

파킨슨 증후군을 동반한 조발형 알츠하이머병 1예

최은정 · 방 현 · 임주혁 · 이재홍

울산대학교 의과대학 신경과학교실

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: +82-2-2224-3446
Fax: +82-2-474-4691
E-mail : jhlee@amc.seoul.kr

A Case of Biopsy-proven Young-onset Alzheimer's Disease with Superimposed Parkinsonism

Eun Jung Choi, M.D., Hyun Bang, M.D., Joo Hyuck Im, M.D., Jae-Hong Lee, M.D.

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

Extrapyramidal signs (EPSs) frequently accompany Alzheimer's disease (AD). However, the pathogenesis or pathologic basis for the EPSs in AD remains unclear. We report a case of pre-senile onset progressive dementia later associated with hemiparkinsonism. Brain biopsy showed neurofibrillary tangles and amyloid plaques, compatible with Alzheimer's disease. There are a few reports about dopamine transporter imaging of AD with EPSs. I-123 IPT SPECT revealed a decreased uptake in both basal ganglia, more severe on the left side and in the caudal putamen, which is consistent with the finding of idiopathic Parkinson's disease. Alzheimer's disease and Parkinson's disease are thought to be coexistent in our patient.

Key Words: Alzheimer's disease, Extrapyramidal signs, Parkinson's disease

알츠하이머병은 진행하는 치매가 주증상인 질환으로 드물지 않게 추체외로 증상을 보인다. 일반적으로 이러한 추체외로 증상이 동반될 경우 인지 장애가 심하고 진행이 빠르며 짧은 기간 내 사망에 이르는 등 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다[1, 2]. 그러나 아직 알츠하이머병에서 동반되는 추체외로 증상의 발생 기전이나 병리학적인 측면에 대해서는 잘 모르고 있는 실정이다. 또한 추체외로 증상을 동반한 알츠하이머병의 도파민 transporter 영상에 대해서는 보고가 드물다. 저자들은 편측의 파킨슨 증상을 동반한 치매 환자를 뇌 조직 검사를 통해 알츠하이머병으로 진단하였고 도파민 transporter 영상과 PET 소견을 시행한 바 있어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

47세 남자 환자가 인지 장애와 보행장애를 주소로 내원하였다. 환자는 전직 경찰관으로 내원 2년 전까지는 건강하였다. 내원 2년 전부터 기억력의 장애가 발생하였으나 일상 생활이나 직장 생활에 큰 지장은 없었다. 1년 반 전에는 평소와 달리 교통사고 후의 사고 처리를 원만히 수행하지 못하였고 점차 기억장애는 심해졌다. 1년 전부터는 우측 팔의 흔들림이 감소되고 걸음이 약간 어둔해 보였으며, 수개월 전부터는 부쩍 말수가 줄어들어 말을 잘 하지 않는다고 하였다. 과거력과 가족력에서는 특

이 사항이 없었다. 면담시 환자는 얼굴이 무표정하였으며 발음이 약간 어둔하였다. 신경심리 검사상 사람은 알아보았으나 시간과 장소에 대한 지남력의 장애가 있었고 과거 기억과 최근 기억에 대해 모두 심한 장애가 있어 3분 회상 기억 시 전혀 맞추지 못했다. 시공간구성능력은 삼각형과 사각형은 그릴 수 있었으나 오각형은 그리지 못하는 수준이었다. Western aphasia test시 환자는 말수가 상당히 감소되어 그림에 대해 설명을 시켰을 때 머뭇거리면서 '사람', '나무' 라고만 대답하고 더 이상 말을 하지 않다가 다른 것들을 더 찾아보라고 하면 '아이가 놀고 있다'라고 대답하였다. 따라말하기에서는 1-4음절 정도만 가능하였다. 이름대기는 간단한 사물의 이름은 겨우 가능하였으며 '눈사람'을 '동그라미'라고 하거나 '사자'를 '개'라고 하였고 이따금씩 착어증(paraphasic error)과 조어증(neologism)이 관찰되었다. 1분 안에 동물 이름대기를 시켰을 때는 전혀 대답하지 못하였다. 이해 정도는 1단계의 명령만 수행 가능하였으며, 예-아니오 검사에서는 12/60, 청각적 발달인지에서는 32/60, 명령이행에서는 4/80의 점수를 보였다. 환자의 실어증 지수(aphasia quotient)는 32.2점이었다.

