



홍 윤 정

동아대학교 의과대학 신경과학교실

Agrammatic type of primary progressive aphasia

Yun Jeong Hong, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Primary progressive aphasia (PPA) is a language disorder that shows changes in the ability to speak, read, write and understand associated with a disease process that causes fronto-temporal atrophy. PPA can be divided into three types according to the clinical features including semantic variant PPA, logopenic variant PPA, and nonfluent agrammatic PPA. Patients with naPPA presents as the deterioration in their ability to produce speech. Patients first become hesitant in their speech, begin to talk less, and eventually become mute. The show hesitant and effortful speech, however, the comprehension ability is preserved relatively and most people maintain the ability to care for themselves for a few years after onset of the disease. Typical cortical atrophic changes in left inferior frontal insula and anterior superior temporal areas are shown in patients with naPPA. To help differentiation between naPPA and other types of PPA, the clinical features and recent studies of naPPA will be reviewed in this article.

서 론

원발진행실어증(primary progressive aphasia, PPA)은 좌 뇌반구의 전두엽 및 측두엽 위축과 관련된 진행성 언어장애를 가리키는 증후군으로 1992년 Mesulam에 의해 처음으로 명명되었다.¹ 이어서 Grossman 등이 1996년에 원발진행실어증의 아형 중 하나인 진행비유창성실어증(progressive non-fluent aphasia or non-fluent/agrammatic variant PPA, naPPA)에 대해 기술하였다.² 진행비유창성실어증은 언어유창성이 떨어지고, 스스로 말하기가 어려우며, 문법 오류가 심해지는 원발진행실어증의 한 아형으로 알려져 있다. 원발진행실어증은 임상양상에 따라 세 가지 아형으로 구분하여 진단하는데, 진행비유창성실어증을 비롯하여 의미치매(semantic variant PPA) 및 로고페닉(logopenic variant) PPA 등이 그 아형에 해당한

다. 그러나 많은 시도에도 불구하고 아직까지 원발진행실어증의 아형을 효과적으로 분류하기 위한 전형적인 임상양상에 대해서는 명확히 규명되지 않았으며, 임상양상에 따라 구분되었다고 해도 실제 병리소견을 예측하는 데에는 제한점이 많다. 여기서는 원발진행실어증의 한 아형인 진행비유창성실어증에 대해서 그 임상양상과 진단기준 및 다른 아형과의 감별점 등을 기술하고자 한다.

본 론

1. 인구학적 특성(Demographic characteristics)

진행비유창성실어증의 유병률은 병리소견을 고려하지 않고 추정하였을 때 십만 명당 약 0.65-3.9명에 해당하며 발병률은 십만 명당 약 0.5-0.9명이다.³ 평균 발병연령은 약 60세 정도이며, 기대여명은 약 7년 정도이나, 이는 보고에 따라 매우 다양하다.³ 특별한 위험인자는 밝혀져 있지 않다.

2. 임상양상(Clinical features)

진행비유창성실어증은 언어유창성의 저하가 특징적이다. 환

Yun Jeong Hong, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine,
Daesingongwon-ro 26, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-2560 Fax: +82-51-244-8338
E-mail: hyj2009@hanmail.net

자가 자발적으로 말하게 하거나 그림을 설명하도록 하였을 때 분당 발화 단어의 수가 현저하게 줄어든다면 강력히 의심해볼 수 있다.³ 또한, 음성운율(speech prosody)도 사라진다는 특징을 보인다. 발화 시 문법적인 표현이 어렵기 때문에 환자는 문법적으로 틀린 표현을 하거나 표현을 생략하게 되고, 같은 이유로 이해력에 있어서도 어려움을 느낄 수 있다. 따라서, 환자에게 문법적으로 복잡한 문장을 들려주면 이해하기 어려워한다. 언어유창성 저하의 또 다른 이유는 운동말장애(motor speech disorder) 때문이기도 한데, 이를 언어실행증(apraxia of speech, AoS)이라고 부른다. 문법상의 어려움뿐만 아니라 말을 하는 데에 필요한 복잡한 근육의 부조화로 인해 말이 느려지게 된다. 반면에 초기에는 다른 언어기능은 상대적으로 보존된다. 자발적 발화 외에 따라말하기나 숫자세기 등은 양호하며 이름대기능력도 상대적으로 보존된다. 한 개의 단어를 이해하는 능력은 정상이나, 동사가 포함되어 있거나 문법적으로 복잡한 문장에 대한 이해력은 저하된다. 발음은 대부분의 경우 정상적이지만 크게 읽을 때에는 어려움이 있다.

