

진행성비유창성실어증

정지항

이화여자대학교부속 목동병원 신경과학교실

Address for correspondence

Jee H. Jeong, M.D.
Department of Neurology, Ewha Womans
University Mokdong Hospital, 911-1 Mokdong,
Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel: +82.2-2650-2776
Fax: +82.2-2650-2652
E-mail: jjeong@ewha.ac.kr

*본 연구는 2005학년도 이화여자대학교 교내연구과
제 지원에 의한 연구임.

Progressive Non-fluent Aphasia

Jee H. Jeong, M.D.

Department of Neurology, Ewha Womans University, Mokdong Hospital, Seoul, Korea

Progressive non-fluent aphasia (PNFA) is a syndrome comprising loss of ability to communicate fluently with relative preservation of single word comprehension and other non-linguistic abilities. It is now regarded as a subtype of Mesulam's Primary progressive aphasia with many different neuropathologic findings including Dementia Lacking Distinctive Histology (DLHD), Pick's disease, Corticobasal degeneration, Creutzfeldt-Jakob Disease and rarely Alzheimer's disease. The clinical manifestation is characterized by prominent dysfluency with bucofacial or speech apraxia often leading to mutism. Others like asymmetric motor sign or frontal releasing signs can be observed. Brain imaging reveals profound left hemispheric dysfunction with distinct involvement of the left insular and frontal opercular areas. Treatment is mainly symptomatic. Speech therapy can be effective if appropriate. When behavior problem is present, medical treatment is optional unless severe.

Key Words: *Progressive non-fluent aphasia, Language, Neuropathology*

서 론

진행성비유창성실어증(progressive non-fluent aphasia, PNFA 또는 progressive aphasia, PA)은 서서히 진행되는, 자유롭게 표현할 수 있는 언어의 유창성 감소를 특징으로 하는 퇴행성 뇌 질환 증후군이다.

‘다른 인지기능의 장애 없이 서서히 진행되는 언어장애(slowly progressive aphasia)’는 1982년 처음 Mesulam[1]에 의해 알츠하이머병과는 다른 임상양상을 가지는 퇴행성 질환으로 보고되었다. 현재는 다양한 연구를 통해 재정의되어 ‘진행성언어장애(primary progressive aphasia)는 다른 인지기능은 비교적 유지되나 일상생활 수행의 장애를 초래하는 언어능력의 저하가 2년 이상 계속 진행할 때...’라는 진단기준을 가지는 임상질환으로 인정된다[2]. 초기에는 진행성언어장애 내에서도 여러 임상적 양형의 가능성이 제시되어졌다[3]. 그러나, Grossman 등[4]에 의해 유창성은 감소하나 의미는 비교적 유지되는 진행성비유창성실어증(nonfluent progressive aphasia)이, Hodges 등[5]은 유창성은 유지되나 의미가 없어지는 의미치매(semantic dementia) 등을 침범하는 뇌영역에 따라 전두측두엽 치매의 아형으로 따로 분류하여 보고하였다. 이후 이 용어들은 서로 혼란스럽게 사용되어 왔고 연관성이 명확하게 규명되지 않았다. 그 이유는 다른 퇴행성 뇌질환 등이 그러듯이 임상진단과 해부병리학적 진단이 혼용되어 사용되고 있기 때문이다. 그러나 최근 의미치매와

진행성비유창성실어증은 다양한 언어적 임상양상, 병리소견을 가지는 PPA내의 포함되어 있는 퇴행성 언어증후군의 개념으로 통합되어 여겨진다(Fig. 1). 최근에는 다른 아형으로 진행성발음장애(progressive aphemia 또는 anarthria)[6, 7]와 말수의 감소와 단어찾기장애가 있으나 음운학(phonology)과 통어법(syntax)은 비교적 유지가 되는 단어결핍성언어장애(logopenic aphasia) 등이 추가로 보고 되었다[8].

