



전민영^{a,c}, 윤지영^{b,c}

이대목동병원 신경과^a, 이대서울병원 신경과^b, 이화여자대학교 의과대학 신경과학교실^c

Progressive supranuclear palsy

Min Young Chun^{ac}, Ji Young Yun^{bc}

^aDepartment of Neurology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Seoul, Korea, ^bDepartment of Neurology, Ewha Womans University Seoul Hospital, Seoul, Korea, ^cDepartment of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Progressive supranuclear palsy (PSP) is recognized as a range of motor and behavioral syndromes that are associated with a characteristic 4-repeat tau neuropathology. The new Movement Disorders Society PSP diagnostic criteria include definitions for variant PSP syndromes with variable patterns of movement, language, or behavioral features. This session aims to review the key clinical features and cases of variable phenotype of PSP.

Key Words: Progressive supranuclear palsy, variant of PSP

서론

진행성상핵마비(progressive supranuclear palsy, PSP)는 Richardson, Steel 및 Olszewski가 1964년에 처음으로 보고하였다.¹ 병리소견으로는 중뇌를 비롯하여 Meynert기저핵(nucleus basalis of Meynert), 청색반점(locus ceruleus)과 소뇌 등에 신경세포의 소실이 있고 타우(tau)단백질의 이상으로 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle)이 세포 내에 축적된다.²

1996년에 제시된 진행성상핵마비의 기존 진단 기준은 특이성은 매우 높지만 수직핵상안구운동 마비가 나타나는 Richardson 증후군(PSP-Richardson syndrome, PSP-RS)으로 발현한 환자가 아닌 비전형적인 진행성상핵마비 증후군 환자의 진단에는 민감도가 떨어지는 한계가 있었다. 이에 Movement Disorder-Society endorsed PSP Study Group

에서는 근거(Evidence)와 합의(Consensus)에 기반하여 진단의 예민도와 특이도를 높이고 조기 진단 가능성을 높이는데 주안점을 둔 진행성상핵마비의 임상적 진단 기준 수정안이 제시된 바 있다.³

임상적으로 전형적인 PSP는 경축(rigidity)과 운동속도감소(bradykinesia) 증상은 파킨슨병(idiopathic Parkinson's disease, IPD)과 다르지 않으나 안정떨림(resting tremor)이 드문 편이고 근경축이 사지에 비해 목 주위에서 더 심할 수 있다는 특징이 있다. 그러나 병리학적으로는 PSP에 합당하나 질병 초기에 수직핵상안구운동 마비가 나타나는 PSP-RS로 발현한 환자가 아닌 비전형적인 증상을 보이는 진행성상핵마비 증후군(variant of PSP, vPSP)의 다양한 임상적 아형이 보고되었다.^{2,4-10}

본론

1. PSP의 임상적인 특징

파킨슨병을 기준으로 하여 PSP의 임상적인 특징을 파악해 보면 가장 특징적인 임상증상은 체위불안정(postural instability)과 안구의 수직운동장애이다. 파킨슨병에서는 질병

Ji Young Yun

Department of Neurology, Ewha Womans University Seoul Hospital; Department of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine, 25, Magokdong-ro 2-gil, Gangseo-gu, Seoul, 07804, Seoul, Korea
E-mail: dream-yoon@hanmail.net; movement@ewhaac.kr

의 초기에 체위불안정이 나타나는 경우는 거의 없고 질병이 상당히 진행된 뒤에야 나타나지만 PSP는 초기에 종종 체위불안정으로 넘어지는 경우가 있다. 보행에서도 차이가 있는데 파킨슨병은 종종걸음(small stepped gait)과 몸이 앞으로 쏠리면서(propulsion) 가속도가 붙는 걸음걸이(festination)가 특징인데 반해 PSP에서는 체위불안정으로 인한 실조(ataxic)보행과 목 주위의 근육을 비롯한 축경축(axial rigidity)으로 인하여 목을 뒤로 젖히면서 걷는 걸음걸이가 특징이다.

