

이차성 파킨슨증후군 환자의 진단적 접근



양 희 준

울산의대

Secondary Parkinsonism

Hui-Jun Yang, MD, PhD

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

In addition to idiopathic Parkinson's disease and degenerative parkinson-plus syndrome, there is a range of secondary symptomatic forms of parkinsonian syndrome. Secondary parkinsonism is a heterogeneous group of diseases including (1) drug-induced parkinsonism, (2) vascular parkinsonism, (3) normal pressure hydrocephalus, and (4) toxic parkinsonism. Secondary parkinsonian syndromes due to metabolic disorders, trauma, infectious-postinfectious diseases, malignancies, and other structural brain lesions also have been reported. Symmetric presentation of motor symptoms, poor response to dopaminergic medications, a sudden or subacute onset of extrapyramidal symptoms, young age onset, and the absence of parkinsonian nonmotor features (i.e. rapid eye movement sleep behavior disorder, hyposmia, or constipation) should alert neurologist to take account of alternative diagnoses other than idiopathic Parkinson's disease. However, the clinicians might expect that meticulous examination and laboratory work-ups can reveal the etiology of secondary parkinsonism, which is occasionally not the case. In this review, we will discuss the most common causes and characteristic clinical manifestations of secondary parkinsonism, and further consideration is given to present practical guidance focusing on diagnostic and therapeutic relevance.

Key Words: Parkinsonism, Vascular, Iatrogenic, Normal pressure hydrocephalus, Basal ganglia

1. 임상 현장에서의 이차성 파킨슨증

이차성 파킨슨증(secondary parkinsonism) 또는 이차성 파킨슨 증후군은 특발성 파킨슨병(idiopathic Parkinson's disease)과 파킨슨-플러스 증후군(parkinson-plus syndrome)의 감별 및 배제 진단으로 실제 진료 현장에서 예상보다 자주 접하게 되는 질환군이다.¹ 대표적인 이차성 파킨슨증으로는 (1) 약물-유발성 파킨슨증(drug-induced parkinsonism), (2) 혈관성 파킨슨증(vascular parkinsonism), (3)

정상압 수두증(normal pressure hydrocephalus), (4) 독성 파킨슨증(toxic parkinsonism) 등을 들 수 있으며, 이외에도 감염성 질환, 대사성 질환, 반복적인 두부 외상, 종양 및 기타 뇌내 병변 등 여러 기전에 의한 이차성 파킨슨증이 보고되고 있다.²⁻⁵ 그러나 약물-유발성 파킨슨증 및 혈관성 파킨슨증 등의 예외적 경우를 제외하면 다른 이차성 파킨슨 증후군들의 경우 유병률 및 발병률 등 역학적 자료는 매우 제한적이다.⁶⁻¹⁰

이차성 파킨슨증과 특발성 파킨슨병은 서로 다른 질병 경과 및 치료 반응을 보이며, 특히 일부 이차성 파킨슨증 환자의 경우에 원인 질환에 대한 치료적 개입에 의해 환자의 증상을 호전 시키거나 예후를 개선할 수 있다. 따라서 이차성 파킨슨증을 초기에 진단하고 원인 질환을 판명하는 것은 임상적으로 중요한 의미를 가지며, 이에 이차성 파킨슨증과 특발성 파킨슨병을 감별하기 위하여 각종 신경학적 특성 및 임상

Hui-Jun Yang, M.D.

Department of Neurology, Ulsan University Hospital,
University of Ulsan College of Medicine
877 Bangeojinsunhwan-dong, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea
Tel: +82-52-250-8637 Fax: +82-52-250-7088
E-mail: yanghuijun@uuh.ulsan.kr

검사들이 제안된 바 있다 (표 1).^{3,5} 병력 상 갑자기 또는 아급성으로 발생하거나, 환자의 초기 파킨슨증 발현이 대칭적이고 특발성 파킨슨병에서 자주 동반되는 몇몇 비운동 증상들이 없으며 레보도파 등 항파킨슨 약제에 대한 반응이 제한적일 경우에 이차성 파킨슨증을 의심해 볼 수 있다. 임상 검사로는 후각 검사가 정상이고 도파민 운반체(dopamine transporter; DAT) 핵의학 영상검사가 정상일 경우에 특발성 파킨슨병의 가능성은 매우 낮다. 그러나 이차성 파킨슨증은 여러 다양하고 이질적인 원인질환에 의해 일어나는 데다, SWEDDs (scans without evidence of dopaminergic deficits) 환자군처럼 특발성 파킨슨병과 유사한 운동 증상을 보이는 경우도 있어,^{11,12} 실제 현장에서 내과적 또는 근골격계 기저질환들을 가진 고령의 환자를 진료할 때 특발성 파킨슨병과 이차성 파킨슨증의 구분이 항상 용이하지는 않은 것이 사실이다. 이에 본 종설에서는 약물-유발성 파킨슨증, 혈관성 파킨슨증 등 이차성 파킨슨 증후군을 일으킬 수 있는 다양한 원인들을 포함하여 실제 환자에서의 진단 및 관리 원칙을 살펴보고자 하였다. 단, 유전적 원인에 의한 파킨슨 증후군은 논의에서 제외하였다.

