



박종규

순천향의과대학 천안병원 신경과

Corticobasal ganglionic degeneration

Jongkyu Park, MD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheon-an, Republic of Korea

Corticobasal degeneration (CBD) pathology remains challenging and has led to the development of revised diagnostic criteria. Recently, prevalence of tauopathy is increasing and variety of tauopathies are presenting. Although rare, CBD is an important disease to understand because it provides a model of a specific proteinopathy (tauopathy) and, therefore, opportunity to study pathophysiology of tauopathies and efficacy of tau-directed therapies. In the past few years, identification of tau specific ligands has advanced neuroimaging of tauopathies such as CBD and progressive supranuclear palsy. However, clinical prediction of CBD pathology remains challenging and an active area of research. In this review, we highlight key emerging issues in CBD pathophysiology and novel neuroimaging techniques with tau ligands.

서론

피질기저핵변성 (CBD)은 1967년 Rebeiz에 의해 처음 알려졌다. 당시 corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia 으로 명명했다.¹ 그 이후로 임상적 특징과 tau pathology에 대한 정보가 급격하게 증가하였다. 그러나, CBD pathology에 대한 임상적 사전 진단은 여전히 어려우며, 2013년 진단기준 재설정이 이뤄졌다. 다양한 임상 표현형을 가지는 CBD pathology가 존재할 것으로 생각되어 정확한 유병 연구가 부족하다. 최근 fronto-temporal lobar degeneration, progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal syndrome (CBS)의 총 유병률은 10만 당 10.6으로 보고되었다.² 드문 질환이지만 CBD는 특정 단백병증 (tauopathy)의 모델을 제공하므로 tauopathy의 병리

생리학 및 tau-directed therapy의 효능을 연구할 수 있는 기회를 제공하기 때문에 이해해야 할 중요한 질병이다. 지난 몇 년 동안, tau-specific ligands의 확인은 CBD 및 진행성 핵상 마비와 같은 tau pathology의 신경 영상화를 발전시켰다. 그러나, CBD 병리학의 임상 예측은 여전히 어려운 점으로 남아 있으며, 진단예측인자 개발을 위한 적극적인 연구가 이루어지고 있다. 이 리뷰에서는 tau ligands를 사용한 CBD 병리 및 새로운 신경영상 기법에서 새롭게 대두되는 주요 이슈를 살펴보았다.

CBD는 체성감각, 전운동, 보조 운동 피질뿐만 아니라 뇌간 및 기저핵에 비정상적으로 과인산화된 미세 소관 관련 단백질 타우의 침착을 의미한다.³ 타우 병리의 해부학적 분포는 preclinical 상태의 증상을 결정하며 매우 다양 할 수 있다. CBD와 관련하여 가장 일반적으로 보고된 임상 표현형에는 CBS (비대칭 성 레보도파 내성 파킨슨증, 사지 조화운동 장애, 근긴장이상증 및 근간대성 경련), 진행성 핵상안 마비 등이 포함되며 치매 및 전두 측두엽 치매와 유사한 증상을 보이기도 한다. 때로는 알츠하이머 병과 구별하기 어려운 인지 기능 저하가 두드러 질 수도 있다.⁴ 최근 CBD 진단 기준은

Jongkyu Park, MD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheon-an, Republic of Korea

Tel: +82-41-570-2290 Fax: +82-41-592-3810

E-mail: c89504@schmc.ac.kr

2013년 학회 컨소시움 통해 개정되었다.⁵ CBD 병리를 예측하는 4 가지 표현형이 알려져 있다. corticobasal syndrome (CBS), frontal behavioral-spatial syndrome, non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia, and progressive supranuclear palsy syndrome. Probable CBD는보다 엄격한 기준을 가지고 있으며 연구 대상 환자를 식별하는 데 중점을 둔 반면, possible CBD 기준은 연령, 가족력 및 타우 돌연변이 없이 가능하며, 타우 병증의 임상적 발견을 증가시키게 되었다.

본론

1. 병리적 소견

CBD는 정상적으로 axonal transport를 안정화시키는 microtubule이 변성되어 과인산화된 microtubule associated protein tau가 neuron과 glia에 침착되는 것을 특징으로 한다. Tau는 6개의 isoform으로 구성되며 3 repeat 와 4 repeat tau가 있다. CBD는 대뇌 겉질과 기저핵에서 straight filament 형태의 4 repeat tau가 관찰된다. CBD의 핵심적인 병리학적 소견은 astrocyte plaque이다. 이는 비정상적인 oligodendroglial tau tangle 침착이나 dystrophic neurites와 함께 관찰되는 경우가 많다.

