

운동신경세포병을 동반한 심한 기억상실성 치매

부산대학교 의과대학 신경과학교실, 핵의학교실^a, 성균관대학교 의과대학 신경과학교실^b,
울산대학교 의과대학 핵의학교실^c, 신경과학교실^d

김은주 안보영 김대성 김성장^a 나덕렬^b 김재승^c 이재홍^d

Severe Amnestic Dementia With Motor Neuron Disease

Eun-Joo Kim, MD, Bo-Young Ahn, MD, Dae-Seong Kim, MD, Seong-Jang Kim, MD^a,
Duk L. Na, MD^b, Jae Seung Kim, MD^c, Jae-Hong Lee, MD^d

Department of Neurology, Department of Nuclear Medicine^a, Pusan National University School of Medicine and Medical Research Institute, Busan, Korea; Department of Neurology^b, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea; Department of Nuclear Medicine^c, Department of Neurology^d, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Motor neuron disease (MND) and frontotemporal dementia often appear together. We report on a 74-year-old woman who presented with a 18-month history of memory deterioration and MND. Her initial clinical diagnosis was probable Alzheimer's disease (AD) coexisting with MND. We conducted ¹¹C-labeled Pittsburgh Compound-B positron-emission tomography (¹¹C-PIB PET) to discriminate AD from other degenerative dementia, the results from which were negative for amyloid deposition.

J Korean Neurol Assoc 27(1):64-67, 2009

Key Words: Motor neuron disease, Alzheimer's disease, ¹¹C-labeled Pittsburgh Compound-B positron-emission tomography (¹¹C-PIB PET)

운동신경세포병(motor neuron disease)은 운동원신경의 점진적인 퇴행을 특징으로 하는 질환이다. 최근 운동신경세포병 환자들의 약 30~50%에서 집행기능장애와 같은 이마엽형 인지 기능장애가 동반됨이 보고되었다. 그리고 이 중 10~20%는 이마관자엽치매(frontotemporal dementia)의 임상적 진단 기준에 부합하였다.¹ 이와 함께 이마관자엽치매 환자의 약 10~15%에서 운동신경세포병이 동반됨이 보고되어, 이마관자엽치매-운동신경세포병(frontotemporal dementia with motor neuron disease)은 중요한 임상 질환군으로 자리매김하고 있다.²

이에 반하여 운동신경세포병에서 알츠하이머병(Alzheimer's disease)이 공존한 예에 대한 보고는 극히 드물다.^{3,4} 저자들은 임상적으로 심한 기억력 저하와 다발성 인지 기능 장애를 보여 전형적인 알츠하이머병으로 진단된 환자에서 동시 발현된 운동신경세포병을 경험하였다. 알츠하이머병에 대한 보다 정확한 임상 진단을 위하여 ¹⁸F-FDG-PET (¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography)과 ¹¹C-PIB PET (¹¹C-labeled Pittsburgh Compound-B positron emission tomography)을 촬영하였고 PIB 음성 결과를 얻어 이에 대해 보고하는 바이다.

Received August 25, 2008 Revised October 16, 2008
Accepted October 22, 2008

* Jae-Hong Lee, MD

Department of Neurology, Asan Medical center
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3446 Fax: +82-2-474-4691
E-mail: jhlee@amc.seoul.kr

* This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A050079).

증례

74세 오른손잡이 여자가 서서히 발생하여 진행되는 양측 상하지의 근육위약감으로 2008년 1월 본원 신경과에 내원하였다. 환자의 근육위약은 2007년 가을 무렵부터 양측 상지 근위부에서 시작하였고, 양측 하지의 근경련이 자주 동반되고 있었다. 내원 당시 신경학적 검사상 뇌신경은 정상이었다. 근력은 양측

