

헤르페스 뇌염 환자에서 관찰된 35년간의 역행성 기억장애

임성철 · 양동원 · 홍윤정 · 조아현

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Received : August 20, 2009
Revision received : August 21, 2009
Accepted : November 5, 2009

Address for correspondence

Dong-won Yang, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Seoul St. Mary's Hospital,
505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-710, Korea
Tel: +82-2-2258-2815
Fax: +82-2-599-9686
E-mail: neuroman@catholic.ac.kr

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

A Case of Herpes Encephalitis Showing Retrograde Amnesia for the Past 35 Years

Sung-chul Lim, M.D., Dong-won Yang, M.D., Yun Jeong Hong, M.D.,
A-Hyun Cho, M.D.

Department of Neurology, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

After damage to the hippocampal memory system, patients tend to lose more of their recent than of their remote memories. This pattern is referred to as the Ribot gradient. One explanation for the gradient of memory loss is consolidation theory of long-term memories. However, the consolidation theory cannot explain the retrograde amnesia for more than 25 yr. We describe here a case of disproportionate retrograde amnesia for the past 35 yr following herpes encephalitis.

Key Words: Retrograde amnesia, Ribot gradient, Consolidation theory

서 론

역행성 기억상실증(retrograde amnesia)에서의 기억의 소실(memory loss)은 옛날 기억(remote memory)보다는 최근의 기억(recent memory)에 대해서 더 잘 일어나며, 이러한 현상을 Ribot's law라 한다[1]. 이러한 기억 소실의 시간적 구배(temporal gradient) 현상을 설명하기 위한 가설 중 응고 이론(consolidation theory)이 가장 널리 받아들여져 왔다[2, 3]. 응고란 해마에 의존(hippocampal dependency)하던 기억 회상 과정이 해마 비의존성(hippocampal independency)으로 바뀌면서 대뇌 신피질에 장기 기억으로 저장되는 과정을 말한다[4, 5]. 해마 손상에 의한 역행성 기억상실증은 보통 15년을 넘지 않으며[6], 역행성 기억장애 증상을 보이는 환자의 기억장애 기간을 통해 유추해볼 때 응고 과정에 소요되는 기간은 25년을 넘지 않을 것으로 생각된다[7-9]. 하지만 저자는 헤르페스성 뇌염에 의한 양측 측두엽과 뇌섬엽 및 좌측 전두엽의 내측하부 병변으로 과거 35년간의 기억에 대한 역행성 기억상실증을 보이는 환자를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

62세 남자가 심각한 기억력 저하를 주소로 내원하였다. 내원 5일 전부터 고열, 두통 증상이 있다가 내원 3일 전 아침 기상 시부터 낯짜와 장소를 잘 모르고 조금 전에 있었던 일도 기억하지 못하는 모습을 보였다. 내원 하루 전부터는 최근에 있었던 친척의 결혼식과 같은 중요한 가족 내 일화를 기억하지 못할 뿐 아니라 본인의 과거 직업까지 기억하지 못할 정도로 기억 장애가 심해져 내원하였다.

환자는 고졸학력의 오른손잡이로 경찰공무원으로 근무하다 퇴직한 상태였다. 과거력상 B형 간염바이러스 보균자인 것 외에 특이 사항은 없었으며, 두부외상, 간질발작, 기억장애, 정신과적 질환 등의 병력 또한 없었다. 담배를 하루 한 갑씩 20년간 피우다 10년 전부터 금연하였으며 다른 약물 복용력도 없었다.

내원 당시 체온은 정상이었으나 타 병원에서 해열제를 복용한 상태였고, 신경학적 검사에서 의식은 명료하였으나 지남력과 기억력이 떨어져 있었다. 뇌수막 자극증상이 관찰되었고, 그 밖에 뇌신경기능, 운동기능, 감각기능, 심부건 반사, 병적반사 검사는 정상이었다. 혈액검사, 생화학검사, 요검사, 흉부 X선 및

심전도 등의 검사도 모두 정상이었다. 뇌척수액 검사에서 압력은 150 mmH₂O, 백혈구 99/μL (임파구 92%), 적혈구 7/μL, 단백질 50.6 mg/dL, 당 97 mg/dL (혈당 97 mg/dL)이었으며 제 1형 단순헤르페스 바이러스 중합효소연쇄반응이 양성 소견을 보였다. 뇌 MRI의 Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) 및 T2 강조 영상에서 양측 측두엽과 뇌섬엽 및 좌측 전두엽의 내측하부에 고신호 강도의 병변이 관찰되었고 T1 강조 조영 증강 영상에서는 부분적인 조영 증강이 관찰되었다(Fig. 1). 환자를 헤르페스성 뇌염으로 진단하여 기억장애 발생 3일째인 내원일부터 항바이러스제인 acyclovir (10 mg/kg씩 8시간마다)를 2주간 정맥투약하였다.

