



# 사람에서 발생하는 프리온 질환들

## Human Prion Diseases

김 상 윤 | 서울의대 신경과 | SangYun Kim, MD

Department of Neurology, Clinical Neuroscience Center, Seoul National University Bundang Hospital

E-mail : neuroksy@snu.ac.kr

정 해 관 | 성균관대의대 사회의학교실 | Hae-Kwan Cheong, MD

Department of Social and Preventive Medicine, Sungkyunkwan University College of Medicine

E-mail : hkcheong@skku.edu

안 성 수 | 경원대학교 나노바이오대학 · 가천바이오나노연구원 | Seong Soo An, PhD

Department of Bionanotechnology, KyungWon University Gachon Bionanotechnology Research Institute

E-mail : seonga@kyungwon.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(12): 1125 - 1138

### Abstract

**T**ransmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) or prion diseases are fatal neurodegenerative diseases, which are caused by transmissible abnormal prion proteins, converting the endogenous normal prion in the body to the infectious abnormal prions. The most common form of human prion diseases is Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). Most of CJD are sporadic with unknown cause. Some familial or iatrogenic CJDs are reported in many countries, but there have been no formally reported case in Korea. Variant CJD (vCJD) is a new form of human prion disease, which revealed differentiated clinical presentations and laboratory diagnostic results. vCJD was thought to be originated from eating the beefs or other parts of bovine spongiform encephalopathy (BSE) infected cattle. The unpredictable species barriers, the underestimated distribution of prion infected tissues, the variable clinical courses, and uncertain disease progressions of many prion diseases, all made the prion related risk assessment very difficult. Korea needs our own surveillance system for various prion diseases of human and animals and to make plans for the risk assessment of the various prion disease transmissions for the minimal spread by maximizing the research capacities.

**Keywords:** Prion; Creutzfeldt - Jakob disease; Variant Creutzfeldt - Jakob disease; Transmissible spongiform encephalopathy

**핵심용어:** 프리온; 크로이츠펠트-야콥병; 변종 크로이츠펠트-야콥병; 전파성 해면양뇌증

### 서론

**프**리온 질환(prion diseases)으로 총칭되는 전파성 해면뇌병증(transmissible spongiform encephalopa-

thy, TSE)은 진행성 뇌기능장애를 주요 소견으로 하고 사후 뇌조직 검사상 뇌에 많은 공포(vacuole)를 동반하는 특징적인 병리소견을 갖으며 감염된 동물의 조직을 다른 동물에게 주입하거나 복용케 함으로써 전파될 수 있는 질환을 모



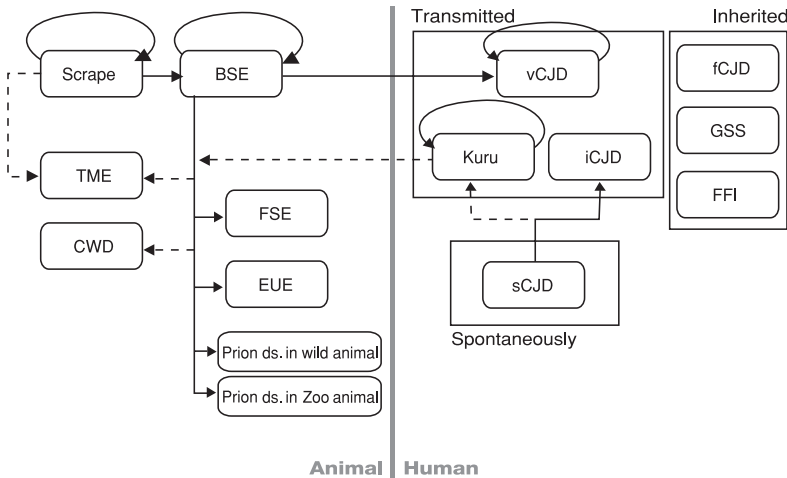
**Table 1.** Comparison between sporadic and variant Creutzfeldt-Jakob disease

	Sporadic CJD	Variant CJD
Median age at death	68 years	28 year (18~53 year)
Median duration of illness	4~5 months	13~14 months (8~38 months)
Main clinical features	Onset with rapidly progressive dementia Cerebellar ataxia Cortical blindness Pyramidal signs Myoclonic jerks	Onset with psychiatric features Cerebellar ataxia Dystonia / Chorea Pain / other sensory symptoms Oculomotor symptoms Pyramidal signs Dementia Myoclonus
Distribution	Worldwide	Mainly UK
Cause	Unknown	BSE infection in diet
Familial cases	10~15%	No
EEG	Generalized theta and delta slowing only or normal at early stage Characteristic 1~2Hz triphasic sharp waves in more than 80% before death	Nonspecific slow waves only Sometimes normal even with neurological symptoms
CSF	Normal cytology and chemistry except mildly increased protein Usually positive 14-3-3 protein	Positive 14-3-3 protein in less than 50%
Brain CT	No specific finding. Cortical atrophy with ventriculomegaly at late stage	
Brain MRI	Asymmetric cortical high signal lesion on diffusion weighted MR images High signal lesion on both basal ganglia, caudate nucleus and thalamus Cortical atrophy and enlarged ventricles	Pulvinar sign in more than 75%
PRNP 129 codon genotype	Relatively high rate of methionine homozygotes	Methionine homozygotes in all tested vCJD cases
Florid plaques in pathology	Rare or absent	Present in large numbers
Immunohistochemistry	Variable accumulation of protease-resistant prion protein	Marked accumulation of protease-resistant prion protein
Presence of prion in lymphoid tissue	Not readily detected	Readily detected
Tonsil biopsy as a diagnostic tool	Not beneficial	Highly recommended

두 가리키는 명칭이다. 사람에서 발생하는 프리온 질환으로 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)와 fatal familial insomnia (FFI), Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS)를 비롯하여 식인 풍습으로 발생하였던 kuru, 광우병에 걸린 소를 섭취함으로써 나타나는 변형 CJD (variant CJD, vCJD)가 있다. 이 외에 양에서 나타나는 scrapie, 광우병으로 알려진 소에서 발병하는 bovine spongiform encephalopathy (BSE), 사슴과 엘크 등에서 나타나는 chronic wasting disease (CWD)가 대표적이고 이 외에 멧크나 고양이에게서 나타나거나 동물원에서 사육된 동물, 야생에서 포획되는 동물들에서도 가끔 발견된다(Table 1)(1, 2).

CJD는 사람에게서 발생하는 가장 흔한 프리온 질환이나 다른 질환에 비해 매우 드물어 세계적으로 인구 백만명당 0.5~1.5명의 발생률을 보인다(3). 이 질환은 1920년대에 처음 보고되기 시작하였으나 오랜기간 동안 퇴행성 뇌질환의 한 종류로 인식되어 오다가 프리온의 존재가 인식되면서 대표적인 인간 프리온 질환이 되었다.

1930년대부터 양에서 발생하는 프리온 질환인 스크래피(scrapie)를 양에서 양으로 실험적인 방법으로 전파시킬 수 있음을 알게 되고(4), 그 원인이 현재까지의 생물학적인 개념을 뒤집는 단백질만으로 구성된 프리온 학설이 대두되면서 많은 연구자들의 관심을 집중시켜 왔다. 이후 영국에서



**Figure 1.** Relationship of animal and human prion diseases.

광우병으로 알려진 BSE가 대규모로 발생하고 이 소의 고기를 섭취하여 vCJD가 발생한다는 것이 알려진 이후로는 의학적 관심 뿐만 아니라 경제적인 면과 정치적인 면으로도 큰 이슈가 되고 있다(Figure 1)(5).

그동안의 연구는 프리온이 알츠하이머병을 비롯한 기존의 다른 퇴행성 뇌질환과 어떤 연관관계가 있음을 시사하고 있다(6). 또 최근에는 이상행동과 정신 증상을 보이던 일련의 환자들에게서 기존의 프리온과는 달리 protease에 예민하게 반응하는 프리온이 관련된 새로운 질환을 발견하고 ‘protease-sensitive prionopathy (PSPr)’로 명칭함으로써 프리온에 의해 발생하는 질환의 범위가 점차 넓어지고 있어 프리온 질환에 대한 더 많은 연구가 필요하다는 것을 알렸다(7).

