

무도증의 진단과 치료: 현황 및 전망



양 희 준

울산대학교 의과대학 신경과학교실, 울산대학교병원 신경과

Diagnosis and management of chorea: An update and outlook

Hui-Jun Yang, MD, PhD

Department of Neurology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

The clinical manifestations of chorea are defined by irregular involuntary movements flowing from one body part to another randomly. It has attracted many doctors and researchers for centuries, but little is known about its neuropathological mechanisms and its treatment. Chorea can be divided into acquired (including Sydenham's chorea) and genetic choreic disorders. Current available therapies for genetic choreas, including Huntington's disease (HD), are symptomatic and have little impact on its progression. To facilitate disease-modifying trials, the International Parkinson and Movement Disorder Society has recently proposed three disease categories: pre-symptomatic HD, prodromal HD, and manifest HD. We will review the general concepts on genetic and acquired choreic disorders, along with the diagnostic approaches and management strategies.

Key Words: Chorea, Huntington's disease, Dyskinesia, Basal ganglia

1. 무도증: 역사와 배경

무도증(chorea)이 보여주는 매우 특징적인 임상상, 즉 불규칙하고 갑자기 빠른 양상으로 나타나면서 신체의 한 곳에서 다른 곳으로 흐르는 듯이 임의적으로 퍼지는 불수의적 이상 운동(irregular and brief, jerky involuntary movements that tend to flow from one body part to another in random)은 수세기 동안 많은 의사들과 연구자들을 매료시켜왔으나, 현재까지도 무도증에 대한 신경병리적 기전의 이해와 증상 치료에는 한계가 있는 것이 사실이다.¹⁻⁴ “chorea”라는 단어는 무용을 뜻하는 고대 그리스 단어인 “choreia”에서 유래되었으며, Philippus Paracelsus가 14세기경 중세 흑사병의 창궐과 동시기에 시작되어 16세기까지 전 유럽에 걸쳐 유행한 무도광(dance mania; choreomania)

현상을 묘사하기 위해 최초로 채택하였다.^{2,5} 이후 1686년 영국의 의사인 Thomas Sydenham은 *Schedula Monitoria de Novae Febris Ingressa*라는 저서에서 급성으로 나타나는 무도증(acute chorea)을 chorea minor라고 기술하였다.⁴ 1831년 Richard Bright에 의해 해당 증상이 류마티스성 열(rheumatic fever)과 연관됨이 밝혀지면서 이후 시덴햄 무도증(Sydenham's chorea)으로 알려지게 되었으나,⁶ 19세기 중반까지도 무도증이라는 질환군이 실재하는지에 대해 회의적인 시각이 많았다. 예컨대 1810년 프랑스 남부의 내과 의사인 Etienne Michael Bouteille이 저술한 *Traite de la Chorée ou Danse de St. Guy*는 근대의학의 관점에서 무도증에 대해 전문적으로 다룬 최초의 문헌 중 하나로 간주되는데, Bouteille은 위 저서의 서문에서 “...일부 진지한 연구자들은 무도병이 실제로 존재하는지 의심하고 있다 (...Serious authors doubts its existence, others believe it stimulated, some considered it supernatural)”라고 논했다.⁴

위와 같은 회의론에도 불구하고 19세기 후반 헌팅턴 무도병(Huntington's chorea), 임신성 무도증(chorea gravidarum) 등에 대한 연구가 이어지고 1894년 William Osler가 *On Chorea and Choreiform Affections*라는 저서에서

Hui-Jun Yang, M.D.

Department of Neurology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwan-doro, Dong-gu, Ulsan, Korea 44033

