#### 역학 · 관리보고서 2

# 2016~2019년 크로이츠펠트-야콥병 발생 현황

질병관리본부 감염병관리센터 인수공통감염병관리과 이신영, 이지연, 박숙경, 김미영\*

\*교신저자: km1209@korea.kr, 043-719-7120

#### 초 톡

크로이츠펠트-아콥병(Cruetzfeldt-Jacob Disease, CJD)은 비정상적인 변형 프리온으로 인해 진행성 뇌기능장애를 초래하는 신경퇴행성 질환으로, 본 원고는 2016년부터 2019년까지 신고된 크로이츠펠트-아콥병 환자의 역학적 및 임상적 특성 분석 결과이다.

최근 4년간(2016~2019년) 크로이츠펠트-아콥병 환자는 총 188명이 신고·보고되었으며, 연령별로는 60~70대가 122명(64.9%), 성별로는 여성이 109명(58%), 지역별로는 경기도 45명(25.0%) 및 서울시 43명(22.9%)으로 많았다.

부검으로 확인된 확진환자가 1.6%(3명)이었으며, 추정환자 179명(95.2%), 의심환자 6명(3.2%) 이었다. 크로이츠펠트-야콥병 유형별로는 산발성 165명(87.8%), 유전형 23명(12.2%)이며, 의인성 및 변종은 보고되지 않았다. 산발성 환자의 중위연령은 67세(범위 35~93세), 발병부터 사망까지 평균 이환기간은 4개월(범위 2~11개월)이었다. 임상증상은 소뇌 기능장애가 125명(66.5%)으로 가장 많았다.

크로이츠펠트-아콥병은 치명적이나 아직까지 치료방법이 없는 질환으로 조기발견을 위해서는 적극적이고 지속적인 감시와 함께 수술 기구 등을 통해 전파되지 않도록 철저한 감염관리가 필요하다.

주요 검색어: 크로이츠펠트-야콥병, 변종 크로이츠펠트-야콥병, 프리온

# 들어가는 말

사람에서 발병하는 대표적인 프리온 질환인 크로이츠펠트-아콥병(Cruetzfeldt-Jacob Disease, CJD)은 감염경로에 따라 크게 산발성(Sporadic CJD), 유전형(Genetic forms of CJD), 획득형(Acquired forms of CJD)으로 구분된다. 이 중 산발성 CJD가 85~90%를 차지하며 일반인구 중 자연적인 돌연변이에 의해 발생한다. 유전형은 병원성 RPNP 유전자 돌연변이와 관련이 있으며, 유전적 소인에 따라 발병하는 유전형 CJD(gCJD), 가족성 치명성 불면증(FFI), 게르트만-스트로이슬러-샤인케르 증후군(GSS) 등이 있다. 획득형에는 식인 의식이 있는 원주민에서 발생한 쿠루(Kuru), CJD 감염 조직에 접촉하여 발생하는 의인성 CJD, 변형 프리온의 경구 섭취를 통해 발생하는 변종 CJD가 포함되어 있다11-31.

이 질환들은 감염된 뇌 조직에 병변이 생기는 신경질환으로,

이급성 진행성 치매, 특징적인 주기성 뇌파소견을 보이고 대부분의 환자들은 증상이 서서히 시작되어 수주 내지 수개월에 걸쳐 점차 진행되는 신경학적 증상 등을 보인다. 거의 모든 환자들은 임상진단 후 1년 이내에 사망에 이르게 된다.

우리나라는 영국에서 변종 크로이츠펠트-야콥병이 최초로 보고되었던 1996년과 2000년에 두 차례 전국의 모든 신경과 수련병원을 대상으로 능동감시를 시행하여 총 100명의 환자를 확인한 바 있다. 이후 「감염병 예방 및 관리에 관한 법률」에 따라 2001년부터 크로이츠펠트-야콥병을 법정감염병에 포함하여 신경과 전문의가 있는 병원 중심의 표본감시를 2010년까지 운영하였으며, 2011년부터는 환자를 진단한 모든 의료기관에서 신고하는 전수감시체계로 전환하였다[10]. 우리나라는 노인인구의 증가와 진단방법의 발달 등으로 의심환자수가 증가하면서 다른 퇴행성질환과함께 꾸준히 발생이 보고되고 있다. 이 글에서는 최근 4년간(2016~2019년) 법정감염병 감시체계를 통해 신고·보고된 크로이츠펠트-야콥병의 임상·역학적 특성 분석 결과를 기술하고자 한다. 성별로는 여성이 109명(58.0%)이고, 환자의 평균 연령은 66세(범위 36~93세)로 60~70대가 전체의 64.9%였다(표 2).

