대한영상의학회지 2005;53:331 - 335

급진전된 크로이츠펠트 야곱병: 부검 확진예[1]

박승현 · 강현구 · 유 현 · 이상천

크로이츠펠트 야곱병은 사람에게 발생하는 전파성 해면양 뇌병증(transmissible spongio - form encephalopathy)의 일종으로 프리온 단백질을 매개로 하는 치명적이고 드문 질환으로, 중년 또는 고령인구에서 주로 발생된다. 이 질환의 아형중 하나인 산발성(sporadic) 크로이츠펠트 야곱병은 진행성 치매, 근간대 경련, 추체 혹은 추체외로 증상등의 임상소견을 보이면서 점차 악화되어 1 - 2년 이내에 환자를 사망에 이르게 하는 진행성의 퇴행성 뇌질환이다(1). 본 저자들은 며칠 사이에 빠르게 임상증상이 악화되고 더불어 추적 검사한 확산 강조 자기 공명 영상에서도 급격한 변화를 보였으며, 부검을 통해 산발성 크로이츠펠트 야곱병으로 확진된 증례를 보고하고자 한다.

크로이츠펠트 야곱병(Creutzfeldt - Jacob disease, 이하 CJD)은 중년 또는 고령인구에서 발생되는 드문 질환으로서 프리온(prion)으로 알려진 전파물질에 의해 발생된다. 이 질환은 진행성의 치명적인 퇴행성 뇌질환으로 뇌 회백질의 공포화(vacuolation), 성상교세포증(astrocytosis), 신경세포소실 등의 조직학적 특징을 보인다(1). CJD의 임상소견은 2년 이내의 진행성 치매와 근간대 경련, 시력 장애 혹은 소뇌 증상, 추체 혹은 추체외로 증상, 그리고 무동성 무언증(akinetic mutism)등이다. 이상의 증상들과 더불어 뇌파 검사, 확산 강조 자기 공명 영상(이하 MRI), 뇌척수액 검사등이 진단적 역할을 하며 확진은 뇌생검이나 부검에 의한다. 그러나 부검을 하는 경우가 드물고 대부분의 CJD의 진단이 가정(possible CJD) 또는 추정 진단(probable CJD)으로 끝나는 경우가 많은 것이 현실이다. 따라서 임상 증상 이외에 영상 의학적 검사와 뇌파 검사, 그리고 뇌척수액 검사 등이 중요한 부분을 차지한다(2). 본 저자들은 매우 급진적인 임상 증상의 변화와 확산 강조 MRI상의 변화를 보이면서 부검을 통해 산발성 CJD로 확진된 증례를 경험 하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례 보고

55세의 남자가 의식 소실을 동반한 사지의 경련을 주소로 응급실로 내원 하였고 발작 후 혼란 상태로 의식이 명료하지 않았으며, 과거력상 7년전부터 시작된 당뇨와 5년전부터의 고혈압, 1년전부터 시작된 말초 신경병증, 만성 신부전으로 인해 복막 투석을 받고 있었다.

내원 당시 응급실에서 시행한 전산화 단층 촬영(CT)에서 이상 소견 없었고, 확산 강조 MRI 에서 우측 피각, 양측 전두엽 후부 피질에 부분적인 약한 고신호 강도를 보였다(Figs. 1A, 1B). 내원 2일째 환자는 착란 상태(confusion), 자극과민성(irritability)을 보였고, 재차 시행한 확산 강조 MRI 소견상, 양측 기저핵과 양측 전두엽의 후상부 피질에 부분적인 고신호 강도를 보였다(Figs. 1C - 1E). 내원 3일째에는 우측 안면과 우측 상지의 약 1분간 지속된 경련이 발생하였고, 치매 증상과 운동 실조를 보였으며 자극과민성이 심해졌다. 확산 강조 MRI에서 양측 전두엽의 후상부 피질과 피질하 백질과 양측 뇌기저핵에 전반적인 고신호 강도가 나타났고 이는 전날보다 더 심해진 소견을 보였으며, 양측 후두엽의 피질하, 심부 백질에 고신호 강도가 관찰되었다(Figs. 1F - 1H). 내원 4일째, 뇌척수액 검사상 14 - 3 - 3 단백질이 상승되어 있었고, 뇌파 검사상에서는 우측에서 약간 더 자명한 양측성의 간헐성 편향성 간질파(periodic lateralized epileptiform discharge, PLEDs)와 좌측 전두엽에서 약간 더 분명한 간질 극파(epileptic spike)가 보였다(Figs. 1K, 1L). 내원 9일째에는 동맥혈 산소 포화도가 감소하여 인공 기관 삽관과 인공 호흡기를 거치시켰고, 환자의 혈압이 하강하여 약제(DOPA)를 주입했다. 당시 시행한 확산 강조 MRI 에서 이전에 보이던 대뇌 피질과 심부 백질, 기저핵의 고신호 강도가 더욱 선명해지는 소견을 보였다(Figs. 1I, 1J). 환자는 자극 과민성과 불안정한 활력징후를 보이다 내원 12일째에 사망하였다.

