

# 전임상 단계의 척수소뇌실조

## The preclinical stage of spinocerebellar ataxia

Roderick P.P.W.M. Maas, BSc  
 Judith van Gaalen, MD  
 Thomas Klockgether, MD,  
 PhD  
 Bart P.C. van de  
 Warrenburg, MD, PhD

보통염색체우성 척수소뇌실조(spino cerebellar ataxia, SCA)는 소뇌 및 그와 연관된 구조물에 발생하는 여러 퇴행성 질환들을 모아 놓은 질병 군이다. 다양한 SCA 유전자의 발견과 예측을 가능하게 하는 유전자검사법의 발전으로 증상이 나타나기 몇 년 또는 몇 십 년 전에 유전적 진단이 가능해졌다. 최근 전임상(preclinical) 단계에서 초기 병태 생리학적인 변화가 이루어지고 있다는 근거는 점차적으로 늘고 있다. 본 종설에서는 SCA 유전자의 이상이 있으나 전임상 단계의 돌연변이 보인자들에 대한 연구들을 포괄적으로 요약하였다. 이 자료를 통해서, SCA의 전임상 단계에서도 중추와 말초 신경계의 변화, 자세한 진찰에서 나타나는 미세한 이상, 구조 및 기능적 뇌 영상 검사, 비정상적인 신경생리 검사 결과 그리고, 운동학습 체계의 변화를 통해 나타날 수 있음을 결론지을 수 있었다. 이런 변화들은 오랜 기간 보상 기전에 의해 나타나지 않다가, 기능 이상이나 퇴행성 변화가 어느 정도 이상의 임계 값을 넘게 되면, 운동실조증이 나타나는 것으로 보인다. 병리적인 단계에 대한 자세한 지식은 SCA의 병인을 더 잘 이해하기 위해 도움이 되며, 향후 치료적 임상 시험을 진행 하기에 적절한 단계를 정할 수 있게 하며, 병리 진행을 평가하기 위한 객관적이고, 타당성 있는 생물표지자를 찾는 데 도움이 될 것이다. 향후 연구들은 '전임상 단계'에 대한 합의된 정의와, 통일되고 검증된 실조증 등급 분류체계와, 질병의 발생 시점을 예측할 수 있는 수학적 모델을 적용함으로써 도움을 받을 수 있을 것이다.

Neurology® 2015;85:96-103

척수소뇌실조(spino cerebellar ataxias, SCA)는 임상적으로, 유전적으로, 그리고 신경병리학적으로 소뇌 및 그와 연관된 구조에 발생하는 다양한 상염색체 우성 퇴행성 질환들을 모아 놓은 그룹이다. 주로 성인에서 발병하고, 점차 진행되는 광범위한 소뇌 증상으로 나타난다. 뿐만 아니라, 다양한 소뇌 외 증상이 나타나기도 하는데, 간혹 이러한 증상이 소뇌 증상 보다 더 심하게 나타나는 경우도 있다.<sup>1</sup> 현재 거의 40개의 서로 다른 유전학적 아형이 존재하고, 많은 경우 해당하는 돌연변이 유전자가 알려져 있다. 가장 흔한 아형들 - SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7와 SCA17에 동반된 유전적 기전은 다글루타민(polyglutamine)을 코드화하는 사이토신-아데노신-구아닌(cytosine-adenine-guanine [CAG]) 즉, CAG 반복서열의 증가이다. 환자 가족들에 대한 예측 시험법을 통해, SCA 유전자를 가진 돌연변이 보인자들이 증상이 없고 신경학적 검진을 통해서 이상을 발견하지 못하는 시기에도 미리 진단될 수 있다. 이러한 전임상 단계는 SCA의 병리에 대한 기본적인 인식과 대뇌의 보상기전에 대한 이해를 넓히고, 향후 치료적 임상 시험을 하기에 적절한 단계를 정할 수 있게 하며, 임상 시험에서 병리 진행을 평가하기 위한 객관적인 생물표지자를 찾을 수 있도록 함으로써 신경학 연구에 독특한 기회를 제공할 것이다. 다른 신경퇴행성 질환들에서, 특히 헌팅턴병, 유전성 치매, 전두측두치매, 파킨슨병의 경우, 전임상 단계에서도 객관적인 임상 및 부임상 이상소견이 보였으며, 이러한 사실은 SCA 에서도 이러한 질병 단계에 대한 연구가 필요함을 시사한다.<sup>2-8</sup>

본 종설에서는 알려진 SCA 유전자와 관련된 전임상 단계의 보인자들에 대한 연구들을 포괄적으로 요약하고, 질병 단계에 대한 정의를 내림으로써 앞으로 연구들이 더욱 조화롭게 이루어질 수 있도록 하였다.

### 전임상 단계 보인자의 정의

“전임상 단계 보인자”라는 단어의 명확하고 통일된 객관적인 정의는 이 종설에 포함된 연구 결과들의 올바른 해석을 위해 꼭 필요한 전제 조건이다. 그러나 본 종설에 포함된 많은 연구들에서, “증상 발현 전”이라는 단어가 쓰여졌고, 이것은 “신경학적으로 정상” “임상적으로 변하지 않은” 또는 “신경 검사 결과 문제 없음”이라는 단어처럼, 평가 척도의 세부 사항 없이 불분명한 정의로 내려진 채 사용되고 있었다. 단지 일부의 연구에서만 엄격하게 정해진 분할점(cutoff)이 있는 한 개 이상의 실조증 평가 척도를 이용한 객관적인 등록 조건을 사용하였다. 그러므로 향후 진행될 연구들에서 가장 중요한 것은 분할점이 있으면서 타당한 한 가지 이상의 평정 척도를 이용하는 것이다. 특히 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)의 경우, 3점 이상의 점수가 대조군으로부터 SCA 환자를 감별하는데 적절하여 사용 가능할 것으로 생각된다.<sup>9</sup>

과거 문헌들과 달리, “증상 발현 전”이라는 용어보다 본 논문에서는 “전임상”이라는 표현을 더 우선적으로 고려하였다. 일반적으로 SCA의 임상적 발병 시점은 처음 보행 장애 혹은 다른 소뇌 기능 장애가 나타나는 시점으로 정의한다. 본 종설에서 명확히 하고 싶은 것은 SCA 돌연변이는 정의된 임상적 발병 시점 이전(즉, 증상 발현 전 시점)에도 근육 경련과 같이 신경학적 이상 이긴 하나 소뇌에서 기인하지 않는 다양한 증상을 보일 수 있다는 것이다. 따라서 이러한 전실조증 단계를 증상 발현 전 단계로 보는 것은 옳지 않다. 만약 보인자가 아무런 증상과 증후가 보이지 않는다면 “무증상”이라고 부른다. 본 종설의 고찰 부분에서 무증상이라는 용어에 대해 조금 더 고찰해 보았다.