지역별로는 경기 45명(25.0%), 서울 43명(22.9%), 부산 13명(6.9%) 순으로 발생 보고가 많았고, 크로이츠펠트-야콥병 관련으로 사망한 환자는 총 28명이었다(표 3).

## 몸 말

### 1. 인구학적 특성

2016~2019년 동안 총 188명의 크로이츠펠트-아콥병 환자가 신고·보고되었으며, 평균 10만 명당 발생률은 0.09명이다(표 1).

### 2. 역학적 특성

최근 4년(2016~2019년)간 진단검사 결과 및 임상적 특징 등을 바탕으로 한 역학조사 결과, 확진환자 3명(1.6%), 추정환자 179명(95.2%), 의심환자 6명(3.2%)이었다. 유형별로는 산발성

#### 표 1. 2016~2019년 연도별 크로이츠펠트-야콥병 환자 신고 현황

단위:명

	합계	2016	2017	2018	2019
환자수	188	43	38	54	53
10만 명당 발생률	0.09	0.08	0.07	0.10	0.10

#### 표 2. 2016~2019년 연령별, 성별 크로이츠펠트-야콥병 환자 신고 현황

단위 : 환자수(%)

		합계	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~89	≥ 90
T4 7 II	건수	188	2	12	36	60	62	15	1
전체	(%)	(100.0)	(1.1)	(6.4)	(19.1)	(31.9)	(33.0)	(8.0)	(0.5)
1.6	건수	79	1	1	19	29	25	4	0
남	(%)	(42.0)	(0.5)	(0.5)	(10.1)	(15.4)	(13.3)	(2.1)	_
0.1	건수	109	1	11	17	31	37	11	1
여	(%)	(58.0)	(0.5)	(5.9)	(9.0)	(16.5)	(19.7)	(5.9)	(0.5)

#### 표 3. 2016~2019년 지역별 크로이츠펠트-야콥병 환자 신고 현황

단위 : 환자수(%)

구분	전체	서울	부산	대구	인천	광주	대전	울산	경기
МА	188	43	13	8	7	4	6	4	47
생존	(100.0)	(22.9)	(6.9)	(4.3)	(3.7)	(2.1)	(3.2)	(2.1)	(25.0)
사망	28	1	7	3	0	1	0	2	1
구분	강원	충북	충남	전북	전남	경북	경남	제주	세종
МХ	5	5	6	10	5	11	12	0	2
생존	(2.7)	(2.7)	(3.2)	(5.3)	(2.7)	(5.9)	(6.4)	(0.0)	(1.1)
사망	6	1	0	1	1	3	1	0	0

표 4. 2016~2019년 환자분류 및 유형별 크로이츠펠트-야콥병 환자 현황

단위 : 환자수(%)

	합계	산발성CJD	의인성CJD	유전형CJD	변종CJD
합계	188 (100.0)	165 (87.8)	-	23 (12.2)	-
확진환자	3 (1.6)	3 (1.8)	_	_	_
추정환자	179 (95.2)	156 (94.5)	-	23 (100.0)	-
의심환자	6 (3.2)	6 (3.6)	_	_	_