## 프리온 (Prion)

TSE의 원인 물질에 대해서는 그동안 많은 연구가 진행되어 왔음에도 많은 것이 밝혀지지 않고 있다. TSE의 전염인자가 Slow virus라고 주장하면서 kuru와 CJD와의 연관성을 밝힌 공로로 Gajdusek은 1976년에 노벨의학상을 수상하였고 20년이 지난 후 Prusiner가 CJD, scrapie의 전염인자가 ‘proteinaceous infectious particle’이라는 의미의

“prion theory”를 내세우고, 기존에 알려진 핵산을 가지고 있는 생명체가 아닌 단순히 변형된 단백질로만 이루어진 존재에 의한 전염을 내세움으로써(8) 1997년에 다시 노벨의학상 수상자가 되었다. 2002년에는 Würhrich가 자기공명 분광학적인 방법을 이용해 정상 프리온의 삼차원 구조를 밝힘으로서 노벨 화학상 수상하였다. 결국 아직까지 치료법이 밝혀지지 않은 이 질환에 대해 세 개의 노벨상이 수상되었다(9).

프리온 질환의 감염 원인인 변형 프리온은 일반적인 소독이나 멸균과

정으로는 없앨 수 없는 것이 특징이다(10, 11). 다른 미생물과는 달리 방사선 조사, 유기용제, 포르말린 고정, 가열 등과 같이 핵산(nucleic acids)을 변형시키거나 파괴시키는 방법으로는 변형 프리온의 감염성을 없앨 수 없고 urea나 guanidinium hydrochloride 용액과 같이 단백질을 변형시키거나 파괴할 수 있는 방법으로 변형 프리온의 감염성을 줄일 수 있다. 이것은 자기 복제를 위해 핵산이 필요하다는 일반적인 상식에 맞지 않는 것이었다.

최근 연구로 우리 몸에는 프리온이 정상적으로 존재하고 있고(cellular prion protein, PrP<sup>C</sup>), 질병을 유발하는 변형 프리온(transformed prion protein)(scrapie prion protein PrP<sup>Sc</sup>)은 이러한 정상 프리온의 이성체라는 것이 밝혀졌다(12). 우리 몸에 정상적으로 존재하는 정상 프리온과 이러한 정상 프리온의 이성체인 변형 프리온(abnormal protease resistant scrapie form of PrP)은 화학 구조상으로는 차이가 없다(13, 14). 그러나 생화학적 특성과 물리적 특성, 그리고 반응 형태에는 차이가 있다. 변형 프리온은 녹지 않고 proteinase K에도 분해되지 않으며 감염성도 있다(15). 정상 프리온의 2차 구조가  $\alpha$ -helix가 많은 구조인 반면 변형 프리온의 2차 구조는  $\beta$ -sheet가 지배적인 구조이다. 또 정상 프리온이 monomeric인 반면 변형 프리온은 녹지 않는 응집체 형태로 존재하면서 아밀로이드 원섬유를 형성한다.



이러한 변형 프리온이 유전적 이상으로 몸 안에서 형성되거나(familial CJD), 외부로부터 섭취하거나(kuru, vCJD 등), 인위적으로 감염되어(iatrogenic CJD) 우리 몸에 들어오면 우리 몸에 존재하는 정상 프리온과 결합하여 정상 프리온을 변형 프리온으로 바꾸어 버림으로써 변형 프리온이 점차 많아지고 이것들이 서로 얹혀 덩어리를 형성함으로써 세포의 기능 장애를 유발하며, 세포를 사망케 하는 것이 프리온 질환의 기전으로 생각되고 있다. 정상 프리온의 체내 역할에 대해서는 아직 알려진 바가 많지 않으나 알츠하이머병의 기전 중에 하나인 아밀로이드전구단백질(amyloid precursor protein, APP)이  $\beta$ -secretase에 의해 잘라지는 것을 조절한다는 것이 가장 최근에 알려진 사실이다(16). 하지만 프리온의 정체를 병을 일으키는 기전에 대해서는 아직도 많은 연구가 필요하다(17).

## 전파성 해면뇌병증 (Transmissible Spongiform Encephalopathy)

비정상적인 변형 프리온에 의해 나타나는 질환의 총칭이다. 사람과 많은 종류의 동물에게서 여러 가지 질환으로 나타나고 그 증상들이 매우 다양하지만, 모두 하나같이 치명적이다. 현재까지 개발된 치료법은 없고 발병시 예외 없이 사망하는 것으로 알려져 있다. 이들 질환은 예전부터 알려져 왔지만 1986년 광우병으로 알려진 bovine spongiform encephalopathy (BSE)가 발생하고(18), 이와 관련된 변종(variant) CJD (vCJD)가 1996년에 사람에게서 발생함으로써 일반인에 이르기까지 널리 알려졌다(19, 20).

TSE의 원인으로 알려진 프리온이 여러 가지 면에서 기존에 알려진 생물학적인 관념을 넘어서는 존재이고 CJD 질환과 다른 퇴행성 뇌질환의 관계가 점차 의심되고 있으며, 또 공중보건상의 여러 문제점을 야기하면서 그 중요성이 점차 높아지고 있다.

전파성 해면뇌병증(transmissible spongiform encephalopathy)들은 임상적으로 유사한 특징을 가지고 있다. 첫째, 잠복기가 매우 길어 감염 후 최소 수 개월에서 수 십년이 지난 후 증상이 발현한다. 따라서 많은 시간이 지나가기

전에는 정확한 감염률이나 발병률을 예측하기 어렵고, 공중보건학적으로도 질병의 상황을 파악하기가 힘들다. 둘째, 모든 질환은 아급성 또는 만성의 신경학적 증상을 나타내다가 비교적 빠르게 진행하고 일단 증상이 나타나면 결국은 모두 사망하는 치명적인 경과를 갖는다. 셋째, 다른 전염병과는 달리 면역반응이나 염증 소견이 관찰되지 않는다. 이는 외부에서 들어오거나 유전자 이상으로 생성되는 변형 프리온을 우리 몸에서 이물질로 생각지 않기 때문이다. 넷째, 이들은 모두 병리소견상에서 뇌 조직에 많은 구멍을 관찰할 수 있어 'spongiform encephalopathy'의 명칭을 갖고, 다섯째, 실험적으로 또는 감염에 의해 다른 종의 동물에게 전파할 수 있기 때문에 'transmissible'의 명칭을 갖는다(5).

임상적으로는 프리온 질환의 진단과 치료, 역학에 대한 연구가 진행되고 있는데, 프리온 질환의 초기 진단은 인위적으로 전파되는 위험을 최소화할 수 있기 때문에 매우 중요하다. 아직 이 질병의 치료제는 발견되지 않았다. 프리온 질환에 대한 역학조사는 이 질환의 정체를 밝히는 데 매우 중요하고 실제적인 위험성의 예측과 효과적인 감시를 위해서도 반드시 확보되어야 할 자료이나, 아직 국내에는 이용 가능한 자료가 충분하지 못하다.

## 종간장벽(Species Barriers)과 Strain

동물 접종실험에서 나타나는 동물의 종간의 관계는 매우 복잡하다. 이러한 관계는 각 동물의 PRNP 유전자의 차이로 설명되는데, 이로 인해 생성된 프리온들은 변형되는 경향이 서로 다를 수 있고 이로 인해 다른 모양의 3차원적 구조를 형성한다고 생각된다(21). 실험적으로 첫 번째 동물의 변형 프리온을 다른 종인 두 번째 동물에 전파시켰을 때, 두 번째 동물의 뇌에서 특정한 프리온이 생성되는데, 이렇게 두 번째 동물의 뇌에서 생성된 프리온을 원래의 첫 번째 동물에 접종시 전파가 되지 않는 경우도 있고 오히려 전파를 더 빠르게 하는 경우도 있다. 예를 들면 kuru나 산발성(sporadic) CJD (sCJD) 환자의 뇌 조직으로는 염소나 족제비에게 프리온 질환을 전파할 수 없지만, kuru나 sCJD 환자의 뇌 조직을 일단 영장류나 고양이 뇌에 접종하고 이렇게 얻어진 프

리온으로는 염소나 족제비에게로 전파할 수 있다(22).

