



이지은

국민건강보험 일산병원 신경과

Synucleopathy (Parkinson, Dementia Lewy body, MSA)

Ji Eun Lee, MD

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang-si, Korea

α -Synucleinopathies are neurodegenerative diseases characterized by the abnormal accumulation of α -Synuclein aggregates in neurons, nerve fibers or glial cells. There are three main types of α -Synucleinopathies, Parkinson disease (PD), Multiple system atrophy (MSA) and Dementia with Lewy Bodies (DLB). Before the onset of typical motor or cognitive symptoms, nonmotor symptoms (constipation, anxiety, and rapid eye movement sleep behavior disorder) precede the traditional motor phenotype by long intervals. We discuss the current motor and nonmotor symptoms, clinical diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic development of α -Synucleinopathies.

서론

알파시누클레인(α -Synuclein)은 정상적으로는 중추신경계 주로 시냅스전 말단에 있으면서, 시냅스 유지, 미토콘드리아 항상성, proteasome 기능, 도파민 대사 및 chaperone 활동에 중요한 역할을 한다.¹ 알파시누클레인의 침착이 비정상적으로 이루어져 발생하는 신경퇴행성 질환을 α -Synucleinopathies라고 하며, 신경세포내에 침착될 때, 파킨슨병(Parkinson's disease, PD) 및 레비소체치매(Dementia with Lewy body, DLB)가 발생하며, 세포질(cytoplasm)과 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)에 침착 하는 경우 다계통위축증(multiple system atrophy, MSA)이 발생한다.^{2,3} 본 강의에서는 α -Synucleinopathies의 임상적 기준을 충족하기 이전에 발생하는 임상적 증상, 진단 기준, 감별 진단, 치료적 방법에 대해 알아 보고자 한다.

Ji Eun Lee, MD

Department of Neurology, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, 10444, South Korea
E-mail: 77zzeung@naver.com

본론

1. α -Synucleinopathies의 임상 진단에 선행하는 전 운동증상(Premotor symptoms preceding the clinical diagnosis of α -Synucleinopathies)

α -Synucleinopathies의 전통적 임상 증상 보다 오랜 기간 전부터 신경학적 혹은 정신적 징후 및 증상이 선행된다. 선행하는 전 운동증상은 다음과 같다(Table 1).

1) 후각 장애(Olfactory Dysfunction)

후각 장애는 모든 α -Synucleinopathies의 전 운동 단계의 초기 증상이나 후각 장애의 발생과 파킨슨병의 운동 증상 발현 시작 사이의 시간(lag time)은 2년에서 5년 정도이다.⁴ 파킨슨병과 레비소체치매에서 후각상실증의 병리학적 상관관계는 전후각핵(anterior olfactory nucleus)에 있는 레비소체의 침착 때문일 수 있다. 그러나 다계통위축증에서는 신경세포에 직접적 레비소체 침착보다는 후각구(olfactory bulb)에 알파시누클레인의 아교 세포질(glial cytoplasmic) 침착이 후각 장애의 원인이 될 수 있다.⁵

2) 변비와 자율신경기능장애(Constipation and Dysautonomia)

α -Synucleinopathies의 많은 환자들에서 수 많은 자율신경계 이상 증상이 나타나는 데 그 중 파킨슨병 운동증상 발생 적어도 10년에서 20년 이상 전부터 발생하는 변비는 가장 많이 보고된 초기 증상이다.⁶ 최근 자율신경증상이 렘수면행동장애(RBD)와 연관 있다는 데 초점을 맞춘 연구 결과들이 많은데, 특히 렘수면행동장애에서 파킨슨병이나 레비소체치매와 같은 임상적 α -Synucleinopathies로 전환된 환자들이 자율신경기능장애 중 위장관 자율신경계 이상 증상 및 심혈관계 이상 증상이 동반된 경우가 많았다.⁷ 최근에는 자율신경기능장애 중 특히 기립성 저혈압은 환자의 사망 위험과 밀접한 관계가 있다는 보고가 있다.⁸

3) 불안장애와 우울(Anxiety Disorders and Depression)

우울증과 같은 기분장애 및 불안 장애는 α -Synucleinopathies에서 흔하게 동반되는 증상으로 일부 환자들에서는 운동 증상 발생 이전 혹은 초기 증상으로 나타날 수 있다. 파킨슨병과 레비소체치매의 환자들에게는 불안 장애 및 우울증이 상대적으로 흔한 증상이며 도파민 대체 요법(dopamine replacement therapy)에 도움을 받는 경우들이 있다.⁹

4) 렘수면행동장애(Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder)

렘수면행동장애의 발생은 α -Synucleinopathies와 연관이 있다.¹⁰ 동물 실험 결과이긴 하나 렘수면행동장애의 신경해부학적 위치는 pontine subcaeruleus에 있으며, 이 뇌간 수준의 병변 위치는 알파시누클레인 병리학의 초기 Braak 단계와 일치한다.¹¹ 최근 174명의 특발성 렘수면행동장애 환

Table 1. Summary of Epidemiological Studies Illustrating a Preclinical Phase of α -Synucleinopathies²