본 글에서는 PNFA의 진단에 필요한 임상 양상과 언어검사 및 신경심리 소견, 방사선학적 소견, 병리학적 소견과 현재 대두되고 있는 치료 방법에 관해 논하고자 한다.

1. 임상양상

PNFA의 임상적 진단 기준은 Mesulam[2]와 FTLD의 Neary의 진단 기준[9]을 혼용해서 쓰고 있다(Table 1). 진단의 핵심이 되는 임상양상은 1)서서히 진행되는, 2)언어의 유창성 저하이다. 반면 병의 말기까지 단어, 특히 명사에 대한 이해력은 비교적 보존된다. 병의 진행에 따라 구음실행증(apraxia of speech)이 나타나고 유창성은 더 떨어져 중국어에는 함묵증(mutism)까지 이행되기도 한다[4]. 신경학적 동반소견으로 구음장애(dysarthria)나 구강안면실행증(bucofacial apraxia)을 보이거나, 우측 손의 손잡기반사나, 우측 상하지의 근운동 이상소견으로 근반사 증가를 동반하기도 한다[7, 10]. 초기에는 경도의 편집증을 보이기도

하나 다른 인지기능의 손상은 없고, 말기로 진행할수록 FTD에서와 유사한 이상행동증상(전두측두엽 치매개론 참조)을 나타낸다. 사회적 수행능력도 초기에는 비교적 유지되나 중기 이후에는 동반된 이상행동과 심한 언어장애에 의해 적절한 사회관계를 유지할 수 없게 된다[8].

피질기저핵변성(corticobasal degeneration, CBD)에서도 좌반구에 발생할 경우 언어증상으로 진행성비유창성실어증을 보일 수 있다[11]. 점차 진행됨에 따라 우측 상하지의 근경직과, 서행, 부동증, 진전, 근간대증 및 외계인손증후군 등의 기저핵변성의 임상소견을 보인다.

2. 인지기능검사

언어검사를 시행하면 유창성과 문법의 오류가 많이 관찰된다. 유창성의 저하는 단어찾기장애(word finding difficulty)에 의해 머뭇거리고(hesitancy), 말더듬(stuttering)이 발생하여 음절수가 감소되어 나타난다[4]. 병의 말기까지 의미지식(semantic knowledge)은 유지되어 단어자체에 대한 이해력은 비교적 보존된다. 그러나 문법적인 오류(agrammatism)에 의해 언어를 문장으로 구사하기 보다는 단어를 나열하게 된다. 특히, 관사, 조동사, 전치사 등 수동태가 포함된 복잡한 문장의 이해력은 떨어진다. 따라서 의미치매와 구분을 하기위해 단어이해력(single word comprehension)검사가 꼭 필요하다. 또한 문장 이해력의 저하는 명사보다는 동사계열 단어의 이해력의 감소와 일치한다는 보고도 있다[12]. 따라 말하기는 대부분 장애를 보이나, 쓰기는 중기까지 유지되는 경우가 많고, 의사소통을 글씨를 통해 주

고받기도 한다[4].

보스톤언어검사에서도 이름대기장애(anomia)와, 음운성착어증(phonemic paraphasia)을 보일 수 있다[5]. 음운성 착어증이란 음에 기초한 오류(sound-based errors)로 음소(phoneme)가 부적절하게 치환(transposition)되어 사용되는 장애를 말한다. 예를 들면 ‘백악관’을 ‘백악기’, ‘자전거’를 ‘자령거’ 등으로 바뀌는 것을 말한다. 그 외 의미기억, 시공간능력은 정상 범주 내에 위치한다. 전두엽 집행기능과 언어적 기억력검사기능은 정상대조군보다는 떨어질 수 있으나, 알츠하이머형 치매에 비해서는 월등하다[13].