2. 약물-유발성 파킨슨증

약물-유발성 파킨슨증 또는 의인성 파킨슨증(iatrogenic parkinsonism)은 1950년대 도파민 수용체 차단 효과를 가지는 전형적 항정신병 약물들(typical antipsychotic drugs)이 조현병 환자의 치료에 도입되면서 알려졌다. 정확한 유병률은 진단 상의 어려움으로 연구마다 차이가 있으나 이탈리아 Bruneck 지역의 인구 기반 연구에서는 약물-유발성 파킨슨증의 유병률을 1.7%, 특발성 파킨슨병 유병률을 4.5%로 보고한 바 있다.⁴⁻⁷ 다른 지역사회 기반 연구에서는 약물-유발성 파킨슨증의 유병률을 2.7%로 보고하였는데 이는 이차성 파킨슨증 중에서 약물-유발성 파킨슨증이 가장 많은 원인을 차지할 것임을 시사한다.⁵

서동, 강직, 진전 등의 추체외로 증상(extrapyramidal symptom)을 유발할 수 있는 약제로는 전형적 또는 비전형적 항정신병 약제, 일부 위장관 약제 및 갑상선 차단제 등이 있으며 항간질약제 중에서는 발프로익 산이 특히 약물-유발성 진전증과 자주 관련된다.^{13,14} 정신질환의 진단 및 통계 편람 제 5판(the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition; DSM-V)에 따른 약물-유발성 파킨슨증의 진단 기준은 특정 약물(통상 항정신병 약제)을 새로 시작하거나 용량을 증량한 후 수 주 이내에 안정 시 진전, 강직, 서동 또는 무동증이 발생한 경우로 정의되며, 서동증의 유무가 약물-유발성 파킨슨증의 진단에 반드시 요구되지는 않는다.⁷ 호발 인자는 고령, 여성, 인지기능 저하 등으로 약물-유발성 파킨슨증은 특발성 파킨슨증에 비해 양측성으로 진전이나 강직, 서동을 보이는 경우가 많고 다수 환자에서 자세 반사 저하 또는 보행 장애가 경하거나 없다. 또한, 입 주위 근육에서 3~5 Hz로 빠르고 규칙적인 진전을 보이는 rabbit 증후군("rabbit syndrome")은 약물-유발성 파킨슨증의 특징적인 증상 중 하나이다.^{5,13}

약물-유발성 파킨슨증의 예후는 다양하나 다른 이차성 파킨슨 증후군들에 비교하면 대체로 양호하다. 다만, 원인 약제를 중단할 경우 수주 또는 수개월에 걸쳐 가역적으로 호전되는 것으로 알려져 있으나, 일부 환자에서는 증상 호전에 1년 이상 경과한 경우도 보고되어 주의를 요한다. 올란자핀, 리스페리돈 등의 비전형 항정신병 약제에서도 이차성 파킨슨증이 상당수 환자에서 발생하며, 만약 환자의 정신건강의학적 기저 질환으로 인해 항정신병 약제를 완전히 중단할 수 없을 경우 추체외로 증상 발생 빈도가 비교적 낮은 것으로 알려진 퀘티아핀(quetiapine) 또는 클로자핀(clozapine)으로 점차 변경해 볼 수 있다(표 2).¹³⁻¹⁵

3. 혈관성 파킨슨증

기저핵, 중뇌 또는 주변 다른 뇌조직과 연계되는 백질 부위

표 1. 이차성 파킨슨증을 시사하는 신경학적 증상 및 임상 검사.^{3,5}

Molho and Factor (2000)	Klebe (2014)
(1) onset at young age(< 40 years)	(1) a sudden onset of extrapyramidal symptoms
(2) sudden onset	(2) the body symmetry of symptoms
(3) rapid progression	(3) low or no clinical response to dopaminergic drugs
(4) symptoms beginning after initiation of certain medications	(4) the absence of non-motor PD symptoms
(5) static course	(5) the presence of associated symptoms other than the characteristic key features
(6) atypical features on examination (nonparkinsonian)	(6) a normal SPECT of the dopamine transporter
(7) poor response to antiparkinsonian medications	

