

## 확산강조 뇌자기공명영상에서 대뇌 피질 고영상 병변을 보이는 임상적으로 진단된 크로이츠펠트-야콥병 4예

호자병원 신경과, 아주대학교 의과대학 신경과학교실<sup>a</sup>, 포천중문의과대학교 신경과학교실<sup>b</sup>, 연세대학교 의과대학 신경과학교실<sup>c</sup>

곽용태 방오영<sup>a</sup> 김옥준<sup>b</sup> 김원주<sup>c</sup>

### Four Cases of Probable Creutzfeldt-Jacob Disease with High Signals in Cerebral Cortex on Diffusion Weighted MR Imaging

Yong Tae Kwak, M.D., Oh-Young Bang, M.D.<sup>a</sup>, Ok Joon Kim, M.D.<sup>b</sup>, Won-Joo Kim, M.D.<sup>c</sup>

Department of Neurology, Hyoja Geriatric Hospital, Yongin;

Department of Neurology, Ajou University College of Medicine<sup>a</sup>, Suwon;

Department of Neurology, Pochon CHA University College of Medicine<sup>b</sup>, Seongnam;

Departments of Neurology, Yonsei University College of Medicine<sup>c</sup>, Seoul, Korea

A high signal in the cerebral cortex and/or basal ganglia on a diffusion-weighted MRI (DWI) has been described as a good diagnostic marker for sporadic Creutzfeldt-Jacob disease (sCJD). We report four cases of sCJD with atypical clinical presentations and ribbon-like areas of high signals in the cerebral cortex on DWI. DWI patterns of asymmetric cortical high signals in the cerebral cortex may offer the means for diagnosis of sCJD early in the course of the illness even when the clinical presentations are atypical.

J Korean Neurol Assoc 24(6):596-600, 2006

**Key Words:** Diffusion-weighted MRI, Creutzfeldt-Jacob disease, Cortical high signals

크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jacob; CJD)은 비정상적인 prion 이라는 단백질이 신경세포에 침착되어 발생하는 치명적인 신경계 질환이다. 이 병은 크게 가족력 크로이츠펠트-야콥병(familial CJD)과 산발성 크로이츠펠트-야콥병(sporadic CJD; sCJD)으로 분류하며 85%의 환자가 산발성 크로이츠펠트-야콥병이다.<sup>1</sup>

산발성 크로이츠펠트-야콥병은 50~57세 사이에 주로 발병하며 초기 증상은 피로감, 어지러움증, 수면장애, 기억력 감소, 혼동, 행동장애, 운동실조증, 실어증, 시력장애, 반신마비 등과 같이 다양하게 나타난다. 병이 진행되면서 근간대성 경련이 나

타나고 점차 말수나 행동이 없어지며 말기에는 근간대경련도 소실한다. 산발성 크로이츠펠트-야콥병 환자의 80%는 1년 이내 사망하며 평균 수명은 5개월이다.<sup>2</sup>

크로이츠펠트-야콥병은 뇌 부검이나 생검을 해야 확진(definite CJD)되지만 임상적으로는 급격하게 진행되는 치매, 근간대성 경련, 실조증과 같은 특징적인 임상증상과 뇌파에서 주기적 예파 복합체(Periodic sharp wave complex discharge)가 있거나 뇌척수액에서 14-3-3 단백질이 양성일 경우 probable CJD로 분류한다.<sup>3</sup> 크로이츠펠트-야콥병의 환자가 처음 내원하였을 때 25%에서는 특징적인 임상 증상이나 주기적 예파가 나타나지 않기 때문에 조기 진단이 어려울 수가 있다. 특히 주기적 예파와 뇌척수액의 14-3-3 protein 검사가 크로이츠펠트-야콥병 진단에 중요하지만 민감도가 높지 않고 말기로 진행될 때까지 나타나지 않을 수 있으며 병이 진행되면 사라지며 다른 질환에서도 관찰될 수 있기 때문에 조기 진단 도구로서 임상적 유용성이 제한된다.<sup>4,5</sup>

Received June 5, 2006 Accepted June 30, 2006

\* Yong Tae Kwak, M.D.

