

# Hippocampal CA 2-3 부위의 Ubiquitin 양성 Neuritic Thread와 대뇌피질 Lewy Body와의 관계

지방공사 남원의료원

양 기 화 · 양 기 승 · 강 충 구

미네소타 의과대학 신경병리과

성 주 호

## Association of Ubiquitin-positive Neuritic Threads in the CA 2-3 Region of the Hippocampus with Cortical Lewy Bodies

Ki-Hwa Yang, M.D., Ki-Seung Yang, M.D. and Choong-Gu Kang, M.D.

Provincial Namwon Medical Center, Chunbuk, Korea

Joo-Ho Sung, M.D.

Division of Neuropathology, Department of Laboratory Medicine and Pathology  
University of Minnesota, Minnesota, U.S.A.

Ubiquitin-positive neuritic threads (UNTs) in the hippocampal CA 2~3 region are reported to occur exclusively in association with so-called diffuse Lewy body disease (DLBD). In order to assess the association between the occurrence of Lewy bodies (LBs) and that of the UNTs, an immunohistochemical study on the hippocampus including the parahippocampal gyrus with antiubiquitin antibody (Chemicon Co., California, U.S.A.) was performed in four groups of patient's brains. All brains were selected from the large pool of brains referred to the Neuropathology Laboratory of the University of Minnesota for studies of Alzheimer's disease.

Group 1 consisted of 34 cases (20 male and 14 female) with LBs widespread in the frontal and temporal cortex and the brain stem nuclei (basal nucleus, substantia nigra, locus ceruleus and dorsal vagal nucleus) associated with varying degrees of degeneration of the substantia nigra; 21 (11 male and 10 female) combined with and 13 (9 male and 4 female) without Alzheimer's disease (AD) pathology. Group 2 included 12 cases (9 male and 3 female) in which LBs were observed only in the brain stem nuclei; 7 with and 4 without AD pathology. Group 3 consisted of 30 cases (9 male and 21 female) without LBs but with AD pathology and degeneration of the substantia nigra. Group 4 included 23 cases (11 male and 12 female) with neither LBs nor AD pathology but with degeneration of the substantia nigra. Ages of the patients varied among

접 수: 1994년 12월 16일, 게재승인: 1995년 5월 26일

주 소: 전북 남원시 동충동 171-2, 우편번호 590-010

남원의료원 병리과, 양기화

the groups.

In the 46 cases in the first two groups with LBs. The mean age in the 28 cases with AD pathology was  $77.3 \pm 8.9$  and in the 18 cases without AD pathology it was  $71.6 \pm 8.8$  ( $P < 0.05$ ). In the 53 cases in groups 3 and 4 without LBs, which served as the controls, the mean ages were  $80.8 \pm 7.7$  and  $74.0 \pm 9.7$  respectively. UNTs were encountered in all (100%) of 34 cases of group 1 with widespread LBs which met the histological criteria of DLBD regardless of combined AD pathology. In 12 cases of group 2 with LBs confined to the brain stem, UNTs occurred in 3 (25%), 1 with and 2 without AD pathology. In the group 3 cases with only AD pathology, UNTs occurred in 4 (13%) of 30 cases, while no UNTs were encountered in the 23 cases of group 4 without AD pathology or LBs.

In conclusion, UNTs in the hippocampal CA 2~3 region occur invariably but not exclusively in association with widespread LBs, frequently when LBs are confined to the brain stem, and infrequently with AD pathology. It seems, therefore, that the UNTs are closely related to LBs and increase in frequency as LBs spread beyond the brain stem with time, but the pathogenesis of the UNTs is little understood. (Korean J pathol 1995; 29: 660~668)

**Key Words:** Lewy body, Ubiquitin, Parkinson's disease, Diffuse Lewy body disease, Hippocampus

## 서 론

Lewy body (루이 소체, 이하 LB로 약함)는 호산성의 세포질내 봉입체로서 80여년 전에 Frederick H. Lewy 가 파킨슨병 환자의 기저핵에서 처음 관찰하여 기술하였다<sup>1,2</sup>. LB는 파킨슨병 환자의 흑질, 청반, 배측 미주신경핵 등 모노아민성 또는 콜린성 신경세포에서 자주 관찰되며, 파킨슨병 증상이 없는 고령 환자에서도 중추 및 말초신경계의 신경세포에서 간혹 관찰되는 것으로 알려져 왔다. LB 형성기전에 관한 최근의 연구결과들을 종합하여 볼때 LB는 ubiquitin화된 신경세사 단백질과 유관 단백질로 구성되어 있으며, 이는 스트레스에 대한 세포의 반응과정 중에 인산화와 단백질분해 과정의 이상으로 축적된다고 추측된다<sup>3</sup>.

파킨슨병 환자 중에는 운동장애 이외에도 치매의 임상증상을 보이는 경우가 있는데 그 유병율은 검사한 모집단의 크기나, 사용한 검사방법의 민감도, 그리고 적용한 치매의 정의 등에 따라 달라서 4%에서 93%에 이르는 큰 변이폭을 보여 준다. 통상적으로는 35%에서 55%의 파킨슨병 환자가 치매의 소견을 보여준다. 다만 그 증상이 가볍거나 중등도이며, 실어증, 실인증, 그리고 심한 기억상실증 같은 대뇌 피질형의 치매증상은 파킨슨병에서는 드물고, 문제

해결능력의 감소, 기억력 감퇴, 개념형성의 장애, 단어 기억능력 감소, 시·공간지각 장애 등을 보이는 것이 임상적인 특징이다<sup>4,5</sup>. 치매를 보이는 파킨슨병 환자의 부검소견을 조사한 연구에 의하면 알츠하이머병의 조직학적 소견과 동일한 소견을 보이는 예가 많다. 또한 이러한 예들에서 치매의 정도가 심하였다<sup>6-10</sup>. 파킨슨병 환자에서 치매가 오는 기전으로도 파킨 결핍, 도파민과 콜린의 결핍이 동반되는 경우, 흑질의 내측부 세포의 손실, 동반되는 알츠하이머 변화 등, 여러 가지 요소들이 주목되고 있다<sup>4,5,11</sup>.

