

## 뇌 생검으로 진단된 알쯔하이머병 2예

삼성서울병원 진단병리과, 신경정신과\*\*, 신경과\*\*\* 및 서울대학교 의과대학 병리학교실\*

김희성\* · 서연림 · 홍경수\*\* · 나덕렬\*\*\*

### Alzheimer's Disease

— Report of two cases —

Hee Sung Kim, M.D.\*, Yeon-Lim Suh, M.D.  
Kyung-Sue Hong, M.D.\*\* and Duk Lyul Na, M.D.\*\*\*

Department of Diagnostic Pathology, Neuropsychiatrics\*\* and Neurology\*\*\* Samsung Medical Center,  
and Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine\*

Alzheimer's disease (AD) is the most common etiology of dementia, that has not been previously reported in Korea. We have experienced two cases of Alzheimer's disease, one occurred in a 53-year-old man with dementia and the other occurred in a 36-year-old woman with a family history of early onset dementia. A neocortical biopsy was done to rule out the cause of dementia and showed diffusely scattered numerous senile plaques and neurofibrillary tangles in cortex of both cases. Interestingly, GFAP, an immunohistochemical stain showed strong positivity in neuritic plaques and the surrounding fibrillary gathering. (**Korean J Pathol 1997; 31: 167-173**)

**Key Words:** Alzheimer's disease, Brain biopsy, Neurofibrillary tangle, Senile plaque, Dementia

### 서 론

인간의 평균 수명의 연장과 더불어 치매질환이 증가하고 있고 그 중 거의 60%를 차지하고 있는 알쯔하이머병은 근래 많은 신경병리 연구자 및 유전학자들의 관심을 모으고 있다. 또한 이 질환은 연령이 증가함에 따라 발병율도 높아지고, 발병 후 적어도 5년 내지 10년을 살며 현재로서는 불치의 퇴행성 만성질환이기 때문에 그의 원인과 기전을 밝히

기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 국내에서 알쯔하이머병을 포함하는 치매를 동반하는 질환의 빈도는 조사자에 따라 다르지만 65세 이상 노인의 약 2~11% 정도로 보고되고 있어, 1993년을 기준으로 약 4만~22만 여명의 치매 환자가 있을 것으로 추정되지만 각 질환의 정확한 빈도는 부검율이 낮기 때문에 정확히 밝혀지지 않고 있다<sup>1</sup>. 미국의 경우도 조사자들에 따라 차이가 있으나 60대에서 5%이고 80~90대에서는 15%까지 증가하는데 약 절반이 알쯔하이머병에 의한 치매이다<sup>1</sup>. 알쯔하이머병은 대부분 임상소견에 의해 진단이 가능하기 때문에 진단의 목적으로 뇌생검을 하는 경우는 매우 드물고 대부분의 병리학적 검사는 부검을 통해서 이루어진다. 저자들은 다른 질환과의 감별진단을 위해 시행된

접 수: 1996년 8월 27일, 게재승인: 1996년 11월 12일  
주 소: 서울시 강남구 일원동 50, 우편번호 135-710  
삼성의료원 진단병리과, 서연림

뇌생검 조직에서 진단된 2 예의 알츠하이머병을 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

### 증례 보고

#### 증례 1.

환자는 53세 남자환자로서 3년전부터 서서히 시작된 두통, 우울한 정서, 기억력 저하, 불안한 증상을 보였다. 길을 잘 못 찾고 운전시 기어변속을 잘못하였으며 1년 전부터는 서동(bradykinesia), 언어장애 및 인격 변화를 보였다. 환자는 가족력에서 치매환자의 존재를 부인하였고 과거력상 특이소견은 없었다. 이학적 검사는 정상이었다. 혈액검사, 혈청검사 및 뇌척수액 검사는 모두 정상 범위였다. 언어검사 및 신경 심리 검사에서 인지 기능이 침범된 치매에 합당한 소견을 보였고 뇌 자기 공명 영상에서는 백질의 피질하에 다수의 신호 증강이 보여서 소혈관 질환 또는 다발성 경화증과 같은 탈수초 질환을 의심케 하였다. 뇌 자기 공명 혈관조영술은 정상범위였다. 뇌 PET에서 좌측 전두엽과 양측 두정측두엽의 피질에 저대사증이 나타났고 좌측에 더 심하였다. 뇌 SPECT 상 좌측 두정엽 상부 피질에 미만성의 관류 저하가 나타났다. 임상적으로 치매를 의심하고 정확한 진단을 위하여 좌측 두정후두엽에서 뇌생검을 실시하였다.