CBD의 preclinical 단계는 striatum 및 앞쪽 전두엽 영역에서 tau pathology의 침착을 보여 주며, 시간이 지남에 따라 후방 진행이 배측 전두엽 피질 및 기저핵 네트워크 연결을 조기에 침범하고 있다. 진행성 CBD는 전두엽, 측두엽 및 두정엽 피질, 선조체 및 corpus callosum을 포함하는 위축 및 tau 면역 반응성 병변을 나타낸다. 전형적인 CBD 병리소견도 여러 가지 다른 임상 증후군으로 나타나므로 병리학적 진단은 쉽지 않다.⁶

타우 침착은 미세 아교 세포 및 성상 세포의 활성화 및 특히 염증성 사이토카인의 인터루킨 1 베타, 인터루킨 6, 종양 괴사 인자-알파 및 보체 단백질의 발현으로 이어진다. 이것은 만성 염증 상태로 이어진다. 미세 아교 세포는 endocytosis 및 후속 exocytosis의 주기를 통해 측면 확산 타우 단백질에서 추가의 역할을 할 수 있다. 신경염증의 새로운 마커인 YKL-40은 CBD를 포함한 다양한 타우 병증에서 타우 침착물과 무관하게 성상 세포에서 발견되었다.⁷ 이것은 타우 병증에서의 신경염증은 타우 단백질과 직접 관련될 수 있고, 뉴런 손상의 독립적인 다른 경로가 작용할 수 있으며 질병 발현을 억제하기 위한 잠재적인 치료 표적을 제공할 수 있다.

2. 신경영상

CBD에서 자기 공명 영상, 복셀 기반 형태 측정법 및 18-

Table 1 Recent studies investigating results of tau-PET scan in CBS

Authors	Year	Patient population	Pathology	Tau ligand	Tau- PET ligand uptake	Amyloid PET scan
Josephs et al. [31]	2016	One patient with apraxia of speech and CBS	CBD	18F-AV1451	Putamen, pallidum, thalamus, precentral cortex, rolandic operculum, supplementary motor cortex	PiB-negative
McMillan et al. [32]	2016	One patient with CBS	CBD	18F-AV1451	Substantia nigra, globus pallidus, midbrain, bilateral frontal, posterior temporal cortex	18F-florbetapir negative
Kikuchi et al. [35]	2016	5 CBS 8 controls 8 AD	One patient had autopsy proven CBD	18F-THK5351	Precentral, post central, superior frontal, and superior parietal cortex	PiB positive in all cases
Smith et al. [33]	2017	8 CBS 31 AD 11 PSP 17 Controls	N/A	18F-AV1451	Subcortical white matter underlying motor cortex, basal ganglia	18F-flutemetamol scan used to confirm AD cases only
Cho et al. [34]	2017	6 CBS 20 controls	N/A	18F-AV1451	Putamen, globus pallidus, thalamus, precentral gray and white matter	18F-florbetaben negative CBS cases

CBD corticobasal syndrome, CBD corticobasal degeneration, AD Alzheimer's disease, PSP progressive supranuclear palsy, PiB Pittsburgh compound B

flurodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET)가 잠재적 영상 바이오 마커로서 사용되어왔다. CBS에서의 18F-FDG-PET 소견은, 포도당 대사의 비대칭 감소는 대뇌 두정엽 피질, 일차 감각 운동 피질, 전운동 영역, 선조체 및 시상에서 관찰되었다. 비정상 단백질이 어느 부위에 침착되었는지 여부가 어떤 단백질인지 보다 더 증상과 연관된다.⁸

최근 연구는 tau specific ligands 개발을 통해 타우 병증 신경영상의 발전을 주도하고 있다. (Table 1) 타우 단백질 특이적 라디오-리간드의 개발에서 직면한 것은, 6 개의 이소형, 3R 대 4R 타우 반복 단위, 표적 외 결합, 및 관찰된 해부학적 추적자 흡수 패턴의 임상적 중요성을 찾는 것이었다.

3. 치료

CBD에 대한 치료는 주로 증상에 대한 대증요법이다. 질병 예후 개선 치료는 현재 알려져 있지 않으며 임상 시험은 질병 자체의 회귀성 및 CBD 병리와 관련된 특정 임상 표현형의 부족으로 거의 이뤄지지 않고 있다. 현재 CBD 확진에는 여전히 사후 부검이 필요하다.

레보도파는 파킨슨증의 증상 치료에 사용될 수 있으며 일반적으로 효과는 제한적이다.⁹ Myoclonus는 clonazepam과 같은 benzodiazepines 또는 levetiracetam과 같은 항경련제로 치료할 수 있다.¹⁰ 근긴장이상은 근육 내 보툴리눔 독소 주사를 통해 조절을 시도한다.¹¹ CBD가 의심되는 환자는 증상의 진행, 치매 행동 문제 및 전신 감염으로 인해 입원이 반복되는 경향이 있으며, 다학제 접근 및 치료가 필요한 경우가 많다. 완화 치료를 초기에 결정하여 일상능력 상실에 대비하는 것이 필요하다.

