상위운동신경세포 징후는 나타나지 않는다. 진행성 근력약화는 척수압박, 말초신경병, 근육병 등과의 감별진단을 필요로 한다.

3) 암관련 하위운동신경세포질환

암관련 하위운동신경세포질환 역시 드물다. 림프종 환자에서 앞뿔세포의 소실과 하위운동신경세포 약화가 특징이며, 발생빈도는 명확하지 않다.

4) 방사선조사후 하위운동신경세포질환

하부 척수와 말총부위에 방사선 치료 후 발생하며, 임상적으로 치료 후 수개월-수년 경과한 뒤 양측 하지의 하위운동신경세포 약화와 이완불완전마비가 생긴다. dropped head 증후군은 경부에 방사선치료 후 발생하기도 하는 것으로 보고되었으며 운동신경세포질환으로 생각된다.

5) 파라단백혈증과 하위운동신경세포질환

관찰연구에서 림프종, 호지킨병, 파라단백혈증과 같은 질환에서 운동신경세포질환의 빈도가 증가하는 것이 제안되었고, 이는 면역학적 발병기전을 고려한 치료를 생각해 볼 수 있게 한다.

6) 신생물딸림증후군에서 하위운동신경세포위약

신생물딸림뇌척수염과 같은 신생물딸림신경질환에 대한 연구에서 운동신경세포의 소실이 보고되었고, 이는 신생물딸림증후군의 전신효과의 일부로 하위운동신경세포약화가 발생하는 것으로 생각된다. 말초신경병과 동반하기도 한다.

7) 원발측삭경화증

피질연수로와 피질척수로의 변성으로 하지부터 시작하여 상지로 진행하는 강직이 나타난다. 거짓연수마비 징후도 관찰되는데 운동신경세포질환의 일부로 생각된다. 병의 진행은 느린 편이며, 소수에서 암과 관련된 신생물딸림증후군으로 보고되었다. 현재 암과의 관련성은 희박하다고 보여져 더 많은 관찰이 필요하다.

8) 암과 신경뿌리

신경뿌리 침범은 암환자에서 흔하며, 척추전이로 발생하거나 수막침범으로 생기기도 한다. 또한 척추의 골다공증성 압박골절로도 흔히 발생하며 드물게는 대상포진이나 척추추간판염과 같은 감염으로 생기기도 한다. 암환자의 약 40% 에서 부검시 척추전이가 관찰되나 척수압박은 2-4% 정도이다

9) 신생물성 손상

척추는 가장 흔한 골전이 부위이면서 다발성골수종과 같은 종양의 발병 부위이기도 하다. 흉추가가장 흔하며 이어서 요추 및 경추순이다. 전이가 국소적으로 확장되기도 하고 척추옆 종양이 척추사이구멍이나 신경뿌리를 따라 구심성으로 척수를 압박할 수 있다. 경질막외로 침범이 되면 척수가 압박되어 긴신경로징후가 나타난다. 남성에서 가장 흔한 암은 폐암이며, 여성에서는 유방암이다. 또한 특이적으로 척추로 전이되는 다른 암으로는 전립선암, 신세포암, 다발성 골수종 등이 있다. 연질뇌척수막 전이는 암환자의 5%에서 보이는데, 보통 중추신경계, 뇌신경, 척수 증상들이 복합적으로 나타난다. 다발신경뿌리병으로 발현되기도 하며 요천추신경뿌리가 침범되면 하반신마비가 생기기도 한다. 고형암보다혈액암에서 더 자주 발생한다. 척추전이의 전형적인 임상상은 국소요통인데, 침범된 신경뿌리분절에서 편측 또는 양측 띠모양의 통증이 신경병통증양상으로 나타난다. X선, CT, MRI, PET 과 같은 진단영상으로 신생물성 병변을 확인할 수 있는데, 단순X선촬영에 음성이라 해도 척추전이를 배제할 수 없다. 특히 척추옆종양은 발견되지 않을 수 있으며 다발성 척추전이는 MRI 를 통해 감별해야 한다. 중추신경계 증상

과 뇌신경병변과 동반된 다발신경뿌리병변은뇌수막파종을 의미하며, 요천추신경뿌리가 흔한 것은 뇌척수액 역동학과 관련된다.

신경뿌리는 종양의 압박, 종양세포의 침윤, 병적골절로 인한 이차적인 신경뿌리압박 등으로 손상되는데, 운동결손, 감각 및 건반사 소실, 신경뿌리통증 등을 일으킨다. 다발신경뿌리증상의 분포는 연질뇌척수막 전이를 시사한다. 또한 슈반세포종, 신경섬유종, 수막종, 뇌실막세포종, 아밀로이드종과 같은 조직학적으로 양성인 종양들도 신경뿌리를 압박하여증상을 일으킨다.

치료는 종양의 유형과 국소침범양상에 따라 달라지는데, 국소 방사선치료, 외과적 수술, 중재방사선시술 등이 사용된다. 연질뇌척수막질환은 전신 및 경질막내 화학요법과 방사선치료를 하며, 통증에 대해서는 전통적인 진통제, 아편유사제, 신경통증약제, 스테로이드 사용, 국소 방사선조사 및 외과적 시술 등을 시행한다. 신경뿌리병변 및 긴신경로징후를 동반한 국소요통은 척수압박을 시사하는 소견이므로 주의를 요한다.

10) 치료관련, 대사성, 기타 다른 원인

치료관련 및 대사성 원인은 보통 스테로이드 치료와 관련된다. 장기적인 스테로이드제와

항경련제의 사용은 골다공증 위험을 증가시켜 척추의 골다공증성 압박골절이 발생할 수도 있다. 갑자기 발생한 척추통증과 신경뿌리증상이 특징적인 임상양상으로서, 영상검사를 통해 기존의 신생물성 원인을 배제해야 한다.

(1) 방사선신경뿌리병증

방사선치료 후 신경뿌리, 척수, 신경총 등에 손상이 생기는데, 상당히 오랜 기간 후에 발생할 수 있다. 하위운동신경약화 증상이 치료 후 수개월 또는 수년이 지나 지연되어 발생한다.

(2) 독성

척수마취 및 항암제와 항생제의 경질막내 주입으로 뇌척수액 구획내 염증을 일으킬 수 있어 병변의 원인으로 고려할 필요도 있다.

(3) 신생물딸림성

신생물딸림성 신경뿌리 증상은 드물며 전통적인 신생물딸림증후군으로 간주되지 않는다. 느린비틀림운동을 동반한 통증성감각신경세포병으로 발현되면 경부척수압박이나 경추다발신경뿌리병 등을 감별해야 한다.

(4) 감염

세균감염은 척추추간판염과 척추농양을 만들지만암에 질병특이적인 감염은 없다. 면역억제환자에서 발생하며, 신경뿌리염을 일으키는 대상포진이 가장 흔하고, 광범위하게 퍼지면 herpes zoster generalisatus 가 된다. 드물게 대상포진이 운동신경만 침범하기도 한다. 기타 *Borrelia, Brucella, Listeria monocytogenes, Chlamydia pneumonia, Treponema Pallidum* 등이 잠재적으로 감염성 다발신경뿌리염을 일으킬 수 있다.

(5) 기타

암환자에서의 하부요통은 척추전이 가능성을 배제해야 한다. 신경뿌리의 국소 아밀로이드종도 가능성이 있으며, 기타 추간판탈출, 경질막외 농양, 혈종 등도 감별이 필요하다.

11) 요통의 치료

암환자에서의 요통은 국소 전이를 시사한다. 띠모양의 통증은 침범된 분절을 알려주며, 다발신경뿌리 증상과 징후는 수막침범과 다발분절손상을 의미한다. 영상검사가 확진을 위해 필요하며, 병인에 따라 국소 또는 전신치료를 시작한다. 또한 통증 치료 및 정형외과적 안정이 요구되기도 한다.

3. 경부 및 상완신경총

경부 및 상완신경총은 국소종양이 발병하는 부위이면서, 폐암, 유방암, 림프종 등의 종양이 전이되거나 침범하는 부위가 되기도 한다. 종양이 상완신경총으로 침윤될 뿐만 아니라 구심성으로 전파되어 신경뿌리를 지나 경질막외공간으로 진행하여 신경뿌리 침윤 및 경질막외 척수압박을 일으키기도 한다. 경부신경총은 주로 이비인후 종양에 의해 침범되나 직접 또는 두개저 침윤 등의 방법으로 하부 뇌신경을 손상시킨다. 두개외대혈관도 침범되며, 신경병통증 양상을 가진 둔하면서 쑤시는 통증이 경부신경총의 임상 증상이다. 어깨 주위로 통증이 느껴지고, 피부분지로 분포된다. 하부 뇌신경 및 횡격막신경 손상도 발생할 수 있다.[4]

상완신경총은 복잡한 구조로 되어 있어, 상부상완신경총, 하부상완신경총, 전체상완신경총 손상 등으로 구별할 수 있다. 하부상완신경총병변은림프절과 폐첨부가 가까이 있어 신생물성 침범이 흔히 발생하고, 상부상완신경총병변은 주로 방사선치료에 의해 발생한다. 신생물성 상완신경총병은 폐암과 유방암에서 주로 발생하나, 방사선신경총병 등과의 감별이 필요하다. 쇄골상림프절이 침윤되면 C5와 C6 신경뿌리섬유가 손상될 수 있으나 드물다. 악성종양으로 인한 상완신경총병 환자들은 어깨에서 시작된 통증이 위팔의 내측과 후측 및 아래팔의 내측으로 방사된다. 겨드랑이 통증은 상부

흉수신경뿌리 침범을 시사한다. 침범 부위에 따라 신경뿌리 통증증후군이 다양하게 발생한다. 운동, 감각, 자율신경 등이 침범되어 나타나는 신경학적 징후는 지연되어 나타날 수 있어, 증상 발생시에는 신경학적으로 정상소견을 보일 수 있다. 무감각하거나 저린 증상이 4-5손가락에서 종종 느껴진다. 위팔 내측의 감각소실소견은 근치적유방절제술 후 발생할 수 있는 늑간상완신경병으로 오인할 수 있다. 손의 작은 근육들의 위축이 시작된 후 손가락굽힘근의 근력이 약화된다. 교감신경체간의 손상은 호너증후군을 일으키는데 이는 구심성 전파를 시사한다.[5]

1) 검사

MRI는 CT보다 우수하게 신경총의전이병변을 평가하는 영상방법이다. 신경총근처의 종양이나 전이성 침윤을 확인할 수 있다. FDG-PET은 CT와 같이 촬영하면 해부학적 국소화와 진단적 정확성을 증진시킨다. 드물게 시험적 수술로 신경총병변을 확인하는 것이 필요할 수도 있다. 신경근전도검사 등의 전기진단법으로 병변의 국소해부학 소견을 규명할 수 있다. 방사선신경총병의 근전도검사에서는 근육잔떨림방전 소견이 관찰된다.

2) 신생물성 손상

상완신경총의 신생물성 손상은 압박, 침윤, 침범 및 이의 복합으로 발생한다. Pancoast 종양(상부폐고랑 종양 또는 흉부입구종양)은 보통 폐암으로 발생하는데 임상적으로 어깨통증이 하부상완신경총경로를 따라 손으로 방사된다. 호너증후군도 종종 동반된다. 통증이 유일한 증상일 수 있으며, 신경학적 징후가 발현되기 전에 나타난다. 환자의 절반 정도에서 경질막외 척수압박이 발생하며, X선검사로 상부 갈비뼈, 척추, 가로돌기의 뼈손상을알 수 있다. CT와 MRI로 더 자세히 국소해부학적 분석을 할 수 있으며, 신경근전도검사도 도움이 된다. 예후는 보통 불량하며, 기존 암의 전파여부에 좌우된다. 수술과 방사선치료를 고려하는 경우도 있다.

유방암에서 상완신경총병은 보통 진단 후 수년이 경과한 뒤 발생하는 지연성 합병증으로서, 신생물침윤은 겨드랑이 림프절 외측군으로부터 림프전이로 나타난다. 어깨 통증은 팔로 방사되고 운동 및 감각이상이 나타난다. 신경뿌리를 따라서 근위부로 전파되어 척수를 압박하는 경질막외종괴를 만들기도 한다. 수년전에 방사선치료를 받은 유방암환자들은 전이성상완신경총병과방사선유도신경총병을 감별하는 것이 필요하다.

또한 림프종이 상완신경총을 침범하기도 하는데, 대체로 지연성 합병증이다. 비후된 림프절이 상완신경총과 말초신경을 압박하기도 하지만 신경자체로 침윤하기도 한다. 호지킨병환자의 10-15%에서 신경총침범이 발생하며, 상부상완신경총(C5/C6)이 가장 흔히 손상된다.

3) 다른 상완신경총 종양

상완신경총의 고유 종양은 신경집과비신경집 종양으로 나뉜다. 양성 신경집종양이 가장 흔하며, 신경섬유종과슈반세포종으로 구성된다. 악성신경집종양은악성슈반세포종과 신경원성 육종이 해당된다. 슈반세포종은상부상완신경총을 가장 흔히 침범하고 제1형 신경섬유종증은 다발신경종양을 동반하는데 광범위하게 전파되기도 한다.

4) 대사성 독성 및 치료관련 다른 원인들

대사성 원인 및 화학요법으로 인한 독성은 상완신경총병과 임상적으로 큰 연관은 드물다. 방사선치료로 인한 신경총병은상황에 따라 조기, 지연, 후기 합병증으로 나뉘는데, 조기에 발생하는 이상은 전도장애에 기인하나, 나머지 유형은 방사선유도혈관병증에 따른 방사선섬유화를 원인으로 본다. 조기합병증은 드물지만 후기합병증은 비교적 흔해 신생물 재발과 구별해야 한다. 방사선치료와 방사선치료로 인한 상완신경총병 발생 시점 사이 간격의 중앙값은 1-4년이다. 지연성방사선상완신경총병은 서서히 진행하는 경과를 보이며, 통증보다는 감각증상, 근력약화 및 위축 등의 증상을 나타낸다. 림프부종은 방사선신경총병환자에서 흔히 발생하여 환자의 삶의 질을 저하시킨다. 합병증의 발생률은 총조사량과 분획별 조사량에 따라 증가한다. mantle field (경부, 흉부, 상완 등의 방사선조사 부위) 조사동안 발생한 상완신경총병도 보고되었으나, 최근 조사방법과 더불어 방사선신경총병의 빈도는 감소하고 있다.

5) 신생물딸림성

신생물딸림성상완신경총병은 전통적인 신생물딸림증후군으로 간주되지 않는다. 증례는 보고되고 있으나 임상적 관련성은 명확하지 않다.

6) 염증성

염증성 원인도 존재하는데, 폐감염으로 인한 Pancoast 유사 증후군이 보고되었다.

7) 상완신경총병의 다른 원인 및 감별진단

방사선치료 후 발생하는 쇄골하동맥폐색, 액와/쇄골하정맥혈전증, 신경섬유종증, 신경통근육위축증 등으로도 상완신경총병이 발생할 수 있으며, 늑간상완신경손상으로 발생하는 유방절제술후 증후군, 신경종형성, 개흉술후 증후군 등의 통증증후군과도 감별해야 한다.

8) 치료

신생물성 상완신경총병변은 주로 방사선치료를 한다. 3000-5000cGY로 방사선치료를 진행라면 통증이 상당히 감소한다. 운동 및 감각결손에 대한 반응은 좋지 않다. 종양은 전체 상완신경총으로 퍼져 완전마비가 발생하기도 하며 자율신경증상이 생기기도 한다. 림프부종과 정맥폐색, 혈전증 등이 지연성 합병증으로 나타난다. 통증조절은 경구나 척수주입을 통한 아편유사제 등의 약제로 하는데, 신경병성 통증의 조절은 중요하다. 수술적 치료는 신경학적 결손을 보이는 선택된 증례에서 고려한다. 종양이 재발하였을 때, 방사선치료를 반복할지의 여부는 개별상황에 따라 결정된다. 화학요법과 호르몬 치료가 통증 완화에 도움이 되며, 통증조절을 위해서 약제 뿐만 아니라 국소신경차단이나 침습적 방법이 사용된다.

4. 요천추신경총

부인과암, 소화기암, 전립선암, 림프종, 국소육종 등이 요천추신경총을 침범한다. 통증이 가장 두드러진 증상이며, 허리오목, 고관절, 둔부 등으로 방사된다. 상완신경총병에서처럼, 방사선조사과거력이 있는 암환자는 방사선신경총병을 반드시 감별해야 한다. 천추신경총병변이 있는 경우, 비뇨기과적 및 부인과적 선별검사가 진단에 도움이 되며, CT, MRI, 초음파 같은 영상학적 방법들이 쓰인다. 전기생리학적 검사가 병변의 국소화할 수 있으며, 근전도소견으로방사선신경총병을 진단하는데 도움이 될 수 있다.[6]

1) 신생물성

암종 및 림프종이 요천추신경총을 침범할 수 있는데, 자궁, 난소, 직장, 전립선 등으로부터 직접 침습하거나 전이가 일어난다. 국소적으로 침습적인 결장직장암이 천추신경총병변의 가장 흔한 원인이다.

요추신경총은천추신경총보다 덜 자주 침범된다. 구조적으로 요추신경총병은 상부, 하부, 전체, 요천추 등의 유형으로 신경총병이 발생하며 통증이 발생하는 양상도 구별된다. 상부요추신경총병은 하복부와 장골능 부위, 하부요추신경총병은발치짐증상을 동반하는 둔부, 고관절, 발목으로 방사되는 통증, 요천추신경총병은천추부위 증상이 추가된다. 요근이 침범되면 다리를 뻗었을 때 심한 통증이 발생하는데 이를 악성요근증후군이라고 한다. 천추신경총은 국소종양에 의해 종종 직접 침습되는데, 천추신경총의양측이 정중앙 가까이 모여 있어서 양측 침범이 종종 관찰된다. 영상검사에서 천골이 종종 손상된 소견이 보이며, 통증이 주된 증상인데, 둔부와 대퇴후부까지 방사된다. 무감각이 서혜부에서 발생되며 실금증상도 생길 수 있다. 교감신경계도 침범되면 'hot (warm) and dry foot' 증후군이 특징적으로 생긴다. 천추신경병에서 가장 흔한 감별진단은 연수막암종증과마미총압박이다. 통증분포양상과 국소신경학적 징후, 실금, 국소부위 검진을 통해 직장, 자궁 및 복부 종물을 찾아낼 수 있다. 요천추신경병의 신경집종양 같은 원발성신경총종양은 제1형 신경섬유종증을 제외하면 드물다.

2) 대사성, 독성 및 다른 원인들

대사성 또는 독성 원인들은 감별진단에서 큰 비중을 차지하지 않는다.

(1) 방사선치료

골반강의 CT 와 MRI는 악성신생물 관련 및 방사선신경총병의 감별을 용이하게 한다. 방사선치료 손상에서, 골반강 CT는 종종 정상이며, 천골은 이전 방사선치료부위의 방사선골염 징후를 보여준다. 방사선요추신경총병은천추신경총병보다 드물다. 대동맥옆 림프절, 서혜부 및 골반강신경절을 목표로 한 광범위 방사서조사는 척수에도 손상을 일으킬 수 있어서 중추성 및 말초성이 혼합된 손상양상이 관찰된다. 천추신경총병은 통증보다 원위부 운동약화가 주 증상이다. 근력약화는 양측성인데 종종 비대칭일 수도 있다. 흔하지는 않지만 무딘 증상 등의 감각증상이 주 증상일 수 있다. 하부분절 (L5/S1)이 가장 흔히 침범되며, 실금 및 림프부종도 동반된다. 통증은 신경학적 이상이 진행됨에 따라 후기에 나타난다. 근전도검사에서 특징적인 자발전위와 근육잔떨림 소견이 관찰된다. 감별진단으로 방사선조사후 하부운동신경세포병과 방사선신경집종양을 고려해야 한다.

(2) 신생물딸림성

신생물딸림성신경총병은 체계적으로 기술되지 않았으며, 일반적으로 신생물성 원인이 더 흔하다.

(3) 감염

요천추피부분절에서 대상포진감염이 요천추 및 미추신경

총병을 유발할 수 있으나 단일 또는 중복되는 근육분절의 근력약화 발생은 드물다.

(4) 다른 원인

요근내에서요추신경총으로의 출혈과 요근 혈종이 응고장애를 가진 암환자에서 발생할 수 있다. 대동맥류, 혈관염, 당뇨병성 근위축이 원인이 될 수 있으며,특발성요천추신경총신경병도 드문 원인이다. 요추, 골반, 대퇴골로의 다발성 골전이도신경총병과 유사할 수 있으므로 감별해야 한다.

3) 치료

종양부위를 알 수 없을 때는 PET이 도움이 된다. 뇌척수액검사는 종양이 구심성으로 신경뿌리를 따라 뇌척수액 공간으로 파종되었을 경우에 한하여 도움이 된다. 전기진단검사는 암종성과방사선신경총병을 감별하고 국소화할 때 도움이 된다. 상완신경총병에서처럼요천추신경총병은 방사선치료가 주가 되며, 통증관리와 종양에 대한 전신치료를 시행한다. 방사선신경총병에 대한 치료는 종종 대증치료에 국한된다. 추가적으로 실금, 요로감염, 정맥혈전증, 피부병변과 같은 합병증도 치료해야 하며, 관절구축 및 아탈구, 압박성신경병 발생에 유의하여야 한다. 요천추신경병환자의 예후는 진행된 암환자인 경우 5.5개월의 중앙생존기간을 보인다.

5. 단발성신경병증

말초신경은 개별로 손상되거나(단발신경병), 기능적으로 신경뿌리 근처나(늑간신경), 신경총 또는 신경주행 전체에 걸쳐 손상될 수 있다. 가장 흔하게는 치료관련해서(수술, 압박마비, 잘못된 위치에 두는 것) 발생하며, 신생물성이나 독성 또는 신생물딸림성으로는 드물게 생긴다.[7]

1) 신생물성

악성종양은 다음과 같은 기전으로 독립된 신경 줄기를 침범한다.

(1) 신경전이 및 국소림프종

말초신경은 주위 종양조직의 압박이나 침범으로 손상을 받으나 신경으로의 전이는 극히 드물게 일어나며 이러한 경우는 고형암환자에서 보고된바 있다. 말초신경의 국소림프종은 단일 또는 다발병변으로 보고되었으며, 림프종이 단일 신경을 침범하면 단발성신경병이 발생한다.

(2) 림프종에 의한 말초신경침범(신경림프종증)

이러한 경우는 드물지만 특히 large B 세포림프종에서 발생되며 여포림프종이나 NK 세포 림프종과 T세포 림프종에서도 생긴다. 무통성 또는 통증성의 좌골신경, 정중신경, 요골신경 침범이 보고되었다. 혈관내림프종과monomyelocytic 백혈병에서의 말초신경침범이 또 다른 예이다. 현재 진단은 종종 조직생검이나 부검을 통해서만 가능하다. 말초신경침윤평가를 위해 자기공명영상이 사용되기도 한다. FDG-PET/CT 또한 신경림프종증을 국소화하는데 도움이 된다. 말초신경침범은 B세포 림프종에서 흔히 발생하며 드물게는 T세포 림프종에서도 보고된다. 또다른 침윤의 예로 흉부나 골반강의작은 신경체간에 국소적인 침범이 일어나기도 한다. 얼굴에서는 뇌신경으로의 역행 침범도 발생한다. 이러한 유형이 침범이 다른 부위의 말초신경에서도 발생하는지는 확실하지 않다.

2) 대사성, 독성 및 다른 원인들

(1) 대사성 원인들

대사성 원인의 역할은 드물지만 기계적 원인과 동반되어 비골신경마비 발생이 증가하기도 한다. 암관련 대상이상 및 악액질, 기존의 암관련신경병이 추가적인 말초신경손상을 일으킨다. 악성신생물에 의한 파라단백혈증 및 아밀로이드증 등의 대사적 변화가 손목터널증후군 같은 신경압박증후군을 유발한다.

(2) 치료관련 및 독성

치료관련 단발성 신경병은 수술 이후 가장 많이 발생하며, 방사선치료 후나 화학요법 뒤에 생긴다. 수술부위에 따라 다양한 신경손상이 발생된다. 수술중 잘못된 자세도 압박성 신경마비를 일으킨다. 방사선치료 후 혈관병증과 섬유화에 의해 국소신경손상이 발생하는데 상완에서 5% 정도의 발생률을 보인다. 화학요법은 주로 다발신경병을 일으키며 국소손상은 화학요법제의 혈관외 유출로 생기거나 기계적 원인으로 인한 단발신경병의 발생은 촉진하기도 한다.

(3) 신생물딸림성

비골신경마비와통증성 척골신경마비가 보고되었다.

(4) 감염

말초신경의 감염은 드물다, 대상포진으로 인한 감각신경절병은 드물게 근력약화와 근위축을 일으키나 악성신생물에 특이적이지는 않다. 예외적으로 대상포진에 의한 횡경막 마비가 보고되었다. 국소통증이 대상포진 발생을 선행하기도 한다.

6. 신생물성 신경병증

말초신경은 드물게 전이나 종양침윤이 발생한다.[8]

1) 신생물성 말초신경침범

(1) 연수막암종증

뇌신경마비, 중추신경 및 신경뿌리/척수 증상 등의 다양한 임상양상을 보인다. 폐암, 유방암, 흑색종 등의 고형암이뇌수막으로 퍼지는 경향을 보인다. Acute lymphoblastic leukemia, acute myelomonocytic leukemia (FAB M4/5), Burkitt's lymphoma, lymphpblastic lymphoma 등의 혈액질환이 연수막 파종경향이 있어 예방치료프로토콜이 알려져 있다.드물게는 통증을 동반한 급성상행성다발신경뿌리병 진행을 보여 급성신경병증과 감별이 어려울 수 있다.

⑵ 경질막침범

뇌신경이 침범되며, 경막이나경막외공간이 손상되면 척수신경 병변도 발생한다.

⑶ 신경림프종증

신경림프종증은 B세포와 T세포 그리고 NK세포림프종이 말초신경을 침범하면서 발생한다. 임상적으로 대칭적인 말초신경병증이 생기며 4가지 유형이 고찰되었다. 부검에 의한 진단이 가장 흔하며 조직생검에 의한 진단도 보고된 바 있다. 그외 진단법으로는 말초신경에 대한 PET, MRI 등으로 진단하기도 하며 뇌척수액검사를 하기도 한다.

⑷ 혈관내림프종

혈관내림프종은 극히 드물며 B세포 또는 T세포에서 기원한다. 말초신경침범은 중추신경계병변보다 드물지만 마미총증후군, 상행성 다발신경뿌리병증, 다발성단신경병증, 대칭성 말초신경병증, 독립된 단신경병증도 보고되었다.

⑸ 급성 백혈병

뇌척수액파종에 따라 뇌신경침범을 포함한 다발성 신경뿌리병이 가장 흔하며, 경막내 예방적 화학요법(methotrexate, cytosine arabinoside)을 시행한다. 연수막외의뇌신경이나 척수신경 침범은 드물다. acute myelogenous leukemia 에서는 acute lymphatic leukemia 보다 뇌수막침윤빈도가 낮으며, myelomonocytic leukemia (FAB M4/5) 는 말초신경으로의 침윤경향이 알려져 있다. granulocytic 암종은 척수나 마미총을 압박하기도 하여 다발신경병과 감별이 필요하다.

2) 기타

⑴ 진성직혈구증가증

⑵ 대사성 신경병증

원위성축삭형감각운동신경병이 말기 암에서 체중감소, 불량한 영양섭취 등의 원인에 의해 생길 수도 있다.

⑶ 아밀로이드증

원발성아밀로이드증은파라단백혈증과 관련되며, 아밀로이드신경병은 다발성골수종 발생을 선행하기도 한다. 임상증상은 피부변화, 신경병, 근육침범 등으로, 발목부종, 간비대, 자반, 대설증이 동반된다. 보통 대칭적이며, 근위부와원위부의 모든 신경섬유를 침범하지만, 초기에는 소섬유신경이 주로 침범된다. 치료는 통증 및 자율신경이상을 조절하는 것으로 국한된다.

⑷ 독성 신경병증

화학요법으로 인한 말초신경병은 암환자에서 관찰되는 신경병 중 가장 흔하다. 항암치료의 신경독성은 혈액학적 독성 다음의 빈도를 차지한다. 보통 용량의존적이며 용량이 축적된 후 발생한다. 치료 및 예방전략은 확립된 것은 없으며, 통증을 동반한 용량의존적인 감각 또는 감각운동신경병 양상을 띠며, platinum 계 치료 후 수개월동안 감각소실이 진행된다.

감각소실 또는 저린감각이 통증과 흔히 동반된다. 지속적인 신경병성 통증이 많은 환자들에서 지연성으로 발생하는데, 감각증상은 하지에서 심하며 원위부가 가장 손상되는 길이의존적 신경병양상을 보인다.Suramin 제제는 주로 large-fiber 손상을, bortezomib 제제는 small-fiber 결손을 일으키는데, platinum 제제는 뒤뿔신경세포병에 합당한 감각소실양상을 보인다. paclitaxel 제제를 사용하는 경우 드물게 소양증이 생기기도 한다. 감각징후는 촉각, 통각, 진동각 등의 지각 저하이며, 구심로차단으로 인한 고유감각 소실로 느린비틀림운동 및 moving toes 와 같은 자발운동이 발생하기도 한다. 운동증상과 징후는 경미한 편이며, 마비로 진행하는 경우는 드물다. 심한 경우에는 발처짐이 발생한다. 원위부 손발의 근경련 증상도 흔히 발생하나 종종 간과된다. 뇌신경이상은 드물지만 oxaliplatinum 제제 사용 후 관찰되기도 한다. 기립성저혈압, 변비, 비뇨생식기기능 이상과 같은 자율신경증상도 발생할 수 있다. 향후 신경병 발생을 예측할 수 있는 척도 및 점수 등의 개발이 필요하며, 예방적 조치 및 대증치료 또한 요구된다.

⑸ 신생물딸림성 신경병증

암성신경병의 1% 빈도를 차지하며 암이 발견되기 전이나 종양의 첫 증상으로 진단된다. 신경항원에 대한 항체가 종양에 의해 발현되며 종양신경세포 항체라고 한다. 발병기전이 명확히 밝혀지지는 않았으나 종양신경세포항체와 신생물딸림성 신경학적 증후군과의 상관관계는 알려져 있다. 전기진단검사를 하면 환자의 30-40%에서 무증상신생물딸림성신경병 소견이 관찰되는데, 10-20%만이 임상증상을 나타낸다. 악성신생물의 병기가 진행됨에 따라, 감각 및 운동신경이 손상되는 신경병이 서서히 진행되어 나타난다. 임상적으로근위부와원위부 근력약화가 특징인데 중간 부위는 보존된다.

이런 양상의 발병기전은 대부분의 악성신생물악액질처럼 발병기전이 모호한데, cytokine (TNF-α, IL-1, IL-6, LIF, CNTF)과 uncoupling protein, leptin 유사 시토카인 등이 관련된 것으로 알려졌다.

① 아급성 감각 신경세포병증

신생물딸림신경병 중 가장 많이 알려져 있으며, 소세포폐암 환자에서 가장 흔히 발생하고, anti-Hu (ANNA1) 항체와 관련된다. 소세포폐암은기저암의 70-80%를 차지하며, 환자는 지각이상, 통증 및 특징적인 심각한 고유감각소실 양상을 나타낸다. 거짓느린비틀림운동을 동반한 감각실조가 두드러지며, 종종 팔에서 비대칭적으로 시작하기도 한다. 발병은 아급성진행을 보여 수일에 걸쳐 임상증상이 나타나기도 한다. Anti-Yo, Anti-Ma2, anti-amphiphysin 항체와 같은 다른 종양신경세포항체와 연관되기도 한다.

② anti-CV2 항체 말초신경병증

감각운동 또는 감각신경병이 anti-CV2 항체를 가진 환자의 60%에서 발생하며, 축삭형 및 수초탈락의 혼합된 신경병 양상을 보이고, 하지에서 증상이 심하다. CV2 관련 신생물딸림증후군의 증상으로는 소뇌실조, 변연계뇌염, 안구이상 등이 있다.

③ 감각신경병증

주로 감각신경을 침범하며, 감각신경세포를 침범하는 신경병과는 다른 임상양상을 보이는데, 이러한 증상이 나타날 경우 암을 시사하는지의 여부는 아직 명확하지 아않다.

④ 기타 신생물성 신경병증

혈관염성, 하위운동신경세포병, 소섬유감각신경병, 자율신경병 등이 보고되었고, 대부분은 고형암에서 보고되나, 백혈병과 림프종에서는 드물게 생긴다.

⑤ 면역매개 신경병증

신생물딸림신경병은 면역적 발병기전을 주개념으로 하고 있으며 급성다발신경뿌리병과 CIDP의 두 종류로 나뉜다. 호지킨병과림프종에서 흔히 발생하나 증례보고에 의한 것이 많아 임상적 중요성은 명확하지 않다.

7. 신경근육종말판

시냅스 전후의 신경근육종말판 부위는 acetylcholine receptor (AChR), voltage-gated calcium and potassium channel (VGCC, VGKC) 에 대한 항체가 관련된 자가면역(신생물딸림)질환이 주된 침범 부위로, 최근에는 oxaliplatin 제제에 의한 급성 독서으로 sodium channel 이상을 일으키기도 한다고 알려졌다. 중증근무력증은흉선종에 의한 신생물딸림질환으로 알려졌으나 다른 악성신생물과의 관련성은 명확하지 않다. 시냅스전 부위는 램버트-이튼근무력증후군과신경근육긴장증, 말초신경과흥분증후군이 발생하는 병리적 부위이다.[9]

1) 중증근무력증과흉선종

중증근무력증은 자가면역질환으로, 10%의 환자에서 흉선종이 발생하며 흉선종의 병리와 임상적 연관성이 있으나, 때로는 흉선종 제거 후 발생하기도 한다. 종양 화학요법 후 중증근무력증이 개선되기도 한다.

2) 램버트-이튼근무력증후군

콜린성 운동 및 자율신경 시냅스를 침범하는 시냅스전 질환으로 절반 정도의 경우는 소세포폐암과 관련된 신생물딸림성이다. 근위부 근력약화와 건반사소실이 주 증상이며, 짧고 지속적인 운동 후 근력이 개선되고 건반사가 정상화되는 소견을 관찰할 수 있다. 안구증상과 연하장애, 호흡곤란은 드물지만, 자율신경증상은 종종 발생한다. VGCC 항체는 대다수에서 양성으로 P/Q type 이 가장 흔하다. 다른 신생물딸림질환과도 연관되는데, 소뇌변성, 뇌간-소뇌증후군 등이 발생하며, anti-Hu 증훈군도 관련된다.

3) 신경근육긴장증과말초신경과흥분성

흉선종과 관련된 말초신경과흥분성증후군으로신경근육긴장증, Morvan'sfibrillary chorea, cramp and fasciculation 증후군, undulating myokymia, Issac 증후군 등이 있다. 환자는 지속되는 근섬유활동으로 근력약화, 경련, 강직, 근긴장 등의 증상을 호소하며, 다한증 및 저린감이 동반되기도 한다. 면역학적으로 VGKC 항체가 30-40%에서 검출되는데 흉선종과 가장 흔히 관련된다. 그외호지킨병과plasmacytoma 등도 신경근육긴장증을 일으킬 수 있다. 대부분의 환자들이 스테로이드와 혈관교환술, IVIG 등에 반응을 보이며 carbamazepine 사용으로 증상을 완화시킬 수 있다.

4) oxaliplatin 급성 독성

축적용량에 의존적인 지연성 독성 신경병과, 추위에 노출되면 현저해지는 운동과흥분성증후군을 일으킨다. 경련, 근긴장, 사지 및 턱근육의 근섬유다발수축 등이 사용 중이거나 사용 후 수시간 이내에 발생한다. 감각신경독성으로 저린감, 한랭유발 이상감각 및 인후두 이상감각이 일어나며, 자율신경징후도 생길 수 있다. 실험적으로 voltage-gated sodium

channel 역동학이 관련된다고 하며, carbamazepine, gabapentin, calcium-magnesium 주입이 증상을 완화시킬 수 있다.

5) 감염

드물게 대상포진이 운동신경뿌리를 침범하여 분절에 따른 운동마비를 일으킨다. EBV (안구운동마비, 요천추신경뿌리병, 자율신경병) 와 CMV (뇌신경병, 다발성 단일신경염, 급성염증성다발신경뿌리병) 등도 가능한 원인이다.

8. 근육

근병증은 종양의 다양한 병기에서 발생되며, 피부근염과 다발근염이 대표적인데, 치료 중에 대사성 또는 독성근병증으로 발현되기도 하고, 암악액질이나근소모처럼 말기에 나타나기도 한다. 근조직 주위의 악성신생물이 근육으로 직접 침범하는 것은 드물며, 근육으로의 전이도 역시 드물다. 대부분의 근병증은근위부 근력약화와 근육통, 관절통을 동반하는데, 약제의 사용, 병발감염, 지속적으로 근육미사용 등으로로 발생한다. 감별진단으로는 전신약화, 신경근전달장애, 골격으로의 국소전이로 인한 통증 등이 있으며, 골연화성근병증도보고되었다.10

1) 신생물성 근육 침범

(1) 주위조직의악성신생물에 의한 근육침범

유방암이 흉부근육으로, 두경부종양이 경부근육으로, 그리고 척추전이로 인한 척추주위조직이나 골반강으로 침범되기도 한다.

(2) 근육으로의 직접전이와 백혈병 및 림프종의 근육침범

골격근으로의 전이는 통증성종괴나 광범위한 침윤, 무증상 (횡격막 전이), 안구근육으로의 발생하는데, 이는 고형종양뿐만 아니라 백혈병/림프종에서도 일어난다. 광범위한 근육통도 angiotrophic림프종에서 생긴다.

2) 대사성 근육침범

(1) 아밀로이드

근육 아밀로이드증은단세포군감마글로불린혈증 (κ 또는 λ 경쇄)의 드문 합병증으로 안면근육과 연수근육, 심장 및 그 외 큰 골격근을 침범한다. 통증을 동반하며 비대해진다. 드물게 횡문근용해증이 발생하거나 다발근염과 유사한 증상을 보인다.

(2) 저칼륨혈증마비 및 칼륨소모증후군

(3) 이소성 부신피질자극호르몬 생산

(4) 암성 근육병증

(5) 고칼슘혈증

(6) 종양발생 골연화 근육병증

3) 근육 소모와 악액질

(1) 2형 근섬유 위축

(2) 악성신생물근위축

(4) 약물유발 근육병증

흔히는 스테로이드 사용으로 발생하며 대퇴부 위축을 동반하며 근위성근병증이 생긴다. taxane, vinka alkaloid, cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine 등의 사용 후에 통증을 동반한 근위부 근력약화가 발생하기도 한다.

5) 신생물딸림 근육병증

(1) 피부근육염

성인에서 다발근육염보다악성신생물과 관련되며, 2/3 정도의 환자는 암진단 후에 생긴다. 난소암, 폐암, 췌장암, 비호지킨림프종, 소화관암 등과 흔히 관련되며, 암재발을 선행하는 역할을 하기도 한다. 피부변화 및 근위부근력약화, 경부굽힘근, 근육통, 연하장애 등이 동반된다. 조직학적으로 근섬유다발주변위축이 특징으로 근괴사, 면역글로불린 및 보체침착이 전반적인 면역매개반응을 보여준다.

(2) 다발근육염

발생빈도는 피부근염보다 낮아 15% 정도로 추정되며, 비호지킨림프종, 폐암, 방광암 등이 가장 흔히 관련되며, 흉선종도 연관된다. 임상적으로 아급성으로 진행되는 근위부 근력약화 및 근육통이 특징이다. 조직학적으로 근육다발막 염증세포침윤이 특징이다.

(3) 괴사성 근육병증

대칭적인 근위부근병증으로 진행이 빠르고 근력약화가 심하며 근육효소가 8배에서 100배까지 증가한다. 다발근염과 유사하고 40대 이후에 호발하며 폐암, 유방암, 소화관암, 전립선암 등과 관련된다.

결 론

신경종양 클리닉에서 신경근육증상을 호소하는 환자를 대하는 신경과의사는 말초신경계 병변을 정확히 국소화하고, 신경계에 영향을 준 종양 부담의 정도를 확인하며, 신생물딸림증후군의 경우 종양을 처음으로 진단하기도 한다. 치료 중 발

생한 증상을 호소하는 환자의 경우, 신경독성의 정도를 가늠하여, 화학요법 및 생물학적 제제의 영향을 파악한다. 또한 다양한 증상을 발현하는 종양환자에서의 신경근육질환을 파악하여 환자의 삶의 질을 향상하는데 도움을 줄 수 있어야 한다.

REFERENCES

1. Grisold W, Vass A. Neuromuscular complications. *Handb Clin Neurol*. 2012;105:781-803.
2. Keane JR. Multiple cranial nerve palsies. Analysis of979 cases. *Arch Neurol*2005;62:1714-1717.
3. Rosenfeld MR, Dalmau J. *Paraneoplastic syndromesand motor dysfunction*. In: DS Younger (Ed.), Motor Disorders. Lippincott, Philadelphia, 1999;397-405.
4. Mendes RL, Nutting CM, Harrington KJ . Residual orrecurrent head and neck cancer presenting with nerve rootcompression affecting the upper limbs. *Br J Radiol* 2004; 77:688-690.
5. Rubin DI, Shuster EA. Axillary pain as a heraldingsign of neoplasm involving the upper thoracic root. *Neurology* 2006;66: 1760-1762.
6. Hollinger P, Sturzenegger M. Chronic progressiveprimary lumbosacral plexus neuritis: MRI findings andresponse to immunoglobulin therapy. *J Neurol* 2000;247:143-145.
7. Grisold W, Piza-Katzer H, Jahn R et al. Intraneuralnerve metastasis with multiple mononeuropathies. *J PeripherNervSyst* 2000;5:163-167.
8. Grisold W, Antoine J-C, Giometto B. Paraneoplasticneuropathy in lymphoma and Hodgkin's disease. *J PeripherNervSyst* 2007;12:35.

영양실조에 의한 신경근육질환들

신 하 영
연세대학교 의과대학 신경과학교실

Neuromuscular Disorders with Malnutrition

Ha Young Shin, MD
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Neuromuscular disorders associated with malnutrition are currently uncommon, especially in developed countries. However, malnutrition occurs commonly in some conditions such as the poor, the elderly, chronic alcoholics, eating disorder, patients with malabsorption disorders, patients on parenteral nutrition, and individuals with resection of gastrointestinal tract. Because of the preventable and treatable nature of these disorders, it is important to be aware of the symptoms and signs suggestive of nutritional deficiencies.

Key Words: Malnutrition, Vitamin B_{12}, Folate, Copper, Vitamin E, Thiamine

서 론

우리 몸의 다른 여러 기관들과 마찬가지로 말초신경과 근육 또한 그 기능을 유지하기 위해 적절한 영양소들의 지속적인 공급이 매우 중요하다. 따라서 영양소가 결핍되면 신경계의 이상이 나타나게 된다(Table 1).

우리나라가 경제적으로 풍요해지면서 영양실조와 연관된 질환의 발생빈도는 이전에 비하여 매우 낮아졌을 것이다. 하지만 아직도 빈곤층, 학대를 받는 아동들, 독거노인들 등 음식물 섭취가 어려운 이들이 존재한다. 그리고 신경성식욕부진(anorexia nervosa), 신경성폭식증(bulimia nervosa) 등의 식이장애를 지닌 환자들, 장기간 비경구영양(parenteral nutrition)을 유지하는 환자들, 알코올중독자, 위장관을 절제받은 환자들 그리고 드물지만 스프루(sprue) 등 영양소 흡수에 장애가 있는 질환자들 등 영양 결핍이 문제가 되는 환자들을 종종 임상에서 경험하게 된다.

Ha Young Shin, MD
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine,
50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1600 Fax: +82-2-393-0705
E-mail: hayshin@yuhs.ac

영양실조에 의한 신경근육질환의 경우 예방 및 치료가 가능하며, 얼마나 빠르게 영양보충이 되었는지가 이 질환들의 예후와 연관이 크기 때문에 정확하고 빠른 진단이 중요하다.

여기에서는 임상에서 상대적으로 자주 경험하게 되는 영양실조에 의한 신경근육질환들에 대하여 간략하게 다루려고 한다.

본 론

1. Vitamin B12 deficiency

1) 임상양상

Vitamin B_{12} 결핍은 중추신경계 혹은 말초신경계 이상을 모두 일으킬 수 있으며 혈액학적 이상(악성빈혈)을 동반하기도 한다. Vitamin B_{12} 결핍의 표현형으로 아급성연합변성(subacute combined degeneration)이 잘 알려져 있으며, 이 경우 환자들은 척수 후기둥(posterior column)의 손상으로 저림과 감각실조(sensory ataxia)를 그리고 추체로(pyramidal tract)의 손상으로 강직성 마비(spastic weakness)를 보인다. 이외에 말초신경병증, 시신경병증, 인지기능장애 등도 나타날 수 있다.[1]

Table 1. Nutritional deficiency associated with neuromuscular disorders

Neuropathy
Cobalamin (vitamin B_{12}) deficiency
Folate deficiency
Copper deficiency
Vitamin E deficiency
Thiamine (vitamin B_1) deficiency
Pyridoxine (vitamin B_6) deficiency
Hypophosphatemia
Myopathy
Vitamin D deficiency (osteomalacia)
Vitamin E deficiency

2) 검사소견

혈청 Vitamin B_{12} 측정은 가장 중요한 검사이며, 선별검사로 널리 사용된다. 하지만 검사의 민감도와 특이도가 낮아 상당수의 Vitamin B_{12} 결핍 환자들에서 그 수치가 정상범위에 존재하며, 임신, 엽산염(folate)결핍, 항경련제 복용 등의 경우에 Vitamin B_{12}가 낮게 측정되기도 한다.[1-3] Vitamin B_{12} 결핍에서 혈청 homocysteine (Hcy)과 methylmalonic acid (MMA) 수치가 증가되며, 보조적인 진단검사로 유용하다.[3-4] 일반혈액검사에서 빈혈과 증가된 평균적혈구용적이 관찰될 수 있으며, 평균적혈구용적의 증가가 빈혈보다 먼저 나타나기도 한다.[5]

Vitamin B_{12} 결핍의 원인을 찾기 위해서 과거에는 Schilling test가 많이 이용되었지만, 최근에는 검사시행빈도가 줄어들고 있다.[6] 대신 혈청 gastrin, pepsinogen I, 항 intrinsic factor 항체 등이 이용되고 있다.[7]

신경전도검사에서는 감각신경활동전위(SNAP)의 진폭이 감소되거나 검출되지 않는 반면, 복합근육활동전위(CMAP)는 정상인 경우가 대부분이다. 체성감각유발전위검사 및 운동유발전위검사에서는 central conduction time의 연장이 관찰될 수 있다.[8] MRI 에서의 이상소견에는 피질하백색질, 후기둥, 추체로 등에 신호강도의 변화가 있다.[9]

악성빈혈이 있는 환자들에서 위암의 발생빈도가 정상인들에 비하여 높기 때문에 위내시경 등을 통하여 위암 발생 여부를 확인하는 것이 중요하다.[7]

3) 조직병리

척수에서 후기둥과 추체로의 변성이 관찰되며, 말초신경에서는 굵은 유수신경의 소실, 축삭변성, 그리고 이차적인 분절탈수초(segmental demyelination)가 관찰된다.[10]

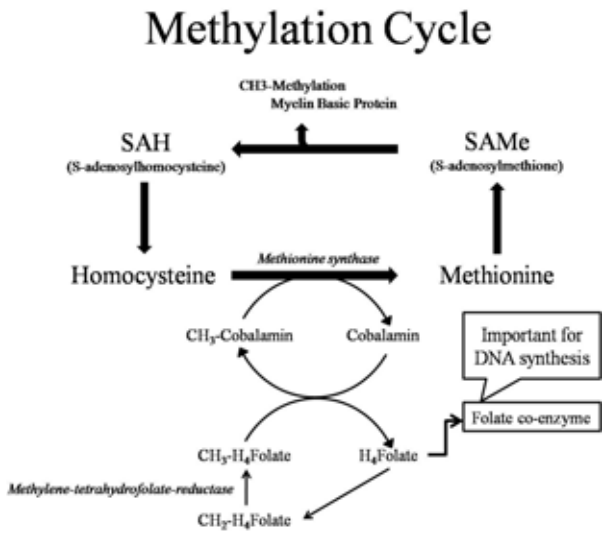


Figure 1. Methylation cycle.

4) 병리기전

Vitamin B_{12}는 육류, 생선, 그리고 유제품에 함유되어 있지만 과일, 채소, 곡물에는 포함되어 있지 않다. Vitamin B_{12}의 흡수에는 위벽세포(gastric parietal cell)에서 합성되어 분비되는 intrinsic factor라는 운반물질이 필요하다. Vitamin B_{12} 결핍은 Vitamin B_{12} 섭취결핍(채식주의자), intrinsic factor 결핍(자가면역에의한 벽세포의 파괴, 위절제), 흡수장애질환(sprue, 회장절제), 장내 세균이나 기생충 감염 등에 의하여 유발될 수 있다. Methyltetrahydrofolate는 vitamin B_{12}에 의하여 demethylation이 되어 tetrahydrofolate가 되며 이 물질은 DNA합성에 중요한 엽산 보조효소(folate coenzyme) 생성에 필요하다(Fig. 1).[11] Vitamin B_{12}는 담즙을 통하여 배설되는데 이 중 거의 대부분이 체내로 재흡수되어 하루에 소실되는 vitamin B_{12}의 양은 체내 함유량에 비하여 매우 적다. 따라서 심각한 vitamin B_{12} 흡수장애가 있더라도 2~5년정도가 지나야 vitamin B_{12} 결핍이 나타난다. Vitamin B_{12} 결핍에 의한 신경손상의 기전은 아직까지 잘 알려져 있지 않지만, DNA 합성장애, 수초 인지질의 demethylation의 감소에 의한 수초형성장애, 혹은 methylmalonic acid와 propionic acid의 증가에 따른 비정상 수초형성 등과 연관되어있을 것으로 추정된다.[11]

5) 치료

치료의 원칙은 Vitamin B_{12}의 보충이다. 일반적으로 고용량의 Vitamin B_{12}(cyanocobalamin)을 근육주사하며, 첫 2주

간 매일 1000 μg씩 투약하고 이후 매달 1000 μg을 유지용량으로 주사한다. 하지만 여러 가지 보충방법이 있으며 경구투약을 할 수도 있다. Vitamin B_{12} 보충 이후 신경계의 회복양상은 다양하다. 보통 첫 주부터 회복되기 시작하며 완전히 회복되기까지 6개월 정도 걸리기도 하며, 완전히 회복되지 않는 경우도 있다.

2. Folate deficiency

1) 임상양상

엽산염 결핍과 연관된 신경학적 이상은 Vitamin B_{12} 결핍에 의한 이상과 유사하게 나타난다.[1, 2-13] 아급성연합변성, 감각운동말초신경병증, 그리고 인지기능장애 및 의식상태변화 등이 발생할 수 있다.

2) 검사소견

혈청 엽산염 수치가 감소한다. 일반적으로 엽산염 수치가 2.5 μg/L 보다 낮을 때 엽산염 결핍으로 판단한다. 하지만 혈청 수치는 하루중에도 변동이 있고, 이 수치가 조직내 엽산염 저장량과 비례하지 않는다.[14] 적혈구내 엽산염 수치가 혈청 수치보다 음식물 섭취에 따른 변동이 적어, 적혈구내 엽산염 측정이 좀 더 신뢰도가 높다.[15] 일반혈액검사 및 혈액도말검사에서 거대적혈모구빈혈(megaloblastic anemia) 소견이 관찰될 수 있다. 신경생리학적 검사 소견은 Vitamin B_{12} 결핍과 유사하다.

3) 병리기전

엽산염은 과일과 채소 그리고 간(liver)에 함유되어 있고, 주로 빈창자(jejunum)의 근위부에서 흡수된다. 엽산염 결핍만 단독으로 발생하는 경우는 매우 드물지만 간혹 음식물 섭취가 부족한 노인, 알코올 중독자, 스낵 식품만 복용하는 사람, 위장관절제술을 받은 사람, 빈창자점막 질환 환자들에서 나타나기도 한다.[1,12-13] 몇몇 약제(예, phenytoin, phenobarbitol, sulfasalazine, colchicines)들이 엽산염의 기능에 방해가 될 수 있다. 엽산염 결핍에 의한 신경손상의 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 엽산염은 DNA합성에 필요한 요소이어서 DNA합성장애가 신경손상에 역할을 할 것으로 추정된다.

4) 치료

엽산염을 보충해주며, 일반적으로 치료에 대한 반응이 좋다.

3. Copper deficiency

1) 임상양상

Copper 결핍은 드물게 척수신경병증(myeloneuropathy), 중성구감소증, 그리고 때때로 범혈구감소증(pancytopenia)을 일으킨다. 신경계 이상의 증상은 Vitamin B_{12} 결핍에 의한 아급성연합변성과 유사하다. 말초신경병증은 주로 굵은 유수섬유가 침범되며, 축삭신경병증이 나타나는 것으로 알려져 있다. 척수와 말초신경 이외에 뇌의 이상도 발생할 수 있다.[2]

2) 검사소견

혈청 copper 혹은 ceruloplasmin 수치가 낮게 측정되고 소변으로 배출되는 copper 양이 줄어들 수 있다. 일부에서는 zinc가 높게 측정되기도 한다. 일반혈액검사에서 작은적혈구빈혈(microcytic anemia)과 중성구감소증 그리고 종종 범혈구감소증 소견이 나타날 수 있다.[16] 척수 MRI에서는 후기둥의 T2 고신호강도가 보일 수 있다. 신경전도검사는 감각운동축삭신경병증을 시사하는 결과가 나타나고, 체성감각유발전위검사에서는 중추신경계의 전도장애를 시사하는 결과가 관찰되기도 한다.[17]

3) 조직병리

장딴지신경 생검에서 축삭변성의 증거들이 관찰될 수 있다.[17]

4) 병리기전

Copper는 다양한 음식물에 포함되어 있으며 일일요구량이 적어 후천성 copper 결핍은 드물다. Copper는 위와 빈창자의 근위부에서 흡수된다.[18] 위절제술의 합병증으로 copper 결핍이 발생할 수 있다. Zinc가 과도하게 섭취되는 경우에도 copper 결핍이 유발될 수 있다. Zinc는 장세포에서 metallothionein의 생성을 증가시킨다. Copper가 zinc보다 metallothionein에 더욱 강하게 결합하여 장세포안에 copper가 남아있게되며, 이 장세포가 장관내로 떨어져 나올 때 copper도 같이 대변으로 배설된다. 영양실조, 완전비경구영양, copper 킬레이트제 복용 등도 copper 결핍의 원인이 될 수 있다.[2]

5) 치료

Zinc가 과잉 섭취되는 경우에는 zinc 보충제를 중단한다. 일반적으로 경구 copper 보충이 선호된다. 보통 첫 주에는 매일 8 mg, 둘째 주에는 매일 6 mg, 셋째 주에는 매일 4 mg, 그리고 그 이후에는 2 mg을 보충하는 방법이 쓰인다. 경구

보충으로 효과가 없을 경우 정맥주사를 이용하여 copper를 보충할 수도 있다. Copper 보충 이후 혈액학적 이상은 거의 바로 회복된다. 하지만 신경학적 증상과 징후는 회복되는 정도가 다양하여, 신경학적 결손이 남기도 한다.[2,17]

4. Vitamin E deficiency

1) 임상양상

사람에서 alpha-tocopherol은 vitamin E의 네 가지 주요 유형 중 가장 중요하고 활성도가 높다. 따라서 vitamin E와 alpha-tocopherol은 거의 같은 의미로 사용된다. Vitamin E는 지용성 항산화 vitamin으로 세포막을 구성하는 지질이중층에 존재한다. 지질의 대사와 vitamin E의 대사는 서로 밀접하게 연관되어 있다. Vitamin E 결핍은 주로 세 가지 조건에서 발생한다. 첫째는 지방흡수장애(예, cystic fibrosis, chronic cholestasis, short-bowel syndrome, intestinal lymphangiectasia), 둘째는 지방운반장애(abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia, normotriglyceridemic abetalipoproteinemia, chylomicron retention disease), 마지막으로 유전적 vitamin E 대사장애이다.

Vitamin E 결핍의 신경학적 이상은 주로 말초신경병증이 동반된 척수소뇌실조의 형태로 나타난다.[2,19] 근육병증이 나타나기도 한다. Vitamin E 결핍 환자들은 보통 진행하는 보행장애, 양손의 운동협조장애를 호소하며, 근력약화와 감각소실, 구음장애 등을 보이기도 한다. 몸쪽 근력약화를 보이는 환자들이 있으며, 이 경우 근육병증의 동반을 시사한다.[20]

2) 검사소견

혈청 vitamin E 수치가 낮게 측정된다. 고지혈증이 있는 경우에는 vitamin E가 결핍되어 있는 경우에도 그 수치가 정상으로 나타나기도 한다. 따라서 혈청 vitamin E와 혈청 지질 농도의 비율이 vitamin E 결핍에 더욱 민감한 지표로 사용된다.[21]

신경전도검사에서 감각신경활동전위의 진폭이 감소되거나 검출도지 않을 수 있다.[19] 감각신경속도는 정상이거나 약간 감소된다. 운동신경전도검사는 보통 정상이다. 체성감각유발전위검사에서는 후기둥 섬유의 소실로 중추신경계 전도장애를 시사하는 소견이 관찰된다.[19]

3) 조직병리

후기둥과 척수소뇌경로 섬유의 부종과 축삭변성이 gracile nucleus와 cuneate nucleus에 신경소실과 lipofuscin 축적이 동반된다. 기저핵도 침범될 수 있다. 말초신경에서는 굵은 유수신경의 소실과 축삭변성의 소견이 관찰된다.[2]

4) 병리기전

Vitamin E는 소장에서 흡수된다. Vitamin E는 chylomicron에 포함되고 간으로 운반된다. 간에서 vitamin E는 very-low-density lipoprotein으로 옮겨져 혈장으로 분비되어 결국 각각의 조직으로 이동한다. Vitamin E는 자유라디칼(free radical)을 제거하고 세포막구조를 유지하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져있다.[2]

Vitamin E는 거의 대부분의 음식물에 함유되어 있어, 음식물섭취가 부족하여 vitamin E 결핍이 생기는 경우는 거의 없다. 따라서 Vitamin E 결핍은 지방흡수, 지방운반, vitamin E 대사에 장애를 일으키는 여러 유전성 혹은 후천성 질환에 의하여 발생한다.

5) 치료

치료의 일차적인 목표는 신경학적 이상의 진행을 막는 것이지만 신경기능이 회복되기도 한다. Vitamin E 보충량은 결핍의 원인에 따라 다양하다.[2]

5. Thiamine deficiency

1) 임상양상

Thiamine 결핍 혹은 beriberi(각기병)은 요즘에는 드문 질환이다. 요즘에는 주로 만성알콜남용, 반복적인 구토, 완전비경구영양, 비만치료 목적의 수술 (장절제) 등에 의하여 유발된다.[22] 음식물 섭취가 부족하여 thiamine 결핍 증상이 나타나는 경우 beriberi라고 불린다. Beriberi는 울혈성 심부전과 하지 부종이 동반되는 경우 wet beriberi, 동반되지 않는 경우 dry beriberi라고 한다. 신경학적 증상은 보통 양발의 저림, 둔한 느낌, 타는 듯 한 느낌으로 시작하여 점차 양하지의 몸쪽과 양팔로 그 범위가 넓어지는 감각운동축삭말초신경병증의 특징을 보인다.[23]

2) 검사소견

혈액과 소변 thiamine 수치는 thiamine 결핍의 진단에 신뢰도가 떨어진다.[2] Erythrocyte transketolase activity나 적혈구 thiamine diphosphate (TDP)를 측정하는 것이 더욱 정확하고 신뢰도가 높다.[24] 신경전도검사에서 감각신경전도속도는 유지되고 감각신경활동전위의 진폭이 감소되는 소견이 관찰되고 운동신경전도검사는 보통 정상이다.[23]

3) 조직병리

장딴지신경 생검에서 주로 굵은 유수신경 축삭의 소실이 관찰되고, 부검을 할 경우 축삭변성과 함께 앞뿔세포와 등뿌리신경절세포의 염색질융해(chromatolysis)와 이차적인 후기둥의 탈수초가 관찰된다.[22,25]

4) 병리기전

Thiamine은 대부분의 동물과 식물 조직에 포함되어 있지만, 정제하지 않은 곡물, 맥아, 효모, 콩가루, 돼지고기에 많이 함유되어 있다. Thiamine은 소장에서 흡수된다. 빈창자에서 thiamine은 thiamine pyrophosphate (TPP)로 변환된다. 이 TPP는 thiamine의 주요 보조효소이다. Thiamine은 체내 저장량이 적고, 반감기가 10~14일 정도로 짧아 음식을 통하여 지속적으로 섭취를 해야 이 영양소의 결핍을 막을 수 있다. 일일권장섭취량은 1~1.5 mg 이다.[2]

Thiamine과 TPP는 alpha-ketoacid의 decarboxylation에 촉매역할을 하여 coenzyme A 성분 생성에 역할을 하며, 이 과정은 미토콘드리아에서 ATP합성에 중요한 과정이다.[2] TPP는 수초형성에도 역할을 한다.[26] Thiamine는 신경세포막의 sodium channel에 작용하여 신경전도에도 영향을 미친다.[27-28]

5) 치료

Thiamine 결핍 환자에서는 신속히 thiamine 100mg/d를 정맥 혹은 근육주사 하여야 한다. 심장기능은 thiamine 보충 이후 빠르게 호전된다. 하지만 운동과 감각 증상의 회복은 보통 수 주에서 수 개월이 걸리며, 영구적인 장애가 남는 경우도 적지 않다.[23]

결 론

영양실조에 의한 신경근육질환은 흔치 않지만, 예방 및 치료가 가능하기 때문에 영양소결핍을 시사하는 증상과 징후를 확실하게 알아두는 것이 중요하다. 특히 위장관절제 수술을 받은 환자들 등 영양소 결핍의 위험이 높은 환자들에서 신경학적 이상이 나타날 경우 영양소 결핍에 대하여 주의를 기울일 필요가 있다.

REFERENCE

1. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5:949-960.
2. Kumar N. Neurologic presentations of nutritional deficiencies. *Neurol Clin* 2010;28:107-170.
3. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of Serum Methylmalonic Acid and Total Homocysteine Determinations for Diagnosing Cobalamin and Folate Deficiencies. *American Journal of Medicine* 1994;96:239-246.
4. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:99-107.
5. Carmel R. Macrocytosis, mild anemia, and delay in the diagnosis of pernicious anemia. *Arch Intern Med* 1979;139:47-50.
6. Carmel R. The disappearance of cobalamin absorption testing: a critical diagnostic loss. *J Nutr* 2007;137:2481-2484.
7. Annibale B, Lahner E, Fave GD. Diagnosis and management of pernicious anemia. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:518-524.
8. Saperstein DS, Barohn RJ. Peripheral Neuropathy Due to Cobalamin Deficiency. *Curr Treat Options Neurol* 2002;4:197-201.
9. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lucking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:822-827.
10. Abarbanel JM, Frisher S, Osimani A. Vitamin B12 deficiency neuropathy: sural nerve biopsy study. *Isr J Med Sci* 1986;22:909-911.
11. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 1995;45:1435-1440.
12. Enk C, Hougaard K, Hippe E. Reversible dementia and neuropathy associated with folate deficiency 16 years after partial gastrectomy. *Scand J Haematol* 1980;25:63-66.
13. Fehling C, Jagerstad M, Lindstrand K, Elmqvist D. Folate deficiency and neurological disease. One case with a close association. *Arch Neurol* 1974;30:263-265.
14. Eichner ER, Hillman RS. Effect of alcohol on serum folate level. *J Clin Invest* 1973;52:584-591.
15. Lucock M, Yates Z. Measurement of red blood cell methylfolate. *Lancet* 2002;360:1021-1022; author reply 1022.
16. Lazarchick J. Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. *Curr Opin Hematol* 2012;19:58-60.
17. Kumar N, Gross JB, Jr., Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 2004;63:33-39.
18. Solomons NW. Biochemical, metabolic, and clinical role of copper in human nutrition. *J Am Coll Nutr* 1985;4:83-105.
19. Satya-Murti S, Howard L, Krohel G, Wolf B. The spectrum of neurologic disorder from vitamin E deficiency. *Neurology* 1986;36:917-921.
20. Tomasi LG. Reversibility of human myopathy caused by vitamin E deficiency. *Neurology* 1979;29:1182-1186.
21. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone ST, Bove KE, Balistreri WF. Vitamin E deficiency with normal serum vitamin E concen-

trations in children with chronic cholestasis. *N Engl J Med* 1984;310:1209-1212.
22. Ohnishi A, Tsuji S, Igisu H, Murai Y, Goto I, Kuroiwa Y, et al. Beriberi neuropathy. Morphometric study of sural nerve. *J Neurol Sci* 1980;45:177-190.
23. Hong CZ. Electrodiagnostic findings of persisting polyneuropathies due to previous nutritional deficiency in former prisoners of war. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1986;26:351-363.
24. Lu J, Frank EL. Rapid HPLC measurement of thiamine and its phosphate esters in whole blood. *Clin Chem* 2008;54:901-906.
25. Takahashi K, Nakamura H. Axonal degeneration in beriberi neuropathy. *Arch Neurol* 1976;33:836-841.
26. Collins RC, Lonergan ET. Transketolase and myelin. *N Engl J Med* 1971;285:751-752.
27. Schoffeniels E. Thiamine phosphorylated derivatives and bioelectrogenesis. *Arch Int Physiol Biochim* 1983;91:233-242.
28. Cooper JR, Pincus JH. The role of thiamine in nervous tissue. *Neurochem Res* 1979;4:223-239.

레보도파 치료와 연관된 운동부작용의 임상양상

백 종 삼
인제대학교 의과대학 상계백병원 신경과 파킨슨병 클리닉

The Clinical Features of Levodopa-Induced Motor Complications

Jong Sam Baik, MD, PhD
Department of Neurology, Sanggye Paik Hospital, Inje University, Seoul, Korea

Although levodopa (LD) is strong medication in Parkinson's disease (PD) over 40 years since 1960s, long-term treatment with LD is often complicated by the development of various types of motor fluctuation as well as drug-induced dyskinesia. There are several types of motor fluctuation, Wearing OFF is the popular type among them. Also, levodopa-induced dyskinesias (LID) are common and difficult to treat. After only 2 years of LD exposure, many of PD patients experienced dyskinesia. Once established, they are difficult to treat and significantly contribute to overall disability and disease burden. This review outlines the various types of motor fluctuation, the clinical features of dyskinesia, and lastly, we discuss some rating scales for dyskinesia.

Key Words: Parkinson; Levodopa; Motor fluctuation; Dyskinesia

서 론

파킨슨병의 치료에 있어서 1960년대부터 사용되어 오던 레보도파는 최근까지 거의 40여년 이상 치료자가 선택해 온 아주 효과적이고 중요한 약제이며, 이에 대한 반응은 특발성 파킨슨병을 진단하는데 도움이 되기도 한다.

파킨슨병에서 볼 수 있는 근긴장증(Dystonia)과 이상운동증(Dyskinesia)은 주로 레보도파를 사용하면서, 또는 기능적 수술 이후에 흔히 볼 수 있는 증세이다. 특히 레보도파를사용하여 파킨슨병을 치료를 하다 보면, 치료자는 두 가지 커다란 부작용을 경험하는데, 하나는 운동기복(fluctuation)이고, 다른 하나는 이상운동증(Dyskinesia)이다. 이 두 가지 부작용은 어떻게 보면 상반된 특징을 갖고 있는데, 예를 들면 도파민 제재의 양을 증가시키면 증세의 굴곡은 호전되는 반면 이상운동증은 더 악화된다. 이상운동증의 형태는 매우 다양하게 나타날 수 있는데, 떨림을 비롯하여, 근긴장증, 혹은 무도증의 형태로 나타난다. 이상운동증 증세들은 레보도파로 치료를 하다 보면, 서로 다른 시점에서 생기는 것을 알 수 있다. 이러한 배경을 바탕으로 본 강의에서는 파킨슨병을 가진 환자들에서 레보도파를 사용하면서 보이는 운동 증세의 굴곡과 이상운동증에 대해서 그 임상양상을 중심으로 논의를 하려고 한다.

Jong Sam Baik, MD, PhD
Department of Neurology, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul 139-707, Korea
Tel: + 82-2-950-8865 Fax: +82-2-950-1955
E-mail: jsbaik@paik.ac.kr

본 론

1. 레보도파 치료로 인한 운동 부작용의 발생과 그 위험인자

그 동안 연구자마다 다양한 결과를 보였지만 대부분의 환자들은 레보도파 치료를 시작하고 2년 정도 지나면 약 30%에서 운동 부작용이 일어나는 것으로 알려져 있다. 특히 운동 증세의 굴곡에 대해서는 전체적인 레보도파의 양이 가장 중요한 예측인자로 알려져 있으며, 이상운동증 발생에 대해서는 치료약제의 양과 치료 기간 모두 강력한 영향을 주는 것으로 되어있다.

이러한 운동부작용의 발생은 환자로 하여금 운동능력의

저하나 삶의 질의 하향을 갖게 하는 아주 중요한 요소가 되고 있으며, 실제로 진료실에서 보면, 이상운동증이 없으면서 운동 증세 굴곡을 갖고 있는 환자에 비해서, 운동 증세 굴곡이 없지만 이상운동증만 갖고 있는 경우 환자들은 이상운동증 자체는 그렇게 힘들어하지 않는 것을 알 수 있다.

2. 운동 기복 (Motor Fluctuations)의 임상양상

외래에서 관찰 할 수 있는 운동 증세 굴곡은 모두 네 가지 형태로 나타날 수 있다. 약효소진(Wearing OFF/end of dose deterioration)의 형태가 가장 흔한 형태인데 이는 치료자가 환자에게 주로 아침에 떨림이 발생하거나 움직임이 더 둔하지만, 첫 번째 아침 약을 복용하면 좋아진다는 얘기를 들으면 의심을 할 수 있다. 다시 말해서 이 증세의 특징은 약 복용 사이에 약효가 떨어지면서 파킨슨 증세가 생기는 것을 말하는데 최근에는 운동증세 외에 비운동증세가 생길 수도 있는데 그 중에서 특히 불안증세가 가장 흔한 것으로 알려져 있다. ON 증세가 아주 늦게 나타나거나 아주 나타나지 않는 경우도 있는데, 이는 주로 레보도파의 장내 흡수가 늦거나 아예 일어나지 않아서 생기는 경우이다. 또한 레보도파와 경쟁적으로 작용하는 섭취 아미노산 때문에 레보도파의 뇌혈관 장벽(Brain-Blood Barrier)을 통과하지 못함으로써 생길 수 있다. 마지막으로 볼 수 있는 형태는 예측이 불가능하게 일어나는 OFF 혹은 불규칙적으로 발생하는 ON-OFF 증세를 들 수 있다. 이러한 형태는 특히 많이 진행된 파킨슨 환자에서 비이상적으로 나타날 수 있는 아주 안 좋은 예이며, 아직 왜 이러한 현상이 일어나는 지는 아직 밝혀져 있지는 않다. 만약 환자가 이러한 형태의 운동 증세 굴곡을 보인다면, 도파민 주사요법이나 뇌심부자극술이 치료에 도움이 되기도 한다.

3. 이상운동증(Dyskinesia)의 임상양상

레보도파와 연관된 이상운동증은 파킨슨병 환자가 진단 후 레보도파약물을 복용하고 5년이 지나면, 약 30-50%에서 나타나며, 9년이 지나면 90%에서 관찰된다. 이는 약물 용량과 연관된 부작용 중 하나이며, 이러한 증세가 있는 환자들 중 약 12% 정도는 수술적인 방법을 통해 완화시키기도 한다. 임상적으로 레보도파와 연관된 이상운동증이 나타나는 현상을 보면 대개 일정한 형태를 갖고 있는 것을 알 수 있다. 다시 말해서, 대부분의 환자는 초기에 파킨슨 증세가 있는 쪽의 먼 근육에서 일어나는 근긴장증으로 시작으로, 점차 근위부로 증세가 퍼지면서 나중에는 근거리의 근육에까지 작용을 하여 팔 다리 전체의 무도병의 형태로 나타난다. 왜 파킨슨 증세가 있는 쪽에서 이상운동증이 더 잘 일어나는가에 대해서는 아직 확실히 알려진 사실은 없다. 하지만 현재까지 알려진 바로는 해당 기저핵의 초감작(supersensitivity) 현상 때문에 일어난다고 설명을 하지만 이는 너무 간단한 설명으로써 파킨슨병의 증세 발생 부위와 이상운동증세의 반응이 항상 일정하게 나타나는 건 아니기 때문에 이 외에 다른 원인이 있을 것이라는 반론도 있다.

레보도파와 연관된 이상운동증이 잘 나타날 수 있는 위험 인자로는 몇 가지를 들 수 있는데,그 중에서 가장 대표적인 위험 인자 세 가지는, 파킨슨병 증세가 어린 나이에 발생하거나, 파킨슨병을 앓은 지 오래되었거나, 도파민 치료를 오랫동안 해오던 환자들이다. 이밖에도 남자보다는 여자에, 그리고 특정 유전자를 지니고 있는 환자들에서 이상운동증이 더 자주 발생할 수 있다. 사실 이상운동증은 레보도파와 연관되어 나타나는 것이 일반적이기는 하지만, 도파 작용제, 특히 짧은 시간 반응하는 약제에 대해서도 일어날 수 있다. 다시 말해서, 줄무늬체(striatum)를 탈신경(denervate) 시킬 수 있는 외부 도파민 자극을 유발하는 어떤 형태에 의해서도 일어날 수 있다는 것이다. 이상운동증의 임상 양상은 떨림, 무도증, 혹은 근긴장증 모두 나타날 수 있으며, 통증이 함께 동반될 수 있다. 하지만 특정 임상양상은 이상운동증이 언제 나타나는가에 따라 다를 수 있는데 주로 오프타임때는 근긴장증과 떨림이 함께 나타날 수 있으며 이때는 흔히 통증을 동반한다. 반면 최고 용량시에 볼 수 있는 이상운동증은 근긴장증 외에 무도병이 함께 관찰 될 수 있으며 이때는 통증은 흔하지 않다(Fig. 1).

4. 이상운동증 척도

아직 이상운동증을 임상에서 측정하는데 쓰이는 척도에 대해서는 연구가 진행되고 있다. 하지만 아직도 간단하면서, 믿을만하고 그리고 널리 임상적으로 사용할 수 있는 척도는

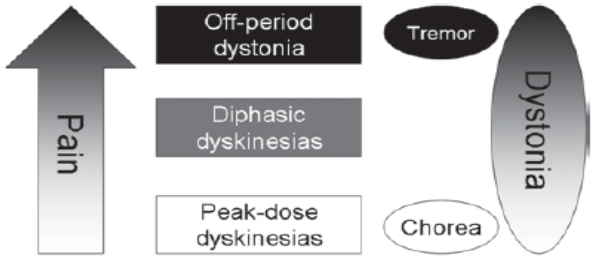


Figure 1. The transition from peak-dose to diphasic dyskinesias and off-period dystonia is associated with increasing pain and dystonia and the occurrence of tremor.

많지 않다. 최근 세계이상운동질환 학회(Movement Disorders Society; MDS)의 task force에서 사용할 수 있는 몇 가지 척도를 제시하였는데, Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), UPDRS, Obeso scale, Rush Dyskinesia Rating Scale, Clinical Dyskinesia Rating Scale (CDRS), Lang-Fahn Activity of Daily Living Dsykinesia Scale, PD Dyskinesia Scale (PDYS-26), Unified Dyskinesia Rating Scale (UdysRS) 등이 일반적으로 이상운동증을 대상으로 임상적으로 환자에게서 혹은 연구목적으로 측정할 수 있으며, 이중에서 AIMS, Rush Dyskinesia Rating Scale은 특히 파킨슨병 환자에서 추천할 수 있는 척도로 제시되었다.

맺는 말

레보도파와 연관된 운동 기복과 이상운동증은 환자의 삶의 질과 운동 능력에 아주 지대한 영향을 미치는 요소이다. 따라서 치료자는 레보도파를 오래 사용함으로써 생길 수 있는 부작용에 대해서 항상 생각을 하고 있어야 하며, 실제적으로 임상에서 몇 가지 척도를 사용하면서 환자의 이상운동증에 대한 유무나, 치료에 대한 반응 등을 살펴 볼 수가 있다.