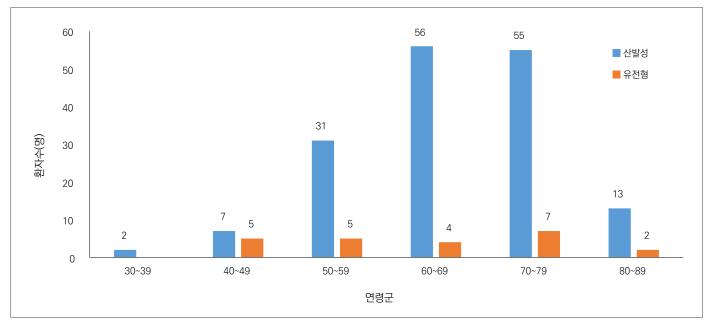


그림 1. 2016~2019년 연령군별·유형별 크로이츠펠트-야콥병 환자 현황

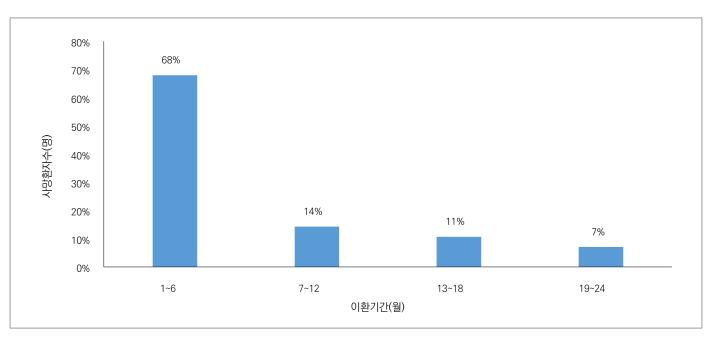


그림 2. 2016~2019년 크로이츠펠트-야콥병 관련 사망자의 평균 이환기간

표 5. 2016~2019년 신고환자에서 확인된 PRNP 돌연변이 현황

병원성 <i>PRNP</i> 유전자 돌연변이	질병명	환자수(%)
M232R		6 (26.1)
V180I	유전형CJD(gCJD)	5 (21.7)
E200K		4 (17.4)
D178N	가족성 치명성 불면증(FFI)	4 (17.4)
P102L	게르스트만-스트로이슬러-샤인케르 증후군(GSS)	4 (17.4)
합계		23 (100)

표 6, 2016~2019년 크로이츠펠트-야콥병 신고 환자의 진단적 특성

특성	환자수*(%)
사망 시 부검조직에서 프리온 검출	3 (1.6)
전형적인 뇌파 검사소견	75 (39.9)
뇌척수액에서 14-3-3 단백 검출	155 (82.4)
뇌 자기공명 확산강조영상(DWI) 또는 액체감쇄역전회복영상 (FLAIR)에서 고신호강도	128 (68.1)
적어도 2개 이상의 피질	124 (66.0)
미상핵과(또는) 피각	29 (15.4)
미상핵과(또는) 피각, 적어도 2개 이상의 피질	24 (12.8)

<sup>\*</sup> 중복 진단

165명(87.8%), 유전형 23명(12.2%)이었으며, 의인성 및 변종 크로이츠펠트-야콥병 환자는 보고되지 않았다(표 4).

크로이츠펠트-야콥병 환자의 발병 시 연령은 산발성 중위연령 67세(범위 35~93세), 유전형 중위연령 63세(범위 36~87세)였으며(그림 1), 크로이츠펠트-야콥병 관련 사망자 총 28명의 발병부터 사망까지의 평균 이환기간은 4개월(1~22개월)이며, 발병 후 6개월 이내에 사망한 경우가 19명(68%)이고, 7~12개월 이후 사망자는 4명(14%), 13~18개월 이후 사망자는 3명(11%), 19~24개월 이후 사망자는 2명(7%) 이었다(그림 2).

크로이츠펠트-야콥병 환자 23명에서 확인된 유전자돌연변이 유형은 유전형 크로이츠펠트-야콥병(gCJD)에 해당하는 M232R, V1801, E200K 유형이 15명(65.2%)으로 가장 많았고, 가족성치명성불면증 돌연변이 유전자(D178N) 및 게르스트만-스트로이슬러-샤인케르 증후군 돌연변이 유전자(P102L)는 각각 4건(17.4%)씩 확인되었다(표 5).