Indicator	Source	Type of Study	Type of α -Synucleinopathy	Years Between Indication and Onset ^a
Constipation	Abbott et al, ¹⁵ 2007	C	DLB	10
	Ueki and Otsuka ¹⁶ 2004	SC	PD	18.1
	Savica et al ¹⁷ , 2009	C	PD	≥20
Anxiety disorders	Weisskopf et al, ¹⁸ 2003	C	PD	4
	Shiba et al, ¹⁹ 2000	C	PD	≥20
	Bower et al, ²⁰ 2010	C	PD	≥20
RBD	Schenck, Bundle, and Mahowald, ²¹ 1996	C	PD	12.7
	Tison et al, ¹³ 1995	C	MSA	3
	Uchiyama et al, ²² 1995	C	DLB	15-20
	Claasen et al, ²³ 2010	SC	Multiple	25
	Boeve et al, ²⁴ 2007	SC	DLB	15-20
	Iranzo et al, ¹² 2014	SC	Multiple	11
Anemia	Savica et al, ²⁵ 2009	C	PD	20
Olfactory Impairment	Ross et al, ²⁶ 2008	C	PD	4
Depression	Ponsen et al, ⁴ 2004	C	PD	2-5
Erectile dysfunction	Alonso et al, ²⁷ 2009	C	PD	2
	Shiba et al, ¹⁹ 2000	C	PD	5
	Behari et al, ²⁸ 2001	C	PD	10
	Kirchhf et al, ²⁹ 2003	C	MSA	5

*Abbreviation: C, cohort or case-control study; SC, case series or single case report; DLB, dementia with Lewy bodies; MSA, multiple system atrophy; PD, Parkinson disease; RBD, rapid eye movement sleep behaviour disorders. ^aWe report the mean on the median years before the onset of disease reported in each study.

자를 대상으로 진행한 코호트 연구에 의하면 α -Synucleinopathies로 전환되는 중위 기간은 7.5년이며, 10년 이후에는 74%, 14년 이후에는 91%가 전환된다고 한다.¹² 특히 렘수면 행동장애와 다계통위축증 진단 사이의 기간(3-5년)이 레비 소체치매 및 파킨슨병 진단과의 기간에 비해 짧은 것으로 보인다.^{13,14}

2. 파킨슨병(Parkinson Disease)

파킨슨병의 병리학적 특징은 알파시누클레인 침착으로 구성된 neuronal inclusion인 레비소체이며 대부분 파킨슨병의 신경병리의 진행은 Braak 단계로 설명하는 데 이 가설에 의하면,³⁰ 단계 1,2는 연수(medulla)와 후각구에서 시작하는

데 이 초기 병리 소견은 운동증상 발생 이전에 렘수면행동장애나 후각기능저하와 연관이 있다. 단계 3,4에서는 substantia nigra pars compacta와 다른 중뇌, 기저전뇌로 진행하며, 이 단계는 고전적 파킨슨병 운동증상과 연관 있고 보통은 이 단계에서 파킨슨병이 진단된다. 진행된 고전적 파킨슨병 환자에서 대뇌피질까지 병리소견이 진행되는 데 이 단계에서는 인지기능장애 및 환시가 나타난다.³⁰ 파킨슨병 단백질 침착은 도파민 생성 세포의 사멸과 연관이 있기 때문에 도파민을 대체하는 치료가 파킨슨병 치료의 중심이다. 그러나 파킨슨병 발생에는 이 이외에도 인지기능저하는 도파민, 아세틸콜린(acetylcholine) 시스템이, 정신병증은 도파민, 세로토닌(serotonin) 및 아세틸콜린 시스템이 관여하며, 우울증 및 불안장애는 도파민, 세로토닌, 아세틸콜린 및 노르에피

