

이상운동질환의 최신 지견: 유전성 이상운동질환의 새로운 명명 체계, 파킨슨병의 MDS-PD 진단 기준 및 전구단계 파킨슨병 연구 진단 기준을 중심으로



양 희 준

울산대학교 의과대학 신경과학교실, 울산대학교병원 신경과

Recent update in movement disorders: New nomenclature of genetic movement disorders, MDS-PD criteria for Parkinson's disease and prodromal Parkinson's disease research criteria

Hui-Jun Yang, MD

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

To facilitate the interpretation of recent genetic studies which are accelerated by next-generation sequencing (NGS) technique, the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) task force has revised a nomenclature system for naming genetically determined movement disorders, including inherited parkinsonism, dystonia, ataxia, hereditary spastic paraparesis, chorea, paroxysmal movement disorders, neurodegeneration with brain iron accumulation, and idiopathic basal ganglia calcifications. The MDS task force for nomenclature of genetic movement disorders also has opened a dedicated online database, MDSGene, which systematically collects and curates available published genetic findings about various ranges of movement disorders. In addition, the MDS recently updated its clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease (PD) as MDS-PD criteria, and proposed the research criteria defining prodromal PD. This article reviews the recent updates and the new study findings on PD as well as other movement disorders.

Key Words: Parkinson's disease, Prodromal, Diagnostic criteria, MDSGene, Incidence

1. 이상운동질환 유전 변이 데이터베이스 (MDSGene)의 공개 및 유전성 이상운동질환 명명 체계 (nomenclature) 갱신

최근 들어 Sanger 염기서열 분석법이 가지는 분석 비용 및 분석 소요 시간 등 여러 기술적 한계를 해결하면서 대용량 염기서열의 분석이 가능케 하는 "차세대 염기 서열 분석 기술 (next generation DNA sequencing; NGS)"이 실용화되었다.¹ NGS의 도입은 유전 질환의 스크리닝 해상도를 single base pair 수준으로 극대화시키면서 분석 속도 또한 기존

Sanger 법에 비해 개선되어 다른 여러 의학 분야들과 함께 이상운동질환의 진단에서도 기존에 알려지지 않은 새로운 유전자와 및 유전 변이를 발견을 가속화하고 있다. 반면, 현행 이상운동질환 연구에 사용 중인 기존 명명 체계의 locus symbol (DYT1 등)은 해당 유전성 이상운동질환의 발병 유전자가 명확하게 확인되지 않고 염색체 상의 위치가 비정된 상태에서, 보고된 순서에 따라 차례로 부여된 것으로 유전 분석법이 현저히 진화한 현재에 와서는 혼란 및 중복, 오인, 잘못된 정보의 제공 등이 우려되는 상태이다.² 이에 따라 국제 파킨슨병 및 이상운동질환 학회 (International Parkinson and Movement Disorder Society; MDS)에서는 급속도로 증가하는 유전성 이상운동질환의 명명 체계를 갱신하고 이상운동질환과 관련된 유전 변이를 체계화시켜 제공하는 온라인 데이터베이스의 수립을 위해 task force를 발족하였으며 그 결과물로 MDS Genetic Mutation Database (MDSGene;

Hui-Jun Yang, MD

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

http://www.mdsgene.org)가 2016년 6월 MDS 20회 국제 학회에서 공개되었고,³ 유전성 이상운동질환 명명 체계 (Nomenclature of Genetic Movement Disorders)의 갱신안

이 2016년 4월 출판되었다.⁴

해당 nomenclature 갱신안의 대상 질병으로는 발병 유전자가 확립되고 해당 유전자의 검사가 가능한 유전성 이상운

PxMD-PRRT2: Data summary (filter: none)