산발성 크로이츠펠트-야콥병 환자 165명의 진단적 특징을 보면, 사망자 3명(1.6%)은 부검을 실시하였으며 모두 뇌 조직에서 프리온이 검출되었다. 75명(39.9%)에서 전형적인 뇌파 검사소견(periodic sharp wave complexes, PSWC)을 보였고, 155명(82.4%)의 뇌척수액에서 14-3-3 단백질이 검출되었다. 뇌 자기공명확산강조영상(Diffusion-wight imaging, DWI) 또는 액체감쇄역전회복(Fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)에서 128명(68.1%)에서 고신호 강도를 보였으며, 두 개 이상의 피질(cortex), 미상핵 및 피각에 모두 고신호 강도를 보인 경우는 24명(12.8%)이었다(표 6).

크로이츠펠트-야콥병 환자의 임상증상으로는 전체 환자 188명 중 보행장애 및 보행실조를 보이는 소뇌 기능장애가 125명(66.5%)으로 가장 많았으며, 위약감 등의 추체로 증상은 84명(44.7%) 및 추체외로 증상은 96명(51.1%), 간대성 근경련 87명(46.3%), 시각장애 62명(33.0%) 및 무동성 무언증 38명(20.2%)이었다. 정신 증상으로는 우울 38명(20.2%)이 가장 많았으며, 불안

표 7. 2016~2019년 크로이츠펠트-야콥병 신고 환자의 임상적 특성

특	성	환자수*(%)
간대성 근경련		87 (46.3)
시각장애		62 (33.0)
	시각 흐림	26 (13.8)
	복시	19 (10.1)
	착시	16 ( 8.5)
	시각 결손	10 ( 5.3)
	시각실인증	4 ( 2.1)
소뇌 기능장애		125 (66.5)
	보행장애	102 (54.3)
	보행실조	69 (36.7)
추체로 증상		84 (44.7)
	위약감 및 마비	56 (29.8)
	심부건반사 항진	20 (10.6)
	경직	14 ( 7.4)
	바빈스키 증후	9 ( 4.8)
추체외로 증상		96 (51.1)
	진전	49 (26.1)
	경축	36 (19.1)
	운동완만	25 (13.3)
	근긴장이상	13 ( 6.9)
	운동이상증	12 ( 6.4)
	무도증	3 ( 1.6)
무동성 무언증		38 (20.2)
정신증상		78 (41.5)
	우울	38 (20.2)
	불안	32 (17.0)
	환각	27 (14.4)
	망상	17 ( 9.0)
	무감동	10 ( 5.3)

<sup>\*</sup> 중복 응답

32명(17.0%), 환각 27명(14.4%), 망상 17명(9.0%) 및 무감동 10명(5.3%) 순이었다(표 7).

### 맺는 말

2016년부터 2019년까지 최근 4년간 총 188명의 크로이츠펠트-야콥병 환자가 신고되었으며, 신고된 환자의 87.8%가 산발성이었고, 평균 연령은 66세(범위 35~93세), 질환 관련 사망 환자의 68%가 발병 후 6개월 이내에 사망하였다. 전 세계적으로 특별한 이유 없이 발생하는 산발성 크로이츠펠트-야콥병 환자는 전체 크로이츠펠트-야콥병 환자의 85% 정도로 가장 흔하게 발생하는 유형으로 연간 발생률은 인구 백만 명당 1~2명이며. 평균 발병 연령은 60~70세. 발병 후 대부분 1년 이내에 사망하는 것으로 알려져 있으며, 이는 국내 크로이츠펠트-야콥병의 특성과도 유사한 것을 알 수 있었다[4,5,8]. 유전형에서 확인된 프리온 단백질 유전자는 5개 유형으로 이 가운데 M232R이 가장 많았으며, 진단·신고기준에 따라 가족성 치명성 불면증 및 게르스트만-스트로이슬러-샤인케르 증후군에 해당하는 유전자도 소수에서 확인되었다[12].

크로이츠펠트-야콥병 환자가 경험하는 임상증상으로는 보행 장애, 간대성 근경련, 위약감 및 진전 등이 흔하게 나타났다. 본 조사 대상자 가운데 크로이츠펠트-야콥병 특이 뇌파 소견을 보인 경우는 39.9%, 뇌 영상에서는 68.1%가 진단기준에 부합한 고신호 강도를 보였으며, 82.4%에서 뇌척수액을 이용한 14-3-3 단백질이 검출되었다[11].

