

부부에서 발병한 파킨슨병

효성가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

이동국 · 도진국 · 광규호 · 오희중

= Abstract =

Parkinson's Disease Occurring in a Married Couple

Dong Kuck Lee, M.D., Jin Kuk Do, M.D.,
Kyu Ho Kwak, M.D., and Hee Jong Oh, M.D.

*Department of Neurology, Catholic University of
Taegu-Hyosung School of Medicine, Taegu, Korea*

The cause of Parkinson's disease(PD) is unknown. Research has concentrated on genetics, exogenous toxins, and endogenous toxins from cellular oxidative reactions. Familial occurrence of PD has been reported, but the role of genetics in the etiology of PD has long been controversial. We presented a case of married couple who acquired the PD at the age of around 60.

Key Words : Parkinson's disease, Married couple.

서 론

파킨슨병(Parkinson's disease, PD)의 원인은 아직도 자세히 모른다. 최근 연구는 유전적 요소, 외독소(exogenous toxins)와 세포의 산화반응에서 나오는 내독소(endogenous toxins) 등에 집중되고 있다. 그러나 비록 일관성 쌍생아에서 PD발생이 낮은 일치율을 보이고는 있으나 쌍생아 연구는 증례의 수가 적었기 때문에 아직 유전적 요소를 완전히 배제시키지는 못하고 있다(Fahn, 1995). 또한 상염색체우성으로 유전되어 대규모로 PD가 발병한 가계가 보고된 것으로 보아(Golbe et al, 1990) 유전이 PD를 일으키는 다인자성 기전(multifactorial mechanism) 가운데 중요하다고 하겠다. 그러나 MPTP가 파킨슨증을 일으키는 것이 발견됨으로써 PD는 환경독소에 의한 가능성도 높아졌다(Langston & Irwin, 1994 ;

Fahn, 1995). 가족가운데 세대간에 유전적으로 PD가 발병한 경우는 보고된 적이 자주 있었으나 부부에서 PD가 발병한 경우는 그 예가 아주 적었다. 저자들은 결혼후 평생을 같이 생활한 노인부부에서 서로의 병력은 달랐으나 자발적으로 발병한 PD를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환자 : 김 O옥, 67세 여자

주소 : 언어장애, 보행장애

과거력 : 특기할 사항없음.

현병력 및 진찰소견 : 7-8년전부터 서서히 진행되는 가면안(masked face), 단조언어(monotonous speech), 치차강직(cogwheel rigidity), 안정시 진전

(resting tremor), 서동(bradykinesia), 질질끄는 총총 걸음(shuffling festinant gait), 앞으로 구부린 자세(stooped posture), 체위성 반사소실 및 인지기능장애 등과 같은 파킨슨 증상과 징후가 생겨 시간이 지남에 따라 점차 악화되어 Hoehn & Yahr 시기의 II에서 V까지 변동되는 임상경과를 보였다. 그러나 생체징후는 정상이었고 일반적인 진찰에서 특이한 이상소견은 없었다.

검사소견 및 방사선학적 소견: 일반 혈액검사, 소변검사, 간기능검사, 신장기능검사, 갑상선기능검사, 간염검사, VDRL 및 AIDS 검사 등의 임상병리검사에서 특이한 이상소견이 없었으며 흉부 X선촬영 및 뇌 자기공명영상(MRI)는 정상이었다.

치료 및 경과: 발병후 치료초기에는 Artane, Symmetrel, Sinemet나 Parlodel 등의 약에 대한 반응이 좋았으나 시간이 지나면서 약에 대한 반응이 서서히 줄어들고 부작용도 생겨났다. 가끔 입원후 퇴원하여 외래에서 계속 치료받고 있으나 현재 Hoehn & Yahr 시기의 IV 상태를 유지하고 있다.