사망 이틀 후에 뇌 조직 부검을 실시하였고, 조직 소견상 전두엽 후부의 피질과 대상회, 해마옆 피질, 해마의 치상면등

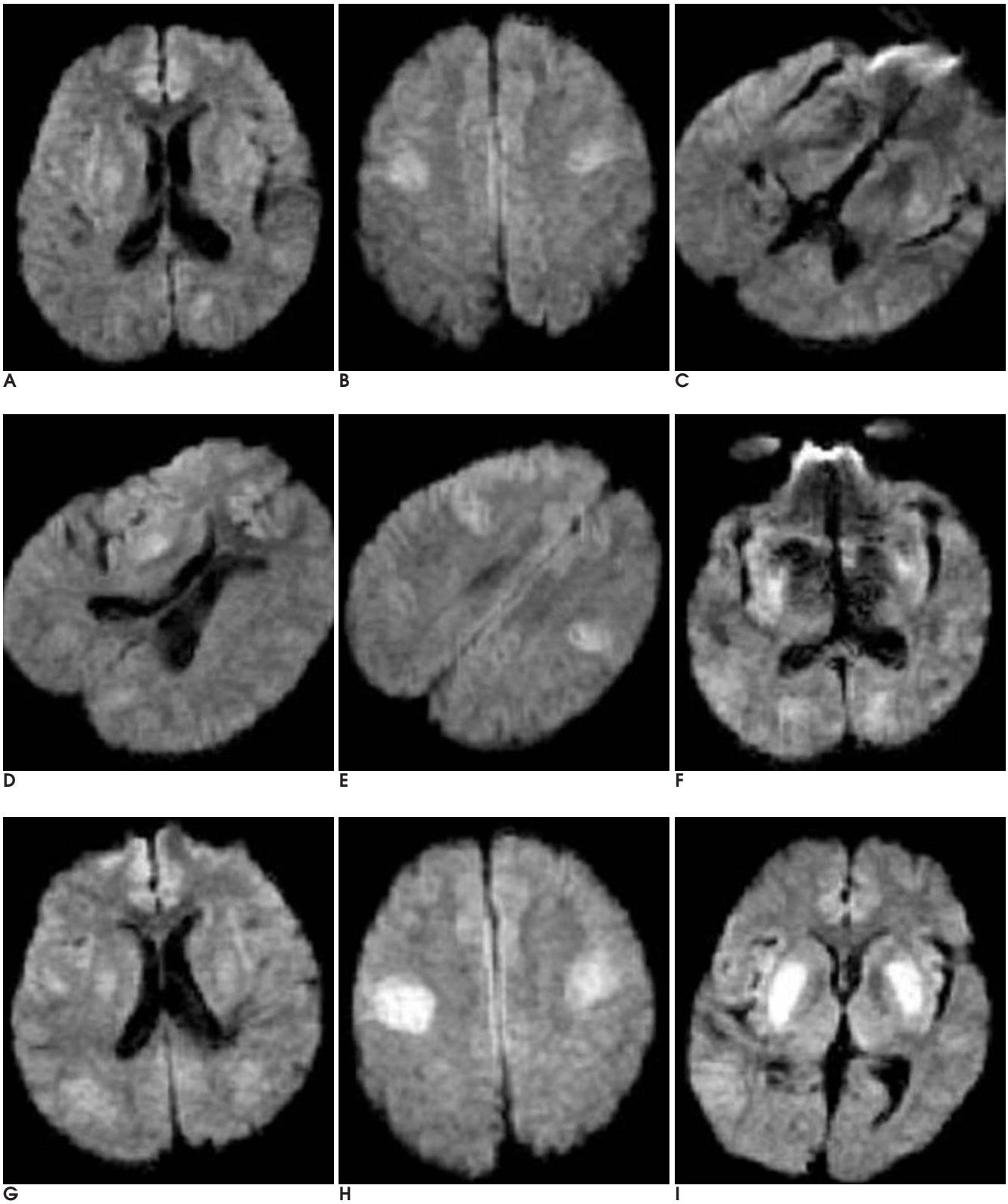
[1]서울보훈병원 영상의학과
이 논문은 2005년 1월 10일 접수하여 2005년 8월 4일에 채택되었음.