내원 14일 후 서울신경심리검사[10]를 이용한 종합적인 신경심리검사를 실시하였고, 1966년부터 1997년까지의 유명사건을 10년 단위로 나누어 질문하는 한국 유명사건 회상검사 설문지 [7]와 문진을 통해 역행성 기억장애를 평가하였다. 환자는 검사 시에 적극적인 자세로 임하였으며, 검사자가 2분 가량 자리를 비운 뒤 다시 돌아왔을 때 검사자를 잘 알아보지 못하였다. 서울

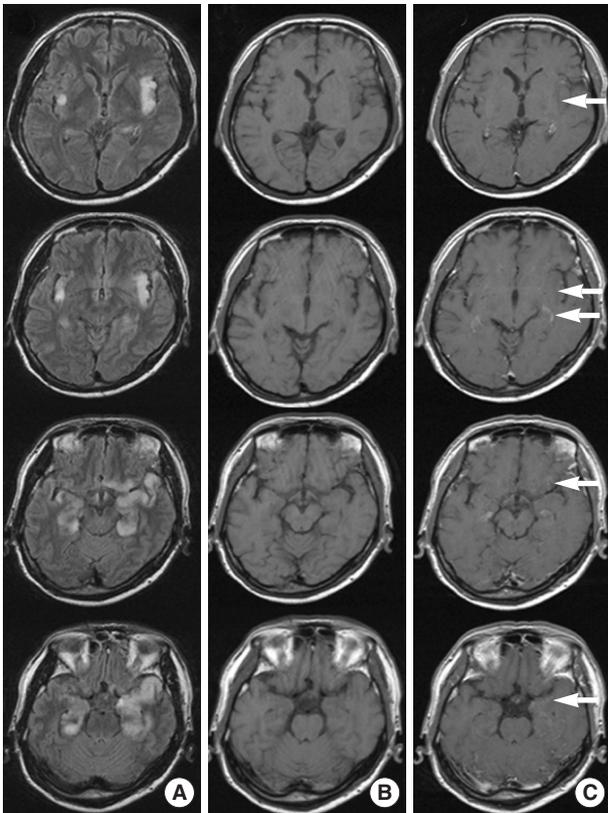


Fig. 1. Brain MRI of the patient. Axial slices of Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) (A), T1 wighted (B), and T1 weighted gadolinium enhanced images (C) of the patient show high singal intensities in the bilateral medial temporal, insular, and left basal forebrain with leptomeningeal enhancement (arrows).

신경심리검사의 자세한 검사 결과는 Table 1과 같다.

1. 일반인지기능

한국판 간이정신상태검사(Korean version of mini-mental state examination, K-MMSE)는 시간과 장소에 대한 지남력 검사, 3단어 기억회상 검사에서 이상을 보여 21/30이었다. 시공간구성, 주의집중 및 계산, 언어 등의 기능은 정상적이었다. 한국판 보스턴 이름대기 검사는 0.01 백분위수(percentile)로 비 정상이었고 첫 음절 힌트를 주어도 맞게 답하지 못하였다. Stroop