REFERENCES

1. Colosimo C, Martinez-Martin P, Fabbrini G, Hauser R, Merello M, Miyasaki J, et al. Task forced report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2010;25:1131-1142.
2. Del Sorbo F, Albanese A. Levodopa-induced dyskinesias and their management. *J Neurol* 2008;255(Suppl4):32-41.
3. Encarnacion EV, Hauser RA. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Etiology, impact on quality of life, and treatments. *Eur Neurol* 2008;60:57-66.
4. Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2007;22:1379-1389.
5. Hametner E, Seppi K, Poewe W. The clinical spectrum of levodopa-induced motor complications. *J Neurol* 2010;257: S268-S275.
6. Hauser R, McDernott M, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:1756-1760.
7. Hung S, Adeli G, Arenovich T, Fox S, Lang A. Patient perception of dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology* 2007;68:A232.
8. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005;20(Suppl 11):S11-S16.
9. Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskiensias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41:202-205.
10. Kumar N, Van Gerpen JA. Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia.Incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord* 2005;342-346.
11. Luquin M, Scipioni O, Vaamonde J, Gershanik O, Obeso J. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord* 1992; 7:117-124.
12. Marconi R, Lefebvre-Caparros D, Bonnet A, Vidailhet M, Dubois B, Agid Y. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord* 1994;9:2-12.
13. Nutt J. Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations. *Neurology* 1990;40:340-345.
14. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123:2297-2305.

파킨슨병에서의 운동합병증 및 이상운동증의 병태생리

강 석 윤
한림대학교 의과대학 강남성심병원 신경과학교실

Pathophysiology of Motor Complication and Dyskinesia in Parkinson's Disease

Suk Yun Kang, MD, PhD
Department of Neurology, Kang-Nam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Levodopa (LA) is the main treatment in Parkinson's disease (PD). However, its long-term use causes motor complication and dyskinesia. It is known to develop up to 40-60% of PD patients within four to six years after LA administration. The pathophysiology of dyskinesia is poorly understood, although pulsatile stimulation has been suggested to be an important underlying mechanism. Recently, several molecular mechanisms associated with presynaptic and postsynaptic dysregulations has been reported.

Key Words: Levodopa, Motor complication, Dyskinesia, Basal ganglia, Fluctuation, Parkinson's disease

서 론

Levodopa (LD)는 1960년대에 파킨슨병의 치료제로 사용된 이후 현재까지도 가장 효과적인 치료제로 인정되고 있다.[1] 하지만, 이 약제의 장기간 사용으로 인한 이상운동증(dyskinesia)이 발생하는데,[2-4] 파킨슨병 발병연령, 유병기간. LD용량 등의 여러 인자가 위험인자로 보고되고 있다. 그 밖에도 도파민수용체에 대한 박동성 자극(pulsatile stimulation)도 영향을 주는 것으로 알려져 있다.[5-11] 이상운동증은 환자들의 삶의 질을 제한할 수 있고 임상의사가 치료약물을 충분히 사용하지 못하게 할 수 있기 때문에 이에 대한 병태생리를 이해하고 적합한 치료전략을 세우는 것은 중요하다.[12,13]

Suk Yun Kang, MD, PhD
Department of Neurology, Kang-Nam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 948-1 Daerim-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-950, Korea
Tel: +82-2-829-5125 Fax: +82-2-847-1617
E-mail: sukyunkang@hanmail.net

본 론

1. 혈장 LD 농도의 변동

혈장 LD 농도의 변동(peripheral fluctuation)은 뇌로 전달되는 LD의 변동(central fluctuation)을 일으킨다. 흑색질선조체 세포들간(nigrostriatal neurons)의 시냅스 연결부위에서 일어나는 LD 변동으로 인해서 결국 운동합병증이 발생하게 된다. 변동에 영향을 주는 요소로는 LD의 짧은 반감기, 소화기통과 및 흡수시간 등이다. 약물흡수의 대부분이 공장(jejunum)에서 일어나기 때문에 LD가 경구 투여된 후에 위를 빨리 통과하는 것이 중요하다. 위운동은 아미노산에 의한 피드백기전에 의해 조절되는데, 느린 위장관 운동은 LD 생체이용률을 감소시킬 수 있다. 또 다른 중요한 요소로는 환자가 섭취하는 음식의 단백질 성분이 소화기통과시간에 영향을 줄 수 있다.[14]

2. 시냅스 전 기전

시냅스 전 영역에서 관여하는 요소로는 도파민(dopamine, DA) 탈신경, DA변환에 관여하는 세로토닌 시스템의 역할증가, 선조체 글루탐산 수용체(striatal glutamatergic receptors)의 과흥분성 등을 들 수 있다.[12,15-17]

동물실험이나 임상연구에서도 선조체 도파민(dopamine,

DA) 수용체나 흑색질 DA 세포가 대략90%이상 손상되어야만 이상운동증이 발생한다고 알려져 있다. 하지만, 도파민세포 변성이 필수적 요소이긴 하나 도파민세포변성 단독으로는 이상운동증이 발생하지 않는 것으로 보고되었다.[15] 최근 세로토닌 시스템이 이상운동증에서 중요한 역할을한다고 보고되었다. 세로토닌(5-HT)은 도파민 등 여러가지 신경전달물질의 전달에 관여한다. 파킨슨병 환자에서는 선조체에 연결되어 있는 세로토닌 신경세포가 도파민을 전달하게 된다.[12,15] LA가 투여되었을 때, 등쪽솔기핵(dorsal raphe)의 세로토닌 신경세포로부터 도파민 분비되어 세포 외 도파민농도의 변동을 초래하게 되어 이상운동증이 발생한다. 과도한 글루탐산염 전달이 이상운동증발생과 관련이 있을 것이라고 오래 전부터 제시되어왔으나 정확한 기전은 알려져 있지 않았다.[18] 메타보트로픽 글루탐산염 수용체(metabotropic glutamate receptor, mGluR)중에서 type5 mGluR가 선조체에서 D1 R-dependent signaling을 조절하고 이 수용체에 대한 길항제가 이상운동증을 억제하는 것으로 보고되었다.[5,12,15,19]

3. 시냅스후 기전

세포바깥의 과도한 DA농도 외에도 DA에 대한 시냅스후의 활발한 반응이 이상운동증발생에 관여한다. 여기에는 NMDA 수용체, D1 도파민 수용체, mGluR가 관여하는 것으로 알려져 있다.[5,12,15] LA 혹은 D1 수용체 작용체가 처음 투여되면 선조체에서 신호전달이 광범위하게 일어난다. 이러한 반응은 반복적인 약물투여에 의해서 감소되는 경향이 있다. 하지만, 이러한 탈감작과정은 이상운동증 동물모델에서는 관찰되지 않았다. 결국 과도한 시냅스간 상승작용(excessive synaptic potentiation)에 대한 조절능력의 상실(loss of depotentiation)은 선조체세포의 기능변화를 일으켜서 이상운동증을 유발한다(postsynaptic plasticity).[15]

결 론

이상운동증의 병리기전에 관여하는 분자생물학적인 이상을 이해하는 것은 수용체 단계에서 작용하는 약물을 선택하는 것 외에도 새로운 약물개발을 위한 구상에도 도움을 줄 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Ahlskog JE. Cheaper, simpler, and better: tips for treating seniors with Parkinson disease. *Mayo Clin Proc* 2011;86:1211-1216.
2. Bagetta V, Picconi B, Marinucci S, Sgobio C, Pendolino V, Ghiglieri V, et al. Dopamine-dependent long-term depression is expressed in striatal spiny neurons of both direct and indirect pathways: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci* 2011;31:12513-12522.
3. Ondo WG. Motor complications in Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 2011;121 Suppl 2:37-44.
4. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009;8:1128-1139.
5. Fisone G, Bezard E. Molecular mechanisms of l-DOPA-induced dyskinesia. *Int Rev Neurobiol* 2011;98:95-122.
6. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord* 2005;20:342-344.
7. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:1756-1760.
8. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000;123 (Pt 11):2297-2305.
9. Jenner P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology* 2004;62:S47-55.
10. Garcia-Ruiz PJ, Del Val J, Fernandez IM, Herranz A. What factors influence motor complications in Parkinson disease?: a 10-year prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:1-5.
11. Rodriguez-Oroz MC, Marin C, de Fabregues O. Continuous dopaminergic stimulation: clinical aspects and experimental bases. *Neurologist* 2011;17:S30-37.
12. Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Tambasco N, Picconi B. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurol* 2010; 9:1106-1117.
13. Johnston TH, Lane EL. Experimental Models of l-DOPA-Induced Dyskinesia. *Int Rev Neurobiol* 2011;98:55-93.
14. Muller T. Motor complications, levodopa metabolism and progression of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:847-855.
15. Cenci MA, Lindgren HS. Advances in understanding L-DOPA-induced dyskinesia. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:665-671.
16. Barroso-Chinea P, Bezard E. Basal Ganglia circuits underlying the pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia. *Front Neuroanat* 2010;4.
17. Carta M, Bezard E. Contribution of pre-synaptic mechanisms to L-DOPA-induced dyskinesia. *Neuroscience* 2011;198:245-251.
18. Sgambato-Faure V, Cenci MA. Glutamatergic mechanisms in the dyskinesias induced by pharmacological dopamine replacement and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2012;96:69-86.
19. Feyder M, Bonito-Oliva A, Fisone G. L-DOPA-Induced Dyskinesia and Abnormal Signaling in Striatal Medium Spiny Neurons: Focus on Dopamine D1 Receptor-Mediated Transmission. *Front Behav Neurosci* 2011;5:71.

파킨슨병 운동기복과 이상운동의 치료

마 효 일
한림대학교 의과대학 신경과학교실

Treatment of Motor Fluctuation/Dyskinesia in Parkinson's Disease

Hyeo-Il Ma, MD
Department of Neurology, Hallym University, College of Medicine, Anyang, Korea

The management of Parkinson's disease (PD) involves the treatment of motor symptoms and non-motor symptoms. Recent advances in the therapeutics of newly approved medications including rasagiline, rotigotine, ropinirole slow release, pramipexole will be discussed. We reviewed the newest PD treatment options, as well as for established therapies. Several these drugs may offer significant benefits in symptom control in patients with Parkinson's disease. As new treatments and reformulations of existing therapies become available, the ongoing care of the individual patient must be reassessed.

Key Words: Parkinson's disease, Dopamine agonist, Levodopa, Motor fluctuation, Dyskinesia

서 론

파킨슨병의 주요 운동증상은 서동증, 진전, 경직이다. 파킨슨병은 흑질 치밀부의 도파민 세포가 점차 소실되어 발생한다. 대략 흑질 선조체 도파민 세포의 약 50%가 소실되고, 선조체 도파민 양이 약 70-80% 줄어들면 파킨슨병에서 보이는 운동증상이 나타나는 것으로 알려져 있다. 현재까지 특발성 파킨슨병은 퇴행성 신경질환 중 유일하게, 약물치료로 매우 효과적으로 증상조절이 가능한 질환이다.

최근 새로운 항파킨슨 약물의 개발로 파킨슨 치료에서 선택의 폭이 넓어지고 있다. 미국 신경과학회에서는 2006년 파킨슨병 치료의 몇 가지 주제에 대해 근거중심의 치료 방침을 발간하였다.[1] 미국 신경과학회는 2002년 초기 파킨슨 환자의 근거중심 치료 가이드라인을[2] 발간하였고 운동장애학회에서도 2005년[3] 치료지침을 발간하였으나 그 이후로 새로운 약물들과 새로운 제형이 개발되어 파킨슨질환의 치료에 쓰이게 되었다. 본문에서는 근거중심 문헌을[4,5] 통해 발표된 파킨슨 치료약물의 효점과 약물치료 방침, 운동기복 이상운동치료를 검토해 보겠다.

Hyeo-Il Ma, MD
Department of Neurology, Hallym University, College of Medicine,
Pyungchon-dong 896, Anyang 431-070, Korea
Tel: +82-31-380-3742, Fax: +82-31-381-4659
E-mail: hima@hallym.ac.kr

본 론

1. 파킨슨병의 약물치료

1) 레보도파 Carbidopa/levodopa (Sinemet®)

레보도파는 파킨슨 증상을 치료하는 데 가장 효과적인 약물이다.[6] 파킨슨증상이 진행되면 레보도파의 반응이 불안정해지고 약물의 반응시간이 짧아지게 되는 운동기복(motor fluctuation)과 이상운동(dyskinesia)이 발생하게 된다.[2,7] 따라서 레보도파 투여시작 시점을 늦추는 치료방침이, 특히 젊은 환자들에게 선호된다.

ELLDOPA (Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson Disease) study는[8] 42주간의 다기관 무작위 이중맹검 방법으로 아직 항파킨슨 약물치료가 필요하지 않은 초기 파킨슨 환자에게 위약과 레보도파의 영향을 비교한 연구이다. 무작위로 하루 레보도파 용량을 150mg (n=92), 300 mg (n=88), 600 mg (n=91), 그리고 위약(n=90)을 투여하였고 2주간의 약물제거기간을 포함하여 42주후에 UPDRS 총점의

변화를 평가하였다. UPDRS 총점의 변화는 레보도파를 투여한 군에서 적었다. 투여전과 비교하여 UPDRS 총점은 위약군에서는 7.8점 나빠졌고, 150 mg, 300 mg 투여군에서는 1.9점이 나빠졌으나, 600 mg 투여군에서는 1.4점 좋아졌다. 가장 고용량의 레보도파가 제일 효과적이었으나 이상운동의 발생비율 역시 고용량의 투여군에서 위약대조군과 비교하여 16.5% 대 3.3%로 높았다. 가장 저용량의 레보도파 투여군에서의 이상운동 발생률은 위약군과 비슷하였다. 다른 오심, 감염, 두통과 같은 부작용도 고용량군에서 많았으나 위약군과 비교하여 골절의 발생비율과 다리통증은 적었다. 한편 도파민전달체를 이용한 베타 CIT SPECT검사에서는 질병의 진행이 레보도파를 복용한 군에서 위약군에 비해 빠른 것으로 나타났다. 즉 임상적인 결과와 신경영상학적인 결과가 서로 일치하지 않아, 이것이 레보도파의 도파민 전달체에 대한 약리학적인 효과 때문인지 아니면 레보도파의 치료가 질병의 진행에 나쁜 영향을 주는지가 불분명하여 추가적인 연구의 필요성이 제기되고 있다.

여러 임상연구의 해석에서 또 한가지 고려해야 하는 점은 이상운동의 심각성이다. 레보도파의 운동 합병증(motor complication)에 관한 임상연구는 이상운동의 심각성과 상관없이 발생 유무와 처음 이상운동이 발생한 시기에만 초점을 맞춘다. 하지만 대부분의 운동 합병증은 미약하거나 일상활동의 기능에 거의 영향을 주지 못한다. 그리고 대부분은 약물 조절로 쉽게 조절된다.

2) 파코파 Carbidopa/levodopa oral disintegrating tablets (Parcopa®)

파코파는 입안에서 녹아 침과 섞여 위장관으로 전달되며 소장에서 흡수된다. Carbidopa/levodopa IR (immediate release) 제형과 생동성이 입증되었고 환자들이 물 없이 복용하기 편하며 연하장애가 있는 환자에게 유용하다.

3) Carbidopa/levodopa/entacapone (Stalevo®)

상기 약물은 carbidopa/levodopa + entacapone의 생동성을 기초로 승인되었다. 임상적으로 약효소진 운동기복이 있는 환자들에게 적응증이 있다. 이 제형은 entacapone 200mg에 carbidopa/levodopa가 1:4의 비율로 섞여 있어 환자가 적은 수의 알약을 복용할 수 있는 편의성이 있다. Continuous Dopaminergic Stimulation의 개념으로 초기 스타레보 사용이 운동 합병증 위험을 줄여줄 수 있는가에 대한 연구가 진행 중이나 결과는 만족스럽지 않았다.

4) 도파민 작용제

도파민 작용제는 직접적으로 시냅스 후 도파민 수용체를 자극한다. 초기 파킨슨에서 경구 도파민 작용제는 중등도의 항 파킨슨효과를 제공하여 수년간 운동증상을 충분히 조절할 수 있게 한다. 경구 도파민 작용제는 운동변이와 이상운동발생률이 레보도파에 비해서 적은데 아마도 상대적으로 긴 반감기(>6시간)와 이로 인해 변동성도파민자극(pulsatile dopaminergic stimulation)을 피할 수 있기 때문이라고 여겨진다. 도파민 작용제와 레보도파를 각각 초기 파킨슨에게 첫 치료로서 사용하였을 때, 도파민 작용제가 이상운동과[9] 약효소진(wearing off)의 발생률이 적었다.[10] 도파민 작용제는 파킨슨에서 운동증상들을 효과적으로 호전시키고 레보도파보다 더 적게 운동 합병증을 일으킨다. 하지만 도파민 작용제 단독요법을 받고 있던 대부분의 환자들은 결국 1-3년이 경과하면 레보도파가 필요하게 된다.

도파민 작용제는 세포배양 연구와 파킨슨 실험동물모델에서 신경보호효과를 보였다.[11] PET와 SPECT를 이용한 연구에서도 처음 도파민 작용제 단독요법 환자가 레보도파 단독요법을 받은 환자에 비해 영상지표를 통해 질병의 진행이 늦음을 보였다.[12-14] 하지만 약동학(pharmacokinetics) 상호작용과 약역학 효과에 의한 잘못된 해석일 수 있어, 파킨슨 환자에서 도파민 작용제의 신경보호 효과는 입증되지 않고 있다.

도파민 작용제는 크게 에르고트(ergot)제제와 비에르고트(non-ergot)제제로 분류된다. 양쪽 모두 초기 파킨슨에는 효과가 있으나 에르고트 도파민 작용제(pergolid, bromocriptine, cabergoline)는 심장 판막질환과의 연관성이[15] 제기되어 최근 pergolide는 시장에서 사라지게 되었다. 비에르고트 도파민 작용제는 pramipexole, ropinirole, 그리고 rotigotine transdermal patch가 있다.

도파민 작용제들의 공통적인 부작용은 졸림, 구역, 부종 기립성 저혈압, 변비 환각 등이다. 동반된 질환들이 졸림이나 부종 환각 발생의 위험인자이며, 인지기능장애, 고령, 유병기간, 우울증의 병력, 수면장애는 환각발생의 위험인자이다. 갑자기 발생하는 수면발작이[16] 부작용으로 생길 수 있으나 흔하지는 않다. 하지만 도파민 작용제를 처방할 때 졸릴 가능성에 대해 경고해야 하며 부적절한 시간에 잠드는 경우 운전하지 말라고 경고해야 한다. 충동조절장애(impulse control disorder, ICD)가 최근 도파민 작용제과 연관하여 기술되었고 여기에는 병적 도박, 쇼핑, 구매, 인터넷 사용, 성적 행동 등이 포함된다.

(1) Pramipexole (Mirapex®)

Pramipexole은 경구 복용 후 최고 혈중농도에 1-3시간 후에 도달하고 반감기가 8-12시간이다. 0.125 mg TID 복용을 시작으로 점차 1mg TID까지 수주에 걸쳐 증량한다. 최대용량은 하루 4.5 mg이다.

CALM-PD (Comparison of the Agonist Pramipexole with Levodopa on Motor Complications of Parkinson's Disease)[17] 연구에서 초기 파킨슨환자에게 단독요법으로 pramipexole이 carbidopa/levodopa IR 치료와 비교하여 운동 합병증의 발생을 늦추었다. 운동기복을 보이는 파킨슨 환자에서 pramipexole을 레보도파와 같이 보조제로 사용할 때 약효소진시간(off-time)을 줄이고 일상생활능력과 운동점수를 향상시켰으며 레보도파 용량을 감소시킬 수 있었다.[18] Pramipexole은 약물에 반응하지 않는 진전을 줄이는데 레보도파의 보조제로, 위약에 비해 효과적이었다.[19]

(2) Ropinirole (Requip®)

Ropinirole은 공복에 복용시 최대혈중농도가 1-2시간에 도달하며 식사와 같이 복용시 4시간이 소요된다. 반감기는 약 6시간이다. 0.25 mg TID로 시작하여 증량하며 최소 효과용량은 하루 6-9 mg이나 병이 진행할수록 보다 많은 용량을 사용하는 것이 보통이다. 하루 최대용량은 24 mg이다.

REAL-PET study는[14] 2년간 ropinirole과 레보도파를 복용하고 18F-DOPA PET으로 신경세포 소실을 평가하였고 파킨슨병 진행이 늦어진 것과의 연관을 보고하였다.

첫 치료로 ropinirole을 처방받은 환자들은 레보도파 치료군에 비해 운동 합병증의 발생이 지연되었고 레보도파와 병용치료시 비작동시간을 줄이고 레보도파의 용량을 감소시킬 수 있었다.[20] Ropinirole 24-hour prolonged release 제형이 미국 FDA에서 승인되었고 레보도파의 보조약물로 안전성이 입증되었다.[21] 하루 한번 복용의 간편성과, 쉽게 기존의 약물과 교체할 수 있다는 장점이 있다.

(3) Rotigotine transdermal patch (Neupro®)

Rotigotine은 최근 미국에서 승인된 지용성 비에르고트 도파민 작용제이다. Patch형태로 하루 한번 붙이며 상대적으로 안정된 혈청농도를 24시간에 걸쳐 유지하는 것으로 알려졌다. 이런 제형은 위장의 음식물에 영향을 받지 않으며 간의 일차통과(first-pass) 대사에 영향을 받지 않는다. 처음 2 mg/24 h으로 시작하여 최대 6 mg까지 사용한다. 연하장애가 있는 경우에 유용하게 사용될 수 있는 장점이 있다. 운동증상개선의 레보도파와 더불어 또는 단독요법으로도 효과적이며 운동동요의 치료에도 효과적이다.

5) Monoamine Oxidase B (MAO-B) 억제제

MAO는 도파민, 노에피네프린, 세로토닌을 포함해 카테콜아민을 대사시키는 효소로 MAO-A와 MAO-B가 있다. MAO-A는 대부분 장관에 존재하고 세로토닌과 노에피네프린에 친화력이 있다. 따라서 MAO-A 억제제는 tyramine 흡수로 "치즈효과(cheese effect)"라고 불리는 고혈압위기(hypertensive crisis)를 초래할 수 있다. MAO-B는 주로 뇌와 혈소판에 존재하며 도파민에 친화력을 가진다. MAO-B를 억제하면 뇌의 도파민 청소(clearance)가 늦어지게 되고 시냅스 후 도파민수용체에서의 도파민 수용이 늘어나게 된다. MAO-B 억제제는 상대적으로 선택적이나 고용량에서는 선택성을 잃게되어 MAO-A를 억제할 수도 있다. Selegiline과 rasagiline은 모두 비가역적 MAO-B 억제제이다.

(1) Selegiline (Eldepryl®)

Selegiline의 반감기는 2시간이나 뇌에서 MAO-B와 비가역적인 결합을 하므로 임상적인 효과는 수개월간 지속된다. 암페타민 대사물과 관련된 불면증이 발생할 수 있어 보통 아침, 점심에 약을 복용하게 한다. Selegiline의 신경보호작용에 관해서 끊임없는 논란이 있어 왔다. DATATOP (Deprenyl and Tocopherol Anti-oxidative Therapy of Parkinsonism) study[22]에서 selegiline 단독요법은 위약에 비교하여 레보도파의 사용을 지연시켰다. 하지만 미약한 증상적 효과가 발견되어 신경보호 능력을 평가하는 연구에 혼선이 발생하였다. 흔한 부작용으로는 구역, 변비, 발한, 환각, 이상운동 등이 있다. 세로토닌 증후군은 발한, 고혈압, 혼동이 특징적인 증상이며 아주 드물게 선택적 세로토닌 흡수 억제제(SSRI)와 selegiline을 같이 사용할 때 발생할 수 있다.

(2) Orally Dissolving (ODT) Selegiline (Zelapar®)

ODT selelgiline은 입안에서 빨리 녹아 구강점막을 통해 흡수된다. 간의 일차통과 대사의 영향이 적고 높은 혈중 농도를 유지할 수 있다고 한다. 부작용은 경구 selegiline과 유사하다. 아직 국내에 시판되지 않고 있다.

(3) Rasagiline (Azilect®)

Rasagiline은 상대적으로 선택적인 MAO-B 억제제로 MAO-B 억제효과와는 별도로 세포 및 생체에서 항아포프토시스효과(anti-apoptotic effect)가 있다고 알려졌다.[23] TEMPO (Rasagiline Mesylate (TVP-1012) as Early Monotherapy in PD Outpatients) study는 초기 파킨슨환자를 대상으로 한 약물투여의 지연 시작(delayed start) 연구이다.[24] 치료받지 않은 파킨슨 환자들을 무작위로 rasagiline을 12개월간 투여하거나, 또는 위약을 6개월 투약하고 6개월 이후에 rasagiline

을 복용시키게 된다. 6개월 후, 양측 맹검 위약대조의 단계에서 rasagiline 투여군의 UPDRS 점수가 위약군에 비해 의미있게 좋았다. 12개월에는 12개월간 rasagiline을 투여받았던 환자군이 6개월간 복용하였던 군에 비해 좋았다. 이는 신경보호 효과와 일치하며 단순한 증상적 효과로 설명할 수 없는 결과였다. PRESTO (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of Off) study와[25] LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline) study는[26] rasagiline을 레보도파 보조제로 운동변이가 있는 환자에게 효과를 알아 보고자 한 연구였다. Rasagiline 하루 한번 투여로 비작동시간을 의미있게 줄였고 효과는 entacapone 200mg을 레보도파와 함께 복용하였을 때와 유사하였다. LARGO 연구의 추가 분석에서 rasagiline이 위약과 비교하여 동결을 호전시킨다고 알려졌다. Rasagiline은 암페타민으로 대사되지 않는다. 용량은 0.5 mg으로 시작하여 1 mg을 하루 한번 복용한다.

2. 운동기복과 이상운동의 치료

진행된 파킨슨 단계란 다음 열거 한 증상 중 하나 이상을 포함할 때를 말한다. 1. 레보도파 치료에도 불구하고 독립성을 저해할 만한 충분한 장애가 있을 때, 2. 자세불안정으로 인해 걸을 때 넘어지지 않도록 주의해야 할 정도일 때, 3. 걷는데 불편을 줄 정도의 보행동결(gait freezing)이 발생할 때, 4. 명백한 자세이상이 있을 때, 5. 약물기복(fluctuation), 이상운동증, 정신병 등 도파민의 부작용으로 인해 치료가 필요한 상태인 경우이다.

이상운동없는 약효소진; 운동기복이 있으나 이상운동이 없는 환자는 약효소진 시간을 없애거나 줄이기 위한 약물조절을 하여야 한다. 약효소진을 조절하는 것은 많은 선택이 있다. 가장 흔하게 사용되는 방법은 레보도파 복용 간격을 줄이는 것이다. 서방형과 속방형의 형태를 섞어 사용하는 것은 경증의 약효소진이 있는 환자에게 도움이 된다. 도파민작용제는 레보도파에 비해 생물학적 반감기가 길어서 속방형이나 서방형태의 레보도파와 같이 사용하면 효과적일 수 있다. 또한 MAO-B 억제제나 COMT 억제제를 추가하여 본다. 만약 필요하다면 각 투여시점의 레보도파 용량을 증가시킨다. 근거중심의학적 배경으로 서방형 ropinirole과 rotigotine이 운동 동요의 치료에 임상적으로 유용하다고 알려졌으며, pramipexole, ropinirole, apomorphine, pergolide도 임상적으로 유용하다.[4] 서방형 pramipexole은 아직 근거가 불충분하다. 상기 어떤 상황에서라도 심한 이상운동이 발생하면 레보도파의 용량을 줄일 필요가 있다.

약효작용 지연과 용량실패; 위배출의 지연이나 음식에 너무 많은 단백이 섭취되었기 때문이다. 레보도파를 빈속에 복용하는 것이 도움이 된다. 만약 필요하다면 레보도파 알약을 이로 씹어서 부수어 먹게 한거나 또는 탄산음료에 넣어 녹여서 먹게 한다. 이런 방법은 레보도파를 십이지장에 빨리도달하게 하여 확실하게 약효작용이 발생하게 한다.

약효소진없는 최대용량 이상운동(peak-dose dyskinesia); 이상운동을 효과적으로 줄이는데 유일한 약물은 아만타딘이다.[4] 하지만 아만타딘의 용량은 하루 300~400 mg까지 사용해야 하며, 효과가 완벽하지 않고 초기효과가 지속되지 않는다. 노인들은 이러한 용량을 견디기 힘들기 때문에 조심하여야 한다. 부작용으로는 환각과 근육간대경련이 발생할 수 있다.

운동기복과 이상운동이 같이 있는 환자의 경우는 좀더 복잡해 진다. 하지만 대부분의 환자들이 두 가지 증상을 같이 가지고 있다. 이런 경우 도파민성 약물을 증가시키면 약효소진 시간을 줄일 수 있으나 이상운동을 증가시키고, 약물을 줄인다면 이상운동은 줄어드나 약효소진 시간이 늘어나게 된다. COMT 억제제, MAO-B 억제제, 서방형제제는 대부분 이상운동증을 악화시킨다. 핵심적인 전략은 적은 양의 레보도파를 좀더 자주 투여하면서 뇌의 도파민 자극을 부드럽게 하기 위한 노력으로 MAO-B 억제제나 COMT 억제제, 도파민작용제와 같은 다른 보조제를 추가하는 것이다. 인지능력이 손상되지 않은 환자에게는 아만타딘이 때로 이상운동과 비반응 시간을 모두 줄여 주는데 도움이 된다. 운동합병증의 치료로 단기 십이지장 레보도파 주입치료가 연구되었는데 "효과적일 수 있다"로 결론내렸다. 장기간의 연구는 아직 시행되지 않았다.

보행동결; 약효소진 동결은 대부분 약물에 반응한다. 즉 보행동결이 약효소진상태에서 발생하고 따라서 약효소진을 치료할 필요가 있는 것이다. 약효작용 동결("On" freezing)은 약물이 작용하는 동안 발생하는 보행동결로 만족할 만한 성공적인 치료법이 없다. 환자에게 주의를 주고 워커를 사용하게 하며, 때로 sensory trick을 사용하게 한다.

결 론

최근 많은 파킨슨 치료제가 새로 개발되어 새로운 도파민성 약물들과 비도파민성 약물들을 조만간 파킨슨 환자들에게 사용할 수 있을 것이다. 따라서 현재 환자들의 적절한 약물선택 및 장기적 예후에 대해 다시 한번 고려하여야 한다. 무엇보다 중요한 것은 개개 환자의 상황에 맞는 적절한 치료

이며, 이를 통해 파킨슨병의 각 단계에서 적절한 약물의 조절로 운동증상 및 비운동증상을 치료하고 일상생활능력의 개선을 추구할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:983-995.
2. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002;58:11-17.
3. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005;20:523-539.
4. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26 Suppl 3:S2-41.
5. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26 Suppl 3:S42-80.
6. Fahn S. Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. *Arch Neurol* 1999;56:529-535.
7. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56:S1-S88.
8. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-2508.
9. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1484-1491.
10. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1044-1053.
11. Olanow CW, Jenner P, Brooks D. Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44:S167-174.
12. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *Jama* 2002;287:1653-1661.
13. Ahlskog JE. Slowing Parkinson's disease progression: recent dopamine agonist trials. *Neurology* 2003;60:381-389.
14. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.
15. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
16. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908-1910.
17. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *Jama* 2000;284:1931-1938.
18. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997;49:162-168.
19. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:713-720.
20. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology* 1998;51:1057-1062.
21. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:1108-1115.
22. DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 1989;46:1052-1060.
23. Blandini F, Armentero MT, Fancellu R, Blaugrund E, Nappi G. Neuroprotective effect of rasagiline in a rodent model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004;187:455-459.
24. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:561-566.
25. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005;62:241-248.
26. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947-954.

파킨슨병의 충동조절 및 반복 행동 장애

고 성 범
고려대학교 의과대학 신경과학교실, 고대구로병원 신경과

Impulse Control and Repetitive Behavior Disorders in Parkinson's Disease; Focus on Clinical Characteristics

Seong-Beom Koh, MD, PhD
Department of Neurology, Korea University College of Medicine at Guro Hospital, Seoul, Korea

Impulse control and repetitive behavior disorders (ICRB) are a range of neuropsychiatric disorders including impulse control disorders such as pathologic gambling, hypersexuality, binge eating, compulsive shopping, and repetitive behaviors, known as hobbyism, punding, aimless walking or driving behavior, and compulsive use of dopaminergic medication, known as dopamine dysregulation syndrome. The prevalence of ICRB is high among PD patients andmore than a quarter of patients with ICDs had two or more other behavior addictions. ICRB can affect the social, economic, and interpersonal life of PD patients and their caregivers, so they need to be properly evaluated and treated. Clinicians should be aware of demographic or clinical factors of ICRB.

Key Words: Impulse control and repetitive bebavior disorders, Dopamine dysregulation syndrome, Parkinson's disease

Introduction

Parkinson's disease (PD) is typically considered to be a motor disorder. To treat Parkinsonian symptoms, dopamime replacement therapy (DRT) is common, focusing on motor symptoms.[1] However, long-term DRT is associated with complications, not only motor phenomenon, but also psychomotor phenomenon-aggression, hypomania, hypersexuality, and impulsitivity.[2]

Impulse control and repetitive behavior disorders (ICRBs) are psychomotor phenomena of PD patients. ICRBs are a range of neuropsychiatric disorders including impulse control disorders (ICD) such as pathologic gambling (PG), hypersexuality (SEX), binge eating (BE), compulsive shopping (CS), and repetitive behaviors (RB), known as hobbyism, punding, aimless walking or driving behavior, and compulsive use of dopaminergic medication, known as dopamine dysregulation syndrome (DDS).[3-5] DA treatment is the primary risk factor for ICD development in PD. Additional risk factors, such as male sex, young age, prior personal/family history of alcohol addiction or gambling problems, higher novelty seeking and impulse/obsessive-compulsive/depressive trait are associated with ICD.[6-8]

Seong-Beom Koh, MD, PhD
Department of Neurology, Korea University Guro Hospital,
#97 Gurodong-gil, Guro-gu, Seoul 152-705, Korea
Tel: +82-2-2626-3169 Fax: +82-2-2626-1257
E-mail: parkinson@korea.ac.kr

1. Epidemiology

Recent study reported the point prevalence of overall ICRB among the Korean PD patients surveyed was 15.5% (n = 46/297).[9] The prevalence of overall ICD symptoms was 11.8% (n = 35/297), similar to previous reports (6.1-13.6%).[4, 7] The prevalence of PG in this study (1.3%, n = 4/297) was less common than in North America (5%)[7] and similar to in Korea (1.3%).[10] The prevalence of CS (1.0%, n = 3/297) was less common than in Korea (2.5%)

or North America (5.7%).[7,10] The prevalence of BE (3.0%, n = 9/297) was similar to Korea (3.4%) and North America (4.3%), and SEX was more common in this study (7.1%, n = 21/297) than in Korea (2.8%) or North America (3.5%).[7,18] The low prevalence of PG in the ICD group was also found in the Korean population,[10] using MIDI as a screening tool. However, the lower proportion of CS did not correspond with previous findings in a Korean PD population.

According to the recent Korean study using the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP), the prevalence of RB (4.6%) was intermediate between that described in previous reports using other screening tools (0.34-14%).[3,10-12] The definition of RB is not clear in the Diagnostic and Statistical Manualof Mental Disorders (DSM) and the tools used for epidemiologic investigation of RB are variable.

The prevalence of ICRB is high among PD patients and more than a quarter of patients with ICDs had two or more other behavior addictions.[7] Patients with ICRB might not report their symptoms because of embarrassment or lack of insight. Therefore, many patients with ICRB are at risk of underdiagnosis and undertreatment despite the considerable prevalence of ICRBs.[13] ICRB can affect the social, economic, and interpersonal life of PD patients and their caregivers, so they need to be properly evaluated and treated.

According to the recent Korean study, the prevalence of DDS (2.3%) was similar to previous reports.[9,14-16] DDS patients were younger, suffered from PD at an younger age, and were taking higher doses of DA. Their young age could have contributed to higher agonist use. DDS resembles drug addiction phenomenologically, with three major components of the addiction cycle: (1) preoccupation-anticipation, (2) binge-intoxication, and (3) withdrawal-negative affect. The affective and behavioral changes noted with DRT misuse are similar to those found with other CNS stimulants—for example, cocaine and amphetamines. Younger age or higher DA dose use might be related to these mechanisms in DDS patients.

2. Screening tools

To screen ICRB, modified version of Minnesota Impulse Disorders Interview (MIDI) has been widely used, which is specified for Pathologic gambling, hypersexuality, binge eating, punding, buying behavior. But, it's not specified for patients with PD and does not include DDS and other behavior disorder including hobbyism and walkabout domains. To screen for ICRB, the QUIP was developed and has been widely used recently because it is more widely applicable to the spectrum of ICRBs and is specified for PD patients.[17](Appendix. Korean version of QUIP)

3. Presentation

Patients may not spontaneously report ICRBD to their doctor, either because of shame or not suspecting an association with PD pharmacotherapy. This situation leads to ICRBD being underrecognized in clinical practice.[13]

4. Demographic factor, disease severity, dopaminergic treatment and ICRBD

The ICD group was younger and had comorbid RB and DDS. The RB group had worse UPDRS III score and comorbid ICD, and only comorbid ICD was seen in the DDS group. The most significant factor for development of ICD was age, and for RB, it was UPDRS III score. This finding suggested that different factors influenced development of each ICRB. Demographic factorssuch as age and male sex were more likely to contribute to occurrence of ICD than to RB, and factors associated with disease

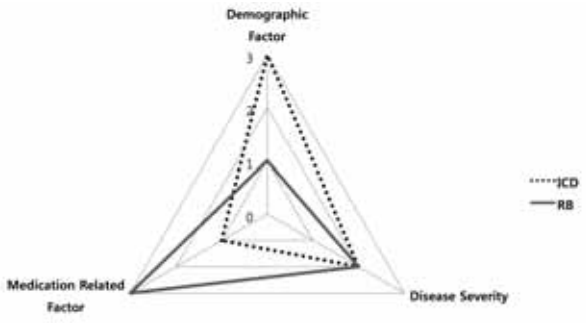


Figure 1. Contribution of risk factors to the development of ICD and RB.

severity including poor motor performance more significantly contributed to occurrence of RB than to ICD, suggesting different mechanisms acted separately on the development of each ICRB (Figure 1).

5. Relationship with quality of life

Kim J et al. reported the relationship between quality of life and ICRB.[9] Qualifying to the life assessed by PDQ39 had the lowest score in the RB group, followed by DDS and ICD. PDQ39 score increased as the number of ICRBs increased, but being female, having a worse motor score, or taking a higher levodopa dose were the most significant factors associated with poor quality of life in PD patients.

Conclusions

The prevalence of ICRB is high among PD patients and more than a quarter of patients with ICDs had two or more other behavior addictions. ICRB can adversely affect a patient's and caregiver's quality of life. ICRB in PD patients must be actively investigated and treated by physicians to improve the lives of patients and caregivers.

REFERENCES

1. Hoehn MM. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin* 1992;10:331-339.
2. Damasio AR, Lobo-Antunes J, Macedo C. Psychiatric aspects in Parkinsonism treated with L-dopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:502-507.
3. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:393-398.
4. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:1089-1096.
5. Lim SY, Evans AH, Miyasaki JM. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1142:85-107.
6. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1258-1261.
7. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010;67:589-595.
8. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study. *Ann Neurol* 2011;69:986-996.
9. Kim J, Kwon DY, Seo WK, Kim JH, Koh SB. Clinical characteristics of impulse control and repetitive behavior disorders in Parkinson's disease. 2012.
10. Lee JY, Kim JM, Kim JW, Cho J, Lee WY, Kim HJ, et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:202-207.
11. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1254-1257.
12. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1179-1181.
13. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:969-973.
14. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:77-81.
15. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:423-428.
16. Lim SY, Tan ZK, Ngam PI, Lor TL, Mohamed H, Schee JP, et al. Impulsive-compulsive behaviors are common in Asian Parkinson's disease patients: assessment using the QUIP. *Parkinsonism Relat Disord*;17:761-764.
17. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1461-1467.

APPENDIX

파킨슨병 환자용 충동-조절 장애에 대한 설문지

(고려대학교 구로병원 파킨슨병 센터)

정보 제공자 : 환자 ( ), 보호자 ( ), 환자와 보호자 함께 ( )

기본정보

성명		등록번호		작성 일시	. . .	성별/나이	

★ 이 설문지는 파킨슨병 환자분들이 투여 약물 혹은 파킨슨병 자체로 인하여 여러 종류의 충동조절장애 혹은 반복행동장애가 발생할 수 있어서, 진료에 도움을 얻고자 시행하는 설문지입니다.(미국 펜실바니아 대학에서 만든 설문지를 펜실바니아대학 Daniel Weintraub 교수의 협조로 고대 구로병원 파킨슨병 센터에서 번역하여 사용하는 것입니다.)

★ 모든 질문은 **지난 한달 간의 생활에** 기초하여 답을 하여 주시기 바랍니다.

A. 충동 조절 장애

종류	예
도박	도박: 화투 치기, 인터넷 복권, 로또 복권, 즉석복권(긁어서 즉석에서 확인하는 복권), 경품 오락실, 포커, 동전을 넣고 물건을 뽑는 기계
성적 욕구	성적 욕구: 성행위를 과다하게 요구함, 여러 사람과의 성행위, 성매매, 자위행위, 음란 인터넷, 음란 전화, 음란 영화
물건 사기	똑 같은 물건을 자꾸 사거나, 불필요한 물건을 사는 행위
음식 먹기	과거에 비해 너무 많이 먹거나 많은 종류의 음식을 먹거나 혹은 너무 빨리 식사를 하거나 너무 과식하여 속이 불편할 때까지 먹거나 혹은 배가 고프지 않는데도 먹는 행위

1. 내가 생각하기에 이런 문제를 가지고 있다.

도박	예	아니오
성적 욕구	예	아니오
물건 사기	예	아니오
음식 먹기	예	아니오

2. 내 생각에 이런 행동들로 인하여 마음이 불편하고 죄책감을 느낀다.

도박	예	아니오
성적 욕구	예	아니오
물건 사기	예	아니오
음식 먹기	예	아니오

3. 내 생각에 이런 행동에 대한 욕구가 너무 강하고 이로 인해 불편해지며, 안절부절 못 하고 다른 일을 잘 못하겠다.

도박	예	아니오
성적 욕구	예	아니오
물건 사기	예	아니오
음식 먹기	예	아니오

4. 내 생각에 이런 행동을 참는 것이 너무 어려워서 중단하지를 못한다.

도박	예	아니오
성적 욕구	예	아니오
물건 사기	예	아니오
음식 먹기	예	아니오

5. 이와 같은 일로 인해 다른 사람들에게 당신이 하는 일을 숨기거나, 거짓말을 하거나, 물건을 사재기하거나, 다른 사람에게 빌리거나 혹은 빚을 지거나, 도둑질을 하거나, 불법적인 일을 하기도 한다.

도박	예	아니오
성적 욕구	예	아니오
물건 사기	예	아니오
음식 먹기	예	아니오

B. 다른 이상행동

1. 당신이나 다른 사람들이 당신이 다음과 같은 일에 너무 시간을 많이 사용한다고 생각하나요 ?
   A. 특정한 작업, 취미, 혹은 어떤 일련의 정해진 활동 (예; 글쓰기, 그림 그리기, 정원 가꾸기, 수리하기, 물건 모으기, 컴퓨터 사용 등) 예 ( ), 아니오 ( )
   B. 어떤 단순한 움직임을 반복한다. (예; 청소, 정돈, 조절, 시험해보기, 종류별 구별하기, 배열 시키기, 물건 정열 시키기 등) 예 ( ), 아니오 ( )
   C. 특별한 목적이나 목표가 없이 걷거나 운전을 한다. 예 ( ), 아니오 ( )
2. 당신이나 다른 사람들이 당신이 이런 일에 사용하는 시간을 조절하는데 어려움이 있다고 생각하나요?
   예 ( ), 아니오 ( )
3. 이러한 일로 인하여 당신의 일상 생활에 지장을 주거나 다른 일을 다는데 방해가 된다고 생각하나요?
   예 ( ), 아니오 ( )

C. 약물 사용

1. 당신이나 다른 사람(담당 의사를 포함하여) 당신이 파킨슨병 약을 계속해서 너무 많이 복용하고 있다고 생각 하나요 ?
   예 ( ), 아니오 ( )
2. 당신은 그 동안 의학적 조언 없이, 스스로 정서적인 이유나 기분이 좋아지기 위하여 파킨슨병 약을 더 많이 복용한 적이 있나요 ? 예 ( ), 아니오 ( )
3. 당신은 그 동안 의학적 조언 없이, 당신 몸에 꼬임 증상이 있을 때가 가장 약물 효과가 좋을 때로 생각하여 파킨슨병 약을 더 많이 복용한 적이 있나요 ? 예 ( ), 아니오 ( )
4. 당신은 파킨슨병 약을 더 많이 복용하고 싶은 욕구가 강해지거나, 약이 적을 경우 기분이 우울해지거나 의욕이 없어지는 것 같아서 더 많은 약을 복용하고 싶어지는 마음 때문에 혼자서 파킨슨병 약물 조절이 힘들 것으로 생각되나요 ? 예 ( ), 아니오 ( )
5. 당신은 파킨슨병 약을 더 많이 먹기 위하여 약을 저장해 놓거나 숨겨 놓나요 ? 예 ( ), 아니오 ( )

파킨슨병환자용충동-조절장애에 대한 설문지 결과분석

(고려대학교구로병원파킨슨병센터)

Number of endorsed items for positive screen

Compulsive gambling	2 문항만 '예'이면
Compulsive sexual behavior	1 문항만 '예'이면
Compulsive buying	1 문항만 '예'이면
Compulsive eating	2 문항만 '예'이면
Hobbyism item	A, B, C 중 1문항만 있으면
Punding item	1 문항 밖에 없음
Walkabout item	1 문항 밖에 없음
Compulsive medication use items	#1 이나 #4 중 하나는 꼭 있어야함

SCREENING RESULTS

A. Any ICD ____Yes ____No
   Gambling ____Yes ____No
   Sex ____Yes ____No
   Buying ____Yes ____No
   Eating ____Yes ____No

B. Any other compulsive behaviors ____Yes ____No
   Hobbyism ____Yes ____No
   Punding ____Yes ____No
   Walkabout ____Yes ____No

C. Compulsive medication use ____Yes ____No

평가자 : _____ **작성일시 :** _____

파킨슨병 환자에서 약물치료와 연관되어 발생하는 충동조절장애의 병태생리 및 치료

이 지 영
서울대학교 의과대학 신경과학교실, 서울특별시 보라매병원

Pathophysiology and Management of Medication-Related Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease

Jee-Young Lee, MD
Department of Neurology, Seoul Narional University College of Medicine, SNU-SMG Boramae Medical Center, Seoul, Korea

The pathophysiology of impulse control disorders (ICD) associated with dopaminergic drug therapy in Parkinson's disease (PD) is associated with alterations in the mesolimbic dopaminergic system which is involved in reward reinforcement learning and impulse control. The exogenously administered dopaminergic drugs can disturb normal physiologic release of dopamine in reward processing, which leads to deficiency in negative feedback learning and makes behaviors more likely to be reinforced by rewards than avoidance by punishments. The high dosages of dopaminergic drugs, appropriate doses with loss of neuronal density by degenerative process of PD itself, tonic stimulation of dopamine receptors by dopamine agonists, especially having relative high affinity to D3 receptors which is abundant in mesolimbic system, can exacerbate all these effects. Individual susceptibility such as impulsive trait, novelty seeking trait, depression, anxiety, history of alcohol use disorder, and genetic susceptibility, has also important roles in the occurrence of ICD in PD. The management principle is cessation or switching of dopamine agonist into levodopa if possible, and active treatment of co-existing psychiatric illness. Regarding to the remission of ICD, deep brain stimulation shows no consistent effect.

Key Words: Impulse control disorders, Parkinson's disease, Dopamine, Pathophysiology, Treatment

1. 파킨슨병에서 발생하는 충동조절장애의 병태생리학적 기전

충동조절장애(impulse control disorder=ICD)는 정신심리학적 측면에서 개인 자신이나 타인에게 해로움을 줄 수 있는 행동을 하고자 하는 충동 혹은 욕구를 이겨내지 못하는 질환을 일컫는다(A group of disorders characterized by a failure to resist an impulse, drive or temptation to perform an act that is harmful to the individual or to others - by Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th, Text Revision, APA2000). 충동조절장애는 병태생리학적으로 약물중독(drug addiction)과 유사한 일종의 행동적 측면의 중독(behavioral addiction)현상으로 볼 수가 있는데,[1] 주로 보상(reward)에 관여하는 중변연계 도파민 신경계(mesolimbic dopaminergic system)의 변질(alteration)과 밀접한 관련이 있다고 여겨지고 있다.[2]

중변연계 및 중피질 도파민 신경계는 배측피개영역(ventral tegmental area)로부터 중격의지핵 또는 측중격핵(Nucleus accumbens), 배측선조체(ventral striatal area), 편도체(amygdale), 해마(hippocampus) 와 배내측과 배외측 전전두엽(ventromedial and ventrolateral prefrontal area) 및 전대상면(anterior cingulate area)으로 투사(projection)하는 신경섬유로 구성되어 있다. 이 신경계에서 도파민의 역할에 대해서는 크게 세가지 가설이 있는데, 첫 번째는 도파민 자체가 쾌락(hedonia)을 매개하는 신경전달물질(pleasure neurotransmitter)이라는 것이고, 두번째는 도파민이 강화학

Jee-Young Lee, MD
Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, SNU-SMG Boramae Medical Center, Dongjak-Gu, Shindaebang 2dong, Boramaegil, Seoul 156-707, Korea
Tel: +82-2-870-2476 Fax: +82-2-831-2826
E-mail: wieber04@snu.ac.kr

습(reinforcement learning) 과정에서 미래에 얻게 될 보상 및 이와 연관된 연상작용과 관련된다는 것이고, 세 번째는 도파민이 어떤 자극에 대해서 단순히 질적 의미인 좋아함(liking)과 구별되어 그 자극을 능동적으로 추구하는 상태를 의미하는 원함(wanting)을 뜻하는 유인현출성 (incentive salience)을 매개한다는 것이다.[3]

실제로 영장류를 이용한 실험에서 보상을 주는 학습을 시킬 때(reward reinforcement learning) 중번연계 신경계에서 도파민의 분비가 특이한 패턴으로 조절된다는 것이 알려져 있다. 즉, 보상이 예견되거나, 기대하지 않은 보상을 얻게 되었을 때 dopamine burst 가 발생하며(phasic release), 반대로 보상을 기대하였는데, 받지 못하게 되었을 때는 dopamine dip (phasic suppression) 이 나타난다. 또한, 보상을 받을 수 있을지 없을지 불확실한 상황에서는 도파민의 긴장성 분비(tonic release) 가 나타나며, 이 정도는 확률적으로 가장 불확실해질 때 극대화된다.[4]

그렇다면, 파킨슨병에서 약물 치료시 발생하는 충동조절장애의 병태생리학적 기전은 무엇일까?

우선적으로는 도파민성 약물치료 자체로 인한 인체 내 변화를 들 수 있다. 장기간의 도파민성 약물 요법은, 인위적으로 외부에서 일정한 시간간격을 두고 도파민을 인체에 주입하는 결과를 가져오기 때문에, 생리적으로 조절되는 dopamine burst 와 dopamine dip 및 tonic release 에 영향을 미치게 된다.[2] 즉, dopamine dip 이 제대로 이루어지지 않아 negative reinforcement learning 에 영향을 줄 수 있고, dopamine burst 를 위해 더 많은 불확실성과 reward를 추구하는 경향이 생길 수 있다. 실제로 파킨슨병 환자들에게 도파민성 약물을 투여하였을 때와 투여하지 않았을 때 학습패턴이 달라지는 것을 볼 수 있는데, 약을 복용한 상태에서는 상을 주는 학습은 매우 잘 수행하며, 벌을 주는 학습능력은 떨어지고, 반대로 약을 복용하지 않은 상태에서는 벌을 주는 학습은 매우 잘 수행하고, 상을 주는 학습은 잘 수행하지 못하였다.[5] 즉, 도파민 약물을 복용할수록 당근에는 민감하고 채찍에는 둔감한 상태가 되는 것이다. 한편 배측 선조체에 유리되는 도파민과 세로토닌의 상호작용은 충동조절에 관여하는 것으로 알려져 있기 때문에,[6] 도파민성 약물투여 및 파킨슨병으로 인한 모노아민 신경계 변성(degeneration)으로 야기되는 두 신경전달물질간의 상호작용의 변이(alteration)가 충동조절에 문제를 초래했을 가능성이 있다.

위와 같은 도파민 약물투여로 인한 변화는 파킨슨병 환자가 복용하고 있는 도파민성 약물의 용량이 클수록 강화된다. 또한, 약물의 용량이 그다지 크지 않더라도, 파킨슨병의 진행이 심해지면, 용량이 클 경우와 비슷한 상황이 초래될 수 있다. 정상적으로는 도파민이 시냅스전 신경세포에서 분비가 되면, 시냅스전 신경섬유의 말단에 있는 도파민 운반체를 통해 다시 시냅스전 신경세포로 재흡수가 이루어져, 시냅스 공간에서의 도파민 농도가 적절히 조절되게 되어 있다. 그런데, 도파민성 신경세포가 변성되어 점점 소실됨에 따라, 외부에서 투입한 레보도파 성분으로부터 만들어진 도파민이 시냅스 전 세포에서 분비된 이후 도파민성 신경섬유의 말단으로 정상적으로 흡수되는 과정이 제대로 이루어지지 못하고, 또한, 최종적으로는 외부에서 투입된 도파민이 그대로 시냅스공간에서 분해되기 전까지 지속적으로 존재하게 되면, 시냅스후 신경세포에 있는 도파민 수용체를 계속 자극하게 되는 효과를 낳게 된다. 또 한가지 특이한 사실은 운동합병증과는 달리, 충동조절장애는 레보도파 보다는 도파민 효현제의 사용과 더 밀접한 관련이 있다. 특히, 도파민 효현제 중 중변연계에 많이 분포하고 있는 도파민 수용체 D3 에 상대적으로 친화력이 큰 약제들(ropinirole, pramipexole 등) 을 투여하였을 때 충동조절장애의 발생율이 높아지는 것으로 알려져 있다. 도파민 효현제는 레보도파와 달리 반감기도 길고, 시냅스전 신경세포로 재흡수도 일어나지 않는 데다가, 중변연계의 도파민 수용체를 tonic stimulation 하는 특징이 있다. 따라서, 이러한 도파민 효현제의 투여는 앞서 기술한 도파민성 약물치료가 생리적 도파민 분비에 미치는 영향를 더욱 강화시키는 결과를 낳게 되는 것이다. 역학적 측면에서도 고용량의 도파민성 약물과 도파민 효현제의 사용이 충동조절장애의 잘 알려진 위험요인이라는 사실은 이러한 가설을 잘 뒷받침 해준다.[2,7,8]

하지만, 같은 용량으로 약물치료를 받아도 모든 환자에서 충동조절장애가 발생하지는 않기 때문에, 충동조절장애 환자들이 그렇지 않은 환자들에 비해 어떤 특징을 가지는 지에 대한 연구가 이루어지고 있으며, 이를 통해 정확한 병태생리를 밝히고 충동조절장애를 예방 및 치료하기 위한 연구들이 진행되고 있다.

이 중 기능적 영상을 이용한 연구는 병태생리학적 측면에서 중요한 정보를 제공해준다. 첫째로, 도파민 수용체에 결합하는[^{11}C]-raclopride 양전자단층촬영(PET)을 이용한 연구에서는 충동조절장애의 대표적 행동 중 하나인 병적 도박을 보이는 파킨슨병 환자들이 그렇지 않은 환자들에 비해서 도박게임으로 이루어진 reward task를 수행할 때, 배쪽 선조체에서 유리되는 도파민의 양이 즉각적으로 더 많이 분비되는

현상이 나타났다.[9] 즉, 같은 자극을 주었을 때, 병적 도박이 있는 환자들이 그렇지 않은 환자에 비해 보다 민감한, 감작화된(sensitization) 반응을 보인다는 것이다. 이러한 현상은 흥미롭게도 병적도박이 아닌 중독성으로 레보도파를 복용하는 행동장애(compulsive medication use)를 보이는 소위 도파민 조절이상 증후군(dopamine dysregulation syndrome=DDS)[10] 이 있는 환자들에게서도 나타난다.[11] 즉, 레보도파 투여 전후로[11C]-raclopride PET 을 촬영하였을 때, DDS 가 있는 파킨슨병 환자들에게서 그렇지 않은 환자들에 비해 배측선조체에서 도파민이 즉각적으로 더 많이 분비된다는 것이다. 이로써, 자극에 대한 도파민 분비의 감작화(sensitization)가 병태생리의 한 기전임을 유추할 수 있다. 하지만, 이러한 감작화가 도파민성 약물치료에 의해서 일종의 가소성 변화(plastic change)로 유도된 것인지, 파킨슨병의 병리학적 진행과 연관된 것인지, 아니면 개인이 갖는 충동조절장애에의 감수성과 관련된 것인지는 불분명하다.

두 번째로, 뇌혈류를 반영하는[15O]-H2O PET을 이용한 연구에서는 도박게임으로 이루어진 reward task 를 시켰을 때, 병적도박이 있는 파킨슨병 환자가 그렇지 않은 환자에 비해서, 배외측 전전두엽(ventrolateral prefrontal cortex=VLPFC) 및 전대상면(anterior cingulated area=ACC)의 혈류가 감소되어 있었다.[12] VLPFC 는 punishment-based decision making 에 관여하는 영역이며,[13] ACC 는 해로운 결과를 초래하는 행동을 monitoring 하는 데에 관여하는 영역으로 알려져 있다.[14] 이 두 영역의 혈류가 감소한 것은 그만큼 활성도가 떨어져 있음을 보여주는 것이며, 병적도박을 보이는 파킨슨병 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 reward processing에서 주로 inhibitory role 을 하는 이 두 영역들의 기능이 떨어져 있다고 해석할 수 있다. 흥미롭게도 뇌 관류 SPECT 를 이용한 network 분석 연구에서도 병적 도박이 있는 파킨슨병 환자들이 그렇지 않은 환자들에 비해 선조체와 VLPFC 및 ACC 사이의 연결도(connectivity)가 감소되어 있다는 결과가 나왔고, 이는 앞 연구와 일치하는 것이다.[15] 이러한 inhibitory network 의 결함은 병적 도박을 보이는 파킨슨병 환자 뿐 아니라, 일반 인구집단에서 중독장애나 병적 도박을 보이는 사람들에서도 공통적으로 나타나는 현상으로 알려져 있다.[16] 따라서, 파킨슨병에서의 충동조절장애는 이와 동일한 기전을 갖는 현상이라고 볼 수 있다.

그렇다면, 같은 약물치료를 받더라도 중독장애나 충동조절장애를 보이기 쉬운 개인의 감수성(susceptibility) 혹은 trait 를 가지고 있는 파킨슨병 환자들이 그렇지 않은 환자들에 비해 도파민성 약물 투여 시 충동조절장애를 보일 확률이 높아질 것이라고 추측할 수 있다. 중독이나 충동조절장애와 관련하여 개인의 감수성으로는 충동적 성향(impulsive trait),[17] 진기추구 경향(novelty seeking trait),[17,18] 우울증,[2] 과민함,[19] 알코올 중독의 과거력 혹은 가족력,[18] 중독장애의 가족력,[2] 그리고 유전적 감수성(genetic susceptibility)[2] 를 들 수 있다. 유전적 감수성으로는 도파민 D3 수용체 유전자의 p.S9G 변이, 글루탐산 GRIN2B 유전자의 c.366C>G 변이가 한국인 파킨슨병 환자에서 충동조절장애의 위험도를 2배 가량 높인다는 연구결과가 있으며,[20] 또한, 세로토닌 2A 수용체 유전자의 c.102T>C 변이가 도파민성 약물을 적은 용량을 투여하고 있는 환자군에서 충동조절장애의 발생과 연관된다는 보고가 있다.[21]

파킨슨병에서 충동조절장애는 약물치료를 한번도 받은 적이 없는 환자들에서는 일반 인구집단과 비교할 때 발생빈도에 차이가 없는 것으로 알려져 있기 때문에, 약물치료에 의한 일종의 합병증으로 볼 수 있다. 그렇기 때문에, 도파민성 약물치료의 또 다른 잘 알려진 합병증인 이상운동증과 운동동요현상이 시상하핵(subthalamic nucleus) 뇌심부자극술(deep brain stimulation)에 의해 많이 호전된다는 점에 착안하여, 충동조절장애도 뇌심부자극술로 호전될 수 있을지 의문이 제기되었다. 많은 관찰 연구들이 발표된 바 있는데, 일치하는 결과는 없이 충동조절장애가 뇌심부자극술 이후 호전된 환자도 있고, 오히려 악화되거나 새로 발생한 환자들도 있기 때문에 아직까지는 시상하핵 뇌심부자극술이 충동조절장애를 호전시킬 수 있다는 증거는 없다.[22,23,24] 오히려, 파킨슨병 환자들에게 시상하핵를 자극하게 되면, 자극하기 전과 달리, 복잡하고 신중한 선택을 해야 하는 상황일수록 더욱 충동적으로 결정을 내리게 되는 성향이 생긴다는 연구결과가 있기 때문에,[25] 파킨슨병 환자에서 충동조절장애는 약물치료 뿐 아니라, 뇌심부자극술을 받고 있는 경우에도 주의해서 모니터링을 해야 할 중요한 증상이라고 생각된다.

2. 파킨슨병에서 발생하는 충동조절장애의 치료

파킨슨병 환자에서 약물치료 후 발생한 충동조절장애의 치료 원칙은 우선, 가능하면 도파민 효현제의 용량을 줄이거나 끊고 부족한 부분은 레보도파로 대체하는 것이다.[2] 대개 이렇게 하는 것 만으로도 많은 환자들이 호전되고, 70% 이상에서 관해가 왔다는 연구결과가 있다.[26] 하지만, 충동조절장애는 약물치료에 의한 운동합병증이 있는 환자들에게서 더 많이

나타나는 것으로 알려져 있어, 실제 운동합병증이 심한 경우에는 도파민 효현제를 전부 레보도파 제제로 전환하는 것이 어려울 수 있다. 이 경우 저용량의 clozapine이나 quetiapine 등 atypical antipsychotics 를 투여하는 것도 고려할 수 있으나, 구체적인 약물요법에 대한 전향적 임상시험결과는 부족한 실정이어서, 경험적으로 투여해야 하는 것이 현실이다. 최근에 amantadine 투여로 병적 도박행동을 호전시켰다는 전향적 cross-over 연구가 보고된 바 있었는데,[27] 이를 반박하는 것으로 cross-sectional cohort 에서 충동조절장애가 있는 파킨슨병 환자들에게서 오히려 amantadine 투여율이 더 높고, amantadine 투여로 인한 충동조절장애의 상대위험도가 오히려 1.5에서 2배 가량 올라간다는 결과가 두 연구에서 잇따라 발표되었다.[28,29] 따라서, 아직까지는 amantadine 이 치료적으로 효과가 있음을 입증할 만한 증거는 부족한 상태이다.

충동조절장애가 있는 환자들이 우울증, 불안증, 정신병, 또는 조증 등의 정신신경학적 문제가 함께 있을 경우에는 이를 적극적으로 치료해야 한다. 충동조절장애는 환자의 증상이 심할 경우 가족내부의 불화 및 경제적으로 심각한 문제를 일으킬 수 있기 때문에, 가족들의 이해와 협조가 절대적으로 요구되며, 증상이 심하고 약물전환으로 호전되지 않을 경우에는 정신과적 자문을 하는 것이 바람직하다.

REFERENCES

1. Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol* 2008;75:63-75.
2. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-induced impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007;20:484-492.
3. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology* 2007;191:391-431.
4. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 2003;299:1898-1902.
5. Frank MJ, Seeberger LC, O'reilly RC. By Carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 2004;306:1940-1943.
6. Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW. Interactions between serotonin and dopamine in the control of impulsive choice in rats: therapeutic implications for impulse control disorders. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:669-82.
7. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Assocation of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:969-973.
8. Lee JY, Kim JM, Cho J, Lee WY, Kim HJ, Jeon BS. Association between the dose of dopamienrgic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:202-207.
9. Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellecchia G, van Eimeren T, et al. Increased striatal dopamine release in parkinsonian patients with pathological gambling: a [^{11}C]raclopride PET study. *Brain* 2009;132:1376-1385.
10. O'Sullivan S, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome. An overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS drugs* 2009;23:157-170.
11. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006 May;59(5):852-8.
12. van Eimeren T, Pellecchia G, Cilia R, Ballanger B, Steeves TDL, Houle S, et al. Drug-induced deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD. *Neurology* 2010;75:1711-1716.
13. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 2003;6:115-116.
14. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 2004;306:443-447.
15. Cilia R, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Siri C, Ko JH, et al. Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: a path modeling analysis. *Mov Disord* 2011;26:225-233.
16. Jan Reuter, Thomas Raedler, Michael Rose, Iver Hand, Jan Gläscher, Christian Büchel. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 2005;8:147-148.
17. Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. Mov Disord 2008;23:411-415.
18. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, Weintraub D, Wunderlich GR, Stacy M. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. Ann Neurol 2011; e-pub ahead of print. DOI: 10.1002/ana.22356.
19. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. Neurology 2006;67:1258-1261.
20. Lee JY, Lee EK, Park SS, Lim JY, Kim HJ, Kim JS, et al. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1803-1810.
21. Lee JY, Jeon BS, Kim HJ, Park SS. Genetic variant of HTR2A associates with risk of Impulse Control and Repetitive Behaviors in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:76-78.

22. Smeding HM, Gourdiaan AE, Foncke EMJ, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:517-519.
23. Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009;16:1148-1152.
24. Broen M, Duits A, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Winogrodzka A. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: a review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:413-417.
25. Miller G. Neuroscience. Two therapies release different brakes on impulsive behavior. *Science* 2007;318:553.
26. Sohtaoğlu M, Demiray DY, Kenangil G, Ozekmekçi S, Erginöz E. Long term follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:334-337
27. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di lorio A, Onofrj M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol* 2010;68:400-404.
28. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf A, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol* 2010;68:963-968.
29. JY Lee, HJ Kim, BS Jeon. Is pathological gambling in Parkinson's disease reduced by amantadine? *Ann Neurol* 2011;69:213-214.

일차벼락두통과 중요한 기타일차두통

조 수 진
한림대학교 한강성심병원 신경과

Primary Thunderclap Headache and Important Other Primary Headaches

Soo-Jin Cho, MD, PhD
Department of Neurology, Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Key Words: Primary headache disorders, Thunderclap headache, Sexual activity, Cough

1. 벼락두통

벼락두통은 "벼락 치듯이" 혹은 "망치로 머리를 맞은 것" 같은 갑자기 시작된 심한 두통을 통칭한다. 1986년 Day와 Raskin이 지주막하 출혈을 동반하지 않은 뇌동맥류 환자 증례보고에서 최초로 사용하였다.[1] 환자와 의사 모두에게 경고성 두통으로 인식되며, 심각한 뇌질환이 없으면 ICHD-II분류에 따라 중추신경계양성(가역성)혈관병증에 기인한 두통이나 기타 일차두통으로 진단한다.

벼락두통의 10-30%는 지주막하 출혈, 뇌졸중, 동맥박리, 자발뇌척수액압증, 뇌정맥동혈전증 같은 심각한 뇌질환 때문에 발생하므로 응급뇌촬영 및 뇌척수액 검사가 권고된다.[2-3] 벼락두통 환자의 일부는 두통이 수주 이상 지속되고, 혈관의 수축과 확장이 반복되는 "염주모양"의 혈관이상이 관찰되는 양성 중추신경계 혈관혈관병증으로 진단된다.[4] 이 경우 벼락두통 외에도 경련이나 국소 신경학적 결손이 동반될 수도 있다.

벼락두통의 기전은 잘 알려져 있지 않다. 일시적인 뇌척수액 순환의 장애, 대뇌혈관의 수축과 동반된 긴장도 변화, 뇌압변화나 뇌의 이동에 따른 경막의 자극 등이 관여하리라 추정된다. 따라서 뇌압이나 뇌혈관에 영향을 주는 다양한 행동은 벼락두통의 유발요인이 된다. 성행위, 지속적 운동, 기침, 배변, 발살바수기와 관련된 기타 행동 등은 간혹 두통을 일으키며, 벼락두통의 양상으로 주로 발생한다.[5]

2. 일차벼락두통

ICHD-II분류에 의하면 1분내에 최대강도까지 심해지는 두통이고, 뇌영상과 뇌척수액검사가 정상이고 다른 기준을 만족하면 양성벼락두통으로 진단된다(Table 1). 즉 이차성 원인에 의한 두통이나 기침, 운동, 성행위 등과 연관된 일차두통을 제외하고, 1시간 이상 지속되고, 1주 후에는 재발이 없고(수년 후 재발은 허용), 10일 내에서 개선되어야 하므로 일차벼락두통은 드물고, 실체에 대한 근거도 미약하다.[6] 원칙적으로 일회성 혹은 짧은 시기 동안의 두통이며

Table 1. Diagnostic criteria of primary thunderclap headache (ICHD-II)

A. B와 C의 기준을 만족하는 심한 두통
B. 다음의 특징을 모두 만족함.
1. 갑자기 발생하여, 1분 미만에 최대 강도에 도달함.
2. 1시간 내지 10일간 지속됨.
C. 이후 수 주 혹은 수 개우러간 규칙적인 재발을 보이지 않음.1
D. 다른 질환에 기인하지 않음.
주석. 1. 두통이 발생 첫 주 이내에 재발할 수는 있다.
2. 정상 뇌척수액 소견과 정상 뇌영상 소견이어야 한다.

Soo-Jin Cho, MD
Department of Neurology, Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 12 Beodnamuro 7 gil, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-719, Korea
Tel: +82-2-2639-5690 Fax : +82-2-2635-5827
E-mail: dowonc@naver.com

Table 2. Comparison between primary cough headache, primary exertional headache, primary headache associated with sexual activity, and primary thunderclap headache

	onset	duration	Types	Provoked
primary cough headache	abrupt	1 sec- 30 min	severe	cough, strain, valsalva maneuver
primary exertional headache	-	5 min-48 hr	pulsating	physical exertion
primary headache associated with sexual activity	gradual or abrupt	(5-15 min)	dull or explosive	sexual activity
primary thunderclap headache	abrupt, maximum in 1 min	1 hr -10 day (recur within 1week)	severe	not cough, exercise, sexual activity

잠정적 진단이므로 triptan이나 다른 혈관수축제는 권장되지 않는다. 두통이 수시간 내지 수일간 지속되면 nimodipine을 사용할 수 있으며, 진통소염제에 대한 반응은 뚜렷하지 않다.

3. 기침, 운동, 성행위와 연관된 기타 일차두통

기타 일차두통은 편두통, 긴장형두통, 군집두통 외 나머지 진단이 가능한 일차두통을 통칭하고, 제 4장 두통으로 불리기도 한다.[7-8] 그 중 기침, 운동, 성행위와 연관된 두통은 벼락두통으로 발현되거나 심각한 두개내질환을 동반할 수 있으며, 일차벼락두통과 임상양상의 차이가 있다(Table 2).[8]

1) 일차기침두통

기침두통은 이차성 병변이 가장 흔히 발견되는 두통이다.[9] 심하게 코를 풀거나 힘주기, 발살바수기와 관련된 두통도 기침두통으로 분류한다. 두개내 질환은 20-40%에서 동반되어, 운동두통이나 성행위와 연관된 일차두통에 비하여 이차성병변이 2-3배 이상 흔하다. 이차성 기침두통은 후두부에 두통이 국한되거나 약물에 반응하지 않는 경우가 많으며, 1형키아리기형이 가장 흔한 원인이며, 수막종이나 다른 후두개와 병변이 진단된다.

일차기침두통 환자는 이차성 원인이 있는 기침두통이나, 일차운동두통 환자에 비하여 나이가 많다. 기침을 해야 두통이 일어나므로, 부작용으로 기침이 흔한 안지오텐신전환효소억제제와 관련이 있다.[9]

가능한 기전으로 복압상승과 관련된 뇌압 상승, 뇌척수액 순환 장애, 통증 민감 구조 자극 및 통증역치 변화 등이 있다. 치료는 기침을 유도할 수 있는 원인 질환이나 약물을 조절하고 제거하는 것이 우선이다. 두통의 지속시간이 1초 내지 30분내로 짧으므로, 증상이 자주 반복되면 예방치로로 indomethacin 25-150 mg이나 acetazolamide이 효과적이다. 소염진통제는 효과가 적다고 알려져 있다.

2) 일차운동두통

운동두통은 운동 중 혹은 운동 후에 발생하며, 이차성 원인으로 두개내 공감점유질환, 동맥류나 동맥박리 등의 혈관질환, 크롬친화성세포종이나 협심증과 연관된 두통 등이 보고된다.

일차운동두통은 박동성 두통이고, 지속시간이 5분 내지 48시간이며, 젊은 남성에서 더 흔하다. 역도나 수영은 힘쓰기나 발살바수기와 관련되어 일차기침두통과 유사하다. 발생기전은 잘 알려져 있지 않으며, 뇌혈류 자동조절의 장애나 경정맥판막기능부전이 관련된다는 보고가 있다.[10] 치료는 기침두통과 유사하다. Propranolol에 의한 예방치료도 효과적으로 보고된다.

3) 성행위와 연관된 일차두통

예전에는 성교두통으로 불리었으나 자위나 다른 유사성행위에도 발생하므로 현재 진단명이 더 합당하다. 인구의 1%에서 보고되며, 다양한 두개내 질환에 의해 발생할 수 있다.

성행위와 연관된 일차두통은 여자에 비하여 남자가 3-4배 더 흔하다. 근육수축과 관련되어 점점 심해지는 둔한 통증인 극치감전두통과 벼락두통양상의 극치감두통으로 나눈다.[11] 만성 두통은 삽화성 두통에 비하여 발병연령이 평균 43세로 높거나, 편두통이나 긴장형두통이 흔히 동반된다.[12-13]

기전으로 목이나 턱근육의 긴장에 의하거나 급격한 혈압상승이 가정되며, 일차운동두통의 기전을 일부 공유하리라 추정된다. 이에 따라 목을 낮추고 근육 긴장도를 낮추거나 덜 격렬하게 성행위를 하면 두통의 빈도가 감소한다는 주장도 있다. 예방치료로 성행위 30분 내지2시간 전에 indomethacin이나 진통제를 복용하거나, propranolol 예방요법을 사용할 수 있고, triptan의 예방 및 치료효과가 보고되어 선택적인 환자에서 사용을 고려할 수 있다.[14]

4. 결론

벼락두통이나 기침, 운동, 성행위와 연관된 두통은 두개내

기질적 질환을 의심해야 하는 중요한 증상이다. 기침, 운동, 성행위와 연관된 두통은 흔한 일상 활동에 의해 두통이 발생하는 드문 경우로 두통의 기전을 이해하는 단서를 제공한다. 공통적으로 인도메타신 치료에 효과적이므로 뇌압의 변화나 통증민감구조의 자극 등이 관여하리라 추정된다.[15]

REFEREMCES

1. Day JW, Raskin NH. Thunderclap headache: symptom of unruptured cerebral aneurysm. *Lancet* 1986;2:1247-1248.
2. Linn FH, Wijdicks EF. Causes and management of thunderclap headache: a comprehensive review. *Neurologist* 2002;8:279-289.
3. Tarshish S, Robbins MS. Teaching case presentation--primary thunderclap headache. *Headache* 2009;49:1249-1252.
4. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Chang FC, Wang SJ. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology* 2006;67:2164-9.
5. Pascual J. Other primary headaches. *Neurol Clin*, 2009;27:557-571.
6. Korean Headache Society. *Korean version of the international classification of headache disorders, 2nd Edition 1st revision.* Seoul, Medical publishing, 2005;22-30.
7. Allena M, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy of the Chapter IV headaches provoked by exertional factors: primary cough headache, primary exertional headache and primary headache associated with sexual activity. *J Headache Pain* 2010;11:525-530.
8. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992;42:1225-1231.
9. Pascual J, Gonzalez-Mandly V, Martin R, Oterino A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. *J Headache Pain* 2008;9:259-266.
10. Doepp F, Valdueza JM , Schreiber SJ. Incompetence of internal jugular valve in patients with primary exertional headache: a risk factor? *Cephalalgia* 2008;28:182-185.
11. Frese A, Rahmann A, Gregor N, Biehl K, Husstedt IW, Evers S. Headache associated with sexual activity: prognosis and treatment options. *Cephalalgia*, 2007;27:1265-1270.
12. Ostergaard JR, Kraft M. Natural course of benign coital headache. *BMJ* 1992;305:1129
13. Biehl K, Evers S ,Frese A. Comorbidity of migraine and headache associated with sexual activity. *Cephalalgia* 2007;27:1271-1273.
14. Frese A, Gantenbein A, Marziniak M, Husstedt IW, Goadsby PJ, Evers S. Triptans in orgasmic headache. *Cephalalgia* 2006;26:1458-1461.
15. Cutrer FM, Boes CJ. Cough, exertional, and sex headaches. *Neurol Clin* 2004;22:133-149.

