

## 임상 추론: 반복적인 기도흡인이 발생한 67세 파킨슨증후군 여성

박윤아

고신대학교 의과대학 신경과학교실

### Clinical Reasoning: A 67-Year-Old Woman with Parkinsonism and Recurrent Airway Aspiration

Yoonah Park, MD

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

J Korean Neurol Assoc 39(3):241-247, 2021

#### 증 례

67세 여성이 반복적인 기도흡인 및 흡인폐렴으로 왔다. 여성은 5년 전부터 몸이 느려지고 발걸음이 무거워진다고 호소하였다고 하며, 같은 시기부터 균형을 잃고 자주 넘어지기 시작하였다. 또한 발음이 부정확해지고 음식을 잘 삼키지 못하며 반복적으로 사래가 들렸다. 이에 다른 병원에서 파킨슨증후군의 가능성에 대해 이야기를 듣고 levodopa/carbidopa 제제와 도파민작용제를 투약하였으나 큰 호전이 없었다. 운동 증상은 점차 진행하여 3년 전부터는 휠체어를 이용해야 했고, 본원 내원 당시에는 보행이 불가능하였다.

3년 전부터 서서히 감정이 무뎌지고 흥미를 보이지 않으며, 종종 적절하지 못한 상황에서 웃는 모습을 보였다. 무감동은 점차 진행하여 일상생활을 수행하지 못하였고 주변의 도움이 필요하며, 자극에 거의 반응하지 않는 모습을 보였다. 파킨슨증후군 및 다른

운동질환의 가족력은 없었고, 술과 담배는 하지 않았다.

신경계진찰에서, 양측에서 비슷한 정도의 심한 운동완만(bradykinesia)과 경축(rigidity)이 관찰되었으나 안정시떨림(resting tremor)은 관찰되지 않았다. 걷기 시 지속적으로 눈을 부릅뜨고 있는 모습을 보였고 눈 깜빡임은 줄어들어 있었다. 수의적인 상하 안구운동은 불가능하였으나 눈머리반사검사(oculocephalic reflex test) 시에는 상하 안구운동이 관찰되었다. 약효 개시시간에 측정한(on-time)에 측정된 통합파킨슨병척도(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) 중 운동척도는 64점이고 Hoehn and Yahr stage는 5였다. 입원 후 뇌 magnetic resonance imaging (MRI), <sup>18</sup>F-fluorinated-N-3-fluoropropyl-2-b-carboxymethoxy-3-b-(4-iodophenyl) nortropane (<sup>18</sup>F-FP-CIT) positron emission tomography (PET)를 시행하였다.

Received May 31, 2021 Revised June 30, 2021

Accepted June 30, 2021

Address for correspondence: Yoonah Park, MD

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, 262

Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea

Tel: +82-51-990-6106 Fax: +82-504-187-9064

E-mail: hyun2087@naver.com

## 질문 1. 이 환자에게서 필요한 감별진단은 무엇인가?

파킨슨증후군의 증상을 보이지만 파킨슨병과는 다른 특성을 보이는 질병을 일컬어 비정형파킨슨증후군이라고 부른다. 이러한 비정형 파킨슨증후군에는 다계통위축증(multiple system atrophy, MSA), 진행핵위마비(progressive supranuclear palsy, PSP), 피질기저핵변성(corticobasal degeneration, CBD), 루이소체치매(dementia with lewy body, DLB) 등이 있다. 비정형파킨슨증후군 이외에도 유사한 파킨슨증상을 보이는 질환으로는 혈관파킨슨증(vascular parkinsonism), 약물유발파킨슨증(drug induced parkinsonism) 및 정상압수두증(normal pressure hydrocephalus) 등 이차성파킨슨증과 척수소뇌실조(spino cerebellar ataxia), 철축적신경퇴행증(neurodegeneration

with brain iron accumulation) 등 유전성 신경퇴행질환 등을 들 수 있다.

