

경도인지장애와 운동과다증을 동반한 Fahr 환자 1예

윤영신 · 강희진 · 김정은 · 김범산*
박기덕 · 최경규 · 정지향

이화여자대학교 의과대학 부속목동병원
신경과학교실, 핵의학과*

Received : March 17, 2010
Revision received : May 26, 2010
Accepted : May 24, 2010

Address for correspondence

Jee H. Jeong, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Cognitive and
Neurodegenerative Disorder Clinic, Ewha
Womans University Medical Center, Ewha
Womans University School of Medicine, 911-1
Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel: +82-2-2650-2776
Fax: +82-2-2650-2652
E-mail : jjeong@ewha.ac.kr

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

A Case of Fahr Disease with Mild Cognitive Impairment and Hyperkinesia

Youngshin Yoon, M.D., Hee Jin Kang, M.D., Jung Eun Kim, M.D.,
Bum Sahn Kim, M.D.*, Kee Duk Park, M.D., Kyoung-Gyu Choi, M.D.,
Jee H. Jeong, M.D.

Departments of Neurology and Nuclear Medicine*, Cognitive and Neurodegenerative Disorder Clinic,
Ewha Womans University Medical Center, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

A 66-yr-old woman presented with progressive cognitive decline and mild hyperkinetic motor symptoms. Neuropsychological evaluation revealed impairment of memory and frontal executive functions with normal activities of daily living, indicating a mild cognitive impairment. Brain imaging showed extensive calcification involving bilateral basal ganglia, thalamus, occipital cortex and cerebellum consistent with Fahr disease. FDG-PET showed diffuse glucose hypometabolism in bilateral fronto-temporo-parietal cortices, suggesting the disruption of frontal subcortical circuit to be probably associated with the cognitive impairment of the patient.

Key Words: Fahr disease, Mild cognitive impairment, PET

서 론

Fahr 병은 기저핵, 대뇌 피질, 소뇌의 치아핵 등 운동을 조절하는 부위에 특별한 원인 없이 비정상적으로 칼슘이 침착되어 관련 뇌세포가 소실되는 드문 퇴행성 뇌신경 질환이다[1]. Delacour가 1850년 기저핵에 석회화가 있는 환자를 처음 보고한 이후 Bamberger가 1855년 병리학적 소견에 대해 기술하였고 1930년 독일의 신경학자인 Karl Theodor Fahr에 의해 처음 명명되었다[2]. 임상적으로 강직, 운동저하, 진전, 무도증, 실조증 같은 운동 장애를 흔히 보이고 치매, 정동 장애 같은 인지행동 장애를 보인 환자도 일부 보고되었다[3]. 국내에서는 운동 증상 없이 성격 변화, 충동 조절 장애 등의 전두엽 기능 이상을 보인 환자와 운동 증상을 나타내는 환자 등 3개의 증례가 보고되었고[4-6], 외국에서는 아급성 치매, 감각 이상, 두통 등의 다양한 증상을 나타내는 Fahr 환자의 증례들이 보고되었다[7, 8]. 저자들은 기억성 다영역 경도인지장애(amnestic mild cognitive impairment with multiple domains)와 운동과다증을

동반한 Fahr 병 1예를 경험하였기에 뇌기능 평가를 위해, 이전의 국내 증례에서 보고된 바 없는 뇌양전자단층촬영([18]-fluorodeoxy glucose Positron Emission Tomography, FDG-PET) 영상을 포함하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

66세 여자 환자가 2년 전부터 서서히 진행되어 오다가 5개월 전부터 악화된 기억 장애를 주소로 보호자와 함께 내원하였다. 환자는 20년 전에 당뇨를 진단받고 약물 치료 중이었고, 그 외 다른 질환의 병력은 없었다. 약물 복용력이나 음주력도 없었다. 환자의 첫째 이모가 발생 시기를 알 수 없는 치매를 앓다가 90대에 사망하였다. 환자의 주된 기억 장애 증상은 이전에 잘 보던 당뇨 측정기의 보관 장소를 잊어버리거나 중요한 약속, 어제 통화한 전화 내용 등을 잊어버리는 것이었다. 오랜만에 만난 지인의 이름을 기억하지 못했던 경우가 여러 번 있었고, 말

하고 싶은 단어를 금방 말하지 못해 머뭇거리는 경우가 많아졌다고 하였다. 길을 잃어버린 적은 없으나 자주 방문하는 딸의 집에 가면서 수십 번씩 전화로 위치를 확인한다고 하였다. 5개월 전 서울로 이사온 이후 매사에 의욕이 저하되어 집안 일 하는 것을 귀찮아 하였고, 집안의 대소사에도 이전과 다르게 기뻐하거나 걱정하지를 않았다. 그러나 혼자 사는 분으로 일상생활수행에 있어서 눈에 띄는 장애는 없었다. 내원 1년 전부터는 가끔씩 머리를 흔들기 시작하였고 5개월 전부터는 목소리도 함께 떨리기 시작했다고 하였다.