사지 근력의 저하는 없었으나 우측 상하지에서 경직(rigidity, United Parkinson's Disease Rating Scale 2점)과 함께 서동증(UPDRS 2점)이 있었고 손가락 두드리기(finger tapping)를 시켰을 때 매우 느리고 진폭이 작은 양상(UPDRS 2점)을 보였다. 안정시 진전은 없었으나 팔을 앞으로 뻗었을 때 6-8 Hz의

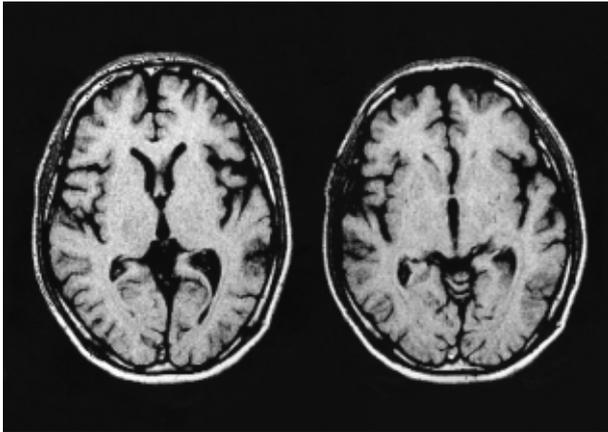


Fig. 1. Brain MRI showed diffuse atrophic changes in both frontal and temporal lobes.

자세 진전(UPDRS 1점)과 행위 진전(action tremor, UPDRS 1점)이 관찰되었다. 걸음걸이는 구부정한 자세에 우측 발을 끌면서 걸었고 우측 팔흔들림이 상당히 감소되어 있었다.

내원 후 시행한 검사상 혈액 검사는 모두 정상 소견이었고, apo E 유전자형은 E3/3였다. 뇌파는 양측 대뇌반구에 전반적인 델타 서파가 관찰되었다. 뇌관류영상(brain perfusion SPECT)에서는 좌측 전두엽, 두정엽, 측두엽의 관류가 우측에 비해 감소된 소견을 보였다(Fig. 2). I-123 IPT SPECT로 시행한 도파민 transporter 영상에서는 60분과 120분 영상에서 양측 기저핵의 흡수가 2표준편차 이상 감소되어 있었으며 좌측에서 더 심하였고, 양측 조가비핵의 뒤쪽에서 흡수가 심하게 감소되어 있었다(Fig. 3). 뇌 조직 검사상 neurofibrillary tangle과 amyloid plaques와 함께 neurite의 vacuolar dilatation이 관찰되어 알츠하이머병에 합당한 소견이 관찰되었다(Fig. 4). 도네페질과 항파킨슨약을 복용후에 서동증이 약간 호전되었고 팔 흔들림이 호전되어 외래 통원하기로 하고 퇴원하였다.