#### 증례 2.

환자는 36세 여자로서 정상적으로 4년제 정규대학을 졸업하고 중학교에 영어교사로 재직중이었다. 환자의 가족력에는 증조부, 할머니, 할머니의 남자 이복형제 한 명, 큰아버지 그리고 아버지가 60세를 전후하여 치매로 사망하였고 현재 54세의 작은 아버지와 45세의 고모, 치매로 사망한 큰아버지의 39세의 딸인 사촌 1명이 치매증상을 보이는 가족력을 갖고 있었다. 환자는 20대 후반 사회경제적 조건이 자신보다 못한 남자와 결혼하였고 그 사이에 아들 한 명을 낳았고 5년 후 이혼하였다. 그 후 타인이 볼 때 평범하지 않은 이상성격을 보였다고 한다. 환자는 2년 전부터 치매증상을 보였다. 집안을 엉망으로 해놓고 살았고 물건을 찾으려면 수십 분씩 걸리고 캐비닛 번호도 자꾸 잃어버렸다고 한다. 1년 전부터는 증세가 심해져서 학교에서 교사 생활을 계속할 수 없을 정도였다.

환자는 정신과 외래를 방문하여 신경인지 검사를 시행하였다. 결과는 시각적 및 언어적 기억력의 뚜렷한 저하를 보였고 지능 및 분석 능력의 감퇴와

정보처리 속도의 저하가 유의한 수준으로 나타났다. 뇌 자기공명 영상 촬영에서는 나이에 비하여 대뇌 피질이 약간 위축되고 뇌실이 조금 확장된 소견을 보였고(Fig. 1) 뇌 PET에서는 양측 두정측두엽의 대칭적인 당대사 감소를 보였다. 뇌파 검사에서는 경미한 미만성 대뇌 장애(minimal diffuse cerebral disturbance) 를 보였다. 확진을 위하여 우측 두정엽에서 뇌생검을 시행하였다. 환자는 정신과적인 치료를 받고 있고 가족력의 유전적 원인을 확인하기 위해 유전자 검사를 시행하고 있다.

**병리학적 소견:** 생검된 뇌조직은 각각 1.3×1×0.4 cm (증례 1)와 2×1×1 cm (증례 2)로 피질과 백질을 포함하고 있었다. 절단면에서 미약한 정도의 대뇌위축이 있는 것 이외에는 이상소견을 관찰할 수 없었다. 현미경적인 소견은 두 증례에서 노인반의 수적 차이를 제외하고는 거의 동일하였다. 즉, 대뇌 피질의 전층에 걸쳐서 노인반이 관찰되었는데 헤마톡실린-에오진 염색에서는 주변의 원섬유모양의 호산성의 신경망으로부터 좀더 호산성을 띠는 둥근 모양의 반으로 관찰되었으나 Periodic-Acidic Schiff (PAS) 염색, PAS-silver 및 보디안 염색에서는 진하게 염색되며 경계가 지워지는 반으로 관찰되었다. 크기와 모양은 다소 차이를 보였는데 증례 2에서 더 현저하였다. 400 배율의 현미경 한 시야에서 관찰된 노인반의 수는 증례 1에서 5~15개로 10개의 고배율 시야에서 평균 8.8 개가 관찰된 반면 증례 2에서는 동일 시야 당 10~21개로 10개 고배율 시야에서 평균 15.8 개가 관찰되었다(Fig 2~3). 노인반은 중심부에 아밀로이드의 침착이 있는 성숙반과 아밀로이드가 없이 변성된 신경세포의 돌기로만 구



Fig. 1. Coronal view of brain MRI (case 2) shows mild atrophy of the cerebral cortex.