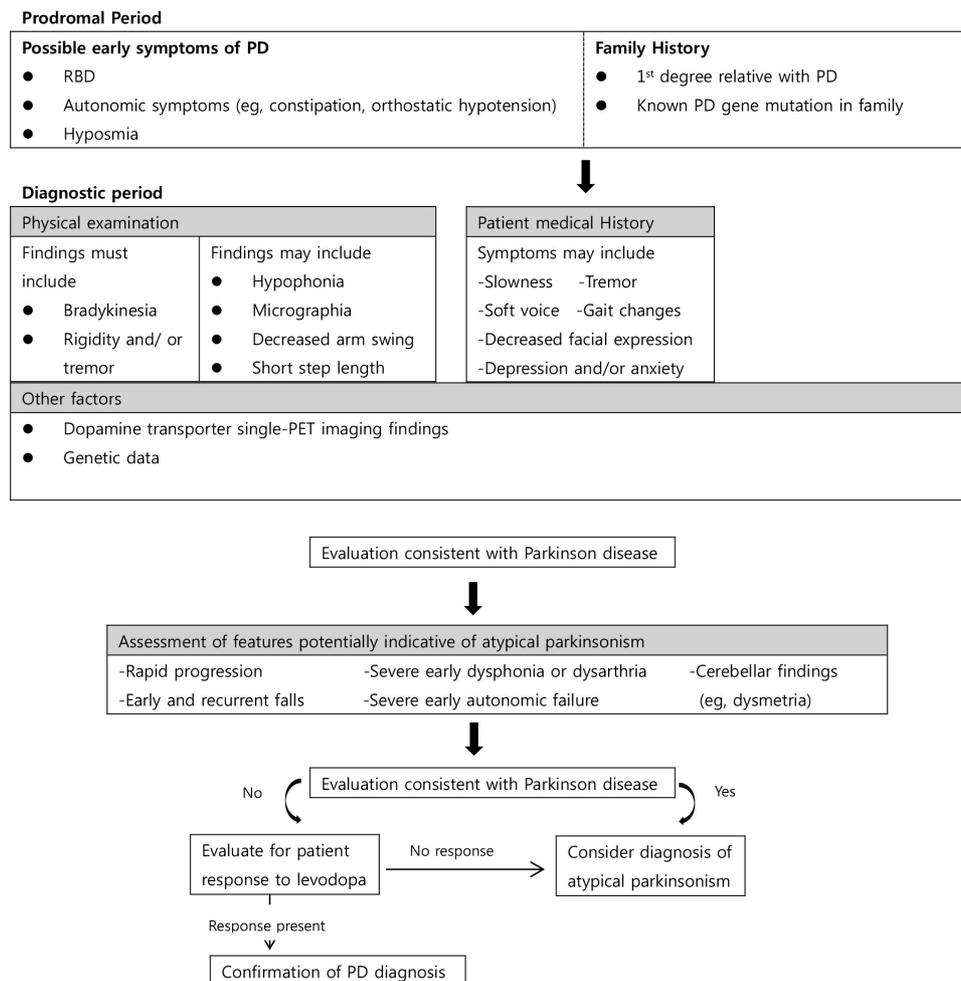


Figure 1. Proposed Approach to Diagnosing Parkinson Disease (summarized from Melissa et al.)³¹

네프린(norepinephrine) 시스템이 관여하기 때문에 특히 비운동성 증상은 도파민 약물에도 반응하지 않는 경우가 있다. 따라서 일부 새로운 치료제들은 이러한 신경전달물질 시스템을 표적으로 한다.³¹

1) 파킨슨병의 임상증상 및 진단

떨림증, 서동증, 근경직 및 균형장애를 포함하는 운동 증상 및 위장관계와 비뇨생식계와 같은 다양한 기관에 영향을 주는 비운동증상이 나타난다. 파킨슨이 진단된 환자들은 운동증상이 나타나기 수년 전부터 점차적으로 비운동성 증상이 나타나는데 이러한 전조 비운동증상에는 후각 감소 혹은 소실, 렘수면행동장애, 주간졸림증 및 수면 유지 불면증 등의 수면장애, 변비, 위배출 지연, 급박뇨, 빈뇨, 발기부전, 기립성 저혈압 및 혈압 변동성과 같은 자율신경 이상, 우울증, 불안장애, 무감동 및 정신병증과 같은 정신증상, 경도 인지장애 및 치매, 이 이외의 피곤, 발성부전, 침과다 및 삼킴 장애 등이 있다.³¹ 렘수면행동장애가 있는 환자 중 약 90%는 α -Synucleinopathies가 발생하며, 파킨슨병 환자의 약 30-50%는 렘수면행동장애가 있다. 또한 파킨슨병 환자의 약 20%는 운동 증상 중 안정시 떨림이 동반되지 않는다.³²

파킨슨병은 주로 환자의 병력 및 진찰 소견을 바탕으로 진단되며, 병력 청취에서는 운동 및 비 운동증상에 대해 모두 확인해야 한다(Figure 1). 임상적으로 확립된 파킨슨병은 (1)안정시 떨림 (2)도파민 치료로 극적인 개선 (3)레보도파 유도 운동이상증 (4)후각 소실 혹은 iodine-123-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy 상 심장 교감신경 손상의 4가지 기준 중 2가지 이상을 충족시켜야 한다.³³ DaT SPECT (Dopamine transporter single-photon emission computed tomography)는 기저핵의 도파민 수용체에 붙는 방사능추적자(radioactive tracer)의 흡수 감소를 보여줌으로써 파킨슨병과 다른 신경퇴행성 파킨슨증에 있는 시냅스 전 도파민 신경 세포 기능장애를 확인 하는 것이다.³⁴ 그러나 DaT SPECT는 파킨슨병 및 도파민 수송체 기능장애가 있는 다른 파킨슨증(다계통위축증, 진행성 핵상 마비)을 감별할 수는 없다.

2) 파킨슨병 아형(Parkinson Disease Subtypes)

파킨슨병의 다양한 아형은 진단, 예후 및 기대되는 치료 반응 등을 함축하고 있으며 초기 유형분류는 운동증상에 초점을 맞추고 있으나, 최근에는 운동증상과 비운동증상이 포함된 데이터 중심 클러스터 접근 방법을 이용하여 분류하고 있

다. 이러한 방법으로 다음의 세가지로 파킨슨병을 분류하고 있다. (1) Mild motor predominant (49-53%에 해당): 젊은 나이에 발병, 경미한 운동 및 비운동증상, 느린 진행 및 좋은 약물 반응 (2) Intermediate (35-39%): 발병 연령 및 증상의 중증도가 mild motor predominant 와 diffuse malignant type의 중간 (3) Diffuse malignant (9-16%): 다양한 발병연령, 렘수면행동장애, 경도인지장애, 기립성 저혈압, 중증의 운동증상, 초기 보행장애 발생, 레보도파에 약물 반응이 떨어짐, DaT SPECT에서 더욱 뚜렷한 도파민 기능저하, MRI voxel에서 더 심한 뇌위축, 뇌척수액에서 amyloid β 와 amyloid β /t-tau ratio가 낮은 경우 및 빠른 증상 악화

