

## 순수자율신경부전

조정희

국민건강보험 일산병원 신경과

## Pure Autonomic Failure

Jeong Hee Cho, MD, PhD

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

### ABSTRACT

Pure autonomic failure (PAF) is a neurodegenerative autonomic disorder characterized by widespread autonomic failure and pathological findings of Lewy bodies containing  $\alpha$ -synuclein. Autonomic function test shows sympathetic and parasympathetic dysfunction and postganglionic sudomotor impairment. In supine position, patients with PAF have very low plasma norepinephrine. Some patients with PAF progress to central nervous system synucleinopathies. There is no specific treatment to stop progression of PAF and the main treatment of PAF is directed toward improvement of autonomic symptoms.

(J Pain Auton Disord 2017;6:26-29)

### KEYWORDS

Pure autonomic failure, Lewy bodies, Synucleins, Sympathetic nervous system, Parasympathetic nervous system, Norepinephrine

## 서론

순수자율신경부전(pure autonomic failure, PAF)은 다른 신경학적 이상이 동반되지 않은 퇴행성 자율신경 장애로 시누클레인병(synucleinopathy)으로 분류된다. Bradbury와 Eggleston에 의해 처음 기술되었고,<sup>1</sup> Bradbury-Eggleston 증후군, 특발기립저혈압으로 불렸다.

1996년 제시된 합의기준에 따르면,<sup>2</sup> PAF는 기립저혈압과 광범위한 자율신경 장애가 특징으로, 다른 신경학적 이상이 동반되지 않고 혈장 노르에피네프린 수치가 낮은 특징을 보인다. PAF로 진단된 환자 중 일부가 파킨슨병, 레비소체치매, 다계통위축증(multiple system atrophy, MSA)과

같은 다른 시누클레인병인으로 진단되는 경우가 있으므로 추적 관찰이 중요하다. 저자는 드물지만 신경성 기립저혈압의 주요 원인 질환인 PAF의 특징과 자연경과 및 예후에 대해 살펴보고자 한다.

## 본론

### 1. 임상 소견

PAF는 대부분 중년에 서서히 나타나서 천천히 진행하고, 신경성 기립저혈압과 비뇨기와 위장관 자율신경 장애에 의한 증상을 보인다.<sup>3,4</sup> 신경성 기립저혈압 증상으로 기립 시

Received: November 30, 2017 / Revised: December 11, 2017 / Accepted: December 12, 2017

Address for correspondence: Jeong Hee Cho, MD, PhD

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsan-donggu, Goyang 10444, Korea

Tel: +82-31-900-3026, Fax: +82-31-900-0343, E-mail: jhcho.neuro@gmail.com

어지러움, 현기증, 시각 장애, 두통 등이 나타나고, 이 증상은 열, 운동 및 과식에 의해 악화된다. 또한 PAF 환자는 아드레날린 감수성이 높아서 승압제를 쓸 때 주의해야 한다. 예를 들어, 저용량의 페닐프로파놀아민이 수축기 혈압을 50-70 mmHg 높일 수도 있다.<sup>5,6</sup> 비뇨기 증상으로 야간뇨, 소변 못 참음, 소변주저가 흔하고, 발기부전과 같은 성기능 장애도 자주 나타난다. 그 외 땀분비 장애, 구강건조, 설사 또는 변비 등이 동반될 수 있고 위약감과 피로와 같은 비특이 증상도 흔하다.<sup>3,4</sup> 최근 다기관 코호트에서 각 증상의 빈도는 기립 못 견딤 97%, 변비 58%, 비뇨기 증상 50%, 땀분비 장애 44%였고, 65%의 남자에서 발기부전이 있었다.<sup>7</sup>

PAF 환자에서 누운자세고혈압(supine hypertension)이 흔하게 발생하는데, 보통 무증상이지만 누운자세고혈압이 있으면 야간혈압나트륨 배설(nocturnal pressure natriuresis)이 증가하고 체액이 줄어들어 아침에 기립 못 견딤이 악화되고,<sup>8</sup> 누운자세고혈압을 악화시킬 수 있는 기립저혈압 치료제의 사용도 제한된다.<sup>9</sup>