증례 2

환자: 최 O운, 68세 남자

주소: 진전, 서동

과거력: 10여년전부터 경도의 고혈압, 고혈압성 심장병, 당뇨병 및 간경변증이 있어 내과치료를 받아왔으나 일상생활에는 큰 지장이 없었다고 했음. 40년이상 하루 1갑이상 흡연하였으며 거의 매일 소주 1병이상을 마셨다고 했음.

현병력 및 진찰소견: 2-3년전부터 부인과 비슷한 파킨슨증상과 징후가 서서히 진행되어 Hoehn & Yahr 시기의 III 상태가 되었다. 생체징후는 정상이었고 일반적인 진찰에서 특이한 소견은 없었으나 상완요골근반사(brachioradial reflex)와 발목반사(ankle reflex)가 양쪽에서 모두 나타나지 않았다.

검사소견 및 방사선학적 소견: 간기능검사상 AST 57 U/L, ALT 88 U/L, 식전혈당치 115 mg/dl, 식사 2시간후 혈당치 190mg/dl 외에 일반혈액검사, 소변검사, 신장기능검사, 갑상선기능검사, 간염검사, VDRL, AIDS 검사등에서 특이한 소견은 없었다. 심전도검사와 흉부 X선촬영상 심비대가 보였으나 뇌MRI에서는 정상이었다.

치료 및 경과: 발병후 치료초기에는 부인과 마찬가지로 여러 파킨슨 약제에 대한 반응이 좋았으나 시간이 지나면서 반응이 점점 줄어들었다. 현재는 Sinemet와 Parlodel 로서 Hoehn & Yahr 시기의 III

상태를 유지하고 있다.

부인은 시골에서 태어났으나 20세에 결혼후부터는 평생을 대도시에서 생활했고 자녀는 6남매를 두었으나 모두 건강하다고 했으며 남편은 대도시에서 출생하여 평생을 대도시에서 생활하였다고 했다. 두 환자 모두 가족력상 PD의 증상이나 징후는 없었으며 또한 과거력상 도파민 길항제나 고갈제(depletor)를 복용한 병력도 없었고 저산소증, 뇌염, 부갑상선 기능이상 등의 대사장애도 없었으며 망간(Mn), 수은, MPTP, 시안화물(cyanide)이나 일산화탄소(CO) 등의 독소에 노출된 병력도 없었고 두부의상, 다발성 뇌경색이나 뇌종양을 앓았던 병력도 없었다.

고 찰

1817년 영국의사인 James Parkinson이 6명의 환자의 임상적 관찰을 기록한 "Essay on the shaking palsy"에서 처음으로 기술한 이래 안정시 진전, 강직, 서동, 구부린 자세, 체위성 반사소실과 동결현상(freezing phenomenon)등과 같은 증상군은 파킨슨증(parkinsonism)으로 불리며 이 파킨슨증은 그 원인에 따라 원인불명의 파킨슨증, 중추성 파킨슨증, 파킨슨plus증후군 및 유전성퇴행성병 등 크게 4가지로 구분된다. 그중 원인불명의 파킨슨증이 Parkinson's disease(PD)로서 전체 파킨슨증의 80%정도를 차지한다. 외국통계에 의하면 PD의 유병율은 160-200명/10만 정도이고 발생율은 7.7-20명/10만명/년이며 연령이 증가함에 따라 각각의 빈도는 증가한다(Fearnley & Lee, 1994; Fahn, 1995; Lieberman, 1995).

