원 저

대한신경과학회지 21(1):32~40, 2003 ISSN 1225-7044

전두엽형 알쯔하이머병의 신경심리 및 신경영상학적 소견

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과학교실, 핵의학교실‡,
성균관대학교 인지과학과†, 계명대학교 동산의료원 신경과학교실*

정 용 한도훈 이현아* 조상수† 진주희 강수진 김상은‡ 나덕렬

Neuropsychological and Neuroimaging Findings of Frontal Variant of Alzheimer's Disease

Yong Jeong, M.D., Do Hoon Han, M.D., Hyon-Ah Yi*, M.D., Sang Soo Cho†, M.S., Juhee Chin, M.S., Sue J. Kang, M.S., Sang Eun Kim†, M.D., Duk L. Na, M.D.

*Departments of Neurology and Nuclear Medicine‡, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Department of Cognitive Science, Sungkyunkwan University† Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine**

Background : Patients with Alzheimer's disease (AD) at an early stage present with memory decline and impairments of language and visuospatial functions. However, some AD patients occasionally show frontal lobe dysfunctions in the early stage those are known to emerge only at the advanced stage. This subtype of AD is called a frontal variant of AD (frontal AD). We report neuropsychological and FDG-PET findings of three cases of frontal AD. **Methods** : Three patients met the diagnostic criteria of probable AD proposed by the NINCDS-ADRDA. However, they unusually showed clinical symptoms associated with frontal lobe dysfunctions even if they were relatively in the early stage of dementia. All the patients underwent neuropsychological tests and brain FDG-PET scans. Distribution of glucose hypometabolism was analyzed using statistical parametric mappings (SPM). **Results** : Results of neuropsychological tests were consistent with findings of AD except that frontal lobe dysfunctions were prominent. FDG-PET scans and SPM analysis of these images showed hypometabolism in the frontal as well as temporo-parietal regions. Unlike the hypometabolism pattern found in frontotemporal dementia, frontal hypometabolism in our patients was not as severe as parietal hypometablism and hypometabolic regions within the temporal lobe were in the middle or posterior part of the middle and inferior temporal gyri rather than in the anterior part. **Conclusions** : Detailed neuropsycholgical tests and FDG-PET may help differentiate AD with frontal involvement in its early stage (frontal AD) from frontotemporal dementia. Future studies with FDG-PET in a larger series of frontal AD cases, especially with histologically proven cases, may be needed.

J Korean Neurol Assoc 21(1):32~40, 2003

Key Words : Alzheimer's disease, Frontal lobe, Neuropsychological test, FDG-PET, SPM, Frontotemporal dementia

서 론

전형적인 알쯔하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 초기에 기억장애로 시작하여 이름대기, 방향 감각 소실, 계산 능력 저하 등의 인지기능장애를 보인다. 이후 병이 진행함에 따라 망상, 불안, 공격성 등의 이상 행동을 보인다.[1] 그러나 이와 같은 임상 경과가 모든 AD 환자에게서 나타나는 것은 아니다. 조직학적으로 진단된 AD 환자의 일부는 초기에 기억력 외에 다른 영역의 인지장애를 보인다. 또한 기능적 뇌영상에서도 전형적인 측두엽과 두정엽

Manuscript received August 5, 2002
Accepted in final form October 10, 2002
* Address for correspondence
Duk L. Na, M.D.
Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-dong Gangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea
Tel : +82-2-3410-3591 Fax : +82-2-3410-0052
E-mail : dukna@smc.samsung.co.kr

부위가 아니라 다른 부위의 대사 저하가 두드러진 비전형적인 경우가 있다.[2,3]

비전형적인 AD에는 여러 유형이 있다. 조직학적으로 확인된 AD 환자 중 초기에 기억장애 외에 시각장애가 두드러진 경우를 visual variant of AD라고 하였다.[4,5] 초기에 기억장애 외에 시공간장애가 심한 경우[6-8]와 언어장애가 심한 경우[9]를 각각의 right hemispheric AD, left hemispheric AD로 부른다. 또한 실행증이 심한 경우[10]를 primary progressive apraxia라고 보고하였다. 병리학적으로 이들은 각각의 기능에 해당하는 부위에 AD의 병리학적 변화가 상대적으로 심하게 나타났다. 이와 같은 비전형적인 AD 중의 하나가 전두엽형 AD(frontal variant of AD, 이하 frontal AD)이다.[11,12] Frontal AD 환자들은 초기에 기억력의 저하뿐만 아니라 전두엽기능의 저하를 두드러지게 보인다.

저자들은 frontal AD로 생각되는 환자들을 경험하고 이들의 임상 양상, 신경심리검사소견 및 statistical parametric mapping(이하 SPM)을 이용한 양전자단층촬영(fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, 이하 FDG-PET)의 분석 소견을 보고하는 바이다.

대상과 방법

1. 대상

2002년 1월부터 2002년 7월까지 다음과 같은 기준에 맞는 3명의 환자를 대상으로 하였다. 1) 퇴행성 치매가 의심되는 환자로서 국소신경학적 증상이나 징후가 없었다. 이들 모두 NINCDS-ADRDA의 probable AD척도에 합당하였으나 전형적인 AD와는 달리 비교적 초기에 성격 변화나 이상 행동 등의 전두엽기능장애를 보였다. 2) 일반혈액, 일반화학, 매독검사, 비타민 B12, 엽산, 갑상선검사는 모두 정상이었다. 3) CT나 MRI에서 구조적인 병변을 보이지 않았다.

