

근간대와 간질발작을 동반한 조발형 가족성 알츠하이머병 환자 1예

안성기 · 이재홍

울산대학교 의과대학 서울아산병원
신경과학교실

A Case of Early-Onset Familial Alzheimer's Disease Accompanied by Myoclonus and Seizure

Seong-Gi An, M.D., Jae-Hong Lee, M.D.

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Address for correspondence

Jae-Hong Lee, M.D.
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

Early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD) is rare and autosomal-dominantly inherited disease by mutations in one of the following three known causative genes: amyloid precursor protein (APP) gene, presenilin-1 (PS1) and presenilin-2 (PS2) genes. EOFAD tends to present clinically at a younger age (40-60 years) and myoclonus is recognized as a prominent and early clinical feature, particularly in chromosome 14-linked pedigrees with mutations in the PS1 gene, when myoclonus may be accompanied by seizures. We present a 44-year old man who developed progressive dementia and accompanied by myoclonus and recurrent seizure. His father and uncle had early-onset dementia at the fifth decade. He was pathologically confirmed as Alzheimer's disease. He had apolipoprotein E (ApoE) epsilon 3 allele and PS-1 mutation was not found.

Key Words : *Familial Alzheimer's disease, Presenilin, Myoclonus*

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 진행되는 기억저하, 인지장애 및 행동장애가 주 증상인 질환으로 노인성 치매의 가장 중요한 원인이다. 근간대와 간질발작을 동반하는 AD 환자는 약 10%정도로 비교적 드물며 대부분의 환자에서 병의 후기에 나타나는 것으로 알려져 있다[1]. 발병 초기부터 근간대와 간질발작이 주 증상으로 나타나는 AD 환자는 극히 드물며 이 경우 다른 퇴행성 신경질환으로 오인될 수 있다[2].

AD의 발병연령은 매우 다양한데 65세 이전에 발병하는 환자는 10%미만으로 조발형 알츠하이머병(early-onset Alzheimer's disease, EOAD)이라 한다. EOAD 환자 중에서 체성 우성유전 양식을 취하는 경우 가족성 조발형 알츠하이머병(early-onset familial Alzheimer's disease, EOFAD)이라 한다[3].

저자들은 인지장애와 근간대, 간질발작을 초기 증상으로 내원한 가족성 조발형 치매 환자를 뇌 조직 검사를 통해 알츠하이머병으로 진단한 바 있어 EOFAD 환자에 대한 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

발작을 주소로 2002년 11월 본원 신경과에 내원하였다. 환자는 1999년경부터 잦은 건망증으로 메모하는 습관이 생겼다. 그러나 일상생활 및 사회생활에 별 문제없이 지내던 중 2000년 7월경 수면 중에 한차례의 전신성 간질발작이 있었으며, 이후로 1-2개월에 한번 정도 발작이 재발하였다. 2000년 말경부터는 사지에 불수의적 근간대성 운동이 생겼다. 2001년경부터는 탁구공을 잘 맞추지 못하고 treadmill에서 뛸 때 박자를 잘 맞추지 못하는 등의 운동장애가 발생하였다. 위의 증상들이 악화되어 2002년 초에는 업무수행 능력이 떨어진다 하여 회사측으로부터 장기 휴직을 권고 받았다. 그러나 2002년 7월경까지는 기본적인 일상 생활에는 큰 지장이 없었으며, 느리긴 하였으나 산을 혼자서 오르 내리기도 하였다. 2002년 9월 연속적인 세 차례의 전신발작 후 상태가 급격히 악화되어 남의 도움 없이는 일상생활을 하기가 어려워졌고, 불수의적 근간대성 운동도 하루 종일 지속되었다. 환자의 평소 성격은 온화하고 내성적인 편이었으며, 병의 경과 중 화를 내거나 흥분하는 등의 성격변화는 없었으며, 망상이나 환각 등의 정신과적 증상도 없었다.