PD의 발병원인은 아직도 자세히 모른다. 1970년대 후반과 1980년대 초기에 San Francisco만 부근에서 집단적으로 발병한 파킨슨증의 원인이 mephedrine의 유도체인 MPTP로 밝혀짐에 따라 환경에 산재하고 있는 신경독소가 파킨슨증과 같은 퇴행성 신경병을 일으킬수 있다는 사실이 유추되었다. 그래서 1980년 중반과 후반에서는 PD의 원인이 환경적인 것인지 또는 유전적 요소때문인지와 만일 환경적 요인때문이라면 어떤 작용물질에 의한 것인지에 대해 연구의 초점이 맞춰졌었다 (Langston & Irwin, 1994; Lilienfield, 1994; Tanner, 1994). 그후 PD의 발병기전에 환경독소가 어떤 영향을 미치느냐에 대한 광범위한 연구가 진행되었으나 아직도 결정적인 단서를 찾지는 못하고 있다. 한편 어린시절에 장기간 우물물을 마신 경우에서 또는 농촌에서 생활하거나 농업에 종사하거나 제초제나 살충제에 노출된 경우에

서 PD의 빈도가 증가하고 흡연자에서 빈도가 낮다는 사실이 보고되었다. 그러나 흡연자에서 빈도가 낮다는 사실은 흡연이 어떤 방어적인 효과가 있기 때문인지 또는 흡연이 단순히 PD환자의 병전 (premorbid) 성격을 반영하는지를 아직도 모르기 때문에 의견이 일치되지 않은 상태이다(Harding, 1993 ; Lilienfeld, 1994).

한편 PD환자의 흑질(substantia nigra)의 치밀부분 (pars compacta)에 있는 신경원에 생기는 신경성 퇴행의 기전에 대해 산화침습(oxidative stress)이나 철분농도의 증가가 연관되어 있을 것이라는 주장이 있었다. 특히 nitrite oxide(NO)가 산화침습이나 PD의 신경퇴행의 기전에 중요한 역할을 할 것이라고 하였다(Youdim et al, 1993). 그러나 최근 Molina et al (1996)은 PD환자의 뇌척수액과 혈장에서 nitrate농도를 측정한 결과 PD환자의 위험에 nitrate가 연관 없었다고 보고하였다.

PD의 원인가운데 유전적인 요소의 역할에 대해서는 1888년 Gowers가 그의 PD환자중 15%에서는 가족적으로 발병하였다는 보고를 한 이래 그후로 오랫동안 이견이 많았다. 근위축성 측삭경화증이나 알츠하이머병같은 퇴행성질환에서도 PD와 비슷하게 15%정도에서 유전적으로 발병한다고 하므로 유전적인 요인이 어느정도는 영향을 미치리라 생각된다(Nutt et al, 1992). 그러나 유전적 연구에 가장 중요하다고 할 수 있는 가족에 관한 연구는 임상적사간의 다양한 진단기준과 또한 가족가운데서 환자를 찾아내어 분석한다는 것이 쉽지 않기 때문에 여러가지 어려움이 있었다. 특히 쌍생아 연구에서는 일란성 쌍생아와 이란성 쌍생아 사이에서 비슷한 일치율을 보여주었으며 또한 그 빈도도 낮았기 때문에 유전적 가설은 많은 연구자들에 의해 완전히 인정되지는 않았다(Ward et al, 1983). 그러나 일란성 쌍생아 사이에서 PD가 동시에 발병한 경우도 보고된 적이 있으며 (Jankovic & Rechs, 1986 ; Koller et al, 1986) 또한 쌍생아연구에서는 그 증례수가 대규모가 아니었기 때문에 적은 수의 증례들의 분석만으로 판단하기가 어려운 상황이므로 PD의 원인가운데 유전적 요소를 아직도 완전히 배제할 수는 없다(Fahn, 1995).

최근에는 체염색체 우성으로 유전되어 대규모로 PD가 발병한 가족이 2례나 보고되었다(Golbe et al, 1990). Maraganore et al(1991)도 가족가운데서 1명 이상의 PD환자가 발병한 20가족을 확인하여 보고하면서 이들의 유전은 체염색체 우성으로 유전되는 경향이 있다고 하였다. 또한 Roy et al(1983)은 가족적