상지 원위부 2/5, 양측 상지 근위부 4/5였고, 양측 하지 근위부 4+/5, 양측 하지 원위부는 5/5였으며, 감각장애는 없었다. 깊은 힘줄반사가 우측 두갈래근과 양측 세갈래근에서 소실되어 있었고, 좌측 두갈래근과 양측 무릎에서 저하되어 있었으나, 양측 발목반사는 정상이었다. 양측에서 Babinski 징후는 양성이었다. 신경전도와 근전도 검사 결과 우측 정중신경에서 복합근육 활동전위(compound muscle action potential)가 소실되어 있었고, 양측 상하지 근육과 첫 번째 흉부척추옆근육에서 섬유자발전위(fibrillation potential), 양성예파(positive sharp wave), 높은 진폭과 긴 지속 시간의 운동단위전위(motor unit potential)와 감소된 간섭현상(interference pattern)을 보였다. 제1 등쪽사이근육(first dorsal interosseous muscle)을 비롯한 수부 근육과 하지 근육에서 근육위축이 있었고, 근육다발 수축전위(fasciculation potential)가 관찰되었다. 경부 척수와 신경뿌리 병변 유무를 확인하기 위해 목뼈 MRI를 하였으나 이

상은 없었다. 임상적으로는 운동신경세포병에 타당하다고 여겨 약물 치료를 하며 경과를 관찰하던 중, 보호자가 환자의 기억력 저하에 대해 지속적으로 호소하여 2008년 3월 치매 전문 신경과 의사에게 의뢰되었다.

환자의 기억력은 2006년 가을경부터 나빠지기 시작하였고, 점차 심해져 2008년 3월경에는 돌아서면 잊어버리는 정도였다. 신경과 외래 내원 당일, 아침 기상 시간과 병원으로 출발한 시간을 2-3시간 이후로 잘못 알았고, 아침 식사를 한 사실을 기억하지 못하였다. 지난 일주일 사이에 있었던 중요한 일들에 대하여 힌트를 줘도 생각해 내지 못했고, 약 3시간 동안 신경심리 검사를 받은 후 다음 날 검사지를 알아보기 못하고 검사 내용도 기억하지 못하였다. 과거의 일들은 비교적 기억을 하는 편이지만, 시간이나 횟수를 틀리게 말하거나 과장되게 진술했다.

본인의 생각을 이야기하고, 상대의 말을 이해하는 등의 언어 능력에는 문제가 없었다. 2007년 양측 상하지의 근육위축이

Table. Results of neuropsychological test

Tests	Results
Attention	
Digit span forward/backward	6/4
Language & related functions	
Spontaneous speech	FL
Comprehension	NL
Repetition	15/15
K-BNT	20/60 (0.38%ile)
Reading/Writing	NL/NL
Calculation	9/12
Finger naming/Body part identification	NL
Right-left orientation	NL
Ideomotor/buccofacial praxis	2/5, 5/5
Visuospatial functions	
Interlocking pentagon/Copy of Rey-CFT	AB/8
Memory	
Seoul Verbal Learning Test-free recall (1st/2nd/3rd trial/ 20 min delayed recall/recognition score)	2/3/4/0/3
Rey-CFT copy/immediate recall/ 20 min delayed recall /recognition score	8/3.5/0/6
Frontal/executive function	
Contrasting program/ Go-no-go test	NL/NL
Fist-edge-palm	BL
Alternating hand movement	NL
Luria loop	NL
Alternating square & triangle	NL
Word fluency: Category items (animal/supermarket)	5/1
Word fluency: Letter (ㄱ/ㅇ/ㅈ)	1/0/2
Stroop (word reading, color reading)	109/112, 74/112
K-MMSE	21/30
CDR/GDS/KDSQ/S-IADL/Barthel ADL	1/4/19/32/15
GDS, CGA-NPI	2/30, 6/144

AB; Abnormal, Barthel ADL; Barthel activities of daily living, BL; Borderline, CDR; Clinical dementia rating, CGA-NPI; Caregiver-administered -Neuropsychiatric inventory, FL; Fluent, GDS; Geriatric depression scale, GDS; Global deterioration scale, K-BNT; Korean version of Boston Naming Test, KDSQ; Korean Dementia Screening Questionnaire, K-MMSE; Korean version of Mini-Mental State Examination, NL; Normal, Rey-CFT; Rey Complex Figure Test, S-IADL; Seoul-Instrumental activities of daily living.