2. 증례보고

증례 1

61세 남자가 약 2년 전부터 서서히 진행되는 이상 행동을 주소로 2002년 3월 기억장애클리닉을 방문하였다. 환자는 고졸이었으며 오른손잡이였다. 환자는 전화국에서 사무직, 노조간부 등으로 근무하다 2000년 5월에 정년 퇴임하였다. 당시 환자는 지방에, 부인은 서울에 살았고 주말에만 만났다. 2000년 봄부터 원래 아주 깔끔하고 정리를 잘하던 환자가 서류와 집안의 물건들을 거실과 방에 발 디딜 틈도 없이 어지럽혀 놓아 주말에 부인이 정리해 주었으나, 이런 현상은 반복되었다. 퇴임 무렵 직장 동료에 의하면 건망증이 있었으나 업무에 지장을 줄 정도는 아니었다고 하였다. 2000년 5월 정년 퇴임 후 부인과 함께 살게 되었는데 노조 이름이 찍힌 수건을 들어 보이며 '이건 내 거다', '이건 내가 한 거다'하며 과시하였다. 손님이 와도 무관심하게 대하고 인사를 하지 않았다. 또한 손자들이 잘못을 해도 예전과 달리 혼을 내지 않았다. 그 해 7월 이사를 위해 짐을 나르다가 "엘리베이터 버튼을 못 눌러서 내려갈 수가 없다"고 하며 한참을 서 있다가 도움을 받고서야 내려갔다. 이사 후 운동하러 나갔다가 들어올 때 아파트를 찾지 못하여 부인이 마중을 나가야 했으며 1개월 전부터는 보호자 없이는 외출을 할 수 없는 상태로 진행되었다. 돈에 집착을 보여 용돈을 주면 하루에도 여러 차례 세어보고, 부인이 돈을 셀 때 마다 자신에게 보고하고 남은 돈은 자신과 반씩 나누자고 하였으며, 부인이 돈을 감추는 것으로 의심하였다. 또한 눈에 보이는 수건은 마르지 않은 것도 모두 반듯이 접어 쌓아두며, 장난감에 들어있는 카드를 계속 모아 가지고 다녔다. 교회에 가서도 기도하지 않고 멍하니 앉아 있고 TV 시청 시에도 내용을 잘 파악하지 못하는 것 같았다. 때때로 지나치게 화를 내었다. 2, 3개월 전부터 한 번 입은 바지는 갈아 입을 때까지는 잘 때도 벗지 않았다. 요를 펴주면 그 위에 이불을 반듯하게 겹쳐 깔고는 이불 위에 누워 잤다. 바지 위에 팬티를 겹쳐 입는 등의 이상 행동을 보였다. 집에서는 서성대고 왔다 갔다 하는 경향이 있었다. 부인에 따르면 기억력은 초기에는 손상되었다고 생각되지 않았으나 시간이 지나면서 기억력이 떨어져 돌아서면 잊는 정도가 되었다. 그러나 말하는 것을 무관심하게 듣는다고 생각하여 실제로 언제부터 기억장애가 있었는지는 불분명하였다. 과거력에서 당뇨병과 담석증으로 수술받은 것 외에 다른 병력은 없었다.

신체검진 및 신경학적검사에서 양쪽에서 palmo-mental reflex가 나타나는 것 이외에는 정상이었다. 검사 중 침대 위의 수건이 구겨지면 계속 똑바로 펴려고 하였다. 뇌 MRI에서 전반적인 뇌위축과 뇌실의 확대가 관찰되었으며 측두두정엽의 위축이 좀더 심한 것 처럼 보였다. 뇌허혈의 소견은 없었다(Fig. 1A).

증례 2

59세 여자가 1년 반 전부터 시작하여 서서히 진행하는 기억장애와 이상 행동을 주소로 기억장애클리닉에 내원하였다. 환자는 중졸이었고 오른손잡이였다. 환자는 예전에 잘 챙기던 부모님 제삿날을 잊는다든지, 종종 돈을 어디에 두었는지 잊었다. 비슷한 무렵 손자를 유치원에서 데리고 오는 일에 집착을 보였다. 유치원에서 운행하는 버스로 데려다 주기 때문에 데리고 올 필요 없다고 말려도 환자는 듣지 않았다. TV에서 나오는 사람을 실제 사람으로 착각하여 "저 사람들 밥 먹는데 왜 쳐다 보냐", "아까 그 사람들 어디로 갔느냐" 등의 얘기를 자주 하였다. 또 돌아가신 어머니가 배가 고프다고 한다는 얘기를 하였다. 임시 잡화점(공짜로 휴지 등을 나누어 주며 물건 파는 곳)에 가기를 좋아해 남편이 물건 값이 비싸니 가지 말라고 아무리 말려도 거의 매일 다녔다. 전화 받은 내용을 가족들에게 이야기할 때 전화한 사람의 이름을 혼동하였다. 내용의 전달 능력이 떨어져 가족들이 환자 말의 핵심 내용을 파악하는 데 시간이 걸렸다. 일상생활 능력 중 기본 기능이나 집안

생활에 특별한 지장은 없었다. 금전 관리도 어느 정도 가능하여 용돈 관리나 은행 업무 등은 할 수 있었다. 과거력이나 가족력에서 특이 사항은 없었다. 신체검진이나 신경학적검사에서 특이 소견은 보이지 않았다. 뇌 CT에서 측두엽, 두정엽 외에도 전두엽의 위축이 관찰되었다(Fig. 1B).