Tel: +82-52-250-8637 Fax: +82-52-250-7088

E-mail: yanghuijun@uuh.ulsan.kr

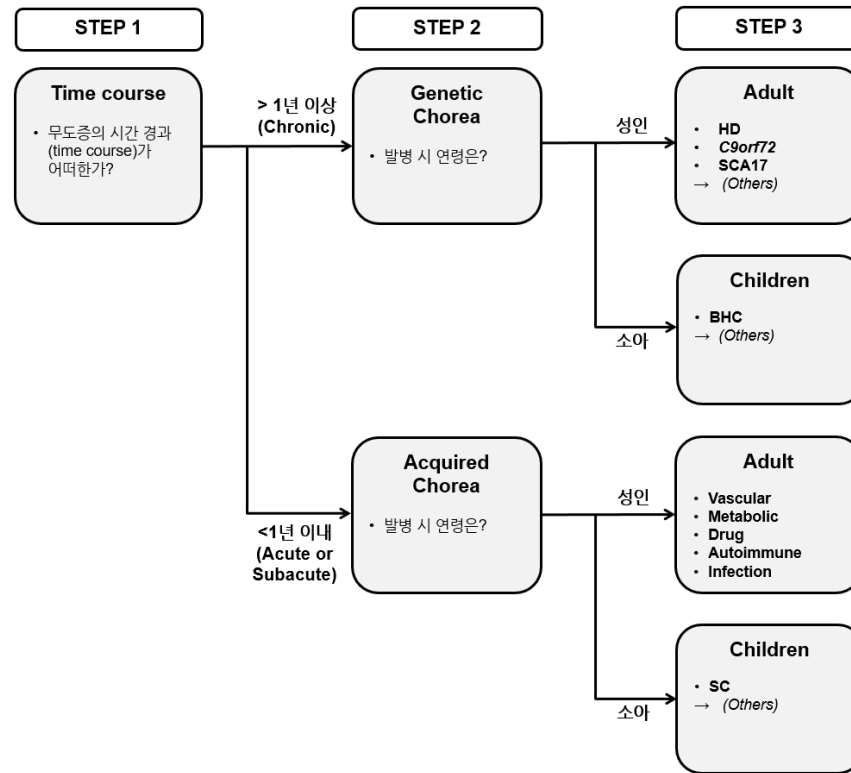


그림 1. 무도증 환자의 단계별 접근 방법. Modified from Termsarasab (2019).²

무도증을 나타내는 다양한 질환들에 대해 백과사전적으로 상세히 분류·기술하면서 무도증에 대한 임상·학제적 접근법이 점차 확립되었다.^{4,5} 이후에 여러 무도병과 관련된 질환들 중에서도 특히 많은 의학자들의 관심을 끌은 질환은 헌팅턴 무도병이었다. 헌팅턴 무도병은 높은 침투도, 중장년 시기 발병, 상염색체 우성 유전의 질병 가계도의 확보, 현재 전신성 무도증이라는 분자생물학적 연구에 유리한 여러 특성들을 가지고 있어 20세기 중반 이후 급속히 발달한 분자생물학적 접근법을 시험하기에 가장 적합한 질환으로 떠올랐고, 1983년 제한효소 절편 다형성(restriction fragment length polymorphism) 기법에 의해 D4S10이라는 염색체 4번 단완 부위의 표지자(marker)가 헌팅턴 무도병과 연관됨이 최초로 밝혀졌다.^{3,7} 이후 D4S10 근방에 있던 *HTT*, *GPRK2L*, *IT10C3*, *ADD1* 등의 여러 유전자들 중에서 1993년 국제 공동연구에 의해 *HTT* 유전자의 CAG 반복 확장(CAG repeat expansion)이 헌팅턴 무도병의 유전적 발병 원인임을 특정한 것은 분자생물학과 의학유전학의 결합에 의한 대표적 성공 사례로 기록된다.^{1,3} 최근 차세대 염기 서열 분석 기술(next-generation sequencing)이 보편화되면

서 특히 유전적 질환에 의한 무도증의 원인 진단도 상응한 빠른 진전을 보이고 있어, 이에 헌팅턴 무도병을 포함한 유전적 무도증의 최신 경향과 비유전적 무도증을 일으킬 수 있는 다양한 원인들을 포함하여 실제 임상에서의 진단 및 치료 원칙을 살펴보고자 한다.

2. 유전적 질환에 의한 무도증(Genetic chorea)

1) 헌팅턴 무도병

헌팅턴 무도병 또는 헌팅턴병(Huntington's disease; HD)은 상염색체 우성으로 나타나는 이상운동질환으로 유병율은 인구 100,000명당 3-7명이다. 주로 30세 - 50세 사이의 시기에 발병하며 전신성 무도증과 더불어 진행성 인지 장애 및 정신과적 증상이 함께 동반되는 것이 특징적이다. 질병이 진행함에 따라 무도증은 점차 감소하고 서동 및 강직의 파킨슨증과 인지 저하가 점차 현저해 지며 결국 15-20년 이내에 와상 상태로 진행하여 사망할 가능성이 높다. 전술한 바와 같이 HD의 원인으로 밝혀진 유전적 이상은 *HTT* 유전자의 CAG 반복 확장으로, 4번 염색체 단완에

Table 1. HTT 상 CAG 반복서열의 확장이 확인된 경우의 헌팅턴 무도병의 진단 분류 제안¹⁴

진단 (diagnosis)	운동 증상 (segregation)	인지 증상 (cognitive)	고려할 수 있는 치료 (potential treatment)
(1) Presymptomatic HD	진단 신뢰도 0-2	정상	(1) 질병 조절 (disease modifying)
(2) Prodromal HD (A 또는 B)	A) 진단 신뢰도 2 B) 진단 신뢰도 3	(A) + 인지 저하 (B) + 정상	(2A 또는 B) 대증 (symptomatic) 치료 또는 질병 조절
(3) Manifest HD (A 또는 B)	A) 진단 신뢰도 3 B) 진단 신뢰도 4	(A) + 인지 저하 (B) + 정상	(3A 또는 B) 대증 (symptomatic) 치료 또는 질병 조절

