임상 추론: 손 떨림을 주 증상으로 보인 75세 여자

정희정 강희영^{a,b}

창원경상대학교병원 신경과, 경상대학교병원 신경과^a, 경상대학교 의과대학 건강과학연구원^b

Clinical Reasoning: A 75-Year-Old Women Presenting with Hand Tremor

Heejeong Jeong, MD, PhD, Heeyoung Kang, MD, PhD^{a,b}

Department of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Changwon, Korea

Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea^a

Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea^b

J Korean Neurol Assoc 37(2):218-223, 2019

증 례

75세 여자가 손 떨림으로 병원을 방문하였다. 떨림은 약 5년 전부터 시작되었고 서서히 떨림이 두드러지면서 최근에는 식사를 하거나 물건을 잡을 때 손이 떨렸다. 기저질환으로 2년 전 고혈압을 진단받고 olmesartan 10 mg을 복용 중이었다. 떨림에 대한 가족력은 없었고 술과 담배는 하지 않았다. 신경학적 진찰에서 사지 근력은 정상이었고 감각기능검사도 모두 정상이었다. 안정 상태에서는 손 떨림이 없었고, 양 손을 뻗어 자세를 유지할 때 체위떨림(postural tremor)이

관찰되었다. 컵에 물을 따르는 동작과 볼펜을 쥐고 Archimedes spiral을 그릴 때 활동떨림(kinetic tremor)이 관찰되었다. 떨림은 특정 자세나 특정 상황에서 악화되지 않았고 환자는 동작을 취하거나 움직일 때마다 손이 떨려 불편해 하였다. 손가락코검사(finger to nose test)에서 목표점에 근접하였을 때 떨림의 진폭이 커지는 의도떨림(intention tremor)도 관찰되었다(Supplementary video). 손 떨림의 빈도는 약 8-12 Hz였으며, 떨림의 크기는 왼쪽이 더 컸다. 머리, 턱, 혀, 다리 등 다른 신체 부위에서는 떨림이 관찰되지 않았다.

Received March 11, 2019 Revised March 26, 2019

Accepted March 26, 2019

Address for correspondence: Heeyoung Kang, MD, PhD
Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital,
79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea
Tel: +82-55-750-8077 Fax: +82-55-755-1709
E-mail: miranda75@naver.com

질문 1. 진단을 위하여 추가적으로 시행해야 하는 병력청취 및 신경학적 진찰은?

떨림 환자 진단에서 가장 중요한 두 가지는 정확한 병력과 신경학적 진찰이다. 첫 번째, 병력청취에서는 1) 떨림의 발생 시기와 진행 양상, 2) 떨림의 양상 및 동반 증상, 3) 가족력, 4) 손 떨림을 유발시키는 상황 및 악화 또는 완화시키는 인자의 유무 그리고 알코올이나 약물 등에 대한 반응을 살펴보아야 한다. 1) 떨림이 최근 갑작스럽게 생기고 빠르게 나빠지는 경과라면 혈관성질환, 종양, 소뇌염, 탈수조질환, 독성 물질에 의한 떨림을 의심해야 한다.¹ 2) 병력청취 시 환자가 어떤 상황에서 떨림을 느끼는지 확인이 필요한데, 이는 떨림의 진폭이 작거나 간헐적인 빈도로 나타나는 경우 신경학적 진찰에서는 얻을 수 있는 정보가 제한적일 수 있어 병력청취가 중요하다. 3) 유전질환 감별을 위하여 가족력을 확인해야 하며 본태떨림의 약 30-90%에서 가족력을 가진다고 보고된다.^{2,3} 본태떨림의 다양한 임상증상 및 원인들로 인하여 최근에는 본태떨림을 단일 질환이 아닌 하나의 증후군으로 생각하고 있으며, 이러한 병의 이질성(heterogeneity) 때문에 가족력의 빈도가 연구마다 차이가 난다고 생각된다. 가족력이 있다는 것이 본태떨림의 진단에 필수적이지는 않지만 진단에 도움이 된다. 4) 카페인, 운동, 피로와 스트레스 등에 떨림이 악화되는지 확인하고 알코올이나 약물 복용 후 떨림이 완화되는지 유무도 확인해야 한다. 또한, 특정 자세나 특정 일을 할 때 증상이 악화되는지도 확인해야 한다. 악화 또는 완화인자의 유무는 생리적떨림이나 작업특이떨림(task specific tremor) 진단에 도움이 된다.