3. 검사소견

뇌파 검사상 좌반구쪽의 서파가 있을 수 있으나, 대부분 정상이다[3]. 생화학적 인자는 알려진 바가 없다. 뇌영상으로는 자기공명영상촬영(magnetic resonance imaging)과 양전자단층촬영(positron emission tomography)을 주로 시행한다. 장기적 뇌영상 추적 관찰시에는 양측반구를 다 침범하나, 초기의 특징적인 양상은 좌반구, 특히 실비우스열 주변에 나타나는 뇌위축 또는 기능저하이다(Fig. 2). 양전자단층촬영은 관심영역(region of interest)를 잡는 방법을 이용하여 정상대조군과 비교시 좌회전 두회, 상측두회 및 중측두회의 광범위한 영역의 대사저하를 보인다[4]. 뇌자기공명영상촬영 후 뇌국소 영역의 위축정도를 판정하는 voxel-based morphometry (VBM)를 시행하여서 다른 치매증상이 없는 순수 PNFA의 경우를 정상대조군과 비교해보면 좌측전도회(anterior insula)와 전두판개(frontal opercular)부위

Table 1. Diagnostic Criteria for Progressive Aphasia (PA)

I. Core Diagnostic Features	
A.	Insidious onset and gradual progression
B.	Nonfluent spontaneous speech with at least one or the following: Agrammatism, phonemic paraphasias, anomia
II. Supportive Diagnostic Features	
A. Speech and Language	
1.	Stuttering or oral apraxia
2.	Impaired repetition
3.	Alexia or agraphia
4.	Early preservation of word meaning
5.	Late mutism
B. Behavior	
1.	Early preservation of social skills
2.	Late behavioral changes similar to FTD
C. Physical signs: late contralateral primitive reflexes, akinesia and tremor	
D. Investigations	
1.	Neuropsychology: nonfluent aphasia in the absence of severe amnesia or perceptuospatial disorder
2.	Electroencephalography: normal or minor asymmetric slowing
3.	Brain imaging (structural and/or functional): asymmetric abnormality predominantly affecting dominant (usually left) hemisphere

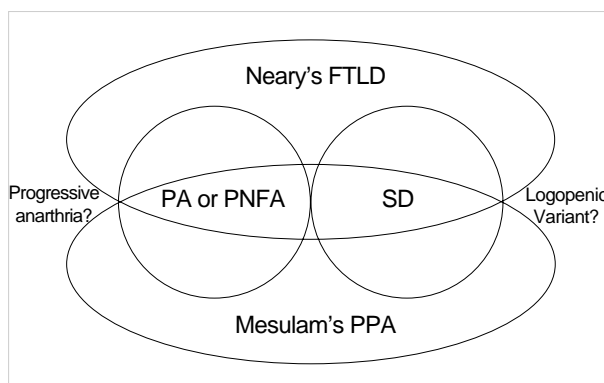


Fig. 1. Diagram for relationship between PA and SD.

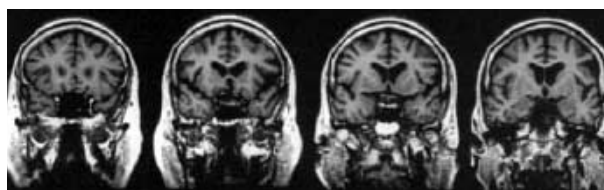


Fig. 2. Patient with PNFA showing asymmetric left perisylvian atrophy.

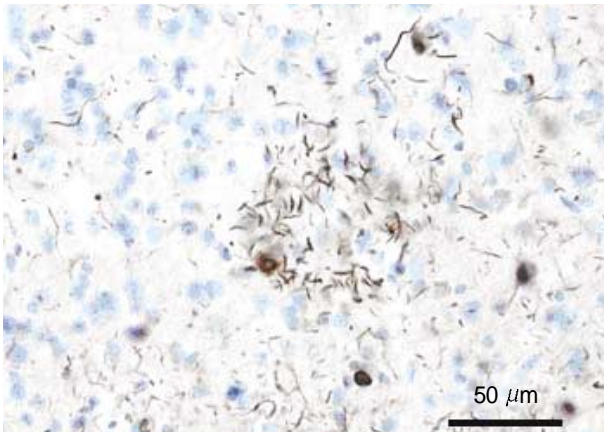


Fig. 3. Astrocytic plaques are hallmarks of CBD. These are found only in the cortical gray matter. Tau staining is restricted to the distal portions of the astrocytic processes, resulting in 'crown of thorns'.

