



홍진용

연세대학교 원주의과대학 신경과학교실

## Atypical Phenomenology in Essential Tremor and Drug-induced Parkinsonism

Jin Yong Hong, MD

Department of Neurology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Phenomenological findings are very important in diagnosing movement disorders. Although many clinical diagnoses are made according to clinical criteria including phenomenological findings, there is considerable mismatch between clinical diagnosis and pathophysiologic findings. In this article, I briefly review atypical phenomenology that can be observed in patients diagnosed as essential tremor or drug-induced parkinsonism and discuss the implication of the findings.

**Key Words:** Essential tremor, Drug-induced parkinsonism, Diagnosis

### 서론

운동질환의 진단에 있어서 현상학적인(phenomenology) 관찰은 매우 중요한 위치를 차지한다. 많은 임상 의사들이 오랜 기간 동안 임상 현상의 구분을 통해 질환들을 감별하려는 노력을 해 왔고, 실제 많은 질환들의 임상적 진단 기준들은 현상학적 기술들을 포함하고 있다.<sup>1-4</sup>

하지만 현상학적인 관찰을 통한 진단은 필연적으로 오진의 가능성을 내포하며, 어떤 질환들은 연구 결과가 축적됨에 따라 현상학적인 기술의 병리적 진단적 가치가 줄어들기도 한다. 최근 영상학적, 유전자적 검사방법들이 임상현장에서 많이 이용되면서 이러한 간격은 점차 넓어지고 있고, 전두측두엽변성(frontotemporal lobar degeneration) 등 일부 질환군에서는 병리학적 결과와 임상 증후군의 양상을 동시에 사용하여 질환을 분류하기도 한다.<sup>5,6</sup>

이 글에서는 운동질환을 진료하는 현장에서 흔히 접하는

질환인 본태떨림과 약물유발성파킨슨증에서 전형적이지 않은 증상들을 알아보고, 이 증상들이 가지는 의미를 살펴보고자 한다.

### 본론

#### 1. 본태떨림

##### 1.1. 본태떨림 진단의 한계

본태떨림의 전형적인 증상은 비교적 대칭적인 양손의 자세떨림, 운동떨림을 특징으로 하며, 머리떨림, 성대떨림을 동반할 수 있는 것으로 기술되고 있다 (Table 1).<sup>4</sup> 하지만, 이 진단 기준을 사용하면, 퇴행성 경과나 다른 운동질환의 특징을 보이지 않는 자세성 떨림은 본태떨림으로 진단할 수 밖에 없다. 이런 의미에서 본태진전은 타질환을 배제할 때 내려지는 진단이라고도 할 수 있다. 따라서 초기 증상이 미미할 수 있는 운동질환들은 본태진전으로 오진할 가능성이 높을 것이라 예상할 수 있다. 실제로 이 주제를 다룬 두 연구에서는 본태떨림으로 진단받은 환자들의 오진률을 각각 37%,<sup>7</sup> 50%로<sup>8</sup> 산출하였고, 초기의 파킨슨병, 근강장이상증, 신경병성 떨림, 약물유발 떨림, 기능적 떨림 (functional tremor) 등의 질환이 본태떨

Jin Yong Hong

Department of Neurology, Yonsei University Wonju College of Medicine 20 Ilsan-ro, Wonju 26426, Korea

Tel: +82-33-741-0525 Fax: +82-33-741-1365

E-mail: jinyhong@yonsei.ac.kr

림으로 흔하게 오진된다고 보고하였다.<sup>7,8</sup>

1.2. 본태떨림은 하나의 질환인가?

이와는 반대로, 확실한 비대칭성을 보이거나, 심지어 한쪽 팔에서만 떨림이 관찰되는 경우도 있으며,<sup>9</sup> 한편으로는 파킨슨병에서 특징적인 안정떨림을 보이는 경우도 있다.<sup>10</sup> 이 환자들의 증상은 본태떨림의 제외기준에 해당할 정도는 아니나, 일반적으로 파킨슨병을 위시한 타 질환을 의심할 수 있는 증상들이며, 임상 의사로서는 장기간 추적관찰 할 필요성을 느끼게 하는 증상들이다. 이와 관련하여 최근에는 본태떨림이 하나의 질병보다는 증후군의 개념에 더 가깝다는 주장들이 대두되고 있다.<sup>11</sup> 위의 비전형적인 증상들이 아니더라도, 기존에 분류되었던 본태떨림의 아형간에도 임상적인 차이점들이 보고되고 있다. 예를 들면, 고령에서 발병한 본태떨림은 젊은 나이에 발병한 환자들과 치매의 발생률, 질환의 경과, 가족력, 알코올에 대한 반응 등 많은 점에서 차이는 보이는데<sup>12,13</sup> 이는 실제로는 상이한 발병 기전을 가진 다른 종류의 질환일 가능성을 시사한다.