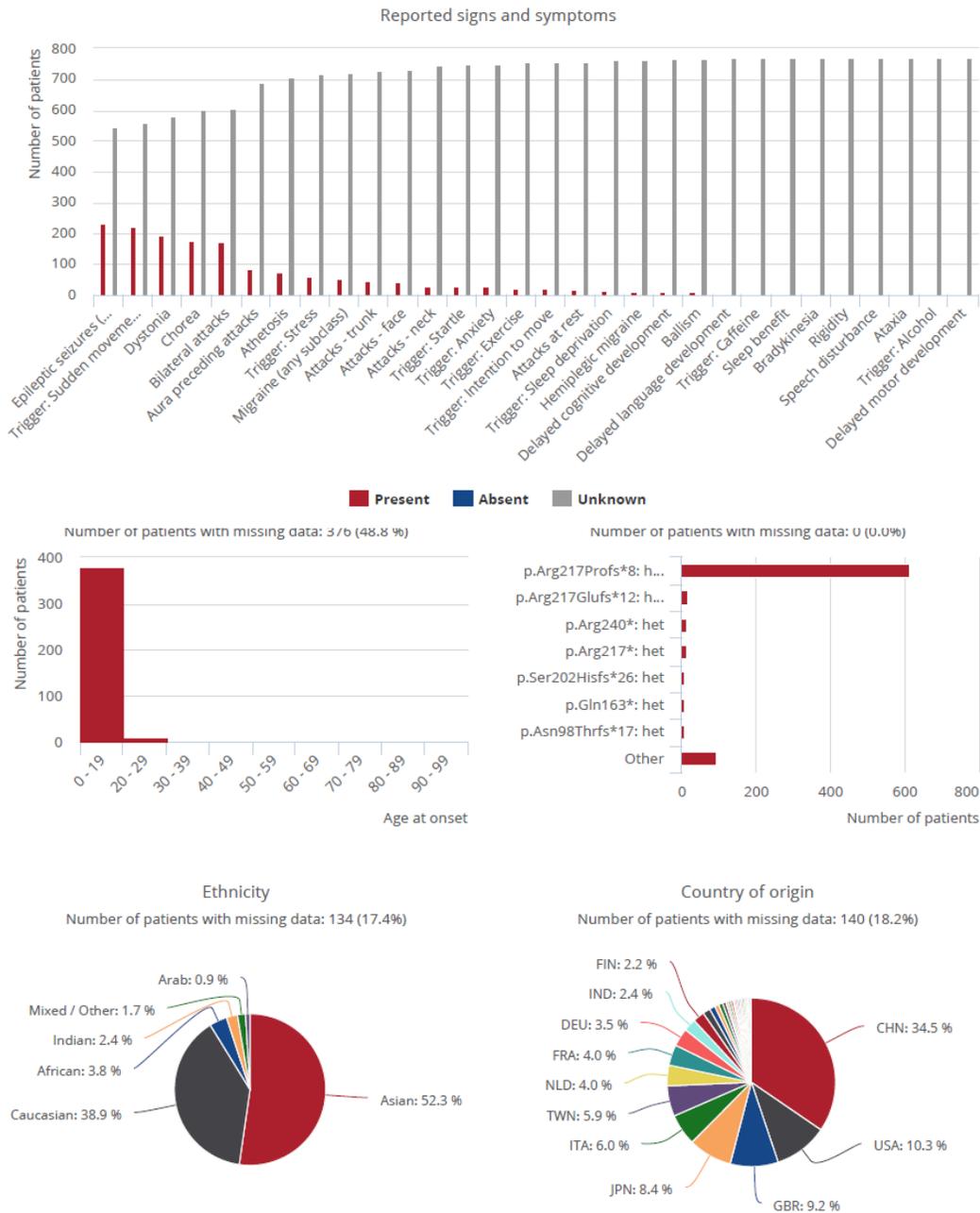


Figure 1. MDSGene 데이터베이스 상에서 제공하는 도식화된 PRRT2 유전자 정보 개요 제공례. Modified from MDSGene.org.