의 통계적으로 의미있는 뇌위축이 있다[13, 14].

4. 병리학적 소견

PNFA의 진단은 임상적 진단이므로 병리적 소견은 다양하다. 픽병(Pick's disease)의 아형인 nonspecific cortical degeneration with spongiform change 또는 dementia lacking distinctive histology (DLDH)가 가장 많이 보고 되었고[10, 15, 16], 픽병[17], 알츠하이머병[18], 크루즈펠트-야콥병[19] 및 최근 피질기저핵변성(CBD)[17, 20] 등이 보고 되었다. Pick 병과 DLDH의 병리적 소견은 전두측두엽치매의 개관을 참조하길 바란다.

피질기저핵변성은 타우질환(tauopathy)으로서 픽복합체(Pick complex) 중 하나이다. 특징적인 병리소견은 피질리본(cortical ribbon)의 위축과 성상세포증식(astrocytic gliosis)이다[21]. 위축된 뇌피질부, 특히 상두회에 핵질(chromatin)이 분해되어 없어진 풍선모양의 신경세포(ballooned neuron)가 나타나고 특징적인 타우 양성의 성상세포반(astrocytic plaque)이 보인다[21] (Fig. 3). 다른 타우질환에서는 타우양성반응이 세포내에 보이나, CBD에서는 세포(신경 또는 교세포의) 돌기쪽에 주로 위치하여 원형의 린 같은 '가시왕관(crown of thorn)'을 형성한다. 백질부에는 실타래 같은(thread-like) 타우양성의 호은성봉입체(argyrophillic inclusion)를 가진 희돌기교세포(oligodendroglia)가 관찰된다.

5. 치료

PNFA의 치료는 언어치료와 신경학적 증상치료가 있다. 언어 치료의 핵심은 신경계의 가소성(neuronal plasticity)을 이용한 발어치료(speech therapy)이다[22]. PNFA의 언어증상이 음성

발성과정(phonological processing)의 문제에서 발생한다는 가설에 입각하여 음성발성구성 단계를 증진시키는 방향으로 매일 15-20분 반복 연습할 경우 언어 유창성, 독해 및 따라 말하기의 호전을 보인 경우도 있다. 약물요법으로 bromocriptine을 1.25 mg에서 7.5 mg 하루 세 번까지 서서히 올린 후, 7주까지 사용하였을 때, 투여하지 않은 군에 비해서 언어의 유창성이 호전 되는 것으로 보고되었다[23]. 그러나, 전체적인 병의 진행과정에는 영향을 미치지 않는다. 신경학적 증상적 치료는 CBD에 의한 PA일 경우, 비대칭적 파킨슨병증상의 호전을 위해 항파킨슨제를 사용해 볼 수 있으나, 그리 효과는 없다. 병이 진행된 후 행동증상이 나타날 경우에 초조증상이나, 강박증상 등을 보일 때는 SSRI를 처음에 시도하고 증상의 호전이 없으면, valproic acid나 carbamazepine을 추가해 볼 수 있다. 과격한 행동 또는 성적인 행동을 하여 보호자에게 고통을 줄 경우에는 비교적 부작용이 적은 소량의 비전형적항정신성약물(atypical antipsychotics)를 사용하여 행동조절을 시도하는 것이 좋다.