위치한 *HTT* 유전자에서 CAG 반복 서열이 35개 이상으로 증가할 경우 *HTT*가 인코딩하는 Huntingtin 단백질의 신규 독성 기능 획득(gain of new toxic function)에 의해 신경세포 사멸이 일어나는 것으로 생각되나 정확한 병리 기전은 아직까지 밝혀지지 않았다.⁷⁻⁹ CAG 반복 서열 개수가 HD의 발생 연령(age of onset)에 앞당기는 영향을 주나, 연구된 바에 따르면 CAG 반복 수는 발생 연령 변이(age of onset variation)의 50% 정도에만 영향을 미치며 실제로 발생 연령 변이의 상당 부분이 세대에 걸쳐 유전된다는 것이 보고되어 있다.⁸ 이에 HD의 현행 연구는 유전적 질병 조절자(genetic disease modifier)를 찾는 데 집중되고 있는데, 비확장 *HTT* 대립 유전자(non-expanded *HTT* allele)나 두 번째 크기의 CAG 반복 확장(second smaller CAG repeat expansion) 등은 HD 발생 연령과 연관이 없는 반면 *HTT* 프로모터(promotor)의 유전 변이가 발생 연령과 관련이 있는 것으로 알려졌다.^{3,8} 또한 최근 전체 유전체 연관 연구(genome-wide association study)을 이용하여 15번 염색체 및 8번 염색체의 일부 좌위(loci)가 발병 연령 변이에 영향을 주는 것으로 보고되기도 하였다.⁸

최근 대규모 HD 관찰 연구인 TRACK-HD,¹⁰ PREDICT-HD,¹¹ COHORT-HD¹² 및 PHAROS 연구¹³ 등이 진행되면서 HD의 자연 경과에 대한 이해가 크게 증진되었고, 현저한 전신 무도증이 나타나기 수년 이상 전부터 비교적 경미한 운동증상, 인지 증상 및 정동 증상이 발생하는 것을 알게 되었다. 이에 국제 파킨슨병 및 이상운동질환 학회(International Parkinson and Movement Disorder Society; MDS)에서는 HD의 진단 분류를 세분화하고자 2017년 MDS task force를 발족하고, 2019년 새로운 HD 진단 아형에 대한 견해(viewpoint)를 출판하였다.¹⁴ MDS Task force는 전증상 HD (presymptomatic HD), 전구 HD (prodromal HD), 현증 HD (manifest HD)라는 3가지 카테고리를 제안하였으며, 특히 주목할 부분은 HD의 인지 증상을 포함한 비운동 증상이 HD 세부 분류에 적극적으로 도입되었다는 점이다.¹⁴

2) 헌팅턴 무도병과 유사한 유전적 무도증들

무도증은 많은 유전적 질환에서 주증상으로 나타나거나 부차적인 이상운동질환으로 동반될 수 있다. 상염색체 우성 유전 양식을 보일 경우, HD가 가장 가능성이 높은 진단이 되겠으나 *HTT* 유전자 검사 상 병리적 CAG 반복 확장이 확인되지 않는 경우가 있다. 이와 같이 HD와 흡사한 임상상 및 유전 경향을 보이면서 *HTT* 유전자의 이상이 검출되지 않는 경우를 Huntington phenocopy 또는 헌팅턴양 질환(Huntington disease-like disorder; HDL)이라고 칭한다.¹⁵⁻¹⁷

HDL 중에서도 특히 HDL-2는 임상상 및 뇌 영상 소견 등이 가장 HD와 유사한 것으로 알려져 있다. HDL-2는 두 개의 아형이 있으며 통상적인 HD(conventional HD)와 비슷하게 중장년 시기에 발생하여 전신성 무도증, 인지 장애, 정동장애가 나타나는 아형과 HD Westphal variant과 유사하게 파킨슨증이 주된 임상상이고 무도증은 비교적 경한 아형이 있다.¹⁵ HDL-2는 16번 염색체 16q24.3 위치의 *JPH3* 유전자의 CTG/CAG 반복 확장에 의해 발생한다. 정상인 경우 6-28의 삼염기 반복(triplet)을 보이는 반면, 병적인 경우 40-59 반복을 보인다. *JPH3* 유전자는 원형질막(plasma membrane)과 소포체(endoplasmic reticulum)를 연결하는 이음부 막 복합체(junctional membrane complexes)의 구성 단백질인 junctophilin-3 단백질을 인코딩하는 것이 밝혀졌으나 아직 HDL-2의 정확한 발병원인은 알려지지 않았다. HDL-4는 척수소뇌실조증 17형(spino-cerebellar ataxia type 17; SCA17)으로도 불리며 TATA 박스 결합 단백질((TATA box-binding protein)을 인코딩하는 *TBP* 유전자의 CAG 반복 확장에 의해 발생한다. HD 또는 HDL-2와는 달리 대부분의 환자에서 정도의 차이가 있으나 소뇌 실조 증상이 나타나며, SCA17 환자의 1/3에서 무도증이 동반된다.^{2,15} SCA17의 평균 발병 연령은 35세로 정상 *TBP* 유전자의 경우 25 - 40개의 CAA/CAG 삼염색체 반복을 보이는 데 반해 SCA17 환자의 경우 41개 이상의 반복 확장을 보이고 48개 이상을 넘을 경우 침투도가 높아진

