

병리학적, 전자현미경 및 면역조직화학적으로 확진된 Creutzfeldt-Jacob(Heidenhain Variant) 병 1예

아주대학교 외과대학 신경과학교실, 신경의과학교실*, 한림대학교 생명과학연구소**

이은아 · 조수진 · 허 균 · 안영환* · 주원규** · 김동선**

A Case of Creutzfeldt-Jacob Disease(Heidenhain Variant) Confirmed by Pathology, Electron Microscopy and Immunohistochemistry

Eun Ah Lee, M.D., Soo Jin Jo, M.D., Kyoon Huh, M.D., Young Hwan Ahn*, M.D.,
Won Kyu Joo**, M.D., Young Sun Kim**, M.D., Ph.D.,

Department of Neurology, and Neurosurgery*, Ajou University School of Medicine
and Institute of Environment Life Science, Hallym University**

A previously healthy 54 year old man developed a catastrophic neurobehavioral disorder, suggestive of initial occipital involvement and subsequent spreading to entire brain. Initial symptoms were mainly visual perceptive dysfunction such as metamorphopsia, visual illusion and hallucination followed by visual agnosia and eventual cortical blindness. He also developed, within 3 months, a rapidly progressive severe dementia, leading to death in 7 months after the onset. Brain biopsy revealed spongiform change, neuronal loss and astrogliosis. Electron microscopy and Immunohistochemistry confirmed the diagnosis of Prion disease. Herewith, we report a case of Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jacob Disease.

J Kor Neurol Ass 16(6):891~894, 1998

Key Words : Creutzfeldt-Jacob disease, Heidenhain variant, Spongiform encephalopathy, Dementia

Creutzfeldt-Jacob병(이하 CJD라고도 함)의 산발형(sporadic form)은 사람에게서 발생하는 가장 흔한 프라이온병(Human prion disease)의 하나로 발병율은 백만명당 한명 정도로 희귀한 병이지만, 대부분 중년 나이에 발병이 되어 급속하게 진행하여 사망에 이르는 치명적인 경과로 주목을 받게 되었고, 최근 10여년동안 많은 연구가 진행되어 발병이 프라이온이라는 단백질에 의해 일어난다는 사실이 밝혀지게 되었다.^{1,2}

그 임상양상은 갑작스런 성격의 변화, 감각의 불안정, 수면장애 등이 전구증상으로 나타난 후 급속도로 진행되는 인지기능의 장애 즉 치매와 추체로장애증상과 추체외로운동장애 증상이 나타나고 간대성 근경련(myoclonus), 운동실조증(ataxia)도 나타나며 대부분 증상발생 후 6개월에서 12개월 이내에 사망하게 된다.^{1,3} 임상양상에 따라 의식의 변화

이전에 소뇌실조증이 먼저 나타나는 경우를 Brownell-Oppenheimer variant라고 하기도 하며⁴ 시지각의 이상(visual perception disturbance)이 먼저 나타나며 과질맹(cortical blindness)이 생기는 경우를 Heidenhain variant라고도 하나 이것은 드물게 나타나는 것으로 알려져 있다.⁵ 이 병은 임상양상과 뇌파검사상 repetitive sharp and slow spike wave가 초기에 나타나고 후에 background rhythm의 억제(suppression) 정도가 점점 더 심해지면서 주기적으로 triphasic sharp wave가 동시에 나타나는 것⁶ 뇌조직검사소견에서 해면양변화(spongiform change), 신경원의 감소(neuronal loss), 성상세포증(astrocytosis) 등이 특징적으로 나타나고 엽종세포의 침윤은 관찰되지 않는 소견 등으로⁷ 진단 할 수 있다. 국내에서도 이미 몇례가 보고된 바 있다.^{3,6}

저자들은 갑작스럽게 발생한 시력저하와 시지각장애(visual perception disturbance)로 인과 진료만을 받았던 환자가 3개월동안 급격하게 진행되는 인지기능저하와 운동기능의 저하 및 간대성 근경련을 보여 뇌조직생검을 시행한 결과 Creutzfeldt-Jacob병으로 확진하였고 이러한 임상양상은 CJD중 드문 Heidenhain-variant로 생각되어 이를 보고하는 바이다.

Manuscript received June 6, 1998.

Accepted in final form September 2, 1998.

* Address for correspondence

Eun-Ah Lee, M.D.

Department of Neurology, Ajou University
5 Wonchun-dong, Paldal-ku, Suwon, Kyunggido,
Korea 442-745

Tel : +82-331-219-5656 Fax : +82-331-219-5658

증 례

환 자 : 유○기, 54세, 남자.