증례 3

67세 남자가 2001년 7월경부터 나타난 이상 행동과 기억력 저하를 주소로 2002년 4월 기억장애클리닉에 내원하였다. 환자는 농부로서 무학이며 오른손잡이였다. 대화 도중 상황에 맞지 않는 말이나 행동을 하였다. 평소 부지런하던 사람이 매사를 귀찮아 하고 말수가 줄었으며 외출과 사람 만나는 것을 싫어하게 되었다. 친구를 만나도 인사를 하지 않았다. 이후 기억력 저하로 돈을 갚았는지 안 갚았는지 모르고, 잘 말려 넣어둔 볏단을 말리려고 다시 꺼내었다. 신문 광고의 계좌번호를 보고 '자기 돈을 빼내가려고 한다'는 등의 망상을 보였다. 고집은 예전보다 덜 부렸다. 예전에는 부인에게 돈 구경도 안 시킬 정도였으나 실수가 많아져 부인이 관리하게 되었다. 농기구를 어떻게 사용할지 몰라 헤매고, 논에 물을 댈것인지 뺄것인지 등의 판단력도 떨어졌다. TV를 봐도 내용을 이해하지 못하였다. 말이 예전보다 자연스럽게 나오지 않았다. 과거력 및 가족력에서 특이 소견은 없었다. 신체검진 및 신경학적검사는 정상이었다. 뇌 MRI에서 전반적인 뇌위축 소견을 보였으며 뇌허혈의 소견은 보이지 않았다(Fig. 1C).

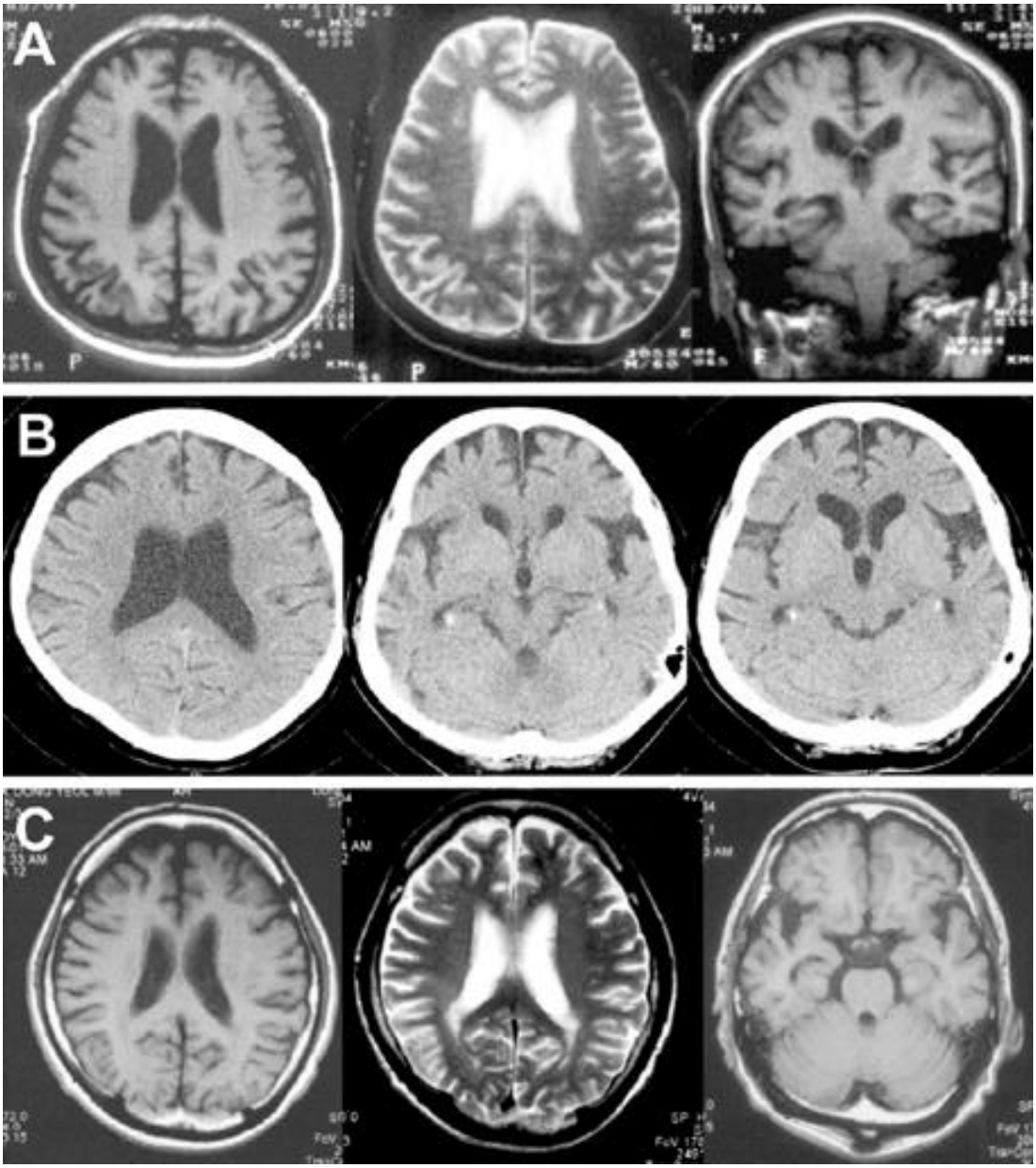

Figure 1. Brain CT or MR images of the patients with probable frontal AD. A; Case 1, B; Case 2, C; Case 3.