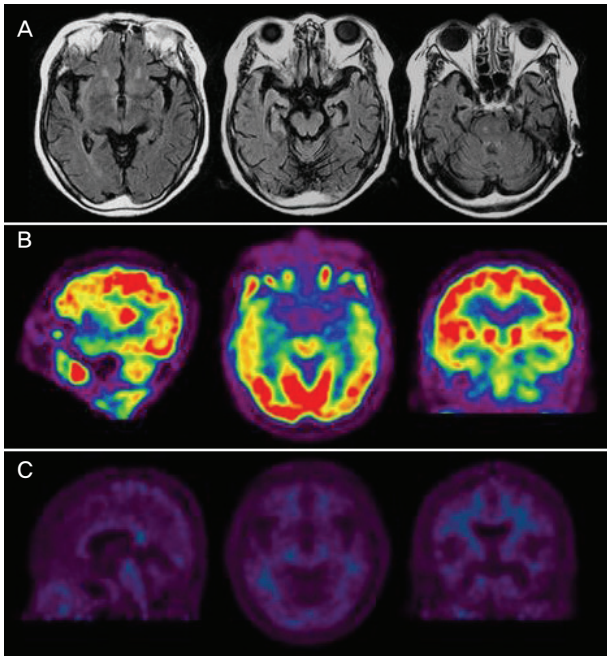


Figure. A. FLAIR axial images show bilateral medial temporal, hippocampal, amygdalar, and insular atrophy. B. Sagittal, axial and coronal sections of ¹⁸F-FDG PET scan demonstrate severe glucose hypometabolism in the bilateral medial temporal areas and mild glucose hypometabolism in the left frontal lobe. C. ¹¹C-PIB PET scan shows no abnormal amyloid uptake in the cerebral cortex.

발생하고 난 후부터 외출 시 남편과 항상 동행하므로 길을 잃은 적은 없었다. 기본적인 일상생활조차 양손의 힘이 저하되어 남편이 모든 일을 도와주었으며, 집안 생활, 취미 생활, 사회 활동 모두 양 상하지 위약으로 인해 지장이 있는 상태였다. 2007년 12월경부터 주위 사람에 대한 흥미를 잃고, 감정 표현이 많이 줄었으며, 스스로 어떤 일을 시작하려고 하지 않는 경향이 생겼으나 보호자가 염려할 정도는 아니었다.

환자는 오른손잡이로 초등학교 졸업의 학력이었다. 보험 설계사 일을 하다가 2006년 봄에 그만두었다. 과거력상 고혈압과 당뇨는 없었고, 흡연력과 음주력도 없었다. 사회력과 가족력에서 이상 소견은 없었다.

일반 혈액 검사, 생화학 검사, 소변 검사, 매독혈청 검사, 비타민 B₁₂ 외 염산 검사와 갑상선기능 검사는 정상하였고, Apo E genotyping은 E3/E3이었다.

한국판 간이정신상태 검사(K-MMSE) 점수는 21/30점이었다. 시간에 대한 지남력은 계절을 제외한 나머지 네 문항에서 대답을 하지 못하였고, 장소에 대한 지남력을 묻는 항목에서는 병원의 이름을 말하지 못하였다. 세 단어 기억 회상에서 세 가지 모두를 대답하지 못하였고 오각형 겹쳐그리기에서는 사각형과

오각형을 겹쳐 그렸다. 환자의 전반적인 인지기능을 검사하기 위해 신경심리 검사를 실시하였다. 그 결과 언어적 기억력 저하, 시공간 기능 저하와 시각적 기억력 저하, 이름대기 장애와 실행증이 관찰되었다. 통제단어연상에서 낮은 점수를 얻은 것을 제외하고는 이마엽 기능은 비교적 유지되어 있었다(Table). 치매임상평가척도(Clinical Dementia Rating; CDR)는 1(CDR 기억점수 2), 치매단계평가척도(Global Deterioration scale)는 4였다. 환자는 임상적으로 NINCDS-ADRDA 진단 기준의 추정(probable) 알츠하이머병에 해당하였다.