마지막으로, CAG 반복의 개수에 따라 환자 별로 발병이 언제 되었는지를 수학적 모델에 이용하여 계산 가능하다는 것도 중요하다.<sup>10,11</sup> 이러한 공식을 통하여 질병의 발생 시점을 추정하여 이를 임상적인 결과 변수와의 상관 관계에 대해 알 수 있게 한다.

### 임상 연구들

일반적으로 여러 SCA 아형들에서 초기 증상은 운동 실조성 보행으로 생각되고 있다. Globas 등<sup>10</sup>은 이것이 2/3에서만 사실이라는 주장을 하였다. 구조화된 문답을 이용하여 287명의 SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 환자를 대상으로 진행한 후향적 연구 결과, 경련, 감각 장애, 수면 장애 등을 포함한 다양한 증상들이 운동 실조증 발생 이전부터 확인되었다. 다른 신경학적 질병이 없고, 나이와 성별을 보정한 대조군에 비해 복시, 구음장애, 주기적 어지럼증의 발생 빈도가 이미 “증상 발현 전” SCA 환자들에게서 높았다. 이러한 증상들은 실조성 보행이 나타나기 적게는 수년에서 많게는 수십 년 전부터 발현되었다. 일반적으로, SCA 아형에 따라 특이적이지는 않았으나 복시는 SCA3에서, 주기적 어지럼증은 SCA 6에서 더 자주 발생하였다.

123명의 SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 돌연변이를 가진 전임상 보인자를 대상으로 한 다기관 연구에서 SARA 점수의 범위는 정상이었으나, SCA1과 SCA2 환자들의 점수가 정상 대조군에 비해 더 높았다(Table e-1). 또한, SCA Functional Index and Composite Cerebellar Functional Severity scores의 경우 SCA2 보인자들에게 더 유의하게 나쁜 결과를 보였으며, 운동 실조증 외의 증상의 개수는 SCA 1 보인자들에게서 많았다. 뿐만 아니라, 일부 결과들은 예측된 발병 시점과 유의미한 상관 관계를 나타내어, 신경의 장애 혹은 신경퇴행이 운동실조증 발생 이전부터 진행하고 있다는

것을 의미하였다.<sup>12</sup> 이러한 증상과 증후의 진행은 전-임상 SCA2 환자들에게서도 관찰된다: 근육 경련, 감각 장애, 반사 항진이나 반사저하, 일자보행 이상, 안구 운동 장애, 실행 능력 장애, 시각 기억의 장애 그리고 다양한 자율신경계 증상들은 말초 신경계와 자율신경계, 소뇌, 교, 전두엽, 내측 측두엽, 전두엽-교-소뇌 와 전두엽-기저핵 경로와 걸질척수로의 침범으로 인한 무증상 초기에 나타나는 이상 소견이다.<sup>13-15</sup> 추체로의 병발을 시사하는 반사 항진은 전-임상 시기의 SCA1, SCA3 그리고 SCA7 보인자들에게서 주로 관찰되었다.<sup>16-19</sup>

지속적이지 않은 주시-유발 안진, 간혹 발생하는 불안정성 및 진전은 SCA1의 초기 증상으로 생각되었다.<sup>16</sup> SCA2 환자들에게 있어 프리즘 적응 작업으로 평가한 결과, 증상 발생 5년 전부터 경미한 운동 장애를 보였으며, 이는 증상 발생 이후 시간과 상관 관계를 보였다.<sup>20</sup> 다른 연구들에서도 SCA3 환자들의 초기 증상으로 램수면이상 운동증과 안진이 보고되었다.<sup>12,21,22</sup> 두 개의 서로 다른 코호트에서 전임상 단계의 SCA3 보인자의 17-39%에서 수평 주시-유발 안진이 관찰된 반면, 대조군에서는 5%에서만 관찰되었다.<sup>12,22</sup> 보행과 균형의 경우, 전임상 단계의 SCA6 보인자들이 낮은 점수의 Activities Balance Confidence Scale을 보였으며 이들 중 한 명은 증상 발생 3개월 전에 이미 넘어짐이 관찰되었다. 보행 분석 결과 보행의 넓이와 보행 시간에 있어 다양성을 보였으며, 이는 조롱박세포의 기능장애 혹은 소실로부터 기인 하는 것으로 생각되었다.<sup>23</sup>

요약하면, 이러한 연구 결과에 따라 SCA의 여러 아형들에서 실조 보행이 발생하기 전에 여러 비특이적인 증상과 증후 이외에도, 객관적인 소뇌, 뇌간, 전두엽, 측두엽의 장애가 관찰됨을 알 수 있었다. SCA2의 경우, 말초 신경의 병발은 매우 초기에 발생하는 것으로 보인다.

### 해부학적, 기능적 뇌 영상 검사 연구

#### 자기공명영상 검사

MRI 상 보이는 퇴행성 병변의 양상은 환자가 가지고 있는 질병의 특정 유전자 아형에 따라 달라져 SCA6의 경우 오직 소뇌 위축만을 보이지만, SCA1, SCA2, SCA7은 올리브교뇌소뇌위축증을 보인다.<sup>1</sup> 그러나 전-임상 단계의 환자들에게서는 매우 적은 양의 영상 자료만이 사용 가능하다(Table e-2).