이후 파킨슨 증상은 1여년간 비슷한 상태로 지냈으나 치매는 점차 진행하였다. 외래에서 환자상태가 상당히 진행한 뒤에 시행한 PET 영상에서는 양측 전두엽, 측두엽, 두정엽의 대사가 정상에 비해 상당히 감소되어 있었고 일차 운동피질과 시각피질의 대사는 유지되어 있어 진행된 알츠하이머병의 전형적인 PET 소견을 보였다(Fig. 5). 외래 통원 중 위장장애로 항파킨슨 약을 중단하였을 때 다시 거동이 나빠지고 수저질이 힘들다고 보고자가 호소하였다. 항파킨슨약을 재 투약 후 거동이 빨라지고 혼자 수저질이 가능해 졌으며 걸음걸이가 호전되어 항파킨슨약에 대한 반응은 분명히 있는 것으로 판단되었다. 그러나 이후 치매는 점차 진행하여 말을 거의 하지 못하고 손짓, 고개짓 등으로만 반응을 하며 사람도 잘 못 알아보고 화장실도 찾지 못한다고 하였다. 현재는 잦은 흡인성 폐렴으로 전신상태가 악화되 기관 절개와 위관삽입을 받은 후 집에서 자리 보전하는 상태에 있다.

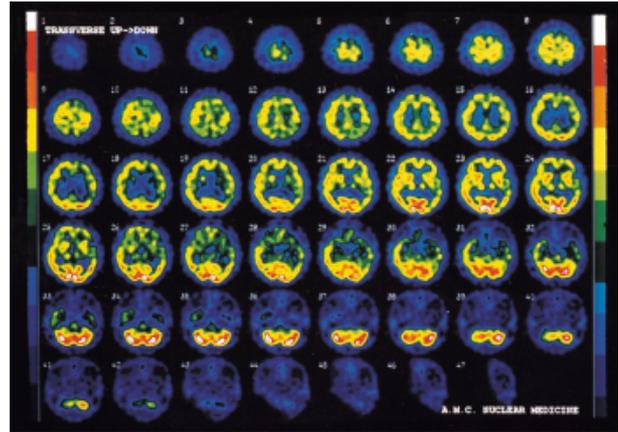
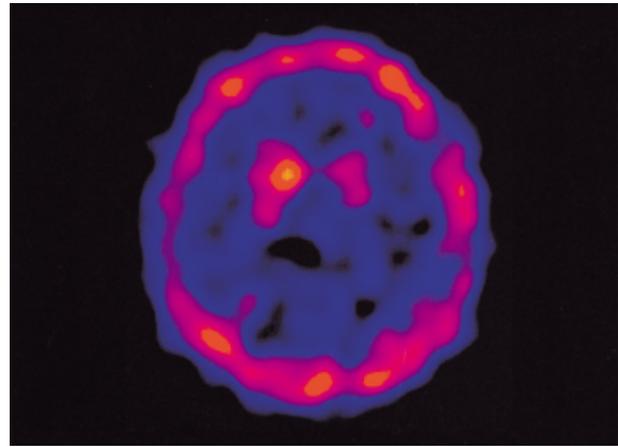


Fig. 2. Brain perfusion SPECT showed decreased perfusion in left frontal, parietal, and temporal lobes compared with right side.



	LT		RT	
	BG/OCC Ratio	% av normal	BG/OCC Ratio	% av normal
60분	1.71	50.3%	2.03	59.7%
120분	1.59	37.3%	2.12	49.8%

Fig. 3. I-123 IPT dopamine transporter images showed a decreased uptake in both basal ganglia, more severe in caudal putamen and on the left side.

고찰

알츠하이머병에서 추체외로증상의 빈도는 그 대상 환자들의 특성에 따라 6%에서 50% 이상까지 다양하게 보고되고 있다. 그러나 항정신병약에 노출된 환자들을 제외한다면 그 빈도는 대개 1/3 정도라고 알려져 있다[3, 4]. 추체외로 증상을 동반한 알츠하이머병 환자와 그렇지 않은 환자간의 임상차이에 대해서도 보고자에 따라 다양한데, 전체적으로 추체외로 증상을 동반한 알츠하이머 환자는 치매가 심하고 인지 장애와 기능장애의 진행이 빠르며 초기 추체외로 증상의 중등도가 예후에 중요하다