주 소 : 아급성으로 진행되는 행동장애와 정신착란 상태
 현병력 : 건강하였던 54세 남자 환자로 3개월전(95년 10월 10일경)부터 갑작스럽게 시작되어 진행되는 시각장애와 행동이상을 주소로 타병원에서 치료받다가 내원 3일 전부터 심한 착란상태가 동반되어 96년 1월 11일 본원 신경과로 전원되었다. 환자는 복수일을 하고 종교생활까지 착실하게 하고 있는 고졸정도 학력의 성실한 가정이었다고 한다. 내원 3개월전부터 갑자기 벽에 붙어있는 물건이나 사람의 모습을 잘 안보인다고 하여 안과를 여러군데 다니며 검사하였으나 이상이 없다는 진단을 받았으나 환자는 점점 이내의 얼굴이 인형의 얼굴처럼 보이기도하고 물체가 일그러져보이는 것 같으며 눈앞에 영화가 지나가는 것처럼 화면이 희박 지나간다고 이야기를 하였다고 한다. 시력의 감소를 호소하는 것과 함께 기억력이 없어진다고 하며 같은 것을 반복하여 물어보곤 하였다. 환자는 점점 밖에 나가 서성이면서 안절부절하는 행동의 변화를 보이는 정도가 심해졌으며 95년 12월 21일 경에는 누군가가 자신의 어깨를 누르는 것 같다고 하며 있었다 일어났다며 반복하였다고 한다. 환자도 본인의 증상에 대하여 괴로워하였으며 보호자와 협의하에 내원 2주전에 타병원 정신과(95년 12월 29일)에 입원하였다고 한다. 내원 2주전(95년 12월 29일) 타병원 정신과에 입원할 당시에는 환자본인이 면담이 가능한 정도의 인지능력이 있었고 여전히 물체가 일그러져 보이기도 하며 안보인다고 한다고 하였으며 기억력의 저하를 호소하였다고 한다. 환자의 임상증상은 더욱 심해져 96년 1월 2일 경에는 대소변보는 것도 부인의 도움을 받아야 했으며 가족을 몰아보았으며 누운 상태에서 다리를 번쩍번쩍 들어 올리며 웃었다. 96년 1월 8일 경에는 혼자서 친정을 쳐다보며 웃다가 울다가 싸우다가 하는 모습을 보이고 밖으로 나가는 등 공격적인 행동을 보여 침대에 제지를 해야만 했고 1월 9일 경부터는 심한 착란 상태가 되었다고 한다.

이학적 소견 및 신경학적 소견 : 95년 12월 29일 타병원 검사에 내원 당시에는 이학적 소견 및 신경학적 소견 상 특이사항이 없었다고 하며 단지 본인이 기억력의 감소를 호소한 사실과 Mini-mental state 점수가 17점으로 기록된 것으로 미루어보아 환자의 인지능력이 경미하게 저하되었음을 추정할 수 있었다. 12월 후 96년 1월 11일 본원으로 전원 당시에는 체온, 혈압, 맥박수는 정상이었으나 전반적인 위생상태가 나빠졌다. 의식상태는 명료하였으나 착란상태가 심하여 침대에 제지해놓지 않으면 안절 상황이었다. 그러나 본인의 이름을 물으면 본인의 이름과 나이는 정확하게 대답하였고 병원에 내원 한 이유를 묻자 정신병원에서 이렇게 되어 왔다고 대답하기도 하였다. 그러나 제질을 물으면 웃으면서 노래를 하는 등 부적절하고 일관성이 없는 행동이 관찰되었고 다른 장소 및 사람에 대한 인지능력은 없었다. 간단하게 손을 들어보라든가 발을 들어보라고 하는 명령에는 정확하게 반응을 보였으나 좀더 복잡한 요구는 이행하지 못하였다. 신경학적인 검사상 뇌진정소견은 정

상이었으나 위협검사상(threatening test) 순목현상(blinking reflex)이 관찰되지 않아 피질맹(cortical blindness)이 있음을 알 수 있었다. 깨우면사는 환자가 입을 벌리지 않고 깨물려고 하여 시행하지 못하였다. 사지의 근력저하 등은 관찰되지 않았으며 감각 및 소뇌기능은 협조가 되지않아 시행하지 못하였다. 사지에 간헐적으로 간대성 근경련이 나타났으며 땀뻘뻘이 수동적으로 움직이게 할 수가 없었다.