Table 1. Results of neuropsychological test

Cognitive domain / Neuropsychologic test	Case 1	Case2	Case3
Attention			
Digit span: Forward/ backward	4/2	4/3	3/2
Letter cancellation	Normal	Normal	Normal
Language & related functions			
Fluency	Fluent	Fluent	Fluent
Auditory comprehension	Normal	Normal	Normal
Repetition	Normal	Normal	Normal
Naming (K-BNT)	19/60 (<1%ile)	37/60 (2%ile)	41/60 (91%ile)
Reading	Normal	Normal	Normal
Writing	Normal	Normal	Normal
Calculation	Abnormal	Normal	Normal
Finger naming	Normal	Normal	Normal
Right-left orientation	Normal	Normal	Normal
Body part identification	Normal	Normal	Normal
Praxis	Abnormal	Abnormal	Normal
Visuospatial functions			
Interlocking pentagon	Abnormal	Normal	Abnormal
Rey figure copy	2/36	18/36	6.5/36
Memory			
Orientation : Time/ Place (5/5)	0/1	1/5	2/5
Remote memory : naming the presidents (5)	0	4	3
3 words registration / recall	3/0	3/0	3/2
SVLT:			
Free recall			
(1^{st}+2^{nd}+3^{rd} =total)/delayed recall	1+2+3=6/0	1+0+3=4/0	4+7+5=16/4
Recognition			
(true positive-false positive)	0-2	6-7	12-10
Rey Figure			
Immediate recall/delayed recall	0/0	18/7.5	3/3.5
Recognition			
(true positive-false positive)	11-9	1-11	12-12
Frontal / Executive Function			
Contrasting program	Abnormal	Abnormal	Abnormal
Go-no-go test	Abnormal	Abnormal	Abnormal
Fist-edge-palm	Abnormal	Abnormal	Abnormal
Alternating hand movement	Abnormal	Abnormal	Abnormal
Alternating square and triangle	Abnormal	Abnormal	Normal
Luria loop	Abnormal	Normal	Abnormal
Semantic word fluency:			
Animals/Supermarket items	4/0	6/6	7/6
Phonemic word fluency : ㄱ/ㅅ/ㅇ	0/0/0	1/1/0	2/7/2
Stroop test:			
Word reading: correct/incorrect	35/18	62/0	41/0
Color naming: correct/incorrect	0/0	7/30	3/29
General Index			
MMSE	11/30	20/30	22/30
CDR	2	0.5	1
GDS	5	3	4

K-BNT; Korean Version of the Boston Naming Test, SVLT; Seoul Verbal Learning Test, COWAT; Controlled Oral Word Association Test, MMSE; Mini-mental Status Examination, CDR, Clinical dementia rating, GDS; Global deterioration scale

3. 신경심리검사

모든 환자에게 신경심리검사인 SNSB(Seoul Neuropsychological Screening Battery)를 검사하였다. SNSB는 주의력(digit span), 언어 및 관련기능(스스로 말하기, 알아듣기, 따라 말하기, 이름대기, 쓰기, 읽기, 계산, 좌우 지남력, 신체부위인지검사, 그리고 실행증검사), 시공간 능력(오각형 겹쳐 그리기, 레이 복합도형), 언어적 기억력(Seoul Verbal Learning Test [SVLT], 즉각회상, 지연회상, 재인검사), 비언어적 기억력(레이 복합도형에 대한 즉각회상, 지연회상, 재인검사), 그리고 전두엽기능검사(Contrasting program, go-no-go test, fist-edge-palm, Alternating square & triangle, Luria loop, 음소적 및 의미적 언어유창성, Stroop 검사)로 구성되었다(Table 1). 언어검사 중 이름대기검사를 자세히 하기 위해 K-BNT를 사용하였다. 이외에 K-MMSE와 clinical dementia rating(CDR), global deterioration scale(GDS)을 이용하여 전반적인 인지기능을 평가하였다.

4. FDG-PET검사 및 SPM 분석

1) PET 검사

GE advanced PET 스캐너(General Electric, Milwaukee, WI)(평면해상력 4.9 mm FWHM, 종축해상력 3.9 mm FWHM)를 이용하였고 피험자는 스캔 전 적어도 6시간 이상 금식하였다. 안정 상태에서 눈을 감게 하고 귀마개를 한 후 검사하였다. 안와외이공선(orbitomeatal line)에 평행하게 단층 영상이 얻어지도록 PET 스캐너의 gantry를 조정하고 피검자의 머리를 고정한 후, 370 MBq의 [^{18}F]FDG를 30초에 걸쳐 정맥 주사하였다. [^{18}F]FDG를 투여하고 30분 후에 20여분간 방출촬영하였다. 얻어진 PET 영상은 0.06 cycles/pixel의 cut-off frequency를 가진 Hanning filter 알고리즘을 적용하여 역투과 방식으로 재구성하였다.

2) SPM을 이용한 PET결과의 분석

SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK)를 이용하여 데이터를 분석하였다. 먼저 PET 영상을 헤더 정보와 영상 정보를 분리하여 Analyze 파일 형식으로 변환하고 SPM99에서 제공한 표준 PET 지도에 공간 정규화(spatial normalization)하였다. 공간 정규화된 영상은 신호 대 잡음비를 높이기 위하여 16 mm의 FWHM로 가우시안 커널(Gaussian kernel)로 중첩적분(convolution)시켜 영상을 편평화하였다. 연령에 의한 혹은 신경계 질환에 의한 대뇌 대사량의 변화를 감안하기 위하여 비교적 이러한 영향을 적게 받는 것으로 알려진 소뇌의 당 대