크로이츠펠트-야콥병 진단 검사로는 뇌파, 뇌 영상, 뇌척수액 14-3-3 단백질 검사 및 유전형 여부를 확인하기 위한 프리온 유전자 돌연변이 검사가 이용되며, 확진을 위해서는 뇌 조직에 대한 생검 및 사망 후 부검이 필수적이다[9]. 그러나 본 조사에서는 사망자 28명 중 3명에 대해서만 확인 진단을 위한 부검이 이루어져 낮은 부검율을 보였다. 국외의 경우도 부검율이 낮으며 국가마다 차이를 보이는데[7], 그 이유로는 부검 비용의 증가, 소송에 대한 두려움 및 부검 조직을 다루는 과정에서 감염가능성 등을 우려하여 부검보다는 최신 진단기법을 이용한 임상적인 진단을 선호하기 때문인 것으로 보고되고 있다[8].

본 조사대상에서는 병원체에 오염된 뇌하수체 추출 성장호르몬의 주입이나 프리온 질환으로 사망한 환자의 각막 및 뇌경막 이식수술 및 의료 행위 과정에서 오염된 의료기구에 의해 발생하는 의인성은 발생하지 않았다. 또한, 변종은 소해면양뇌병증(bovine spongiform encephalopathy, BSE)에 감염된 소의 위험부위(specified risk material, SRM)<sup>1)</sup>를 섭취하여 발생하는 것으로 추정하고 있는데, 아직까지 국내 발생은 없다[1,2,10,11]. 의료기관에서는 크로이츠펠트-야콥병(의심)환자를 관리하는 과정에서 전파되지 않도록 철저한 감염관리 준수가 필요하며. 정확한 진단을 위해 진단에 필요한 필수 검사가 누락되지 않도록 세심한 주의가 필요하다.

### 감사의 글

본 보고서는 CJD부검센터에서 수행한 부검결과 및 질병관리본부 세균분석과와 한국 CJD 진단센터에서 수행한 뇌척수액 14-3-3단백 검사 및 PRNP 변이검사 결과를 활용하였습니다.

#### ① 이전에 알려진 내용은?

국내 크로이츠펠트-야콥병 환자는 표본감시 기간(2001~2010년) 동안 연평균 18,5명(5~30명) 발생하였고. 이 중 산발성이 178명(96.2%)으로 가장 많았으며 유전형은 3.2%이었다. 의료감염으로 발생하는 의인성은 2건으로 2010년과 2011년에 각각 한 건씩 발생하였다.

#### ② 새로이 알게 된 내용은?

2016~2019년까지 188명이 크로이츠펠트-야콥병 환자로 신고되어 전수에 대한 역학조사를 실시한 결과 산발성이 87.8%로 가장 많았으며, 유전형은 12.2%가 발생하여 표본감시 기간에 비해 다소 증가하는 추세를 보였다. 의인성은 2011년 이후 추가 발생은 없었으며, 변종은 아직까지 국내 발생은 없다.

#### ③ 시사점은?

크로이츠펠트-야콥병 및 변종 크로이츠펠트-야콥병 환자를 조기 발견하기 위한 지속적인 감시 및 프리온에 오염된 의료기구 등을 통해 전파되지 않도록 철저한 감염관리가 필요하다.

- 10. 질병관리본부. 2020. 2020년도 크로이츠펠트-야콥병 관리지침.
- 11. https://www.cdc.gov/prions/CJD/clinical-pathologiccharacteristics.html.
- 12. 질병관리본부. 2019. 2019년 법정감염병 진단·신고기준.

# 참고문헌

- 1. WHO. 2000. WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies.
- 2. WHO, 2001. The Revision of the Surveillance Case Definition for Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD).
- 3. Uttley L. Carroll C. Wong R et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation, Lancet Infect Dis. 2020;20:e2-e10.
- 4. Australian government, CJD surveillance in Australia: update to December 2017,
- 5. UK, CJD surveillance in the UK, 27th annual report 2018.
- 6. Louie JK, et al. Barrier to CJD autopsies, California. Emerg Infect Dis. 2004 Sep.;10(9):1677-1680.
- 7. de Pedro-Cuesta J, et al. Human TSEs in eleven countries: diagnostic pattern across time, 1993-2002. BMC Public Health. 2006;10:278
- 8. 김상윤 외. 사람에서 발생하는 프리온 질환들. 대한의사협회지. 2008;51(12):1125-1138.
- 9. 김용선. 프리온 질환. 대한신경과학회지. 2001. 19(1):1-9.