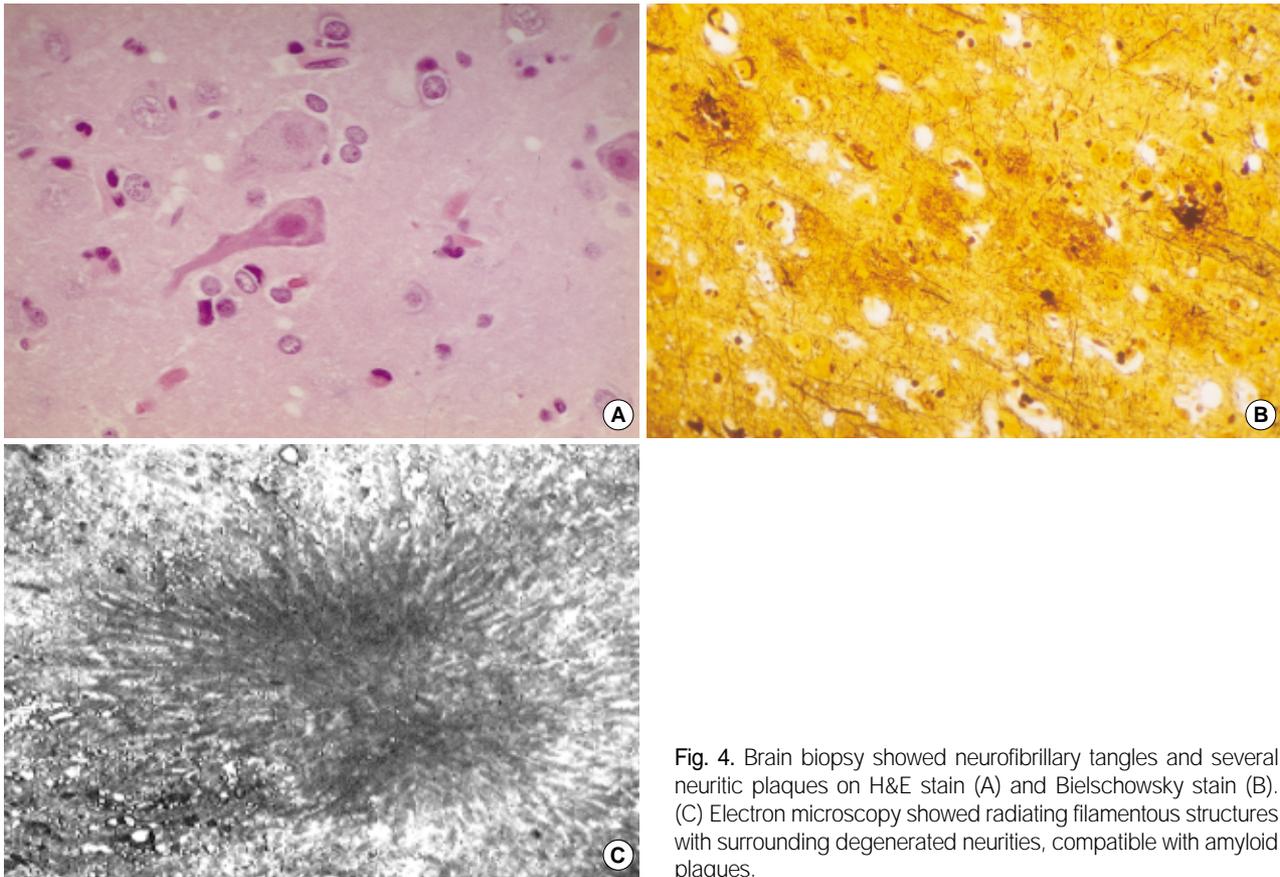


Fig. 4. Brain biopsy showed neurofibrillary tangles and several neuritic plaques on H&E stain (A) and Bielschowsky stain (B). (C) Electron microscopy showed radiating filamentous structures with surrounding degenerated neurites, compatible with amyloid plaques.