환자는 오른손잡이로 고등학교를 졸업하고 휴직 전까지 전기공으로 일하고 있었다. 간질의 과거력은 없었으며, 열성 경련, 두부 외상, 신경계 감염 등의 간질 위험인자도 없었다. 가족력 상 환자의 아버지와 막내 작은 아버지가 40대에 환자와 유사한 증

증 례

44세 남자 환자가 서서히 진행되는 인지장애와 근간대, 간질

상을 보이기 시작해 50대에 사망하였으나, 병원에서 진단과 치료를 받은 적은 없었다고 하였다(Fig. 1). 신체 검사상 특이 소견은 없었다. 신경학적 검사상 의식은 명료 하였고, 한국판 간이정신 상태 검사(Korean version of Mini-Mental State Examination, MMSE)는 20점이었다. 뇌신경 검사상 정상 이었으며 사지의 근력 및 감각 저하는 없었다. 심부건반사는 상하지 모두 대칭적으로 증가되었고 미간반사(glabella reflex)가 관찰되었다. 소뇌 기능은 정상이었다. 검사 중 환자는 사지에 빈번한 불수의적 자발적 근간대가 관찰되었고, 동작을 취할 때 악화되는 양상을 보였다. 환자는 얼굴 표정이 약간 감소되었으나 안정 시 진전은 없었다. 사지에 서동증(UPDRS 2점)과 양손목에 톱날양 강직(UPDRS 1점)을 보였으며, 전반적으로 우측보다는 좌측에 증상이 조금 더 심했다. 보행 시 자세는 곧았고, 느리긴 했지만 보폭의 감소는 뚜렷하지 않았다. 자세한 신경심리검사에서 환자는 언어기능과 행동기능은 비교적 잘 유지된 것에 비해 기억력과

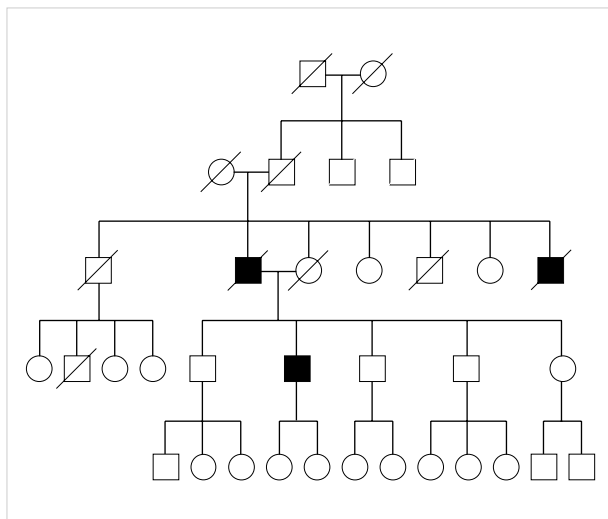


Fig. 1. Pedigree of the patient. Patient, his father and uncle had progressive dementia at their fifth decade.

시공간기능, 수행능력과 이름대기가 심하게 감소되어 있었다. 삼각형-사각형 교대(alternating square and triangle)로 그리기와 주먹-손날-손바닥(fist-edge-palm) 검사를 시행할 때 근접현상(closing-in phenomenon)을 보였다.