Department of Neurology, Hyoja Geriatric Hospital  
33 Sanghari, Guseong-myeon, Yongin-si Gyeonggi-do, 449-910,  
Korea

Tel: +82-31-288-0602 Fax: +82-31-288-0539

E-mail: ytkwak@drkwak.com

뇌영상진단 도구인 MRI가 개발된 초기에는 크로이츠펠트-야콥병의 일부 환자에서만 기저핵과 뇌피질에서 특이적인 병변이 관찰되었다. 하지만 최근에 확산강조 자기공명영상(Diffusion-weighted MRI)이 크로이츠펠트-야콥병에서 많이 이용되는데, 이는 이 검사가 이병의 진단 검사 중에 민감도가 92%로 다른 FLAIR image (41~59%), T2 weighted image (36~50%), EEG (50~78%), 뇌척수액 14-3-3 단백질 검사(84%)보다 더 예민한 검사로 알려져 있기 때문이다.<sup>6</sup>

본 저자들도 비전형적인 임상증상을 보이는 환자가 일반 MRI 영상에서는 비특이적인 소견을 보이거나 확산강조 자기공명영상 검사에서 대뇌피질에 고영상 병변을 보여 크로이츠펠트-야콥병으로 진단한 경우들이 있어 보고한다.

## 증례

### 1. 증례 1

78세의 여자가 1년 전부터 기억력 장애가 진행되고 2개월 전부터는 대화를 이해하지 못하는 등의 증세가 있어 내원하였다. 내원 당시 의식은 명료하였지만 대화 내용을 잘 이해하지 못하였고 이외 국소 신경학적 결손은 관찰되지 않았다. 신경인지기능 검사에서 전반적인 뇌기능 장애가 있었으며 뇌파검사서 배경파가 감소되었으나 예파는 관찰되지 않았다. T1, T2 강조 뇌자기공명영상에서는 피질 위축만을 보였지만 확산강조 자기공명영상에서 좌측에 전반적인 대뇌피질과 우측 일부의 전측두엽 피질에 고영상 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 뇌척수액 검사상 14-3-3 단백질 검사는 양성하였고 Prion protein gene (PRNP) 유전자 codon 129 검사는 methionine homozygote였다. 환자는 퇴원하였으나 욕창이 생겨 4주 후 다시 입원하였다. 이때는 전혀 걸지를 못하였으며 근간대성경련이 나타났고 뇌파 검사에서 주기적인 예파가 관찰되었다. 내원 한지 12주 후 환자는 사망하였다.

### 2. 증례 2

66세의 남자로 2주 전 갑자기 관리하던 통장의 비밀번호를 기억하지 못하며 간단한 계산도 하지 못하는 등의 증상을 주소로 내원하였다. 내원 당시 의식은 명료하였고 국소 신경학적 결손은 관찰되지 않았으나 대화할 때 유창성이 감소하였다. 신경인지기능 검사에서 주로 좌측 뇌기능에 해당하는 기억력, 언어기능, 계산력, 좌우 지남력 등이 저하되어 있었고 이외에도 전반적인 인지기능의 저하가 관찰되었다. 뇌파검사서 배경파가