쥐, 햄스터, 영양류 등은 비교적 프리온 전파가 쉬운 것으로 생각된다. 처음 영국에서 BSE가 발병했을 때 그동안 scrapie에 걸린 많은 양을 사람이 먹었음에도 불구하고 특별한 질병이 발생하지 않은 것으로 미루어 BSE에 감염된 소도 사람이 소비하는데 큰 문제가 없을 것으로 짐작하였으나, BSE는 소와 사람간의 중간장벽을 넘어서 vCJD를 유발하였다.

사슴과 엘크 등에서 발생하는 chronic wasting disease (CWD)는 또 하나의 프리온 질환이다. 미국과 캐나다에서는 비교적 빠르게 퍼지고 있어서 현재 미국 전 지역에서 발견되고 있다(23). 현재까지 CWD의 프리온이 중간장벽을 넘어서 사람에게 또 다른 형태의 변형 CJD를 일으킬 수 있다는 가능성도 이야기되지만, 이에 대한 직접적인 증거는 아직 없는 상태이다(24, 25). 하지만 녹용을 수입하여 소비하고 있는 우리나라에서는 보다 집중적인 연구가 필요하다(26).

웨스턴 블롯 면역검사에서 나타나는 sCJD의 여러 가지 strain은 동물접종실험에서의 잠복기, 임상조건, 전염성, 그리고 병리조건 등에 의해 구분된다(27). 각각의 변형 프리온은 서로 다른 전파력을 보이는데, 이는 중간장벽을 설명하는 요인이 된다. 한 동물에서 얻은 변형 프리온을 다른 종류의 동물의 뇌에 접종하여 성공적으로 전파시키는 것은 같은 종류의 다른 동물에게 주사하여 전파시키는 것보다 더 힘들다. 변형 프리온과 정상 프리온의 유사성이 높을수록 같은 종의 다른 개체에 프리온을 전파시켜 질병을 유발시킬 확률을 높이지만, 사실 전염실험시의 용량, 방법, 개체의 유전적 요인 등을 고려하면 절대적인 중간 장벽은 없는 것으로 생각된다. 현재 변형 프리온은 단백질 구조의 특징 (remnants of PrP postproteinase digestion)과 이에 의해 나타나는 임상적 특징에 의해 분류된다.

## 사람에게서 발생하는 프리온 질환

CJD는 사람에게서 발생하는 가장 흔한 프리온 질환으로 특별한 원인 없이 발생하는 sCJD가 85%, autosomal-dominant 유전으로 발생하는 가족성(familial) CJD

(fCJD)가 10~15%, sCJD 환자에서 얻은 조직을 사용함으로써 발생하는 의인성(iatrogenic) CJD (iCJD) 등으로 구별된다. 여기에 BSE에 감염된 소의 일부분을 섭취함으로써 발생하는 변종(variant) CJD (vCJD)가 있다. 국내에서는 sCJD 증례만이 매년 10~20명 정도가 보고되고 있다(28, 29). fCJD, iCJD는 국내에서 진단된 적이 없으며 vCJD의 발생도 국내에는 공식적으로 없는 상황이다.

Kuru가 사람에게서 발병한 첫 번째 전파성 prion 질환이 된 것은 1957년이다. Kuru는 영양류에게 실험적으로 병을 전파시켰던 첫 번째 인간발생 프리온 질환이지만 파푸아뉴기니의 특정 부족에 한정되어 식인풍습에 의해 전파되었던 국지적 질환으로 1950년대에 식인풍습의 금지로 거의 발병이 사라졌으나 50년이 더 지난 아직도 환자가 산발적으로 발생하고 있다. 주로 소뇌기능장애에 의한 운동실조가 주 증상이지만, 가끔 상황에 맞지 않는 웃음이 참을 수 없게 나오는 증상이 동반되어 Fore 부족 사람들은 이 병을 “laughing death” 라고 불렀다(30). 하지만 이 질환을 통해 프리온 질환의 전파경로, 잠복기, 감염력 등 많은 사실을 알게 되었기에 역사적으로는 매우 중요한 질환이다(31).

## 1. 산발성 크로이츠펔트-야콥병(sCJD)

산발성 크로이츠펔트-야콥병(sCJD)은 1920년대에 처음 공식 보고되었다. 이후 Gajdusek 등이 침팬지의 뇌에 sCJD 환자의 뇌 조직을 갈아서 주사하여 질병이 전파되는 것을 확인하였고, 이후 영양류가 아닌 많은 종류의 동물에 같은 방법으로 전염되는 것을 확인하였다.

처음 sCJD가 어떻게 발병하였는가는 알려지지 않았지만 현재 전 세계적으로 발병하고 있으며 지역적인 차이나 기후, 인종, 성별 등에 관계없이 일정하게 나타난다(32). sCJD의 연간 발생률은 백만명의 인구당 0.5~1.5명으로 알려져 있다(33~35).

### (1) sCJD의 임상조건

주로 60세 전후로 발병하며 40세 이하나 80세 이상에서 발병하는 경우는 드문 것으로 되어있다(36). 첫 증상이 피로감, 원인모를 허약감, 수면습관의 변화, 식욕부진 및 병적인 식욕항진 등의 일반적인 증상으로 나타나는 경우가 1/3





이고 행동장애나 인지기능의 장애로 나타나는 경우가 1/3, 시각장애, 소뇌기능장애, 언어장애, 운동장애 등으로 나타나는 경우가 1/3로 추정된다. 하지만 초기에는 주로 집중력 감소, 기억력 감퇴, 문제해결 능력의 감소 등을 호소하거나 시력이나 시야의 장애를 호소하기도 한다(37). 또 무감동증, 편집증, 부적절한 행동이나 반응 등과 같은 행동 변화를 보이거나, 일시적인 시간 및 장소의 혼동, 환각, 감정 장애 등을 초기에 보이기도 한다. 특징적인 임상 증상들이 나타나기 전에 보일 수 있는 신체 증상으로는 복시, 시력불선명, 시야왜곡, 시야장애, 시각 실인증(visual agnosias) 등과 같은 시각 증상과 두통, 현훈증, 균형장애, 수족의 감각장애 등도 드물지 않게 나타난다.

질환의 초기부터 이상 소견을 보이는 확산강조 MRI (diffusion weighted image, DWI)를 보면 병변의 부위가 매우 다양하게 나타나고 이 병변의 위치에 따라 초기의 증상이 다르게 나타나는 것을 알 수 있다.

최근에는 sCJD의 임상증상과 환자의 유전자형에 따라 세분화기도 하여 병의 발생과 경과가 일정치 않음을 보여준다. 대부분의 CJD환자들은 서서히 시작하여 수 주 내지 수 개월에 걸쳐 점차 진행되는 신경학적 증상들을 보이지만, 일부 환자들은 증상이 갑자기 나타나거나 불과 몇일 만에 증상이 급속하게 진행되는 경우를 보이기도 하는데, 후자의 경우 초기 진단에 많은 혼동이 있게 된다. 간혹 수 년에 걸쳐 매우 서서히 진행하기 때문에 알츠하이머병 등의 다른 퇴행성 뇌 질환과 임상적으로는 구별이 어려운 경우도 보고되고 있다.

전형적인 sCJD는 비교적 특징적인 임상 소견을 보이기 때문에 경험있는 전문가가 임상적 진단을 하기는 그리 어렵지 않으나, 발병하여 임상적으로 진단을 확신하게 될 때까지는 다양하고 비특이적인 증상과 징후를 보이게 되므로 이 기간 동안에는 진단에 많은 혼란이 있게 된다. 또 이 기간 동안 이 환자가 CJD인 것을 모르는 상태에서 여러 가지 검사가 시행되는데 이 때 사용하는 검사도구나 행위로 인한 전파의 위험성이 높다.