알츠하이머 변화를 보이지 않는 파킨슨병 환자들 중에도 치매의 임상증상을 보이는 예가 있고 이들 환자의 대뇌 피질을 포함한 다양한 부위에서 뇌간에서 관찰되는 것과 같은 형태의 LB가 발견되어 이러한 형태의 퇴행성 뇌질환을 Diffuse Lewy Body Disease (미만성 루이 소체병, 이하 DLBD)라고 명명하여 독립된 질환으로 생각하는 시도가 있다<sup>12,13</sup>. 하지만 아직까지는 DLBD의 임상 및 병리학적인 기준이 확정되어 있지않고, 다만 치매의 임상소견을 보이며, 뇌간 및 대뇌 피질에 광범위하게 LB가 관찰되는 경우를 DLBD라고 하는 경향이다.

한편 Dickson들<sup>14</sup>은 해마의 CA 2~3 부위에서 관찰되는 ubiquitin 양성의 축삭이 DLBD 진단에 결정적인 소견이라고 주장하였다. 이에 저자들은 ubiquitin 양성의 축삭과 치매환자의 뇌에서 LB가 관찰

되는 범위와의 관계를 확인하기 위하여 본 연구를 시행하였다<sup>14</sup>.

## 재료 및 방법

### 1. 대 상

미국 미네소타 의과대학 신경병리과에 검사가 의뢰된 치매환자의 뇌 중에서 흑질, 청반, 배측 미주신경핵 그리고 기저핵 등 모노아민성 신경세포에서 LB가 관찰되었던 예 중 46예를 대상으로 하였다. 대조군으로는 동 기간동안 의뢰되었던 치매환자의 뇌 중에서 Khachaturian의 기준<sup>15</sup>을 만족시키는 알츠하이머병의 소견을 보이는 예 중에서 흑질에 중등도 이상의 신경세포 손실을 보이는 30예 (알츠하이머병군)와 알츠하이머 변화도 없고 LB도 관찰되지 않는 예 중에서 흑질에 중등도 이상의 신경세포 손실을 보이는 23예 (비알츠하이머병-비파킨슨병 군)로 하였다.

### 2. 검사방법

뇌는 퇴행성 뇌질환의 검사방법에 준하여 육안 및 현미경 검사가 시행되어 조직표본으로 보관되어 있었다. 검사대상이 된 예의 모든 현미경표본을 재검하여 진단을 확인하였다. 알츠하이머병의 진단은 Bielschowski의 은염색을 시행한 조직표본을 검색하여 Khachaturian의 기준을 만족시키는 경우로 하였다. 제작된 모든 부위의 뇌의 현미경표본을 세검하여

LB의 분포를 조사하였다. 대뇌 피질에서 LB는 통상 알려진 바와 같이 대상회전 (cingulate gyrus), 해마방회 (parahippocampal gyrus), 전두엽 등에서 잘 관찰되었다.

따라서 LB가 잘 관찰되는 해마방회와 해마의 전 CA가 잘 관찰되는 외측 슬상체 (lateral geniculate body) 높이에 해당되는 해마체 중간부분의 조직절편을 택하여 5 $\mu$ 의 연속절편을 얻어 ubiquitin에 대한 통상적인 면역조직화학적 검사를 시행하였다. 항 ubiquitin 항체는 생쥐 단클론성 항체를 (Chemicon사 제품, California, U.S.A.) 1:1000 으로 희석하여 사용하였으며, 2차 항체는 마 항생쥐 항체 (Chemicon Co.; California, U.S.A.)를 이용하였다.

해마방회에서의 LB 검색은 비추체세포의 세포질 내에 ubiquitin에 양성 반응을 보이는 원형의 세포질 봉입체 (Fig. 1)를 계수하였으며, ubiquitin과 신경원 섬유성 섬유농축체와 유의하여 감별하였다. 4 등급 체계를 이용하여, 100개의 현미경시야에서 1~2 개의 LB가 관찰되면 1 등급, 3~5 이면 2 등급, 6~10 이면 3 등급, 10 이상이면 4 등급으로 하였다. 해마의 CA 2~3 부위에서의 ubiquitin 양성의 축삭 (Fig. 2)에 대한 평가는, Dickson들의 기준<sup>16</sup>대로, 1개의 축삭을 보이는 경우 1 등급으로 하였고, 약간의 축삭을 보이는 경우 2 등급으로 하였으며, 다수의 축삭을 보이는 경우 3 등급으로, 밀집되어 있는 경우 4 등급으로 하였다.