임상경과 : 96년 1월 11일 본원에 내원 당시의 환자의 의식상태는 착란상태였으며 혼자서 대, 소변을 가리지 못하였고 공격적인 행동 때문에 침대에 구속을 해야만 하였다. 혼자서 소리를 지르며 거의 하루종일 쉬지않고 어이, 어이 하며 누군가를 부르고 말을 하였으나 대화가 되지는 않았다. 본인의 이름을 물으면 멀리 허공을 응시하면서 유○기라고 대답하였으나 검사자와 초침이 맞지 않았고 옆에서 유○기라고 해도 부르면 '네 네 네' 하면서 소리가 나는 것과는 다른 방향에서 부르는 사람을 찾으려는 듯한 모습을 보였다. 다리와 팔에서 간헐적으로 간대성 근경련이 관찰되었으나 자극에 더 잘 유발되지는 않았다. 전반적으로 사지의 경직이 관찰되었다. 가족들도 알아보지 못하였고 음식을 삼키지 않아 비관심증과 비경구 영양공급을 해야만 했다. 밤에는 잠을 자지않고 계속 중얼거리거나 일어나려고 하여 간헐적으로 진정제를 투여하였다. 내원후 하루하루 지나면서 환자의 호흡상태라든가 흡입되는 정도가 악화되었으며 혼자서 중얼거리는 정도도 감소되어 96년 1월 16일에는 혼미상태에 이르렀다. 환자는 지난 3개월동안 급속히 진행을 하는 양상의 심한 치매상태를 보이고 간대성 근경련이 나타나는 점 등으로 보아 감염의 가능성이 있는 질병일 가능성이 높아 논란이 많았으나 예방적 조치를 하면서 정확한 원인을 밝히기 위하여 내원 9일에 뇌조직 생검을 시행하였다. 뇌조직 생검후 환자는 혼미상태가 지속되었고 단순한 소리만 겨우 낼수 있는 정도였다. 생검후 3일에 호흡부전이 있었고 기도삽관을 시행하려 했으나 보호자가 원하여 자의퇴원 하였다. 환자는 퇴원 4개월후 자택에서 사망하였고 사망후 약 7개월전도의 기간이 지난 시기였다.

검사소견 : 타병원 내원당시 시행한 일반혈액 검사와 흉부방사선 소견, 심전도 검사는 정상이었으며 뇌파가공명영상 소견도 정상이고 시각유발전위검사(VEP) 및 안과검사 실시한 시력검사와 망막검사 소견도 정상이었다. 뇌파검사상 우측 전두엽에 전반적인 서파가 관찰된 것 이외에는 다른 검사에서의 이상소견은 관찰되지 않았다. 본원에 전원되어 실시한 검사상에서도 일반혈액검사 및 갑상선호르몬검사, 뇌척수액검사 등은 정상소견이었으며 두부 SPECT 소견도 정상이었다. 뇌파가공명영상소견에서 전반적인 대뇌피질의 위축소견이 관찰되었으며 뇌파소견은 polymorphic slow wave가 관찰되었고 posterior background rhythm이 소실되었으며 주기적으로 triphasic slow wave가 전반적으로 나타나 Creutzfeldt-Jacob병을 시사해주는 소견이 관찰되었다.

병리학적 소견 : 뇌 조직검사는 우측 두정엽에서 시행하

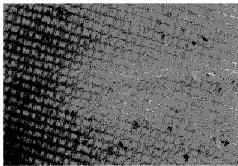


Figure 1. (×400). Hematoxylin-eosin staining shows vacuolization and spongiform change.

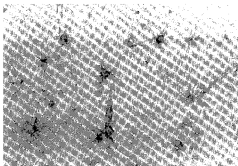


Figure 2. (×600). PrP(Protein Kinase treatment) & GFAP double staining revealed only astrocyte staining.

였으며 H&E(Hematoxylin-eosin staining) 염색을 하여 광학현미경 전사상 공포형성(vacuolation)과 신경원(neuron)의 감소와 신경교증(gliosis)이 관찰되었다(Fig. 1). 전지현미경검사에서는 신경원의 신경원(neuropils)과 핵주위부(perikaryon)에 막에 붙어있는 많은 공포(vacuole)들이 관찰되었고 이 공포들은 다시 다른 얇은 막구조에 의해 다분화 되어있는 양상이었으며 이 막에는 몇 개의 과립들이 붙어있는 것이 관찰되었다. 면역염색(immunostaining)결과 정상세포의 특징적 표지자(marker)인 GFAP(glial fibrillary acidic protein)염색에서는 특징적으로 신경교증이 관찰되었고, proteinase K 10₀₀₀/ml를 처리한후 시행한 PrP 염색에서는 정상세포(astrocyte)만이 염색되었다. 반면 proteinase K를 처리하지 않은 PrP 염색에서는 신경원만이 염색되었고, proteinase K 10₀₀₀/ml를 처리한후 시행한 PrP 염색과 GFAP염색을 동시에 실시한 결과(double staining) 정상세포만이 염색되었다(Fig. 2).