Table 2. 유전성 질환에 의한 무도증의 분자생물학적 진단 및 임상 양상^{2,8,15}

진단명	유전자(유전 양식) 및 단백질	병리적 돌연변이	이상운동증상	기타 임상상
HD	<i>HTT</i> (AD), Huntingtin	CAG 반복 확장	무도증, 근긴장이상증, 파킨슨증	경련
HDL1	<i>PRNP</i> (AD), PrP (CD230)	192 nucleotide 서열 삽입	무도증, 강직	경련
HDL2	<i>JPH</i> (AD), Juncophilin-3	CAG/CTG 반복 확장	무도증, 근긴장이상증, 파킨슨증	근반사 항진
SCA1	<i>ATXN1</i> (AD), Ataxin-1	CAG 반복 확장	실조증, 근긴장이상증, 무도증	
SCA2	<i>ATXN2</i> (AD), Ataxin-2	CAG 반복 확장	실조증, 근긴장이상증, 무도증, 파킨슨증	
SCA3	<i>ATXN3</i> (AD), Ataxin-3	CAG 반복 확장	실조증, 근긴장이상증, 무도증, 파킨슨증	
SCA17	<i>TBP</i> (AD), TATA box-binding protein	CAA/CAG 반복 확장	실조증, 무도증, 파킨슨증	
DRPLA	<i>ATN1</i> (AD), Atrophin-1	CAG 반복 확장	무도증, 근간대경련	
BHC	<i>TFF-1</i> (<i>NKX2-1</i> ; AD), Thyroid transcription factor 1	전좌, 치환, 결실	무도증	
Neuroferritinopathy	<i>FTL</i> (AD), Ferritin light chain	Adenine 삽입	무도증, 근긴장이상증, 파킨슨증	혈중 ferritin
PED	<i>SLC24A1</i> (AD), Glucose transporter(Glut1)	missense 돌연변이, 결실	근긴장이상증, 무도증	경련
C9orf72 disease	<i>C9orf72</i> (AD), C9orf72-SMCR8 complex subunit	GGGGCC 반복 확장	무도증, 실조증, 근간대경련	
ADCY5-related dyskinesia	<i>ADCY5</i> (AD), Adenylate cyclase 5	missense 돌연변이	무도증	
PDE10A-related chorea	<i>PDE10A</i> (AD 또는 AR), 3',5' CAMP/CGMP Phosphodiesterase	missense 돌연변이	무도증, 파킨슨증	
ChAC	<i>VPS13A</i> (AR), Chorein	Many	무도증, 근긴장이상증, 파킨슨증	PBS, WB 상 chorein 결핍
PLAN	<i>PLA2G6</i> (AR), Phospholipase A	Many	무도증, 근긴장이상증	
Aceruloplasminemia	<i>CER</i> (AR), Ceruloplasmin	nonsense 돌연변이	무도증, 근긴장이상증	Ceruloplasmin
WD	<i>ATP7B</i> (AR), Cu-transporting ATPase 2	Many	근긴장이상증, 진전, 파킨슨증, 무도증	Ceruloplasmin, 뇨 및 혈중 구리
AT	<i>ATM</i> (AR), Serine-protein kinase ATM	Many	실조증, 무도증	a-FP
AOA1	<i>APTX</i> (AR), Aprataxin	Many	실조증, 무도증, 근긴장이상증	Hypoalbuminemia, high cholesterol
AOA2	<i>SETX</i> (AR), Senataxin	Many	실조증, 무도증, 근긴장이상증	a-FP, high cholesterol
FA	<i>FXN</i> (AR), Frataxin	삼염기 확장, 결실	실조증, 무도증, 근긴장이상증	
Recessive hereditary methemoglobinemia type II	<i>DIA1</i> (AR), NADPH cytochrome b5 reductase	Many	무도증, 근긴장이상증	Methemoglobin
Beta-ketothiolase deficiency	<i>ACAT1/2</i> (AR), Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase	Various	무도증, 근간대경련	Urinary organic acids
Pyruvate dehydrogenase deficiency	Several(AR 또는 X-linked), PDH various subunits	Various	무도증, 근긴장이상증, 파킨슨증	Lactate, pyruvate
McLeod syndrome	<i>XX</i> (XR), Kx Antigen	missense 돌연변이, 결실, 삽입	무도증, 근긴장이상증, 파킨슨증	PBS, Kell 항원, CK, 간기능검사
Lesch-Nyhan syndrome	<i>HPRT</i> (XR), HGPRT	Many	무도증, 근긴장이상증	Hyperuricemia