2007년 MRI에서는 심한 양측 안쪽관자엽과 해마의 위축, 양측 뇌섬(insula)과 양측 편도핵(amygdala)의 위축이 있었고(Fig. A), 심부백색질과 뇌실주위백색질의 미세혈관병증이 관찰되었다. 2008년 4월 ¹⁸F-FDG-PET 결과 양측 관자엽, 특히 안쪽관자엽의 포도당대사 저하가 현저하였고 좌측 이마엽에서 경한 포도당대사 저하가 있었다(Fig. B). 2008년 6월 ¹¹C-PIB PET을 하였고, 대뇌 피질에 ¹¹C-PIB과 결합하는 아밀로이드판(amyloid plaque)은 전혀 관찰되지 않았다(Fig. C).

고찰

상기 환자는 내원 6개월 전부터 양측 상지에서 하지로 진행되는 근위약이 있었고, 병력, 신경학적 검사와 신경생리 검사 등을 통하여 운동신경세포병으로 진단되었다. 운동신경세포병 증상이 나타나기 약 1년 전부터 서서히 진행된 기억장애가 있었는데, 자세한 병력 청취와 신경심리 검사를 통하여 기억장애를 비롯한 다발성 인지장애가 확인되었다. 뇌 구조적 및 기능적 영상에서 양측 안쪽관자엽의 위축과 포도당대사저하가 관찰되어 임상적으로 추정 알츠하이머병에 해당하였다.

현재까지 보고된 알츠하이머병-운동신경세포병(Alzheimer's disease with motor neuron disease)의 증례는 극히 드물지만 보고된 증례는 모두 사망 후 뇌 부검을 통하여 확진된 경우였다.^{3,4} ¹¹C-PIB은 베타아밀로이드 친화성을 지니는 방사선 표지자로, ¹¹C-PIB을 이용한 분자생물학적 영상이 알츠하이머병 임상 진단의 민감도를 높일 수 있음이 보고되고 있다.⁵ 우리나라에서는 뇌 조직 검사에 의한 알츠하이머병의 확진이 어려우므로, 알츠하이머병 임상 진단의 정확성을 높이기 위하여 ¹¹C-PIB PET을 실시하였는데, ¹¹C-PIB음성 결과를 얻었다. 즉, 본 증례의 치매는 알츠하이머병의 병리 소견에서 기인한 것이 아니라고 할 수 있다. 임상 양상은 전형적인 알츠하이머병에 부합되지만 ¹¹C-PIB음성 소견을 통해 알츠하이머병의 가능성이 배제된 가운데, 가장 가능성 있는 임상 진단은 비전형적인 이마관자엽치매로 사료된다. 이마관자엽치매의 시작 증상은 성격 변

화와 이상행동이요, 알츠하이머병에 비해 상대적으로 삼화기억이 보존되는 것이 특징이다. 따라서 심한 기억장애가 질환의 초기에 동반되었을 경우 임상적으로 이마관자엽치매의 가능성이 배제되기도 한다. 그러나 이마관자엽치매로 부검 확진된 71명 가운데, 8명이 초기 증상으로 심한 기억장애를 보였다는 연구가 있고, 이들 8명 중 7명은 질환 초기에 본 환자처럼 알츠하이머병으로 진단되었다.⁶ 또한 심한 전향기억상실(anterograde amnesia)로 발현하여 발병 2년 만에 사망한, 부검 확진된 이마관자엽치매 증례도 있다.⁷ 본 환자는 기억장애가 발생한 지 2년 밖에 경과하지 않은 상태이므로, 앞으로 이마관자엽치매에 합당한 이상행동과 성격 변화가 발생할 수 있다. 또한 이마관자엽치매-운동신경세포병이 알츠하이머병-운동신경세포병에 비해 보다 흔한 임상 질환군이라는 점에서도 운동신경세포병이 동반된 비전형적 이마관자엽치매의 가능성이 높다. 심한 기억장애로 발현한 이마관자엽치매 환자 대부분이 50대 혹은 60대 초반 발병으로 72세의 늦은 나이에 발병한 본 환자와는 다른 점은 있으나, ¹¹C-PIB 검사 결과 음성인 것으로 보아 알츠하이머병의 가능성은 희박하리라 여겨진다.