비정형파킨슨증후군 중 가장 흔하게 볼 수 있는 질환은 MSA와 PSP이다. 파킨슨병과 비정형파킨슨증후군은 그 병태생리나 치료에 대한 반응 그리고 예후가 크게 다르므로 가능한 신속하게 감별하는 것이 바람직하다. 그러나 비정형파킨슨증후군 또한 질병의 진행 초기에는 파킨슨증후군의 증상들이 대부분 관찰되는 경우가 많아 초기에 감별하기가 쉽지 않은 경우가 많다. 이에 파킨슨증후군이 의심되는 환자를 진료할 때에 비정형파킨슨증후군을 감별하기 위한 위험신호(red flag)를 반드시 고려해야 한다(Table 1).<sup>1</sup>

**Table 1.** Red flags for atypical parkinsonism<sup>1</sup>

1. Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 years of onset
2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 years or more unless stability is related to treatment
3. Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria or severe dysphagia
4. Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
5. Severe autonomic failure in the first 5 years of disease. This can include:
  - a) Orthostatic hypotension
  - b) Severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 years of disease
6. Recurrent falls because of impaired balance within 3 years of onset
7. Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 years
8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 year disease duration. These include:
  - a) Sleep dysfunction
  - b) Autonomic dysfunction
  - c) Hyposmia
  - d) Psychiatric dysfunction
9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyperreflexia
10. Bilateral symmetric parkinsonism

## 질문 2. 이 환자에서 의심되는 질환과 적절한 검사는?

환자는 발병과 거의 동시에 삼킴곤란이 생기고 5년 이내에 보행이 불가능해지는 등 일반적인 파킨슨병에 비하여 매우 빠른 진행 양상을 보였다. 또한 비교적 초기에 무감동 및 감정실금 등 인지신경증상이 나타나기 시작하는 모습을 보였다. 이는 비정형파킨슨증후군을 강력히 시사하는 소견으로, 이외에도 양측 대칭으로 진행되는 질병의 경과와 도파민 치료에 대한 불량한 반응 또한 이를 뒷받침하는 근거가 될 수 있다.

환자의 경우 안구운동장애, 눈꺼풀 뒤당김 등의 증상과 초기에 발병한 보행장애 등을 고려하였을 때 PSP의 가능성이 가장 높다. PSP의 진단에는 수직 안구운동장애가 가장 특징적이지만, 일부 PSP 환자들에서는 질병이 꽤 진행하기 전에는 발생하지 않는 경우도 있고, CBD 환자에서도 후기에 발생하기도 한다. 따라서 임상

양상을 고려하여 다른 비정형파킨슨증후군과의 감별이 반드시 필요하다(Table 2).<sup>2</sup>

입원 후 시행한 MRI에서는 다음과 같이 hummingbird sign이 발견되었다(Fig.). 또한 <sup>18</sup>F-FP-CIT PET에서는 양측 꼬리핵(caudate nucleus)과 조가비핵(putamen)에서 도파민운반체결합이 감소되어 있었다(Fig.).

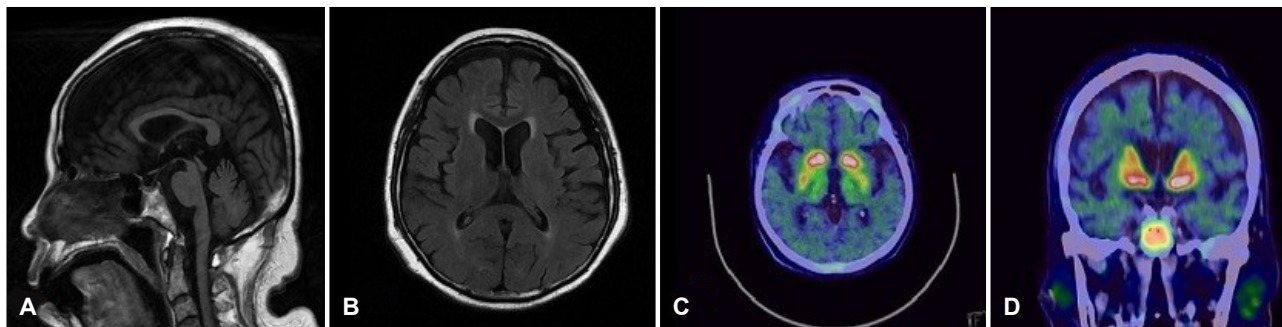
2017년 Movement Disorder Society에서 발표한 진단기준<sup>3</sup>에서는 안구운동장애, 자세 불안정, 운동불능(akinesia), 인지기능장애 등 네 가지 중심증상과 레보도파 제제에 대한 저항성, 구음장애, 삼킴곤란, 빗공포증 등 부가적인 증상을 고려하여 진단을 내리도록 하고 있다(Table 3, 4). 이 환자에서는 안구운동장애와 자세불안정에서 진단적 확실성이 높은 증상을 보이고 있으며 이에 따라