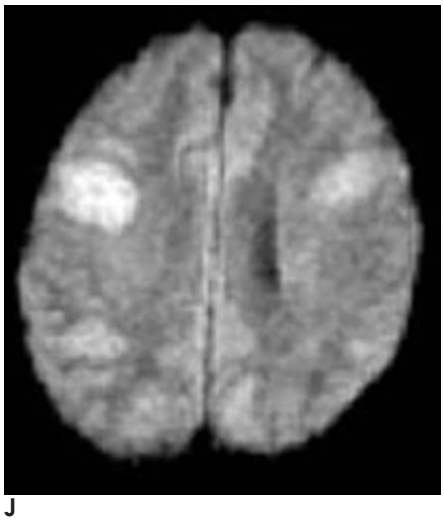
에서 중등도의, 두정엽 피질과 전두엽 하부 백질, 기저핵등에서 심한 미세 공포화와 신경세포의 부종이 보였고, 두정엽에서 신경세포 감소 소견이 관찰되어, 초기의 산발성 CJD로 진단 되었다(Fig. 1M).

CJD의 프리온 단백질에 대한 면역 염색 검사(PrPCJD)상, 대뇌 피질에서 양성반응을 보였다.

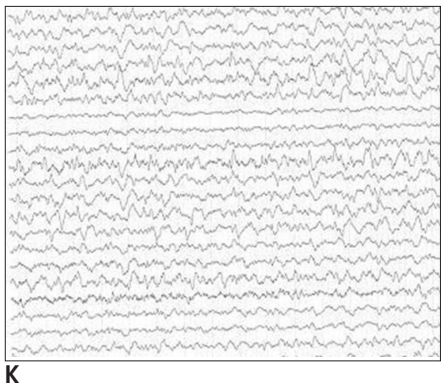
고 찰

전파성 해면양 뇌병증(transmissible spongioform

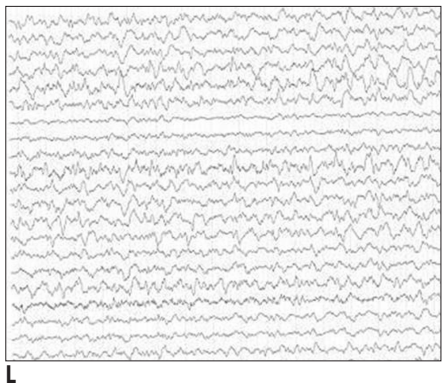




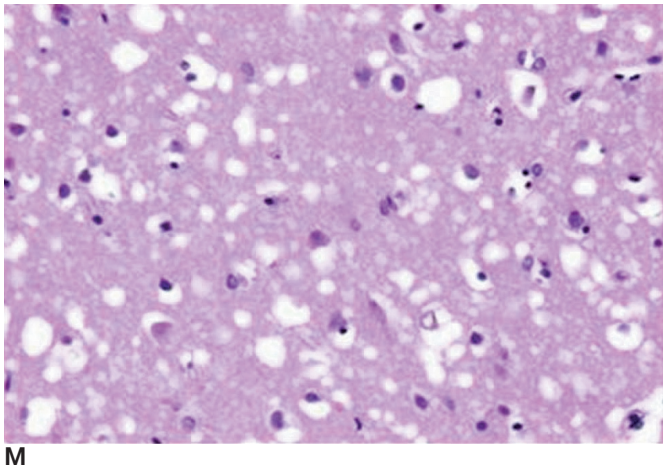
J



K



L



M

Fig. 1. On diffusion weighted brain MRI, slight high signal intensity is noted in both putamen, posterior portion of both superior frontal lobe, deep and subcortical white matter of both occipital lobe and cortical area of both parietal lobe in 55-year-old man, at first hospital day (**A**, **B**). And these findings are more aggravated at second (**C**, **D**, **E**), third (**F**, **G**, **H**) and ninth (**I**, **J**) hospital day on sequential diffusion weighted MRI.
On electroencephalogram, bilateral periodic epilepticform discharges are noted in both frontal lobe area (more on right side) and epileptic spikes are noted on left frontal region (**K**, **L**).
On microscope (**M**), the neurons in the parietal cortex appear to be considerably decreased in number and the nuclei of the swollen neuron appear to be angulated and reddish in focal area with microvacuolation (H & E, ×250).

encephalopathy, 이하 TSE)은 프리온 단백질에 의해 발생하며, 사람을 포함한 여러 포유 동물의 중추 신경계에 나타나는 일단의 신경 변성 질환이다(1). 사람에게서 나타나는 TSE는 CJD, Gerstmann - Straussler - Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, 쿠루(kuru) 등이 포함되며, 비교적 오랜 역사를 지닌 산양의 스크래피(scrapie)에 비해, 소 해면양 뇌증(bovine spongiform encephalopathy), 변성(variant) CJD 등은 최근에 주목되어지는 TSE 이다(1).

