

다계통위축증의 임상 특징



이 웅 우

을지의대

Multiple system atrophy

Woong-Woo LEE, MD

Department of Neurology, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University

Multiple system atrophy (MSA) is a progressive neurodegenerative disorder showing autonomic dysfunction, parkinsonism, and/or cerebellar dysfunction. The final diagnosis of MSA totally depends on the pathological confirmation, but it is not available in our general practice. In 2008, Gilman et al. suggested the second consensus criteria for the clinical diagnosis of MSA. While it is so practical, there are several issues regarding low accuracy, especially in the early stage of the disease. In this lecture, additional supporting features of MSA will be treated as well as classic pictures of MSA. Even though those things are not taking critical parts of the diagnostic criteria I believe that knowing them helps proper diagnoses of MSA.

서론(Introduction)

다계통위축증(multiple system atrophy, MSA)은 파킨슨병(Parkinson's disease, PD), 레비소체치매(dementia with Lewy body, DLB)와 함께 알파시누클레인(alpha-synuclein)의 침착과 연관된 신경세포의 소실로 인해 증상이 발생하는 대표적인 질환이다. 확정진단(definite diagnosis)는 병리검사 결과 알파시누클레인 교세포 세포질(glial cytoplasm)에 침착되어야 가능한데 뇌 조직검사가 필요하므로 실제 임상에서는 효용성이 거의 없다. 2008년에 발표된 secondary consensus criteria에 의하면 자율신경증상(autonomic dysfunction), 파킨슨증상(parkinsonism), 소뇌증상(cerebellar dysfunction)의 특징적인 증상들을 갖게 되며 이들을 조합하여 임상적으로 추정진단(probable diagnosis)이나 가능진단(possible diagnosis)로 진단한다. 이 기준을 따르면 임상적으

로 편리하기는 하지만 기준 자체가 엄격하지 않거나 다른 질환들에서도 나타날 수 있는 증상들의 조합이기 때문에 진단의 정확도가 높지 않은 것이 큰 문제이다. 실제로 최근 뇌은행의 병리 연구에 따르면 추정 혹은 가능다계통위축증으로 진단받았던 환자들의 62%만이 병리검사에서 확정진단을 받았다고 한다. 특히 초기에는 진단 기준을 충족하지 않는 경우들도 많기 때문에 더욱 임상 진단 기준의 효용도가 떨어지는 실정이다.

그럼에도 불구하고 secondary consensus criteria는 현재까지 가장 널리 쓰이고 있는 진단기준이고, 추가적으로 알려진 몇몇 특징적인 임상증상들은 다계통위축증을 판단하는데 도움이 된다고 알려져 있다. 본 강의에서는 전형적인 다계통위축증의 모습을 살펴보고, 상대적으로 드물지만 임상적으로 도움이 되는 다계통위축증의 증상들에 대해 다루고자 한다.

다계통위축증의 주요 증상(Major symptoms of multiple system atrophy)

추정 혹은 가능진단을 하기 위해서는 정도는 다르지만 자율신경증상이 반드시 있어야 한다. (Table 1) 추가로 파킨슨

Woong-Woo LEE, MD

Department of Neurology, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University 68 Hangeulbiseok-ro Nowon-gu, Seoul, Republic of Korea (postal code: 01830)
E-mail: w2pooh@hanmail.net

Table 1. Summary of second consensus criteria for diagnosis of MSA (summarized from Gilman et al.)

