ISSN 1225-7044

MAY 2002 • VOLUME 20 • SUPPLEMENT 2

2002년도
대한신경과학회 춘계보수교육

Recent Progress in Parkinson's Disease

Video Presentation

일 시 : 2002년 5월 19일(일) 09:00~17:00
장 소 : 울산의대 서울아산병원 지하대강당
주 최 : 대 한 신 경 과 학 회

2002년도
대한신경과학회 춘계보수교육

일 시 : 2002년 5월 19일 (일)
장 소 : 울산의대 서울아산병원 지하대강당

회 장 : 김 범 생 교수

이 사 장 : 노 재 규 교수

수련이사 : 이 대 희 교수

신경과 춘계보수교육

9:00~ 9:30	등 록	
9:30~ 9:40	인사말씀	
9:40~12:00	**Recent Progress in Parkinson 's Disease**	**좌장 : 이 명 종**(울산의대 신경과)
9:40~10:10	Genetics	**김 재 우**(동아의대 신경과)
10:10~10:40	Dopamine Transporter Imging	**김 상 은**(성균관의대 핵의학과)
10:40~10:50	Coffee Break	
10:50~11:20	New Dopamine Agonists & COMT Inhibitors	**임 주 혁**(울산의대 신경과)
11:20~11:50	Thalamotomy, Pallidotomy & Deep Brain Stmulation	**장 진 우**(연세의대 신경외과)
11:50~12:00	Q & A	
12:00~13:30	점심	
13:30~16:40	**Video Presentation**	**좌장 : 이 대 희**(고려의대 신경과)
13:30~14:00	Tremor (Differential Diagnosis)	**이 광 수**(가톨릭의대 신경과)
14:00~14:30	Dystonia (Diagnosis and Classification)	**이 원 용**(성균관의대 신경과)
14:30~15:00	Myoclonus (Etiology and Phenomenology)	**임 주 혁**(울산의대 신경과)
15:00~15:10	Coffee Break	
15:10~15:40	Chorea (Differential Diagnosis)	**박 미 영**(영남의대 신경과)
15:40~16:10	Tics (Common Presentation & Differential Diagnosis)	**박 건 우**(고려의대 신경과)
16:10~16:40	Atypical Parkinsonism (Differential Diagnosis)	**김 재 우**(동아의대 신경과)
16:10~16:40	Q & A	

대한신경과학회 춘계보수교육:1~4, 2002 ISSN 1225-7044

파킨슨병의 유전학

동아대학교 의과대학 신경과학교실

김 재 우

파킨슨병의 원인은 아직 정확히 밝혀지지 않았으나 환경적인 요인과 더불어 유전적인 요인이 중요할 것으로 생각된다. 파킨슨병의 유전적 연구는 주로 역학조사, twin 연구, candidate 유전자 및 파킨슨병을 가진 대규모 가계를 대상으로 하는 가족연구로 이루어진다. 최근에 파킨슨병이 단일 유전자(single gene)의 이상으로 발생될 수 있다는 사실이 밝혀짐으로써 유전적 요인의 중요성이 더욱 강조되고 있다. 아직까지는 단일 유전자의 이상에 의한 파킨슨병이 전체 파킨슨병 환자의 극히 일부분에 지나지 않으나 이들 유전자의 이상이 파킨슨병의 발병기전에 어떻게 관여하는지를 연구함으로써 아직까지 잘 알려지지 않은 파킨슨병의 원인규명에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

Twin Studies

Twin 연구는 어떤 질환의 발병에 유전적 요인이 중요한지 아니면 환경적 요인이 중요한지를 알아보는 중요한 도구로 이용되고 있다. 유전적인 요인이 크다면 monozygotic twin(MZ)에서의 발병 일치율(concordance rate)이 dizygotic twin(DZ)의 그것보다 훨씬 높은 반면 환경적 요인이 더 중요할 경우 MZ과 DZ의 일치율은 크게 차이가 나지 않는다. 그 동안의 twin 연구결과는 유전적 요인의 중요성을 주장하는 경우도 있었고 그렇지 않은 경우도 있었지만 대체적으로 낮은 일치율을 보고함으로써 파킨슨병에서의 유전적 요인을 부정하는 편이 우세하였다. 이러한 차이를 보이는 이유는 연구방법과 그 결과를 해석하는 방법의 차이에 기인한다고 할 수 있다. Twin 연구의 제한점은 우선 발병연령이 광범위하여 연구시점에는 증상을 보이지 않다가 나중에 증상을 보이는 경우가 있을 수 있다. 실제로 파킨슨병의 MZ 중 한 명이 발병한 후 26년 후에 다른 한 명의 증상이 발현된 경우도 보고되고 있다. 그리고 연구시점 당시 파킨슨병을 가지고 있다 하더라도 증상이 뚜렷하지 않을 경우 PET 검사를 시행하지 않으면 파킨슨병을 찾기가 힘들다. 병리소견을 바탕으로 한 연구에 의하면 임상증상을 보이기 전의 파킨슨병 환자 수는 임상증상이 뚜렷한 파킨슨병 환자수의 10~15배에 이를 것이라는 주장이 있다.[1] PET을 이용한 연구결과가 나오면서 유전적인 요인의 중요성을 강조하는 주장들이 대두되고 있다. 또한 파킨슨병의 임상적 진단의 정확도가 100%에 이르지 않는다는 점도 twin 연구의 제한점으로 생각된다.

Ward 등은 MZ의 경우 8%, DZ의 경우 5%로 비슷한 정도의 일치율을 보고하고 있고[2] 다른 연구들도 비슷한 결과를 보고함으로써 파킨슨병에서의 유전적 요인의 중요성을 인정하지 않고 있다. 한편 지금까지 시행된 twin 연구 중 가장 대규모의 연구는 Tanner 등에 의하여 이루어졌는데 파킨슨병을 가진 193 twins를 대상으로 하였다.[3](National Academy of Sciences/ National Research Council World WarⅡ Veteran Twins Registry) MZ 71쌍과 DZ 90쌍을 조사한 결과 전체적인 일치율은 비슷하였으나(overall 0.129, MZ 0.155, DZ 0.111; relative risk 1.39) 발병연령을 50세를 기준으로 나누었을 때 50세 이전에 발병한 경우는 4쌍 모두 파킨슨병으로 발병한 반면 50세 이후에 발병한 경우 14쌍에서만 파킨슨병으로 발병하여 0.167의 일치율을 보여 일찍 발병할 경우 유전적 요인이 중요함을 강조하였다. 최근에 Piccini 등이 증상이 없는 18명의 MZ과 16명의 DZ cotwin들을 대상으로 추적 조사한 결과 MZ의 경우 7년 지난 후 모두 도파민 기능의 감소를 보였고 4명은 임상적으로 파킨슨병이 관찰되었다. 반면 16명의 DZ cotwins에서는 한 명도 파킨슨병으로 발병되지 않아 유전적 요인의 중요성을 강조하였다.[4]

Candidate Gene Studies

주로 linkage 연구나 direct DNA sequencing 혹은 allelic association 연구 방법 등을 통하여 이루어지는데 주로 도파민의 합성 및 대사와 관계되는 유전자나 미토콘드리아 기능에 관계되는 유전자를 대상으로 시행한다.

지금까지 가족력이 있는 파킨슨병 환자들을 대상으로 시행한 linkage 연구결과 glutathione peroxidase, tyrosine hydroxylase, amyloid precursor protein과 시냅스 전후의 도파민 운반체 유전자 등은 candidate gene으로서의 가능성이 희박한 것으로 알려졌다. Allelic 연구에서도 D2, D3, D4 도파민 수용체와 도파민 운반체의 다형성(polymorphism)이 파킨슨병의 발병에 관여한

* Address for correspondence
Jae Woo Kim, M.D., Ph.D.
Department of Neurology,
College of Medicine, Dong-A University
1 Dongdaesin-dong 3ga, Seo-gu, Busan, 602-715, Korea
Tel : +82-51-240-2988 Fax : +82-244-8338
E-mail : jwkim@mail.donga.ac.kr

Copyright 2002 by the Korean Neurological Association

다는 증거를 찾지 못하였다. 한국인을 대상으로, 파킨슨병을 일으키는 것으로 알려진 MPTP를 비롯한 여러 독성물질을 분해하는데 관여하는 것으로 알려진 P450 CYP2D6 효소와 MPTP를 도파민 신경세포내로 운반하는 도파민 운반체(dopamine transporter) 유전자 다형성을 조사한 결과 P450 CYP2D6 유전자의 경우 파킨슨병의 발병과 무관한 것으로 밝혀졌으나 도파민 운반체 유전자의 경우 11-copy allele의 빈도가 증가되어 있음을 확인하였다.[5,6] 또한 복합적인 원인에 의하여 발병하는 것으로 알려진 질환의 경우 candidate genes의 다형성을 확인하여 환자-대조군(case-control) 연구를 시행하는데 이 경우 분석에 영향을 미칠 수 있는 여러 가지 요인들이 개입되어 결과에 영향을 미칠 수 있다. 지금까지 candidate genes의 연구결과는 Table 1과 같다.

Mendelian Parkinson's Disease

지금까지 유전되는 파킨슨병의 원인으로 알려진 유전자 중 그 유전자의 정체가 확인된 경우는 αsynuclein, parkin과 UCH-L1이고 유전자가 아직 확인되지는 않았으나 유전형태와 위치가 밝혀진 유전자도 4개가 더 있다.(Table 2) 여기서는 이들 밝혀진 세 유전자에 의한 파킨슨병의 임상적인 특성과 이들 유전자들의 알려진 기능에 대해서 살펴보고자 한다.

1. Park 1 (αsynuclein gene)

Polymeropoulos 등은 이탈리아의 Contursi 가계의 5대에 걸친 약 60명의 파킨슨병 환자를 대상으로 염색체 4q21-23에 존재하는 αsynuclein 유전자를 조사하였다.[7] 그 결과 209번째 염기인 G가 A로 치환되어 53번째의 아미노산이 alanine에서 threonine으로 바뀐 것을 확인하고 이 단일 유전자의 돌연변이에 의하여 파킨슨병이 발생할 수 있음을 확인하였다. αSynuclein은 시냅스 전 신경말단에서 발견되는 단백질로 140개의 아미노산으로 구성되어 있으며 알쯔하이머병에서 발견되는 amyloid plaque의 non-βamyloid 성분의 중요한 부분을 차지한다. 이 유전자의 돌연변이에 의해서 생기는 파킨슨병의 경우 우성유전을 하며 임상양상이 기존의 파킨슨병과는 다른 점이 있다. 즉 발병연령이 빠르며(45.6세) 사망에 이르기까지의 시간이 9.2년으로 임상경과가 빠르다. 그리스인 5가족에서도 동일한 부위의 돌연변이가 발견되었는데 30대에서 50대 사이에 발병하며 안정기 진전이 덜 관찰되었고 수직안구운동의 장애와 자율신경계 증상을 보였으며 실어증과 치매가 더 자주 관찰되었다. 한편 독일에서 관찰된 또 다른 가족성 파킨슨병 환자들에서는 αsynuclein 유전자의 88번째 염기가 G에서 C로 치환되면서 30번째의 아미노산이 alanine에서 proline으로 바뀐 것이 확인되었다.[8] 그러나 이들 가족성 파킨슨병 환자들 외의 대부분의 가족성

Table 1. Candidate genes in the aetiology of Parkinson's disease

Candidate gene	Result/comment
Dopamine D2 receptor (DRD2)	Possible association with Parkinson's disease
Monoamine oxidase (MAO)-A	No association found
MAO-B	An increased frequency of a polymorphism was demonstrated in first study, but was not confirmed
CYP2D6	An increased frequency of a mutant allele, but no increase in the number of poor metabolizers was reported. A second study noted an increased frequency of poor metabolizers, but not an excess of the mutant allele
CYP2E1	No association found
Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form (NADPH) menadione reductase	No association found
Glutathione transferases M1 and T1	No association found
NAT2	An excess of slow metabolizer phenotype was described; this has been supported in one study (in early onset disease) but refuted in another.
Mitochondrial polymorphisms	A number of polymorphisms in this molecule have been reported in Parkinson's disease patients. These remain either unconfirmed or refuted
Dihydrolipoamide succinyltransferase, a specific subunit of human αketoglutarate dehydrogenase complex	Using an intragenic marker of this subunit, a significantly higher frequency of one allele was found in Parkinson's disease patients. This awaits confiration
Dopamine transporter	11-copy allele may confer susceptibility to PD for some Korean patients
αSynuclein and APO-ε4	An association between this combination of polymorphisms has recently been described. This awaits confirmation

파킨슨병 환자들에서는 αsynuclein 유전자의 돌연변이가 관찰되지 않아 이 돌연변이가 가족성 파킨슨병의 극히 일부에만 원인으로 작용하고 있음을 시사하고 있다. 국내에서도 류 등[9]과 저자 등(unpublished)이 가족성 파킨슨병 환자들을 대상으로 αsynuclein 유전자의 돌연변이를 조사하였으나 발견되지 않았다. αsynuclein은 Lewy체의 중요한 구성성분을 이루고 있음이 알려져 있다.

2. Park 2 (Parkin gene)

열성유전을 하면서 젊은 나이에 발병되는 파킨슨증(autosomal recessive juvenile parkinsonism, ARJP)이 일본의 가계에서 보고되었는데 이 질환은 대개 40세 이전에 시작되며 임상적으로 레보도파에 반응이 좋으나 쉽게 이상운동증(dyskinesisa)이 생기며 수면 후에 증상의 호전을 보이는 특징이 있다. 치매나 자율신경계 증상이 드물고 병리적 소견으로는 흑질과 청색반점(locus ceruleus)에 비교적 국한된 변성을 보이며 파킨슨병의 특징적인 병리소견인 Lewy체가 관찰되지 않는다. ARJP의 유전자는 6q25.2-27에 위치하고 있으며 Parkin으로 부른다.[10] 이 유전자는 12개의 exon과 1,395개의 염기쌍을 가진 open reading frame으로 구성되어 있다. Exon 4나 exon 3-7의 결손으로 발병되며 최근에는 북미나 유럽의 가족성 파킨슨병 환자들에서 새로운 유전자의 결손이 관찰되었다. 유전자의 결손 외에 점상 돌연변이도 발병에 중요한 것으로 생각되는데 최근에는 유럽의 가족성 파킨슨병 환자들에서 예전에 보고되지 않았던 여러 형태의 점상 돌연변이들이 확인되어 ARJP에서 점상 돌연변이가 결손보다 더 흔한 원인이 되고 있음을 시사하고 있으며 40세 이후에도 ARJP가 발병될 수 있음을 보여주고 있다.[11] 국내에서도 exon 3와 exon 4의 결손에 의한 ARJP 환자가 보고된 바 있다.[12,13] Parkin 단백이 파킨슨병 환자나 정상인의 뇌에서 관찰되나 ARJP 환자의 뇌에서는 어디에서도 발견되지 않아 ARJP의 경우 Parkin 단백의 기능 상실(loss of function)이 이 질환의 발병기전에 관계하고 있음을 알 수 있다.

3. Park 5 (Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1, UCH-L1)

UCH-L1은 뇌에 존재하는 총단백의 2% 정도를 차지할 만큼 풍부한 단백으로 중합성(polymeric)의 ubiquitin을 단량체(monomer)로 자르는 역할을 하며 루이체를 구성하는 한 성분이다. 유전자는 4p에 존재하며 93번째 아미노산 isoleucine이 methionine으로 치환된 과오돌연변이(missense mutation)에 의해 파킨슨병이 발병된 2명의 독일 형제가 보고되어 있다.[14] UCH-L1 유전자에 돌연변이가 생기면 UCH-L1의 효소활동이 감소되어 ubiquitin-proteasome system(UPS)를 통하여 특정 단백을 제거하는 작용이 장애를 받게된다.

4. Function of αsynuclein and parkin genes

1) αSynuclein

αSynuclein의 정상기능에 대해서는 zebra finch가 노래를 배울 때 시냅스 가소성(plasticity)의 조절에 관여한다는 사실과 knock-out mice에서 도파민 분비의 조절에 관여한다는 사실외에는 별로 알려진 바가 없다.[15] αSynuclein은 뭉쳐서 원섬유(fibrils)로 되는 능력을 가지고 있고 이것들이 다발을 이루면 루이체의 중요한 구성성분이 된다. αSynuclein에 돌연변이가 생기면 원섬유로 되는 성질이 급속히 증가될 것으로 생각된다. αSynuclein이 파킨슨병의 발병기전에 중요한 역할을 할 것이라는 것은 몇 가지 사실에서 확인된다. 우선, 이 유전자에 돌연변이가 생기면 우성유전을 하는 파킨슨병이 생긴다는 사실과 이것이 파킨슨병의 중요병리 소견인 루이체를 구성하고 있는 중요한 성분을 이루고 있다는 사실이다. 또한 transgenic mice에서 αsynuclein의 과도하게 발현되면 인간에서의 파킨슨병에서 볼 수 있는 중요한 소견들이 관찰된다는 점이다.[16] αSynuclein 유전자에 돌연변이가 생기면 이것이 분해되는 속도가 정상보다 느려지게 된다. 그 결과 αsynuclein의 양이 많아져 축적되면 응집(aggregation)하게 되고 이것은 정상세포에 유해한 기능을 가지게 된다. 또한 도파민 신경세포에서 proteasome의 기능을 저하시켜 불필요한 단백제거 기능을 방해하게된다. 이와 더불어 신경세포로 하여금 세포내의 reactive oxygen species의 양을 증가시켜 oxidative damage에 더욱 민감하게 함으로써 세포의 소실에 기여할 것으로 생각된다.[17]

2) Parkin

체내에 있는 불필요한 단백을 제거하는 수단으로 ubiquitin과정(ubiquitination)이 중요한 역할을 한다. 이 과정에는 ubiquitin-activating enzyme(E1)과 ubiqutin-conjugating enzyme(E2) 그리고 ubiquitin-ligating enzyme(E3)이 필요한데 parkin은 E3의

Table2. Genes responsible for dopa-responsive parkinsonism

Gene	Locus	Inhertance	Phenotype	Lewy bodies
αSynuclein	4q21-q23	AD	Slightly early onset	+
Parkin	6q25.2-q27	AR	Juvenile onset	?
UCH-L1	4p14-15.1	AD	Typical PD	?
PARK3	2p13	AD	Typical PD	+
PARK4	4p15	AD	PD/essential tremor	+
PARK6	1P35-P36	AR	Early onset	?
PARK7	1p35-p36	AR	Early onset	?

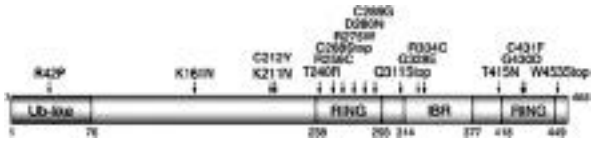

Figure 1. parkin gene

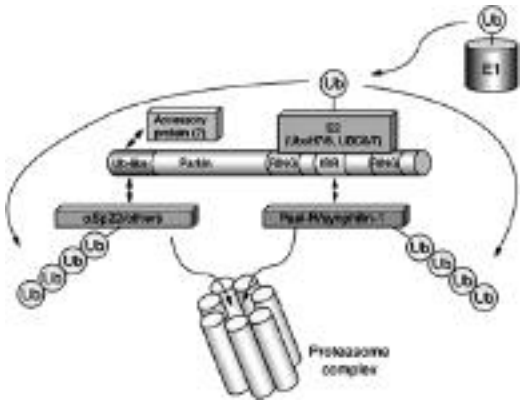

Figure 2. parkin and ubiquitin-proteasome system

역할을 하는 것으로 알려져 있다.[18] Parkin 유전자는 N-말단부위에 ubiquitin과 유사한 부분을 가지고 있으며 C-말단에는 두개의 RING finger 부분을 가지고 있는데 이것은 in-between RING finger(IBR)에 의하여 분리되어 있다.(Fig. 1) Parkin은 αsynuclein의 대사에도 관여하는 것으로 알려져있는데 αsynuclein의 glycosylated 형태인 αSp22를 인식하여 ubiquitin과정을 거쳐 루이체를 형성하는 것으로 생각된다.[18](Fig. 2) 이 과정은 정상 parkin에 의해서 일어나며 parkin 유전자에 돌연변이가 있을 경우에는 이 과정이 일어나지 않는 것으로 생각된다. 이것이 parkin 유전자에 돌연변이가 생기는 ARJP 환자의 뇌에서 루이체가 관찰되지 않는 이유가 될 것으로 생각된다. 결국 Parkin 유전자에 돌연변이가 생기면 Parkin 단백의 정상기능을 상실하게되고 그 결과 UPS을 통한 불필요한 단백을 제거하는 기능이 떨어짐으로써 non-ubiquitinated substrate가 축적되고 이것이 신경세포에 유해한 작용을 하게될 것으로 생각된다.

지금까지 파킨슨병을 일으키는 것으로 알려진 유전자인 αsynuclein, parkin 그리고 UCH-L1에 돌연변이가 생기면 이들은 모두 UPS의 정상기능을 방해하게되고 이로 인하여 세포내의 유해한 물질을 제거하는 작업이 손상을 입게된다. 이것은 세포내의 불필요한 단백을 제거하는 과정이 파킨슨병의 병인에 중요한 역할을 할 것이라는 것을 암시하고 있다. 이들 유전자 이상에 의하여 발생되는 파킨슨병은 전체 파킨슨병의 극히 일부에 불과하기 때문에 이들 유전자들의 기능을 밝히는 작업과 동시에 대부분의 파킨슨병을 차지하는 산발형 파킨슨병에서의 발병기전도 아울러 연구되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Gibb W, Lee A. The relevance of the Lewy body in the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752
2. Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, et al. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology* 1983;33:815-824
3. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson's disease in twins:an etiologic study. *JAMA* 1999;281:341-346
4. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, et al. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1999; 45:577-582
5. Woo SI, Kim JW, Seo HG, et al. CYP2D6*4 polymorphism is not associated with Parkinson's disease and has no protective role against Alzheimer's disease in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:373-377
6. Kim JW, Kim DH, Kim SH, Cha JK. Association of the dopamine transporter gene with Parkinson's disease in Korean patients. *J Korean Med Sci* 2000;15:449-451
7. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047
8. Kruger R, Kuhn W, Muller T, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nature Genet* 1998;8:106-108
9. 류철형, 김현숙, 김용덕 등. 한국인 가족성 파킨슨병과 αsynuclein 유전자 돌연변이의 무 관성. 대한신경과학회지 1999;17:534-540
10. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutation in the Parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-608
11. Abbas N, Lucking CB, Richard S, et al. A wide variety of mutations in the Parkin gene is responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. *Hum Mol Genet* 1999; 8:567-574
12. Kim JK, Kim JW, Hattori N. A case of early-onset parkinsonism with parkin gene mutation. *J Kor Neurol Assoc* 2001;19(supp 2)
13. Jeon BS, Kim JM, Lee DS, et al. An apparently sporadic case with parkin gene mutation in a Korean woman. *Arch Neurol* 2001;58:988-989
14. Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998;395:451-452
15. Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron* 2000;25:239-252
16. Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, et al. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice. *Science* 2000:287:1265-1269
17. Kanda S, Bishop JF, Eglitis MA, et al. Enhanced vulnerability to oxidative stress by alpha-synuclein mutation and C-terminal truncation. *Neuroscience* 2000;97:279-284
18. Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N, et al. Ubiquitination of a new form of alpha-synuclein by parkin from human brain. *Science* 2001;293:263-269

대한신경과학회 춘계보수교육:5~6, 2002 ISSN 1225-7044

파킨슨병에서 도파민운반체 영상

성균관대학교 의과대학 핵의학교실

김 상 은

도파민운반체 영상

도파민 운반체[dopamine transporter; 또는 도파민 재섭취 부위 (reuptake site)]는 도파민 신경말단의 원형질막에 걸쳐 있으며 도파민이 시냅스로 유리된 후 다시 시냅스전 신경말단으로 재섭취되는 것을 매개한다. 도파민 운반체에 특이 결합하는 방사성 리간드와 SPECT/PET을 이용하여 도파민 운반체를 영상화-정량화 할 수 있으며, 도파민 운반체의 수가 도파민 신경말단의 밀도와 비례한다는 전제 아래 도파민 신경말단의 밀도를 측정할 수 있다.