다. 전체 HDL 환자들 중 약 1%가 SCA17 환자인 것으로 알려져 HDL 중에서 가장 빈도가 높은 유전 질환으로 생각되었으나, 최근의 Caucasian을 대상으로 한 HDL 연구 들에

서는 *C19orf72* 질병(*C19orf72* disease)가 SCA17 보다 좀더 높은 빈도를 보였다.¹⁸ *C19ORF72* (*DCAF15*) 유전자의 6염기 반복 확장(hexanucleotide repeat expansion)은 fami-

lial FTD with ALS(FTDALS1)의 주요 원인으로만 알려져 있었으나 최근 일련의 보고에서 HDL에서 가장 흔한 단일 원인 유전자로 밝혀졌다.² C19orf72 질병 환자가 호소하는 이상운동질환은 무도증 이외에도, 근긴장이상증, 근간대성경련, 파킨슨증이 나타날 수 있으며 대부분의 환자에서 행동 장애 및 정신과 질환, 진행성 인지장애가 병발된다.

이외에도 PRNP(HDL-1) 및 ATNI (dentatorubropallidolusian atrophy; DRPLA) 유전자의 이상 등이 상염색체 우성 유전 무도증과 동반될 수 있다.

3) 무도증을 동반하는 기타 유전적 질환들

양성 유전성 무도증(Benign Hereditary Chorea; BHC)은 대개 소아 시기에서 발생하는 상염색체 우성 유전 질환으로 약 30-40%의 환자에서 갑상선 기능 저하 및 폐질환이 동반되어 뇌-폐-갑상선 증후군(brain-lung-thyroid syndrome)이라고도 한다.^{19,20} 신경학적으로는 상대적으로 경한 비진행성 무도증만이 단독으로 나타나는 경우가 많으나 근긴장이상증, 실조증 및 인지 저하를 동반하는 경우도 있다 BHC의 원인은 thyroid transcription factor 1을 인코딩하는 NKX2-1 유전자 이상으로 간주되나, 일부 BHC의 환자의 경우 해당 유전자의 돌연변이가 발견되지 않는다.

전술한 HDL과 유사하게 HD에 준하는 무도증의 임상 증상을 보이면서 상염색체 우성 유전이 아닌 경우로 잘 알려진 것은 유극적혈구증-무도병(chorea-acanthocytosis; ChAc)과 McLeod 증후군(McLeod syndrome)이 있다.^{1,2,8} ChAc는 VPS13A 유전자의 열성 돌연변이에 의한 것으로 주로 입술혀 근긴장이상증(oro-lingual dystonia) 및 무도증이 나타나며 HD와 같은 정신과적 증상이나 파킨슨증은 잘 나타나지 않는다. HD와 ChAc가 구분되는 점은 열성 유전이라는 점 이외에도 관자엽 뇌전증(temporal lobe seizure) 및 감각-운동 말초신경병증(sensori-motor neuropathy)이 발견되는 경우가 많고 creatine kinase 및 간효소 상승이 동반된다는 점이다. 유극적혈구증(acanthocytes)가 특징적이기는 하나 ChAc를 가진 모든 환자에서 발견되지는 않는다. McLeod 증후군은 X-연관 유전(X-linked inheritance)이라는 점이 HD 및 다른 유전성 무도증과 구분되는 가장 큰 특징이며, ChAc와 유사하게 말초 혈액 도말 상에서 유극적혈구의 증가, 감각-운동 말초신경병증 및 경련 증상을 보이기도 한다. McLeod 증후군은 다기관 침범(multiorgan involvement) 질환이므로, 심근병증(cardiomyopathy)의 동반 여부를 반드시 확인하여야 한다.¹⁵ McLeod 증후군의 원

인은 XK 유전자(Xp21.1) 돌연변이에 의한 것으로, 따라서 대부분의 환자가 남성이지만 X 염색체 불활성화(X-inactivation)에 의해 여성에서 발생하는 경우도 있다.