	Autonomic (A)	Parkinsonism (P)	Cerebellar (C)
Definite MSA : pathologic diagnosis	• synuclein (+) glial cytoplasmic inclusion (GCI) • (and) a/w neurodegeneration in striatonigral or olivopontocerebellar		
Probable MSA = A + (P or C)	• urinary incontinence • (or) orthostatic BP decrease within 3min : ΔSBP $\geq$ 30 mmHg or ΔDBP $\geq$ 15 mmHg	• poorly levodopa-responsive parkinsonism	• gait ataxia w cbll dysarthria • (or) limb ataxia • (or) cbll oculomotor dysfunction
Possible MSA = (P or C) + A + at least one of additional features	• unexplained urgency • frequency • incomplete bladder emptying • erectile dysfunction • significant orthostatic blood pressure decline	• parkinsonism	• gait ataxia w cbll dysarthria • (or) limb ataxia • (or) cbll oculomotor dysfunction

MSA, multiple system atrophy; a/w, associated with; BP, blood pressure; SBP, systolic BP; DBP, diastolic BP; cbll, cerebellar

증상과 소뇌증상이 같이 있는 경우 다계통위축증으로 진단하며 두드러진 임상형에 따라 파킨슨형다계통위축증(MSA with predominant parkinsonism, MSA-p)과 소뇌형다계통위축증(MSA with predominant cerebellar ataxia, MSA-c)으로 구분하여 부르기도 한다.

1. 자율신경증상(Autonomic dysfunction)

크게 기립저혈압과 비뇨생식증상으로 나눈다. 두 가지 모두 특징적인 다계통위축증의 증상이기는 하지만 다른 다양한 원인들에 의해 유발될 수 있기 때문에 항상 주의를 요한다.

1) 기립저혈압(Orthostatic hypotension)

증상성 기립저혈압은 대개 비뇨생식증상이 발생한 이후에 발생하는 것이 보통이다. 추정진단의 기준은 기립 후 3분이 내에 수축기 30 mmHg 또는 이완기 15 mmHg이상의 혈압 저하가 있는 경우이다. 가능진단의 경우는 위의 기준을 충족하지 않는 정도의 기립저혈압이 있는 경우이다.

2) 비뇨생식증상(Genito-urinary dysfunction)

발기장애(erectile dysfunction)은 남자에서는 질병 초기부터 나타나는 증상으로 알려져 있다. 소변장애 중에서는 특히 불완전방광배출(incomplete bladder emptying)이 두드러지며 초음파를 통한 잔여뇨 측정결과 배뇨 후 잔뇨가 100 cc 넘게 남을 경우를 이상으로 간주한다. 추정진단을 위해서는 요실금(urinary incontinence)이 동반되어야 한다.

2. 파킨슨증상(Parkinsonism)

대부분 파킨슨증상을 동반한 경우 안정떨림보다는 격동하는(jerky) 양상의 근간대경련(myoclonus)을 나타낸다. 일반적으로 진행이 빠르고, 도파민 제제에 대한 반응이 떨어지며, 초기부터 자주 넘어지는 일반적인 비전형파킨슨증후군의 특징을 공통적으로 갖는다. 그러나 일부 환자에서 안정시 떨림을 가지고 있고, 진행이 느린 타입도 있으며, 약 30%의 환자에서는 도파민에 대한 반응도 있는 것으로 알려져 있어 한 순간만의 파킨슨증상으로 판단하기는 어렵다.

3. 소뇌증상(Cerebellar dysfunction)

대개 말투, 안구운동, 팔다리의 움직임으로 판단한다. 그러나 척수소뇌실조(spino-cerebellar ataxia)를 포함한 다양한 소뇌질환에서 거의 똑같은 증상을 보이기 때문에 소뇌형 다계통위축증으로 진단되었던 환자도 추후 다른 유전소뇌실조로 진단되는 경우도 적지 않다.

감별진단에 유용한 증상(Useful symptoms in differential diagnosis)

1. 가능진단을 위한 추가적인 특징(Additional features of possible MSA)

파킨슨형다계통위축증을 위한 추가 특징들은 파킨슨증상

이 파킨슨병보다 빠르거나 심하거나 약에 잘 반응하지 않는 경우, 소뇌증상이 동반된 경우, 삼킴장애가 동반된 경우, 그리고 기타 영상학적 소견들로 구성되어 있다. 소뇌형다계통 위축증의 진단을 위해서는 파킨슨증상이 동반된 경우이거나 영상학적 뒷받침이 있는 경우이다. 두 아형의 진단에 공통적으로 도움이 되는 임상증상으로는 반사항진을 동반한 바빈스키징후(Babinski sign with hyperreflexia)와 들숨시 나타나는 협착음(stridor)이 있다.

