

조발성치매의 다양한 원인질환과 진단적 접근 - 신경퇴행성질환을 중심으로



홍윤정, 박경원
동아대학교 의과대학 신경과학교실

Various Causes and Diagnostic Approach in Early Onset Dementia - Focussed on Neurodegenerative Disorders

Yun Jeong Hong, MD, PhD, Kyung Won Park, MD, PhD
Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine

Early onset dementia represents a dementia syndrome that occurs younger than 65 years of age. Causes of early onset dementia include various early onset forms of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, Lewy body dementia, and corticobasal degeneration. To help a diagnostic approach in younger patients with dementia, the clinical features of early onset dementia in the point of neurodegenerative disorders will be reviewed in this article.

Key Words:

서 론

조발성치매(early onset dementia)란, 65세 이전에 치매가 발병한 경우를 가리킨다. 치매의 원인 중 가장 흔한 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 주로 65세 이상의 노인에서 잘 발병하는 것으로 알려져 있으나, 65세 미만에 발병하는 경우가 적지 않으며,¹ 조발성치매의 감별진단을 위해서는 알츠하이머병 외에도 전두측두엽퇴행(frontotemporal lobar degeneration), 혈관성인지장애(vascular cognitive impairment), 레비소체치매(Dementia with Lewy bodies), 그리고 피질기저핵변성(corticobasal degeneration) 등의 신경퇴행성질환을 포함하여 다양한 질병들을 고려해야 한다(Fig. 1).² 또한, 기대여명이 길게 남아있다는 점과 임상양상이 비전형적인 경우가 많다는 점 등을 고려할 때 조발성치매에 대한 보다 폭넓은 이해가 필요하다. 본 논문에서는, 조발성치

매의 원인질환 중에서 호발하는 신경퇴행성질환을 중심으로 임상양상, 만발성치매(late onset dementia)와의 차이점, 그리고 조발성치매 환자에 대한 진단적 접근방법에 대해 논의해보도록 하겠다.

본 론

1. 알츠하이머병(Alzheimer's disease)

알츠하이머병이 만발성치매 뿐만 아니라, 조발성치매의 가장 흔한 원인을 차지한다.³ 그러나 조발성 알츠하이머병(early onset AD)은 좀더 비전형적인 임상양상을 보이는 경우가 많다. 비전형적인 임상양상이란, 만발성 알츠하이머병(late onset AD)에서 그렇듯 기억력장애로 발현하는 것이 아니라, 시각장애(posterior cortical atrophy), 언어장애(logopenic variant primary progressive aphasia), 또는 행동장애/판단력장애(frontal variant AD)등으로 시작되는 경우를 가리킨다. 조발성 알츠하이머병의 약 1/3에서 비전형적인 임상양상으로 발현하는 것으로 알려져 있다.⁴ 따라서, 2011년 발표된 새로운 알츠하이머병의 진단기준에서는 기억력장애 등 임상양상을 중심으로 한 기존의 기준을 수정하고 알츠하이

Kyung Won Park, MD, PhD
Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine,
Busan, Korea
Tel: +82-51-240-2560 Fax: +82-51-244-8338
E-mail: neuropark@dau.ac.kr

머병을 시사하는 생체학적표지자(biomarker)의 결과를 중시하였다.⁵ 조발성 알츠하이머병의 일부에서는 유전적 소인이 매우 강한데 이를 가족성 알츠하이머병(familial AD)이라고 하며 잘 알려진 원인유전자로는 상염색체우성유전형질을 가진 presenilin-1 gene (PSEN1), amyloid precursor protein (APP), presenilin-2 gene (PSEN2) 등 세가지가 있다. 이는 조발성 알츠하이머병의 약 7-12%를 차지한다. 가족성 알츠하이머병은 대개 30대/40대/50대에 발병하며 전체 알츠하이머병의 약 1% 미만으로 매우 드물다.⁶

2. 혈관치매(Vascular dementia)