SCA1 보인자들(carriers)의 뇌 MRI는 전임상 단계 뿐만 아니라, 놀랍게도 보행장애가 나타나고 신경학적 검진에서 운동실조로 저명한 경우에도 정상적으로 관찰되며, 이는 일반적인 MRI가 미세한 신경퇴행성 변화를 민감하게 반영하지 못하기 때문이다.<sup>18,24</sup> Voxel-기

반 형태 계측을 해보면 전임상 SCA1 보인자에게서 뇌간과 소뇌 특히 IX번 소엽에서 회질의 감소를 보인다.<sup>12</sup> 뿐만 아니라, 양성자 자기공명영상 분광법을 사용해 보면, 뇌교에서 N-acetylaspartate/creatine (NAA/Cr)과 choline/creatine 비의 감소와 소뇌에서 NAA/Cr 비의 감소를 보인다.<sup>24</sup>

3명의 전임상 단계 SCA2 보인자들에게서 MRI는 이상 소견을 보이지 않았고, 오직 한 명의 환자만 네 번째 뇌질의 경도 확장을 보였는데, 이는 미세한 소뇌 위축을 반영한다.<sup>25</sup> 반면에, 증상이 있는 SCA2 환자들을 대상으로 한 단면 연구에서는 증상 발생 7년 이전에도 양쪽 소뇌와 뇌교에서 위축을 시사하는 소견을 보였다.<sup>26</sup> 이러한 퇴행성 변화는 소엽-특이적으로, 특정 소뇌의 작은 부분을 침범하고, 다른 부분은 보존되는 것으로 생각된다. Jacobi 등<sup>12</sup>은 전임상 단계의 SCA2 V번과 VI번 소엽의 회백질이 줄어드는 것을 확인하였고, 이는 부위-특이적으로 병발한다는 것을 지지하는 소견이다. 아주 최근에 전임상 단계의 SCA2 보인자와 성별과 나이를 보정한 대조군 사이에 소뇌 반구와 층부의 용적과 뇌교의 두-미와 전-후의 반지름이 감소되어 있는 것을 발견하였다. 뿐만 아니라, 층부의 용적과 SARA 점수 사이에는 역 상관 관계가 관찰되었다.<sup>15</sup>

동맥스핀라벨링을 통해 얻은 관류 MRI와 확산 강조영상을 통해, Xing 등<sup>27,28</sup>은 전임상 SCA3 보인자들의 국소적인 뇌혈류가 소뇌 피질과 치아핵에서 감소되어 있고, 겔보기 확산 계수가 치아핵에서 증가되어 있는 것을 관찰하였다. 그러나, 임상적으로 증상이 나타난 환자들과 비교해 보면, 뇌교의 관류는 유지되었다. 마지막으로, 다중 MRI와 PET을 이용한 연구에서 Brockmann 등<sup>29</sup>은 꼬리핵과 좌측 소뇌 반구에의 용적이 전임상 단계의 SCA17 보인자들에서 감소되어 있음을 발견하였다. 증상이 발현한 환자들의 사후 부검 연구에서, 앞선 소견들뿐만 아니라, 양측 피질과 피질하 구조물에도 병발하는 더 광범위한 퇴행성 변화들이 관찰되었다.<sup>30</sup>

정리하자면, 다양한 종류의 SCA 아형에서 전임상 단계에서도 소뇌와 뇌간에도 어느 정도의 위축과 대사의 변화가 관찰된다.

#### 양성자 단층 촬영 및 단일광자방출컴퓨터단층촬영

핵의학 영상 검사 연구에 의하면 SCA3의 질병 경과 중 다양한 부위에 뇌병변이 발생함을 보여주었다(Table e-3).<sup>31-35</sup> 증상이 발현한 SCA3 환자들에서 소뇌 반구, 층부, 후두엽과 뇌간에서 포도당 대사가 감소되어 있는 것이 보고되었다.<sup>31</sup> 추가적으로 Taniwaki 등<sup>33</sup>은 대뇌엽, 조가비핵, 꼬리핵에서 포도당 흡수가 의미 있게 감소되어 있음을 발견하였다. 반면, 전임상 보인자들의 경우

뇌간, 후두엽, 소뇌 반구에서 포도당 흡수가 감소되어 있었으나, 층부에서는 감소가 관찰되지 않았다. 앞서 언급한 증상 발현 환자들의 연구와는 반대로 전임상 단계의 환자들은 두정엽과 측두엽 부위의 포도당 흡수가 증가되어 있었는데,<sup>32</sup> 이는 보상 기전에 의한 것으로 생각된다.<sup>1</sup> 도파민운반체(dopamine transporter, DAT)의 밀도를 측정할 수 있는 <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 뇌 SPECT를 이용한 검사를 통해, Yen 등<sup>34,35</sup>은 5명의 무증상 SCA3 보인자에게서 양측 조가비핵에서 흡수가 감소되어 있는 것을 통해 흑질선조체의 도파민 이상을 보여주었다. 이는 증상이 있는 환자들에 비해서 그 정도는 덜 하였다.

전임상 단계에 있는 환자를 포함하여 SCA17 환자와 혈연관계에 있는 사람들을 대상으로 세 가지 영상 연구가 진행되었다.<sup>29,36,37</sup> 첫 연구는 FP-CIT SPECT를 이용하여 시냅스 전 도파민 체계의 변화 정도에 따른 질병 단계를 측정해 보고자 하였다. 대조군과 비교하여 3명의 보인자가 의미 있게 감소된 DAT 밀도를 보인 것에 비해, 한 명의 전-임상 보인자와 손에 경미한 근긴장 이상증을 보인 한 명의 환자는 SPECT에서 정상 소견을 보였다.<sup>36</sup> 두 번째로, MRI와 PET을 함께 사용한 앞서 언급한 Brockmann 등<sup>29</sup>의 연구에서는, 몇 가지 방사성 리간드를 사용하여 시냅스 전과 후의 흑질선조체 체계의 상태를 평가하고자 하였다. 전임상 단계에서도 양측 꼬리핵과 조가비핵에서 D2 수용체의 수가 유의하게 감소되어 있었으나 시냅스 전 도파민 결핍은 보이지 않았다. 추가적으로 전-임상 보인자들은 췌기소엽, 췌기앞소엽, 띠다발과 조가비핵에서 fluorodeoxyglucose의 흡수가 감소되어 있었고, 꼬리핵에서는 감소되어 있지 않았다. 세 번째로, <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT 연구에서 전임상 보인자 3명 중 1명에서 선조체의 DAT 결합이 약간 감소되어 있는 반면, 나머지 2명은 정상 소견을 보였다. 그러나 운동 실조증, 파킨슨증, 치매의 가족력이 없고 정상 신경학적 검진을 보이는 대조군 중에서 5명은 병리적으로 낮은 범위의 반복(42-45 반복)을 보였다. 이러한 모든 환자들은 경도-중증도의 DAT 결합 감소를 보였으나, 임상적인 유의성은 확실하지 않다.<sup>37</sup>