신경학적 진찰은 대개 정상이며, 피라미드 징후, 소뇌 실조증 또는 운동 장애 소견을 보이지 않고 인지기능 장애도 일반적으로 정상이다. PAF 환자의 67%에서 동공이상을 보이는데, 양측 호너증후군이 가장 흔하다.<sup>10</sup>

## 2. 검사 소견

PAF는 자율신경 검사에서 교감 및 부교감신경 장애와 땀분비 장애를 보인다.<sup>4,11,12</sup> 심호흡 심박동차이(heart rate difference to deep breathing, HRDB)와 발살바비(Valsalva ratio)는 감소하여 부교감신경 장애를 나타내고, 발살바조작(Valsalva maneuver)에서 후기 2단계의 둔화나 손실, 4단계의 둔화나 소실, 회복 시간의 지연을 보여 교감신경 장애를 나타낸다. 기립경사 검사에서 심장 박동수의 보상변화가 동반되지 않는 기립저혈압 소견을 보여 신경성 기립저혈압을 시사한다. 최근 PAF 코호트 연구에서 HRDB 감소는 71%에서 나타나고, 모든 환자가 기립경사 검사에서 기립저혈압을 보이고 발살바조작에서 4단계의 혈압상승(phase IV overshoot)이 관찰되지 않았다.<sup>7</sup> 정량적 땀분비축삭반사 검사(quantitative sudomotor axon reflex test)는 보통 전반적이고 심한 땀분비 소실이나 감소를 보이고, 이는 신경절 이후 땀분비 장애를 시사한다. PAF 환자는 누운자세에서 측정할 혈장 노르에피네프린의 농도가 매우 낮고,<sup>3,4,11,12</sup> MIBG 스캔과 6-[18F] fluorodopamine PET 스캔에서 심장 교감신경 분포가 감소된 소견을 보인다.<sup>13,14</sup>

## 3. 병리 소견

시누클레인병은 레비소체병(파킨슨병, PAF, 레비소체치매)과 비레비소체병인 MSA로 분류할 수 있다. 비정상단백질인  $\alpha$ -synuclein이 레비소체병에서는 레비소체(Lewy bodies)나 레비신경돌기(Lewy neurites)의 형태로 신경세포에 침착되고, MSA에서는 희소돌기아교세포(oligodendrocytes)에 침착된다.<sup>15</sup> 세포기능 장애와 세포사멸을 유발하는  $\alpha$ -synuclein의 축적은 시누클레인병의 발병기전에서 중심적인 역할을 한다.<sup>16</sup>

PAF의 병리 소견은 신경절 이전 교감신경중간외측기둥(sympathetic intermediolateral column)과 척추연신경절(paravertebral ganglia)에서 광범위한 신경세포의 변성이 있고,<sup>17</sup> 말초 아드레날린신경지배(adrenergic innervation)의 소실이 관찰된다.<sup>18</sup> 레비소체는 교감신경절과 신경절 이후 교감신경에서 주로 관찰되고, 흑색질(substantia nigra)과 청색반점(locus ceruleus) 등 중추신경계에서 관찰되기도 한다.<sup>19,20</sup> 레비소체가 중추신경계에서 관찰되지만 신경세포 변성이 동반되지 않아 파킨슨병이나 레비소체치매의 임상 소견이 나타나지 않는 것으로 생각된다.<sup>11</sup>

최근 파킨슨병 환자, PAF 환자, 정상대조군에서 피부생검을 시행하여 피부신경에서 native  $\alpha$ -synuclein (n-syn)과 잘못 접힌 인산화된  $\alpha$ -synuclein (p-syn)의 발현을 살펴본 연구에서 n-syn은 파킨슨병과 PAF 환자뿐만 아니라 정상대조군에서도 발현되었으나, p-syn은 파킨슨병과 PAF 환자에서만 발현되어 두 질환의 생물표지자로의 활용이 기대된다.<sup>21</sup>