등의 뇌경색 또는 뇌출혈 병변에 의해 유발되는 파킨슨증은 앞서 논의한 약물-유발성 파킨슨증과 함께 여러 이차성 파킨슨증 중에서 상대적으로 자주 접하게 되는 증후군이다. 기존 연구들에 따르면 뇌혈관 질환에 의해서 파킨슨 증상이 일어나는 경우는 3~6%까지 보고되었고, 대규모 뇌졸중 레지스트리 연구에서 혈관성 파킨슨증의 유병 빈도를 조사하였을 때 3.7%로 알려졌다.^{3-5,8}

1929년 Macdonald Critchley는 short-stepped gait, pseudobulbar manifestation, dementia, incontinence, pyramidal sign 등의 증상을 특발성 파킨슨병과 구분되는 동맥경화성 파킨슨증(arteriosclerotic parkinsonism)의 특성으로 보고하면서 1929년 혈관성 파킨슨증의 개념을 최초로 제시하였으며,¹⁶ 이후 1980년대부터 이어진 영상의학, 역학 및 신경병리적 연구를 통해 혈관성 뇌질환이 특발성 파킨슨병과는 상이한 양상의 파킨슨 증후군을 유발할 수 있다는 점이 인정되었다.⁹ 그러나 Winikates 등 (1999) 및 Zijlmans 등 (2004)에 의해 혈관성 파킨슨증의 정의를 명료하게 정하고 각 아형을 분류하려는 시도가 있었음에도,^{16,17} Kurt Jellinger가 혈관성 파킨슨증에 대해 “one of the most controversial concepts in the field of neurology”라고 지적하였을 정도로 현재까지 혈관성 파킨슨증에 대한 정확한 정의 및 병인에 대해 많은 논란이 있다.^{10,16-18} Vizcarra 등은 혈관성 파킨슨증이라는 개념의 전반적인 불명료성에 대해 논하면서, 혈관성 파킨슨증으로 진단

되었던 상당수의 환자의 원인 질환이 실제로 뇌혈관성 병인에 의하지 않으며(pseudovascular), 임상상이 엄밀하게 파킨슨 증후군도 아니다(psuedoparkinsonism)라고 비판한 바 있다.¹⁹ 최근 2018년 발표된 Expert working group recommendation에서는 Zijlmans 등 (2004)와 유사한 방식으로 (1) acute/subacute post-stroke subtype, (2) insidious onset subtype, (3) mixed or overlapping syndromes of vascular parkinsonism with Parkinson's disease or other neurodegenerative parkinsonisms의 3가지 분류를 제안하였다.^{10,17}

Zijlmans 등 (2004) 및 Expert working group recommendation (2018)의 혈관성 파킨슨증 분류에서 공통되는 점은 (1) 기저핵, 시상 또는 중뇌의 특정 단일 뇌경색증에 의해 반대측에 급성으로 발생하는 파킨슨 증후군(acute-onset, unilateral presentation)과 (2) 백질이나 경계부위에 광범위하게 진행된 소혈관질환에 의해 주로 하지 보행 장애로 점진적-만성적으로 발생하는 파킨슨 증후군(insidious onset, bilateral “lower-body” presentation)에 대한 구분이다.^{10,16-18} 전자인 acute/subacute post-stroke subtype의 경우 특발성 파킨슨병과 임상 증상이 상대적으로 유사하며 뇌영상 검사에서 관련되는 반대측 기저핵 또는 중뇌 주변의 전략적 급성 또는 아급성 뇌혈관 병변이 있을 경우 진단에도움이 된다. 일반적으로 혈관성 파킨슨증 환자는 특발성 파킨

표 2. 항정신병 약제의 추체외로 부작용 위험성 및 각 약제의 클로르프로마진 등가 용량 환산표. Modified from Ondo (2010).¹⁴

추체외로 증상의 위험성 (risk of extrapyramidal symptoms)	약물명 (drug)	등가 용량 (dose equivalence)*
고위험군(high risk)	Haloperidol	2 mg
	Fluphenazine	2 mg
	Prochlorperazine	15 mg
	Risperidone	2 mg
	Pimozide	2 mg
	Droperidol	4 mg
	Thioridazine	10 mg
	Olanzapine	4 mg
중등도 위험군 (medium risk)	Ziprasidone	60mg
	Aripiprazole	7.5 mg
	Promazine	100mg
저위험군 (low risk)	Clozapine	50 mg
	Quetiapine	75 mg

* Woods (2003)에 따라 전형적 항정신병 약제인 경구 클로르프로마진 100mg을 기준으로 함 (dose equivalent to 100mg of oral chlorpromazine)¹⁵