1.3. 단독 머리떨림

한편 단독 머리떨림 환자에서는 오래 전부터 목근긴장이상증이 섞여 있을 가능성이 제기되어 왔다. 머리 떨림은 본태떨

림 환자의 35-50%에서 관찰될 정도로 흔하지만,<sup>14,15</sup> 손떨림과 다른 특징을 보인다. 머리떨림은 손떨림에 비해 높은 연령에서 발생하는 경향이 있으며,<sup>16</sup> 손떨림에 비해 약물에 대한 반응이 적다.<sup>17</sup> 같은 부위를 침범하는 목근긴장이상증은 단독머리떨림과 비슷한 나이에서 발병하며, 시간에 따른 악화가 뚜렷하지 않을 수 있고, 영상학적, 유전적 검사로 확진 할 수 없는 경우가 많아 머리에만 국한되는 본태떨림과 감별이 어렵다. 더구나 단독머리떨림 환자들은 근긴장이상증에 사용하는 약물이나 보툴리눔 독소 주사요법에 반응을 보이는 경우가 있어 더욱 증상이 약한 근긴장이상증의 표현형일 가능성이 의심된다.<sup>18</sup>

2. 약물유발파킨슨증

2.1. 약물유발파킨슨증의 분류

약물유발 파킨슨증의 개념이 정립되던 초기에는 도파민수용체의 기능을 저하시키는 약물의 투여 이후에 파킨슨증이 나타나고, 해당 약물을 중단한 후 수 개월 내에 파킨슨증이 없어지거나 완화되는 것으로 진단 기준을 삼았었다(Table 2).<sup>19</sup> 하지만 다양한 임상 경과가 알려지고, 도파민 신경세포의 활성을 측정할 수 있는 기능적 신경영상이 발달함에 따라 현재는 분류가 세분화되고 있다.<sup>20,21</sup> 기본적으로는 순수하게 약물로 인해 발생한 파킨슨증(pure drug-induced parkinsonism)

**Table 1.** Diagnostic criteria for classic essential tremor<sup>4</sup>

Inclusion criteria
1. <b>Bilateral, largely symmetric postural or kinetic tremor</b> involving <b>hands and forearms</b> that is visible and persistent.
2. Additional or isolated <b>tremor of the head</b> may occur but in the <b>absence of abnormal posturing</b>
Exclusion criteria
1. Other abnormal neurologic signs, especially <b>dystonia</b>
2. The presence of <b>known causes</b> of enhanced physiologic tremor, including current or recent exposure to <b>tremorogenic drugs</b> or the presence of a <b>drug withdrawal state</b> .
3. Historic or clinical evidence of <b>psychogenic tremor</b> .
4. Convincing evidence of <b>sudden onset</b> or evidence of <b>stepwise deterioration</b> .
5. Primary <b>orthostatic tremor</b>
6. Isolated <b>voice tremor</b>
7. Isolated <b>position-specific</b> or <b>task-specific</b> tremors, including occupational tremors and primary writing tremor
8. Isolated <b>tongue or chin tremor</b>
9. Isolated <b>leg tremor</b>

**Table 2.** Diagnostic criteria for drug-induced parkinsonism<sup>19</sup>

1. Presence of <b>two or more cardinal symptoms</b> of parkinsonism
2. <b>Absence</b> of parkinsonian symptoms before the <b>exposure to the offending drug</b>
3. <b>Disappearance or significant improvement</b> in parkinsonism <b>after withdrawal</b> of the offending drug
4. No better explanation for the parkinsonism

과 약물로 인해 증상이 발현된 전임상적 파킨슨병(unmasked Parkinson's disease)으로 나눌 수 있다. 전자의 경우는 도파민체계의 조직학적 변화는 없으나 약물로 인해 도파민 수용체 기능의 저하되어 있으며, 도파민세포의 활성을 측정하는 기능적 영상검사(DaTSCAN, FP-CIT PET, F-DOPA PET 등)에서는 정상 영상을 보이게 된다. 후자의 경우도 약물 투여 이후에 파킨슨증이 발생하지만 이미 파킨슨병의 병리적 변화가 진행 중인 상태로, 기능적 영상검사에서는 비정상 영상을 보이게 된다. 이 두 가지 유형을 구분하는 임상적인 단서를 찾으려는 노력들이 있었으나, 아직까지 널리 받아들여질 만한 현상학적 특징은 확인되지 않았다.<sup>22,23</sup>