혈관치매는 뇌혈류장애로 인해 발생하는 치매를 가리킨다. 당뇨, 뇌졸중, 심장질환 등과 관련되어 있으며 조발성치매의 원인이 될 수 있다. 혈관치매에서는 기억력장애보다는 판단력 장애나 느린 반응 등 전두엽기능장애의 증상이 초기부터 뚜렷하다. 혈관치매를 병변의 위치, 크기, 발생양상 등에 따라서 크게 세가지 종류로 나눌 수 있는데, 다발경색치매(multi-infarct dementia), 전략뇌경색치매(strategic infarct dementia), 피질하혈관치매(subcortical vascular dementia) 등이 이에 해당한다. 첫째, 다발경색치매는 뇌내 여러 개의 크고 작은 뇌경색이 발생한 것을 특징으로 한다. 뇌조직의 손상 부위가 뇌의 정상적인 인지기능에 필요한 용적을 줄이므로 치매가 발생하게 된다. 둘째, 인지기능에 중요한 역할을 담당하는 영역에 단 한번의 뇌경색이 발생하는 것만으로도 치매가 발생할 수 있는데, 이를 전략뇌경색치매라고 한다. 즉, 좌측 모이랑(angular gyrus), 내측측두엽(medial temporal lobe), 전두엽(frontal cortex), 시상(thalamus), 좌측속섬유막 무릎(genu of internal capsule), 꼬리핵(caudate nucleus), 창백핵(globus pallidus), 뇌활(fornix) 그리고 기저뇌(basal forebrain)등의 영역이 전략적 영역에 해당하는데, 이 부위의 뇌경색은 혈관치매를 일으킬 수 있다. 셋째, 피질하혈관치매는 희백질의 광범위한 탈수초화와 축삭손상으로 인해 발생하는 혈관치매의 이형이다. 피질하혈관치매는 광범위한 백질변성으로 발생하는 빙스방거병(Binswanger's disease)과 다발성 열공(lacune)으로 발생하는 열공증후군(lacunar syndrome)으로 분류하기도 한다.⁷ 유전형 혈관치매의 가장 많은 빈도를 차지하고 있는 cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)은 피질하혈관치매의 병리기

전을 보인다. CADASIL은 드물게 발생하는 유전성 혈관치매로, NOTCH3 유전자의 결여로 인해 발생하며 30대에서 50대 사이에 발병한다.⁸

3. 전두측두엽퇴행(Frontotemporal lobar degeneration)

전두측두엽퇴행은 전두엽과 측두엽의 위축을 특징으로 한다. 조발성치매의 약 10-15%를 차지하며, 약 45세에서 65세 사이에 호발한다.⁹ 전두측두엽퇴행은 임상양상에 따라 크게 세가지 아형으로 분류할 수 있는데, 행동변이형 전두측두엽퇴행(behavioral variant frontotemporal dementia), 의미치매(semantic dementia), 진행비유창실어증(progressive non-fluent aphasia)가 이에 해당한다. 이들은 발병률, 발병 연령, 성비, 유전적 성향, 다른 퇴행성 질환과의 연관성, 그리고 신경병리학적 특성에 있어서 모두 다르다. 또한 전두측두엽퇴행은 전체의 30-40% 정도에서 가족력이 보고될 정도로 유전적인 성향이 강한 질병이기도 하다. 행동변이형 전두측두엽퇴행은 50대나 60대 초반에 발병하는 경우가 많으며, 행동 변화나 인격장애가 가장 먼저 나타나는 것을 특징으로 한다. 의욕의 감소, 무감정(apathy), 충동억제장애(disinhibited behavior), 부적절한 언행, 수치심의 소실, 식욕변화, 공감능력의 소실 등 다양한 인격변화가 발생하며, 판단력, 융통성, 계획성 등이 저하되기 때문에 일을 처리하는 능력에 장애가 발생한다. 반면, 초기 환자들에게는 두정엽과 내측측두엽이 보존되므로 시공간 능력이나 학습 능력에는 장애가 없을 수 있다. 진행비유창실어증에서는 언어기능 중에서 문법상실증(agrammatism)과 말의 유창성 저하가 두드러지게 나타나는 특성을 보인다. 따라서 환자는 말을 더듬고 머뭇거리며 구음장애가 발생할 수 있다. 초기에는 단어의 이름대기보다는 문법적으로 복잡한 표현이나 전치사 등의 사용을 어려워하다가 점점 진행하면 말을 아예 못하게 된다(무언증). 반면 이해력, 사건 기억력, 시공간 능력 등은 말기까지 비교적 보존되는 경향을 보인다. 의미치매는 병변의 위치에 따라 크게 두가지 증상을 보이는데 좌측 전측두엽에 병변이 발생하는 경우 이름대기 장애, 사물에 대한 개념 소실 등의 증상이 발생하며, 우측 전측두엽에 병변이 발생할 경우 시공간 정보를 처리하기 어려워 얼굴인식불능증(prosopagnosia)이 발생하거나 행동장애가 발생할 가능성이 높다. 전두측두엽퇴행을 크게 행동변이형과 언어장애형으로 나누기도 하는데, 언어장애형에 해당하는 진행비유창실어증과 의미치매를 원발성진