동질환에 한하였으며 genetically determined parkinsonism 을 비롯하여 dystonia, ataxia, hereditary spastic paraparesis, chorea, paroxysmal movement disorders, neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA), idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) 등의 질환이 포함되어 있다.⁴ 명명 체계의 개선안은 주로 다음과 같은 논지로 작성되었는데, 1) 질환의 임상적 주 증상에 따른 표현형 접두사 (phenotype-prefix)의 체계화, 2) 숫자 접미사 (number suffix)를 유전자 명으로 변경, 3) 발병 유전자와 risk factor 유전자의 분리, 4) locus symbol의 부여를 위해 필요한 evidence 수준의 상향 등이 그것이다.

상기 유전성 이상운동질환 명명 체계 갱신과 함께 유전성 이상운동질환의 전자 데이터베이스 구축이 병행되었고 이의 결과물은 MDSGene 데이터베이스는 기존의 온라인 이상운동질환 데이터베이스인 PDmutDB (엔트워트 대학교 분자유전학과), The Parkinson's disease mutation database (라이든 대학교 파킨슨병 연구소), PDGene (마이클 J. 폭스 재단)⁵와 다르게 파킨슨병을 포함한 이상운동질환 전반을 cover할 것을 목표로 하고 있다.³ 2016년 9월 현재까지 Parkinson's disease, familial brain calcification, paroxysmal movement disorder의 3개 질병에 대한 curating이 진행 중인 상태이며, 예를 들면 현재까지 알려진 paroxysmal movement disorder의 원인 유전자 중 하나인 *PRRT2*의 유전정보 summary를 열람하면 Figure 1과 같이 도식화된 형태로 자료를 볼 수 있고 해당 유전자가 병인인 질환의 발병연령 빈도, 알려진 mutation 및 ethnicity 등의 정보를 제공한다. MDSGene에서 주목할 만한 부분은 정량화된 pathogenicity scoring 체계로 1) segregation, 2) ExAC (Exome Aggregation consortium) 상의 빈도, 3) *in silico* 예측 결과, 4) functional study 유무에

따라 해당 유전자의 evidence level을 highest > strong > suggestive > least 의 4단계로 나누었다는 점이다(Table 1).^{3,5}

2. 특발성 파킨슨병의 새로운 진단 기준(MDS clinical diagnostic criteria)과 전구단계 파킨슨병의 연구 진단 기준 도입

현재까지 UK-PDS brain bank 진단 기준⁶ 및 NINDS 파킨슨병 진단 기준⁷ 등을 포함하여 특발성 파킨슨병(idiopathic Parkinson's disease; IPD)의 여러 임상 진단 기준들이 제시된 바 있으나, 국제 파킨슨병 및 이상운동질환 학회(International Parkinson and Movement Disorder Society; MDS)에서 공식적으로 정립 및 표방한 IPD 진단 기준은 없었다. 특히 그 동안 가장 많이 사용되어온 UK-PDS brain bank 진단 기준의 경우 25년 이상 경과한 상태로 그 동안 폭발적으로 증가한 파킨슨병의 연구 성과를 포괄하기에 어려움이 있었던 것이 사실이며,⁶ 이와 함께 파킨슨병의 경과를 조절할 수 있는 질병 경과 변형(disease-modifying) 치료 연구가 현안으로 부각되면서 전구 단계 파킨슨병 (prodromal PD)의 개념 정립 및 통일이 요청되게 되었다.⁸ 이에 따라 IPD의 표준 진단 기준 및 prodromal PD의 연구 진단 기준의 필요성이 제기되어 MDS에서 파킨슨병의 진단 기준을 작성하기 위한 공식 task force를 구성되어, 그 결과물을 2015년 10월 각각 MDS-PD 진단 기준 (The MDS-PD Criteria) 및 전구단계 파킨슨병 MDS 연구 진단 기준으로 발표하였다.^{9, 10}

MDS-PD 진단 기준 단계는 Figure 2와 같으며, 임상 연구 (clinical study) 뿐만 아니라 실 임상 현장에서 의료진의 실제적인 진단에 사용될 수 있도록 고안된 점이 특징이다.