손병 환자에 비해 레보도파에 의한 증상 호전 정도가 낮은 편이나, acute/subacute post-stroke subtype에서는 일시적이거나 심지어 상당 기간 지속되는 레보도파 반응 사례가 보고되기도 한다.^{4,18} 후자인 뇌백질 소혈관 질환(small vessel disease)에 의한 insidious onset subtype은 전자보다 흔하며 특발성 파킨슨병과는 차별되는 양측성 보행 장애 및 자세 반사 저하, 통칭 “lower-body” parkinsonism을 질병 초기부터 보이는 경우가 많고 일반적으로 레보도파 치료에 잘 반응하지 않는다.^{5,10}

전술한 바와 같이 혈관성 파킨슨증을 일으킨 원인 질환, 즉 전략적 기저핵-뇌간 뇌경색 또는 소혈관 질환의 유무에 따라 임상 양상, 진단 및 치료에 대한 반응이 서로 다르므로, 혈관성 파킨슨증의 감별에는 자세한 병력 취취 및 신경학적 검진과 함께 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI) 검사, 도파민 수용체 핵의학 검사 등의 신경영상 검사가 반드시 필요하다.

4. 정상압 수두증

1965년 정상 뇌척수압을 가지는 증상성 수두증(Hakim-Adams syndrome; Hydrocephalic dementia)에 대해 Adams와 Hakim이 보고한 이후, 보행 장애(gait difficulty), 진행성 인지 저하(progressive cognitive decline) 및 요실금(urinary incontinence) 등 배뇨 장애의 고전적인 삼주징(triad)이 있으면서 뇌영상 검사 상 뇌실의 팽창이 있고 뇌척수액 검사 시 뇌척수압이 정상일 경우 특발성 정상압 수두증(idiopathic NPH)의 진단이 유력하다.^{2,21} 단, 지주막하 출혈, 세균성 뇌수막염 및 뇌 외상에 의한 이차성 수두증을 배제할 필요가 있다.

임상적으로 정상압 수두증의 임상 증상은 insidious onset subtype의 혈관성 파킨슨증과 매우 유사한 양측성의 보행 장애 및 “lower-body” parkinsonism으로 나타나며 안정 시 진전 또는 상지의 서동이나 강직이 동반되는 경우는 드물다. 정상압 수두증의 뇌영상 검사, 특히 뇌 MRI가 진단에 중요한 역할을 하는데 측뇌실 및 제 3뇌실의 원형 확장(rounding of the lateral and third ventricles) 및 뇌실 주변의 고신호 캡(periventricular hyperintensity “capping”)이 있는 교통성 수두증(communucating hydrocephalus)의 소견을 보이고, 측뇌실의 전각(anterior horn)간 최대 거리와 같은 단면에서의 두개골의 최대 직경(maximal internal diameter of the skull) 간의 비율인 Evans 지표(Evans' index)가 0.30 이상일

경우 진단에 도움이 된다.^{3,21,22} 특히 두정상(vertex) 부위에서 비대칭적으로 지주막하공간이 확장된 수두증(disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus; DESH) 및 뇌량의 상방 굴곡 및 박형화(upward bowing-thinning of corpus callosum)가 동반되면 정상압 수두증 진단을 좀더 시사하는 것으로 알려져 있다(그림 1).²¹⁻²³

정상압 수두증의 정확한 병인은 아직 불분명하나 뇌척수액이 배액되는 통로의 저항 상승이 수두증의 진전에 관련되는 것으로 추정되며, 요추 천자 후 뇌척수액 배액 검사를 시행하면 정상압 수두증의 진단 및 치료에 모두 도움이 된다. 통상 (1) 30~50 ml의 뇌척수액을 즉각 배액하여 보행 장애의 임상 증상을 확인하는 대량 배액 요추 천자 검사(high-volume lumbar tap test) 및 (2) 척수강 내에 배액관을 삽입하여 72시간 동안 연속적으로 뇌척수액을 제거한 후 증상 호전을 관찰하는 외부 뇌척수액 배액술(external cerebrospinal fluid drainage)의 두 가지 방식으로 뇌척수액 배액 검사를 시행한다.^{3,5,21} 해당 검사에서 유의미한 증상 호전이 있었을 경우 뇌실-복강 단락술(ventriculo-peritoneal shunt)을 수술적 치료로 고려할 수 있다. 단, 뇌실-복강 단락