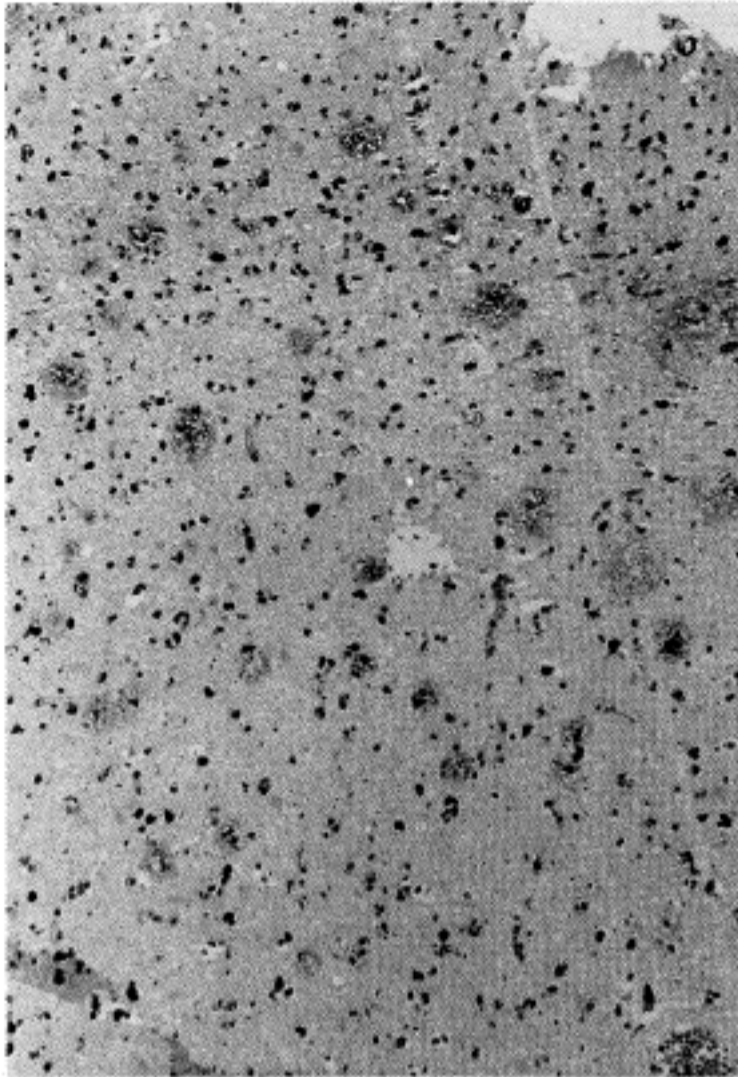


Fig. 2. The senile plaques in the cerebral cortex of case 1. They are round and silver positive. (PAS- silver stain).

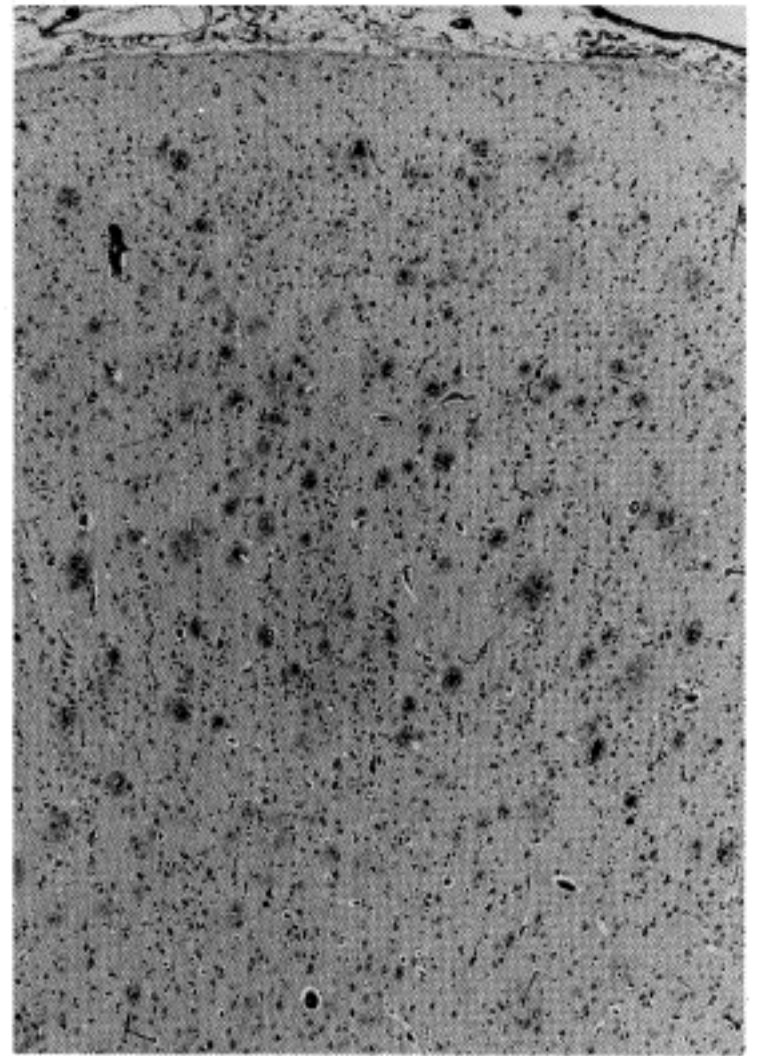


Fig. 3. Numerous variable sized senile plaques scattered throughout the cerebral cortex in case 2. (PAS-silver).