CJD는 역학적으로 원인 규명이 불가능한 산발성 CJD(85 - 90%), 유전학적으로 규명이 가능한 가족형 CJD(familial type, 8 - 13%), 의인성 CJD(iatrogenic type)로 분류된다(1).

산발성 CJD는 세계적으로 한 해에 백만 명 중 한 명 정도의 발생율을 보이며, 발병시의 평균 연령은 60±9세 이며, 발병 후 1 - 2년 이내에 사망하는 치명적인 질환이다. 프리온 단백질 염색체 검사, PrPres 전기 영동 검사, western - blot 검사등에 의해 분류되어, 진행성 치매, 근간대성 발작, 특징적인 뇌파 소견을 보이는 전형적 산발성 CJD(classic type, 70%)와 나머지 30%의 아형으로 분류할 수 있다(1).

산발성 CJD 환자들은 대부분 서서히 시작하여 수 주 내지 수개월에 걸쳐 점차 진행하는 신경학적 증상들을 보인다. 임상적으로 2년 이내의 이환기간을 가지는 진행성 치매와 함께 근간대경련, 시각 장애 혹은 소뇌 증상, 추체 또는 추체외로 증상, 무동성 무언증을 보이면 가정 진단이 가능하며, 이상의 임상증상과 함께 뇌파 검사상 전형적인 간헐성 극파를 보이거나 뇌척수액 검사상 14 - 3 - 3 단백질이 양성일 때는 추정 진단에 속한다(1, 2). 확진(definite CJD)은 뇌 생검이나 부검(90%의 확진)에서 해면양 뇌병증, 신경세포의 소실, 성상교세포증을 확인 하거나 말초 혈액의 백혈구에서 면역 세포화학 검사 혹은 Western blot에서 변종 프리온 단백질을 발견(CJD의 10%)하는 것이다. 다른 병리 소견으로는 뇌실질의 공포화 및 매우 드물게 아밀로이드 플라크(amyloid plaque)를 발견하는 경우도 포함된다(1 - 3).

일반적으로 산발성 CJD 환자에서 67 - 79%가 MRI(T2 강조영상, 양자밀도영상, FLAIR, 확산 강조영상)에서 미상핵과 피각에 대칭적인 고신호 강도가 나타난다. 뇌의 다른 부위의 회색질에도 고신호강도를 보이는데 해마, 중뇌, 수도관 주위(periaqueductal) 회색질, 시상등의 회색질에 고신호 강도를 보일 수 있다. T1 강조 영상은 주로 정상 소견을 보이고 조

영 증강 되지 않는다. T2 강조영상과 양자밀도영상에서는 약 80%의 환자에서 줄무늬체의 고신호 강도를 보인다(3). 최근 변형 CJD 환자에서 T2 강조 영상에서 양측 시상의 고신호 강도가 관찰됨을 보고하고 있다(pulvinar sign) (4).

물분자 확산 계수를 이용한 확산 강조 MRI는 최근에 알려진 영상 기법으로 CJD 진단에 가장 도움이 되는 것으로 알려져 있다. CJD의 경우 신경돌기(neuritic process)주위의 밀집된 미세 공포화에 의한 분획화(compartmentalization)와 프리온 단백질 침착에 의해 물분자의 확산이 제한되어, 확산 강조 MRI에서 기저핵, 대뇌 피질등에 고신호 강도를 보이게 된다(5-7).

본 증례에서 내원 당시 촬영한 확산 강조 MRI는 미미한 고신호 강도 소견을 보였고, 계속되는 검사에서 악화되는 기저핵의 대칭적인 고신호 강도와 양측 전두엽 후상부의 고신호 강도를 보였다. 부검에서는 기저핵, 두정엽, 전두엽 하부에서 미세 공포화가 가장 심하게 나타났으며, 확산 강조 MRI 소견과 일치함을 알 수 있었다.