**Table 2.** Distinguishing diagnostic features of PSP, CBD, and MSA<sup>2</sup>

Feature	PSP	CBD	MSA
Improvement with levodopa	Very small subgroup, usually modest and short lived	Rare	Small subgroup (multiple system atrophy with predominant parkinsonism), usually modest
Early imbalance leading to falls	Common	Common	Common
Resting tremor	Very uncommon (may occur in progressive supranuclear palsy with predominant parkinsonism or progressive supranuclear palsy-Richardson syndrome)	Probably very uncommon (hard to separate from myoclonus)	Very uncommon but possible
Early dysphagia/aspiration	Common	Common, somewhat later than progressive supranuclear palsy	Common, somewhat later than progressive supranuclear palsy
Supranuclear gaze palsy	Common; early in many but not all patients	Occurs in small subgroup	Very uncommon but possible
Axial rigidity	Marked axial rigidity, especially in progressive supranuclear palsy-Richardson syndrome	Common, often not dramatic	Common, often not dramatic
Facial dystonia	Very common	Uncommon	In a subgroup as a side effect of levodopa
Growling voice	Common	Uncommon	MSA with predominant cerebellar ataxia may have loud, unmodulated speech
Cortical deficits (e.g., apraxia, agnosia, astereognosis)	Very small subgroup (progressive supranuclear palsy-corticobasal syndrome)	Very common	Very uncommon
Focal cortical myoclonus	Small subgroup (progressive supranuclear palsy-corticobasal degeneration)	Common	Small subgroup
Ataxia/cerebellar deficits	Gait ataxia is common, limb ataxia rarely reported	Rare	Cerebellar signs sometime during the course are common
Autonomic failure orthostasis	Some features common (e.g., impotence, constipation, urinary urgency), but orthostasis uncommon	Some features common (e.g., impotence, constipation, urinary urgency), but orthostasis uncommon	Multiple failures common (e.g., urinary retention, sweating)
Inspiratory stridor	Very rare	Very rare	Small but significant minority

PSP; progressive supranuclear palsy, CBD; corticobasal degeneration, MSA; multiple system atrophy.

probable PSP로 진단하였고, 삼킴곤란의 보존 치료를 위해 위루관을 삽입하고 요양시설로 전원하였다.



**Figure.** (A) T1-weighted magnetic resonance imaging scan revealed selective atrophy of the midbrain with relative preservation of pons, showing hummingbird sign. (B) There was no evidence of hydrocephalus or other abnormalities in the T2 fluid attenuated inversion recovery image. (C, D)  $^{18}\text{F}$ -fluorinated-N-3-fluoropropyl-2-b-carboxymethoxy-3-b-(4-iodophenyl) positron emission tomography image showed reduced dopamine transporter binding in bilateral caudate nucleus and putamen.

**Table 3.** Core clinical features of PSP<sup>3</sup>

Levels of certainty	Functional domain			
	Ocular motor dysfunction	Postural instability	Akinesia	Cognitive dysfunction
Level 1	O1: Vertical supranuclear gaze palsy	P1: Repeated unprovoked falls within 3 years	A1: Progressive gait freezing within 3 years	C1: Speech/language disorder, i.e., nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia or progressive apraxia of speech
Level 2	O2: Slow velocity of vertical saccades	P2: Tendency to fall on the pull-test within 3 years	A2: Parkinsonism, akinetic-rigid, predominantly axial, and levodopa resistant	C2: Frontal cognitive/behavioral presentation
Level 3	O3: Frequent macro square wave jerks or “eyelid opening apraxia”	P3: More than two steps backward on the pull-test within 3 years	A3: Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa responsive	C3: Corticobasal syndrome

PSP; progressive supranuclear palsy.

**Table 4.** Degrees of diagnostic certainty<sup>3</sup>

Diagnostic certainty	Definition	Combinations	Predominance type
Definite PSP	Gold standard defining the disease entity	Neuropathological diagnosis	Any clinical presentation
Probable PSP	Highly specific, but not very sensitive for PSP Suitable for therapeutic and biological studies	(O1 or O2) + (P1 or P2)	PSP with Richardson's syndrome
		(O1 or O2) + A1	PSP with progressive gait freezing
		(O1 or O2) + (A2 or A3)	PSP with predominant parkinsonism
		(O1 or O2) + C2	PSP with predominant frontal presentation
Possible PSP	Substantially more sensitive, but less specific for PSP Suitable for descriptive epidemiological studies and clinical care	O1	PSP with predominant ocular motor dysfunction
		O2 + P3	PSP with Richardson's syndrome
		A1	PSP with progressive gait freezing
		(O1 or O2) + C1	PSP with predominant speech/language disorder
		(O1 or O2) + C3	PSP with predominant CBS

PSP; progressive supranuclear palsy, CBS; corticobasal syndrome.