고 찰

CJD의 임상양상을 보면 발병연령은 문헌에 따라 차이가 있지만 대개는 60세에서 69세이고 Brown⁷들이 230명의 환자를 분석한 결과에 의하면 55세에서 75세까지 분포하

고 있으며 평균 나이는 61.5세로 대부분 후반기 중년이다. 평균유병 기간은 7.6개월이며 대부분의 환자들은 4개월 정도로, 병의 진행속도가 매우 빨라 90%정도는 발병 1년 이내에, 5%정도는 2년 이내에 사망하게 되고 남은 5% 정도는 좀 더 천천히 진행되는 양상을 보이기도 한다.¹⁰ 초기증상으로 수면장애 및 설식승련의 변화, 감정의 불안정등이 신경계의 변화를 보이게 및 주전에 나타날 수도 있으며 대부분의 환자에서는 초기증상 이후 인지기능의 저하 즉 지체와 함께 착란상태와 부적절한 행동이 나타나고 운동기능의 저하도 동반된다. 의식의 감소가 급격하게 진행되면서 소뇌 징후 및 감각 등의 추체외로 징후가 나타나고 좀더 진행되면 약 91%의 환자에서 간대성근경련이 나타난다. 이외에 진전(tremor), 무도증(chorea), 무경위운동(athetosis), 권부도병(hemiballism) 등이 복합되어 나타나기도 한다. 소수의 환자에서는 초기증상이 보행장애, clumsiness와 같은 소뇌 기능장애만이 현저하여 Brownell-Oppenheimer variant라고 하기도 한다.⁴ 1929년에 Heidenhain⁶이 시각장애를 호소하고 안과적인 이상은 없으나 결국 맹(blindness)의 상태에 이르고 실조증 및 운동장애를 동반하면서 빠르게 진행되는 치매 양상을 보인 환자의 뇌조직 검사상 다른 피질에 비해 주로 후두엽이 현저하게 위축된 소견을 보고한 이후로, Meyer등도 비슷한 임상양상과 병리소견을 보였던 환자를 보고하였다.⁸ 이와 같이 안과적인 이상은 없으나 시력감소를 호소하고, 색깔을 기괴하게 인지하거나 또는 물체의 모양을 일그러지게 인식 한다거나 혹은 시력각 및 시력각 등을 호소하고 신경학적으로는 피질맹이 관찰되는 등 주로 시지각장애(visual perception disturbance)와 같은 증상으로, 주로 후두엽의 이상이 있음을 시사해주는 CJD의 임상양상을 Heidenhain variant라고 한다.⁵ 본 증례는 초기에 3개월간 진행성인 시지각장애를 주된 증상으로 발병하였고 이어서 급격히 진행되는 신경퇴행증상을 보여, 후두부를 처음 침범하여 점차 전뇌로 퍼지는 Heidenhain 변형으로 생각되었다.

1980년대 말부터 1990년 초기에 영국에서 이전에 보고된 바와는 다른 양상의 CJD가 보고되기 시작하였다. 이들은 대부분 30대 이전의 젊은 연령층이며 우울증 등의 정신적인 증상을 호소하다가 소뇌실조증 및 불수의적 운동장애 등이 나타나고 조직학적인 소견도 해면상 변화 주변에 아밀로이드 판(amyloid plaque)이 현저하게 많은 점 등이 오히려 BSE(Bovine spongiform encephalopathy) 양상과 유사한 면이 많았다.¹¹ 경우병(BSE)에 걸린 소고기를 섭취하므로써 BSE가 사람에게 전염이 되었을 가능성을 강하게 제시하였다. 이러한 가설은 아직 논란의 여지가 많지만 영국정부에서는 경우병에 걸린 소고기에 대해 판매 금지령을 내렸으며 향후 역학적인 연구를 통해 발생률이 감소하는지의 여부를 추적함으로써 풍토병처럼 영국에 집중되어 발생하는 bovine CJD의 실체가 밝혀지리라 생각된다.⁸ 이와 같이 동물의 프리온은 병이 사람에게 전염될 수 있는지의 여부는 매우 중요한 문제이다. 실험적으로 프리온은 동물뿐만 아니라 다른 종에게로의 전염도 일어난 수 있다.