유전성 소뇌실조증(hereditary cerebellar ataxia) 또는 발작성 이상운동증(paroxysmal dyskinesia)등의 타 유전성 이상운동질환들에서도 무도증이 동반되어 나타나기도 한다. 발작성 이상운동증에서 무도증이 수초에서 수시간의 삽화적(episodic)으로 발생하기도 하며, 앞서 논한 SCA17과 함께 SCA1, SCA2, SCA3, SCA8 및 SCA12에서도 무도증이 나타날 수 있다.⁸

3. 비유전적 질환에 의한 무도증 (Acquired chorea)

1) 약물에 의한 무도증

무도증은 다양한 종류의 약물에 의해 유발될 수 있으며 haloperidol 등의 전형적 항정신병약제(typical antipsychotics)에 의한 지발성 이상운동증(tardive dyskinesia)과 동반되는 경우가 많다. 지발성 운동장애는 무도증 외에도 근긴장이상증, 근간대성 경련, 파킨슨증이 동반될 수 있으며, 상대적으로 드물지만 비전형적 항정신병약제(atypical antipsychotics)에서도 발생할 수 있다. 또한 metoclopramide 등 항구토제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors), dilantin, gabapentin, lamotrigine, lithium, methadone 등이 있다.^{20,21} 다양한 약물-관련 무도증에서 아마도 이상운동질환 의뢰진이 가장 자주 만나게 되는 경우는 파킨슨병 환자의 레보도파-유발 이상운동증(levodopa-induced dyskinesia)일 것이다.

2) 자기면역 무도증

면역학적 원인에 의한 무도증은 시데남 무도증 및 그 변종이 가장 중요한 원인이며 특히 소아청소년 연령에서 비유전적 질환에 의한 무도증은 대개 시데남 무도증에 의한 다. 전형적인 시데남 무도증은 A군 베타 용혈성 사슬알균 감염(group A beta-hemolytic streptococcal infection)의 결과로 소아 및 10대에서 발생한다.^{2,4} 시데남 무도증의 임상 증상은 편측 또는 사지를 침범하는 무도증 이외에도 틱 장애, 강박장애, 주의력 결핍 과잉 행동 증후군(attention deficit hyperactivity disorder) 등의 정신행동 증상이 동반될 수 있고 류마티스성 열의 병력 유무와 관계없이 심장검사를 하도록 권고된다. 사슬알균 감염 이후 수개월이 지나서 무도증이 발생할 수 있으므로 시데남 무도증으로 검사

하는 시점에서는 인후 배양 검사(throat culture)가 음성일 수 있다. 이와 함께 임상에서 자주 시행하는 anti-streptolysin O (ASO) 검사 및 anti-DNase B 검사 등도 충분한 민감성을 가지지는 않는다.²¹ 시테남 무도병이 주로 소아 연령에서 발생하기는 하나 성인에서도 발병 가능하며 특히 소아 때 류마티스 열의 병력이 있었을 경우 위험 인자로 간주된다. 이외에 다른 면역성 무도병으로는 항인지질항체 증후군(antiphospholipid syndrome; APS) 및 부종양성 증후군(paraneoplastic syndrome)에 의한 무도증 등이 있다. 항인지질항체 증후군에서의 무도증은 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus) 또는 루푸스-양 증후군(lupus-like syndrome)에서 항인지질항체 증후군이 병발된 경우와 일차성 항인지질항체 증후군(PAPS)에 의한 경우가 있다. 항인지질항체 증후군에서 APS과 무도증이 발생하는 원인에 대해서는 혈관성 원인과 함께 임신성 무도증 및 경구 피임제에 의한 무도증과 같이 내분비계 이상에 의한 원인이 고려되고 있다. 이외에 소세포폐암, 유방암, 악성 흉선종에서 나타나는 CV2/CRMP5 부종양항체에 의한 부종양성 증후군에 의한 무도증이 있다.^{2,20}

3) 혈관성 무도증 및 기타 뇌내 병변에 의한 무도병

앞서 말한 파킨슨병에서의 레보도파-유발 이상운동증을 제외할 경우 비유전적 질환에 의한 무도증으로 가장 흔한 원인은 혈관성 무도증으로서, 일부 연구에서는 42례의 비유전성 무도증 중 21개(50%)의 증례가 혈관성 원인에 의한 것으로 보고하였다.^{2,20,21} 특히 교과서적으로 알려진 시상하부 뇌경색 이외에 기저핵 또는 중뇌의 병변으로도 혈관성 무도증이 발생할 수 있다는 것이 보고된 바 있으며 임상적으로는 전형적으로 병변과 연관된 반측으로 도리깨질(ballism) 또는 편무도증(hemichorea)로 나타나게 된다. 특기할 만한 혈관성 무도증의 원인으로는 뇌경색증 이외에도 기저핵 부위의 뇌출혈, 모야모야병, 진성적혈구증가증(polycythemia vera) 등이 있다.