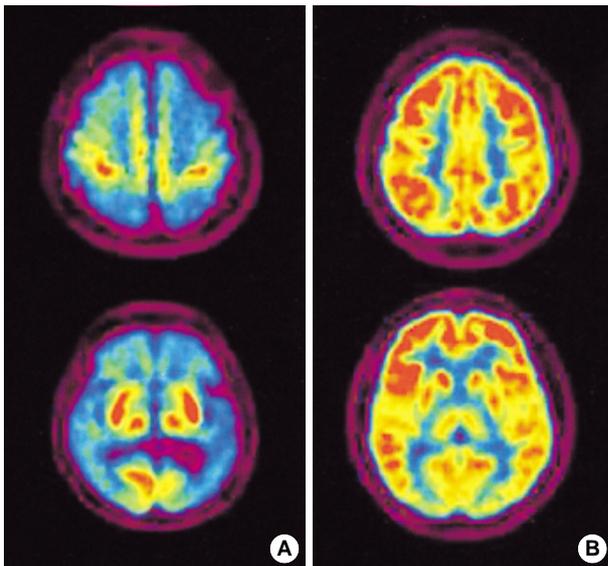


Fig. 5. (A) Brain F-18-FDG PET showed a markedly decreased uptake in both frontal, parietal, and occipital lobes compared with normal control (B).

고 한다[1, 3, 4] 그러나 추체외로 증상의 유무가 진행 속도와 관련이 없다는 보고들도 있다[5]. 알츠하이머병의 진행에는 추

체외로 증상뿐 아니라 발병 당시의 나이도 중요한 것으로 알려져 있는데 발병시 나이가 적은 경우 인지 장애와 기능 장애의 진행이 빠르다고 한다[6]. 본 증례의 경우 비교적 젊은 나이에 발병한 점은 추체외로 증상을 동반한 알츠하이머 환자들의 연령이 그렇지 않은 환자들보다 더 높다는 기존 보고[4]와 차이가 있다. 그러나 5년 정도 만에 혼자 거동할 수 없고 전혀 말을 할 수 없으며 기관절개술과 위관 삽입 상태인 점 등은 이미 언급한 바 대로 일반적인 알츠하이머 환자들에 비해 진행이 빠른 것으로 생각된다.

알츠하이머병에서 동반되는 추체외로 증상의 임상양상은 서동증과 경직, 보행 장애 등이 흔하고 진전은 상대적으로 적은 편이다[4]. 그러나 파킨슨병에서 처럼 편측에서 시작하는 경우가 어느 정도의 빈도에서 동반되는지, 항파킨슨약제에 대한 운동 증상의 호전이 어느 정도인지에 대한 보고는 거의 없는 편이다. 본 증례는 기억 장애가 발생한지 1년 만에 파킨슨 증상이 생겼고 내원시 우측에 국한되어 있었다. 또한 I-123 IPT SPECT에서는 파킨슨 환자에서와 마찬가지로 양측 기저핵의 뒤쪽에서 흡수가 감소되어 있었고 좌측의 감소가 심해 우측 파킨슨 증상을 보이는 임상양상과 일치하였다. 아직까지 알츠하이머병에서 동반된 추체외로 증상의 기전에 대해서는 잘 모르고 있지만, 부검 소견을 바탕으로 한 보고를 보면 추체외로 증상이

없는 환자에 비해 추체외로 증상이 있는 알츠하이머 환자의 경우 흑질에서 neurofibrillary tangle (NFT)과 neuropil threads (NPT)의 숫자가 유의하게 증가되었다고 하였다[7]. 이 보고에서 흑질에서의 병리 변화는 내측과 외측 모두를 침범했고 파킨슨병에서와 같은 신경 세포의 소실은 볼 수 없었으며 NFT과 NPT의 숫자가 추체외로 증상과 양의 상관관계를 보여 파킨슨병의 병리와는 다르다고 하였다. 또한 [³H]Mazindol을 이용한 도파민 transporter 영상에서도 파킨슨병에서는 후측 조가비핵의 흡수가 더 감소되어 있는 반면, 알츠하이머병에서는 조가비핵의 흡수가 정상이며 추체외로 증상이 동반된 알츠하이머병에서는 조가비핵의 앞쪽에서 주로 흡수가 감소되어 있었다. 이러한 소견으로 알츠하이머병과 파킨슨병에서의 도파민 장애는 차이를 보인다고 저자들은 주장하였다[8].