안구의 수직운동장애는 파킨슨병과 구별되는 중요한 증상인데 하방주시 제한이 특징적이다. 이로 인해 장애물을 발견하지 못하여 넘어지거나 계단을 내려갈 때 어려움을 겪기도 한다. 또한 음식물을 옷에 흘려 넥타이가 쉽게 더러워지는 모습이 관찰되기도 한다('dirty tie sign'). 물론 위를 볼 때에도 수직안구운동의 장애가 나타날 수 있지만, 이 증상은 여러 다른 신경계질환에서만 아니라 정상 노인에서도 드물지 않게 관찰되기 때문에 PSP의 진단의 특이적 소견으로 보기 어렵다. 자발적인 수직안구운동장애는 안구머리수기(oculocephalic maneuver)에 의해 개선되는데 질병이 더 진행하여 안구운동을 조절하는 신경핵까지 침범하면 안구머리수기에 의해서도 개선되지 않는다. PSP 환자들의 눈에서 관찰되는 증상으로는 수직안구운동장애 외에도 가까운 물체를 볼 때 눈모음(convergence)이 잘 안되거나 따라보기(pursuit)가 잘 되지 않아 신속보기(saccade)로 변하는 경우도 있고 시선이동안진(optokinetic nystagmus)이 감소되는 경우도 흔한데 눈에서 관찰되는 이러한 이상들은 PSP에만 국한된 증상이 아니기 때문에 비특이적이기는 하나 안구의 수직운동장애보다 앞서 나타날 수 있는 현상이므로 임상적으로 PSP가 의심이 되면 확인이 필요하다.

레보도파(Levodopa)에 대한 반응은 일반적으로 미미하지만 초기에 반응이 좋더라도 오래 지속되지 않는다.

2. PSP의 임상적 아형

타우단백질 침착의 다양한 병리소견과 연관된 임상양상을 바탕으로 하여 PSP를 다양한 아형으로 나누고 있다. 앞에서 언급한 수직안구운동장애와 넘어짐이 주된 증상인 전형적 PSP형태는 Richardson증후군(PSP-RS, classic PSP)이다. 그 외 다른 비전형적 증상을 보이지만 병리학적으로 PSP로 확인된 경우가 존재한다(vPSP). vPSP 중 classic PSP의 특징에 맞지 않으며 오히려 파킨슨병에 가까운 증상 및 Levodopa 반응을 초기에 보일 수 있는 PSP-parkinsonism(PSP-P), 초

기에 다른 증상 없이 보행 동결만을 보이는 PSP with progressive gait freezing(PSP-PGF), 비대칭적인 실행증(apraxia) 및 피질성감각상실(cortical sensory loss)가 특징인 PSP-corticobasal syndrome(PSP-CBS), 언어의 실행증을 보이는 PSP-speech language(PSP-SL), PSP with frontal presentation(PSP-F), PSP with predominant cerebellar ataxia(PSP-C), PSP with mixed pathology 등이 있다.

1) PSP-RS

가장 고전적인 형태의 PSP의 아형이다. 자주 넘어지고, 보행이 불안하며, 움직임이 느린 것이 초기의 특징적인 운동 증상이다. 성격변화(apathy, disinhibition), 인지속도저하(bradyphenia), 집행기능장애(difficulty planning or multitasking)가 동반되기도 하며 느리고 실조성, 강직성, 발성 부전의 말하기 장애, 삼킴장애와 안구운동장애가 동반될 수 있다. 안구운동장애는 수직신속안구운동(vertical saccade)의 속도저하 읽기장애(difficulty reading) 또는 눈뜨기 실행증(apraxia of eyelid opening)이 포함된다. 수직핵상안구운동마비는 진단에 중요한 임상적인 특성이나 시작 시기는 다양하며, 발병 3~4년 까지 나타나지 않을 수 있다. 수직안구운동의 속도나 gain이 수평안구운동에 비해 떨어지거나 시운동안진이 소실되는 것이 초기 신경학적 검사에서 확인되기도 한다.¹¹