이마관자엽치매-운동신경세포병 환자들은 거의 모든 경우 ubiquitin and TDP-43-positive/tau-negative frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease (FTLD-U with MND)의 병리 소견을 보인다.⁸ 최근 Josephs 등은 FTLD-U with MND환자에서 해마경화증(hippocampal sclerosis)의 빈도를 26%로 보고하였다.⁹ 해마경화증은 해마의 암몬각1(Cornu Ammonis 1; CA1)과 subiculum의 신경소실과 신경아교증(gliosis)을 보이며, 퇴행성치매의 많은 원인 중 하나이다.⁹ 해마경화증이 주된 원인인 치매 환자들의 임상 양상은 알츠하이머병과 비슷하거나 이마관자엽치매와 유사하다는 등 보고된 연구들마다 차이가 있다.¹⁰ 본 환자의 경우 MRI에서 심한 양측 안쪽관자엽의 위축이 관찰되어 해마경화증이 동반되었을 가능성이 충분하여 본 환자의 부검 소견은 FTLD-U with MND 혹은 FTLD-U with MND with hippocampal sclerosis로 예측해 볼 수 있다.

퇴행성 치매의 임상 진단과 병리 진단에 대한 상관 연구들은 두 진단 사이의 불일치를 보고하고 있고, 임상 진단 기준의 수정

보완점을 제시하고 있다. 이와 함께 병리 진단을 바탕으로 한 아형들의 임상 특징, 뇌영상 특징, 생물학적 지표에 관한 비교 연구가 활발히 진행되고 있다. 뇌 부검에 대한 인식이 아직 보편화되지 않은 우리나라에서는 본 증례처럼 ¹¹C-PIB PET과 같은 분자생물학적 영상의 활용이 환자의 병리 진단을 예측하는 데 많은 도움을 줄 수 있을 것이다. 특히 알츠하이머병과 임상적 구분이 쉽지 않은 비전형적인 이마관자엽치매의 경우 ¹¹C-PIB PET이 감별 진단에 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005;65:586-590.
2. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;59:1077-1079.
3. Hamilton RL, Bowser R. Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2004;107:515-522.
4. Rusina R, Sheardová K, Rektorová I, Ridzon P, Kulist'ák P, Matej R. Amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease--clinical and neuropathological considerations in two cases. *Eur J Neurol* 2007; 14:815-818.
5. Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, Racine CA, Mormino EC, Baker SL, et al. ¹¹C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2007;68:1205-1212.
6. Graham A, Davies R, Xuereb J, Halliday G, Kril J, Creasey H, et al. Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain* 2005;128:597-605.
7. Caine D, Patterson K, Hodges JR, Heard R, Halliday G. Severe anterograde amnesia with extensive hippocampal degeneration in a case of rapidly progressive frontotemporal dementia. *Neurocase* 2001;7: 57-64.
8. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004;56:399-406.
9. Josephs KA, Dickson DW. Hippocampal sclerosis in tau-negative frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiol Aging* 2007;28:1718-1722.
10. Blass DM, Hatanpaa KJ, Brandt J, Rao V, Steinberg M, Troncoso JC, et al. Dementia in hippocampal sclerosis resembles frontotemporal dementia more than Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:492-497.