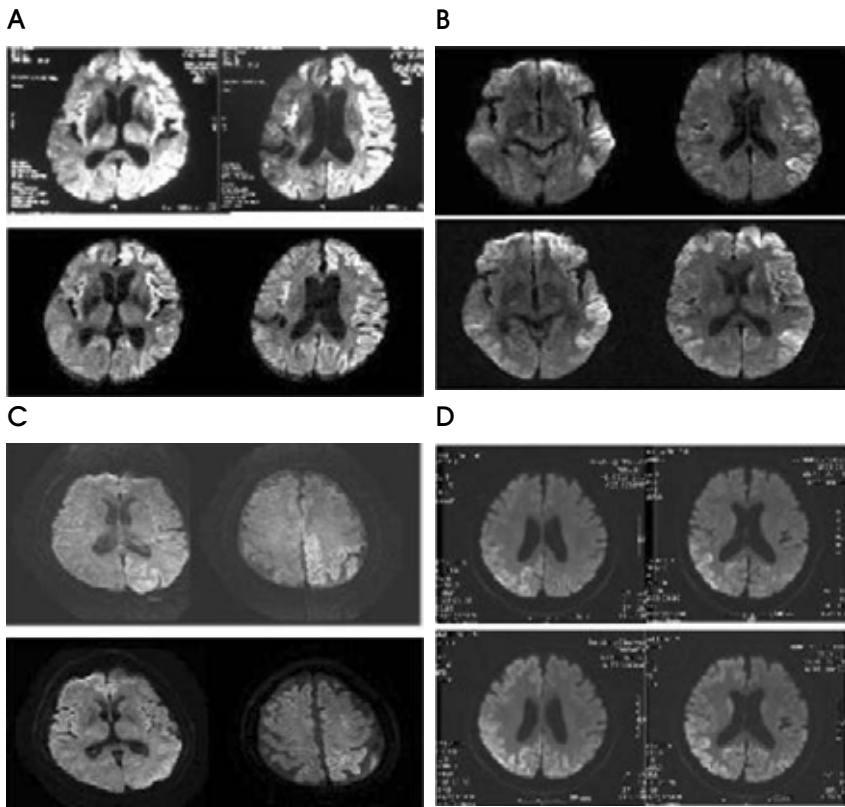
감소되었으나 예파는 관찰되지 않았다. T1, T2 강조 뇌자기공명영상에서는 피질 위축만을 보였지만 확산강조 자기공명영상에서 주로 좌측 대뇌 반구 피질에 심한 고영상 병변이 관찰되었다. 뇌척수액 검사에서 14-3-3 단백질 검사는 양성이었으며 PRNP 유전자 codon 129 검사는 methionine homozygote였다. 환자는 퇴원 후 사람을 알아보지 못하고 환시가 나타나 3주 후 다시 입원하였다. 이후 환자는 점차 걸지를 못하고 근간대성경련이 나타났으며 뇌파검사서 주기적인 예파가 관찰되었다. 다시 시행한 확산강조 자기공명영상에서 대뇌 피질의 병변이 더 진행되었으며 이전에 관찰되지 않았던 좌측 미상핵에도 고영상 병변이 관찰되었다(Fig. 1).