## 4. 감별진단

자율신경부전의 발병과 진행양상, 연관된 신경학적 증상 및 징후는 원인 질환의 진단에 중요한 실마리가 된다.<sup>22</sup> 급성 또는 아급성 발병의 자율신경부전이 다른 신경학적 증상이나 징후가 없이 단독으로 나타날 때는 자가면역자율신경절병, 신생물탈립 자율신경병과 같은 면역 질환이나 약물에 의한 원인을 생각해야 한다. 만성적 전반적인 자율신경부전이 서서히 발병하여 진행하고, 다른 신경학적 증상이나 징후가 관찰되지 않으면 PAF의 가능성을 고려해야 한다. 만성이고 진행되는 자율신경부전이 실조나 파킨슨증과 같은 증상과 동반되면 파킨슨병, 레비소체치매, MSA와 같은 시누클레인병을 의심해야 한다. 이외에 당뇨병성이나 아밀로이드신경병 등의 말초신경병과 동반되어 자율신경부전이 나타날 수도 있다.<sup>22</sup>

자율신경검사는 PAF와 다른 원인에 의한 자율신경부전을 구별하지 못하지만 카테콜아민, 바소프레신, MIBG 스캔은 말초자율신경병인 PAF와 중추자율신경병인 MSA를 감별하는 데 도움이 된다. PAF 환자는 말초교감신경의 변성으로 인해 노르에피네프린의 유출이 감소하고 누운자세에서 측정된 혈장 노르에피네프린이 매우 낮지만, MSA 환자는 노르에피네프린 수치가 정상이다. 똑바로 선 자세에서 측정된 노르에피네프린은 PAF와 MSA 모두 누운자세에 비해 증가하지 않으며, 이는 교감신경활동이 감소된 모든 자율신경부전에서 관찰되는 소견이다. 기립저혈압에 따른 적절한 바소프레신의 분비는 중추 자율신경경로가 정상임을 보여주는 소견으로, PAF 환자에서는 기립경사 검사에서 의미 있게 증가하지만 MSA 환자는 변화를 보이지 않는다(Table 1).<sup>11,23</sup> MIBG 스캔에서 PAF, 파킨슨병, 레비소체치매 환자는 심장 교감신경 분포가 감소하지만 MSA에서는 심장 교감신경 분포는 정상이다.<sup>13</sup>

만성의 진행되는 자가면역자율신경질환은 PAF와 감별이 어렵다.<sup>24</sup> 임상적으로 자가면역자율신경질환에서 위장관운동 장애가 더 현저하고, 동공빛반사가 소실되는 특징이 있다.<sup>25,26</sup> 20년 이상 지속된 만성 자율신경부전이 있어서 PAF로 진단받은 환자가 ganglionic acetylcholine receptor 항체 양성으로 자가면역자율신경질환으로 진단받고 면역 치료에 반응한 보고가 있다.<sup>27</sup> 모든 자가면역자율신경질환 환자에서 항체가 양성인 아니지만 ganglionic acetylcholine receptor 항체 검사나 면역 치료에 대한 반응이 PAF와 자가면역자율신경질환의 감별진단에 도움을 줄 수 있을 것이다.<sup>28</sup>

### 5. 자연경과 및 예후

PAF로 진단된 환자 중 일부가 다른 시누클레인병으로 진단되는 경우가 있으므로 다른 신경학적 장애가 동반되지 않은 자율신경 장애가 5년 이상 지속되어야 PAF의 진단이 가능하다고 여겨지기도 한다.<sup>11,12</sup> 최근 PAF의 자연경과를 관찰한 연구에서 다른 시누클레인병으로 전환을 예측하는 위험 인자들을 조사하였다.<sup>7,29</sup>

74명의 PAF 환자를 4년간 추적 관찰한 다기관 전향 연

구에서 25명(34%)이 다른 시누클레인병의 임상양상을 보였고, 레비소체치매(13명, 18%), 파킨슨병(6명, 8%), MSA (6명, 8%)로 진단되었다. PAF 환자가 중추신경계 시누클레인병의 임상양상을 보일 위험은 매년 14% 정도였다. 다른 시누클레인병으로 진단된 환자 중 렘수면 행동 장애는 96%, 미미한 운동 장애는 88%, 후각기능 감소가 53%에서 있었다. PAF에 머문 환자는 매우 낮은 혈장 노르에피네프린 수치(<110 pg/mL)를 보이고, 누운자세 심박수가 느리고(<70 bpm), 렘수면 행동 장애가 없고, 후각기능이 보존되었다. 신경성 기립저혈압의 증상 발생 이후, MSA의 진단까지는 평균 5년이 걸리고 파킨슨병이나 레비소체치매의 진단까지는 평균 9.5년이 걸렸다.<sup>7</sup>