H&E 염색표본과 ubiquitin에 대한 면역조직화학적 검사 결과를 검토하여 LB가 흑질, 청반, 배측 미주

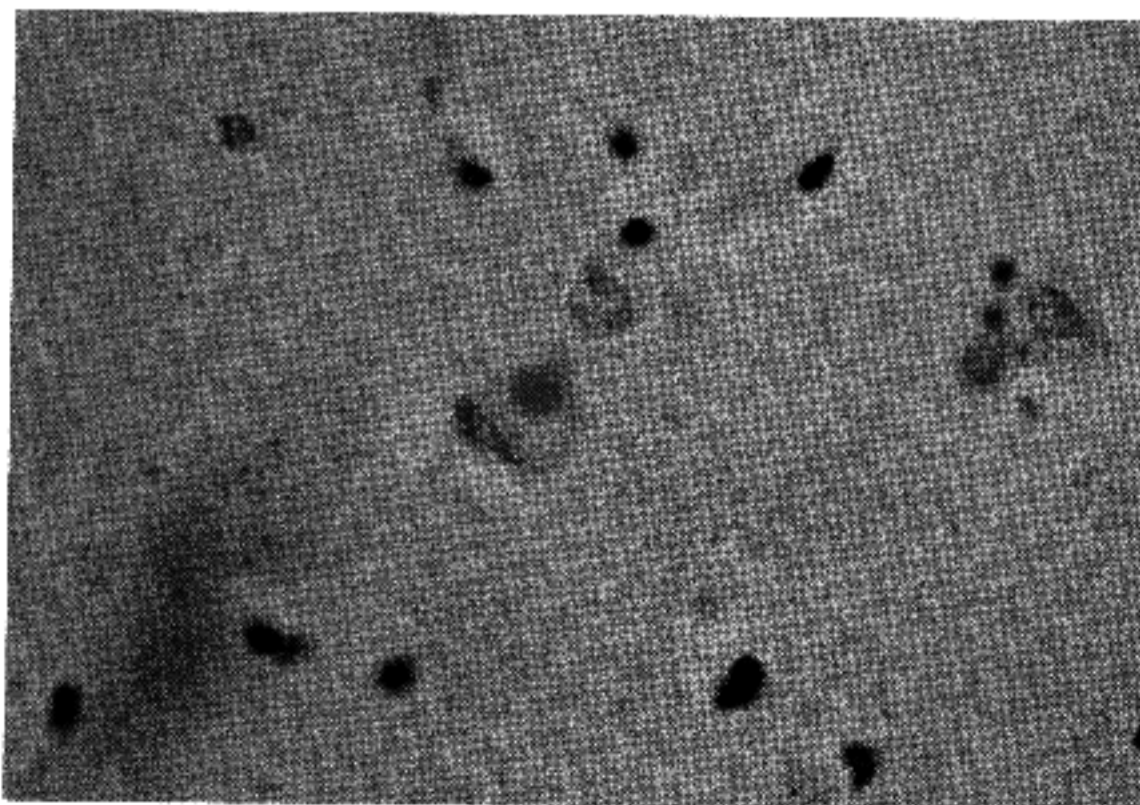


Fig. 1. Lewy body in the parahippocampal gyrus which shows positive reactivity in the immunostain for ubiquitin (Immunostain for ubiquitin).

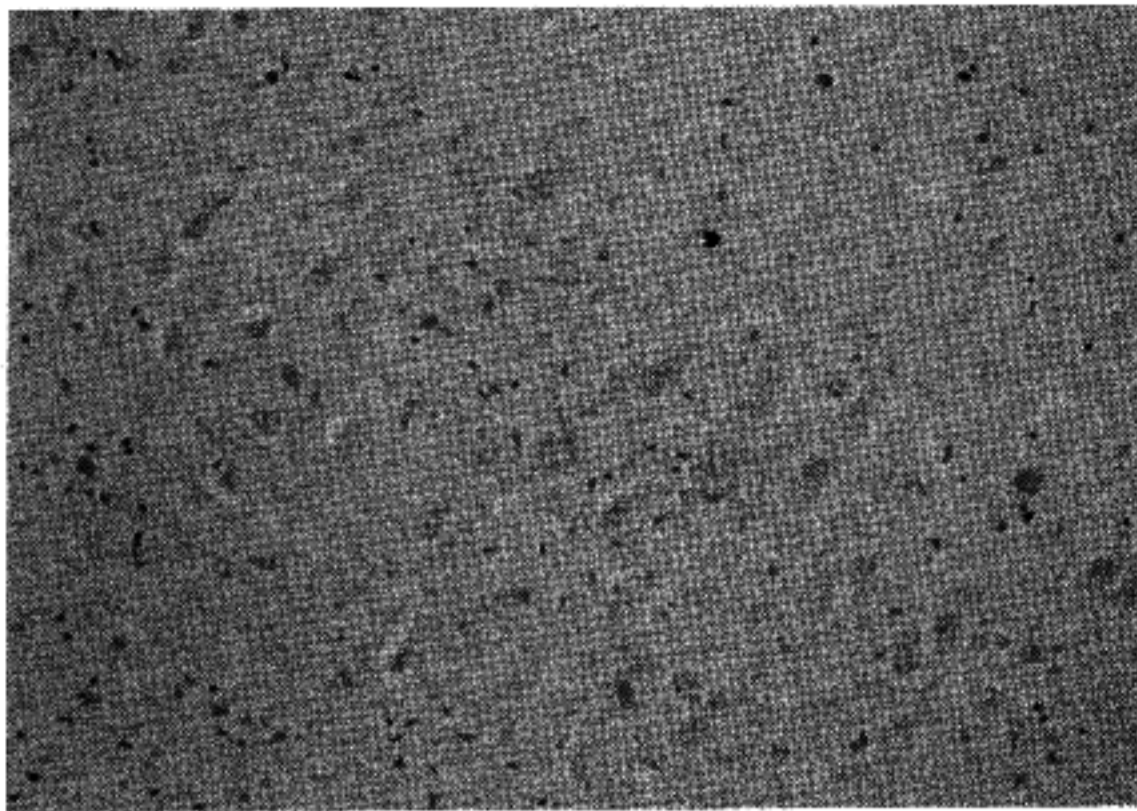


Fig. 2. Ubiquitin positive neuritic threads in the hippocampal CA 2-3 region (Immunostain for ubiquitin).