으로 발병한 50례의 PD환자들을 분석해 본 결과 크게 2가지의 주된 유전형상이 있는데 첫째는 파킨슨증이 있으면서 우성유전되는 본태성 진전이 동반된 형태이고 둘째는 열성유전되는 무운동성-경직 (akineto-rigid) 증후군 형태라고 하였다. 한편 Payami et al(1994)은 PD환자의 부모형제에서 PD가 발병할 가능성은 일반인보다 3배가 높다고 하면서 유전자가 PD의 발병에 중요한 역할을 할 것이라고 하였다. 그러나 가족적으로 발병한 PD의 경우 유전적인 영향이 있는지, 우연의 일치인지 또는 같은 환경에 장기간 노출된 때문인지에 대해서는 아직도 결론이 나지않은 상태지만 가족적으로 발병한 PD는 동일한 환경에 장기간 노출된 사실이 중요하리라 생각된다.

Calne et al(1987)은 환자의 연령과는 무관하게 거의 동시에 PD가 발병한 6가족을 보고하면서 이들의 발병시작시기의 평균차이는 4.6년이었고 부모와 자식간에 있어 발병시작시의 평균연령차이는 25.2세라고 했다. 또한 이들은 부모자식간에 PD가 생긴 경우를 보고하면서 부인이 58세때와 남편이 68세때 부부에서 PD가 발병한 경우도 보고하였다. 그래서 Calne et al(1987)은 초기에 무증상(subclinical)의 환경적인 손상후 시간이 지남에 따라 서서히 신경원(neuron)들이 마멸되어 PD가 생긴다고 주장하였다. 그러나 Maraganore et al(1991)은 부모와 자식간의 발병시기 사이에는 유의한 관계가 없다고 하였다.

이제까지 살펴본 것처럼 단순히 유전적만으로 또는 환경적 요인만으로 PD의 발병기전을 설명하기가 곤란해지자 유전과 환경요인이 서로 작용되어 PD가 발병한다는 주장이 제기되었다. 즉 선천성이던 후천적이던 유전적인 소인과 독물에 대한 환경적인 노출이 서로 작용하여 PD가 발병한다는 이론이다(Nutt et al, 1992 ; Tanner, 1994)(Table 1).

저자들의 경우에서는 부부간에서 PD가 발병한 경우로서 부인은 60세전에 생겼고 남편은 65세가 지나서 발병하였다. 과거력상 부인은 시골에서 출생하였으나 결혼후에는 평생을 남편과 같이 대도시에서 생활한 경우로서 남편은 과음하였으며 장기간 흡연한 과거력이 있으나 부인은 그런 과거력이 없었으며, 남편은 당뇨병, 고혈압, 고혈압성 심장병 및 간경변 등이 있어 장기간 내과치료를 받았으나 부인은 그런 병력이 없이 PD가 발병하였다. 한편 저자들의 환자에서는 MRI검사상 수두증, 편측위축(hemiatrophy), 뇌경색이나 뇌종양도 없었고 과거력상 도파민 길항제나 고갈제를 복용한 병력도 없었으며 또한 저산소

Table 1. Possible mechanisms in the pathogenesis of idiopathic parkinsonism

Genetic	A. Mendelian inheritance 1. autosomal dominant 2. multiple genes B. Defect in mitochondrial genome
Environmental	A. Viral B. Toxins 1. industrial 2. agricultural 3. natural toxins in food
Interaction of environment and genetics	A. Defective detoxification of environmental toxins B. Increased generation or defective removal of free radicals

(Nutt 등, 1992)

증, 뇌염, 부갑상선 기능이상 등의 대사장애도 없었고 망간(Mn), 수은, MPTP, 시안화물(cyanide)이나 일산화탄소(CO) 등의 독소에 노출된 병력도 없었으며 두부외상의 병력도 없었고 병의 초기에는 두 환자 모두 Artane, Symmetrel, Sinemet나 Parlodel 등의 약제에 대한 반응도 좋았기 때문에 두 환자 모두 특발성(idiopathic) 파킨슨증으로 생각되었다(Fahn, 1995). 저자들의 환자에서는 파킨슨증의 원인이 될 만한 주요 병력에 대해선 과거력을 조사하였으나 그의 파킨슨증의 발병에 관여할 만한 드문 환경요인, 감염, 독소 등의 노출에 대해선 조사하기가 힘들었다. 결혼후 평생을 같이 생활한 부부에서 같은 퇴행성 질환이 발병하였다는 것은 우연의 일치일수도 있으나 이 병의 발병에 관여할만한 어떤 공통적인 환경요인도 영향을 끼쳤으리라고 생각되었다.