단일기관의 10년간의 후향 연구에서 PAF로 진단되고 3년 이상 추적 관찰한 79명의 환자 중 38명(48%)이 결국 중추신경계 시누클레인병의 임상양상을 보였고, 22명(28%)이 MSA로, 11명(14%)이 파킨슨병이나 레비소체치매로 진단되고, 4명은 불확실한(indeterminate)군으로 분류되었다. PAF 진단 후 MSA 진단은 대부분 3년 이내, 파킨슨병이나 레비소체치매 진단은 대부분 5년 이내에 이루어졌다. MSA로의 전환을 예측하는 변수는 (1) 경미한 심장미주신경기능저하, (2) 신경절이전 병변을 시사하는 땀분비 장애, (3) 심한 방광기능 장애, (4) 누운자세 노르에피네프린 >100 pg/mL, (5) 미미한 운동징후이다. 파킨슨병이나 레비소체치매로의 전환을 예측하는 변수는 (1) composite autonomic severity scores 총점 <7점, (2) 똑바로 선자세 노르에피네프린 증가 >65 pg/mL, (3) 미미한 운동징후이다.<sup>29</sup>

PAF의 증상발생에서 사망까지의 평균 생존기간은 11년이고, 10년 생존율은 87%이고, PAF의 생존율은 기립저혈압이 없는 파킨슨병과 비슷하며 MSA보다 훨씬 우수하다.<sup>30</sup> PAF를 포함한 신경성 기립저혈압의 주요 사망원인은 감염 혹은 호흡기 질환과 심장 질환이다.<sup>31</sup>

### 6. 치료

현재 PAF의 진행을 늦추거나 완치할 수 있는 치료법은 없다. 치료는 주로 환자의 자율신경 증상, 특히 기립저혈압

**Table 1.** Plasma norepinephrine and vasopressin in pure autonomic failure and multiple system atrophy<sup>11</sup>

	Pure autonomic failure	Multiple system atrophy
Supine norepinephrine	Very low	Normal
Standing norepinephrine	Minimal or no increase	Subnormal increase
Supine vasopressin	Normal	Normal
Standing vasopressin	Increases normally	No increase

관리에 중점을 두게 된다. 기립저혈압 치료의 목표는 실신과 넘어짐으로 인한 부상을 막고, 실신의 횡수를 줄이고, 삶의 질을 향상시키는 것이다.<sup>3,4</sup>

## 결론

PAF가 자율신경계에 국한된 특정 시누클레인병인지 아니면 광범위한 중추신경계 장애를 동반하는 다른 시누클레인병의 조기단계인지는 아직 확실하지 않다. 렘수면 행동 장애, 후각기능, 미미한 운동 장애, 혈장 노르에피네프린 수치 등이 PAF 환자의 예후를 예측할 수 있는 인자들로 자세한 병력과 진찰, 검사 등을 종합하여 PAF를 진단하고 추적하는 것이 중요하며, 향후 PAF의 진단기준의 수정이 예상된다.