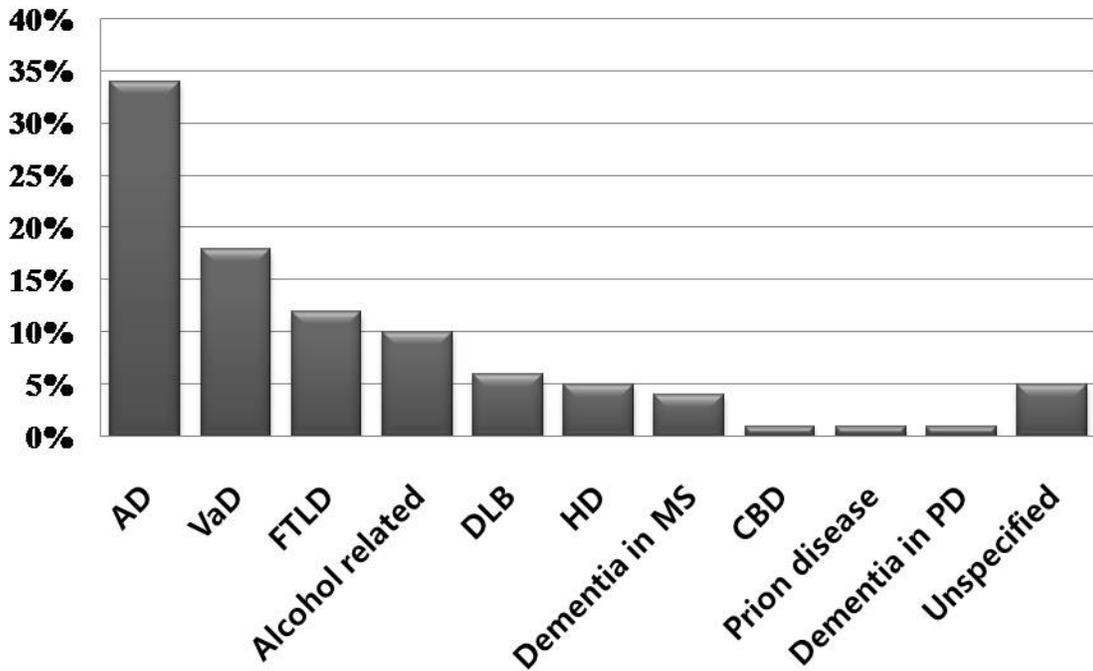


Figure 1. Epidemiology of early onset dementia (data from the community study of Harvey et al.⁹)
 AD=Alzheimer's disease; VaD=vascular dementia; FTLN=frontotemporal lobar degeneration; DLB=dementia with Lewy bodies; HD=Huntington's disease; MS=multiple sclerosis; CBD=corticobasal degeneration; PD=Parkinson's disease.

행성실어증(primary progressive aphasia)의 아형으로 보기도 한다. 전두측두엽퇴행은 피질기저핵변성(corticobasal degeneration), 진행핵상마비(progressive supranuclear palsy), 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 등과 임상증상 및 병리소견에서 높은 연관성을 보일 수 있다.

4. 레비소체치매(Dementia with Lewy bodies)

레비소체(Lewy bodies)란 신경세포 내에 비정상적으로 발생한 neurofilament protein aggregation을 가리킨다.¹⁰ 레비소체치매는 뇌내 레비소체의 침착으로 인해 발생하며, 조발성치매의 약 5%를 차지한다.¹⁰ 또한, 레비소체는 치매 뿐만 아니라 파킨슨증상(parkinsonism)을 함께 발생시킬 수 있으므로, 인지장애의 심한 굴곡, 환시, 그리고 파킨슨증상 등을 특징적인 임상증상으로 한다.¹⁰ 레비소체치매는 알츠하이머병이나 파킨슨병치매와 감별하기 매우 어려우므로, 환자가 파킨슨증상을 보이면서 초기부터 치매가 동반된다면 의심할 수 있다.¹¹