이러한 분류방법이 가장 좋은 접근 법이라고 단언하기는 어려우나 실제 의료현장에서 환자들에게 질병에 대해 설명을 할 때 증상, 약물에 대한 반응 및 질병의 진행과정에 따른 질병의 형태를 설명하기에는 도움이 된다.³¹

3) 파킨슨병 치료(Treatment)

파킨슨병 환자의 운동증상의 약물 치료는 주로 도파민 기반 치료제이며, 유용한 초기 치료로는 레보도파제제, 도파민 효현제(Dopamine agonists), monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitors가 있다(Figure 2)^{31,35}. 떨림증이 주 증상인 젊은 환자들에게는 항콜린작용약물(eg, trihexyphenidyl) 이 유용하나 부작용으로는 인지 저하가 가능하므로 유의해야 한다. 이전에는 초기 파킨슨병에서 레보도파제제의 복용의 시작을 가능한 늦췄지만, 최근 연구들은 이러한 치료 방법이 옳다고 보진 않는다.³⁶

파킨슨병 치료를 시작하기 위한 최적의 치료 전략을 선택하려면 환자의 이익과 위험을 고려하여 다양한 class의 약물을 사용하여 최선의 치료를 해야 한다. 질병이 진행할수록 파킨슨병 환자들은 2-3시간에 한번까지도 레보도파 제제 복용의 횟수를 늘리고 용량을 높이기도 하는데 이러한 현상이 단지 약물의 순응도나 레보도파 제제의 효과 상실뿐 아니라 환자의 도파민 제제에 대한 장·단기간의 반응 소실로 인한 것으로 이는 파킨슨병의 병태생리학적 변화 뿐 아니라 나중에 사용을 위해 여분의 도파민(내부에서 생성하는 도파민 혹은 약물로 복용하는 도파민)을 저장하는 기능이 상실되어 발생하는 것이다.³⁷ Catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors와 MAO-B inhibitors는 도파민을 분해하는 효소를 차단하여 레보도파의 효과를 지속시킨다. 심한 off기간과 약물 반응이 늦게 나타나는 경우 피하 apomorphine투여나 레보도파 흡입과 같은 지속적 약물 투여를 통해 좀 더 빠른 약물

반응을 달성하는 데 사용할 수 있다.^{38,39} 파킨슨병의 운동증상의 advanced therapies로는 Deep brain stimulation (DBS), MRI-guided focused ultrasound 및 levodopa-carbidopa enteral suspension등이 있으며 이들은 약

물로는 더 이상 반응하지 않는 off period나 이상운동증의 합병증이 있는 환자에서 고려해 볼 수 있다. 또한 DBS 및 상을 targeting하는 focused ultrasound는 떨림이 주증상이 파킨슨병 환자에서 증상을 호전 시킬 수 있다.⁴⁰

Category	Specific Agents and Typical Starting Dose	Therapeutic Uses				Most Common Adverse Effects Other Than Dyskinesia
		Early Symptomatic	Levodopa Adjunct	Wearing Off	Dyskinesia	
Levodopa preparation	Immediate-release carbidopa-levodopa (25/100 mg, 3 times/d)	●	○	●	●	Nausea
	Controlled-release carbidopa-levodopa (25/100 mg, 3 times/d)	●	○	●	●	Nausea
	Extended-release carbidopa-levodopa (23.75/95 mg, 3 times/d for 3 d; then 36.25/145 mg, 3 times/d for 3 d)	●	○	●	●	Nausea
	Enteral suspension carbidopa-levodopa (clinical titration)		○	●	●	Nausea
	Inhaled levodopa (as needed)		○	● ^a		Nausea, upper respiratory tract infection
Ergot dopamine agonists ^b	Immediate-release pramipexole (0.125 mg, 3 times/d, increasing weekly) or extended-release pramipexole (0.375 mg, 1 time/d, increasing weekly)	●	●	●	●	Orthostatic hypotension, dizziness, nausea, sleepiness
	Immediate-release ropinirole (0.25 mg, 3 times/d, increasing weekly) or extended-release ropinirole (2 mg, 1 time/d, increasing weekly)	●	●	●	●	Orthostatic hypotension, dizziness, nausea, sleepiness
	Transdermal rotigotine (2 mg/24 h)	●	●	●	●	Site reactions, dizziness, orthostatic hypotension
	Injected apomorphine (as needed)			●		Site reactions, dizziness, orthostatic hypotension
Monoamine oxidase-B inhibitors	Selegiline (5 mg, 2 times/d)	●	●	●	●	Nausea, dizziness, insomnia
	Rasagiline (1 mg every morning)	●	●	●	●	Orthostatic hypotension, nausea
	Safinamide (50 mg/d)	●	●	●	●	Nausea
	Zonisamide (25 to 200 mg/d) ^d			●		Sleepiness, loss of appetite
Catechol-O-methyltransferase inhibitors	Entacapone (200 mg with each levodopa dose)			●	●	Nausea, diarrhea
	Opicapone (50 mg every night) ^e			●	●	Falls, insomnia, orthostatic hypotension
	Tolcapone (100 mg, 3 times/d) ^f			●	●	Gastrointestinal symptoms, orthostatic hypotension, sleep disorders
Other	Anticholinergics (eg, trihexyphenidyl, benztropine; dose varies) ^g	●	●			Dizziness, anxiety
	Amantadine (dose varies by formulation) ^h	●	●		●	Orthostatic hypotension, hallucinations, edema, gastrointestinal symptoms
	Istradefylline (20 mg/d)			●		Nausea, hallucinations
	Clozapine (12.5-25 mg every night) ⁱ				●	Sleepiness, dizziness, tachycardia, constipation, orthostatic hypotension, sialorrhea