2) PSP-P

vPSP 중 가장 흔한 아형으로, PSP-RS와 달리 움찔거리는 자세 떨림이나 IPD에서 확인되는 4~6 Hz의 안정떨림이 확인되기도 한다. 초기에는 넘어짐, 자세불안정, 안구운동 장애 등이 동반되지 않을 수 있다. 레보도파 치료 초기에는 서동증과 경축에 중등도 이상의 호전을 보이기도 한다. PSP-P와 PSP-RS는 발생 2년 이내에는 서로 다른 임상적인 특징을 통해 구별할 수 있으나, 이 두 아형 사이에는 clinical overlap이 있으며 약 6년 정도 지나면 임상적 증상이 서로 유사해져 구분이 어렵다. 병리학적으로 PSP-RS에서 보이는 tau 병리소견에 비해 그 정도가 덜 심하고 제한된 범위에서 분포한다.

PSP-P 초기의 특징은 IPD와 유사한 점이 많아 IPD와 PSP-P의 구분이 용이하지 않을 수 있다. 감별에 도움이 되는 점으로 IPD에 비해 PSP-P는 진행이 빠르고 축경축이 사지의 경축에 비해 뚜렷하며, 상대적으로 레보도파에 대한 반응이 떨어진다는 점이다.

3) PSP-PGF

임상적으로 초기부터 진행되는 보행 동결(gait freezing)이 있으며, 일부는 보행 외에도 말하기의 동결 현상(speech freezing)이 동반되기도 하는 PSP의 아형으로, 예전에는 pure akinesia with gait freezing(PAGF)로 통용되었다. 전형적 PSP와 마찬가지로 레보도파 치료의 반응이 적고 떨림 증상이 없다. 발생 첫 5년 간 사지의 강직, 치매, 안구운동의 장애 등이 나타나지 않는 것이 특징이며, 뇌영상에서 열공성 뇌경색이나 피질하경색 등의 소견이 없어야 한다.¹²

병리학적으로는 창백핵(globus pallidus), 흑색질(substantia nigra), 시상하핵(subthalamic nucleus)에서 뚜렷한 위축, 신경 소실과 신경아교증(gliosis)이 확인된 바 있다. PSP-RS의 병리소견과 비교해볼 때 운동겔질(motor cortex), 줄무늬체(striatum), 다리뇌핵(pontine nuclei), 소뇌(cerebellum) 등의 tau 병리소견이 상대적으로 덜하고 좁은 범위에 존재하였다.

4) PSP-CBS

피질기저핵증후군(corticobasal syndrome, CBS)은 병리학적으로 진단된 피질기저핵변성(corticobasal degeneration, CBD)의 가장 잘 알려진 임상표현형이다. 임상적으로 그리고 유전학적으로 CBD과 PSP의 신경병리소견 사이에는 공통점이 상당히 존재한다. 일단, 두 질환 모두 4-반복(4-repeat) 타우질환이다.

PSP-CBS는 임상적으로는 피질기저핵증후군에 합당하나 신경병리학적으로는 PSP로 진단된 경우를 의미한다. 점차 악화되는 사지의 강직, 실행증, 피질성 감각 저하, 외계인 손 현상(alien limb)과 서동증이 다양하게 나타나며 레보도파에 대한 반응은 떨어지는 편이다. 병리학적으로 PSP가 확인된 환자 중 PSP-CBS의 비율은 낮은 편으로, Queen Square Brain Bank의 병리학적으로 확인된 PSP환자 179명의 증례 중 단 6명만이 PSP-CBS로 확인되었다.⁶ PSP-CBS는 새로운 MDS PSP 진단기준에서 possible PSP로 지정되어 있다.