## (2) sCJD의 주요 증상

급속히 진행되는 치매(rapidly progressive dementia)와 근경련(myoclonus)이 주요 임상 증상이다. 기억력과 공

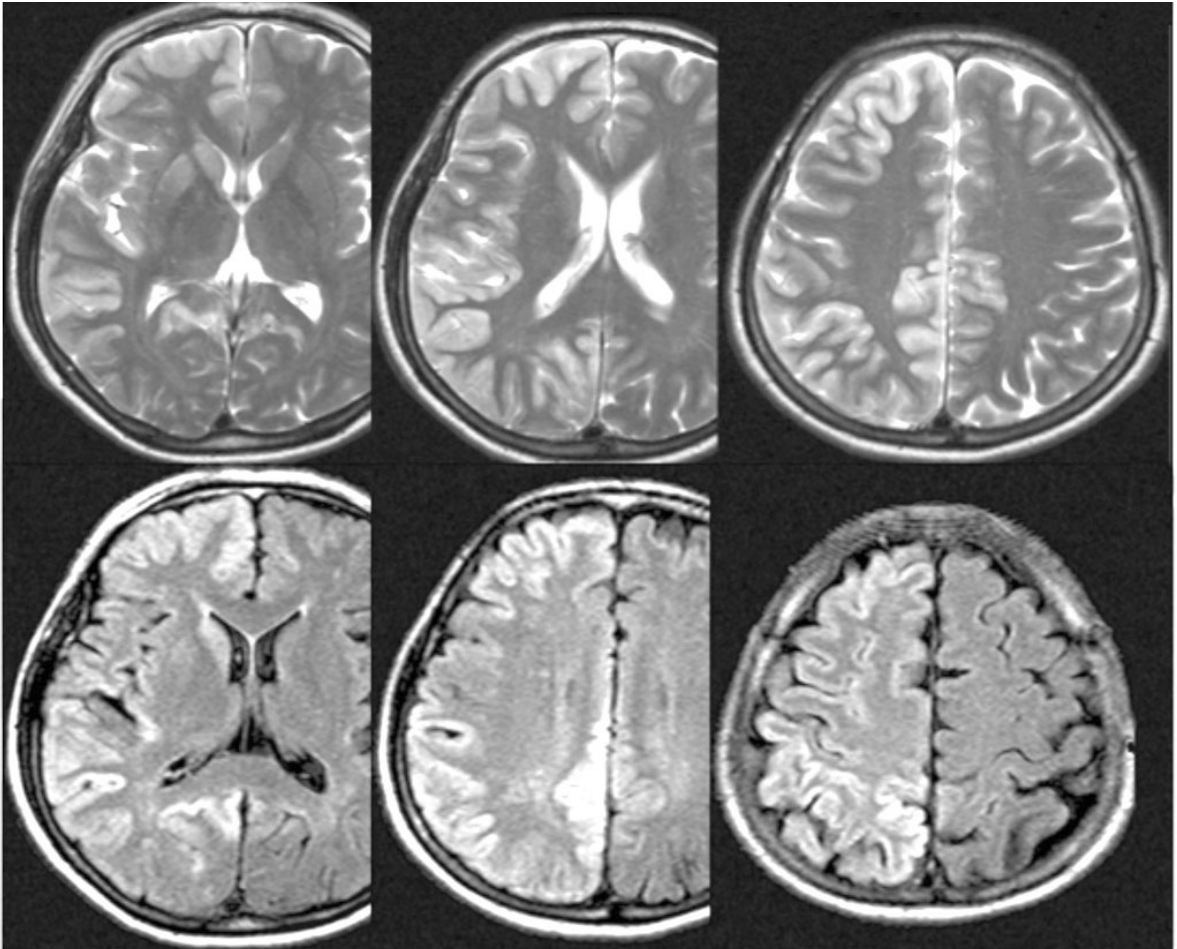
간지각력의 장애가 점차 심해지면서, 우울증이나 감정장애를 포함하는 행동장애로 병원을 찾게 되는 것이 전형적인 경우이다. 인지장애는 인지 기능의 각 부분에서 전반적으로 나타난다. 운동실조(ataxia)의 증상은 첫 진찰시에는 약 삼분의 일 환자에게서 나타나나, 결국은 환자의 70%에서 관찰할 수 있는데 보행실조증, 현훈증, 안구 진탕 등이 가장 흔하게 관찰되나 팔, 다리의 운동실조증, 진전증, 구음장애 등의 소뇌 기능장애들도 나타날 수 있다.

시야장애, 시지각 이상증, Balint 증후군, 환시, 여러 가지의 핵상 안구 운동장애 등도 보고되고 있다. 근경련, 특히 외부 자극에 대해 반사적으로 나타나는 근경련은 환자의 4분의 3에서 나타나나 CJD의 초기에는 잘 나타나지 않는다. 경련(seizure)은 드물게 나타나며 병이 많이 진행된 말기에 주로 나타난다. 추체외로와 추체로의 이상 증상들도 사망 전까지 환자의 반 이상에서 나타나며 하부운동신경 장애는 sCJD 발생시에는 약 1%에서 나타나지만, 결국은 10% 정도의 환자에게서 관찰된다. 또 드물지만 두통이나 동통 또는 감각 장애 등을 처음에 호소하기도 한다.

CJD 환자들 중에는 피질성맹(cortical blindness)와 시각적 실인증을 주요 증상으로 하는 경우(Heidenheim variant)와 현저한 소뇌성 운동실조를 보이면서 인지장애는 상대적으로 심하지 않은 형태로 나타나는 경우, 이상 운동증이나 현저한 추체외로 소견 등을 주 증상으로 하는 경우도 있는데, 이런 경우 뇌졸중, 경련성 질환, 하부운동원 질환, 자율신경 기능장애, 핵상 안구 운동장애 등과 혼동될 수도 있다.

## (3) sCJD의 임상 경과

CJD의 임상 경과는 크게 3가지로 나눌 수 있다. 처음에는 인지장애와 행동장애가 어느 정도 안정적으로 유지되면서 서서히 진행하다가 갑작스럽게 나빠지는 것이 첫 번째 형태이고, 안정적인 기간 없이 지속적으로 또는 계단식으로 계속 진행되는 경우가 두 번째 형태이며, 수 개월에 걸쳐 급속히 나빠지다가 나중에 진행 속도가 느린 기간이 오는 것이 세 번째 형태이다. 외국의 경우 증상 발생에서 사망까지 평균 7~8개월이고, 환자의 85~90%가 1년 내에 사망하는 것으로 알려져 있다(38). 하지만 sCJD는 나타내는 첫 증상도 매우 다양하지만 병의 경과도 매우 다양하다. 대개의 경우



**Figure 2.** Diffusion weighted images (lower line) of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease show asymmetrical high signal intensities along the gyrus, which were not so clear in T2W images (upper line).

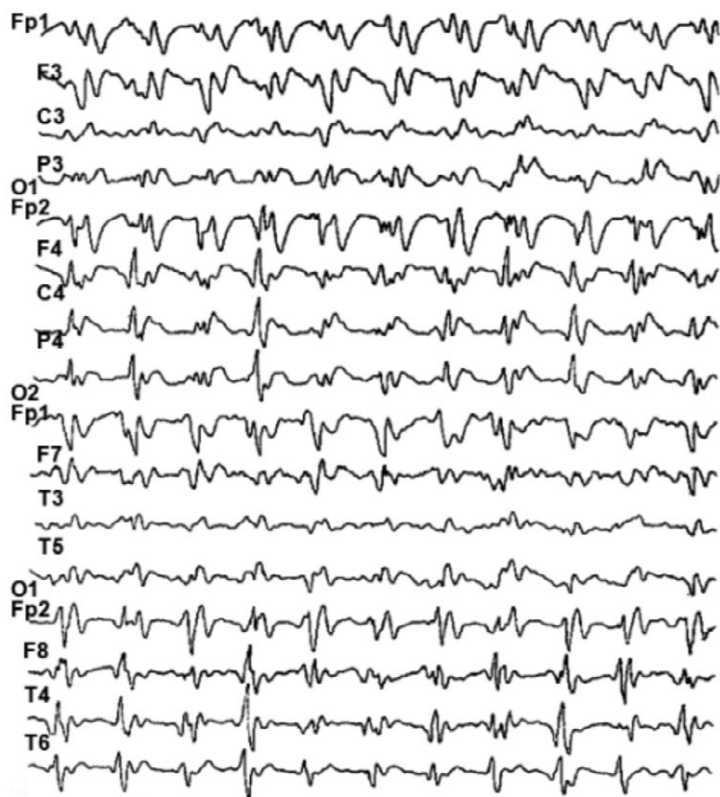
프리온의 당화 정도와 유전자 형태에 따라 여러 가지 아형으로 분류하여 연구되기도 한다(39).