Table 1. MDSGene 데이터베이스의 pathogenicity scoring 체계. Modified from MDSGene.org.

근거 (evidence)	유전적 분리 (segregation)	ExAC 상의 보고 빈도 (frequency)	<i>in silico</i> 예측 (CADD score)	유전자의 기능적 연구 (functional studies)
Least	1명의 single heterozygous patient (0점)	≥0.01 (0점)	<10 (0점)	negative studies 또는 absence of studies (0점)
Suggestive	Homozygous patient 또는 2명 이상의 single heterozygous patients or 1 family (2점)	0.001-0.009 (1점)	10-14 (1점)	1 positive study (2점)
Strong	2 families (3점)	0.0001-0.0009 (2점)	15-20 (3점)	2 positive studies or null allele (4점)
Highest	>2 families (6점)	<0.0001 (3점)	>20 (5점)	>2 positive studies (6점)

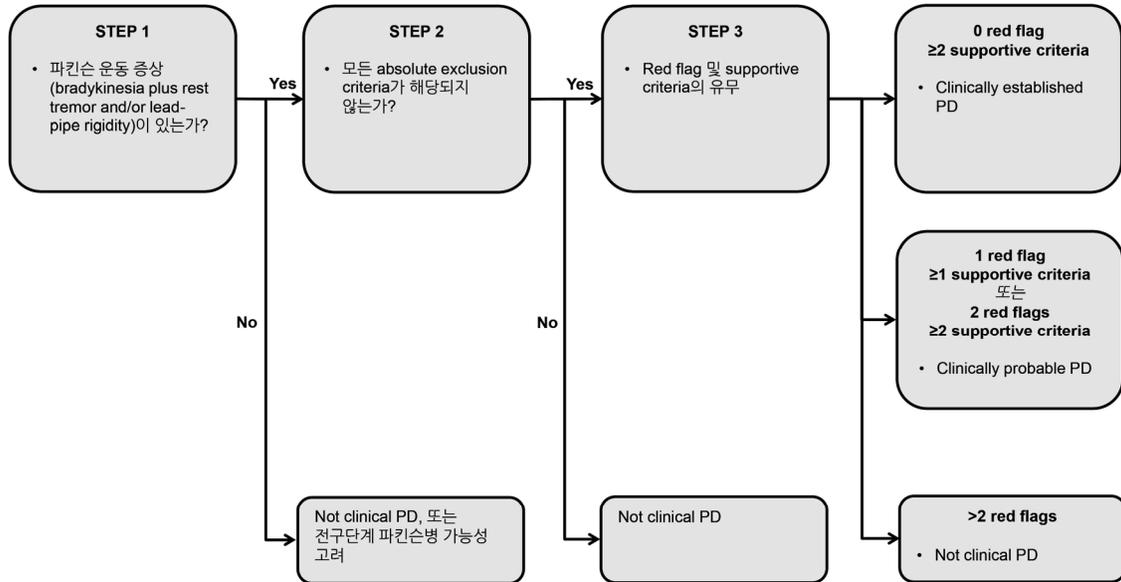


Figure 2. MDS-PD 파킨슨병 임상 진단 기준의 적용.⁸

MDS-PD 진단 기준은 숙련된 이상운동질환 전문가 (movement disorder experts)의 암묵적인 진단 및 사고 과정을 형식화 시켜 덜 숙련된 임상 의사도 진단 기준을 따르면 expert와 근접한 정확도로 IPD를 진단하도록 하는데 목표를 두었다. 운동 증상(motor symptoms)이 진단의 핵심이기는 하나 최근 밝혀진 비운동 증상의 점증하는 중요성을 고려하여 MDS-PD 진단 기준에 반영되었으며, 특히 비운동 증상의 경우 후술할 전구단계 파킨슨병의 MDS 연구 진단 기준에서 중요한 부분으로 포함되었다. 기존의 UK-PDS brain bank 진단 기준 및 NINDS 파킨슨병 진단 기준과 같이 MDS-PD 진단 기준에서도 운동 증상은 파킨슨 증상(parkinsonism)의 핵심 질병 양상(core disease feature)으로 서동을 반드시 포함하고 안정 시 진전 또는 강직이 있는 경우로 정의된다 (bradykinesia plus rest tremor and/or rigidity, Fig. 2). 파킨슨 증상이 있음이 확인되었다면 clinically-established PD 또는 probable PD의 두 개의 수준으로 진단의 확실성이 나뉘는데 이에 사용되는 것이 absolute exclusion criteria (rule out PD), red flags (counterbalanced by additional supportive criteria to allow diagnosis of PD) 및 supportive criteria (positive features that increase confidence of PD diagnosis)이다. 각각 absolute exclusion criteria의 항목이 있을 경우 PD 진단을 배제하게 되며, red flags 항목 들의 경우 그에 상응하는 supportive criteria 항목이 있어야 PD로 진단할