이차성 벼락두통

박 정 욱
가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Secondary Thunderclap Headaches

Jeong Wook Park, MD, PhD
Department of Neurology, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Uijeongbu, Korea

Secondary thunderclap headache, a severe headache which is maximal in intensity at onset, could be associated with underlying severe intracranial pathology, including subarachnoid hemorrhage, unruptured intracranial aneurysm, cervical artery dissection, cerebral venous sinus thrombosis, spontaneous intracranial hypotenision, stroke, intracranial hemorrhage, reversible cerebral vasoconstriction syndrome. The patient with headache with thunderclap variety are to evaluated in an emergent fashion as most of these causes are associated with significant morbidity and mortality. This review summarizes the diagnostic considerations and clinical approach to secondary thunderclap headache.

Key Words: Thunderclap, Secondary headache, Headache

서 론

벼락두통(Thunderclap headache)은 일반적으로 갑작스럽게 발생한 극심한 두통이 수분 또는 수초 이내에 최고에 이르는 형태를 의미하며 적지 않은 환자들에서 "태어나서 처음 겪어보는 두통" 으로 표현되기도 한다. 이전에는 벼락두통을 지주막하 출혈이나 파열되지 않은 뇌동맥류에서 기인한 경계성 두통(sentinel headache)으로 간주되었으나 다양한 영상기법을 통해 그 외 여러 가지 원인들이 보고되고 있다. 현재까지 알려진 대표적인 이차성 벼락두통의 원인들을 Table 1에 나열하였다. 본 단락에서는 이러한 이차성 벼락두통들에 대한 진단적 접근에 초점을 맞추어 기술하고자 한다.

Jeong Wook Park, MD, PhD
Department of Neurology, Uijeongbu St Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 65-1 Geumo-dong, Uijeongbu-si, Gyeonggi-do 480 - 717, Korea
Tel: + 82-31-820-3575 Fax: + 82-31-821-3662
E-mail: pjw516@catholic.ac.kr

본 론

1. 지주막하 출혈 및 경계두통(Subarachnoid hemorrhage and sentinel headache)

지주막하 출혈은 응급실에 내원하는 전체 환자들의 1-4%를 차지하며 신경이상 증상을 동반하지 않는 극심한 두통으로 내원한 환자들에서는 약 12%에 해당한다. 벼락두통은 전체의 10-25%에서 지주막하 출혈과 연관된다. 지주막하 출혈의 대표적인 원인은 동맥류의 파열로 전체의 85%에 해당한다. 비교적 양호한 예후를 보이는 비동맥류성 중뇌주변출혈(non-aneurysmal perimesencephalic haemorrhage)이 약 10%를 차지하며[1,2] 그 외 횡벽성 동맥박리(transmural arterial dissection), 동정맥기형, 경막동정맥루 등에서도 지주막하 출혈이 발생할 수 있다.[3]

일부 지주막하출혈 환자에서는 단독적으로 벼락형 두통을 증상으로 나타낼 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다. 전향적 연구에서는 지주막하출혈로 확인된 전체 37명의 환자 중 32%에서 두통이외에 특별한 신경학적 이상소견을 나타내지 않았다고 보고하였다.[2] 지주막하 출혈은 두통과 함께 여러 신경학적 증상을 동반하는데 이들 중 의식소실이 가장

Table 1. Disorder associated with secondary thunderclap headache

Subarachnoid haemorrhage
Sentinel headache
Cerebral venous sinus thrombosis
Cervical artery dissection
Spontaneous intracranial hypotension
Pituitary apoplexy
Retroclival haematoma
Ischaemic stroke
Acute hypertensive crisis
Third ventricle colloid cyst
Intracranial infection
Primary cough, sexual, and exertional headache

흔하여 전체의 약 1/3에서 나타나고 그외 섬망, 경련, 경부강직 등이 나타날 수 있다.[4] 지주막하출혈에 의한 벼락두통의 형태는 양성 또는 일차 벼락두통과 마찬가지로 수초 수분 내에 최고조로 이르며 임상적인 구별점은 없다. 대부분 두통은 수일정도 지속후 호전되며 한두시간내에 완전하게 관해되는 경우는 전형적인 경과라 아니라고 간주한다.

경계두통은 지주막하출혈시 두통과 유사한 형태를 갖는다. 그러나 경부강직, 의식소실, 섬망, 신경학적 이상증상이 동반되지 않는다는 점에서 지주막하출혈과 다르다. 지주막하출혈환자의 약 10-45%에서 지주막하출혈이 생기기 수일에서 수주 전에 경계두통을 나타낸다. 그러나 경계두통을 경험한 대부분의 환자들이 의료적 관심을 보이지 않으며, 실제 병원을 찾게 되는 경우에도 오진되는 경우가 적지 않다.

1) 지주막하 출혈의 진단

지주막하 출혈의 진단은 때로 용이하지 않을 수 있다. 이전의 보고에서는 전체 지주막하출혈의 약 25%-50%에서 초기 진단이 부정확하였고 특히 이들 대부분이 임상적으로 매우 양호한 특성을 보이고 있었다.[5,6] 지주막하출혈에서 조기 진단은 매우 중요한 의미를 갖는다. 초기에 정확한 진단을 받은 환자에서는 약 5% 미만에서 임상적 악화의 경과를 보이는 반면 부정확한 진단을 받은 지주막하 출혈환자의 절반정도는 재출혈 등에 의하여 불량한 경과를 보인다. 발병초기에 양호한 양상을 보였던 지주막하출혈 환자들만을 대상으로 6주간 추적한 결과에서는 초기에 정확한 진단을 받은 경우 90% 이상에서 양호한 예후를 보였으나 진단이 부정확한 경우에서는 약 50% 정도만이 이에 해당하였다.[5]

지주막하 출혈에 있어서 Brain CT는 매우 중요한 진단도구이다. 지주막하출혈 발생 후 12시간 이내에서 Brain CT의 진단민감도(sensitivity)가 거의 100%에 이른다. 그러나 Brain CT의 유용성은 지주막하출혈 후 시간이 경과함에 따라 감소하여 출혈 5일 후에는 민감도가 50%정도까지 감소하는 한계를 가진다. 미량의 지주막하출혈시 Brain CT에서 확인되지 않을 수 있는데, 이러한 경우 절편의 두께를 3 mm 에 근접하게 낮추거나 Brain CT의 절평면을 경구개와 평행한 축으로 함으로써 도움이 될 수 있다.[7] 빈혈로 인하여 헤모글로빈이 10 g/dl 이하인 경우 지주막하 출혈부가 동일음영으로 나타날 수 있다는 사실도 기억해 둘 필요가 있다.[8]

임상적으로 지주막하 출혈이 의심되는 환자에서 뇌전산화단층촬영에 정상소견을 보이는 경우 지주막하 출혈을 배제하기 어려우며 추가적으로 반드시 뇌척수액 천자를 통한 확인이 반드시 필요하다. 그러나 요추천자 또한 Brain CT와 마찬가지로 시간이 경과함에 따라 민감도가 감소하며, 실제 임상 영역에서 항상 용이하게 시행되기 어렵다는 한계점이 있다. 또한 임상에서 지주막하 출혈의 뇌척수액검사를 시행함에 있어 크게 어려움을 겪는 부분이 외상성 척수천자(traumatic tapping)과의 명확한 감별이다. Three tube test라 불리는 검사법은 실제 척수천자를 시행하는 검사자의 시각적 판별에 의한 직관이던, 실제로 측정된 적혈구 숫자의 점차적 감소를 통한 확인이던 간에 신뢰도가 낮으며 변성된 적혈구를 확인하거나 D-dimer를 확인하는 방법 또한 큰 역할을 하지 못한다고 받아들여진다. 요추천자 후 황색변색(xanthochromia)의 존재를 확인하는 것이 지주막하 출혈의 진단에 있어 중요한 소견이 될 수 있다. 황색변색은 뇌척수액으로 방출된 적혈구가 빌리루빈으로 대사되면서 출혈 12시간 후부터 나타나게 되는데 약 2주 경과 후까지도 거의 100% 환자에서 보여지며 길게는 3-4주 까지도 유지된다. 일부에서는 지주막하출혈에서 요추천자후 상태가 악화되었다고 보고되기도 하므로 유의하여야 한다.[9,10]

벼락두통환자에서 Brain CT 및 요추천자가 정상인 경우 MRI를 고려하게 되는데, 이러한 경우 지주막하출혈 및 동맥류의 진단 자체보다는 벼락두통을 발생하는 이차적 병소를 확인하고자 하는데 목적이 있다. 뇌동맥류에 대한 MR angiography 진단민감도는 69%-100% 이지만 동맥류의 크기에 의존한다.[11] 동맥류의 크기가 6mm 이상인 경우 민감도는 95% 이상이지만 5mm 보다 작은 경우 60%미만으로 감소되어 제한 점을 가진다. 여러 실제 임상에서 벼락두통 및 지주막하 출혈의 진단을 위하여 CT angiography를 사용하고 있다. MR angiograpy에 비해 체계적이고 광범위한 연구가 진행되지는 못하였으나 동맥류의 진단에 있어 MR angiograpy와 크게 다르지 않은 것으로 받아들여진다.

신경학적 이상소견을 동반하지 않은 벼락두통 환자에서 Brain CT 및 요추천자가 정상인 경우 고식적혈관조영술(conventional angiography)까지 진행하여야 하는가에 대해서는 논란이 많다.

Brain CT 및 요추천자가 정상인 71의 벼락두통환자를 대상으로 한 연구에서는 3.3년의 추적기간 안 지주막하출혈이 한 건도 발생하지 않았으며, 또 다른 연구들에도 225명의 벼락두통환자들을 1년간 추적하였으나 지주막하출혈은 발생하지 않았다.[12-14] 고식적혈관조영술이 0.5-1%의 신경학적 손상을 초래하는 위험을 가지고 있으며, 이차적 혈관연축을 초래할 수 있다는 점을 진단이 갖는 이점과 비교하여 고려하는 것이 중요하다.[15]

2. 뇌정맥동혈전증(Cerebral venous sinus thrombosis)

뇌정맥동혈전증환자의 약 2-10%에서 벼락두통을 호소하며, 이중 15-30%는 단지 두통만을 증상으로 나타나며 다른 신경학적 증상은 동반하지 않는다. 벼락두통을 주소로 한 뇌정맥동혈전증 환자에게 지주막하출혈을 염두에 두고 brain CT 또는 경막천자를 시행하게 되면 정확한 진단에 도달하기 어렵다. 뇌정맥동혈전증에서는 MR venography 가 가장 중요한 진단도구이다. 뇌정맥동혈전증 환자들의 두통은 전반적으로 지속적인 형태로 기침, 재채기, 발살바수기 등 뇌압을 상승시키는 요소에 등에 악화되는 특징을 가진다. 두통은 누워있을 때 악화될 수 있으며 아침에 일어날 때 가장 심하기도 하다. 뇌정맥동혈전증에서는 두통과 함께 경련, 유두부종, 의식의 변화, 국소적 신경학적 이상증상이 동반될 수 있으므로 주의 깊게 관찰하여야 한다.

3. 목동맥 박리(Cervical artery dissection)

적지 않은 목동맥 박리 환자에서 두통이 나타나며 전체 환자의 약 20%에서는 벼락두통으로 호소한다.[16] 두통은 주로 박리된 동맥의 동측에 발생하며 평균적으로 72시간 정도 유지되는 것으로 알려져 있다.[17] 경동맥박리에서는 턱, 안면, 귀, 안와주위, 전측두에 통증이 분포하며 추골기저동맥박리에서는 후두 경부쪽에 위치하는 경우가 많다. 대부분의 경동맥 박리환자에서 신경학적 이상증상이 동반되지만 두통이 신경학적 이상소견에 선행하는 경우가 있으므로 주의가 필요하다.

4. 급성 고혈압 위기(Acute hypertensive crisis)

갑작스럽게 혈압이 오르는 경우 주로 후두부에 두통이 발생할 수 있다. 급성 고혈압 위기에서 벼락두통으로 발생하는 경우는 흔하지 않으나 현재까지 몇몇 보고들은 있어 왔다.[18,19] 윌리스 환주변 혈관의 전반적 연축이나 MRI 상 측후두엽의 피질의 미만성 신호음영의 변화들이 보고되고 있어 후가역적백질뇌병(posterior reversible leucoencephalopathy)과 혼재되어 있을 가능성이 있다. 자간증, thrombotic thrombocytopenic purpura, haemolytic uraemic syndrome, ciclosporine neurotoxicity이 있는 환자에서 후가역적백질뇌병이 잘 발생할 수 있으므로 주의를 요한다.[19]

5. 자발성 두개내저압(Spontaneous intracranial hypotension)

체위에 따른 두통을 주 증상으로 하는 자발성 두개내저압에서도 벼락두통이 발생할 수 있다. 현재까지 2개의 연구에서 보고되었는데 하나는28명의 자발성 두개내저압환자에서 4명이, 다른 하나는 24명의 자발성 두개내저압환자에서 4명이 보고되어 약 15% 정도로 예측한다.[20,21]

5. 뇌경색 (Ischaemic stroke)

뇌경색의 약 25%에서 두통이 발생하며 이중 절반에서는 신경학적이상증상 이전에 두통이 선행한다. 뇌경색의 동측부위에서 박동성으로 나타나는 경우가 많으며. 특히 뇌경색이 크거나 추골기저동맥에 발생한 경우, 편두통의 기왕력이 있는 환자에서 흔하다. 드물지만 뇌경색에서도 벼락두통이 발생할 수 있으며 현재까지 2개의 보고가 있었다.[22,23]

6. 후경사대혈종(Retroclival hematoma)

후경사대 혈종은 고리중쇠전위(atlantoaxial dislocation)를 유발하는 경추손상. 경막동정맥루, 상경추부의 수막종 등에서 발생할 수 있는 드문 질환으로 현재까지 3예에서 후경사대혈종에서 발생된 벼락두통이 보고되었다.[24,25]

7. 뇌하수체졸중(Pituitary apoplexy)

실제 임상영역에서 그리 흔하다고 볼 수는 없겠으나 부검소견에서는 약 1-3%에서 뇌하수체의 경색 소견이 관찰된다. 뇌하수체졸중은 임신, 전신마취, 뇌하수체 방사선치료, 브로모크립틴 치료와 연관되어 발생하지만 특별한 기왕력이 없는 환자에게서도 발생할 수 있다.[26] 대부분의 뇌하수체졸중은 갑작스럽게 발생한 극심한 두통을 주소로 하는 경우가 많다. 전형적인 벼락두통을 주소로 내원한 환자에게서 뇌하수체졸중이 확인되어 보고된 례가 있다.[27]

REFERENCES

1. Landtblom AM, Fridriksson S, Boivie J, Hillman J, Johansson G, Johansson I. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia* 2002;22:354-360.
2. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1994;344:590-593.
3. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001;124:249-278.
4. Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurology* 2006;5:621-631.
5. Mayer PL, Awad IA, Todor R, Harbaugh K, Varnavas G, Lansen TA, et al. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions. *Strok*e 1996;27:1558-1563.
6. Neil-Dwyer G, Lang D. 'Brain attack' aneurysmal subarachnoid haemorrhage: death due to delayed diagnosis. *J R Coll Physicians Lond* 1997;31:49-52.
7. Latchaw RE, Silva P, Falcone SF. The role of CT following aneurysmal rupture. *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7:693-708.
8. Smith WP, Jr., Batnitzky S, Rengachary SS. Acute isodense subdural hematomas: a problem in anemic patients. *American journal of Roentgenology* 1981;136:543-546.
9. Duffy GP. Lumbar puncture in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Br Med J* 1982;2859:1163-1164.
10. Hillman J. Should computed tomography scanning replace lumbar puncture in the diagnostic process in suspected subarachnoid hemorrhage? *Surgical Neurology* 1986;26:547-550.
11. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 2000;123:205-221
12. Wijdicks EF, Kerkhoff H, van Gijn J. Long-term follow-up of 71 patients with thunderclap headache mimicking subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1988;2:68-70.
13. Harling DW, Peatfield RC, Van Hille PT, Abbott RJ. Thunderclap headache: is it migraine? *Cephalalgia* 1989;9:87-90.
14. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Follow-up of idiopathic thunderclap headache in general practice. *Neurology* 1999;246:946-948.
15. Warnock NG, Gandhi MR, Bergvall U, Powell T. Complications of intraarterial digital subtraction angiography in patients investigated for cerebral vascular disease. *The British Journal of Radiology* 1993;66:855-858.
16. Mitsias P, Ramadan NM. Headache in ischemic cerebrovascular disease. Part I: Clinical features. *Cephalalgia* 1992;12:269-274.
17. Silbert PL, Mokri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology* 1995;45:1517-1522.
18. Tang-Wai DF, Phan TG, Wijdicks EF. Hypertensive encephalopathy presenting with thunderclap headache. *Headache* 2001;41:198-200.
19. Dodick DW, Eross EJ, Drazkowski JF, Ingall TJ. Thunderclap headache associated with reversible vasospasm and posterior leukoencephalopathy syndrome. *Cephalalgia* 2003;23:994-997.
20. Schievink WI, Wijdicks EF, Meyer FB, Sonntag VK. Spontaneous intracranial hypotension mimicking aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2001;48:513-516
21. Ferrante E, Savino A. Thunderclap headache caused by spontaneous intracranial hypotension. *Neurological sciences* 2005;26:155-157.
22. Jo YS, Choi JY, Han SD, Kim YD, Na SJ. A case of cerebellar infarction presenting as thunderclap headache. *Neurological Sciences* : 2011. Epub ahead of print
23. Schwedt TJ, Dodick DW. Thunderclap stroke: embolic cerebellar infarcts presenting as thunderclap headache. *Headache* 2006;46:520-522.
24. Kurosu A, Amano K, Kubo O, Himuro H, Nagao T, Kobayashi N, et al. Clivus epidural hematoma. Case report. *Neurosurgery* 1990;72:660-662.
25. Orrison WW, Rogde S, Kinard RE, Williams JE, Torvik A, Sackett JF, et al. Clivus epidural hematoma: a case report. *Neurosurgery* 1986;18:194-196.
26. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clinical endocrinology* 1999;51:181-188.
27. Dodick DW, Wijdicks EF. Pituitary apoplexy presenting as a thunderclap headache. *Neurology* 1998;50:1510-1511.

가역적뇌혈관수축증후군

문 희 수
강북삼성병원 신경과, 성균관대학교 의과대학 신경과학교실

Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome

Heui-Soo Moon, MD
Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) is a cerebrovascular disorder with recurrent thunderclap headaches with or without seizures and focal neurological deficits, and constriction of cerebral arteries which resolves spontaneously in 1-3 months. Dysregulation of cerebral vascular tone is central to the pathophysiology. RCVS commonly occur in the postpartum or may be brought on by vasoactive substances. Major complications include posterior reversible encephalopathy syndrome, localized cortical subarachnoid hemorrhage, ischemic or hemorrhagic strokes which may leave permanent sequelae. Diagnosis requires the demonstration of the "string of beads" appearance of cerebral arteries on angiography, although many patients will initially have normal vascular imaging. Nimodipine seems to reduce thunderclap headaches but has no definite effect on the complications.

Key Words: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, thunderclap headache

서 론

가역적뇌혈관수축증후군(Reversible cerebral vasoconstriction syndrome; RCVS)은 격심한 두통, 국소 신경계 증상 및 발작, 여러 뇌혈관의 염주모양의 부분적이고 다발적인 수축과 확장이 있다가 2주-3개월 이내에 개선되는 특징적인 임상증후군이다.[1-2] 비슷한 임상양상을 가진 증례가 다양한 명칭으로 발표되다가 2007년에 처음으로 RCVS로 명명되었다.[2] 혈관작용성 약제 등 여러 다양한 약제에 의해 또는 산욕기에 이차적으로 발생할 수 있다.[2-3] 정확한 유병율은 알려져 있지 않으나 드물다. 평균 발생연령이 45세로 젊은 사람에서 발생하며 여성의 비율이 1.9-5:1로 남성보다 높다.[3] 벼락두통을 일으킬 수 있는 질환과 두통과 함께 다발성혈관협착이 보이는 뇌혈관질환과 감별하는 것이 중요하다. 두통 외에 다른 증상이 없으면 일차두통으로 진단할 가능성이 높아 주의를 요한다. 근래에는 혈관 염증 없이 일시적이고 가역적인 혈관긴장도 조절이상으로 특징적인 두통을 초래하는 독특한 질병군으로 자리 잡고 있다. 비침습적 뇌혈관영상의 발달로 진단율이 높아지고 혈관작용성 약제의 사용이 빈번해지면서 관심이 높아지고 있다. 본문에서는 RCVS의 임상양상과 특징, 진단과 접근에 대하여 알아보고자 한다.

Heui-Soo Moon, MD
Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital
Sungkyunkwan University School of Medicine, 108 Pyung-dong, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea
Tel: +82-2-2001-2001 Fax: +82-2-2001-2100
E-mail: heuisoo.moon@samsung.com

본 론

1. 임상양상

가장 흔한 임상증상은 갑자기 시작되는 반복적인 심한 두통이다. 매일 또는 1-4주에 걸쳐 발생하는 다발성 벼락두통은 질병특유증상이다.[3-5] 1분 이내에 최고조에 도달하기 때문에 환자들은 흔히 머리를 얻어맞은 것 같다고 호소한다. 구역, 구토, 빛공포증, 의식혼동, 시야흐림이 동반되기도 한다. 이 두통은 혈관질환에 기인한 두통으로 이차두통에 속한다. 대부분 양측이며 후두부에서 시작한다. 갑자기 시작할 때 소리를 지를 정도로 아주 심하며 초조 및 안절부절 못하는 증상과 같이 발생하기도 한다. 심한 두통은 1-3시간 정도 지속

되며 심한 벼락두통 사이에도 경한 두통이 지속된다. 80%는 성행위, 운동, 기침, 코풀기, 목욕, 갑자기 두부 움직임, 힘주기와 같은 행위에 유발된다.[3-5] 단기간 안에 위의 행동에 의해 유발되는 반복되는 두통을 호소한다면 이 질환을 의심해 볼 수 있다. 하지만 한번의 벼락두통을 경험할 수도 있고, 서서히 점진적으로 발생할 수도 있으며, 드물지만 두통이 없는 경우도 있다. 경부통이 동반되었을 때는 내경동맥이나 척추동맥박리와 연관되었을 가능성을 의심한다.[6]

뇌혈관 수축으로 인한 합병증이 드물게 발생한다. 젊은 연령에서 동맥경화에 대한 위험인자 없이 뇌경색이나 뇌출혈을 일으킬 수 있는 질환이다. 합병증이 발생하면 그에 따른 경련이나 위약감, 시야장애, 의식저하 등의 국소신경학적결손이 발생하며 영구적인 장애가 남기 때문에 정확한 진단 및 면밀하게 관찰하여야 한다.

2. 병리기전

기전은 확실하지 않지만 대뇌혈관 긴장도의 일시적인 조절이상으로 다발성 협착과 확장을 초래한다.[2] 혈관조절이상이 소혈관에서부터 시작하여 중간 혹은 대혈관으로 진행된다. 말단 소혈관에 병변이 국한된 병의 초기에는 두통이 유일한 증상인 경우가 많으며 뇌 또는 뇌혈관영상검사에서 정상이다.[8] 두통은 침범된 말단 소혈관주위의 통증민감구조가 자극되고 통증 자극이 삼차신경을 통해 척수삼차신경핵으로 전달됨으로써 일어난다.[2] 발생 1주째에 나타나는 초기 합병증인 지주막밑출혈이나 뇌내출혈도 소혈관 이상으로 추정되지만 발생기전은 아직 명확하지 않다. 점차 중간이나 굵은 혈관에 부분적인 수축이 나타나면서 임상적으로는 후기 합병증인 뇌경색이나 일과성허혈발작이 발생할 수 있다.[7] 여성호르몬의 기복이 이 질환의 발병기전과 관련 있다는 주장도 있지만 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않다.[5]

3. 발생원인

RCVS는 원인이 없는 특발성으로도 발생할 수 있으나 60%는 약물, 산욕기, 포르피리아증 등 이차원인에 의해서 발생하므로 원인진단이 중요하다(Table 1).[7] 원인약물로는 선택적 세로토닌재흡수억제제, 코막힘완화제, 다이어트약제, 한약제에 함유된 교감신경흥분제(α-sympathomimetics), 대마초와 같은 환각제가 있다. 한 번의 복용으로도 생길 수 있으며 과량이 아닌 통상적으로 사용하는 용량에서도 발생할 수 있다. 알코올도 원인이 될 수 있으며 대마초나 코케인 등과 같이 복용할 때 더 자주 발생한다.

Table 1. Causes of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and associated conditions

Postpartum
With or without exposure to vasoactive substances, eclampsia/preeclampsia
Exposure to vasoactive substances
Cannabis, cocaine, ecstasy, amphetamines, LSD, binge drinking
Selective serotonin reuptake inhibitors
Nasal decongestants—phenylpropanolamine, pseudoephedrine, ephedrine
Ergotamine tartrate
Methergine
Bromocriptine, lisuride
Triptans
Isometheptine
Nicotine patches
Ginseng
Catecholamine secreting tumours
Phaeochromocytoma, bronchial carcinoid tumour, glomus tumours
Exposure to immunosuppressants or blood products
Tacrolimus (FK-506), cyclophosphamide, erythropoietin, intravenous immunoglobulin, red blood cell transfusion, interferon α
Miscellaneous
Hypercalcaemia, porphyria, head trauma, subdural spinal haematoma, carotid endarterectomy, neurosurgical procedures, CSF hypotension
Extra or intracranial large artery disorders
Cervical dissection, unruptured intracranial aneurysm, dysplasia

산욕기중에 발생하는 RCVS은 대부분 분만 후 일주일안에 발생한다.[8-9] 이 중에 50-70%는 산욕기 출혈이 있을 때 치료약제인 에르고트제나 수유를 끊기 위해 사용하는 브로모크립틴(bromocriptine) 등 혈관수축작용이 있는 약물투여 후에 발생한다.[9] 이외에 카테콜라민분비종양(catecholamine secreting tumors), 외상, 신경외과 시술, 경동맥내막절제술, 뇌내저압도 RCVS의 원인이 될 수 있다. 경동맥박리, 비파열뇌동맥류 같은 동맥질환이 있을 때도 발생할 수 있다.[3,4,6] 이러한 원인약제 또는 질환이 뇌혈관경축을 일으키는 기전은 아직 밝혀지지 않았다.

4. 예후

RCVS의 진단기준에 뇌혈관이상이 가역적으로 복구되어야 하므로, 뇌혈관이상은 완벽하게 정상으로 돌아오며 임상적으로도 대다수의 환자들이 신경학적 후유증이 없이 회복된다(Table 2).[1] 재발도 극히 드물다.[2] 한 연구에서는 71%에서 장애가 없이 회복되었으며 29%에서 경한 후유증이 남았다.[3,10] 심하고 치명적인 경우는 산욕기에 발생하였을 때이었다.[9]

합병증으로는 동맥류없이 발생한 지주막밑출혈, 뇌내출

Table 2. Diagnostic criteria for Reversible cerebral vasoconstriction syndrome adapted from the International Headache Society diagnostic criteria

Acute and severe headache (often thunderclap headache) with or without focal neurological deficits or seizures
Monophasic course without new symptoms more than 1 month after clinical onset
Segmental vasoconstriction of cerebral arteries demonstrated by angiography (MRA, CTA or catheter)
Exclusion of subarachnoid haemorrhage due to a ruptured aneurysm
Normal or near normal CSF (protein <1 g/l, white cells <15/mm^3, normal glucose
Complete or marked normalisation of arteries demonstrated by a repeat angiogram (MRA, CTA or catheter) after 12 weeks, although they may be normal earlier

혈, 허혈뇌경색, 가역적후뇌병증(Posterior reversible encephalophaty syndrome, PRES) 등이 있다. 뇌졸중의 발생여부가 가장 중요한 예후결정인자이다. 결국에는 혈관이 정상으로 회복된다 하더라도 심한 협착이 있는 시기에 뇌관류저하로 인한 뇌경색을 생기면 장애가 영구적으로 남는다. 후향연구에서 뇌졸중의 발생빈도는 6-9% 정도로 보고하고 있지만 대부분의 전향연구에서는 그보다 높게 보고되었다.[3-5] 이는 두통만 있는 환자들은 일차두통으로 오진되어 이 질환의 진단에 포함되지 않고 합병증이 발생한 환자는 빠짐없이 포함시키는 모집오류(recruitment bias)라고 여겨진다.[7]

5. 진단

반복적인 벼락두통이 있을 때는 항상 이 질환의 가능성을 생각하고 다른 벼락두통의 원인을 감별하여야 한다. 임상소견만으로 지주막밑출혈과 감별하기 어려우므로 모든 환자에서 벼락두통에 준해서 진행하며 응급뇌촬영과 뇌척수액검사가 필수적이다.[3,7] 전형적인 혈관이상을 관찰하고 일정시간 후에 다시 회복된 것을 확인하는 것이 진단의 핵심이기 때문에 뇌혈류검사, 컴퓨터단층혈관조영, 자기공명혈관조영, 혈관조영술을 시행 한다. 앞에서도 언급하였듯이 말단 소혈관에서 시작하여 점점 중간 또는 대혈관으로 진행하기 때문에 검사도구와 검사시기에 따라 민감도가 다를 수 있다. 1-3달 후에 재검사를 시행하여 뇌혈관이상이 완전히 회복된 것을 확인하여야 한다.[7]

처음 검사로 시행하는 컴퓨터단층촬영는 대부분 정상이지만 지주막밑과 대뇌피질부에 출혈이 있는 경우도 드물게 있다. 뇌척수액 검사에서는 15개미만의 백혈구, 약간의 적혈구, 50-60 mg/dl 정도의 단백상승이 관찰될 수 있으나 대부분 정상이다.[2,3] 초기에 시행한 자기공명영상도 대부분 정상이지만 약 20%의 경우 지주막밑출혈, 뇌내출혈, PRES등이 관찰된다. 허혈뇌경색은 2주 지난 시점에 발생하며 경계영역에 발생한 뇌경색이 흔하다.[11]

자기공명혈관조영은 처음에는 정상이지만 1-2주가 지난 시점에서는 90%에서 부분적이고 다발적인 수축과 확장을 관찰할 수 있다. 이는 자기공명혈관조영이 소혈관이상을 관찰하는데 민감하지 않으므로 중간 또는 대혈관이 침범된 후에 이상소견을 관찰할 수 있다. 뇌혈관조영술이 가장 좋은 검사이며 자기공명혈관조영에서는 이상소견이 없었어도 동맥의 협착과 확장이 반복하는 염주모양(string of beads)을 관찰할 수 있다.[3,7] 뇌혈류검사는 주로 대뇌동맥수축을 추적할 때와 허혈성 뇌경색의 위험도를 예측하는 도구로서 사용한다.[4] 지주막밑출혈에서 관찰되는 정도의 혈류속도상승은 드물며 임상증상이 호전된 후에도 뇌혈류검사에서 오랫동안 혈류속도상승이 지속될 수 있다.

6. PRES와의 중복

길랑-바레증후군에서 면역글로불린치료나 이식 후 면역억제제 투여 또는 패혈증에서 발생한 RCVS경우는 심각한 경우가 많다.[7] 이런 상태에서는 신경독성상태인 PRES가 초래되며 임상적으로나 뇌영상소견이 일치한다.[12] 좌우 대칭으로 침범한 경계성 영역의 고강도 신호가 주로 두정엽과 후두엽에 분포하며 드물게 측두엽과 전두엽, 소뇌, 기저핵 등에도 관찰된다.[13-14] 이 혈관성 부종은 며칠 내로 호전되지만 세포독성 뇌부종을 동반한 뇌경색이 심한 뇌관류저하영역에 발생할 수 있으며 출혈도 동반할 수 있다.

PRES는 고혈압성 뇌병증, 자간증, 사구체신염, 신부전, 이식후 사이클로스포린치료시 등 심한 고혈압이 있는 상황에서 발생한다고 생각되었다. 하지만 최근에는 혈액암 환자에게 투여한 항암화학요법이나 길랑-바레증후군 환자에서 면역글로불린 정주요법 후, 자가면역질환, 패혈증 등 다양한 내과적 문제와 동반하여 발생할 수 있다고 알려졌다.[13-15] 고식적인 기전으로는 고혈압으로 인해 자가조절능이 소실되고 결과적으로 뇌내 관류상승과 혈관성 부종을 일으키는 것으로 받아들여지고 있으나 최근에는 T세포와 혈관내피세포의 활성화로 인해 혈관수축이 일어나고 결과적으로 허혈성 뇌경색 및 혈관성 부종을 일으킨다는 가설이 대두되고 있

다.[7,13,16,17] 가역적인 혈관수축이 흔하고 20-30%에서는 혈압이 정상이다. 혈압이 정상인 경우에 혈관성 부종이 더 심하기 때문에 혈압이 상승하는 것은 뇌내혈류 증가로 인한 이차적 반응이라는 주장도 있다. 따라서 두 질환이 공유하는 점이 많으며 RCVS가 심하면 PRES양상으로까지 진행할 수 있음을 시사한다.[13,16]

7. 감별진단

벼락두통과 함께 신경학적 증상이 동반된다는 점에서 지주막밑출혈, 뇌경색, 뇌하수체출혈, 자발저뇌척수압증, 뇌정맥동혈전증, 두개내외혈관박리 등을 감별하여야 한다. 특히 원발중추신경계동맥염과 감별이 중요한데 이는 두통이 있으면서 뇌혈관에서 다발성 뇌혈관협착이 보이기 때문이다. 원발중추신경계동맥염은 남녀의 발생률차이가 없고 경중등도 두통이 비교적 서서히 발생하며 경련과 혼수 등의 두통외 신경학적 증상이 자주 동반된다. 두통이 있는 초기에도 뇌혈관협착이 관찰되며 뇌척수액 검사에서 백혈구와 단백질 증가가 현저하며 치료해도 혈관이상이 대부분 지속되거나 드물게 회복되더라도 수개월의 긴 기간이 걸린다.[2,18] 반면에 RCVS은 여자에서 흔하고 급성으로 증상이 발현하며 두통이 단일증상인 경우가 흔하다. 뇌척수액검사상 대부분 정상이거나 미미한 이상이고 가장 중요한 감별점은 1-3개월 내에 정상으로 돌아온다는 것이다.

8. 치료

많은 경우 혈압을 조절하고 두통을 완화하는 대증치료만으로 충분하다. 경련이 있으면 항경련제를 투여하고 뇌경색 합병증 유무를 면밀히 관찰하여야 한다. 벼락두통의 빈도를 줄이기 위하여 성행위나 운동 같은 유발인자를 1-2주 동안 피하도록 교육한다. 원인이 되는 혈관성 약제를 즉시 중단하고 그 약제를 앞으로도 복용하지 않도록 교육한다.

발병빈도가 드물고 진단이 어려우며 자가회복이 되므로 치료약제의 무작위시험은 없지만 경험적으로 나모디핀을 투여한다.[19-20] 처음에는 1-2 mg/h로 정맥주사하고 30-60 mg을 4시간마다 경구 투여하다가 수주에 걸쳐 서서히 줄인다.[7] 보통 4-8주정도 유지하는 것이 보통이지만 정해진 것은 없다. 용량을 서서히 증량하는 것이 중요하다. 이는 뇌저관류로 인한 경계성 뇌경색을 초래하는 저혈압을 방지하기 위해서이다.[3,7] 뇌혈류검사를 이용하여 치료경과를 모니터 할 수 있다.[4] 치료에 반응이 없는 경우 니모디핀을 동맥내 투여하거나 파파베린(papaverine), 밀리논(milrinone)을 투여하여 효과가 있었다는 보고가 있다.[21]

스테로이드는 권장되지 않는다.[7] 다만 초기에 원발중추신경계동맥염과 감별이 어려울 때 제한적으로 사용할 수 있다. 산욕기에 발생한 심한 경우 마그네슘이 정맥으로 사용되었다는 보고가 있다.[22]

결 론

RCVS는 격심한 두통, 국소신경학적결손, 염주모양의 부분적이고 다발적인 수축과 확장이 있다가 1-3개월 내에 가역적으로 개선되는 특징적인 임상증후군이다. 예후가 대체로 양호하지만 일부에서 지주막하 출혈, 뇌내출혈, 허혈뇌경색, 또는 PRES가 합병될 수 있으므로 반복적인 벼락두통으로 내원하였을 때 적어도 증상발현 후 2주일 동안은 세밀히 경과 관찰하는 것이 필요하다. 또한 이차적으로 발생한 경우가 많기 때문에 관련된 원인인자를 찾는 것이 중요하다.

REFERENCES

1. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.
2. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007;146:34-44.
3. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091-3101.
4. Chen SP, Fuh JL, Chang FC, et al. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2008;63:751-757.
5. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, et al. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology* 2006;67:2164-2169.
6. Arnold M, Camus-Jacqmin M, Stapf C, et al. Postpartum cervicocephalic artery dissection. *Stroke* 2008;39:2377-2379.
7. Ducros A, Bousser MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol* 2009;9:256-267.
8. Singhal AB. Cerebral vasoconstriction syndromes. *Top Stroke Rehabil* 2004;11:1-6.
9. Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, et al. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:67-77.
10. Valenca MM, Andrade-Valenca LP, Bordini CA, Speciali JG. Thunderclap headache attributed to reversible cerebral vasoconstriction: view and review. *J Headache Pain* 2008;9:277-288.
11. Edlow BL, Kasner SE, Hurst RW, Weigele JB, Levine JM.

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2007;7:203-210.
12. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996; 334:494-500.
13. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR* 2008;29:1036-1042.
14. Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008;65:205-210.
15. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, et al. Is vasospasm requisite for posterior leukoencephalopathy in patients with primary thunderclap headaches? *Cephalalgia* 2006;26:530-536.
16. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR* 2008;29:447-455.
17. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR* 2008;29:1043-1049.
18. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, et al. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992;59:293-306.
19. Lu SR, Liao YC, Fuh JL, et al. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology* 2004;62:1414-1416.
20. Zuber M, Touze E, Domigo V, et al. Reversible cerebral angiopathy: efficacy of nimodipine. *J Neurol* 2006;253:1585-1588.
21 Bouchard M, Verreault S, Gariepy JL, et al. Intraarterial milrinone for reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Headache* 2008;21:21.
22. Singhal AB. Postpartum angiopathy with reversible posterior leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2004;61:411-416.

급성기 뇌졸중후발작

이 세 진
영남대학교 의과대학 신경과학교실

Acute Seizures Associated with Stroke

Se-Jin Lee, MD, PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Seizures may be a presenting feature and can complicate the acute clinical course in 4-6% of stroke patients. The 5-years risk of post-stroke seizures ranges from 7 to 11%. Seizures are more frequent in hemorrhagic strokes, those with cortical involvement, and severe and disabling strokes. The risk of epilepsy is higher for patients with early seizures, cortical infarctions and lobar hemorrhages and in dependent patients. Treatment can be started after a recurrent seizures, status epilepticus, prolonged seizures, or hemorrhagic strokes for a month. Treatment options should be extrapolated from those of epilepsy in general, taking into consideration tolerability, interactions between AEDs, antithrombotics and other treatments and costs.

Key Words: Stroke, Seizure, Acute, Poststroke

서 론

뇌졸중과 발작은 신경계 영역에서 흔히 접하는 심각한 질환이다. 뇌졸중 후에 발작이 이차적으로 동반될 수 있는데 특히 60세 이상에서 발생하는 뇌전증의 원인 가운데 뇌졸중이 가장 많다. 뇌졸중은 대부분 노인에서 발병하는데 노인들은 약물동력학적인 특성이 다르므로 이를 고려하여야 한다. 아직까지 뇌졸중후발작에 대한 연구가 부족하기 때문에 뇌졸중의 유형별 위험인자, 진단 및 치료에 대한 지침이 확립되어 있지 않다. 뇌졸중후발작의 역학, 발생기전, 특성 및 치료에 대하여 기술하고자 한다.

본 론

1. 뇌졸중후발작의 역학

뇌졸중 환자의 2-4%에서는 발작이 재발하며(epilepsy), 1%에서는 발작지속상태(status epilepticus)가 일어나는 것으로 알려져 있다. 성인에서 전체 뇌전증의 11%, 새로이 발생하는 뇌전증의 약 22%가 뇌졸중이 원인이고 발작지속상태의 22%가 뇌졸중과 연관이 있다. 노인에서는 조금 더 많은 비중을 차지하는데 처음 발생하는 뇌전증의 33%를 차지한다.[1,2]

ILAE에서는 뇌졸중 발생 후 1주 이내에 발생하는 것을 초기발작(early seizure)으로 정의하였는데[3] 발생률은 2~6%이며 첫 24시간 이내에 발생하는 경우(onset seizure)가 70% 이상을 차지한다.[4] 지연발작(late seizure)은 1주일 이후에 발생하는 것으로 규정하였는데 3~5%에서 발생하는데 이 가운데 50%에서는 발작이 재발하여 뇌전증으로 이행한다.

대표적인 역학조사의 결과를 살펴보고 뇌졸중후발작의 발생과 관련된 위험인자에 대하여 살펴보기로 한다.

1) Oxfordshire community based study[5]

대표적인 역학조사이며 처음 발생한 675명의 뇌졸중 환자를 대상으로 하였다. 뇌졸중 발생 후 24시간 이내에 발작이 발생하는 경우(onset seizure)는 2%였으며 유형별로는 뇌경색 2%, 뇌내(intracerebral)출혈 3%, 지주막하출혈 6%로 나타났는데 이러한 onset seizure가 있으면 지연발작의 발생위험성이 높지만 뇌졸중의 회복에는 차이가 없었다.

Se-Jin Lee, MD, PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Yeungnam University,
317-1 Daemyung-dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea
Tel: +82-53-620-3683 Fax: +82-53-627-1688
E-mail: sejinmayo@ynu.ac.kr

뇌졸중후발작의 발생은 처음 1년 동안 5.7%이고, 5년 누적발생률은 11.5%인데 뇌경색 9.7%, 뇌내출혈 26.1%, 지주막하출혈 34.3%였다. 뇌경색보다는 출혈성뇌졸중 환자에서 발생률이 유의하게 높았는데 상대위험도는 10.2였다. 그러나 뇌졸중 발생 후 첫 30일 동안 생존하였던 total anterior circulation infarction 환자에서는 첫 2년 동안 발작의 발생률이 34%에 달하였므로 중증의 뇌경색에서는 출혈성뇌졸중과 동일하게 높았다.

뇌졸중 발생 후 1개월 혹은 6개월에 독립적 생활이 가능하였던 환자들에서 5년간 누적발생률은 각각 4.2%와 2.7%로 낮게 나타났다. 뇌졸중 발생 후 첫 5년 동안에 2회 이상의 발작이 발생하였던 경우(뇌전증)는 5.4%였다.

2) Rochester study[6]

최초의 population-based study로서 처음 발생한 535명의 뇌경색 환자를 대상으로 하였다. 초기발작은 6%였는데 이 가운데 onset seizure가 4.9%를 차지하였다. 일주일 이상 생존하였던 436명을 대상으로 하면 지연발작은 5%, 반복적인 지연발작(뇌전증)은 3.4%에서 발생하였다. 지연발작의 누적발생율은 첫 1년에 3%, 2년에는 4.7%, 5년에는 7.4%, 10년에는 8.9%로 나타났는데 첫 1년 동안에 가장 높았다.

다변량분석에서 지연발작의 독립예측변수는 초기발작(상대위험도 7.8 [95% CI 2.8-21.7]))과 뇌졸중의 재발(상대위험도 3.1 [95% CI 1.2-8.3])이었으며 뇌전증의 독립예측변수도 초기발작과 뇌졸중의 재발로 나타났다. 그러나 이 연구에서는 다른 지역으로 이주하면 추적조사를 하지 않았기 때문에 실제 발생률과는 약간의 차이가 있을 수 있다.

3) 뇌졸중의 종류

뇌졸중후발작은 뇌경색보다 지주막하출혈, 뇌정맥혈전증, 뇌내출혈에서 발생률이 높다. 허혈성뇌졸중 가운데는 total anterior circulation infarction에 의한 뇌경색은 발작의 위험성 출혈성뇌졸중 만큼 높았다. 뇌경색 병변에 출혈이 동반되면(hemorrhagic transformation) 발작의 발생이 현저하게 증가한다. 열공경색에서는 발생률이 가장 낮다.

과거의 연구결과에서는 심인성 뇌졸중에서 발생이 높다고 알려졌으나 대부분 소규모의 관찰연구이거나 뇌영상기술과 심장영상기술이 발전되기 전에 시행된 연구들이다. 최근의 대규모 전향적으로 진행된 SASS (seizure after stroke study)[7]와 NINCDS Stroke Data Bank Study[8]결과에서는 심인성 뇌졸중에서 초기발작과 뇌전증의 발생률이 다른 허혈성뇌졸중과 차이가 없는 것으로 나타났다.

4) 병변의 위치

Anterior circulation의 대뇌피질을 침범한 뇌경색이 초기발작의 위험인자라는 것은 여러 연구들을 통해서 잘 알려졌다. SASS[7]에서도 피질을 침범한 뇌경색은 다른 요인들을 고려하더라도 발작의 위험이 2배 가량 높았다. 뇌내출혈도 엽출혈(lobar hemorrhage)에서 발생률이 높았다. 발생률은 낮지만 피질하 병변에서도 뇌졸중후발작이 발생하는데 백질의 열공경색에서는 발생률이 2.6~3.5% 였는데 추정되는 기전으로는 허혈손상으로 thalamo-cortical projection에서 glutamate가 다량 분비되어 발작을 유발하거나, 동반된 피질병변을 발견하지 못했을 가능성이 있다.[7]

5) 증상의 중증도(severity)

일부 Population based study나 전향적 연구들의 결과에 의하면 뇌졸중의 중증도가 증상이 심한 경우에는 뇌졸중후발작의 발생률이 높았고 독립적인 위험인자로 나타났지만[9] 뇌졸중의 위치(anterior circulation 및 피질병변의 유무)와 종류(출혈의 유무)를 고려하면 독립변수인지 논란이 있다.[10]

6) 병변의 크기

소수의 연구에서는 병변이 큰 경우에는 발작의 발생률이 높은 것으로 나타났는데 2개 이상의 엽(lobe)을 침범하거나 피질에 병변이 있는 경우에는 발생률이 높았다.

7) 역학조사결과들의 분석

(1) 초기발작에서는 onset seizure의 비율이 70% 이상으로 나타났다.

(2) 초기발작도 뇌전증 발생의 위험인자로 작용하지만 지연발작보다는 위험성이 낮다(발작의 재발 가능성은 각각 40% vs 60%). 초기발작 후 재발 가능성은 일반적인 비유발발작(unprovoked seizure)과 큰 차이가 없다.

(3) 허혈성뇌졸중보다는 출혈성뇌졸중에서 뇌졸중후발작의 발생이 유의하게 높았다.

(4) 대뇌피질을 침범하는 경우에서 발작이 유의하게 높았다.

(5) 뇌졸중의 중증도는 병변의 위치와 뇌졸중의 종류를 보정하면 유의성은 없었다.

(6) 젊은 성인에서 발생하는 원인불명의 뇌졸중에서는 발생률이 낮았는데(초기발작 2.4%, 5년 누적발생률 5.5%) 이

는 노인들과는 달리 병변이 작고 다른 위험인자가 적기 때문이다.

2. 뇌졸중후발작의 특성

뇌졸중후발작은 대부분 노인들에서 발생하기 때문에 독거노인들은 목격자가 없는 경우가 많고, 발작이 발생한 후에 의식이 저하된 상태로 응급실에 도착하면 병력청취가 어렵고, 부분발작을 인식하지 못하거나 기억력감퇴로 인하여 잊어버리는 경우도 있기 때문에 진단에 어려움이 있다. 원인을 모르는 외상, 두통, 의식저하, 요실금 및 혀깨물림이 발생하였다면 발작의 가능성을 염두에 두어야 한다.[11] 더욱이 뇌졸중후발작에 의하여 Todd마비가 있으면 뇌졸중이 재발한 것으로 오인할 수 있다.

노인에서 처음 발생한 발작 혹은 뇌전증 환자를 대상으로 고해상도 MRI를 촬영하면 25-39%에서 뇌졸중 병변이 발견된다.[12] 그러므로 상당수에서 뇌졸중에 의한 발작이 발생하지만 실제 임상에서는 과소평가되고 있을 것으로 추정된다. 원인불명의 부분발작이 발생한 60세 이상의 환자군에서는 대조군에 비하여 뇌졸중이 발생할 위험성이 유의하게 높은 것으로 나타났다.[13]

뇌졸중의 발병과 동시에 발작이 발생하는 경우에는 혈전용해술을 하지 않는다. 발작 후에는 의식저하와 Todd마비로 인하여 신경학적 진찰을 정확히 할 수 없고 발작이 재발하면 출혈의 위험성이 증가하기 때문이다. 그래서 MRI (확산강조영상, 뇌관류영상)영상을 확인하고 필요한 경우에만 혈전용해술을 시행하는 것이 바람직하다.

감별진단이 필요한 질환으로는 실신, shaking TIA, 일과성뇌허혈, 저혈당뇌병증, 일과성전기억상실, 저칼슘혈증으로 인한 cramp, 편두통의 전구증상 등이 있다.

3. 뇌파검사

뇌파는 발작 및 뇌전증의 발생을 예측하지 못하는 것으로 간주되지만 발작지속상태, 특히 비경련성뇌전증지속상태의 진단 및 치료에 반드시 필요하다. 소규모(n=30)로 진행된 전향적 연구에 의하면 뇌졸중 발생 후 몇 시간 이내에 뇌파를 기록하였더니 1/3에서 PLEDs, 극파 혹은 첨파가 관찰되었는데 피질-피질하 병변이 있는 경우가 많았다고 보고되었다.[14] 그러므로 뇌전증양파(epileptiform discharge)가 관찰되더라도 발작이 일어나지 않으면 항경련제를 처방하지 않아야 한다. 다른 연구(n=26)에서는 뇌졸중 환자의 23%에서 clinical and subclinical seizure가 뇌파에서 관찰되었다.[15]

4. 발병기전

초기발작은 대뇌의 허혈손상에 의한 신경세포의 생화학적 기능장애가 발생하는데 급성 뇌허혈 후에 대량의 glutamate가 분비되어 뇌가 과흥분상태가 되기 때문에 발생한다.[16,17] Glutamate에 의하여 이차적인 신경세포손상이 발생하고 이것은 다시 발작을 유발할 수 있다. 또한 허혈반음영(ischemic penumbra)은 허혈에 의한 뇌전증발생(epileptogenesis)이 진행되는 곳이다. 지연발작은 교증(gliosis)과 구심로차단(deafferentation), 선택적 신경세포 탈락과 collatetal sprouting 등에 의하여 발생하는데 이러한 기전들이 피질의 과흥분과 동기화를 일으켜서 발작을 유발한다.[1]

5. 약물치료

1) 초기발작에 대한 예방적 항경련요법

뇌졸중 발생 후 초기에 예방목적으로 항경련제를 처방하면 초기발작의 발생은 감소된다. 그래서 뇌출혈 후에는 발작에 의한 재출혈 및 신경학적 증상의 악화를 예방하기 위하여 항경련요법을 1개월 가량 시행할 수 있다. 그러나 약물을 중단한 후에 일어나는 지연발작과 뇌전증의 발생에는 예방효과가 없기 때문에 예방적 항경련요법은 시행하지 말아야 한다.[18,19]

허혈성 뇌졸중에서는 초기발작의 발생률이 낮기 때문에 예방적 항경련제요법을 시행하지 않는다. 발작이 비교적 자주 동반되는 뇌정맥(동)혈전증에서도 항경련제를 사용하는 것이 초기발작의 발생을 줄인다는 근거는 없다.[20,21]

뇌졸중후발작의 발생이 초기 24시간 이내에 가장 많이 발생하므로 급성기에는 주사제를 사용하여 혈중농도를 신속히 올리는 것이 바람직하다.

2) 노인의 약물학적 특성 및 고려사항

(1) 약동학적(pharmacokinetic) 측면에서는 첫째 위장관에서의 약물흡수가 감소하고, 둘째 혈액내의 알부민이 낮기 때문에 단백결합이 높은 phenytion이나 valproic acid는 유리형(free form)이 예상보다 높기 때문에 주의하고 전체혈중농도만으로 효과와 독성을 판단해서는 안 된다. 셋째 간에서 약물대사가 감소하고 신장을 통한 약물배설도 저하되므로 항경련제의 용량을 줄여야 한다.[22]

(2) 약물상호작용을 고려하여야 하는데 첫째 간효소를 활성화시키는 과거의 항경련제(carbamazepine, phenobarbital)들은 항응고제 혹은 항혈소판제의 대사를 증가시키므로 병용

하면 항혈전효과가 감소된다. 둘째 아스피린은 benzodiazepine 또는 valproic acid의 단백결합을 저해하기 때문에 유리형이 증가하고 항경련제의 배설이 증가되어 전체혈중농도가 감소될 수 있다.[22]

(3) 약역학적(pharmacodynamic) 변화에 의하여 약물에 대한 감수성이 증가하므로 젊은 성인과 비교하면 낮은 혈중농도에서도 항경련효과와 약물의 부작용(toxicity)이 나타날 수 있다.

(4) 동반질환에 따라서 항경련제의 부작용을 고려하여 약제를 선택하여야 하는데 파킨슨병과 떨림이 있는 환자들에서는 valproic acid는 가급적 피하고 인지기능의 저하나 치매가 있으면 topiramate와 zonisamide는 삼가는 것이 좋다.

3) 항경련요법의 적응증

(1) 발작이 24시간 이상의 간격으로 재발하는 경우

(2) 처음 발작이더라도 발작지속상태이거나 발작이 장시간 지속되어 발작지속상태로 이행할 가능성이 높은 경우

(3) 출혈성 뇌졸중의 초기 1개월 동안

4) 항경련제의 선택 및 치료원칙

노인에게 항경련제를 처방할 때는 약물의 효과, 부작용, 약물상호작용 및 가격을 고려하여야 하는데 특히 노인에서는 졸음, 착란, 보행장애, 기억력저하 및 골다공증의 발생 등과 같은 약물의 부작용을 고려하여 결정한다.

동물실험에서는 항경련제의 신경보호효과가 확인되었지만 뇌졸중 환자에서 이러한 효과가 입증되지 않았다. 동물실험과 임상연구에서 phenytoin, benzodiapine 및 phenobarbital은 뇌졸중에 의한 뇌기능의 회복을 더디게 하므로 사용하지 않는 것이 좋다.[21,23]

최근에 개발된 항경련제 가운데 levetiracetam, topiramate, gabapentin, lamotrigine 등은 과거의 약물들과 비교할 때 항경련효과는 동일하지만 약제의 내성이 우수하고 부작용과 약물상호작용이 적고 약물역동학이 개선되었기 때문에 고가인 점을 제외하면 모두 점에서 우수하고 노인들에게 적합하다.[24,25] 항간질약들 중에 어떤 약이 보다 효과적으로 뇌졸중 후 간질발작을 억제할 수 있는가에 대한 항경련약들 사이의 비교연구는 충분하지 않다. 신장기능 및 약물의 대사능력을 고려하여 약물의 용량을 조절하여야 하고 약물의 초기용량을 조금 낮게 시작하고 서서히 증량하여야(start low and go slow) 한다.

5) 항경련제의 중단 및 예후

항경련제를 시작한 후에 2-3년 동안 발작이 발생하지 않으면 약물을 서서히 감량하여 중단하는 것이 바람직하며 일반적인 항경련요법의 원칙을 따르는 것이 합리적이다. 예방목적으로 투여하는 항경련제는 초기발작을 감소시킬 수는 있지만 지연발작 및 뇌전증의 발생을 줄인다는 증거는 없으며 사망률과 뇌졸중후장애에도 효과가 없는 것으로 나타났으며 이는 뇌손상후발작에서도 확인되었다.

뇌졸중 후에 발생한 발작은 다른 이차성 혹은 cryptogenic 뇌전증보다 약물에 대한 반응과 예후가 알려졌다. 연구결과가 부족하지만 일반적으로 항경련요법에 대한 반응이 좋기 때문에 약 70%에서는 발작이 잘 조절된다. 그러나 출생 전 혹은 직후에 발생한 뇌졸중에 의하여 선천적 반신마비가 있는 경우에는 뇌졸중후발작의 발생률이 매우 높으며(60%) 항경련제에 잘 조절되지 않는 경우가 많다.

6. 수술적 치료

성인에서 발생하는 뇌졸중후뇌전증은 항경련제에 잘 조절되고 수술적 치료에 대한 자료도 거의 없다. 그러나 출생전후에 발생한 뇌졸중에 의한 선천성반신마비 환자들에서는 난치성으로 이행하는 경우가 많으며 이들에 대한 수술결과는 발작관해가 50-60%에 이르고 대부분에서 좋은 예후를 보였다.

결 론

향후에 대규모의 관찰연구를 통하여 뇌졸중의 종류에 따른 발작의 발생률 및 위험인자를 밝히고 아울러 무작위-대조연구를 시행하여 early seizure와 late seizure에 대한 항경련제의 예방효과를 분석하여 뇌전증의 위험인자를 규명하고 이에 따른(scoring system) 항경련요법의 지침을 확립하여야 하겠다.

REFERENCES

1. Camilo O, Goldstein LB, Seizures and after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1769-1775.
2. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective. population-based epidemologic study of tatus epilepticus I Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-1035.
3. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-675.
4. Lamy C, Domigo V, Semah F, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology*

2003.60:400-404.
5. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxifordshire Communoty stroke Project. *BMJ* 1997;315:1582-1587.
6. So EL, Anneger JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study if seizure disorders after cerebral infantion. *Neurology* 1996;46:350-355.
7. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospectove multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:1617-1622.
8. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank: historical features. *Neurology* 1990;40:281-284.
9. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Seizures in acute seizures in acute strokeL Predictors and prognostic signostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997;28:1585-1589.
10. Laboviz DI, Hauser WA. Sacco RL, Prevalence and predictors of early seizure and stausepilepticuss after first stroke. *Neurology* 2001;57;200-206.
11. Abubakr A. Wambacq I. Seizures in the elderly: Video/EEG monitoring analysis. *Epilepsy & Behavior* 2005;7:447-450.
12. Shinton RA, Gill JS, Zezulka AV, Beevers DG. The frequency of epilepsy preceeding stroke. Case-control study in 230 patients. *Lancet* 1987;1:11-13.
13. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 2004;363:1184-1186.
14. Pohlmann-Eden B, Mager RD, Hoch DB, et al. The significance of subclinical epileptiform activity after stroke. In:stalberg E, Deweerd AW, Zidar J, eds. 9th European Congress of Clinical Neurophysiology. Bologna, Italy:Monduzzi Editore, 1998:523-532.
15. Strittmatter E, Scheuler W, Behrens S, et al. The relevance of early long-term electroencephalography in acute ischemic stroke. *Klin Neurophysiol* 2002;33;34-41.
16. Buchkremer-Ratzmann I, August M, Hagemann G, Witte OW. Epileptiform discharges to extracellular stimuli in rat neocortical slices after photothrombotic infantion. *J Neurol Sci* I 1998;156.
17. Sun DA, Sombati S, DeLorenzo RJ, Brott T, et al. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons; an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". *Stroke* 2001;32: 2344-2350.
18. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-1083.
19. Olsen Ts, Langhorne P, Diener HC, et al. European Stroke Initiative recommendations for Stroke management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311-37.
20. Kwan J, Guenther A. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizure after ivtracanial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3;CD005501.
21. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, et al. Phenytoin eaposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005;36:583-587.
22. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004;63(Suppl 4):S40-48.
23. Messé SR, Sansing LH, Cucchiara BL, Herman ST, Lyden PD, Kasner SE. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care* 2009;11: 38-44.
24. Pohlmann-Edem B, Campo MD, Friedman NR, Lachhwani DK. *Epilepsy in the setting of cerebrovascular disease.* In : The treatment of epilepsy : principles & practice. Wyllie E. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilins, 2006:527-35.
25. Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006;67(Suppl 4):S3-9.

외상상 뇌 손상과 연관된 발작 및 뇌전증

이 준 영
전북대학교 의학전문대학원 신경과, 임상의학연구소

Seizure and Epilepsy associated with Traumatic Brain Injury

Jun-Young Lee, MD
Department of Neurology & Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University, Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

서 론

외상성 뇌손상(traumatic brain injury, TBI)는 후천성 뇌전증의 흔한 원인 중 하나로 전체 뇌전증의 6%정도는 TBI에 의해 발생한다고 알려져 있다.[1] 외상에 의하여 생긴 뇌전증은 약물에 대한 반응이 떨어지는 경우가 많고, 3차 병원에 의뢰되는 환자의 5%정도를 차지한다. 외상 후 발작(posttraumatic seizure, PTS)는 외상 후 발생시기에 따라 세가지로 분류된다. (1) immediate PTS (IPTS): 외상 발생 24시간 이내 발작이 발생하는 경우; (2) early PTS(EPTS): 외상 발생 일주일 이내 발작이 발생하는 경우; (3) late PTS(LPTS): 외상 발생 일주일 이후에 발작은 발생하는 경우이다. TBI의 중증도는 다음과 같이 분류한다. (1) mild TBI: 의식소실이 30분 이내이고 두개골 골절이 없는 경우; (2) moderate TBI: 두개골 골절의 유무와는 상관없이 의식소실 기간이 30분~24시간 사이인 경우; (3) severe TBI: 뇌좌상이나, 혈종, 두개골 골절이 동반되는 24시간 이상의 의식소실이 있는 경우이다. PTS가 발생하기 위해서는 손상을 받은 뇌조직이 만성적, 자발적으로 이상 방전을 일으킬 수 있는 능력을 획득하는 과정이 필요하다. 이런 과정은 수일 혹은 수개월이 걸릴 수가 있고, 때때로 수년이 걸릴 수가 있으며, 그 동안 손상 받은 뇌조직은 다양한 변화를 거치게 된다.

Jun-Young Lee, MD
Department of Neurology & Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University Chonbuk National University Hospital, 634-18 Geumam-dong, Dukjingu, Jeonju 561-712, Korea
Tel: +82-63-250-2629 Fax: +82-63-251-9363
E-mail: everblue0912@hanmail.net

본 론

1. 역학 및 위험인자

PTS는 증후성 뇌전증의 20%를 차지한다. Rochester연구에 의하면, 두부외상은 전체 뇌전증 원인 중 6%를 차지한다.[2] 하지만 PTS의 유병률은 나이대별로 상이해서, 15~34세에서 30%, 14세 이하에서는 14%, 65세 이상에서는 8%정도를 차지한다.[2] Susan Herman 등은 다양한 뇌 손상 이후 뇌전증 발생의 상대위험률에 대하여 보고를 하였다.[3] TBI환자는 일반인구에 비하여 뇌전증의 상대위험률이 높아서 심한 TBI의 경우 29배 정도 높았다.

PTS역학에 있어 가장 큰 특징은 전쟁에 참가했던 재향군인과 일반 인구에서 PTS발생이 큰 차이를 보이고 있다는 것이다. 전쟁참가 재향군인을 대상으로 한 다양한 연구들은 상당한 정도의 PTS발병을 보고하였다. Salazar 등은 뇌 외상 환자의 22~43%에서 PTS가 5년 이내에 발생한다고 보고하였으며, 다른 연구에서는 약 10년 이내에 50%의 환자에서 PTS가 발생한다고 보고하였다.[4,5] 이처럼 많은 환자에서 PTS가 발생하는 것은 뇌 외상의 정도와 어느 정도 연관이 있으며, 전장에서 발생한 뇌 외상의 상당수가 관통상이라는 것도 높은 PTS발생과 연관 있다.

일반인을 대상으로 한 인구기반 연구에서 LPTS의 발생률은 약 2%정도이며, 병원에 입원한 환자를 대상으로 한 경우에만 국한해서 보면 13%정도이다.[6-11] LPTS의 발생에 있어서 가장 중요한 위험인자는 두부외상의 심각성으로 두개골 골절이나 두개강내 혈종, 의식소실이 24시간 이상 긴 경우, EPTS가 동반된 경우 발생률이 높았다. Mayo clinic의 Anneger 등은

Table 1. Incidence of posttraumatic seizures of soldiers injured in battle (adapted from Lowenstein, 2009[1])

Conflict	Authors(s), year	No. of patients	Posttraumatic epilepsy (%)	
			5 years	10-15+ years
WWI	Crendor, 1930	1990	38	50
WWI	Ascroft, 1941	317	35	-
WWI	Caviness, 1966	82	-	50
WWII	Russel & Whitty, 1952	820	43	-
Korean War	Caveness et al., 1962	211	36	-
Korean War	Taylor & Kretschmann, 1971	474	-	50
Vietnam War	Caveness et al., 1979	1135	34	-
Vietman War	Salazar et al., 1985, 1987	520	34	51
Iran-Iraq	Arabi, 1990	489	32	-
Lebanon	Brandvold et al., 1990	46	22	-

Table 2. Incidence of posttraumatic seizures in civilian population (adapted from Lowenstein, 2009[1])

Study	Feature	No of patients	Early seizures (%)	Late seizures (%)	Risk factors
Jennett & Lewin, 1960	Admitted	896	4.2	10.2	Early seizures, PTA >24 hours, depressed skull fracture, intracranial hematoma
Annegers et al., 1980	Population	2747	2.1	1.9	Severe injury
Desai et al., 1983	Admitted, pediatric	702	4.1	N/A	N/A
Annegers et al., 1998	Population	4541	2.6	2.1	Severe injury, brain contusion, subdural hematoma, LOC/PTA >24 hours
Hahn et al., 1988	Admitted, pediatric	937	9.8	N/A	N/A
Angeleri et al., 1999	Admitted	137	8	13.1	GCS 3-8, early seizures, single brain CT lesions, EEG focus
Asikainen et al., 1999	TBI Rehab Center	490	16.3	25.3	Early seizures, depressed skull fractures
Englander et al., 2003	Admitted with CT findings of GCS 3-10	647	3	10.2	Multiple or bilateral cortical contusions, dural penetration, multiple intracranial operations, midline shift >5 mm, evacuated subdural hematoma

CT: computed tomography; GCS: Glasgow Coma Scale; LOC: loss of consciousness; PTA: posttraumatic amnesia; EEG: electroencephalography

1935~1984년에 발생한 TBI환자들을 대상으로 한 인구기반 연구에서 외상 발생 5년 이내 LPTS의 발생은 경한 TBI환자에서 0.7%, 중등도 TBI환자에서 1.2%, 심한 TBI환자에서 10.0%라고 보고하였다.[7] Englander 등은 두부 외상 발생 24시간 이내 외상센터에 입원한 16세 이상 647명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 뇌 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)에서 정중선 편위가 있거나, 뇌좌상, 국소 뇌병변이 있는 경우, Glasgow coma sclae (GCS) 10점 이하 환자들만을 대상으로 하였으며, 2년이 경과한 후 약 11%의 환자에서 LPTS가 발생을 하였다. 뇌좌상이나 뇌병변이 다발성으로 있는 경우에 PTS의 발병이 더 많아서, 다발성 뇌좌상 환자의 25%에서 PTS가 발생한데 비해, 단일 뇌좌상에서 8%, 뇌좌상이 없는 경우 6%에서 PTS가 발생하였다.[9]

2. 외상 후 발작의 임상양상

다양한 연구에서 PTS의 임상양상에 대한 보고를 하였으나, 일관된 결론은 없다.[12,13] 중등도 이상의 TBI환자 60명을 대상으로 한 연구에서, 31명의 환자에서 전신성 발작이, 20명에서 국소성 발작, 9명에서 2차 전신화를 동반한 국소성 발작이 발생하였다고 보고를 하였다. TBI에 의한 내측두엽 뇌전증은 상대적으로 드물고, 주로 어린이에게서 발견이 되는데 이는 젊은 연령에서 해마가 외상성 손상에 취약하기 때문이다.[14]

3. 외상 후 발작의 생물학적 표지자

신뢰할 수 있는 PTS의 생물학적 표지자는 아직 없다. 뇌파는 발작 초점을 국소화하는데 유용하지만, PTS의 발생여부를 예측하는 데는 도움이 되지 못한다. 반면 Pampiglione 등은 외상 후 4개월 이후에 출현하는 뇌파상의 돌발성 방전은 임상적으로 인지할 수 있는 발작에 선행하여 나타날 수 있다고 이야기하였다. CT에서 급성 국소 출혈은 강력한 예측 인자의 하나이며,[15] T2증강 자기공명영상(T2 weighted magnetic

resonance imaging, MRI)에서 gliotic scarring을 동반한 hemosidering침착이 있는 경우 PTS의 강력한 예측 인자이다.[16]

4. 외상 후 발작의 예방 및 치료

몇몇 연구들이 항경련제를 포함한 약물들의 PTS예방 효과에 대하여 보고하였다. Phenytoin (PHT)은 Hoff 등이 항뇌전증효과에 대하여 발표를 한 이후,[17] 여러 연구들이 진행이 되었다.[18-20] 이 중에서 가장 중요한 연구는 Temkin등에 의하여 시행되었다. 그들은 겉모습이 똑같은 위약을 투여한 대조군과의 비교 연구에서, PHT이 EPTS를 예방하는 데는 효과가 있지만, LPTS의 발생을 막지는 못한다고 하였다. Glotzner 등은 carbamazepine (CBZ)이 PHT과 비슷하게, EPTS의 발생은 줄였으나, LPTS의 발생을 줄이기 못했다고 보고하였다.[21] 이 외 PHT+phenobarbital, valprotate[19], magnesium의 PTS예방효과에 대한 연구가 있었으나, 결과는 실망스럽다.

결 론

PTS는 TBI의 흔한 하지만 심각한 후유증을 남기는 합병증으로 심각한 TBI가 있는 환자들은 일반인에 비하여 뇌전증이 생길 확률이 30배 정도 높다. 외상이 있고 PTS가 발생하기까지는 어느 정도의 시간이 필요하다. 잠복기 동안 다양한 세포적, 분자적인 변화가 일어나서 뇌전증이 초래될 것으로 생각이 된다. 이는 뇌전증으로의 진행을 막을 수 있는 기회이지만, 뇌전증 발생을 막을 수 있는 효과적인 방법은 없다. 향후 TBI환자에서 PTS의 발생을 예측하고 뇌전증 발생을 반영할 수 있는 생물학적 표지자를 찾고, 이를 효과적으로 조절할 수 있는 방법들에 대한 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: An overview. *Epilepsia* 2009;50:4-9
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in rochester, minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468
3. Herman ST. Epilepsy after brain insult: Targeting epileptogenesis. *Neurology* 2002;59:S21-26
4. Salazar AM, Schwab K, Grafman JH. Penetrating injuries in the vietnam war. Traumatic unconsciousness, epilepsy, and psychosocial outcome. *Neurosurg Clin N Am* 1995;6:715-726
5. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: A report of the vietnam head injury study. *Neurology* 1985;35:1406-1414
6. Angeleri F, Majkowski J, Cacchio G, Sobieszek A, D'Acunto S, Gesuita R, Bachleda A, Polonara G, Krolicki L, Signorino M, Salvolini U. Posttraumatic epilepsy risk factors: One-year prospective study after head injury. *Epilepsia* 1999;40:1222-1230
7. Armstrong KK, Sahgal V, Bloch R, Armstrong KJ, Heinemann A. Rehabilitation outcomes in patients with posttraumatic epilepsy. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:156-160
8. Asikainen I, Kaste M, Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: Brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia* 1999;40:584-589
9. Englander J, Bushnik T, Duong TT, Cifu DX, Zafonte R, Wright J, Hughes R, Bergman W. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:365-373
10. Hahn YS, Fuchs S, Flannery AM, Barthel MJ, McLone DG. Factors influencing posttraumatic seizures in children. *Neurosurgery* 1988;22:864-867
11. Jennett B. Posttraumatic epilepsy. *Adv Neurol* 1979;22:137-147
12. Diaz-Arrastia R, Agostini MA, Madden CJ, Van Ness PC. Posttraumatic epilepsy: The endophenotypes of a human model of epileptogenesis. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 2:14-20
13. Haltiner AM, Temkin NR, Winn HR, Dikmen SS. The impact of posttraumatic seizures on 1-year neuropsychological and psychosocial outcome of head injury. *J Int Neuropsychol Soc* 1996;2:494-504
14. Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. Traumatic compared to non-traumatic clinical-pathologic associations in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1994;19:129-139
15. D'Alessandro R, Ferrara R, Benassi G, Lenzi PL, Sabattini L. Computed tomographic scans in posttraumatic epilepsy. *Arch Neurol* 1988;45:42-43
16. Kumar R, Gupta RK, Husain M, Vatsal DK, Chawla S, Rathore RK, Pradhan S. Magnetization transfer mr imaging in patients with posttraumatic epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:218-224
17. Hoff H, Strotzka H. [posttraumatic epilepsy]. *Wien Med Wochenschr* 1951;101:767-770
18. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: The human experience. *Epilepsia* 2009;50:10-13
19. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W, Newell DW, Nelson P, Awan A, Winn HR. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: A randomized trial. *J Neurosurg* 1999;91:593-600
20. Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Tibbs PA, Bean JR. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late posttraumatic seizures. *J Neurosurg* 1983;58:236-241
21. Glotzner FL. [preventive drug therapy of posttraumatic epilepsy]. *Hefte Unfallheilkd* 1978:237-242.

중추신경계 감염에서 나타나는 급성 증후성 발작

김 성 은
인제대학교 의과대학 신경과학교실

Acute seizures associated with CNS infection

Sung Eun Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Haeundae Paik Hospital, Collage of Medicine, Inje University, Busan, Korea

An acute symptomatic seizure is defined as a clinical seizure occurring at the time of a systemic insult or in close temporal association with a documented brain insult. Acute symptomatic seizures in CNS infection can be defined as seizures occurring within 1 week of the presence of an active CNS infection. Acute symptomatic seizures must be distinguished from unprovoked seizures and separately categorized for clinical practice. Encephalitis and severe brain damage at presentation are significant clinical variables for predicting the occurrence of acute symptomatic seizures in CNS infection, suggesting that patients with a greater extent of parenchymal damage are more vulnerable to acute symptomatic seizures. Long term AED therapy is not necessary for the treatment of acute symptomatic seizures in CNS infection. Remote symptomatic unprovoked seizures after recovery from acute brain insult may occur in the patients with acute symptomatic seizures in CNS infection, especially with status epilepticus as 1st acute symptomatic seizure.

Key Words: Acute symptomatic seizure, Provoked seizure, CNS infection, Encephalitis

급성 증후성 발작(acute symptomatic seizures)

중추 신경계 감염, 뇌졸중, 두부 외상 등 급성 뇌 손상 동안 발작은 자주 나타날 수 있다. 이와 같이 급성 뇌 손상 동안에 나타나는 발작을 급성 증후성 발작이라고 한다. 급성 증후성 발작은 그전에는 정상적이었던 뇌가 갑자기 손상을 받으면서 그 손상에 의하여 유발되는 유발성 발작(provoked seizure)이다.[1]

급성 증후성 발작은 뇌전증 발작(epileptic seizure)과는 병태생리 혹은 예후에서 차이가 있다. 뇌전증 발작은 비유발성 발작(unprovoked seizure)으로 특별한 자극이 없이도 반복적으로 나타난다. 뇌전증 발작은 뇌전증의 병소화(epileptogenesis)가 선행하고 일정 기간 동안 뇌전증의 병소화가 성숙, 진행한 후 나타난다. 반면에, 급성 증후성 발작은 발작이 나타나기 전까지는 뇌에서는 뇌전증의 병소화가 없었다. 따라서 급성 증후성 발작은 뇌전증 발작과는 발작 발생의 병태생리가 다르다. 만일 급성 뇌 손상의 이유가 제거된다면, 그리고 급성기 동안의 병리가 점점 좋아진다면 급성 증후성 발작은 자연히 호전된다. 결과적으로, 급성 증후성 발작에서는 장기간 동안 항경련제의 투여가 필요하지 않고 급성 뇌 손상 동안에만 항경련제의 투여가 추천된다.[1-2]

그렇지만, 급성 증후성 발작을 경험한 개인에서 나중에 뇌전증 발작(remote symptomatic seizure)이 급성 뇌 손상 회복 후 일정 기간이 지나고 난 뒤 나타날 수 있다. 급성 뇌 손상의 결과로 뇌전증의 병소화가 일정 기간 동안 진행되었기 때문이다. 즉, 급성 뇌 손상에 의한 부분성 증후성 뇌전증(symptomatic partial epilepsy)이 나타날 수 있다. 물론, 뇌전증에서도 급성 증후성 발작이 나타날 수 있기 때문에 급성 증후성 발작과 뇌전증 발작의 감별이 항상 가능한 것은 아니다. 하지만, 급성 증후성 발작에서는 장기간 동안 항경련제의 투여가 필요하지 않기 때문에 뇌전증 발작과의 감별은 임상에서 상당히 중요하다.