Table 1. Summary of clinical and pathological findings

The study group is defined according to the presence or absence of Alzheimer pathology

Category	N	Age	Sex	Cortical LB <sup>#</sup>	CA 2-3 neurite <sup>**</sup>	
		Mean ± SD		Mean ± SD <sup>*</sup>	N <sup>**</sup>	Mean ± SD <sup>*</sup>
Control						
no-AC without LB	23	74.0 ± 9.7	11M:12F	0	0/23	0
AD without LB	30	80.8 ± 7.7	9M:21F	0	4/30	0.13 ± 0.35
Study group						
LB without AD	18	71.5 ± 8.8				
Brain stem LB only	5	66.8 ± 9.5	4M: 1F	0	2/ 5	0.06 ± 0.89
Brain stem & cortical LB	13	73.3 ± 8.9	9M: 4F	1.54 ± 0.97	13/13	2.23 ± 1.36
LB with AD	28	77.3 ± 8.9				
Brain stem LB only	7	75.1 ± 9.5	5M: 2F	0	1/ 7	0.14 ± 0.38
Brain stem & cortical LB	21	78.1 ± 8.8	11M:10F	2.38 ± 0.80	21/21	11.57 ± 0.75
Total	99					

# Lewy bodies in the cortex of the parahippocampal gyrus.

## Ubiquitin (+) neuritic threads in the hippocampal CA 2-3 region.

\* mean ± SD of grade.

\*\* No. of (+) cases/total No. of group.

Abbreviation;

AC: Alzheimer's changes

AD: Alzheimer's disease, pathological

LB: Lewy body

SD: Standard deviation

신경핵 및 기저핵 등에 국한되어 있는 경우를 뇌간 LB 군으로, H&E 염색포본의 검색에서 광범위한 대뇌 피질부에 LB가 관찰되거나 해마방회 피질에서의 ubiquitin 양성 반응을 보인 예를 대뇌 피질 LB 군으로 분류하여 통계 처리를 하였다. 이상의 분류는 임상소견 여하와는 관계없이 조직학적 소견에만 의거하였다.

### 3. 통계처리

각 군간의 통계적 유의성 검정은 unpaired t-test를 이용하였고, 해마방회 피질의 LB의 양과 해마의 CA 2~3 부위의 ubiquitin 양성 축삭의 양 사이의 상관관계는 chi-square test로 검정하였다.

## 성 적

각 군의 연령, 성별, 해마방회 피질 LB, 해마 CA 2~3 부위에서의 ubiquitin 양성 축삭 등의 검색 결과

는 실험결과를 LB와 알쯔하이머병과의 관계에 따라 Table 1에 LB의 출현 범위에 따라 Table 2로 나누어 요약하였다.

대조군 중, 비알쯔하이머병-비파킨슨병군의 평균 연령은  $74.0 \pm 9.7$  세 였고, 알쯔하이머병군은  $80.8 \pm 7.7$  세 였다. 실험군 중에서 알쯔하이머 변화를 동반하는 군의 평균 연령은  $77.3 \pm 8.9$  그 중에서 뇌간에 LB가 국한되어 있는 예들은  $75.1 \pm 9.5$  세 였고, 대뇌피질에까지 LB가 관찰되는 예들은  $78.1 \pm 8.8$  세 였다. 한편 알쯔하이머 변화를 동반하지 않는 군의 평균 연령은  $71.5 \pm 8.8$  이었고, 그 중에서 뇌간에 LB가 국한되어 있는 예들은  $66.8 \pm 9.5$  세 였으며, 대뇌피질까지 LB가 관찰되는 예들은  $73.3 \pm 8.1$  세로, 알쯔하이머 변화가 동반된 군에서 동반되어 있지 않은 군에 비하여 나이가 많았고, 이는 통계학적인 의의가 있었으며 ( $P < 0.05$ ), 뇌간에 LB가 국한되어 있는 예들은 대뇌피질에까지 LB가 관찰되는 예들에 비하여 나이가 적었으나 통계학적인 의의는 없었다 (알쯔하이머 변화가 동반된 군;  $P = 0.49$ , 알쯔하이머 변화가 동반

**Table 2.** Summary of clinical and pathological findings

The study group is defined according to the extension of the LB

Category	N	Age	Sex	Cortical LB <sup>#</sup>	CA 2-3 neurite <sup>##</sup>	
		Mean $\pm$ SD		Mean $\pm$ SD*	N**	Mean $\pm$ SD*
Contro						
no-A without LB	23	$74.0 \pm 9.7$	11M:12F	0	0/23	0
AD without LB	30	$80.8 \pm 7.7$	9M:21F	0	4/30	$0.13 \pm 0.35$
Study group						
LB in brain stem only	12	$71.7 \pm 10.0$	9M: 3F	0	3/12	$0.33 \pm 0.65$
without AD	5	$66.8 \pm 9.5$	4M: 1F	0	2/ 5	$0.60 \pm 0.89$
with AD	7	$75.1 \pm 9.5$	5M: 2F	0	1/ 7	$0.14 \pm 0.38$
LB in brain stem and cortex	34	$76.2 \pm 8.7$	20M:14F	$2.05 \pm 0.95$	34/34	$1.82 \pm 1.05$
without AD	13	$73.3 \pm 8.1$	9M: 4F	$1.54 \pm 0.97$	13/13	$2.23 \pm 1.38$
with AD	21	$78.1 \pm 8.8$	11M:10F	$2.38 \pm 0.80$	21/21	$1.57 \pm 0.75$
Total	99					

# Lewy bodies in the cortex of the parahippocampal gyrus.

## Ubiquitin (+) neuritic threads in the hippocampal CA 2-3 region.

\* mean  $\pm$  SD of grade.