본 증례는 알츠하이머병에서의 추체외로 증상보다는 알츠하이머병과 파킨슨병이 공존하는 것으로 생각하였는데, 그 이유로 첫째, 치매 증상의 발생 1년만에 파킨슨 증상이 생겼고, 둘째, 발병이 우측에만 국한되어 있었으며, 셋째, 기존의 연구는 추체외로 증상을 동반한 알츠하이머병에서 조가비핵 앞쪽에서 흡수가 감소된다고 보고[7]한 반면, 본 연구에서는 I-123 IPT SPECT 영상에서 양쪽 조가비핵의 뒤쪽에서 흡수가 감소되어 있어 파킨슨병의 영상 소견과 일치하였다는 점, 넷째, 항파킨슨 약에 대한 반응이 분명히 있다는 점 등이다. 그러나 아직 알츠하이머병에서의 추체외로 증상에 대해 정확한 기전을 모르는 상태이고 부검 소견이 없으므로 알츠하이머병의 경과일 가능성도 배제할 수는 없다. 부검시 파킨슨병과 알츠하이머병이 한 환자에서 공존하는 경우가 드물지 않고[1, 9] 알츠하이머병의 경과 중 36%에서 파킨슨 증상이 동반되고 그러한 환자의 부검 시 80%에서 파킨슨병의 병리 소견이 동반되었다는 보고[1]도 주목할 만하다. 본 증례도 알츠하이머병과 파킨슨병이 함께 공존하고 있는 것으로 생각되며 이러한 것이 각각 다른 질환의 결과인지 아니면 동일한 퇴행성 신경질환의 연장인지에 대해서는 추후 많은 부검 결과가 뒷받침되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Morris JC, Drazner M, Fulling K, Grant EA, Goldring J. *Clinical and pathological aspects of parkinsonism in Alzheimer's disease*. Arch Neurol 1989; 46: 651-7.
2. Stern Y, Albert M, Brandt J, Jacobs DM, Tang MX, Marder K, et al. *Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease: prospective analyses from the predictors study*. Neurology 1994; 44: 2300-7.
3. Mayeux R, Stern Y, Spanton S. *Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: evidence of subgroups*. Neurology 1985; 35: 453-61.
4. Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT, Boller F, DeKosky ST. *Extrapyramidal signs in patients with probable Alzheimer disease*. Arch Neurol 1997; 54: 969-75.
5. Corey-Bloom J, Galasko D, Hofstetter CR, Jackson JE, Thal LJ. *Clinical features distinguishing large cohorts with possible AD, probable AD, and mixed dementia*. J Am Geriatr Soc 1993; 41: 31-7.
6. Jacobs D, Sano M, Marder K, Bell K, Bylsma F, Lafleche G, et al. *Age at onset of Alzheimer's disease: Relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline*. Neurology 1994; 44: 1215-20.
7. Liu Y, Stern Y, Chun MR, Jacobs DM, Yau P, Goldman JE. *Pathological correlates of extrapyramidal signs in Alzheimer's disease*. Ann Neurol 1997; 41: 368-74.
8. Murry AM, Weihmueller FB, Marshall JF, Hurting HI, Gottlieb GL, Joyce JN. *Damage to systems differs between parkinson's disease and Alzheimer's disease with parkinsonism*. Ann Neurol 1995; 37: 300-12.
9. Perl DP, Olanow CW, FRCPC, Calne D. *Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of spectrum of neurodegeneration?* Ann Neurol 1998; 44(Suppl 1): S19-31.