● "Clinically useful" or "possibly useful"¹ ● Used in clinical practice outside of evidence base ● Dose reduction or adjustment may reduce dyskinesia ○ Not relevant

^a Inclusion in the table does not imply US Food and Drug Administration (FDA) approval for any specific indication.
^b Not included in International Parkinson and Movement Disorders Society review; approved by the FDA for motor fluctuations ("off" time).
^c Conversely, ergot dopamine agonists include cabergoline, pergolide, and bromocriptine are typically not used given adverse event risks including cardiac valvulopathy.
^d Mechanism of action not completely certain; inhibition of monoamine oxidase-B is thought to be one contributing mechanism. Zonisamide is approved for use in Parkinson disease in Japan, but it is not commonly used for this purpose in the United States, where it is approved for use as an antiepileptic medication.
^e Under review by the FDA at time of publication.
^f Requires specialized monitoring (liver function for tolcapone; complete blood count for clozapine).
^g Anticholinergic agents should be used sparingly in clinical practice given common adverse effects such as cognitive slowing.
^h Amantadine is more commonly used for treatment of dyskinesias rather than as early symptomatic or adjunctive treatment.
ⁱ Indicates usefulness as determined by the International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review.⁴³

Figure 2. Pharmacological Agents Used for Motor Symptoms in Parkinson's disease^{a31}

비운동증상은 도파민이 아닌 다른 신경전달물질이 연관되어 있어 이와 관련된 치료제를 이용한다. 파킨슨병 치매에서는 International Parkinson and Movement Disorder Society에서는 rivastigmine을 임상적으로 유용한 약으로 지정하였고, 파킨슨병 우울증 치료제로는 Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), Selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)와 Tricyclic antidepressants (TCA)를 처방할 수 있으며, 일부 환자들에서는 pramipexole과 같은 도파민 효현제를 처방할 수 있다.⁴¹ 파킨슨병 정신병증의 치료는 우선 정신병증을 일으킬 수 있는 약제들인, anticholinergics, amantadine, dopamine agonists, MAO-B inhibitors와 일부 레보도파제제를 중단하는 것부터 시작해야 하며 중단 시 잘 조절되던 파킨슨 운동 증상이 악화될 수 있어서 이에 대한 치료의 어려움이 발생할 수 있다. 약물 중단에도 지속적으로 증상이 있다면 pimavanserin, clozapine과 quetapine의 3가지 약제를 고려해 볼 수 있다.⁴¹ 자율신경계이상 중 기립성 저혈압에는 fludrocortisone, midodrine과 droxidopa 등을 고려해 볼 수 있으며, 변비 치료제로는 probiotics와 prebiotic fiber, macrogol과 lubiprostone등을 고려해 볼 수 있으나 효과는 제한적이며 일반적으로는 다양한 prokinetics와 laxatives가 사용되고 있다.⁴¹ 파킨슨병의 비운동성 증상에 대한 치료제는 효과와 부작용을 고려한 처방이 이루어져야 한다.

3. 다계통위축증(multiple system atrophy, MSA)

다계통위축증은 진행성 자율신경 증상(progressive autonomic failure), 파킨슨 증상, 소뇌증상과 추체로 증상을 조합으로 어른에서 발생하는 치명적인 신경퇴행성 질환이다. 파킨슨 증상이 주증상이면 파킨슨형 다계통위축증(parkinsonian subtype, MSA-P), 소뇌증상이 주증상이면 소뇌형 다계통위축증(cerebellar subtype, MSA-C)로 구분한다. 대부분의 국가에서 파킨슨형 보다는 소뇌형이 2배에서 4배 정도 더 많으며, 증상 발생 후 평균 6에서 10년을 생존하며 드물게 15년까지 생존하는 경우가 있다.⁴² 첫 운동 증상 발생 수개월에서 수년 전부터 성기능이상, 요실금 혹은 요정체, 기립성 저혈압, 흡기성 천명(inspiratory stridor) 및 렘수면 행동장애가 전구 전운동증상으로 전체 다계통위축증 환자의 20-75%에서 발생한다.⁴³