\*\* No. of (+) cases/total No. of group.

Abbreviation;

AC: Alzheimer's changes

AD: Alzheimer's disease, pathological

LB: Lewy body

SD: Standard deviation

되지 않은 군;  $P=0.22$ ). 이 결과는 뇌간에만 LB가 국한되어 있는 예들의 집단이 크지 않기 때문에 판단하기 어렵다고 사료된다.

대조군인 알쯔하이머병 군은 잘 알려진 것처럼 여자의 빈도가 월등히 높았다. 실험군 중 알쯔하이머병 변화가 없는 군에서는 남자의 빈도가 월등히 높았으나, 알쯔하이머병 변화가 동반된 군의 경우는 남자의 빈도가 약간 높았다.

해마방회에서의 피질 LB는 H&E 염색 표본 그리고 ubiquitin에 대한 면역조직화학 염색 표본을 주의 깊게 관찰하였는 바, 대조군인 비알쯔하이머병-비파킨슨병 군이나 알쯔하이머병 군 모두에서 관찰되지 않았으며, 뇌간에 국한된 예들에서도 방법에서 설정한 기준대로 피질 LB가 관찰되지 않는 경우였다. 해마방회에서 관찰되는 LB를 양적으로 비교하여 보면, 알쯔하이머병 변화가 있는 군이 없는 군보다 많았다.

해마의 CA 2~3부위에서 ubiquitin 양성 축삭은 대뇌 피질에서 LB가 관찰되는 예들 모두에서 관찰되었으며, 알쯔하이머병 변화가 동반되지 않은 군에서 동반된 군보다 발현 빈도가 높았다. 한편 알쯔하이머병 환자 30예 중 4예에서 1 등급에 해당하는 양성 반응이 관찰되었으며, 알쯔하이머병 변화가 있고 LB가 뇌간에 국한되어 있는 7예중 1예가 1 등급, 알쯔하이머병 변화가 없고 LB가 뇌간에 국한되어 있는 5예중 2예에서 각각 2 등급, 1 등급의 ubiquitin 양성 축삭이 관찰되어 ubiquitin 양성 축삭변성이 DLBD에 특이적인 소견은 아니나 DLBD의 진단에 도움이 되는 소견으로 사료되었다.

한편 해마방회 피질의 LB의 양과 해마의 CA 2~3 부위의 ubiquitin 양성 축삭의 양과의 상관관계는 알쯔하이머병 변화가 동반되어 있는 군에서는 비례하고 있었으나( $\chi^2=32.07$ ,  $P<0.001$ ), 알쯔하이머병 변화가 없는 군에서는 비특이적이었다( $\chi^2=23.693$ ,  $P=0.10$ ).

## 고 찰

전형적인 LB는 뇌간의 모노아민성 그리고 콜린성 신경세포에 생기며, 간뇌와 전뇌 기저부<sup>16,17</sup>, 대뇌 피질<sup>18</sup>, 그리고 자율신경절에서도 관찰된다<sup>19</sup>. 뇌간에서 관찰되는 LB는 직경이 대개 15  $\mu\text{m}$  이상이며 구형의 농축된 유리질 중핵과 투명한 달무리를 가지고 있으며, 때로는 표적양 형태를 보인다. 반면에 피질에서 관찰되는 LB는 광학현미경적으로 구형의 흐트러진 모습의 유리질 중핵에 달무리가 뚜렷하지 않으나, 신경원섬유성 섬유농축체나 픽 소체와는 달리 신경세포의 핵을 중심외로 밀지 않아서 마치 입산부

처럼 세포질이 일측으로 밀려나온 모습을 하고 있다. 대뇌 피질의 LB는 제 3, 5, 6 층에 위치하는 작거나 중간 크기의 비추체세포의 세포질에 흔히 존재하며, 대상회전 (cingulate gyrus), 도(insula), 편도체 (amygdala), 전두엽(frontal lobe) 및 측두엽(temporal lobe)의 신피질에서 잘 관찰된다. 후두엽에서는 거의 관찰되지 않는다.