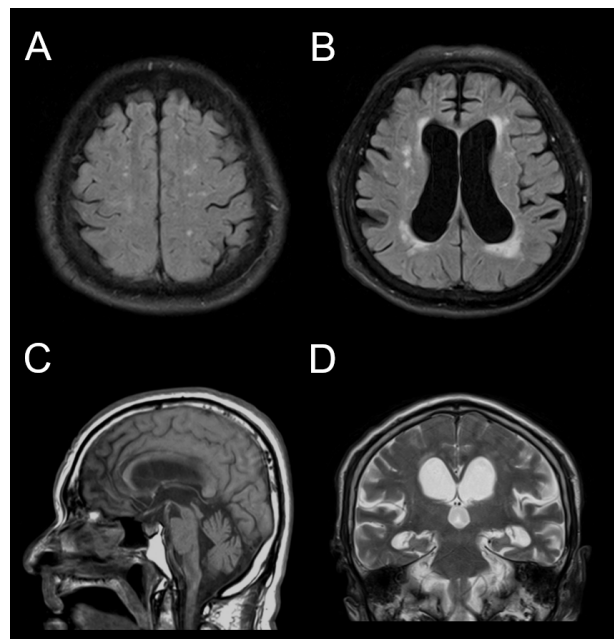


그림 1. 정상압 수두증 환자의 뇌 자기공명영상 소견. (A) packed gyri with minimal sulcation, (B) ventricular enlargement disproportionate to the degree of surrounding atrophy, (C) upward bowing of corpus callosum, (D) steeper callosal angle.

술의 시행 이후 다시 보행 및 인지 증상이 악화되는 환자들이 있으며 후시적으로 알츠하이머 병 또는 진행성 핵상 마비 등의 신경퇴행성 뇌질환이 진단되는 경우가 있어 수술적 치료의 적응에 유의하여야 한다.²⁰

5. 독성 파킨슨증

파킨슨증과 관련하여 가장 유명한 신경 독성 물질 중의 하나가 1-메틸-4페닐-1,2,3,6-테트라히드로피리딘, 통칭 MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 일 것이다. 1980년대 캘리포니아 지역의 마약 중독자 일부에서 불법 약물의 투여 후에 파킨슨 증상이 발생함이 알려지면서, 역학 조사를 거쳐 마약 제조 과정 중 불순물로 발생한 MPTP가 해당 증상의 원인 물질로 확인되었다.^{24,25} MPTP의 대사 산물인 N-methyl-4-phenyl pyridinium 이온(MPP+)이 사립체 호흡사슬의 복합체 I을 억제하여 중뇌 흑색질의 도파민성 신경세포에 선택적인 독성을 보이며, 현재까지 MPTP는 파킨슨병 동물 모델에 가장 광범위하게 사용되는 물질 중 하나이다.²⁴

MPTP 이외에도 망간, 수은 및 납 등의 중금속(heavy metal), 시안화물(cyanide), 일산화탄소(carbon monoxide), 살충제(pesticide), 유기용제(solvent) 등의 환경 노출과 특

발성 파킨슨병 또는 이차성 파킨슨증과의 역학적 연관성이 연구되고 있으며 특히 주목할 만한 물질은 망간이다.^{2,5,26}

1837년 James Couper에 의해 처음 보고된 망간 중독증(managanism)은 중금속 노출에 의한 이차성 파킨슨증 중에서는 가장 흔한 증후군이다. 망간은 대체로 기도에 의한 흡입으로 흡수되며 일부가 경구를 통해 위장관에서 흡수되며(그림 2),²⁶⁻³⁰ 망용접(welding), 망간 배터리 제조, 망간 광산 근로 등의 직업적인 노출 외에도 간경변증, 에페드론(ephedrone) 남용, 장기간 비경구 정맥 영양(total parenteral nutrition) 유지 등의 경우에도 발생할 수 있다.^{1-3,26,27}

망간에 의한 이차성 파킨슨증은 주로 대칭적인 서동 및 강직을 보이고 초기부터 구음 장애, 보행 장애 및 안면-사지의 근긴장 이상증(dystonia)이 동반되는 경우가 많다. 보행장애 및 하지 원위부 근긴장 이상증이 두드러질 경우 망간중독증의 특징적인 발끝으로 닭의 걸음걸이와 같이 걷는 소견("cock walk")를 보일 수 있다.^{3,5,26-28} 신경영상학적으로는 뇌 MRI의 T1강조 영상에서 특징적인 양측 담창구 고신호 소견(pallidal T1 hyperintensity)으로 나타나며, 도파민 운반체 핵의학 검사에서는 일부 연구에서 대칭적인 도파민 섭취의 전반적 저하가 보고되기도 하였으나 대체로 정상 소견을 보인다.²⁸⁻³²