신경학적 검사에서 의식은 명료하였다. 뇌신경 검사에서는 안구 운동 시 양측 수직방향에서 주시고정의 어려움이 있었으나 추적과다증(hypermnesia)은 없었고, 좌우로 흔들리는 머리

떨림과 발성 시에 목소리 떨림이 관찰되었다. 소뇌기능검사에서는 손가락코대기검사(finger to nose test)에서 말단거냥이상(terminal dysmetria)과 자세떨림을 보였다. 자세불안정과 정도의 정좌불능(akathisia) 및 양손가락의 불수의적 운동(invuntary movement)이 의심되었으나, 강직과 운동느림은 관찰되지 않았고 걸음걸이에서 서행이나 보행실조는 보이지 않았다. 상하지의 근력과 감각기능 및 심부건반사는 정상이었고, 눈썹사이반사, 움켜잡기반사 등 전두엽유리징후(frontal lobe releasing sign)는 관찰되지 않았다.

환자는 고졸 학력에 양손잡이었다. 한국형 간이정신상태검사(Korean version of Mini-Mental State Examination) [9]는 시간 지남력에서 1점, 기억회상에서 2점이 감점되어 27점이었

Table 1. Neuropsychological test profile of the patient

			Score	Percentile (%)
Barthel ADL/S-IADL			20/5	-
K-MMSE/CDR			27/0.5	29.12/-
Attention	Digit span forward /backward		4/3	1.66/20.33
Language & related functions	Spontaneous speech	Fluency/contents	Fluent/normal	-
	Comprehension		Normal	-
	Repetition/naming (K-BNT)		14/41	<16/23.89
	Reading/writing/finger naming		Normal	-
	Right-left orientation/body part identification		Normal	-
	Calculation		11	≥16
	Praxis	Ideomotor	3	<16
Visuospatial functions		Buccofacial	Normal	-
	Pentagon drawing		1	≥16
	RCFT total score/time (sec)		29.5/222	18.67/69.86
Memory	3 word registration/recall		3/1	≥16/<16
	SVLT	Immediate recalls	Trial 1+2+3=Total	4+6+6=16
		Delayed recall	2	1.1
		Recognition	True/false positive	8/1
			Recognition score	19
			Discriminability index	79.17
				12.92
	RCFT	Immediate recall	3.5	1.1
		Delayed recall	7.5	5.94
		Recognition	True/false positive	11/5
Frontal/executive functions			Recognition score	18
			Discriminability index	75
				14.92
	Motor impersistence		Normal	-
	Contrasting program/go-no-no		20/20	≥16/≥16
	Alternating hand movement		Abnormal	-
	Fist-edge-palm		Normal	-
	Alternating square & triangle/luria loop		Normal/normal	-
	K-CWST	Animal/supermarket	11/15	11.9/34.46
		ㄱ/ㅇ/ㄴ	6/5/4	39.74/25.46/13.35
Stroop test		Total score	15	20.05
		Word reading	112	≥16
		Color reading	61	1.58

Barthel ADL, Barthel Activities of Daily Living; S-IADL, Seoul- Instrument Activities of Daily Living; K-MMSE, Korean-Mini-mental State Examination; CDR, Clinical Dementia Rating; K-BNT, Korean Boston naming test; RCFT, Rey Complex Figure Test; SVLT, Seoul Verbal Learning Test; K-CWST, Korean-Color Word Stroop Test.