### 3. 증례 3

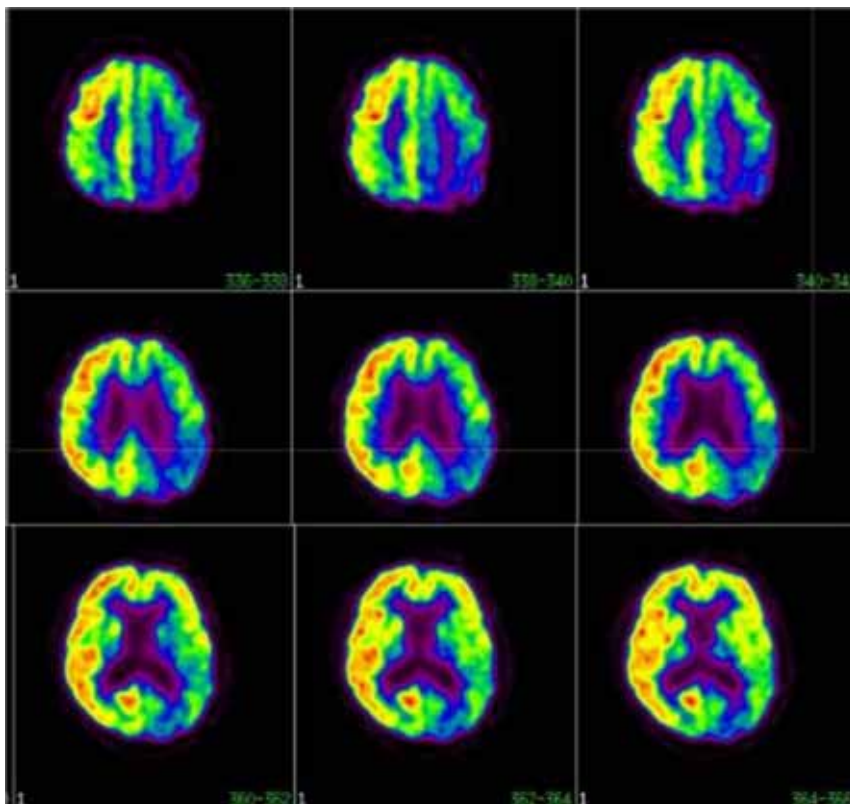
72세의 남자로 내원 1개월 전부터 오른쪽 손과 발에 경미하게 힘이 떨어지는 증상과 1주일 전부터 앉았다 일어날 때 핑도는 듯한 어지러움증이 있어 입원하였다. 내원 당시 의식은 명료하였으며 다른 인지기능의 장애를 시사하는 소견은 없었다. 신경학적 검사에서 환자 우측에서 감각장애를 동반하지 않는 경미한 마비가 관찰되었고 이외 다른 국소 신경학적 결손은 관찰되지 않았으며 이때는 뇌파 검사를 하지 않았다. 내원 후 시행한 T1, T2 강조 뇌자기공명영상에서는 특이 소견 없었으나 확산강조 자기공명영상에서 좌측의 후부 두정엽 피질에 고영상 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 환자는 뇌졸중 진단하에 퇴원하였으나 점차 우측 마비가 진행되었고 기억력 감소가 나타나 2주 후 다시 입원하였다. 이때 환자는 사람을 잘 알아보지 못하고 간헐적인 근간대성경련을 보였으며 뇌파검사서 주기적 예파가 관찰되었다. 뇌척수액 검사에서 14-3-3 단백질 검사는 양성하였고 PRNP 유전자 codon 129는 methionine homozygote였다. 다시 시행한 확산강조 자기공명영상에서 이전보다 진행된 피질의 고영상이 관찰되었으며 같이 시행한 양자 방출 단층촬영(PET) 검사에서는 좌측 후두부를 중심으로 한 광범위한 부위의 피질의 대사저하가 관찰되었다(Fig. 2). 이후 환자는 지속적인 근간대성경련이 나타났으며 내원 5개월만에 사망하였다.

### 4. 증례 4

64세의 남자로 내원 2개월 전부터 어지러운 증상이 있어 외래에서 약을 복용하였으나 큰 변화가 없던 중 내원 2주 전부터는 갑자기 길을 잘 찾지 못하고 사람을 잘 알아보지 못하며 대화를 잘 이해하지 못하는 등의 증세가 있어 입원하였다. 내원 당시 의식은 명료하였으나 부분적으로 대화를 이해하지 못하였



**Figure 1.** Serial diffusion-weighted MRI (top; initial, bottom; follow up) demonstrate the ribbon-like cortical high signals. (A) patient 1, (B) patient 2, (C) patient 3, (D) patient 4.



**Figure 2.** PET study of patient 3 shows hypometabolism on the corresponding regions of diffusion-weighted MRI.

다. 국소 신경학적 결손은 관찰되지 않았으나 뇌파검사에서 주기적 예파가 관찰되었다. T1, T2 강조 뇌자기공명영상에서는 피질 위축만을 보였지만 확산강조 자기공명영상에서 우측에 더 심한 양측성 측두-두정-후두엽 피질에 고강도의 영상을 보였다. 뇌척수액 검사에서 14-3-3 단백질 검사에서 음성이었다. 입원 후 근간대성경련이 지속적으로 나타나고 의식이 떨어져 항경련제를 투여하기 시작하였다. 입원 3주 후 시행한 추적 확산강조 자기공명영상에서 대뇌 피질의 손상 부위가 좀더 넓어졌고 처음에 관찰되지 않았던 우측 미상핵에 고영상 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 이후에 임상적인 경련발작이 심해지고 전혀 움직이지 못 할 정도로 진행되었다.