CJD 환자의 뇌척수액 검사상, p130, p131, 14-3-3 단백질등은 초기 1-2개월에 양성 반응을 보이며, NSE, S-100 등의 비 특이적 뇌 단백질 지표는 환자의 사망시까지 검출되는 것으로 알려져 있다(1). CJD 환자의 뇌척수액에서는 신경세포나 성상교세포 단백질인 14-3-3 단백질이 증가되어 있는데 이는 CJD의 진단에 있어 94%의 민감도와 84%의 특이도를 가진다(8). 이외에도 뇌척수액의 14-3-3 단백질의 상승은 아급성의 신경 손상과 관련이 있는 뇌병증, 간질, 혈관염, 부종양성의 변연계 뇌병증 등에서 볼 수 있어 감별을 요한다.

CJD 환자의 뇌파 검사에서 전형적인 간헐성 극파가 관찰되는 것이 일반적이나, CJD의 진행에 따라 단순 극파(simple spike wave)에서 비전형 복합 파형(unusual complex waveforms)에 이르는 다양한 양상을 보이며, CJD의 진행양상에 따라 간헐성 극파의 아형인 편향성 간질파(lateralized epileptiform discharge)에서 동시성 일반형 파형(synchronous generalized discharge)으로 진행된다. 중증 뇌 저산소증, 리튬 중독, 비특이적 괴사성 뇌염에서도 간헐성 극파를 보일 수 있으므로 이들 질환과의 감별을 요한다. CJD 환자에서 전기 뇌파 검사는 66%의 민감도와 94%의 특이도를 보이는데, 뇌척수액의 14-3-3 단백질 양성의 소견과 병합하면 민감도는 97%로 상승하고 65%의 특이도를 보이며, 양성 예측도는 98%, 음성 예측도는 79%가 된다(1, 7, 8).

비교적 단시간(12일)내에 급격한 임상 증상의 변화와 함께 확산 강조 MRI 에서 급격한 변화를 보이는 산발성 CJD 환자에서, 부검을 통한 병리 소견과 확산 강조 MRI 소견의 상관 관계를 확인 할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Collins S, Boyd A, Fletcher A, Gonzales MF, McLean CA, Masters CL. Recent advance in the pre-mortem diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clinical Radiol* 2000;7:195-202
2. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, Pedro Cuesta J, Knight RSG, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811-815
3. Mittal S, Farmer P, Kalina P, Kingsley PB, Halperin J. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2002;59:128-134
4. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet* 2000;355:1412-1418
5. Milton WJ, Atlas SW, Lavi E, Mollman JE. Magnetic resonance imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1991;29:438-440
6. Kim HC, Chang KH, Song IC, Lee SH, Kwon BJ, Han MH, et al. Diffusion-weighted MR imaging in biopsy-proven Creutzfeldt-Jakob disease. *Korean J Radiol* 2001;2:192-196
7. Draayer YM, Braff SP, Nagle KJ, Pendlebury W, Penar PL, Robert E, et al. Emerging patterns of diffusion-weighted MR imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: case report and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:550-555
8. Bavis J, Reynolds P, Tegeler C, Clark P. Asymmetric neuroimaging in Creutzfeldt-Jakob disease: a ruse. *J Neuroimaging* 2003;13:376-379

대한영상의학회지 2005;53:331 - 335

J Korean Radiol Soc 2005;53:331 - 335

Rapidly Aggravated Creutzfeldt-Jacob Disease: Autopsy-Proven Case[1]

Seung Hyun Park, M.D., Hyun Koo Kang, M.D., Hyeon Yu, M.D., Sang Chun Lee, M.D.

[1]*Department of Diagnostic Radiology, Seoul Veterans Hospital*

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is one of the transmissible spongiform encephalopathies, which is mediated by what has been known as " prion ". It is a rare and fatal progressive neurodegenerative disease that affects the middle and old aged. There are a number of subtypes of CJD, one of which is the sporadic type characterized by rapidly progressing clinical symptoms, including progressive dementia, myoclonic jerk, and pyramidal or extrapyramidal syndrome. Patients usually end up dying within 1 to 2 years of contacting the disease. We report an autopsy-proven case of sporadic CJD with clinical symptoms that progressed within several days, along with dramatic changes on diffusion weighted magnetic resonance images.

Index words : Brain
Brain, MRI
Brain, infection

Address reprint requests to : Hyun Koo Kang, M.D., Department of Diagnostic Radiology, Seoul Veterans Hospital, 6-2 Doonchon-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-791, Korea.
Tel. 82-2-2225-1426