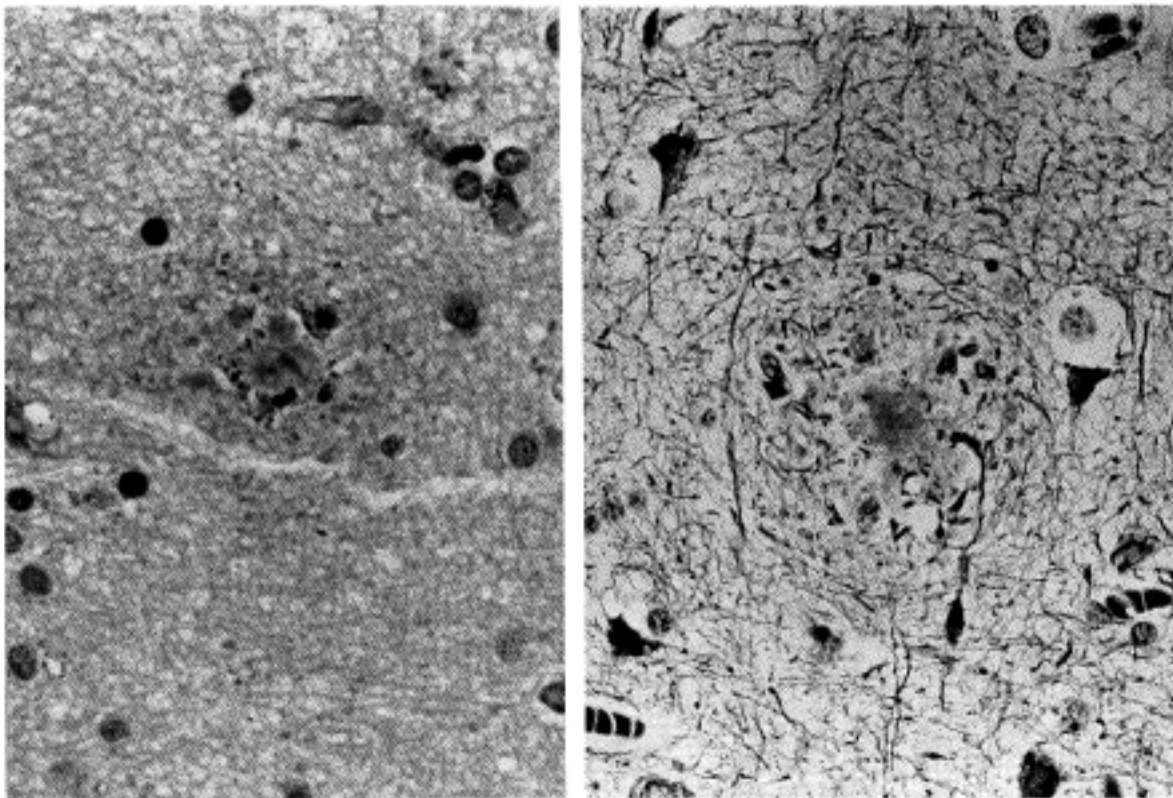
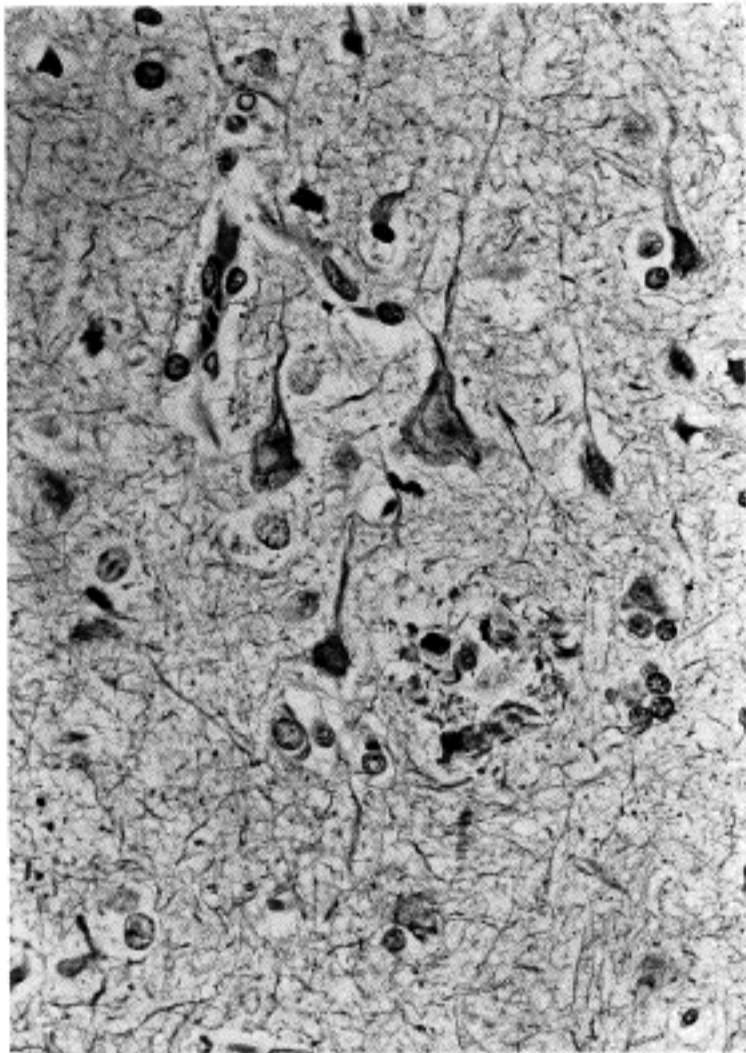