## 고 찰

최근에 많이 이용되는 확산강조 자기공명영상은 물분자의 확산계수와 물분자가 이동하는 과정에서 분자적 장벽 등에 의하여 영상이 결정되며 이 검사 방법은 급성 뇌졸중의 세포독성 부종과 같이 세포외에서 세포내로 물분자가 빠른 속도로 이동하는 병변에서 유용하게 사용된다. 크로이츠펠트-야콥병에서 확산강조 자기공명영상의 고영상 병변이 겉보기 확산계수(apparent diffusion coefficient) 값이 감소되었다는 보고로 보아 이것이 물분자 이동에 영향을 미치는 해면상변화(spongiform change)나 prion 단백질의 침착과 같은 병리적 병변으로 생각된다.<sup>7</sup>

확산강조 자기공명영상이 사용되기 이전에 크로이츠펠트-야콥병에 대한 MRI 보고는 주로 T2 강조영상에서 초기에 고영상 병변이 선조체(corpus striatum), 신피질(neocortex), 후측시상(posterior thalamus), 내측시상(medial thalamus) 순서로 비대칭적이고 편측으로 나타나며 병이 진행하면 병변이 양측성 대칭적으로 나타난다고 보고되었다.<sup>8</sup> 즉 피질보다는 선조체의 병변이 주로 보고되었다. 하지만 확산강조 자기공명영상에서는 신피질이 가장 많이 손상되며(89%), 변연피질(limbic cortex)

(79%), 선조체(69%), 시상(34%) 순서로 이상 소견이 보고되었다. 이중 신피질에서는 전두엽이 가장 많이 손상되지만 각 피질의 크기와 비례하여 손상되므로 어떤 부위의 피질도 비교적 비슷한 정도로 침범되며 피질만 단독으로 손상되는 경우가 가장 많은 것으로 알려져 있다.<sup>9</sup> 따라서 본 보고에서와 같이 4명의 환자가 모두 대뇌 피질에 고영상 병변만 보이는 것은 크로이츠펠트-야콥병에서 특별한 경우가 아니고 오히려 전형적인 형태이다. 반면 대사성 혹은 저산소성 뇌병변에서 나타나는 피질의 병변은 보다 대칭적이다.

비록 국내에서도 특징적인 불수의 운동과 이급성으로 진행되는 치매를 보이며 DWI에서 대뇌피질과 기저핵을 동시에 침범하는 크로이츠펠트-야콥병 보고가 있지만 실제로 뇌척수액 검사 소견이 없고 다른 병을 시사하는 임상 증상을 보인데 반하여<sup>10</sup> 본 경우들은 비교적 흔하지 않은 임상적 양상으로 나타난 경우이지만 대부분의 환자에서 뇌척수액 검사를 시행하여서 다른 질환을 배제한 경우이다.

본 환자들의 경우 확산강조 자기공명영상 검사 전에는 크로이츠펠트-야콥병이 아닌 다른 병으로 생각한 경우이다(Table 1). 첫 번째 환자는 고령의 환자였고 1년 전부터 주로 기억력 장애와 이와 연관된 행동장애가 동반되어 있었으며, 뇌파에서도 전반적인 배경파의 서파만 관찰되어 알츠하이머병으로 진단 받았던 경우이다. 두 번째 환자는 갑자기 발병한 Gerstman 증후군 증상을 보였으므로 급성 뇌졸중을 의심하였고 세 번째 환자는 비교적 급성으로 우측에 감각 기능의 장애나 다른 신경학적 결손 없이 운동장애만 있었기 때문에 소공성 뇌경색으로 의심하였다. 네 번째 환자는 비특이적인 현훈과 이와 동반되어 급성 치매가 발병하여서 뇌염의 가능성을 생각한 경우이다.