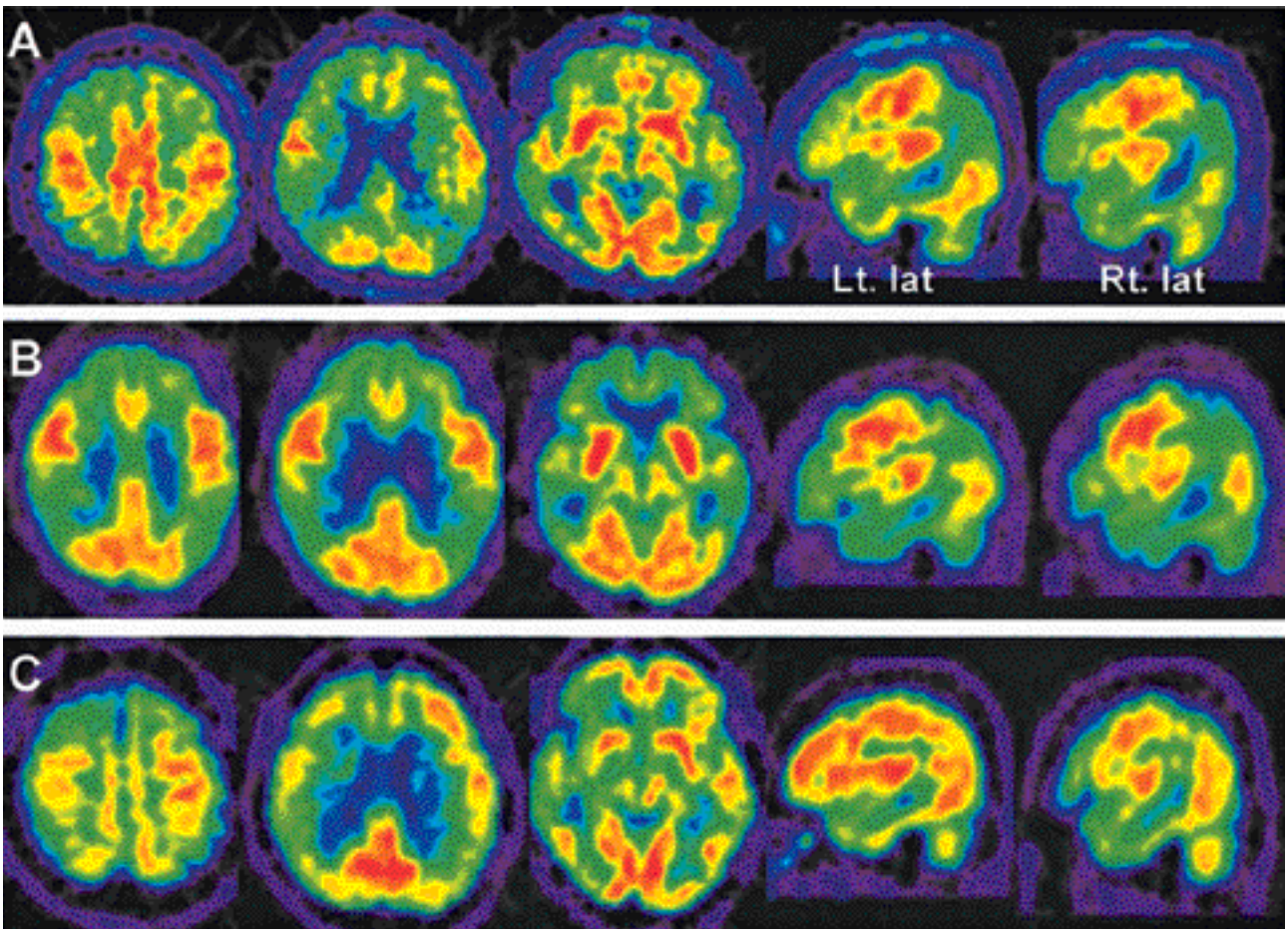

Figure 2. Brain FDG-PET findings of the patients with probable frontal AD. A; Case 1, B; Case 2, C; Case 3.

사량을 기준으로 정규화(normalization를 적용하였다. 두 집단에서 대사 감소 부위를 추적하기 위한 감산 분석을 위하여 각 집단과 대조군의 PET 영상을 voxel-by-voxel 수준에서 compare-population two sample t-test을 적용하여 분석하였다. 이렇게 얻은 화소별 t값을 가우시안 정규분포에 따라 Z값으로 바꾸고 통계적 규준에 맞는 화소가 연속하여 100개 이상인 경우에 의미 있는 cluster로 제시하였다. SPM의 통계적 결과를 평균 MR template (Montreal Neurological Institute, McGill University, Canada)에 얹어서 rendering image 및 횡단면 image로 제시하였다.

결 과

1. 신경심리결과

세 증례 모두가 집중력, 시공간능력, 재인능력을 포함한 기억능력, 전두엽기능의 장애를 보였다. 언어와 관련된 기능 중 이름대기의 장애와 실행증은 증례1과 2에서만 나타났다(Table 1).

2. FDG-PET 소견과 SPM 분석 결과

1) FDG-PET 소견

증례1은 양쪽 두정측두엽 외에 전두엽의 포도당 대사의 감소가 관찰되었다(Fig. 2A). 이 중에서도 두정엽의 대사 저하가 가장 심하였다. 증례2 역시 양측 측두, 두정, 전두엽에 대칭적인 대사 감소를 보였다(Fig. 2B). 전두엽과 두정엽이 대사 저하가 비슷하였고, 적어도 전두엽의 대사 저하가 더 심하다고 할 수는 없었다. 증례3의 경우 주로 오른쪽 측두, 두정엽과 전두엽 피질 및 우측 기저핵, 시상의 대사가 저하되었다(Fig. 2C). 전두엽과 두정엽의 대사 저하가 비슷한 정도로 생각되었다.