## 2.2. 예외적인 증례들

이 외에도 드물게 약물 중단 이후 파킨슨증이 완전히 사라졌다가 나중에 재발되는 경우와,<sup>20,24</sup> 기능적 신경영상에서는 정상이나 약물 중단 이후에 파킨슨증이 완전히 회복되지 않는 경우들도 보고되고 있다.<sup>21,25</sup> 이 경우들은 기존처럼 도파민세포의 손상 여부를 유무로 나누어 기전을 설명하기 어려우며, 미시적인 도파민세포의 손상 또는 기능부전이 전제되어야만 설명이 가능하게 된다. 또한 정상인에서도 연령이 증가함에 따라 도파민세포가 감소하는 점과, 약물유발파킨슨증이 연령에 따라 유병률이 증가한다는 점은 이 드문 증례들이 시사하는 바와 일맥상통한다고 할 수 있다.<sup>26</sup>

## 결론

본태 떨림과 약물유발파킨슨증은 임상 현장에서 흔히 접하는 질환이지만, 진찰을 통해 모든 증례에서 명료한 진단을 내리기는 쉽지 않다. 최근 질환에 대한 지식이 증가함에 따라 하나의 임상 진단 내에 여러 병인이 포함되었을 가능성이 제시되고 있으며, 전형적이지 않은 환자에서는 영상학적, 유전학적 검사를 통해 진단에 도움을 받는 경우가 늘어나고 있다. 현재까지는 자세한 진찰과 진단도구들의 활용을 통해 타질환을 감별하는 것이 중요하나, 장래에는 이 질환들의 병인에 대한 보다 자세하고 정확한 분류가 이루어져야 할 것이다.

## References

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for

Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-1599.

2. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.

3. Armstrong M, Litvan I, Lange AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.

4. Deuschl G, Barin P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13 suppl 3:2-23.

5. Irwin DJ, Trojanowski JQ, Grossman M. Cerebrospinal fluid biomarkers for differentiation of frontotemporal lobar degeneration from Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2013;5:6.

6. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119:1-4.

7. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol* 2006;63:1100-1104.

8. Schrag A, Munchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol* 2000;247:955-959.

9. Phibbs F, Fang JY, Cooper MK, Charles DP, Davis TL, Hedera P. Prevalence of unilateral tremor in autosomal dominant essential tremor. *Mov Disord* 2009;24:108-111.

10. Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000;123:1568-1580.

11. Espay AJ, Lang AE, Erro R, Merola A, Fasano A, Berardelli A, et al. Essential pitfalls in "essential" tremor. *Mov Disord* 2017 (in press).

12. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology* 2006;66:1500-1505.

13. Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, Christensen K. Tremor in the elderly: essential and aging-related tremor. *Mov Disord* 2015;30:1327-1334.

14. Whaley NR, Putzke JD, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:333-339.

15. Louis ED, Ford B, Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. *Mov Disord* 2003;18:432-436.

16. Lenka A, Bhalsing KS, Jhunjhunwala KR, Chandran V, Pal PK. Are patients with limb and head tremor a clinically distinct subtype of essential tremor? *Can J Neurol Sci* 2015;42:181-186.

17. Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. *Neurotherapeutics* 2014;11:128-138.
18. Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, Dubinsky RM, Hubble JP, Gray C, et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology* 1995;45:822-824.
19. Jimenez-Jimenez FJ, Orti-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Gasalla T, Cabrera-Valdivia F, Vaquero A, et al. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Parkinsonism Relat Disord* 1996;2:145-149.
20. Tolosa E, Coelho M, Gallardo M. DAT imaging in Drug-induced and psychogenic parkinsonism. *Mov Disord* 2003;18 suppl 7:S28-S33.
21. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012;8:15-21.
22. Shin HW, Kim JS, Oh M, You S, Kim YJ, Kim J, et al. Clinical features of drug-induced parkinsonism based on [18F]FP-CIT positron emission tomography. *Neurol Sci* 2015;36:269-274.
23. Lee SH, Kim HK, Lee YG, Lyoo CH, Ahn SJ, Lee MS. Clinical features indicating nigrostriatal dopaminergic degeneration in drug-induced parkinsonism. *J Mov Disord* 2017;10:35-39.
24. Kim JS, Oh YS, Kim YI, Yang DW, Chung YA, You IR, et al. Combined use of [123I]-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and dopamine transporter (DAT) positron emission tomography (PET) predicts prognosis in drug-induced Parkinsonism (DIP): A 2-year follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:124-128.
25. Hong JY, Sunwoo MK, Oh JS, Kim JS, Sohn YH, Lee PH. Persistent drug-induced parkinsonism in patients with normal dopamine transporter imaging. *PLoS One* 2016;11: e0157410.
26. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Mielke MM, Rocca WA. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord* 2016 (in press).