4) 대사성, 독성, 감염, 종양 질환에 의한 무도증

대사성 질환에 의한 무도증의 경우, 비케톤 고혈당증(nonketotic hyperglycemia)에 의한 편무도증이 특히 아시아 지역에서 자주 발생하고 있다. 환자는 대개 의식 저하는 동반되지 않고 MRI상에서 특징적인 T1 고강도 신호가 기저핵에서 관찰되는 경우가 흔하다. 만성간질환에서 합병되는 후천성 간기저핵변경증(acquired hepatolenticular de-

generation) 역시 유전성 원인에 의한 간뇌병증인 윌슨 병(Wilson's disease)과 함께 무도병의 원인으로 알려져 있으며, 대개 다른 이상운동증과 동반되어 나타나지만 무도증 단독으로 나타나기도 한다. MRI에서 특기할 만한 소견으로는 bilateral pallidum에서 망간(manganese)에 의한 것으로 설명되는 T1 고신호 강도가 보이며, 기저핵의 공동화 현상이 T2 고신호와 함께 발견되는 경우도 있다. 갑상선 기능항진증(hyperthyroidism) 환자의 일부에서 전신성 무도증 또는 도리깨질이 발생하는데 MRI 상 이상이 없으며 갑상선 기능의 개선에 따라 증상이 호전되므로, 해당 증상의 원인은 호르몬에 의한 기저핵 기능 저하에 의한 것으로 추정된다.

다양한 종류의 중추신경계 감염이 임상 증상으로 무도증을 일으킬 수 있다. 특히 HIV 환자에서 HIV 뇌염 및 기회감염인 toxoplasmosis에 의한 무도증이 잘 알려져 있으며, 이외에 세균성 뇌수막염, 결핵성 뇌수막염, 신경매독(neurosypilis)에서 드물게 무도증, 무정위운동(athtosis), 편무도증 등이 나타난다. 이외에 종양 및 탈수초화 질환 등의 뇌내의 구조적 병변에 의한 무도증이 보고되어 있으며, 전이성 뇌종양 또는 림프종 등의 원발성 뇌종양이 기저핵, 시상하핵 또는 주변 구조물을 침범한 경우에 편무도증이 나타날 수 있다.^{2,4,20}

4. 무도증의 치료

1) 원인에 대한 치료

비유전적 질환에 의한 무도증 중의 일부는 해당하는 원인 질병에 대해 가용한 치료법이 있으며, 이러한 경우 환자의 무도 증상 자체에 대한 대증적 치료 보다는 원인 질환의 관리가 우선된다.^{2,20} 예컨대 레보도파 등 약물에 의한 무도병의 경우 해당 약물을 감량하거나 타 약제로 변경하는 것이 효과적일 수 있다. 이외에 갑상선 기능 항진증이나 비케톤성 고혈당증에 의한 이차성 무도증의 경우 원인이 되는 해당 내분비 질환에 대한 치료 및 관리를 요하게 된다. 루푸스 및 부종양성 증후군 등 자가면역에 의한 무도병이 의심될 경우 이에 해당하는 면역 치료를 고려할 수 있으며, 항인지질항체 증후군에서는 항혈전 치료가 도움이 될 수 있다.²

유전적 질환에 의한 무도증 중의 경우, 안티센스 올리고핵산 (antisense oligonucleotide, ASO) 치료제가 주목을

받고 있다. ASO 치료는 siRNA (small-interfering RNA)에 의한 RNAi(RNA interference; RNAi) 치료와 함께 RNA 발현 저해를 통해 유전자 침묵(gene silencing)을 유도하는 대표적인 RNA 치료제(RNA therapeutics) 중 하나이다.⁹ 현재 HD에 대한 ASO 치료가 우선 시도 중인데 Roche의 IONIS-HTT_{Rx}는 *HTT* 유전자의 mRNA 합성 단계에서 이를 상보적으로 결합하여 억제하는 안티센스 올리고 뉴클레오타이드로서 2019년 5월 *The New England Journal of Medicine*에 성공적인 phase I-IIa 임상 시험 결과를 발표하였으며,²² 올해부터 660명의 HD 환자들에 대해 phase III 임상 시험을 개시하였다. 다른 ASO 치료제로는 Wave Life Sciences에서 개발한 WVE-120101 및 WVE-120102의 두 약제가 있으며 목차 phase I-II 임상 시험 중으로 올해 안으로 결과가 나올 것으로 기대되고 있다.^{9,22,23}