전임상단계의 SCA2 보인자들을 대상으로 2개의 핵의학 영상 검사 연구가 이루어졌다.<sup>25,38</sup> FP-CIT SPECT를 이용하여, Kim 등<sup>38</sup>은 양측에서 DAT가 파킨슨병 정도로 감소되어 있는 것을 발견하였다. 이는 초기에 흑질선조체의 기능 이상이 있음을 시사한다. 두 번째 연구에서는 3명의 무증상 환자들을 대상으로 시행하였고, 15세의 남자 환자에서 포도당 대사가 양측 뇌교와 소뇌에서 감소되어 있으며, 환자의 19세 남자 형제에게서 소뇌 부분에만 대사가 감소되어 있는 것을 관찰하였다. 또한 세 번째 49세 환자는 이상을 보이지 않았다. 그러나

마지막 환자는 앞선 2 환자에 비해 반복의 확장이 적었으며 증상 발현도 각각 6년과 8년 앞서 시작되었다.<sup>25</sup>

요약하자면, 전임상 SCA2, SCA3, SCA17 보인자들의 다양한 핵의학 영상 검사들은 주로 도파민 표지자가 기저핵의 여러 부위에서 감소되어 있는 것을 확인해 주었다. 뿐만 아니라, 전임상 단계의 SCA2와 SCA3 보인자들에서 이미 어느 정도 소뇌와 뇌간의 대사가 떨어져 있음을 알 수 있었다.

## 신경 생리학적 검사 연구

최대 27년 동안 추적 검사를 시행한 연구에서, 전임상 단계의 SCA2 환자들은 이미 말초 신경계에도 병발되어 있는 것을 발견하였다.<sup>13,39,40</sup> 감각 증상은 운동 실조증이 발생하기 이미 4년 전부터 관찰되었고, 보인자 중 81%에서 관찰되었다. 감각 증상의 존재는 CAG 반복의 수와 역의 상관 관계를 보였다. 그와 반대로, 정중 신경과 비복 신경의 잠복기와 속도, 감각 활성화 전위의 진폭은 건강한 대조군과 유의하게 차이가 있었다.<sup>13,39,41</sup> 잠복기와 속도의 이상은 증상 발생 8년 전부터 관찰되었고, 진폭은 증상 발생 4년 전부터 감소하였다.<sup>13,40</sup> 뿐만 아니라, 증상 발생 8년 전부터 체성감각유발전위검사(somatosensory evoked potential, SSEP)와 뇌간청각유발전위 검사(brainstem auditory evoked potential, BAEP)는 파형의 형태가 비정상적이었으며 SSEP의 P40 파 잠복기도 점진적으로 늘어나는 것도 보고가 되었다.<sup>13,39</sup> 이러한 현상들은 전임상 단계에서 이미 감각 신경, 후근절, 척수의 후주와 청각 회로의 핵에도 병발된 것을 보여준다. 증상이 발현한 환자들의 부검 결과 이러한 구조물들에서 병변이 관찰되었다.<sup>42,43</sup> 운동 실조가 발생하기 전에, 말초 신경의 필수적인 부분인 자율 신경계에도 다양한 정도의 이상이 보고되었다.<sup>14</sup>

신경생리검사들도 SCA1 증상이 발견하기 전에, 추체로의 퇴행성 변화가 나타남을 보여 주었다. 특히 하지로 가는 긴 축삭(axon)들에게서 이러한 변화는 더 뚜렷하였다. 3명의 환자에서 경두개 두뇌 자극술로 평가한 다리로 가는 중추신경계 운동신경 전도 시간의 연장만이 이상이 있었고, 이 단계에서 SSEP나 신경 전도 검사들은 모두 정상 소견을 보였다. 이는 곧 모든 환자들에게서 상지의 (짧은) 피질 척수로의 병발로 이어졌으며, 환자 중 1명은 전임상 단계에서 시작되었다. 체성감각로의 퇴행성 변화는 증상이 있는 환자들에서만 관찰되었고, 정중, 비복, 전경골 신경의 신경전도 속도의 감소는 신경생리학적 이상 중 마지막에 나타났다.<sup>18</sup> 다른 연구들에서, Masclachí 등<sup>24</sup>은 전임상 단계의 SCA1 보인자에서 하지의 운동 유발 전위와 SSEP가 느려지고

감소된 것을 보고 하였다.

수면다원 검사들에게서도 전임상 단계에서 뇌교의 기능이상 혹은 퇴행성 변화의 근거들이 관찰된다.<sup>44</sup> 뇌교는 REM 수면을 만드는 데 있어 가장 중요한 역할을 하며, 특히 배쪽 부분의 oral pontine reticular nucleus가 중요한 역할을 담당한다.<sup>45</sup> 증상 발현이 된 SCA2와 SCA3 환자에서 이 단계의 수면 장애는 보고가 되어 있다.<sup>46,47</sup> 그러나 전-임상 단계의 SCA2 환자에게서도 REM 수면의 분율, 밀도, 총 수면 시간, 수면 효율에 이상이 관찰된다.<sup>44</sup>

SCA13은 K<sub>v</sub>3.3 전압 작동 통로를 코드화하는 KCNC3 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. 이러한 이온 통로들이 뇌간의 청각회로에 광범위하게 발현되는 것을 고려하면, 양쪽 귀를 통해 듣는 기전에 중요한 역할을 한다고 여겨진다.<sup>48</sup> Middlebrooks 등<sup>49</sup>은 SCA13 보인자들에게 있어 이 기능이 떨어져 있을 것이라고 가설을 세우고 연구한 결과, 양 귀간 도달 시간차(interaural time difference, ITD)와 양 귀간 레벨 차이(interaural level difference, ILD)가 증상이 있거나 전-임상 단계의 보인자들에서 대조군에 비해 유의하게 높았다. 놀랍게도, ILD가 가장 높게 나타난 환자들은 2명의 전임상단계 SCA13 환자들이었고, 2명의 증상 발현이 된 환자들(SARA 점수 8점과 11점)은 ITD와 ILD 모두 정상 범위 안에 있었다. 청각장애와 SARA 점수 사이에 연관성을 찾기는 어려웠다.