2) SPM 분석의 결과

FDG-PET의 결과를 정상 노인 11명의 PET과 비교하

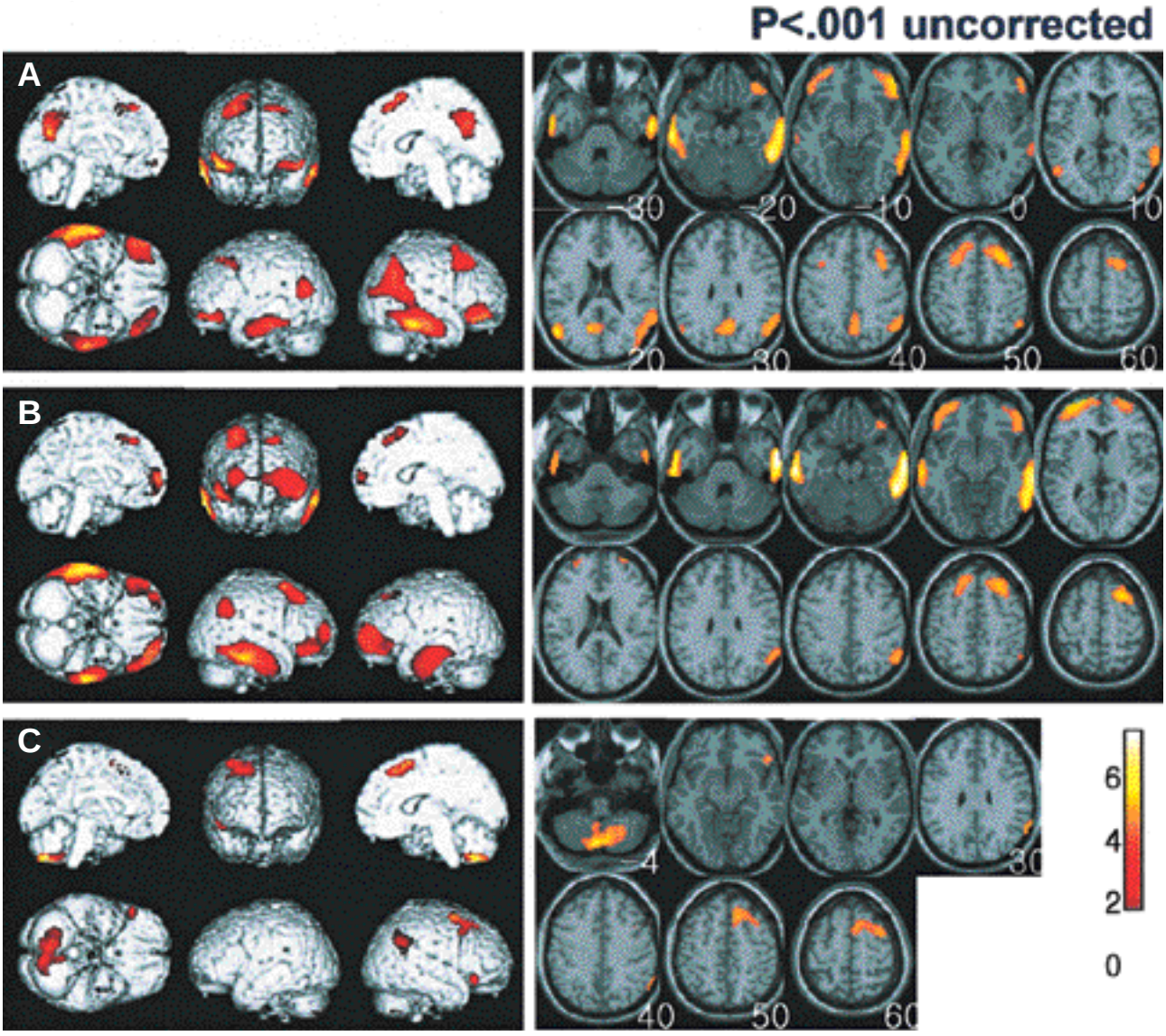

Figure 3. SPM analysis results of brain FDG-PET findings of the patients with probable frontal AD. Rendering (left column) and axial (right column) images display the regions of hypometabolism compared with normal subjects. A; Case 1, B; Case 2, C; Case 3.

여 SPM을 통해 분석한 결과 증례1의 경우 양측 측두엽, 두정엽, 뒤쪽 대상회(cingulate gyrus) 외에 양측 상, 하 전두소엽의 대사 저하를 보였다(Fig. 3A). 증례2의 경우 양측 측두엽과 오른쪽 두정엽 외에 상, 하 전두소엽의 대사 저하를 보였다(Fig. 3B). 증례3의 경우 우측 두정엽 외에 우측 상, 하 전두소엽과 소뇌의 대사 저하를 보였다(Fig. 3C). 세 증례에서 측두엽 내의 대사 저하 부위를 살펴본 바 전방 측두엽보다는 중간 및 하 측두소엽 중 후방 또는 중앙 부분에 대사 저하가 두렷하였다.

고 찰

저자들은 frontal AD로 생각되는 3명의 환자를 대상으로 신경심리검사와 FDG-PET 검사를 하였으며 SPM을 이용하여 PET 결과를 분석하였다. 증례1의 경우 약 2년 전부터 게을러짐, 무관심, 강박증 등의 전두엽기능장애를 보였고 이후 시공간능력장애, 기억장애를 보였다. 병력에서 기억장애는 다른 인지장애에 비해 비교적 나중에 나타났다. 증례2의 경우 기억장애로 시작하였으나 치매의 초기(CDR 0.5)에 해당함에도 불구하고 손자를 유치원에서 데려오는 것에 집착하거나 공짜를 좋아하는 등의 행동을 보였다. 증례3의 경우 기억력 저하로 시작되었으나 초기 치매 상태(CDR 1)에서 판단력 저하와 이상 행동을 보이는 등 전두엽기능의 저하가 현저하였다.