## REFERENCES

- Bradbury S, Eggleston C. Postural hypotension: a report of three cases. *Am Heart J* 1925;1:75-86.
- Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 1996;6:125-126.
- Brown TP. Pure autonomic failure. *Pract Neurol* 2017;17:341-348.
- Thaisethawatkul P. Pure autonomic failure. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:74.
- Furlan R, Piazza S, Bevilacqua M, Turiel M, Norbiato G, Lombardi F, et al. Pure autonomic failure: complex abnormalities in the neural mechanisms regulating the cardiovascular system. *J Auton Nerv Syst* 1995;51:223-235.
- Biaggioni I, Robertson RM. Hypertension in orthostatic hypotension and autonomic dysfunction. *Cardiol Clin* 2002;20:291-301, vii.
- Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, Biaggioni I, Low PA, Singer W, et al. Natural history of pure autonomic failure: a United States prospective cohort. *Ann Neurol* 2017;81:287-297.
- Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med* 1992;232:139-145.
- Cho JH. Supine hypertension in autonomic failure. *J Pain Auton Disord* 2015;4:27-30.
- Bremner F, Smith S. Pupil findings in a consecutive series of 150 patients with generalised autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1163-1168.
- Kaufmann H, Schatz IJ. Pure autonomic failure. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, eds. *Primer on the autonomic nervous system*. 3rd ed. London: Elsevier, 2012;467-469.
- Kaufmann HC, Benarroch EE. Degenerative autonomic disorders (autonomic synucleinopathies). In: Low PA, Benarroch EE, eds. *Clinical autonomic disorders*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008;287-306.
- Chung EJ, Kim SJ. (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in lewy body-related disorders: a literature review. *J Mov Disord* 2015;8:55-66.
- Tipre DN, Goldstein DS. Cardiac and extracardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension and in pure autonomic failure. *J Nucl Med* 2005;46:1775-1781.
- Kalia LV, Kalia SK, McLean PJ, Lozano AM, Lang AE.  $\alpha$ -Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013;73:155-169.
- George S, Rey NL, Reichenbach N, Steiner JA, Brundin P.  $\alpha$ -Synuclein: the long distance runner. *Brain Pathol* 2013;23:350-357.
- Johnson RH, Lee GD, Oppenheimer DR, Spalding JMK. Autonomic failure with orthostatic hypotension due to intermediolateral column degeneration: a report of two cases with autopsies. *QJM* 1966;35(138):276-292.
- Bannister R, Crowe R, Eames R, Burnstock G. Adrenergic innervation in autonomic failure. *Neurology* 1981;31:1501-1506.
- Hague K, Lento P, Morgello S, Caro S, Kaufmann H. The distribution of Lewy bodies in pure autonomic failure: autopsy findings and review of the literature. *Acta Neuropathol* 1997;94:192-196.
- van Ingelghem E, van Zandijcke M, Lammens M. Pure autonomic failure: a new case with clinical, biochemical, and necropsy data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:745-747.
- Donadio V, Incensi A, Piccinini C, Cortelli P, Giannoccaro MP, Baruzzi A, et al. Skin nerve misfolded  $\alpha$ -synuclein in pure autonomic failure and Parkinson disease. *Ann Neurol* 2016;79:306-316.
- Benarroch EE. The clinical approach to autonomic failure in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10:396-407.
- Kaufmann H, Oribe E, Miller M, Knott P, Wiltshire-Clement M, Yahr MD. Hypotension-induced vasopressin release distinguishes between pure autonomic failure and multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 1992;42(3 Pt 1):590-593.
- Goldstein DS, Holmes C, Dendi R, Li ST, Brentzel S, Vernino S. Pandysautonomia associated with impaired ganglionic neurotransmission and circulating antibody to the neuronal nicotinic receptor. *Clin Auton Res* 2002;12:281-285.
- Sandroni P, Vernino S, Klein CM, Lennon VA, Benrud-Larson L, Sletten D, et al. Idiopathic autonomic neuropathy: comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol* 2004;61:44-48.
- Klein CM, Vernino S, Lennon VA, Sandroni P, Fealey RD, Benrud-Larson L, et al. The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Ann Neurol* 2003;53:752-758.
- Schroeder C, Vernino S, Birkenfeld AL, Tank J, Heusser K, Lipp A, et al. Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. *N Engl J Med* 2005;353:1585-1590.
- Cho JH. Autoimmune autonomic ganglionopathy. *J Pain Auton Disord* 2016;5:1-5.
- Singer W, Berini SE, Sandroni P, Fealey RD, Coon EA, Suarez MD, et al. Pure autonomic failure: predictors of conversion to clinical CNS involvement. *Neurology* 2017;88:1129-1136.
- Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, Wu T. Survival in synucleinopathies: a prospective cohort study. *Neurology* 2015;85:1554-1561.
- Maule S, Milazzo V, Maule MM, Di Stefano C, Milan A, Veglio F. Mortality and prognosis in patients with neurogenic orthostatic hypotension. *Funct Neurol* 2012;27:101-106.