요약하자면, 여러 신경생리검사 결과 전임상 단계의 SCA2 환자의 말초신경, 후근 신경절, 후주, 뇌간에서, SCA13 환자의 청각계에서 SCA1 환자의 추체로에서 조기에 이상소견이 보일 수 있다(Table e-4).

## 안구운동에 관한 연구

대부분의 SCA 환자들은 신경학적 검진에서 안구운동 장애를 보인다. 이는 증상 발현한 환자들에서 두드러지게 나타나며, 특히 신속눈운동의 (심한) 장애가 관찰된다.<sup>50,51</sup> 이러한 신속눈운동의 장애가 전임상 단계에서도 나타나는지 알아보기 위해 Velázquez-Pérez 등<sup>11</sup>은 54명의 보인자에게 전기 안진도(electronystagmogram, ENG)를 이용하여 검사를 하였다. 그 결과 환자들의 신속눈운동이 유의하게 느려져 있었고, 특히 CAG 반복이 더 많은 환자들에게서 더 많이 느려져 있었다; 신속눈운동의 속도와 증상 발현 후 시간 사이에도 유의한 상관 관계를 보였다(Table e-5). 이러한 사실은 전임상 단계의 방정중교뇌망상체의 흥분성 방출 신경세포의 소실이나 기능 이상의 가능성을 시사한다. 이는 임상적으로 증상이 발현된 환자들의 부검 연구에서도 이상 소견

이 나타난 바 있다.<sup>52</sup> 뿐만 아니라, 이러한 결과들은 (전임상 단계의) SCA2 보인자들을 대상으로 임상 시험을 진행할 때, 신속눈움직임의 속도를 잠재적인 생물표지자로 사용할 수 있는 가능성을 보여준다.

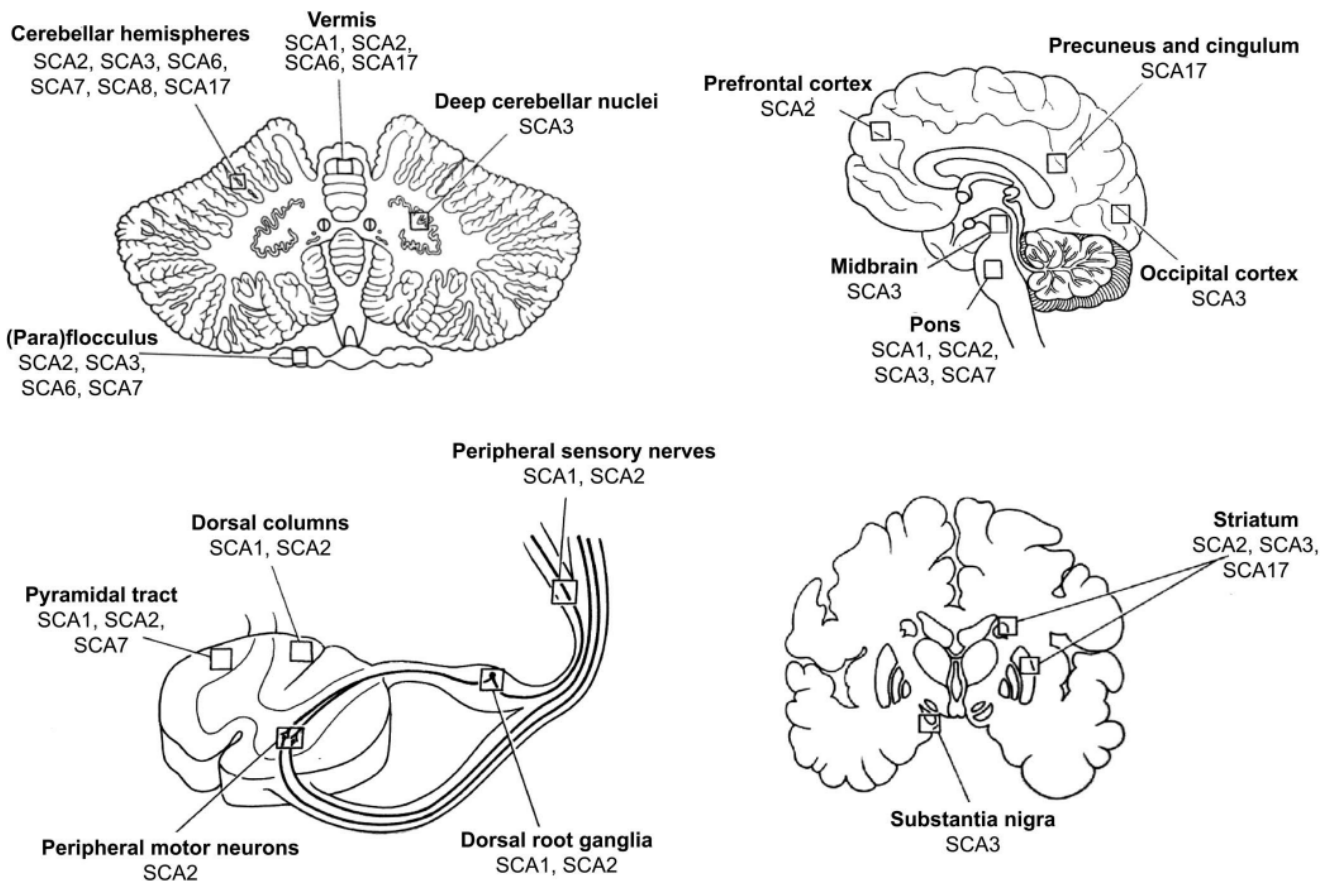
ENG 결과들은 전임상 단계의 SCA2 환자들에게 있어 신속눈움직임의 속도 이상뿐만 아니라, 항-신속눈움직임의 정확도 및 잠복기에서도 이상을 보였다. 이러한 활동의 장애는 억제성 조절의 기능 소실을 나타내며, 따라서 전임상 단계에서 전두엽과 피질-소뇌 회로의 이상이 있음을 의미한다.<sup>15</sup>