도파민 운반체는 코카인의 주요 결합부위 중의 하나이다. 코카인은 도파민 운반체를 차단함으로써 시냅스 도파민을 증가시키며, 이것이 코카인의 강화효과(reinforcing property)와 관련이 있는 것으로 믿고 있다.

도파민 운반체 영상에 이용되고 있는 방사성추적자는 다음과 같다(Table 1).

[^{18}F]GBR 13119와 [^{11}C]nomifensine은 상대적으로 높은 비특이 결합을 보이며, [N-[^{11}C]methyl]-(-)-cocaine은 코카인의 약역학을 평가하는데 특히 유용하기는 하나 비특이 결합이 높고 뇌 섭취와 배설이 지나치게 빨리 일어난다는 제약이 있다. 코카인 유도체인 WIN 35,428와 βCIT는 코카인에 비해 도파민 운반체에 대한 높은 친화도(각각 10배, 150배)와 낮은 비특이 결합을 보인다. 따라서 특히, [^{123}I]βCIT를 이용한 도파민 운반체 SPECT 영상의 임상적 응용이 활발하게 이루어져 왔으나, 이것들의 느린 뇌 역학은 임상응용을 불편하게 한다. 또한 βCIT는 도파민 운반체에만 선택적으로 결합하지 않고 세로토닌 운반체에도 유의하게 결합한다. 최근에는 도파민 운반체에 대해 적절하게 낮은 친화도와 높은 선택성을 지니고 있는 IPT, βCIT의 fluoropropyl 또는 fluoroethyl 유도체의 임상응용이 시도되고 있다.

Table 1. 도파민 운반체 영상에 잉요되고 있는 방사선추적자

SPECT 방사성추적자	PET 방사성추적자
[^{123}I](-CIT1 (RTI-55)	[N-[^{11}C]methyl]-(-)-cocaine
[^{123}I](-CIT-FP2	[^{11}C]nomifensin
[^{123}I](-CIT-FE3	[^{18}F]GBR 13119
[^{123}I]IPT4	[^{11}C]WIN 35,428 (CFT5)
	[^{18}F](-CIT-FP

[1]2(-carbomethoxy-3(-(4-iodophenyl)tropane
[2]fluoropropyl analog of (-CIT
[3]fluoroethyl analog of (-CIT
[4]8-[(E)-3-iodopropen-1-yl)-2(-carbomethoxy-3(-(4-chlorophenyl)nortropane
[5]2(-carbomethoxy-3(-(4-fluorophenyl)tropane

* Address for correspondence
Sang Eun Kim, M.D., Ph.D.
Department of Nuclear Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University,
School of Medicine
50 Ilwon-dong, Kangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea
Tel : +82-2-3410-2622 Fax : +82-2-3410-2639
E-mail : sekim@smc.samsung.co.kr

파킨슨병에서 도파민운반체 영상

파킨슨병은 흑질 도파민 뉴우론의 변성과 이에 따른 선조체의 도파민 신경말단의 소실에 의해 발생하는 대표적인 퇴행성 신경질환의 하나이다. 흑질선조체로(nigrostriatal pathway)의 변성은 도파민, 도파탈탄산효소(dopa decarboxylase), 타이로신수산화효소(tyrosine hydroxylase), 도파민 대사물질 및 도파민운반체와 같은 생화학적 지표의 감소를 동반한다.

파킨슨병 환자에서 도파민 뉴우론의 변성에 따라 일어나는 신경화학적 변화의 비침습적인 측정은 6-L-[^{18}F]fluoro-DOPA ([^{18}F]FDOPA)와 PET을 이용하여 도파탈탄산효소 활성을 측정하면서부터 이루어졌다. [^{18}F]FDOPA PET을 이용하여 파킨슨병 환자에서 도파민 합성의 감소, 도파민 합성의 감소와 질병 진행 정도의 상관관계가 규명되었으며, 파킨슨병과 다른 운동성 질환을 감별하고자 하는 노력이 진행되어 왔다. 그러나 [^{18}F]FDOPA 영상은 배후방사능이 높아서 신호/잡음 비가 낮으며, 뇌와 말초에서 현저한 대사가 일어나기 때문에 복잡한 영상분석 모델을 필요로 한다는 제약을 안고 있다.

도파민 운반체의 수가 도파민 신경말단의 밀도와 비례한다는 가정 아래, 도파민 운반체에 특이 결합하는 방사성 리간드와 SPECT/PET을 이용하여 도파민 운반체를 영상화-정량화함으로써 도파민 신경말단의 밀도를 측정할 수 있다. 파킨슨병 환자에서 도파민 운반체 영상을 통하여 도파민 운반체 밀도의 감소를 발견하고 정량화 할 수 있으며, 또 도파민 운반체의 감소 정도가 파킨슨병 증상의 심한 정도와 상관관계를 가지므로 이를 질병진행 추적의 객관적 지표로 이용할 수 있다. 도파민 운반체 영상을 통하여 편측 파킨슨

Copyright 2002 by the Korean Neurological Association

병 환자에서 증상 반대쪽 선조체 뿐만 아니라 같은 쪽 선조체에서도 도파민운반체가 감소되어 있음이 밝혀졌다. 이러한 사실은 도파민 운반체 영상을 통하여 파킨슨병을 증상발현 전에 진단할 수 있음을 나타내는 것이다. 한편 미상핵(caudate nucleus)과 피각(putamen) 도파민 운반체의 상대적인 소실 정도를 비교함으로써, 파킨슨병과 다중계위축(multiple system atrophy), 진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy) 등 파킨슨증을 일으키는 다른 질환을 감별할 수 있다고 제안된 바 있다.

살아있는 사람에서 파킨슨병의 진단은 거의 전적으로 임상적 소견에 의존하여 왔으며, 이에 따른 조기 진단의 어려움, 진단의 오류, 질병 진행 정도의 평가와 추적을 위한 객관적, 정량적 지표의 미흡함 등이 파킨슨병의 진단과 추적에 문제점으로 지적되어 왔다. SPECT/PET을 이용하여 도파민운반체 밀도를 측정함으로써 파킨슨병을 조기에 정확하게 진단할 수 있으며, 질병의 진행 정도를 나타내는 객관적, 정량적 지표를 얻을 수 있다. 따라서 도파민운반체 영상은 파킨슨병의 진단과 평가 뿐만 아니라, 특히 파킨슨병의 조기진단을 가능하게 한다는 점에서 질병의 진행을 억제하는 약물을 개발하고 그 효과를 판정하는데 가치 있게 이용될 수 있다.

REFERENCES

1. 김상은, 이원용, 지대윤, 최연성, 이경한, 최용, 오승준, 김병태. 파킨슨병에서 [^{123}I] βCIT SPECT를 이용한 도파민 운반체 영상. ***대한핵의학회지*** 1996;30:19-34.
2. 김희중, 임주혁, 양승오, 류진숙, 최윤영, 이명종, 이희경. [I-123]IPT SPECT를 이용한 도파민 재섭취부위의 영상화: 반정성적 분석방법을 이용한 정상인과 파킨슨병 환자의 차이. ***대한핵의학회지*** 1996;30:35-46.
3. 김상은, 이원용, 최연성, 김경문, 지대윤, 김병태. [^{123}I] βCIT SPECT를 이용한 파킨슨병 진행정도의 평가. ***대한신경과학회지*** 1997;15:109-120.
4. Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE, et al. Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11965-11969.
5. Frost JJ, Rosier AJ, Reich SG, et al. Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with [^{11}C]WIN 35,428 reveals marked declines in mild Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;34:423-434.
6. Scheffel U, Steinert C, Kim SE, Ehlers MD, Boja JW, Kuhar MJ. Effect of dopaminergic drugs on the in vivo binding of [^{3}H]WIN 35,428 to central dopamine transporters. *Synapse* 1996;23:61-69.
7. Kim SE, Choe YS, Oh SJ, Choi JY, Chi DY, Kim G-M, Choi Y, Kim B.-T. PET imaging of dopamine transporters in the human brain in health and Parkinson's disease with [F-18] βCIT-FP. *J Nucl Med* 1997;38:138.
8. Kim SE, Choi JY, Choe YS, Lee WY, Choi Y, Lee KH, Kim B-T. Serotonin transporters in Parkinson's disease studied with [I-123] βCIT SPECT. *J Nucl Med* 1997; 38:280.
9. Kim SE, Lee WY, Choe YS, Kim JH. SPECT measurement of iodine-123- βCIT binding to dopamine and serotonin transporters in Parkinson's disease: Correlation with symptom severity. *Neurol Res* 1999;21:255-261.
10. Kim G-M, Kim SE, Lee WY. Preclinical impairment of the striatal dopamine transporter system in sporadic olivopontocerebellar atrophy: Studied with [^{123}I] βCIT and SPECT. *Eur Neurol* 2000;43:23-29.

대한신경과학회 춘계보수교육:7~11, 2002 ISSN 1225-7044

파킨슨병의 약물치료: 도파민 작용제와 COMT 억제제

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과학교실

임 주 혁

도파민 작용제

도파민 작용제 (dopamine agonist)는 도파민 수용체에 직접 작용함으로써 치료 효과를 나타내는 파킨슨병 치료 약물로서 파킨슨병 증상 조절에 있어서 레보도파 다음으로 강력한 효과를 가진다.

도파민 작용제는 레보도파제제와 비교하여 이론 상 몇가지 장점을 가지고 있는데 이를 열거하면 다음과 같다 (Table 1).[1-4]

1) 도파민 작용제는 대사과정을 거치지 않고 도파민 수용체에 바로 작용한다. 따라서 질병 진행에 따른 도파민계 세포의 계속적인 소실과 무관하게 작용할 수 있다.
2) 흡수과정에서 혈중 아미노산과 경합하지 않으므로 좀 더 효율적으로 흡수될 수 있다.
3) 일반적으로 레보도파제제보다 긴 반감기를 가지므로 선조체에 존재하는 도파민 수용체에 좀더 장기간 작용한다.
4) 산화대사과정을 거치지 않으므로 free radical을 형성하지 않으며 oxidative stress를 유발하지 않는다.

도파민 작용제에는 ergot계열의 bromocriptine, pergolide, lisuride, cabergoline와 비ergot계열의 pramipexole, ropinirole, apomorphine 등이 임상에서 사용되고 있으며 이 중 bromocriptine(Parlodel), pergolide(Celance), lisuride(Dopergine), ropinirole(ReQuip), pramipexole(Mirapex) 등이 우리나라에서 가용하다. 모든 작용제는 D2 도파민 수용체에 작용하여 치료효과를 나타내며 이외의 도파민 수용체에 대한 작용은 약제마다 차이가 있으며, 각각의 도파민 수용체에 대한 작용이 임상적으로 어떠한 의미가 있는가는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다(Table 2). 도파민 작용제는 약물에 따라 도파민 수용체 이외의 다른 수용체에도 작용할 수 있는데 가령 ropinirole은 α 및 βadrenergic receptors, GABA, 5-HT_1, 5-HT_2 수용체에는 작용하지 않는 반면에 pramipexole은 α- 및 α-adrenergic receptors에 작용하고 세로토닌 수용체에는 작용하지 않는다. 한편 bromocriptine이나 pergolide 등은 비도파민계 수용체에도 비교적 광범위하게 작용한다. 그러나 이러한 특성의 차이에 대한 임상적 의미는 역시 별로 알려진 바 없다.

Ergot계열의 약물은 드물지만 소화성 궤양, 혈관수축 작용, 지단홍통증(erythromelalgia), 폐 혹은 후복막 섬유화(pulmonary, retroperitoneal fibrosis) 등의 부작용이 발생할 수 있으며, 비ergot계열인 경우 졸음, sleep attack 등의 부작용이 보고되었다.

주요 도파민 작용제의 약리학적 특성은 Table 3에 요약되어 있다.

도파민 작용제는 최근까지 레보도파를 투여하던 환자에서 운동변동 (motor fluctuation)을 나타내는 경우 레보도파제제와의 병용요법으로 많이 사용되어 왔다. 그러나 최근의 연구 결과에 따라 레보도파 치료에 의한 운동 합병증 발생률을 줄이기 위한 목적으로 질환 초기부터 증상 조절을 위하여 사용하는 것을 권장하는 추세이다.

레보도파제제와의 병용요법으로서 도파민 작용제의 효과에 대하여 본 장에서는 자세히 기술은 생략하고자 한다. 치료에 도움을 줄 수 있는 경우를 요약하면 다음과 같다.[5-8]

Table 1. Advantages and disadvantages of dopamine agonists

Advantages
- Antiparkinsonian effects when used as monotherapy or as an adjunct to levodopa
- Reduced risk for developing levodopa-related motor complications
- Do not generate oxidative metabolites
- Potential neuroprotective effects
Disadvantages
- Neuropsychiatric side effects (especially halluciations and psychosis)
- Agonist-specific side effects (erythromelalgia, ankle edema)
- Sedative side effects
- Do not completely prevent development of levodopa-related motor complications
- Do not treat all features of PD, such as freezing, postural instability, autonomic dysfunction, dementia
- Do not stop disease progression

* Address for correspondence
Joo-Hyuk Im, M.D.
Department of Neurology, Asan Medical Center
Univerdity of Ulsan College of Medicine
Songpa P.O. Box 145, Seoul, 138-600, Korea
Tel : +82-2-3010-3440 Fax : +82-2-474-4691
E-mail : jhim@amc.seoul.kr

Copyright 2002 by the Korean Neurological Association

1) 부적절한 임상적 반응 (suboptimal clinical response)
2) End-of-dose deterioration (wearing-off phenomenon)
3) 일일 후반부 낮은 반응 (weak response at end of day)
4) 최고점 용량 이상운동증 (peak-dose dyskinesia)
5) 이상성 이상운동증 (diphasic dyskinesia)
6) off 이긴장증 (off dystonia)

상기 적응증 중 peak-dose dyskinesia와 diphasic dyskinesia를 조절하기 위하여 도파민 작용제를 추가할 경우에는 투여 중이던 레보도파제제의 용량을 줄여야 하며, off dystonia가 이른 아침에 나타나는 경우 (early morning dystonia)에는 자기 전에 복용하여야 한다. 물론 상기 증상들은 다른 방법으로도 조절할 수 있으므로 환자의 연령, 약물 복용의 순응도, 경제적 사정 등을 고려하여 도파민 작용제의 투여를 결정하는 것이 바람직하다.

초기 파킨슨병 환자에서 단독요법으로 도파민 작용제를 레보도파보다 선호하는 추세는 전술한 도파민 작용제의 장점과 더불어 첫째, 레보도파 다음으로 증상치료에 큰 효과를 보이는 약물일 뿐 아니라 둘째, 레보도파 장기 치료시 나타나는 운동변동 혹은 이상운동증의 발생률을 줄일 수 있다는 보고에 근거한 것이다.

이중 bromocriptine의 효과는 운동합병증(motor complication)의 발생률 저하가 연구에 따라 일치하지 않아 뚜렷하지 않으며,[9,10] lisuride의 효과에 관하여는 보고된 바 없다. Cabergoline과 레보도파의 이중맹검 연구에서는 cabergoline군에서 운동변동 발생률이 유의하게 낮았다(각각 22%, 34%).[11] 최근에는 초기 파킨슨병에서 ropinirole, pramipexole, pergolide 등의 도파민 작용제 각각에 대한 레보도파 치료와의 대조연구에서 이상운동증의 발생률이 더 낮았다는 결과가 보고된 바 있다.[12-14] 이러한 운동합병증 발생률의 저하 효과는 단독요법으로 시작한 이후에 레보도파를 추가하여 병용요법으로 사용하게 된 환자까지 포함하여도 유의하게 나타났다. 그러나 도파민 작용제 단독요법만으로 3년 이상 지속적인 효과가 유지되는 환자의 비율은 약 30~40%에 불과하고 결국 반 이상의 환자가 레보도파제제 치료를 요하게 된다는 점은 아직까지도 도파민 작용제의 한계라고 할 수 있다.

전술한 바와 같이 도파민 작용제는 대사과정에서 free radical이 형성되지 않고 oxidative stress가 없다는 것은 레보도파제제 투여 시에 비하여 파킨슨병 진행이 늦추어질 수 있다는 이론적 장점을 가지고 있다. 최근 보고된 바에 의하면 βCIT SPECT로 도파민 운반체(dopamine transporter)의 감소로 병의 진행을 평가 하였을 때 pramipexole로 치료를 시작한 군이 레보도파로 시작한 군에 비하여 유의하게 진행속도가 낮았다(22개월; pramipexole 7.1%, levodopa 13.5%/ 46개월; 16.0%, levodopa 25.5%).[15] 또한 fluorodopa PET를 이용하여 평가하였을 때 2년간 ropinirole 치료군은 fluorodopa uptake가 13% 감소한 반면 레보도파 치료군은 20% 감소하여 ropinirole 치료군이 레보도파 치료군에 비하여 진행이 약 30% 늦추어졌다고 보고되었다.[16] 이러한 결과는 도파민 작용제가 in vivo에서도 신경보호작용을 보인다는 증거가 될 수 있으며 향후 이러한 결과가 검증된다면 도파민 작용제의 조기 투여는 더욱 권장될 것이다.

모든 도파민 효능제는 투여하기 시작할 때 기립성 저혈압등의 부작용이 호발하므로 적은 용량부터 서서히 단계적으로 증량해야 한다. 서서히 증량하면서 적절한 치료효과를 보일 때 가능한 한 낮은 용량으로 유지하는 것이 바람직하다. 보편적인 유지 용량은 bromocriptine 7.5-30 mg/day, pergolide 0.75-6 mg/day, lisuride 1-2 mg/day, cagergoline 0.5-5 mg/day, pramipexole 1.5-4.5 mg/day, ropinirole 9-24 mg/day 등이다 (Table 3).

도파민 작용제 중 bromocriptine은 효과면에서는 가장 약하나 부작용 발생률에는 별 차이가 없어서 국제적으로는 점점 사용 빈도가 줄고 있음에도 불구하고 이를 일차적으로 사용해야 다른 도파민 작용제 사용을 보험으로 인정하려고 하는 우리나라의 경우는 부당한 점이 있다. 현재 많이 사용되는 pergolide, pramipexole, ropinirole 등은 전반적

Table 2. Relative affinity of currently used dopamine agonists for brain dopamine receptors

Drug	D1	D2	D3	D4	D5
Bromocriptine	-	++	++	+	+
Lisuride	+	++	?	?	?
Pergolide	+	+++	+++	?	+
Cabergoline	0	+++	?	?	?
Ropinirole	0	+++	++++	+	0
Pramipexole	0	+++	++++	++	?

- = antagonist, 0 = no activity, + = agonist,
+ to ++++ = increasing potency

Table 3. Dopamine agonists: pharmacokinetics and dose ranges

Drug	Initial dose (mg)	Usual dose range	T1/2 (hours)	Clearance
Bromocriptine	1.25 bid-tid	7.5-30 mg/day	6	Hepatic
Pergolide	0.05 qd	0.75-6 mg/day	12-27	Hepatic
Pramipexole	0.125 tid	1.5-4.5 mg/day	8-12	Renal
Ropinirole	0.25 tid	9-24 mg/day	4-6	Hepatic
Cabergoline	0.25 qd	0.5-5 mg/day	65+	Hepatic
Lisuride	0.2 qd	1-2 mg/day	2	Hepatic

치료 효과는 비슷하나 환자 개개인별로는 반응이 다를 수 있고 부작용 발생 역시 개인별 차이가 있으므로 도파민 효능제의 종류 선택은 의사 개인의 경험과 선호도에 따르게 된다. 적절한 용량에서 만족스러운 효과를 보이지 않을 때 다른 도파민 효능제로 바꾸고자 한다면 용량비율을 환산하여 한번에 바로 바꿀 수 있다.[17] 용량 비율은 'pergolide : pramipexole : ropinirole : bromocriptine = 1 : 1 : 4 : 10'을 적용하면 된다. 그럼에도 불구하고 효과가 없는 경우 레보도파 투여를 고려해야 하며, 레보도파 투여를 계속 지연시키고자 한다면 amantadine, 항콜린제제를 병용할 수 있다.

다양한 종류의 도파민 효능제가 유용하다는 것은 환자 개개인마다 가장 반응이 좋고 부작용이 적은 약물을 선택할 수 있다는 점에서 유리하다. 한 가지 고려할 사항은 고령 환자의 경우 혼동이나 환각을 잘 일으킬 수 있다는 점이다. 또한 일부 환자에서는 하지의 부종이 부작용으로 발생할 수 있다. Pramipexole과 ropinirole의 경우, 또한 드물지만 pergolide도 sleep attack을 유발할 수 있는데 이러한 심각한 부작용은 우리나라에서는 아직까지 보고된 바 없으나 필자의 경우 이러한 증상을 호소하는 환자를 경험한 바 있다. Sleep attack은 졸림 등의 전조 증상 없이 바로 잠들기 때문에 장시간 운전자의 경우 충분한 설명이 필요하다.[18-21]

COMT 억제제

레보도파는 L-dopa decarboxylase뿐만 아니라 catechol-O-methyltransferase (COMT)에 의하여 대사된다(Fig. 1). 따라서 COMT 억제제를 병용함으로써 레보도파의 생체이용률을 증가시킬 수 있는데 tolcapone과 entacapone이 이에 해당한다. COMT 억제제는 레보도파의 최대혈중농도(Cmax) 및 최대혈중농도 도달시간(Tmax)을 증가시키지는 않으나 반감기를 증가시킴으로써

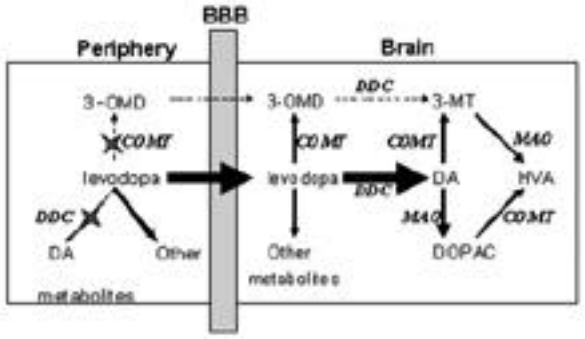

Figure 1. Schematic of levodopa levodopa metabolism. 3-MT = 3-methoxytyramine; 3-OMD = 3-O-methyldopa; COMT = catechol-O-methyltransferase; DDC = dopa decarboxylase; DOPAC = 3,4-dihydroxyphenylacetic acid; HVA = homovanillic acid; MAO = monoamine oxidase. Peripherally administered levodopa is metabolized by both DDC and COMT. DDC and COMT inhibition can be used in conjunction with levodopa to reduce peripheral metabolism and increase brain availability.

레보도파의 작용시간을 연장시킨다. 결국 COMT 억제제는 약리 기전상 반드시 레보도파제제와 병용할 때만 약리작용을 나타나게 되므로 단독요법은 의미가 없다. Tolcapone과 entacapone은 적혈구 COMT의 기능을 각각 89~90%, 50~75% 정도 감소시킨다. 이러한 효과를 통하여 레보도파의 혈중 반감기를 약 50%, area under the curve (AUC)를 75% 정도 증가시키는 효과를 보이게 된다.[22] 이러한 효과는 일반형의 레보도파제제 뿐만 아니라 서방형 제제와 병용 시에도 나타난다.