#### (4) sCJD의 검사 소견

특징적인 MRI 소견과 뇌파 상에서 나타나는 특이소견(synchronized biphasic or triphasic sharp-wave complexes)(Figure 2), 염증소견 없는 뇌척수액에서의 14-3-3 단백질의 발견 등은 sCJD의 진단을 용이하게 하나, 어느 것도 100%의 sensitivity와 specificity를 갖지는 못한다. 뇌파의 소견은 초기에는 관찰하기 어렵고 척수액의 14-3-3 단백질은 많은 다른 뇌질환에서도 관찰되기 때문에 감별진단

시 세심한 주의가 필요하다. 확산강조영상(DWI)가 포함된 MRI가 비교적 초기부터 이상소견을 보이니, 초기에는 매우 미미한 이상소견만이 DWI에서만 관찰되기 때문에 CJD가 의심되는 경우 DWI를 검사에 포함시키는 것이 필요하다(Figure 3).

확진을 위해서는 뇌 조직검사나 부검을 통하여 얻어진 뇌 조직으로 Western blot을 실시하여 뇌 조직 안에 단백질분해효소에 분해되지 않는 단백질이 존재함을 확인하고, 면역염색을 통해 신경세포 안에 프리온단백질이 존재하는 것을 확인하는 것이 필요하다. 병리학적인 소견으로는 신경세포



**Figure 3.** Periodic sharp waves at about 1.5/sec; diffuse, bilateral, slightly asymmetrical; and maximal over the anterior portions of the brain.

의 소실, 뇌 조직 내의 동공화(spongiosis) 등이 뇌와 척수에서 나타난다.

과거에는 치매 증상이 나타나는 환자들의 뇌 조직 검사 및 부검을 통하여 얻어진 조직을 일반적인 염색법에 의해서만 관찰하고 프리온에 대한 면역염색을 시행하지 않았기 때문에 CJD 환자가 알츠하이머병으로 진단된 경우가 간혹 있었으나, 또 최근에는 진행성 치매, 운동실조, 파킨슨 증상 등을 나타내는 일련의 환자들에서 protein-ase K로 처리시에 분해되는 프리온단백질에 의한 새로운 형태의 CJD가 발견되어(proteinase-sensitive prionopathy, PSPr), 이 질환의 범위에 대한 새로운 의문을 제기하고 있다.

sCJD의 전파 가능성에 대해서는 알려진 바가 매우 적다. CJD 환자와의 장기간의 접촉이나 외과의사, 병리학자, 도축

업자, 정육점업자, 목축업자, 요리사 등과 같은 직업적인 형태에서도 감염의 위험성이 증가하는 것을 확인할 수는 없었다. 특정한 식이 습관, 특정한 고기의 섭취 등과도 관련성이 입증되지 않는다. 단 sCJD는 여러 가지의학적 검사, 수술 등에 의해서 감염이 가능한 것으로 알려져 있고(iCJD), 부부가 발생하거나 모자간에 발생한 경우가 보고되고 있다.

현재까지 많은 연구자들은 sCJD가 우리 몸에서 우연하게 여러 가지 형태로 변형된 프리온이 만들어지다가 그 중 한 개의 변형 프리온이 정상 프리온을 변형 프리온으로 바꾸는 과정을 시작하고 이것이 진행되어 질병을 일으키는 것으로 설명하고 있으나, 다른 연구자들은 프리온에 대한 유전정보를 가지고 있는 PRNP 유전자에 변이가 일어남으로써 발생하는 것으로 생각한다. 하지만 이런 설명들도 현재 sCJD가 보여주고 있는 임상적 특징을 모두 설명하지는 못하고 있다.

PRNP 유전자의 codon 129에는 methionine이나 valine에 의한 다형성이 있는데, 유럽의 경우 일반인들의 49%가 methionine/methionine인 데 비해 sCJD 환자에서는

80%, vCJD 환자의 경우에는 거의 100%의 환자가 methionine/methionine형이다. 이는 codon 129만을 생각할 때 methionine의 동종접합이 sCJD와 vCJD의 위험요소가 될 수 있다는 것을 의미한다.

### (5) sCJD의 치료 방법

현재까지 치료 약제로 인정받은 것은 없다. 일부 환자에서 효과율을 보이는 약제는 있었지만, 충분치 못한 효과와 심한 부작용으로 인해 일반적인 사용은 불가능했다. 몇몇 약제와 면역요법이 다시 연구되고 있으나, 환자 발생이 적고 진행이 빨라 약제의 효과를 관정하기가 매우 어렵다. 현재로서는 환자의 프리온 질환의 진행을 멈추거나 늦출 수 있는 방법은 없고 단지 동반되어 나타나는 경련, 근경련 등의 증상과 합병증의 치료만이 가능하다(40).



## 2. 가족성 인간 프리온 질환

가족성 크로이츠펔트-야콥병(fCJD)은 PRNP 유전자의 돌연변이에 의해서 발생하여 상염색체우성의 방식으로 유전된다(41). 현재까지 50여가지 이상의 PRNP 유전자의 변이가 보고되고 있다. 이 중 가장 흔한 것은 codon 200의 돌연변이에 의한 것인데 sCJD와 매우 유사한 임상양상을 보인다(42). 일반적으로 fCJD는 sCJD에 비해 발병연령이 이르고 병의 진행기간이 더 긴 것으로 나타난다. 현재까지 국내에는 보고된 적이 없다

Gerstmann-Straussler-Scheinker병(GSS)은 20~40세에 발병하며 진행성 소뇌기능장애가 주 증상이고 많은 경우 강직성 하지마비가 동반된다. 근경련은 잘 나타나지 않으며 치매도 나중에 나타난다. sCJD와 달리 질병의 경과가 5~11년 정도로 길고 병리소견에서도 아밀로이드반이 대뇌 전반에 걸쳐 나타나는 특징적인 소견을 갖는다. 대부분의 경우 codon 102에 돌연변이가 나타난다(43). 국내에서도 의심되는 증례가 발생하여 발표되었다.

치명적가족성 불면증(fatal familial insomnia, FFI)도 가족성 프리온 질환의 하나인데 점차 심해지는 불면증, 자율신경계 기능장애, 치매 등이 주요 증상으로 나타나는 드문 질환이다. 전 세계적으로 30여 가족에서 발견되고 있으나(44), 국내에서는 보고된 예가 없다. 병리 소견상 병변이 주로 시상과 뇌간에서 발견되며 동공화 현상은 심하지 않다. 이 FFI는 PRNP 유전자의 codon 178의 돌연변이가 관찰되는데(45), 이 돌연변이는 fCJD에서도 발견된다(46). codon-178의 돌연변이에 의한 임상 양상은 codon 129의 다형에 따라 다르게 나타나는데, codon 129가 methionine 동종접합인 경우에는 FFI로 나타나고 valine 동종접합이나 이종접합인 경우에는 전형적인 CJD로 나타난다.

## 3. 의인성 크로이츠펔트-야콥병

의인성 크로이츠펔트-야콥병(iatrogenic CJD, iCJD)은 인위적인 과정에서 예기치 않게 CJD 환자의 변형 프리온이 다른 사람에게 옮겨져 병이 발생한 경우를 말하는데, 사람 간에서의 CJD의 전파는 감염된 뇌막, 각막의 이식, 감염된 환자에서 얻은 뇌조직에서 추출한 호르몬의 사용으로 가

능했다. 하지만 뇌수술상에서 오염된 수술 도구의 사용 등에 의해서도 발생한다. iCJD의 첫 번째 보고는 1974년 환자의 각막을 이식받은 환자에서의 발병이었다(47, 48).