결론

진행성비유창성실어증은 임상적 진단으로, 병리소견은 다양하게 나타난다. 따라서 이 질환군 안에서도 병리적 원인과, 침범되는 부위의 정도에 따라 여러 가지의 다른 임상 아형이 존재한다. 분자영상의 발전으로 뇌조직의 검사없이 뇌병리적 소견을 영상화할 수 있는 기술이 계속 개발된다면 임상적 PA 진단 후 병리적 감별을 시행하는데 이용할 수 있겠다.

참고문헌

1. Mesulam MM. *Slowly progressive aphasia without generalized dementia*. Ann Neurol 1982; 11: 592-8.
2. Mesulam MM, Weintraub S. *Primary Progressive aphasia: sharpening the focus on a clinical syndrome*. In: Boller F, editor. *Heterogeneity of Alzheimer's disease*. Berlin: Springer-Verlag; 1992; 43-66
3. Duffy JR, Peterson RC. *Primary progressive aphasia*. Aphasiology 1992; 6: 1-15.
4. Turner RS, Kenyon LC, Trojanowski JQ, Gonatas N, Grossman M. *Clinical, neuroimaging, and pathologic features of progressive nonfluent aphasia*. Ann Neurol 1996; 39: 166-73.
5. Hodges JR, Patterson K. *Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia; a comparative neuropsychological study*. J Int Neuropsychol Soc 1996; 2: 511-24.
6. Cohen L, Benoit N, Van Eeckhout P, Ducarne B, Brunet P. *Pure progressive aphemia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 923-4.
7. Tyrrell PJ, Kartsounis LD, Frackowiak RS, Findley LJ, Rossor MN. Pro-

- gressive loss of speech output and orofacial dyspraxia associated with frontal lobe hypometabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 351-7.
8. Weintraub S, Rubin NP, Mesulam MM. Primary progressive aphasia: longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. *Arch Neurol* 1990; 47: 1329-35.
 9. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
 10. Turner RS, Kenyon LC, Trojanowski JQ, Gonatas N, Grossman M. Clinical neuroimaging, and pathologic features of progressive nonfluent aphasia. *Ann Neurol* 1996; 39: 166-73.
 11. Kertesz A, Martinez-Lage P, Davison W, Munoz DG. The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55: 1368-75.
 12. Bak TH, O' Donovan DG, Xuereb JH, Boniface S, Hodges JR. Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodmann areas 44 and 45 in the motor neurone disease-dementia-aphasia syndrome. *Brain* 2001; 124: 103-20.
 13. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55: 335-46.
 14. Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, Williams GB, Patterson K, Hodges JR. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centered on the left anterior insula. *Brain* 2003; 126: 2406-18.
 15. Snowden JS, Neary D, Mann DM, Goulding PJ, Testa HJ. Progressive language disorder due to motor atrophy. *Ann Neurol* 1992; 31: 174-83.
 16. Rossor MN, Revesz T, Lantos PL, Warrinton EK. Semantic dementia with ubiquitin-positive tau-negative inclusion bodies. *Brain* 2000; 123: 267-76.
 17. Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IR, Munoz DG. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994; 44: 2065-72.
 18. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentation of Alzheimer's diseases: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123: 484-98.
 19. Greene JDW, Patterson K, Xuereb J, Hodges JR. Alzheimer's disease and nonfluent progressive aphasia. *Arch Neurol* 1996; 53: 1072-8.
 20. Kertesz A, Munoz DG. Primary progressive aphasia and Pick complex. *J Neurol Sci* 2003; 206: 97-107.
 21. Dickson DW. Neurodegeneration: The Molecular pathology of Dementia and Movement Disorders. ISN Neuropath Press, Basel 2003; 115-23.
 22. Louis M, Espesser R, Rey V, Daffaure V, Di Cristo A, Habib M. Intensive training of phonological skills in progressive aphasia: a model of brain plasticity in neurodegenerative disease. *Brain Cogn* 2001; 46: 197-201.
 23. Reed DA, Johnson NA, Thompson C, Weintraub S, Mesulam MM. A clinical trial of bromocriptine for treatment of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 56: 750.