COMT억제제의 투여 대상은 "Wearing-off" 현상을 보이는 파킨슨병 환자로서 tolcapone 및 entacapone을 레보도파제제와 병용요법으로 투여하였을 때 두 약제 모두 위약과 비교하여 유의하게 "on" time이 연장되고 "off" time은 감소하며 motor score가 호전되며 레보도파의 투여 용량을 감소시킨다.[23-25] 우리나라에서는 아직 COMT억제제가 시판되고 있지 않으나 entacapone의 임상시험이 끝난 상태로 곧 수입될 전망이다. 국내 환자를 대상으로 한 entacapone 임상시험에서는 레보도파의 투여용량의 감소, motor score 호전 등은 유의하게 호전되었으나 "on" time 및 "off" time의 변화는 위약 대조군과 유의한 차이가 없었다. 그러나 이러한 결과는 약물의 효과가 떨어졌다기 보다는 일기장으로 평가하는 "on" 및 "off" time의 부정확성 및 예기치 않은 위약효과로 인한 것으로 분석되었다.[26] 왜냐하면 Entacapone 치료군에서 "on" time이 하루 1.3시간 증가하였는데 이는 이전의 연구에서 보고된 1시간 내지 1.4시간과 별 차이가 없었기 때문이다.[23,24]

이러한 임상적 효과와 더불어 기대되는 효과는 운동변동이 없는 환자에서도 레도도파제제와 병용할 경우 혈중 레보도파의 농도를 안정되게 유지할 수 있으므로 레보도파에 의한 운동합병증의 발생 위험이 감소될 수 있으리라는 것이다. 이러한 이론 상 효과를 평가하기 위하여 현재 임상시험이 계획 중인 것으로 알려져 있다.

Tolcapone의 경우 혈관뇌장벽을 통과하고 하루 세 번 복용하면 된다는 장점은 있으나 (100 or 200 mg tid) 드물게 간 독성이 발생할 수 있으므로 전격성 간부전으로 세명의 환자가 사망한 경우가 보고된 이후 유럽, 캐나다에서는 더 이상 시판되지 않으며 우리나라에서도 수입되지 않는다. 그러나 사용하는 경우 주기적으로 간효소치를 추적검사해야 한다. 또한 약 5 내지 10%의 환자에서 심한 설사가 발생할 수도 있다. Entacapone은 이러한 부작용들은 보고되지 않았으나 작용 시간이 짧아 매번 레보도파 투여 시 200 mg을 같이 복용해야 한다. 이외의 COMT 억제제의 부작용은 결국 도파민의 생체이용률이 증가함에 따라 나타나는 이상운동증, 오심, 구토, 기립성 저혈압, 환각 등 도파민성 부작용들이다. 가장 흔한 문제는 이상운동증의 악화 혹은 발생인데 대부분 COMT 억제제를 시작하고 1~2일 내에 발생한다. 따라서 투여 전에 이상운동증이 있던 환자의 경우 미리 레보도파 용량을 15~30% 감량하는 것이 바람직하며 이상운동증이 없던 환자에게도 이러한 부작용을 설명해 주어야 한다. COMT억제제 투여 후 대부분

Table 4. Advantages and disadvantages of COMT inhibitors

Advantages
No titration; easy to administer
Decreased "off" time, increased "on" time, and enhanced motor responses in patients with levodopa motor fluctuations
Improved motor and ADL scores in stable levodopa responders
May reduce risk for motor complications if used from onset of levodopa therapy
Disadvantages
Dopaminergic side effects, especially dyskinesia
Discoloration of urine
Tolcapone associated with explosive diarrhea in 5-10% of cases
Tolcapone associated with liver toxicity

의 환자가 소변이 적갈색으로 변하는데 이는 약의 대사물에 의한 것으로 인체에는 무해한 현상이라고 투여 전 미리 설명하는 것도 필요하다.

Table 4에는 COMT 억제제의 장단점을 열거하였다. 현재로서는 운동변동을 보이는 파킨슨병에서 레보도파제제와의 병용요법으로 사용할 수 있으며, 레보도파 투여 시작 시부터 같이 사용하는 것이 유리한가에 대하여는 향후 임상연구 결과에 주목할 필요가 있다.

REFERENCES

1. Calne DB. Treatment of Parkinson's disease. *N Eng J Med* 1993;329:1021-1027.
2. Olanow CW. A rationale for dopamine agonists as primary therapy for Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1992;19:108-112.
3. Piccoli F, Riuggeri RM. Dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease: a review. *J Neural Transm* 1995;45(Suppl):187-195.
4. Uitti RJ, Ahlskog JE. Comparative review of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Drugs* 1996;5:369-388.
5. Poewe W. Adjuncts to levodopa therapy; dopamine agonists. *Neurology* 1998;(Suppl 6):S23-S26.
6. Im JH, Ha JH, Cho IS, Lee MC. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Kor Neurol Assoc* 2001;19(2):102-109.
7. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct to treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:1057-1062.
8. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1999;66:436-441.
9. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: A five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1034-1038.
10. Weiner WJ, Factor SA, Sanchez-Ramos JR, Singer C, Sheldon C, Cornelius L, et al. Early combination therapy (bromocriptine and levodopa) does not prevent motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43: 21-27.
11. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Masso JFM, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications: Results of a double-blind levodopa controlled trial. *Drugs* 1998;55:23-30.
12. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, DeDeyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342:1484-1491.
13. Holloway R, Parkinson Study Group. Pramipexole versus levodopa in early parkinson's disease: A randomized clinical trial. *Neurology* 2000;54(Suppl 3):A89.
14. Oertel WH. Pergolide vs. L-dopa(PELMOPET) Mov Disord 2000;15(Suppl 3):5.
15. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs. levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287:1653-1661.
16. Whone AL, Remy P, Davis MR, Sabolek M, Nahmias C, Stoessl J, et al. The REAL-PET study: slower progression in early Parkinson's disease treated with ropinirole compared with L-dopa. *Neurology* 2002;58(Suppl 7):S11.006.
17. Canesi M, Antonini A, Mariani CB, Tesei S, Zecchinelli AL, Barichella M, et al. An overnight switch to ropinirole therapy in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1999;106:925-929.
18. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52:1908-1990.
19. Hoehn MM. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in people taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 2000;54:275.
20. Schapira AHV. Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet* 2000;355:1332-1333.
21. Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 2000; 355:1333-1334.
22. Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, et al. Effect of peripheral catechol-Omethyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 1994;44:913-919.
23. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone

enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. *Neurology* 1998;51:1309-1314.

24. Parkinson Study Group. Entacapone improved motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;49:1066-1071.
25. Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology* 1997;48:81-87.
26. The Korea Entacapone Study Group. Efficacy and safety of entacapone in patients with Parkinson's disease experiencing end-of-dose deterioration. *J Kor Neurol Assoc* 2001;17(Suppl 2):171.

대한신경과학회 춘계보수교육:12~16, 2002 ISSN 1225-7044

파킨슨병에 대한 신경외과적 수술

연세대학교 의과대학 신경외과학교실

장 진 우

서 론

파킨슨병은 다른 어떠한 질환보다 병의 병리생태가 잘 알려져 있고, 역사적으로도 이러한 이유로 다른 퇴행성 뇌질환보다 활발히 기초연구들이 발달되어 왔다. 또한 활발한 기초연구결과들을 토대로 임상영역에서도 다양한 치료법들이 개발 및 발전되어 오고 있는 상황이다. 특히 파킨슨병의 신경외과적 수술은 그 발전 역사가 정위기능신경외과학(stereotactic & functional neurosurgery)의 발달사와 맥락을 같이 하여 60~70년대의 시상핵파괴술(thalamotomy), 80~90년대의 부신수질자가이식술(autologous adrenal transplantation), 태아 중뇌세포 이식술(fetal mesencephalic transplantation), 담창구파괴술(PV pallidotomy)와 최근의 심부뇌자극수술(deep brain stimulation)의 개발로 이어지고 있는 실정이다.

하지만 이러한 파킨슨병에 대한 신경외과적인 수술은 환자의 병을 완치시키는 방법이 아니고 단지 증상의 호전을 통하여 일상생활이 가능하게 도와주는 방법으로, 수술환자의 선정시 수술이 필요한 상태인지를 정확히 평가할 수 있어야 한다. 따라서 환자는 수술전 충분한 약물치료 기간을 가진 후에 사용 가능한 모든 약물에 대한 치료반응을 판단하고 신중하게 수술을 결정하는 것이 바람직하다. 또한 수술을 결정한 후에도 환자의 주된 증상과 예측되는 수술 성적, 환자의 예후, 예견되는 합병증, 병발증등을 고려하여 신중하게 수술 방법을 결정하여야 한다.

시상 파괴술 (Vim thalamotomy)

시상 파괴술은 가장 고전적인 신경외과 수술방법으로 현재 일반적인 파킨슨병의 수술적 치료에 적응이 되지는 않는다. 그러나 파킨슨병 환자가 심한 안정시 진전 (resting tremor)과 동시에 심한 운동시 진전 (kinetic tremor) 또는 체위성 진전 (postural tremor)등을 가진 경우, 또는 진전증상이외에 다른 증상이 없이 장기간 증상이 고정되어 있는 경우등 일부의 경우 시상파괴술을 고려하여 볼 수 있다.

시상파괴술의 수술방법

Ventralis intermedius nucleus (Vim)

AC-PC선상에서 Vim의 앞뒤 경계는 이론상, PC로부터 전방으로 AC-PC거리의 2/12-3/12 사이에, 옆으로는 3뇌실벽에서부터 11.5 mm에 위치한다. 전극은 Vim의 long axis를 따라 삽입하는 것이 좋으며, 전류가 ventral posterolateral nucleus (VPL)로 파급되어 반대쪽에 paresthesia를 유발하는 것을 피하기 위하여 Vim의 뒤쪽 경계보다는 앞쪽 경계에 가깝게 위치시키는 것이 좋다.

전기생리학 검사에서도 전기자극시와 신경세포 활성도의 세포외 측정에서 특징적인 pattern을 나타낸다. Vim의 목표점에 가까워질수록 stimulation (60 microsecond pulse width, frequency at 130 Hz, and current intensity of 0.1-10 mA)으로 진전을 억제시키는데 필요한 전류량이 감소하여 0.2-2 mA의 최소 전류만이 필요하게 된다. Vim에서는 자극을 주자마자 바로 진전이 사라지며 전류를 차단하면 1~2초내에 다시 진전이 나타난다. 자극후 효과는 20초 이상 지속되지 않으며, 전극은 반드시 cathode로 하여야 한다. 이곳을 지나치면 점점 필요한 전류량이 증가하며 VPL자극으로 인한 paresthesia가 점차 증가한다.

미세전극을 이용한 single-unit discharge측정에서 Vim의 신경세포에는 spontaneous bursting activity를 나타내는 세포와 진전의 리듬과 일치하는 discharge를 내며 사지의 passive movement에 반응하는 신경세포가 있다. VPL의 세포는 touch, pressure등의 피부의 superficial stimulation에 잘 반응하는 discharge를 낸다.

Fig. 1은 시상파괴술시 수술부위를 결정하기 위하여 시행한 반미세 전극을 이용한 전기생리학적 검사 소견이고 Fig. 2는 시상파괴술 후 시행한 MRI소견이다.

담창구절제술 (Posteroventral Pallidotomy)

담창구절제술은 담창구 (globus pallidus)의 일부분을 파괴하는 수술로 최근까지 파킨슨병의 치료에 가장 많이 사용되어 온 방법으로, 드물게 hemiballismus, dystonia, Huntington's disease 등의 치료에도 사용되었다.

* Address for correspondence
Jin W00 Chang, M.D.
Department of Neurosurgery,
College of Medicine, Yonsei University
134 Sinchon-dong, Seodeamun-gu, Seoul, 156-707
Tel : +82-2-361-5624 Fax : +82-2-393-9979
E-mail : jchang@yumc.yonsei.ac.kr

Copyright 2002 by the Korean Neurological Association

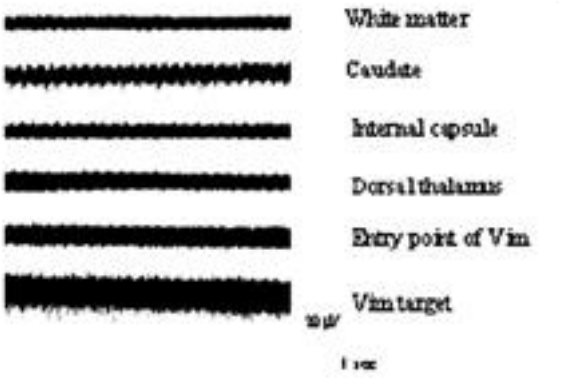

Figure 1. Vim Recording for Thalamotomy

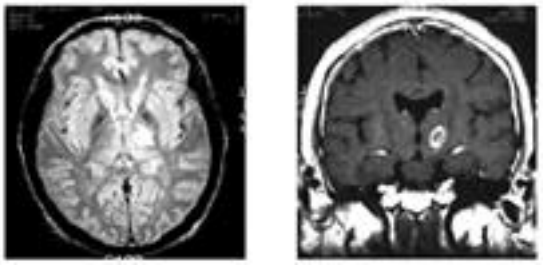

Figure 2. MR Imaging after Thalmotomy

가장 좋은 적응증은 심부뇌 자극수술과 같이 병초기에 levodopa에 잘 반응하다가 점차 반응이 떨어져 최대용량의 약물치료에도 효과가 없는 원발성 파킨슨병이다.

1) 담창구절제술의 방법

Localization of appropriate target

목표점의 위치를 결정하는 방법은 개개인에 따라 신경해부생리학적으로 차이를 나타낼 수 있기 때문에 먼저 방사선학적으로 뇌의 해부학적 구조물을 기준점으로 삼아 좌표를 구한 뒤에, 그 좌표를 기준으로 신경생리학적인 방법을 이용하여 전기자극에 대한 반응을 보면서 위치를 확인하는 것이 반드시 필요하다.

(1) image-guided stereotactic localization

이상적인 목표지점은 Fig. 3에 표시한 부위이다. Schaltenbrand and Bailey human brain atlas, lateral 20mm plane상, GPi의 inferior border아래의 optic tract의 superior border에 위치한다. Leksell, Laitinen 등이 사용한 목표점의 위치는 anterior commissure (AC)와 posterior commissure (PC) 연결선의 중간점에서 2~3 mm 전방, 2~6 mm 하방, 3 뇌실의 중심선에서 21~22 mm 측방이다. 그러나, 뇌의 크기, 성별, 3 뇌실의 모양 등에 따라 차이가 있을 수 있기 때문에 이러한 개인별 해부학적 차이를 고려하지 않고 일정한 지점을 목표점으로 정하는 것은 곤란하며, MR상 GPi의 경계를 직접 보아가며 좌표를 교정하는 것이 필요하다. 즉, AC-PC선상의 axial영상에서 AC-PC중간점으로부터 측방으로 external accessory lamina (GPi-GPe)의 3

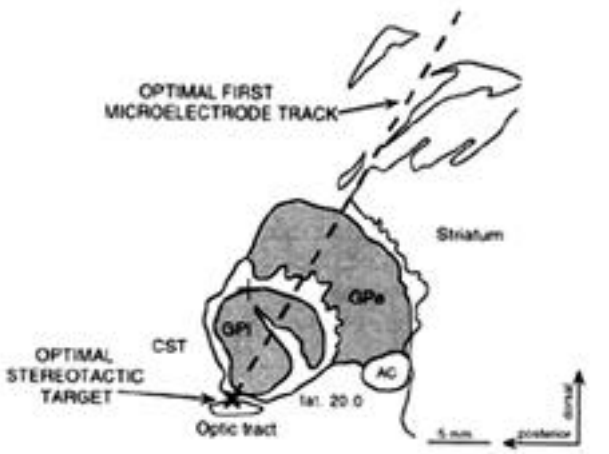

Figure 3. Location of desired stereotactic target on a tracing from the Schaltenbrand and Bailey human brain atlas. The point is on the lateral 20-mm parasagittal plane of the atlas, at the superior border of the optic tract. The dotted line shows the microelectrode trajectory approaching this point in the parasagittal plane at a 60° angle from the anterior-posterior commissural line.

mm내측지점이 X, Y좌표이며, AC-PC 중간점을 지나는 coronal영상에서 optic tract의 외측 상방 경계에서 정할 수 있다. 이렇게 구한 목표점을 microelectrode mapping으로 확인하는 것이 필요하다.

(2) 미세전극을 이용한 기록법과 자극

(Microelectrode recording and stimulation)

반미세전극 (semimicroelectrode)을 이용한 기록술은 single cell activity가 아닌 multiunit activity를 기록하는 방법으로서, 신경세포의 종류에 따른 "neural noise" amplitude의 변화로 각 신경핵의 경계부위를 알아낼 수 있다. white matter bundle은 대개 조용하거나 아주 작은 noise만이 관찰된다. 반미세전극을 이용한 방법은 결과 분석이 쉽고, 기록이 잘되는 장점이 있으나, 세포단위로 기록이 안되므로 수술의 정확도 및 연구에 어느정도 한계가 있다.

미세전극을 이용한 방법은 최근 운동장애질환의 수술치료에 필수적으로 요구되는 방법으로 GPi을 지나는 여러 축을 따라 세포단위로 측정하고 분석하여 기저핵 신경세포의 전기생리학적 상태를 알아내고, 이로써 GPi의 정확한 경계와 sensorimotor에 관여하는 신경세포의 범위를 알아내는 방법이다. 대부분의 striatal 신경세포는 매우 낮은 spontaneous discharge rate를 보이며 전극이 지나가고 수초후 1 Hz 미만으로 감소하는 것을 관찰할 수 있다. GPe신경세포는 좀 더 높은 spontaneous dischage rates (40~60 Hz)로 관찰되며 특징적으로 "burst" or "pausing" pattern을 보인다. GPi신경세포는 좀더 높고, 규칙적(tonic)인 spontaneous discharge rates (60~80 Hz)와 pattern을 보인다. GPe와 GPi 각각을 둘러싸고 있는 white matter laminae에서는 매우 규칙

적인 30~40 Hz의 discharge를 내는 border cell들이 관찰되며, nucleus basalis의 세포에서도 비슷한 양상을 보인다. Optic tract는 light-evoked axonal discharge로 위치를 확인할 수 있다. 환자의 눈에 밝은 빛을 번쩍이며 전극을 전진시키면, GPi의 하방 경계부위에서 audio monitor를 통해 high-frequency의 noise가 불빛의 깜빡임과 synchronous하게 들리게 되는데 이것이 light-evoked axonal discharge이며 쉽게 optic tract의 위치를 확인할 수 있다.

그 밖에 관절의 움직임이나 deep muscle pressure가 GPi의 sensorimotor subdivision을 찾는 데 도움이 되며, microstimulation으로 GPi하방의 optic tract이나 GPi후방의 corticospinal tract의 위치를 확인하거나, 어떤 경우에는 자극시 경직이나 akinesia가 크게 호전되는 것을 관찰할 수 있다.

(3) 전기자극술 (Macrostimulation)

lesion을 만들 probe를 삽입한 후 전류를 통함으로써 마지막으로 목표점의 위치와 주위 주요 구조물과의 근접성에 대한 최종 확인을 한다. 전기자극술은 간편하기는 하나 정확성이 떨어져 미세전극을 이용한 기록없이 이것만으로 위치확인을 하는 것은 바람직 하지 않다. 역치전기 자극으로 corticospinal tract, optic tract 등 근처 해부학적 구조물의 근접성에 대한 정보를 얻을 수 있다. 담창구 표적부의 전기적 자극시의 역치반응은 시상자극에 비해 일반적으로 높은 전류를 필요로 한다 (corticospinal tract; 1.0 mA 이상, optic tract; 0.5 mA 이상). 만약 corticospinal tract의 역치가 이보다 낮을때에는 lesion electrode의 위치를 윗쪽, 앞쪽으로, optic tract의 역치가 이보다 낮을 때에는 윗쪽으로 옮겨 병변을 만들어야 한다.

Lesion making

담창구절제술의 목적은 GPe와 motor와 관계없는 GPi에 손상을 주지않으면서 GPi의 sensorimotor portion에 가능한 큰 병변을 안전하게 만드는 것이다. 따라서 3-4개의 평행한 축을 따라 깊이를 달리하며 여러 병변을 만들어야 한다 (Fig. 4).

2) 담창구절제술의 치료결과

담창구절제술은 시상파괴술에 효과가 없는 "off상태"에서의 운동완서 (bradykinesia)에 좋은 효과를 보이며,

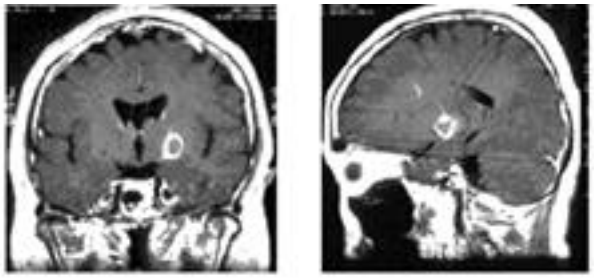

Figure 4. MR Imaging after Pallidotomy

진전, 경직, motor fluctuation이나, L-dopa-induced dyskinesia 등에서도 우수성을 인정받고 있다. 일부에서는 axial symptom (gait, posture, falling, freezing)도 호전된다는 보고도 있다. Iacono등은 85%에서 진전이 호전된다 하였고, Laitinen등은 서동 및 보행장애가 약 90%, 진전 및 경직이 80%에서 호전을 보이며, 약물에 의한 이상운동증 및 근육통에도 좋은 효과를 보이는 것으로 보고하였다. 그러나, 이들의 보고는 수술전 진전의 정도와 수술후 완화정도, 남아있는 진전의 정도, 향후 치료여부 등에 명확한 기술이 없다. 담창구절제술은 환자가 "on 상태"에 있는 시간을 늘려준다. "on 상태"에서의 증상의 호전은 중간 정도이며 약의 양을 줄이게 되는 경우도 드물다.

가장 가능성이 있는 합병증은 optic tract손상으로 인한 시야장애이다. 보고에 따라 2-15%에서 발생한다고 하였으며, 그외 일시적 언어장애, 전신발작, 뇌출혈, corticospinal tract손상, 감염 등이 발생될 수 있고 시상핵파괴술시 관찰되는 근긴장저하 (hypotonus)는 나타나지 않는 것으로 보고되고 있다.

심부뇌자극술 (Deep Brain Stimulation)

앞에서도 언급하였던 시상파괴술, 담창구파괴술과 동일한 효과를 동일부위의 심부뇌자극술로 얻을 수 있다. 그러나 최근 관심의 대상인 시상밑핵(subthalamic nucleus)의 심부뇌자극술이 가장 폭넓게 이용되고 있는 수술방법이다.

특히 시상밑핵등의 경우 각 구조에 특이한 spontaneous and evoked neuronal firing pattern과 stimulation효과등이 명확하여 수술시 전기생리학적 검사방법을 이용시 수술의 성적 향상과 합병증의 예방에 실질적인 도움을 얻을 수 있다.

Subthalamic nucleus (STN)

STN의 MR소견은 localization에 매우 중요하다. STN은 AC-PC연결선 중간 1/3지점에서 아래로 0~6mm 사이에, 옆으로는 정중선으로부터 10~15 mm 사이에 위치한다. 또한, 아몬드 형태로 생긴 STN은 red nucleus의 1~2 mm 앞, SNr의 2~3 mm 위, 약간 옆에 위치하며, 외부로는 internal capsule에 의해, 뒤로는 mamillary body에 의해 경계지워진다 (Fig. 5). STN의 자극으로 frozen situation에 있는 환자에서 사지의 akinesia와 motor performance rates가 크게 호전되는 것을 관찰할 수 있다. 손목의 경직 정도가 수술중 자극의 효과를 가장 잘 볼 수 있는 곳인데, 충분한 자극이 되면 손목의 passive rigidity의 변화로 쉽게 알 수 있다.

미세전극을 이용한 측정에서는 STN에서 주위 구조보다 neuronal firing rate가 증가하는 것을 볼 수 있다. STN의 대부분의 신경세포에서는 large, asymmetrical spikes with a high-frequency firing rate (35.2±

8.8 Hz)가 관찰되고 일부 세포에서는 biphasic spikes with lower rate (11.1±2.3 Hz)가 관찰된다. STN의 neuronal discharge는 사지와 관절의 passive movement에 의해 변화되는 것을 볼 수 있다. STN바로 아래쪽에는 SN가 위치하는데 larger, symmetrical spikes with a lower, irregular firing rate가 관찰될 수 있으나, 이 경우에는 자극이나 passive movement에 전혀 변화를 보이지 않는다 (Fig. 6).