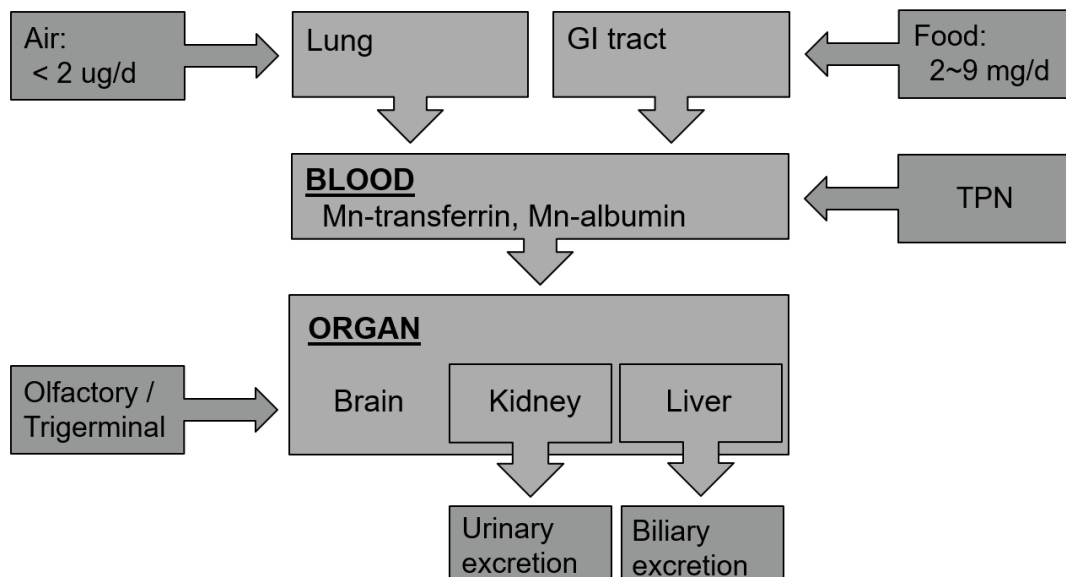


그림 2. 망간의 흡수 및 체내 대사과정.²⁹⁻³¹

6. 감염성, 대사성, 외상성 및 기타 뇌내 질환에 의한 파킨슨증

감염성 또는 감염 후 발생한 이차성 파킨슨증은 특히 20세기 초반에 유행한 기면성 뇌염 (encephalitis lethargica; EL)이라는 역사적 범유행전염병 사례로 유명하다. 바이러스 감염에 의한 것으로 추정되는 기면성 뇌염은 이후 대유행 이후 10여년 이상 가장 중요한 파킨슨증 진단의 원인이었으며, 인플루엔자 바이러스에 의한 것으로 추측되나 확실한 병원균은 확정되지 않았다. 기면성 뇌염 환자들은 강직 및 서동, 과도한 졸림, 안구운동 발작(oculogyric crisis), 행동장애, 근긴장 이상증 등의 증상을 보였다. 환자의 추체외로 증상은 레보도파에 호전되었으나 레보도파 과다운동증(levodopa-induced dyskinesia) 등의 운동 합병증(motor complication)이 통상적인 특발성 파킨슨병 환자보다 초기에 발생하는 경우가 많은 것으로 알려졌다.²⁻⁵ 역사적 사례 외에 현대에서 감염에 의한 이차성 파킨슨증의 가장 흔한 원인으로는 후천성 면역결핍증(Acquired Immune Deficiency Syndrome; AIDS) 환자 중에서 발생하는 인간 면역 결핍 바이러스 뇌병증(human immunodeficiency virus encephalopathy, HIV encephalopathy)에 의한 파킨슨증이 있다. 다른 이차성 파킨슨증의 감염성 원인으로는 mycoplasma 감염, 일본 뇌염, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus 등에 의한 바이러스성 뇌염증, JC virus에 의한 진행성 다초점 백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) 및 Whipple's disease가 있으며, mump 감염 후 기저핵의 석회화 및 파킨슨증 동반이 보고된 경우도 있었다.¹⁻³ HIV 뇌병증 외에도 면역 저하자에서 톡소플라스마, 크립토콕쿠스 등이 기저핵 또는 중뇌를 침범함으로써 파킨슨 증상을 보이기도 한다.

다양한 종류의 대사성 질환들이 신경학적 증상으로 파킨

슨 증후군을 동반할 수 있다. 당뇨병성 케톤산증과 연관된 요독증 및 저나트륨혈증과 동반된 중심성 뇌교 수초용해증에서 부분적으로 가역적인 파킨슨증이 보고되고 있으며 갑상선기능저하증 환자의 점액부종(myxedema) 초기 증상이 파킨슨병과 혼동되는 경우가 있다. 앞서 논한 망간중독증의 한 형태로 만성간질환 환자에서 합병되는 후천성 간기저핵변경증(acquired hepatolenticular degeneration) 역시 유전성 간뇌병증인 윌슨 병(Wilson's disease)과 함께 이차성 파킨슨증의 원인으로 알려져 있으며, 대체로 무도증, 근긴장 이상증 등의 불수의적 운동장애와 동반되어 나타난다.^{31,32}