현재까지 CBD는 질병예후 개선 치료가 성공하지 못했으며, 꾸준히 연구되고 있다. CBD와 유사한 4R tauopathy 인 PSP와 3R 및 4R tauopathy가 혼합된 알츠하이머 병에서 연구된 tau directed immunotherapy에 대한 가능성이 있다. 타우의 면역 치료는 타우의 세포 내 축적을 제거하거나 예방하기 위해 마우스 모델에서 시도되었지만 생체 내 자연 조직염증유발의 위험이 있다.¹² Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3)은 타우 단백질을 과인산화시키는 효소이며, TAUCOS 연구는 PSP에서 GSK-3 억제제인 tideglusib을 사용하였고 유의한 개선 효과가 없었다. Davunetide는 미세소관을 안정화시키고 병리적으로 과인산화된 타우 단백질의 축적을 방지하지만, PSP에서 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위

약 대조 시험에서 개선을 입증하지 못했다.¹³ 보다 최근에, 선택적 타우 단백질 응집 억제제인 leucomethylthioninium은 알츠하이머 병 (혼합된 3R 및 4R 타우 병증)에서 시험되었지만 ADAS-Cog (알츠하이머 병 평가 척도-인지) 또는 일차 목표 성과에 도달하지 못했다. TauRx 2037로도 알려진 LMTX는 현재 CBD 및 PSP에 대한 임상 시험에서 연구되고 있는 2세대 타우 응집 억제제이다.¹⁴

결론

CBD는 이제 50년 전에 처음 묘사되었을 때 보다 훨씬 더 밝혀져 있지만, 여전히 임상 진단은 다양한 비정형 증상발현으로 인해 어려움을 겪고 있다. 주요 발전은 타우 병리 및 PET 신경영상을 위한 타우 리간드의 개발에 초점을 맞추고 있다. CBD에서 tau-PET 표준화 된 흡수 값 비율과 흡수 패턴의 분포에 대한 이해는 경험과 함께 증가 할 것이다. tau-PET 신경영상과 같은 이미징 바이오 마커의 식별은 preclinical 상태를 인식하고, CBD 병리를 예측하는 임상 마커를 제공하고, 타우 표적 요법의 개발을 가속화하며 효과적인 임상 시험을 가능하게 할 것이다. 타우 병리의 조기 발견, 뇌 네트워크로의 타우 확산 방지, 영구적인 병리학적 변화 이전의 신경 네트워크 기능 장애 감지는 퇴행성 뇌질환 진행 방지를 위한 바탕이 될 것이다.

References

1. Rebeiz JJ, Kolodny EH (1968) Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. Arch Neurol 18:20-33
2. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K et al (2016) Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. Neurology 86:1736-1743.
3. Ling H, Kovacs GG, Vonsattel JPG et al (2016) Astroglial pathology predominates the earliest stage of corticobasal degeneration pathology. Brain 139:3237-3252.
4. Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome. Mov Disord 29:238-244.
5. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE et al (2013) Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology 80:496-503.
6. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC et al (2011) Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. Ann Neurol 70:327-340.
7. Querol-Vilaseca M, Colom-Cadena M, Pegueroles J et al (2017) YKL-40 (chitinase 3-like I) is expressed in a subset of

- astro-cytes in Alzheimer's disease and other tauopathies. J Neuroinflamm.
8. Niccolini F, Politis M (2016) A systematic review of lessons learned from PET molecular imaging research in atypical parkinsonism. Eur J Nucl Med Mol Imaging.
9. Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, Morris HR (2016) Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: pathophysiology and treatment options. Curr Treat Options Neurol.
10. Cho JW, Lee JH (2014) Suppression of myoclonus in corticobasal degeneration by levetiracetam. J Mov Disord 7:28–30.
11. Eschlböck S, Krismer F, Wenning GK (2016) Interventional trials in atypical parkinsonism. Parkinsonism Relat Disord 22:S82–S92.
12. Schroeder SK, Joly-Amado A, Gordon MN, Morgan D (2015) Tau-directed immunotherapy: a promising strategy for treating Alzheimer's disease and other tauopathies. J Neuroimmune Pharmacol 11:9–25.
13. Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS et al (2016) Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. Lancet 388:2873–2884.
14. Khanna MR, Kovalevich J, Lee VM-Y et al (2016) Therapeutic strategies for the treatment of tauopathies: hopes and challenges. Alzheimer's Dement 12:1051–1065.