과거에는 LB가 파킨슨병이나, DLBD 등과 같은 신경변성 질환, 그 외에도 노령화 과정에서도 관찰되는 것으로 알려져 왔다. 하지만 최근에는 LB가 치매를 동반하는 파킨슨병의 스펙트럼을 나타내는 것으로 인식되고 있어 피질에 광범위하게 LB가 나타나는 경우에서부터 소수의 LB가 흑질을 포함하는 뇌간에만 국한되어 관찰되는 경우에 이르기 까지 넓은 범위를 포함한다고 본다. 임상증상이 없고 국소적으로 LB가 관찰되는 경우는 나이와 관련된 우발적인 병리현상이거나 증상발현 전의 파킨슨병을 나타내는 것으로 추측하고 있다<sup>20-23</sup>. 파킨슨병에서 LB는 보다 광범위한 부위에 관찰되나, 역시 흑질과 복측 피개부의 도파민성 신경세포, 청반의 노르아드레날린성 신경세포, 연수의 아드레날린성 신경세포, 솔기핵(raphe nuclei)의 세로토닌성 신경세포 그리고 각-뇌교핵과 기저핵의 콜린성 신경세포 등에 국한되어 나타난다<sup>17,19,21,24</sup>. LB 관련 질환의 또다른 일측은 뇌간 이외에도, 전두엽, 두정엽 및 측두엽 등의 대뇌 피질에 광범위하게 LB가 관찰되는 경우로서, 일차엽보다는 연합엽에서 보다 흔히 관찰된다<sup>12,13,18,25</sup>. Kosaka들은 LB가 관찰되는 경우를 병리학적으로 세 군으로 나누었다. A 형은 "미만형"으로 LB가 뇌간 및 간뇌 핵, 대뇌피질 그리고 기저핵에 광범위하게 분포하며, B 형은 "이행형"으로 뇌간과 간뇌 핵에서 다수의 LB가 관찰되나 대뇌 피질에서의 빈도는 높지 않다. C 형은 "뇌간형"으로 뇌간 및 간뇌에 다수의 LB가 존재하나 대뇌 피질에서는 극소수이거나 관찰되지 않는 형이다<sup>13,25,26</sup>. 따라서 C 형이 DLBD에 해당되며, B형과 C형은 전형적인 파킨슨병에 해당될 것이다. Perry들은 B형을 'Senile dementia of Lewy body type'으로 부르고 있다<sup>27</sup>.

DLBD의 정의는 아직 확정되지 않았고 그 빈도도 보고자에 따라 다르나 치매 환자의 7~30%를 차지하여 알쯔하이머병 다음으로 흔한 원발성 퇴행성 치매의 일종이다<sup>17,27-29</sup>. 이 질환은 아직도 "Senile dementia of Lewy body type"<sup>11,27</sup>, "Lewy body dementia"<sup>30</sup> 또는 "Lewy body variant of Alzheimer disease"<sup>29</sup> 등으로 불리는 등 명명법도 통일되지 않고 있으며 병리학적인 진단 기준조차도 아직 확정되어 있지 않

은 상태이지만 치매의 임상 증상을 보인 환자에서 대뇌 피질에 광범위하게 LB가 관찰되는 경우 이 질환으로 정하는 경향이다<sup>12,13</sup>. DLBD의 진단명을 알프하이머병 같은 여타의 병리학적 소견이 없는 경우로만 국한하는 학자도 있으나, 대뇌 피질에 광범위하게 LB가 관찰되는 예의 다수에서, 특히 60세 이상의 환자에서, Khachaturian의 기준<sup>15</sup>에 합당한 알프하이머병의 조직학적 변화가 관찰되고 있어<sup>31</sup>, 이러한 제약은 불합리한 것으로 사료된다. Yoshimura는 43%의 예에서 알프하이머 변화가 관찰된다고 하였으나<sup>32</sup>, 저자들의 경우는 뇌간에 LB가 관찰되는 예의 90%에서 알프하이머 변화를 동반하고 있었다(미발표 자료).

임상적으로 DLBD의 증상은 상당히 다양하다. 파킨슨씨병과 마찬가지로 남자에서 우세하며, 운동완만 또는 강직같은 추체외로 증상 그리고 보행의 조기 황폐화는 DLBD를 포함한 비알프하이머성 치매로 간주된다. 조기에 발현하는 경우는 파킨슨씨병과 매우 유사하고 levodopa 치료에 잘 반응하지 않으며, 후기에 발현하는 예들은 인지의 감퇴가 추체외로 증상을 가린다<sup>14,33</sup>.

알프하이머병에서 흔히 관찰되는 해마체의 노화성 변화는 대부분의 DLBD에서 관찰되지 않는다<sup>14,34~36</sup>. 반면에 DLBD에서 자주 관찰되는 피질의 콜린성 이상은 알프하이머병에서는 흔한 소견이 아니다<sup>37</sup>. 알프하이머병에서는 Ammon's horn의 CA 1 부위에 신경원섬유 변성을 보이나 DLBD에서는 그러한 변화가 드물다.

ubiquitin 양성 축삭변성은 DLBD환자에 있어 해마 CA 2~3 부위에서 가장 흔히 발견되며 이와 유사한 축삭변성이 전뇌 기저부, 흑질, 각-뇌교핵, 솔기핵 그리고 미주신경의 배측 운동신경핵에서도 관찰된다<sup>3</sup>. Dickson들은 ubiquitin 양성의 축삭이 모든 DLBD 환자에 있어 해마의 CA 2~3 부위에서 관찰되므로 ubiquitin 양성의 축삭이 DLBD 진단에 결정적인 소견이라고 주장하였다<sup>14</sup>. 하지만 Kim들은 알프하이머병과 동반된 파킨슨씨병환자의 75%에서만 ubiquitin 양성의 축삭을 관찰하였다고 하였다<sup>38</sup>. 저자들의 검색에 의하면 뇌간이나 대뇌피질에서 LB가 관찰되지 않는 알프하이머병 환자 30예 중 4예에서 1 등급에 해당하는 미량의 ubiquitin 양성 축삭이 관찰되었고, LB가 뇌간에만 국한되어 있고 대뇌피질에서는 관찰되지 않는 12예중 3예에서도 관찰되고 있어, ubiquitin 양성 축삭이 DLBD의 진단에 결정적인 소견은 아닌 것으로 사료된다. 다만 뇌간 및 대뇌 피질에서 LB가 관찰되는 34예 모두에서 해마의 CA 2~

3에 ubiquitin 양성 축삭이 관찰되어 치매의 유무 등 임상소견과 무관하게 LB의 파급범위에 따라 ubiquitin 양성 축삭이 나타나는 것으로 추측된다. Pollanen들 역시 LB가 뇌간에 국한된 파킨슨씨병 환자의 몇 예에서 해마의 CA 2~3 부위에서 ubiquitin 양성 축삭을 관찰하였음을 보고하고 있다<sup>3</sup>.