반복적으로 두부에 가해지는 손상 및 뇌진탕 등을 경험하는 권투 선수, 미식축구 선수 및 경마 기수 등에서 발생하는 것으로 알려진 만성 외상성 뇌병증(chronic traumatic encephalopathy, CTE)은 일부에서 파킨슨 증상을 동반한다.³³ 1928년 Harrison Martland에 의해 권투 선수 등에서 발생하는 punch drunk syndrome으로 알려진 이후 최근까지도 외상의 정도 및 빈도에 대해 확립된 역학적 연구는 부족한 상태이다.^{3,5} 만성 외상성 뇌병증은 파킨슨증 이외에도 자주 무감동, 우울증, 인지저하 및 치매 등의 증상을 동반하는 경우가 많다. 이외에 전이성 뇌종양 또는 림프종 등의 원발성 뇌종양, 탈수초화 질환 등의 뇌 내 구조적 병변이 기저핵, 중뇌 또는 주변 구조물을 침범한 경우에 파킨슨증이 나타날 수 있다.

7. SWEDDs

이차성 파킨슨증 중에서도 다소 특이한 위치를 점하는 증후군인 SWEDDs는 2003년 Marek 등이 처음 도입한 개념으로, 병력 및 임상 검진 상 특발성 파킨슨병으로 진단되었으나 도파민 운반체 기능 영상에서 도파민 저하가 관찰되지 않은 환자들을 칭한다.³⁴ ELLDOPA, REAL-PET, CALM-CIT,

표 3. SWEDDs (scans without evidence of dopaminergic deficits) 환자의 분류 및 원인 질환. Modified from Nin Bajaj (2010).¹¹

진전 우세 SWEDD 아형 (tremor-dominant SWEDD subtype)	비진전 우세 SWEDD 아형 (non-tremor dominant SWEDD subtype)
Adult-onset dystonic tremor	Tardive (neuroleptic) induced
Essential tremor	Vascular parkinsonism
Psychogenic tremor	Brain neoplasm
Fragile X premutation	Carbon disulphide
Valproate toxicity	Manganism
	Huntington's disease

PRECEPT 등의 대규모 임상 시험에서 특발성 파킨슨병으로 진단된 환자의 3.7 ~ 14.8%의 환자가 핵의학 영상 검사 결과 정상 소견을 보였는데, 당시 연구자들은 초기 핵의학 검사의 낮은 민감도(low sensitivity)를 의심했으나, SWEDDs 환자군의 추적 관찰에서 최초 진단 이후 수년이 경과한 상태에서 레보도파 반응이 거의 없고 도파민 수용체 영상 검사에서 지속적으로 정상 소견을 보이며 환자의 경과 상 특발성 파킨슨병과 다른 질병 경과를 보인다는 점에서 특발성 파킨슨병이 아니라고 판단하게 되었다.^{11,35} SWEDDs 환자군의 경우 근긴장이상증의 합병 유무(subtle dystonia, dystonic voice), 두부 진전, thumb extension tremor, task-specific tremor, no clear fatiguing of repetitive movements 등의 소견이 특발성 파킨슨병 환자와의 감별에 도움이 되며, 후각 저하, 렘수면 행동장애, 변비 등 파킨슨병에서 자주 관찰되는 비운동성 증상이 상대적으로 낮은 것이 여러 연구에서 알려졌다.^{12,35,36} SWEDDs 환자는 (1) 진전-우세 아형(tremor-dominant subtype)과 (2) 비 진전-우세 아형(non-tremor dominant subtype)으로 구분되며 각 아형 별로 알려진 원인 질환들은 표 3과 같다.^{11,36}

8. 결론 및 요약

이차성 파킨슨증의 원인은 매우 다양하며 약물-유발성 파킨슨증 및 혈관성 파킨슨증을 제외하면 대체로 드물게 관찰되나, 일부 이차성 파킨슨증 환자의 경우 원인 질환의 치료에 의해 가역적으로 호전될 수 있다. 따라서 서동, 강직, 및 보행장애 등의 이상운동증으로 환자가 방문하였을 때, 특발성 파킨슨병뿐만 아니라 환자의 기저 질환에 의한 이차성 파킨슨증을 염두에 두는 것이 중요하다. 환자 개인에 대한 자세한 병력 조사 및 임상상에 대한 신경학적 검진, 파킨슨증의 경과 관찰 및 레보도파 약물 반응에 대한 평가, 신경영상학적 검사 등이 원인 질환을 결정하는데 도움을 줄 수 있다.

본 종설에서는 최근의 문헌들을 참고하여 혈관성 파킨슨증 및 약물-유발성 파킨슨증을 비롯한 이차성 파킨슨증의 전반에 대해 논의하였으며, 향후 파킨슨증을 보이는 환자의 치료 및 관리에 도움이 되고자 하였다.