두 번째, 신경학적 진찰을 통하여 떨림의 특성을 확인하고 떨림

이외 다른 신경계 증상이 동반되어 있는지 감별해야 한다. 떨림 진찰 시에는 떨림이 발생한 1) 위치, 2) 빈도, 3) 양상을 확인해야 한다. 1) 팔, 다리, 목소리, 얼굴 및 목 그리고 몸통에 떨림이 있는지 확인한다. 떨림 발생 범위에 따라 국소(focal), 분절(segmental), 반신(hemi), 전신(generalized)으로 나눌 수 있다. 2) 떨림의 빈도(frequency)는 떨림 기술 시 필수적이며 감별진단에 도움이 된다. 특히, 떨림의 빈도가 4 Hz 미만의 느린 떨림은 뇌졸중 및 소뇌 병변을 시사하고 12 Hz 이상의 빠른 떨림은 기립떨림을 시사한다. 3) 떨림의 양상은 크게 안정떨림인지 혹은 활동떨림인지 확인한다. 안정떨림이 두드러진다면 파킨슨병 또는 파킨슨증후군을 시사하기 때문에 떨림의 양상을 보는 것이 매우 중요하다. 다른 신경계 증상 동반 유무를 확인을 위하여 먼저 근력, 감각 및 심부건반사를 확인하고 말초신경병증 소견이 없는지 확인한다. 또한 추체외로(extrapyrarnidal tract) 운동 증상인 운동완만(bradykinesia), 경축(rigidity), 보행장애를 확인해야 하며, 근긴장이상(dystonia), 실조(ataxia), 근육간대경련(myoclonus), 무도증(chorea) 등이 동반되었는지 살펴봐야 한다. 안구 움직임도 진찰하여 소뇌질환이나 파킨슨증후군을 시사하는 소견이 있는지 확인해야 한다.

환자는 신경학적 진찰에서 양 상지의 활동떨림(action tremor)이 관찰되었다. 의도떨림은 관찰되었으나 소뇌기능검사에서 추가적인 겨냥이상(dysmetria)나 실조보행은 없었다. 떨림 이외 신경계 이상 소견은 관찰되지 않았다.

질문 2. 의심되는 질환은 무엇이며, 적절한 검사는?

2018년 새로이 개정된 분류법에 따라 떨림은 떨림 특성에 따라 먼저 현상학적 진단을 할 수 있다(Fig.).⁴ 가장 먼저, 떨림 이외 추가적인 신경계 이상 소견이 있으면 ‘복합떨림증후군(complex tremor syndrome)’으로 분류하고, 떨림 이외 다른 신경계 이상 소견이 없으면 ‘단독떨림증후군(Isolated tremor syndrome)’으로 분류한다. 이후 혈액검사, 전기생리학적검사, 유전자검사 및 영상검사 등을 선별적으로 시행하여 원인을 감별해야 한다. 환자는 떨림 이외 다른 신경계 증상이 없으므로 단독떨림증후군 범주에 들어간다. 단독떨림증후군 중에서 양손 떨림이고, 손을 뻗거나 사용 중 모든 상황에서 떨림이 나타났기 때문에 분류법에 따라 본태떨림 내지는 항진된 생리적떨림(enhanced physiologic tremor)로 생각해볼 수 있었다.

본태떨림과 항진된 생리적떨림을 감별하기 위하여 생리적떨림을

유발할만한 인자가 있는지 확인이 필요하다. 스트레스, 불안, 과격한 운동, 추위, 카페인, 저혈당이나 갑상샘항진증과 같은 전신질환, 알코올 또는 벤조다이아제핀(benzodiazepine) 금단, 약물 등은 생리적 떨림을 항진시키는 요인이다. 병력청취를 통하여 떨림의 악화요인이 있었는지 확인하고, 혈액검사를 통하여 갑염, 콩팥, 전해질 및 갑상샘기능을 확인하며, 50세 미만인 경우는 월슨병을 감별하기 위하여 혈청 세룰로플라스민(ceruloplasmin)과 24시간소변구리검사를 추가적으로 시행한다. 특히 복용 중인 약물은 반드시 확인하고 (Table 1), 약물 복용 시점과 떨림 발생 시점의 상관성이 있는지에 대한 확인해야 한다. 자세한 병력청취를 통하여 약물유발떨림을 진단하게 된다면 떨림 진단을 위한 불필요한 검사를 줄일 수 있다. 또한, 원인 약제만 끊는 것만으로도 대부분 증상은 호전된다.

Figure. Syndromic classification of tremor. Adapted and modified from reference 4.

질문 3. 환자의 진단과 치료는?