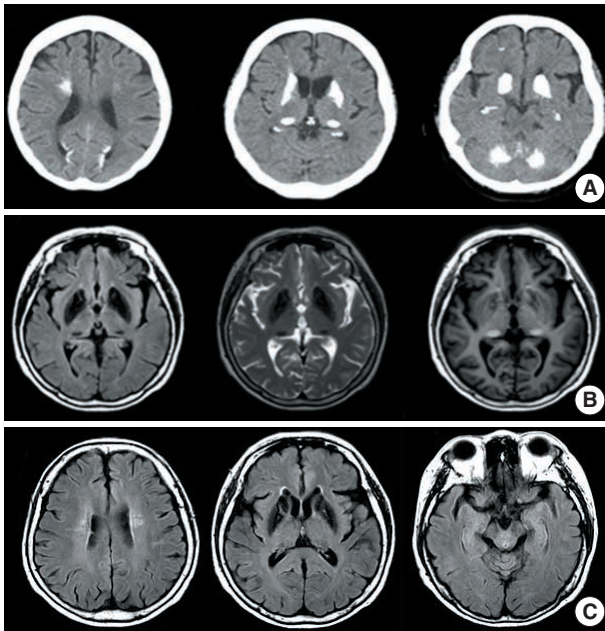


Fig. 1. Brain CT and MRI of the patient. (A) Brain CT images show extensive symmetric calcification involving bilateral basal ganglia, posterior thalami, cerebellar dentate nucleus and posterior occipital cortex. (B) FLAIR and T2-weighted axial MRI images show low signal intensities in the same regions as those on Brain CT, which are also shown as high signal intensities on T1-weighted axial image. (C) Serial FLAIR axial images do not show remarkable atrophy on medial temporal cortex.

고, 임상치매척도(Clinical Dementia Rating) [10]는 0.5점, 노인우울척도(Geriatric Depression Scale) [11]는 30점 만점에 13점이었다. 일상생활능력(Activity of Daily Living) [12]은 모두 양호한 수준으로 유지되고 있었고, 환자의 여동생이 작성한 이상행동설문(Caregiver-Administered Neuropsychiatric Inventory) [13]에서는 무감동과 무관심 증상을 나타내었다. 서울신경심리검사(Seoul neuropsychological screening test) 결과에서 기억장애와 언어장애, 전두엽집행기능장애를 보였다. 세부항목별로 주의력에서 숫자바라따라말하기와, 언어능력에서 문장따라말하기가 저하되어 있었다. 기억력 검사에서는 언어기억(verbal memory) 및 시각기억(visual memory)에서 즉각기억과 지연기억이 저하되었으나, 재인검사(recognition test)에서는 기억하는 비율이 다소 호전되어 인출장애형태(retrieval defect pattern)의 기억력저하를 시사하였다. 전두엽집행기능검사상 손교대운동(alternating hand movement)을 제대로 수행하지 못하였고, 의미단어유창성이 다소 저하되어 있었으며, 스트룹검사에서 색깔 이름대기 장애를 보였다. 관념운동실행검사에서 칼로 김밥 찢기와 가위로 종이 자르기를 할 때 신체 일부의 도구화 오류는 반복지시로 교정되었으나 칼과 김밥, 가위

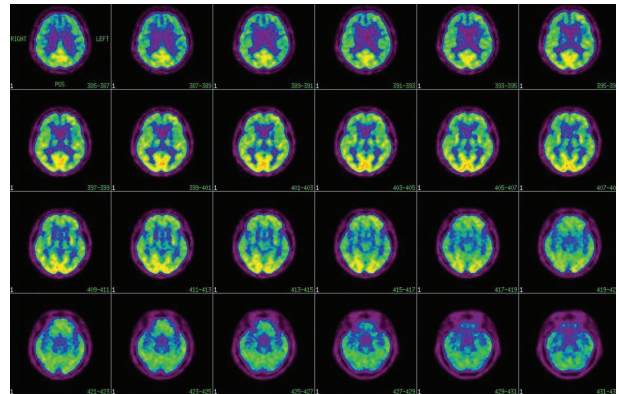


Fig. 2. Brain FDG-PET of the patient. Brain FDG-PET reveal diffuse glucose hypometabolism in cerebrum and cerebellum sparing only occipital and some parts of prefrontal cortices.

와 종이 사이의 공간적 오류는 교정되지 않았다(Table 1).

뇌자기공명영상검사상(MRI)에서 주로 심부인 양측 기저핵, 시상 후방과 소뇌의 치아핵 그리고 일부 후두엽에 T2 강조영상과 FLAIR 영상에서는 저신호강도, T1 강조영상에서는 고신호강도를 보였고, 뇌컴퓨터 단층 촬영(CT)에서도 역시 동일 부위에 고음영영역으로 석회화로 판정되었다(Fig. 1). 추가로 시행한 시각유발검사(Visual Evoked Potential)나 청각유발검사(Auditory Evoked Potential) 결과는 정상이었다.