전임상 단계의 SCA6 보인자들에게 있어서도 다양한 안구 운동 장애가 관찰되었다. 신속눈움직임의 측정과 소뇌, 추종눈운동운동의 장애, 네모 파 격동 안진 모두 이 단계의 소뇌 기능 장애와 퇴행성 변화를 시사한다.<sup>53</sup> 특별히, 이런 증상들은 후방 충부, 꼭지핵, (결)타래의 이상을 시사하며,<sup>54</sup> 이는 증상 발현 환자들에게서 이러한 부분에 심한 위축이나 신경아교증을 보인 신경병리학적 자료와 일치한다.<sup>55</sup> 뿐만 아니라 신속눈움직

임의 속도가 감소된 것은 증상 발생 환자에서 다양한 정도로 나타나며,<sup>55,56</sup> 1명의 전-임상단계 환자에게서 관찰된 적이 있다. 이러한 증상은 뇌교 위치의 이상이 있음을 의미한다. 그러나, 앞서 언급한 부검 연구의 결과, 뇌교의 핵에서는 병변이 발견되지 않았다.<sup>55</sup>

운동 실조증과 황반 변성의 조합은 일반적으로 SCA7의 가능성을 시사하였다. 시각과 운동 실조증의 발생 간의 시간적 관계는 매우 다양하게 보고 된다.<sup>57</sup> 1명의 전임상 단계 SCA7 환자의 ENG 결과, 대조군과 비교하여 신속눈움직임의 속도가 감소되어 있었고 잠복기가 연장되어 있었으며, 빠른 속도의 추종눈운동의 이득은 감소되어 있었으며, 전정 안구 반사의 고정 억제 경미한 이상이 관찰되었다.<sup>58</sup> MRI 결과 경한 소뇌 및 뇌교의 위축이 관찰되었고 뇌교의 위축은 아마도 추종눈운동의 느려짐에 대한 병리-해부학적인 구조와 관련이 있을 것으로 생각된다. 이러한 관점에서 SCA7 환자들에게 있어 소뇌보다 뇌교에서 조기 퇴행성 변화가 일어난다는 것으로 생각된다.<sup>59</sup>

Figure Preclinically affected neurologic structures in the various spinocerebellar ataxia subtypes



Schematic representation of the major neurologic structures that are likely to be affected already at the preclinical stage of the various spinocerebellar ataxia (SCA) subtypes. The following regions, not included in this figure, also seem to be involved in this phase: (dorsal nucleus of) the vagal nerve, solitary nucleus, nucleus ambiguus, and trigeminal, facial, and hypoglossal nuclei in SCA2; vestibular nuclei in SCA3 and SCA6; auditory nuclei and nerves in SCA2 and SCA13; medial temporal lobe and (cardiovascular, urinary, and gastrointestinal) autonomic nervous system in SCA2; and the retina in SCA7.

**Table 1 Proposal for definitions of the asymptomatic, preclinical, and ataxic disease stages of spinocerebellar ataxia**

Asymptomatic stage	Preclinical stage	Ataxic stage
Proven SCA mutation and No symptoms	Proven SCA mutation and Unspecific neurological symptoms (e.g., muscle cramps) and/or Mild coordination deficits (SARA < 3) and/or Abnormal paraclinical test results	Proven SCA mutation and Manifest ataxia (SARA ≥ 3)

Abbreviations: SARA = Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; SCA = spinocerebellar ataxia.

눈 움직임의 정량적 분석 결과, 눈 움직임의 이상은 SCA2, SCA6, SCA7의 전임상 단계뿐만 아니라, SCA17에서도 나타난다.<sup>60</sup> 원할추중눈운동의 시작 시 가속의 감소는 후방 충부의 병발을 의미하며, 이 부위는 증상이 발현한 환자들에게서 위축을 보였다.<sup>61</sup> 원할추중눈운동 유지의 이상과 신속눈운동의 측정 이상은 증상 발현 환자들에게서는 보였으나 전임상 단계의 보인자에서는 보이지 않았다. 다른 SCA 아형<sup>50,62</sup>과는 다르게, SCA2 환자들은 신속눈움직임의 빠르기가 유병기간 동안 정상이었으며, 이는 뇌교의 핵에 병이 발생하지 않는다는 것을 의미한다.

요약하자면, 전임상 단계 SCA2와 SCA7 환자들의 신속눈움직임이 느려지고, SCA6에서는 신속눈움직임의 측정과소중이 관찰되고, SCA17에서는 원할추중눈운동의 시작에 이상이 관찰되었다.

## 고 찰

일반적으로 보행 실조가 SCA 발병의 시초라고 여겨지지만, 최근까지 모아진 근거들은 이러한 “첫” 증상 발생 수년 전에 이미 소뇌와 다른 신경구조 - 추체로, 뇌간의 핵, 회로, 기저핵, 말초신경 -의 기능이상이나 퇴행성 변화가 존재하는 것을 보여주었다(Figure). 그럼에도 불구하고 증상 없이 유지되는 것은 다음의 2가지 중 하나, 혹은 2가지 모두에 의한 것으로 설명 가능하다. 먼저 돌연변이를 갖고 있는 보인자가 증상을 보이기 위해서는 기능 이상이나 퇴행성 변화가 어느 정도 이상의 임계점을 넘어야 한다. 선택적으로 병이 침범된 부위의 기능 이상이나, 신경세포의 소실로 인해 뇌 영역들 내에서 회로망이 개편되거나, 과활성화 됨으로써 보상되고 있었을 수 있다. 이런 가설을 검증하기 위해서는 더 많은 연구들이 필요하다.

본 연구에는 몇 가지 일반적인 제한점이 존재한다. 특히, 포함된 연구들은 대부분 단면연구(두 개 연구<sup>13,14</sup>만 전향적 연구임)로 명확한 선정 기준이 없었고, 전임상 단계의 돌연변이 보인자 수가 제한적이었다(다수의 연구가 증례 보고 혹은 증례 시리즈 임). 뿐만 아니라,

단일 가계나 고립된 인구 집단(예. 쿠바 SCA2 환자들)의 결과에 의해 편향이 발생하거나, SCA 외의 다른 돌연변이들이 전체 결과에 영향을 주었을 수 가능성도 있다. 그럼에도 불구하고 신경세포의 이상이나 신경퇴행성 변화가 이미 전임상 단계에서 시작된다는 실질적인 근거들은 늘어나고 있다.