References

1. Ling H, Lees AJ. Secondary parkinsonism. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2015;186-196.
2. Riley DE. Parkinsonism - other causes. In: Colosimo C, Riley DE, Wenning GK (eds). *Handbook of atypical parkinsonism*. Cambridge: Cambridge University Press. 2011;99-125.
3. Molho ES, Factor SA. Secondary causes of parkinsonism. In: Adler CH, Ahlskog JE (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Current Clinical Practice. Totowa: Humana Press. 2000;211-228.
4. Höllerhage M. Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma and other insults. *Int Rev Neurobiol* 2019;149:377-418
5. Klebe S. Sekundäre Parkinson-Syndrome. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2014;15:69-75
6. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012;8:15-21.
7. Blanchet PJ, Kivenko V. Drug-induced parkinsonism: diagnosis and management. *J Parkinsonism Restless Legs Syndr* 2016;6:83-91.
8. Korczyn AD. Vascular parkinsonism—characteristics, pathogenesis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2015;11:319-326.
9. Rektor I, Rektorova I, Kubova D. Vascular parkinsonism—an update. *J Neurol Sci* 2006;248:185-191.
10. Rektor I, Bohnen NI, Korczyn AD, Gryb V, Kumar H, Kramberger MG, et al. An updated diagnostic approach to subtype definition of vascular parkinsonism - Recommendations from an expert working group. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;49:9-16.
11. Bajaj N. SWEDD for the general neurologist. *Adv Clin Neurosci Rehabil* 2010;10:30-31
12. Schwingsenschuh P, Ruge D, Edwards MJ, Terranova C, Katschnig P, Carrillo F, et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2010;25:560-569.
13. Margolesky J. Approaching drug-induced parkinsonism from a neurohospitalist perspective. *Expert Rev Neurother* 2019;19:93-95.
14. Ondo GW. Other movement disorders. In: Chaudhuri KR, Ondo GW. *Movement Disorders in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag. 2010;89-106.
15. Woods SW. Chlorpromazine Equivalent Doses for the Newer Atypical Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-667.
16. Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929;52:23-83.
17. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 1999;56:98-102.
18. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Révész T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004;19:630-640.
19. Jellinger KA. Vascular parkinsonism. *Therapy* 2008;5:237-

- 255
20. Vizcarra JA, Lang AE, Sethi KD, Espay AJ. Vascular parkinsonism: deconstructing a syndrome. *Mov Disord* 2015;30:886–894.
21. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:775–809.
22. Williams MA, Relkin NR. Diagnosis and management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract* 2013;3:375–385.
23. Ishikawa M, Oowaki H, Takezawa M, et al. Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and its implication in pathogenesis. *Acta Neurochir Suppl* 2016;122:287–290.
24. Langston JW. The MPTP Story. *J Parkinsons Dis* 2017;7: S11–S19.
25. Ballard PA, Tetrud JW, Langston JW. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology* 1985;35:949–956.
26. Guilarte TR. Manganese and Parkinson's disease: A critical review and new findings. *Environ Health Perspect* 2020; 118:1071–1080.
27. Racette BA. Manganism in the 21st century: The Hanninen lecture. *Neurotoxicology* 2014;45:201–207.
28. Racette BA, Antenor JA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Videen TO, Kotagal V, et al. [^{18}F]FDOPA PET and clinical features in Parkinsonism due to manganism. *Mov Disord* 2005;20:492–496.
29. Kim Y. Neuroimaging in manganism. *Neurotoxicology* 2006;27:369–372.
30. Kim Y, Kim JM, Kim JW, Yoo CI, Lee CR, Lee JH, et al. Dopamine transporter density is decreased in parkinsonian patients with a history of manganese exposure: what does it mean? *Mov Disord* 2002;17:568–575.
31. Kim JM, Kim JS, Jeong SH, Kim, YK, Kim SE, Kim SH, et al. Dopaminergic neuronal integrity in parkinsonism associated with liver cirrhosis. *Neurotoxicology* 2010;31:351–355.
32. Yang HJ, Park SH, Seo M, Weon YC, Kim Y. 18F-FP-CIT dopamine transporter PET findings in cirrhotic patients with parkinsonism. *Neurotoxicology* 2018;64:78–84.
33. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain* 2013;136:43–64.
34. Marek K, Jennings D, Seibyl J. Imaging the dopamine system to assess disease-modifying drugs: studies comparing dopamine agonists and levodopa. *Neurology* 2003;61:S43–S48.
35. Yang HJ, Kim YE, Yun JY, Ehm G, Kim HJ, Jeon BS. Comparison of sleep and other non-motor symptoms between SWEDDs patients and de novo Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1419–1422.
36. Soane TA, Grosset D, Lees AJ, Bajaj NPS. Scans without evidence of dopaminergic deficit: diagnosis, etiology, and management. *Curr Med Lit* 2009;25:93–103.