일반 혈액 검사, 일반 화학 검사, 요검사, 혈액 응고 검사 등은 모두 정상 소견이었다. 갑상선 기능검사 및 비타민 B12, 엽산 수치도 정상 범위였고 VDRL과 TPHA도 음성이었다. 흉부 X선 사진과 심전도 등도 모두 정상이었다. 2001년 6월과 2002년 9월에 타 병원에서 시행한 뇌 MRI 상 진행하는 뇌피질 위축 이외에 다른 이상 소견은 보이지 않았으며(Fig. 2), 2002년 11월 본원에서 시행한 확산강조영상(diffusion-weighted image)에서도 비정상적인 신호 강도는 없었다. 뇌척수액 검사상 세포는 관찰되지 않았으며, 단백질과 포도당 수치도 정상범위였다. 뇌파 검사상 비정상적인 간질파는 관찰되지 않았으나, 양측 전두엽 전극에서 간헐적으로 규칙적인 델타파(frontal intermittent rhythmic delta activity, FIRDA)가 관찰되었다. 뇌 F^{18} -FDG PET 검사에서 양측 두정엽과 후대상회(posterior cingulate gyrus), 우측 측두엽과 후두엽의 대사가 심하게 감소되었으며, 양측 전두엽, 좌측 측두엽과 우측 기저핵의 대사도 경미하게 감소되어 있었다(Fig. 3). 우측 두정엽 부위에서 조직검사를 시행하였다. 조직학적 소견상 많은 neuritic plaque와 neurofibrillary tangle이 관찰되었고 일부 아밀로이드 침착도 보여 AD에 합당한 소견이 관찰되었다(Fig. 4). DRPLA (dentato-rubro-pallidoluysian atrophy) 유전자 검사는 음성이었다. Apolipoprotein E 유전자형은 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 였으며, PS1 유전자 변이에 대한 검사는 음성이었다.

고 찰

AD 환자의 90% 이상은 65세 이후에 발병하는 후발형 알츠하이머병(late-onset Alzheimer's disease, LOAD)이다. 역학연



Fig. 2. T1-weighted MR images show diffuse cortical atrophy in both hemispheres (September, 2002).

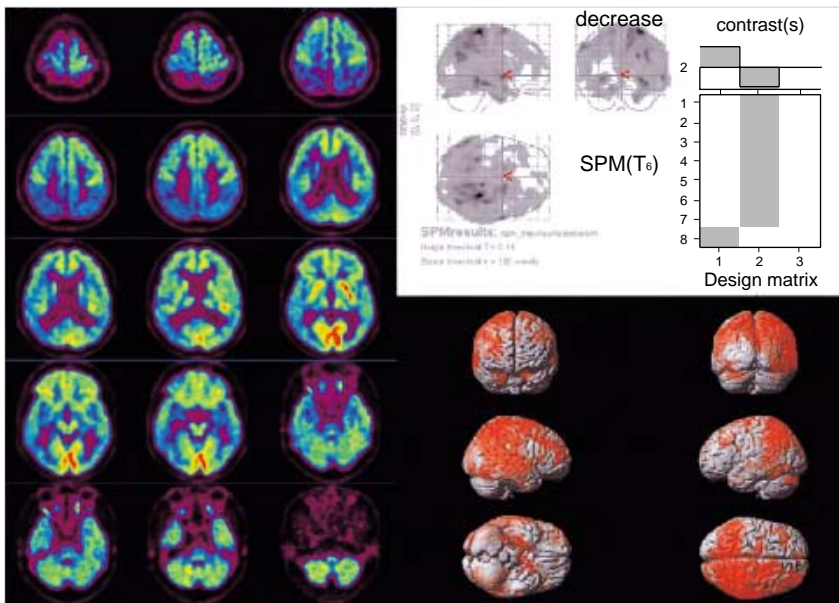


Fig. 3. Brain F^{18} -FDG PET and SPM (statistical parametric map) images show markedly decreased metabolism in both parietal, right temporal, occipital cortices, and both cingulate gyri and mildly decreased metabolism in both frontal, left temporal cortices, and right basal ganglia.