수 있다.⁹ 전술한 MDS-PD 진단 기준과 함께, 기존 여러 biomarker 연구들에서 제기된 전운동 파킨슨병 (premotor PD) 또는 전증상 파킨슨병 (presymptomatic PD)의 개념을 포괄하여 전구단계 파킨슨병(prodromal PD)의 연구 진단 기준이 공개되었다. 특히 위의 전구 단계 파킨슨병 개념은 아직까지 도달하지 못한 파킨슨병의 질병 경과 변형(disease-modifying) 치료를 최대한 파킨슨병 발생 초기에 시행하고자 하는 목적으로 연구되고 있다.¹⁰

3. 파킨슨병의 연령별 발생은 증가하고 있는가, 감소하고 있는가?

1817년 이래로 파킨슨병 발생이 증가하고 있는가 아니면 감소하고 있는가의 문제는 최근의 전 세계적인 노인인구 증가에 따른 해당 환자 수의 절대적 증가와 맞물려 향후 질병 부담 (disease burden) 및 의료 자원 책정, 지역 사회 복지 수요 예상 및 장기 의료 재정 부담 등 보건 정책적 측면으로도 중요한 문제이다. 기존 연구들에 따르면, 전체 연령군(entire age range)에서 특발성 파킨슨병의 조 발생률(crude incidence rate)은 10만명 당 4.5 - 19명으로 알려져 있으며, WHO 표준 인구 (WHO standard population)에 준거한 표준화 발생률은 좀더 일관되게 10만 명당 6.7 - 10.2명의 발생율을 보인다. 유병률(prevalence)의 경우 파킨슨병 환자의

생존기간을 감안할 때 발생률보다는 높아지므로, WHO 표준 인구에 준거한 대부분의 연구는 10만명 당 100-200명의 범위에서 보고하고 있다. 대체로 영국, 미국 및 대만 등에서 시행한 기존 연구들은 파킨슨병 발생률의 temporal trend는 시간에 따라 경미한 정도로 증가하거나 별다른 변동 없이 안정적인 것으로 알려져 왔다. 그러나 위의 연구들은 10년 이내로 상대적으로 짧은 기간을 cover하였다는 점이 한계점으로 지적된 바 있다.¹¹

2016년에 출판된 두 개의 연구는 각각 20년 및 30년의 장기간 추적 연구로 연령대별 파킨슨병의 증가에 대해 상반된 예측을 하여 주목을 끌었다.^{12,13} 먼저 Darweesh 등이 2016년 4월에 발표한 Rotterdam 연구에서는 1990년부터 2011년까지 네덜란드 로테르담 지역을 대상으로 한 코호트 연구 결과를 제시하였다.¹² Rotterdam 연구의 1990년도 기준 subcohort에서는 57,052 인년(person-years) 동안 182명의 파킨슨증(parkinsonism) 환자가 보고되었으며 이 중 84명이 PD였다. 2000년도 기준 subcohort에서는 22,307 인년 동안 28명의 파킨슨증 환자가 보고되었고 이 중 10명이 PD로 밝혀졌다. 이에 따라 1990 subcohort에 비해 2000년 subcohort에서 파킨슨증 및 PD의 incidence가 모두 유의하게 저하되었음을 보고한 바 있다.¹²