Sung Eun Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Haeundae Paik Hospital, Inje University Collage of Medicine, 1435 Jwa Dong, Haeundae Gu, Busan 612-862, Korea
Tel: +82-51-797-1405 Fax: +82-51-797-0489
E-mail: epidoc@inje.ac.kr

Table 1. 급성 증후성 발작과 뇌전증 발작의 차이점

급성 증후성 발작 (acute symptomatic seizure)	뇌전증 발작 (epileptic seizure)
발작이 나타나기 전의 뇌는 정상임	발작이 나타나기 전에 뇌전증의 병소화 (epileptogenesis) 가 선행함
급성 뇌 손상에 의한 유발성 발작 (provoked seizure)	자극 없이도 나타나는 비유발성 발작 (unprovoked seizure)
발작의 원인이 명백하며 손상의 정도가 심할 수록 발작의 정도가 심하다	발작의 원인이 불명확한 경우 도 있다 (cryptogenic epilepsy)
발작의 원인이 제거된 후 발작의 재발은 거의 없다	항경련제를 사용하지 않으면 발작의 재발이 흔하다
장기간의 항경련제의 사용은 필요하지 않고 급성기 동안 항경련제의 사용이 추천된다	장기간 항경련제의 복용이 필요하다

Table 2. Acute symptomatic seizures in association with disruption of the structural or functional integrity of the brain

Causes	Period of occurrence
Cerebrovascular disease	7 days
Traumatic brain injury	7 days
CNS infection	7 days Includes seizures occurring after 7 days in patients with persistent clinical and/or laboratory signs of infection
Neurocysticercosis	Presence of parasites in transitional or degenerative phase by imaging Seizures occurring with calcified granuloma (calcified phase) are unprovoked
Malaria	Presence of fever and malaria parasitemia
Postmalaria neurologic syndrome	Clearance of parasitemia, associated with fever and psychosis
Cerebral tuberculoma	During treatment Seizures occurring after successful treatment are unprovoked
Brain abscess	During treatment Seizures occurring after successful treatment are unprovoked
HIV infection	Acute infection or with severe metabolic disturbances
Arterovenous malformations	In the presence of acute hemorrhage All other seizures are unprovoked
Multiple sclerosis	First presenting symptom within 7 days of relapse
Autoimmune diseases	Signs or symptoms of activation

급성 증후성 발작은 발작의 원인이 확실하며, 그 선행하는 원인과 시간적인 인과 관계가 분명하다. 뿐만 아니라 급성 증후성 발작은 그 원인이 심각하고 정도가 심하면 발작의 정도도 심하게 나타나는 경향이 있다. 그렇지만 급성 증후성 발작은 그 원인이 호전된다면 뇌전증 발작에 비하여 발작의 재발은 적다(Table 1).

정의 및 원인

뇌전증의 발생률은 급성 증후성 발작을 포함시키느냐 아니냐에 따라서 많은 차이가 난다. 따라서 역학적 연구를 위하여 급성 증후성 발작의 정확한 정의는 상당히 중요하다. 최근에 ILAE에 의하여 뇌전증 발작의 개념적인 정의 (conceptual definition) 및 실질적인 정의 (operational definition) 가 제안되었다. 뇌전증의 개념적인 정의는 한 번의 비유발성 발작 (unprovoked seizure) 이 있었다 하여도 향후 비유발성 발작이 발생 할 수 있는 지속적인 상태 및 이로 인한 신경 생물학적, 인지, 사회적인 결과로 정의된다. 그렇지만 실질적인 뇌전증의 정의는 비유발성 발작이 최소 24시간의 간격을 두고 최소 2회 이상 발생할 때로 정의 된다.[2]

반면에, 일반적인 급성 증후성 발작의 정의는 뇌의 손상과 관련된 발작이 급성 뇌 손상 동안 나타나는 경우로 정의 할 수 있다. 그렇지만 급성 뇌 손상 후 언제까지 발작이 나타나야 급성 증후성 발작이라고 정의해야 하는지는 명확한 기준이 없는 상황이다. 최근 ILAE (international league against epilepsy)에서는 급성 뇌 손상 후 1주일 이내에 나타나는 발작을 급성 증후성 발작이라고 라고 제안하였으나 아직은 이견이 많은 상태이다(Table 2).[1,3]

치료 및 예후

급성 증후성 발작의 치료 원칙은 발작의 원인이 되는 병리의 제거에 있다. 많은 경우에 급성 증후성 발작은 급성기 동안에만 항경련제의 사용이 추천된다. 오랜 기간 동안 항경련제를 사용하여도 나중에 발생할 수 있는 뇌전증 발작(remote symptomatic seizure)을 막을 수는 없고, 발작의 발생 기전이 다르기 때문이다. 첫 번째 급성 증후성 발작(1st acute symptomatic seizure)과 첫 번째 뇌전증 발작(1st unprovoked

seizure)은 향후 발생하는 비유발성 발작의 재발에 관해서 볼 때 발작의 예후가 완전히 다르다. 첫 번째 급성 증후성 발작은 첫 번째 뇌전증 발작에 비하여 초기 사망률이 보다 높은 반면에, 향후 발생하는 비유발성 발작(subsequent unprovoked seizure)의 재발은 적다.[4-6]

중추신경계 감염과 급성 증후성 발작(acute symptomatic seizures in CNS infection)

뇌전증이 발병하기 전 중추신경계 감염은 뇌전증 발작의 중요한 원인으로 잘 알려져 왔다. 반면에, 중추신경계 감염 후 나타나는 급성 증후성 발작의 빈도나 중요성에 대한 연구는 급성 증후성 발작의 정의(발생 시기), 대상 환자군(성인 혹은 소아) 등에 따라서 다른 결과를 보고하고 있다.[7-11]

인구학적 특성(epidemiology)

중추신경계 감염으로 인한 급성 뇌 손상 동안 급성 증후성 발작의 발생은 잘 알려져 왔다. 미국 Rochester에서 시행한 연구에 의하면 1935-1984년 동안에 급성 증후성 발작은 1년에 인구 10만 명당 39명에서 발생하였다. 남자가 여자보다 발생의 위험이 높았고 일생 동안 급성 증후성 발작이 나타날 가능성은 3.6% 이었다. 중추신경계 감염 후 발생하는 급성 증후성 발작은 두부 손상, 뇌혈관 질환과 더불어 가장 흔한 원인의 하나였다.[5] 국내에서 진행된 연구에 의하면 중추신경계 감염 후 약 23%에서 급성 증후성 발작이 발생하였다.[7]

급성 증후성 발작의 원인이 되는 중추 신경계 감염은 뇌염, 결핵/세균 뇌막염, neurocysticercosis 말라리아, HIV 감염 등이 있다. 급성기 동안 중추신경계 감염에 의해서 야기되는 뇌의 염증에 의한 신경세포의 흥분이 급성 증후성 발작의 기전으로 판단된다.[12-13]

예측인자

뇌염은 중추신경계 감염에서 발생하는 급성 증후성 발작의 대표적인 원인이다. 뇌염의 경우 연구 마다 결과는 다르지만 42%-57% 정도에서 급성 증후성 발작이 발생한다고 알려져 있다.[7-9] 급성 증후성 발작과 연관성이 있는 뇌염은 헤르페스 뇌염 및 일본 뇌염이 가장 많은 원인이었다. 급성 증후성 발작의 원인이 되는 뇌막염은 결핵/세균 뇌막염인데 세균 뇌막염의 약 17% 정도에서 급성 증후성 발작이 발생하였다.[14] 따라서 급성 증후성 발작의 원인이 되는 중추신경계 감염은 뇌염이 뇌막염보다 더 흔하다고 할 수 있다.

중추신경계 감염의 어떤 임상 인자가 급성 증후성 발작의 발생과 연관성이 있는지에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 그렇지만 한 연구에 의하면 급성 증후성 발작의 발생은 중추신경계 감염의 원인이 뇌염이고 발생 당시 뇌의 손상의 정도가 심하면 나타난다고 하였다. 즉, 뇌염의 경우 다른 중추신경계 감염보다 급성 증후성 발작의 발생 위험도가 13배 정도 높았으며, Glasgow Coma Scale 이 12 점 이하 이면 급성 증후성 발작의 발생 위험도가 10배 정도 높았다.[7]

뇌막염에 비하여 뇌염은 뇌 실질의 염증이며 그 염증의 정도가 심하면 심할수록 급성 증후성 발작의 발생과 연관성이 있을 것으로 생각된다.

치료 및 예후

중추신경계 감염 동안 발생하는 급성 증후성 발작의 치료는 항경련제의 사용이다. 그렇지만 뇌전증 발작의 치료처럼 장기간 동안 항경련제의 사용은 필요하지는 않고 급성기 동안 혹은 임상적으로 필요한 시간 동안에만 항경련제의 사용이 추천된다. 물론, 특정한 개인에게서는 중추 신경계 감염 후 일정 기간이 경과 한 후 비유발성 발작이 나타날 수 있다. 만일 비유발성 발작이 나타나고 부분성 증후성 뇌전증으로 진단이 된다면 그 때부터는 다른 뇌전증과 마찬가지로 장기간의 항경련제 사용이 필요하다.

중추 신경계 감염 후 어느 정도에서 부분성 증후성 뇌전증으로 진행하는지, 그리고 어떤 임상인자가 연관성이 있는지는 알기 어렵다. 그렇지만 Rochester에서 시행된 community based study에 의하면 중추 신경계 감염 후 생존한 714명에서 20년 추적 관찰 동안 발생한 비유발성 발작은 6.8%였다.[4] 예상보다 비유발성 발작의 빈도가 낮은 이유는 아마도 생존한 환자만을 대상으로 한 연구였기 때문인 것으로 생각된다. 중추신경계 감염의 원인 및 급성 증후성 발작의 발생 유무가 향후 발생할 비유발성 발작과 밀접한 관계가 있었다. 즉, 뇌염이 원인이었고 급성 증후성 발작이 있었던 경우에서 세균 뇌막염 및 급성 증후성 발작이 없었던 경우 보다 훨씬 많이 비유발성 발작이 발생 하였다. 국내에서 진행된 연구에 의하면 급성 증후성 발작이 있었던 환자 중에서 41%가 향후 부분성 증후성 뇌전증으로 진행하였고 대부분이 난치성 간질로 이행하였다.[4, 7]

급성 증후성 발작이 중첩성 발작(status epilepticus)로 나타난다면 향후 부분성 증후성 뇌전증으로 진행이 많이 되는 것 같다. 국내 연구뿐만 아니라 community based study에서도 이와 같은 사실이 보고되었다. 급성 부분성 발작이 중첩성 발작인 경우 41%에서 향후 비유발성 발작이 나타났다. 처

음 나타난 급성 부분성 발작이 중첩성 발작인 경우 향후 비유발성 발작이 발생할 위험도가 그렇지 않은 경우에 비하여 3.3배 정도 높았다.[7,15]

따라서 특정 개인에서는 중추 신경계 감염 후 부분성 증후성 뇌전증으로 진행된다. 어떤 개인에게서 부분성 증후성 뇌전증으로 진행하는지 명확히 알 수는 없지만, 아마도 뇌염 및 급성 중추신경계 감염 동안 발생한 급성 증후성 발작이 중첩성 발작으로 나타난다면 그 위험도가 높을 것으로 판단된다.

결 론

중추신경계 감염 후 나타나는 급성 증후성 발작의 빈도나 중요성에 대한 연구는 급성 증후성 발작의 정의 (발생 시기), 대상 환자군 (성인 혹은 소아) 등에 따라서 다른 결과를 보고하고 있다. 그렇지만, 급성 중추신경계 감염 동안 나타나는 발작으로 정의될 수 있으며, 원인이 되는 중추 신경계 감염은 뇌염, 결핵/세균 뇌막염, neurocysticercosis, 말라리아, HIV 감염 등이다. 급성기 동안 중추신경계 감염에 의해서 야기되는 뇌의 염증에 의한 신경세포의 흥분이 급성 증후성 발작의 기전으로 판단된다. 뇌염 및 뇌 실질의 손상 정도가 심할수록 급성 증후성 발작이 많이 발생한다. 중추신경계 감염 동안 발생하는 급성 증후성 발작의 치료는 항경련제의 사용이다. 그렇지만 뇌전증 발작의 치료처럼 장기간 동안 항경련제의 사용이 필요하지는 않고 급성기 동안 혹은 임상적으로 필요한 시간 동안에만 항경련제의 사용이 추천된다. 중추 신경계 감염 후 특정 개인에서는 부분성 증후성 뇌전증으로 진행된다. 어떤 개인에게서 부분성 증후성 뇌전증으로 진행하는지 명확히 알 수는 없지만, 아마도 뇌염 및 급성 중추신경계 감염 동안 발생한 급성 증후성 발작이 중첩성 발작으로 나타난다면 그 위험도가 높을 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-675.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
3. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 7:2-26.
4. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988;38:1407-1410.
5. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995;36:327-333.
6. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102-1108.
7. Kim MA, Park KM, Kim SE, Oh MK. Acute symptomatic seizures in CNS infection. *Eur J Neurol* 2008;15:38-41.
8. Misra UK, Kalita J. Seizures in encephalitis: predictors and outcome. *Seizure* 2009;18:583-587.
9. Misra UK, Tan CT, Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 6:13-18.
10. Singh G, Prabhakar S. The association between central nervous system (CNS) infections and epilepsy: epidemiological approaches and microbiological and epileptological perspectives. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 6:2-7.
11. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:600-609.
12. Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, Pittman QJ. Epilepsy and brain inflammation. *Exp Neurol* 2011.
13. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011;7:31-40.
14. Wang KW, Chang WN, Chang HW, Chuang YC, Tsai NW, Wang HC, et al. The significance of seizures and other predictive factors during the acute illness for the long-term outcome after bacterial meningitis. *Seizure* 2005;14:586-592.
15. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 1998;44:908-912.

전신성질환과 연관된 급성 간질발작

김 지 언
대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Acute Seizures Associated with Systemic Illness

Ji-Eun Kim, MD, PhD
Department of Neurology, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Korea

Acute symptomatic seizures must be distinguished from unprovoked seizures and separately categorized. A subset of acute symptomatic seizures is those that occur in the setting of an acute medical illness or metabolic disturbance. Patients with seizures provoked by metabolic derangements are not felt to be at risk for future epilepsy or recurrent seizures in the absence of recurrence of the medical condition.

Key Words: Seizure, Acute medical illness

Patients often experience seizures in the setting of acute medical illness.[1] Such patients are not necessarily considered to have epilepsy. While this occurrence places them at risk for future epilepsy, a seizure in the acute setting does not carry the same risk for seizure recurrence as does an unprovoked seizure that occurs after recovery from the acute illness - so-called remote symptomatic seizure.[2] A subset of acute symptomatic seizures is those that occur in the setting of an acute medical illness or metabolic disturbance. In contrast to the setting of an acute stroke or traumatic brain injury, patients with seizures provoked by metabolic derangements are not felt to be at risk for future epilepsy or recurrent seizures in the absence of recurrence of the medical condition. Another feature of these provoked seizures is that the risk of seizures is felt to occur in proportion to the rapidity of the onset, rather than to the severity of the underlying metabolic disturbance.[1,3]

Ji-Eun Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Catholic University of Daegu, School of Medicine, 3056-6 Daemyeong 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4268 Fax: +82-53-654-9786
E-mail: jekim2@cu.ac.kr

Hypoglycemic seizures are most common in diabetic patients who take excessive amounts of insulin or oral hypoglycemics; islet cell tumors are much less common, but seizures may be the initial presentation. Prodromal symptoms of hypoglycemic seizures include diaphoresis, tachycardia, anxiety, and confusion. Reducing the daily dose of insulin and other oral hypoglycemic agents is strongly advised, as this is sufficient to prevent hypoglycemia. Antiepileptic drugs should not be considered as elective therapy.

Nonketotic hyperglycemia most commonly occurs in elderly diabetics and can cause focal motor seizures. As long as biochemical disturbances remain uncorrected, the seizures are refractory to antiepileptic drug therapy. Patients become seizure free after administration of insulin and rehydration, and they remain seizure free while the diabetes mellitus in controlled.

Precipitous falls in serum sodium concentrations can trigger generalized tonic-clonic seizures, usually in association with a prodrome of confusion and depressed level of consciousness. These convulsions are associated with a high risk of mortality and must be treated urgently. The

clinical effects of hyponatremia, involving the nervous system, are uncommon but may occur in cases of acute hypotonic hyponatremia, in which serum sodium concentration falls rapidly to levels below 120 mEq/L.

Hypocalcemia is a rare cause of seizures and most often occurs in neonates. In adults, hypocalcemia may occur after thyroid or parathyroid surgery or in association with renal failure, hypoparathyroidism, or pancreatitis. Typical prodromic symptoms and signs are mental status changes and tetany.

Magnesium levels below 0.8 mEq/L may result in irritability, agitation, confusion, myoclonus, tetany, and convulsions, and may be accompanied by hypocalcemia.

Renal failure and uremia are often associated with seizures, particularly myoclonic seizures. Generalized tonic-clonic seizures occur in approximately 10 percent of patients with chronic renal failure, usually late in the course. Seizures may also occur in patients undergoing dialysis as part of the dialysis disequilibrium syndrome; associated symptoms are headache, nausea, muscle cramps, irritability, confusion, and depressed level of consciousness.

Hyperthyroidism can cause seizures and can exacerbate seizures in patients with epilepsy.

Disorders of porphyrin metabolism may cause seizures. Acute intermittent porphyria (AIP) is due to a partial deficiency of porphobilinogen deaminase, which results in excess delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in the urine. Seizures occur in approximately 15 percent of AIP attacks and are usually generalized tonic-clonic seizures, although partial seizures may occur. Other symptoms of AIP include abdominal pain and behavioral changes.

Cerebral anoxia as a complication of cardiac or respiratory arrest, carbon monoxide poisoning, drowning, or anesthetic complication can cause myoclonic and generalized tonic-clonic seizures. Cerebral anoxia due to syncope can result in very brief tonic and/or clonic movements without a prolonged postictal state, which is why syncope frequently results in an evaluation for seizures. Withdrawal states are associated with seizures. Alcohol withdrawal seizures typically occur within 7 to 48 hours of the last drink. Drug toxicity/intoxication is also reported to cause seizures.

REFERENCES

1. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671.
2. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50:1102.
3. Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002; 20:227.
4. Schachter SC, Pedley TA, Wilterdink JL. Evaluation of first seizure in adults. UpToDate [online] 2011 Oct. Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-first-seizure-in-adults?source=search_result&search=acute+symptomatic+seizure&selectedTitle=1%7E150.

두개내 동맥 죽상경화증에 의한 뇌졸중의 기전과 진단

조 아 현
가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 신경과

Stroke Mechanism and Diagnosis of Intracranial Atherosclerosis

A-Hyun Cho, MD, PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Catholic University of Korea, Yeouido St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

서 론

죽상경화에 의한 뇌졸중의 발생 원인이 되는 대표적 두개내 혈관들은 두개내 속목동맥(intracranial internal carotid artery), 근위부 중대뇌동맥(proximal middle cerebral artery), 전대뇌동맥(anterior cerebral artery), 원위부 척추동맥(distal vertebral artery), 뇌바닥 동맥(basilar artery), 후대뇌동맥(posterior cerebral artery)이 있다. 주요 혈관들은 두개기저부위에서 윌리스 순환(circle of Willis)으로 서로 연결되어 곁순환의 중요한 역할을 한다. 두개내 혈관이 좁아지는 원인은 죽상경화증(atherosclerosis) 이외에도 동맥 박리, 뇌혈관 연축, 혈관염 등 다양한 병리가 있을 수 있다. 그 중 가장 대표적인 두개내 혈관의 죽상경화증에 의한 뇌졸중에 대하여 논의하고자 한다.

두개내 혈관의 죽상경화증(intracranial atherosclerosis)에 의한 뇌졸중은 서양인 보다 동양인 및 흑인에서 보다 많이 관찰되며,[1] 연간 뇌졸중 재발위험이 7.8~12% 로 높은 질환이다.[2,3,4,5] 시간의 경과에 따라 추적 관찰한 연구들에 의하면 두개내 혈관의 죽상경화증은 그 협착의 정도가 진행하여 심해지는 경우가 많지만, 때로는 호전되기도 하는 역동적이고 다양한 경과를 보인다고 한다.[6] 따라서, 두개내 혈관의 협착 및 폐색에 의하여 뇌경색이 발생하였을 경우, 뇌졸중의 발생기전과 두개내 동맥의 죽상경화증을 정확히 진단하는 것은 적합한 치료를 결정하고 향후 재발을 줄이기 위하여 중요하다.

A-Hyun Cho, MD, PhD
Department of Neurology, Catholic University of Korea, Yeouido St.Mary's Hospital, 62 Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Tel: +82-2-3779-2433 Fax: +82-2-782-8654
E-mail: ahyun@catholic.ac.kr

본 론

1. 두개내 죽상경화증에 의한 뇌졸중의 발생기전

뇌졸중 발생의 원인을 중심으로 분류하는 TOAST subtype 분류에 의하면 두개내 죽상경화증에 의한 뇌졸중은 큰 동맥 질환(large vessel disease)에 속한다.[8] 두개내 죽상경화증(intracranial artery atherosclerosis)에 의한 뇌졸중 발생기전에 관한 연구는, 한국을 비롯한 동양권의 연구자들에 의해서도 많이 이루어져 왔다. 대표적 기전을 들자면, 1) 제자리 혈전증(in situ thrombosis), 2) 동맥 대 동맥 색전증(Artery-to-artery embolism), 3) 가지 죽상 질환(branch atheromatous disease), 4) 혈류역학 기능상실(hemodynamic failure)이 있다.

초기에는 죽상판(atherosclerotic plaque)의 형성에 의한 혈관의 협착이 발생하고, 죽상판이 불안정하게 되어 섬유막(fibrous cap)이 파열되게 되면 혈전증 (thrombosis)이 발생한다. 그 결과 혈관이 막히게 되어 해당 혈관이 분포하는 대부분의 영역에 큰 뇌경색이 발생하게 되는 것이 제자리 혈전증 (in-situ-thrombotic occlusion)이다(Fig. 1-A,B,C,D). 이러한 경우 곁순환 상태가 좋지 않거나, 혈류역학적 상태가 나쁜 경우 뇌경색의 크기가 커질 수 있다. 그러나 대부분 심인성 색전증에 의한 뇌경색의 크기보다는 작은 편이다. 그리고 혈관 협착 부위의 혈전 또는 죽상판의 잔해(debris, 찌꺼기)가 떨어져나가서 원위부 혈관으로 색전이 발생하는 경우가 동

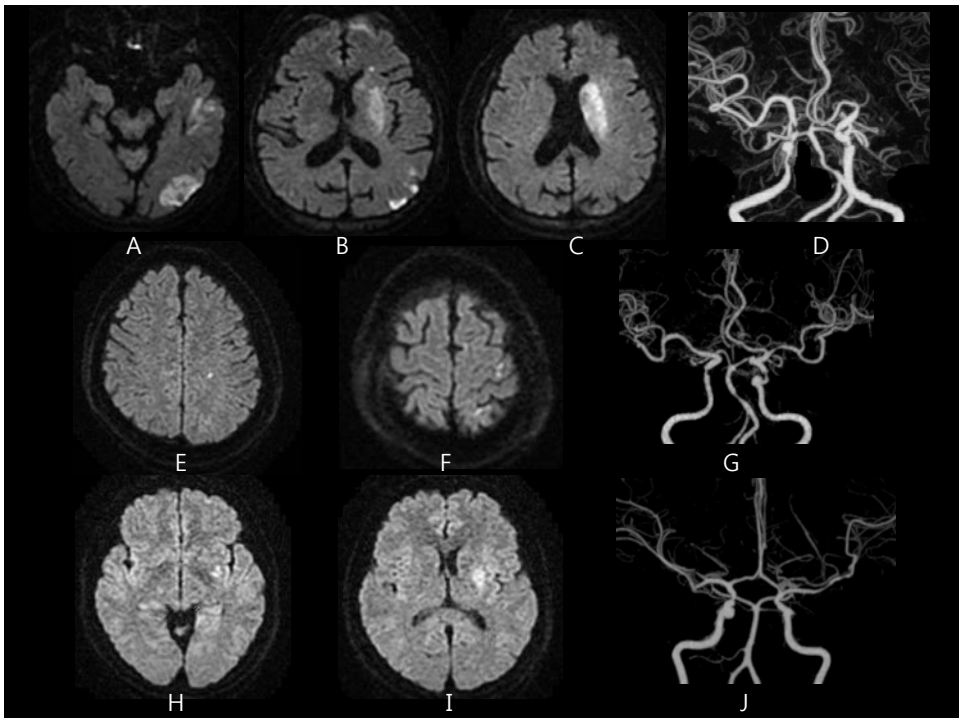


Figure 1. In-situ thrombotic occlusion: Large cortical and subcortical infactions (A,B,C) in left MCA territory developed from acute left MCA occlusion (D). Artery-to-artery embolism: Tiny cortical infarctions in the MCA territory (F) and borderzone between ACA and MCA (E) are observed. Distal embolism from proximal MCA (G) occurred. Branch occlusive disease: Mild left MCA stenosis (J) caused small subcortical infarction in the lenticulostriate arterial territory (H,I).

맥 대 동맥 색전증(artery to artery embolism)이다(Fig.1-E,F,G). 흔히 동맥 경계구역 경색증과 동반되는 것을 볼 때, 뇌관류가 약한 부위에 색전 물질의 제거가 불충분하여 발생할 수 있다고 알려지고 있다.[9] 가지 죽상 질환(branch atheromatous disease)은 죽상판에 의한 협착 정도가 심하지 않더라도 두개내 혈관에서 분지하는 관통 동맥의 기시부(orifice)가 막혀서 작은 피질하 관통동맥영역에 뇌경색이 발생하는 것이다(Fig.1-H,I,J).[10] 열공성 뇌경색의 병변의 크기와 비슷하거나 조금 클 수 있고, 주요 두개내 혈관의 관통동맥 영역의 작은 뇌경색으로 나타난다. 혈관 검사상 혈관 협착은 없거나 경미하다. 이러한 가지 죽상질환에 의한 뇌경색은 소혈관 질환에 의한 열공성 뇌경색에 비하여, 임상 경과가 좋지 않다(기복을 보이거나 악화하는)는 보고도 있으며,[11] 12개월째 뇌경색 재발률이 보다 높았다(16% vs. 1%).[12] 현재 사용되는 혈관검사들로는 관통동맥 기시부를 막는 경미한 죽상경화증은 진단하기 어렵다. 이러한 경우 고해상도 MRI 기법으로 혈관벽을 자세히 보여준 증례가 보고된 바 있다.[13] 혈류역학적 상실(hemodynamic failure) 및 저관류(hypoperfusion)에 의한 뇌졸중 발생기전은 심한 협착이 있으면서 곁순환이 불충분한 경우 혈류 역학적 실패가 발생하여 경계구역 경색증(borderzone infarction) 및 허혈성 증상이 발생한다는 것이다. 혈류역학적 상태에 따라 심한 탈수나 급작스런 혈압 저하에 의하여, 가역적이고 일시적인 허혈성 발작이 나타나기도 한다. 또한 뇌경색이 발생한 경우에도 자세 및 혈압 상태에 따라 증상이 기복을 보일 수 있다. 이러한 경우 적절한 수액공급, 혈압 유지, 뇌혈류를 회복시키는 치료가 중요하다. 혈관 개통을 위한 시술이 도움이 될 수 있으나 아직 확고한 근거는 불충분하다. 저관류 현상에 의한 뇌졸중은 흔히 색전기전과 함께 발생한다.[14,15,16] 이 네 가지 발병 기전은 각각 독립적으로 발생하기도 하지만, 이러한 기전들이 함께 뇌경색을 일으키기도 하며, 서로 상승작용을 가지고 뇌졸중을 발생시킨다. 따라서 가능한 모든 뇌졸중 발생기전에 대한 적합한 치료가 요구된다.

2. 두개내 죽상경화증의 진단

두개내 죽상경화증에 의한 뇌졸중의 진단은 첫째로 병력청취 및 신경학적 검진을 통하여, 혈관염, 혈관연축, 동맥박리 등을 시사하는 소견이 있는지 알아보아야 한다. 다음으로 영상 검사 즉 허혈성 뇌병변을 확인하기 위한 MRI나 CT검사, 혈관 상태를 확인하기 위한, MR angiography, CT angiography, conventional angiogram, 또는 transcranial Doppler study를 시행하여 폐색된 부위의 방사선학적 소견을 확인한다. 가장 중요한 것은 뇌경색 병변 부위의 두개내 혈관의 협착 및 폐색을 확인하는 것이다. 두개내 혈관 질환에 대한 대

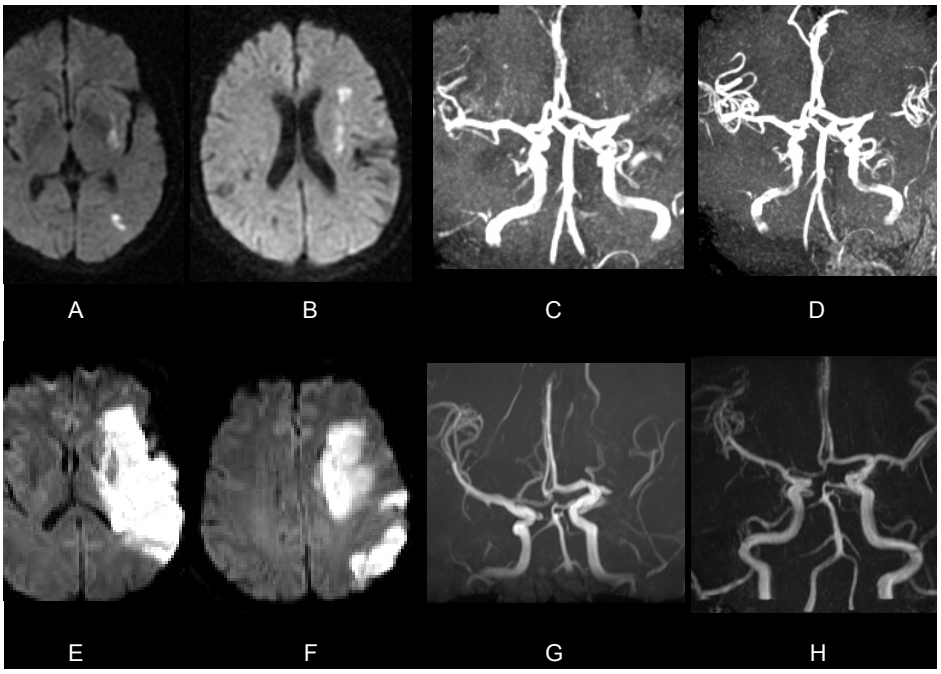


Figure 2. Intrinsic atherosclerosis: A 68-year-old woman presented with right-sided hemiparesis. The ischemic lesions on pial arterial territory, perforating arterial territory and borderzone are observed (A, B). The middle cerebral artery occluded on initial MRA was partially recanalized on the 5-day follow-up MRA (C, D). Cryptogenic mechanism: A 51-year-old man presented with right-sided hemiparesis and global aphasia. Diffusion-weighted MRI showed an acute large territorial ischemic infarction on the left middle cerebral artery territory (E, F). MRA showed complete recanalization of the acute middle cerebral artery occlusion (G, H).

규모 연구인 WASID trial의 방법론을 참고로 하면, 협착의 정도를(1-stenosis diameter÷normal diameter)×100으로 정의하고, 50% 이상의 협착을 유의미한 두개내 죽상경화증에 의한 협착으로 정의하였다.[17] 협착의 심한 정도도 중요하지만 경미한 협착도 관통 소혈관의 기시부를 막는 경우 뇌경색을 일으킬 수 있다. 최근 고해상도의 영상기법을 통하여 혈관벽에 존재하는 죽상경화의 정도를 관찰하므로써 이러한 뇌경색을 진단한 경우도 보고되었다.[13] 따라서 협착의 정도뿐만 아니라 영상학적 특징, 뇌경색 병변의 양상 등도 진단에 고려되어야 할 것으로 사료된다. 기존 연구에 의하면 중뇌동맥 죽상경화증에 의한 뇌경색의 특징적 양상은, 관통 소혈관이 막힌 영역에 뇌경색 소견이 독립적으로 나타나거나 또는 연막 혈관이 막힌 양상(pial territorial infarction)과 함께 나타나는 경우이었다고 한다.[18] 또한 중뇌동맥 죽상경화증의 흔한 뇌졸중 기전은 색전증이거나 관통소혈관이 막힌 양상이라고 보고하였다. [19]

3. 진단의 한계점

급성기 뇌경색 환자에서 두개내 혈관의 심한 협착 및 폐색이 관찰되는 경우, 급성기의 뇌영상 소견만으로는 죽상경화증을 진단하는 데에 한계가 있을 수 있다. 즉, 초기에는 폐색을 보이나, 향후 7일~ 수개월 후 추적 관찰한 검사에서 완벽히 혈관이 개통되는 경우가 그러하다. 이런 경우 심장질환에 대한 추가 검사 및 기타 원인 질환에 대한 면밀한 조사가 필요할 것이며, 두개내 죽상경화증이라는 진단에 대한 여부도 다시 고려되어야 한다. 최근 연구에 의하면, 급성 중뇌동맥 막힘에 의한 뇌경색 환자들에서 증상 발생 후 5~7일째 혈관검사를 재검하였을 경우 혈관이 완벽하게 개통된 소견을 보여, 초기검사를 통하여 진단한 두개내 죽상경화증이라는 진단이 잠복성 원인에 의한(cryptogenic) 뇌졸중으로 재분류되는 경우가 14%나 되었다(Fig. 2).[20] 이러한 사실을 고려한다면, 우리가 현재 내리고 있는 두개내 죽상경화증에 대한 진단은 일부 과대 추정되었을 수도 있겠다. 따라서 급성기에 진단한 두개내 동맥 협착 및 폐색에 의한 뇌경색인 경우 혈관영상의 재검을 통하여 재개통 유무를 관찰하는 것이 두개내 죽상경화증의 정확한 진단을 위하여 도움이 될 수 있겠다.

결 론

두개내 죽상경화증에 의한 뇌졸중의 기전은 제자리 혈전증, 동맥 대 동맥 색전증, 가지 죽상 질환, 혈류역학적 기전(저관류)이 있다. 이들은 각각 독립적으로 발생할 수도 있지만, 서로 함께 발생하여 뇌졸중을 일으키는 경우가 많다. CT 혈관 검사, MR 혈관 검사, 디지털 감산 혈관조영술(digital subtraction angiography)에서 뇌경색 병변에 해당하는 분명한 협착이 있고, 기타 질환이 배제가 된다면 진단할 수 있다.

현재 시행하고 있는 혈관검사는 혈관내강(intravascular lumen)만을 보여주기 때문에 초기 죽상경화에 의한 경미한 협착은 발견할 수 없다. 향후 혈관벽의 병리를 보다 자세히 보여주는 영상 기법에 대한 연구와 임상적 적용이 필요하다. 또한, 뇌졸중의 급성기에 시행된 혈관 검사일 경우 추적관찰 검사를 통하여 재개통 여부를 확인하는 것이 도움이 될 수 있겠다.

REFERENCES

1. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995;26:14-20.
2. Craig DR, Meguro K, Watridge C, Robertson JT, Barnett HJ, Fox AJ. Intracranial internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1982;13:825-828
3. Marzewski DJ, Furlan AJ, St Louis P, Little JR, Modic MT, Williams G. Intracranial internal carotid artery stenosis: longterm prognosis. *Stroke* 1982;13:821-824.
4. Wechsler LR, Kistler JP, Davis KR, Kaminski MJ. The prognosis of carotid siphon stenosis. *Stroke* 1986;17:714-718.
5. Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, Hachinski VC, Tayor W. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke* 1986;17:1112-1120.
6. Akins PT, Pilgram TK, Cross DT 3rd, Moran CJ. Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. *Stroke* 1998;29:433-438.
7. Arenillas JF, Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Gonzalez-Sanchez MA, Alvarez-Sabin J. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke* 2001;32:2898-2904.
8. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh III EE, the TOAST investigators. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke: Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
9. Schreiber S, Serdaroglu M, Schreiber F, Skalej M, Heinze HJ, Goertler M. Simultaneous occurrence and interaction of hypoperfusion and embolism in a patient with severe middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 2009;40:e478-e480.
10. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 1989;39:1246-1250.
11. Bang OY, Heo JH, Kim JY, Park JH, Huh K. Middle cerebral artery stenosis is a major clinical determinant in striatocapsular small, deep infarction. *Arch Neurol* 2002;59:259-263.
12. Bang OY, Joo SY, Lee PH, Joo US, Lee JH, Joo IS, Huh K. The course of patients with lacunar infarcts and a parent arterial lesion: similarities to large artery vs small artery disease. *Arch Neurol* 2004;61:514-519.
13. Klein IF, Lavallee PC, Schouman-Claeys E, Amarenco P. High-resolution MRI identifies basilar artery plaques in paramedical pontine infarct. *Neurology* 2005;64:551-552.
14. Sedlaczek O, Caplan L, Hennerici M. Impaired washout-embolism and ischemic stroke: further examples and proof of concept. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:396-401.
15. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998;55:1475-1482.
16. Caplan LR, Wong KS, Gao S, Hennerici MG. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc Dis* 2006;21:145-153.
17. Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA, Chimowitz MI. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:643-646.
18. Lee DK, Kim JS, Kwon SU, Yoo SH, Kang DW. Lesion patterns and stroke mechanism in atherosclerotic middle cerebral artery disease: early diffusion-weighted imaging study. *Stroke* 2005;36:2583-2588.
19. Wong KS, Gao S, Chan YL, Hansberg T, Lam WW, Droste DW, Kay R, Ringelstein EB. Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study. *Ann Neurol* 2002;52:74-81.
20. Cho AH, Kwon SU, Kim JS, Kang DW. Evaluation of early dynamic changes of intracranial arterial occlusion is useful for stroke etiology diagnosis. *J Neurol Sci* 2012;312:127-130.

두개내 죽상경화증의 혈관 영상

김 현 영
한양대학교 의과대학 신경과학교실

Vessel Wall Imaging of Intracranial Atherosclerotic Disease

Hyun Young Kim, MD
Department of Neurology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Conventional angiography has the definite limitation in evaluating the cerebral vascular pathology. Most limitation of the luminography such as conventional angiography, MR and CT angiography comes from the fact that various pathologic conditions can show same image findings and serious atherosclerotic lesion may be seen as normal morphology through the vascular remodeling. Based on the high prevalence of intracranial atherosclerotic disease in Korea, direct vascular wall or atherosclerosis imaging is essential for the schematic and systematic approach on the stroke patients with intracranial as well as extracranial arterial disease. We recently think that the most solution for the therapeutic approach to patient is in the vessel wall itself. This report reviews the current results and perspectives on the vessel wall imaging of intracranial atherosclerotic disease.

Key Words: Vessel wall, Atherosclerosis, Imaging, Intracranial

서 론

임상적으로 뇌졸중 혹은 다른 신경학적 질환을 가진 환자들의 진단을 위해서는 뇌혈관벽의 변화를 관찰할 필요가 있다. 심한 죽상경화증을 가지고 있더라도 혈관벽의 리모델링 과정에 의해 고식적인 혈관조영술(conventional angiography)에서는 정상으로 보일 수 있고[1] 이와 같이 혈관벽의 병리적인 변화를 관찰하는데 한계가 있다. 또한 두개내 혈관은 작은 직경으로 인해 일반적인 영상기법으로는 변화를 관찰하는데 어려움이 있다. 그러므로 동맥경화증이나 모야모야병과 같은 두개내 동맥의 병리학적 변화를 진단하기 위해서는 전반적인 혈관의 상태뿐만 아니라 두개내 혈관의 혈관벽을 직접 확인할 수 있는 고해상도의 영상기법을 활용하는 것이 가장 바람직한 방법이다.

Hyun Young Kim, MD
Department of Neurology, College of Medicine, Hanyang University
17 Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-8373 Fax: +82-2-2296-8370
E-mail : hyoungkim1@hanyang.ac.kr

고식적인 혈관조영술, CT, MRI등의 영상기법들이 사용될 수 있으나 해상도의 문제로 인하여 MRI가 혈관벽을 관찰하기 위한 영상기법으로 널리 이용되고 있으며, 최근에는 말초혈관 및 심혈관 분야에서 Optical coherence tomography (OCT)가 사용되고 있어 뇌혈관 영역에서의 적용이 기대된다.

본 론

1. 두개외 혈관에서의 연구(경동맥을 중심으로)

두개외 혈관 특히 경동맥 죽상판의 특징을 분류하고 뇌졸중의 위험성을 판단하여 경동맥내막절제술, 경동맥혈관성형술 등의 적용에 활용하고자 하는 시도들이 있다. 주로 사용되는 영상기법은 CT, MRI, CT, 초음파가 해당된다.

CT를 이용한 연구의 예를 보면 경동맥내 궤양이나 열창을 가진 복합죽상판(complex plaque)이 증상이 없는 대조군에 비해 동측에 증상이 있는 뇌경색환자에서 좀더 흔히 관찰되며(18% versus 25%, respectively)[2] 죽상판내 큰 괴사부(necrotic core)와 열상을 동반한 섬유막(fibrous cap)을 가진 경우 동측의 증상과 밀접하게 관련되어 있다.[3,4] 이와 같이 혈관표면의 모양뿐만 아니라 혈관표면이하 부위 즉 혈관내벽

Table 1. Conventional AHA classification of atherosclerotic plaques adapted for MR imaging

Type of lesion	Characteristics
Type I–II	Thin plaque (~10% stenosis), with no calcification
Type III	Plaque with small lipid cores and no calcification
Type IV–Va	Plaque with a large lipid core, covered by a fibrous cap, possible small calcifications
Type Vb	Plaque with a lipid core or fibrotic tissue, with large calcifications
Type Vc	Plaque with fibrous tissue, no lipid core, possible small calcifications
Type VIb–VIc	Plaque with hemorrhage or thrombosis

에 존재하는 죽상판의 성상을 CT로 확인하려는 시도가 있으며[5] 경동맥내벽과 외벽의 형태, 지질과 칼슘의 성상, 내벽의 부피 등의 변수들이 급성 경동맥영역 뇌경색과 밀접하게 연관되어 있었다. 그러나, 많은 병원에서 쉽게 이용할 수 있고 영상획득시간이 짧은 큰 장점에도 불구하고 해상도의 한계로 CT를 이용한 두개내 혈관벽 영상은 아직 활발하게 보고되지 않고 있다.

AHA에서는 MR 영상을 바탕으로 하여 table 1과 같이 죽상경화증의 종류를 분류하였다.[6] 지질부, 석회화의 존재여부, 죽상판내 출혈 혹은 혈전유무 등을 바탕으로 한 분류법으로 경동맥내막절제술로 확인된 조직학적 소견과 상당히 일치된다. 이와 같이 두개외 특히 경동맥 죽상경화증의 혈관내벽 영상에서 MRI가 주된 연구방법이 되고 있다. 조영증강(contrast enhancement) 경동맥 혈관벽 영상이 중재적 시술이 필요한 죽상경화증을 구별해 내고 형태학적 기전을 확인하기 위한 방법으로 보고되고 있으며,[7] 특히 얇거나 파열된 섬유막이 있는 경우나 죽상판내부에 출혈이 관찰되는 경우에 뇌경색의 발생위험이 매우 높았다.[8]

고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 죽상판 영상결과들을 보면 죽상판의 두께와 함께 울퉁불퉁한 혈관내막 표면이 뇌경색의 위험성을 높이므로 뇌경색 위험 대상군을 구분하는 데 유용한 영상기법으로 보고되었다. 또한 죽상판 내부의 혈종이나 석회화를 구분할 수 있어 외래 영역에서 손쉽게 접근할 수 있는 영상기법이다.[9]

2. 두개내 혈관벽 영상

두개외 혈관 특히 경동맥 혈관영상 연구를 기초로 하여 두개내 혈관벽 영상 또한 활발히 연구되고 있다. 특히 두개내에서는 해상도의 한계로 인해 서로 다른 병리학적 변화를 가진 혈관 병변들이 동일한 혈관협착 형태로 보일 수 있으므로 감별진단을 위해서는 고해상도 영상기법을 통한 혈관벽의 조직학적 변화 감별이 필요하다. 3 tesla 고해상도 MRI를 이용한 연구에 의하면 죽상경화증은 국소적(focal), 편측성(eccentric) 조영증가가 특징적이며, 혈관염과 같은 염증성 혈관병변은 미만성(diffuse), 동심성(concentric) 조영증가가 특징적이다. 또한 동맥박리가 있으면 T1, T2에서 고신호강도와 함께 불규칙한 혈관벽 조영증가와 double lumen, flap이 보인다.[10]

3. 두개내 혈관 죽상경화증 영상

고식적 MR 영상(T1, T2, FLAIR)으로는 혈관벽 영상을 얻는데 한계가 있으므로 고해상도(high spatial resolution) 영상을 얻기 위한 추가 과정이 반드시 필요하다. Slice 두께를 줄이고 화소크기를 줄이는 과정에서 signal-to-noise ratio의 한계에 부딪히게 된다. 그러므로 최근에는 1.5 tesla보다는 3 tesla를 이용한 고해상도 MR 영상(high resolution MRI, HRMRI)을 이용한 두개내 죽상경화증 영상에 관한 보고가 많다.[10,11]

위에서 언급된 바와 같이 두개내 죽상경화증 병변도 국소성 조영증가가 나타나는 경우가 많다. 조영증가가 없는 병변에 비해 조영증강이 되면 활성화된 죽상판 즉 위험한 죽상판으로 간주되며 그 이유는 죽상판에 염증성분이 침윤되고 신생혈관증식이 원인이라고 판단된다.[12,13] 본 교실에서는 활성화된 죽상판을 감별하기 위해 기저동맥과 중대뇌동맥 영역의 뇌경색 환자들에서 3 tesla Proton-density weighted 영상을 기반으로 혈관내벽의 부종이 극명하게 드러나도록 하고 black blood technique을 이용하여 혈관내강과 혈관벽의 대조를 극대화시키는 방법으로 고해상도 MRI 영상을 활용하고 있다.

기술의 발달로 MR 영상을 획득하는 시간이 줄어들고 임상적인 적용이 용이해 지긴 했지만 비용적인 측면이나 응급 검사의 어려움으로 모든 환자에게 적용하긴 어렵다. CT 혹은 Transcranial color-coded duplex (TCCD)의 활용을 고려해 볼 수 있지만 해상도의 한계가 해결되지 않는 한 두개내 혈관벽 영상에 대한 연구는 MRI가 주를 이룰 것으로 판단된다.

그러나 MR 영상기술의 획기적인 발전에도 불구하고 두개내 죽상경화증에 대한 MR 영상 연구들은 아직까지 분명한

제한점이 있다. 경동맥 죽상경화증 연구들과는 달리 내막절제술이나 수술을 통해 조직을 얻을 수 없으므로 MRI 소견과 조직소견을 비교 연구할 수 없다. 또한 3 tesla MRI를 사용해도 죽상경화증의 진행정도를 정확히 판단할 정도의 해상도를 구연하기가 어렵다. 그래도 최근에는 7 tesla MRI를 이용한 두개내 죽상경화증 연구들이 발표되고 있어 추가 결과들을 주목할 만하다.[14]

결 언

최근에는 말초혈관 및 심혈관 분야에서 혈관내 OCT의 유용성에 대한 보고들이 있다. 혈관내벽 표면이하에서 10 μm 이하의 해상도를 구현하여 말초혈관 및 심혈관에서는 지질구성, 섬유막 두께, 섬유막 대식세포 감쇠 소견들을 실제 조직과 영상사이의 비교 결과를 확인하였다.[15] 높은 해상도를 이용해 혈관 내막, 중막, 외막의 형태를 확인할 수 있으며, 심혈관에서는 65 μm 이하의 얇은 막을 가진 섬유성죽종이 파열 가능성이 높다고 보고되었다.[16] 그러므로 뇌혈관 영역에서의 연구결과를 기대해 본다.

앞서 언급한 바와 같이 동맥경화증 특히 죽상경화증은 두개외뿐만 아니라 두개내 혈관에서도 조직학적 분류를 추정할 필요가 있다. Type I, II, III처럼 아직 뇌졸중에 직접적인 위험이 없는 병변들과 Type IV, V, VI와 같이 죽상경화증으로 인한 혈전의 생성과 뇌경색의 유발가능성이 높은 병변들에 대해 똑같은 치료적 접근을 할 수는 없다. 또한 비슷한 크기와 협착정도를 가진 죽상판이라 하더라도 죽상판내 혈종, 파열, 혈관내 혈전 등의 유무에 따라 서로 다른 단계적 치료적 접근이 필요하다. 즉, 적극적인 이상지질혈증 관리나 고혈압, 당뇨병 등의 위험인자 조절부터 혈관성형술과 같은 중재적 시술도 고해상도 영상에 의거한 죽상판의 성상과 특징에 따른 체계화된 접근이 필요하다.

REFERENCES

1. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375.
2. de Weert TT, Cretier S, Groen HC, Homburg P, Cakir H, Wentzel JJ, et al. Atherosclerotic plaque surface morphology in the carotid bifurcation assessed with multidetector computed tomography angiography. *Stroke* 2009;40:1334-1340.
3. Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, McKinsey JF, Piano G, Gewertz BL, et al. Juxtalumenal location of plaque necrosis and neoformation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1997;26:585-594.
4. Saba L, Mallarini G. Fissured fibrous cap of vulnerable carotid plaques and symptomaticity: Are they correlated? Preliminary results by using multi-detector-row CT angiography. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:322-327.
5. Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, Tihan T, Tong E, Glidden DV, et al. High-resolution ct imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:875-882.
6. Serfaty JM, Chaabane L, Tabib A, Chevallier JM, Briguet A, Douek PC. Atherosclerotic plaques: Classification and characterization with T2-weighted high-spatial-resolution MR imaging-- an in vitro study. *Radiology* 2001;219:403-410.
7. Gao T, Zhang Z, Yu W, Wang Y. Atherosclerotic carotid vulnerable plaque and subsequent stroke: A high-resolution MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:345-352.
8. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: A prospective assessment with MRI--initial results. *Stroke* 2006;37:818-823.
9. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: The northern manhattan study. *Neurology* 2008;70:1200-1207.
10. Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, Agid R, Willinsky RA, Terbrugge KG, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology* 2009;72:627-634.
11. Qiao Y, Steinman DA, Qin Q, Etesami M, Schar M, Astor BC, et al. Intracranial arterial wall imaging using three-dimensional high isotropic resolution black blood MRI at 3.0 tesla. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:22-30.
12. Chen JW, Wasserman BA. Vulnerable plaque imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:609-621, xi
13. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: Novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006;37:1923-1932.
14. van der Kolk AG, Zwanenburg JJ, Brundel M, Biessels GJ, Visser F, Luijten PR, et al. Intracranial vessel wall imaging at 7.0-t MRI. *Stroke* 2011;42:2478-2484.
15. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106:1640-1645.
16. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:349-356.

두개내 동맥경화증의 위험인자 및 내피세포 기능장애

방 오 영
삼성서울병원 성균관의대 신경과

Risk Factors and Endothelial Dysfunction in Intracranial Atherosclerotic Stroke

Oh Young BANG, MD, PhD
Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Background: Recognition and adequate treatment of risk factors is important in preventing intracranial atherosclerotic stroke (ICAS). Previous studies have focused on the use of antithrombotic agents and intervention to prevent thromboembolism. The results of these studies, however, suggested the importance of control of risk factors to reduce major vascular events in patients with ICAS.
Main Contents: Researchers have identified a number of risk factors associated with ICAS. Various conventional and novel risk factors for ICAS, including endothelial microparticles, will be summerized. In addition, possible reasons for controversial findings in risk factors for ICAS will be discussed. Two major features of intracranial atherosclerosis include:(a) Atherosis caused by cholesterol deposition and inflammation and (b) Sclerosis secondary to endothelial dysfunction, leading to arterial stiffness. Risk factors for ICAS are reportedly associated with oxidative stress and endothelial dysfunction. Studies investigating endothelial dysfunction in ICAS have been rare compared with that in carotid or coronary atherosclerosis. The recent advances in endothelial dysfunction in ICAS will be discussed, together with therapeutic strategies to restore endothelial functions.
Conclusion: The studies presented in this review highlight the importance of risk factor control to improve endothelial function in patients with intracranial atherosclerosis.

Key Words: Atherosclerosis, Intracranial stenosis, Stroke, Risk factor, Endothelial dysfunction

Oh Young Bang, MD, PhD
Department of Neurology, Stroke and Cerebrovascular Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel.: +82-23-410-3599 Fax: +82-23-410-0052
E-mail: nmboy@unitel.co.kr

두개강내 동맥경화의 치료와 예후

권 순 억
울산의대 서울아산병원 신경과

Management and Prognosis of Intracranial Atherosclerotic Disease

Sun U. Kwon, MD, PhD
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Although ICAD is one of major cause of ischemic stroke in non-white population, prognosis and management strategy has not been established yet. Recent clinical researches showed that inappropriate control of blood pressure and severe stenosis causing hemodynamic instability are important risk factors of recurrent stroke after ICAD associated ischemic stroke. Angioplasty and stenting for ICAD improve the hemodynamic instability, but a recent clinical trial (Stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis, SAMMPRIS) failed to show its benefit against best medical management. Comparing the rate of recurrent stroke of SAMMPRIS trial to other clinical trial (Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease, WASID) suggested that current best medical management for symptomatic ICAD significantly improves the outcomes of ICAD. The current best medical management consists of dual antiplatelet therapy and statin with aggressive control of risk factors. The WASID trial dismissed the debate for the usage of anticoagulation against aspirin therapy; anticoagulation did not decrease the risk of recurrent stroke with higher bleeding risk. The statin therapy has the most important role in the reducing the risk of recurrent stroke. Combination antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel and cilostazol is reducing recurrent stroke and improving the natural course of ICAD.

Key Words: Management, Antiplatet treatment, Intracranial atherosclerosis

Sun U. Kwon, MD, PhD
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Asanbyeongwon-gil 86, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3960 Fax: +82-2-474-4691
E-mail: sukwon@amc.seoul.kr

빠르게 진행하는 치매

양동원 · 임성철
가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Rapidly Progressive Dementia

Dong Won Yang, MD, Sung-Chul Lim, MD
Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Rapidly progressive dementia (RPD) is a group of disorders resulting in rapid cognitive, behavioral, and motor dysfunction within 2 years. This group includes variety of etiologies categorized as vascular, infectious, toxic-metabolic, autoimmune, metastatic/neoplasm, iatrogenic, neurodegenerative, and systemic conditions. Creutzfeldt-Jackob disease(CJD) is the most common concerning etiology of RPD. This review discusses the clinical approach and diagnostic workup of RPD for the differential diagnosis. Neurologists should be aware of the standardized approach to the RPD that may mimic CJD in their clinical and radiological point of view.

Key Words: Rapidly progressive dementia, Creutzfeldt-Jackob disease, Differential diagnosis

서 론

알츠하이머병, 레비소체치매(Dementia with Lewy bodies: DLB), 전두측두엽치매를 포함하는 대부분의 퇴행성 치매는 만성 경과를 거치면서 서서히 진행을 한다. 하지만 퇴행성 치매의 일부는 비교적 빠른 경과를 보이고 자가면역질환, 감염질환, 독성-대사성 질환, 크루츠펠트 야곱병(Creutzfeldt-Jackob disease: CJD) 등 다양한 원인에 의해 빠른 경과를 보이는 치매들도 있다. 2년 이내의 빠른 진행을 보이는 치매를 rapidly progressive dementia (RPD)라고 하는데 원인 질환을 빨리 진단하여 치료를 하게 되면 영구적 손상을 막고 기능 회복을 시킬 수 도 있어 임상적으로 매우 중요하다.[1] 이들 질환을 감별하기 위해서는 뇌파, 뇌척수액검사, 종양항체검사, 면역항체검사, 조직검사 등 다양한 검사들이 필요하다. 여기에서는 RPD를 일으키는 질환들을 살펴보고 이들을 감별 진단하는 방법을 알아본다. 각 질환에 대한 자세한 내용은 각론에서 다루도록 하겠다.

Dong Won Yang, MD
Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
Tel:+82-2-2258-6077 Fax: +82-2-599-9686
E-mail:neuroman@catholic.ac.kr

본 론

1. 임상적인 접근법

RPD를 임상적으로 접근할 때 원인을 종류별로 분류하는 것이 도움이 된다. RPD의 원인으로는 크게 vascular, infectious, toxic-metabolic, autoimmune, metastatic/neoplasm, iatrogenic, neurodegenerative, systemic으로 나누는데 첫 글자를 따서 'VITAMINES'로 하면 외우기 쉽다.[2] 각각의 분류에는 많은 질환들이 속하는데 이들 질환들은 Table 1에 열거하였다.[3]

RPD를 분류를 해보면 가장 흔한 원인은 CJD이다. RPD의 54%는 CJD를 포함하는 프라이온질환(prion disease), 28%는 원인이 밝혀지지 않은 경우(이들 중 많은 경우가 possible CJD에 들어가지만 진단을 위한 충분한 데이터가 부족한 경우에 속한다), 나머지 18% 원인들 중 39%는 퇴행성치매, 22%는 자가면역질환, 나머지는 11% 감염, 11% 정신과질환, 나머지는 악성종양, 독성-대사성질환, 혈관손상 등이 차지를 한다.[2]

1) 1단계: 문진

2년 이내에 진행되는 치매 증상이 있으면 RPD를 의심한

Table 1. Differential diagnosis of rapidly progressive dementia

Vascular
Stroke, vascular dementia
Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)
Thrombotic thrombocytopenic purpura
Paraproteinemias (polycythemia, monoclonal gammopathy)
Hypoxic-ischemic encephalopathy
Infectious
Whipple Disease
Syphilis
Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)
Human immunodeficiency virus associated dementia
Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
Toxic/Metabolic
Vitamin B12 deficiency
Thiamine deficiency
Folate deficiency
Uremic encephalopathy
Wilson's disease
Hepatic encephalopathy
Mitochondrial encephalopathy
Porphyria
Heavy metals
Alcohol toxicity
Mercury toxicity
Arsenic toxicity
Lead
Autoimmune
Paraneoplastic limbic encephalitis
Anti-VGKC-E (voltage-gated potassium channel associated encephalopathy)
Hashimoto encephalopathy
Lupus cerebritis
Sarcoid
CNS vasculitis
Metastases/Neoplastic
CNS metastases of cancers
Primary CNS lymphoma
Intravascular lymphoma
Gliomatosis cerebri
Iatrogenic/Idiopathic
Central pontine myelinolysis
Insulin-induced hypoglycemia
Normal pressure hydrocephalus
Neurodegenerative
Alzheimer's dementia
Creutzfeldt-Jakob disease
Behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD)
Semantic Dementia
Progressive non-fluent aphasia
Frontotemporal dementia motor neuron disease (FTD-MND)
Dementia with Lewy bodies
Corticobasal degeneration
Progressive supranuclear palsy
Parkinson's disease dementia
Systemic
Vasculitis (giant cell arteritis)
Sleep apnea

다. 약물 중독, 마약, 약물 오남용 여부를 확인하고, 체중 감소, 흡연의 과거력 등을 물어 폐암과의 관련성을 생각하고, 간염이나 간경화증의 과거력이 있으면 간성뇌병증(Hepatic encephalopathy)를 생각할 수 있다.[4] 간성뇌병증의 경우 악화와 완화를 반복하지만 CJD의 경우는 1년 이내에 빠르게 진행하여 사망하는 경우가 85%를 차지하여 다른 경과를 보인다.

2) 2단계: 신경학적 검사

CJD는 회백질을 침범하므로 피질 손상과 관련된 인지기능 증상인 apraxia, aphasia, neglect 등을 보인다. 진행성핵상마비(Progressive supranuclear palsy: PSP)나 피질기저핵변성 (corticobasal degeneration: CBD)의 경우 안구운동의 장애를 보이는 경우가 있고, myoclonus, asterixis는 대사성뇌병증이나 CBD, DLB, CJD 에서 흔히 관찰된다. 추체외로 증상인 안정시 진전, cogwheel rigidity, dystonia, bradykinesia는 기저핵을 침범하는 Wilson's disease나 CJD, DLB, PSP, CBD에서 관찰된다. 전두엽을 침범하는 경우 grasp reflex, palmomental reflex, rooting reflex, snout reflex등을 나타낸다. 심부근반사의 증가, Babinski reflex, Chaddock's reflex, Oppenheim reflex의 경우 추체로를 침범하는 경우에 나타날 수 있다. 전반적인 인지기능을 보기 위해서는 종합적인 신경심리검사를 시행하여 기억력, 언어기능, 시공간기능, 집행기능 등을 판정하여 인지기능 손상의 정도와 침범된 뇌영역을 추정할 수 있다.

3) 3단계. 실험실 검사 및 영상검사

전해질 농도, 암모니아, 간기능, 신장기능, 혈당, 비타민(vitamin B12, folate), homocystein, CBC, 갑상선기능검사, 뇨검사 및 혈액이나 뇨의 세균 배양 등은 인지기능 저하의 원인을 찾는데 중요하다. 뇌척수액 검사도 매우 중요한데 뇌척수액은 중추신경계의 상태를 잘 반영해 주기 때문이다. 뇌척수액의 압력, 색상, 배양, 염증검사(그람염색, 세균배양, VDRL, 결핵 및 진균 배양검사)를 하고, 14-3-3 단백검사, neuron specific enolase (NSE), tau 단백을 측정하는데 이들은 신경세포의 손상을 나타내는 표지자(marker)가 된다. 미토콘드리아뇌병증(mitochondrial encephalopathy)을 알아보기 위하여 lactate, pyruvate 검사를 할 수 있고, cytology를 해서 악성임파종이나 악성종양의 중추신경계 침범을 알아볼 수 있다.

MRI는 RPD를 보이는 모든 환자들에서 시행하여야 하며 이를 통해서 뇌의 손상 패턴에 따른 감별진단이 가능하다.

Table 2. Recommended initial screening tests for evaluation of rapidly progressive dementia

Blood tests
Complete blood cell count
Chemistry panel (including calcium, magnesium, phosphorus) Blood smear
Liver function tests
Rheumatological screen (ESR, ANA, and CRP)
Thyroid function Coagulation profile
Anti-thyroglobulin and anti-thyroperoxidase antibodies
Vitamin B12
Homocysteine
Human immunodeficiency virus (HIV)
Paraneoplastic/autoimmune antibodies
Copper and ceruloplasmin
Additional rheumatological tests
Urine
Urine analysis, Urine culture
Copper (24 hours, if Wilson's disease suspected)
Heavy metal screen (24 hours)
CSF
Cell count and differential
Protein, Glucose
VDRL
IgG index, Oligoclonal bands
Bacterial, fungal, AFB stains, and cultures
Cryptococcal antigen
Viral PCRs and cultures
Whipple's PCR
Cytology
14-3-3 test
Total and phosphorylated tau
Imaging
Brain MRI (including FLAIR and DWI) or CT
CT chest, abdomen, and pelvis
Brain angiogram
Body PET scan
Magnetic resonance spectroscopy
Carotid ultrasound
Echocardiogram
Mammogram
Other tests
EEG EMG/NCS
Brain biopsy (especially if procedures listed earlier are nondiagnostic)

측두엽이나 해마를 침범하는 고신호강도는 limbic encephalitis를 나타내는데 원인은 autoimmune (anti-VGKC-E and paraneoplastic disease)이거나 헤르페스뇌염 같은 염증일 수도 있다.[5] CJD의 감별을 위해서는 DWI, FLAIR를 통해 피질을 침범하는 고신호강도를 확인할 수 있다.[6] 혈관 상태를 알기 위해서 CT angio나 MRA를 실시 할 수도 있다. 뇌파는 경련질환과 관련된 인지기능 저하를 찾는데 유용하고 triphasic wave는 간성뇌병증의 진단에 도움을 준다. CJD의 경우 뇌파 검사에서 1Hz의 spike wave complex를 보인다. RPD를 감별 진단하기 위해서 사용되는 검사들은 Table 2에 정리하였다.

4) Step 4. 뇌생검

앞의 검사 과정을 통해서도 진단이 힘든 경우에는 마지막으로 진단을 위해서 뇌 조직 검사를 고려 해야 한다.

2. CJD로 잘못 진단된 신경퇴행성 질환

AD를 포함한 대부분의 신경퇴행성 치매 질환은 대부분 만성 경과를 보이나 일부에서는 CJD로 잘못 진단되기도 한다. 1106명의 CJD 의심환자를 조직검사를 시행하였을 때 68%는 CJD, 32%는 CJD가 아닌 것으로 나타났다. 이들 중 AD는 50%나왔고, 혈관성치매가 12%로 다음을 차지 하였다.[7] 이들 AD 환자의 50%와 DLB환자의 70%에서 myoclonus와 추체외로 증상이 관찰되었다. DLB 환자는 진단 후 비교적 빠른 진행(3년)을 보이는데 일부 환자는 진단 후 1년 이내에 사망하고 뇌파 검사에서 periodic sharp wave를 보여 CJD와 혼동 되기도 한다.[8] Frontotemporal dementiam motor neuron disease (FTD-MND) 환자도 CJD로 오인되는데 진단으로부터 사망까지 비교적 짧은 경과를 보이고(2.3년) 빠르게 진행하는 인지기능, 운동기능 손상을 보이기 때문이다. 이미 진단 받은 퇴행성 치매환자들이 빠르게 나빠 진다면 많은 경우 대사성질환, 감염질환, 탈수, 약물이 이차적인 원인이 되지 않을 까 항상 생각하고 이에 대한 검사를 진행해야 한다. 이들 신경퇴행성 치매 환자들을 CJD와 감별하는 가장 좋은 방법은 MRI DWI와 FLAIR hyerintensity가 있는 지 여부이다.

결 론

RPD의 원인으로는 다양한 분류에 속하는 많은 질병이 있고 다양한 임상 양상을 보인다. RPD의 가장 중요한 감별질환은 CJD이지만 기타 다른 질환들을 감별하기 위해서는 혈액검사, 뇌파검사, 뇌영상검사, 뇌척수액검사, 종양항체검사, 면역항체검사, 뇌생검 등 많은 검사를 시행해야 한다. RPD에 속하는 흔하지 않는 다양한 질환을 효과적으로 감별진단하기 위해서 임상의는 체계적이고 표준화된 접근방법을 이용하여 검사를 진행해야 한다.

REFERENCES

1. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL.

Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008;64:97-108.
2. Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Neurol Clin* 2007;25:783-807.
3. Rosenbloom MH, Atri A. The evaluation of rapidly progressive dementia. *Neurologist* 2011;17:67-74.
4. Toris GT, Bikis CN, Tsourouflis GS, Theocharis SE. Hepatic encephalopathy: an updated approach from pathogenesis to treatment. *Med Sci Monit* 2011;17:RA53-63.
5. Vedeler CA, Storstein A. Autoimmune limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2009;:63-67.
6. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, Johnson DY, Miller BL, Geschwind MD. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology* 2011;76:1711-1719.
7. Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, Blevins JE, Gambetti P, Leigh RJ, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2011;70:437-44.
8. Haïk S, Brandel JP, Sazdovitch V, Delasnerie-Lauprêtre N, Peoc'h K, Laplanche JL, et al. Dementia with Lewy bodies in a neuropathologic series of suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:1401-4.

Creutzfeldt-Jakob병

김 은 주
부산대학교 의과대학 신경과학교실

Creutzfeldt-Jakob Disease

Eun-Joo Kim, MD
Departments of Neurology, Pusan National University School of Medicine and Medical Research Institute, Busan, Korea

정상 프라이온단백질(PrP^{c})로부터 변형된 프라이온(PrP^{sc})에 의해 유발되는 프라이온병(prion disease)은 동물과 사람에게 각각 발생할 수 있다.[1] 동물프라이온병에는 면양떨림병(scrapie), transmissible mink encephalopathy, Chornic wasting disease, 소해면모양뇌병증(bovine spongiform encephalopathy: BSE), Exotic ungulate spongiform encephalopathy, Feline spongiform encephalopathy, Zoo primate spongiform encephalopathy가 있고, 사람프라이온병에는 산발 Creutzfeldt-Jakob병(sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: sCJD), 가족성Creutzfeldt-Jokob병(familial Creutzfeldt-Jokob disease: fCJD), 의인Creutzfeldt-Jokob병(iatrogenic Creutzfeldt-Jokob disease: iCJD), 변이형Creutzfeldt-Jokob병(variant Creutzfeldt-Jokob disease: vCJD), 쿠루(Kuru)가 있다.[2]

Creutzfeldt-Jokob병(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)은 사람프라이온병(human prion disease) 중 가장 흔하게 발생하는 신경퇴행성치매로 프라이온(PrP^{sc})의 형성방법에 의해 다음과 같이 나뉜다.

산발Creutzfeldt-Jakob병(sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: sCJD)

sCJD는 사람프라이온병 중 가장 흔한 형태로 사람프라이온병의 약 85%를 차지하고, 매년 인구 백 만 명당 한 명꼴로 발생한다.[3] 주로 50세와 75세 사이에 발병하고 평균발병나이는 60세이다. 남녀 발생빈도는 동일하다. 초기증상은 i)비특이적인 전신증상(피로, 수면장애, 식욕저하등), ii)성격변화 혹은 인지기능저하, iii)국소신경학적이상증상으로 대별되고, 급속도로 진행하여 이환된 환자의 90%가 증상발생 일년 이내에 사망한다.[4] 자기공명영상(magnetic resonance imaging: MRI)의 확산강조영상(diffusion weighted image: DWI)과 액체감쇠역전회복영상(fluid-attenuated inversion recovery imaging: FLAIR)에서 뇌피질과 기저핵의 고신호변화, 뇌척수액에서의 14-3-3단백의 검출, 뇌파검사에서 주기예파복합체(periodic sharp wave complex: PSWC)의 확인이 진단에 도움을 준다.[4] 신경병리학적으로, 신경세포소실, 신경세포체와 수상돌기 내 공포화(vacuolization)로 인한 해면모양(spongiform)변화가 피질과 심부핵에 관찰된다.[1]

가족성Creutzfeldt-Jokob병(familial Creutzfeldt-Jokob disease: fCJD)

fCJD는 프라이온단백질유전자인 PRNP의 보통염색체우성돌연변이로 발생하고 사람프라이온병의 약 10-15%를 차지한다.[3] PRNP는 20번 염색체 단완에 존재하는데 현재 50개 이상의 돌연변이가 발견되었고 가장 흔한 것은 200번 코돈의 glutamic acid가 lysine으로 치환된 점돌연변이(E200K)이다.[5] 돌연변이의 종류에 따라 다양한 표현형으로 발현되지만, 일반적으로 sCJD에 비해 평균 발병나이가 어리고, 유병기간이 긴 특징이 있다. 저자는 180번 코돈의 valine이 isoleucine으로 치환된 점돌연변이(V180I)를 가지는 fCJD를 국

Eun-Joo Kim, MD
Department of Neurology, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine and Medical Research Institute, 1-10 Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel : +82-51-240-7829 Fax:+82-51-245-2783
E-mail : eunjookim@pusan.ac.kr

내최초로 보고하였는데, V180I를 갖는 fCJD환자들은 i) 늦은 나이에 발병 ii) 가족력이 없음 iii) 진행속도가 비교적 느림 iv) 전형적인 CJD 뇌파를 보이지 않음 v) MRI DWI에서 두정-후두엽고랑(parietooccipital sulcus)의 후방부는 고신호강도가 관찰되지 않음 등의 특징적 임상소견을 보인다.[6] Gerstmann-Sträussler-Scheinker증후군(Gerstmann- Sträussler-Scheinker syndrome: GSS)은 102번 코돈의 proline이 leucine으로 치환된 점돌연변이에 의해 발생한다.[3] 20-40대의 젊은 나이에 진행성 소뇌실조, 강직하반신불완전마비(spastic paraparesis)가 발생하고 유병기간이 5-11년으로 긴 것이 특징이다. 최근, 국내에서도 느리게 진행하는 보행실조와 치매증상을 보인 46세 여자 GSS환자가 보고되었다.[7] 치명적가족불면증(Fatal familial insomnia: FFI)은 178번 코돈의 aspartic acid가 asparagine으로 치환된 점돌연변이에 의해 발생한다.[3] 자율신경이상증상, 진행성불면증, 이상행동과 치매로 발현한 남자 35세 FFI환자가 국내 최초로 보고되었다.

의인Creutzfeldt-Jokob병(iatrogenic Creutzfeldt-Jokob disease: iCJD)

iCJD는 PrP^{sc}에 오염된 생체조직 가령, 혈액, CJD에 이환되었던 시신에서 추출한 각막 및 경막 이식, 성장호르몬 주입 혹은 외과적 기구(뇌내전극) 등을 통해 발생한다.[8] 2011년, 23년전 좌측 전두엽 부위 수막종을 제거한 후 Lyodura®로 경막 이식한 54세 여자 iCJD환자가 국내에서 처음으로 보고되었다.[9] 현재까지 경막이식과 관련된 iCJD환자는 약 200여명이 보고되었고 이중 50%가 일본에서 보고되었으며, 135명의 환자가 2009년 11월 이후 보고되었다.

변이형Creutzfeldt-Jokob병(variant Creutzfeldt-Jokob disease: vCJD)

vCJD는 1995년 영국에서 처음으로 보고 되었다. 발병연령이 평균 29세로 어리고, 정신과적증상, 이상감각증상, 소뇌실조 등이 질환 초기부터 두드러지는 등, 기존의 sCJD와는 구별되는 임상증상을 나타낸다. 역학조사, 병리조사, 및 생화학연구를 통하여 vCJD는 BSE에 이환 된 쇠고기를 섭취한 사람에게서 발생하고, 120번 코돈의 methionine 동형접합성(homozygosity)을 갖는 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 vCJD이환에 민감하다는 사실이 밝혀졌다.[10,11] 2000년부터 2003년동안 영국에서만 150명이상의 vCJD환자가 보고되었고, 오염된 식품의 유통을 차단한 이후부터는 그 발생률이 감소하고 있다. vCJD환자는 우리나라에서 보고된 바 없다.

쿠루(Kuru)

1957년경 New Guinea의 부족에서 죽은 사람의 뇌조직을 먹는 종교의식으로 인해 비롯되었다. 진행성 소뇌실조와 인지기능장애 등의 증상이 발생한다.[12] 쿠루는 시신을 먹는 종교의식을 금지하고 난 이후부터 더 이상 발생보고가 없다.

REFERENCES

1. Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol* 2005;4:635-642.
2. Venneti S. Prion diseases. *Clin Lab Med* 2010;30:293-309.
3. Aguzzi A, Baumann F, Bremer J. The prion's elusive reason for being. *Annu Rev Neurosci* 2008;31:439-477.
4. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008;64:97-108.
5. Aguzzi A, Sigurdson C, Heikenwaelder M. Molecular mechanisms of prion pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2008;3:11-40.
6. Yang TI, Jung DS, Ahn BY, Jeong BH, Cho HJ, Kim YS, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *J Korean Med Sci* 2010;25:1097-1100.
7. Park MJ, Jo HY, Cheon SM, Choi SS, Kim YS, Kim JW. A case of gerstmann-sträussler-scheinker disease. *J Clin Neurol* 2010;6:46-50.
8. Aguzzi A, Glatzel M. Prion infections, blood and transfusions. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:321-329.
9. Kim HL, Do JY, Cho HJ, Jeon YC, Park SJ, Ma HI, et al. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: the first case in Korea. *J Korean Med Sci* 2011 ;26:1515-1517.
10. Mallucci G, Collinge J. Update on Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:641-647.
11. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997;278(5336):245-251.
12. Liberski PP, Brown P. Kuru-fifty years later. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41:548-556.

자가면역 뇌병증

윤 영 철
중앙대학교 의과대학 신경과학교실

Autoimmune Encephalopathies

Young Chul Youn, MD, PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Rapidly progressive dementia is one of the diverse clinical manifestations of autoimmune encephalopathies. Because the cognitive and neuropsychiatric symptoms can develop subacutely over weeks or months, and most of them are treatable, it is important to evaluate and diagnose these patients quickly. For efficient approach to the rapidly progressive dementia, this review summarizes recent advances in autoimmune encephalopathy that could be the cause.

Key Words: Dementia, Autoimmune, Encephalopathy

서 론

자가면역 뇌병증(autoimmune encephalopathy)은 임상양상과 그 치료에 대한 반응이 다양하고, 다른 다양한 자가면역질환과 관련이 있다. 최근 새로운 신경원 세포에 특이적인 자가면역항체가 발견되면서, 질환을 좀 더 정확하게 분류할 수 있게 되고, 이런 항체와 관련된 임상적, 병리적 현상을 이해하는데 기여해 왔다. 자가면역 뇌병증은 크게 3가지 분류하게 되는데, 하시모토 뇌병증(Hashimoto's encephalopathy)과 같은 자가면역 뇌병증(nonspecific autoimmune encephalopathy)과 부종양성 뇌병증(paraneoplastic encephalopathy), 중추신경계 혈관염성 뇌병증(vasculaitis related encephalopathy)이 있다.