1) 다계통위축증 임상증상

파킨슨형 다계통위축증에서 “pill-rolling” 안정시 떨림은 흔하지 않으며, 다계통위축증의 50%에서는 jerk움직임이 동반된 불규칙한 자세 및 행동 떨림(irregular postural and action tremor)이 있다. 선조체(striatum)의 점진적 손상으로 레보도파에 대한 반응이 적으며 이는 파킨슨형 다계통위축증의 필수 진단기준이지만, 질병의 초기에서는 약 40%의 환자에서 레보도파에 대한 일시적 반응이 있는 경우가 있다.⁴² 소뇌형 다계통위축증은 넓은 보행(wide-based gait), 사지의 실조증, 활동 떨림, 자발성안진, 주시유발안진, 체위하향성안진을 보인다. 조기 및 심한 자율신경이상이 다계통위축증에서 중요한 증상이며, 비뇨생식기 및 심혈관 증상이 가장 흔하다. 심한 기립성 저혈압은 기립성 검사(head-up tilt) 혹은 누운 자세에서 일어설 때 3분이내에 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)가 30mmHg 혹은 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)가 15mmHg이상 감소한 경우로 정의하며 임상적으로 확실한 다계통위축증의 심혈관 자율신경이상의 주증상이다.⁴⁴ 호흡기 장애는 약 50%의 환자에서 하루 동안 혹은 밤에 흡기성 천명이 나타나며 증증에서 더 흔하게 동반되며 약 40%의 환자에서는 수면 무호흡이 발생하며 흡기성 천명 및 수면 무호흡이 같이 나타나는 경우도 있다.⁴⁵ 치매나 환시가 있는 경우에는 다계통위축증 진단과 일치하지는 않으나 집중력 저하가 동반된 전두엽 관련 인지 저하 소견은 1/3의 환자에서 동반되며, 감정조절불능(emotional incontinence), 우울, 불안, 공황 발작 및 자살사고와 같은 행동변화가 있을 수 있다.

2) 다계통위축증의 임상적 진단기준(Clinical Diagnostic Criteria)

다계통위축증 진단을 위한 consensus guideline은 확실성 정도에 따라 definite, probable, possible 3가지로 정의합니다(Table 2).^{42,44} 다계통위축증 진단에 도움이 되는 증상(red flags)에는 head-neck dystonia, disproportionate antecollis, bent spine, contractures of the hands or feet, inspiratory sighs, severe dysphonia, severe dysarthria, new or increased snoring, cold hands and feet, emotional incontinence, jerky, irregular, or postural or action tremor가 동반된 경우이며, 다계통위축증을 시사하지 않는 증상으로는 “pill-rolling” rest tremor, clinically significant neuropathy, hallucinations not induced by drugs, onset after 75 yr of age, family history of ataxia or parkinsonism, de-

mentia, white matter lesions suggesting multiple sclerosis가 있다.

3) 다계통위축증과 다른 파킨슨증상의 감별

“Pill-rolling” tremor, 발병 5년 이후에도 지속적으로 레보도파제제 반응이 있는 경우, 발병 5년이내에 motor fluctuation 및 marked peak dose dyskinesia가 있는 경우, 발병 5년 이후에도 명백한 자율신경계 이상이 없는 경우에는 파킨슨병을 시사 하며, 특히 시공간 장애 및 executive dysfunction을 동반한 언어장애가 있는 조기 치매, 조기 환시, 기립성 저혈압에 관계 없이 인지 변동이 심한 경우 레비소체 치매를 시사한다. 또한 supranuclear vertical downward gaze paresis, 이상행동을 동반하는 전두엽 장애, 질병발생 3년 이내의 빈번한 뒤로 넘어짐 등이 있을 경우에는 진행형 상마비를 더 시사하며, 실행증, 피질감각결손, 실어증, 지속적으로 한쪽으로만 침범한 경우에는 피질기저핵변성을 더 시사하는 소견이다.⁴⁶

4) 다계통위축증의 치료 (Management of MSA)

지금까지 다계통위축증에서 입증된 disease-modifying therapy는 없으며 환자마다 주로 파킨슨증상, 이상운동증 및 근강직, 자율신경이상(기립성 저혈압, 양아위 고혈압, 식후 저혈압, 급박뇨, 잔뇨감, 침과다, 야간뇨, 변비, 성기능장애), 수면장애(렘수면행동장애, 하지불안증후군, 야간 협착음 (nocturnal stridor), 수면 무호흡), 신경정신이상증상(우울증, 불안) 등 증상별 치료를 한다.⁴⁷ 많은 잠재적 disease modifying agent가 전임상 개발중이며 이러한 임상 연구에는 α -synuclein modulation, neurotoxicity, neuroinflammation, trophic cell support, genetic modulation 에 focusing한 진행중인 연구들이 있다.⁴⁷

4. 레비소체치매(Dementia with Lewy bodies, DLB)

알츠하이머 치매 다음으로 흔한 치매로 전체 치매의 약 4~30%에 해당하며, 개정된 DLB consensus criteria는 분명

Table 2. Diagnostic Criteria for Multiple System Atrophy (Modified from Gliman et al)