프리온에 오염된 뇌막을 신경외과 수술에서 사용하여 발생한 iCJD는 1985년 이후로 100명이 넘는 환자가 발생하였는데, 사망자의 뇌막을 사용한 수술을 받은 후 16개월에서 18년의 잠복기 후에 발병하였다. 1985년에는 40세 이하의 4명 환자에게서 CJD가 발생하였는데, 모두 CJD로 사망한 환자의 뇌하수체에서 얻은 성장호르몬을 주사받은 병력이 있었다. 이후 합성 호르몬으로 대체되었으나 150명의 5~30세의 환자들이 더 발생하였다.

vCJD인 경우에는 중수돌기나 편도에서도 프리온이 검출됨으로써 이들의 제거수술에서 사용된 도구에 의해 전염되는 경우도 있어 유럽에서는 일회용 도구의 사용이 일반화되고 있다. 수혈과정에서의 감염(49), 치과에서의 신경치료 과정에서의 감염 등도 가능하다고 알려졌다(50).

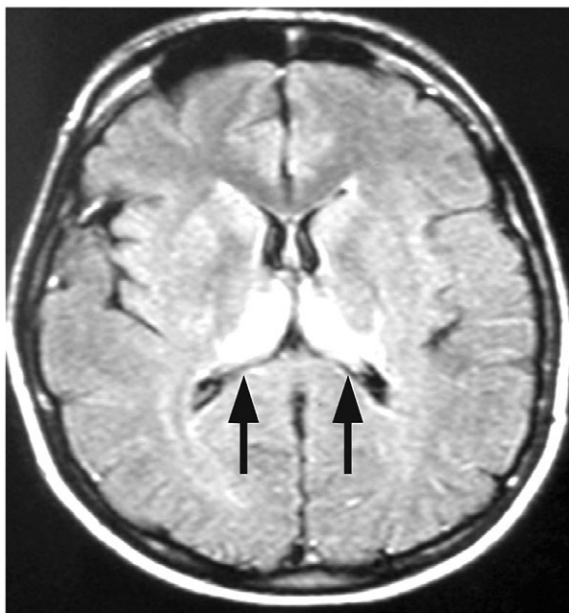
## 4. 변형 크로이츠펔트-야콥병

변형 크로이츠펔트-야콥병(variant CJD, vCJD)은 1994년 영국에서 처음 발생한 새로운 형태의 인간 프리온 질환으로 현재까지 세계적으로 209명의 환자가 발생하였다(51, 52). BSE가 많이 발생한 영국에서 주로 발병하였지만 전 세계적으로 넓은 분포를 갖는다. 환자는 sCJD와는 다른 임상 증상과 경과 및 검사 소견을 보인다(Table 1).

### (1) vCJD의 임상 소견

sCJD에 비해서 발병 연령이 낮고 우울증, 불안감, 정신위축, 초조감, 공격적 성향, 무감동증 등과 같은 정신 증상이 초기부터 나타나서 지속된다. 이러한 정신 증상이 없었던 vCJD 환자들도 신경학적 증상이나 징후가 나타나기 전 수개월 동안 불안정한 감정 상태를 보였다. 대부분의 환자들은 이러한 정신 증상을 보일 때부터 이미 인지장애를 나타내고는 있었지만 대개의 경우 정신과를 먼저 찾았고 일부의 경우 '기질성 질환'을 의심받기도 하였지만, 대개의 경우 초기에는 정신과를 통해 항우울제 등의 약물치료를 받았다(53).

초기부터 기억장애나 지속적인 감각장애 등이 나타나는 경우도 있지만, 명확한 신경학적 증상이 나타난 것은 평균



**Figure 4.** A Pulvinar sign (arrows) of variant Creutzfeldt-Jakob disease (MR flair image) (from internet).

적으로 증상 발생 후 6개월(4~24.5개월) 정도이다. 가장 흔하게 나타난 증상은 다른 동반 증상 없이 나타난 팔 다리의 감각 이상 증상으로 통증과 함께 나타나기도, 없이 나타나기도 했다. 그 밖의 초기 증상으로 보고된 것들은 구음장애, 미각장애, 시야 혼탁이나 복시 등의 시각 증상 등으로 류마치스나 안과, 정형외과 등을 처음 찾은 환자들도 있었다.

가장 흔하게 나타나는 신경과 증상은 빠르게 진행되는 운동실조증이며 vCJD로 진단받은 모든 환자들에게서 운동실조증과 이상운동증이 있었다. 대개 발병 후 평균 6~8개월 경에 나타났고 일부 환자들에게서는 초기의 정신 증상을 보일 때부터 보행시 균형 장애가 있었으나 정신과 약물에 의한 부작용으로 생각되어졌다. 운동실조증이 심해지면서 환자들은 자주 넘어지게 되는데 이러한 증상은 모든 환자들의 병력에서 나타났으나, 대부분 병이 많이 진행된 다음에 볼 수 있었다. 이상운동 증상으로는 근경련(myoclonus), 무도증(chorea), 근긴장 이상증(dystonia) 등이 있었고 일부 환자의 경우에는 무도 증상과 같이 안절부절못하는 증상이나 근긴장 이상증이 있다가 팔다리의 전반적인 근경련으로 진

행하는 경우도 있었다. 그 외에 나타나는 신경과 증상으로 는 전반적인 인지 기능장애, 소변장애, 점진적인 운동력 상실, 외부자극에 대한 반응 감소, 무언증 등이 있고 이러한 신경과 증상과 함께 망상이 흔하게 나타난다.

vCJD의 말기의 증상은 CJD와 비슷하여 인지장애가 점차 진행하여, 운동불능, 무언증의 상태가 되고 증상 발현 후 평균 14개월에 사망에 이르게 된다(Table 2).

## (2) vCJD의 검사 소견 및 발병 경로

병의 경과를 sCJD에 비해 길고 sCJD의 전형적인 MRI 소견과는 다른 소견을 보이며(Figure 4), 특징적인 뇌파소견도 거의 없고, 뇌척수액의 14-3-3 단백질도 정상인 경우가 많다. 병리적으로는 뇌조직의 광범위한 공동화와 함께 프리온에 의한 판 구조물이 관찰되는 것이 특징이다. 현재까지 발생한 vCJD 환자는 모두 codon 129가 methionine 동종접합인 것으로 알려졌다(54~56). 인구의 94.3%가 methionine 동종접합인 우리나라의 경우 이론적으로는 vCJD 원인물질에 노출될 경우 그 위험성이 다른 나라에 비해 크다고 간주할 수도 있다(57). 하지만 아직 발병의 예가 없고 codon 129 이외의 다른 유전적인 요인이 어떻게 작용할지도 모르기에 그 위험성의 크기를 짐작하기는 어렵다. 또 영국의 경우에도 현재까지 발생한 vCJD 환자들이 100% methionine 동종접합이므로 향후 codon 129 이종접합인 vCJD들이 더 긴 잠복기를 갖고 발생할 가능성을 염두에 두고 있다. 이런 가능성은 2000년 이후에 kuru 질환을 조사한 연구에 의해 다시 제기되고 있다(58).

vCJD에서 검출되는 프리온은 소에서 나타나는 BSE와 매우 유사하다. 얻어진 프리온을 다른 동물에게 주사했을 때 나타나는 잠복기의 기간, 프리온이 발견되는 해부학적 구조, Western blot에서 보이는 단백질의 특성 등이 모두 비슷하다. 이는 이 두 가지 질환이 같은 프리온에 의한 것이라는 사실을 시사한다(59, 60).