### 질문 3. 이 환자의 치료 및 경과는?

안타깝게도 현재로서는 PSP의 경과를 늦추거나 멈출 수 있는 치료법은 없다. 주로 삼킴곤란과 구음장애, 자세불안정 등에 대한 재활 치료를 고려해 볼 수 있으며, 특히 삼킴곤란이 조기에 발생하는 경우가 많으므로 이에 대한 주기적인 추적 관찰이 필요하다. 삼킴곤란이 악화되었을 경우에는 흡인을 방지하기 위하여 비위관이나 위루술을 통하여 식이를 시도할 수 있다.

파킨슨병과 달리, PSP에서는 도파민 치료가 큰 역할을 하지 못

하며, 진단적인 목적에서 투약 시도를 하는 경우가 대부분이다. 그럼에도 불구하고 일부 PSP 환자에서 레보도파 투약이 어느 정도의 효과를 보였다는 보고가 있다.<sup>4,5</sup> 따라서 PSP 환자에서 일정부분 증상의 경감을 위해 도파민제제를 시도할 수 있다. 이외에도 보툴리눔독소나 졸피뎀(zolpidem), 아미트리프틸린( amitriptyline) 등 여러 약제가 시도되었으나 아직까지 그 근거는 부족하다.

## 토 의

PSP는 행동장애, 언어장애 및 이상운동 등 다양한 임상 양상을 가진 질환이며, 4-repeat tau에 의한 tauopathy에 속한다. 가장 전형적이고 흔하게 알려진 PSP의 표현형인 Richardson's syndrome (PSP-RS)은 1964년 Steele, Richardson과 Olszewski에 의해 발표되었다. PSP-RS는 앞서 본 증례와 같이 주로 반복적인 낙상과 보행 불안정, 운동완만, 무감동, 탈억제 및 인지기능장애 그리고 안구운동 장애를 특징으로 한다. 영국에서 진행된 연구에 따르면 PSP-RS는 10만 명당 5-7명의 유병률을 보이는 것으로 알려져 있으며, 70세에서 74세 사이에서 가장 높은 유병률을 보였다.<sup>6</sup>

알츠하이머병이나 파킨슨병과 같은 퇴행질환에서는 병리적인 변화는 축적되지만 증상은 나타나지 않는 발현 전 단계가 있다고 여겨지고 있다. PSP에서도 정상 생활을 하던 노인의 부검 결과에서 무증상의 PSP 병리가 보고되면서<sup>7,8</sup> 다른 퇴행질환처럼 발현 전 단계에서 시작해 병리 변화가 충분히 축적되면 증상이 천천히 발현하기 시작하여 PSP-RS 및 다른 PSP의 표현형으로 나타난다고 생각되고 있다.<sup>9</sup>

PSP에는 PSP-RS 이외에도 다양한 표현형이 존재한다. 대표적인 것으로는 PSP-RS보다 좀 더 진행이 느리고 파킨슨병과 유사한 초기 증상을 보이는 PSP-Parkinsonism, 마치 CBD와 유사하게 편측의 실행증, 통제불능손(alien hand)현상 등의 증상을 보이는 PSP-Corticobasal syndrome, 말의 의미는 상대적으로 유지되나 유창성이 떨어지는 진행비유창실어증의 양상을 보이고 구음실행증이 관찰되는 PSP-Speech language 등이 있다. 이러한 표현형을 통틀어 variant PSP (vPSP)로 부르기도 하는데, vPSP로 진단된 환자 중 상당수가 결국에는 PSP-RS로 진행된다.<sup>10</sup>

임상현장에서 PSP의 진단에 도움을 줄 수 있는 방법들 중 가장 대표적인 것은 MRI, PET 등의 영상검사이다. 뇌 MRI에서는 이 환자에서와 같이 hummingbird sign이 가장 대표적이며, 이외에도 morning glory sign 등이 특징적이다.<sup>9</sup> FDG-PET를 이용한 연구에서는 PSP에서 주로 전두엽과 꼬리핵, 중간뇌와 시상에서 대사가 저하된 것이 관찰되었다는 보고가 있으나<sup>11</sup> 진단적인 가치는 아직 미지수이며, FP-CIT PET 또한 파킨슨병과 비정형파킨슨증후군을 감별하기는 데에 사용하기 위한 시도는 있었으나 한계가 있었다. 최근에는 tau-specific PET가 개발되어 이에 대한 관심이 높으나, 마찬가지로 그 임상적인 가치에는 논쟁의 여지가 있다. 이외에도 뇌척수액이나 혈액검사 등 새로운 진단 도구에 대한 연구는 계속 이어지고 있다.