검토된 연구 자료에 기반하여, 무증상 단계, 전-임상 단계 그리고 운동 실조 단계를 더 잘 정의하는 새로운 SCA 질병의 개념을 제안하였다(Table 1). 향후 진행되는 연구들이 이러한 개념을 채택하여, 이들을 더 조화롭게 하고, 결과들을 모아 메타 분석이 가능하게 되기를 바란다. 최종적으로 수학적 모델을 이용하여 질병의 발병 시점을 예측 계산하고 전임상 단계에서의 신경계의 변화의 특성을 찾는 것이 매우 중요하다. 이러한 자료들은 SCA의 여러 아형들의 발병 기전을 이해하고, 치료 임상 시험을 시행할 최적의 시기를 결정하며, 그리고 병의 진행을 진단할 수 있는 신뢰성 있는 대리 표지자를 찾는 데 도움을 줄 것이다.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

R.P.P.W.M. Maas: conception and design of the review; performed the literature search and drafted the manuscript. J. van Gaalen: performed critical revision of the manuscript for important intellectual content. T. Klockgether: performed critical revision of the manuscript for important intellectual content. B.P.C. van de Warrenburg: conception and design of the review; performed critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors approved the submitted manuscript.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Ad Gruter for help in preparation of the figure.

## STUDY FUNDING

No targeted funding reported.

## DISCLOSURE

R. Maas reports no disclosures relevant to the manuscript. J. van Gaalen receives research support from the Gossweiler Foundation. T. Klockgether receives research support from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), the Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), and the European Union (EU). He serves on the editorial board of *The Cerebellum*. He received a lecture honorarium from Lundbeck and from Biogen Idec. He

receives royalties for book publications from Thieme, Urban & Schwarzenberg, Kohlhammer, Elsevier, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, and M. Dekker. B. van de Warrenburg receives research funds from the Radboud University Medical Center, “Wetenschapsfonds” of the Dystonia Society (the Netherlands), and BBMRI-NL. Go to Neurology.org for full disclosures.

Received November 6, 2014. Accepted in final form March 9, 2015.

## REFERENCES

- Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3:291–304.
- Anders S, Sack B, Pohl A, et al. Compensatory premotor activity during affective face processing in subclinical carriers of a single mutant Parkin allele. *Brain* 2012;135:1128–1140.
- Antonini A, Leenders KL, Spiegel R, et al. Striatal glucose metabolism and dopamine D2 receptor binding in asymptomatic gene carriers and patients with Huntington’s disease. *Brain* 1996;119:2085–2095.
- Dopper EG, Rombouts SA, Jiskoot LC, et al. Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia. *Neurology* 2014;83:e19–e26.
- Fox NC, Warrington EK, Seiffer AL, Agnew SK, Rossor MN. Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer’s disease: a longitudinal prospective study. *Brain* 1998;121:1631–1639.
- Mondadori CR, Buchmann A, Mustovic H, et al. Enhanced brain activity may precede the diagnosis of Alzheimer’s disease by 30 years. *Brain* 2006;129:2908–2922.
- Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington’s disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 2009;8:791–801.
- van Nuenen BF, van Eimeren T, van der Veegt JP, et al. Mapping preclinical compensation in Parkinson’s disease: an imaging genomics approach. *Mov Disord* 2009;24(suppl 2):S703–S710.
- Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66:1717–1720.
- Globas C, du Montcel ST, Baliko L, et al. Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Mov Disord* 2008;23:2232–2238.
- Velazquez-Perez L, Seifried C, Abele M, et al. Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Neurophysiol* 2009;120:632–635.
- Jacobi H, Reetz K, du Montcel ST, et al. Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 in the longitudinal RISCA study: analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 2013;12:650–658.
- Velazquez-Perez L, Rodriguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, et al. Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2014;13:482–489.
- Montes-Brown J, Machado A, Estevez M, Carricarte C, Velazquez-Perez L. Autonomic dysfunction in presymptomatic spinocerebellar ataxia type-2. *Acta Neurol Scand* 2012;125:24–29.
- Velazquez-Perez L, Rodriguez-Labrada R, Cruz-Rivas EM, et al. Comprehensive study of early features in spinocerebellar ataxia 2: delineating the prodromal stage of the disease. *Cerebellum* 2014;13:568–579.
- Genis D, Matilla T, Volpini V, et al. Clinical, neuropathologic, and genetic studies of a large spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) kindred: (CAG)<sub>n</sub> expansion and early premonitory signs and symptoms. *Neurology* 1995;45:24–30.
- Horton LC, Frosch MP, Vangel MG, Weigel-DiFranco C, Berson EL, Schmammann JD. Spinocerebellar ataxia type 7: clinical course, phenotype-genotype correlations, and neuropathology. *Cerebellum* 2013;12:176–193.
- Ragno M, Perretti AC, Castaldo I, et al. Multimodal electrophysiologic follow-up study in 3 mutated but presymptomatic members of a spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) family. *Neuro Sci* 2005;26:67–71.
- Boonkongchuen P, Pongpakdee S, Jindahra P, et al. Clinical analysis of adult-onset spinocerebellar ataxias in Thailand. *BMC Neurol* 2014;14:75.
- Velazquez-Perez L, Diaz R, Perez-Gonzalez R, et al. Motor decline in clinically presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2 gene carriers. *PLoS One* 2009;4:e5398.
- Iranzo A, Munoz E, Santamaria J, Vilaseca I, Mila M, Tolosa E. REM sleep behavior disorder and vocal cord paralysis in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2003;18:1179–1183.
- Raposo M, Vasconcelos J, Bettencourt C, Kay T, Coutinho P, Lima M. Nystagmus as an early ocular alteration in Machado-Joseph disease (MJD/SCA3). *BMC Neurol* 2014;14:17.
- Rochester L, Galna B, Lord S, Mhiripiri D, Eglon G, Chinnery PF. Gait impairment precedes clinical symptoms in spinocerebellar ataxia type 6. *Mov Disord* 2014;29:252–255.
- Mascalchi M, Tosetti M, Plasmati R, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in an Italian family with spinocerebellar ataxia type 1. *Ann Neurol* 1998;43:244–252.
- Inagaki A, Iida A, Matsubara M, Inagaki H. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxia type 2: a study of symptomatic and asymptomatic individuals. *Eur J Neurol* 2005;12:725–728.
- Jung BC, Choi SI, Du AX, et al. MRI shows a regionspecific pattern of atrophy in spinocerebellar ataxia type 2. *Cerebellum* 2012;11:272–279.
- Xing W, Wang XY, Liao XX, Liao WH, Shen L. Spin labeling artery method perfusion MRI study of SPG4 and SCA3/MJD. *Magn Reson Imaging* 2014;32:1330–1334.
- Xing W, Wang X, Liao X, Shen L, Liao W. Diffusion weighted imaging of SCA3/MJD and SPG4 [in Chinese]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014;39:825–830.
- Brockmann K, Reimold M, Globas C, et al. PET and MRI reveal early evidence of neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 17. *J Nucl Med* 2012;53:1074–1080.
- Bruni AC, Takahashi-Fujigasaki J, Maltecca F, et al. Behavioral disorder, dementia, ataxia, and rigidity in a large family with TATA box-binding protein mutation. *Arch Neurol* 2004;61:1314–1320.
- Soong B, Cheng C, Liu R, Shan D. Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and metabolic characterization in Chinese kindreds. *Ann Neurol* 1997;41:446–452.
- Soong BW, Liu RS. Positron emission tomography in asymptomatic gene carriers of Machado-Joseph disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:499–504.
- Taniwaki T, Sakai T, Kobayashi T, et al. Positron emission tomography (PET) in Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci* 1997;145:63–67.
- Yen TC, Lu CS, Tzen KY, et al. Decreased dopamine transporter binding in Machado-Joseph disease. *J Nucl Med* 2000;41:994–998.
- Yen TC, Tzen KY, Chen MC, et al. Dopamine transporter concentration is reduced in asymptomatic Machado-Joseph disease gene carriers. *J Nucl Med* 2002;43:153–159.
- Salvatore E, Varrone A, Sansone V, et al. Characterization of nigrostriatal dysfunction in spinocerebellar ataxia 17. *Mov Disord* 2006;21:872–875.
- Kim JY, Kim SY, Kim JM, et al. Spinocerebellar ataxia type 17 mutation as a causative and susceptibility gene in parkinsonism. *Neurology* 2009;72:1385–1389.
- Kim JM, Hong S, Kim GP, et al. Importance of low-range CAG expansion and CAA interruption in SCA2 parkinsonism. *Arch Neurol* 2007;64:1510–1518.
- Velazquez PL, Sanchez CG, Canales ON, et al. Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with

- spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci* 2007;263:158–164.
40. Velazquez-Perez L, Rodriguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, et al. Progression markers of Spinocerebellar ataxia 2. A twenty years neurophysiological follow up study. *J Neurol Sci* 2010;290:22–26.
  41. Velazquez L, Medina EE. Electrophysiological characteristics of asymptomatic relatives of patients with type 2 spinocerebellar ataxia [in Spanish]. *Rev Neurol* 1998;27:955–963.
  42. Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nodarse A, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathol* 1999;97:306–310.
  43. Rub U, Schols L, Paulson H, et al. Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, 6 and 7. *Prog Neurobiol* 2013;104:38–66.
  44. Rodriguez-Labrada R, Velazquez-Perez L, Ochoa NC, et al. Subtle rapid eye movement sleep abnormalities in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2 gene carriers. *Mov Disord* 2011;26:347–350.
  45. Reinoso-Suarez F, de Andres I, Rodrigo-Angulo ML, Garzon M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Med Rev* 2001;5:63–77.
  46. Boesch SM, Frauscher B, Brandauer E, Wenning GK, Hogg B, Poewe W. Disturbance of rapid eye movement sleep in spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2006;21:1751–1754.
  47. Pedroso JL, Braga-Neto P, Felicio AC, et al. Sleep disorders in Machado-Joseph disease: frequency, discriminative thresholds, predictive values, and correlation with ataxiarelated motor and non-motor features. *Cerebellum* 2011;10:291–295.
  48. Chang SY, Zagha E, Kwon ES, et al. Distribution of Kv3.3 potassium channel subunits in distinct neuronal populations of mouse brain. *J Comp Neurol* 2007;502:953–972.
  49. Middlebrooks JC, Nick HS, Subramony SH, et al. Mutation in the kv3.3 voltage-gated potassium channel causing spinocerebellar ataxia 13 disrupts sound-localization mechanisms. *PLoS One* 2013;8:e76749.
  50. Seifried C, Velazquez-Perez L, Santos-Falcon N, et al. Saccade velocity as a surrogate disease marker in spinocerebellar ataxia type 2. *Ann NY Acad Sci* 2005;1039:524–527.
  51. Velazquez-Perez L, Seifried C, Santos-Falcon N, et al. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol* 2004;56:444–447.
  52. Geiner S, Horn AK, Wadia NH, Sakai H, Buttner-Ennever JA. The neuroanatomical basis of slow saccades in spinocerebellar ataxia type 2 (Wadia-subtype). *Prog Brain Res* 2008;171:575–581.
  53. Christova P, Anderson JH, Gomez CM. Impaired eye movements in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 6. *Arch Neurol* 2008;65:530–536.
  54. Kheradmand A, Zee DS. Cerebellum and ocular motor control. *Front Neurol* 2011;2:53.
  55. Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol* 1997;42:933–950.
  56. Buttner N, Geschwind D, Jen JC, Perlman S, Pulst SM, Baloh RW. Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol* 1998;55:1353–1357.
  57. Miller RC, Tewari A, Miller JA, Garbern J, Van Stavern GP. Neuro-ophthalmologic features of spinocerebellar ataxia type 7. *J Neuroophthalmol* 2009;29:180–186.
  58. Oh AK, Jacobson KM, Jen JC, Baloh RW. Slowing of voluntary and involuntary saccades: an early sign in spinocerebellar ataxia type 7. *Ann Neurol* 2001;49:801–804.
  59. Bang OY, Lee PH, Kim SY, Kim HJ, Huh K. Pontine atrophy precedes cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia 7: MRI-based volumetric analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1452–1456.
  60. Hubner J, Sprenger A, Klein C, et al. Eye movement abnormalities in spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17). *Neurology* 2007;69:1160–1168.