따라서 소는 프리온에 감염된 육골분 등이 함유된 사료를 섭취함으로써 BSE에 걸리고 사람은 BSE에 걸린 소의 일부를 섭취함으로써 vCJD에 걸리는 것으로 생각된다. 소에서 얻은 우지가 화장품이나 비누 등에 사용되는데, 이로 인해 눈의 결막이나 점막, 피부의 상처로 인한 감염의 가능성도

우려되고 있으나 확인하기 어렵다. 또 동물에서 얻은 육골분이 살포제로 사용되는 경우 후각점막을 통한 감염의 가능성도 이야기된다(61).

vCJD 환자 중 최소 3명은 이미 발병한 사람으로부터 감염된 것으로 밝혀졌다. vCJD는 발병 전 무증상기에 헌혈 혹은 수술 등을 통하여 다른 사람에게 전파가 가능한 것으로 알려졌다(62). BSE에서 vCJD가 감염되기 위해서는 매우 높은 중간장벽을 넘어야 하므로 실제 전 인구의 대부분이 노출되더라도 일부 사람에서만 발병한다. 그러나 일단 감염된 사람의 프리온은 동종간이므로 전파력이 높다. 사람 간 전파는 주로 수혈, 신경외과, 안과, 소장 수술, 편도 등 이비인후과 수술과 치과 치료 등을 통해 전파되는 의인성 전파 양상을 보이게 되므로 의료행위의 안전성 확보 문제를 제기한다(63, 64).

편도 조직검사(tonsillar biopsy)는 출혈의 위험성을 불구하고도 매우 강력하게 권장되는 vCJD의 검사 방법이다. 편도에서 얻은 조직에서 면역조직화학검사법으로 변형 프리온을 검출하거나 웨스턴 면역 검사에서 vCJD에 일치하는 당화(glycosylation) 형태를 보이는 것은 vCJD 진단에 매우 중요하게 생각되고 있다. vCJD의 확진도 CJD처럼 뇌조직 검사를 통해 이루어지는데, CJD 환자에게서 보이는 소견 등으로 프리온 질환을 의심하고 CJD와는 구별되는 특징적인 신경병리 소견 및 웨스턴 면역 검사소견으로 vCJD를 확진하게 된다(65).

## 결 론

프리온 질환은 기존의 생물학적 상식을 넘어서는 여러 가지 현상을 우리에게 보여준다. 학문적으로는 흥미롭지만 임상적으로는 아직 치료법이 없고 증상이 발생하면 100% 사망하는 치명적인 질환이다. 이 질환이 의료계 뿐 아니라 사회적, 정치적인 문제가 되는 이유는 질병의 경과가 치명적이고, 감염 또는 전파의 위험성과 관련된 여러 가지 행위가 정치적, 사회적 문제와 연관되어 있으며 많은 것이 확실하게 밝혀지지 않고 있고, 쉽게 이해하기 어려운 질환이기 때문이다.

생물학적으로는 단백질만으로 구성된 프리온이 체내에서 단백질끼리의 반응만으로 질병매개 물질을 만들고 이로 인해 개체의 질병을 유발하며, 이렇게 유발한 질병이 다른 개체, 심지어는 종이 다른 개체에게도 전파가 될 수 있다는 놀라운 사실을 새롭게 알려준다. 이러한 현상의 발견은 아직 해결하지 못한 많은 퇴행성 뇌질환의 병리기전을 연구하는데 많은 기여를 하고 있고, 심지어는 설명하지 못한 체내의 여러 가지 생리적 현상에도 이러한 기전이 적용될 수 있다는 가능성을 우리에게 보여준다. 생물학적 연구와 의학적 연구의 새로운 분야가 열리면서, 그동안 이해하지 못하고 있던 많은 질병과 기전의 실마리를 우리가 얻게 된 것일 수 있다. 하지만 반대로 여태껏 모르고 있었던 인간의 건강을 위협하는 또 하나의 커다란 실체를 새롭게 목격하고 있는 것일지도 모른다. 우리가 알고 있는 많은 프리온 질환들도 실제의 일부분일 수가 있으며 프리온 질환이 이미 여러 질병 및 노화 문제와 관련을 갖고 있을 가능성도 존재한다.

이제 우리는 새로운 질병 시스템을 마주하고 있다. 그 정체가 무엇인지 아직 확실하지 않고 그 위험성의 실체도 규명되고 있지 않다. 이것이 인류의 건강을 위협하는 많은 질환의 기전을 규명하고 치료법을 찾는 계기가 될 수도 있고 반대로 인류의 건강을 위협하는 두려운 존재로서 커갈 가능성도 무시할 수 없다. 프리온 질환의 위험성을 낮추기 위해 엄청난 경제적 손실을 감당하고 있는 외국의 경우를 보고, 또 프리온 질환의 연구를 통해 퇴행성 질환의 기전을 밝히고 치료법을 개발하려는 많은 연구자들의 성과를 보면서 우리도 프리온 질환에 대한 연구를 서둘러야 한다는 생각을 깊게 가져본다.

## 참고문헌

1. Kong Q, Huang S, Zou W, Vanegas D, Wang M, Wu D. Chronic wasting disease of elk: transmissibility to humans examined by transgenic mouse models. *J Neurosci* 2005; 25: 7944-7949.
2. Marsh RF, Kincaid AE, Bessen RA, Bartz JC. Interspecies transmission of chronic wasting disease prions to squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Virol* 2005; 79: 13794-13796.
3. Global surveillance, diagnosis and therapy of human trans-



- missible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation Geneva, Switzerland, 9-11 February 1998.
4. Cosseddu GM, Agrimi U, Pinto J, Schuddel AA. Advances in scrapie research. *Rev Sci Tech* 2007; 26: 657-668.
  5. Conti S, Masocco M, Toccaceli V, Vichi M, Ladogana A, Almonti S, Puopolo M, Pocchiarri M. Mortality from human transmissible spongiform encephalopathies: a record linkage study. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 214-220.
  6. Kristiansen M, Deriziotis P, Dimcheff DE, Jackson GS, Ovaa H, Naumann H, Clarke AR, van Leeuwen FWB, Menendez-Benito V, Dantuma NP, Portis JL, Collinge J, Tabrizi SJ. Disease-associated prion protein oligomers inhibit the 26S proteasome. *Molecular Cell* 2007; 26: 175-187.
  7. Gambetti P, Dong Z, Yuan J, Xiao X, Zheng M, Alxhekhlee A, Castellani R, Cohen M, Barria M, Gonzalez-Romero D, Belay ED, Schonberger LB, Marder K, Harris C, Burke JR, Montine T, Wisniewski T, Dickson DW, Soto C, Hulette CM, Mastrianni JA, Kong Q, Zou WQ. A Novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann Neurol* 2008; 63: 697-708.
  8. Prusiner SB. Novel Proteinaceous Infectious Particles Cause Scrapie. *Science* 1982; 216: 136-144.
  9. Roland Riek, Simone Hornemann, Gerhard Wider, Martin Billeter, Rudi Glockshuber & Kurt Wüthrich, NMR structure of the mouse prion protein domain PrP(121~231). *Nature* 1996; 382: 180-182.
  10. Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jacob disease by surgery. *Lancet* 1977; 1: 478-479.
  11. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 13363-13383.
  12. Chsea R, Piccardo P, Quaglio E. Molecular distinction between pathogenic and infectious properties of the prion protein. *J Virol* 2003; 77: 7611-7622.
  13. Eric D. Ross, Herman K. Edskes, Michael J. Terry, and Reed B. Wickner, Primary sequence independence for prion formation. *PNAS* 2005; 102: 12825-12830.
  14. Johnson RT, Gibbs CJ Jr. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1994-2004.
  15. Zou W-Q, Capellari S, Parchi P, Sy M-S, Gambetti P, Chen SG. Identification of novel proteinase K-resistant C-terminal fragments of PrP in Creutzfeldt-Jakob Disease. *J Biol Chem* 2003; 278: 40429-40436.
  16. Parkin ET, Watt NT, Hussain I, Eckman EA, Eckman CB, Manson JC, Baybutt HN, Turner AJ, Hooper NM. Cellular prion protein regulates beta-secretase cleavage of the Alzheimer's amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 11062-11067.
  17. Saborio GP, Permanne B, and Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 2001; 411: 810-813.
  18. Wells GAH, Scott AC, Johnson CT. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987; 121: 419-420.
  19. Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* 2004; 363: 51-61.
  20. Bruce ME, Will RG, Ironside JW. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389: 498-501.
  21. Scott MR, Perez D, Hguyen HO, Dearmond SJ, Prusiner SB. Transmissions barriers for bovine, ovine and human prions in transgenic mice. *J Virol* 2005; 79: 5259-5271.
  22. Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM, Detwiler L. Bovine spongiform encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution, and current concerns. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 6-16.
  23. Williams ES, Young S. Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy. *J Wildlife Dis* 1980; 16: 89-98.
  24. Belay ED, Maddox RA, Williams ES, Miller MW, Gambetti P, Schonberger LB. Chronic wasting disease and potential transmission to humans. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 977-984.
  25. Mawhinney S, Pape WJ, Forster JE, Anderson CA, Bosque P, Miller MW. Human prion disease and relative risk associated with chronic wasting disease. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1527-1535.
  26. Sohn HJ, Kim JH, Choi KS, Nah JJ, Joo YS, Jean YH, Ahn SW, Kim OK, Kim DY, and Balachandran A. A case of chronic wasting disease in an elk imported to Korea from Canada. *J Vet Med Sci* 2002; 64: 855-858.
  27. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited. Cali I, Castellani R, Yuan J, Al-Shekhlee A, Cohen ML, Xiao X, MoleresFJ, Parchi P, Zou WQ and Gambetti P. *Brain* 2006; 129: 2266-2277.
  28. Cheong HK, et al. Epidemiological study on the establishment of surveillance system on Creutzfeldt-Jakob disease. Ministry of Health and Welfare. 2003 May. Report No. 01-PJ1-PG3-21900-0010. (Korean)
  29. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Reported cases of Creutzfeldt-Jacob Disease by year. [cited 2008 July 10] Available from: <http://sentinel.cdc.go.kr/Cro/Main/Status.asp>.
  30. Zigas V. Laughing Death, the untold story of Kuru. New Jersey; Humana Press, 1990: 197-228.
  31. Sikorska B, Liberski PP, Sobow T, Budka H, Ironside JW. Ultrastructural study of florid plaques in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a comparison with amyloid plaques in kuru, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; May 30 (online only).
  32. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A, Delasnerie-