이와 같이 PSP를 진단하기 위한 여러 가지 연구가 진행되고 있

으나, 안타깝게도 경과를 늦추거나 중단시킬 수 있는 치료법은 현재까지 발견되지 않았다. PSP는 일반적인 파킨슨 병과는 달리 매우 빠른 진행 양상을 보이며, 대부분의 환자들이 3-4년 이내에 혼자 일상생활을 수행할 수 없게 되고, 연구에 따라 다르지만 진단된 이후 중앙 생존 기간은 7년 전후로 보고되고 있다.<sup>12</sup> 또한 PSP-RS 표현형이거나 낙상이나 인지기능장애가 이르게 발생하는 경우, 삼킴곤란이 이르게 발생하는 경우에는 더 빨리 사망하는 경향을 보인다.<sup>13</sup> 따라서, 환자를 최대한 빨리 발견하여 적절한 대증 치료를 제공하고, 환자의 고통을 덜어주며 치명적인 후유증을 줄이는 것이 현재까지 치료의 목표이다.

### KEY POINTS

1. 파킨슨증후군의 원인으로는 파킨슨병 이외에도 PSP, MSA 등의 비정형파킨슨증과 혈관성 파킨슨증, 약물 유발성 파킨슨증 등이 있다.
2. 파킨슨증후군 환자에서 Red flag sign이 보이는 경우 반드시 비정형파킨슨증을 감별해야 한다.
3. PSP 중 가장 대표적인 PSP-RS는 상대적으로 이른 시기에 반복적인 낙상과 보행 불안정, 인지기능장애 등을 보이고 안구운동장애를 특징으로 한다.
4. PSP의 진단에 도움을 줄 수 있는 영상의학적 소견으로는 뇌 MRI의 hummingbird sign, morning glory sign이 대표적이다.
5. PSP는 일반적인 파킨슨병과는 달리 매우 빠른 진행 양상을 보이며, 중앙 생존 기간은 7년 전후로 보고되고 있다.

### REFERENCES

1. Bhidayasiri R, Sringean J, Reich SG, Colosimo C. Red flags phenotyping: a systematic review on clinical features in atypical parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;59:82-92.
2. Greene P. Progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, and multiple system atrophy. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2019;25:919-935.
3. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017;32:853-864.
4. Kompoliti K, Goetz CG, Litvan I, Jellinger K, Verny M. Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1998;55:1099-1102.
5. Birdi S, Rajput AH, Fenton M, Donat JR, Rozdilsky B, Robinson C, et al. Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: report on 16 autopsied cases. *Mov Disord* 2002;17:1255-1264.
6. Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 2016;86:

- 1736-1743.
7. Yoshida K, Hata Y, Kinoshita K, Takashima S, Tanaka K, Nishida N. Incipient progressive supranuclear palsy is more common than expected and may comprise clinicopathological subtypes: a forensic autopsy series. *Acta Neuropathol* 2017;133:809-823.
8. Dugger BN, Hentz JG, Adler CH, Sabbagh MN, Shill HA, Jacobson S, et al. Clinicopathological outcomes of prospectively followed normal elderly brain bank volunteers. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73: 244-252.
9. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. New diagnostics and therapeutics for progressive supranuclear palsy. *Lancet Neurol* 2017;16:552-563.
10. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014;29:1758-1766.
11. Zalewski N, Botha H, Whitwell JL, Lowe V, Dickson DW, Josephs KA. FDG-PET in pathologically confirmed spontaneous 4R-tauopathy variants. *J Neurol* 2014;261:710-716.
12. Testa D, Monza D, Ferrarini M, Soliveri P, Girotti F, Filippini G. Comparison of natural histories of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Neurol Sci* 2001;22:247-251.
13. Glasmacher SA, Leigh PN, Saha RA. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88: 402-411.