1. 자가면역 뇌병증(autoimmune encephalopathy)

자가면역 뇌병증은 다른 자가면역질환과 마찬가지로, 남자보다는 여자에서 더 흔하다. 자가면역 뇌병증에 특이적인 항체나 부종양성 질환과 관련된 항체는 비교적 젊은 환자에서 나오는 경향이 있고, 중년 이후에는 비특이적인 형태의 항체 발견된다. 최근 한 보고에 의하면 자가면역 뇌병증의 발병 평균연령은 59±12.1세이며, 증상발현은 90% 이상에서 1주에서 6주에 걸쳐 아급성으로 진행하며, 증상의 기복을 보이는 것으로 알려져 있다.[1] 그 외에 전신성 자가면역질환을 동시에 갖는 경우도 48%에 이른다.

1) 임상증상

임상 증상은 인지기능의 모든 영역이 손상으로 나타날 수 있으며, 기억장애가 많은 환자에서 보이고, 신경정신증상(neuropsychiatric symptom)은 반 이상에서 있다. 드물게 전두측두치매의 증상이 보고되기도 하였다.[2] 다른 흔한 임상증상으로는 환각, 두통, 과도한 졸리움, 언어장애, 뇌졸중 같은 증후 등이 있다. 그 외에 우울이나, 성격변화, 불안, 감정의 불안정이 있으며, 인지장애나 경련 증상보다 먼저 발생한다.[3,4] 경련은 부종양성 변연계 뇌염(paraneoplastic limbic encephalitis)에서 더 흔하며, 항경련제에 잘 반응하지 않는 경우가 보고되고 있다.[5]

2) 검사 소견

진단은 임상소견에 기초하고, 혈액에서 자가면역질환을

Young Chul Youn, MD, PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Chung-Ang University Neurology, Chung-Ang University Hospital, Heukseok-ro 102, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea
Tel: +82-2-6299-1501 Fax: +82-26299-1493
E-mail: neudoc@cau.ac.kr

확인하는 것이다. 뇌척수액검사에서 염증 소견과 뇌파의 비특이적인 서파를 확인할 수 있으며, 드물지만, 자기공명영상(MRI)에서 뇌막의 조영증강 혹은 FLAIR (fluid attenuated inversion-recovery)에서 고신호강도를 볼 수 있다.

자가면역 뇌병증보다는 감염, 독성, 대사, 혈관성질환 등 다른 뇌병증이 발생빈도가 높기 때문에 이들을 우선 배제하여야 한다. 검사항목으로는 CBC (complete blood cell count), ESR (erythrocyte sedimentation rate), C-reactive protein, 소변검사, 신기능검사, 간기능검사, 갑상선기능검사, 비타민 B12, 암모니아, 감염과 자가면역, 부종양성 항체의 검사 등을 시행한다. 비특이적 자가면역질환의 표지자로 antinuclear antibody (ANA)와 antibodies to the extractable nuclear antigen (ENA), antineutrophil-cytoplasmic antibody (ANCA)가 선별검사로서 도움이 된다. Thyroid peroxidase (TPO) 항체가 자가면역질환의 유용한 표지자이지만, 병원성으로 여겨지지는 않고, 치료의 반응도 예측하지 못한다.[1,6] 더욱이 rheumatoid factor나 antiphospholipid antibody라 하더라도 비특이적으로 증가할 수 있다.

뇌척수액검사는 감염이나 종양에 의한 뇌염을 배제하는 것뿐만 아니라, 척수강 내의 염증을 확인하는데 중요하다. 척수액에서 감염이 배제된 경도의 세포증가증과 경도 혹은 중등도의 단백의 증가는 자가면역 뇌병증을 의심할 수 있는 단서가 되고, 면역치료요법에 대한 반응을 예측할 수 있게 해준다.[1] 그러나, 많은 환자들에서 단지 세포증가증이 없이 단백만 경도로 증가하는 경우가 있기 때문에 oligoclonal band나 IgG index와 같은 다른 염증표지자를 같이 확인하는 것이 좋다. neuron specific enolase가 증가할 수 있으나 이 또한 비특이적이다.

MRI는 뇌병증을 일으키는 혈관성질환, 종양, 다른 구조적 질환을 배제하는 데 유용하다. 자가면역 뇌병증의 MRI소견은 대부분 정상이지만, 종종 내측두엽(medial temporal lobe)에 이상소견을 보이기도 한다. 일부 환자에서는 피질하백질의 이상과 확산강조영상(diffusion weighted image)에서 피질 또는 기저핵의 고신호강도가 크로이츠펠트-야곱병(Creutzfeldt–Jakob disease)과 유사하게 나타날 수 있다. gadolinium을 주입하는 경우 약 7%의 환자에서 뇌수막의 조영증강이 보일 수 있다. PET이나 SPECT에서 동위원소 추적자(tracer)의 섭취율이 전반적 혹은 부분적으로 떨어진다.[1]

뇌파는 비경련성 간질중첩증 혹은 불현성 경련을 배제하는 데 유용하지만, 자가면역 뇌병증에서 중첩성 간질이 보고되고 있다.[7] 측두엽의 미만성 서파와 간질파가 가장 흔한 소견이다. 면역치료 후에 임상 증상이 호전되면서, MRI와 기능적 뇌영상, 뇌파의 이상이 소실되거나 감소되는 것이 자주 관찰 된다.

자가항체는 혈청과 뇌척수액 시료에서 검사를 시행한다. 신경원 특이적인 자가항체를 확인하는 것으로 진단과, 면역치료에 대하 예후를 예측하게 하고, 부종양성 뇌병증의 경우에는 종양을 찾는 단서가 된다. 또한 자가면역 뇌병증이 있는 경우 환자의 25%에서 악성종양과 관련이 있으며, 유방암과 소세포폐암이 가장 흔하게 발견되고 있다. 따라서 자가면역 뇌병증으로 진단된 환자는 악성종양에 대한 선별검사를 시행할 필요가 있다. 그러나 많은 경우는 이들 자가항체 검사에서 음성이 나온다.[1] NMDA 수용체에 대한 항체와 같은 일부 자가항체는 악성종양과 관련이 있고, 부종양성 변역계 뇌염임을 알려준다. 반면에 voltage-gated potassium channel 복합체에 대한 항체는 단지 환자의 11%만이 종양과 관련되어있다. [8] 한편, cationic channel에 대한 자가항체 확인함으로써 자가면역 뇌병증 환자에서 치료에 대한 반응을 예측할 수 있다. [1]

자가면역 뇌병증의 가장 흔한 임상증상은 빠르게 진행하는 치매이기 때문에, 크로이츠펠트-야곱병과(더욱이 근간대성경련을 동반하면 더욱) 혼돈할 수 있다. 크로이츠펠트-야곱병의 MRI나 뇌파소견을 보일 수 있어, 진단이 내려지지 않았더라도 빠르게 진행하는 치매가 있는 경우에는 자가항체검사를 하고, 경험적으로 5일정도 methylprednisolone을 주사하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 드물지만, 자가면역 뇌병증이 만성적으로 진행하는 인지기능의 장애 형태로 나타나, 알츠하이머병(Alzheimer's disease)과 전두측두치매(frontotemporal dementia)와 감별이 필요하다.

검사 및 임상적으로 자가면역 뇌병증으로 생각되어, 스테로이드 치료를 하였으나 그 효과가 미미하거나, 뚜렷하지 않을 때는 혈액학적 검사와 뇌파, 뇌척수액검사의 이상에도 불구하고, 확진을 위해 뇌 생검이 필요할 수 있다. 뇌생검을 시행하면 혈관주위에 임파구의 침착(perivascular lyphocytic infiltration)을 확인할 수 있다.

3) 치료

발생빈도 및 유병률이 낮아, 무작위 대조군 연구는 없는 상태이다. 다행히, 종양이 없는 상태에서는 스테로이드 치료에 빠르게 반응하고 치료가 잘 된다. 하지만, 일부 연구에서 늦게 면역치료를 하는 경우에 치료에 대한 반응이 좋지 않아, 빠른 진단과 치료가 강조되고 있다.

자가면역 뇌병증이 의심되는 경우 초기 치료는 고용량의 부신피질호르몬제를 투여하는 것이다. 두 가지 방법이 추천되는 데, 하나는 1000mg methylprednisolone을 5일간 정맥주사하는 것이고, 다른 방법은 prednisolone 초기용량 60-120mg으로 복용하기 시작하고, 2주에 걸쳐서 40mg으로 감량하는 것이다. 이후에 증상에 따라서 복용여부를 결정하는데, 전형적으로는 최소 1년은 유지한다. 대부분은 4주 내에 반응을 보이나, 1년까지 증상이 지속된 경우도 보고되고 있다.

진단이 의심스러운 경우에도 진단겸 치료 목적으로 스테로이드를 시도해 볼 수 있다.

스테로이드를 투여받지 못할 환자의 경우는 면역글로불린(IVIg)를 0.4g/Kg를 3-5일간 정맥주사하고, 이후에는 6주간 2주마다 한차례씩 맞는다. 다른 방법으로 혈장교환술(plasma exchange)가 도움이 된다는 보고도 있다.

급성기 치료에 잘 반응한 환자라 하더라도 지속적으로 재발하는지 혹은 치료의 부작용이 있는지 관찰하면서, 부신피질호르몬제는 감량해 간다. 매일 혹은 격일 요법이 있지만, 1주일에 1번 몰아서 주는 경우도 있다. 매일 칼슘과 비타민 D를 복용하도록 하고, 소화기 궤양을 예방하고, 고혈당이 되지 않도록 모니터한다. 스테로이드를 좀 더 빨리 감량하기 위해서, azathioprine이나 mycophenolate 투여가 도움이 된다. 이 경우에는 complete blood cell count와 간기능 및 신기능을 잘 모니터해야 한다. cyclophosphamide, 혈장교환, rituximab은 재발이나 다른 면역 억제치료를 견디지 못하는 환자에서 적용할 수 있다.

뇌병증이 있는 모든 환자에게 그 원인이 확인되기 전이라도 경험적으로 thiamine을 미리 투여하는 것이 특히 알콜중독이나, 위장관 우회술 등으로 베르니케 뇌병증(Wernicke's encephalopathy)의 위험성이 있는 경우에 필요하다.

비특이적 자가면역 뇌병증은 일반적으로 부종양성 뇌병증이나, 혈관염성 뇌병증보다 치료에 더 잘 반응하여, 많은 환자의 경우, 고용량의 부신피질 호르몬제에 수 일 내에 뚜렷한 호전을 보이는 경향이 있다.

2. 부종양성 뇌병증 (paraneoplastic encephalopathy)

부종양성 뇌병증은 주로 항신경원항체(anti-neuronal antibody)와 관련되어 나타나며, 이는 limbic encephalopathy (LE)를 일으키게 된다. 많은 경우에는 그 원인 악성종양이 발견되지 않은 상태에서 발병한다. 가장 흔한 LE의 증상[3] 역시 빠르게 진행하는 치매이다. 그 외에 우울이나, 성격변화, 불안, 감정의 불안정이 있으며, 인지장애나 경련 증상보다 먼저 발생한다.[3,4] 아급성 혹은 빠르게 진행하는 치매와 추체외로계 증상 혹은 소뇌증상이 발생하는 경우에는 부종양증후군(paraneoplastic syndromes)을 고려해야 한다. 이들 증후군들은 항체가 항상 발견되는 것은 아니지만, 부종양성 항체를 혈청이나 뇌척수액에서 찾아냄으로써 확진할 수 있게 된다.[9,10] 그리하여, 숨은 악성종양을 찾아내고 치료하는 데 도움을 준다. 특정 항체가 특정 종양을 나타내는 데, 예를 들면, anti-Hu와 anti-CV2 항체는 소세포폐암 (small-cell lung cancer)을, anti-Ma2는 고환암(testicular cancer)을, anti-N-methyl-D-aspartate receptor는 난소기형종(ovarian teratoma)을 반영한다.[11,12]

LE 환자의 일부에서는 voltage-gated potassium channel 항체와 관련이 있고, 항이뇨호르몬 과다분비증(inappropriate antidiurectic hormone)으로 인한 저나트륨증으로, 얼굴과 사지의 연축(twitching)과 경련을 일으키기도 한다. T2 강조영상에서 내측 측두엽의 고신호강도를 보인다. 세포내 항원에 대한 항체(eg, Hu, Ma2, CV2, and amphiphysin)보다는 세포막에 반응하는 항체(예, voltage-gated potassium channel)가 좋은 치료반응의 척도가 된다. 즉, 세포막항원에 대한 항체를 갖는 경우가 치료에 잘 반응한다.[3,13]

3. 하시모토 뇌병증 (Hashimoto encephalopathy)

하시모토 뇌병증은 흔하지 않지만, 하시모토 갑상샘염(Hashimoto's thyroiditis)와 관련이 있고, 치료가 가능한 뇌병증이다.[14-16] 의식의 변화와 경련, 추체외로증상, 운동실조, 뇌졸중의 증후를 보이며, 정신증상도 흔하다. 환자의 70-85% 정도로 여자에게서 더 빈도가 높다.[14,15] 진단은 항갑상샘글로불린(anti-thyroglobulin)이나 항갑상샘과산화효소(antithyroperoxidase)와 같은 항갑상샘 자가항체가 현저하게 상승되어 있는 것을 확인함으로써 할 수 있다. 환자는 갑상샘의 기능이 정상상태이거나, 임상적으로 나타나지 않은 갑상샘기능저하 또는 항진증이 있을 수 있다.

진단은 갑상샘의 기능이 정상화되도록 교정한 후에 가능하다.[14] 크로이츠펠트-야곱병처럼 Triphasic or periodic sharp waves가 뇌파에서 보일 수 있으나,[15,17] 크로이츠펠트-야곱병의 전형적인 MRI 소견은 보이진 않는다.[15,18,19] 치료는 면역억제제이다.

4. 원발성 중추신경계 혈관염(primary CNS vasculitis)

원발성 중추신경계 혈관염은 두통과 의식의 변화, 국소신경학적 증후를 보이고, 뇌척수액에서 세포증가증이 동반된다.[20] 그

외 혈관염으로는 중추신경계의 육아종성혈관염(granulomatous angiitis), 결절성다발동맥염(polyarteritis nodosa), 사르코이드증(sarcoidosis), 전신성홍반성낭창(systemic lupus erythematosus), 쇼그렌증후군(Sjögren's syndrome), 베체씨병(Behçet's disease), 과다호산구증가증후군(hypereosinophilic syndrome), 사립체 병(mitochondrial disease) 가 있다.[21-25]

중추신경계 혈관염의 혈액검사는 정상이며,[26] 크로이츠펠트-야곱병과 같은 빠르게 진행하는 다른 치매와 구분할 수 있는 점은 전신증상과 MRI 소견이다. 즉, 서로 다른 시기의 다발성경색과 뇌출혈, 뇌혈관조형술이나 뇌수막 생검이 진단에 도움이 된다. 치료는 면역억제이다.

5. 사르코이도시스(Sarcoidosis)

사르코이도시스는 다양한 신경학적 증상을 보일 수 있으며, MRI소견도 다양해서, 정상이거나, 조영증강된 육아종(granuloma)가 보이거나, T2강조 MRI에서 고신호강도를 보이며, 조영증강을 동반하기도 한다. 또한 기저연수막(basilar leptomeninges)의 두꺼워지고, 크로이츠펠트-야곱병과 같이 확산강조영상에서 고신호강도를 보이기도 한다. 전신적인 림프절병증(lymphadenopathy)나 흉부 CT에서 폐문 림프절병증(hilar lymphadenopathy)를 확인하는 것이 진단에 도움이 된다. 척수액검사는 정상일 수 있으나 단백과 세포가 증가한다. 뇌척수액의 angiotensin-converting enzyme의 특이도와 감수성은 없어, 단지 50%의 환자에서 만 볼 수 있다. 확진은 조직검사이다.

REFERENCES

1. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Boeve BF, Trenerry MR, Tan KM, et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clin Proc* 2010;85:881-897.
2. Lyons MK, Caselli RJ, Parisi JE. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis as a cause of potentially reversible dementia: report of 4 cases. *J Neurosurg* 2008;108:1024-1027.
3. Tuzun E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13:261-271.
4. Vernino S, Geschwind M, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. *Neurologist* 2007;13:140-147.
5. Johnson N, Henry C, Fessler AJ, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2010;75:1480-1482.
6. Schott JM, Warren JD, Rossor MN. The uncertain nosology of Hashimoto encephalopathy. *Arch Neurol* 2003;60:1812; author reply 1812.
7. Duffey P, Yee S, Reid IN, Bridges LR. Hashimoto's encephalopathy: postmortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology* 2003;61:1124-1126.
8. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-785.
9. Dropcho EJ. Update on paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2005;18:331-336.
10. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123 (Pt 7):1481-1494.
11. Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004;56:715-719.
12. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
13. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:381-385.
14. Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff BJ, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:172-176.
15. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006;63:197-202.
16. Chong JY, Rowland LP. What's in a NAIM? Hashimoto encephalopathy, steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, or nonvasculitic autoimmune meningoencephalitis? *Arch Neurol* 2006;63:175-176.
17. Henchey R, Cibula J, Helveston W, Malone J, Gilmore RL. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1995;45:977-981.
18. McCabe DJ, Burke T, Connolly S, Hutchinson M. Amnesic syndrome with bilateral mesial temporal lobe involvement in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000;54:737-739.
19. Bohnen NI, Parnell KJ, Harper CM. Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1997;49:246-247.
20. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62:442-451.
21. Moore PM, Richardson B. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

1998;65:10-22.
22. Younger DS, Hays AP, Brust JC, Rowland LP. Granulomatous angiitis of the brain. An inflammatory reaction of diverse etiology. *Arch Neurol* 1988;45:514-518.
23. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998;245:766-776.
24. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behcet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:18-22.
25. Briani C, Baracchini C, Zanette G, Zanusso G, Carollo C, Monaco S. Rapidly progressive dementia in hypereosinophilic syndrome. *Eur J Neurol* 2001;8:279-280.
26. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, Barbaro NM, McDermott MW, Hilton JF, et al. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *J Neurosurg* 2007;106:72-75.

약물 유발 인지장애

박 기 형
가천대학교의과대학 신경과학교실

Drug-Induced Cognitive Impairment

Kee Hyung Park, MD, PhD
Department of Neurology, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

The etiology of cognitive impairment is multifactorial, however, drugs are important cause of delirium and dementia, especially elderly people. Delirium is the cognitive disturbance most clearly associated with drug toxicity, but dementia has also been reported. Almost all drugs can affect cognitive functions but, certain drugs can make more commonly effect on it. Anticholinergic medications are important causes of delirium. Psychoactive drugs and Long-acting benzodiazepines are also important causes of acute or chronic cognitive impairment. Chronic alcohol abuse, toxic substances, including heavy metals, solvent are well known causes of dementia like symptoms. The medicines requires special care to prescribe to elderly. Starting low dose and slow titration is the best way to escape drug induced cognitive impairment.

Key Words: Drugs, Cognitive imprairment, Delirium, Alzheimer's dementia

서 론

일반적으로 치매는 함은 65세 이상에서 발생하는 퇴행성 치매를 일컫는다. 하지만 치매의 원인은 70여 가지에 이를 정도로 다양하며, 약물과 독성물질 또한 하나의 원인이 된다.

독성물질에 노출되거나 약물에 의한 인지장애는 섬망 증상을 흔히 유발할 수 있으나, 치매에 대해서는 정확한 수가 알려져 있지 않고, 상대적으로 매우 적을 것으로 생각된다. 이것은 아마도 유병률도 낮을 뿐 아니라 독성물질과의 명확한 인과 관계를 규명하기 힘들기 때문일 것이다. 하지만 몇 가지 약물에 대해서는 기존에 잠재해 있던 알츠하이머병을 악화시키거나 치매 발병의 역치를 낮추는 효과에 대해서 입증이 되어 있다. 일반적으로 약제는 급격한 인지장애를 일으키는 섬망에서 중금속중독과 같이 빠른 진행을 보이는 치매 증상을 보일 수 있지만 서서히 진행하는 경우도 있다. 그러므로 본 논고에서는 빠르게 진행되는 치매의 원인으로서의 약물뿐 아니라, 독성물질과 연관된 치매에 대해서 고찰하고자 한다.

Kee Hyung Park, MD, PhD
Department of Neurology, Gachon University Gil Hospital,
1198 Gu Wal dong, Namdong-gu, Inchun 405-760, Korea
Tel: +82-32-460-3346 Fax: +82-32-460-3344
E-mail: khpark@gachon.ac.kr

본 론

1. 약물

노령일수록 젊은 사람들에 비해 약물에 의한 인지장애가 더 흔하다는 것은 주지의 사실이다. 섬망이 약물독성으로 가장 흔히 나타나는 증세이지만 치매와 유사한 증상을 일으킬 수도 있으며, 특히 여러가지의 약제를 복용할 때 더 높은 위험성을 갖는다. 모든 치매환자의 약 2-12%에서 약물에 의한 독성을 보인다는 보고가 있을 정도로 생각보다 드물지 않은 증상이다.[1-3]

정신작용약물은(psychoactive drugs) 인지장애를 일으킬 수 있는 약물 중 가장 잘 알려져 있는 약제 인데, 벤조디아제핀, 아편유사제, 항정신병약제, 항파킨슨약제 사용 후 섬망이 나타나는 것이 보고되어 왔다.[4-6] 물론 섬망이 명백한 치매보다 더 흔하기는 하지만 점진적인 인지기능의 악화로 인한 치

매증상 역시 벤조디아제핀 사용 후 나타나는 경우가 보고되었고 항정신병약제도 이전에 치매를 진단받은 환자에서 인지 저하를 가속화시킬 수 있다는 보고가 있다.[4,2,7,8] 하지만 약물이 치매의 직접적인 원인인지, 아니면 임상적으로 발현되지 않고 있던 환자의 기존의 치매의 병리를 악화시키거나 발현의 역치를 낮추기 때문인지는 명확히 밝히기 힘들다. 그러나 고령의 환자들은 이러한 약물에 민감하게 반응할 가능성이 높고, 특히 우울증이 동반된 환자들은 더욱 위험성이 높아진다.[9,10]

고령의 우울증 환자에서 amitriptyline, imipramine, nortriptyline 같은 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)를 사용할 때에는 주의를 요한다. 그 이유는 삼환계 항우울제가 콜린성 수용체 억제 작용을 통해 인지 장애를 일으킬 뿐 아니라 우울증 환자의 인지 저하를 악화 시킬 수 있다기 때문이다.[11] 상대적으로 인지장애가 적은 선택적세로토닌재흡수억제제(Selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRIs)는 정상 고령자나 고령의 우울증 환자에서 인지 장애를 흔하게 일으키지는 않는 것으로 보인다.[12,13] 하지만 MAOI (monoamine oxidase inhibitors)나 clomipramine 또는 selegiline 등을 SSRI와 함께 사용하는 경우에는 세로토닌증후군(serotonin syndrome)을 유발하여 섬망, 자율신경계이상과 강직 등을 보일 수 있다. 벤조디아제핀계통, 특히 작용시간이 긴 제형일수록 섬망과 치매의 유발요인으로 작용할 수 있다. 과용량의 벤조디아제핀(디아제팜 5mg/day 혹은 그 이상)을 복용하는 경우 특히 섬망이 잘 생길 수 있으며, 역설적으로 약물을 중지할 때도 흔히 섬망이 나타날 수 있다.[1,3]

그 외의 항콜린성 약물이 인지능력에 영향을 줄 수 있으며, 치매환자에서 더 심각하게 나타날 수 있다. 특히 노령자에서 흔하게 처방되는 약제들(예를 들어 cimetidine, prednisone, digoxin, furosemide) 중 상당수가 항콜린성 효과를 가지고 있다.[14,15] 항콜린성(무스카린 억제성, muscarinic-blocking) 약제들은 궤양, 요실금, 설사, 위장관 연축, 멀미, 히스타민 작용, 심부정맥 등을 치료하는데 쓰인다. 그런데 고령 환자들은 이런 약제를 동시에 여러가지 처방 받아 복용하는 경우가 많고 알러지, 감기, 불면증 등에 쓰이는 diphenhydramine (Benadryl), chlorpheniramine (Chlor-Trimeton)나 궤양 치료제인 rantidine (Zantac), cimetidine (Tagament) 같이 항콜린성 작용을 가지는 일반매약들도 널리 쓰이고 있기 때문에 항콜린성 작용의 누적 효과의 가능성도 고려하여야 한다.[16] 개개의 약물의 항콜린성 효과는 크지 않지만 여러 약물을 한꺼번에 복용하는 경우에는 경도의 인지저하를 초래할 수 있기 때문이다. 특히 콜린성 감수성은 일반인 보다 노인에서 더 크게 나타나며, 알츠하이머병, 파킨슨병에서의 치매, 혈관성 치매 등의 치매 환자에서 더 두드러질 수 있다.[17,18]

2. 알코올 성 치매

과도한 음주를 하는 사람에서 인지장애가 발생한다는 것은 잘 알려진 사실이다. 대표적인 질환이 급성인지장애를 보이는 베르니케-코르사코프 증후군(Wernicke-Korsakoff syndrome, WKS)이다. 장기간 과도한 음주를 한 환자에서 나타나는데, 주로 중년의 나이에 발생하며, 안구운동장애, 실조증, 그리고 인지장애를 특징으로 하며, 티아민의 결핍과 관련이 있다. 하지만 알코올중독 환자들 중 많은 수에서 급성의 WKS 의 증상을 보이지 않는데, 이것은 아마도 영양상태를 잘 유지한 때문일 것이다. 연구에 따르면 29%에 해당하는 치매환자들이 알코올남용과 관련되어 있으며 술과 관련된 질환으로 치료받는 환자들 중 23%가 치매에 걸린다는 연구결과가 있다.[19-21] 또한 알코올 중독 치료를 받은 노인들을 대상으로 한 연구에서 25.6%가 DSM-IV의 알코올 유발성 지속성 치매의 기준에 합당한 것으로 나타났다.[22] 1998년에 만들어진 알코올과 연관된 치매(alcohol related dementia; ARD) 진단기준에 의한 연구를 보더라도 ARD의 유병률은 약 7% 정도이며, 치매환자의 10.1%가 ARD라고 하였다.[23]

알코올은 짧은 기간으로 보면 모든 연령대에 인지저하를 유발할 수 있으며, 이것은 주로 실행력과 기억력에 관계가 있다.[24,25] 하지만 알코올은 젊은 사람들보다는 노년의 음주자에게 더 영향을 미는 것으로 알려져 있으며, 인지기능이 발생하기 이전에 최소한 5년 이상 지속적으로 과도한 알코올 남용의 병력이 있으면 알코올성 치매로 진단할 수 있다.[23] 알코올성 치매는 알츠하이머병과의 감별이 중요한데, 이는 두 질환의 치료적 접근과 예후가 매우 다르기 때문이다. 일반적으로 알코올성 치매에는, 일반적인 치매에서 사용하는 인지기능을 향상시키는 아세틸콜린에스터라아제억제제(acetylcholinesterase inhibitors; AChEI)의 사용 보다는 금주를 하는 것 더 효과적이다. 알코올성 치매 환자들은 흔히 인격변화를 보이면서 사회관습에 대한 올바른 인식이 없고, 무감동, 그리고 건전한 판단력에 따른 수행능력의 감소를 보이게 된다. 환자들은 개인위생을 유지하는데 어려움을 겪게 되고, 많은 경우 주변사람들을 힘들게 하는 이상행동과 지속적인 음주로 가족이나 친구들과의 관계를 유지하지 못하게 된다. 신경심리학적 검사에서 알츠하이머병 환자들과는 두드러진 차이를 보인다.[22] 잘 알려진 바와 같이 알츠하이머병 환자는 현저한 기억력 장

애를 특징으로 하고, 질병이 진행되는 과정에서 시공간능력, 언어기능, 그리고 수행력 등의 저하가 관찰된다. 그리고 이러한 변화는 지속적인 약물치료에도 점차 악화되는 경향을 보인다. 반면에 알코올성 치매 환자들은 기억력 보다는 수행능력이나 시공간능력의 저하가 두드러지게 나타나며 상대적으로 경한 언어장애를 보인다.[22,26] 그러나 금주 시에는 어느 정도의 인지기능의 호전을 가져올 수 있고, 이러한 가역성은 젊은 연령에서 더 높게 나타난다. 말하자면 젊은 연령 알코올 중독자들은 금주 후 인지장애가 상대적으로 빨리 회복되는 반면, 노년에서는 회복되지 않거나, 회복된다 하더라도 느린 경과를 보인다.[27-29] 알코올성 치매의 신경병리적 특징은 다양하지만 앞쪽 대뇌와 소뇌의 위축, 그리고 뇌실의 확장이 두드러지고 피질과 백질의 위축이 함께 나타나는 것이 일반적이다.[30]

3. 중금속 중독

여러 종류의 독성물질이 빠르게 진행하는 치매를 일으킬 수 있다. 비소, 수은, 알루미늄, 리튬, 납과 같은 중금속 노출 시에 인지 저하가 발생할 수 있으며, 특히 급성 노출 시 현저하게 나타난다. 대부분의 급성 노출은 몇 시간 혹은 몇 일 동안 진행하는 뇌 병증을 일으키며, 이 경우 수주에서 수개월 동안 진행하게 되는 급성진행성치매와 쉽게 구별할 수 있다. 손상이 가역적일지 여부는 처음 노출 양에 달려있다.

1) 알루미늄

알루미늄 포함하는 투석제로 장기간 투석 받아온 환자들에서 구음장애, 실행증, 근간대경련 등을 증상을 보이면서 급격한 인지저하를 보이는 투석 치매(Dialysis dementia)가 잘 알려져 있다. 환자의 뇌의 변화는 비가역적이며, 지속적으로 투석할 경우 악화될 수 있다. 이러한 증후군은 알루미늄 농도가 높은 수도물이나 음식 등을 장기간 먹었을 경우에도 나타날 수 있다.[31] 알루미늄은 의심의 여지 없이 인지기능을 저하시키지만 일상생활에서 알루미늄에 대한 노출이 알츠하이머 발병을 높이는지에 대해서는 확실한 증거는 없다.[32]

2) 납

치매의 병리중에서 신경독성물질이 하나의 원인으로 작용할 수 있다. 그 중 하나가 납이다. 납과 인지 능력 저하의 연관성은 이전의 납(tetraethyl lead) 노동자들을 대상으로 한 대규모의 연구에서도 뒷받침 된다. 총 535명을 대상으로 하였는데, 이들은 모두 납에 노출된 작업장을 떠난 후 평균 16년이 지난 상태였다. 이들의 뼈에 납 농도가 증가되어 있었고, 그와 비례하여 언어장애와 시각적 기억력의 감소가 관찰되었다. 그리고 언어기능과 시각적 기억능력은 매년 상당한 감소를 보였다.[33] 알츠하이머병과 납중독의 연관성에 관한 연구를 보면, ApoE ε4 유전형을 적어도 1개 이상 가질 때 납중독에 대한 민감성이 높아진다고 하였고, 뇌 생검을 시행하였을 때 납 농도가 증가되어 있는 뇌에서 광범위한 신경섬유소체(neurofibrillary tangle)가 확인되었다.[34,35] 또한 2세때 심각한 납중독을 경험했던 44세 환자의 뇌 생검을 통하여 광범위한 대뇌위축과 함께 노인반(senile plaque) 신경섬유소체(neurofibrillary tangle)를 확인하였다는 보고가 있다.[36] 또 다른 연구에서는 알츠하이머병으로 진단받은 150명의 환자들 중 중금속을 다루는 직업을 가진 사람이 37%에 달한다는 보고도 있다.[37] 하지만 알츠하이머병과 연관성이 없다는 일부의 보고도 있어 앞으로 더 연구가 필요한 분야이다.[38,39] 다른 중금속 역시 인지 능력의 저하와 연관성이 있다. 비소, 망간, 탈륨 등도 치매와 연관성이 있고, 수은에 대한 만성 노출은 인격변화와 치매를 일으킬 수 있다.[40]

4. 용매(Solvants)

유기용매는 물에 용해되지 않는 물질을 녹일 수 있는 화학적 제재로 높은 친유성을 나타내고 있기 때문에 중추신경계에 큰 영향을 미친다. 대표적으로 페인트나, 플라스틱, 옷감, 농업물질, 염색약, 풀 등에 주로 쓰인다. 많은 노동인구가 이 분야에 종사하고 있으며, 산업재해 또한 지속적으로 보고되어 왔다. 환자들은 용매 뇌병증으로 인해 두통과 피곤, 불면, 혼돈, 기억 상실, 성격 변화, 우울, 성급함 등을 나타낼 수 있다.[41] 과거 수십년간의 연구결과에서 장기간의 만성 용매 노출이나 일시적인 고용량의 노출이 모두 인지기능의 이상을 가져왔다고 밝혀져 왔다. 더욱이, 인지기능의 장애가 생기면 그 손상은 영구적으로 지속되는 경우가 많다고 알려져 있다.[42-,44]

맺음말

독성물질 및 약물의 과다한 노출이 반드시 인지 장애를 초래하는 것은 아니지만 노인 인구에서는 비교적 잦은 빈도로 인지기능 저하를 유발하게 된다. 질병의 경과는 매우 다양한데, 급성으로 나타나서 일시적인 증상을 보인 후 완전히 회복되는 경우도 있고, 진행하지는 않으나 비가역적인 후유증을 남기는 형태, 그리고 알츠하이머병에서와 같이 진행성이며

치료가 불가한 형태 등이 모두 가능 하다.[40] 약물과 독성물질의 지속적인 사용과 노출에 의한 뇌 손상의 경우, 인지기능 저하와의 연관성을 밝히는 것은 매우 힘들며 불분명하다. 그러나 독성물질과 약물의 노출로 인해 유발되는 급성 인지장애는 섬망과 마찬가지로 노출 수시간에서 수 일 내에 나타나므로, 일부 퇴행성 치매에서 관찰되는 수주에서 수개월에 걸쳐 빠른 증상의 악화를 보이는 치매(rapidly progressive dementia)와 쉽게 구별할 수 있을 것이다. 또한 상기에 고찰하였듯이 지속적인 약물과 독성 물질에 대한 노출이 직접적인 치매의 원인인지 불확실하다 할 지라도, 알츠하이머병과 같은 퇴행성 치매의 역치를 낮춘다는 가설은 매우 흥미롭다고 할 것이다.

REFERENCES

1. Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999;15:15-28.
2. Starr JM, Whalley LJ. Drug-induced dementia incidence, management and prevention. *Drug Safety*. 1994;11:310-317.
3. Gray SL, Lai KV, Larson EB. Drug-induced congnition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:101-122.
4. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *J Am Med Assoc* 1990;263: 1097-1101.
5. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, et al. Factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1992:827-831.
6. Cummings JL. Behavioural complications of drug treatment in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:708-716.
7. Foy A, O'Connell D, Henry D, et al. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 1995;50:M99-106.
8. McShane R, Kneene J, Gedling K, et al. Do Neuroleptic drug hasten cognitive decline in dementia? Protective study with necropsy follow up. *BMJ* 1997;314:266-270.
9. Veiel HO. A Preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:587-603.
10. Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressice disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:111-119.
11. Fairweather DB, Kerr JS, Harrison DA, et al. A double blind comparison of the effects of fluoxetine and amitriptyline on cognitive of the effects of fluoxetine and amitriptyline on cognitive function in elderly depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 1993;8:41-47.
12. Robbe HW, O'Hanlon JF. Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on actual driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers. *Eur Neuropsycholpharmacol* 1995;5:35-42.
13. Hawley CJ, McPhee S, Quick SJM et al. A review of the psychomotor effects of paroxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:13-18.
14. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Serum anticholinergic activity and cognition in patients with moderate to severe dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:535-538.
15. Tune L, Carr S, Hoag E, et al. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium [see comment]. *Am J Psychiatry* 1992;149:1393-1394.
16. Blazer DG, 2nd, Federspiel CF, Ray WA, et al. The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol* 1983;38:31-35.
17. Sunderland T, Tariot PN, Cohen TM, et al. Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer's type and age-matched controls. A dose response study. *Arch Psuchiatry* 1987;44:418-426
18. Moore DP, Jefferson JW. Handbook of Medical Psychiatry. Elsevier Mosby, *Philadelphia* 2004.
19. Kasahara H, Karasawa A, Ariyasu T, et al. Alcohol dementia and alcohol delirium in aged alcoholics. *Psychiatry Clin Neurosci* 1996;50:115-123.
20. Woodburn K, Johnstone E. Measuring the decline of a population of people with early-onset dementia in Lathian, Scotland. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:355-361.
21. Finlayson RE, Hurt RD, Davis LJ, Jr., et al. Alcoholism in elderly person: a study of the psychiatric and psychosocial features of 216 inpatients. *Mayo Clin Proc* 1988;63:761-768.
22. Saxton J, Munro CA, Butters MA, et al. Alcohol, dementia, and Alzheimer;s disease: comparison of neuropsychological profiles. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000;13:141-149.
23. Oslin, DW.; Cary, MS. Alcohol-Related Dementia: Validation of Diagnostic Criteria. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:441-447.
24. Victor M: Persistent altered mentation due to ethanol. *Neurol Clin* 1993;11:639-661.
25. Grant I: Alcohol and the brain: neuropsychological correlates. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:310-324.
26. Joyce EM. Alcoholic and other toxic dementias. In JRM Copeland, MT Abou-Saleh, DG Blazer(Eds.), Principles and Practice of Geriatric Psychiatry, 2nd edn. *John Wiley & Sons, Newyork* 2002.
27. Goldman MS. Reversibility of psychological deficits in alcoholics: The interaction of aging with alcohol. In: A Wilkinson (Ed.), Symposium on Cerebral Deficits in Alcoholism. *Addiction Research Foundation, Toronto* 1982.
28. Rourke SB, Grant I. The interactive effects of age and length of abstinence on the recovery of neuropsychological functioning in chronic male alcoholic: a 2-year follow-up study. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5:234-246.
29. Munro CA, Saxton J, Butters MA. The neuropsychological consequences of abstinence among older alcoholics: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1510-1516.

30. Hayakawa K, Kumagai H, Susuki Y, et al. MR imaging of chronic alcoholism. *Acta Radiol* 1992;33:201-206.
31. Rob PM, Niederstadt C, Reusche E. Dementia in patients undergoing long-term dialysis: aetiology, differential diagnoses, epidemiology and management. *CNS Drugs* 2001;15:691-699.
32. Woodward MC. Prevention of Alzheimer's Disease and other dementias. *J Pharm Pract Res* 2003;33:138-143.
33. Schwarz BS, Stewart WF, Bolla KI, et al. Past adult lead exposure is associated with longitudinal decline cognitive function. *Neurology* 2000;55:1144-1150.
34. Stewart WF, Schwartz BS, Simon D, et al. Apo E genotype, past adult lead exposure, and neurobehavioral function. *Environ Health Perspect* 2002;110:501-505.
35. Haraguchi T, Ishizu H, Kawai K, et al. Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (a form of dementia): X-ray spectrometric evidence of lead accumulation in calcified regions. *Neuroreport* 2001;12:1257-1260.
36. Niklowitz WJ, Mandybur TI. Neurofibillary changes following childhood lead encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1975;34:445-455.
37. Freed DM, Knadle E. Long-term occupational exposure and the diagnosis of dementia. *Neurotoxicology* 1988;3:391-400.
38. Graves AB, van Duijin CM, Chandra V, et al. Occupational exposures to solvents and lead as risk factorsfor Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20:S58-S61.
39. Shalat SL, Seltzer B, Baker EL Jr. Occupational risk factors and Alzheimer's disease: a case-control study. *J Occup Med* 1988;30:934-936
40. Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF. *Handbook of Clinical Neurology 3rd Series* 2000;89:851-862.
41. Braceland FJ. Mental symptoms following carbon disulphide absorption and intoxication. *Ann Intern Med* 1942;16:246-261.
42. Morrow LA, Ryan CM., Hodgson MJ, et al. Risk factors associated with persistence of neurophychological deficits in persons with organic solvent exposure. *J Neurve Ment Dis* 1991;179:540-545.
43. Hua M, Huang C, Neuropsychological follow-up study of carbon disulfide-induced polyneuropathy. *International Neuropsychological Society, Chicago, IL* 1996
44. Steinhauer SR, Morrow LA, Condray R, et al. related potentials in workers with ongoing occupational exposure. *Biol Psychiatry* 1997;42:854-858.

빠르게 진행하는 치매: 퇴행성 질환

박 문 호
고려대학교 의과대학 신경과학교실

Rapidly Progressive Dementia and Related Neurologic Conditions: Degenerative Disorders

Moon Ho Park, MD, PhD
Department of Neurology, Korea University Ansan Hospital and Korea University Medical College, Seoul, Korea

Different rates of progression have been observed among patients with neurodegenerative dementia. Classic neurodegenerative dementias are typically characterized by an insidious onset and a relatively slowly progressive course. However, there are some neurodegenerative dementias that have a rapidly progressive course to death. Although Creutzfeldt-Jakob disease is the most likely cause of a rapidly progressive dementia, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and dementia with Lewy bodies can also cause a rapidly progressive dementia. These should be included in the differential diagnosis of confusional states of undetermined cause of rapidly progressive dementia.

Key Words: Rapidly progressive dementia, Degenerative, Dementia

서 론

일반적인 신경퇴행성 치매는 서서히 발병하고 천천히 진행하며 5년 이상의 생존 기간을 갖는다.[1,2] 그러나 경우에 따라서 이러한 치매 질환의 일반적인 임상 경과와 다르게, 급격히 진행하는 치매가 있어 이를 빠르게 진행하는 치매(rapidly progressive dementia, RPD)라고 한다. 임상적으로 RPD는 일반적인 신경퇴행성 치매와 비교하여 아급성 임상 경과를 가지며 2년 이내의 짧은 생존 기간을 보인다.[3]

RPD의 가장 대표적인 질환으로 프리온 질환(prion disease)인 Creutzfeldt-Jakob병(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)이 있으며, 이 질환은 약 1년 미만의 매우 짧은 생존 기간을 보인다.[4] 미국의 한 연구 보고에 의하면, RPD센터로 의뢰된 전체 환자의 약 62%는 Creutzfeldt-Jakob병과 같은 프리온 질환이 가장 많았으며, 그 다음으로 신경퇴행성질환이 14.6%로 높은 원인이었다.[5] 이에 본 장에서는 RPD의 여러 원인 중에서 신경퇴행성질환에 대하여 Creutzfeldt-Jakob병과 비교하여 살펴 보도록 하겠다.

Moon Ho Park, MD, PhD
Department of Neurology, Korea University Ansan Hospital,
Gojan-1-dong, Danwon-gu, Ansan 152-703, Korea
Tel: +82-31-412-5150 Fax: +82-31-412-5154
E-mail: parkmuno@yahoo.co.kr

본 론

1. 원인 질환

신경퇴행성 치매에 의한 RPD의 원인으로는 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD), 레비소체치매(dementia with Lewy bodies, DLB), 전두측두엽치매(frontotemporal dementia, FTD) 등이 잘 알려져 있다.[3] 미국의 한 연구에서는 22명의 RPD 환자를 부검을 통하여 원인 질환을 확인하였는데, Creutzfeldt-Jakob병이 36%로 가장 많았으며, 그 다음으로 운동신경세포퇴행을 동반한 전두측두엽치매(FTD with motor neuron degeneration, FTD-MND)가 23%, 진행핵상마비(progressive supranuclear palsy, PSP) 또는 피질기저핵변성(corticobasal degeneration, CBD)과 같은 타우병(tauopathy)이 18%, 레비소체치매가 14%, 알츠하이머병이 9%라고 보고

하였다.[2] 스페인의 연구에 의하면 RPD로 내원한 80명의 환자 중에서 프리온 질환이 30.6%이고 신경퇴행성 치매는 36.8%로 오히려 신경퇴행성 치매가 더 많았다고 보고하였다. 그리스의 연구에 의하면[6] RPD의 신경퇴행성 치매 원인 질환으로는 알츠하이머병이 17.6%로 가장 많았고, 그 다음으로 전두측두엽치매가 16.2%로 많았다고 보고하였다.[7] RPD의 원인으로 신경퇴행성 치매의 빈도는 연구마다 조금씩 다르며, 일반적으로 알츠하이머병, 레비소체치매, 전두측두엽치매가 잘 알려져 있다(Table 1).

Table 1. Degenerative disorders causing rapidly progressive dementia

Prion disease
Sporadic CJD
Acquired CJD
Variant CJD
Iatrogenic CJD
Hereditary CJD
Genetic CJD
Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome
Fatal familial insomnia
Alzheimer's disease
Frontrotemporal spectrum
bvFTD
Semantic dementia
Progressive non-fluent aphasia
FTD-MND
Parkinson spectrum
Dementia with Lewy bodies
Corticobasal degeneration
Progressive supranuclear palsy
Parkinson's disease dementia

2. 임상 양상

RPD의 진단 기준은 확립되어 있지는 않으나, 임상 연구에서는 1개월 이내에 악화되는 급성혼동상태(acute confusional state) 또는 1년 이전부터 인지기능장애가 있던 기존의 치매 환자를 제외하고, 처음 인지기능장애가 나타난 후 1년 이내에 치매로까지 악화되면 진단한다.[6,7] 경우에 따라서는 18개월 이내에 기본적 생활능력(basic activities of daily living)이 거의 불가능한 상태 또는 임상치매척도(Clinical Dementia Rating, CDR)가 2 이상으로 악화되는 심한 치매로 진행하면 RPD로 진단하기도 한다.[8]

3. 알츠하이머병

알츠하이머병은 일반적으로 천천히 진행하는 임상 경과를 보이며 생존 기간은 약 8년 정도로 알려져 있으며, 간이정신상태검사(mini-mental state examination, MMSE)에서 1년에 약 3점 정도의 악화를 보인다.[9,10] 그러나 적지 않은 알츠하이머병 환자에서 급성진행치매와 같이 빠른 임상 경과 악화를 보인다.[11,12] 기존 연구에서는 알츠하이머병에서 급성진행치매의 임상 양상을 보이는 경우를 다양하게 정의하고 있는데, 생존 기간이 4년보다 짧을 때,[2] 1년에 MMSE의 점수가 3~5점 이상 악화될 때,[13,14] 임상치매척도가 3년 내에 1점에서 2 또는 3점으로 악화될 때라고 정의하고 있다.[15] 연구 환자에 따라 차이는 있으나, 대체적으로 전체 알츠하이머병 환자 중에

Table 2. Scoring form for the prediction model[21]

Education level	Risk score	
0-12	0	Score = _____
13-highest	1	
Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease insight assessment[25]	Risk score	
0 (normal)	0	Score = _____
1-2 (impaired awareness)	2	
Psychosis	Risk score	
0 (absent)	0	Score = _____
1 (present)	2	
Blessed activities of daily living score[26]	Risk score	
0-3	0	Score = _____
3.5-17	2	
Mini-Mental State Examination	Risk score	
0-19	3	Score = _____
20-30	0	
Total Score		
0-4 = low risk of decline		Total = _____
5-10 = high risk of decline		

Table 3. Comparison of classic Alzheimer's disease (AD) and rapidly progressive AD[11]

variables	Rapidly progressive AD	Classic AD
Survival	Few (2-3y)	8-10y
Age at onset	Unclear, approximately age 73y in the study by Schmidt et al20	Approximately age 65y (<65y is early onset, ≥65y is late onset)
Rate of cognitive decline	>6 MMSE points per year (ie, fast)	Approximately 3-6 MMSE points per year (ie, slow)
Focal neurologic signs	Occurring in early stages, multiple (especially extrapyramidal signs)	Occurring in late stages
CSF biomarkers	Very high total tau and ptau levels, very low Aβ1-42 level, 14-3-3 protein sometimes present (exact values unclear)	High total tau and ptau levels, low Aβ1-42 level, 14-3-3 protein usually absent
APOE ε4 genotype	Controversial	Established as a risk factor

서 10%에서 30% 정도는 임상적으로 RPD 양상을 보인다.[11]

알츠하이머병에 급속한 임상 경과의 악화를 일으킬 수 있는 원인으로 대뇌아밀로이드혈관병(cerebral amyloid angiopathy) 또는 다른 뇌혈관질환(cerebrovascular disease)이 동반되거나, 관련된 인자로 인지예비력(cognitive reserve), 의학적 지지와 사회적 지지(medical and social support), ApoE 유전형과 같은 유전자, 환경적 요인 등이 거론되고 있으나 논란이 많다.[6,11,16]

일반적으로 임상 경과 초기부터 운동기능증상이 동반될 때,[17] 급격한 간이정신상태 평가의 악화를 보일 때, 초기 인지장애 상태[1318] 등이 빠른 임상 경과의 악화와 관련이 있다고 알려져 있다.[11] 생물표지자(biomarker)와 관련하여, 알츠하이머병 환자에서 뇌척수액의 높은 total tau 또는 phosphorylated tau 농도, 낮은 β-amyloid 1-42 (Aβ 1-42) 농도 (≤411 pg/mL), 높은 total tau:Aβ 1-42 비율 (≥0.81)이 빠른 임상 경과의 악화와 관련이 있으며,[19] 14-3-3 단백질의 존재도 빠른 임상 경과 악화와의 관련성 보고가 있다.[20] 유전자와 관련하여, 알츠하이머병의 위험인자로 잘 알려진 ApoE ε4 유전형의 알츠하이머병 임상 경과 악화에 대한 연구 결과는 일치하지 않으며, 그 외에 다른 유전자에 대한 연구 결과가 있다.[11] 한 연구에서는 알츠하이머병 환자의 학력, 병식(insight), 치매의 행동심리증상, 일상생활능력, 간이정신상태평가를 조합하여 임상 경과의 악화를 예측하는 척도를 제안하기도 하였다(Table 2).[21]

일반적인 알츠하이머병(classic Alzheimer's disease)과 RPD 경과를 보이는 알츠하이머병(rapidly progressive AD)의 임상 경과 차이를 'Table 3'에 요약하였다.

4. 전두측두엽치매

전두엽과 측두엽에 국한된 병리적 변화로 인해 행동 및 성격변화가 주로 나타나는 신경퇴행성 치매이다. 인지기능 중에서 언어기능과 수행기능이 주로 손상되며 알츠하이머병과 달리 기억력은 비교적 보존되는 특징이 있다. 운동신경세포 퇴행을 동반한 전두측두엽치매는 인지기능장애, 연수증상(bulbar symptoms), 운동기능장애 등이 나타나기 때문에, 흔하게 Creutzfeldt-Jakob병으로 오인 받는 신경퇴행성 RPD로 평균 생존 기간이 2.3년으로 다른 신경퇴행성 치매보다 비교적 빠르다.[22]

5. 레비소체치매

레비소체치매는 임상적으로 변동하는 인지기능장애(fluctuation), 파킨슨병의 운동증상, 반복되는 환시가 특징적이다. 이러한 임상 증상과 더불어 드물게 뇌파 검사에서 주기적 예파(periodic sharp waves)가 관찰될 수 있으므로 Creutzfeldt-Jakob병으로 오인 받을 수 있다.[5,23]

6. 피질기저핵변성(corticobasal degeneration)

피질기저핵변성은 파킨슨병 증상과 더불어 두드러지게 비대칭적인 임상 증상을 보이는 질환이다. 특히 피질기저핵변성은 빠른 인지기능의 악화와 근간대경련(myoclonus), 피라미드외로증상을 보일 수 있어 Creutzfeldt-Jakob병으로 오인 받을 수 있다.[3,5]

결 론

신경퇴행성 치매로 인한 RPD의 진단은 정확한 임상 경과 관찰과 혈청, CSF, 신경영상검사 등의 종합적인 평가로 혈관성 원인, 독성, 감염, 염증, 약물 등의 다른 원인을 배제하는 과정이 필요하다(diagnosis of exclusion). 또한 신경퇴행성 치매 환자가 RPD의 임상 경과를 보일 때에는 탈수(dehydration)와 같은 대사이상(metabolic disturbance) 또는 폐렴이나 요로감염과 같은 감염 등이 동반되어 임상 경과가 급격히 나빠지지 않는지 반드시 확인해야 한다.[3]

비교적 잘 알려진 신경퇴행성 치매 질환이 프리온 질환에

의한 RPD로 오인 받는 이유는 비특이적인 임상 증상이나 경과를 보일 때이다.[3] 특히 Creutzfeldt-Jakob병의 임상 특징인 근간대경련, 피라미드외로증상은 피질기저핵변성, 레비소체치매, 말기 알츠하이머병에서도 보일 수 있으므로 주의해야 한다.[5,24]

REFERENCES

1. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:203-212.
2. Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Crum BA, Giannini C, et al. Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Arch Neurol* 2009;66:201-207.
3. Rosenbloom MH, Atri A. The evaluation of rapidly progressive dementia. *Neurologist* 2011;17:67-74.
4. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Jr., Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979;5:177-188.
5. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008;64:97-108.
6. Sala I, Marquie M, Sanchez-Saudinos MB, Sanchez-Valle R, Alcolea D, Gomez-Anson B, et al. Rapidly Progressive Dementia: Experience in a Tertiary Care Medical Center. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011.
7. Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Karahalios G, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Rapidly progressive dementia: causes found in a Greek tertiary referral center in Athens. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:337-346.
8. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Rapidly progressive young-onset dementia. *Cogn Behav Neurol* 2009;22:22-27.
9. Goldberg RJ. Alzheimer's disease. *Compr Ther* 2007;33:58-64.
10. Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:2457-2465.
11. Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Zerr I. Rapidly progressive Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68:1124-1130.
12. Caselli RJ, Couce ME, Osborne D, Deen HG, Parisi JP. From slowly progressive amnesic syndrome to rapidly progressive Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:251-253.
13. Doody RS, Massman P, Dunn JK. A method for estimating progression rates in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:449-454.
14. Carcaillon L, Peres K, Pere JJ, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Fast cognitive decline at the time of dementia diagnosis: a major prognostic factor for survival in the community. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:439-445.
15. Bhargava D, Weiner MF, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Lipton AM. Vascular disease and risk factors, rate of progression, and survival in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006;19:78-82.
16. Lopez O, Claassen D, Boller F. Alzheimer's disease, cerebral amyloid angiopathy, and dementia of acute onset. *Aging (Milano)* 1991;3:171-175.
17. Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, et al. Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64:1696-1703.
18. Atchison TB, Massman PJ, Doody RS. Baseline cognitive function predicts rate of decline in basic-care abilities of individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Arch Clin Neuropsychol* 2007;22:99-107.
19. Snider BJ, Fagan AM, Roe C, Shah AR, Grant EA, Xiong C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 2009;66:638-645.
20. Schmidt C, Redyk K, Meissner B, Krack L, von Ahsen N, Roeber S, et al. Clinical features of rapidly progressive Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:371-378.
21. Santillan CE, Fritsch T, Geldmacher DS. Development of a scale to predict decline in patients with mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:91-95.
22. Josephs KA, Knopman DS, Whitwell JL, Boeve BF, Parisi JE, Petersen RC, et al. Survival in two variants of tau-negative frontotemporal lobar degeneration: FTLD-U vs FTLD-MND. *Neurology* 2005;65:645-647.
23. Doran M, Larner AJ. EEG findings in dementia with Lewy bodies causing diagnostic confusion with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Neurol* 2004;11:838-841.
24. Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, Henkel K, Schroter A, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:33-39.
25. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-1165.
26. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114:797-811.

다발성경화증과 시신경척수염의 MRI 특징 비교

민 주 홍
성균관대학교 의과대학 신경과학교실

Comparison of MRI Characteristics between MS and NMO

Ju-Hong Min, MD, PhD
Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Multiple sclerosis (MS) is the most common CNS demyelinative disease, which requires confirmation that the symptoms and signs of CNS white-matter involvement are disseminated in time and space, although neuromyelitis optica (NMO) is characterized by the predominant involvement of optic nerve and spinal cord. However, with the detection of NMO-specific antibody (NMO-IgG), it is generally agreed that MS should be differentiated from NMO. Moreover, it was reported that asymptomatic and symptomatic brain involvement is not uncommon in NMO and NMO spectrum disorders. Herein, the MRI characteristics of MS and NMO are reviewed.

Key Words: Multiple sclerosis, Neuromyelitisoptica, Aquaporin, Brain, MRI

서 론

다발성경화증 (multiple sclerosis, MS)은 중추신경계의 가장 흔한 탈수초성질환으로, 주로 백색질을 침범하고, 병변 위치에 따라 다양한 신경계 증상으로 발현한다.[1] MS의 진단은 시간과 공간적으로 파종(dissemination in time and space)이 되는 병변의 증거가 있으면서 특징적인 뇌척수액소견과 MRI소견에 의해 이루어지게 되는데, 최근 점점 임상소견만큼 뇌 MRI의 중요성이 강조되고 있다.[2] 한편, 시신경척수염(Devic's disease or neuromyelitisoptica, NMO)은 시신경과 척수를 주로 침범 하는 탈수초성질환으로 과거에는 MS의 변이로 여겨져 왔으나, NMO에 특이적인 항체의 발견으로 MS와의 감별이 중요한 이슈가 되고 있다.[3] 이 논문에서는 MS와 NMO의 진단에 대해 살펴 보고자 한다.

Ju-Hong Min, MD, PhD
Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +822-3410-1765 Fax: +822-3410-0052
E-mail: juhongm@gmail.com

본 론

1. 다발성경화증(multiple sclerosis, MS)의 MRI

1982년 Poser 등이 제안한 MS 진단기준은 US National MS society에서 구성한 위원회에서 임상연구에 이용하기 위한 기준이었는데, 이들은 CSF소견, 유발전위, MRI 등의 검사를 진단기준에 포함시켰다.[2] 이 진단기준은 가장 널리 이용되어 온 기준이지만, MRI의 유용성이 제대로 반영되지 않았고, 초기진단에 대한 고려가 부족하다는 판단하에 2001년 McDonald 진단기준이 제시되었으며, 이는 2005년, 2010년에 다시 재정립 되었다.[4,5] MS의 MRI에 소견에 대해서 여러 진단기준이 있는데, 그 중 Paty의 기준은 4개의 병변이나 뇌실주위병변을 포함한 3개의 병변이 있을 때 기준에 만족하는 것이고, Fazekas의 기준은 3개의 병변이 세 가지 조건 1) 6 mm 이상, 2) 뇌실 주위위치, 3) 천막하(infratentorium) 위치, 3가지중 2가지를 만족하는 것이다.[6,7] 그러나 현재 널리 쓰이는 McDonald 진단기준에서는 공간적파종의 MRI기준으로 Barkhof 등과 Tintore 등의 기준을 쓰고 있다. Barkhof/Tintore 기준은 1) 9개 이상의 T2 병변 또는 적어도 1개 이상의 조영증강병변, 2) 적어도 1개 이상의 피질옆병변(juxtacortical), 3)적어도 3개 이상의 뇌실주위(periventricular) 병변, 4) 적

어도 1개 이상의 천막하병변(infratentorial)의 조건 중 3가지를 만족하는 것이다(Table 1).[8] 즉, 3 mm 이상의 병변을 기준으로 위치와 조영증강 여부를 고려하도록 하였고, 척수병변은 하나의 뇌병변과 동일한 것으로 간주하였다. 그러나 2010년 개정된 진단기준에서는 이를 간소화하여서 T2에서 보이는 병변이 뇌실 주위병변, 피질옆병변, 천막하병변, 척수병변 중 2개가 있으면 공간적파종(disseminstaion in space)를 만족한다고 하였다(Table 2). 또한, 시간적 파종에 대한 기준은 2005년에는 발병 후 1개월(3개월)을 기준으로 삼고 이를 전후해서 시행한 MRI소견에서 이상이 있을 때 진단할 수 있도록 하였으나, 2010년 개정 시에는 첫 발병 시 또는 첫 발병후 시기에 상관없이 검사한 MRI에서 기준을 만족하면 진단이 가능하도록 변경되었다(Table 3, 4).[9]

2. 시신경척수염(NMO)의 뇌 MRI

시신경 척수염은 과거, 시신경과 척수를 주로 침범한다고 생각되어 왔으나, 최근 뇌 MRI에서 무증상 또는 증상을 유발하는 병변이 관찰되면서, 개념과 진단기준이 재정립되었다.[10]

Table 2. 2010 McDonald MRI criteria for demonstration of DIS

DIS can be demonstrated by ≥1 T2 lesion [a]in at least 2 of 4 areas of the CNS:
Periventricular
Juxtacortical
Infratentorial
Spinal cord

Based on Swanton et al 2006, 2007

[a]Gadolinium enhancement of lesions is not required for DIS; bIf a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, the symptomatic lesions areexcluded from the criteria and do not contribute to lesion count; MRI=magnetic resonance imaging; DIS=lesion disseminateion in space; CNS=central nervous stystem

그 외, Mayo clinic의 Pittock 등은 시신경척수염 60명의 환자 중 36명(60%)에서 뇌 MRI 병변이 관찰되었음을 기술하였고, 대부분은 비특이적이었으나, 6명의 환자에서 무증상이면서 MS와 비슷한 병변이 관찰 되었고 또 다른 5명 환자에서는 MS에 비특이적인 diencephalic, brainstem, cerebral 병변 등을 보고하였다(Fig. 1).[11] 또한, 이들은 비특이적인 병변들이 시신경척수염항체의 타겟인 aquaporin 4가밀집해 있는 부위

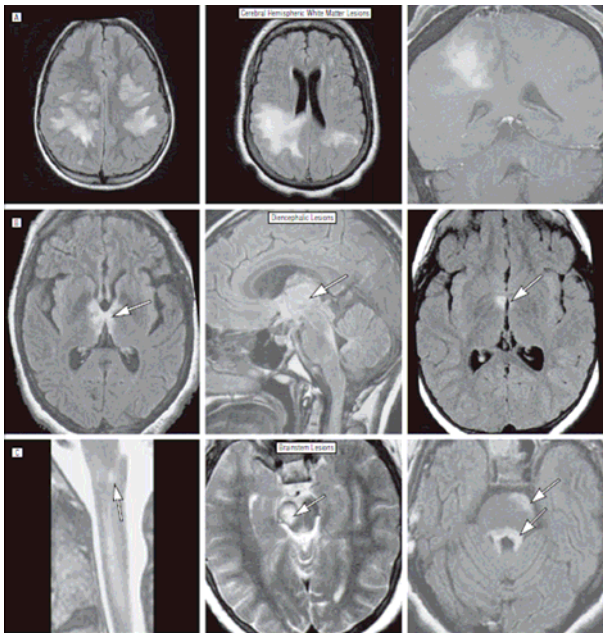


Figure 1. Atypical brain lesions in neuromyelitisoptica.11A, Non-enhanced and extensive lesions in FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery); B, contiguous lesions through thalamus, hypothalamus and brainstem; C, longitudinally medullar lesions extending into the cervical cord, lesions involving the right cerebral peduncle, pons.

Table 1. Magnetic Resonance Imaging Criteria to Demonstrate Brain Abnormality and Demonstration of Dissemination in Space

Original McDonald Criteria	2005 Revisions
Three of the following:	Three of the following:
1. At least one gadoliniumenhancing lesion or nine T2 hyperintense lesions if there is no gadolinium-enhancing lesion	1. At least one gadolinium-enhancing lesion or nine T2 hyperintense lesions if there is no gadolinium enhancing lesion
2. At least one infratentorial lesion	2. At least one infratentorial lesion
3. At least one juxtacortical lesion	3. At least one juxtacortical lesion
4. At least three periventricular lesions	4. At least three periventricular lesions
NOTE: One spinal cord lesion can substitute for one brain lesion	NOTE: A spinal cord lesion can be considered equivalent to a brain infratentorial lesion: an enhancing spinal cord lesion is considered to be equivalent to an enhancing brain lesion, and individual spinal cord lesions can contribute together with individual brain lesions to reach the required number of T2 lesions.

Based on data from Barkhof and colleagues and Tintoré and coworkers.

Table 3. Magnetic Resonance Imaging Criteria to Demonstrate Dissemination of Lesions in Time

Original McDonald Criterion	2005 Revisions
1. If a first scan occurs 3 months or more after the onset of the clinical event, the presence of a gadolinium-enhancing lesion is sufficient to demonstrate dissemination in time, provided that it is not at the site implicated in the original clinical event. If there is no enhancing lesion at this time, a follow-up scan is required. The timing of this follow-up scan is not crucial, but 3 months is recommended. A new T2- or gadolinium-enhancing lesion at this time then fulfills the criterion for dissemination in time. 2. If the first scan is performed less than 3 months after the onset of the clinical event, a second scan done 3 months or longer after the clinical event showing a new gadolinium-enhancing lesion provides sufficient evidence for dissemination in time. However, if no enhancing lesion is seen at this second scan, a further scan not less than 3 months after the first scan that shows a new T2 lesion or an enhancing lesion will suffice.	1. There are two ways to show dissemination in time using imaging: a. Detection of gadolinium enhancement at least 3 months after the onset of the initial clinical event, if not at the site corresponding to the initial event b. Detection of a new T2 lesion if it appears at any time compared with a reference scan done at least 30 days after the onset of the initial clinical event Polman et

Table 4. 2010 McDonald MRI crietria for demonstration of DIT

DIT can be demonstrated by
1. A new T2 and/or gadolinum-enhancing lesion (s) on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
2. Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time

Based on Montalban et al 2010.
MRI=magnetic resonance imaing; DIT=lesion dissemination in time

와 부합한다는 것을 알게 되었다(Fig. 2).[12] 최근 우리나라에서 aquaporin 4 항체가 양성인 환자들을 분석해 본 결과, 특징적인 뇌 MRI 소견으로 1) 피질척수로를 침범하는 병변, 2) 광범위한 대뇌의 병변, 3) 3, 4 뇌실을 침범하는 병변, 4) 가쪽 뇌실을 둘러싼 병변, 5) 경수로 이어지는 연수의 병변 등을 기술하였다(Fig. 3).[13] 또한, NMO 환자만을 대상으로 한 다른연구에서도 비슷한 결과를 얻을 수 있었다.[14]

3. 가장초기의 (initial) MRI

MS에서 증상 발생 시 뇌 MRI는 임상적 단발성 증후군(clinically isolated syndrome, CIS)의 진단및 치료에 대한 관점에서 중요한 의미를 지닌다. CIS에서 효과를 인정받은 인터페론이나 글라티레이머 아세테이트 같은 약물들을 사용할 때, 뇌 MRI에서 3 mm 이상의 병변이 기준이 된다.[15-18] 즉, 증상발생 시의 뇌 MRI소견이 얼마나 MS를 시사하는지가 치료에 중요한 것이다. 반면, 시신경 척수염의 진단기준에서는 증상발생 시 뇌 MRI가 MS의 Paty기준을 만족하지 않는 것을 언급하고 있다. 그러나 경우에 따라서는 Paty 기준을 만족하기도 하고, 다른 시신경염이나 척수염 동반없이 뇌만을 침범하기도하므로, 이에 대한 연구가 더 필요하다.

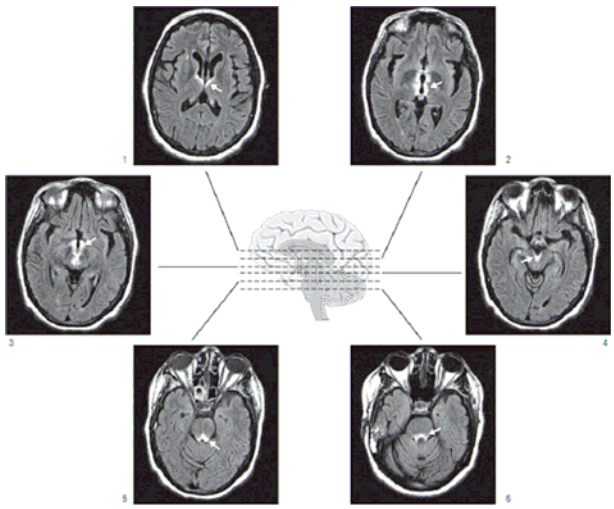


Figure 2. Serial brain lesions in neuromyelitisoptica (1, lateral ventricle; 2, the third ventricle; 3, the fourth ventricle; 4, midbrain; 5 & 6, pons).12 Periventricular, periependymal and hypothalamic lesions were observed in FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) image. White dot indicates the sites with high expression of aquaporin 4, which corresponds to MRI lesions in NMO.

결 론

다발성 경화증과 시신경척수염은 뇌 MRI에서 무증상, 비특이적인 병변뿐만 아니라, 다발성경화증처럼 보이는 병변들로 인해서 두 질환의 구별이 어려울 수도 있으나, 시신경척수염에서 보이는특징적인 뇌병변들과 다발성경화증을 시사하는 뇌병변을 인지하는 것이 감별에 도움이 될 것이다.

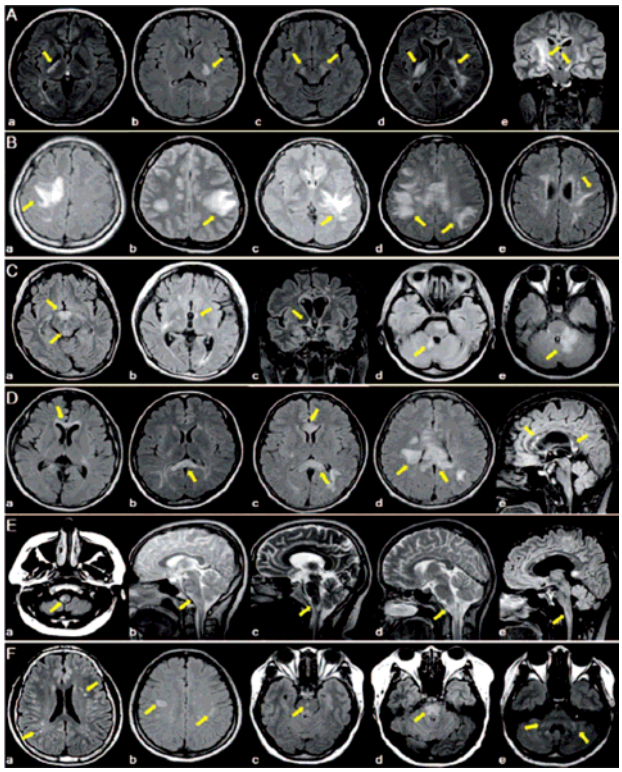


Figure 3. Brain MRI lesions in aquaporin-4-antibody-positive patients.13 A, corticospinal tract lesions; B, extensive hemispheric lesions; C, periependymal lesions surrounding the third or fourth ventricle; D, periependymal lesions surrounding lateral ventricles; E, medullar lesions, often extending from the cervical cord lesions; F, non-specific lesions.

REFERENCES

1. McAlpine D. Multiple sclerosis: a review. *Br Med J* 1973;2:292-295.
2. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology* 1983;13:227-231.
3. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
4. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2001;50:121-127.
5. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology* 2005;58:840-846.
6. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-185.
7. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-1825.
8. Barkhof F, Scheltens P, Frequin ST, et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1041-1047.
9. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
10. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
11. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63:390-396.
12. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-968.
13. Kim W, Park MS, Lee SH, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler* 2010;16:1229-1236.
14. Kim JE, Kim SM, Ahn SW, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 2011;302:43-48.
15. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-1249.
16. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *The New England journal of medicine* 2000;343:898-904.
17. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:33-41.
18. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-1511.

다발성경화증과 시신경척수염 환자에서의 임신과 출산

김 우 준
국립암센터 신경과

Pregnancy and Childbirth in Patients with Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica

Woojun Kim
Department of Neurology, Research Institute and Hospital of National Cancer Center, Goyang, Korea

Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) often affect women of childbearing age. This review addresses questions that often arise in this patient group during pregnancy including the effects of pregnancy on relapse rates and long-term disease course, advice on the use of disease-modifying treatments of MS and NMO during pregnancy, the management of relapses in pregnancy and postpartum and current advice on breast feeding.

Key Words: Multiple sclerosis, Neuromyelitis optica, Pregnancy, Delivery, Treatment, Relapses

서 론

다발성경화증(multiple sclerosis, MS)과 시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO)은 자가면역 기전에 의하여 중추신경계를 침범하는 염증성 질환이다. 두 질환 모두 젊은 연령에서, 남성보다 여성에서 많이 발생하므로 가임기 여성에서의 유병률이 높아서, 임신과 출산에 관련된 문제가 자주 발생한다. 따라서 임상적 근거에 기초하여 MS 및 NMO 환자에서 발생하는 임신과 출산에 대하여 정확히 판단하고 대처하는 것이 필요하다.

본 론

1. MS/NMO가 임신 및 출산에 미치는 영향

MS가 가임 능력 자체에 영향을 주지는 않지만, MS 환자의 50-90%가 성기능 장애나 성욕 감퇴를 경험한다는 것으로 볼 때 임신 및 출산에 부정적인 영향을 줄 수는 있을 것으로 생각된다.[1] 그러나 여러 연구에 의하면 MS 환자에서 유산, 주산기 사망률, 태아 기형 발생률 등은 일반 인구에서와 같아서, 임신 출산과 관련하여 산모와 태아에 대한 중대한 위험이 증가하거나 자연 유산이 증가하지는 않는 것으로 보인다.[2] 최근의 메타분석 연구에서 MS 산모의 10%에서 태아 체중이 약간 낮은 상태의 조산을 경험한다고 하였으며,[3] 이는 노르웨이에서 발표된 후향적 연구에서도 뒷받침되었다. 이 연구에서 임신 주수와 산모의 나이를 보정하였을 때 MS 산모에서 태어난 신생아는 대조군에 비해 체중이 75 g 낮았다.[4] 또 MS 산모의 경우 기구를 사용한 출산 및 제왕절개의 시행 비율은 7.8%에서 17.2% 정도였다.[4]

일반적으로 말하면 부모 중 MS 환자가 있을 경우 자녀에서 MS가 발병할 확률은 3-5% 정도로,[5] 절대적 위험이 높다고는 할 수 없으나, 일반 인구에서의 발병률에 비하면 10배 정도 높다. MS가 유전된다고는 할 수 없지만, 유전적 감수성에 관련된 유전자자리 (locus)가 70개 이상 발견된 것[5]으로 볼 때 MS에 유전적 소인은 있는 것으로 보인다. 유전적 소인이 있다는 것은 질병이 유전된다는 뜻이 아니고, 어떤 유전인자가 질병에 대한 감수성을 결정짓는 것을 말한다. MS에 대한 감수성을 결정짓는 데는 하나의 우성 유전자가 아닌 여러 개

Woojun Kim
Department of Neurology, Research Institute and Hospital of National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsan Dong-gu, Goyang 410-769, Korea
Tel : +82-31-920-1683 Fax : +82-31-905-5524
E-mail : woojunkim@ncc.re.kr

의 유전자가 관여할 것으로 생각된다.[6] MS의 발병에는 유전적 요인과 함께 환경적 요인, 즉 출생 초기 햇빛에 노출되는 정도,[7] 어머니가 MS 환자인지 여부,[8] 비타민 D에 대한 반응성 유전자,[9] 대립유전자 빈도의 차이,[10] 환자의 성별[11] 등이 복합적으로 작용한다. NMO 역시 뚜렷하게 증명되지는 않았지만 가족 관계에서 발생하는 NMO의 빈도가 일반 인구에서 기대되는 것보다 높은 것을 고려할 때 유전적 소인이 있을 가능성이 있다.[12]

MS 환자에서도 일반적인 피임법을 사용할 수 있다. 코호트 연구에서 증명되지는 않았지만, 이론적으로는 복합 경구피임약 (combined oral contraceptive pill, COCP)에 포함된 에스트로겐과 프로게스테론은 모두 MS를 완화시킨다. 그러나 임상적으로 때때로 MS에 사용되는 간효소 유도 약물, 예를 들어 통증과 강직 조절을 위한 카바마제핀과 COCP를 함께 투여할 경우 COCP의 효과가 저하될 수 있다는 것을 알고 있어야 한다. 또 운동 기능이 저하된 MS 환자에서는 경구 피임약의 정맥 혈전 색전증 발생 위험이 더 증가할 수 있다는 것도 주지하고 있어야 한다. 경구 피임약이 NMO에 미치는 영향에 대한 자료는 충분하지 않다.