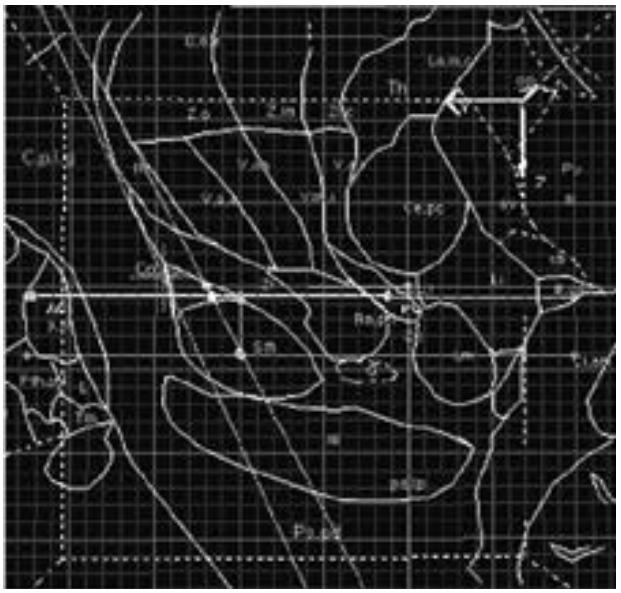

Figure 5. Custom made software (K-Neuroplan version 1.0) to localize the anatomical target and to plot on the appropriate Schaltenbratt and Wahren sagittal brain atlas. The location in the trajectory of each recorded cell was noted and the neurons plotted on the appropriate brain map.

1) 뇌심부자극술의 방법

Recording and Stimulation

AC-PC선상을 지나는 여러 축을 따라 미세전극을 전진시키며 각 지점의 spontaneous, evoked single-unit neuronal activities를 기록한다. stimulation소견이 최종 목표점을 정하는데 가장 중요한 기준이다. 모든 stimulating or recording 지점과 소견을 목표점을 지나는 sagittal 도면에 그려 chronic DBS electrode를 삽입할 목표점을 정확히 설정하도록 한다.

Chronic electrode insertion and internalization of stimulator

정해진 목표지점에 4개의 접촉면이 있는 tetrapolar electrode를 삽입하고 fluoroscope등으로 electrode tip의 위치를 확인한 후 두피에 고정한다. electrode끝을 test stimulator에 연결하여 자극해 봄으로써 증상의 호

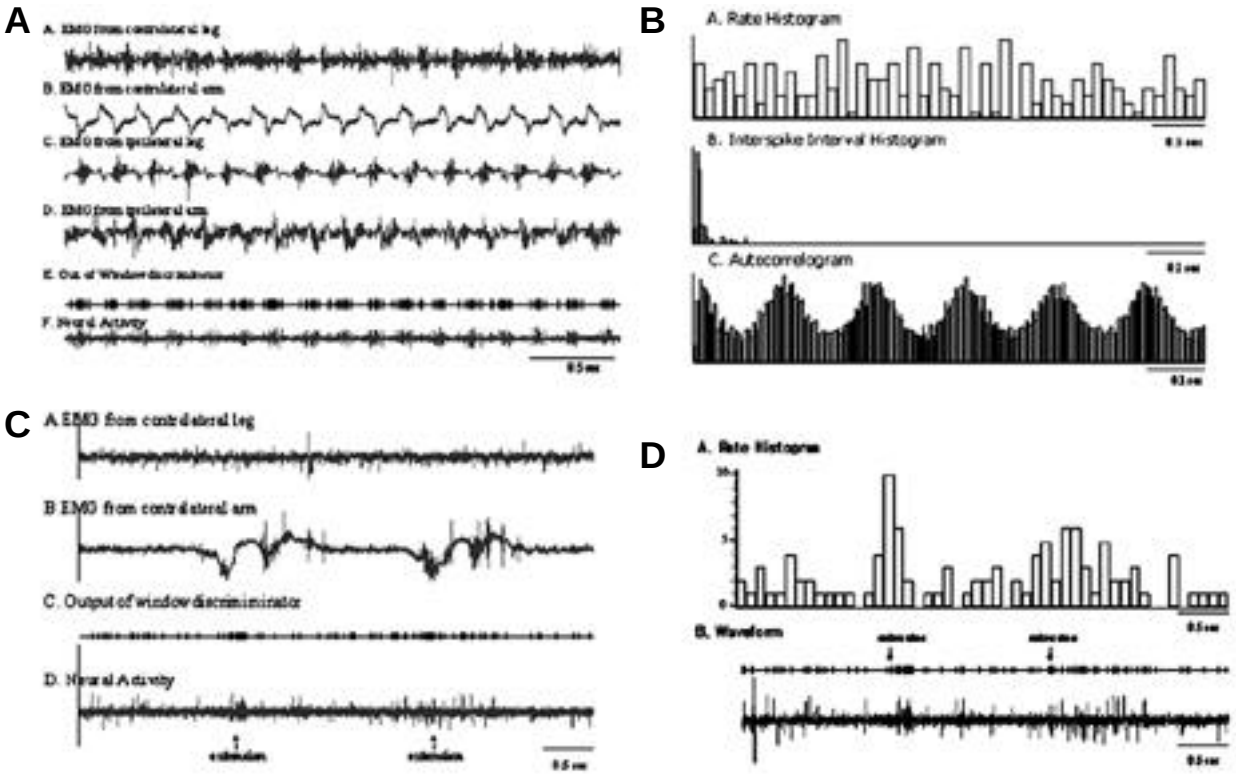

Figure 6. Microelectrode recording of subthalamic nucleus for Idiopathic Parkinson's disease.
A. Bursting discharges recorded in subthalamic nucleus which correspond with the frequency of patient's tremor, **B.** Example of autocorrelogram of a tremor corresponding cell in subthalamic nucleus, **C.** Bursting discharges of subthalamic nucleus which was activated by the contralateral elbow extension, **D.** Example of movement-related activity (bottom) and the autocorrelogram of a bursting cell.

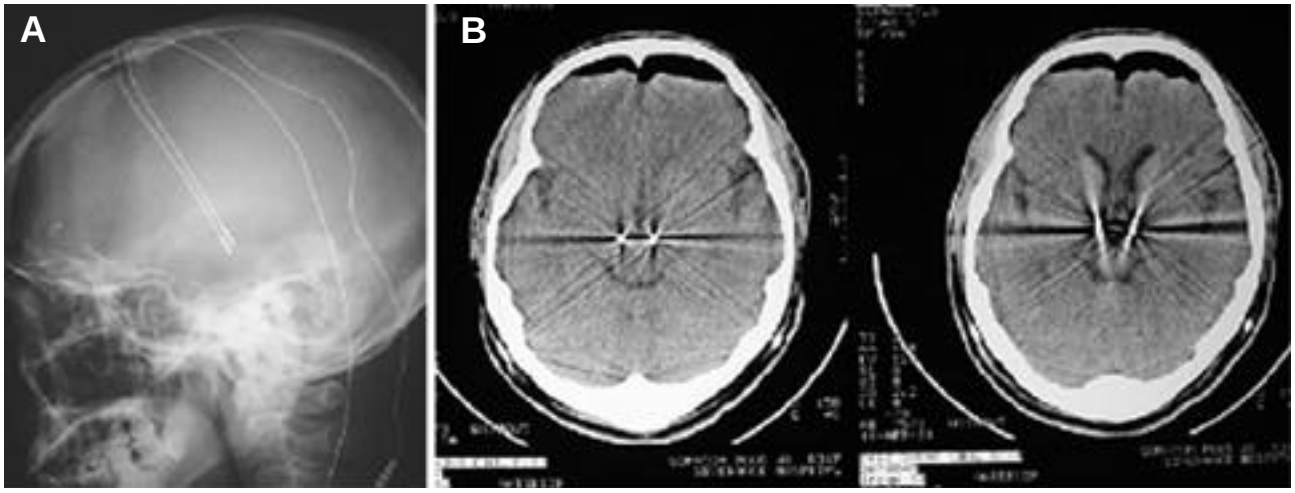

Figure 7. Chronic bilateral subthalamic DBS for idiopathic Parkinson's disease.
Skull lateral view (A) and brain CT scan (B) demonstrate the bilateral electrode in the subhalamus of the brain.

전정도를 볼 수도 있다. 환자를 전신마취 시키고 쇄골아래 피하조직에 programmable stimulus generator를 삽입한 후 피하를 통해 두피에 고정한 electrode의 끝과 연결한다. 양측인 경우 반대쪽에도 같은 방법으로 시행한다. Chronic electrode만 뇌심부에 삽입한 후 나중에 two-stage로 stimulator internalization을 시행할 수도 있다 (Fig. 7).

Postoperative management

자극으로 인한 환자 증상의 호전을 보아가며 stimulator의 각 전극의 조합, 전류 및 전압의 세기, 주파수 등을 맞춘 후 환자 및 보호자가 stimulator의 "on"과 "off"를 조작하도록 한다.

2) 뇌심부자극술의 합병증

STN stimulation의 경우 영구적인 hemiballism이 발생한 경우는 없고 일시적으로 생기는 경우는 있을 수 있다. 출혈이나 stimulator, extension, connector의 위치에 생기는 피부 문제, 일시적인 의식저하, 기계의 고장, paresthesia, dystonia가 생길 수 있으나 다른 ablative surgery에 비해 합병증 빈도는 낮은 것으로 알려져 있다. 저자의 경우 최근까지 심부뇌자극술을 시행한 30명 환자의 경우 일시적인 경도의 합병증 (일시적인 의식 저하, 수술상처문제) 이외에 다른 특이한 심각한 합병증은 없었다.

REFERENCES

1. JW Chang. Microelectrode recording-guided bilateral subthalamic deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *JKAMA* 2001;7:19-23.
2. UJ Kang, WY Lee, JW Chang: Gene therapy for Parkinson's disease: determining the genes necessary for optimal dopamine replacement in rat models. *Hum Cell* 2001;14:39-48.
3. JW Chang, BW Lee, MS Lee, JH Chang, YG Park, SS Chung. Microelectrode Recording-Guided Deep Brain Stimulation in Patients with Movement Disorders (The First Trial in Korea). Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders. Edited by Kristy Lultas-Ilinsky and Igor A. Ilinsky: pp 341-347 New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2001
4. JW Chang, SR Wachtel, D Young, UJ Kang. Biochemical and anatomical characterization of forepaw adjusting steps in rat models of parkinsons disease: studies on medial forebrain bundle and striatal lesions : *Neuro-science* 1999;88:617-628
5. WY Lee, JW Chang, NL Nemeth, UJ Kang. Vesicular monoamine transporter-2 and aromatic L-aminoacid decarboxylase enhance dopamine delivery after L-3,4-dihydroxy- phenylalaninadministration on in parkinsonian rats: *J Neuroscience* 1999;19: 3266-3274.
6. SS Chung, YG Park, JW Chang, J Cho. Long-term follow-up results of stereotactic adrenal medullary transplantation for Parkinson's disease. Stereo & Funct Neurosurg 1994;62(1-4):141-147.

대한신경과학회 춘계보수교육:17~21, 2002 ISSN 1225-7044

떨림증의 감별진단

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 신경과학교실

이 광 수

Tremor는 antagonist 근육이 교대로 혹은 동시에 수축하여 유발되는 규칙적, oscillatory운동을 말하며 불수의 이상 운동증상중 가장 흔한 증상이다. Tremor는 임상양상, 발생부위, 빈도 혹은 원인에 의하여 분류할 수 있는데 임상양상학적으로 rest tremor와 action tremor로 크게 두가지로 나눌 수 있다. Action tremor는 근육의 voluntary 수축시 나타나는데 postural, kinetic, task 혹은 position-specific 그리고 isometric tremor로 나뉘어진다. Tremor가 나타나는 해부학적 발생 부위로는 머리, 혀, 목소리, 체간 그리고 사지등이 있다. 떨림 빈도로 볼 때 보통은 4~10 Hz이나 소뇌 tremor는 2~3 Hz로 느릴 수 있다. "slow" tremor는 1~3 Hz로 "myorhythmia"라 부르고 보통 뇌간 병변과 관련있으며 "fast tremor"는 11~20 Hz로 기립성 떨림 혹은 다른 떨림과 섞여서 나타나기도 한다.

Physiological tremor는 모든 인간에서 나타나는데 국소적인 mechanical-reflex 기전과 중추성의 oscillator 사이의 무증상성 oscillation이다. 일반적으로 빈도는 10(8~12) Hz이며 말초성의 영향과는 상관없이 중추성과 관련이 있다. 불안, 운동, 피로감 그리고 말초성 베타 아드레날린성 활동을 증가시키는 상태에서 더 잘 일어나는데 이를 "enhanced physiologic tremor"라 한다.

Table 1. Enhanced physiologic tremor

a. stress-induced	:emotion, exercise, fatigue, anxiety, fever
b. endocrine	:hypoglycemia, thyrotoxicosis, Pheochromocytoma, adrenocorticosteroids
c. drugs:	beta agonist(theophylline, terbutaline, epinephrine, etc)
	dopaminergic drugs(levodopa, dopamine agonists)
	stimulants(amphetamines)
	psychiatric drugs(lithium, neuroleptics, tricyclics)
	methylxanthines(coffee, tea), valproic acid
	cyclosporin, interferon
d. toxins	: Hg, Pb, As, Bi, Br, alcohol-withdrawal

Rest 혹은 re-emergent tremor는 중추성 oscillator에 의해 야기되고 말초성 기전은 단순히 떨림의 진폭을 수정시키거나 변화시키는 역할을 한다고 알려져 있다. Re-emergent tremor란 자세를 유지하고 있는 동안에 reset되어지는 rest tremor로서 전형적인 rest tremor와 마찬가지로 3~6 Hz 빈도를 보이고 도파민 치료에 잘 반응한다.

본태성 진전증의 Postural tremor는 physiologic tremor와 다르게 mass loading으로 감소하지 않는데 이로 보아 중추성 기전임을 암시해준다. 과거에는 inferior olive nucleus가 핵심 부위일것으로 추정되었으나 최근에 PET 나 fMRI 연구를 통하여 olive nucleus 보다는 cerebellum이 떨림 발생에 있어 더 중요한 부위로 대두되었다. 그 이후에 본태성 진전증 환자에서 tandem gait의 이상소견이나 가벼운 postural instability가 나타난다는 보고와 소뇌 뇌경색 발생 이후 동측의 떨림이 없어진 증례 등으로 본태성 진전의 발생기전에 소뇌가 매우 중요한 부위임이 뒷받침 되었다.

Kinetic tremor는 일반적으로 cerebellar outflow pathway의 병변과 관련있으며 5~11 Hz의 빈도를 보이는데 high brainstem 병변에서는 5~7 Hz, lower brainstem 병변에서는 8~11 Hz의 빈도를 보인다. 이에 반하여 전형적인 midbrain (red nucleus) tremor는 상대적으로 느린 2~3 Hz의 빈도를 보인다.

Rest tremor는 전형적인 파킨슨병 이외에도 심한 본태성 진전증 환자에서 볼 수 있는데 이런 떨림 양상이 파킨슨병의 한 양상인지? 아니면 이후에 파킨슨병으로 이행되는지? 아니면 rest tremor자체가 본태성 진전증의 증상인지? 아직 정확히 모르는 상태이다. Cerebellar outflow tremor(midbrain tremor)도 또한 rest tremor를 보일수 있는데 이는 nigrostriatal pathway의 차단에서 발생하는 것으로 추정되며 이런 임상예로는 trauma, stroke, multiple sclerosis, Wilson's disease등이 있다.

Myorhythmia는 느린 1~3 Hz의 떨림으로 지속적 혹은 간헐적 양상이고 규칙적인 운동 증상이다. 휴식기에 나타나며 활동시에도 지속될 수 있다. Palatal myoclonus와 관련 있을 수 있으며 수면시엔 사라진다. 주로 떨림 양상은 flexion-extension양상이다. 병리소견상 병변은 뇌간과 소뇌와 관련이 있다.

Spasmus-nutans는 (1)nystagmus, (2)비정상

* Address for correspondence
Kwang-Soo Lee, M.D.
Department of Neurology,
The Catholic University of Korea, GanNam St. Mart's Hospital
505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul, 137-701, Korea
Tel : +82-2-590-2091 Fax : +82-2-599-9686
E-mail : ks1007@cmc.ac.kr

Copyright 2002 by the Korean Neurological Association

Table 2. Behavioral classification of tremor

Type of tremor	Definition	Example of circumstances
Rest tremor	Occurs in a body part that is supported in such a way that skeletal muscle activation is neither necessary nor intended	he patient is recumbent on a bed or seated on a couch, with the Tbody part supported. Tremor is often enhanced by the e performanc of cognitive tasks or morto tasks with other body parts, and it is often suppressed, at least temporarily, by voluntary muscle contraction
Postural tremor	Occurs in an attempt to hold a body part motionless against the force of gravity	Extending the upper limbs horizontally; pointing at objects; sitting erect without support for the upper body; protruding the tongue
Kinetic tremor	Occurs during a voluntary movement	Nose-finger-nose testing; heel-knee-shin testing; reaching; writing; drawing; pouring water into a cup; drinking from a cup; eating with utensils; speaking
Isometric tremor	Occurs during a muscle contraction against a rigid stationary object	Pushing against a wall; flexing the wrist against a table; making a fist
Action tremor	Occurs during any voluntary contraction of skeletal muscle	May be any combination of postural, kinetic, and isometric tremor

Table 3. Classification and Differential Diagnosis of Tremor

1. Rest tremors
   a. Parkinson's disease
   b. Other parkinsonian syndromes
   c. Midbrain (Rubral) tremor
   d. Wilson's disease
   e. Acquired hepatocerebral degeneration
   f. Essential tremor
2. Postural and action (terminal) tremors
   a. Physiological tremor
   b. Exaggerated physiological tremor
      (1) Stress, fatigue, anxiety, emotion
      (2) Endocrine : hypoglycemia, thyrotoxicosis, adrenocorcicosteroids
      (3) Drugs and toxin : beta agonist, dopamine agonist, amphetamine, lithium tricyclic antidepressant, neuroleptics, theophylline, caffeine valproic acid, alcohol withdrawal, mercury, lead, arsenic
   c. Essential tremor (familial or sporadic) subtypes
   d. Primary writing tremor
   e. With other CNS disorders
      (1) Parkinson's disease
      (2) Other akinetic-rigid syndromes
      (3) Idiopathic dystonia, including focal dystonias
   f. With peripheral neuropathy
      (1) Charcot-Marie-Tooth(Roussy-Levy syndrome)
      (2) Variety of other peripheral neuropathies
   g. Cerebellar tremor
3. Kinetic (intention) tremor
   Disease of cerebellar" outflow "(dentate nucleus and superior cerebellar peduncle) :MS, trauma, tumor, vascular, Wilson's disease, acquired hepatocerebral degeneration, drugs, toxins, others
4. Miscellaneous rhythmical movement disorders
   a. Psychogenic tremor
   b. Orthostatic tremor
   c. Rhythmical movements in dystonia (dystonic tremor)
   d. Rhythmical myoclonus (segmental myoclonus)
   e. Oscillatory myoclonus
   f. Asterixis
   g. Clonus
   h. Epilepsia partialia continua
   i. Hereditary chin quivering
   j. Spamus nutans
   k. Head bobbing with third ventricular cysts
   l. Nystagmus

Table 4. 본태성(가족형) 진전증의 진단기준

Definite

Bilateral arm tremor with >2+ amplitude rating in at least one arm and >1+in the other arm
or
1. Predominant cranial-cervical tremor with (2+amplitude rating and (1+ rating in at least one arm. The head tremor is rhythmic, without directional preponderance, and without asymmetry of cervical muscles.
2. Exclude obvious secondary causes of tremor: physiologic, drug-induced, CMT, PD, etc. (Co-existent dystonia is allowed, but co-existent PD is not)

Probable:

1. 1+ arm tremor bilaterally.
or
2. Isolated cranial-cervical tremor with (2+amplitude rating.
or
3. Convincing history of ET.
4. Exclude obvious secondary causes of tremor: physiologic, drug-induced, CMT, etc.
(Co-existent dystonia is allowed; co-existent PD is allowed if there is a convincing history of pre-existing ET).

Possible:

1. Isolated 1 + cranial-cervical tremor.
2. Task/position specific hand/arm tremor.
3. Unilateral arm tremor.
4. Orthostatic tremor.

Explanation of tremor rating:

0 = none perceived.
1 = slight (barely noticeable).
2 = moderate, noticeable, probably not disabling (<2 cm excursions).
3 = marked, probably partially disabling (2-4 cm excursions).
4 = severe, coarse, disabling (more than 4 cm excursions).

head position, (3)불규칙적 multi-directional head nodding의 삼대 징후가 특징이며 수면시 사라진다. 보통 4~12개월사이에 나타났다가 1 - 2년이내에 사라지는 self-limiting 증상이다.

Postural tremors

정상 그리고 enhanced physiologic tremor는 postural tremor중 가장 흔한 형태의 떨림이다. Postural tremor는 임상적으로는 모두 비슷하지만 원인은 전혀 다른 것이 특징이다. 본태성 진전증과의 차이점으로는 (1)mass loading에 의해 빈도가 느려지는 것으로 loading에 영향을 받는 8Hz형태와 말초 영향을 전혀 받지않는 10Hz형태의 두가지로 나타난다는 것과 (2)본태성 진전증이 테스트 limb의 위치에 따라 떨림의 진폭이 영향받지 않는다는 점으로 구분 할 수 있다. 많은 파킨슨 병 환자에서도 postural tremor를 관찰할 수 있는데 이것이 enhanced physiologic tremor인지 본태성 진전증이 동반되어 나타나는 증상인지 아니면 re-emergent classical tremor인지에 대해서는 학자마다 주장이 각기 다르다. Orthostatic tremor는 빠른(14-16Hz) 떨림으로 주로 다리와 체간에 나타나며 두개근육에도 나타날 수 있다. 또 종종 불안정감 및 종아리 부분의 경련(cramp)이 동반되며 앉거나 누우면 사라진다.

Kinetic tremors

Kinetic tremor는 전형적으로 cerebellum과 그 연결통로에 병변시 발생한다. 과거에 이용되던 intention tremor란 용어보다는 사지 운동시 발생하는 oscillation 표현이 정확하다 할 수 있다.

주로 4-5Hz의 빈도를 가지며 오래전부터 근위부 떨림이라 생각되어 왔으나 visually guidedtracking을 해보면 근위부 보다는 원위부에 나타나는 action tremor이다.

Neuropathic tremors

각종 말초신경 질환시에 나타나는 것으로 CIDP와 dysgammaglobulinemic polyneuropathy환자에서는 distal postural tremor가 나타난다. 또한 HMSN환자에서도 본태성 진전증 환자와 유사하게 진전이 나타난다. 교감신경이 떨림 발생에 관여할 것이라는 주장이 있다.

Tremors caused by trauma or stroke

두부 외상후에 신체 여러곳에 postural 그리고 kinetic tremor가 나타난다. Dentatothalamic 병변뿐만 아니라 dentate nucleus 그리고 thalamus 병변 등이 보고된 바 있고 말초신경 손상을 받은 경우에는 neuropathic tremor를 보이기도 한다.

Table 5. 본태성 진전증의 diagnostic classification schema

Diagnostic classification	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Classic essential tremor	Bilateral postural or kinetic tremor of the hands and forearms or Isolated hea tremor without evidence of dystonia	Other abnormal neurologic signs or history of recent neurologic trauma preceding the onset of tremor. Presence of known causes of enhanced physiologic tremor(e.g., drugs, anxiety, depression, hyperthyroidism). History of presence of psychogenic tremor. Sudden onset or stepwise progression. Primary orthostatic tremor. Isolated position-specific or task-specific tremors. Including occupational tremors and primary writing tremor. Isolated tremorin the voice, tongue, chin, or legs
Indeterminate tremor Syndrome	Bilateral postural or kinetic tremor of the hands and forearms or isolated head tremor, and Equivocal neurologic signs or concomitant neurologic signs of doubtful significance (e.g., a mildly unsteady gait, mild dementia in an elderly patient, and mild extrapyramidal signs such as hypomimia, reduced arm swing, and mild bradykinesia)	Recent neurologic trauma preceding the onset of tremor. Presence of known causes of enhanced physiologic tremor (e.g., drugs, anxiety, depression, hyperthyroidism). History or presence of psychogenic tremor. Sudden onset or stepwise progression. Primary orthostatic tremor. Isolated position-specific or task-specific tremors, indluding occupational tremors and primary writing tremor. Isolated tremor in the voice, tongue, chin, or legs
Possible essential Tremor (type I)	Patients who once met all criteria for classic essential tremor but now have clinical evidence of a second neurologic condition, such as Parkinson's disease, dystonia, myoclonus, peripheral ne uropathy, or restless legs syndrome, that developed after the onset of monosymptomatic tremor	
Possible essential Tremor (type II)	Monosymptomatic and isolated tremors of uncertain relationship to essential tremor: Isolated position-specific or task-specific tremors, including occupational tremors and primary writing tremor. Isolated tremor in the voice, tongue, chin, or legs	Other abnormal neurologic signs (e.g., dystonia) or history of recent neurologic trauma preceding the onset of tremor. Presence of known causes of enhanced physiologic tremor (e.g., drugs, anxiety, depression, hyperthyroidism). Histroy or presence of psychogenic tremor. Sudden onset or stepwise progression. Primary orthostatic tremor.s

Psychogenic tremor

Psychogenic tremor와 neurogenic tremor의 감별이 매우 어렵다. Psychogenic tremor의 진단은 다음과 같은 진단기준을 이용하면 보다 도움을 받을 수 있다.