- Laupretre N, Brandel JP, Poser S, Kretzschmar H, Rietveld I, Mitrova E, Cuesta Jde P, Martinez-Martin P, Glatzel M, Aguzzi A, Knight R, Ward H, Pocchiarri M, van Duijn CM, Will RG, Zerr I. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005; 64: 1586-1591.
33. EUROCD. Total cases of CJD: definite and probable cases: sporadic, familial/genetic, vCJD and iatrogenic deaths. <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/totalcasesneuro.htm> viewed on July 10, 2008.
  34. National CJD Surveillance Unit. Fifteenth Annual Report 2006: Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in the UK. Edinburgh, National CJD Surveillance Unit, 2007.
  35. National Prion Disease Pathology Surveillance Center (NPDPSC). National Prion Disease Pathology Surveillance Center cases examined. <http://www.cjdsurveillance.com/resources-casereport.html> viewed on July 10, 2008
  36. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health Series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513-529
  37. Bernoulli CC, Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Harris JO. Early clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease (subacute spongiform encephalopathy) In: Prusiner SB, Hadlow WJ, eds. *Slow transmissible diseases of the nervous system*, vol 1: clinical, epidemiological, genetic and pathological aspects of the spongiform encephalopathies. New York: Academic Press, 1979: 229-241.
  38. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health Series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513-529.
  39. Uro-Coste E, Cassard H, Simon S, Lugan S, Bilheude JM, Perret-Liaudet A, Ironside JW, Haik S, Basset-Leobon C, Lacroix C, Peioch K, Streichenberger N, Langeveld J, Head MW, Grassi J, Hauw JJ, Schelcher F, Delisle MB, Andreoletti O. Beyond PrPres type 1/type 2 dichotomy in Creutzfeldt-Jakob disease. *PLoS Pathogens* 2008; 4(e 1000029): 1-9. (online only; [www.plospathogens.org](http://www.plospathogens.org))
  40. Ludewigs H, Zuber C, Vana K, Nikles D, Zerr I, Weiss S. Therapeutic approaches for prion disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 613-630.
  41. Capellari S, Cardone F, Notari S, Schinà ME, Maras B, Sità D, Baruzzi A, Pocchiarri M, Parchi P. Creutzfeldt-Jakob disease associated with the R208H mutation in the prion protein gene. *Neurology* 2005; 64: 905-907.
  42. Mastrianni JA. Prion diseases and dementia. In: Power C, Johnson RT, eds. *Emerging neurological infections*. Boca Raton: Taylor and Francis, 2005: 77-113.
  43. Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Straussler syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain* 1981; 104: 559-588.
  44. Max DT. The family that couldn't sleep: a medical mystery. *Random house*,
  45. Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol* 2003; 2: 167-176.
  46. Mastrianni JA. Prion diseases and dementia. In: Power C, Johnson RT, eds. *Emerging neurological infections*. Boca Raton: Taylor and Francis, 2005: 77-113.
  47. Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D. Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 692-693.
  48. Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I, Fletcher A, Will RG, Pocchiarri M, Cashman NR, d'Aignaux JH, Cervenakova L, Fradkin J, Schonberger LB, Collins SJ. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55: 1075-1081.
  49. Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion transmission of human prion disease. *Transfusion Medicine rev* 2008; 22: 58-69.
  50. Walker JT, Dickinson J, Sutton JM, Marsh PD, Raven NDH. Implications for Creutzfeldt-Jakob disease in Dentistry: a Review of Current Knowledge. *J Dent Res* 2008; 87: 511-519.
  51. The National Creutzfeldt-Jakob Surveillance Unit. <http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm>
  52. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiarri M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925.
  53. Will RG, Zeidler M, Stewart GE. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-582.
  54. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, Mackenzie J, Estibeiro K, Green AJ, Knight RS. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-582.
  55. Peden AH, Ironside JW. Review: pathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Folia Neuropathol* 2004; 42S: 85-91.
  56. The National CJD Surveillance Unit and Department of Infectious and Tropical Diseases. London School of Hygiene and Tropical Medicine. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in the UK. Ninth Annual Report, 2000. London, United Kingdom.
  57. Jeong BH, Lee KH, Kim NH, Jin JK, Kim JI, Carp RI, Kim YS. Association of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with homozygous genotypes at PRNP codons 129 and 219 in the Korean population. *Neurogenetics* 2005; 6: 229-232.
  58. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas DJ, Alpers MP. Kuru in the 21st century-an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 2006; 367: 2068-2074.



59. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, McCordle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389: 498-501.
60. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KC, Gowland I, Collinge J, Doey LJ, Lantos P. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389: 448-450.
61. Johnson R. Prion diseases. *Lancet Neurol* 2005; 4: 635-642.
62. Seitz R, von Auer F, Blümel J, Burger R, Buschmann A, Dietz K, Heiden M, Hitzler WE, Klamm H, Kreil T, Kretzschmar H, Nübling M, Offergeld R, Pauli G, Schottstedt V, Volkers P, Zerr I. Impact of vCJD on blood supply. *Biologicals* 2007; 35: 79-97.
63. Risk assessment for transmission of vCJD via surgical instruments: a modelling approach and numerical scenarios Summary report, Economics and Operational research division-Department of Health, March 2001.
64. Dunstan RA, Alpers MP. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: implications for the health care system. *Aust NZ J Public Health* 2005; 29: 308-312.
65. Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, Collinge J. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 2001; 358: 171-180.



### Peer Reviewers Commentary

본 논문은 사람에게 발생하는 프리온 질환에 대한 최근의 지식을 체계적으로 소개하고 있다. 미국산 쇠고기 수입으로 vCJD가 발생할 위험성에 대한 사회적인 관심이 높아진 시점에서 관련 분야의 학문적 진보를 소개한 점이 시의적절하다고 하겠다. 또한 전문가들 사이에서도 발병기전, 전파경로 등 중요한 사안에 있어 이견이 있는 만큼 다양한 의견을 중간 자적 입장에서 조명하는 형태로 작성한 점이 훌륭하다. 향후 국내 의사들도 프리온 질환에 많은 관심을 갖고 이에 대한 연구에 노력을 경주해야 할 것이다.

[정리: 편집위원회]