그러나 동종의 감염에 비해 이종의 감염이 잠복기도 길고 증상발현이 안되는 확률이 높아 prion의 종별 고유성 (species specificity) 있고 이것은 전염에 있어 species barrier가 있음을 시사해 준다.²

CJD의 특징적인 병리소견은 피질의 공포화(vacuolation)로 나타나는 해면상변화와 신경원의 감소, 그리고 성장교증이 나타난다.⁸ amyloid plaque는 나타날수도 있고 없을 수도 있으며 Gerstmann-Straussler-Sheinker병에서 특이적인 소견으로 알려져 있다. 전자현미경소견상으로는 세포체와 신경원 그리고 성장세포의 돌기인에 공포가 관찰된다.⁹ immunohistochemical staining은 뇌조직을 항PrP혈청(anti-PrP antisera)으로 처리하고 단백질 분해효소를 추가해준후 염색을 하는 방법으로 단백질 분해 효소에 저항력이 있는 PrPsc는 성장세포내에서 염색이 되는 반면 신경원에 존재하는 PrPc는 염색이 되지 않는다. 그의 프라이머는 단백질의 형태를 이용한 Western Blot을 통해 프라이머는 단백을 찾아내는 방법도 효과적으로 이용되고 있다.¹⁰

본 환자에서 병리학적인 소견은 피질의 공포화(vacuolation)와 해면상변화, 신경원의 감소, 그리고 성장교증이 보였으며 amyloid plaque는 관찰되지 않았고 immunostaining소견에서 성장세포의 특징적 표지자(marker)인 GFAP(glial fibrillary acidic protein)염색에서는 특징적으로 신경교증이 관찰되었고 proteinase K 10_U/ml를 처리한 후 시행한 PrP 염색에서는 성장세포(astrocyte)만이 염색되어 PrPsc가 성장세포 내에 축적되어 있음을 알 수 있었다. proteinase K를 처리하지 않은 PrP 염색에서는 신경원도 같이 염색되었다. proteinase K 10_U/ml를 처리한 후 시행한 PrP 염색과 GFAP 염색을 동시에 실시(double staining)한 결과에서는 성장세포만이 염색되어 역시 PrPsc 존재가 확인되었다. 전자현미경검사상 신경원 안에 공포가 관찰되어 본 환자에서 Creutzfeldt-Jacob병의 모든 병리학적 조건이 충족되었다.

CJD의 임상양상은 매우 다양하여 본 증례에서처럼 치매 증상이 나타나기 전 3개월동안 시각장애만을 호소하는 경우도 있어 이를 진단하기 위해서는 항상 치매증상 이외의 다른 여러 가지 증상들을 염두에 두고 일단 의심하는 자체가 중요할 것으로 생각된다.

결 론

본 저자들은 특징적인 임상양상 및 뇌파조건을 보였고 뇌조직검사로 확진된 Creutzfeldt-Jacob병중 Heidenhein-variant 1례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Lantos PL. From slow virus to prion: a review of transmissible spongiform encephalopathies. *Histopathology* 1992;20:1-11.
2. Prusiner SB. The prion diseases. *Sci USA* 1995;Jan;30:37.
3. Brown P, Cathala F, Castagne P, Gajdus DC. Creutzfeldt-Jacob disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 1986;20:597-602.
4. Brownell B, Oppenheimer DR. An ataxic form of subacute presenile poliioencephalopathy(Jakob-Creutzfeldt disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965;28:350-361.
5. Meyer A, Leigh D, Bagg CE. A rare presenile dementia associated with cortical blindness(Heidenhein's syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954;17:129-133.
6. Fairbairn DW, Thwaites RN, Holyoak GR, O'Neill KL. Spongiform encephalopathies and prions:An overview of pathology and disease mechanisms. *FEMS Microbiol Lett* 1994;123:233-240.
7. 김덕환, 서연림, 나덕현, 주원규, 김용선. 크로이츠펠트-야콥병-2예의 병리학적, 전자현미경 및 면역조직학적 연구-Creutzfeldt-Jacob Disease. *대한병리학회지* 1996;30:830-838.
8. 권오현, 나덕현, 이장일, 서연림, 서대원, 김상은, 위봉애. 크로이츠펠트-야콥병. *대한신경과학회지* 1997;15(1):137-151.
9. Prusiner SB. Prion Diseases and the BSE Crisis. *Science* 1997;278(5336):245-251.
10. Bockman JM, Prusiner SB, Tateishi J, Kingsbury DT. Immunoblotting of Creutzfeldt-Jacob disease prion proteins:Host species-specific epitopes. *Ann Neurol* 1987;21:589-595.