진행비유착실어증은 점진적으로 악화되는 양상을 보이며, 병이 진행하면서 점차적으로 이름대기, 읽기, 발음에서도 이상소견을 보이며, 기타 다른 인지기능에서도 저하를 보이게 된다.⁴ 예를 들면, 작업기억력(working memory), 계획능력(mental planning), 동시작업(dual-tasking) 등에서도 장애를 보인다. 따라서 backward digit span, generative naming (COWAT 중에서 letter와 관계된 phonemic fluency)에서 이상소견을 보일 수 있다. 반면에, 사건기억력(episodic memory)은 보존되며, 시공간기능(visuospatial function) 역시 보존된다. 따라서 진행비유착실어증 환자는 초기에는 사회적

인 고립이나 인격의 변화를 겪는 경우는 드물다.³

신경학적 검사 상, 추체외로증상(extrapyramidal disorder)을 보이는 경우가 있는데, 피질기저핵변성(corticobasal syndrome, CBS)의 특징적인 편측성 강직(rigidity), 근긴장이상(dystonia), 간대성근경련(myoclonus), 그리고 실행증(apraxia) 등을 동반할 수 있다. 상하주시장애(vertical gaze disorder) 및 축방향 강직(axial rigidity)를 동반할 경우 진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy, PSP)와 연관되었을 수 있다.⁵

3. 진단기준(Diagnostic criteria)

진행비유착실어증의 진단을 위해서는 먼저 원발진행실어증에 대한 진단이 선행되어야 한다(Table 1).⁶ 이어서 원발진행실어증 중에서 진행비유착실어증의 진단에는 2011년에 Gorno-Tempini 등이 발표한 진단기준을 많이 사용하고 있는데, 이는 Table 2에 나타나 있다.⁷

4. 뇌영상검사(Neuroimaging in naPPA)

구조적 자기공명영상(structural MRI) 검사 상, 좌뇌의 inferior frontal region에 위축이 발견된다. 뇌위축은 frontal operculum 및 anterior insula 뿐만 아니라 prefrontal region, superior portion of anterior temporal lobe까지 확대될 수 있으며,³ motor speech disorder가 동반된 경우 뇌영상검사상에서도 premotor and supplementary motor area까지 위축이 발견될 수 있다.⁸

기능적 뇌영상검사(functional neuroimaging)상, 좌측 inferior frontal lobe (frontal operculum and anterior insula)에 뇌기능저하 소견을 확인할 수 있다.⁹ 또한 최근의 뇌확산텐서자기공명영상(diffusion-tensor imaging study)들을 통하

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the diagnosis of PPA: Based on criteria by Mesulam

Inclusion: criteria 1-3 must be answered positively

1. Most prominent clinical feature is difficulty with language
2. These deficits are the principal cause of impaired daily living activities
3. Aphasia should be the most prominent deficit at symptom onset and for the initial phases of the disease

Exclusion: criteria 1-4 must be answered negatively for a PPA diagnosis

1. Pattern of deficits is better accounted for by other nondegenerative nervous system or medical disorders
2. Cognitive disturbance is better accounted for by a psychiatric diagnosis
3. Prominent initial episodic memory, visual memory, and visuo-perceptual impairments
4. Prominent, initial behavioral disturbance

PPA = primary progressive aphasia.

Table 2. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA

I. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA

At least one of the following core features must be present:

1. Agrammatism in language production
2. Effortful, halting speech with inconsistent speech sound errors and distortions (apraxia of speech)

At least 2 of 3 of the following other features must be present:

1. Impaired comprehension of syntactically complex sentences
2. Spared single-word comprehension
3. Spared object knowledge

II. Imaging-supported nonfluent/agrammatic variant diagnosis

Both of the following criteria must be present:

1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
2. Imaging must show one or more of the following results:
 - a. Predominant left posterior fronto-insular atrophy on MRI or
 - b. Predominant left posterior fronto-insular hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET

III. Nonfluent/agrammatic variant PPA with definite pathology

Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:

1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g. FTLD-tau, FTLD-TDP, AD, other)
3. Presence of a known pathogenic mutation

AD = Alzheimer's disease; FTLD = frontotemporal lobar degeneration; PPA primary progressive aphasia.