Table 1. Results of neuropsychological tests

Test	Response
Attention	
Digit span: forward/backward	7/4
Letter cancellation	NL
Language and related functions	
Spontaneous speech	Fluent
Contents	NL
Comprehension	NL
Repetition	NL
S-K-BNT	17/60 (0.01%ile)
Reading	NL
Writing	NL
Praxis	NL
Finger naming	NL
Right-left orientation	NL
Calculation	NL
Body part identification	NL
Visuospatial functions	
Interlocking pentagon	NL
Rey complex figure copy	33/36 (66.28%ile)
Memory	
SVLT 1st/2nd/3rd	3/2/0 (0.01%ile)
Delayed	0
Recognition (TP-FP)	0-0
Rey complex fig immediate recall	0
Rey complex fig delayed recall	0
Recognition (TP-FP)	10-4 (24.51%ile)
Frontal executive functions	
Contrasting program	NL
Go-no-go test	20/20
Fist-edge-palm	20/20
Alternating hand movement	NL
Alternating square and triangle	NL
Luria loop	NL
Word fluency animal/supermarket	8/0
Word fluency ㄱ/ㅇ/ㅅ	8/6/5
Stroop test word/color	112/67
General index	
K-MMSE	21/30

S-K-BNT, short form of Korean version of the Boston Naming Test; NL, Normal; TP, true positive; FP, false positive; SVLT, Seoul verbal learning test; K-MMSE, Korean version of mini-mental state examination.

검사(색깔읽기) 수행은 12.30 백분위수에 속하여 전두엽기능 장애를 시사하는 소견이 있었으나 전두엽 집행 기능(frontal executive function)을 보는 다른 검사는 정상이었다.

2. 선행성 기억

언어기억력을 알아보는 즉각, 20분 지연 그리고 재인 회상 기억 검사를 전혀 수행하지 못하는 양상의 심각한 선행성 기억 장애 소견을 보였다. 시각기억은 즉각, 20분 지연 회상검사는 전혀 수행하지 못하였으나 재인 회상 검사 수행은 24.52 백분위수에 속하여 언어기억에 비해 상대적으로 보존되어 있었다.

3. 역행성 기억

환자와 보호자를 면담한 결과 뚜렷한 과거기억의 장애가 관찰되었는데 대략 증상발생 35년 전인 1973년에서 1975년 무렵 이후의 기억이 상실된 상태였다.

1) 자서전적 기억(autobiographical memory)

환자는 부모와 형제는 알아보았지만 1970년대 중반 이후 가족들에게 생긴 변화를 기억하지 못했다. 본인이 태어난 곳과 어린 시절 성장과정에 대해 기억하고 있었으며 1970년대 초 본인이 졸업한 고등학교 이름도 기억하였고 고등학교 졸업 후 월남 전에 파병된 사실과 귀국 후 1974년경 서울로 이주한 사실까지 기억하였다. 하지만 환자는 월남 파병 당시의 대통령이 누구였는지를 기억하지 못하였고, 이후 어느 곳에 거주했고 현재 어디에 살고 있는지 기억하지 못하였다. 서울로 이주 후 갖게된 본인 직업이 경찰공무원이었다는 사실도 기억하지 못하였으며, 자녀가 있는 사실은 기억하였으나 나이와 태어난 곳을 정확히 기억하지 못하였다. 내원 수 주 전 조카가 결혼한 사실을 기억하지 못하였고 그때 찍은 사진도 전혀 알아보지 못하였다.

2) 유명사건 기억(memory for public events)

한국 유명사건 회상검사 설문지를 이용하여 환자의 과거기억을 검사하였다. 1966년부터 1997년까지의 유명사건을 10년 단위로 나누어 질문하였고 주관식으로 답하지 못한 경우 4개의 보기를 제시하였다. 환자의 기억점수는 10/30점으로 사회적 유명사건에 대한 기억장애 소견을 보였으며 이것을 10년 단위로 구분해서 점수를 계산해보았을 때 1966년부터 1975년까지의 질문에 대해서는 7/10점, 1976년부터 1985년까지의 질문에 대해서는 3/10점, 그리고 1986년부터 1997년까지는 0/10점으로

역행성 기억 장애가 시간적 구배 현상을 보이고 있었다. 사건의 해당 연도를 구체적으로 확인해보았을 때 1973년까지 있었던 월남파병사건까지는 정확히 기억하고 있었으나 1974년 박정희 전 대통령의 암살기도사건에 대해서 박 전대통령은 죽지 않았으나 그날 죽은 사람이 누구인지는 기억하지 못했다. 이후 1979년 박정희 전 대통령 암살사건, 88서울올림픽, 성수대교와 삼풍백화점 붕괴사건 등은 전혀 기억하지 못하였다. 즉 자서전적 기억과 유사하게 대략 증상발생 35년 이전인 1970년대 중반 이후의 기억이 소실된 상태였다.