MS나 NMO에서 심각한 척수 병변이 있는 경우에도 분만 1기와 2기가 길어질 위험은 없다. 드물긴 하지만 T6 상부에 척수 병변이 있을 경우 분만시 자궁 수축을 잘 느끼지 못할 수 있다. MS나 NMO 환자에서 경막외마취가 MS의 재발이나 악화와 관련된다는 증거는 없으므로 경막외마취는 금기가 아니며, 특히 T6 상부에 척수 병변이 있는 환자에서 분만 초기에 경막외마취를 시행하는 것은 자율신경 반사이상(autonomic dysreflexia)을 예방할 수 있어서 권장되기도 한다.[13]

2. 임신 및 출산이 MS/NMO에 미치는 영향

1) 재발

임신 기간 중에는 MS의 재발이 억제된다. 임신과 출산이 MS 경과에 미치는 영향에 관한 대규모 전향적 임상연구인 PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis) 연구는 254 명의 MS 환자에서 발생한 269회의 임신을 임신 중 9개월, 그리고 출산 후 24개월 동안 추적 관찰 하였다(Figure 1). 이 연구에서 연간재발률은 임신 전 평균 0.7회에서 임신 1기 0.5회, 임신 2기 0.6회로 경미한 감소를 보이다, 임신 3기에는 0.2회로 현저히 감소하였다. 그러나 출산 후 3개월 동안 재발률이 1.2회로 급격히 증가되었고, 이후에는 다시 임신 전 연간재발률과 같아지는 소견을 보였다. 흥미롭게도 임신중 재발률 감소 효과는 MS의 표준 치료보다도 컸다. 따라서 대부분의 MS 환자는 임신중 일반적 MS 치료를 중단한다고 해도 임신 전보다 재발률이 낮아질 것으로 기대된다. 그러나 출산 후 재발률 증가가 뚜렷하므로, 결국 임신 전후 재발률을 종합하면 임신하지 않을 경우와 비슷할 것으로 생각된다. 임신 전 및 임신 중 재발률이 높거나 임신 전 EDSS 점수가 높은 경우 출산 후 재발률이 높았다. 출산 후 재발률은 모유 수유나 경막외마취 등 다른 요인들과는 무관했다.[14]

이러한 임산과 출산에 따른 재발률의 변화에 대해서 면역학적 설명이 가능하다. 태아는 모체에게 외부 항원으로 작용할 수 있으므로 임신 기간 동안 면역반응을 일으키지 않게 하기 위해 모체 내에 면역반응을 감소시킬 수 있는 물질들이 증가한다. 또한 임신기간 동안 변화되는 호르몬의 영향으로 모체 면역 체계의 조력 T 세포 (helper T cells)의 균형이 변화되는데, Th1 면역 반응과 관련 있는 세포 면역이 약해지고, Th2 면역 반응과 관련 있는 체액 면역이 강해진다.[15] 따라서 이러한 변화는 세포 면역 반응이 주된 병리기전인 MS에서 임신 기간 동안 재발률이 감소하는 것을 설명할 수 있다. 하지만 임신기간 동안 지속된 균형이 분만 이후 갑자기 변하면 Th1 관련 세포 면역 반응을 증가시켜 출산 후 재발의 위험성을 증가시킨다고 알려져 있다.

NMO는 2000년대 이후 비로소 질환에 대한 비교적 정확한 개념이 서서히 확립되기 시작하여, 현재로서는 임신 및 출산에 대한 연구가 MS에 비해 부족하다. 임신 전후 NMO의 재발률 변화에 대해서 최근 두 개의 연구가 보고되었다. 프랑스에서 진행된 연구에서는 NMO 발병 이후 발생한 25 건의 임신을 대상으로 하였는데, 산모의 재발률은 임신 전 1년 동안에 비하여 임신 1기와 2기에서 감소하고, 임신 3기에서 증가하였으며, 산후 0-3개월과 산후 0-12개월의 기간 동안에도 증가하였다(Figure 2).[16] 그러나 각 시기별 재발률 차이는 통계학적으로 유의할 정도는 아니었다. PRISMS 연구에서 보고된 MS 환자에 대한 자료와 비교했을 때 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 또 다른 연구에서는 한국, 일본, 영국, 포르투갈의 NMO spectrum disorder 환자에서 발생한 54 건의 임신을 대상으로 하였으며, 임신 1기와 2기에서는 재발률이 약간 감소하고 임신 3기에서 증가하는 경향을 보였으나 유의하지는 않았다.[17] 재발률은 산후 0-3개월, 산후 3-6개월에 뚜렷하게 증가하였으며(각각 임신 전 재발률의 5.3배, 3.7배), 77%의 환자들이 출산 후 1년 내 재발을 경험하였다(Figure 3). 임신전 및 임신중 재발률과 출산 후 재발률에는 유의한 상관관계가 없었다. 두 연구에서 공통적으로 경막외 마취와 모유 수유는

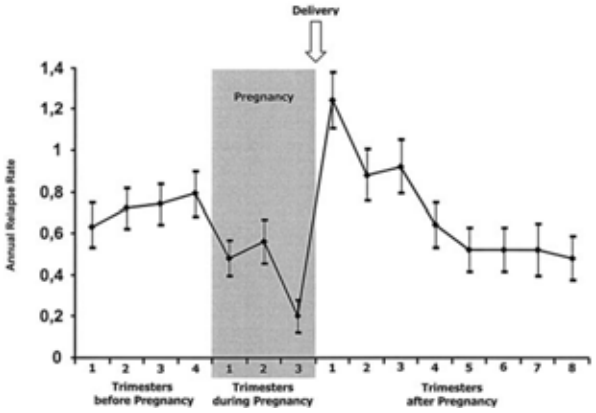


Figure 1. Annualized relapse rate in the year before pregnancy, during pregnancy and in the two years after delivery among 227 women with MS (vertical bars represent means and 95% confidence intervals). Adapted from Ref. 14

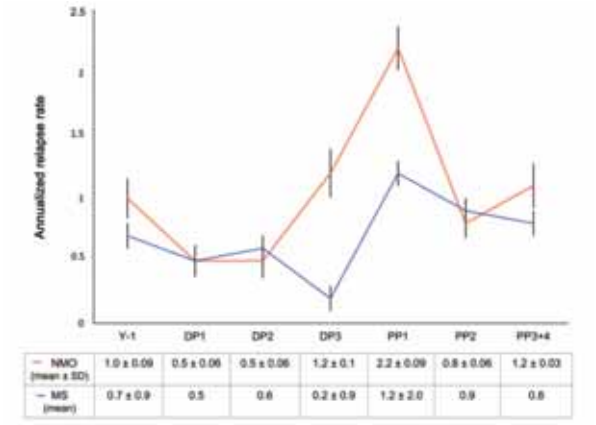


Figure 2. Annualized relapse rate during and after pregnancy in patients with neuromyelitis optica (NMO) and comparison with multiple sclerosis (MS) (PRIMS study, Vukusic et al). Adapted from Ref. 16

산후 재발률에 영향을 미치지 않았다.

2) 장기 예후

임신은 MS의 장기적 예후를 악화시키지 않으며, 일부 연구에서는 유익한 영향이 있는 것으로 나타났다. PRISMS 연구에서는 2년간의 추적 관찰 기간 중 출산 경험이 있는 환자군과 없는 환자군 사이에 질병 경과의 차이가 없었으며,[14] 최근의 다변량 회귀 분석 연구에서도 277명의 MS 환자를 평균 17년 동안 추적한 결과 임신과 2차 진행형 MS로의 변화는 관련이 없었다.[18] 임신이 MS의 이차 진행형으로의 진행을 지연시킨다는 것을 시사하는 연구도 있었다. 스웨덴에서 진행된 연구

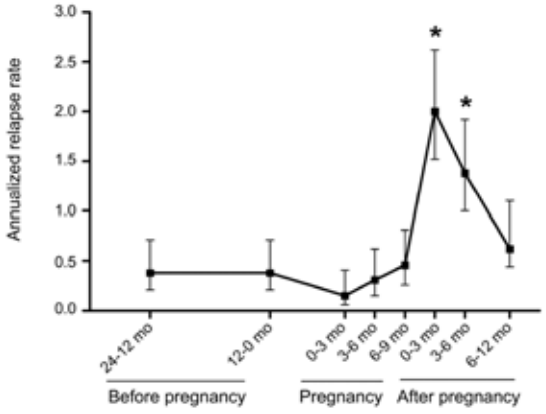


Figure 3. Annualized relapse rate for each time period of 26 successful pregnancies from neuromyelitis optica spectrum disorder patients. Adapted from Ref. 17.

에서, 임신력이 있는 MS 환자와 임신력이 없는 MS 환자를 비교했을 때, 진단에서 휠체어에 의존하는(wheelchair-bound) 시기까지의 기간은 각각 18.6년과 12.5년이었다.[19] 330명의 여성 MS 환자를 네 군, 즉 출산 경험이 없는 군 (80명), MS 발병 전 (170명)과 발병 후(61명)에 출산 경험이 있는 군, MS 발병 전후에 모두 출산 경험이 있는 군 (19명)으로 나누어 비교한 연구에서도 MS 발병 후 출산 경험이 있는 군이 출산 경험이 없는 군보다 EDSS 6에 도달하는 기간이 길었으며, 발병 전후 어느 시점에서든 출산 경험이 있는 군과 출산 경험이 없는 군을 비교했을 때도 마찬가지였다.[20] 그러나 이와 같은 연구에서는 선택 편향(selection bias)이 발생하였을 가능성을 배제할 수 없다. 즉, 질환의 심각도가 심할 때는 임신 및 출산을 피하려는 경향이 있고, 젊은 나이에 진단된 환자의 경우 임신 및 출산을 고려하는 경우가 더 많아서, 오류 발생의 원인이 될 수 있다. 임신이 NMO의 장기적 예후에 미치는 영향에 대해서는 보고된 바가 없다.

3. 임신중 MS/NMO 치료

1) 급성기 치료

임신중 MS 증상이 재발할 경우 일반적인 고용량 스테로이드 치료를 3-5일간 시행함으로써 회복을 빠르게 할 수 있으며, 일반적으로 코르티코스테로이드가 사용된다. 코티코스테로이드는 태반을 통과하지만, 대부분의 프레드니솔론과 하이드로코티손은 태반의 융합영양막(syncytiotrophoblasts)에 의해 활성이 낮은 대사물로 전환되며, 태아 혈액중 농도는 산모에 비하여 약 1/10이다.[21] 임신 중 스테로이드 사용에 따른 조산, 사산 또는 자연유산에 대한 보고는 없다. 그러나 스테로

이드 사용에 따른 신생아 구강안면 기형 및 드물게는 분만 후 수시간 내에 발생할 수 있는 태아 부신 기능 저하증에 유의해야 한다.[21,22]

2) 장기적 재발 억제 치료

일반적으로 임신을 계획한 MS 환자들은 가급적 임신 한달 전에 인터페론 치료를 중단하도록 권고된다. 하지만 실제 임상에서 임신 초기 인터페론 노출에 의한 유해성이 명확하게 증명된 것은 아니어서, 서구에서는 많은 환자들이 임신될 때까지 질환 조절 치료(disease modifying therapy, DMT)를 계속하는 경우가 많다. 이렇게 하면 임신을 시도하는 기간 중 DMT를 중단함으로써 생기는 재발에 대한 우려를 감소시킬 수 있는 장점이 있다. 388명의 MS 환자들에서 수정 후 4주 이내로 베타 인터페론 치료에 노출된 환자와 수정 전 4주 이상 DMT를 중단했거나 DMT를 받은 적이 없는 환자를 비교하였을 때, 태아 기형, 미숙아 및 신생아의 발달 장애 및 자연유산의 발생도 차이가 없었다.[23] 그러므로 질환의 활성도가 높은 환자에서는 임신을 시도하는 기간이 길어질 경우 장기간의 DMT 치료 중단에 따른 재발의 위험성이 임신 초 인터페론 치료에 노출되었을 때 발생할 다른 위험성에 비해 더 클 수 있으므로 이러한 환자에서는 수정 여부를 신중하게 모니터하면서 임신이 확인될 때까지 인터페론 치료를 지속하다가 임신이 확인되면 중단하는 방법을 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

임신중 베타 인터페론이나 glatiramer acetate (GA)에 노출될 경우 발생할 수 있는 문제에 대한 연구는 많지 않지만, 심각한 문제는 발생하지 않는 것으로 알려졌다. 40 마리의 rhesus 원숭이[24]나 13명의 RRMS 환자[25]에 대한 연구에서, 인터페론이나 GA 노출 때문에 부정적인 영향은 발생하지 않았다. 임신 초기 베타 인터페론에 노출될 경우 유의한 부작용이 발생한다는 것은 증명되지 않았고, 장기적 효과에 대한 연구는 별로 없다. 69회의 임신 중 베타 인터페론-1a를 2주 이상 투여받은 환자와 임신 2주 이내 투여를 중단한 환자를 비교한 연구에서, 베타 인터페론을 투여받은 환자의 경우 자연유산의 발생률이 높았다.[26] 그러나 이 연구는 무작위화가 되지 않은 것이었고, 결과에 통계적 유의성이 없었다. 388명의 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서 임신 4주 이내 베타 인터페론-1b에 노출된 환자군과 임신 4주 전 치료를 중단한 환자군에서 태아 기형의 발생과 유산에 차이가 없었다.[23] 통계적 유의성은 없었지만 치료에 노출된 환자군의 경우 태아의 체중이 낮고 조산과 분만 기구 사용의 비율이 높았다. 그러나 이 연구들에서도 역시 선택 편향의 발생 가능성을 배제할 수 없다.

인터페론이나 GA 이외의 다른 약제들의 영향에 대한 연구에 대해서 몇 개의 연구 결과가 보고되었다. 나탈리주맙은 혈관세포부착인자(vascular cellular adhesion molecule, VCAM) alpha-4 integrin에 대한 단일클론항체로, 표준 DMT 치료에 반응하지 않거나 질병의 활성도가 매우 높은 MS 환자에 투여한다. 나탈리주맙의 임신중 안전성은 확립되지 않았다. 나탈리주맙 투여중 계획하지 않은 임신이 발생한 35명의 환자에 대한 연구에서 6지증(hexaductyly)을 가진 신생아가 1명 출생하였으며, 5 건의 조기 유산이 발생하였다.[27] 이와 같은 결과는 예상되는 정상 범위를 벗어난 것은 아니지만, 현재로서는 임신중 나탈리주맙 투여의 안정성에 대한 자료가 부족하다. 따라서 환자들은 임신 3개월 전 나탈리주맙 치료를 중단하도록 권고된다. 핑골리모드는 MS의 경구 치료제로 최근 승인받은 약제이다. 혈관 신생 과정에 관여하는 작용 기전을 가지고 있으며,[28] 임신중 안전성이 확립되지 않았으므로, 임신 2개월 전 투여를 중단하도록 권고된다.

정리하면, MS 환자의 임신중 재발 예방 치료로서 임신 자체에 의한 자연적 이익을 넘어서는 것은 별로 없다. 질환의 활성도가 매우 높은 환자의 경우 임신기간 중 인터페론이나 GA 투여를 선택할 수 있다. 또 다른 방법으로 임신중 및 출산 후 IVIg를 투여하는 것이 있다. 표준적 MS 치료처럼 승인을 받지는 않았지만, MS에서 재발 억제 효과가 있다는 근거가 있으며, 또한 다른 이유 때문에 임신중 IVIg를 투여받은 임신부에 대한 증례에서 큰 부작용이 발생하지 않는다는 것이 보고되었다. 두 가지 이중 맹검 위약 대조 연구에서도 IVIg가 MS 환자의 임신중 재발률을 낮추는 데 유익한 효과가 있다는 것이 보고되었다.[29,30]

NMO에 대한 재발 억제 치료를 위해 사용되는 약제로는 아자티오프린(azathioprine) 또는 아자티오프린과 저용량 코르티코스테로이드 병합 요법, 마이코페놀레이트(mycophenolate mofetil), 미토산트론(mitoxantrone), 리툭시맙(rituximab) 등이 있지만,[12] 임신중 사용에 대한 지침은 마련되지 않은 상태이다. 리툭시맙의 경우 미국 식품의약품 안정청 (US Food and Drug Administration)기준 범주로는 C에 속하며, 모유수유에 대해서는 안정성이 확립되지 않았다.

4. 출산 후 재발 방지 치료

출산 후에는 MS의 재발 위험이 증가하여, 출산을 경험한 MS 환자의 약 1/3에서 출산 후 재발을 경험한다. 그러나 출

산 후 재발 방지를 위한 치료법은 아직 정립되어 있지 않다. 임신 전 및 임신중 질환의 활성도가 높아 출산 후 재발의 위험이 비교적 높은 MS 환자에 대해서는 출산 직후 베타 인터페론이나 GA, 또는 나탈리주맙 투여를 다시 시작하는 것이 좋다. 그러나 이 경우 약물 투여의 효과가 약 수 주 뒤에 나타나는 단점이 있다. 재발 방지 효과를 빨리 얻어야 할 경우에는 고용량 스테로이드 치료를 3-5일간 시행함으로써 약 4주 동안 재발 방지 효과를 꾀할 수 있다. 모유 수유하는 산모에게는 프레드니솔론은 투여할 수 있으나 인터페론은 투여하지 않도록 권고된다. 출산 후 재발 방지를 위하여 IVIg 투여도 고려할 수 있으며, 일부 국가에서는 실제로 시행하기도 한다. 출산 직후 IVIg를 투여할 경우 출산 후 재발률을 33% 감소시키는 효과가 있다. 무작위 3상 연구 결과 IVIg 투여를 받는 환자군의 경우 위약군에 비해 재발률이 감소했으며, 임신중에도 IVIg를 투여받은 환자군에서는 더 낮은 재발률을 보였다.[31] 그러나 이와 같은 방법을 표준 치료로 채택하기 위해서는 전향적 무작위 이중 맹검 위약 대비 연구가 필요하다.

NMO의 경우 출산 후 재발 위험이 MS보다 더 높아서, NMO 환자에서 발생한 임신 중 77%에서 출산 1년 이내에 재발이 발생한다고 보고되기도 하였다.[17] 따라서 임신 기간중 태아에 무해한 예방 치료를 유지하거나, 출산 후 즉시 재발 예방 치료를 다시 시작하는 것이 필요할 것으로 보인다.

5. 모유 수유

출산 후 재발에 대한 모유 수유의 효과에 대해서는 아직 논쟁의 여지가 있다. 이론적으로는 모유 수유에 의해 RRMS 환자에서 감마 인터페론을 생산하는 CD4+ T 세포가 정상 수준으로 감소되므로, RRMS의 염증 반응을 감소시켜 재발 위험이 낮아질 것으로 생각된다.[32] 두 개의 연구에서 출산 후 2개월 이상 모유 수유를 시행한 MS 환자 산모에서 출산 후 재발률이 감소한다고 보고되었다.[32,33] 그러나 최근 연구에서는 모유 수유를 2개월 이상 시행한 경우 재발률이 약간 감소하는 경향을 보였을 뿐이다.[34] 현재로서는 모유 수유만으로 출산 후 재발 위험이 충분히 낮아지지는 않는 것으로 보인다. 임상적으로는 임신 전 질환 활성도가 높아 출산 직후 스테로이드 투여와 함께 DMT를 다시 시작해야 하는 산모를 제외하고는 모유 수유를 하도록 권고된다. 실제로는 문화적인 차이도 크게 작용해서, 스페인의 경우 MS 산모의 28%가, 핀란드에서는 90%가 모유 수유를 시행한다.[34,35]

결 론

임신과 출산은 MS/NMO 환자에서 자주 나타나는 문제이다. 임상의로서는 MS 환자에서 임신의 결과가 일반 인구에 비하여 큰 차이가 없으며, 전반적으로 임신 자체는 MS의 장기적 예후에 부정적 영향을 미치지 않는다는 것을 확인시켜 주어야 한다. 질환의 활성도를 포함한 몇 가지 요인에 따라 달라지겠지만, 일반적으로 MS 치료는 임신 전 중단해야 하며, 출산 후 재발 위험이 높아질 가능성과 그에 대한 치료에 대해서 환자와 상의하여야 한다. NMO 환자에서의 임신 및 출산에 대해서는 많은 연구가 되어 있지 않다. NMO의 경우 출산 후 재발 위험이 MS보다 더 높아서 출산 후 재발 방지 치료의 중요성이 더 크다. 향후 MS 및 NMO 환자에서 임신의 단기적 효과를 치료에 응용할 수 있을 지 여부에 대해서 연구가 필요하다. 예를 들어, 현재 POPART'MUS (POstPARTum relapses with progestin and estradiol in Multiple Sclerosis) 라는 이름으로 MS 환자에서 에스트로겐과 프로게스테론의 면역 조절 기능을 이용한 연구가 진행되고 있다.

REFERENCES

1. Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. Reproductive conselling for MS: a rationale. *Int MS J* 2003; 10:52-59.
2. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1961-1963.
3. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, Fragosa YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding their pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011;118:790-797.
4. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:623-627.
5. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Sem Immunol* 2009;21:328-333.
6. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12877-12882.
7. Ramagopalan SV, Link J, Byrnes JK, Dyment DA, Giovannoni G, Hintzen RQ, et al. HLA-DRB1 and month of birth in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:2107-2111.
8. Ramagopalan SV, Herrera BM, Bell JT, Dyment DA, Deluca GC, Lincoln MR, et al. Parental transmission of HLADRB1*15 in multiple sclerosis. *Hum Genet* 2008;122:661-663.
9. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR,

Orton SM, Dyment DA, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 2009;5:e1000369.
10. Chao MJ, Ramagopalan SV, Herrera BM, Lincoln MR, Dyment DA, Sadovnick AD, et al. Epigenetics in multiple sclerosis susceptibility: difference in transgenerational risk localizes to the major histocompatibility complex. *Hum Mol Genet* 2009;18:261-266.
11. Chao MJ, Ramagopalan SV, Herrara BM, Orton SM, Handunnetthi L, Lincoln MR, et al. MHC transmission: insights into gender bias in MS susceptibility. *Neurology* 2011; 71:242-246.
12. Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. *J Clin Neurol* 2011;7:115-127.
13. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1308-1311.
14. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of postpartum relapse. *Brain* 2004;127:1353-1360.
15. Lorenzi AR, Ford HL. Multiple sclerosis and pregnancy. *Postgrad Med J* 2002;78:460-464.
16. Bourre B, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Brassat D, Castelnovo G, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy. *Neurology* 2012;Mar 7 (Epub ahead of print).
17. Kim W, Kim SH, Nakashima I, Takai Y, Fujihara K, Leite M, et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2012; in press.
18. Koch M, Uyttenboogaart M, Heersema D, Steen C, De Keyser J. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:676-678.
19. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995;118:253-261.
20. D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:38-41.
21. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972;81:936-945.
22. Homar V, Grosek S, Battelino T. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology* 2008;94:306-309.
23. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moiola L, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75: 1794-1802.
24. Biogen. Avonex (interferon-1a): product monograph. Biogen; 1998.
25. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol* 2010;257:2020-2023.
26. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Bresnahan M, Stam-Morgara M, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:802-806.
27. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011;17:958-963.
28. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011;10:520-529.
29. Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hassin-Baer S, Barak Y, Gornish M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998;50:398-402.
30. Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, Schreiber K, Blinkenberg M, Ravnborg M, et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1273-1281.
31. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and post-partum related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1133-1137.
32. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers KB, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Arch Neurol 2009;66:958-963.
33. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med* 1998;339::285-291.
34. Airas L, Jalkanen A, Alanen A, Pirttilä T, Marttila RJ. Breastfeeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:474-476.
35. De Las Heras V, De Andrés C, Téllez N, Tintoré M; EMPATIE Study Group. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler* 2007;13:981-984.

다발성경화증의 새로운 대체임상지표

조 중 양
인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과

New Surrogate Outcomes in Multiple Sclerosis

Joong-Yang Cho, MD, PhD
Department of Neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Neuroaxonal degeneration in the central nervous system contributes substantially to the long term disability in multiple sclerosis (MS) patients. However, in vivo determination and monitoring of neurodegeneration remain difficult. In MS, brain atrophy depicted by magnetic resonance imaging reflects overall tissue loss, including axonal loss, but MRI-based approaches, including the brain parenchymal fraction (BPF) have some limitations. Optical coherence tomography (OCT) is a new method that could aid analysis of neurodegeneration in MS by capturing thinning of the retinal nerve fiber layer (RNFL). The estimated RNFL thinning in patients with MS is greater than the extent expected in normal ageing, probably because of retrograde trans-synaptic degeneration and progressive loss of retinal ganglion cells, in addition to the more pronounced thinning caused by optic neuritis if present. However, crucial aspects including the association between OCT- and MRI-based atrophy measures or the impact of MS-related parameters on OCT parameters are still unclear.

Key Words: Multiple sclerosis (MS), Brain parenchymal fraction (BPF), Optical coherence tomography (OCT)

서 론

일반적으로 다발성경화증 임상연구를 시행할 때, 일차 유효성(primary outcome) 항목으로 annualized relapse rate을 많이 사용한다. 그러나 연구기간이 짧아 일차 유효성 항목으로 annualized relapse rate을 사용하기 어려운 경우에는 병변의 활동도(조영증강)나 burden (T2WI) 등과 같이 MRI에 근거를 둔 대체임상지표들이 사용되어 왔다. 본고에서는 새롭게 대두되고 있는 대체임상지표들 중, 뇌용적(brain volume)과 빛 간섭 단층 촬영(optical coherence tomography; OCT)에 대해 언급하고 두 가지 지표 사이의 관련성에 대해 기술하고자 한다.

Joong-Yang Cho, MD, PhD
Department of neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of medicine, 2240 Daewha-dong, Ilsan-gu, Goyang 411-706, Korea
Tel: +82-31-910-7275 Fax: +82-31-910-7368
E-mail: joongyangcho@gmail.com

본 론

1. 뇌용적

다발성경화증에서 뇌 MRI로 나타나는 뇌용적감소는 축삭소실을 포함한 전반적인 조직의 소실을 반영하며, 축삭의 손상은 국소적인 병변의 내부뿐만 아니라 외부에서도 발생한다. 다발성경화증에서 "뇌위축(brain atrophy)"과 "뇌용적감소(brain volume loss)"를 같은 의미로 사용하는 연구들이 많으나, automated software technique으로 얻은 지표를 사용할 때는 뇌용적감소라고 하는 것이 좀 더 정확한 의미를 대변한다고 할 수 있다.[1]

신경보호에 대한 영상결과를 대체임상지표로 이용하기 위해서는 다음 사항을 만족해야 한다. 첫째, image outcome이 명백한 병리학적 연관성을 지녀야 한다(pathological specificity). 둘째, 재연성이 유지되야 한다(reproducibility). 셋째, 병의 경과에 따른 longitudinal한 변화가 있어야 한다(sensitivity to change). 넷째, 임상척도와 연관성이 있어야 한다(clinical relevance). 다섯째 치료에 대한 반응을 대변할 수 있어야 한

Table 1. Imaging targets for neuroprotection in multiple sclerosis clinical trials[2]

CNS target	Imaging techniques and outcomes*	Pathological specificity	Clinical relevance	Reproducibility	Sensitivity to change	Response to treatment
Whole brain	General atrophy measures	Weak	Moderate	Good	Good	Established
Cortex	Decreased cortical volume and thickness, gray matter fraction	Weak	Strong	Moderate	Unknown	Unknown
NAGM	DTI (increased mean diffusivity)	Unknown	Weak	Moderate	Unknown	Unknown
NAGM	MTR (decrease)	Unknown	Weak	Moderate	Unknown	Unknown
NAGM	T2 hypointensity	Moderate	Moderate	Moderate	Unknown	Unknown
NAWM	DTI (decreased fractional anisotropy, increased parallel and mean diffusivity)	Moderate	Moderate	Good	Moderate	Unknown
NAWM	MTR (decrease)	Strong	Moderate	Moderate	Moderate	Unknown
NAWM	MRS (decreased N-acetyl aspartate)	Strong	Strong	Moderate	Uncertain	Unknown
Functional measures	PET	Strong	Weak	Unknown	Unknown	Unknown

*The outcomes reflect naturally occurring adverse events of the disease, the magnitudes of which are to be reduced by treatment. Abbreviations: DTI, diffusion tensor imaging; MRS, magnetic resonance spectroscopy; MTR, magnetization transfer ratio; NAWM, normal-appearing white matter; NAGM, normal-appearing gray matter.

다(response to treatment).[2] 임상연구에 이용되고 있는 신경보호에 목표를 맞춘 영상은 whole or partial brain measures와 regional CNS measures가 있으며, whole-brain volume의 변화는 pathological specificity에 대한 약점은 있지만 앞서 언급한 조건을 대체로 만족한다(Table 1).[2]

1) 시간경과에 따른 뇌용적의 변화

머리크기를 표준화(normalized for subject head size)하여 brain parenchymal fraction (BPF)을 구하고, 시간에 따른 변화를 측정하는 것은 신경퇴행(neurodegeneration)을 정량화하는 좋은 방법이다. 뇌용적감소는 정상인 보다 다발성경화증 환자에서 빨리 진행되며 (0.1-0.3%/y vs. 0.5-1%/y) 장애정도와 연관성이 있다고 알려져 있다.[3] 그러나, 병의 급성기에는 염증이 발생하고 항염증 치료를 함으로써 뇌용적감소가 발생하는 데, 이러한 감소는 치료에 대한 반응으로 (pseudoatrophy) 해석에 주의를 요한다.[4]

Kalkers 등은 약 83명의 다발성경화증 환자(42 RRMS, 21 SPMS, 20 PPMS)를 대상으로 2-4년 동안 뇌 MRI로 추적검사 결과, BPF (whole-brain parenchymal volume/intracranial volume)에서는 매년 0.7% 변화를 보였고, central atrophy를 보기 위한 ventricular fraction (ventricular volume/intracranial volume)에서는 매년 3.7% 변화를 보였다.[5] 또한 다발성경화증의 아형이나 다른 임상지표와는 관련 없이 뇌용적감소가 관찰 되어, 병의 초기부터 신경보호치료를 해야 한다는 근거를 제시해 주었다.[5]

2) 다발성경화증 아형에 따른 뇌용적의 변화

Stefano 등은 다발성경화증의 아형에 따른 뇌용적감소가 시간에 따라 어떻게 변화하는지 보았다.[6] 치료받지 않은 환자들을 대상으로 약 14 개월 (12-68) 동안 SIENA (Structural Image Evaluation, using Normalization, of Atrophy: rate) 방법을 사용하여 percent brain volume change (PBVC)를 관찰한 결과, 아형에 따른 차이는 baseline normalized brain volume으로 교정하고 난 후에는 사라졌으며, 서로 다른 아형이라도 유사한 속도로 뇌용적감소가 진행하고, 병의 말기에 nonlinear하게 진행하거나 가속화 된다는 기존의 가설[7,8]과는 일치하지 않았다. 또한 PBVC/y는 나이, 성별, 유병기간과는 관련이 없었으나, baseline EDSS (Expanded Disability Status Scale)와는 약하게 관련성이 있었다(r=-0.15, $p<0.001$).

3) Disease-modifying therapies (DMT)가 RRMS 환자들의 뇌용적에 미치는 영향

Khan 등은 유병기간이 5년 미만인 treatment-naïve RRMS 환자들을 대상으로 glatiramer acetate, 저용량 interferon, 고용량 interferon 치료가 뇌용적감소에 미치는 영향을 5년 동안 추적 관찰하였다. SIENA 방법을 사용하여 PBVC를 구하고, 진단받고 여러 가지 이유로 8~24개월 동안 치료를 받지 않

Table 2. Correlation between age, disease duration and severity with BPF or RNFLT.[14]

		beta	standard beta	CI 95% low	CI 95% high	*P*
BPF	age	-0.001	-0.334	-0.499	-0.168	<0.001
	duration					0.098
	EDSS	-0.005	-0.223	-0.39	-0.057	<0.001
	ON					0.067
RNFLT	age					0.585
	duration	-0.073	-0.299	-0.471	-0.128	<0.001
	EDSS					0.201
	ON	-9.597	-0.675	-0.906	-0.444	<0.001

Beta coefficients, standardized Beta coefficients, confidence interval for standardized beta coefficients and p values are provided as calculated by Generalized Estimating Equations accounting for inter-eye dependencies with age, duration, EDSS and history of optic neuritis as independent variables and BPF or RNFLT as dependent variables. For better clarity, coefficients are only given for factors that reached statistical significance.

고 있던 환자들을 대조군으로 삼았다.[1] 모든 치료군에서 대조군보다 통계적으로 의미 있게 뇌용적감소가 적었다. 기존의 연구들은 결과가 일정하지 않았는 데, 아마도 모집된 환자군의 아형이 동일하지 않거나.[9,10] 관찰기간이 짧은 경우에는 reactive gliosis나 tissue water content fluctuations (pseudoatrophy)이 영향을 주었을 가능성이 있다.[11] 따라서 초기 RRMS에서도 뇌용적감소가 일어나기 시작하므로, 초기부터 DMT를 함으로써 뇌용적감소를 줄일 수 있다. 또한 임상적으로 다발성경화증 활동도가 없더라도 DMT를 중지하면 안 된다는 근거가 될 수 있다.

4) 뇌용적감소와 장애정도의 관련성

여러 연구에서 BPF와 장애정도는 inversed correlation을 보인다.[12,13] 104명의 RRMS 환자를 대상으로 한 단면연구에서는 BPF는 유병기간 보다는 병의 중증도와 관련성이 있으며 (p<0.001, GEE), 나이에 영향을 받는다고 하였다(Table 2).[14]

2. 빛 간섭 단층 촬영(optical coherence tomography; OCT)

OCT는 초음파 검사와 유사하게 눈의 구조를 검사하는 장치로 음파대신 광선을 이용하기 때문에 눈에 직접 접촉하지 않고 검사 하며, 적외선 계열의 레이저 광선을 안구 내에 투사한 후 각각 다른 깊이의 조직에서 반사되는 빛의 양과 시간 차이를 광학적 간섭계를 이용하여 분석한다. 망막의 단층상을 직접 측정할 수 있으므로 기준면이 필요하지 않고, 굴절상태와 안축장에 영향을 받지 않으며, 매체혼탁인 백내장 등에 영향을 받지 않는다.

매질의 혼탁이 없을 경우 한쪽 눈에 약 2-3분 정도의 검사시간이 소요되며 특별한 처치나 약물이 필요 없는 안전한 검사이다. OCT는 여러 황반부 망막질환에서 광범위하게 쓰이고 있으며 녹내장 분야에서는 RNFLT (retinal nerve fiber layer thickness)를 직접 측정하여 시신경 손상의 진행여부를 판단하는데 이용되고 있다. 한국인의 정상 RNFL (retinal nerve fiber layer)에 대한 연구는 많지 않다. Kang 등이 OCT 3.0 (Zeiss-Humphrey Ophthalmic Systems, Dublin California, USA)을 이용하여 측정한 정상눈(134안, 나이: 44.29±17.19)의 평균값은 99.87±11.01 μm 이었다.[15]

다발성경화증에서 OCT 이용은 다발성경화증의 초기부터 축삭소실(axonal loss)이 일어난다는 것에 기초를 둔다. 망막은 시신경의 가장 근위부 부분으로 수초없이 축삭으로만 구성된 특이한 구조이다. 이러한 축삭분포가 RNFL를 형성하고 RNFLT는 축삭기능과 관련이 있다.[16] OCT로 RNFLT를 정량적으로 측정함으로써 축삭소실의 정도를 판단할 수 있고, 다발성경화증의 대체임상지표로 활용될 가능성이 거론되고 있다.

1) 시신경염 유무에 따른 RNFL의 차이

시신경염이 있었던 눈(MSON)에서 RNFLT 감소와 시신경염이 없었던 눈(MSNON)에서 RNFLT 감소를 비교하거나 건강대조군(healthy control, HC)과 비교하는 것이 일반적이다. 또한 반대쪽 눈에는 시신경염이 있었지만 임상적으로는 시신경염이 없는 눈(MS-clinically unaffected eye, MS-UE)을 따로 분리해서 MSON, MSNON, HC와 비교하기도 한다.

(1) MSON과 HC에서 RNFL의 차이

MSON을 정상인과 비교하였을 경우, 거의 모든 연구에서 의미 있는 차이를 보이며, Petzold 등의 meta 연구에 의하면 RNFLT의 차이가 20.38 (17.91~22.86) μm이며 통계적 의미가 있었다 (p<0.0001).[17]

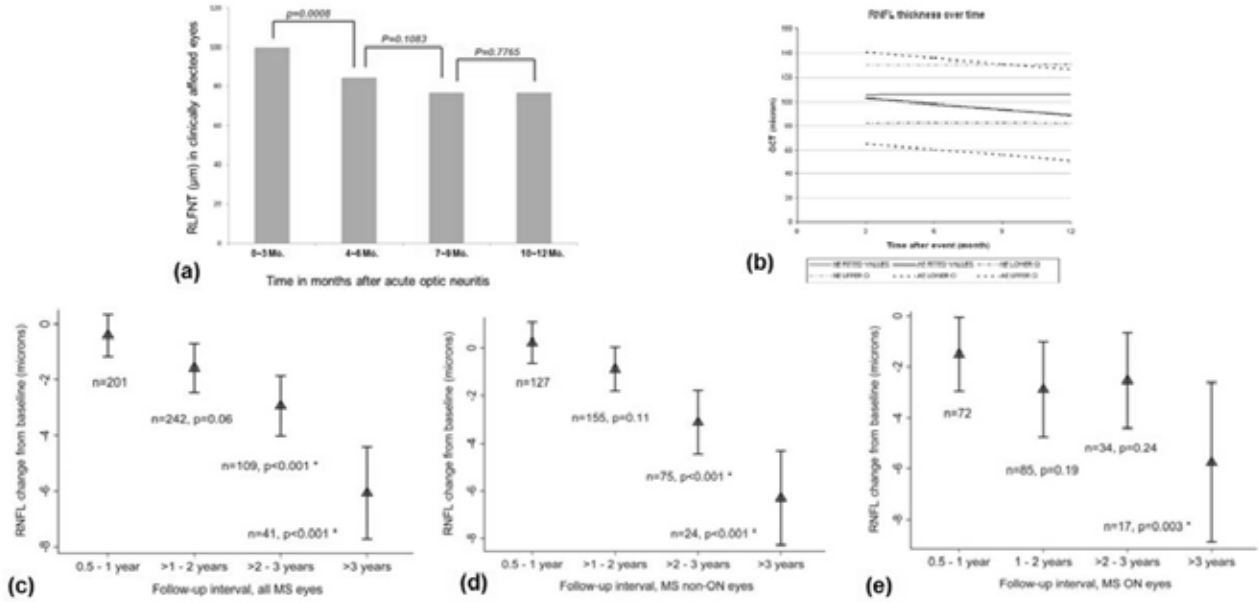


Figure 1. Timecourse of RNFL loss in MS (Modified from Costello[22] and Talman[23]). (a)[22] Comparing RNFL (median) thickness in clinically affected eyes during the first 12 months after optic neuritis. (b)[22] Fitted RNFL values for patients (n=20) with 95% Confidence Interval (CI) for clinically affected (AE) and unaffected (NE) eyes showing RNFL thinning over time. (c),[23] (d),[23] (e)[23] The bars represent mean changes in RNFL thickness from baseline for each follow-up interval, and the vertical lines are 95% confidence intervals (GEE models, accounting for age and adjusting for within patient, inter-eye correlations were used for analyses; p values are based on comparisons of RNFL thinning at the >1-year follow-up and the 0.5- to 1-year follow-up).

(2) MSON과 MS-UE에서 RNFL의 차이

MSON과 clinically unaffected eye를 비교하였을 경우, 통계학적으로 의미가 있는 연구도 있고 의미가 없는 연구도 있으나, Petzold 등의 meta 연구에 의하면 RNFLT의 차이가 14.57 (12.63~16.50) μm이며 통계적 의미가 있었다 ($p<0.0001$).[17]

(3) MSNON과 HC에서 RNFL의 차이

두 군의 비교에서도 통계적으로 의미 있는 결과도 있고, 없는 결과도 있다. Petzold 등의 meta 연구에서는 시신경염이 없었던 다발성경화증 환자들의 눈과 정상인의 눈에서 측정한 RNFLT 차이가 7.08 (5.52~8.65) μm이며 통계적 의미가 있었다($p<0.0001$).[17]

예전의 연구들에서는 다발성경화증에서 RNFLT 감소는 MSON의 직접적인 영향 때문이라고 생각되어 왔다.[16,18,19] 그러나, Costello 등은 MSNON에서도 RNFLT의 감소가 관찰되어, 시신경경로(optic pathway)의 subclinical damage의 증거라고 주장하였고,[16] Sepulcre 등은 MSNON에서도 의미 있는 RNFLT의 감소가 관찰되는 것에 기초로 RNFLT가 병의 활동도와 진행의 예측인자가 될 수 있을 가능성을 제시하였다.[20] 따라서 MSON에 의한 급성변화는 다발성경화증 병변으로 인한 만성적인 변화와는 구별 되며, 이러한 만성적인 변화는 후방시신경경로(posterior optic pathway)를 침범한 다발성경화증 병변에 의해 발생된 retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell (RGC) degeneration 때문으로 사료된다.[21]

2) RNFL의 시간에 따른 변화

대개 급성 시신경염 후 3개월은 지나야 RNFLT의 의미 있는 감소가 관찰된다. 축삭의 위축으로 인한 RNFLT의 감소와 시신경염에서 흔히 보이는 축삭의 swelling이 감소하면서 나타나는 것과는 임상적으로 감별하기가 어렵다. Costello 등은 시신경염 후 약 12개월 동안 추적 관찰한 결과, MSON은 12개월 동안 지속적인 축삭소실이 있으며, 대부분의 감소는 손상 후 6개월까지 발생하고 그 이후로는 감소 정도가 줄어든다고 하였다(Figure 1-a,b).[22] 그러나 질병의 유병기간과 RNFLT의 관계는 의미가 있다는 결과와 의미가 없다는 결과가 모두 존재한다(Table 2).[14] 또한 Talman 등은 0.5-1년 동안은 baseline에 비해서 0.4% (0.4 μm) 정도 감소하고, 1-2년 동안은 1.7% (1.6 μm), 2-3 년에는 3.2% (2.9 μm), 3년 이상에서는 6.7% (6.1 μm) 감소하지만 건강인에서는 3년 동안 0.5% (0.49 μm) 감소한다고 하였다 (Figure 1-c,d,e).[23]

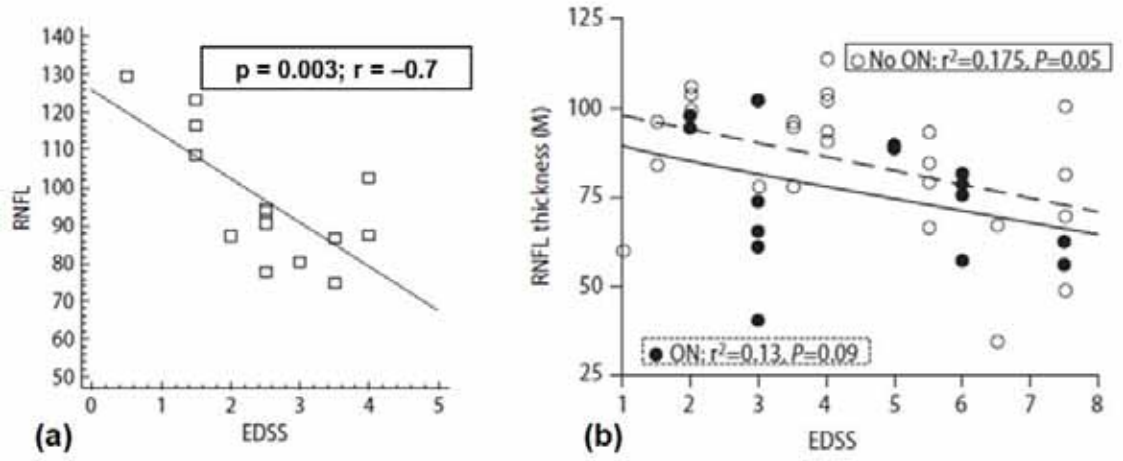


Figure 2. Correlation between RNFLT and EDSS as shown by regression model. (a)[28] in clinically unaffected eye (MS-UE) (p=0.003; r=-0.7) and (b)[27] in with (filled circles, continuous line) and without (open circles, dotted line) history of ON (Spearman correlation test).

3) OCT와 장애 정도

(1) 시각 기능

RNFLT감소와 Snellen visual acuity 감소는 모든 연구는 아니지만 많은 연구들에서 관련성이 증명되었으며, Henderson 등은 RNFLT와 logMAR score의 연관성을 주장하였다(r=-0.54, $p<0.001$)[24] MSON에서 low-contrast letter acuity와 RNFLT의 관련성이 입증 되기도 하였으나,[25,26] RNFLT와 visual acuity의 높은 관련성을 보이는 종단연구(longitudinal study)는 최근까지 발표되지 않았다.

(2) EDSS

여러 연구에서 RNFLT 감소와 EDSS의 관련성을 보고하였으며, 의미 있는 연관성은 오히려 MSNON에서 관찰 되었다(Figure 2).[27,28] MSNON에서는 RNFLT가 asymptomatic axonal damage나 trans-synaptic axonal degeneration에 의한 미묘한(subtle) 변화를 반영할 수 있지만 MSON에서는 시신경에 대한 직접적인 효과로 인해 asymptomatic axonal damage나 trans-synaptic axonal degeneration에 의한 미묘한 변화가 가려져(mask) 반영이 안 될 수 있다. 따라서 앞으로의 임상연구에서 OCT를 global disability에 대한 임상지표로 사용할 때, MSNON에서 좀 더 의미를 가질 수 있을 것으로 생각된다.

3. OCT와 뇌용적의 관련성

OCT와 BPF의 관련성을 언급한 연구들은 연구마다 결과의 차이에 있어 해석에 주의가 필요하다.[14,28,29] Siger 등은 51명의 RRMS 환자들(20 MSON, 31 MSNON, 12 control)을 대상으로 RNFLT와 뇌용적감소의 관련성을 발표하였는 데, MSNON에서 RNFLT는 BPF와 %GM (gray matter fraction)의 감소와 연관성이 있었지만 %WM (white matter fraction)의 감소와는 관련성이 없다고 하였다.[28] 회색질의 병리는 직접적으로 축삭손상과 관련성이 있지만 백색질의 병리는 좀더

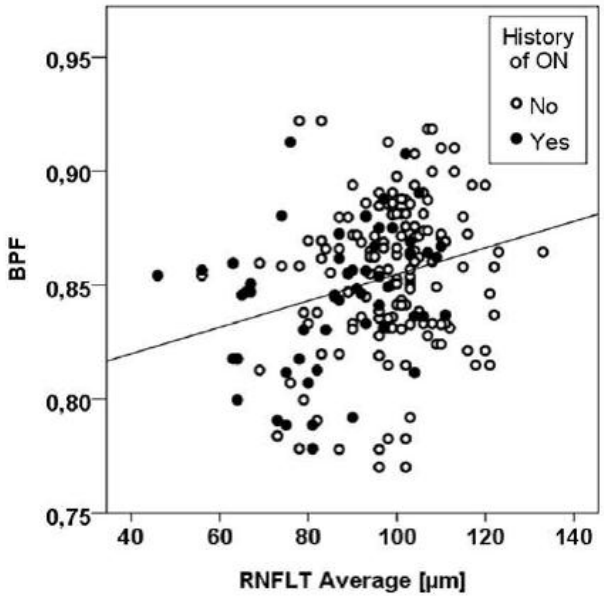


Figure 3. Association between BPF and OCT parameters in patients with RRMS.[14] Patients (individual eyes) are labeled according to the history of optic neuritis (ON). Lines are derived from linear regression analyses with R^2 given in parentheses. Statistical significance level was calculated by Generalized Estimating Equation models controlling for the history of ON. Retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) vs. BPF (0.073, p = 0.019).

heterogenous하고 조직의 염증 등에 영향을 받기 때문이다.[30] 그러나 MSON에서는 RNFLT와 BPF, %GM fraction, %WM fraction 등의 변화와는 연관성이 관찰되지 않았으며, post-inflammatory local optic nerve atrophy에 기인하였을 가능성이 높다. 즉, 시신경염으로 인한 망막의 축삭소실은 distant brain MRI atrophy와는 관련 없이 독립적으로 발생하는 것으로, 뇌 축삭소실과 RNFLT의 관련성은 MSNON에서만 관찰된다.[28]

그러나, 최근에 Dorr 등은 104명의 RRMS 환자를 대상으로 한 단면연구에서 시신경여부와 상관없이(NON/NON 62명, NON/ON 29명, ON/ON 13명) RNFLT와 BPF은 비록 높지는 않지만 통계적으로 연관성이 있다고 하였다(Figure 3).[14] 또한 BPF는 병의 장애정도와 관련이 있고, RNFL는 병의 유병기간과 관련이 있어 longitudinal 하게 축삭손상을 monitoring 하는 것에 OCT의 필요성을 주장하였다(Table 2).[14]

결 론

2010년도에 발표된 Fingolimod 임상연구에서 MRI와 관련된 이차 유효성항목으로 뇌용적이 이용되었다.[31] 그러나, 이러한 뇌용적 측정은 접근성 뿐 아니라, 시간, 비용 등에 제한점이 있으며, hydration 상태, 염증, 탈수초, 나이 등에 영향을 받는 약점이 있다. 이러한 문제들에 강점이 있는 OCT를 대체임상지표로 이용하고자 하는 많은 연구가 진행되고 있으며, 좀 더 의미 있는 결과들이 지속적으로 발표된다면 임상연구의 지표로 사용될 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Khan O, Bao F, Shah M, Caon C, Tselis A, Bailey R, et al. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. *J Neurol Sci* 2012;312:7-12.
2. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009;5:256-266.
3. Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler* 2006;12:679-687.
4. Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, Minagar A, Stuve O, Lassmann H, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:136-144.
5. Kalkers NF, Ameziane N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F. Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch Neurol* 2002;59:1572-1576.
6. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010;74:1868-1876.
7. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006;5:158-170.
8. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, et al. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 2000;54:807-812.
9. Sormani MP, Rovaris M, Valsasina P, Wolinsky JS, Comi G, Filippi M. Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:1432-1434.
10. Gasperini C, Paolillo A, Giugni E, Galgani S, Bagnato F, Mainero C, et al. MRI brain volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a. *Mult Scler* 2002;8:119-123.
11. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Wolinsky JS, Filippi M. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain* 2001;124:1803-1812.
12. Kalkers NF, Bergers E, Castelijns JA, van Walderveen MA, Bot JC, Ader HJ, et al. Optimizing the association between disability and biological markers in MS. *Neurology* 2001;57:1253-1258.
13. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002;59:1412-1420.
14. Dorr J, Wernecke KD, Bock M, Gaede G, Wuerfel JT, Pfueller CF, et al. Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One* 2011;6:e18132.
15. KD Kang CP. 광간섭단층촬영에 내장된 시신경섬유층두께 지표와 새로 계산된 지표의 녹내장 진단 정확도 비교. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:243-252.
16. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006;59:963-969.
17. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:921-932.
18. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2520-2527.
19. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber

layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005;58:383-391.
20. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;68:1488-1494.
21. Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Ozturk A, Caffo BS, Balcer LJ, et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. *Arch Neurol* 2009;66:998-1006.
22. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008;14:893-905.
23. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA, Jr., Galetta KM, Ratchford JN, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:749-760.
24. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2008;131:277-287.
25. Zaveri MS, Conger A, Salter A, Frohman TC, Galetta SL, Markowitz CE, et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:924-928.
26. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci* 2009;282:96-105.
27. Albrecht P, Frohlich R, Hartung HP, Kieseier BC, Methner A. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. *J Neurol* 2007;254:1595-1596.
28. Siger M, Dziegielewski K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol* 2008;255:1555-1560.
29. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1603-1609.
30. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-218.
31. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.

다발성 경화증의 회백질 병변

안 석 원
중앙대학교 의과대학 신경과학교실

Gray Matter Lesions in Multiple Sclerosis

Suk-Won Ahn, MD
Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Recent pathologic and MRI studies have challenged the classic view of multiple sclerosis (MS) as a chronic inflammatory-demyelinating disease affecting only the white matter of the central nervous system. Indeed, an involvement of the gray matter has been shown to occur from the early stages of the disease, to progress with time, and to be only moderately correlated with the extent of white matter injury. We summarize how the inflammatory-demyelinating lesions may develop in gray matter as well as in white matter, which also indicates the possible pathomechanism of MS and advances in MRI technology, and will ultimately result in an improved understanding and monitoring of MS clinical manifestations and evolution, either natural or modified by treatment.

Key Words: Multiple sclerosis (MS), Gray matter, White matter, MRI

서 론

다발성 경화증 (Multiple sclerosis, MS)은 중추신경계의 백질에 발생하는 대표적인 자가면역질환으로 병리학적으로는 중추 신경계의 염증, 탈수초, 아교세포흉터형성 등을 특징으로 하고, 다발성 경화증 환자의 사후 부검 소견에서 특징적인 백질내 다발성 병변들이 뚜렷하게 관찰된다. 다발성경화증의 진단은 임상증상 및 징후의 삽화들만으로도 가능하지만, 자기공명영상(MRI)의 소견이 진단에 보조적인 수단으로뿐만 아니라 기존의 임상기준을 대치할 수 있는 기준으로까지 그 가치가 증가하고 있다. 자기공명영상은 다발성 경화증 병소를 가장 잘 관찰할 수 있으며, 이는 뇌실 주위 백질에서 가장 흔하게 관찰된다. 특징적인 자기공명영상 소견으로 뇌들보(corpus callosum) 및 사이막(septum) 주위에서 발견되는, 뇌실에 수직 방향인 여러 개의 병변, 좌우 반구에 비대칭적으로 나타나는 선형 또는 계란형의 병변들, 그리고 "Dawson finger"이라고 불리는 세정맥 주위의 병변 등이다. 또한 가돌리늄 조영증강(gadolinium enhancement)을 통해 뇌혈관장벽(BBB)의 손상 및 질환의 활성 정도를 간접적으로 알 수 있다. 다발성 경화증의 자기공명영상 소견들은 다발성 경화증 진단을 위한 중요한 기준이 되고 있고, 최근에 개정된 영상학적 진단 기준은 다음과 같다.[1] Swanton 등의 연구를 통해 제시된 4개의 부위(juxtacortical, periventricular, infratentorial, spinal cord)중 두 군데에 적어도 1개 이상의 T2 병변이 있는 경우가 다발성 경화증의 공간적 파종을 위한 자기공명영상 기준으로 받아 들여지고 있다 또한, 시간적 파종을 위한 자기공명영상 기준으로 자기공명영상을 언제 촬영하였던 간에, 추적 자기공명영상상 새로운 T2 병변이 보이는 경우로 정의하였다. 그 외에 임상단독증후군 환자에서 시행한 첫 자기공명영상에 gadolinium 조영증강이 되는 병변과 증강이 되지 않는 병변이 상존하는 경우, 병변간에 시간 차이가 있음을 시사하므로 시간적 파종 기준을 만족할 수 있다. 단, 조영 증강되는 병변이 다발성경화증 말고 다른 병리기전에 의해 설명될 수 없는 경우이어야만 한다. 이와 같은 병태

Suk-Won Ahn, MD
Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital,
Chung-Ang University College of Medicine, 224-1 Heukseok-dong,
Dongjak-gu, Seoul 156-070, Korea
Tel: +82-2-6299-1504 Fax: +82-2-6299-1504
E-mail: sukwonahn@gmail.com

생리학적 기전이나 병리학적 소견, 자기공명영상 소견들은 다발성 경화증이 중추신경계의 백질을 침범하는 질환이라는 것을 뒷받침하며 현재까지도 기본개념으로 이해되고 있다.

본 론

지금까지의 다발성 경화증에 대한 연구 결과를 보면 백질내 탈수초성 병변들은 다발성 경화증의 특징적인 소견이며 질병 초기부터 발생하여 시간이 지나갈수록 백질내 여러 곳에 지속적으로 침착된다고 알려져 있다. 특히, 최근 25년 동안 자기공명영상 기술의 눈부신 발전은 다발성 경화증 환자에서 다양하고 특징적인 백질내 병변들을 확인하는 데 결정적인 도움이 되고 있다. 하지만 다발성경화증 환자의 자기공명영상에서 관찰되는 백질내 병변들이 신경학적인 증상들과 잘 맞지 않거나, 환자의 모든 증상을 설명하기에는 부족할 경우가 종종 있다. 다발성경화증 환자들에서 불충분한 영상의학적 소견과 모순된 신경학적 임상 증상들로 인하여, 많은 연구자들이 최근 들어 뇌피질(cortex)과 심부회백질(deep gray matter)의 탈수초 병변들에 대해 관심을 기울이고 있다.[2] 물론, 현재까지의 연구결과를 보면 회백질의 탈수초성 병변들이 자기공명영상이나 사후 부검 소견에서 일반적으로 관찰되는 소견이 아니다. 아마도 많은 연구자들이 자기공명영상을 통해 연구 결과를 발표해 왔는데, 현재의 자기공명영상은 피질이나 심부회백질을 보는데 민감도가 매우 낮기 때문에 다발성경화증 환자에서 회색질 병변들을 관찰하는 데는 매우 불충분하다. 새로운 몇 가지 자기공명영상 기술이 회백질 병변을 관찰하는데 민감도가 향상되었다고는 하나, 아직까지는 제한점이 많고, 실제로 최근 7T 자기 공명영상을 이용한 소아 다발성 경화증 환자들에서의 연구에서 뚜렷한 회색질 병변들을 관찰할 수 없었다는 보고도 있다.[3] 물론, 이런 연구결과가 자기공명영상의 기술적인 문제인지 초기 다발성 경화증 환자에서는 회색질 병변이 실제로 발생하지 않는 것인지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 하지만 다발성 경화증 환자들을 대상으로 한 대규모 임상 연구에서 오랜 시간 동안 추적 관찰한 연구 결과들을 보면 뇌자기공명영상에서 뚜렷한 회백질의 위축 현상이 관찰된다. 연구 결과에서, 다발성 경화증 초기의 환자들은 정상인에 비해 3배 이상 빠른 회백질 위축 현상을 보이고 있고, 특히 신경학적인 증상들이 지속적으로 진행하는 경우 정상인에 비해 14배 이상 회백질 위축이 빠른 것으로 보고하고 있다.[4,5] 특히, 회백질의 비정상적인 위축현상은 팔다리 위약감이나 감각이상 등의 일반적인 임상 증상뿐 아니라 백질 위축현상으로 설명하기 어려운 인지 기능의 저하와 깊이 연관된다고 알려져 있다.[6] 물론 다발성 경화증에서 회백질의 탈수초성 병변이나 뇌위축을 명확하게 설명하기 위해서는 다발성 경화증의 면역학적인 기전을 포함한 자기공명영상소견, 생물학적인 표지자 등에 대해서도 충분한 연구가 이루어져야 한다. 따라서 향후 다발성 경화증에서 회백질의 탈수초성 병변들에 대한 다양한 연구들은 매우 환영할 만 하고 최근 많은 연구가 이루어지고 있다. 병태생리학적인 설명과 관련하여 Derfuss 등이 다발성 경화증에서 회백질내 병변이 발생하는 면역학적인 기전을 발표하였는데, 연구자들은 다발성경화증 환자에서 당단백(glycoprotein)에 대한 자가항원(auto-antigen) 및 이와 관련된 자가항체(auto-antibody)와 Th1 (type 1 helper T) 세포, Th17 (type 17 helper T) 세포의 활성화를 뇌척수액과 혈청에서 확인하고, 또한 이런 면역 세포들에 의해 contactin 2 (rat 모델에서는 transiently expressed axonal glycoprotein 1, TAG-1) 가 중추신경계에서 다양하게 반응한다고 보고 하였다.[7] Contactin 2는 해마와 척수신경을 포함한 중추신경계의 희돌기교세포, 슈반세포, 신경세포의 수초섬유에서 발견되는데, 이는 contactin 2에 반응하는 자가면역이 다발성 경화증에서 수초, 축삭과 신경세포 등에서 손상을 가져온다는 이론적 배경과 일치한다. 이런 면역학적인 이론을 증명하기 위해 Derfuss 등은 TAG-1–specific T cells 을 rat에 투여 하였고, 이로 인해 rat의 중추신경계에 발생하는 자가면역질환 모델인 EAE (experimental allergic encephalomyelitis)이 발생하는 것을 확인하였다. 흥미로운 사실은 TAG-1–specific T cells 을 rat에 투여 하여 만들어진 EAE 모델의 조직검사 결과 회백질 주위에서 광범위한 염증 소견들이 있는 것을 관찰하였는데 이는 기존의 myelin proteins 과 관련하여 만들어지는 고전적인 EAE 모델과는 분명히 다른 소견이다. 그 후에 연구자들은 TAG-1–specific T 세포를 주입한 rat 에 myelin oligodendrocyte glycoprotein 에 대한 항체를 함께 주입함으로써 rat 의 EAE 모델에서 백질과 회백질을 동시에 침범하는 광범위한 탈수초현상을 확인하였다(기존의 연구에서 myelin oligodendrocyte glycoprotein 에 대한 항체들은 다발성 경화증 환자에서 이미 확인 된 바가 있다). 비록 동물실험을 통한 연구 결과이기는 하지만, 이와 같은 연구 결과는 다발성 경화증에서 백질내 병변뿐 아니라, 피질 또는 회백질 부위까지 탈수초 현상이 발생한다는 간접적인 증거가 될 뿐 아니라, 질병의 면역학적인 기전을 어느 정도 설명할 수 있을 것이다. 상기 연구 결과를 토대로 Derfuss 등은 다발성 경화

증에서 "two-hit model"을 제시 하였고, 이는 회백질의 contactin 2 면역 매개 염증 내피세포들이 혈관-뇌 장벽에 손상을 일으키고 회백질의 내피세포를 변화시켜 수초 단백에 대한 항체를 활성화 시켜 회백질의 탈수초를 일으킨다는 가설이다. 이런 이론은 대부분의 회백질 탈수초 병변이 백질내 탈수초 병변과 직접적으로 연결되지 않고 단절되어서 관찰되고, 탈수초성 병변이 없더라도 부검 소견에서 회백질내 염증 소견들이 종종 발견된다는 연구 보고들과 일치한다고 할 수 있다. 현재까지 보고된 다발성경화증 환자들의 부검 소견을 보면, 뇌피질 병변 또는 회백질 병변과 관련되어 세가지 형태의 염증성 병변들이 보고되고 있는데, 첫번째는 백질과 회백질을 광범위하게 함께 침범하는 형태이고, 두번째는 피질내 혈관주위에서만 관찰되는 작은 병변들이고, 마지막으로 연막표면(pial surface) 아래 피질에서 관찰되는 길다란 띠모양의 탈수초성병변들인데, 이는 지주막하 공간에서 면역소포들과도 관계가 있을 것으로 추정된다.[2] Lucchinetti 등은 최근 연구에서 새로 진단된 초기 다발성 경화증 환자들의 뇌조직 생검에서 뇌피질 회백질에서 염증과 탈수초 소견을 관찰하여 보고하였다.[8] 물론 이전에도 여러 연구에서 다발성 경화증 환자의 뇌 생검시에 회백질에서 탈수초 병변이 있음을 보고 한적이 있지만,[9,10] 새롭게 진단된 초기 다발성 경화증 환자의 뇌조직을 체계적으로 분석한 연구는 없었을 뿐 아니라, 이번 연구 결과는 다발성 경화증의 발병과정에 회백질내 염증성 병변이 있을 수 있다는 구체적인 증거를 제시고 있다. Lucchinetti 등은 침생검을 통해 138명의 환자중에 53명(38%)에서 피질내 탈수초 병변들을 관찰하였다. 연구에 포함된 대부분의 환자들은 추적검사에서 궁극적으로 다발성 경화증으로 진단되었던 환자들이다. 이 연구의 특징적인 소견은 피질내 회백질에서 혈관주위 T세포, B 세포 침착과 myelin-laden macrophages, neuronal pyknosis 을 조직검사에서 직접 확인했고, 또한 연막하 병변 및 뇌수막에서의 염증소견들도 관찰했다는 점이다. 물론 이런 병리학적으로 관찰된 염증 세포들이 실제적으로 다발성 경화증환자의 회백질에서 면역체계의 활동성을 증가 시키는 역할을 하는 지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다. 그럼에도 불구하고, 직접적인 생검을 통해 회색질의 탈수초성 병변들이 다발성 경화증의 병태생리 과정에서 초기부터 관찰된다는 것은 상당히 흥미로운 연구 결과이다. 그 외에 다발성경화증 동물모델에서 dual-photon intravital microscopy를 이용하여 반응기 T 세포가 연수막 혈관에서 방출되고 이는 연막주위아래에서 antigen-presenting cells 들과 작용하고, 질병의 초기부터 피질조직에 병리학적인 변화를 일으킨다고 사실을 확인하였다.[11] 또한 다른 연구에서는 다발성 경화증 환자의 부검에서 피질과 심부 회백질 뿐 아니라 수막까지의 염증세포의 침범을 보고하기도 했고, 한 논문에서는 혈액과 수막, 회색질, 백질을 연결하는 B 세포 clones 의 팽창을 연구하기도 했다.[12]

결 론

다발성 경화증 환자에서 회백질 또는 피질에서의 탈수초성 병변들에 대한 연구결과를 종합하면, 다발성경화증 질환은 백질 뿐 아니라 회백질에서도 병변이 관찰될 수 있고, 이런 병변들은 염증세포에 의한 탈수초 과정과 직접적으로 연관되어 있으며 기존의 백질내 탈수초성 병변과도 연관성이 높을 것으로 보고되고 있다.[13,14] 물론 이런 사실을 정확하게 증명하기 위해서는 정확한 면역학적인 기전뿐 아니라, 실험적으로 생물학적인 표지자의 입증과 자기공명영상을 비롯한 영상의학 기술에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
2. Peterson JW, Bö L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001;50:389-400.
3. Absinta M, Rocca MA, Moiola L, et al. Cortical lesions in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76:910-913.
4. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 2008;282:106-111.
5. Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, et al. Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology* 2005;64:1001-1007.
6. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008;64:247-254.
7. Derfuss T, Parikh K, Velhin S, et al. Contactin-2/TAG-1-directed autoimmunity is identified in multiple sclerosis patients and mediates gray matter pathology in animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:8302-8307.
8. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2188-2197.
9. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:

210-218.
10. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001;50:389-400.
11. Bartholomaus I, Kawakami N, Odoardi F, et al. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature* 2009;462:94-98.
12. Lovato L, Willis SN, Rodig SJ, et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain* 2011;134:534-541.
13. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 2008;64:255-265.
14. Rudick RA, Trapp BD Gray-matter injury in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2009;361:1505-1506.

뇌부종과 두개내압 상승: 어떻게 접근하고 치료할 것인가?

강 중 구
울산대학교 의과대학 신경과학교실

Brain Edema and IICP : How to Approach and Manage

Joong Koo Kang, MD, PhD
Department of Neurology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Patients with acute brain injury from various causes commonly develop increased intracranial pressure. Acute intracranial hypertension resulting from elevation of intracranial pressure is a medical emergency requiring prompt diagnosis and management. Appropriate and timely management strategies result in better patient outcome in an otherwise severely debilitating or fatal disease process. Currently available to control brain swelling include osmotic agents, corticosteroids, hyperventilation, sedation (propofol, barbiturates), hypothermia, and surgical interventions. This review discusses the etiologies of brain edema and increased intracranial hypertension and its management.

Key Words: Brain edema, Vasogenic edema, Cytotoxic edema, Intracranial hypertension, Management

서 론

급성 두개내압 상승은 신속한 진단과 처치가 필요한 응급 질환이다. 시기 적절한 올바른 치료가 중요한 이유는 환자 예후와 바로 직결되기 때문이다. 급성기 환자의 치료에서 무엇보다도 중요한 것은 환자 상태를 자주 그리고 면밀히 감시하여야 한다는 것이다. 다음에 제시되는 내용은 일반적인 내용으로 각 병원의 상황에 따라 응용하여 적용되어야 할 것이다.

본 론

1. 뇌 부종의 개념 및 종류

뇌 부종은 다양한 급성 뇌 질환에서 발생하는 치명적인 합병증으로 이를 성공적으로 치료하는 것은 환자의 생존을 높이고 신경학적 예후를 향상하기 위해 매우 중요하다. 뇌 부종은 체액(fluid)이 뇌 실질 내로 비정상적으로 국소적 혹은 미만성으로 축적되어 뇌 부피가 증가되는 것으로 정의된다. 전통적으로 혈관성 부종(vasogenic edema), 세포독성부종(cytotoxic edema)과 hydrocephalic edema (interstitial edema)로 나뉜다.[1,2,3] 하지만 대부분의 임상 상황에서 위의 여러 종류의 뇌 부종이 한 환자에서 혼합되어 나타나는 수가 많다.

2. 부종의 종류

1) 혈관성 부종

혈관성 부종은 간질 공간(interstitial space) 내에 과도한 체액이 존재하는 것으로 혈액 뇌 장 벽(blood brain barrier)의 손상에 의해 세포 외 공간으로 물, 혈장단백 등이 이동하여 축적되어 발생한다.[1] 가장 흔한 원인으로는 뇌종양, 뇌 농양, 수술 처치 후(surgical manipulation), 뇌막염, 뇌염, 뇌타박상(cerebral contusion)에서 잘 발생한다.[2]

혈관성 부종의 영상 소견은 주로 백질 부위(white matter)의 부종이 관찰되며 Brain CT 혹은 MRI에서 회백질 경계(grey-white junction)가 유지되고 T2, diffusion-weighted와 apparent diffusion coefficient (ADC) map에서 신호강도

Joong Koo Kang, MD, PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Ulsan University, Asan Medical Center, Pungnap-dong, Songpa-gu, 138-736 Seoul, Korea
Tel: +82-2-3010-3448 Fax:+82-2-474-4691
E-mail: jkkang@amc.seoul.kr

(signal intensity)가 증가된다. 치료는 일반적으로 glucocorticoid와 osmolar therapy에 잘 반응한다.[2]

2) 세포독성부종

세포독성부종은 뇌세포가 손상되면서 손상된 뇌세포 내 공간(intracellular space)에 비정상적으로 체액이 과도하게 들어 온 상태이다. 흔한 원인은 뇌졸중, 전격성 간 기능 상실(fulminant hepatic failure), 물 중독(water intoxication) 등이 있다. 영상 소견은 회질과 백질을 같이 침범하고 회질-백질 경계가 유지되지 않는다. T2 영상과 diffusion 영상에서는 신호강도의 증가를 보이나 ADC에서는 신호강도가 감소한다. 치료는 glucocorticoid에 반응하지 않으며, osmotic therapy에는 일시적으로 부분적인 반응만 보인다.[1,2]

3) 기타

hydrocephalic edema (interstitial edema)는 혈관성부종의 일종으로 혈액뇌장벽이 유지되는 상황에서 뇌척수액이 뇌실막(ependyma)를 통해 뇌실 주변의 백질로 이동하여 세포외체액의 부피가 증가된 상태이다.[1,2]

2. 두개뇌압상승 (intracranial hypertension)

1) 정상적인 두개 내 구조물

정상적 두개 내 구조물의 총 부피는 1,400-1,700 ml 정도로, 뇌 실질(brain parenchyma)이 80% (~1,200 ml), 뇌척수액 10% (~150 ml), 혈액 10% (~150 ml) 정도로 구성되어 있다. 뇌척수액은 맥락얼기 (choroid plexus)에서 20 ml/hr (~450-500 ml/day)로 만들어지고 상시상정맥동(superior sagittal sinus)의 arachnoid granulation에서 흡수 된다.[2]

2) 두개내압상승의 정의

정상적인 두개내압(intracranial pressure)은 3-15 mmHg인데, 자극을 주지 않은 상태에서 5분 이상 지속적으로 두개내압이 20 mmHg 이상으로 상승한 경우를 두개뇌압상승으로 정의한다.[4]

뇌관류압(cerebral perfusion pressure)은 평균 동맥압(mean arterial pressure)에서 두개내압을 뺀 것으로 정상적인 뇌관류압은 50-70 mmHg정도이다. Monroe-Kellie Doctrine에 의하면 skull이 탄력성이 없는 단단한 구조이므로 뇌 안의 전체 구조물(뇌실질, 뇌척수액, 혈액)은 일정한 부피를 유지하고 있는데 이 중 하나의 구조물의 부피 증가는 다른 구조물의 부피의 감소 혹은 뇌압의 증가를 유발한다. 두개내압이 상승되면 뇌조직이 압박되거나 뇌의 정상적인 구조물이 이동되어 뇌에 기계적 손상과 혈관손상을 유발하여 결국 뇌를 혈액 공급에 이상이 발생한다. 비록 뇌관류압이 정상 범위로 유지되더라도 지속적인 두개내압이 상승되었다면 뇌의 손상이 증가되는 것으로 알려져 있다.[2,4]

3) 두개뇌압상승의 임상 증후와 증상

두개뇌압상승의 임상 징후와 증상은 특징적이지 않으므로 잘 관찰하여 발견하여야 한다.[1,2,4] 뇌압증가 증후인 Cushing triad (서맥, 고혈압, 비정상적인 호흡)는 뇌압증가환자의 50% 정도에서만 나타날 수 있으며 뇌탈출(cerebral herniation)의 마지막 단계에서 관찰된다. 또 서맥은 환자의 통증, 초조(agitation), 혹은 혈액 소실 등에 의해 오히려 빈맥으로 나타날 수 있다. 따라서 초기증상을 예측하는 것이 중요한데 중요한 증상은 점차적인 의식 상태의 저하, 새로 생긴 두통과 고혈압이다. 그 외 다른 증상으로는 비정상적인 periodic breathing pattern, 구토, 양쪽 6번 뇌신경 마비에 의한 복시, 비정상적 동공 반응 등이다.[1,2,4]

4) 두개내압상승의 진단과 감별

두개 내압 감시[5]는 두내내압 상승의 위험이 있는 환자에서 시행되는데 특히 임상증상의 악화로 정확한 평가가 어려운 경우나 환자 상태를 빠르게 파악하고 적절한 조치를 하기 위한 경우에 유용하다. 두개내압 감시는 신경외과와 보다 적극적인 협진을 가능하게 하고 약물치료가 불가능하여 적절한 수술 치료 계획을 세우는데 도움을 줄 수도 있다.

일반적으로 두개내압의 감시 (ICP monitoring)는 다음의 경우 임상적으로 유용한 것으로 알려져 있다.[2]

(1) 폐쇄성 수두증 (obstructive hydrocephalus), 혹은 두개뇌압 증가소견을 있는 교통수두증 (communicating hydrocephalus)

(2) 심한 미만성 뇌부종, 혹은 신경학적인 소견의 악화를 보일 수 있는 지주막하 출혈

(3) 중대뇌동맥영역을 50% 이상을 침범하는 뇌졸중

(4) 5 mm 이상의 midline shift를 동반하는 뇌실질출혈 (intraparenchymal hemorrhage)

(5) 두부 외상에서 Glasgow Coma Scale 점수가 8 이하이고 비정상적인 CT 소견을 보이는 경우

(6) 정상 CT 소견을 보이더라도 나이가 40세 이상이거나, unilateral 혹은 bilateral motor posturing 혹은 수축기 혈압이 90 mmHg 이하인 것이 2개 이상 있는 경우

3. 두개내압상승의 치료

급성기 때 저혈압을 방지하는 것이 중요하며, 수축기 혈압은 90 mmHg 또는 평균 동맥압을 70 mmHg 이상으로 유지하는 것이 중요하다.[2,4] 만약 두개내압 감시가 가능하다면 뇌관류압이 60 mmHg 이상 되도록 수축기 혈압과 평균동맥압을 유지한다. 혈압을 올려야 할 경우 뇌혈류에 영향이 적은 norepinephrine이 선호된다.

1) 일반적 치료

(1) head elevation : 머리를 30° 올리는 것[1,2]

머리를 30° 올리는 것은 흉곽내압(intrathoracic pressure)을 감소시키고 경정맥 배출 (jugular venous drainage)을 증가시켜 두개내압을 3-4 mmHg 정도 감소시키는 효과가 있으며 뇌관류압에는 장애를 주지 않는다.

그러나 저혈압 환자에서는 뇌관류압도 감소되어 뇌 허혈을 유발할 수 있으므로 주의를 요한다. 특히 큰 뇌졸중이 발생한 환자에서 머리를 올리는 경우 자동조절(autoregulation)이 소실되고, 뇌관류압이 감소될 수 있으므로 머리를 올리지 않는 것이 더 유리한 경우도 있다. 따라서 머리를 올리는 효과에 대한 것은 두개내압과 뇌관류압을 감시하면서 환자에 따라 머리를 올리는 정도를 개별화 하는 것이 더 정확하다. 목(neck)은 곧은 자세로 유지하고 cervical collars 혹은 기관지 삽관 테이프 (endotracheal tube tape) 등이 너무 쪼여서 경정맥 배출이 방해되지 않도록 하여야 한다.

(2) 진정 (sedation)과 진통 (analgesia)[1,2,4,6]

치료되지 않은 통증, 초조(agitation), 기관지 삽관에 의한 기침, 혹은 떨림(shivering)으로 인해 두개내압이 일시적으로 혹은 계속 상승할 수 있다. 따라서 통증은 fentanyl 혹은 remifentanil 같은 short-acting narcotics으로 조절한다. 초조는 midazolam, propofol 등의 short acting sedative/hypnotic으로 조절한다. propofol을 사용하는 경우 propofol infusion syndrome의 예방을 위해 5 mg/kg/hr 이내의 용량으로 사용한다. propofol만 사용하여 조절이 안 되는 경우 fentanyl도 같이 사용할 수 있다. 하지만 fentanyl을 사용할 때는 뇌압증가를 유발할 수 있으므로 주의하여 사용하여야 한다. anxiety나 restlessness 등이 있는 경우 loarzepam이나 midazolam을 사용할 수 있다.

기관지 삽관에 의한 기침은 먼저 관의 위치가 적절한지, cuff inflation등이 적절한지 확인하고, 인공 호흡기를 환자에게 좀 더 편하게 조절한다. 필요하면 topical lidocaine solution을 사용하거나 이와 함께 전신성 진정 (systemic sedation)을 시도할 수 있다.