뇌의 광범위한 석회화의 원인을 확인하기 위해 시행한 혈액 검사에서 혈청 칼슘과 이온화 칼슘, 인, 부갑상선 및 갑상선호르몬 수치는 모두 정상이었으며, 신장 기능이나 24시간 소변 검사에서도 이상은 없었다. 뇌변과 인지기능저하의 연관성규명을 위해 시행한 FDG-PET에서는 CT나 MRI에서 관찰된 부분 이외에도 양측 후두엽을 제외한 대부분의 전두엽, 두정엽, 측두엽 등의 대뇌영역과 소뇌의 포도당 대사가 감소되어 있었다(Fig. 2).

이에 저자들은 본 환자를 기억성 다영역 경도인지장애, 무감동, 무관심 등의 정동 증상과 머리-목소리떨림, 말단겨냥이상, 자세불안정, 정좌불능과 양손가락의 불수의적 운동을 동반한 Fahr 병으로 임상 진단하였다. 현재 환자는 특별한 변화 없이 16개월째 추적 관찰 중이다.

고 찰

양측 대뇌의 광범위한 석회화를 유발하는 가장 흔한 원인 질환은 부갑상선 이상 등의 내분비계 질환이고, 그 외 종양, 일산화탄소나 납 중독, 결핵성 뇌막염(tuberculous meningitis)의 후유증, 드물게는 감염성질환(거대세포바이러스감염, 인간면역

결핍바이러스감염) 등이 알려져 있다[14-16]. 이러한 광범위한 대뇌 석회화의 원인 질환을 밝힐 수 없을 경우 Fahr 병으로 진단내릴 수 있다[15]. 대략 30대부터 칼슘 침착이 시작되어 40대에서 60대 사이에 다양한 임상 증상이 나타난다. 추체외로증상과 소뇌 장애와 같은 운동 장애가 가장 흔하고, 인지 기능 장애나 다른 정신 장애도 관찰된다[14]. 상염색체우성이나 열성으로 유전되는 경우도 보고되었으나 아직까지 병의 원인 및 기전은 밝혀지지 않았다[1, 2].

본 환자는 뇌영상 소견에서 양측 대뇌와 소뇌에 광범위한 석회화가 관찰되었으나 석회화를 유발할 만한 다른 원인 질환이 없어 Fahr 병으로 진단할 수 있었다. 전형적인 운동증상과 무감동, 무관심과 같은 정동 증상이 동반되었고, 전두엽집행기능장애와 기억력장애가 관찰되었다. 관념운동실행증을 보였으나 환자 스스로 수정이 가능하여 이는 내용장애(Content error)보다는 절차장애(Procedural error)에 가까운 소견이었다. 언어능력에서 이해력은 정상이었고 병력상 말하고자 하는 단어를 머뭇거렸던 점에서 표현력의 저하가 추정된다. 환자의 MRI에서 안쪽측두엽피질(medial temporal cortex)에 뚜렷한 위축 소견은 보이지 않았고 신경인지검사에서 해마 위축에 의해 발생하는 기억 장애와는 다른 소견을 보여 알츠하이머 병은 배제하였다(Fig. 1C).

최근, 기저핵에 병변이 있는 환자들을 대상으로 PET 촬영을 한 연구는 기저핵과 전두엽, 측두엽, 혹은 두정엽까지 전반적인 대사저하를 보고하였다. 이러한 소견을 바탕으로 Fahr 환자에서 보이는 인지기능 저하와 정동장애가 전두엽-피질 하 회로(Fronto-subcortical circuit)의 장애로 발생한다고 보고하였다[8, 17]. 본 환자의 FDG-PET에서 양측 후두엽을 제외하고 대뇌 피질 전체와 시상, 기저핵, 소뇌에 이르는 광범위한 포도당 대사 저하가 관찰되었다. 등쪽외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex) 또는 안와전두엽 피질(orbitofrontal cortex)의 기능 저하 시 집행기능이나 억제력이 감소되고 우울증 등의 감정 변화가 발생할 수 있다. 또한 기억력저하, 주의력 감소, 이상행동 등의 증상도 발생이 가능한데, 이들은 모두 전두엽-피질 하 회로를 통해 기저핵과 연결되어 있다[18]. 측두엽 역시 기저핵과 연결되어 있어 기저핵의 신호 입력과 출력을 담당하고 있다[19]. 따라서 본 환자의 FDG-PET에서 관찰되는 전반적인 대사 장애는 컴퓨터단층촬영이나 자기공명영상에서 관찰되는 석회화 영역인 기저핵, 시상, 후두엽 및 소뇌와 대뇌피질 간의 회로의 연결기능 저하에 의한 것으로 추정할 수 있다.