5) PSP-SL

비유창성변형의 일차성진행성실어증(nonfluent variant progressive aphasia, nfvPPA)는 문법에 맞지 않는 말하거나 더듬거리고 왜곡된 말을 하는 언어의 실행증이 점차적으로 악화되는 증후군이다.¹³ MDS PSP criteria에서는 PSP-RS의 운동증상이 나타나기 전에 nfvPPA의 언어 장애가 초기의 주증상으로 나타나는 임상적 아형을 인지하였다. 일

차성진행성 언어실행증 환자 13명 중 5명은 발병 5년 후 PSP-RS와 유사한 임상 증상을 나타내는 것이 확인된 바 있다.⁸ 좀 더 큰 규모의 연구에서는 25명의 nfvPPA 환자 중 22명에서 사후에 tau 병리소견을 확인한 바 있는데, 가장 흔한 병리소견은 4R-타우병리소견이었다.⁹ PSP-SL은 새로운 MDS PSP 진단기준에서 possible PSP로 지정되어 있다.

6) PSP-F

PSP-RS의 특징적인 운동증상이 나타나기 수년 전부터 행동변이 전두측두치매(behavioral variant frontotemporal dementia, bvFTD)의 임상적인 특성이 나타나는 경우이다. BvFTD는 초기부터 점차 악화되는 성격, 사회성, 행동(무동증, 강직, 탈억제, 먹는 것에 집착하는 증상) 및 인지저하를 특징으로 한다. 드문 편이며 Mayo clinic에서 66건의 사후 부검으로 확인한 PSP 환자 중 단 세 경우(4.5%)가 PSP-F로 확인된 바 있다.⁵ 그러나 유럽의 연구에서는 부검으로 확인된 PSP 환자 100명 중 12명이 전측두엽치매와 유사한 증상이 초기에 있었던 것으로 확인된 바 있다.¹⁰

7) PSP-C

PSP-RS의 특징적인 운동증상과 안구운동장애가 나타나기 이전부터 소뇌실조증상이 초기의 주 증상으로 나타나는 경우로 PSP의 드문 임상 표현형이다. Mayo clinic의 부검 연구에서는 1085명의 병리학적으로 확인된 PSP 증례 중 오직 5건이 PSP-C로 확인되었고, 이들 중 4건은 소뇌형 다계통위축증(multiple system atrophy of Cerebellar type, MSA-C)로 임상적으로 진단되었다고 한다. 이 4건의 경우 임상기록을 확인해보면 다계통위축증과 유사하나 다계통위축증의 진단시 요구되는 자율신경계 기능장애는 나타나지 않았다.¹⁴ PSP-C는 새로운 MDS PSP 진단기준에는 포함되지 않은 아형이다.

8) 복합적인 병리소견을 보이는 PSP(PSP with mixed pathology)

PSP의 병리소견과 동반되어 다양한 병리소견이 확인된 바 있다. 가장 흔한 동반 병리소견으로는 알츠하이머 병리소견, 파킨슨병 병리소견, TDP-43 침착, 은친화성 병변질환(argyrophilic grain disease), 뇌혈관 질환이 있다.¹⁵

3. PSP와 임상적으로 감별이 어려운 질환

파킨슨병, 다발성 뇌경색과 감별이 어려운 경우가 많다. 특히 다발성 뇌경색에 의해 PSP의 임상증상이 나타나는 경우

를 혈관성 진행핵상마비(vascular PSP)라고 일컫기도 한다. 파킨슨형 다계통위축증(multiple system atrophy of parkinsonian type, MSA-P), 피질기저핵변성(CBD), 레비소체 치매(dementia with Lewy bodies)도 감별이 필요하다. 그

표 1. 진행성핵상마비의 core clinical features.³

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

표 2. 임상적 특성 및 단서의 조합을 통해 얻은 진행성핵상마비 진단의 정확도.³

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

표 3. Clinical features of PSP phenotypes (modified table from¹⁶⁾)