하지만 모든 환자가 확산강조 자기공명영상에서 대뇌 피질만을 침범하는 광범위한 뇌병변으로 나타났기 때문에 뇌척수액검사나 다른 보조적 검사를 진행하였다. 특히 이들 환자 중 증례1과 증례 2의 경우에는(증례 3의 경우는 초기에 뇌파검사를 시행

**Table 1.** Clinical characteristics of four patients

Patient No.	Sex	Onset, y	Course, mo	Onset symptom	Clinical manifestation during illness	Initial diagnosis
1	F	77	15	dementia	Dementia, myoclonus	AD
2	M	66	6 (alive)	Memory impairment, acalculia	Dementia, visual hallucination, myoclonus, akinetic mutism	Stroke
3	M	72	6	Hemiparesis	Dementia, ataxia, myoclonus, akinetic mutism	Stroke
4	M	64	4 (alive)	Dizziness	Dementia, ataxia, myoclonus	Encephalitis

y; year, mo; month, AD; Alzheimer's disease

하지 못함) 확산강조 자기공명영상에서 크로이츠펠트-야콥병의 전형적인 소견이 관찰됨에도 불구하고 같은 시기에 시행한 뇌파검사서 주기적 예파복합체 소견이 없이 비특이적인 서파만 관찰되었다. 또한 증례 4에서와 같이 확산강조 자기공명영상에서 특이적 소견이 나옴에도 불구하고 뇌척수액에서 14-3-3 단백질 검사가 음성인 것과 증례 2에서와 같이 증상 발현 2주만에도 확산강조 자기공명영상에서 변화를 보이는 점을 감안하면 확산강조 자기공명영상이 뇌파나 뇌척수액 검사보다 먼저 이상 소견을 보이는 조기 진단의 도구로 이용될 수 있음을 시사한다.<sup>9</sup>

증례 3의 환자는 확산강조 자기공명영상과 같이 시행한 양자 방출 단층촬영에서 대사감소가 자기공명영상에서 보이는 병변보다 더 광범위하게 나타나는 것으로 보아(Fig. 2) 확산강조 자기공명영상에서 뇌의 구조적 병변이 나타나기 전에 이미 기능적 변화가 선행함을 알 수가 있다.

생전에 크로이츠펠트-야콥병을 뇌 생검에 의해 진단하는 것은 비용이나 감염의 위험 등 때문에 어려운 문제점이 있지만 확산강조 자기공명영상은 비침습적이며 빠르게 시행할 수 있다는 장점이 있다. 특히 이 검사는 빠르게 시행할 수 있기 때문에 근간대성 경련이나 다른 운동 장애가 동반된 환자에게는 특히 유용한 검사가 될 수가 있다. 또한 본 증례가 시사하듯이 확산강조 자기공명영상의 변화는 뇌파나 뇌척수액 검사에서 전형적인 소견이 없는 크로이츠펠트-야콥병 환자에서도 나타날 수 있기 때문에 조기 진단 검사에 유용하리라 생각한다.

## REFERENCES

1. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:13363-13383.
2. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994;35:513-529.
3. World Health Organization. *Global surveillance, diagnosis, and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation*. In: *Global Surveillance, Diagnosis, and Therapy of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies*. Geneva: World Health Organization; 1998:1-29.
4. Aguglia U, Gambardella A, Le Piane E, Messina D, Farnarier G, Oliveri RL, et al. Disappearance of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurophysiol Clin* 1997;27:277-282.
5. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998;43:32-40.
6. Mao-Draayer Y, Braff SP, Nagle KJ, Pendlebury W, Penar PL, Shapiro RE. Emerging patterns of diffusion-weighted MR imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: case report and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:550-556.
7. Mittal S, Farmer P, Kalina P, Kingsley PB, Halperin J. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2002;59:128-134.
8. Yoon SS, Chan S, Chin S, Lee K, Goodman RR. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: asymmetric high signal intensity of the basal ganglia. *Neurology* 1995;45:1932-1933.
9. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1551-1562.
10. Lee SH, Kim BC, Choi SM, Yang YS, Kim MK, Seo JJ, et al. Diffusion-weighted Magnetic Resonance Image Findings in Clinically Diagnosed Creutzfeldt-Jakob Disease. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:219-223.