2. 기타 다계통위축증을 뒷받침하는 소견

1) 감정실금(Emotional incontinence)

슬프거나 기쁘지 않음에도 갑자기 부적절하게 울거나 웃는 증상을 보인다(pathologic crying and laughing).

2) 연수장애(Bulbar dysfunction)

발성, 발음, 삼킴에 심한 문제가 있다.

3) 호흡장애(Respiratory dysfunction)

앞서 언급된 협착음 외에도 불수의적으로 깊은 들숨을 쉬는 경우가 있다(involuntary deep inspiratory sighs).

4) 이상자세 및 운동(Abnormal posture and movement)

초기부터 입주변에 근긴장이상을 동반하는 경우가 있으며, 이는 운동 증상 치료를 위해 도파민 제제를 사용하는 경우 더 잘 나타난다(orofacial dystonia). 몸통굽힘증(campyocormia)은 그 이름에서 알 수 있듯 심한 척추의 앞굽힘이며, 심한 옆굽힘인 피사증후군(pisa syndrome) 및 고개굽힘증(antecollis)과 함께 다계통위축증에서 좀 더 자주 나타난다.

5) 수면장애(Sleep related disorders)

렘수면행동장애(REM sleep behavior disorder)는 다계통위축증 뿐 아니라 알파시누클레인의 침착을 주요 병리소견으로 가지고 있는 파킨슨병 및 레비소체치매에서 운동 증상이 발생하기 이전에 자주 발생하는 증상으로 알려져 있다. 수면무호흡증(sleep apnea) 및 과도한 코골이(excessive snoring)도 많아서 과도한 주간졸음증(daytime sleepiness)을

동반하기 쉽기 때문에 필요시 수면다원검사를 시행할 필요도 있다. 다계통위축증에서의 수면무호흡증은 중추성과 폐쇄성 기전이 모두 작용하는 것으로 알려져 있다.

결론(Conclusion)

지금까지 다계통위축증의 다양한 임상양상에 대해 알아보았다. 아직까지 하나의 검사로 다계통위축증이 맞는지 여부를 판가름하는 것은 불가능하다. 영상검사가 진단에 도움이 되고는 있지만 아직 보조적인 수단으로 밖에 인정받지 못하고 있다. 피부를 비롯한 신체 각 부위 조직의 병리 검사를 통해 진단에 도움을 받고자 하는 시도나 생체 병리 진단을 위한 핵의학 연구 등이 활발히 진행 중이지만 아직까지 임상에서 상용화될 수준은 아니다. 결국 현시점에서 적절한 진단과 치료를 위해 가장 중요한 것은 아이러니하게도 가장 기본적인 환자의 증상과 그들이 보여주는 징후를 얼마나 잘 찾는가에 달려있다. 이를 위해 본 강의가 조금이나마 도움이 되기를 바란다.

References

1. Gilman S, Wenning G, Low P, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71(9):670-676.
2. Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, et al. A Critique of the Second Consensus Criteria for Multiple System Atrophy. *Mov Disord* 2019;34(7):975-984.
3. Meissner WG, Fernagut PO, Dehay B, et al. Multiple System Atrophy: Recent Developments and Future Perspectives. *Mov Disord* 2019;34(11):1-14.
4. Jellinger K. Neuropathology and Pathogenesis of Extraparallel Movement Disorders: A Critical update-I. Hypokinetic-rigid Movement Disorders. *J Neural Transm (Vienna)* 2019;126(8):933-995.
5. Köllensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2008;23(8):1093-1099.
6. Jellinger K. Neuropathology of Multiple System Atrophy: New Thoughts About Pathogenesis. *Mov Disord* 2014;29(14):1720-1741.
7. Zesiewicz T, Sullivan K, Gooch C. Red Flags to Spot the Parkinsonian Variant of Multiple System Atrophy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(11):596-597.