다음으로 Savica 등이 2016년 6월 발표한 미네소타 지역의 Rochester 연구는 geographically define된 지역에서 수행된 Rochester Epidemiology Project 자료를 토대로 하여 1976년에서 2005년까지 Olmsted 카운티의 파킨슨병(PD)을 포함하는 파킨슨증 (parkinsonism)을 보인 환자의 incidence를 조사하였다.¹³ 해당 연구는 연령 중위값이 74세인 총 906명의 파킨슨증을 가진 환자들을 대상으로 하였으며 501명이 남자였다. 파킨슨병(PD)로 진단된 경우는 906명 중 464명이었으며 연령 중위값은 73세로 275명이 남자였다. 조사 결과, 파킨슨증의 발생률은 1976-1985 기간 동안 인구 10만명 당 31.1명이었으나 1996-2005년의 기간 동안에는 10만 명당 38.4명으로 증가하였다. 이러한 발생률의 증가 경향은 파킨슨증 뿐 아니라 PD에서도 마찬가지로 1976-1985년의 기간 동안에는 인구 10만명 당 13.8 명이었으나 1996-2005년의 기간 동안에는 10만 명당 20.7명으로 증가하였다. 특히 증가한 인구 집단은 연령 70세 이상의 남자에서였으며, 이에 대해 저자들은 해당 발생률의 증가가 흡연률의 감소와 관련될 가능성을 시사하였다.¹³

각각 20년 및 30년의 비교적 장기간 파킨슨병 발생률을 조사한 두 연구 결과는 상반되었으나, 어느 쪽도 임상뿐만 아니라 보건 정책적으로도 많은 시사점을 가진다고 하겠다.¹² 2007년 Dorsey 등은 기존 연구의 발생률 자료를 토대로 2030년까지 15개 주요 국가에서 파킨슨병 환자의 숫자가 2배로 증가하여 900만명에 이를 것을 예측한 바 있었다.¹⁴ 그러나, 특히 Savica 등이 발표한 파킨슨병 발생률 증가의 temporal trend가 후속 연구들에서도 재현될 경우, 이는 기존 Dorsey 등의 결과에서 제시한 2030년 경까지 파킨슨병 환자 수 예측을 변경하는 추가 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

References

1. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic Clinical Genome and Exome Sequencing. *N Engl J Med* 2014;370:2418-2425.
2. Marras C, Lohmann K, Lang A, Klein C. Fixing the broken system of genetic locus symbols: Parkinson disease and dystonia as examples. *Neurology* 2012;78:1016-1024.
3. Lill CM, Mashychev A, Hartmann C, Lohmann K, Marras C, Lang AE, et al. Launching the movement disorders society genetic mutation database (MDSGene). *Mov Disord* 2016;31:607-609.
4. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord* 2016;31:436-457.
5. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Schjeide BMM, et al. Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDgene database. *PLoS Genet* 2012;8:4-13.
6. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.
7. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
8. Kalia LV, Lang AE. Parkinson disease in 2015: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nat Rev Neurol* 2016;12:65-66.
9. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-1611.
10. 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.
11. Chen H. Are We Ready for a Potential Increase in Parkinson Incidence? *JAMA Neurol* 2016;73:1-2.
12. Darweesh SKL, Koudstaal PJ, Stricker BH, Hofman A, Ikram

- MA. Trends in the Incidence of Parkinson Disease in the General Population, *Am J Epidemiol* 2016;183:1018-1026.
13. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2016;73:981-989.
14. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007;68:384-386.