Dickson들은 해마 CA 2~3 부위의 축삭변성이 대뇌피질의 LB 양과 상관관계가 있다고 하였다<sup>14</sup>. 저자들의 경우는 알프하이머 변화가 없는 예에서는 상관관계를 인정하기 어려웠으나 알프하이머 변화가 동반된 예들에서는 해마의 CA 2~3 부위의 축삭 변성이 대뇌피질의 LB 양과 비례하는 것으로 사료되었다. 또한 LB가 뇌간에 국한되어 관찰되는 예들은 피질에 광범위하게 LB가 나타나는 예들에 비하여 연령이 낮은 점으로 비추어 볼 때, LB는 ubiquitin화된 신경세포 단백질과 유관 단백질로 구성되어 있으며, 이는 세포가 스트레스에 대한 반응과정 중에 인산화와 단백질분해과정의 이상으로 축적되는 것이라고 주장하는 Pollanen 등의 가설<sup>3</sup>을 뒷받침한다고 사료된다. 따라서 DLBD와 파킨슨씨병이 LB 관련 질환의 스펙트럼에 포함되며, 임상증상을 보이지 않는 LB가 뇌간에 국한되어 있는 경우가 이 스펙트럼의 한 끝이 되며, DLBD가 반대편 끝이 되는 것이다. 아직 파킨슨씨병이나 DLBD의 발병기전이 규명되어 있지 않은 상태이나, 유전적, 환경적 또는 개체의 특성상 감수성이 있는 개인에서 인산화와 단백질분해과정의 이상에 의한 ubiquitin화된 신경세포가 뇌간으로부터 시작하여 대뇌피질 등에 이르기까지 광범위하게 신경세포에 축적되는 과정으로 추측되며, 그 정도에 따라 추체외로 증상 또는 치매와 같은 임상증상을 발현하는 것으로 추측된다.

## 결 론

저자들은 뇌간 및 대뇌피질에서 LB가 관찰되는 예에 있어서 LB의 발견 범위와 해마 CA 2~3 부위에서 관찰되는 ubiquitin 양성 축삭과의 관계를 규명하고자 본 실험을 시행하였다. 검사대상은 미국 미네소타 의과대학 신경병리과에 검사가 의뢰되었던 치매환자의 뇌 중 뇌간에서 LB가 관찰되었던 46예와 흑질에 중등도 이상의 신경세포 손실을 보이는 알프하이머병 30예 그리고 비알프하이머병-비파킨슨씨병 23예를 대조군으로 하였다. 검사가 완료되어 보관되어 있는 해마방회 피질을 포함하는 해마체의 중간부위의 조직편을 얻어 ubiquitin에 대한 면역조직화학염색을 시행하고 그 결과를 분석하여 다음과 같은

결론을 얻었다.

1) 환자의 연령은 알츠하이머 변화가 동반된 군에서 LB가 뇌간에 국한된 경우  $75.1 \pm 9.5$ 세, 대뇌 피질에까지 LB가 관찰되는 경우  $78.1 \pm 8.8$ 세였고, 알츠하이머 변화가 동반되어 있지 않은 군에서 LB가 뇌간에 국한된 경우  $66.8 \pm 9.5$ 세, 대뇌 피질에서까지 LB가 관찰되는 경우  $73.3 \pm 8.1$ 세였다. 두 군 모두 뇌간에 국한되어 있는 경우보다 대뇌 피질에까지 LB가 관찰되는 경우의 나이가 많았다. 또한 알츠하이머 변화가 동반되어 있는 군이 없는 군에 비하여 나이가 많았다.

2) 남녀 구성비는 대조군인 비알츠하이머병-비파킨슨병 군에서는 남녀 차이가 없었으며, 알츠하이머병 군은 여자가 많았고 (M:F=9:21), 알츠하이머 변화가 없는 실험군에서는 남자의 빈도가 상당히 높았으며 (M:F=13:5), 알츠하이머 변화가 동반된 군에서는 남자의 빈도가 약간 높았다(M:F=16:12).

3) 해마방회 LB는 대조군에서는 관찰되지 않았으며, 알츠하이머 변화가 동반된 군에서 동반되지 않은 군에 비하여 발현정도가 높았다.

4) 해마의 CA 2~3 부위에서 ubiquitin 양성 축삭은 대뇌 피질까지 LB가 광범위하게 관찰되는 34예는 전예에서 관찰되었으며, 알츠하이머병 30 예중 4예, LB가 뇌간에 국한되어 있는 12 예중 3예에서도 미량이 관찰되어 ubiquitin 양성 축삭이 DLBD의 진단에 도움은 되나 특이한 것은 아니라고 사료되었다.

이상의 연구결과는 DLBD와 파킨슨병이 별도의 질환이 아니고 LB 관련질환의 스펙트럼에 포함되는 질병군임을 뒷받침한다고 사료되며, 뇌간에서 LB가 관찰되지 않는 예는 대뇌피질에서 LB가 관찰되지 않는 점으로 보아 LB가 생성되는 과정에서 뇌간에 먼저 생성되며 이후 대뇌 피질까지 과급되는 것으로 추측된다.