1) 갑자기 발생한 경우
2) 임상경과가 static 할 때
3) 자발적으로 완화되는 경우
4) 각종 떨림증상의 혼합형으로 떨림을 분류하기가 어려운 경우
5) 선택적인 장애를 보일 때
6) 진폭과 빈도가 변화 심한 경우
7) 항 진전제제로 반응이 없는 경우
8) 집중(attention)에 떨림이 오히려 증가하는 경우
9) 관심을 다른곳으로 돌리면 떨림이 줄어드는 경우
10) placebo로 반응이 있는 경우
11) 다른 신경학적 징후가 안보이는 경우
12) 정신요법으로 완화되는 경우

REFERENCES

1. Elble RJ : Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000:54(suppl 4):S2-S6.
2. Jankovic J : Essential tremor: clinical characteristics. *Neurology*. 2000:54(suppl 4): S21-S25.
3. Louis ED: Essential tremor. *NEJM* 2001: 345(12):887-891.
4. Louis ED, Ford B, Lee Helen, Andrew H, Cameron G : *Arch Neurol*. 1998:55:823-828.
5. Stanley fahn, Mark Hallett, Joseph Jankovic, Peter Jenner : *A comprehensive review of Movement Diosrders, for the clinical practitioner*, 10th annual course, 913-961.

Table 6. Types of tremor that can be confused with essential tremor

Etiology	Tremor type and distribution	Features that are uncharacteristic of essential tremor
Thyrotosicosis and hyperadrenergic conditions	Enhanced physiologic tremor	The frequency of tremor and associated motor unit entrainment maydecrease by more than 1 Hz when large inertial loads are applied to the limb
Focal, generalized, and taskspecific dystonias	Action tremor in the affected body part and in other body parts, with little or no apparent dystonia	Dystonia
Parkinson's disease	Mixture of rest and action tremors; occasionally, action tremor alone	Bradykinesia, rigidity, shuffling gait, Hypophonia, hypomimia, pill-rolling rest tremor in the hands, rest tremor in the lower limbs
Orthostatic tremor	Postural tremor in the torso and lower limbs while standing, may also occur in the upper limbs. Suppressed by walking	High-frequency 14-to 18-Hz entrainment of motor unit activity that is synchronous among ipsilateral and contralateral muscles
Cerebellar unclear outflow Tract lesions (deepcerebellar nuclei conjunctivum) andbrachium	Intention tremor in the upper or lower limbs. Little postural tremor except when limb position is guided by a visual target (e.g., pouring)	Other signs of cerebellar ataxia, except when the lesion is in the vicinity of the ventrolateral thalamus
Neuropathic tremor	Postural and kinetic tremor in the involved extremities, but not always in proportion to the severity of the neuropathy	Other signs of peripheral neuropathy. Visible involvement of the lower limbs and lack of involvement of the head and voice
Toxic or drug-induced Tremor	Usually a mixture of postural and kinetic tremor, but rest tremor and intention tremor may accur, depending upon the offending drug and severity of intosication	Irregular rhythm with asterixis and myoclonus. Diffuse and fairly uniform bodily distribution in many patients
Cortical tremor	Irregular high-frequency(>7 Hz) postural and kinetic tremor associated withaction myoclonus	Action myoclonus, giant somatosensory cortical-evoked potentials, and enhanced long-loop somatosensory reflexes (C-reflex)
Rubral or midbrain tremor (a.k.a. Holmes' tremor)	A mixture of rest, postural, and intention tremor, usually caused by lesions in the vicinity of the red nucleus, causing an interruption of nigrostriatal and brachium conjunctival pathways	Always associated with other signs of brainstem or cerebel lar damage, most commonly produced by stroke or trauma. May ve unilateral. Frequency is 2 to 5 Hz

Table 7. 본태성 진전의 특징*

VARIABLE		N	(%)
GENDER	179M / 171F	350	
AGE AT EVALUATION(YR)	58.4 (16.4	350	
DURATION OF SYMPTOM (YR)	18.7 (17.5	326	
FAMILY HISTORY		350	
1st degree relative(s)		219	(62.5%)
Other relatives		25	(7.1%)
ASSOCIATED DISORDERS		350	
Dystonia		165	(47.1%)
Cervical dystonia		94	(26.8%)
Writer's cramp		48	(13.7%)
Blepharospasm		26	(7.4%)
Laryngeal dystonia		14	(4.0%)
Others		21	(6.0%)
Parkinsonism		72	(20.2%)
Myoclonus		8	(2.2%)
IMPROVEMENT WITH DRUGS			
Alcohol		96/144	(66.7%)
Propranolol (N=147)+		22/32	(68.0%)
Primidone (N=126)+		13/18	(72.1%)

* Lou and Jankovic; Neurology 1991;41:234-238
+Only data in patients with adequate follow-up

대한신경과학회 춘계보수교육:22~25, 2002 ISSN 1225-7044

근긴장이상(디스토니아): 진단과 분류

성균관대학교 의과대학 신경과학교실

이 원 용

I. Overview of dystonia

Definition

Dystonia is sustained muscle contractions, frequently causing twisting and repetitive movements, or abnormal postures [Fahn, 1988]

Phenomenology

Dystonic movements are almost always aggravated during voluntary movement. The appearance of dystonic movements with voluntary movement is referred to as **"action dystonia"**. Primary dystonia commonly begins with a specific action dystonia, that is, the abnormal movements appear with a special action (task-specific). As the dystonic condition progresses, less specific voluntary motor actions of the involved limb can bring out the dystonic movements. With the further evolution, actions in other parts of the body can induce dystonic movements of the involved limb, so-called **"overflow"**.

Much less common than action dystonia or overflow dystonia is the reverse phenomenon, for dystonia at rest to be improved by talking or other voluntary active movements, so-called **"paradoxical dystonia"**. The focal dystonia most commonly decreased by voluntary motor activity is blepharospasm.

One of the characteristic and almost unique features of dystonic movements is that they can be diminished by tactile or proprioceptive **"sensory tricks"** (geste antagoniste).

Pain is uncommon in dystonia except in cervical dystonia; 75% of patients with cervical dystonia have pain. There are basically two types of **tremors** seen in dystonic patients: 1) accompanying postural/action tremor that resembles Essential tremor or Enhanced physiologic tremor, 2) a tremor that is a rhythmical expression of rapid dystonic movements, which is less regular then essential tremor. **Tics** is another type of involuntary movement that appears to occur more commonly in patients with dystonia than in the general population.

Classification of dystonia

By age at onset

A. Childhood-onset:	0-12 years
B. Adolescent-onset:	13-20 years
C. Adult-onset:	> 20 years

By distribution

A. Focal	50%
B. Segmental	34%
C. Multifocal	
D. Generalized	16% in Columbia Medical center
E. Hemidystonia	

* Address for correspondence
Won Yong Lee, M.D.
Department of Nuclear Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University,
School of Medicine
50 Ilwon-dong, Kangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea
Tel : +82-2-3410-3593 Fax : +82-2-3410-0052
E-mail : wylee@smc.samsung.co.kr

Copyright 2002 by the Korean Neurological Association

A. Primary (idiopathic) dystonia	Oppenheim's dystonia (DYT1)
	Child/adult onset, cranial/limb (DYT6)
	Adult-onset familial torticollis (DYT7)
	Adult-onset, cervical/cranial
	Sporadic, adult-onset
B. Dystonia-Plus syndromes	Dopa-responsive dystonia (DRD: DYT5)
	Dopamine agonist-responsive dystonia
	Rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP)
	Myoclonus-Dystonia

C. Secondary dystonia

Perinatal injury, encephalitis, Head trauma, Primary antiphospholipid syndrome, Hypoxia, vascular, MS, posterior fossa tumor, syringomyelia, peripheral injury, drug-induced (L-DOPA, D2 blocker, ergotism, AED), Toxin (Mn, CO, CS2, cyanide), metabolic(hypoparathyroidism), psychogenic

D. Heredodegenerative disease

Lubag (DYT3), juvenile parkinsonism, HD, SCA3, DRPLA, Wilson's disease, aminoacid disorders, lipid disorders, neuroacanthocytosis, mitochondrial disease, atypical parkinsonism (IPD, PSP, MSA, CBGD)

Genetic classification of Dystonia

DYT1	9q34	TorsinA	AD	Oppenheim
DYT2	?		AR	
DYT3	Xq13.1		XR	Lubag
DYT4				whispering dysphonia
DYT5	14q22.1	GTPCH1	AD	DRD
DYT6	8q21-22		AD	mixed type
DYT7	18p		AD	f-torticollis
DYT8	2q33-35		AD	PNKD
DYT9	1p21		AD	par. dyskinesia with spasticity
DYT10	16p11.2-q12.1		AD	PKD
DYT11	7q21-23		AD	myoclonus-dyst
DYT12	19q		AD	RODP

Pathophysiology and biochemistry of Dystonia

EMG	Co-contraction of agonists and antagonists, with overflow of activity in inapproapriate muscles
Overactivity	Premotor, supplementary motor
	Medial/prefrontal cortex
	Receptive field of sensorimotor cortex
	Lentiform nucleus
Underactivity	Primary motor cortex
	Thalamus

Evaluation of childhood dystonia

Medical History

Birth injury
Hypoxic injury
Head/neck trauma
Encephalitis
Prior exposure to neuroleptics
Family history for dystonia, tremor, or degenerative disorders

Blood Studies

Ceruloplasmin/copper

Complete blood count with ESR
ANA
Protein electroctreing
Arterial bood gas
Metabolic Screening Lactatc/PyruPyruvate, urine for Organic acid, Olgosacchardes, Amino, acid, PBS

Other Studies

MRI
EEG
Muscle biopsy
Psychometric testing

II. Medical Treatment of Dystonia

Pharmacologic Agent	Efficacy and Comment	Side Effects
Anticholinergic/Antihistaminic Trihexyphenidyl Benztropine Procyclidine Diphenhydramine Ethopropazine	* Effective in approximately 40% of patients * Benefit limited by side effects * Requires slow upward titration * Good for pain	* Dry mouth (may lead to dental caries) * Blurred vision * Exacerbation of acute angle glaucoma * Urinary retention * Memory problems * Sedation * Confusion * Hallucinations * Heat intolerance
Baclofen	* Effective in approximately 20% of patients * High doses tolerated in children * Benefits limited by side effectsi; ntrathecal baclofen minimally successful * Withdrawal effects on sudden discontinuation	* Nausea * Sedation * Dysphoria * Muscle weakness(in those with associated spasticity)
Clonazepam	* Effective in approximately 15% of patients * Possibility for addiction * Withdrawal effects of sudden discontinuation	* Sedation * Depression * Confusion * Dependence
Dopamine agonists Carbidopa/Levodopa	* Dramatic response in the dopa responsive form of dystonia * Effective in 10-15% of patients * More rapid upward titration possible	* Nausea(especially at initiation of therapy) * May worsen dystonia * Rapid discontinuation possible
Muscle relaxants Tizanidine Cyclobenzaprine	* Limited benefit in some patients * Side effects frequent*	* Sedation * Dysphoria
Antiepileptic medications Carbamazepine Gabapentin	* Benefit in < 10% of patients	* Ataxia * Sedation
Dopamine-depleting agents Tetrabenazine	* Not available in the USA; available in Europe/Canada * Requires a very slow upward titration (4 weeks between dose increases)	* Depression * Dysphoria * Parkinsonism
Dopamine antagonists Clozapine Other antipsychotics	* Effective in up to 25% of patients * Clozapine requires weekly blood counts and may cause life- threatening agranulocytosis	* The possibility of tardive dyskinesia and the other adverse effects from this class of medications severely limits usefulness. * Not recommended for dystonia

III. Surgical treatment of Dystonia

Procedure	Indications	Comments
Peripheral denervation	* Cervical dystonia unresponsive to medical therapy or botulinum toxin	* Experienced surgeon essential * Only effective in some patients * May require multiple procedures * Requires considerable postoperative rehabilitation * Neck weakness may be permanent in some
Pallidotomy	* Only recently reported in dystonia * Interval between surgery and outcome * Regarded as experimental and only performed in certain medical centers	* Experienced surgeon essential * Destruction of brain tissue
Deep-brain stimulation	* Anticipate similar outcome as with pallidotomy, but not yet reported * Requires frequent adjustments of stimulator	* No destruction of brain tissue * Expensive * Untested
Thalamotomy	* Initially reported as effective in the 1960s * Usually requires bilateral procedures for generalized or axial dystonia	* Hemiparesis * Dysarthria * Other neurologic sequelae
Myectomy	* May be beneficial for blepharospasm * Minimally effective for cervical dystonia * Not indicated in other forms of dystonia	* Weakness * Disfigurement
Rhizotomy	* Largely abandoned for the treatment of cervical dystonia because of lack of improvement	

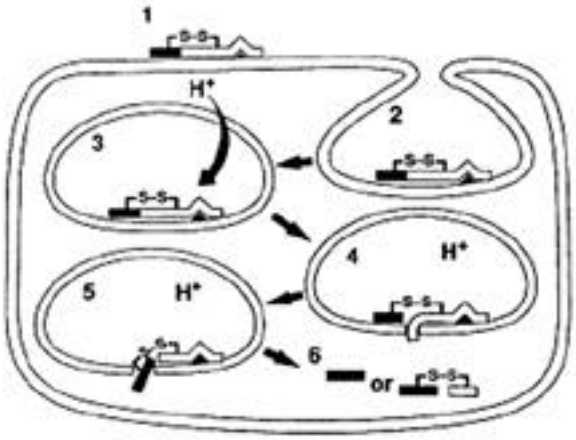

Figure 1. The sequential events of botulinum toxin

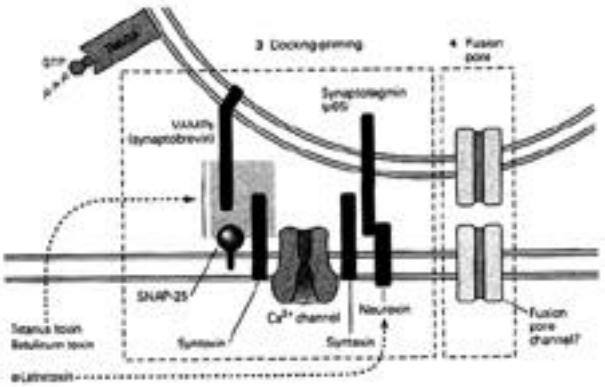

Figure 2. Diagram of synaptic vesicle proteins and their postulated receptors and functions

Table 1. Botulinum toxin serotypes and substrates

NEUROTOXIN	SUBSTRATE	LOCALIZATION
BTX - A, E	SNAP-25	Presynaptic plasma membrane
BTX - B, G	VAMP/synaptobrevin	Synaptic vesicle membrane
BTX - C	SNAP-25, Syntaxin	Presynaptic plasma membrane
BTX - D, F	VAMP/synaptobrevin Cellubrevin	Synaptic vesicle membrane

CLINICAL APPLICATIONS OF BOTULINUM TOXIN

A. Dystonia
- Blepharospasm (lid "apraxia")
- Oromandibular-facial-lingual dystonia
- Cervical dystonia (torticollis)
- Laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia), stridor
- Limb dystonia
- Task-specific dystonia (e.g. writer's or other occupational cramps)
- Other focal/segmental dystonias (primary, secondary)

B. Other Involuntary Movements
- Hemifacial spasm
- Limb, head, voice, chin tremor
- Palatal myoclonus
- Tics and coprolalia
- Nystagmus and oscillopsia
- Myokymia

C. Inappropriate Contractions
- Spasticity (stroke, cerebral palsy, head injury, multiple sclerosis)
- Painful rigidity
- Strabismus
- Bruxism and temporo-mandibular joint syndrome
- Stuttering
- Muscle contraction headaches
- Lumbosacral strain and back spasms
- Radiculopathy with secondary muscle spasm
- Myofascial pain syndromes
- Achalasia (lower esophageal sphincter spasm)
- Spasm of the inferior constrictor of the pharynx (cricopharyngeal muscle)
- Spasm of the sphincter of Oddi
- Spastic bladder, detrusor-sphincter dyssenergia
- Anismus
- Vaginismus

D. Other Applications
- Protective ptosis
- Sialorrhea
- Hyperhidrosis
- Gustatory sweating
- Anal fissure
- Constipation
- Obesity (distal stomach)
- Cosmetic (wrinkles, brow furrows, frown lines, "crow's feet", platysma lines, facial asymmetry)
- Tennis elbow and other sports injuries
- Debarking dogs
- Migraine, tension headache

대한신경과학회 춘계보수교육:27~28, 2002 ISSN 1225-7044

근간대증의 임상양상

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과학교실

임 주 혁

Myoclonus(근간대증)은 말 그대로 '빠른 근육 운동'을 말한다. 갑작스럽고 빠른 근육의 운동은 대부분 근육 수축에 의하여 나타날 수도 있으며(positive myoclonus), 자세를 유지하 기 위하여 계속 수축하고 있던 근육이 잠깐 힘이 빠지면서 나타나기도 한다(negative myoclonus 혹은 asterixis).

근간대증은 틱(tics), 무도증(chorea), 이긴장증(dystonia)와 감별하여야 한다. 틱은 의지에 의하여 어느 정도 억제될 수 있고 움직이고 싶은 충동이 있고 틱이 발생한 후 이러한 충동이 경감된다는 점에서 근간대증과 구별할 수 있다. 무도증에서 간혹 근간대증과 유사한 빠른 근육운동이 관찰될 수 있는데 이러한 운동 전후에 불수의운동이 끊이지 않고 계속 이어진다는 점, 여러 신체 부위에 무작위적으로 발생한다는 점, 발생하는 시간적으로 무작위적이라는 점 등으로 근간대증과 감별할 수 있다. 이긴장증 환자에서도 짧은 근육 경련이 관찰될 수 있는데 이러한 현상이 반복적으로 일어날 때 근간대성 이긴장증(myoclonic dystonia)이라고 부르기도 한다. 그러나 이런한 경련에 의하여 결국 신체 일부가 뚜렷한 이긴장성 자세를 유발한다는 점으로 감별하는데 도움을 받을 수 있다.

Table 1. Classification of myoclonus

I. Clinical features
- A. Distribution
  - 1) focal
  - 2) segmental
  - 3) multifocal : many different parts of the body affected, not necessarily at the same time
  - 4) generalized : whole body or most of it affected in a single jerk
- B. Timing
  - 1) spontaneous
  - 2) action : on maintaining a posture, or on movement
  - 3) reflex : visual, auditory, somaesthetic (touch, pinprick, muscle stretch)

II. Pathophysiology
- A. Cortical
  - 1) focal
  - 2) multifocal
  - 3) generalized
  - 4) epilepsia partialis continua
- B. Thalamic
- C. Brainstem
  - 1) reticular
  - 2) startle
  - 3) palatal
- D. Spinal
  - 1) segmental
  - 2) propriospinal
- E. Peripheral

III. Causes
- A. Physiological myoclonus (normal subjects)
  - 1) sleep jerks (hypnic jerks)
  - 2) anxiety-induced
  - 3) exercise-induced
  - 4) hiccup
  - 5) benign infantile myoclonus with feeding
- B. Essential myoclonus (no known cause and no other gross neurological deficit)
  - 1) hereditary
  - 2) sporadic
- C. Epileptic myoclonus (seizures dominate and no encephalopathy, at least initially)
  - 1) Fragments of epilepsy
    - isolated epileptic myoclonic jerks
    - photosensitive myoclonus
    - myoclonic absences in petit mal
    - epilepsia partialis continua
  - 2) Childhood myoclonic epilepsies
    - infantile spasms
    - myoclonic astatic epilepsy (Lennox-Gastaut)
    - cryptogenic myoclonus epilepsy (Aicardi)
    - juvenile myoclonic epilepsy of Janz
  - 3) Benign familial myoclonic epilepsy (Rabot)
  - 4) Progressive myoclonic epilepsy (Unverricht-Lundborg)
- D. Symptomatic myoclonus (progressive or static encephalopathy dominates)
  - 1) Storage disease
    - Lafora body disease
    - Lipidoses, e.g., GM1 and GM2 gangliosidosis, Krabbe's
    - Ceroid-lipofuscinosis (Batten)
    - Sialidosis (cherry-red spot)

* Address for correspondence
Joo-Hyuk Im, M.D.
Department of Neurology, Asan Medical Center
Univerdity of Ulsan College of Medicine
Songpa P.O. Box 145, Seoul, 138-600, Korea
Tel : +82-2-3010-3440 Fax : +82-2-474-4691
E-mail : jhim@amc.seoul.kr

Copyright 2002 by the Korean Neurological Association

2) Spinocerebellar degeneration
Unverricht-Lundborg disease
Ataxia telangiectasia
Adult-onset cerebellar ataxias
ADCA type 1
Sporadic OPCA
Coeliac disease
3) Basal ganglia degenerations
Wilson's disease
Torsion dystonia
Hallervorden-Spatz disease
Progressive supranuclear palsy
Multiple system atrophy
Huntington's disease
Corticobasal degeneration
Dentatorubropallidoluysian atrophy
Parkinson's disease
4) Dementias
Creutzfeldt-Jakob disease
Alzheimer's disease
5) Viral encephalopathies
Subacute sclerosing panencephalitis
Encephalitis lethargica
Arbovirus encephalitis
Herpes simplex encephalitis
Post-infectious encephalitis
Opsoclonus-myoclonus syndrome
Whipple's disease
6) Metabolic
Hepatic failure
Renal failure
Dialysis syndrome
Hyponatremia
Hypoglycemia
Infantile myoclonic encephalopathy
Nonketotic hyperglycemia
Mitochondrial encephalomyopathy
Multiple carboxylase deficiency
Biotin deficiency
7) Toxic encephalopathies
Toxins : bismuth, heavy metals, glue sniffing
Methyl bromide, DDT
Drugs : antidepressants, anesthetics, anticonvulsants, withdrawal of benzodiazepines and propranolol, lithium, MAO inhibitors, levodopa, gabapentin
8) Physical encephalopathies
Posthypoxic (Lance-Adams)
Post-traumatic
Heat stroke
Electric shock
Decompression injury
9) Focal CNS damage
Post-stroke
Post-thalamotomy
Tumor
Trauma
Dentato-olivary lesions

Table 2. Appropriate dosages of agents for the treatment of myoclonus

Drug	Dosage
Baclofen	15-100 mg/day
Benztropine	4-9 mg/day
Carbamazepine	up to 2000 mg/day
Clonazepam	up to 15 mg/day
Diazepam	5-30 mg/day
5-Hydroxytryptophan	up to 3 g/day (in combination with peripheral aromatic amino acid decarboxylase inhibitor)
Phenobarbital	50-100 mg/day
Phenytoin	250-325 mg/day
Piracetam	2.4-16.8 g/day
Primidone	500-750 mg/day
Tetrabenazine	50-200 mg/day
Trihexyphenidyl	up to 35 mg/day
Valproic acid	1200-2000 mg/day

(From Brown P. Myoclonus: a practical guide to drug therapy. CNS drugs 1995;3:22-29)

Table 3. Drug treatment for specific types of myoclonus

Type of myoclonus	Drugs of first choice	Other agents
Cortical myoclonus	Valproic acid	Primidone
	Clonazepam	Phenobarbital
		Piracetam
		5-HTP
Brainstem reticular myoclonus	Valproic acid	5-HTP
	Clonazepam	
Hyperekplexia	Clonazepam	Carbamazepine
		Phenytoin
Palatal myoclonus	Phenytoin	5-HTP
	Carbamazepine	Sumatriptan
	Clonazepam	
	Diazepam	
	Trihexyphenidyl	
	Baclofen	
Propriospinal myoclonus	Clonazepam	
Segmental spinal myoclonus	Clonazepam	Diazepam
		Carbamazepine
		Tetrabenazine

대한신경과학회 춘계보수교육:29~34, 2002 ISSN 1225-7044

무도증/발리즘의 감별진단

영남대학교 의과대학 신경과학교실

박 미 영

서 론

무도증(chorea)은 그리스어로 "춤을추다"(dance)와는 뜻으로 불규칙적(irregular)이고도 빠른 불수의 운동이 신체의 한 부분에서 다른 부분으로 물흐르듯이(flowing)이동하여, 상동성이 없는(nonstereotyped) 운동이 주로 사지의 원위부나 두부에 흔히 발생하는 운동장애질환이다. 이러한 증상이 뒤틀리는 경향이 있을때는 무도아테토시스(choreoathetosis)라고 하며, 무도증이 사지의 근위부에서 발생하여 진폭이 더 크고 격렬할 경우를 발리즘(ballism)이라고 한다. 무도증은 다른 운동장애와 마찬가지로 스트레스나 불안 상태에서 악화되며 수면 시에는 사라진다. 무도증은 Thomas Sydenham이 최초로 감염 후 무도병이 발생한 예를 St Vitus Dance 라고 보고한 이래 1872년 George Huntington[1]이 유전성 무도증을 보고하면서 더욱 학계의 관심을 모으게 되었다. 무도증은 헌팅톤병에서 처럼 그 자체가 일차적인 신경질환일 수도 있지만 다른 이차적 원인, 즉 뇌혈관질환을 비롯하여, 면역장애, 내분비장애, 혹은 종양이나 감염 그리고 약물복용 등에 의한 신경계질환의 한 증상으로 나타날 수도 있으므로 주의깊게 감별을 요한다.