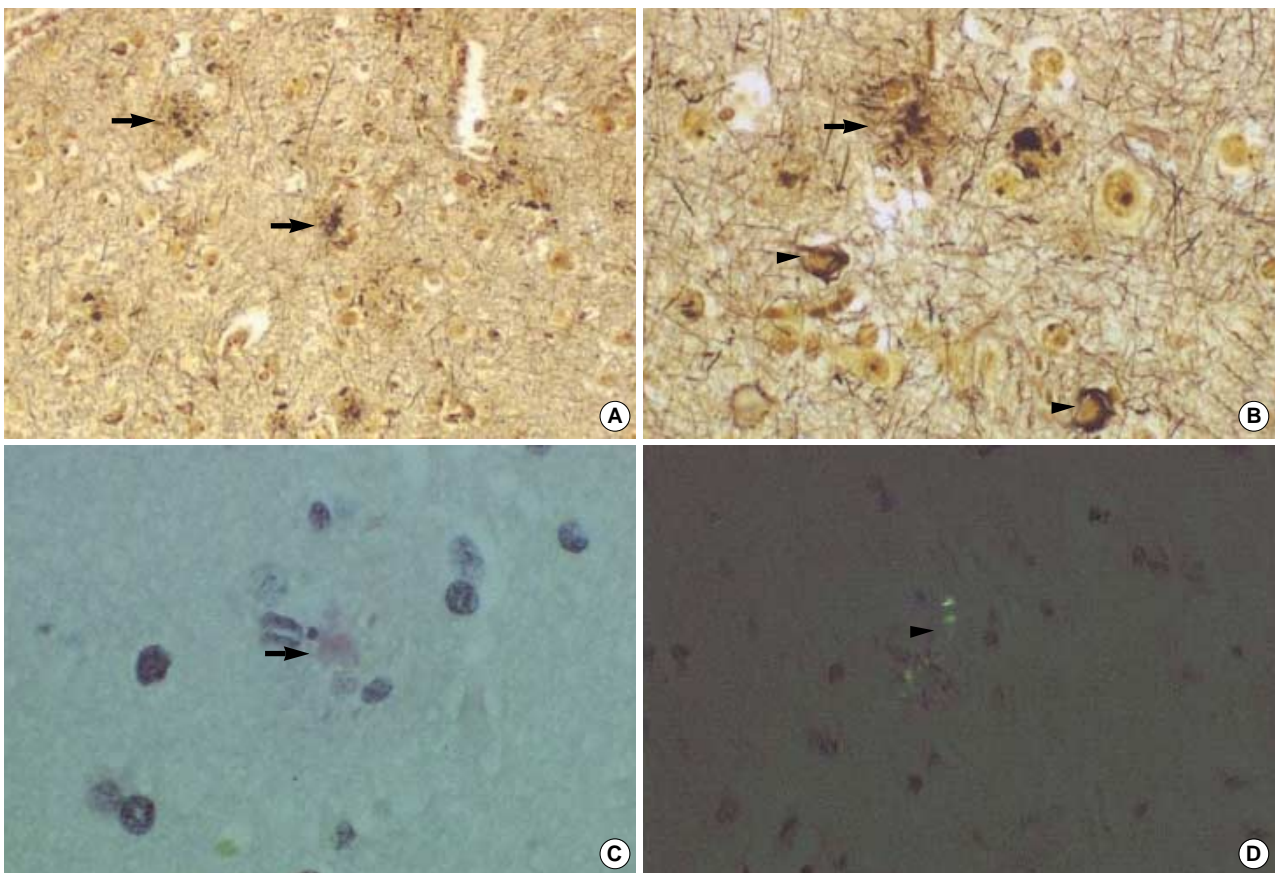


Fig. 4. Brain biopsy shows many neuritic plaques (arrow) and some neurofibrillary tangles (arrow head) on Bielschowsky stain (A and B). Congo-red stain shows focal amyloid deposit (arrow) of pale red color (C). Amyloid is demonstrated by apple-green birefringence (arrow head) on polarizing microscopy (D).

구에 의하면 AD 환자의 30%정도에서 가족력이 있고, 이 중에서 5-10% 정도는 순수한 체성 우성 (autosomal dominant) 형식으로

유전된다고 하였다. 이와 같은 우성유전 형태의 AD를 조발형 가족성 알츠하이머병 (early-onset familial Alzheimer's disease,

EOFAD)이라고 하며 현재까지 3가지의 유전자 돌연변이가 염색체 21, 14, 1번에서 발견되었으며 각각 amyloid precursor protein (APP), presenilin-1 (PS1), presenilin-2 (PS2)로 확인되었다. 이중 PS1 유전자 돌연변이로 인한 EOFAD가 가장 많으며 현재까지 60여 개의 돌연변이 위치가 발견되었다[3].