	Parkinsonism (MSA-P)	Cerebellar (MSA-C)	Autonomic symptoms
A sporadic progressive, adult (>30 yrs)-onset disease characterized by:			
Definite	Pathology proven: widespread and abundant cerebral α -synuclein-positive glial cytoplasm, Neurodegenerative changes in striatonigral or olivopontocerebellar region		
Probable (autonomic failure + parkinsonism or Cerebellar)	Poorly levodopa responsive parkinsonism	Cerebellar syndrome	Urinary incontinence (with erectile dysfunction in men) or an orthostatic decrease in BP at least 30 mmHg systolic or 15 mmHg diastolic within 3 min of standing)
Possible (parkinsonism or cerebellar + autonomic failure + at least on of additional feature)	Parkinsonism and 1 of the following: -Rapidly progressive parkinsonism -Poor levodopa response -Recurrent falls \leq 3yr of motor onset -Recurrent Choking \leq 5yrs onset -Babinski sign with hyperreflexia -Stridor -Cerebellar syndrome -MRI: atrophy of the putamen, pons, MCP, or cerebellum -FDG-PET: hypometabolism in the putamen, brain stem, or cerebellum	Cerebellar syndrome and 1 of the following: -Babinski sign with hyperreflexia -Stridor -Parkinsonism -MRI: atrophy of the putamen, pons, MCP, or cerebellum -FDG-PET: hypometabolism in the putamen -SPECT or PET: presynaptic nigrostriatal dopaminergic denervation	Urinary urgency or frequency, incomplete bladder emptying, erectile dysfunction in men, or a substantial orthostatic BP decline that does not meet the level required for probable MSA

*parkinsonism : slowness of movements, rigidity, and tendency to fall,

cerebellar syndrome: wide-based gait, uncoordinated limb movements, action tremor and nystagmus

하게 임상적, 진단적 biomarker로 구분하고, 이러한 결과들을 해석할 수 있는 방법에 대한 지침을 주고 있다.⁴⁸

1) Probable and possible DLB의 임상진단을 위한 revised criteria

임상증상(Clinical features)

필수 임상증상으로는 정상적으로 사회적, 직업적 기능 혹은 일상 생활을 유지하는데 방해를 줄 정도의 진행성 인지 기능장애가 있으면서, 초기 단계에는 반드시 기억장애가 있을 필요는 없으나 질병이 진행되면서 기억장애가 분명해져야 한다. 인지검사상에서 집중력, 집행기능, 시각지각기능에 이상이 있는 경우가 뚜렷하며 특히 초기에 나타날 수 있다. Core clinical feature로는 임상 증상 중 초기에 전형적인 3가지 증상인 (1)인지변동, (2)반복적인 환시, (3)렘수면행동 장애가 나타나며 이후에도 3가지 증상은 지속되며, (4)하나 이상의 자발양상의 주요한 파킨슨증이 있다. Supportive clinical feature로는 심한 항정신계약물 감수성, 자세불안정, 반복적 넘어짐, 실신, 심한 자율신경이상증상(변비, 기립성저혈압, 요실금), 과다수면, 후각저하, 환각, 체계화된 망상, 무감동, 불안, 우울증이 있다.

생체지표(Biomarkers)

Indicative biomarkers에는 (1)SPECT or PET상에 기저핵에서 dopamine transporter uptake 의 감소, (2)123iodine-MIBG myocardial scintigraphy상에서 uptake감소, (3)수면다원검사상에서 근긴장 소실이 없는 렘수면장애가 있다. Supportive biomarkers에는 (1)CT/MRI상에서 상대적 medial temporal lobe은 보존, (2)SPECT나 PET영상에서 전체적으로 낮은 섭취와 후두엽 활성의 감소 ± FDG-PET 영상에서 cingulate island sign (3) prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/ theta range 가 있다.

Probable DLB

Indicative biomarker 동반 유무와 상관 없이 2개 이상의 core clinical feature가 있거나, (2)한 개 이상의 core clinical feature가 있는 경우에는 한 개 이상의 indicative biomarkers가 있는 경우 진단될 수 있으며, 단지 biomarker하나만으로 probable DLB를 진단할 수 없다.

Possible DLB

Indicative biomarker의 증거는 없지만 DLB의 한 개 이상의 core clinical feature가 있거나 (2)한 개 이상의 Indicative biomarker가 있지만 core clinical feature는 없는 경우에 해당한다.

레비소체치매의 진단가능성이 없는 경우

(1)임상양상을 일부나 전부 설명할 수 있는 뇌혈관질환을 포함한 뇌질환이나 다른 신체질환이 있을 때 혹은 (2)파킨슨 증상이 유일한 core clinical feature로서 심한 치매단계에서 처음 나타날 때 이다.

레비소체치매는 치매가 파킨슨증 발생 이전이나 같은 시기에 나타났을 때 진단된다. 파킨슨병치매의 용어는 이미 파킨슨병이 확진된 상태에서 발생한 치매를 기술할 때 사용해야 한다. 레비소체치매와 파킨슨병치매의 구분이 필요한 여러 연구들에서는, 치매발생과 파킨슨증 발생 시간 간격의 '1-year rule'이 계속 추천되고 있다.

2) 레비소체치매의 치료⁴⁹

운동증상의 치료 중 레보도파 단독치료로 1/3의 환자에서는 운동증상의 호전이 있었으나 1/3에서는 정신증상의 악화가 있었으며, zonisamide는 하나의 phase 2 randomised control trial 에서 효과가 있었다. 비운동성 증상에 대한 치료는 파킨슨병과 비슷하며, 주간 졸림증에서는 modafinil, armodafinil을 사용할 수 있으나, 무감동이나 인지 변동의 치료는 어렵다. 치매에 대한 치료로 cholinesterase inhibitors 인 rivastigmine과 donepezil은 레비소체치매에 있어서 class I evidence이다. 정신병증에 대해서는 유발약 및 파킨슨약제를 끊고, clozapine, quetapine등의 약제가 부작용에 유의 하면서 처방 할 수 있으나, 전형적 잠재적 D2 blocking 항정신계 약물은 피해야 한다.