무도증이 발생하는 병태생리로는 도파민 D_2 pathway에 있어 내측담창구의 탈억제 때문인데 인간이나 동물에 있어 시상하핵(subthalamic nucleus)에 병변이 있을 때 반대측 사지에 무도증이나 발리즘이 발생되고,[2] 실험적으로 내측 담창구에 glutamate 길항제를 주거나[3] 외측담창구에 GABA 길항제를 주사했을시[4]에 무도증이 발생되는 것 등으로 보아 시상하핵의 기능이 억제될 때 내측 담창구를 통한 시상피질경로의 억제 기능의 소실로 인한 과도한 시상-피질 경로자극이 premotor cortex를 자극함으로써 무도증이 발생되는 것으로 보인다.

헌팅톤병에서도 초기부터 GABA/enkephalin의 소실로 인해 indirect D_2 pathway가 과도하게 억제되므로써 시상하부핵의 불활성으로 인해 무도증이 발생한다.[5] levodopa peak dose 무도증 발생도 마찬가지 기전이다.

무도증의 일으킬 수 있는 원인들은 매우 다양하다(Table 1). 그러나 그 원인을 찾기위해서는 유전성과 산발성을 먼저 구별하고 각 범주에 속하는 원인질환을 하나하나 감별해 나가는 것이 쉬운 방법이다. 물론 MRI 혹은 유전자검사, 혈액검사, 임상양상 등을 통하여 도움을 받아야 한다(Table 2).[6]

무도증의 감별을 위한 일반적 접근방법

무도증 환자가 왔을 때 그 원인을 찾고 치료하기 위해서 다음 사항을 염두에 두고 접근하여 감별 영역을 좁혀나가는 것이 도움이 된다.[7]

Table 1. Common causes of Chorea

Hereditary
Huntington's disease
Neuroacanthocytosis
Dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA)
Benign hereditary chorea
Paroxysmal chorea
Wilson's disease
Post-Infectious/Infectious/Immunologic
Sydenham's chorea
Systemic lupus erythematosus
Acquired immunodeficiency syndrome
Endocrinologic
Hyperthyroidism
Chorea gravidarum
Drug-induced Chorea
Levodopa
Stimulants
Anticonvulsants
Antidepressants
Neuroleptics
Oral contraceptives
Vascular
Stroke
Polycythemia vera
Other
Neoplastic
Paraneoplastic

* Address for correspondence
Mee Young Park, M.D.
Department of Neurology,
Yeongnam University Medical Center
317 Daemyung-dong, Nam-gu, Daegu, 705-171, Korea
Tel : +82-53-620-3682 Fax : +82-53-627-1688
E-mail : mypark@med.yu.ac.kr

Copyright 2002 by the Korean Neurological Association

Table 2. Diagnostic evaluation for Chorea

Laboratory Testing
CBC with manual differential
Electrolytes
Liver function studies
Sedimentation rate
Anti-nuclear antibody studies
Thyroid function studies
Ceruloplasmin
Quantitative copper (24-hr urine collection)
Anti-streptolysin O titers
Paraneoplastic antibody assessment
Imaging
MRI of brain/enhanced
Other
Slit lamp examination

1) 먼저 기저핵의 이상으로 생기는 무도증인지 가성무도증(pseudochoreoathetosis)인지를 구 별해야 하는데 가성무도증은 말초신경에서부터 척수, 뇌간, 시상 및 뇌의 감각영역에 이르기까지 고유체위감각(proprioception)로 중 어디든지 병변에 있을 때 발생하는데 척수 신경 이하 병변시에는 병변과 동측에, 뇌간상부 병변시에는 반대측에 이상운동이 관찰된다. 팔을 앞으로 뻗쳤을 때 피아노 건반을 두드리는 모양의 손가락 움직임이 무도증과는 달리 눈을 감거나 눈으로 확인하지 않으면 더 심해지는 양상을 보이는 것이 특징이다. 신경학적 검사에서 무도증을 보이는 팔이나 다리의 고유체위감각과 위치감각이 소실되어 있고 병변의 위치에 따라서 통각과 온도각도 동시에 감소되어 있는 경우가 많다.

2) 가족력을 반드시 확인하여 유전형태를 조사한다. 투과도가 낮은 유전질환인 경우 가족력으로 확인이 안될 수도 있으므로 의심되면 유전자 검사를 시행하여 확인한다.

3) 무도증의 표현 양상을 분석해야 하는데, 무도증이 갑자기 시작하였는지, 서서히 진행하였는지, 신체의 한쪽에서만 나타나는지 양쪽에서 다 나타나는지, 입주위나 신체의 한 부분에 국한해서 나타나는지, 지속적인지, 돌발적인지를 주의깊게 관찰한다.

한쪽 팔다리에 국한해서 지속적으로 나타나는 무도증은 뇌의 구조적인 원인에 의한 경우가 많고, 특히 갑자기 발병했다면 그 원인이 뇌혈관질환임을 시사하기 때문이다.

무도증이 입주위에서 비교적 국한되어 나타날 경우, 노인에서는 치아와 의치 문제와 관련된 경우가 가장 많으나 노인성무도병과 감별을 요하며, 신경안정제 장기복용으로 인한 지연성 이상운동증(tardive dyskinesia)이나 유극적혈구 신경증(neuroacanthocytosis)도 감별해야 한다.

4) 무도증이 발병된 나이를 확인한다.

헌팅톤병은 대개 30~40대 중년에 발병하는 등 각 질환마다 특정 발병연령이 있는 경우가 많다.

5) 반드시 약물복용여부를 확인하여야 한다.

Table 3. Drug-Induced Chorea, including Tardive Dyskinesia and Orofacial Dyskinesia

Drugs Responsible	
APDS	++
Metoclopramide	++
Levodopa	++
Direct DA agonists	++
Indirect DA Agonists and other Catecholaminergic Drugs	++
Anticholinergics	+
Antihistaminics	+
Oral Contraceptives	+
Phenytoin	(T)+
Carbamazepine	(T)+/-
Ethosuximide	+/-
Phenobarbital	(T)+/-
Lithium	(T)+/-
Benzodiazepines	+/-
MAO inhibitors	+/-
Tricyclic antidepressants	+/-
Methyldopa	+/-
Methadone	+/-
Digoxin	+/-
Alcohol withdrawal	+/-
Toluene (glue) sniffing	+/-
Flunarizine and cinnarizine	+/-

++ = Well documented; common or not infrequent
+ = Relatively well documented; uncommon
+/- = Not well documented or only small number of cases in literature
T = Usually other evidence of drug toxicity present (including serum drug levels)
APDs = antipsychotic drugs(see Table 4)

다양한 약물들이 무도증을 유발하는데 대개 수개월간 약물을 복용하고 난뒤 무도증 이 생기고 약물을 끊은 후 수주후에 증상이 사라지는 경우가 많으나 에스트로겐과 같은 피임제는 dose independent 하다. 약물에 의한 무도증임을 확인하기 위해서는 washout 후 다시 약물을 투여하여 무도증이 재발되는지 확인해 볼 수도 있다(Table 3,4).[8]

유전성 무도병 (hereditary causes of chorea)

1. 헌팅톤병(Huntington's disease)

상염색체 우성으로 유전되며 무도증과 더불어 정신증상과 인지장애의 3대 증상을 특징으로 하는 운동장애 질환이다. 증상은 주로 30 내지 40대에 발병하며 모계유전인 경우 좀 더 늦게 발병하는 경향이 있다. 20세 이전에 발병하는 경우(juvenile Huntington's disease)에는 부계 유전 경향이며 이때는 과운동상태 보다는 오히려 무운동-경직(akinetic-rigid)상태로 나타나고[9] 경련(seizure)발생이 높고(20%) 병의 진행속도도 더욱 빠른 것으로 알려져 있다.[10]

병의 초기단계에서는 무도증이 비교적 국한되어 나타나나 거꾸로 세리게 하는 등, 주의 집중을 다른곳에 시키고

Table 4. Antipsychotic Drugs and Other Neuroleptic Agents

General Class	Examples
Phenothiazines	
Aliphatic	Chlorpromazine
	Promazine
	Triflupromazine
Piperazine	Prochlorperazine
	Fluphenazine
	Trifluoperazine
Piperidine	Thioridazine
	Mesoridazine
Butyrophenones	Haloperidol
Diphenylbutylpiperidines	Pimozide
Thioxanthines	Chlorprothixene
	Thiothixine
Substituted benzamides	Metoclopramide
	Sulpiride
	Oxyperomide
Dibenzoxazepines	Loxapine
Dibenzodiazepines	Clozapine
Indolic derivatives	Molindone
*	
Rauwolfia alkaloids	Reserpine
Benzoquinolizines	Tetrabenazine
Indole derivative (with phenypiperazine side chain)	Oxypertine
Tyrosine hydroxylase inhibitor	αMethylparatyrosine (AMPT)

* The major action of drugs above the line is to block receptors for dopamine. Drugs below the line act primarily as dopamine depleting agents (presynaptic dopamine antagonists).

(distraction) 관찰하면 관찰할 수 있다. 질환이 진행됨에 따라 무도증이 전신으로 퍼지고 결국에는 과긴장과 강직상태로 되어 진단에서 사망까지는 약 15년 내지 20년이 소요되며 주로 흡인성 폐렴으로 사망한다.

정신증상은 발병전부터 나타날 수도 있으며 심한 우울증(30~50%)으로 인해 자살의 가능성도 높다.[11] 그 외에도 강박증, 자기조절력결핍등의 증상이 보인다. 유병률은 10만명 당 5 내지 10명 꼴로 발생하나 인종별로 차이가 있으며 특정지역인 Venezuela의 Maracibo 호수 근교에서 특히 유병률이 높다.[12] 유전적으로는 제 4번 염색체의 단완($4P_{16.3}$)에 위치하는 Huntingtin 유전자에 cytosine-adenosine-guanine(CAG)세 개의 염기가 과도하게 반복되어 나타난다. 정상인에서는 평균 19회(9~34회)정도이나 헌팅톤병 환자에서는 40회 이상 나타난다. 상염기 핵산의 반복횟수와 헌팅톤병이 발병되는 나이가 연관이 있는데[13] 반복횟수가 길수록 조기에 발병되며 이런경우는 주로 부계유전 일때가 많다.[14] 28회 이상의 반복연장시 삼염기가 불안정하여 세대가 거듭될수록 반복회수가 늘어나서 질환에 이환되는데 이러한 현상을 anticipation 이라고 하며 부계유전시 길게 나타난다.

헌팅톤병의 뇌 MRI나 CT 소견으로는 특징적으로 미상핵(candate nucleus)이나 피각(putamen)의 위축을 관찰할 수 있어 감별진단에 매우 유용하다.

치료로서는 대증요법으로 항불안제나 비정형 신경이완제 등으로서 약물로 인한 운동장애 유발 가능성을 최소화하면서 정신증상과 무도증을 완화시키려는 시도를 해볼 수 있다. 최근에는 coenzyme Q_{10}, NMDA 수용체 길항제인 Remacemide hydrochloride로 연구 중이며, 신경세포 이식에 관해서는 최초로 1995년에 2명의 환자에서 태아세포를 이식하여 더 악화되지는 않았고[15] 최근 다른연구에 의하면 태아세포 이식후 2년간 지속적으로 호전을 보이고 있다는 보고들이 있다.[16]

2. 유극적혈구 신경증(neuroacanthocytosis)

원인이 정확히 알려지지 않은 드문 질환으로 입주위 무도증과 함께 혀와 입술을 깨무는 특징적인 운동장애를 보이며 말초신경장애와 amyotrophy 가 동반되고 말초혈액도말검사에서 유극 적혈구를 발견할 수 있는 질환이다. 이 밖에도 혈중 creatine phosphokinese 치가 증가되어 있는 것을 발견할 수 있는데 이것은 근육이환을 시사한다.

운동장애로는 무도증 외에도 과긴장(dystonia), tic, akinetic-rigidity 등도 나타내며 정신증상과 함께 인지장애, 경련 등의 증상도 나타낼 수 있어 헌팅톤병과 감별을 요한다.

발병시기는 성인초기에 발병하여 평균 9년 정도 산다. 유전적으로는 여러형태로도 가능하지만 상염색체 열성 형태가 가장 흔하고 제 9번 염색체($9q_{21}$)에 이상이 발견된다.[17] 말초혈액도말검사에서 유극적혈구를 관찰할 수 있는데, 관찰되지 않는다면 반복해서 말초혈액도말검사를 시행해보거나, 주사(scanning) 전자현미경이 도움이 된다. 뇌영상소견으로는 전반적인 뇌위축과 더불어 미상핵의 위축을 발견할 수 있는데 병리적으로는 미상핵, 피각과 담창구의 small and medium sized neuron 의 소실이 관찰되며 시상하핵이나 대뇌피질, 후뇌(hindbrain)는 비교적 보존되어 있다.

3. Dentatorubropallidoluysian atrophy(DRPLA)

일본인에서 흔하게 발생하고 서구쪽에서는 드문 질환으로 상염색체 우성형태로 유전된다. 증상은 매우 다양하여 서서히 시작되어 점차 진행하는 무도증과, 간대성경련(myoclonus), 실조증(ataxia), 간질 그리고 치매 등을 나타내며, 헌팅톤병과 마찬가지로 CAG 반복연장이 49회 혹은 53회 이상일때 발병한다.[18] 제 12번 염색체에 결함이 있는데 Atrophin-1의 돌연변이 유전자이며 Huntingtin과 마찬가지로 아직 그 기능에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 뇌 MRI 소견은 대뇌피질을 비롯해 소뇌와 중뇌 피개(tegmentum)의 위축을 보인다. 병리적으로 치상핵(dentate nucleus), 적핵(red nucleus), 담창구와 시상하핵의 세포손실과 신경교증(gliosis)을 보이는데 소뇌의 치상핵을 침범하는 점이 헌팅톤병과 다르다. juvenile DRPLA는 CAG 반복이 더 길고 일찍 발병하며 간대성경련과 치매증상이 현저하다.

4. 양성 유전성 무도증(benign hereditary chorea)

주로 염색체 우성 형태로 유전되며 여아에서 흔하고 보통 5세 전에 발병한다. 무도증 때문에 운동발달이 지연되나 인지기능에 지장은 없다. 무도증 이외의 증상은 거의 관찰되지 않으나 가벼운 진전, 운동실조, 구음장애를 보일수도 있으나 무도증이 점차 진행하지도 않는다.[19] 이 경우에도 유전자검사를 통하여 헌팅톤병이 아님을 확인해야 한다.

5. 돌발성 무도증(paroxysmal chorea)

무도증이 돌발적으로 나타날 경우 paroxysmal kinesigenic choreoathetosis(PKC) 와 paroxysmal dystonic choreoathetosis(PDC)를 먼저 생각해야 한다.

이 경우 무도증 혹은 발리즘도 나타나지만 근긴장이상증(dystonia)이 주된 운동장애이다.

PKC의 경우 가만히 있다가 몸을 갑자기 움직일 때 잘 유발되고 지속시간은 2분을 넘지 않으며 하루에도 여러차례 발생한다. PDC의 경우에는 알코올이나 카페인에 의해 잘 유발되고 운동(excercise)에 의해서도 유발되며 지속시간은 PKC보다 더 길다.

PKC는 항경련제에 PDC는 벤조다아제핀계 약물에 좋은 반응을 보이며, 돌발적인 점 등으로 미루어 피질하 간질의 일환으로 여겨지기도 한다.[20]

5. 윌슨병(Wilson's disease)

윌슨병에서의 운동장애 증상은 근긴장이상증과 눌어증이 주가 되지만 무도증도 나타나므로 다른 무도증을 나타내는 질환과 감별해야 한다.

상염색체 열성 형태로 유전되며 제 13번 염색체에 이상 유전자가 있다. 구리를 운반하는 ATPase 결핍 때문이며 혈중 ceruloplasmin이 감소되어 있고, 뇨중 구리치가 증가한다. 주로 40세 이전에 발병하며 대개 10대에 만성 간질환소견과 함께 무도증을 포함하여 다양한 운동장애 증상을 보이며 구리대사관련 검사와 함께 뇌 MRI를 촬영하여 감별할 수 있다. T_2 감조영상에서 시상, 기저핵, 중뇌, 전두엽 그리고 소뇌 등에 고신호강도를 관찰할 수 있다. 또한 신경증상을 나타내는 윌슨병환자의 거의 모든환자에서 각막윤부(cornea limbus)에 갈색의 Keyser-Fleisher ring 이 관찰되는데 초기에는 한쪽눈에서 10시와 2시 방향에서 초승달 모양으로 나타나다가 병이 진행함에 따라 아래쪽에 이어 측면으로 번져 나타나는 것이 특징이다. 치료로는 copper chelating 제재인 D-penicillamine이 효과적이며 trientine과 구리의 흡수를 막는 zinc 등을 쓸 수 있다. 구리가 풍부한 음식 즉 간, 땅콩류, 쵸코렛, 커피, 조개류, 버섯류 등은 피하도록하는 것이 좋다.

비유전성 무도병 (nonhereditary causes of chorea)

1. 감염/감염후 무도증 (infectious/postinfectious)

Sydenham's chorea(rheumatic chorea, St Vitus Dance)는 group A β-hemolytic streptoccocal 감염후에 20~30%에서 급성 혹은 아급성으로 불수의 운동증이 발생하는데 무도증의 양상은 헌팅톤병에서 보다 빠르고 더욱 전신적으로 퍼지는 경향이다. 그러나 드물게 한쪽에만 국한되는 경우도 있다. 거의 대부분에서 안면무도증이 있다.

대개 10대(5~15세)소녀에서 잘 생기며 5 내지 15주 사이에 조절되지만 약 20%에서 재발하는 경향이 있다. 특히 Sydenham's chorea를 앓았던 소녀가 임신시(chorea gravidarum)혹은 피임을 위해 여성호르몬(estrogen)에 노출시에 무도증이 재발한다.

무도증외에 신경학적 이상은 없으나 발병 이전에 주위가 산만하고 불안정한 심리를 보이는 경우가 흔하므로 자세히 관찰해야 한다. 보통 무도증은 감염 후 1 내지 6개월 이후에 발생되므로 과거병력상 류마티스열에 관련된 병력이나 검사(ESR, antistreptolysin Ab, antistreptococcal Ab titer)로 진단에 도움을 받을 수 있으나, 늦게 발병하는 경우 혈액 검사상 음성으로 나올 수도 있다. 뇌 MRI에서 간혹 선조체와 담창구의 T_2 감조영상이 고신호 강도로 보일 수 있다. 치료로는 휴식과 아스피린, 안정제등의 투여로 도움을 준다. 심장염이 없이 무도증만 있는 경우에 penicillin으로 예방치료를 시행하는 것에 대해서는 아직 논란이 많다. 과거에는 류마티스열과 관련되어 Sydenham's chorea가 무도증을 유발하는 가장 많은 빈도를 차지하는 원인질환이었으나 최근에는 오히려 류마티스열 감염의 기회가 줄어듦으로써 매우 드물다. 원인은 선조체와 시상하부뉴론에 대한 항체형성 때문이라고 하나 정확하지는 않다.

2. 전신성 홍반성 루푸스 (systemic lupus erythematosus : SLE)

SLE의 약 1% 내지 2% 에서 무도증이 발생한다.[21] 자가면역성 질환으로 발생하며 약25%에서 SLE의 진단에 앞서 무도증이 유일한 증상일 수가 있다.[22] 주로 한쪽에 발생하나 전신적으로도 무도증이 나타날 수 있고 간헐적으로 재발하는 경향이다. 부신피질 호르몬제나 항도파민제에 무도증이 사라진다. Antiphospholipid 항체(APLA), anticardiolipin 항체 등이 양성이며 Antiphospholipid 증후군의 일환으로 편두통이나 혈전증 등과 연관되어 나타나는 경우가 많다. SLE, chorea gravidarum과도 연관성이 있다.

3. 후천성면역 결핍증 증후군 (Acqtuired immunodeficiency symdrome ; AIDS)

AIDS가 증가하면서 여러 신경증상도 다양하게 보고되는데 retro바이러스에 의한 기회 감염시에 progressive mulitifocal leukoencephalopathy 초기증상으로 무도증이 나타남이 보고되었다.[23]

대사성 무도병(endocrinological)

1. 갑상선기능 항진증(hyperthyroidism)

갑상선 기능이 항진될 경우 도파민에 대한 선조체의 민감도가 증가하여 무도증이 유발되는데 빈도는 약 2% 정도이며 무도증보다는 오히려 진전증(tremor)이 더 흔하게 나타난다.[24] 성인에서 무도증이 한쪽 혹은 양쪽에서 나타나고 지속적이지만 때로 돌발적으로 나타나기도 한다. 무도증의 원인으로는 드물지만 치료가 용이하므로 원인을 찾을 수 없는 경우 갑상선 기능검사는 꼭 시행하는 것이 좋다.

2. 임신무도병(chorea gravidarum)

가임기 여성에서 임신중에 무도증이 발생하였거나 임신이 아니더라도 에스트로겐 제재나 피임약을 복용한 후에 무도증이 발생한 경우이다. Sydenham무도병, SLE와 연관있을 수 있다. 분만후에는 무도증이 대개 사라진다.

3. 후천성 간뇌 퇴행증 (acquired hepatocerebral degeneration)

급성 혹은 만성 간질환이 있을 때 파킨슨증상과 고정자세불능증(asterixis)등의 추체외로 증상과 함께 무도증이 나타날 수 있으며 이러한 신경증상은 서서히 진행한다. 대개 만성간질환자에서 가장 흔히 관찰되고 문맥-체순환 단락(porto-systemic shunt)을 보이는 경우가 많다. 뇌 MRI T_1 감조영상에서 양측 담창구(pallidum)를 중심으로 고신호 강도를 보이는 점이 특징적이며 이 변화는 T_2 강조영상에서는 이상소견을 보이지 않는다. 이는 만성간질환으로 인한 망간에 의한 변성으로 생각된다.