전체 AD 환자에서 간질발작의 발생 빈도는 10-16% 정도로 동일한 연령군에 비해 유의하게 높은 것으로 보고되고 있다. 발작의 형태는 다양하지만 generalized tonic-clonic seizure가 흔한 것으로 보고 되었다[4-6]. 또한 최근에는 복합부분간질증(중)(complex partial status epilepticus)을 보인 증례의 보고도 있다[7]. 간질발작은 대부분에서 병의 후기에 발생하며, 간질발작이 있는 환자들에서 그렇지 않은 환자들에 비해 AD 발병연령이 더 어리다는 보고도 있다[8].

근간대의 발생 빈도는 일반적으로 10% 정도로 보고되고 있다[9]. 간질발작과 마찬가지로 대부분의 환자에서 병이 상당히 진행된 후기에 나타나며 다발성 자극 유발성 근간대와 전신성 근간대가 흔하다. 근간대의 기원은 피질성과 피질하성 모두 가능하다고 하였다[10, 11].

최근에 보고되는 EOFAD 환자들에서는 근간대와 간질발작의 발생빈도가 훨씬 높게 보고 되고 있으며, 특히 PS1 유전자 변이로 인한 EOFAD 환자에서는 근간대와 간질발작이 발병 초기부터 주 증상으로 나타날 수 있다고 하였다[12, 13].

치매 환자에서 발병 초기부터 근간대와 간질발작이 주 증상으로 나타날 경우 다양한 질환을 감별해야 한다. 본 증례도 초기에 EOFAD를 포함한 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), cortico-basal degeneration (CBD), DRPLA 등을 감별질환으로 고려하였다.

본 증례는 40대 초반의 젊은 나이에 발병하였고, 명백한 가족력이 있으며, 조직학적으로 AD에 합당한 소견을 보여 EOFAD로 진단하였으며, 문헌에서 보고되는 PS1 유전자 변이 증례와 같이 발병초기부터 근간대와 간질발작을 동반하였다. 그러나 기대했던 PS1 유전자 변이는 발견되지 않아 기존에 보고된 일반적인 EOFAD 증례와는 다른 것으로 보였다. 추후 PS2, APP 유전자 변이에 대한 검사를 통해 나머지 유전자 변이에 대해서도 알아볼 필요가 있다. 또한 EOFAD의 50% 정도만이 유전자 변이가 증명되어 있을 뿐이므로 기존에 밝혀지지 않은 유전자 변이의 가능성도 고려해야 할 것이다. 또한 질병에 이환되지 않은

다른 가족구성원들의 추적 검사도 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. Seizure and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 1226-30.
2. Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, Henkel K, Schroter A, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, et al. Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 33-9.
3. Seol-Heui H. A newer therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *J Korean Neurol Assoc* 2001; 19: 559-65.
4. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. Seizure and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 1226-30.
5. Risse SC, Lampe TH, Bird TD, et al. Myoclonus, seizures, and paratonia in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990; 4: 217-25.
6. Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, Coben LA. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol* 1990; 47: 847-50.
7. Carmel A, Gordon WP, Boleslaw HL. Alzheimer's disease underlies some cases of complex partial status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17: 511-8.
8. Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC, ARgruello R, Frey WH. Seizures in Alzheimer's disease: Clinicopathologic study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7: 230-3.
9. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. Seizure and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 1226-30.
10. Ugawa Y, Kohara N, Hirasawa H, Kuzuhara S, Iwata M, Mannen T. Myoclonus in Alzheimer's disease. *J Neurol* 1987; 235: 90-4.
11. Philip DT, Hiroshi S. Myoclonus in corticobasal degeneration and other neurodegenerations. *Adv Neurol* 2000; 82: 69-82.
12. Campion D, Brice A, Hannequin D, Tardieu S, Dubois B, Calenda A, et al. A large pedigree with early-onset Alzheimer's disease: Clinical, neuropathologic, and genetic characterization. *Neurology* 1995; 45: 80-5.
13. Philip DT. Neurodegenerative causes of myoclonus. *Adv Neurol* 2002; 89: 31-4.