결론

α -synucleinopathies의 임상 특징은 광범위 하여 운동증상뿐 아니라, 자율신경이상 등을 포함한 비운동증상 등이 운동 증상 이전에 이미 나타날 수 있다. 파킨슨병 및 관련 질환의 증상 및 징후의 다양성에 대한 이해가 증가함에 따라 진단 기준에 대한 재평가가 이루어졌다. 임상증상, 실험실 검사, 영상 검사등을 통해 특징적인 운동증세에 앞서 이러한 질환을 조기에 진단 할 수 있는 biomarker에 대한 지속적 연구

가 이루어 지고 있다. 치료에 있어서는 아직까지는 α -synucleinopathies에 대한 disease-modifying therapies가 없으며, 운동증상에 대한 증상적 치료가 주가 되며 비운동증상에 대해서는 약물 치료가 더욱 어렵다. 또한 운동증상에 대해서도 파킨슨병을 제외한 다계통위축증 및 레비소체치매에서는 약물로 증상 조절이 더욱 어려운 경우가 많다. 본 증설을 통해 최근 α -synucleinopathies의 revised clinical criteria 및 다양한 증상 치료에 대해 알아보려고 했다.

References

- McCann H, Stevens CH, Cartwright H, Halliday GM. α -Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20 Suppl 1:S62-67.
- Savica R, Boeve BF, Mielke MM. When Do α -Synucleinopathies Start? An Epidemiological Timeline: A Review. *JAMA Neurol* 2018;75:503-509.
- Kim WS, Kågedal K, Halliday GM. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimers Res Ther* 2014;6:73.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-181.
- Kovács T, Papp MI, Cairns NJ, Khan MN, Lantos PL. Olfactory bulb in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003;18:938-942.
- Petrovitch H, Abbott RD, Ross GW, Nelson J, Masaki KH, Tanner CM, et al. Bowel movement frequency in late-life and substantia nigra neuron density at death. *Mov Disord* 2009;24:371-376.
- Postuma RB, Iranzo A, Hogl B, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Manni R, et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol* 2015;77:830-839.
- Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, Wu T. Survival in synucleinopathies: A prospective cohort study. *Neurology* 2015;85:1554-1561.
- Ahlskog JE. *Parkinson's Disease Treatment Guide for Physicians*. New York: Oxford University Press, 2009.
- Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123 (Pt 2):331-339.
- Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67-72.
- Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* 2014;9:e89741.
- Tison F, Wenning GK, Quinn NP, Smith SJ. REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:379-380.
- Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005;65:247-252.
- Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Masaki KH, et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 2007;22:1581-1586.
- Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 2004;251 Suppl 7:vii18-23.
- Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 2009;73:1752-1758.
- Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:646-651.
- Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000;15:669-677.
- Bower JH, Grossardt BR, Maraganore DM, Ahlskog JE, Colligan RC, Geda YE, et al. Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2105-2113.
- Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388-393.
- Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, Yokota N, Hamamoto M, Aida S, et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1995;45:709-712.
- Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010;75:494-499.
- Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ, Shepard JW, Silber MH, Ferman TJ, et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med* 2007;8:60-64.
- Savica R, Grossardt BR, Carlin JM, Icen M, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Anemia or low hemoglobin levels preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2009;73:1381-1387.
- Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63:167-173.
- Alonso A, Rodríguez LA, Logroscino G, Hernán MA. Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a pro-

- spective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:671-674.
28. Behari M, Srivastava AK, Das RR, Pandey RM. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *J Neurol Sci* 2001;190:49-55.
 29. Kirchlhof 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.
 30. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
 31. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Jama* 2020;323:548-560.
 32. Pasquini J, Ceravolo R, Qamhawi Z, Lee JY, Deuschl G, Brooks DJ, et al. Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: a clinical and neuroimaging study. *Brain* 2018;141:811-821.
 33. 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;30:1591-1601.
 34. Suwijn SR, van Boheemen CJ, de Haan RJ, Tissingh G, Booij J, de Bie RM. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. *EJNMMI Res* 2015;5:12.
 35. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:1248-1266.
 36. Espay AJ, Lang AE. Common Myths in the Use of Levodopa in Parkinson Disease: When Clinical Trials Misinform Clinical Practice. *JAMA Neurol* 2017;74:633-634.
 37. Chou KL, Stacy M, Simuni T, Miyasaki J, Oertel WH, Sethi K, et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord* 2018;51:9-16.
 38. Pessoa RR, Moro A, Munhoz RP, Teive HAG, Lees AJ. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr* 2018;76:840-848.
 39. LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, Isaacson SH, Fernandez HH, Lew M, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;18:145-154.
 40. Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2017;74:1412-1418.
 41. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180-198.
 42. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2015;372:249-263.
 43. Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2012;11:361-368.
 44. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-676.
 45. Köllensperger M, Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, Sawires M, Scherfler C, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008;23:1093-1099.
 46. Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, et al. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2019;34:975-984.
 47. Burns MR, McFarland NR. Current Management and Emerging Therapies in Multiple System Atrophy. *Neurotherapeutics* 2020. doi:10.1007/s13311-020-00890-x.
 48. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89:88-100.
 49. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia *Lancet Neurol* 2020;19:157-169.