약물로 유발되는 무도증(drug-induced chorea)

무도증을 보이는 환자에서 원인질환을 찾으려고 복잡한 검사를 시행하기전, 문진시에 반드시 확인해야 하는 사항이 약물복용여부이다. 여러 가지 다양한 약물이 운동장애를 유발할 수 있는데 그중 무도증을 유발하는 약물은 Table 3과 Table 4 에 정리하였다.

신경이완제(neuroleptics) 와 도파민제재가 가장 흔한 무도증 유발약물로써 신경이완제를 장기간 복용한 경우 지연성 이상운동증(tardive dyskinesia)을 유발한다. 원인은 haloperidol 등과 같은 신경이완제는 도파민 D_2 수용체를 장기간 억제하므로써 탈신경과민(denervation hypersensitivity)을 유발하기 때문이다. 주로 입과 혀이상 운동이 심한데 혀를 꼬거나 내밀고 입술을 씹는 등의 양상을 보인다. 이때는 비정형 신경이완제(clozapine)등으로 교체하거나 신경이완제를 서서히 끊어야 하는데 이상운동증이 사라지기까지는 수개월 내지 수년이 걸릴 수도 있다. 이외에도 도파민제재를 비롯한 파킨슨제, 도파민 수용체차단 항오심제(metoclopramide), 항경련제(phenytoin, carbamazepine), 항우울제, 피임제 등도 지연성 무도증을 유발한다. 피임제는 기존의 기저핵 손상이 있는 경우(류마티스 열) 무도증을 잘 유발한다. 도파민 고갈제재나 terabenazine 등은 지연성 이상운동을 완화시킨다.

혈관성 무도병 (vascular accident induced chorea)

1. 뇌졸중(stroke)

무도증은 뇌졸중 후 가장 흔히 유발되는 운동장애 질환으로 무도증은 갑자기 발생하며 편측일 경우가 많다. 기저핵, 중뇌의 허혈성 손상으로 인하며, 기저핵, 시상 그리고 이들부위와 연결되는 경로 중에 어디라도 병변이 존재하면 발생하지만 대개 시상하핵의 뇌출혈이나 경색으로 인해 반대측 사지의 무도증 혹은 발리즘을 유발하는 경우가 가장 많다. 발리즘은 팔 혹은 다리의 원위부를 침범하여 움직임이 크고 격렬하여 마치 내던지는 듯한 양상이다.

이외에도 뇌혈관 기형, 드물게는 뇌종양, 뇌염이 원인이 되기도 한다. 당뇨병이 있는 노년기 환자에서 무도증을 보일 때 당뇨와 관련된 무도증/발리즘을 고려해야 하는데 MRI 촬영상 이상운동을 보이는 반대측 피각이 T1 감조영상에서 고신호 강도를 보인다.[25]

뇌졸중에 의한 이상운동 증상은 급성시기에서발생할 수도 있고 시간이 지나 지연성으로 발생 할 수도 있으며, 심할 경우 벤조다이아제핀이나 도파민차단제를 처방한다.

2. 진성적혈구증가증(polcythemia vera)

진성적혈구증가증에 의해 유발되는 무도증은 1% 정도이며 대개 여성에서 흔하다.[26] 무도증이 이 질환에서 가장 먼저 나타나는 초기증상 일 수가 있다. 무도증은 주로 입주위에 심하다. 원인은 고점도 혈액에 의한 기저핵 허혈증에 인한 것으로 추정되나 앞으로 더 연구가 필요하다.

기타 원인 질환(other)

기저핵에 종양이 발생하면 무도증이 생길수 있으며 종양제거 후 좋아진다. 그러나 뇌에 종양이 생기지 않고 신체 다른 부위에 악성종양이 있을 경우 부종양증후군(paraneoplastic)으로 무도증이 발생할 수 있는데 원인종양의 발견에 앞서 서서히 무도증이 나타날 수 있다.

이런 경우 소세포폐암(small cell carcinoma of lung)이 가장 많다. 그리고 앞서 언급한 대사장애외에도 고혈당, 저혈당, 고나트륨증, 저나트륨증, 저칼슘혈증, 저마그네슘증, 부갑상선 기능항진증 및 저하증 등에 의해서도 무도증이 발생한다.[27]

Hallervorden Spatz병은 주로 근긴장이상증을 보이지만 드물게 무도증을 유발한다. T_2 강조영상에서 철(iron) 침착으로 담창구나 흑질에 저신호 강도를 보인다.

결 론

무도증은 기저핵의 기능 이상으로 인해 유발되며 무도증 자체가 한 질환일 뿐만 아니라 여러 가지 다양한 신경계질환의 일환으로 나타날 수 있다. 따라서 정확한 원인을 찾아 적절히 치료하는 것이 무엇보다 중요하다. 각 질환에서 무도증이 표현되는 양상이나, 발생경위, 진행과정 등을 포함하여 가족력, 과거력, 약물복용 여부 등에 대한 자세한 문진과 정확한 신경학검사로써 진단범위를 좁히고 뇌 MRI를 비롯한 다양한 실험실검사와 유전자검사 등을 통하여 보다 정확한 진단을 내릴 수 있다.

REFERENCES

1. Huntington G. On chorea. Med Surg Reporter 1872;ⅩⅩⅥ:317-321.
2. Carpenter MB, Whittier JR, Mettler FA. Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey. Surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys. *J comp Neurol* 1950;921:293-332.
3. Robertson RG, Farmery SM, Sambrook MA, Crossman AR. Dyskinesias in the primate following injection of an excitatory amino acid antagonist in to the medial segment of the globus pallidus. *Brain Res* 1989;476:317-332.
4. Crossman AR, Mitchell IJ, Sam brook MA, Jackson A. Chorea and myoclonus in the monkey induced by GABA-antagonism in the lentiform complex : the site of drug action and a hypothesis of the neural mechanisms of chorea. *Brain* 1988;111: 1211-1233.
5. Reiner A, Albin RL, Anderson KD, D'Amato CJ, Young AB. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington's disease. *Proc Nat Acad Sci* 1988;85: 5733-5737.
6. Donald S, Higgins Jr. Movement disorders : chorea and its disorders. *Neurol Clin* 2001;19(3):707-722.
7. Kim JW. Differential diagnosis of chorea. *J Korean Neurol Ass* 2000;18(s):19-25.
8. Weiner WJ, Lang AE. Movement disorders A comprehen-sive survey. Futura publishing company, Inc. NY. 1989.
9. Bitten bender JB, Quadfasel FA. Rigid and akinetic form of Huntington's chorea. *Arch Neurol* 1962;7:37-50.
10. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:52-56.
11. Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA, Berkman B, Sax DS, Clark E. Increased rate of suiscide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1283-1287.
12. Young AB, Shoulson I, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Gomez F, Travers H. Huntington's disease in Venzuela : Neurologic features and functional decline. *Neurology* 1986;36:244-249.
13. Brinkman RR, Mezei MM, Theilmann J, Almqvist E, Hayden MR. The likelihood of being affected with Huntington's disease by a particular age, for a specific CAG size. *Am J Hum Genet* 1997;60:1202-1210.
14. Ranen NG, Stine OC, Abbott MH, Sherr M, Codori AM, Franz ML, et al. Anticipation and instability of IT-15(CAG)N repeats in parent offspring pairs with Huntington's disease. *Am J Hum Genet* 1995;57:593-602.
15. Madrazo I, Franco-Bourland RE, Castrejon H, Cuevas C, Ostrosky-Solis F. Fetal striatal homotransplantation for Huntington's disease : first two care reports. *Neurol Res* 1995;17:312-315.
16. Bachoud-Levi AC. Remy P, Nguyen JP, Brugieres P, Lefaucheur JP, Bourdet C, et al. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet* 2000;356:1975-1979.
17. Rubio JP, Danek A, Stone C, Chalmers R, Wood N, Verellen C, et al. Chorea-acantocytosis : Genetic linkage to chromosomo 9q21. *Am J Hum Genet* 1997; 61:899-908.
18. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, et al. unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nature Genet* 1994;6:9-13.
19. Friederich RL. Benign hereditary chorea improved on stimulant therapy. *Pediatr Neurol* 1996;14:326-327.
20. Houser MK, soland VL, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Proxysmal kinesigenic choreoathetosis : A report of 26 patients. *J Neurol* 1999;246:120-126.
21. Kaell AT, Shetty M, Lee BC, Lockshin MD. The diversity of neurologic events in systemic lupus erythematosus : Prospective clinical and computed tomographic classificaation of 82 events in 71 patients. *Arch Neurol* 1986;43: 273-276.

대한신경과학회 춘계보수교육:35~39, 2002 ISSN 1225-7044

틱과 뚜렛 장애의 현상학

고려대학교 의과대학 신경과학교실

박 건 우

틱(Tic)이란?

틱은 하나의 근육 또는 여러 근육에 걸쳐 나타나는 짧고, 빠르고, 반복적인, 리듬을 갖지 않는 그리고 의미가 없어 보이는 상동적 근육의 불수의적 운동을 말한다. 근육 운동이 주로 나타나면 운동성 틱 (motor tic)이라 하고, 자신도 모르게 소리를 내는 양상이 반복되면 음성 틱 (vocal tic)이라고 한다. 그러나 운동성 틱과 음성 틱을 구분한다는 것이 너무 인위적이라는 비판도 있다. 왜냐하면 음성 틱은 호흡기, 인후두부, 및 구강 근육의 운동성 틱으로 볼 수 있기 때문이다.[1] 틱은 특징적으로 아동기나 청소년기에 나타나며, 일시적인 경우도 있고 또 평생 지속되는 경우도 있다. 일단 나이가 들면 틱은 안정된 양상을 보이거나 없어지는 경향이 있다. 틱의 심한 정도는 대단히 광범위한데, 거의 알아볼 수 없는 정도부터 신경질적인 습관으로 간주되는 정도에서부터 그리고 복합적이고 감정이 내재된 폭언까지 다양하다. 틱은 긴장감이나 불편감과 같은 전조증상을 대부분 동반하며, 환자는 이환된 근육을 움직이게 되면(틱), 그 긴장감이 잠시나마 해소되는 것을 느낀다고 한다. 틱은 일반적으로 흥분을 시키거나 불안을 야기하는 상황 혹은 향정신성 약물에 의해 증상이 악화된다.[1,2]

틱의 행동적 특징은 무엇인가?

현상학적으로 운동성 틱은 빠른 즉 간대성 틱(clonic tic)과 느리고 지속되는 즉 근긴장이상성 틱(dystonic tic)으로 구분된다.[3] 또한 한 근육 집단만을 이환 하는 단순 틱(simple tic)과 여러 근육집단을 순차적으로 이환 하는 복합 틱(complex tic)으로 구분된다.

단순 간대성 틱의 예로는 눈깜작임, 코 씰룩거림 그리고 머리 흔들기 등이 있으며, 단순 근긴장이상성 틱의 예로는 안검경축, 안구회선(oculogyric 운동), 이갈이, 목이 꼬이는 것, 어깨 씰룩이기 및 어깨 돌리기 등이 있다. 복부 근육에 힘이 주어지거나 다른 근육에 근수축을 보이는 것은 근긴장이상성 틱의 예일 것이다. 복합 운동성 틱은 서로 연합된 순차적 운동을 보이는데, 적절한 강도나 시점이 아니긴 하지만 꼭 정상적 운동을 하거나 몸짓을 하는 것 같이 보인다. 때론 목적 없는 고개를 흔들거나, 몸통을 굽히는 행동을 보이기도 하고, 무언가를 만지고, 때리고, 뛰고, 차는 등의 목적이 있어 보이는 행동을 보이기도 한다. 그 밖의 복합 운동 틱으로는 성기 노출이나 몸짓을 따라하는 행동 등이 있다.

단순 음성 틱은 전형적으로 코를 킁킁거리거나, 꺽꺽, 꿀꿀, 끽끽(squeaking), 삑삑(screaming), . 쉭쉭(blowing), 쭉쭉 빠는 소리 및 기침소리등 다양하다. 복합 음성 틱은 장황하고, 언어학상 의미가 있어 보이는 언사를 보이는데, 예를 들면 음탕한 말이나 쌍소리를 하는 외설증(coprolalia), 다른 사람이 말한 단어나 문장을 따라하는 반향언어증(echolalia), 그리고 자신만의 언사 즉 단어의 끝말 또는 문장의 마지막 단어만 이어 말하는 동어반복증(palialia등이 있다. 어떤 환자는 의식의 변화가 없는 상태에서 잠시동안 갑작스레 모든 운동을 멈추는 증상을 나타내는데, 이를 "차단 틱"(blocking tic)이라고 한다.[1,2]

틱은 짧은 국소적 감각 경험이 선행하거나 동반 또는 틱 후에 나타나는데, 이러한 감각적 경험 및 전조적인 욕구(Premonitory urge)를 감각성 틱(sensory tic)이라고 한다.[4,5]

틱은 어떤 종류가 있는가? (Table 1)

틱 장애에서 일차성이다 이차성이다 하는 것은 명확히 확립된 용어는 아니다 왜냐하면 틱장애의 원인 및 병태에 대하여 정확히 알지 못하기 때문이다. 단 다른 신경학적 질환에 의해 발생한 것이 아닌 특발성인 경우를 일차성이라고 한다. 이차성 틱장애는 여러 가지 신경학적 질환들과 연관되어 있다. 틱 자체가 뚜렛 증후군과 구별되는 점은 없지만 연관된 신경학적 질환의 증상 유무가 감별점이 된다. 성인기에 발생하는 틱 장애는 매우 드물며, 이때는 연관된 신경학적 질환이 있는가를 찾아야 한다.

DSM-IV에 따르면 틱장애는 틱의 종류와 틱이 지속된 기간을 기준으로 다음과 같이 세분되어 있다.[6]

일과성 틱 장애: 정의상 틱 장애가 1달 이상 1년 이하 지속되는 것으로, 처음 틱이 나타났을 때 그 경과를 예측할 수는 없기 때문에 이 진단은 후향적 일수 수밖에 없다. 발병 연령은 아동기나 초기 청소년기에 시작이 된다.

* Address for correspondence
Kun-Woo Park, M.D.
Department of Neurology,
College of Medicine, Korea University
126-1 Anam-dong 5ga, Sungbuk-gu, Seoul, 136-705, Korea
Tel : +82-2-920-9347 Fax : +82-2-929-9435
E-mail : kunu@korea.ac.kr

Copyright 2002 by the Korean Neurological Association

Table 1. 틱의분류

I. 생리적틱
- A. 매너리즘혹은 습관이된몸짓
- B. 습관성경축 (habit spasm)

II. 병적틱
- A. 일차성(특발성)
  - 1. 일과성틱장애
  - 2. 만성다발성틱장애
  - 3. 만성단일틱장애
- B. 유전성(inherited)
  - 1. 뚜렛증후군
  - 2. 헌팅톤병
  - 3. 염좌성 근긴장이상증(torsion dystonia)
  - 4. 신경-유극적혈구증가증 (Neurocanthocytosis)
- C. 이차성틱혹은유사뚜렛증상을보이는병들
  - 1. 감염; 뇌염, Creutzfeldt-Jakob disease, Sydenham 무도병
  - 2. 약제; 중추신경자극제(methylphenidate, amphetamine, cocaine), levodopa, 항경련제, 항정신병약물 (만발성틱; tardive tic)
  - 3. 독성물질; 일산화탄소
  - 4. 주산기손상; 정적뇌병증 (static encephalopathy)
  - 5. 기타; 정신지체, 자폐증, 뇌외상, 뇌졸중, 신경-피부증후군, 염색체이상, 정신분열증, 신경변성장애
- D. 연관된장애들
  - 1. 강박행동
  - 2. 과도한놀람 (excessive startle)
  - 3. 과다행동증후군
  - 4. Jumping Frenchmen, Latah, myriachit

만성 틱 장애: 틱이 1년 이상 지속되며, 아동기에 발생하고, 뚜렛장애가 있는 가족 중에서 흔히 발견되어 뚜렛 장애의 한 변형으로 간주되기도 한다.

뚜렛장애(Tourette's disorder): 다발성 운동성 또는 음성 틱이 1년 이상 나타나는 경우로 자세한 기준은 뒷장에 기술되어 있다.

분류되지 않는 틱장애(tic disorder not otherwise specified): 지속기간이 4주 이내 이거나, 18세 이후 발병한 경우이다.

뚜렛 증후군(Tourette's syndrome)이란?

뚜렛 증후군(Tourette's syndrome)은 아동기에 시작하는 운동성 틱과 음성 틱을 보이며, 강박장애(강박장애), 충동조절 장애 및 주의력 장애와 같은 문제 행동을 동반하는 신경학적 장애이다. 과거 정신과적 호기심의 대상이었으나, 뚜렛 증후군은 비교적 흔하고 복잡한 신경행동학적 장애로 인식되고 있다. 뚜렛 증후군의 원인은 아직 알려져 있지 않지만 거의 모든 환자에서 유전적 경향이 있다. 이러한 유전적 결함의 표현 양상은 환자들간에 그리고 환자 내에서도 다양하며, 병이 있는 가족들 간에도 다양하여 진단적 혼동을 일으킨다.

뚜렛 증후군의 진단을 위해, 뚜렛 증후군 연구회(Tourette syndrome study group)에서는 명백한(definite) 뚜렛 증후군의 진단 기준을 재정 하였다.[7]

1. 다발성 운동성 틱과 하나 이상의 음성 틱이 반드시 병의 경과중 일정 기간 나타나야 한다. 단 꼭 같은 시점에서 나타날 필요는 없다.
2. 틱은 하루 중에 여러 차례, 거의 매일 또는 1년이상 기간을 통해 간헐적으로 나타나야 한다.
3. 틱의 해부학적 위치, 숫자, 빈도, 유형, 복잡성 또는 심한 정도가 시간이 지남에 따라 변해야 한다.
4. 시작 연령은 반드시 21세 전이어야 한다.
5. 불수의적 운동과 소리내는 것이 다른 내과적 상태들로 설명되지 않아야 한다.
6. 운동 또는 음성 틱은 병의 경과중 믿을만한 검사자에 의해 직접 목격되거나, 비디오 테입등으로 기록되어야 한다.

유망한 뚜렛 증후군 1형(probable TS type 1)은 기준 3항과 4항 중 하나 또는 둘 다를 제외한 모든 기준에 맞아야 한다. 가능성 있는 뚜렛 증후군 2형은 1항을 제외한 모든 기준에 맞는 것을 말한다; 즉 음성 틱을 동반한 단순 운동성 틱이거나 다발성 운동 틱과 의심되는(possible) 음성 틱을 가진 경우이다.

그러나 이러한 진단 기준은 1994년 발표된 DSM-IV의 기준과 몇 가지 다른 점이 있다.[6] 직장 및 가정 생활의 문제 및 연령 제한 등인데, 어떤 기준을 사용하는가는 각자의 판단에 달려 있으며, 어떤 기준이 더 적합하다고 말하기는 어렵다.

뚜렛 증후군의 행동적 특징은 무엇인가?

뚜렛 증후군은 틱의 가장 흔한 원인이며, 광범위한 운동과 행동의 장애들로 표현된다. 모든 특발성 틱 장애가 뚜렛 증후군의 표현이라는 증거가 늘어나고 있다. 이는 모든 틱 장애는 같은 유전적 결함의 다양한 표현일수 있기 때문이다.[8]

비록 뚜렛 증후군의 진단 기준에 21세 이하의 발병이라고 되어있지만, 거의 대부분의 환자는 12세를 넘지 않는다. 우리 나라에서 시행한 연구에 따르면 최초 증상으로는 반수의 환자에서 나타나는 과도한 눈 깜박임 증상이다. 이들 틱은 종종 얼굴과 머리에까지 퍼져간다. 약 10% 환자에서 음성 틱이 최초로 나타난다고 하였고, 내원시의 틱 증상의 빈도를 보면 눈깜박임, 고갯짓, 어깨 움찔거리기 및 돌리기, 팔 흔들기 순이었다. 질환의 경과동안 거의 모든 환자들이 얼굴과 머리에 틱이 나타났으며, 반수에서 몸통과 발에서 나타났다. 외설증은 가장 잘 알려진 그리고 가장 골치 아픈 증상이나 이 증상은 상당히 문화적 배경에 좌우되는데, 미국에서는 64%, 덴마크에서는 26% 일본에서는 4%, 그리고 국내에선 6%의 환자에서 보고되고 있다.[9,10] 틱은 대부분의 환자에서 어른시기까지 지속되는 경향이 있으나, 심한 경우는 사분의 일 정도의 환자에서 지속된다.

운동성 틱이나 음성 틱 이외에 뚜렛 증후군환자들은 다양한 행동학적 증상을 보여준다. 특히 집중력장애를 보이는 과잉 행동증과 강박증이 대표적이다. 비록 연구 대상 선정에 문제는 있지만, 대부분 뚜렛 증후군환자들은 질병 기간 동안 주의력결핍 과잉성 행동장애나 강박장애 증상을 갖는다.[11]

주의력결핍 과잉성 행동장애의 증상은 뚜렛 증후군의 첫 발현이 되기도 하고, 운동성 틱이나 음성 틱이 나타나기 전에 선행되기도 한다. 이 기간중 흥분제(stimulants)요법이 틱의 발생을 촉발할 수 있다. 비록 집중력 결핍이 뚜렛 증후군의 가장 흔히 나타나고 장애를 나타내는 증상이지만 많은 환자에서 주의 집중을 못하는 이유는 강박사고가 자꾸 떠오르기 때문이거나, 틱을 억제하려는데 모든 정신적 노력을 다 써버리기 때문이다. 국내 연구는 75%의 뚜렛 환자에서 이 질환이 같이 이환 되어 있었다.[10,12]

강박장애는 대부분의 임상가가 인정하듯 뚜렛 증후군의 신경정신의학적 증상의 한 부분이다. 여기서 강박 증상 또는 경향, 강박성 인격장애 그리고 강박신경증의 구분을 할 필요가 있다. 강박사고(obsession)이란 강하고, 침습적인(intrusive) 사고들- 분비물에 대한 걱정, 근거 없는 두려움, 모든 것이 정렬되고, 반듯해야 한다는 생각, 과도한 종교적 염려, 반복되는 성에 관한 생각, 단어, 문장 또는 음악이 자꾸 떠오르는 것-을 말한다. 강박행동(compulsion)이란 의미 없고 이치에 맞지 않는 어떤 의식에 따르는 행동을 반복하고자하는 주관적 충동(urge)으로 자꾸 확인하고, 세어보고, 손도 계속 닦고, 자꾸 만지고, 감추고(hoarding), 재배열하는 등의 행동을 말한다. 국내 연구에선 뚜렛 증후군 환자의 60.5%가 강박장애를 보이고 있었다.[10] 비록 주의력결핍 과잉성 행동장애와 강박장애 모두가 중요한 소견으로 생각되어 지나, 오직 강박장애만이 뚜렛 증후군과 유전학적으로 연관되어 있다.

뚜렛 증후군의 운동과 행동 양상들의 공통적 연결고리는 충동조절의 상실이다. 그 결과 많은 환자들은 자주 난폭해지고 심한 때를 쓰는 행동을 보이며, 어떤 뚜렛 증후군 환자들은 부적절한 성적 공격성을 보이거나, 반사회적 청개구리 같은 때론 난폭한 행동 혹은 자해 행동을 보인다.[10]

다른 이상운동장애와 구분되는점은?

틱은 과다운동증 중에서 억제를 시킬 수 있다(suppressibility)는 점, 수면도중에도 지속되는 경향이 있다는 점, 그리고 전조 욕구가 있다는 점으로 다른 운동들과 감별 될 수 있다. 또 다른 감별 점은 증상의 다양성과 경과에서 찾을 수 있는데, 틱장애는 좋아졌다 나빠졌다 하는 경과를 나타내며, 일시적으로 없어 졌다가 또는 상당기간 없어 졌다가 비특이적 스트레스가 있을 때 또는 아무 이유 없이 재발한다. 또한 하루 중에도 수시로 변하고, 경과 중에도 증상의 변덕이 심하다.[13] 이외의 특징이라면 암시에 반응하고, 스트레스, 심심함, 피로, 더운 상태 등에 의해 악화되는 것이다. 정신적, 육체적 일에 집중케하여 주의를 분산시키면(비디오게임이나 성적 극치감에 도달하였을 때), 틱이 감소한다는 환자도 있으나, 별 효과가 없는 경우는 도리어 이러한 자극이 증상을 악화 시킬 수 있다. 틱은 특징적으로 도파민성 약물에 의해 또한 methylphenidate나 cocaine 같은 신경계 흥분제에 의해 악화된다.