	PSP-RS	PSP-P	PSP-PGF	PSP-CBS	PSP-SL	PSP-F	PSP-C	IPD	MSA-P
	Axial > limb	Limb > axial	Axial	Limb > Axial	+	+	Axial > Limb	Limb > axial	Limb > Axial
Rigidity									
Early postural instability and/or falls	+++	-	+	-/+	-	-	+++	-	-
Early eye movement abnormalities	+++	++	+/-	++	+	+	+++	-	-/+
Early cognitive decline	++	-	-	+++	+++	+++	++	-	-
Early frontal behaviour	++	-	-	++	++	+++	++	-/+	-/+
Non-fluent aphasia and/or apraxia of speech	+	-	-	++	+++	++	-	-	-
Limb dystonia	+	+	-/+	+++	+	+	(limb and truncal ataxia)	+	+
Pyramidal and Babinski's signs	+	+	+	++	+	+	-	-	++
Levodopa response	-	++	-	-	-	-	-	+++	++
Dysautonomia	-	-	-	-	-	-	-	+	+++

MSA-P: multiple system atrophy-parkinsonism, PSP: progressive supranuclear palsy, PSP-C: PSP with predominant cerebellar ataxia, PSP-CBS: PSP-corticobasal syndrome, PSP-F: PSP with frontal presentation, PSP-P: PSP-parkinsonism, PSP-PGF: PSP-progressive gait freezing, PSP-SL: PSP-speech language, PSP-RS: PSP-Richardson's syndrome, -: absent, -/+ : rare, +: occasional or mild, ++: usual or moderate, +++: frequent or severe.

외에도 정상압수두증(normal pressure hydrocephalus), 신경매독, 운동신경원질환, 파킨슨증상이 동반된 알츠하이머병, 뇌염후파킨슨증이 PSP와 유사한 임상양상을 나타낼 수 있다.

결론

PSP는 경축과 운동속도감소 증상은 파킨슨병과 다르지 않으나 안정떨림이 드물고 근경축이 사지에 비해 목 주위에서 더 심할 수 있다는 특징이 있다. 그러나, 병리적 소견을 바탕으로 축적된 데이터를 바탕으로 살펴보면 다양한 아형이 존재하여 뚜렷한 PSP-RS의 증상이 나타나기 전에 조기 진단이 어렵거나 모호하다는 한계가 있다. 또한 증상이 유사하여 임상 소견만으로는 감별이 어려운 다양한 질환이 존재한다. 정확한 임상 및 진단적 표지자에 대한 다양한 연구가 앞으로도 지속될 것으로 예상된다.

References

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia Arch Neurol. 1964 Apr;10:333-59.
2. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. Curr Opin Neurol. 2010 Aug;23(4):394-400.
3. Boxer AL, Yu J-T, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. New diagnostics and therapeutics for progressive supranuclear palsy. Lancet Neurol. 2017 Jul;16(7):552-63.
4. Williams DR, Lees AJ. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 2010 Feb 15;25(3):357-62.
5. Hassan A, Parisi JE, Josephs KA. Autopsy-proven progressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia Neurocase. 2012;18(6):478-88.
6. Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Massey LA, Williams DR, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. Brain J Neurol. 2010 Jul;133(Pt 7):2045-57.

7. Owens E, Josephs KA, Savica R, Hassan A, Klassen B, Bower J, et al. The clinical spectrum and natural history of pure akinesia with gait freezing. *J Neurol*. 2016 Dec;263(12):2419–23.
8. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Gunter JL, et al. The evolution of primary progressive apraxia of speech. *Brain J Neurol*. 2014 Oct;137(Pt 10):2783–95.
9. Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F, et al. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol*. 2017 Mar;81(3):430–43.
10. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2014 Dec;29(14):1758–66.
11. Boxer AL, Garbutt S, Seeley WW, Jafari A, Heuer HW, Mirsky J, et al. Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012 Apr;69(4):509–17.
12. Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007 Nov 15;22(15):2235–41.
13. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006–14.
14. Koga S, Josephs KA, Ogaki K, Labbé C, Uitti RJ, Graff-Radford N, et al. Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: an autopsy study of PSP-C. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016 May;31(5):653–62.
15. Dugger BN, Adler CH, Shill HA, Caviness J, Jacobson S, Driver-Dunckley E, et al. Concomitant pathologies among a spectrum of parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 May 1;20(5):525–9.
16. Ling H. Clinical Approach to Progressive Supranuclear Palsy. *J Mov Disord*. 2016 Jan 25;9(1):3–13.