#### **Abstract**

### Surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) Patients in the Republic of Korea, 2016-2019

Lee Shin Young, Lee Ji Yeon, Park Sook Kyoung, Kim Miyoung Division of Control for Zoonotic and Vector borne Disease, KCDC

Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) is a neurodegenerative disorder believed to be caused by an abnormal isoform of cellular glycoprotein known as the prion protein. This report is the result of an analysis of the epidemiological and clinical characteristics of CJD patients, which were notified to the Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC) from 2016 to 2019.

From 2016 to 2019, a total of 188 CJD patients were reported. Of that total, 64.9% (n=122) were between 60 to 70 years of age and 58% (n=109) were female. Cases were reported in each province with 25% (n=45) reported in Gyeonggi Province and 22.9% (n=43) reported in Seoul Metropolitan City. Across all province, 1.6% (n=3) were confirmed by autopsy, 95.2% (n=179) were probable cases, and 3.2% (n=6) were possible cases. By types of CID, sporadic CID accounted for 87.8% (n=165) of the cases; genetic CJD accounted for 12.2% (n=23) with 0 cases of both iatrogenic and variant CJD. The median age of onset for sporadic CID was 67 years (ages 35 to 93), and the average duration of the disease until death was approximately 4 months (2 to 11 months). About 66.5% (n=125) of those with CJD had cerebellar dysfunction.

CID is a fatal and incurable disease. This reported concluded that CID requires active and continuous surveillance for early detection, and infection control to prevent its transmission through surgical equipment contaminated with prion.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob Disease (CID), Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCID), Prion, Transmissible Spongiform Encephalopathy

Table 1. Reported cases of Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) by year, 2016-2019

Unit: N (%)

	Total	2016	2017	2018	2019
Coope	188	43	38	54	53
Cases	(100.0)	(22.9)	(20.2)	(28.7)	(28.2)
Incidence per 100,000 population	0.09	0.08	0.07	0.10	0.10

Table 2. Reported cases of Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) by age group and gender, 2016-2019

Unit: N (%)

	Total	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥ 90
T	188	2	12	36	60	62	15	1
Total	(100.0)	(1.1)	(6.4)	(19.1)	(31.9)	(33.0)	(0.8)	(0.5)
Marta	79	1	1	19	29	25	4	0
Male	(42.0)	(0.5)	(0.5)	(10.1)	(15.4)	(13.3)	(2.1)	-
	109	1	11	17	31	37	11	1
Female	(58.0)	(0.5)	(5.9)	(9.0)	(16.5)	(19.7)	(5.9)	(0.5)

Table 3. Reported cases of Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) by province, 2016-2019

Unit: N (%)

	Total	Seoul	Busan	Daegu	Incheon	Gwangju	Daejeon	Ulsan	Gyeonggi
0	188	43	13	8	7	4	6	4	47
Cases	(100.0)	(22.9)	(6.9)	(4.3)	(3.7)	(2.1)	(3.2)	(2.1)	(25.0)
Deaths	28	1	7	3	0	1	0	2	1
	Gangwon	Chungbuk	Chungnam	Jeonbuk	Jeonnam	Gyeongbuk	Gyeongnam	Jeju	Sejong
0	5	5	6	10	5	11	12	0	2
Cases									
	(2.7)	(2.7)	(3.2)	(5.3)	(2.7)	(5.9)	6.4)	(0.0)	(1.1)

Table 4. Distribution of Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) by classification and type, 2016-2019

Unit: N (%)

	Total	Sporadic	Latrogenic	Genetic	Variant
Total	188 (100.0)	165 (87.8)	_	23 (12.2)	-
Definite	3 (1.6)	3 (1.8)	-	-	-
Probable	179 (95.2)	156 (94.5)	_	23 (100.0)	_
Possible	6 (3.2)	6 (3.6)	-	-	-