고 찰

1881년에 Ribot은 역행성 기억장애 시 최근 기억이 오래 전 기억에 비해 더 쉽게 손상된다는 사실을 발표하면서 이를 Ribot's law라 하였다[1]. 역행성 기억장애에서 보이는 Ribot gradient를 설명하기 위한 이론 중 가장 널리 받아들여진 것은 응고 이론이다[2]. 기억의 초기에는 해마와 기억이 저장된 대뇌 피질과 연관관계가 유지되고 있으며, 다시 그 기억을 떠올리기 위해서는 해마가 지시자(pointer) 역할을 하여 그 기억과 관련된 대뇌 피질을 자극해야 한다. 하지만, 이러한 과정이 반복되면서 연관된 대뇌 피질 사이의 상호연결이 완성되고 이렇게 되면 기억을 떠올릴 때 해마의 개입이 없어도 기억회상이 가능하게 된다. 이렇게 기억 회상 과정이 해마로부터 비의존성(hippocampal independency)을 획득하게 되는 것을 응고라 하며 이러한 이유로 해마 손상 시 응고과정이 완성된 장기 기억은 보존되나 기억 회상 시 해마의 개입이 필요한 최근 기억은 소실되어 역행성 기억상실이 시간적 구배 양상을 보이게 된다[3, 4].

이러한 응고 과정에 소요되는 기간은 흰쥐에서는 수 일에서 수 주[12-14], 원숭이에서는 수 개월[15]이 걸리는 것으로 알려져 종에 따른 차이가 있는 것으로 생각된다. 사람에서는 나이, 기억하는 대상의 종류 등에 따라 소요되는 기간이 다를 수 있다고 알려져 있지만 어느 정도 기간에 걸쳐서 이루어지는지에 대한 명확한 자료는 없다[5]. 그동안 보고되었던 역행성 기억상실증 환자의 기억 소실 기간을 통해 유추해보면 사람에서 장기 기억의 응고는 25년 내 대부분 완성될 것으로 생각된다[8-10]. 따라서, 응고 이론에 의하면 해마와 그 주변부를 포함한 뇌손상에 의해 시간적 구배 양상을 보이는 역행성 기억상실이 발생하더라도 25년 이전의 기억은 보존되어야 한다.

하지만 본 증례의 환자는 헤르페스성 뇌염에 의한 양측 측두엽과 뇌섬엽 및 좌측 전두엽의 내측하부 병변으로 과거 35여 년

간의 기억에 대한 역행성 기억상실증을 보였다. 이렇게 35여 년이라는 긴 기간에 대한 역행성 기억소실을 보이는 경우는 매우 드물며, 이전의 응고 이론으로 설명되지 않는다.

이와 같이 응고 이론은 역행성 기억상실증을 완전히 설명할 수 없는 모순점을 갖고 있어 그동안 많은 대체 가설들이 제시되어 왔다. 그 중 대표적인 것이 다중 연결 이론(Multiple trace theory)이다[16]. 다중 연결 이론은 1997년부터, Nadel 등에 의해 주장되었는데[17], 이 가설의 핵심은 해마와 기억이 저장되어 있는 내측 측두엽 신피질과의 연결(trace)이 모든 과거 기억에 대해 유지된다는 것이다[18]. 시간이 지남에 따라 이러한 연결은 해마에서 복제가 일어나게 되고, 장기 기억일수록 더 많은 연결이 확보되어 해마 손상에 의해 기억소실이 발생할 가능성이 낮아지게 된다[5]. 즉 다중 연결 이론에 의하면 부분적인 해마 손상 시 기억소실의 시간적 구배가 발생하고 광범위한 내측 측두엽 손상은 과거의 모든 기억을 손상시킨다. 본 증례의 경우 다중 연결 이론이 응고 이론으로 설명하기 어려운 장기간의 기억소실을 설명할 수 있지만 내측 측두엽 손상이 아주 광범위한 것이 아님을 고려할 때 다른 환자에서 보기 어려운 장기간의 기억소실과 병변과의 연관성을 설명하기는 어려우며, 왜 35여년 정도의 기억이 손상되었는지 또한 설명하기 어렵다.