2) 대중 치료

원인에 대한 치료가 가능하지 않거나 무도증의 원인이 밝혀지지 않을 경우 대중적 완화 치료를 고려하게 된다. 만약 환자 증상이 심하지 않고 무도증이 환자에 미치는 불편이 경미하다면 반드시 대중 치료가 필요하지는 않다.²¹ 무도증의 대중 완화 치료제로 오랜 기간 사용하였던 약물은 시냅스전 도파민 저하제(presynaptic dopamine depletor)인 tetrabenazine과 reserpine이 있으며,²⁴ 최근 tetrabenazine을 개량한 도파민 저하제인 deutetabenazine 및 valbenazine이 HD 등 무도증의 치료에 도입되고 있다.²⁵⁻²⁷ 시냅스후 도파민 수용체 차단제(postsynaptic dopamine receptor blocker)인 haloperidol, olanzapine, risperidone, quetiapine, clozapine 등의 항정신병약제의 경우 무도증 증상 조절에 효과를 보이거나 동반될 수 있는 지발성 이상운동증(TD)의 위험성을 각각 고려하여 약물 처방을 하여야 한다.²⁷ 다른 가용한 치료제로는 항간질제인 valproate와 carbamazepine 등이 있다.

References

- Cardoso F, Seppi K, Mair K, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006;5:589-602.
- Termsarasab PT. Chorea. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:1001-1035.
- Gusella JF, MacDonald ME, Wheeler VC. Genetics and Molecular biology of Huntington's disease. In Watts RL, Standaert D, Obeso JA. *Movement Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Companies 2012; 637-656.
- LeWitt PA. A clinician's approach to chorea. In Micheli FE, LeWitt PA (eds). *Chorea: Causes and Management*. 1st ed. London: Springer 2014; 1-9.
- Vale TC, Cardoso F. Chorea: a journey through history. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2015;5:tre-5-296.
- Pearce JM, Thomas Sydenham and Richard Bright on chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58: 319.
- McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* 2018;25:24-34.
- Mencacci NE, Carecchio M. Recent advances in genetics of chorea. *Curr Opin Neurol* 2016;29:486-495.
- Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *Lancet Neurol* 2017;16:837-847.
- Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A, Roos RA, Leavitt BR, Jones R, et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol* 2011;10:31-42.
- Paulsen JS, Long JD, Johnson HJ, Aylward EH, Ross CA, Williams JK, et al. Clinical and biomarker changes in premanifest Huntington disease show trial feasibility: a decade of the PREDICT-HD study. *Front Aging Neurosci* 2014;6:78.
- Huntington Study Group COHORT Investigators, Dorsey ER. Characterization of a large group of individuals with Huntington disease and their relatives enrolled in the COHORT study. *PLoS One* 2012;7:e29522.
- Huntington Study Group PHAROS Investigators, Biglan KM, Shoulson I, Kieburtz K, Oakes D, Kayson E, et al. Clinical-Genetic Associations in the Prospective Huntington at Risk Observational Study (PHAROS): implications for clinical trials. *JAMA Neurol* 2016;73:102-110.
- Ross CA, Reilmann R, Cardoso F, McCusker EA, Testa CM, Stout JC, et al. Movement Disorder Society Task Force Viewpoint: Huntington's Disease Diagnostic Categories. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6:541-546.
- Walker RH, Rudnicki DD, Margolis RL. Genetic Chorea. In Schneider SA, Brás JMT (eds). *Movement Disorder Genetics*. 1st ed. Cham: Springer International Publishing 2015;147-168.
- Wild EJ, Mudanohwo EE, Sweeney MG, Schneider SA, Beck J, Bhatia KP, et al. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. *Mov Disord* 2008; 23:716-720.
- Schneider SA, Bird T. Huntington's disease, Huntington's disease look-alikes, and benign hereditary chorea: what's new? *Mov Disord Clin Pract* 2016;3:342-354.
- Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T, et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology* 2014;82:292-299.
- Peall KJ, Kurian MA. Benign Hereditary Chorea: An Update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2015;5:314.
- Mestre TA. Chorea. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22: 1186-207.

21. Cardoso F. Nonhereditary chorea. In Gálvez-Jiménez N, Tuite F (eds). *Uncommon Causes of Movement Disorders*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press 2011; 270-281.
22. Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, Wild EJ, Saft C, Barker RA, et al. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med* 2019;380:2307-2316.
23. Medina Escobar A, Bruno V, Sarna JR. Second-Generation Antisense Nucleotide Targeting Huntingtin Expression Found to Be Safe in Patients With Huntington's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6:434-435.
24. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006; 66:366-372.
25. Rodrigues FB, Duarte GS, Costa J, Ferreira JJ, Wild EJ. Tetrabenazine versus deutetrabenazine for Huntington's disease: twins or distant cousins? *Mov Disord Clin Pract* 2017; 4:582-585.
26. Frank S, Stamler D, Kayson E, Claassen DO, Colcher A, Davis C, et al. Safety of converting from tetrabenazine to deutetrabenazine for the treatment of chorea *JAMA Neurol*. 2017;74:977-982.
27. Bashir H, Jankovic J. Treatment options for chorea. *Expert Rev Neurother* 2018;18:51-63.