위에서 언급한 것처럼 아직도 불명확한 PD의 발병기전을 규명하기 위해서는 우리나라에서도 쌍생아나 부부간 또는 부모자식간처럼 가족적으로 발병한 PD에 대한 유전적 연구와 더불어 환경독소에 대한 연구도 진행되어야 할것으로 생각되었다.

요 약

PD의 발병기전은 아직도 자세히 모르나 유전적인 요소와 환경적인 요인등도 중요한 역할을 할것이라고 생각되어진다. 저자들은 결혼후 평생을 같이 산 부부간에서 60세 전후되어 발병한 특발성 파킨슨증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

Calne S, Schoenberg B, Martin W, Uitti RJ, Spencer P, Calne DB : Familial Parkinson's disease : Possible role of environmental factors. *Can J Neurol Sci* 1987 ; 14 : 303-305.

Fahn S : Parkinsonism, in Rowland LP : *Merritt's Textbook of Neurology*, ed 9. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp713-730.

Fearnley J, Lees A : Pathology of Parkinson's disease, in Calne DB(eds) : *Neurodegenerative diseases*, Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp545-554.

Golbe LI, Iorio DG, Bonavita V, Miller DC, Duvoisin RC : A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990 ; 27 : 276-282.

Harding AE : Parkinson's disease, in Walton J : *Brain's disease of the nervous system*, ed 10. Oxford, Oxford University Press, 1993, pp395-400.

Jankovic J, Reches A : Parkinson's disease in monozygotic twins. *Ann Neurol* 1986 ; 19 : 405-408.

Koller W, O'Hara R, Nutt J, Young J, Rubino F : Monozygotic twins with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1986 ; 19 : 402-405.

Langston JW, Irwin I : Organic neurotoxicants, in Calne DB(eds) : *Neurodegenerative diseases*, Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp228-230.

Lieberman : Parkinson's disease. Mohr JP, Gautier

- JG : Guide to clinical Neurology eds. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp865-870.
- Lilienfeld DE : An epidemiological overview of amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and dementia of the Alzheimer type, in Calne DB (eds) : Neurodegenerative disease, Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp399-426.
- Maraganore DM, Harding AE, Marsden CD : A clinical and genetic study of familial Parkinson's disease. *Movement Dis* 1991 ; 6 : 205-211.
- Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, Navarro JA, et al : Cerebrospinal fluid nitrate levels in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1996 ; 93 : 123-126.
- Nutt JG, Hammerstad JP, Gaucher ST : Parkinson's disease. Boston, Mosby Year Book, 1992, pp22-27.
- Payami H, Larsen K, Bernad S, Nutt J : Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol* 1994 ; 36 : 659-661.
- Roy M, Boyer L, Barbeau A : A prospective study of 50 cases of Familial Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci* 1983 ; 10 : 37-42.
- Tanner CM : Epidemiological clues to the cause of Parkinson's disease. Marsden CD, Fahn S : *Movement Disorders* 3, Cambridge, Butterworth Heinemann, 1994, pp124-146.
- Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, Nutt JD, Eldridge R, Calne DB : Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology* 1983 ; 33 : 815-824.
- Youdim MBH, Ben-Sachar D, Eshel G, Finberg JPM, Riederer P : The neurotoxicity of iron and nitric oxide, relevance to the etiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993 ; 60 : 259-260.