본 증례 환자에서 좌측 전두엽 내측하부에 병변이 있고 Stroop 검사(색깔읽기)에서 전두엽 기능 장애를 시사하는 소견이 있어 전두엽 기능 장애에 의한 기억력 장애 가능성도 배제할 수 없었다. 하지만 전두엽 손상에 의한 기억력 장애는 주로 집중력과 수행능력의 장애로 인한 회상의 효율성이 떨어지기 때문인데[6] 환자의 집중력은 정상 수준이었고 Stroop 검사(색깔읽기) 이외에 다른 전두엽 집행기능(frontal executive function) 검사는 모두 정상이었다. 또한 단어목록을 이용한 기억력 검사에서 이상소견을 보였지만 재인 검사에서 성적이 좋아지지 않아 전두엽 손상 시 보이는 기억의 인출 장애는 아닌 것으로 생각되었다. 이러한 결과를 고려해볼 때 환자가 보였던 역행성 기억장애에 전두엽 병변이 관여하였을 가능성은 낮을 것으로 생각된다.

본 증례는 헤르페스 뇌염에 의한 기억 장애를 주 증상으로 내원한 환자의 예로 기억장애 평가 결과 약 35년의 긴 기간에 대한 역행성 기억장애를 확인할 수 있었다. 이는 기억의 응고 과정에 소요될 것으로 추측하고 있는 기간보다 상당히 길어 응고 이론으로 설명하기 어려우며 그 밖에 다른 이론으로도 잘 설명되지 않았다. 또한 이렇게 긴 기간에 대한 역행성 기억장애에 대한 보고는 없었기에 증례로 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Ribot T. *Les maladies de la memoire [The diseases of memory]*. Paris: Germer Baillare. 1881.
2. Alvarez R, Squire LR. *Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7041-5.
3. McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC. *Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psychol Rev* 1995; 102: 419-57.
4. Murre JM. *Trace Link: a model of amnesia and consolidation of memory. Hippocampus* 1996; 6: 675-84.
5. Meeter M, Murre JM. *Consolidation of long-term memory: evidence and alternatives. Psychol Bull* 2004; 130: 843-57.
6. Yang DW. *Mechanism of memory and disorders of memory. Dementia and Neurocognitive Disorders* 2004; 3: 65-72.
7. Oh JY, Kwon JC, Chin JH, Kim JI, Lee JH, Choi KG, et al. *Retrograde amnesia following anterior thalamic infarction. J Korean Neurol Assoc* 2002; 20: 459-66.
8. Albert MS, Butters N, Levin J. *Temporal gradients in the retrograde amnesia of patients with alcoholic Korsakoff's disease. Arch Neurol* 1979; 37: 211-6.
9. Beatty WW, Salmon DP, Butters N, Heindel WC, Granholm EL. *Retrograde amnesia in patients with Alzheimer's disease or Huntington's disease. Neurobiol Aging* 1988; 9: 181-6.
10. Kang Y, Na DL. *Seoul Neuropsychological Screening Battery. Incheon: Human Brain Research & Consulting Co.* 2003.
11. Squire LR, Haist F, Shimanura AP. *The neurology of memory: quantitative assessment of retrograde amnesia in two groups of amnesic patients. J Neurosci* 1989; 9: 828-39.
12. Izquierdo I, Quillfeldt JA, Zanatti MS, Quevedo J, Schaeffer E, Schmitz PK, et al. *Sequential role of hippocampus and amygdala, entorhinal cortex and parietal cortex in formation and retrieval of memory for inhibitory avoidance in rat. Eur J Neurosci* 1997; 9: 786-93.
13. Kim JJ, Fanselow MS. *Modality-specific retrograde amnesia for fear. Science* 1992; 256: 675-7.
14. Winocur G, McDonald RM, Moscovitch M. *Anterograde and retrograde amnesia in rats with large hippocampal lesions. Hippocampus* 2001; 11: 18-26.
15. Zola-Morgan S, Squire LR. *The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. Science* 1990; 250: 288-90.

16. Moscovitch M, Nadel L. *Multiple-trace theory and semantic dementia: Response to K.S. Graham. Trends Cogn Sci* 1999; 3: 87-9.
17. Nadel L, Moscovitch M. *Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 217-27.
18. Nadel L, Samsonovitch A, Ryan L, Moscovitch M. *Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging and neuropsychological results. Hippocampus* 2000; 10: 352-68.