떨림은 30 mg buspirone Po q 8hrs, narcotics (morphine과 meperidine이 효과적)과 surface counter warming을 같이 사용하여 조절한다. 완전마비 시키는 것은 거의 필요하지 않으나 불응성 두개뇌압상승(refractory intracranial hypertension)의 경우 매우 효과적일 수 있다. 하지만 이에 앞서 먼저 적절한 진정을 시도하여야 한다.

(3) 경련의 조절[1,2]

경련은 뇌압을 증가시키고 뇌의 대사를 증가시킨다. 따라서 경련이 의심되는 경우 EEG등 시행하고 적극적으로 경련에 대한 치료를 시행한다.

(4) 영양 공급[1,2]

영양 공급은 뇌 손상 발생 72 시간 이내에 시작하는 것이 좋으며 나이, 성별, 체 지표를 이용하여 두부외상이 원인이 아닌 환자에서는 resting metabolic expenditure의 100%를, 두부외상 환자에서는 resting metabolic expenditure의 140% (단백질 15%)로 한다.

(5) 지나친 탈수의 예방

탈수는 부적합한 전신순환과 뇌혈류순환을 유발하고, osmotic therapy에 대한 반응 감소, 혈액의 점도 증가, 약의 독성을 위험을 증가시킴으로 normovolemia를 유지하고 뇌관류압을 보존하기 위한 적절한 수액 요법이 선호된다.[4]

2) 뇌 부종의 약물치료

(1) Steroid[1,2,4,6,7]

Steroid제제는 혈액뇌장벽의 투과성 증가에 의해 유발된 혈관성부종에 매우 유용하다. 하지만 세포독성부종에는 오히려 뇌의 허혈을 악화시킬 수 있다. Dexamethasone은 mineralocorticorid activity가 매우 낮기 때문에 선호되고, 초기 사용 용량은 정맥이나 구강으로 10mg 투여 후 6hrs 간격으로 4mg 투여한다.

뇌 부종이 잘 조절이 안 되는 경우 하루 96mg정도까지 사용할 수 있다. 약을 끊을 때에는 부종이 다시 심해질 수 있고, 부신기능억제 (adrenal suppression)가 발생할 수 있기 때문에 점차적으로 투여용량을 줄여 끊는다.

(2) Osmotic therapy

혈액뇌장벽을 경계로 하여 osmotic gradient를 형성함으로써 뇌 실질로부터 혈관으로 물을 끌어 내어 뇌 조직을 탈수 시키는 효과가 있다. 혈관부종에서 세포독성부종 보다 더 효과가 있지만 일시적으로 악성 세포독성부종(malignant cytotoxic edema)에도 효과가 있을 수 있다. 하지만 지속적으

로 osmotic agent를 사용하는 경우 세포독성부종을 더 악화시키거나, 치료를 급격히 중단하는 경우 반동성 뇌부종(rebound cerebral edema)이 발생할 수 있다. osmotic therapy를 시행하는 동안 탈수, 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 고나르륨혈증, 고삼투질농도 (hyperosmolality)와 신부전의 위험을 예방하기 위해 혈청 전해질 수치와 삼투압 농도 등을 일정한 간격으로 측정한다.[1,2,4,7]

① Mannotol

Mannitol은 여러 작용 기전을 갖고 있다. 이는 부하용량(loading dose)으로 줄 때 즉각적으로 효과가 나타나는데 이 효과는 혈장 양을 증가시킴으로써 혈액의 점도를 낮추고, 뇌혈액량을 감소시키면서, 뇌에서 미세순환, 산소공급, 뇌 관류압을 개선시켜 결국 뇌압을 낮춘다. 15-30 분 이후부터 6 시간 정도까지 나타나는 효과는 신경세포의 삼투효과로 전체적인 뇌의 수분을 감소시킨다. 이외에도 여러 가지 다른 뇌에 대한 보호 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 뇌압이 많이 증가된 상황이나 뇌 탈출의 위험이 있는 경우 20% mannitol를 1-1.5 g/kg로 부하용량으로 사용하고 0.5-1 g/kg으로 6 hr 간격 혹은 필요 시 bolus로 투여한다. 이때 혈청 삼투압 농도는 300-320 mOsm/L를 목표로 한다. 지속적인 투여 방식 (continuous infusion)은 뇌 부종을 악화시킬 수 있어 추천되지 않고 있다.[1,2,4,7]

Mannitol 을 투여하면 급격하고 빠른 이뇨를 유발하므로 혈액량 감소와 저혈압을 유발할 수 있고 이로 인해 뇌관류압이 감소되어 두개내압이 높은 상황에서 뇌에 허혈을 발생시킬 수 있어 주의를 요한다. 따라서 처음 투여 후 4시간 동안 소변량을 잘 감시하여야 하고 euvolemia를 유지하기 위해 고장성 (hypertonic) 혹은 등장성 (isotonic) NaCl를 투여한다.

Mannitol을 투여하면서 혈청 전해질 수치와 삼투압농도는 6시간 간격으로 검사한다. Mannitol을 사용하면서 발생할 수 있는 부작용으로는 급성요세관괴사 (acute tubular necrosis), 저칼륨혈증, 저마그세슘혈증, 저혈압이다. 일반적으로 serum osmolality를 급성요세관괴사 위험 때문에 320 mOsm/L 이하로 유지하지만 실제 임상 상황에서 탈수가 너무 심하지 않다면 360mOsm/L까지 높아도 특별히 문제가 되지 않을 수 있다.

② Hypertonic saline

다양한 농도의 NaCl을 bolus 혹은 지속적으로 투여할 수 있으며 osmotic effect는 mannitol과 비슷하나 이뇨효과는 덜 심하다. 작용기전은 혈청 osmotic load에 의해 혈액량이 증가되고 평균동맥압이 높아지고, 대뇌압이 감소됨으로써 뇌관류압이 증가된다. 말초카테터를 이용하여 2% 이상의 NaCl 용액을 주입할 때는 정맥염의 위험이 있으므로 중심정맥카테터를 통하여 주입한다. 지속적으로 주입하는 경우 뇌부종이 다시 악화되거나 혈액뇌장벽이 장애가 발생할 수 있다.

주로 3% NaCl이 선호되고, 23.4% NaCl은 IV pump를 이용하여 10 분 정도에 거쳐 bolus로 주입할 때 사용한다. repeated dose 혹은 continuous infusion은 hyperchloremic acidosis를 유발할 수 있어 50%/50% 혹은 75%/25% NaCl 과 NaHCO3 로 중화 (buffered) 되어야 한다.

혈청 나트륨은 160 mg/L 이하로 유지되어야 하나 180 mg/L에서도 특별한 문제가 없는 경우가 많다. hypertonic NaCl을 지속적으로 정맥 주입하는 경우 대부분의 환자는 저칼륨혈증이 발생하기 때문에 1 L 주입 시 20-40 mg/L의 칼륨을 보충하는 것이 필요하다. 발생할 수 있는 합병증은 central pontine myelinolysis인데 두개내압 감소를 위한 치료 중 발생한 보고된 것이 없으나 CPM의 위험요소인 알콜중독, 영양실조, 저나트륨혈증 등이 의심되는 경우에는 사용하지 않는 것이 좋다.[1,2,7]

③ Mannitol과 hypertonic saline 중 어느 것을 택할 것인가?

Mannitol 과 hypertonic saline이 상호 독립적이고 보완적인 효과가 있으므로 동시에 혹은 서로 순차적으로 주입할 수 있다. 하지만 탈수상태이거나 저혈압 상황에서는 volume expansion 효과 때문에 hypertonic NaCl이 선호된다. 중심정맥카테터가 없는 환자에서는 중심정맥투여가 가능할 때까지 mannitol을 먼저 사용할 수 있다. CPM의 발생 위험이 있는 환자에서는 mannitol이 더 선호된다. 증후성 울혈심부전 환자에서는 이뇨 효과가 있고 osmotic volume expansion 효과가 약한 mannitol이 선호된다. hypertonic saline의 경우 신부전의 가능성이 매우 낮기 때문에, 신기능의 장애가 있는 경우 mannitol 보다는 hypertonic saline을 선호한다.[1,4]

(3) 과호흡 (hyperventilation)[1,2,4]

과호흡은 hypocapnic CSF alkalosis로 인해 reflex cerebral vasoconstriction를 유발하여 빠르게 두개내압을 감소시킨다. 과호흡을 시작하면 10분 이내에 두개내압이 감소하기 시작하고 20-40 분에 효과가 최대에 도달 한 후 4-8 시간 정도 효과가 지속된다. 이후 반동성 두개내압증가(rebound intracranial hypertension)이 유발될 수 있다. PaCO2가 25 mmHg 이하인 경우 오히려 대뇌허혈(cerebral ischemia)을 악화시킬 수 있다. 또한 4 시간 이상 지속적인 과호흡 치료를 하다 중단할 경우 뇌척수액의 완충 효과로 인해 반동성 두개내압 증가를 유발할 수 있다.

과호흡 치료는 예방적으로 사용돼서는 안되며 일반적으로 PaCO2를 35 mmHg 정도로 유지하여야 한다. 만약 뇌압이 증가되는 위기상황이거나 뇌 탈출의 위험이 있는 경우, PaCO2를 28-32 mmHg 정도로 유지한다. 기계 호흡을 하는 환자에서 과호흡 치료는 minute ventilation을 20% 정도 증가하여 시도하고 end-tidal CO2를 감시하면서 조절한다. 기관지 삽관 전에 과호흡 치료를 시행할 경우 20회 정도의 횟수로 과호흡을 시행한다. 이후 두개내압을 감소시키기 위한 다른 치료(약물치료 등)가 시작된 후에는 과호흡 치료는 6-12시간에 거쳐 2회/2시간 정도의 속도로 호흡 횟수를 서서히 줄여가거나 minute ventilation을 줄여 감으로써 종료한다.

(4) 대사억제 (metabolic suppression)

저체온(hypothermia)이나 전신마취제(general anesthetic agents)를 이용하여 뇌 대사를 억제하는 치료의 목적은 뇌 혈액량을 감소시킴으로써 두개내압을 감소시킨다.[1,2,4]

① Pentobarbital, Thiopental

Barbiturate anesthetic는 심한 두개내압 증가를 치료하기 위해 많이 사용된다. Pentobarbital은 반감기는 20시간 정도이다. 사용 방법은 3-10mg/kg를 30-60 분에 거쳐 부하용량으로 투여한 후 0.5-3 mg/kg/h로 지속적으로 주입한다.

Thipental도 사용될 수 있으며, 반감기는 9-27시간 정도이다. 사용방법은 부하용량으로 300-500mg를 정맥으로 매 30분 간격으로 뇌압강하가 나타날 때 1-5시간 정도 총 4 g의 용량까지 투여할 수 있다. 이후 유지 용량은 1-6mg/kg/hr 정도로 한다. 만약 부하용량에서 뇌압강하 효과가 없다면 지속적인 투여는 효과가 없고 더 시행하지 않는다. 뇌압강하 효과가 나타난 경우에는 뇌압이 조절될 때까지 24-180 hr 정도 투여한다.

비록 EEG suppression이 목적이 아니더라도 계속 지속적으로 투여하는 경우 지속적인 뇌파 감시를 실시하면서 조절하는 것이 좋다. 만약 완전히 EEG suppression이 된 후에도 두개내압이 증가되어 있으면 비록 pentobarbital의 용량을 더 증가시키더라도 효과가 없다. 일단 일정한 pentobarbital 용량으로 두개내압이 조절되면 이후에는 지속적인 EEG 추적감시 보다는 주기적인 뇌파 검사로도 충분하다. 대부분 환자는 저혈압이 발생하여 혈압 상승제를 필요로 한다. 합병증으로 면역억제, 저체온, 전신부종, 장마비 등의 발생할 수 있다. 많은 경우 감염 위험이 있지만, 열이 안 나거나 다른 감염 지표의 증가가 명확하지 않을 수 있으므로 routine blood, sputum, urine culture 등을 coma therapy 동안 2일에 한번 정도는 시행되어야 한다.

② Propofol

propofol은 반감기가 장기간 투여하는 경우 60-120 min 정도로 짧기 때문에 pentobarbital 대신 많이 선호된다. 사용 용량은 150 ug/kg를 bolus로 주입한 후 이후 10-100 ug/kg/min의 속력으로 지속 주입한다. 부작용으로서는 심한 저혈압이 흔히 발생할 수 있다. 어린이, 탈수, 심부전, 신부전, 간부전과 노인에서는 propofol infusion syndrome 때문에 금기이다. propofol infusion syndrome은 불응성대사산증(refractory metabolic acidosis), 횡문근융해(rhabdomyolysis), 신부전과 심혈관허탈(cardiovascular collapse)을 동반하는 치명적인 증후군이다. 따라서 하루 50 ug/kg/h로 propofol을 투여 받는 환자에서는 매일 대사산증, serum triglyceride, creatinine kinase level을 검사하여야 한다. 그 외 propofol의 부작용은 hypertriglyceridemia 때문에 췌장염이 발생할 수 있고 pentobarbital과 유사하게 저체온, 면역억제가 발생할 수 있다.

Propofol을 사용하면서 대사산증, 신기능장애, 횡문근융해, triglycerided치가 4 mmol/l를 넘는 경우 propofol을 중지하여야 한다.

(5) Hypothermia[1,2,4]

작용기전은 뇌의 대사를 억제하여 뇌 혈류를 감소시켜 두개내압을 감소시킨다. 동물실험에서는 세포보호 효과가 있는 것으로 확인되었으나 아직까지 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 심 정지에 의한 혼수환자에서 신경보호 효과가 증명되었으나 뇌졸중이나 두부손상의 치료에서는 효과가 증명되지 않았다.

External/invasive cooling devices를 이용하여 중심체온(core temperature)을 32° -35° C 정도로 24-72 시간 정도 유지한다. 손쉽게 하는 방법은 surface cooling with a body vest이고 endovascular cooling catheter를 이용할 수도 있다. 다시 체온을 올릴 때는 두개내압이 증가되는 것을 예방하기 위해 보통 24 시간 이상에 거쳐 서서히 시행한다. 저체온 치료 중 감염이 있더라도 열이 발생하지 않을 수 있기 때문에 주기적으로 혈액검사, 객담검사, 소견 배양 검사를 시행한다. 그 외 부작용은 응고증(coagulopathy)와 심장박동장애(dysrhythmia) 등이다. 떨림이 발생하면 대사를 증가시키고 결국 두개내압을 증가시키기 때문에 조절되어야 한다.

(6) Decompressive hemicraniectomy[1,2,4]

심한 대뇌부종 때 생명을 보존하기 위한 치료로서 전두엽, 두정엽, 측두엽의 뇌압을 감소시키기 위해 두개절제술(craniectomy)이나 duroplasty를 시행할 수 있다. 이 시술은 60세 이하의 malignant MCA stroke 환자에서 뇌졸중 발생

24-48 시간 내에 뇌 탈출이 일어나기 전 시행 받는 경우, 사망률이나 신경 기능 회복에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 뇌실질내 출혈 (intraparenchymal hemorrhage), 지주막하출혈, 두부외상에서의 효과는 그리 강력하지는 않다.

하지만 심한 뇌부종이 발생할 가능성이 높은 환자에서 신경학적인 소견이 악화되거나 뇌탈출이 발생하기 전 초기에 시행하는 것이 중요하다. 두부외상이나 뇌염 등에 의해 대뇌 양쪽으로 뇌부종이 심한 환자에서는 bilateral hemicraniectomy를 시행할 수 있으나 이것의 효과에 대한 연구는 아직 부족하다. 반두개절제술(hemicraniectomy)은 osmotherapy나 다른 뇌부종의 치료를 위한 처치 필요성을 감소시킨다.

부작용으로서는 잔류경막하수종(persistent subdural hygroma), 수두증, 감염, 두개절제술 경계 부위의 출혈 등이다.

(7) 기타

① 혈관성부종의 치료

10 mg dexamethasone IV로 6hr 정도의 간격으로 사용한다. 열이 있는 경우 650 mg acetaminophen PO q 4 hrs 혹은 external/invasive cooling devices를 사용하여 조절한다.

혈당치는 <150 mg/dL (80-140 mg/dL) 정도로 정상치를 유지하고 6시간 정도 이내에 측정한 혈당이 위의 수치보다 높은 경우 적극적인 insulin therapy를 시행한다. 0.5-1 g/Kg mannitol IV q 6hrs로 사용하여 혈중 삼투질 농도 (osmolality)를 300-320 mOsm/L 로 유지한다. 만약 두개내압 상승이 의심되면, 두개내압감시를 위해 뇌실조루술(ventriculostomy)을 시행한 후 더 적극적으로 뇌압 조절 치료를 시행한다.

② 세포독성부종의 치료

Corticosteroid는 효과가 없고 추천되지 않는다. 열은 혈관부종에서와 같이 acetaminophen을 사용하거나, external/invasive cooling devices를 사용하여 조절한다. 혈당도 〈150 mg/dL로 유지한다.

Mannitol이나 hypertonic saline을 이용한 osmolar therapy는 효과적이지 못하고 오히려 사용하다가 끊은 경우 부종이 더 악화될 수도 있다. 하지만 심한 경우 일시적으로 시도하여 볼 수는 있다.

두개내압증가가 의심되면, 두개내압감시를 위해 뇌실조루술을 시행하고 더 적극적인 뇌압조절 치료를 시도한다.

REFERENCES

1. Rabinstein AA. Treatment of cerebral edema. *The Neurologist* 2006; 12:59-73.
2. Koenig MA. *Cerebral edema and intracranial hypertension*. In: Bhardwaj A, Mirski MA. Handbook of Neurocritical Care. 2nd ed. Springer 2011;73-88
3. Nag S, Manias JL, Stewart DJ. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema. *Acta Neuropathol* 2009; 118:197-217
4. Latorre JG and Greer DM. Management of acute intracranial hypertension. A Review. *The Neurologist* 2009;15:193-207.
5. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, Smielewski, Steiner LA. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: Facts, Myths, and Missing Links. *Neurocrit Care* 2009; 10:373-386.
6. Lescot T, Abdennour L, Boch AL, Puybasset L. Treatment of intracranial hypertension. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:129-134
7. Hinson HE, Stein DS, Sheth KN. Hypertonic saline and mannitol therapy in critical care neurology. *Journal of Intensive Care Medicine* 2011; 1-9

뇌내출혈의 급성기 치료

한 문 구
분당서울대학교병원 뇌졸중센터 신경과

Intracerebral Hemorrhage: How to Manage in Acute State

Moon Ku Han, MD
Department of Neurology, Stroke Center, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Recent pathologic and MRI studies have challenged the classic view of multiple sclerosis (MS) as a chronic inflammatory-demyelinating disease affecting only the white matter of the central nervous system. Indeed, an involvement of the gray matter has been shown to occur from the early stages of the disease, to progress with time, and to be only moderately correlated with the extent of white matter injury. We summarize how the inflammatory-demyelinating lesions may develop in gray matter as well as in white matter, which also indicates the possible pathomechanism of MS and advances in MRI technology, and will ultimately result in an improved understanding and monitoring of MS clinical manifestations and evolution, either natural or modified by treatment.

Key Words: Multiple sclerosis (MS), Gray matter, White matter, MRI

1. 뇌내출혈의 역학과 임상양상

뇌내출혈은 뇌안의 비외상성 출혈을 의미하며, 인구 100,000명 당 12~15명 빈도로 발생하고 전체 뇌졸중 발생의 10% 를 차지한다. 허혈성 뇌졸중에 비하여 사망률과 이환율이 높으며, 출혈 발생 첫해 생존율은 약 35% 이다. 출혈 발생은 주로 남자, 55세 이상, 흑인 또는 동양인에서 더 높다.

뇌내출혈 발생시 91% 환자들의 혈압이 160/100 mmHg 이상이며, 72%가 고혈압의 과거력이 있다. 구토는 뇌내출혈 발생시 가장 흔한 증상(51%)이며 1/3의 환자가 두통을 호소하고 25% 정도의 환자가 혼수 상태이다. 대부분(63%)의 환자들의 뇌내출혈의 증상은 서서히 악화되는 특징이 있다. 30일째 사망률은 50% 정도이고, 사망률의 절반이 뇌내출혈 발생 2일 안에 발생한다. 예후의 가장 중요한 요소들은 뇌내출혈의 양, 발생시 의식수준, 뇌실내 출혈 발생 여부 또는 출혈의 양 들이다(Table 1).

혈종주변의 부종은 뇌압 상승, 뇌탈출을 유발하여, 출혈 후 이환율과 사망률에 영향을 미친다. 초기 72 시간 안의 부종의 원인은 혈청 안의 요소들에 의해서 발생하며, 72시간 이후의 부종은 적혈구 용해 또는 혈액뇌장벽의 파손에 의해서 발생한다.

2. 뇌내출혈에 의한 문제들

뇌내출혈의 치료는 뇌내출혈 자체의 일차적인 문제와 출

Table 1. 뇌내출혈의 임상증상 또는 징후

증상/증후	빈도(%)
Vomiting	51
Coma	24
Headache at onset	33
Headache later	19
Seizure	6
Bloody cerebrospinal fluid	70
Transient ischemic attack	8
Past hypertension	72
Onset hypertension	91
Atherosclerosis	11

Moon Ku Han, MD
Department of Neurology, Stroke Center, Seoul National University Bundang Hospital, 300 gumidong, Bundang Gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7469 Fax:+82-31-787-4059
E-mail: mkhan@snu.ac.kr

혈의 합병증 또는 영향에 이차적인 문제에 대한 치료로 나눌 수가 있다. 뇌내출혈의 일차적인 문제, 즉 발생 시작과 중단에 영향을 미치는 중요한 3가지 요소들이 있다. 동맥내 혈압(intra-arterial), 혈관벽의 통합성(integrity of the vascular wall), 지혈요소들(haemostatic factors) 등이다. 뇌내출혈에 의한 이차적인 문제와 합병증은 급성기 혈종과 부종에 의한 부피효과(mass effect), 뇌수종과 함께 뇌척수액 흐름 차단 또는 부피 효과로 인한 두개내압증가(intracranial pressure), 경련(seizure) 등이다.

3. 급성기 치료시 고려할 사항들

환자의 신경학적 상태는 항상 집중 치료 공간(intensive care environment)에서 감시하여야 한다. 뇌내출혈 진단 후 수 시간 안에 신경학적 악화(neurological deterioration)가 발생하는 가장 흔한 원인은 지속적으로 출혈되면서 혈종이 커지는 것이다. 뇌출혈 진단 후 혈종의 증가는 CT상에서 25%에서 관찰된다. 초기에 의식이 좋았던 환자 중 25% 정도가 24시간 안에 의식이 더 저하가 되며, 흔한 원인은 흔히 혈종의 크기 증가와 뇌실(ventricle)로 출혈의 확산이다. 그 밖에 신경학적 악화와 연관된 다른 원인들로는 (1) 재출혈(re-hemorrhage) (2) 뇌부종(cerebral edema) (3) 경련(seizure) 등이 있다.

급성기 초기 치료 시 가장 중요한 것은 환자의 기도 유지, 적절한 호흡, 혈류역학적(hemodynamic) 안정이다. 헤파린으로 인한 뇌내출혈 환자에서는 헤파린을 즉시 중단하고, 프로타민(protaine sulfate)을 사용하여 헤파린의 효과를 중화시켜준다. 와파린으로 인한 뇌내출혈 환자에서는 와파린을 즉시 중단하고 비타민K를 정주하여 와파린 효과를 중화시키고, 응고인자들을 보충할 수 있는 치료를 한다. 프로트롬빈 복합제 농축액, 응고인자IX 복합체 농축액, 재조합 활성 응고인자X II는 신선동결형장에 비하여 적은 양으로 교정할 수 있으나 혈전색전증의 발생 위험이 있다. 또 다른 치료방법으로 신선동결혈장을 투여할 수 있다.

기도(airway)의 유지가 급성기 치료 시 중요하다. 출혈이 큰 환자는 뇌압증가, 혼수, 기도 보호 기능 상실 등으로 인하여 기도내 삽관(endotracheal intubation)이 필요하고, 기도의 반사를 유지하는 것이 중요하다. 기도내 삽관 동안에 진정 또는 일반적인 마취는 혈종의 확대를 일으킬 수 있는 혈압상승을 막을 수 있다.

출혈이 큰 환자는 의식이 저하되고 호흡이 곤란해져서 저산소증(pO2 <60 mmHg)과 고탄산혈증(pCO2 >50 mmHg)이 발생하고, 이는 뇌혈관 확장(vasodilatation)을 통해 뇌압 상승 시키고 뇌관류(cerebral perfusion)를 감소 시킨다. 그럼으로 기관 내 삽관 후에는 적절한 산소 공급과 호흡이 이루어져야 한다. 치료목적의 과호흡(hyperventilation)은 뇌압이 상승하고 뇌탈출(cerebral herniation)이 진행할 때 시작하여야 하며, 예방 목적으로 과호흡을 하여서는 안 된다.

뇌내출혈의 진단과 치료를 위한 혈관이 확보 되어야 한다. 연속적인 혈압을 측정할 수 있는 동맥 내 모니터링을 위한 침습적인 도관(catheter) 삽입이 필요하며, 때로는 정기적으로 비침습적인 모니터링도 요구된다. 뇌관류가 70 mmHg 이하로의 감소는 신경학적 손상을 더 촉진시킬 수 있음으로 적절한 혈압 조절이 중요하다.

4. 일차적 문제에 대한 치료

1) 혈압 치료(blood pressure management)

급성기 뇌출혈에서 혈압은 고혈압 약물로 목표혈압까지 치료한다. 수축기혈압이 150-220 mmHg 인 환자에서는 수축기혈압 140 mmHg까지 낮추어도 안전하다.

중등도 이하(출혈량 45 CC이하)의 출혈에서는 평균동맥혈압(mean arterial pressure)을 10-20 mmHg 정도 낮추어도 뇌혈류에 영향이 없다. 큰 출혈(출혈량 45 CC이상)에서 만성 고혈압환자는 평균동맥혈압을 130 mmHg이하로 조절한다. 뇌압이 증가한 환자에서는 뇌압을 감시하는 것이 원칙이며,

Table 2. 뇌내출혈에서 고혈압의 치료 지침(Handbook of Neurocritical Care)

혈압 수준	치료 목표	감시
수축기혈압 >200 mmHg 또는 평균동맥혈압 >150mmHg	지속적인 정맥내 약물 투입을 통한 적극적인 혈압 강하	5분마다 혈압 감시
수축기혈압 >180 mmHg 또는 평균동맥혈압 >130 mmHg 그리고 뇌압 상승 가능성이 있는 경우	뇌압 감시 뇌관류압 60 mmHg 이상 유지하며 정맥 내 약물 투입을 통한 혈압조절	5분마다 혈압 감시
수축기혈압 >180 mmHg 또는 평균동맥혈압 >130 mmHg 그리고 뇌압 상승 증거 없는 경우	목표혈압을 160/90 mmHg 또는 평균동맥혈압 110 mmHg를 목표로 조절	매 15분마다 임상적 감시

Table 3. 뇌내출혈에서 혈압 조절을 위하여 사용할 수 있는 약물(뇌졸중 진료지침)

약물	간헐적 정맥 투여용량	지속적 정맥 주입용량
Labetalol	5-20 mg, 매 15분 마다	2 mg/분(최대 300 mg/일)
Nicardipine	적응증 없음	5-15 mg/시간
Esmolol	250 μg/kg, 초기 용량	25-300 μg/kg,, 분당
Enalapril	1.25-5 mg, 6시간 마다	적응증 없음
Hydralazine	5-20 mg, 30분마다	1.5-5 μg/kg, 분당
Nipride	적응증 없음	0.1-10 μg/kg, 분당
Nitroglycerine	적응증 없음	20-400 μg/분

평균혈압을 뇌관류압(cerebral perfusion pressure)이 70 mmHg 이상 되도록 유지하는 것이 중요하다. 수술을 할 경우는 평균동맥혈압을 110 mmHg이하로 유지한다(Table 2, 3).

2) 수술 고려(Surgical Consideration)

부피효과를 줄이고 이차적인 뇌손상을 억제함으로써 뇌손상 정도를 최소화하려는 목적으로 수술을 한다. 하지만 현재까지의 연구결과들에서는 천막위(supratentorial) 뇌출혈에 대한 수술적 출혈 제거는 최선의 내과적 치료(best medical treatment)에 비하여 사망률과 의존성이 높다. 이러한 수술적 혈종 제거의 증거가 적지만, 출혈이 빠르게 커지는 상황에서는 뇌 탈출증이 발생하지 않도록 수술적 혈종 제거는 일부의 선택된 환자들에서 고려될 수 있다. (1) 초기에 소뇌출혈의 양이 40 CC 이상이고 Glasgow Coma Scale (GCS) 14 점 이하의 경우에 수술적 혈종 제거가 좋을 결과를 나타날 수 있다. (2) 출혈이 악화되거나 뇌간을 압박하거나 또는 뇌실 안의 뇌척수액 흐름을 막아서 수두증을 유발하는 3 cm이상의 소뇌 출혈에서도 수술을 고려할 수 있다 (3) 뇌내출혈의 원인이 동맥류(aneurysm), 동정맥기형(arteriovenous malformation), 종양 등일 경우에는 혈관내 중재술(endovascular intervention)이 환자의 예후를 좋게 할 수 있는 경우에는 시술을 고려될 수 있다.

5. 이차적 문제에 대한 치료

1) 두개내 고혈압(Intracranial Hypertension)

뇌관류를 떨어뜨리는 지속적인 뇌압 상승은 이차적인 뇌손상을 일으킨다. 그럼으로 의식이 없는 환자에서는 뇌압 감시가 흔히 필요하다. 두개내 고혈압의 치료(Management of Intracranial Hypertension)으로는 (1) 머리를 30° 올리기 (2) 과 호흡을 $PaCO_2$ 25-30mmHg로 유지 (3) mannitol (0.25-1.0 g/kg을 4-6 시간마다 정맥 내 투여)을 이용한 고삼투압(hyperosmolar) 치료를 하여 혈중 삼투압을 300-320 mOsm/L로 유지 (4) 고장성 식염수 (2-3% hypertonic saline)으로 나트륨(Na^+) 농도를 145-155 meq/L로 유지 등이 있다.

스테로이드는 뇌출혈에서 효과가 증명된 적은 없으며, 혈관성 종양 부종을 동반하는 뇌종양에 의한 출혈 시는 예외적으로 사용할 수 있다. 뇌압 상승이 치료되지 않는 경우에는 barbiturate 또는 propofol 로 뇌 활동성(brain activity)의 대사를 억제할 수 있다. 뇌출혈의 뇌실로 확장이 뇌압을 상승시키는 경우, 뇌척수액의 흐름(pathway)을 막아서 폐쇄성 수두증 또는 뇌척수액의 배출(outflow)을 억제하여 교통성 수두증(communicating hydrocephalus)을 만드는 경우에는, 뇌실내 출혈을 도관으로 배출하는 치료가 고려된다.

2) 경련(seizure)

뇌피질에 발생하는 출혈은 경련이 잘 발생하면 대부분 출혈 24시간 안에 경련이 발생한다. 급성기에는 경련을 치료 또는 예방 할 목적으로 항경련제(anticonvulsant)를 사용할 수 있다. 뇌내출혈 한달 안에 경련이 발생하지 않으면 항경련제를 중단할 수 있다. 뇌내출혈 발생 2주 후에도 지속되는 경련은 재발될 가능성이 높음으로 예방적으로 오랜 기간 항경련제의 투약이 필요하다.

3) 또 다른 치료 시 고려점

열은 뇌손상을 촉진시키고 예후를 악화시킬 수 있음으로 적극적으로 치료를 해야 한다. Acetaminophen, 저온주입(cold infusion), 기계적인 저온 치료를 할 수 있다. 또한 감염은 열을 발생시키는 흔한 원인임으로 적극적으로 치료를 해야 한다. 고혈당(hyperglycemia)은 악화의 원인임으로 혈당의 조절은 예후에 도움이 된다.

REFERENCES

1. Lewis B. Morgenstern J,Claude Hemphill, III, Craig Anderson,

Kyra Becker, Joseph P, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association /American Stroke Association. Stroke 2010; 41: 2108-2129.

2. Anish B, Marek AM, John AU. Handbook of Neurocritical Care. Humana Press.2004:31-43.
3. 뇌졸중임상연구센터. 뇌졸중 진료지침. 2009:154-166.

급성 어지럼: 올바른 진단과 관리

이 태 경
순천향대학교 의과대학 부천병원 신경과

Acute Dizziness: Proper Diagnosis and Management

Tae-Kyeong Lee, MD, PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Soonchunhyang University, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Dizziness implies various symptoms from diverse systems. Among them, acute vestibular syndrome (AVS) infers to a symptom complex consists of sudden onset vertigo with nausea, vomiting, motion intolerance, and imbalance of standing. Majority of the AVS presenting to the emergency room are the benign peripheral vestibular disorders. However, considerable portions of the syndrome can result from central vestibular disorders and can present quite similar to benign peripheral disorders. The most important central disorders masquerading peripheral one is cerebellar stroke which present acute isolated dizziness without long tract sign. Among them," pseudovestibular neuritis" from posterior inferior cerebellar artery (PICA) infarction, "psudolabyrintitis" from anterior inferior cerebellar artery (AICA) infarction, "central positional vertigo syndrome (CPVS)" from the lesion involving the posterior fossa, and vertebrobasilar TIA are occasionally give a trouble to emergency physicians. Common benign peripheral vestibular disorders have unique clinical features allowing for prompt bedside diagnosis and central disorders can give subtle clues from history and physical examination. Therefore, if the presentation is not typical for a peripheral vestibular disorder, the possibility of the central disorder should be sought. The presenting pattern of dizziness, accompanying features, and neurootological examination can provide useful information for the differential diagnosis. The essential neurootological bed side test including the observation of nystagmus, head thrust test, head shaking test, severity of imbalance, and presence of cerebrovascular risk factors can provide the key information for distinguishing benign peripheral causes from sinister central disorders.

Key Words: Acute dizziness, Central causes of vertigo, Head thrust test, Pseudovestibular neuritis

서 론

갑자기 발생하여 응급실로 오게 되는 어지럼은 다양한 원인에 의해 발생할 수 있으나, 이들 중 회전성 어지럼인 현훈(vertigo)과 구역, 구토, 자세불균형 등을 보이는 경우를 급성 전정증후군(acute vestibular syndrome, 이하 AVS)이라 한다.[1] AVS는 말초와 중추전정계의 이상에 의해 모두 발생할 수 있으며 대부분은 급성 말초전정병(acute peripheral vestibulopathy)에 의해 발생하지만, 일부는 말초전정증후군과 매우 비슷한 임상양상을 보이는 중추전정계 병변에 의한 것일 수 있으므로 원인 질환에 대한 정확한 진단은 필수적이다.[2]

뇌신경핵과 척수의 운동신경핵이 '말초성' 신경계에 포함되는 일반적인 신경학적 개념과는 달리, 전정계에서는 전정신경핵, 그리고 뇌간에서 전정신경으로 나가기 전까지 '중추성'에 포함되고, 그 이하 신경부터 미로까지를 '말초전정계'에 포함시킨다. 따라서 일단 병변이 뇌간 이상의 수준을 포함하면 중추전정계 질환이라고 한다.

뇌간을 침범하는 중추성 어지럼의 경우 침범되는 부위에 따라 운동 및 감각이상, 안구운동 및 주시장애, 구음장애, 사지실조 등 신경학적 이상 소견을 보이므로 말초성 어지럼과의 감별이 어렵지 않으나, 어지럼 외에 다른 신경학적 증상이 동반되지 않거나 있더라도 경미한 증상만을 나타나는 경우

Tae-Kyeong Lee, MD, PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Soonchunhyang University, Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
1174 Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-763, Korea
Tel: +82-32-621-5220 Fax: +82-32-621-5018
E-mail: xorudoc@schmc.ac.kr

Table 1. Classification of central dizziness syndromes

Syndromes presenting central dizziness	Diseases
Isolated vertigo syndrome	some cases of VBI
	mPICA infarction
	nodular infarction
	AICA infarction
Central positional vertigo syndrome	Diseases involving posterior fossa
Central dizziness syndrome with dysequilibrium	SCA infarction
	Lesion involving motor control pathway including basal ganglia & frontal cortex

VBI, vertebrobasilar insufficiency; mPICA, medial branch of posterior inferior cerebellar artery; AICA, anterior inferior cerebellar artery; SCA, superior cerebellar artery

Table 2. Classification of central positional vertigo syndrome

CPV syndromes	Diseases	Clinical features
CPN without vertigo	Arnold-Chiari malformation, SCA-6, MSA	Persistent downbeat nystagmus, other ocular motor abnormality, or cerebellar sign
Pseudo-BPPN	Infarction, tumor, demyelinating lesions involving dorsal cerebellar vermis	Paroxysmal vertigo by positioning, inappropriate nystagmus to the plane of stimulated canal
PAN with vertigo	Nodular infarction, ponto-medullary infarction, tumors on dorsolateral 4th ventricle	Various directions of positioning nystagmus, may show perverted HSN

CPN, central positional nystagmus; Pseudo-BPPN, pseudo-benign paroxysmal postional nystagmus; SCA-6, spinocerebellar ataxia-6; MSA, multiple system atrophy; PAN, positional apogeotropic nystagmus; HSN, head-shaking nystagmus.

가 있다. 이러한 중추전정계 질환을 분류하면 ① 단독현훈증후군(isolated vertigo syndrome), ② 중추체위성현훈(cental positional vertigo)을 보이는 질환군, ③ 균형장애(disequilibrium)를 보이는 질환군 등으로 나눌 수 있다.[3,4] 표 1은 어지럼을 초래하는 중추전정계 질환으로서 감별해야 할 질환을 증후군 별로 정리한 것이다.

단독현훈증후군은 추골기저동맥 영역의 뇌경색이 다른 신경학적 증상을 동반하지 않고 어지럼만으로 발현하는 경우를 칭한다. 단독현훈증후군을 보일 수 있는 뇌혈관질환으로는 ① 일과성 허혈발작인 추골기저동맥부전(vertebrobasilar insufficiency, VBI)의 일부, ② 후하소뇌동맥(posterior inferior cerebellar artery, 이하 PICA)의 내분지에 발생한 뇌경색, ③ 소절경색(nodular infarction), ④ 전하소뇌동맥(anterior inferior cerebellar artery, 이하 AICA) 영역의 뇌경색 등이 있다.[3,4] 이들 중 PICA 내분지 영역의 소뇌경색과, 소절경색의 경우 전정신경염과 유사한 양상을 보일 수 있어 가성전정신경염(pseudo-vestibular neuritis)이라고 불리며, AICA 영역의 소뇌경색의 일부는 현훈과 청력소실 등 미로염과 유사한 증상만을 보일 수 있으므로 가성미로염(pseudo-labyrinthitis)이라고도 한다. 소절경색의 경우 가성전정신경염의 양상 이외에도 가쪽반고리관(horizontal semicircular canal)형 BPPV와 유사한 양상을 보이는 중추체위성현훈(central positional vertigo, 이하 CPV)의 형태로 발현하기도 하고, 주기교대안진(periodic alternating nystagmus)을 보일 수도 있다.[5] 중추체위성현훈의 양상을 보이는 질환은 후두와에 발생하는 경색, 출혈, 종양, 퇴행성 질환 등이 있으며, 임상양상에 따라 ① 현훈은 없이 중추체위성안진(central positional nystagmus)의 양상을 보이는 경우, ② 가성양성체위성안진(pseudo-benign paroxysmal positional nystagmus, pseudo-BPPN)을 보이는 경우, ③ 체위성천향성안진(positional apogeotropic nystagmus)의 양상을 보이는 경우 등이 있다.[6] 표 2에 CPV를 보이는 질환을 정리하였다.

균형장애가 특징적인 질환은 상소뇌동맥(superior cerebellar artery, 이하 SCA)영역의 경색으로 사지의 실조 없이, 체간실조를 주증상으로 한다. SCA 영역의 작은 소뇌경색의 경우 균형장애만이 심하고 현훈은 없이 경미한 어지럼 만을 호소할 수도 있으므로 주의하여야 한다. 모든 소뇌경색의 경우 균형장애가 말초전정성 어지럼에 비해 심하므로 심한 균형장애는 감별진단에 도움을 주는 소견이다.[7,8] 한편, 시상부위의 병변이나 전정피질(vestibular cortex)인 후하섬피질(posterior inferior insular cortex)을 침범하는 뇌경색에서도 주관적시수직(subjective visual vertical)의 기울어짐이나 현훈 등이 보고된 바 있으나 다른 신경학적 이상 소견이 더 주된 증상이므로 쉽게 감별할 수 있다.

본 론

1. 말초성과 중추성 어지럼의 감별진단

말초전정이상과 유사한 증상을 보일 수 있는 급성 중추전정어지럼 중 소뇌경색이 말초전정이상과 다른 점은 현훈의 정도에 비해 균형장애가 더 심해서 서 있기도 힘들 경우가 많으며, 증상이 더 오래 지속되고, 회복이 느리다는 점이다. 또한, 안진의 정도에 비례하여 어지럼이 심해지는 말초전정병과 다르게 안진이 심한 데도 환자가 느끼는 어지럼이 경미할 수 있다.[7,8] 중추성 안진(central nystagmus)은 다양하게 나타날 수 있는데, 순수 수직성(purely vertical), 혹은 순수 회선성(torsional) 안진, 방향이 일정치 않고 불규칙한 안진, 주시안진(gaze evoked nystagmus), 편심위치(eccentric position)에서 중앙으로 눈을 되돌리면 원래의 안진과 반대방향으로 향하는 반동성 안진(rebound nystagmus) 등을 보일 수 있다. 중추성 안진은 시고정에 영향을 받지 않을 뿐만 아니라 주시(gaze) 방향에 따라 방향이 바뀌는 경향이 있다. 말초성 질환에서는 안진이 시고정에 의해 감소되거나 없어지며, 어느 곳을 주시하더라고 안진의 방향이 일정하며, 대개 수평-회선 복합안진(mixed horizontal-torsional nystagmus)의 양상을 보인다. 대부분 특히, 말초성 전정안진은 안진의 방향, 즉 정상 쪽을 볼 때는 증가하며, 병변 방향을 쳐다볼 때는 감소하는 Alexander's law를 따르는 경향을 보인다. 말초성 안진에서는 주시 방향에 의해 안진의 정도가 변할 수는 있으나 방향이 역전되지는 않는다. 말초성 및 중추성 안진의 일반적인 감별점은 표 3에 정리하였다.[10]

전정신경염 환자의 어지럼은 비록 초기에는 심하고 지속적이지만, 며칠 지나면 중추신경의 보상작용에 의해 어지럼이 덜하게 되고, 일상생활을 영위할 수 있게 된다. 만일 지속적인 급성 현훈의 정도가 몇 일 지나도 변화가 없다면 단독 현훈증후군의 형태로 발현할 수 있는 중추 전정성성 질환을 의심해야 한다. 중추성 현훈과 말초성 현훈의 감별점은 표 4에 정리하였다.[10]

그 밖에 임상양상으로 감별하기 위해서는 흔한 말초성 어지럼인 전정신경염(vestibular neuritis), BPPV, 메니에르병(Meniere's disease)의 전형적인 임상양상을 숙지하여야 한다. 이러한 말초성 전정질환들은 대부분 양성의 경과를 보이고 전형적인 증상 및 징후를 보이므로 각 질환의 특징적 양상과 신경이과학적 진찰 소견을 잘 알고 있어야 하며, 만일 전형적인 소견을 보이지 않는 다면 항상 중추전정성 질환을 의심하여야 한다.

급성 자발적 양상의 어지럼이 발생한 환자에서 중추성 어지럼을 감별하기 위해 중요한 점은 ① 시고정을 제거하였을 때 안진이 변하는 지, ② 세워보았을 때 혼자서 설수 있는 지, ③ 두부 충동검사에서 이상소견을 보이는 지, ④ 머리흔듬 검사에서 안진이 변하는지, ⑤ 안진 및 어지럼이 너무 오래가지는 않는 지, ⑥ 뇌졸중의 위험인자를 가지고 있는 지, ⑦ 청력소실이 동반되어 있는 지 등을 주의 깊게 관찰하여야 한다. 그림 1과 표 5는 급성어지럼 환자에서 말초전정질환과 중추전정질환의 감별점과 필수적인 진찰방법이다.[1,11] 만일 전형

Table 3. Differences between central and peripheral nystagmus

Character	Central	Peripheral
Pattern	Pure vertical, torsional, GEN, rebound nystagmus	Mixed horizontal-tosional
Direction	May change	Unilateral
Effect of visual fixation	Not influenced	Suppressed

GEN, gaze evoked nystagmus

Table 4. Differential points between central and peripheral vertigo

Character	Peripheral	Central
Attacks of vertigo	Intermittent	Persistent
Direction of rotation	Unilateral	Various
Severity	Prominent, correlated with the severity of nystagmus	Mild to prominent, not correlated with the severity of nystagmus
Loss of consciousness	Never	Rare
Nystagmus	Peripheral type	Central type
Imbalance	Mild to moderate	Severe, unable to unaided stand
Nausea/vomitign	Severe	Various
Compensation	Rapid	Slow, persistent

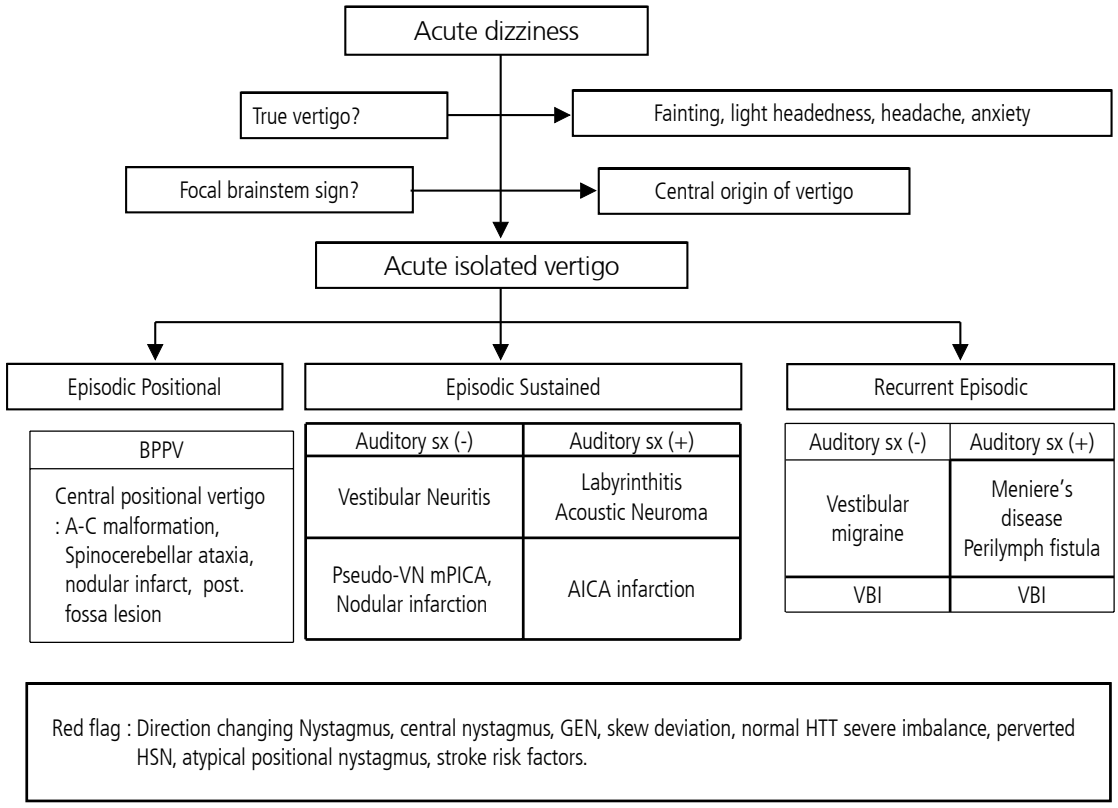


Figure 1. Algorithm for approaching to acute dizziness. BPPV, benign paroxysmal positional vertigo; A-C malformation, Arnold-Chiari malformation; pseudo-VN, pseudo-vestibular neuritis; mPICA, medial posterior inferior cerebellar artery; AICA, anterior inferior cerebellar artery; VBI, vertebrobasilar insufficiency.

Table 5. Essential bedside examinations and findings for distinguishing vestibular neuritis and cerebellar stroke

	HTT	HSN	Nystagmus by visual fixation	Imbalance
Vestibular neuritis	Abnormal	Peripheral pattern	Decreased	Can stand without aid
Cerebellar stroke	Normal	Perverted	Not changed	Can't stand without aid

HTT, head thrust test; HSN, head shaking nystagmus.

적인 말초전정질환의 소견이 보이지 않거나 중추성을 의심할만한 소견이 보인다면 적절한 관찰과 MRI를 시행하여 원인을 찾아야 한다.

2. 중추전정증후군(central vestibular syndrome)

각각의 중추전정성 어지럼을 중추전정증후군 별로 정리하면 다음과 같다.

1) 가성전정신경염(pseudo-vestibular neuritis)

mPICA 원위부만 막힌 경우에는 뇌간을 침범하지 않으므로 다른 신경학적 이상 증상 없이 어지럼 또는 균형장애 단독으로 나타날 수 있는데 이를 가성전정신경염(pseudo-vestibular neuritis)이라 한다. 전정신경염과 유사한 양상을 보이는 뇌경색의 경우, 뇌신경(cranial nerves)이상, 감각, 운동신경로의 침범 등 뇌간의 다른 구조물을 침범할 때 나타나는 증상 및 징후들을 보인다면 쉽게 진단될 수 있으나 이들이 보이지 않는다면 안진의 관찰, 두부충동검사, 머리흔듬검사 등의 필수적인 신경이과학적 진찰을 통하여 전정신경염에서 보이는 특징적인 징후가 있는 지 검사하여야 한다. 만일 전형적인 말초성 양상을 보이지 않는다면 소뇌경색의 가능성을 항상 염두에 두고 접근하여야 한다. 또한, 비록 전형적인 말초성 양상을 보인다고 하더라도 뇌졸중의 위험인자를 가지고 있는 환자라면 단독성 소뇌경색(isolated cerebellar infarction)의 가능성을 열어두고 관찰하여야 한다. mPICA영

Table 6. Clinical differential points of BPPV and CPV

	BPPV	CPV
Latency	0-15 sec(shorter in h-BPPV)	No latency or shorter than BPPV
Duration	< 1 min.	Longer(5- <60sec.)
Fatigability	Yes, but rare in h-BPPV	Possible, usually no
Course of nystagmus and vertigo in an attack	Crescendo-decrescendo typical; not common in h-BPPV	Crescendo-decrescendo possible
Direction	Appropriate to the plane of stimulated canal	Pure vertical/torsional Variable, inappropriate to the plane of stimulated canal
Fixation effect	Inhibited	Little effect
Reproducigility	Inconsistent	Consistent
Nausea and vomiting	Not uncommon	Frequent, but occasionally not
Natural course	Spontaneous recovery within several weeks in 70-80%	Spontaneous recovery within weeks, possible
Associated neurological signs and symptoms	None	None possible, often cerebellar and other oculomotor signs

역의 소뇌경색이나 전정신경이 뇌간으로 들어오는 신경근입구(root entry zone) 만을 침범한 다발성 경화증(multiple sclerosis), 그리고 소뇌의 작은 출혈 등에서도 동반되는 징후 없이 단독성 어지럼(isolated vertigo)만 발생할 수 있으므로 감별에 유의하여야 한다. 이처럼 PICA 영역의 소뇌에 발생한 작은 뇌경색은 주시유발성 안진(gaze-evoked nystagmus), 안구편위(skew deviation)이 흔히 동반되지만, 없을 수도 있으므로 전정신경염으로 오인될 수 있다.[8,12] 급성어지럼을 호소하는 환자가 ① 뇌졸중의 위험인자를 가진 노인 연령층, ② 두부충동검사(head thrust test)에서 음성, ③ 어지럼의 정도에 비해 현저히 심한 균형장애, ④ 주시유발성 안진, ⑤안구편위 등을 보인다면 소뇌경색을 의심하여야 한다. 따라서 비록 그 빈도는 드물지만 급성일측성말초전정병(acute unilateral peripheral vestibulopathy, AUPV)처럼 보이는 안진과 균형이상을 보인다 하더라도 뇌졸중의 위험 인자를 가진 노인 연령층에서는 반드시 소절을 포함한 소뇌 경색의 가능성을 의심해 보아야 한다.

2) 가성미로염(Pseudo-labyrinthitis)

AICA 영역의 뇌경색에 의해 다른 신경학적 이상 소견이 없이 어지럼과 청력소실 만을 보일 수 있다. 대부분 AICA 영역 뇌경색의 경우 중소뇌각(middle cerebellar peduncle)과 후외측 교뇌(dorsolateral pons)를 포함하므로 동측의 사지실조, 말초성 안면마비, 감각이상, Horner증후군 등이 동반되어 쉽게 진단할 수 있으나, 드물게 어지럼과 돌발성 난청(sudden deafness) 만이 주된 증상이고 감각 이상 및 뇌신경장애 등의 뇌줄기 증상을 보이지 않을 수 있는데, 환자는 청력감소가 경미하거나 청력에 대한 호소를 하지 않는 경우가 있으므로 청력 검사를 하는 것이 중요하다.[13] 또한 일부의 경우에서 돌발성 난청과 어지럼만 있고 뇌자기공명영상에서 이상소견이 없다가 며칠 후에 AICA 영역 경색으로 발전하는 수가 있으므로 특히 뇌졸중의 위험인자를 가진 환자에서 청력소실과 어지럼이 동반되었다면 반드시 AICA 영역의 경색 가능성을 염두에 두고 관찰하여야 한다.[14]

3) 소절경색: 중추전정병에 의한 새로운 가성미로증후군(nodular infarction: new pseudo-labyrinthine syndrome of central vestibulopathy)[5]

소절경색의 경우 가성전정신경염(pseudo-vestibular neuritis), 주기교대안진(periodic alternating nystagmus), CPV 등 말초 전정질환과 매우 유사한 양상을 보이는데, 이때, 균형장애가 심한 것이 특징이며, 머리흔듬검사(head shaking test)에서 변태성안진(perverted nystagmus), 이상성안진(biphsic nystagmus) 등이 동반될 수 있다. 가성전정신경염의 양상을 보이는 소절경색에서는 다른 신경학적 이상증상 없이 급성 현훈을 보이면서 안진의 반대 방향으로 쓰러진다는 점에서 AUPV에 합당한 소견이지만 안진의 방향은 병변 쪽을 향하는 것이 특징이며, 소절 및 배측 목젖의 Purkinje 세포로부터 억제를 받고 있던 동측 전정신경핵의 억제가 풀림으로써 동측 전정신경핵이 과흥분되어 말초전정장애와 같은 양상의 안진 및 어지럼을 보일 수 있는 것으로 생각된다.

중추체위성안진은 보통 급성기에만 있으며, 동측 전정신경핵을 억제하고 있는 소절의 이상으로 전정핵으로 들어오는 중력전달로의 탈억제에 의해 발생할 것으로 생각된다.

4) 중추성 체위성 현훈(Central positional vertigo, CPV)[6]

드물게 소뇌 목젖(nodulus)의 병변이나 제4뇌실 바닥의 병변과 같이 중추신경계의 병변에 의해서도 체위성 현훈이 발생할 수 있다. 이 때 안진은 하박안진(downbeat nystagmus)이 흔하고, 잠복기와 피로현상이 없으며, 안진의 지속기간이 길고, 오심이 없이 구토가 발생하거나, 안진이 있는데도 어지럼을 느끼지 않을 수 있으며, 안진의 방향이 자극받는 반고리관과 관계없는 방향으로 발생한다는 점 등이 감별점으로 보고되어 왔다. 그러나 어느 한 가지만으로 중추성 체위성 현훈을 진단할 수는 없으며, 이 중 안진의 방향이 특정 반고리관의 자극과 관계없는 방향으로 발생하는 것이 가장 중요하다고 보고되었다. 중추성 및 말초성 체위성 현훈의 일반적인 감별점은 표 6에 표기하였다.

5) 추골기저동맥 부전(vertebrobasilar insufficiency, VBI)

VBI가 뇌줄기의 이상 징후 없이 나타난다면 메니에르병의 발작에 의한 급성 어지럼과 유사하므로 감별을 요하는데, 이 때 어지럼의 지속시간이 가장 중요한 감별점이다. VBI에서 보이는 어지럼은 대개 수 분 동안 발생하는 것이 보통이지만 메니에르병의 경우는 20분 이상에서 몇 시간 정도 지속된다. 병력에서 VBI에 의한 어지럼을 의심할 만한 특징은 ① 고혈압 및 당뇨병과 같은 뇌졸중의 위험 인자를 가진 노인 연령층, ② 수 분 미만에 저절로 사라지는 어지럼, ③ 점점 기간이 길어지는 재발 ④ 뇌자기공명혈관조영(magnetic resonance angiogram)에서 추골기저동맥의 동맥경화성 협착(stenosis) 내지 폐색(occlusion) 등이 있다.[15] 따라서 임상적으로 뇌졸중의 위험 인자들을 가진 노인에서 다른 신경학적 증상은 동반되지 않으나 수분 동안만 지속되는 어지럼이 반복적으로 나타나는 경우, 특히 점점 길어지는 어지럼이 발생하였을 때 VBI의 가능성을 생각하여야 한다.

결 론

급성어지럼으로 내원하는 환자의 대부분은 전정신경염, 메니에르병, BPPV 등 말초전정성 어지럼이지만 심각한 중추전정성 어지럼의 가능성을 항상 염두에 두고 진료하여야 한다. 중추전정성 어지럼과의 감별을 위해서는 흔한 말초전정성질환의 전형적인 임상양상과 특징적인 진찰 소견을 숙지하고 있어야 하며 전형적인 말초전정성 질환의 임상적 특징을 보이지 않는다면 중추전정성 질환을 고려하여야 한다. 이전에는 다른 신경학적 증상이나 징후가 없이 단독적으로 급성어지럼의 양상을 보이는 경우, 중추전정성 어지럼을 배제하여 왔으나, '가성전정신경염', '가성미로염', '중추체위성현훈' 등 단독현훈증후군에서도 중추전정성 어지럼의 가능성을 생각하여야 하며, 뇌졸중의 위험인자를 가지고 있는 경우에는 특히 주의하여야 한다. 후두와의 혈관증후군과 양성 말초성 질환과의 감별에 있어서는 두부충동검사, 머리흔듬검사, 안진의 관찰, 균형이상의 양상 등이 임상적으로 중요하다. 다른 신경학적 증상이 없는 소뇌나 뇌줄기의 뇌졸중에 의한 단독현훈의 경우 비록 말초성 안진을 보이더라도 뇌졸중의 위험인자를 가지고 있거나, 혼자 서 있을 수 없으며, 두부충동검사에서 정상소견을 보인다면 뇌자기공명영상 등 적절한 검사를 시행하여 위험한 진단을 놓치지 말아야 한다.

AICA 영역의 뇌경색이 발생한 경우 청력이상이 동반된 급성 어지럼의 양상을 보일 수 있으며, 이러한 환자에서 뇌졸중의 위험인자를 가지고 있다면, AICA 영역의 뇌경색을 고려하여야 한다. 소뇌 별레엽의 뇌경색이나 제 4뇌실 바닥의 병변에 의해 중추성 체위변동성 현훈이 발생할 수 있으므로, 병력에서 체위성 현훈의 양상을 보인다고 해서 BPPV 만을 의미한다는 것은 아니다. 따라서 자극되는 반고리관에 의한 특징적인 안진을 보이지 않는다면 중추체위성 현훈의 가능성을 염두에 두고 신경이과학적 검사를 시행하여야 한다.

REFERENCES

1. Lee TK, Park JY. Diagnosis and management of acute spontaneous vertigo. *Res in Vestib Sci* 2010;9(S1): S45-S50.
2. Strupp M, Arbusow V. Acute vestibulopathy. *Cur Opin Neurol* 2001;14:11-20.
3. Kerber KA. Vertigo and dizziness in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 2009;27:39-50.
4. Lee TK, Sung KB. Diagnosis of acute spontaneous vertigo. *J Korean Neurol Assoc* 2007:25(S2) : 47-53.
5. Moon IS, Kim JS, Choi KD, Kim MJ, Oh SY, Lee H, et al. Isolated nodular infarction. *Stroke* 2009;40:487-91.
6. Lee TK. Central positional vertigo. *Res in Vestib Sci.*
7. Lee TK, Park JY. Acute Dizziness: Cases that can't afford to be missed in the emergency room. *J Neurocrit Care* 2010;3: 1-6.
8. Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Lancet Neurol* 2008;7:951-64.
9. Lee H, Sohn SI, Cho YW, Lee SR, Ahn BH, Park BR, et al. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: frequency and vascular topographical patterns. *Neurology* 2006;67: 1178-1183.
10. Lee TK, Sung KB. Diagnostic approaches to the patient with

dizziness. *J Korean Med Assoc* 2008;51:960-974.
11. Zee DS. *Pathophysiology of vestibular symptoms and signs: the clinical examination. In:* Neuro-otology Continuum. Miller AE ed. Lippincott Williams & Wilkins 2006;12:13-31.
12. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2009;40:3504-3510.
13. Lee H, Sohn SI, Jung DK, Cho YW, Lim JG, Yi SD, et al. Sudden deafness and anterior inferior cerebellar artery infarction. *Stroke* 2002;33:2807-2812.
14. Kim JS, Cho KH, Lee H. Isolated labyrinthin infarction as a harbinger of anterior inferior cerebellar artery territory infarction with normal diffusion-weighted brain MRI. *J Neurol Sci* 2009;278:82-84.
15. Baloh RW. Vertebrobasilar insufficiency and stroke. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:114-118.

수면검사 개괄: 수면설문지, 수면일기, 액티그래피, 수면다원검사, 수면잠복기반복검사

양 광 익
순천향대학교 의과대학 천안병원 신경과

Overview of Sleep Study: Sleep Questionnaires, Sleep Diary, Actigraphy, PSG, MSLT

Kwang Ik Yang
Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Sleep is natural, transient, periodic, and reversible condition. There is no question it has vital functions to keep human life. Good sleep means when adequate sleep duration and good quality fill up. Clinical consequences including daytime function impairment can be result if they are not meet. Systemic approach is needed to diagnose for sleep disorders. Careful history taking including sleep habit is most important and various sleep questionnaires are provided like Epworth Sleepiness Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, Horne-Ostberg's morningness-eveningness score, Insomnia Severity Index, Berlin Questionnaire, International RLS Study Group Rating Scale etc. Some diagnostic tools can be used properly. Actigraphy is based on wriskwatch-like device and can be used to assess sleep-wake pattern in insomnia and circadian rhythm disorders. Polysomnography (PSG) records EOG, EEG, chin and limb EMG, EKG, respiratory related signals, and oxymetry. It is essential in the formulation of diagnoses for sleep disorders like obstructive sleep apnea, periodic limb movement disorder, uncontrolled insomnia etc. It is also helpful to differentiate between parasomnia and nocturnal seizure in case where extended-EEG electrodes would be applied. Multiple sleep latency test (MSLT) is the most commonly used method for objective evaluation of daytime sleepiness. An overnight PSG is performed mostly before the MSLT. We need Korean version of questionnaire is proven the validity. Additionally, sleep studies can be helpful to diagnose sleep disorders by understanding of its indication and usefulness.

Key Words: Sleep Questionnaires, Actigraphy, PSG, MSLT

서 론

수면은 단순히 쉬는 것이 아니라 복잡하고 체계적으로 이루어져 있으며 낮에 쌓인 마음과 육체의 피로를 회복시키고, 기억 등, 고등 인지기능을 강화 시키는 과정으로 건강하게 살기 위하여 꼭 필요하다. 자연적, 주기적, 일시적, 가역적 현상으로서 인간의 원기를 회복하고 에너지를 보존하며 체온 및 면역 체계를 조절하고 신경 단위간의 통합을 유지시켜 주는 기능을 담당하는 인간의 삶을 유지 하는데 있어서 필수 불가결한 생리 현상이다.[1] 건강한 수면은 적당한 수면시간과 질 좋은 수면이 함께 이루어질 때 가능하며 그렇지 않은 경우는 재대로 된 수면을 유지 할 수 없게 되고 낮 생활에 영향을 준다. 국제수면장애분류2판은 수면장애를 불면증, 폐쇄수면무호흡을 포함한 수면관련호흡장애, 기면증을 포함한 주간과다졸림증, 일주기리듬장애, 사건수면, 수면관련운동장애 등으로 분류하였다. 한 가지 수면장애에 두 가지 이상의 증상이 동반하는 경우가 종종 있으며 두 가지 수면장애가 동반하는 경유도 있다.[2] 만약 한 가지 수면장애 치료에 초점을 맞춘다면 동반된 다른 수면장애를 악화시킬 수도 있다. 예를 들면, 불면증 환자에 벤조다이아제핀계열 수면제는 폐쇄수면

Kwang Ik Yang
Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan Hospital, 31 Soonchunhyang 6, Dongnam-gu, Cheonan, Chungnam 330-721, Korea
Tel: 82-41-570-2290 Fax: 82-41-592-3810
E-mail: neurofan@schmc.ac.kr

무호흡을 악화 시킬 수 있으며, 삼환계 및 선택적세로토닌재흡수억제재는 하지불안증후군을 악화 시킬 수 있다. 그러므로 다양한 수면문제를 호소하는 환자에게 다양한 수면장애가 동반될 가능성을 염두하고 정확한 진단이 중요하다. 진단을 위해선 체계적인 문진이 필요하며 여러 수면진단 도구를 활용 할 수 있다. 본문에서는 수면설문지, 액티그래피, 수면다원검사, 수면잠복기검사에 대한 적응증 및 활용에 대해 소개하고자 한다.

본 론

1. 수면설문지(Sleep Questionnaires)

수면장애 진단에 가장 중요한 단계는 수면에 대한 문진이다. 환자뿐만 아니라 가족을 포함한 같이 자는 사람으로부터 유용한 정보는 얻는 것이 중요하다. 수면설문지는 수면의 전반적인 상태에 대하여 미리 알게 함으로써 진료시간을 절약하고 환자의 주관적인 증상을 체계화하는데 도움을 준다. 설문지 내용에는 수면습관, 주간수면, 야간행동, 과거력(수면장애 기왕력, 약물복용력, 내과, 신경과, 정신과적 질환), 수면장애 가족력, 사회생활(교대근무를 포함한 직업, 흡연, 음주, 카페인 음료섭취, 운동 및 운동시간대), 여성에게서 생리주기 및 폐경유무, 여러 수면장애를 간접적으로 평가하고 추측할 수 있는 수면장애 척도들이 포함된다.

수면습관에는 주중 과 주말의 취침 및 기상시간, 수면 중 자세, 하루 일과 시작시간 및 귀가시간, 교대근무 유무, 자신이 원하는 취침 및 기상시간, 원하는 수면시간, 잠자기 직전에 하는 행동, 충분히 자고 있다고 생각하는지? 잠이 드는데 어려움이 있는지? 잠이 들 때까지 시간, 자주 깨는지, 자고 일어나면 개운한지? 수면이 방해를 받는다고 생각하면 그 원인은 무엇인지? 등을 포함한다.

주간수면에는 주간졸림 정도, 피로도, 낮잠, 낮잠 횟수 및 시간, 낮잠을 자고 난 후 상쾌한 정도, 낮잠 중 꿈 꾸는 유무, 졸음운전, 졸림을 극복하기 위해 각성제 및 카페인 음료 및 약제 사용, 웃거나 화를 낼 때 힘이 빠지는 경우 등을 포함한다.

야간행동에는 코골이, 무호흡, 구강호흡, 악몽 및 꿈 꾸는 정도, 발길질, 다리의 불편감, 이갈이, 잠꼬대, 팔을 휘두르거나 꿈 내용과 같은 행동, 잠에서 완전히 깬 상태가 아닌데 음식을 섭취한 경우가 있는지? 등을 포함한다.

수면장애 척도에는 주간졸림을 평가하는 방법으로 Epworth Sleepiness Scale,[3] Stanford, Sleepiness Scale,[4] Visual Analog Scale of sleepiness/alertness[5] 등이 있다. 수면의 질은 Pittsburgh Sleep Quality Index,[6] 불면증 척도로는 Insomnia Severity Index[7]가 이용되고 있다. 코골이 및 수면무호흡 평가는 Berlin Questionnare[8] 및 Sleep Apnea-Sleep disorder Questionnare[9], 하지불안증후군 정도 및 삶의 질 평가는 International RLS Study Group Rating Scale[10] 및 Johns Hopkins RLS Quality of Life questionnaire,[11] 아침형-저녁형 인간 평가를 위한 Horne-Ostberg's morningness-eveningness score[12] 등이 있다.

수면장애 환자들에 있어 정신 상태를 검사하는 것도 중요하다. 이를 위한 검사로 Mini-Mental Status Examination, Minnesota Multiphasic Personality Inventory, Beck Depression Inventory, 그 외 건강 상태를 평가하는 36-item short form health survey 등을 이용한다.

2. 액티그래피(Actigraphy)

액티그래피는 일반적으로 손목시계처럼 손목에 착용하며 움직임을 기록함으로서 수면-각성에 따른 활동량 차이를 통해 수면-각성 주기를 판단하는데 도움이 되는 장치이다. 이 장치는 불면증, 일주기리듬장애, 주간과다졸림증 환자 진단에서 문진, 이학적 검사, 주관적 수면일지와 함께 보조적으로 사용함으로서 유용한 정보를 얻을 수 있다.

American Academy of Sleep Medicine (AASM)에서 권유하는 적응은 다음과 같다[13].

1) 검사 대상이 건강한 정상 성인인 경우 결과의 신뢰성과 타당성이 있다.

2) 불면증 환자에서 치료를 통한 수면시간대 및 총수면시간 평가, 일주기리듬 환자에서 위상 변화에 대한 평가

3) 주기사지운동장애 및 하지불안증후군 환자에서 치료효과 평가

4) 노인 및 요양 간호 시설에 있는 환자, 신생아, 소아 및 청소년들의 일주기리듬 패턴 평가

5) 최소한 연속 3일간 사용

3. 수면다원검사 (Polysomnography, PSG)

PSG는 수면 중 뇌파, 안전도, 근긴장도, 심전도, 호흡, 혈액의 산소포화도, 코골이, 다리 움직임, 체위 등의 여러가지 생체신호를 기록하여 수면의 단계와 각성 빈도를 결정하여 수면의 질을 평가하고, 수면 중 신체 전반의 문제를 진단하는 검사이다.

검사실 조건은 다음과 같다

1) 환자가 편안하게 수면을 취할 수 있는 독립된 공간이어야 한다.

2) 주변의 소음과 빛이 차단되어야 한다. 수면검사실은 적정 습도와 온도를 유지해야 한다.

3) 수면검사실에는 적외선카메라, 수면기사와 의사소통을 위한 통신 장비, 수면검사 장비, 혈중산소포화도 측정 장치 등이 배치될 수 있다. 이들 장비의 상태는 적절한 검사 수행에 문제가 없을 정도로 양호해야 한다.

4) 검사실에는 피검자가 하룻밤 동안 검사 받을 때 만들어지는 데이터 분량을 저장하고, 필요 시 다시 읽어 들여서 판독할 수 있는 장치가 있어야 한다.

5) 제세동기(defibrillator)를 포함한 심폐소생술 장비가 구비되어 있어야 한다.

AASM에서 권유하는 적응증은 다음과 같다[14].

1) 수면호흡장애 진단

수면호흡장애: 폐쇄수면무호흡증, 중추수면무호흡증, 상기도저항증후군, 비만저환기증후군

2) 양압기 적정 압력을 정하기 위해서

3) 코골이 및 폐쇄수면무호흡에 대한 상기도 수술 전 수면무호흡을 평가

4) 상기도 수술 및 구강 장치 시술 이후 추적 평가

5) 체중 감소 및 증가에 따른 양압 재적정을 위하거나 양압기 사용시 충분한 효과를 얻지 못할 경우 추적 평가

6) 주간과다졸림증 진단과 장애 정도의 평가 및 추적 평가 시 수면잠복기반복검사와 함께 주간과다졸림증: 기면증, 특발성 과다수면증, 반복성 과다수면증, 외상후과다수면증

7) 수면 중 이상행동증 진단과 장애 정도의 평가 및 추적 평가

수면 중 이상행동증: 렘수면행동장애, 몽유병, 야경증, 악몽, 리듬운동장애, 이갈이, 기타 사건 수면, 뇌전증으로 인한 야간 발작을 감별하기 위해 뇌파 전극을 확장하여 부착한다.

8) 주기사지운동증, 하지불안증후군의 진단과 장애 정도의 평가 및 추적 평가

9) 만성 불면증 환자에서 동반된 수면장애를 감별하기 위해

4. 수면잠복기반복검사(Multiple Sleep Latancy Test)

수면잠복기반복검사는 하루 중 2시간 간격으로 4~5회 수면잠복기 검사를 통해 주간 졸림의 정도를 객관적으로 평가하고 렘수면의 출현을 진단하는 방법이다. 전날 수면다원검사를 통해 최소한 6시간 이상의 총수면시간을 확인한 후 시행한다. 수면다원검사 끝난 후 90-180 분 이후 시작한다.

AASM에서 권장하는 적응증은 다음과 같다[15].

1) 심한 주간과다졸림증이 있거나 기면병이 의심되는 경우

2) 특발과다수면증이 의심되는 경우

3) 수면무호흡, 주기사지운동장애 등 주간 과다졸림증을 일으킬 수 있는 다른 수면장애에 대해 적절한 치료에도 불구하고 주간과다졸림이 개선 되지 않는 경우

4) 반복 시행할 수 있는 경우

(1) 검사 중에 외적인 환경적 요인 등으로 적절히 시행되지 않았을 경우

(2) 검사 결과가 애매 모호하거나 해석이 불가능 할 경우

(3) 기면병이 강하게 의심이 되나 이전 검사에서 확진 되지 않았을 경우

결 론

다양한 설문지 이용은 수면장애 환자의 문진에 많은 도움을 준다. 몇몇 타당성이 입증된 설문지가 있지만 대부분 번역된 내용을 사용하고 있어 더 많은 한국어 설문지를 통한 타당성 입증이 필요하다. 더불어 다양한 수면검사 도구의 적절한 사용법과 적응증을 이해함으로써 수면장애 진단에 도움이 될 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Aldrich MS. Sleep medicine. New York, New York: Oxford University Press, 1999.
2. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders*. 2nd ed.: Diagnosis and coding manual. Westchester, Illiois: American Academy of Sleep Medicine, 2005;79-136.
3. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
4. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Qualitification of sleepinss: A new Aproach. *Psychophysiology* 1973;10:431-436.
5. Herbert M, Johns MW, Dore C. Factor analysis of analogue scales measuring subjective feeling before and after sleep. *Br J Med Psychol* 1976;49:373-937.
6. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
7. Bastein CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297-307.
8. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the

sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-491.
9. Douglass AB, Bornstein R, Nino-Murcia G, Keenan S, Miles L, Zarcone VP et al. The sleep disorders questionnaire I: creation and multivariate structure of SDQ. *Sleep* 1994;17:160-167.
10. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-132.
11. Abetz L, Vallow S, Kirsch J, Allen R, Washburn T, Earley C: Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life Questionnaire. *Value Health* 2005,8:157-167
12. Zavada A, Gordijn MCM, Beersma DGM, Daan S, Roenneberg T. Comparison of the Munich chronotype questionnaire with the Horne-Ostberg's morningness-eveningness score. *Chronobiology International* 2005;22:267-278.
13. Littner MR, Kushida CA, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Davila DG et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep* 2003;26:337-41.
14. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An Update for 2005. *Sleep* 2005;28:499-521.
15. Littner MR, Kushida CA, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005;28:113-121.

불면증 환자 진료법

신 원 철
경희대학교 의과대학 강동경희대병원 신경과학교실

Clinical Approach to Patients with Insomnia Symptoms

Won Chul Shin, MD
Department of Neurology, Kyung Hee University College of Medicine, Kyung Hee University Hospital at Ganggdong, Seoul, Korea

Insomnia is one of the most frequent sleep complaints and accompanies many neurological condition. Treatment strategies should alleviate nighttime symptoms, the feeling of nonrestorative sleep, and impaired daytime function. Insomnia is often secondary to underlying psychiatric and medical conditions, and these should be evaluated and treated as a first measure.
Cognitive-behavioral therapies (CBT) are effective and should be considered the first line of management for chronic insomnia. CBTs for insomnia are used to alleviate the factors that perpetuate chronic insomnia, irrespective of the cause. They are most commonly used as multicomponent therapy, such as stimulus-control therapy, paradoxical intervention, sleep-restriction therapy, relaxation therapy, sleep-hygiene education, cognitive therapy.
Modern hypnotics are safer than older drugs and can be used for chronic insomnia if CBT is ineffective or not easily available. Sedative-hypnotics including benzodiazepine and non-benzodiazepine have been widely used in chronic insomniacs. It is widely accepted that current hypnotics are efficient in alleviating subjective symptoms of insomnia. Non-benzodiazepine hypnotics include zolpidem, zopiclone. These novel non-benzodiazepine hypnotics that have efficacy comparable to benzodiazepine were developed with more understanding of benzodiazepine receptor. Recently some new hypnotics introduced, such as ramelteon (melatonin receptor agonist, MT1 and MT2), indiplon (another benzodiazepine receptor agonist), gaboxadol (selective extrasynaptic GABAA agonist). Their unique pharmacologic profiles may offer few significant advantages in terms of adverse effects of benzodiazepines. It is accepted that combination therapy with pharmacologic and behavioral intervention is the most effective for chronic insomnia.