5. 피질기저핵변성(Corticobasal degeneration)

피질기저핵변성은 드문 조발성치매의 원인 중 하나로, 타우단백과 관련된 neurofibrillary degeneration이 주로 뇌피질과 피질하 영역에 침착됨으로써 발생한다. 환자가 비대칭적인 상지의 운동장애를 보이며 실행증이 뚜렷하다면 의심해 볼 수 있다. 특징적인 MRI 소견으로는, 전두엽-두정엽 뇌피질의 위축이 비대칭적으로 발견된다는 점을 들 수 있다. 그러나 피질기저핵변성은 초기에 다양한 임상양상으로 발현할 수 있으며, 조발성치매에서도 감별해야 할 신경퇴행성질환의 하나로 고려해 볼 수 있다.

6. 만발성치매와의 차이점 및 진단적 접근

조발성치매는 만발성치매와 비교할 때, 몇가지 중요한 차이점을 보인다. 첫째, 그 원인으로 좁다 광범위한 신경병리 소견을 보일 가능성이 높다. 조발성치매는 상기 본 논문에서 언급되었던 신경퇴행성질환들의 조기발현으로 인해 발생할 가능성이 있으나, 그 외에도 유년기에 대부분 발병하는 뇌질환이 뒤늦게 발현하는 경우이거나, 또는 뇌병변/ 전신질환으

로 인한 이차성치매(secondary dementia)일 가능성이 있으므로 진단 시에 좀더 광범위한 접근이 필요할 수 있다. 둘째, 조발성치매 환자들은 비전형적인 증상을 보일 가능성이 더 높다. 이들은 운동장애(movement problem), 보행장애(gait problem), 협응능력장애(coordination problem) 또는 균형의 장애(balance problem) 등 증상을 보일 가능성이 더 높다. 셋째, 조발성치매는 만발성치매보다 더 유전적 소인을 강하게 보일 가능성이 높다. 약 10%의 조발성치매 환자들이 부모로부터 받은 유전적 소인으로 인해 발병하였을 것으로 생각된다. 따라서, 조발성치매의 원인질환에 대해 진단을 내릴 때에는 우선적으로 치매를 가져올 수 있는 명확한 원인들(외상, 혈관성 병변, 뇌내 종양/염증성 병변, 이미 진단받은 신경학적 질환)에 대한 규명이 선행되어야 한다. 이후에는 병력, 임상소견, 가족력, 뇌영상소견 등을 고려하여 가능한 다양한 원인들을 감별해야 하겠다.

결 론

조발성치매는 65세 이전에 발병하는 치매를 가리키지만, 만발성치매의 원인이 되는 다양한 신경퇴행성질환을 그 원인으로 공유할 수 있다. 또한, 유년기에 발병하는 다양한 유전성/선천적 뇌질환 역시 감별진단의 하나로 고려해야 한다. 조발성치매는 몇 가지 측면에서 만발성치매 환자와 차이점을 보이므로, 이들에 대한 진단을 내릴 때에는 인지장애의 양상 외에도 운동장애, 보행장애, 균형장애, 그리고 성격의 변화 등 다른 임상양상에 대한 폭넓은 이해가 필요하다. 또한, 신경퇴행성질환이 그 원인으로 의심된다면, 조발성 알츠하이머병 등 그 원인이 되는 병리소견을 감별하기 위한 생체학적표지자에 대한 검사에 대해 고려할 수 있다.

References

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CT. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9:63-75.
2. Masellis M, Sherborn K, Neto P, Sadovnick DA, Hsiung GY, Black SE, et al. Early-onset dementias: diagnostic and etiological considerations. *Alzheimers Res Ther* 2013;5:87.
3. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1502-1508.
4. Quach C, Hommet C, Mondon K, Lauvin MA, Cazals X, Cottier JP. Early-onset dementias: Specific etiologies and contribution of MRI. *Diagn Interv Imaging* 2014;95:377-398.
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
6. Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, Dickinson A, Fox NC, Harvey RJ, et al. Early onset familial Alzheimer's disease: mutation frequency in 31 families. *Neurology* 2003;60:235-239.
7. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:23-30.
8. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-710.
9. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1206-1209.
10. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
11. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;3:19-28.