여 해당 병변인 전두엽과 다른 언어/인지 영역 간의 연결성(connectivity)이 떨어진다는 결과가 발표되어 이것이 perisylvian neural network의 장애로 인한 결과가 아닐까 추측된다.¹⁰

5. 병리소견(Pathology)

진행비유창성실어증의 뇌를 보면, 좌측 inferior frontal and anterior-superior temporal area에 focal atrophic change를 보인다. 다양한 병리소견이 이러한 위축을 가져올 수 있는데, tauopathy (FTLD-tau)와 연관되어 있을 가능성이 매우 높다. 타우병리(tauopathy)에는 진행핵상마비(progressive supranuclear palsy, PSP), 피질기저핵변성(corticobasal degeneration, CBD), 픽병(dementia with Pick bodies) 등이 포함된다. 반면, 또다른 연구에서는 FTLD with transactive-response DNA-binding protein of ~43 kD (FTLD-TDP) 병리소견이 발견되는데,¹¹ TDP-43 histopathology의 네 가지 종류 중에서도 type A가 가장 흔한 것으로 생각된다.¹² 그러나, 진행비유창성실어증의 병리소견은 FTLD-tau pathology가 주로 침착된 복합적인 소견을 보이는 경우가 많다. 또한 타우병리소견

이 아닌 경우 일부에서는 알츠하이머병의 병리소견이 발견되는 경우도 있다.¹³

6. 감별진단(Differential diagnosis)

진행비유창성실어증을 진단하는 데에 가장 중요한 요소는 임상적으로 의심되는 언어유창성의 장애가 있는가 하는 점이다. 환자들은 문법적인 오류를 보이며 간단한 구조의 어휘력만을 구사할 수 있게 된다. 또한 복잡한 문법의 문장을 이해하는 데에도 장애가 생긴다. 이러한 소견이 구음 장애 또는 언어 실행증 등과 동반되어 점점 진행되는 양상을 보인다면 진행비유창성실어증을 의심해볼 수 있겠다. 간혹 로고페닉 원발진행성실어증(logopenic variant PPA, lvPPA) 환자에서의 word-finding difficulty 및 auditory-verbal short-term memory impairment가 진행비유창성실어증 환자에서의 문법적인 장애와 혼동되는 경우가 있는데, 이런 경우 복잡한 문장을 읽게 하는 검사를 시행하는 것이 감별에 도움이 될 수 있다. 또한 multi-syllabic word나 sentence repetition을 시켜보거나 digit span과제를 수행하게 하는 것 역시 감별에 도움이 될 수 있겠다.³ 진행성비유창성실어증에서는 문법적으로 복잡하

지 않은 한개의 단어이해력(single-word comprehension)이나 지식(object knowledge)은 보존되므로 환자에게 confrontational naming등의 과제를 수행시켜보는 것이 초기에 다른 원발진행실어증과의 감별점이 될 수 있겠다.

결 론

진행비유창실어증은 진행성의 뇌퇴행성 질환을 시사하며, 초기에 임상적으로 진단하는 것이 기저에 있는 타우병리 소견을 밝히는 데에 도움이 될 수 있다. 향후 여러 연구를 통하여 임상적인 진단과 함께 병리적인 진단을 돕기 위한 바이오마커의 개발이 필요하다고 생각된다.

References

1. Mesulam MM, Weintraub S. Spectrum of primary progressive aphasia. *Baillieres Clin Neurol* 1992;1:583-609.
2. Grossman M, Mikanin J, Onishi K, Hughes E, D'Esposito M, Ding XS, et al. Progressive nonfluent aphasia: Language, cognitive and PET measures contrasted with probable Alzheimer's disease. *J Cogn Neurosci* 1996;8:135-154.
3. Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Lancet Neurol* 2012;11:545-555.
4. Libon DJ, Xie S, Wang X, Massimo L, Moore P, Vesely L, et al. Neuropsychological decline in frontotemporal lobar degeneration: A longitudinal analysis. *Neuropsychology* 2008; 23:337-346.
5. Deramecourt V, Lebert F, Debachy B, Mackowiak-Cordoliani MA, Bombois S, Kerdraon O, et al. Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology* 2010;74:42-49.
6. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001; 49:425-432.
7. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006-1014.
8. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006;129: 1385-1398.
9. Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, Williams GB, Patterson K, Hodges JR. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula. *Brain* 2003;126:2406-2418.
10. Friederici AD. The brain basis of language processing: From structure to function. *Physiol Rev* 2011;91(4):1357-1392.
11. Snowden JS, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol* 2007;114:31-38.
12. Shi J, Shaw C, Plessis D, Richardson A, Bailey K, Julien C, et al. Histopathological changes underlying frontotemporal lobar degeneration with clinicopathological correlation. *Acta Neuropathol* 2005;110:501-512.
13. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005;128:1996-2005.