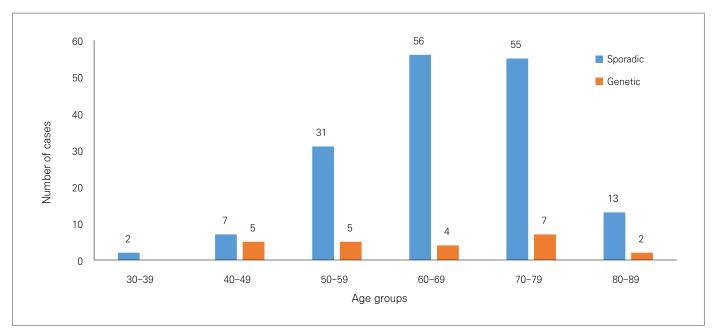


Figure 1. Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) types by age group, 2016-2019

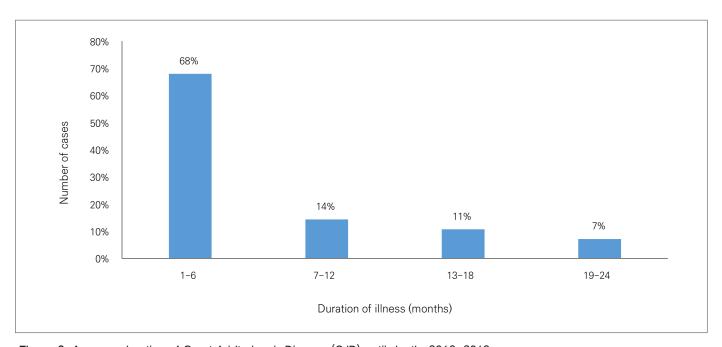


Figure 2. Average duration of Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) until death, 2016-2019

Table 5. Prion protein gene (PRNP) mutation variation identified in cases with human prion disease, 2016-2019

Unit: N (%)

Mutation	Classification	N (%)
M232R		6 (26.1)
V1801	Genetic CJD	5 (21.7)
E200K		4 (17.4)
D178N	Fatal familial Insomnia (FFI)	4 (17.4)
P102L	Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome (GSS)	4 (17.4)

Table 6. Diagnostic features of Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) cases, 2016-2019

Features		N* (%)
Presence of prion in autopsy tissue at death		3 (1.6)
Periodic sharp waves complexes on electroencephalography		75 (39.9)
Positive findings of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid		155 (82.4)
High signal in magnetic resonance imaging brain scan		128 (68.1)
	at least two cortical regions	124 (66.0)
	caudate nucleus or/and putamen	29 (15.4)
	caudate nucleus or/and putamen, at least two cortical regions	24 (12.8)

<sup>\*</sup> Multiple diagnostic tests performed

Table 7. Clinical features of Creutzfeldt-Jacob Disease(CJD) cases, 2016-2019

Characteristics		N (%)
Myoclonus		87 (46.3)
Visual disorder		62 (33.0)
	blurred vision	26 (13.8)
	diplopia	19 (10.1)
	visual illusion	16 (8.5)
	visual defect	10 (5.3)
	visual agnosia	4 (2.1)
Cerebral disorder		125 (66.5)
	gait imbalance	102 (54.3)
	ataxia	69 (36.7)
Pyramidal sign		84 (44.7)
	weakness & paralysis	56 (29.8)
	hyperactive DTR 3+	20 (10.6)
	spasticity	14 (7.4)
	Babinski's sign	9 (4.8)
Extrapyramidal		96 (51.1)
	tremor	49 (26.1)
	rigidity	36 (19.1)
	bradykinesia	25 (13.3)
	dystonia	13 (6.9)
	dyskinesia	12 (6.4)
	chorea	3 (1.6)
Akinetic mutism		38 (20.2)
Psychiatric Sx		78 (41.5)
	depression	38 (20.2)
	anxiety	32 (17.0)
	hallucination	27 (14.4)
	delusion	17 (9.0)
	apathy	10 (5.3)
	withdrawal	1 (0.5)

<sup>\*</sup>multiple symptoms and signs were reported