본 환자들의 감별 진단에서 우선적으로 고려해야 할 질환은 전두측두치매(frontotemporal dementia, 이하 FTD)이다. FTD는 전두엽기능장애로 인한 이상 행동이 초기부터 나타난다. FTD 환자는 탈억제, 강박증 등의 이상 행동을 보이며, 다양한 정도의 언어장애를 보인다. 발병 연령이 우리 환자들처럼 65세 이전인 경우가 많다.[13] AD와 FTD의 감별은 쉽지 않다. 실제로 부검으로 확인된 많은 수의 FTD 환자가 생전에 AD로 진단되었으며[14] 부검에서 FTD로 확진된 환자 대부분의 임상 양상이 AD의 진단기준에도 부합되었다.[15] 본 환자들도 FTD의 임상 진단기준인 Lund and Manchester criteria[13,16]에도 부합된다. 저자들은 PET를 보기 전에 병력과 신경심리검사 결과를 토대로 AD 외에 FTD를 의심하였다. 그러나 본 환자들은 다음과 같은 점에서 FTD와 잘 맞지 않는다. 첫째, 초기 FTD 환자들은 신경심리검사에서 시공간능력, 계산능력, 도구사용 흉내(praxis)에는 거의 이상이 없다. 그러나 우리 환자들은 이들 기능에서 이미 현저한 장애를 보였다. 둘째, FDG-PET 검사에서 대사 저하 부위가 FTD 환자의 소견과 달랐다. 즉, FTD 환자들은 초기에 두정엽 대사가 거의 정상이거나 있더라도 매우 경미하고 전두엽이나 전방 측두엽의 대사 장애에 비해서 경미하다. 그러나 우리 환자들은 이와는 반대로 전두엽보다 두정엽의 대사 저하가 심하였다. 셋째, FTD 환자에서 나타나는 측두엽의 대사저하는 주로 측두엽의 전방부이다.[17] 그러나 우리 환자들은 전방부보다는 중, 하측두엽의 중간 부분 또는 후방부에 대사 저하를 보였다.

우리 환자들은 신경심리검사에서 초기에 기억장애, 이름대기장애, 시공간능력 장애를 보여 NINCDS-ADRDA criteria[18]의 probable AD에 부합되었다. PET 검사에서 측두, 두정엽의 대사장애가 심했다는 점도 AD와 부합된다. 그러나 증례2와 3에서 초기부터 성격 변화 등 전두엽기능장애를 보였고, 신경심리검사에서도 초기 치매임에도 불구하고 전두엽기능장애가 있었다는 점이 전형적인 AD와 다르다. 증례1의 경우, 저자들이 처음 진단할 당시 CDR이 2였으므로 초기 치매라고 말할 수 없으나, 초기 증상만으로는 FTD를 가장 먼저 생각할 정도로 전형적인 AD와 달랐다. AD의 초기에는 측두두정엽의 대사 저하만 있다가 진행하면 결국은 전두엽의 대사 저하도 나타난다. AD에서 전두엽 침범이 발병 후 몇 년경에 발생하는지는 정확하게 알 수 없다. 다만 AD의 PET 연구에서 CDR에 따른 대사 저하를 관찰한 바, CDR 0.5와 1에서는 전두엽 대사 저하가 없다가 CDR 2에서 나타남을 관찰하였다.[19] Morris 등[20]의 연구에 의하면 CDR 2에 이르는 시기는 발병 후 약 5년이 걸린다고 한다. 따라서 발병 후 5년 정도에 전두엽의 침범이 나타나는 것으로 해석해도 무리가 없다고 생각한다. 이에 비추어 보면 우리 환자들은 발병 1년 이내에 전두엽기능장애를 보였기 때문에 전형적인 AD와는 다르다. 따라서, 조직학적으로 확인되지 않은 점이 아쉽지만, 우리 환자들을 임상적으로 frontal AD로 진단하는 것에 큰 무리가 없다고 생각한다.

Frontal AD에 대한 기존의 연구들을 살펴보면 다음과 같다. 초기 연구에서 일부 AD 환자가 신경심리학검사에서 전두엽기능이 저하됨을 보였다.[24,25] SPECT나 PET 등의 기능적 뇌영상에서 전두엽의 대사가 드물게 저하되어 있었으나 크게 주의를 받지 못하였다.[26,27] Binetti 등[11]은 임상적으로 진단된 25명의 초기 AD 환자 중 7명에서 집행기능의 저하를 보여 초기 AD에서 전두엽 침범을 보이는 유형이 있음을 제시하였다. Johnson 등[12]은 조직학적으로 확진된 초기 AD 환자에서 전두엽기능의 저하를 보인 3명을 보고하며 이를 frontal variant of AD라고 명명하였다. 이들은 임상적으로 frontal AD라고 생각되는 환자가 초기 AD 환자의 14%에 이른다고 하였다. Frontal AD는 신경심리검사에서 다른 인지기능은 전형적인 AD와 큰 차이를 보이지 않으나 전두엽기능의 저하가 심하고 조직학적으로 신경섬유원농축체(neurofibrillary tangle)가 전두엽에 많이 나타난다고 보고하였다. 이들이 FTD와 다른 점은 frontal AD의 경우 기억력과 시공간능력의 저하가 전형적인 AD와 비슷하였으며 발병 연령도 FTD가 AD에 비해 젊은 반면 frontal AD의 경우는 전형적인 AD와 비슷하였다. 우리 환자들의 경우도 전두엽기능장애 이외에 다른 인지기능의 장애가 전형적인 AD와 유사하였다. 그러나 나이는 각각 59, 61, 67세로 전형적인 AD에 비해 적은 편이다.

이상과 같이 frontal AD의 진단은 일부 조직학적으로 확인된 환자를 제외하고는 주로 임상 증상과 신경심리검사 소견에 의존하고 있다. 아직까지 frontal AD에서 FDG-

PET 소견을 발표한 연구는 거의 없다. 특히 SPM을 이용하여 대사 저하의 부위를 살펴본 연구는 없었다. 본 연구에서는 포도당 대사 저하의 부위를 좀 더 명확하게 보기 위해 SPM기법을 사용하여 정상인의 대사와 비교해 보았다. 그 결과 전두엽보다는 측두두정엽에 대사 저하가 더 심하였고, 측두엽의 전방부보다는 측두엽의 다른 부위(전형적인 AD에서 대사가 저하되는 부위)에 대사 저하가 더 심하였다. 증례 3의 경우 소뇌의 대사 저하를 동반하였다. 그러나 본 환자에게 소뇌기능의 장애는 전혀 없었다. AD에서 소뇌의 침범은 아직 불분명하며 diaschisis에 의하거나 일부 소뇌 침범이 있다는 보고도 있으나[28,29] 대부분의 FDG-PET를 이용한 연구[17,19,22,23,26,27]에서는 보고되지 않고 있다. 향후 더 많은 frontal AD를 대상으로 특히 조직학적으로 확인된 환자를 대상으로 PET 연구를 한다면 PET의 대사저하 패턴이 frontal AD의 진단에 많은 기여를 할 것으로 생각한다.