Key Words: Insomnia, Cognitive-behavioral therapy, CBT, Hypnotics

서 론

불면증은 전체 성인의 약 10-15%의 유병률을 가지는 가장 흔한 수면장애로, 수면에 장애가 있어 주간에 기능이 떨어지는 상태를 말한다. 수면 장애는 수면에 들기 힘들거나, 수면의 유지가 곤란하거나 일찍 수면에서 깨어 적절한 수면의 회복기능이 되지 않는 상태다.[1] 수면장애가 있으면 수면으로 인한 적절한 회복이 안되어 주간 피로, 정신적인 혼돈, 과민 등의 증상이 나타난다.[2] 인구집단을 대상으로 한 역학적 조사에서 전체인구의 30-35%에서 일시적으로 또는 때때로 수면장애가 있으며, 여성이나 노인에서는 그 비율이 더 높다고 보고되었다.[2,3] 수면장애가 있는 환자의 25%에서 그리고 전체인구의 10%에서 피로, 과민, 집중력 감소 등의 만성불면증과 동반된 증상이 나타나며 생산성의 감소 및 의료비용의 증대 등으로 미국에서는 불면증으로 인해 비용이 연간 1000억 달러 이상으로 추산되고 있다.[4] 불면증은 흔한 질병임에도 불구하고 적절한 진단과 치료가 되지 못하고 있는 실정이다. 불면증의 적절한 평가를 위해서는 개인의 질병 병력, 심리적인 평가, 약물투여 상태, 수면 및 각성의 유형, 수면질환의 가족력 등이 같이 파악되어야 한다.

Won Chul Shin, MD
Department of Neurology, Kyung Hee University College of Medicine, Kyung Hee University Hospital at Ganggdong, #149 Sangil-dong, Gangdong-gu, Seoul, 134-727, Korea
Tel :+82-2-440-6166 Fax; +82-2-440-7262
E-mail: shinwc@khu.ac.kr

불면증을 호소하거나 지각하는 정도에는 개인차이가 심하며, 불면증은 통증에 상응하는 일종의 증상으로서 그 원인과 요인은 수 없이 다양하고 복합적이다. 불면증에 따른 합병증도 다양하여 주간의 졸음, 짜증이나 우울 같은 기분변화, 정신운동성 수행장애 등을 동반한다. 불면증의 치료 전략은 적절한 평가와 진단이 전제 되어야 한다. 치료는 불면증의 원인이 되는 신체적, 생리적, 정신의학적 또는 약물학적 문제를 제거하는 것이 가장 중요하다. 여기에 더하여 수면문제에 대한 환자의 인식태도의 전환, 수면위생의 개선, 수면제한 요법, 근육이완요법, 자극조절, 바이오피드백 등의 불면증 인지행동치료 (Cognitive Behavioral Treatment, CBT)를 고려해야 한다. CBT는 약물치료의 내약성 (intolerance) 또는 의존성(dependence)이 없다는 측면에서 안전하고, 단독치료로도 효과적이며, 약물치료와 병행 시 상승효과가 있다. 불면증의 약물치료는 대부분이 대증요법으로서, 불면증의 근본적인 원인에 대한 접근을 방해하고 약물의 오남용 가능성을 높인다는 부정적인 측면이 있으나, 약물의 적절한 사용은 간편한 치료방법이면서 증상을 즉각적으로 효과적으로 해소시킬 수 있다는 장점도 있다.

본 론

1. 수면에 미치는 인자.

1) 내과적 질환 ; 불면증을 일으키는 질환으로는 수면호흡장애, 울혈심부전, 당뇨, 갑상선질환, 만성폐쇄성폐질환, 위-식도 역류, 심혈관질환, 신장질환들이 있다.[5]

울체심부전은 야간 호흡곤란이나 폐쇄성수면무호흡증 또는 Cheyne-strokes 호흡 등이 흔히 동반되어 야간에 자주 깨게 된다. 만성폐쇄성폐질환을 가진 환자들은 야간에 기침이나 호흡 곤란이 악화됨으로써 수면중 총수면시간, 서파수면시간, 렘수면시간이 감소되게 된다. 만성신부전환자들의 약 50%에서 불면증, 하지불안증후군, 주기적사지운동증 등의 수면장애가 동반됨으로써 수면의 질 저하를 보이게 된다.

2) 내분비질환 ; 당뇨환자들은 야뇨증, 신경성 통증 등으로 인해서 총수면시간의 감소와 수면의 질저하를 보인다.[6,7] 또한 수면장애는 당대사조절능력을 떨어뜨려 당뇨를 유발하거나 악화시킬 수 있다.

3) 신경과적질환 ; 치매, 파킨슨병, 간질, 외상성뇌손상 등의 뇌질환 환자에서 수면장애는 매우 흔하다. 뇌졸중 후에 불면증이나 과수면증이 흔히 동반되며, 뇌손상환자의 50-70%에서 일주기장애, 불면증, 과수면증 등의 수면장애가 동반된다.[8]

4) 통증 ; 통증은 수면중 각성을 일으키며, 수면부족은 통증에 대한 민감도를 높여 상호 악영향을 미치게 된다.[9] 만성 통증 환자의 약 50-70%에서 수면장애를 호소한다. 특히 섬유근육통 환자의 75%에서 수면장애가 동반되어 진단에 중요한 증상으로 인식되고 있다.

5) 여성 ; 임신, 생리전후의 변화, 폐경 등의 변화로 인해서 여성은 남성에 비해 2배 정도 불면증이 잘 생긴다.[10]

6) 정신과적 질환 ; 불면증의 가장 흔한 원인은 정신과 질환이며, 지속적인 불면증이 정동장애보다 1년 이상 먼저 발생할 수도 있다. 따라서 정신과 질환이 불면증의 일차적 원인인지 여부를 고려하는 것이 중요하다. 특히 우울증 환자의 65%에서 잠들기 힘들고, 자주 깨고, 새벽에 일찍 깨는 불면증 증상을 호소하게 되며, 서파수면기가 줄어들고, 첫 렘수면기가 나타나는데 오래 걸리며, 전체 렘수면 시간은 증가하는 특징을 가지게 된다.

7) 약물 ; 수면제와 아편유사제(opioid)는 잠드는데는 도움이 되지만, 수면의 질은 떨어뜨린다. Diphenyhydramine 은 항콜린작용 때문에 인지기능저하를 초래하며, 심하면 섬망까지 일으킬 수 있다. 벤조디아제핀 약물은 특히 노인에서 운동능력을 떨어뜨려 낙상을 초래하거나 섬망을 일으키기도 한다. 항고혈압약물, 항히스타민 약물, 코르티코스테로이드, 항경련제, 베타길항제(propranolol, timolol) 등은 렘수면을 감소시키고, 악몽, 불면증을 일으킬 수 있다(Table 1).[11]

2. 수면장애 평가

불면증을 호소하는 환자와 그 가족을 대상으로 불면증을 일으킬 수 있는 인자들에 대한 포괄적인 분석과 평가가 이루워져야 한다.

환자가 호소하는 불면증의 양상을 이해하기 위해서는 1) 잠드는 것이 어려운지, 2) 잠든 후에 얼마나 자주 깨는지, 3) 잠을 자고 나서 개운하지 여부를 알아야 한다. 또한 불면증이 급성인지, 만성인지를 확인하여야 한다. 급성불면증은 스트레스, 스케줄의 변화 등의 일시적인 원인에 의해 하루에서 수주 정도 불면증이 지속되며, 증상이 경미할 경우 수면위생으로 호전되지만, 주간졸음을 초래하는 심한 불면증의 경우 수면위생과 단기간 수면제를 사용할 수 있다. 1달 이상 지속되는 만성불면증은 불면증을 일으키는 원인 질환이나 유발인자를 해결하여야 하며, 인지행동치료 (Cognitive-Behavioral Therapy, CBT)와 약물을 사용할 수 있다.

불면증을 호소하는 환자에게서 수면시간, 잠든후 깬 횟수와 그 이유, 총 수면시간, 기상시간, 자고 나서 개운한지, 주

Table 1. Drugs that affect sleep: Mechanisms and clinical implications

Drug class	Examples of drugs	Affect on sleep architecture	Potential mechanism	Clinical implications
AEDs	Phenobarbital, carbamazepine, phenytoin	Very sedating. AEDs tend to ↑ TST, ↓sleep latency.	Inhibits neuronal calcium infl ux, adenosine receptor or 5HT activity.	Sedation is dose-dependent, usually early on.
TCAs	Amoxapine, amitriptyline, imipramine, nortriptyline, desipramine, doxepin, clomipramine	Very sedating. Suppresses REM sleep, ↑TST, ↑stage 2 sleep.	Antimuscarinic activity, ↑1-receptor stimulation.	Suppressed REM sleep →↓motor inhibition →restlessness, psychomotor agitation during sleep →subjectively →sleep quality, ↑daytimesleepiness
Anxiolytic BzRAs*	Alprazolam, lorazepam, chlordiazepoxide, diazepam, oxazepam.	Very sedating. ↑TST, ↓sleep latency, ↓SWS duration, ↓REM, ↑stage 2 sleep.	GABA type A receptor stimulation.	Minimize its use in daytime. Chronic BzRAs →↓SWS →long-term sequelae unknown
SSRIs	Sedating: paroxetine, fl uvoxamine. Activating: fl uoxetine, sertraline, citalopram.	In general, SSRIs tend to ↑TST, less sedating than TCAs. May ↓ REM, ↑TWT, ↓SE.	5HT activity.	AM (if awakening) or PM (if sedating) dosing.
SNRI	Venlafaxine	Activating in some patients; sedating in 12–31%.↓TST.	5HT and NE activity.	AM (if awakening) or PM (if sedating) dosing.
Stimulants	Ephedrine, pseudoephedrine, modafi nil.	Activating. ↓TST, ↓SWS, ↑sleep latency.	DOPA, NE, and 5HT activity.	Avoid after 6 PM.
Anti-Parkinson	Bromocriptine, levodopa.	Sedating. Nightmares,↓SWS.	DOPA	Dose at night, if possible.
Lipophillic ß-Blockers	Propranolol, pindolol, metoprolol, timolol.	Activating. ↑awakenings, ↑TWT, ↓REM, nightmares.	CNS ß-blockade	Daytime sedation if dosed in AM whereas hydrophillic agents (atenolol, sotalol) do not.
CNS Agents	Norepinephrine, epinephrine	Activating.↓REM, ↓SWS.	α_1-receptor stimulation.	Minimize its use, if possible, especially at night.
	Dopamine	Activating. ↓REM, ↓SWS.	D2-receptor and α_1-receptor stimulation.	Minimize its use, if possible, especially at night.
α2-receptor agonist	Clonidine	↑stage 1, ↓REM, nightmares.	α2-receptor stimulation.	α2-agonists → ↑daytime sleep and sleepiness directly. May be helpful to dose at night.
α1-receptor blockers	Doxazosin, prazosin, terazosin.		α1-receptor inhibition.	α1-receptor blockers → ↑daytime sleepiness.
Ca++Channel Blockers	Amlodipine, verapamil, nifedipine	Exacerbate medical condition.		↓Lower esophageal sphincter tone →nocturnal gastroesophageal refl ux →sleep disturbance.
Diuretics	HCTZ, furosemide.			PM diuresis →frequent awakenings →↓sleep.
Opioids	Codeine, morphine, hydrocodone.	Sedating. ↓SWS, ↓REM.	μ-receptor stimulation.	Minimize its use, if possible, especially at night.
NSAIDs	Ibuprofen, indomethcin, celecoxib	↓TST, ↓SE.	prostaglandin synthesis inhibition.	Minimize its use, if possible, especially at night.
Methylxanthine	Theophylline	Activating. ↑stage 1, ↓REM.		Causes less restful sleep.
Antihistamines	Diphenhydramine, promethazine.	Sedating	H1 receptor blockade.	Minimize its use, if possible, especially at night.
Corticosteroids	Dexamethasone, prednisone	Activating. ↓REM, ↓SWS, nightmares.	↓melatonin secretion.	Can disrupt sleep, ↑anxiety, induce mania or psychosis

Drug class	Examples of drugs	Affect on sleep architecture	Potential mechanism	Clinical implications
H2 Blockers	Cimetidine, ranitidine, famotidine.	Sedating. ↑TST.	H2 receptor blockade.	Sedating if >60 years old, renal impairment.
Quinolones	Ciprofl oxacin, sparfl oxacin, ofl oxacin, grepafl oxacin, levofl oxacin	Activating.	GABA type A receptor stimulation.	Linezolid rarely causes sleep disturbances.

AED, antiepileptic drugs; BzRAs, benzodiazepines; CNS, central nervous system; 5HT, serotonin, serotonergic; NE, norepinephrine; DOPA, dopamine; GABA, gamma-aminobutyric acid; H2, Histamine2-receptor; REM, rapid eye movement; MAOIs, monoamine oxidase inhibitors; NSAIDs, nonsteroidal anti-infl ammatory drugs; SE, sleep effi ciency; SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; HCTZ, hydrochlorothiazide; SWS, slow wave sleep (stage 3 and 4, or deep sleep); TCA, tricyclic and tetracyclic antidepressants; TST, total sleep time; TWT, total wake time; →, leads to or causes; ↓, decrease or reduce;↑, increase.

간졸음 여부, 낮잠 여부 등에 대해서 알아야 한다. 또한 최근 환경이나 습관의 변화, 스트레스 있었는지, 잠자는 중에 코골이나 수면무호흡증이 있었는지에 대한 질문을 하여야 하며, 평소 카페인 섭취량, 술, 담배 여부를 알아야 한다. 그리고 내과적 또는 정신과적 질병이나 문제나 병력도 문진하여야 한다.

환자의 평소 수면습관, 수면주기를 알기 위해서 7일 이상의 수면일기나 활동측정기(actigraphy)를 이용된다.

수면다원검사는 대부분의 불면증 환자의 진단 목적으로 일차적으로 시행되지 않지만, 수면호흡장애나 주기적사지운동증, 사건수면 등의 다른 수면장애가 동반 된 경우, 그리고 6개월 이상 불면증을 치료하였는데도 호전되지 않아서 이차적 불면증을 감별하기 위해서 시행될 수 있다.

3. 불면증을 위한 인지행동치료(Cognitive-Behavioral Therapy, CBT)

비약물적 요법은 잘못된 수면습관을 교정하고, 자동적인 수면 중 각성을 감소시키고, 불면증을 유지하는 것으로 생각되는 잘못된 수면에 대한 믿음과 태도를 변화시키는데 있다. 이러한 치료법은 만성 원발성 불면증 환자에서 매우 신뢰할 만하고 오랫동안 지속되는 효과를 얻을 수 있다. 비약물적 요법으로 불면증이 호전되려면 수주 정도 소요될 수 있으나 행동요법의 훈련이 끝난 뒤에는 지속적을 잠을 잘 수 있게 될 수도 있다.

약물치료와 비약물 치료는 모두 수면 잠복기를 15-30분 정도로 감소시키며, 수면 중 깨어나는 횟수를 감소시킬 수 있다.[12] 약물요법이 단기성 불면증에 효과적이며 비약물적 치료는 약물치료에 의한 부작용 없이 비교적 장기간 동안 효과를 나타낼 수 있다. 그러므로 불면증에 대한 약물 치료와 비약물치료의 효과는 상대적이기는 하지만 가능하다면 좀더 안전하고 장기간 효과적인 비약물적 치료를 일차적 치료법으로 선택하는 것이 권장된다.

CBT는 잘못된 수면습관, 불규칙한 수면 스케줄과 같은 불면증을 지속시킬 수 있는 행동적 요인이나 수면에 대한 잘못된 믿음, 기대, 걱정과 같은 인지적-정신적 요인들에 대한 여러가지 치료법으로, 불면증에 대한 비약물치료의 가장 대표적인 치료 방법으로 인정되고 있다. CBT 치료는 각성을 줄여 이완하도록 하거나, 수면을 방해하는 요인들에 대한 수면위생교육들로 이루어진다. 즉, CBT의 목적은 침대에서 많은 시간을 보내는 것과 같은 잘못된 수면습관, 불규칙한 수면-각성 스케쥴, 과도한 각성(hyperarousal), 부적절한 수면위생, 수면이나 부면증에 따른 결과에 대한 잘못된 생각 등과 같이 수면방해을 지속시키거나 악화 시킬 수 있는 요인들을 교정하는 것이며, 이외에도 치료후에도 지속될 수 있는 수면을 방해하는 요소들이나, 불면증이 재발되었을 경우 이를 스스로 조절하도록 교육하는 것에 있다. CBT는 일치적 불면증이나 다른 질환과 합병된 불면증 모두 사용할 수 있다.

CBT에 사용되는 방법들은 수면위생법, 이완요법(relaxation therapy), 수면제한요법(sleep restriction therapy), 자극 조절 요법(stimulus control therapy), 인지요법(cognitive therapy) 등이 있다.

1) 수면위생

수면위생법에 대한 교육은 식사, 운동, 약물 또는 기호품 사용 등과 같이 수면에 이롭기도 하고 또는 해롭기도 한 생활 습관 과 빛, 소음, 기온, 매트리스 등의 환경적 요인들을 교정하는데 목적이 있다.[13] 이러한 요인들은 비록 만성 불면증의 일차적인 원인이 될 만큼 심하지는 않지만 현재 있는 수면 문제나 치료과정을 복잡하게 만들 수 있다.[14] 수면위생의 목표는 환자의 수면을 호전 시키는 데 도움을 주는 것이며 수면위생만으로는 정상의 수면으로 회복하기는 힘들기 때문에 다른 치료의 보조적 요법으로 이용되어진다.

일반적으로 이용되는 수면위생법은 다음과 같다.[15,16]

(1) 규칙적인 시간에 잠자리에 들기
(2) 규칙적인 시간에 기상하기
(3) 낮잠 안자기
(4) 잠자기 4-6시간 전에는 카페인(커피, 콜라, 차)이 들어있는 음식을 먹지 않으며, 하루 중에도 카페인의 섭취를 최소화 하기(카페인은 각성제로 수면을 방해할 수 있다).
(5) 담배 끊기(특히 잠잘 즈음과 자다가 깨었을 때)
(6) 잠을 자기위한 늦은 밤의 알코올 복용하지 않기(알코올을 밤늦게 잠을 깨울 수 있다.)
(7) 잠자리에 들기 직전에 과식을 피하기(간단한 스낵은 수면을 유도할 수 있으나 과식은 수면을 방해할 수 있다.)
(8) 오후에 규칙적인 운동을 하기(하지만 잠자기 3-4시간 이내에 과도한 운동은 수면을 방해할 수 있다)
(9) 수면시간에 소음과 빛, 과도한 온도를 최소화 하기
(10) 알람 시계가 신경 쓰인다면 이를 가능한 멀리 치우기
(11) 요가나 취미생활 등의 이완할 수 있는 활동하기
(12) 침대는 가능한 한 편안하게 하고, 조용하고, 어둡게 하기
(13) 잠자거나, 독서하는 데에만 침대를 사용하기
(14) 저녁시간에는 도전적인 활동이나 유쾌하지 않는 일은 하지 않기
(15) 잠드는데 도움이 된다면 가벼운 책이나 유쾌한 명상하기

2) 이완 요법(Relaxation therapy)

불면증 환자는 밤 뿐만 아니라 낮에도 생리적, 인지적, 감정적으로 높은 정도의 각성상태를 유지하고 있는 경우가 많다. 이완 요법은 이러한 여러 항진 된 각성계(arousal system) 불활성화 시키는 것으로 다음과 같은 여러 가지 방법이 사용되어지며, 수주동안 규칙적인 연습이 지속적으로 필요하다. 이에는 점진적 근육 이완법, 근전도 아이오피드백, 상상 요법, 최면 요법 등이 있다.

점진적 근육 이완법(progressive muscle relaxation)은 환자의 생리적인 긴장을 알게 하고 이 긴장을 환자 스스로 조절하도록 하는 것이다. 환자들은 각각의 근육군을 긴장하고 다시 이완하는 것을 반복하게 되는데, 하루에 2번 정도 훈련을 하는데 두 번째 훈련은 잠자기 직전에 시행하도록 한다.[17]

근전도 바이오피드백은 전두근(frontalis)의 긴장도를 근전도로 기록하면서 긴장의 정도를 시각적 또는 청각적 방법을 통해 환자가 알도록 하여 환자가 심호흡 등과 같은 이완훈련을 통해 긴장을 풀도록 하는 방법이다. 이 방법을 통해 환자는 어떻게 이완되어지는지, 그리고 어떤 행동이 긴장을 일으키고 이완을 유도하는지를 알게 된다.[18]

걱정과 꼬리를 무는 생각 과 같은 인지적 각성(cognitive arousal)은 수면시간을 지연시킬 수 있다. 이때에는 명상과 요가, 상상요법(guided imagery), 최면요법 등을 단계적으로 시행함으로써 인지적 각성수준을 낮출 수 있다. 상상요법은 조용하고 이완된 상황과 관련된 장면을 상상하게 하는 것이다.[18] 그리고 이러한 방법들은 잠자기 직전의 인지적 각성을 낮출 수 있어 입면기와 수면유지 불면증 모두에 유용하다.

3) 수면 제한 요법 (sleep restriction therapy)

불면증 환자들은 종종 잠을 들지 못하더라도 잠자리에 오래 동안 누워 있는 경우가 있다. 하지만 이러한 방법은 오히려 잠을 조각나게 하거나 충분한 수면을 이루지 못하게 된다. 수면 제한 요법[13]은 잠들기 위해서 침대에서 보내는 시간을 줄여 실제로 잠을 자는데 보내는 시간과 유사하게 하는 것이다.[12,13] 이 방법은 환자의 수면의 효율을 호전 시킬 수 있다. 예를 들면, 어떤 환자가 8시간 동안 잠자리에 있고 이중 5시간 동안만 실제로 잠을 잔다면 잠자리에 누워서 잠에서 깨어나는 시간을 5시간이 되도록 조정한다. 이후 수면효율이 90% 이상이 되면 일주일 간격으로 15-20분 정도씩 수면시간을 늘려가고, 수면효율이 80%이하가 되면 같은 정도로 수면시간을 줄여나가서 수면 효율이 80-90%가 되도록 한다. 적당한 수면시간이 유지될 때 까지 수주에 걸쳐서 진행된다. 수면제한 요법은 약한 정도의 수면박탈을 일으켜 좀더 빠른 수면시작 시간과 효율적인 수면을 만들 수 있다.[13] 규칙적인 수면-각성 리듬을 유지하기 위하여 일정한 잠자는 시간과 일정한 기상시간을 갖도록 하는 것이 가장 좋다. 낮 시간의 졸음을 최소화 하기 위해서는 잠자는 시간은 하루 밤에 5시간 이하로 해서는 안 된다. 나이가 많은 사람에게서는 짧은 낮잠을 허용할 수 있다.

4) 자극 조절 요법 (stimulus control therapy)

자극 조절 요법은 불면증이란 수면과 관련되어지는 시간적 요소(잠자는 시간)와 환경적 요소(침대, 침실)에 대한 반응이라는 전제에 기초 한다. 이 방법은 계속 깨어있도록 하게 하는 수면과 조화를 이루지 못하는 활동을 줄이고, 수면-각성의 스케줄을 강화시킴으로써 빠른 수면 시작이 유도되도록 침대와 침실 등의 수면과 관련된 자극들을 재조절 하는 것이다.[12,13]

자극 조절요법에서 이루어지는 지시로는 다음과 같은 것

들이 있다. 1) 졸릴 때 잠자리에 들도록 하라; 2) 오직 잠자는 것과 성행위 이외, 독서, TV 시청, 침대에서의 식사 등의 다른 활동은 절대 침대에서 하지 말라; 3) 15-20분 동안 잠에 들지않으면 잠자리에서 나오고, 다시 졸리면 침대로 돌아가 잠을 청하라; 4) 3)의 과정을 밤 동안 필요한 만큼 반복하라, 5) 지난 밤의 수면시간과 상관없이 일정한 시간에 기상하라; 5) 낮잠을 피하도록 하라 등이다. 여러 임상적 시도들은 이 방법이 불면증에서 수면시작시간과 수면 유지에 효과적임을 증명하고 있다.[20,21] 입면장애와 수면유지장애에도 효과가 있어 특히 수면유지에 문제를 보이는 중년이후에 유용할 수 있으며 불면증의 모든 다른 비약물적 치료법들 중 가장 효과적이다.

5) 인지 요법 (cognitive therapy)

불면증 환자는 수면에 대한 잘못된 인식과 태도를 가지는 경우가 많은데 인지요법은 이러한 수면에 대한 역기능적 사고 및 태도를 찾아내어 수정해 나가는 것이다. 인지 요법 치료 대상이 되는 역기능적 사고와 태도에는 다음과 같은 것이 있다. 1) 비현실적인 수면에 대한 기대("다음날 활동을 위해서는 반드시 8시간이상을 자야 한다"), 2) 불면증의 원인에 대한 오해 ("불면증은 자신의 조절능력이 잘못되어서 생겼다."), 3) 불면증의 결과에 대해 확대 해석 ("밤에 잠을 못자서 아무것도 할 수 없다.", "잠을 못자면 미쳐 버릴 수 있다."), 4) 수면을 조절하기 위한 과도한 시도로 인한 실행불안의 야기 등이다.[13] 인지 치료는 환자의 잘못된 수면에 대한 생각을 알아내고, 그것의 타당성을 검증하고, 좀더 적합한 대처방법을 계발하도록 용기를 북돋아주고 희생양으로써 자신을 바라보는 것을 중단하도록 도움을 준다.

4. 약물적 치료

지난 80년간의 불면증의 내과적 치료의 주된 방법은 약물치료이다. 1860년대에 chloral hydrate가 개발되어 최초로 진정수면제로 사용되기 시작하였고, bromide는 1870년대에, paraldehyde는 1880년대에, 1900년대에는 barbiturate가 도입되었다. Chloral hydrate는 복용하기가 불편하고 불쾌한 냄새가 있고, bromide와 paraldehyde는 독성이 강하여 정규적인 전정수면제로 사용하기가 어려웠던 반면, barbiturate는 그러한 문제점이 적어 점차 진정수면제로 사용하는 환자의 빈도가 증가되었다. 그러나, barbiturate는 의존성이 잘 생기고 과량 복용시 사망할 수 있다는 증거가 1950년도 초기에 알려지게 되었다. 이러한 barbiturate를 대체하기 위해 meprobamate계의 propranediol carbamates가 개발되었지만, barbiturate와 의존성이나 독성면에서 큰 차이가 없었다.

1961년 chlordiazepoxide가 도입된 이후로 기존의 약물에 비하여 남용, 의존성, 내성, 호흡 억제 등의 부작용을 크게 줄인 benzodiazepine 계열의 약물들이 주로 사용되게 되었다.[22]

모든 BZDs계 약물이 수면유발 효과가 있었지만, 수면제로서 사용되는 약은 주로 flurazepam, temazepam과 triazolam 등이었다. 그러나, benzodiazepine 역시 과거에 개발된 다른 수면제와 같이 의존성과 내성을 유발하고, 장기 복용시 주간불안증이 발생되는 문제가 제기되었다. 이후에 benzodiazepine의 단점을 보강한 진정수면제로서 1980년대와 1990년대에 cyclopyrrolone계의 zopiclone과 imidazopyrine계의 zolpidem이 각각 개발되었으며, 최근에는 의존성이나 내성이 현저하게 줄어들어 장기 복용할 수 있는 ramelteon, cirdadin 등의 멜라토닌 수용체 작용제가 소개되

Table 2. Agents commonly prescribed to treat insomnia

Medication (trade name)	Usual therapeutic dose (mg/day)		Time until onset of action	T1/2	Active metabolite
	Adult	Geriatric	min	hr	No
Clonazepam (Klonopin)	0.5-2	0.25-1	20-60	19-60	Yes
Clorazepate (Tranxene)	3.75-15	3.75-7.5	30-60	6-8	No
Estazolam (ProSom)	1-2	0.5-1	15-30	8-24	No
Lorazepam (Ativan)	1-4	0.25-1	30-60	8-24	No
Oxazepam (Serax)	15-30	10-15	30-60	2.8-5.7	No
Quazepam (Doral)	7.5-15	7.5	20-45	15-40	Yes
Tempzepam ((Restoril)	15-30	7.5-15	45-60	3-25	No
Triazolam (Halcion)	0.125-0.25	0.125	15-30	1.5-5	No
Chloral hydrate (Noctec)	500-2000	500-2000	30-60	4.8	No
Haloperidol (Haldol)	0.5-5	0.25-2	60	20	No
Trazodone (Desyrel)	50-150	25-100	30-60	5-9	No
Zolpidem (Ambien)	5-10	5	30	1.5-4.5	No

Table 3. Selected drugs used for insomnia in the United States

FDA-approved hypnotics	Benzodiazepine	Other benzodiazepine receptor agonists	Melatonin receptor agonist
	Triazolam Temazepam Estazolam Flurazepam Quazepam	Zaleplon Zolpidem Zolpidem CR Eszopiclone	Ramelteon
Drugs commonly used off-label	Benzodiazepines	Antidepressant	Antipsychotics
	Lorazepam Alprazolam Clonazepam	Trazodone Mirtazapine Doxepin Amitriptyline	Olanzapine Quitiepine
OTC medications	Miscellaneous		
	Valerian Melatonin	Alcohol Diphenhydramine	Cyclobenzaprine hydroxyzine

Table 4. 벤조다이아제핀 수용체 작용제

Drug	T max (minutes)	Elimination half life (hours)	Major metabolic pathway	Recommened doses (mg)	
				Adult	Elderly
Zaleplon	60	1	Aldehyde oxidation	10	5
Zolpidem	90	1.5-2.4	CYP450 oxidation	10	5
Zolpidem			CYP450 oxidation	12.5	6.25
Triazolam	60-120	2-6	CYP450 oxidation	0.25	0.125
Eszopiclone	60	5-7	CYP450 oxidation	2-3	1-2
Temazepam	Variable	8-20	Glucuronidation	30	15
Estazolam	30-360	8-24	CYP450 oxidation	2	1
Flurazepam	30-60	48-120	CYP450 oxidation	30	15
Quazepam	90	48-120	CYP450 oxidation	7.5-15	7.5-15

어 사용되고 있다. 이외에도 항우울제, 그리고 항정신성약물, 항히스타민, 근이완제 등과 같이 다양한 약물들이 불면증 치료에 사용된다(Table 1).

1) 약물의 종류와 선택

불면증은 매우 흔하며 그 원인이 무엇인가를 찾아내는 것이 치료에 가장 중요하다.[23] 일시성(transient), 단기성(short-term) 불면증은 최근의 스트레스에 의해 흔히 발생될 수 있다. 이러한 불면증은 생활습관의 변화를 통해서 해결될 수 있다. 그러나 빠른 회복이 필요하거나, 이러한 수면장애가 지속적이고 반복적으로 되면 약물치료가 정상적인 수면으로의 회복에 도움을 줄 수 있다. 약물치료는 아주 짧게, 필요한 용량만을 사용하여야 한다. 치료의 목적은 야간 수면의 질을 높여서 주간의 각성과 기능을 증진시키는 데 있다. 따라서 이상적인 수면제는 숙취효과로서 주간의 졸음을 일으키지 않아야 하며 타 약물과의 상호작용, 약물에 대한 내성과 의존, 약물 중단시의 반동불면증 및 어떠한 유해한 효과도 없어야 한다. 그러나 이처럼 완벽한 수면제는 없기 때문에 이용 가능한 수면제의 약물학적 특징을 이해하여 환자에게 환자의 특성(불면증의 원인, 기간, 강도 등)과 약물의 특성을 고려해야 한다. 적절한 약물을 고르는 것이 중요하다. 현재 이용될 수 있는 약물들로는 수면제(BZD 및 barbiturate), 항불안제, 삼환계 항우울제, phenothiazine, 항히스타민제, 항고혈압제, 진통제, 등이 있다(Table 2).

최근, 미국 식약청에서는 불면증에 사용할수 있는 10가지 약물을 승인되었으나(Table 3), 효능에 입증된 자료가 부족하고, 부작용의 위험성이 있는 다양한 약물이 불면증 치료에 사용되고 있는 실정이다.

약제의 용량은 체내의 약물의 최고 농도와 약제의 작용시간에 영향을 미친다. 효과적인 용량 보다 용량을 증가시킨다고 해서 그 효과가 증가되는 것은 아니며 오리히 부작용의 빈도만 증가시키게 된다.

배설 반감기는 수면제의 종류에 따라 다양하며 다음날까지 영향을 미치는 중요한 인자이다. 직업적으로나 사회적으로 계속 명료해야만 하는 사람은 반감기가 짧은 약제를 선택해야 하며, 불면증과 함께 높은 수준의 낮 시간의 불안장애가

동반된 경우에는 반감기가 긴 약제를 선택해야 한다. 또한 나이가 증가 함에 따라 이러한 대부분의 수면제의 분포용적이 증가하고 대사속도가 감소되기 때문에 같은 용량을 사용하더라도 약물 농도가 상승하고 작용시간이 더 연장 될 수 있음을 주의해야 한다.

수면제는 임산부, 치료를 하지 않은 폐쇄성 수면 무호흡증 환자, 약물 남용의 과거력이 있는 환자에서는 사용해서는 안 된다. 그리고 간, 신, 폐질환이 있는 환자에서 수면제를 사용할 경우는 다른 환자에 비해서 약물에 대한 감시를 세밀하게 해야 한다.

2) 불면증의 약물 치료 원칙

(1) 효과를 나타내는 가장 적은 용량의 사용

(2) 간헐적으로 사용 (2-4/주)

(3) 가능한 짧은 기간동안만 사용(3-4주이상 규칙적으로 사용하지 않기)

(4) 점차로 약 용량을 줄이기

(5) 약물을 중단 후에 반동불면증에 대한 주의

(6) 짧은 반감기를 가지는 약물의 사용

결 론

만성 원발성 불면증은 그 진단과 치료가 쉽지 않지만 같은 환자에서 다양한 원인이 있을 수 있다는 사실을 알고 불면증의 원인을 찾는데 주력해야 한다. 불면증의 치료는 그 원인, 기간, 강도, 내용(nature) 등을 고려하여 구체적인 방법을 선택한다.

CBT는 치료 비용이나, 오래 걸리는 치료시간, 수면 전문가에 의해서만 이루어 져야 한다는 제한점 때문에 널리 이용되지 못하고 있는 현실이나, 만성 불면증 치료에 안전하고, 장기간 치료 효과를 기대할 수 있는 효과적인 불면증 치료법이다. 이에 대한 보다 많은 관심과 보급이 절실한 상황이다. 약물치료는 수면위생과 수면습관의 개선을 기본으로 비약물학적 치료와 병합할 수 있다. 현재 사용되는 BZD계 및 non-BZD계 수면제는 비교적 안전하지만 가능한 부작용에 항상 유의해야 한다. 수면제의 사용은 일과성 및 단기성 불면증에 가장 효과적이며, 최소량으로 단기간 사용이 일반적으로 권유 되고 있다. 그러나 만성 불면증에서의 수면제 사용에는 통일된 지침을 마련하기가 어렵다. 그 원인이 다양하고 수면제의 사용기간, 투약방법, 효과 및 부작용 등에 대한 연구가 아직도 부족하기 때문이다. 결국 만성 불면증의 약물치료는 환자의 특성에 따라 약물치료의 손익을 고려한 임상적 판단이 중요하다고 생각한다.

REFERENCES

1. Becker PM. Pharmacologic and nonpharmacologic treatments of insomnia. *Neurol Clin* 2005;23:1149-1163.
2. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6:97-111.
3. Kupfer DJ, Reynolds CF 3rd. Management of insomnia. *N Engl J Med* 1997 30;336:341-346.
4. Walsh JK. Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. J Clin Psychiatry. 2004;65(Suppl 8):13-19.
5. Ballard RD. Sleep and medical disorders. *Prim Care Clin Office Pract*. 2005;35:511-533.
6. Lamond N, Tiggermann M, Dawson D. Factors predicting sleep disruption in type II diabetes. *Sleep*. 2000;23:415-416.
7. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:657-661.
8. Hoyt BD. Sleep in patients with neurologic and psychiatric disorders. *Prim Care Clin Off Pract*. 2005;32:535-548.
9. Barczi SR, Juergens TM. 2006. Comorbidities: Psychiatric, medical, medications, and substances. *Sleep Med Clin*. 2006;1:231-245.
10. Kalleinen N, Polo-Kantola P, Himanen SL, et al. Sleep and the menopause - do postmenopausal women experience worse sleep than premenopausal women? *Menopause Int*. 2008;14:97-104.
11. Hilty D, Young JS, Bourgeois JA, Klein S, Hardin KA. Algorithms for the assessment and management of insomnia in primary care Patient Prefer Adherence. 2009 Nov 3;3:9-20.
12. Kupfer DJ, Reynolds CF 3d. Management of insomnia. *N Engl J Med* 1997;336:341-6.
13. Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry* 1994;151: 1172-80.
14. Reynolds CF, Kupfer DJ, Buysse DJ, Coble P, Yeager A. Subtyping DSM-III-R primary insomnia: A literature review by the DSM-IV work group on sleep disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:432-438.
15. Bootzin RR, Perlis ML. Nonpharmacologic treatments of insomnia. *J Clin Psychiatry* 1992;53:suppl 37-41.
16. Guilleminault C, Clerk A, Black J, et al. Nondrug treatment trials in psychophysiologic insomnia. *Arch Intern Med* 1995; 55:838-844.
17. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, et al. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. *Sleep* 1999;22:1134-1156.
18. Hauri PJ. Treating psychophysiologic insomnia with biofeedback. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:752-758.
19. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep* 1987;10:45-56.

20. Espie CA, Lindsay WR, Brooks DN, Hood EM, Turvey T. A controlled comparative investigation of psycholoigical treatment for chronic sleep-onset insomnia. *Behav Res Ther* 1989;27:79-88.
21. Lacks P, Bertelson AD, Sugerman J, Kunkel J. The treatment of sleep-maintenance insomnia with stimulus-control techniques. *Behav Res Ther* 1983;21:291-295.
22. Feren S, Katyal A, Walsh JK. Efficacy of hypnotic medications and other medications used for insomnia. Sleep Med Clin. 2006:1;387-397.
23. Chessor A. Practice parameters for the evaluation of chronic insomnias. *Sleep* 2000;22:237-241.
24. Lippmann S, Mazour I, Shahab S. Insomnia: Therapeutic approach. *Sourthern Med J* 2001;94:866-873.
25. Gillin JC. Relief from situational insomnia: pharmacologic and other options. *Postgrad Med* 1992;92:157-160.
26. Radecki SE, Brunton SA. Management of insomnia in office-based practice: national prevalence and therapeutic patterns. *Arch Fam Med* 1993;2:1129-1134
27. Tsoi WF. Insomnnia: drug treatment. Ann Acad Med 1991;20: 269-272.
28. Parrino L, Terzano MG. Polysomnographic effects of hypnotic drugs: a review. *Psychopharmacol* 1996;126:1-16.
29. Walsh JK, Fillingim JM. Role of hypnotic drugs in general practice. *Am J Med* 1990;88:345-385.
30. Roth T, Roehrs TA. A review of the safety profiles of benzodiazepines hypnotics. *J Clin Psychiatry* 1991;52(suppl 9): 38-41.
31. Hoehns JD, Perry PJ. Zolpidem: a nonbenzodiazepine hypnotic for treatment of insomnia. *Clin Pharm* 1993;12:814-828.
32. Gillin JC, Byerley WF. The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J med* 1990;322:239-248.
33. Nakra BRS, Grossberg GT, Peck B. Insomnia in the elderly. *Am Fam Physician* 1991;43:477-483.
34. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, et al. Temazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as a hypnotic. *Drug* 1981;21:321-340.
35. Wagner J, Wagner ML, Hening W. Beyond benzodiazepines: alternative pharmacological agents for the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother* 1998;32:680-691.
36. Hartmann PM, Drug treatment of insomnia: indications and newer agents. *Am Fam Physician* 1995;51:191-194.
37. Dockhorn RJ, Dockhorn DW. Zolpidem in the treatment of short-term insomnia:a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:333-340.
38. Roth T, Roehrs T, Vogel G. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. *Sleep* 1995;18:246-251.
39. Sharpley AL, Cowen PJ. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1995; 37:85-98.
40. Hauri PJ. Insomnia. *Clin Chest Med* 1998;19:157-168.
41. Becker PM, Jamieson AO, Brown WD. Insomnia: use of a 'decision tree' to assess and treat. *Postgrad Med* 1993;93:66-85.
42. McElroy SL, Keck PE, Friedman LM. Minimizing and managing antidepressant side effects. *J Clin Psychiatry* 1995;56: 49-55.
43. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders; an opportunity for prevention? *JAMA* 1989;262:1479-1484.
44. David A, Martha L, Carol L. Guidelines for prescribing melatonin. *Ann Med* 1998;30:122-130.
45. Brown R, Kocsis JH, Caroff S, et al. Differences in nocturnal mealtonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am J Psychiatry* 1985;142:811-816.
46. Lewy A, Wehr T, Goodwin F, et al. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980:210:1267-1269.
47. Shanahan T, Czeisler C. Light exposure induces equivalent phase shifts of the endogenous circadian rhythms of circulating plasma melatonin and core body temperature. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:227-235.
48. Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995;18:598-603.
49. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release mealtonin. *Lancet* 1995;346:514-544.
50. Kupfer DJ, Reynolds CF 3d. Management of insomnia. *N Engl J Med* 1997;336:341-6.
51. Hauri PJ. Can we mix behavioral therapy with hypnotics when treating insomniacs? *Sleep* 1997;20: 1111-8.
52. Murtagh DR, Greenwood KM. Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:79-89.

자고 나도 개운하지 않아요

정 기 영
고려대학교 의과대학 신경과학교실, 고려대학교의료원 안암병원 신경과

Clinical Approach to the Patient who are Presenting with Nonrestorative Sleep

Ki-Young Jung, MD
Department of Neurology, Korea University Medical Center, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

수면의질은 잠이 잘 들고 중간에 깨지 않으면서 숙면을 취하고 아침에 일어날 때 개운함을 느끼는 정도라고 말 할 수 있다. 자고 나도 개운하지 않다는 것은 수면 시간이 충분함에도 불구하고 수면을 취하고 나도 휴식을 취한 것 같지 않거나 수면의 질이 나쁘다고 느끼는 것을 의미하며, 이를 비회복성수면(nonrestorative sleep, NRS) 이라고 한다.[1]

NRS은 다양한 임상 조건에서 동반될 수 있는 수면장애의 한 증상이다. NRS은 전체 인구의 약 10% 정도에서 나타나며, 여성, 젊은 연령에서 호발하며, 잠에 대한 만족감이 적고, 스트레스, 불안, 우울증이 더 많은 경우에 잘 나타난다고 한다.[2] NRS는 불면증에 비해서 주간의 육체적, 인지 및 정서 기능이 더 저하된다고 보고된다.그러나, NRS는 불면증의 필수 증상중의 하나이지만,[3] 잠들기 어렵거나 자주 깨는 증상이 없고, 수면시간은 충분한데도 불구하고 아침에 개운하지 않다고 느끼는 환자군이 있음이 최근에 보고되었다.[2]

관상동맥질환, 만성피로증후군, 섬유근통 및 비만 등의 내과적 질환에서 흔히 나타날 수 있다.[4] 또한, 불면증, 코골이및 수면무호흡증, 하지불안증후군, 잠꼬대 및 렘수면 행동장애 등의 사건 수면 등이 NRS와 연관된 대표적인 수면질환이다 (Fig. 1). 본 강좌에서는 NSR를 호소하는 환자의 증례를 통하여, NSR의 원인, 진단 및 치료에 대해서 알아보기로 한다.

NRS을 호소하는 환자의 진단은 일반적인 수면질환의 진단적 접근법과 다르지 않다. 자세한 수면습관을 알아보고, 환자가 주관적으로 호소하는 주된 증상이 아침에 자고 일어나서 개운하지 않다고 하는지, 충분히 자고 나도 피로감이 회복되지 않는 느낌이 없는지 물어보도록 한다. 또한, 아침 이후에 주간에도 에너지 저하 및 집중력 저하 같은 인지기능 저하를 호소하는지 확인한다.[5] 문진은 환자뿐만 아니라 동침자

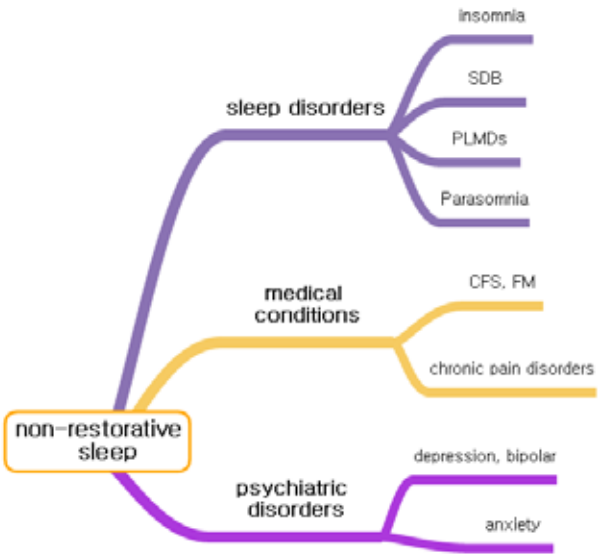


Figure 1. Common causes of non-restorative sleep. SDB; sleep disordered breathing, PLMDs; periodic limb movement disorder, CFS; chronic fatigue syndrome, FM; fibromyalgia

Ki-Young Jung, MD
Department of Neurology, Korea University Medical Center, Korea University College of Medicine, 126-1, Anam-dong 5ga, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea
Tel: +82-2-920-6649 Fax: +82-2-925-2472
E-mail: jungky@korea.ac.kr

Table 1. Sleep habit questionaire (BEARS)

취침시간(Bed time)
잠자리에 누운 후 잠이 들때까지 걸리는 시간은 얼마나 됩니까?
잠이 들때 가장 힘든점이 무엇입니까? (방해요인)
언제부터 잠들기가 어려우셨습니까? (해당되시는 분만 기록하세요.)
주간수면(Excessive daytime sleepiness)
낮에 원치 않은 시간에 잠이 들곤 하십니까? (예 / 아니오)
웃거나 화가 날 때 몸에 힘이 빠지는 일들이 있으십니까?(예 / 아니오)
각성 (Arousal)
밤에 몇 번이나 깨십니까?
왜 깨신다고 생각하세요?
얼마나 오랫동안 깨어 있으십니까?
깬 후에 다시 잠들기가 어려우십니까? (예 / 아니오)
아침에 깨는 것이 어렵습니까? (예 / 아니오)
수면의 규칙성과 주기(Regularity)
대개 몇시에 자고 몇시에 기상하십니까?
취침시간: 기상시간:
정상적인 근무시간 외에 야간 교대근무를 하십니까?(예 / 아니오)
코골이 및 무호흡증(Snoring/apnea)
잠을 잘 때 코를 고십니까? (예 / 아니오)
잠을 잘 때 숨을 안쉬는 경우가 있습니까? (예 / 아니오)
수면 중 숨이 막히는 느낌이 있습니까? (예 / 아니오)
아침에 일어나면 개운합니까? 아니면 피로가 풀리지 않습니까?

로부터의 정보를 얻는 것이 중요하다.[6]수면 습관에는 구체적인 불면증 증상, 수면-각성 패턴, 잠들기 전의 환경적 요인이나 습관, 환자의 수면과 연관된 제반 증상, 그리고 주간 증상 등이 포함되어야 한다. 체계적인 문진을 위해서는 정형화된 설문지가 도움이 되는데, 설문지에는 Bed time, Excessive daytime sleepiness, Arousal, Regularity of sleep, 그리고 Snoring/sleep apnea (BEARS)에 대한 항목을 포함한다 (Table 1).내과, 신경과, 정신과 병력 및 가족력이 필요하며, 약물복용, 정신-사회적인 상태에 대한 자세한 문진, 이학적 검사, 신경학적 검사 등이 필요하다. 2주 정도의 수면일기는 전반적인 수면습관을 파악하는데 도움이 된다. 다양한 수면의 질을 측정하기 위한 설문지가 개발되어 있지만, 아직까지 NRS의 진단 및 정량화를 위한 설문지는 개발되어 있지 않다.[7]

일반적인 내과적 조건에 의한 수면장애가 의심되면, 혈액검사 등 의심되는 질환을 선별하기 위한 검사를 시행한다. 수면자체의 장애로 인한 NRS가 의심되면 수면다원검사를 시행하여 수면장애의 원인을 찾도록 한다. 다른 수면장애가 없이 NRS만을 호소하는 경우, 수면다원검사에서 특징적으로 비렘수면에서 알파 활성이 증가하는 소위 alpha-delta sleep 혹은 alpha intrusion 소견이 보일 수 있으나 이는 진단적(pathognomic)하지는 않다.[4] 그 외에도 수면잠복기가 길고, 수면시간이 짧아지는 소견이 보일 수 있으며, 수면의 안정도를 반영하는 cyclic alternating pattern (CAP)이 증가할 수 있다.NRS의 치료는 원인을 찾아 원인에 따른 치료를 하는 것이 중요하며, 단순히 수면제나 항우울제를 처방하지 않도록 한다.

REFERENCES

1. Stone KC, Taylor DJ, McCrae CS, et al. Nonrestorative sleep. *Sleep Med Rev* 2008;12:275-288.
2. Ohayon MM. Prevalence and Correlates of Nonrestorative Sleep Complaints. *Arch Intern Med* 2012;165:35-41.
3. Roth T, Zammit G, Lankford A, et al. Nonrestorative sleep as a distinct component of insomnia. *Sleep* 2010;33:449-458.
4. Spaeth M, Rizzi M, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia and sleep. Best practice & research. *Clinical rheumatology* 2011;25:227-239.
5. Sarsour K, Van Brunt DL, Johnston J a, et al. Associations of nonrestorative sleep with insomnia, depression, and daytime function. *Sleep Med* 2010;11:965-972.
6. 홍승봉, 주은연. 정상 수면과 수면장애 환자의 진찰. J Korean *Sleep Research Soc* 2004;1:1-5.
7. Vernon MK, Dugar A, Revicki D, et al. Measurement of non-restorative sleep in insomnia: A review of the literature. *Sleep Med Rev* 2010;14:205-212.

주간 졸림증의 진단

김 원 주
연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신경과

Diagnosis of Daytime Sleepiness

Won-Joo Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Daytime sleepiness (DTS) is common complaint of patients who visit sleep clinic. DTS is determined by multiple factors including the quantity and quality of sleep, circadian time, drugs, environmental stimuli and various medical, neurological and psychiatric diseases. It is important for differential diagnosis for the causes of DTS in each patient and it provides the proper treatment. Sleep disordered breathing is most common cause of DTS. But DTS with narcolepsy, idiopathic hypersomnia and behaviorally induced insufficient sleep syndrome (BIISS) and its diagnosis will be mainly discussed in this article.

Key Words: Daytime sleepiness, Narcolepsy, Behaviorally induced insufficient sleep syndrome, Idiopathic hypersomnia, Kleine-Levin syndrome

서 론

주간졸림증은 수면 클리닉에서 흔하게 접하는 증상이다. 주간졸림증을 일으키는 원인은 수면과 관련된 호흡 질환, 야간 수면을 방해하는 상태와 수면 주기에 의한 수면질환과 이러한 원인이 없이 중추신경계의 이상이라고 생각되는 과다수면증(hypersomnia) 등이 있다. 또한 전날 수면의 질과 양, 일주기, 약물, 감정상태, 환경의 자극과 내과적, 신경과적, 정신과적 상태에 따라 영향을 받게 된다. 이러한 다양한 수면질환이 모두 주간 졸림을 일으킬 수 있기 때문에 정확한 진단이 필요하다.주간 졸림증의 대표적인 증상들은 주간에 지속적으로 멍한 느낌이 들기도 하고, 수행하는 일에 집중하기가 어려워 실수를 많이 하며 어떠한 상태에서도 잠에 쉽게 드는 현상이 있어 낮잠을 자주 자거나 졸음을 참지 못하고 깨어있어야 하는 상황에도 잠이 들기도 한다. 심한 경우에는 수면발작(sleep attack)이나 미세한 수면이 수행하는 작업 도중에 발생하여 작업을 제대로 수행하지 못하게 되는 현상이 발생하기도 한다. 몇몇 수면질환은 짧은 낮잠에도 졸림증이 호전되지만 다른 질환들은 짧은 수면도 졸림증을 호전시키지 못한다. 졸림증의 심한 정도, 지속시간, 발생시간도 감별에 도움이 된다. 이전 질병분류에서는 졸림의 심한 정도에 따라 분류하기도 하지만 ICSD-2에서는 일상 활동에 지장이 있는 주간 졸림이 거의 매일 3개월 이상 지속되어야만 졸림증으로 분류 된다. 여기서는 주간졸림증을 일으키는 여러 수면질환들 중에서 가장 많이 발생하는 수면과 관련된 호흡질환은 생략하고 수면 부족에 의한 주간졸림증과 중추신경계 이상에 의한 수면질환을 중심으로 기술하겠다.

Won-Joo Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, College of Medicine, Yonsei University, 211 Eonju, Gangnam-gu, Seoul, 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3324 Fax: +82-2-3462-5904
E-mail: kzoo@yuhs.ac

본 론

1. 중추신경계 이상에 의한 과다수면증

주간졸림증의 분류에는 여러 방법이 있다(Table 1). 이들 중에서 중추신경계 이상에 의한 원발성질환이 있고 내과적이나 정신적상태에 의한 이차적질환이 있다.

2. 기면증 (narcolepsy)

기면증의 유병율은 2000명당 1명으로 추산되며 국내 청소

Table 1. The differential diagnosis of daytime sleepiness

Condition	Diagnostic Criteria	
Narcolepsy with cataplexy	A definite history of cataplexy is present; defined as sudden and transient episodes of loss of muscle tone triggered by strong emotions (Most reliably laughing or joking; bilateral and brief; <2 minutes; consciousness preserved).	The diagnosis of narcolepsy should be confirmed by PSG (TST>6hr) followed by an MSLT (MSL ≤8 min; ≥2 SOREMPs). CSF hypocretin-1 may be measured and found to be low (≤110 pg/ml or 1/3 of mean normal control values).
Narcolepsy without cataplexy	Typical cataplexy is not present, although doubtful or atypical cataplexy-like episodes may be reported.	Supporting evidence is required, typically in the form of a positive MSLT, as described above for narcolepsy with cataplexy.
Idiopathic hypersomnia	Prolonged nocturnal sleep time (≥10 hours), documented by interviews, actigraphy, or sleep logs. Waking up in the morning or at the end of naps is almost always laborious.	PSG excludes other causes of sleepiness. It demonstrates short sleep latency and a major sleep period that is prolonged to more than 10 hours. If an MSLT is performed, it should show a mean sleep latency of less than two SOREMPs.
Recurrent hypersomnia	Episodes recur at least once or twice per year.	The patient has normal alertness, cognitive functioning, and behavior between attacks.
Sleep-related breathing disorders	Most typically obstructive sleep apnea syndromes.	Requires PSG confirmation. May contribute only partially to overall daytime sleepiness.
Behaviorally induced insufficient sleep syndrome	Complaint of excessive daytime sleepiness or, in prepubertal children, of behavioral abnormalities suggesting sleepiness. The abnormal sleep pattern is present for at least 3 months.	When habitual sleep schedule is not maintained (weekends or vacation), patients will sleep considerably longer than usual.
Long Sleeper	The daily total sleep time is ≥10 hours. Excessive daytime sleepiness occurs if the patient does not obtain that amount of sleep.	The sleep disturbance is not explained by another sleep disorder, medical or neurological disorder, mental disorder, medication use, or substance use disorder. May be technically difficult to differentiate from idiopathic hypersomnia.
Circadian rhythm sleep disorders	Persistent or recurrent sleep disturbances caused by either an alteration of the circadian time-keeping system or a misalignment between the endogenous circadian rhythms and exogenous factors affecting sleep timing or duration.	Most commonly involve delayed or advanced sleep phase disorder and shift work disorders. More rarely: irregular sleep-wake rhythm disorder, free running type, jet lag type, and secondary to a medical or psychiatric condition.

CSF, cerebrospinal fluid; MSLT, Multiple Sleep Latency Test; PSG, polysomnography SOREMP, sleep-onset rapid eye movement period; TST, total sleep time.

년연령대에서는 허탈발작(cataplexy)이 동반된 기면증의 유병율이 0.015%라고 보고 되었다.[1,2] 종종 기면증은 우울증, 뇌전증, 나쁜 수면습관이나 약물의 부작용으로 오인되기도 한다. 모든 연령에서 나타나지만 보통 10대에서 시작된다. 유전적인 경향이 있어 허탈발작이 동반되는 기면증환자의 10%에서 가족력이 발견 된다.

대표적인 증상으로는 충분한 수면시간을 가져도 발생하는 주간졸림증이다. 주간에도 잠을 이기지 못하고 장소와 시간을 가리지 못하고 잠에 드는 경우가 자주 발생하여 정상적인 일상생활이 어렵다. 환자는 주간에도 정신이 멍하거나 피곤하다고 호소한다. 기면증의 가장 특징적인 증상은 허탈발작과 수면마비, 입면환각(hypnagogichallucination)이다. 허탈발작은 급작스러운 수의근육긴장이 저하되는 상태로 무릎이나 목이 흐느적거리거나 얼굴의 근육이 약해지는 정도에서 환자가 쓰러지는 증상까지 발생하게 된다. 이 증상은 2분이내에 호전되며 의식은 유지되어 뇌전증과 구별된다. 허탈발작은 돌발적으로 발생하지만 갑작스럽고 강한 감정적 변화에 의하여 유발되는 경우가 흔하여 웃거나, 공포, 분노, 스트레스 등을 느낄 때 흔하게 발생 한다. 수면마비는 잠이 들때나 잠에서 깰 때 수의근육을 움직이지 못하여 움직이거나 말을 못하는 증상이다. 입면환각도 잠이 들거나 각성시(hypnopompic)에 발생하며 주로 시각적 환각이다. 진단으로는 자세한 과거력의 청취가 중요하다. 허탈발작이 동반되는 경우에는 쉽게 진단을 내릴 수 있으나 동반 되지 않는 경우에는 추가적인 검사가 필요하다. 중요한 검사는 수면다원검사(polysomnography, PSG)와 수면잠복기 반복검사(multiple

sleep latency test, MSLT)로 야간 PSG 시행 후 연이어서 다음날 MSLT를 행하여야 한다. 야간 PSG에서는 수면무호흡증이나 사건수면 등의 다른 수면질환의 감별에 도움을 준다. 뇌파도 병행하여 발작의 감별을 하며 Sleep-onset REM period (SOREMP)을 확인하게 된다. MSLT는 각성에서부터 입면까지 걸리는 시간을 측정하게 된다. 전날야간 PSSG에서 6시간 이상 수면을 취한 것을 확인하고 다음날 오전부터 2시간 간격으로 5회의 낮잠을 자도록 한다. ICSD-2 분류에 의하면 평균수면 잠복기가 8분 이내여야 한다. 여기에 sleep-onset REM period (SOREMP)가 5번의 낮잠 중에서 2회 이상 관찰되어야 한다. 이외에 생화학적검사 방법으로 뇌척수액에서 Hypocretin-1의 농도를 측정하는 것이다.[3] 시상하부에서 분비되는 hypocretin신경펩티드의 생성저하가 기면증의 발생기전이다. Hypocretin은 hypocretin-1과 -2가 존재하며 혈장에서 측정하는 것은 결과의 일관성이 없기 때문에, 뇌척수액에서 특히 hypocretin-1 신경펩티드의 농도를측정하고 감소되어 있음을 확인 할 수있다. 이상치는 측정치가 110 pg/ml 이하이거나 정상수치의 1/3이하로 감소되었을때에 의미가 있다. 또한 유전검사도 진단에 보조적인 검사로 HLA-DQB1*0602이 양성이면 기면증의 가능성이 높다고 본다.

3. Kleine-Levin증후군(Kleine-Levin syndrome)

Kleine-Levin증후군은 대표적인 재발주간졸림증의 원인이다. 이 증후군의 대표적인 증상은 주간졸림증, 성욕과다증, 식욕과다(megaphagia)이다.[4] 유병율은 인구백만명당 1명으로 추산된다. 호발연령은 20대이고 남자 대 여자의 비율이 2:1이다. 주간졸림증이 중요한 증상으로 발작기간 동안 12시간 이상 수면을 취하게 되나 30일이내에 이러한 증상이 거의 소실된다. 이러한 발작은 대부분 15개월이내 다시 재발하는 경향을 보인다. 특징적인 증상이 재발이 진단에 가장 중요한 기준이 된다. PSG검사에서는 서파수면이 증가되는 소견을 보이나 MSLT에서는 일관적이지 않는 결과가 나타났다.뇌척수액에서는 hypocretin이 발작기간 동안 1/2 이상 감소되었다는 보고도 있다.

4. 특발성과다수면증(Idiopathic hypersomnia)

특발성 과다수면증의 원인은 불확실하다. 임상적증상은 기면병과 매우 유사하여 충분한 수면을 취하였어도 주간에 졸림을 느끼게 된다. 유병율은 알려져 있지 않지만 기면증과 비교하여 1/10에서 1/2 정도로 추정된다.[5] 남녀비율은 유사하며 증상은 점차적으로 진행되어 나타난다. 기면증과의 차이점은 기면증에서 특징적으로 나타나는 허탈발작, 수면마비, 입면환각이 발생하지 않는다. PSG나 MSLT검사에서 평균수면 잠복기는 8분 이내 이지만 SOREMP의 횟수가 2회 미만으로 나타난다. 유전자 검사는 HLA Cw2나 DR11이 정상인보다 특발성과다수면증환자에서 더 많이 보인다고 보고되었지만 아직 진단적인 목적으로는 불확실하다.[6]

5. 행동유도수면부족증후군(Behaviorally induced insufficient sleep syndrome, BIISS)

수면부족은 충분한 수면을 취하지 못하는 경우에 발생한다. 충분한 수면은 개인적인 차이가 있지만 정상성인의 경우 7시간에서 8시간 정도가 필요하며, 사춘기 학생들은 9시간 정도이며 소아에서는 9시간 이상이 필요하다. BIISS의경우는 3개월 이상 거의 매일 수면이 부족한 만성적인 경우에 진단을 내리게 된다. 이경우에도 나타나는 증상은 주간졸림증이며 조용한 장소나 단조로운 환경에서 쉽게 잠이 들게 된다. 그러나 충분한 수면을 취하게 되면 주간졸림증 증상이 소실되기 때문에 야간 PSG에서 수면효율이 감소되어 있는 것을 확인하고 수면일기나 actinography가 진단에 도움이 된다.[7]

REFERENCES

1. Longstreth WT, Jr., Ton TG, Koepsell T, Gersuk VH, Hendrickson A, Velde S. Prevalence of narcolepsy in King County, Washington, USA. *Sleep medicine* 2009;10:422-426.
2. Shin YK, Yoon IY, Han EK, No YM, Hong MC, Yun YD, et al. Prevalence of narcolepsy-cataplexy in Korean adolescents. *Acta neurologica Scandinavica* 2008;117:273-278.
3. Ahmed I, Thorpy M. Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Clinics in chest medicine* 2010;31:371-381.
4. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreux M, Franco P, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Annals of neurology* 2008;63:482-493.
5. Aldrich MS. The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology* 1996;46:393-401.
6. Montplaisir J, Poirier G, DeMontigny C. HLA antigens in depression and hypersomnia. *Biological psychiatry* 1990;27:664-666.
7. Komada Y, Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, Honda M, Takahashi K. Clinical significance and correlates of behaviorally induced insufficient sleep syndrome. *Sleep medicine* 2008;9:851-856.

대한신경과학회
KOREAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION

Evening symposium

Current issue of iatrogenic CJD

좌장: **김승민**(연세의대), **지제근**(서울의대 명예교수)

▌한국에서 발생한 경막이식과 관련된 크로이츠펠트-야곱병 환자 일예 | 김윤중(한림의대)

▌국내 iCJD 환자 역학적 특성 및 규모추정에 관한 연구 제안 | 정해관(성균관의대)

▌국내 CJD 환자 관련 감시 및 진단체계 개선 방안 | 박혜경(질병관리본부감염병관리과)

[대한신경과학회] [질병관리본부] 공동주최

한국에서 발생한 경막이식과 관련된 크로이츠펠트–야곱병 환자 일예

김 윤 중
한림대학교 일송생명과학연구소, 한림대성심병원 신경과

Dura Mater Graft-associated Creutzfeldt-Jakob Disease: The first Case in Korea

Yun Joong Kim, MD
ILSONG Institute of Life Science, Hallym University, Department of Neurology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

Since 1987, dura mater graft-associated iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease (dCJD) has been reported worldwide. We report the first case of dCJD in Korea. A 54-year-old woman, who underwent resection of the meningioma in the left frontal region and received a dura mater graft 23 years ago presented with dysesthesia followed by psychiatric symptoms and ataxia. Her neurological symptoms rapidly progressed to such an extent that she exhibited myoclonus, dementia, and pyramidal and extrapyramidal signs within 8 weeks. 14-3-3 protein was detected in her cerebrospinal fluid; however, an electroencephalogram did not reveal characteristic positive sharp wave complexes. Diffusion-weighted magnetic resonance images, obtained serially over 64 days, revealed the rapid progression of areas of high signal intensity (HSI) in the caudate nucleus and cingulate gyrus to widespread areas of HSI in the cortex and basal ganglia. Pathological study of brain biopsy confirmed the presence of spongiform changes and deposition of prion protein.

Key Words: Creutzfeldt-Jakob disease, Iatrogenic, Dura-mater

Yun Joong Kim, MD
Department of Neurology, Hallym University College of Medicine,
96 Pyungchon-dong, Anyang 431-796, Korea
Tel: +82-31-380-1666 Fax: +82-31-381-8820
E-mail: yunkim@hallym.ac.kr

국내 iCJD 환자 역학적 특성 및 규모추정에 관한 연구 제안

정해관[1], 박수철[2], 김강현[3], 김상윤[4], 전병학[1]
성균관대학교 의과대학 사회의학교실[1], 연세대학교 의과대학 신경과학교실[2], 국립중앙의료원 신경과학교실[3], 서울대학교 의과대학 신경과학교실[4]

Estimation of Size and Epidemiologic Characteristics of Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease in Korea

Hae-Kwan Cheong[1], Soochul Park[2], Kang-Hyun Kim[3], SangYun Kim[4], Byoung-Hak Jeon[1]
Department of Social and Preventive Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine[1], Seoul, Korea
Department of Neurology, College of Medicine, Yonsei University[2], Seoul, Korea
Department of Neurology, National Medical Center[3], Seoul, Korea
Department of Neurology, College of Medicine, Seoul National University[4], Seoul, Korea

Background and objectives: Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) is rare neurodegenerative disease developing from pathogenic prion. Iatrogenic type of CJD (iCJD) is related with use of contaminated dura graft or corneal transplant. In Korea, only two cases of iCJD are reported in 2011 and current national surveillance does not provide enough information to detect CJD of iatrogenic origin. Through in depth surveillance, we aim to estimate the possible size of the iCJD cases in Korea.

Methods: All the available sources of CJD cases were collected from national surveillance registry, National Health Insurance data, and medical record survey from major hospitals, laboratory request list, and mortality data from Statistics Korea. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC) have been maintained national CJD surveillance since 2001, on which more than 300 cases are registered as an infectious disease notification. These dataset contains additional clinical and epidemiologic information on the diagnostic process and risk factors, but detailed information on the dura graft or operations are not included in it. By merging the cases from various sources, we are planning to establish a master national CJD registry, which will be strengthened by medical record survey by Epidemiologic Intelligence Service personnel. Medical record and National Health Insurance database will be traced to confirm the dura, cornea, and hormone replacement history, enabling to confirm the potential cases of iCJD among the registered CJD cases.

Size of the iCJD cases will be estimated based on the annual number of neurosurgical procedures conducted during risk period, from 1980s to early 1990s, through neurosurgical operation statistic. Proportion of use of dura graft will be estimated based on the direct survey on the National Health Insurance dataset, and survey on the neurosurgeons on the use of dura graft according to operational procedure. By applying probability model based on the a incubation period estimated from global iCJD development data, we will estimate the potential cases of iCJD cases since 1990s and predict cases of coming years.

Finally, current CJD surveillance system will be reviewed and quality of clinical and epidemiologic information will be assessed. Through questionnaire survey on the neurologists, awareness, current practice, and barriers of registry will be assessed.

Conclusions: This study will provide an evidence to improve the national surveillance system on CJD and will contribute to strengthen the system to be compatible for the detection of newly developing clinical forms of prion disease including variant CJD. It will also contribute to identify the iatrogenic route of transmission of prion diseases.

Key Words: Prion disease, Creutzfeldt-Jakob disease, Iatrogenic transmission, National surveillance, Validation, Epidemiology

Hae-Kwan Cheong, MD, PhD
Department of Social and Preventive Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Suwon 440-746, Korea
Tel: +82-31-299-6300 Fax: +82-31-299-6299
E-mail: hkcheong@skku.edu

국내 CJD 환자관련 감시 및 진단체계 개선방안

박 혜 경
질병관리본부 감염병관리과장

1. 국내 CJD 관련 감시 및 관리체계

질병관리본부에서는 **2000년** 크로이츠펠트-야콥병(이하 "CJD")/변종 크로이츠펠트-야콥병을 **법정감염병으로 지정·고시한 이후, '01년부터 '10년까지 신경과가 개설되어 있는 의료기관을 중심으로 표본감시체계를 가동하여 감시 및 관리해 왔다.** 변종 CJD는 CJD와는 감염원인에 있어 서로 다른 질환이지만 감시 및 부검 등 관리체계 운영을 위해서 같은 질환군으로 관리하고 있다. 2001년부터 신경과 전문의가 있는 병원을 중심으로 CJD에 대한 표본감시를 운영하기 시작하여 2006년에는 182개소, 2008년 322개로 표본감시 의료기관을 확대 지정하였다.

'04년 「인수공통전염병 대책위원회」에 CJD 전문분과위원회를 설치하여 농림수산식품부, 관련 학계 등과 협력체계를 강화하였고, '05. 2월 질병관리본부에 변종 CJD/CJD 전용 생물안전밀폐실험실(BL3)을 설치하여 프리온 질환의 검사·연구업무를 수행하고 있다. **'06.4월에는 평촌 한림대병원에 CJD 전용 부검센터**를 지정하여 국내의 변종 CJD 확인·진단 능력을 확보하였다.

'10년 12월 30일 전면 개정된 「**감염병 예방 및 관리에 관한 법률**」이 시행됨에 따라 CJD 및 변종 CJD는 '**제3군감염병**'**에 포함되어** CJD를 진단한 모든 의사에게 신고의무를 부여하는 형태로 감시 부분이 강화되었다. 또한 동법 제20조에 해부명령 조항을 새로이 신설하여 변종 CJD의 확진을 위한 부검명령에 대한 법적 근거를 마련·시행함으로써 동 질환의 감시 및 관리를 한층 강화시킨 바 있다.

2. 국내 · 외 CJD 환자 발생현황

국외 변종 CJD 발생현황은 2011년 11월 기준으로, 영국 173명, 프랑스 25명, 아일랜드 4명, 네덜란드 3명, 미국에서 3명, 포르투갈 2명, 스페인 5명, 이탈리아 ·캐나다에서 각 2명, 일본· 사우디아라비아에서 각 1명씩 보고되어 전세계적으로 총 221명이 보고되어 있다(Table 1). 이 중 미국의 사례 3명 중 2명은 영국에서 출생 후 미국으로 이주했으며, 1명은 사우디아라비아에서 출생 후 거주, 2005년 이후에 미국으로 이주한 것으로 보고된 사례이다. 또한 캐나다, 아일랜드, 일본 환자(1)도 광우병이 발생한 지역에 노출되었던 과거력과 연관이 있는 것으로 알려져 있다.

우리나라에서는 영국에서 변종 CJD가 처음으로 보고된 1996년과 2000년 11월, 두 차례에 걸쳐 당시 국립보건원(현 질병관리본부)에서 전국의 모든 신경과 수련병원을 대상으로 표본감시를 시행한 결과, 1980년 1명, 1990년부터 2000년 사이에 46명 등 총 47명의 산발성 CJD 환자가 있는 것으로 보고되었다.

표본감시 대상 지정감염병으로 지정된 이후 2001년에는 5명, 2002년 9명, 2003년 19명, 2004년 13명, 2005년 15명, 2006년 19명, 2007년 18명, 2008년 28명, 2009년 30명, 2010년 29명, 2011년 29명이 보고되었다. '08년에는 CJD와 변종 CJD에 대한 사회적 관심이 증대됨에 따라 CJD 신고건수도 예년(2008년 이전 3년)에 비하여 80% 이상 증가한 총 31건이 신고되었으나, 이중 3건은 역학조사와 「CJD/변종 CJD 감시평가위원회」를 통해 'CJD 아님'으로 판정되어 최종적으로 CJD 발생 통계에서 제외되었다. 2012년은 3월 20일 현재까지 6명이 추가되어 총 220명이 신고되었으며, 보고건 중 남성 113명, 여성 107명으로 성별에 의한 차이는 보이지 않았다.

3. CJD 감시 및 관리 개선방향

CJD 중 가장 흔한 형태인 산발성 CJD는 퇴행성 뇌질환의 일종으로 인구 100만명당 0.5~2명 내외로 발생한다고 알려

Table 1. 변종 CJD 발생현황 (NCJDSU.11.2011)

	계	영국	프랑스	아일랜드	캐나다	이탈리아	일본	네덜란드	포르투갈	사우디 아라비아	미국	스페인
환자 수	221	173	25	4	2	2	1	3	2	1	3	5

져 있고, 2001년 표본감시가 운영된 이래 국내에서도 매년 30명 가까운 산발성 CJD 환자가 보고되어 왔으나, 2011년 국내에서 처음으로 의료관련 크로이츠펠트-야콥병(이하 'iCJD') 환자가 확인, 언론보도됨으로써 국민들의 CJD에 대한 관심이 증가되었다. 이에 질병관리본부는 식약청, 심평원, 건보공단 등 유관기관과 신경과학회 회원 등 CJD 전문가로 구성된 Working Group을 운영하여 iCJD를 포함, 국내 CJD 감시·관리체계를 개선하고자 논의를 계속하고 있다.

우선, 국내 처음 확인된 iCJD에 대한 관련 추적조사를 위해 연구사업을 진행하고 있으며, 이를 위해 '08년부터 신고된 모든 환자를 대상으로 한 정밀 사례조사를 실시함에 따라 '08년 영국, 미국, 독일 등 각국 관련기관 방문을 통해서 수집한 정보를 참고하여 CJD 환자 대상 역학조사서를 대폭 보완한 바 있다. 아울러 현행 역학조사 체계의 불완전성을 개선하는 등 중장기적으로 관리체계 개선을 위한 검토가 진행 중에 있다. Working Group에서는 실제 의료 현장에서 CJD 환자가 매우 드문 사례인 이유로 의료인들의 신고와 관리에 대한 인지도가 부족할 것으로 추정하고, 신경과학회와 연계하여 2012년 4월 배부 예정으로 현재 개정 중인 「크로이츠펠트-야콥병 및 변종 크로이츠펠트-야콥병 관리지침」을 활용한 신경과 전공의 대상의 CJD 신고 및 역학조사 교육 실시를 긍정적으로 검토하고 있다.

또한, 현행 CJD 감시 및 관리체계가 변종 CJD의 확인에 비중을 두어 왔다면 향후에는 장기적인 인구 고령화의 흐름에 발맞추어 CJD를 포함한 퇴행성 뇌질환 전반에 대한 조사·감시로 분야를 확장하는 것에 대해서도 Working Group 뿐만 아니라 관련 전문가 및 학회와도 논의를 지속해 나갈 예정이다.

대한신경과학회
KOREAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION

2012년 대한신경과학회 제31차 학술대회
대한신경과학회지 Volume 30 Supplement 1

인쇄일 | 2012년 4월 2일
발행일 | 2012년 4월 6일

발행인 | 김승민

발행처 | 대한신경과학회

주 소 | 서울특별시 종로구 인사동 43번지
대일빌딩 11층 11호
전 화 | (02) 737-6530/6533
팩 스 | (02) 737-6531
이메일 | kna1982@kornet.net
홈페이지 | http://www.neuro.or.kr

인쇄처 | 도서출판 진 기 획
서울특별시 중구 충무로3가 56-3(동성빌딩)
전화 : (02) 2266-7078 (代) 팩스 : (02) 2277-5194
E-mail : jinlk@chollian.net
Homepage : http://cyberprinting.co.kr