이에 저자들은 본 환자에서 관찰되는 기억성 다영역 경도인지장애 및 무감동, 무관심과 같은 정동 증상이 광범위한 피질하

영역의 석회화에 의한 이차적 피질기능 저하로 인해 나타난 것으로 해석하였다.

따라서 경도인지장애 환자에서 소뇌성 및 추체외로성의 운동 장애가 동반될 경우, Fahr 병을 감별 진단의 하나로 고려해야 함을 유념해야 할 것이다.

참고문헌

1. Malik R, Pandya VK, Nalk D. Fahr disease? A rare neurodegenerative disorder. *Ind J Radiol Imag* 2004; 4: 383-4.
2. Manyam BV. What is and what is not "Fahr's disease". *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 73-80.
3. Moderego PJ, Mojonero J, Serrano M, Fayed N. Fahr's syndrome presenting with pure and progressive presenile dementia. *Neurol Sci* 2005; 26: 367-9.
4. Heo JH, Choi YJ, Lee KM. A case of Fahr's disease presenting with frontal lobe dysfunction. *J Korean Neurol Assoc* 2007; 4: 549-52.
5. Shin DA, Gong TS, Shin DG, Kim HI. Familial Idiopathic Basal Ganglia Calcification. *J Korean Neurosurg Soc* 2006; 40: 196-8.
6. Cho CS, Park JH, Song KY, Hahn YK, Kim CH, Ha YI. Fahr's disease (=Idiopathic Strido-Pallido-Dentate Calcinosi): a case report. *J Korean Neurosurg Soc* 1995; 24: 835-40.
7. Brodaty H, Mitchell P. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease) without neurological, cognitive and psychiatric symptoms is not linked to the IBGC1 locus on chromosome 14q. *Hum Genet* 2002; 110: 8-14.
8. Benke T, Kamer E. Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1163-5.
9. Kang Y, Na DL, Hahn S. A validity study on the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997; 5: 300-8.
10. Choi SH, Na DL, Lee BH, Mahm DS, Jeong JH, Yoon ST, et al. Estimating the validity of the Korean version of Expanded Clinical Dementia Rating (CDR) scale. *J Korean Neurol Assoc* 2002; 20: 8-14.
11. Jung IK, Kwak DI, Shin KD, Lee MS, Lee HS, Kim JY. A reliability and validity of the Korean depression scale. *J Korean Neuro Psychiatr Assoc* 1997; 36: 103-12.
12. Choi SH. Introduction of dementia questionnaire, activity of daily living (ADL), neuropsychiatric inventory. *J Korean Neurol Assoc* 1999; 2: 14-20.
13. Choi SH, Na DL, Kwon HM, Yoon SJ, Jeong JH, Ha CK. The Korean

- version of the neuropsychiatry inventory: a scoring tool for neuropsychiatric disturbance in dementia patients. J Korean Med Sci* 2000; 15: 309-15.
14. Gulay A, Uygur, Yu Liu, Robert S. Hellman. *Evaluation of regional cerebral blood flow in massive intracerebral calcifications. J Nucl Med* 1995; 36: 610-2.
 15. Andreia V, Faria, Ines C. Pareira. *Computerized tomography findings in Fahr's syndrome. Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 789-92.
 16. Jung HW, Kim IO, Kim WS, Hwang WS, Yeon KM. *Intracranial Tuberculosis in Children: CT Findings before and after Treatment. J Korean Radiol Soc* 1996; 35: 273-8.
 17. Hempel A, Henze M, Berghoff C, Garcia N, Ody R, Schroder J. *PET findings and neuropsychological deficits in a case of Fahr's disease. Psychiatry Res* 2001; 108: 133-40.
 18. Benke T, Delazer M, Bartha L, Auer A. *Basal ganglia lesions and the theory of fronto-subcortical loops: neuropsychological findings in two patients with left caudate lesions. Neurocase* 2003; 1: 70-85.
 19. FA Middleton, PC Strick. *The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 8683-7.