결론적으로 전형적인 임상 양상을 보이지 않는 여러 유형의 AD가 존재하며 이들은 임상적으로 감별 진단에 어려움을 줄 수 있다. 본 증례들의 경우와 같이 frontal variant로 생각되는 경우는 특히 FTD와의 감별이 어렵다. 따라서 치매의 감별 시 병력, 신경학적검사 등의 임상적인 정보, 신경심리검사 외에 MRI, PET 등과 같은 영상 정보 등을 종합하여 분석하는 것이 필요하다. 이를 통한 정확한 진단은 특히 AD의 치료제 사용이 가능해짐에 따라 환자의 예후 및 치료에 중요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Hope T, Keene J, Fairburn CG, Jacoby R, McShane R. Natural history of behavioural changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Br J Psychiatry* 1999;174:39-44.
2. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JK, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000;123:484-498.
3. Peterson RC. Clinical subtypes of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9(Suppl3):16-24.
4. Bokde AL, Pietrini P, Ibanez V, Furey ML, Alexander GE, Graff-Radford NR, et al. The effect of brain atrophy on cerebral hypometabolism in the visual variant of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001;58:480-486.
5. Cogan DG. Visual disturbances with focal progressive dementing disease. *Am J Ophthalmol* 1985;100:68-72.
6. Berthier ML, Leiguarda R, Starkstein SE, Sevlever G, Taratuto AL. Alzheimer's disease in a patient with posterior cortical atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 54:1110-1111.
7. Crystal H, Horoupian DS, Katzman R, Jotkowitz S. Biopsy-proved Alzheimer disease presenting as a right parietal lobe syndrome. *Ann Neurol* 1981;12:186-188.
8. Hof PR, Bouras C, Constantinidis J, Morrison JH. Selective disconnection of specific visual association pathways in cases of Alzheimer's disease presenting with Balint's syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990;49: 168-184.
9. Price BH, Gurvit H, Weintraub S, Geula C, Leimkuhler E, Mesulam M. Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:931-937.
10. Jagust WJ, Davies P, Tiller-Borcich JK, Reed BR. Focal Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:14-19.
11. Binetti G, Mangi E, Padovani A, Cappa SF, Bianchetti A, Trabucchi M. Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:91-99.
12. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999;56:1233-1239.
13. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnosis criteria. *Neurology* 1998;51: 1546-1554.
14. Mendez MF, Selwood A, Mastri AR, Frey WH. Pick's disease versus Alzheimer's disease: a comparison of clinical characteristics. *Neurology* 1993;43:289-292.
15. Varma AR. Snowden JS. Lloyd JJ. Talbot PR. Mann DM. Neary D. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 184-188.
16. The Lund and Manchester Groups. Consensus statement. Clinical and neuropathological criteria for fronto-temporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;4:416-418.
17. Santens P, De Bleecker J, Goethals P, Strijckmans K, Lemahieu I, Slegers G, et al. Differential regional cerebral uptake of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia at initial diagnosis. *Europ Neurol* 2001;45:19-27.
18. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984:34; 939-944.
19. Kim SE, Na DL, Lee J, Choi Y, Lee KH, Choe YS, et al. Assessment of metabolic impairment in Alzheimer's disease with [^{18}F]FDG-PET: Validity and role of simplified tissue radioactivity ratio analysis. *Korean J Nucl Med* 1996;30:299-314.
20. Morris JC, McKeel DW Jr, Fulling K, Torack RM, Berg L. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24:17-22.
21. Johnson KA, Kijewski MF, Becker JA, Garada B, Satlin A, Holman BL. Quantitative brain SPECT in Alzheimer's disease and normal aging. *J Nucl Med* 1993;34:2044-2048.

22. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995;36:1238-1248.
23. Hoffman JM, Hanson MW, Welsh KA, Earl N, Paine S, Delong D, et al. Interpretation variability of 18FDG-positron emission tomography studies in dementia. *Invest Radiol* 1996;31:316-322.
24. Martin A, Brouwers P, Lalonde F, Cox C, Teleska P, Fedio P, et al. Towards a behavioral typology of Alzheimer's patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986;8:594-610.
25. Kanne SM, Balota DA, Storandt M, McKeel DW, Morris JC. Relating anatomy to function in Alzheimer's disease. Neuropsychological profiles predict regional neuropathology 5 years later. *Neurology* 1998;50:979-985.
26. Salmon E, Sadzot B, Maquet P, Degueldre C, Lemaire C, Rigo R, et al. Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med* 1994;35:391-398.
27. Waldemar G, Bruhn P, Kristensen M, Johnson A, Paulson O, Lassen NA. Heterogeneity of neocortical cerebral blood flow deficits in dementia of the Alzheimer type: a [^{99}mTc]-d,l-HMPAO SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:285-295.
28. Wegiel J, Wisniewski HM, Dziewiatkowski J, Badmajew E, Tarnawski M, Reisberg B, et al. Cerebellar atrophy in Alzheimer's disease-clinicopathological correlations. *Brain Res* 1999;6:818:41-50.
29. Ishii K, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Sakamoto S, Matsuda K, et al. Reduction of cerebellar glucose metabolism in advanced Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1998; 39:374-376.