## 참 고 문 헌

- Lewy FH. Paralysis agitans. I. Pathologische anatomie. In: Lewandowsky M, ed. Handbuch der neurologie. Berlin: Springer. 1912; 920-33.
- Gibb WRG, Poewe VVH. The centenary of Friederich H. Lewy. Neuropathol Appl Neurobiol 1986; 12: 217-21.
- Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy body. J Neuropathol Exp Neurol 1993; 52: 183-91.
- Cummings JL. The dementias of Parkinson's disease: Prevalence, characteristics, neurobiology, and comparison with dementia of the Alzheimer type. Eur Neurol 1988; 28(S1): 15-23.
- Cummings JL, Benson DF. Dementia; A clinical approach. Second ed. Boston: Butterworth-Heinemann. 1992; 113-28.
- Alvord EC Jr, Forno LS, Kusske JA, Kauffman RJ, Rhodes JS, Goetowski CR. The pathology of parkinsonism: a comparison of degenerations in cerebral cortex and brainstem. Adv Neurol 1974; 5: 175-93.
- Hakim AM, Methieson G. Basis of dementia in Parkinson's disease. Lancet 1978; 2: 729.
- Hakim AM, Methieson G. Dementia in Parkinson disease: a neuropathologic study. Neurology 1979; 29: 1209-14.
- Boller F, Mizutani T, Roessmann U, Gambetti P. Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: Clinicopathological correlations. Ann Neurol 1980; 7: 329-35.
- Boller F. Mental status of patients with Parkinson's disease. J Clin Neuropsychol 1980; 2: 157-72.
- Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. Acta Neuropathol 1984; 64: 43-52.
- Dickson DW, Farlo J, Davies P, Crystal HA, Fuld P, Yen S-H. Alzheimer's disease: A double-labelling immunohistochemical study of senile plaques. Am J Pathol 1988; 132: 86-101.
- Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree. A new disease? Clin Neuropathol 1984; 3: 185-92.
- Dickson DW, Ruan D, Crystal H, Mark MH, Davies P, Kress Y, Yen S-H. Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer's disease: Light and electron microscopic immunocytochemistry of CA2-3 neurites specific to DLBD. Neurology 1991; 41: 1402-9.
- Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. Arch Neurol 1985; 42: 1097-105.
- Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: Distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. Acta Neuropathol 1976; 34: 311-19.
- Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. Ann Neurol 1989; 26: 1-46.
- Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions(Lewy type) asso-



- ciated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961; 20: 237-44.
19. Den Hartog Jager WA, Bethlem J. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 283-90.
  20. Forno LS. Concentric hyalin intraneuronal inclusions of Lewy body type in the brains of elderly persons (50 incidental cases): relationship to parkinsonism. *Am J Geriatr Soc* 1969; 17: 557-75.
  21. Forno LS. The Lewy body in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45: 35-43.
  22. Gibb WRG. Idiopathic Parkinson's disease and the Lewy body disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1986; 12: 223-34.
  23. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-52.
  24. Gai W-P, Geffen LB, Denoroy L, Blessing WW. Identification of C3 adrenaline neurons in human medulla: Loss of C1 and C3 neurons in the medulla oblongata in Parkinson's disease. *Soc Neurosci Abstr* 1992; 18: 1247.
  25. Kosaka K, Tsuchiya K, Yoshimura M. Lewy body disease with and without dementia: A clinicopathologic study of 35 cases. *Clin Neuropathol* 1988; 7: 299-305.
  26. Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990; 237: 197-204.
  27. Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK. Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 1990; 95: 119-39.
  28. Lennox G, Lowe J, Morrell K, Landon M, Mayer RJ. Anti-ubiquitin immunocytochemistry is more sensitive than conventional techniques in the detection of diffuse Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 67-71.
  29. Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, Thal L, Pay MM, Hofstetter R, Klauber M, Rice V, Butters N, Alford M. Lewy body variant of Alzheimer's disease: A clinical and pathological entity. *Neurology* 1990; 40: 1-8.
  30. Gibb WRG, Esiri MM, Lees AJ. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain* 1985; 110: 1131-53.
  31. Hansen LA, Masliah E, Terry RD, Mirra SS. A neuropathological subset of Alzheimer's disease with concomitant Lewy body disease and spongiform change. *Acta Neuropathol* 1989; 78: 194-201.
  32. Yoshimura M. Pathological basis for dementia in elderly patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1988; 28(S1): 29-35.
  33. Mark MH, Sage JL, Dickson DW, Schwarz KO, Duvoisin RC. Levodopa-nonresponsive Lewy body parkinsonism: Clinicopathologic study of two cases. *Neurology* 1992; 42: 1323-27.
  34. Dickson DW, Crystal H, Mattiace LA, Kress Y, Schwagerl A, Ksiazek-Reding H, Davies P, Yen S-H. Diffuse Lewy body disease: Light and electron microscopic immunocytochemistry of senile plaques. *Acta Neuropathol* 1989; 78: 572-84.
  35. Gibb WRG, Mountjoy CQ, Mann DMA, Lees AJ. A pathological study of the association between Lewy body disease and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 701-8.
  36. Ince P, Irving D, MacArthur F, Perry RH. Quantitative neuropathological study of Alzheimer-type pathology in the hippocampus: Comparison of senile dementia of Alzheimer type, senile dementia of Lewy body type, Parkinson's disease and nondemented elderly control patients. *J Neurol Sci* 1991; 106: 142-52.
  37. Davies P. Neurotransmitter-related enzymes in senile dementia of the Alzheimer type. *Brain Res* 1979; 171: 319-27.
  38. Kim H, Gearing M, Mirra SS. Ubiquitin immunoreactive CA 2-3 neurites in hippocampus coexist with cortical Lewy bodies. *Neurobiol Aging* 1994; 15: s114.