틱은 근긴장이상증, 무도증, 근간대성 경련, 만발성 운동이상증(tardive dyskinesia), 강박행동(compulsion), 및 기타 운동장애와 감별이 어려울 때가 많다. 다른 과운동성 운동장애들과는 다르게 틱은 간헐적으로 나타나며, 그러나 반복적이고, 상동적인 양상을 띤다. 상동적 행동을 할 때는 마치 만발성 운동이상증, 자폐증, 정신 지체 혹은 다른 정신병적 질환에서 보이는 상동증과 유사하다. 그러나 후자들은 그 발현 양상이 간헐적 이라기 보다는 지속적이고, 다른 부수되는 임상적 증상이 있다는 것으로 구분될 수 있다. 근긴장이상성 틱이 근긴장이상증으로 오진되는 경우가 종종 있다. 근긴장이상증은 반복적이고, 양식이 갖추어진(항시 같은 근육이 관여하는) 근육 수축으로 꼬는 행동과 이상한 자세를 보인다. 근긴장이상증은 특발성 염전성 근긴장이상증(idiopathic torsion dystonia)에서 전형적으로 관찰되며, 비록 자는 동안에는 없어지지만 그 외엔 지속적이고 연속적 장애이다. 한편 틱은 항시 정상적 운동이 배경에 깔리면서 갑자기 나타나며, 각 틱에 따라 서로 다른 근육이 나타난다. 또한 때로 자는 동안에도 지속된다.[1]

특히 무도증이 틱과 감별하기가 어려운데, 이는 무도증이나 틱이나 모두 빠른 불수의적 운동을 특징으로 하기 때문이다. 그러나 무도증은 억제하기가 어려우며, 전조 욕구가 없다. 또한 손가락, 사지, 몸통 및 표정들의 춤과 같은 불규칙적으로 불규칙한 일련의 동작으로, 잠을 자게되면 멈

Table 2. 분류와 임상양상에 따른 틱의 감별진단

	감별진단
분 류	
단순 운동성 틱	
근간대성(clonic)	근간대성 경련 무도증 경련
근긴장이상성(dystonic)	근긴장이상증 아테토시스
근긴장성(tonic)	근육 긴장, 근육 경련(cramp)
복합 운동성 틱	메너리즘 상동증 하지초조증 경련
임상 양상 (phenomenology)	
급작스런 운동	근간대성경련 무도증 Hyperekplexia 돌발성 이상운동증 경련
감각 현상 강한충동(urge)-->충동완화(relief)	상동증, 정좌불능증 하지초조증 근긴장이상증
스스로 억제가 다소 가능하다	정좌불능증(akathisia) 틱보다는 약하지만 모든 과다행동이 이런 경향이 있음
주위를 산만하게 하면 줄어든다.	정좌불능증 심인성 이상운동장애
스트레스에 의해 증가된다.	대부분의 과다행동장애가 해당된다.
안정시 증가한다	파킨슨병의 진전
다발성, 옮겨다닌다.	무도증 근간대성경련
증상의 변덕이 심하다.	돌발성 이상운동증 경련
자는 도중 나타난다.	분절성 근간대성경련 주기성 이상운동(periodic movement) painful legs/moving toe 기타 과다행동증 경련

추게 된다.

근간대성 경련은 단순 운동성 틱과 감별하는데 매우 어렵다. 다른 뚜렛 증후군의 증후가 있을 때만 구분이 되는 경우가 있다.

복합 운동성 틱은 강박행동과 구분하기 어렵다. 복잡하고 반복적인 운동이 불안이나 공황상태, 그리고 마치 그것을 하지 않으면 나쁜 일이 일어날 것 같은 두려움과 연관되어 있다면 강박행동으로 간주한다. 그러나 환자가 자신의 상태를 잘 표현하지 못하는 상태에 있다면 이러한 구분 점 또한 큰 도움이 되지 않는다. 그밖에 겉으로 보기에 비슷한 운동을 보이는 것으로 매너리즘, 놀램증(hyperekplexia) 등이 있다. 각각의 감별점은 Table 2에 기술하였다.

REFERENCES

1. Jankovic J. Tic and Tourette 's syndrome In: Tolosa E, Koller WC, Gershanik OS. *Differential diagnosis and Treatment of Movement disorders.* Boston: Butterworth-Heinemann, 1998;99-107.
2. Park KW. Clinical manifestations of tic and Tourette 's syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 2000; 18(suppl 2); 13-18.
3. Jankovic J. The neurology of tics. In: Marsden CD, Fahn S. Movement disorders. London. *Butterworth,* 1987;383-405
4. Kurlan R, Litcher D, Hewitt D. Sensory tics in Tourette 's syndrome. *Neurology* 1989; 39:731-734.
5. Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. Preminitory urges in Tourette 's syndrome. *Am J Psychiatry* 1993;150:98-102.
6. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition),* American Psychiatric Association, Washinton DC.1994;100-105.
7. The Tourette Syndrome Classification Study Group. Definitions and classification of tic disorders. *Arch Neurol* 1993;50:1013-1016.
8. Kurlan R, Behr J, Medved L, Como P. Transient tic disorder and the clinical spectrum of Tourette 's syndrome. *Arch Neurol* 1988;45:1200-1201.
9. Robertson MM. The Gilles de la Tourette syndrome. current status. *Br J Psychiatry* 1989;154:147-169.
10. Min SK, Shin DW, Noh KS. A Clinical study on Tourette 's disorder. *Korean J Child & Adol Psychiatr* 1997;8:92-100.
11. Coffey KJ, Park KS. Behavioral and emotional aspects of Tourette syndrome. In: Jankovic J. Tourette syndrome Neurol Cl N Am, W. B. Saunders, *Philadelphia* 1997;15: 277-290.
12. Lee H, Min SK, Kim MA, Oh KJ. Characteristics of Attention Deficit-Hyperactivity in Tourette 's Disorder. *J Korean Neuropsychiatr Ass* 1988;27:542-547.
13. Juncos JL, Freeman A. Pathophysiology and differential diagnosis of tics. In: Watts RL, Koller WC. *Movement disorders. Neurological principles and practice.* NewYork: McGraw-Hill, 1997;561-568.

대한신경과학회 춘계보수교육:40~42, 2002 ISSN 1225-7044

비전형적 파킨슨증

동아대학교 의과대학 신경과학교실

김 재 우

파킨슨병과 비전형적인 파킨슨증(atypical parkinsonism)은 모두 파킨슨병의 임상양상을 보인다는 점에서 유사하나 그 병태생리나 치료 그리고 예후가 다르기 때문에 가능하면 질병의 초기에 감별진단을 하는 것이 중요하다. 그러나 비전형적인 파킨슨증에서도 파킨슨병에서 관찰되는 임상증상들이 대개 다 관찰되므로 조기 감별진단이 어려울 수도 있다. 파킨슨병의 증상을 보이는 환자에서 다음과 같은 임상증상을 보일 경우에는 파킨슨병보다는 비전형적인 파킨슨증을 먼저 생각하여야 한다. 즉, 레보도파에 반응이 없거나 미미할 경우, 파킨슨 증상의 진행이 빠를 경우, 초기에 자율신경계 증상이나 소뇌증상이 두드러지게 나타날 경우, 추체로 증상이 있을 경우, 초기에 자세불안정이 심할 경우, 자발적인 안구운동의 장애가 있을 경우, 초기에 치매가 동반될 경우 등이다.

여기서는 임상적으로 파킨슨 증상을 보이는 환자를 보았을 때 파킨슨병과 비전형적인 파킨슨증을 감별하고 나아가 비전형적인 파킨슨증 중에서도 어떤 질환을 감별하여야 하는지에 대하여 신경과 의사 입장에서 현장에서 직접 도움이 되는 임상적인 측면을 중심으로 비디오 모습과 함께 살펴보고자 한다.

Progressive supranuclear palsy (진행성 핵상마비, PSP)

근경직과 운동완서 증상은 파킨슨병과 다르지 않으나 안정기 진전이 드물고 근경직이 사지보다 목 주위에서 더 심할 수 있다는 특징이 있다. 파킨슨병과 구별되는 가장 특징적인 증상은 자세불안정(postural instability)과 안구의 수직운동 장애이다. 파킨슨병에서는 질병의 초기에 자세불안정이 나타나는 경우는 거의 없고 질병이 상당히 진행한 뒤에야 나타나지만 PSP의 경우 초기에 종종 자세불안정으로 넘어지는 경우가 있다. 보행에서도 차이를 보이는데 파킨슨병의 경우 총총걸음(small stepped gait)과 몸이 앞으로 쏠리면서(propulsion) 가속도가 붙는 걸음걸이(festination)가 특징인데 반해 PSP에서는 자세불안정으로 인한 실조성(ataxic) 보행과 목 주위 근육의 근경직으로 인하여 목을 뒤로 젖히면서 걷는 걸음걸이가 특징이다. 그러나 PSP에서 다른 소뇌증상이 나타나는 경우는 매우 드물기 때문에 multiple system atrophy에서의 cerebellar type과는 구별이 어렵지 않다. 안구의 수직운동 장애는 파킨슨병과 구별되는 다른 중요한 증상인데 아래를 볼 때 제한을 보이는 특징이 있다. 이 때문에 음식물을 옷에 흘려 넥타이가 쉽게 더러워 지는 모습이 관찰된다.('dirty tie sign') 물론 위를 볼 때 안구운동의 장애가 더 흔하지만 이 경우는 여러 다른 신경계 질환에서도 관찰될 뿐만 아니라 정상 노인들에서도 드물지 않게 관찰되기 때문에 PSP의 진단에 덜 특이한 증상으로 생각된다. 자발적인 안구의 수직운동 장애는 oculocephalic maneuver에 의해서 개선되는데(supranuclear) 질병이 더 진행하여 안구운동 신경핵까지 침범하면 oculocephalic maneuver에 의해서도 개선되지 않는다. PSP 환자들의 눈에서 관찰되는 증상으로는 안구의 수직운동 장애 외에도 가까운 물체를 볼 때 폭주(convergence)가 잘 안되거나 추적운동(pursuit)이 잘 되지 않아 단속성 운동(saccade)으로 변하는 경우도 있고 optokinetic 안진이 감소되는 경우도 흔한데 눈에서 관찰되는 이러한 이상들은 PSP에만 국한된 증상이 아니기 때문에 비특이적이기는 하나 안구의 수직운동 장애보다 앞서 나타날 수 있는 현상이므로 임상적으로 PSP가 의심이 되면 꼭 찾아보도록 노력해보아야 한다.

Multiple system atrophy (다기관 위축, MSA)

임상적으로 파킨슨 증상을 보이면서 초기에 두드러진 자율신경계 증상이나 소뇌의 증상을 보이면 MSA를 우선 생각하여야 한다. MSA도 임상양상에 따라 세 가지로 분류된다. 자율신경계의 증상들이 두드러지면 Shy-Drager 증후군(MSA-A), 파킨슨 증상이 두드러지면 striatonigral degeneration(SND, MSA-P) 그리고 소뇌증상이 두드러지면 olivopontocerebellar atrophy(OPCA, MSA-C)라고 부른다. 최근에는 자율신경계 증상이 모든 MSA에서 공통된다는 점 때문에 Shy-Drager 증후군을 없애고 SND와 OPCA 두 그룹으로 분류하자는 주장이 제기되고 있다. 그러나 파킨슨 증상이나 소뇌의 증상보다도 자율신경계의 증상이 두드러지는 MSA 환자들이 존재하기 때문에 이들 환자들을 Shy-Drager 증후군으로 분류하는 것이 임상적으로 필요할 때도 있다. Litvan 등은 다음 8가지 사항 중 최소한 6가지 이상이 나타나면 MSA의 진단율을 높

* Address for correspondence
Jae Woo Kim, M.D., Ph.D.
Department of Neurology,
College of Medicine, Dong-A University
1 Dongdaesin-dong 3ga, Seo-gu, Busan, 602-715, Korea
Tel : +82-51-240-2988 Fax : +82-244-8338
E-mail : jwkim@mail.donga.ac.kr

Copyright 2002 by the Korean Neurological Association

일 수 있다고 주장하였다. 1)성인에서 시작되며 가족력이 없을 것 2)자율신경계 증상 3)파킨슨 증상 4)추체로 증상 5)소뇌의 증상 6)레보도파에 무반응 7)인지기능의 보존 8)안구의 정상적인 수직운동 등이다. MSA에서 파킨슨 증상이 우세한지 소뇌증상이 우세한지는 쉽게 구분되기 때문에 MSA-P와 MSA-C의 구별이 일반적으로 용이하지만 드물게는 그 구분이 어려울 때도 있다. 뇌영상소견이 진단에 크게 도움이 될 때도 있는데 피각(putamen)의 바깥쪽을 따라 T2 강조영상에서 고음영을 보이면 MSA-P에 매우 특이적인 소견으로 생각된다. MSA-C에서는 소뇌와 뇌간의 위축을 흔히 관찰할 수 있다.

Corticobasal ganglionic degeneration (피질기저핵 변성, CBGD)

임상적으로 드문 질환이지만 파킨슨병의 임상양상을 보이는 질환 중 파킨슨병과 더불어 두드러지게 비 대칭적인 임상증상을 보이는 대표적인 질환이므로 신체의 한 쪽 부분에 국한해서 장기간 뇌기저핵 증상이 지속되면 반드시 이 질환을 의심하여야 한다. 이 질병의 초기에는 여러 가지 다양한 비 특이적인 임상증상들이 관찰될 수 있기 때문에 진단이 어려울 수 있으나 질병이 진행되어 파킨슨 증상과 더불어 뇌피질 증상들을 보이면 절대로 진단을 놓칠 수 없는 질환이다. 뇌기저핵 증상을 보이면서 뇌피질 증상을 동시에 보이는 경우는 이 질환 외에는 없기 때문이다. 뇌 기저핵 증상으로는 체위성 진전이나 근경직, 운동완서 같은 파킨슨병에서 볼 수 있는 증상들이 모두 관찰될 수 있다. 이들 파킨슨 증상들보다는 덜 흔히 관찰되지만 신체의 한쪽 부분에 국한해서 지속적으로 간대성근경련(myoclonus)이나 근긴장이상증(dystonia)이 나타나면 이것은 CBGD의 진단에 매우 큰 도움을 줄 수 있다. 50대 이후에 시작된 파킨슨 증상을 보이는 질환 중에 레보도파와 관련없이 간대성근경련이나 근긴장이상증을 보이는 경우는 CBGD외에는 매우 드물기 때문이다. 뇌피질 증상으로는 agraphesthesia나 astereognosis를 비롯하여 실행증(apraxia)과 alien hand와 같은 증상을 보일 수도 있다. 뇌영상 소견에서는 증상을 보이는 반대편의 전두-두정엽에서의 뇌 위축소견이 특징이다.

Dementia with Lewy bodies (루이체 치매, DLB)

루이체 치매는 노인들에서 관찰되는 퇴행성 질환 중 알쯔하이머병 다음으로 흔한 치매의 원인질환으로 알려져 있다. 파킨슨병에서 치매가 동반되는 비율은 보고자마다 조금씩 다르나 30% 까지 보고되고 있다. 이 경우도 파킨슨병이 상당히 진행된 이후에 나타나므로 파킨슨병의 초기에 치매가 동반되면 약물에 의한 경우와 루이체 치매를 반드시 생각하여야 한다. 루이체 치매라고 진단을 내리기 위해서는 치매가 파킨슨병에 선행해서 나타나거나 파킨슨병의 운동증상이 시작된 후 12개월 이내에 나타나야 한다. 루이체 치매에서의 파킨슨병의 운동증상은 파킨슨병과 차이가 없으나 안정기 진전이 비교적 드물고 신경이완제에 의하여 갑자기 악화될 수 있다. 레보도파에 대한 반응은 환자 개개인마다 다르나 일반적으로 파킨슨병에서처럼 아주 현저하지는 않으나 다른 비전형적인 파킨슨병보다는 좋은 것으로 생각된다. 아세틸콜린 분해효소 억제제에 대한 반응도 알쯔하이머병에서 보다 좋은 것으로 생각된다. 루이체 치매에서는 파킨슨병의 운동증상과 치매이외에도 인지기능의 변화가 특징적이다. 이것은 하루 내에서 시간단위로 변화할 수도 있고 며칠단위로 변화하기도 하나 열심히 자주 환자를 들여다보지 않으면 찾아내기가 힘들 수도 있다. 또한 질병의 초기에 환시를 비롯한 환각증상과 망상이 관찰되기도 하는데 약물에 의한 부작용과의 감별이 중요하다. 루이체 치매 환자들을 대상으로 도파민 운반체(dopamine transporter) SPECT를 시행하여 보면 파킨슨병 환자와 같이 정상인에 비하여 도파민 운반체의 섭취(uptake)율이 감소되어 있다. 또한 99mTc HMPAO를 이용한 SPECT를 시행하여 뇌의 혈류분포를 보면 많은 환자들에서 후두엽에서의 관류저하가 관찰된다. 루이체 치매의 진단기준은 표에

Table 1. Consensus criteria for the clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB)

The central feature is progressive cognitive decline.
Two of the following core features are essential for a diagnosis of probable DLB, and one is essential for possible DLB
Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness
Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed
Spontaneous motor features of parkinsonism
Features supportive of the diagnosis are
Repeated falls
Syncope
Transient loss of consciousness
Neuroleptic sensitivity
Systematized delusions
Hallucinations in other modalities
A diagnosis of DLB is less likely in presence of
Stroke disease, evident as focal neurologic signs or on brain imaging
Evidence on physical examination and investigation of any physical illness or other brain disorder sufficient to account for the clinical picture.

열거되어 있다.

Dopa-responsive dystonia (도파반응성 근긴장이상증, DRD)

DRD는 대개 어린 나이에 시작되므로 비슷한 연령에서 시작되는 juvenile parkinsonism(JP)과의 감별이 필요하다. 대개 발에서 시작되는 근긴장이상증으로 보행장애가 흔하며 파킨슨병에서 관찰되는 근경직, 운동완서, 자세불안정 등의 증상이 모두 나타난다. 적은 용량의 레보도파에 대한 반응이 좋으며 하루중의 증상의 변동이 심할 수 있다. 즉 아침에 자고 일어나면 정상에 가까울 정도의 증상의 호전을 보이다가 오후로 갈수록 점차 증상이 심해진다. 그러나 이 모든 점들은 JP에서도 관찰될 수 있기 때문에 확실한 감별점이 되지 못한다. 질병이 진행되면 JP의 경우 레보도파에 대한 운동증상의 반응의 변동(motor fluctuation)이 나타나고 이상운동증(dyskinesia)이 나타난다. 이렇게 되면 레보도파의 양을 점차로 올려야 하는데 반해 DRD의 경우 일정한 용량의 레보도파로도 지속적인 증상의 호전을 기대할 수 있는 차이점이 있다. 그러나 레보도파에 의한 반응의 차이를 관찰하기 위해서는 일정한 시간이 경과한 후에나 감별이 가능하지만 도파민 운반체 SPECT나 [18F]6-fluoro-L-dopa를 이용한 PET를 시행하여 보면 DRD의 경우 정상 섭취율을 보여 섭취율이 감소되는 JP과는 쉽게 감별이 가능하다.

Secondary parkinsonism (이차성 파킨슨증)

1. Vascular parkinsonism

뇌의 기저핵이나 피질하백질에 분포하는 작은 혈관들에 의한 혈류장애로 발생하는데 가장 주된 파킨슨 증상은 보행장애이다. 총총걸음(small stepped gait), freezing 혹은 hesitancy 등의 형태로 나타나며 파킨슨병과는 달리 안정기 진전이 관찰되지 않으며 레보도파에 거의 반응을 보이지 않는다. 하지에서의 운동장애와 달리 상지의 운동기능은 잘 보존되어 있는 경우도 있는데 이 때문에 "lower body parkinsonism"이라고 부르기도 한다. 보행장애 외에도 치매와 배뇨장애가 흔하며 파킨슨병과 가장 두드러진 증상의 차이는 심부 건반사가 항진되어 있고 구음장애와 pseudobulbar 증상과 같은 피질척수로(corticospinal) 소견이 나타난다는 점이다. 많은 환자들에서 오랫동안 고혈압의 가왕력이 발견된다. 뇌자기공명 영상소견에서는 뇌의 기저핵 혹은 피질하백질의 다발성 열공성 경색이나 음영이 증가된 소견을 T2 강조영상에서 확인할 수 있다.

2. Normal pressure hydrocephalus

이 경우에도 가장 두드러진 파킨슨 증상은 보행장애이다. 총총걸음을 보이기도 하고 발을 넓게 벌리고(wide base) 걷는 걸음을 보일 수도 있다. 또한 출발이 어려울 수도 있고(start hesitation) 걸음이 바닥에 붙어 떨어지지 않는 보행(magnetic gait)을 보이기도 한다. 다른 파킨슨 증상을 보이는 질환들과는 달리 visual clue에 의하여 개선되지 않는 특징이 있다. 파킨슨병과 같이 운동완서와 자세불안정을 흔히 보일 수 있으나 인지기능의 장애와 배뇨장애가 파킨슨병에서 보다 훨씬 자주 나타난다. 또한 파킨슨병과는 달리 안정기 진전이 거의 관찰되지 않으며 앉거나 누운 상태에서의 다리 기능은 거의 정상이다.

3. Hemiparkinsonism-hemiatrophy

아주 드문 이차성 파킨슨증으로 파킨슨병과 보다 발병연령이 빠른 20대에서 40대에 주로 시작되고 신체의 한쪽에 국한된 파킨슨 증상과 위축을 보인다. 서서히 진행하며 근긴장이상증을 흔히 동반한다. 레보도파에 대한 반응은 보고자마다 다르나 반응이 거의 없는 경우도 있고 반응이 있다 하더라도 파킨슨병에서처럼 현저하지는 않다. 뇌영상소견에서 증상을 보이는 반대편 뇌의 위축을 관찰할 수 있다.

4. Manganese-induced parkinsonism

망간중독에 의하여 발생되는 파킨슨증은 파킨슨병과는 달리 주된 병소가 담창구(pallidum)에 있기 때문에 그 임상양상도 몇 가지 점에서 차이를 보인다. 즉, 안정기의 진전이 드물고 근긴장이상증이 흔하다. 뒷걸음질이 매우 힘들거나 잘 넘어지며 다른 파킨슨 증상에 비하여 자세불안정이 두드러진다. 모든 환자에서 다 관찰되는 것은 아니지만 걸을 때 발뒷꿈치를 들고 걷는 모습('cock walk')은 매우 인상적이다. 레보도파에 대한 반응이 좋지 않으며 도파민 운반체 SPECT나 [18F]6-fluoro-L-dopa이용한 PET를 시행하여 보면 파킨슨병과는 달리 정상 섭취를 보인다.

REFERENCES

1. Gladi N, Burke RE, Kostic V, Przedborski S, Gordon M, Hunt A, et al. Hemiparkinsonism-hemiatrophy syndrome. Neurology 1990; 40: 1731-1734
2. Jankovic J. Parkinsonism plus syndromes and secondary parinsonian disorders. In: Fahn S, Hallett M, Jankovic J, Jenner P. A comprehensive review of movement disorders for the clinical practitioner. 1999; 487-568
3. Kim JW, Kim Y, Cheong HK, Lee AY, Ito K. Three cases of manganese induced parkinsonism: differences from idiopathic parkinsonism. J Korean Neurol Associ 1998; 16: 336-340
4. McKeith IG, Galasko D, Kosaka, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies. Neurology 1996; 47: 1113-1124
5. Stern MB. The changing standard of care in Parkinson's disease: current concepts and controversies. Neurology 1997; 49(suppl 1): S10-S25