환자는 일반혈액검사, 일반화학검사, 전해질 및 갑상샘기능검사를 시행하였으며 결과는 정상이었다. 약물은 olmesartan을 복용 중이었으며 떨림을 유발하는 약제로 볼 수 없었다. 떨림의 발생 시점이 3년을 초과하였으며, 서서히 진행되는 양상의 활동떨림을 보여 환자는 본태떨림으로 진단하였다.

떨림 치료를 위하여 프로프라놀롤(propranolol) 하루 40 mg을 2번으로 나누어서 복용을 시작하였고, 이후 하루 60 mg까지 증량하였다. 약물 복용 후 떨림은 많이 호전되어 일상생활에 불편함을 느낄 수 없는 수준까지 회복되었고, 어지럼, 서맥 그리고 혈압저하와 같은 부작용은 관찰되지 않았다.

Table 1. Drugs causing tremor

	Action or postural tremor	Intention tremor	Resting tremor
Antiarrhythmics	Amiodarone, mexiletine, procainamide	-	-
Antibiotics, antivirals, and antimycotics		Vidarabine	Co-trimoxazole, amphotericin B
Antidepressants and mood stabilisers	Amitriptyline, lithium, SSRIs	Lithium	SSRIs, lithium
Antiepileptics	Valproic acid	-	Valproic acid
Bronchodilators	Salbutamol, salmeterol	Salbutamol, salmeterol	-
Chemotherapeutics	Tamoxifen, cytarabine, ifosfamide	Cytarabine, ifosfamide	Thalidomide
Drugs of misuse	Cocaine, ethanol, MDMA, nicotine	Ethanol	Cocaine, ethanol, MDMA, MPTP
Gastrointestinal drugs	Metoclopramide, cimetidine	-	Metoclopramide
Hormones	Thyroxine, calcitonin, medroxyprogesterone	Epinephrine	Medroxyprogesterone
Immunosuppressants	Tacrolimus, ciclosporin, interferon-alfa	Tacrolimus, ciclosporin	-
Methylxanthines	Theophylline, caffeine	-	-
Neuroleptics and dopamine depleters	Haloperidol, thioridazine, cinnarizine, reserpine, tetrabenazine		Haloperidol, thioridazine, cinnarizine, reserpine, tetrabenazine

Adapted from reference 10. SSRIs; selective serotonin reuptake inhibitors, MDMA; 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy), MPTP; 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine.

토 의

본태떨림은 이상운동질환 중 가장 흔한 질환으로 만성적이며 서서히 진행되는 경과를 보인다. 전체 인구의 약 0.7%의 유병률을 보이며, 나이가 들수록 더욱 빈발하여 65세 이상 인구의 4.6%의 유병률을 보인다.⁵ 주로 4-10 Hz 빈도의 활동떨림 양상이나 병이 진행된 경우 안정떨림도 관찰된다. 침범되는 부위로는 양 상지가 가장 흔하며, 그 다음으로는 머리, 목소리 그리고 양 하지 순이다. 아직 질환에 특이한 생물표지자(biomarker) 진단 검사법이 없기 때문에 진단은 환자의 병력과 신경학적 진찰을 통하여 진단한다. 본태떨림의 진단 기준은 다음과 같다(Table 2). 2018년 새로이 개정된 떨림 분류 체계에서는 본태떨림에서 경도인지장애, 일상보행장애, 미세한 자세이상 등의 경미한 증상들이 함께 나오는 그룹을 ‘essential tremor plus’로 분류하고 있다. 이전에 비하여 세부화된 진단을 통하여 향후 본태떨림의 다양한 원인을 감별하는데 도움이 되길 기대하고 있다.⁴

본태떨림 환자를 볼 때 떨림을 유발하는 다른 질환들 감별이 매우 중요하다. 혈액검사 및 약물 복용력을 확인해야 하며 필요에 따라 뇌영상검사와 전기생리학적검사도 시행할 수 있다. 특히 파킨슨병 또는 파킨슨증후군에 대한 감별은 매우 중요하다. 이들 질환을 가진 일부 환자에서는 안정떨림과 활동떨림이 함께 관찰될 수 있고 증상이 경미하여 진찰만으로는 감별이 어려운 경우도 있다. 이런 경우에는 도파민운반체([¹⁸F] fluorinated-N-3-fluoropropyl-2-β-carboxymethoxy-3-β-(4-iodophenyl) nortropane, [¹⁸F] FP-CIT PET) 영상검사를 시행하여, 정상 소견을 보인다면 본태진전을 진단하는데 도움을 받을 수 있다(파킨슨병 및 파킨슨증후군 환자들은 도파민신경세포의 감소를 시사하는 소견이 관찰된다).

진단기준에서 제시된 바와 같이 떨림의 유병 기간이 본태떨림

진단에 매우 중요하다. 짧은 병력을 가지는 경우, 초기에는 활동떨림만 보이다가 시간이 지나면서 실조증, 근긴장이상 또는 서동증과 경직과 같은 다른 이상운동증상이 나타나는 경우가 있다. 따라서 임상증상이나 떨림의 양상이 본태떨림으로 강력하게 의심되더라도 유병 기간이 짧은 경우 향후 떨림의 양상이나 다른 증상이 추가적으로 발생할 수 있음을 인지하고 꾸준히 추적관찰을 해야 한다.

본태떨림 치료는 일차적으로 약물 치료가 원칙이며, propranolol과 primidone이 떨림 완화에 가장 효과적이다(level A).⁶ Propranolol의 하루 권고 용량은 60-320 mg이며, 부작용으로 서맥, 어지럼 또는 호흡곤란 등이 생길 수 있다. Primidone의 하루 권고 용량은 50-750 mg이지만 투약 초기에 어지럼, 구토, 두통, 졸림, 실조증 및 지남력장애 등 부작용이 드물지 않게 발생하기 때문에 반드시 소량(31.25-62.5 mg/day)에서 시작해야 한다. 다음으로 alprazolam, atenolol, gabapentin (monotherapy), sotalol, topiramate가 효과적일 수 있으며(level B), 권고수준은 참고하되 환자 개개인의 상황에 맞게 약제 선택을 해야 한다. 떨림의 강도가 매우 심각하여 일상생활을 혼자서 수행하기 어렵고 약물 치료에 반응하지 않는 심각한 환자들은 수술적 치료를 고려해야 한다. 시상(thalamus)의 nucleus ventralis intermedius 위치에 뇌심부자극(deep brain stimulation) 수술이나 시상파괴술(thalamotomy)을 시행할 수 있다.⁷ 최근 magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy와 말초신경자극을 통한 신경조절요법(neuromodulation) 등 비약물적 치료도 시도되고 있어 향후 본태떨림에 효과적인 치료 선택권이 늘어날 것으로 기대된다.^{8,9}

KEY POINTS

- 떨림 환자의 경우 신경학적 진찰에서 떨림의 특성을 확인하고, 떨림 이외 다른 신경계 이상 소견이 동반되는지 확인하는 것이 필수적이다.
- 활동떨림만 단독으로 발생한 경우라면, 생리적떨림이 항진된 원인을 감별해야 한다.
- 본태떨림 치료로는 propranolol과 primidone이 가장 효과적이다(level A evidence). 환자의 나이와 기저질환을 고려하여 적절한 약물 선택이 필요하다.

Table 2. Diagnostic criteria of classic essential tremor⁴

Inclusion criteria
1. Isolated tremor syndrome of bilateral upper limb action tremor
2. At least 3 years' duration
3. With or without tremor in other locations (e.g., head, voice, or lower limbs)
4. Absence of other neurological signs, such as dystonia, ataxia, or parkinsonism
Exclusion criteria for ET and ET plus
1. Isolated focal tremors (voice, head)
2. Orthostatic tremor with a frequency >12 Hz
3. Task- and position-specific tremors
4. Sudden onset and step-wise deterioration

ET; essential tremor, ET plus; essential tremor plus.

Supplementary material.

Video. The patient shows postural tremor and intention tremor in both hands and is more severe on the left. (<https://doi.org/10.17340/jkna.2019.2.24.v.01>)

REFERENCES

1. Soumya S, Sanjay P. Approach to a tremor patient. *Ann Indian Acad Neurol* 2016;19:433-443.
2. Busenbark K, Barnes P, Lyons K, Ince D, Villagra F, Koller WC. Accuracy of reported family histories of essential tremor. *Neurol* 1996;47:264-265.
3. Louis ED, Blair F, Steven F, Livia FB, Ming XT, Ruth O. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol* 2001;49:761-769.
4. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallet M, Louis ED, et al. Consensus statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the international Parkinson and movement disorder society. *Move Disord* 2018;33:75-87.
5. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010;25:534-541.
6. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Okun MS, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol* 2011;77:1752-1755.
7. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van So-meren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000;342:461-468.
8. Chang WS, Jung HH, Kweon EJ, Zadicario E, Rachmilevitch I, Chang JW. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:257-264.
9. Lin PT, Ross EK, Chidester P, Rosenbluth KH, Hamner SR, Wong SH, et al. Noninvasive neuromodulation in essential tremor demonstrates relief in a sham-controlled pilot trial. *Move Disord* 2018;33:1182-1183.
10. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005;4:866-876.