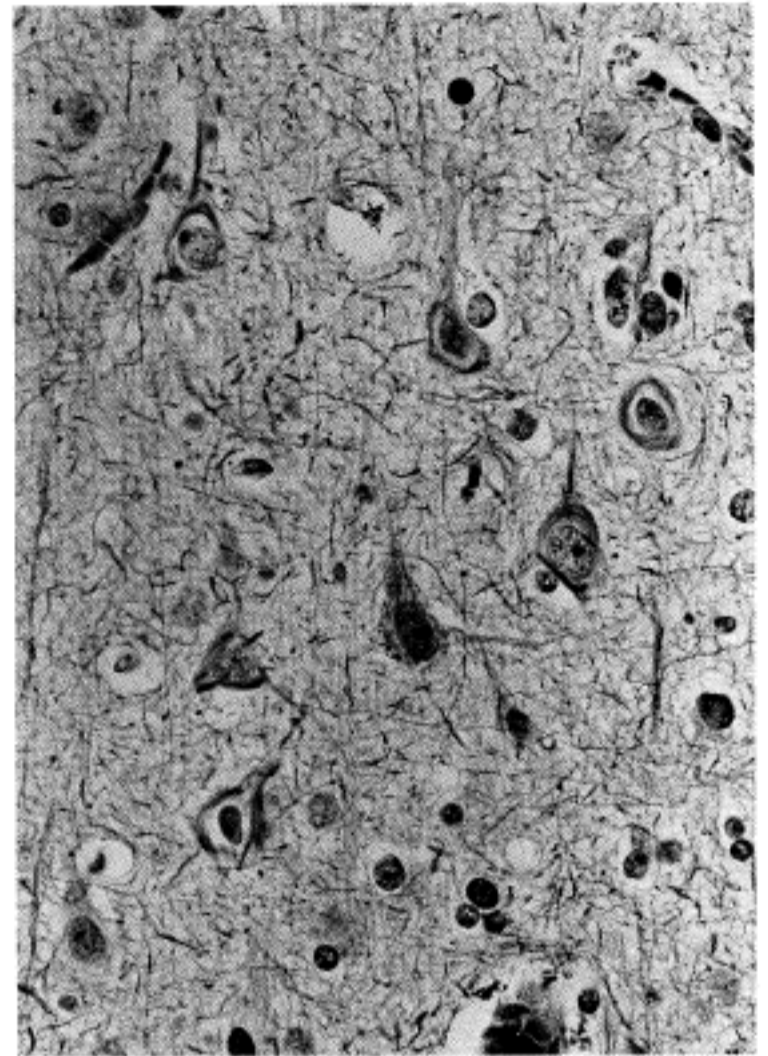


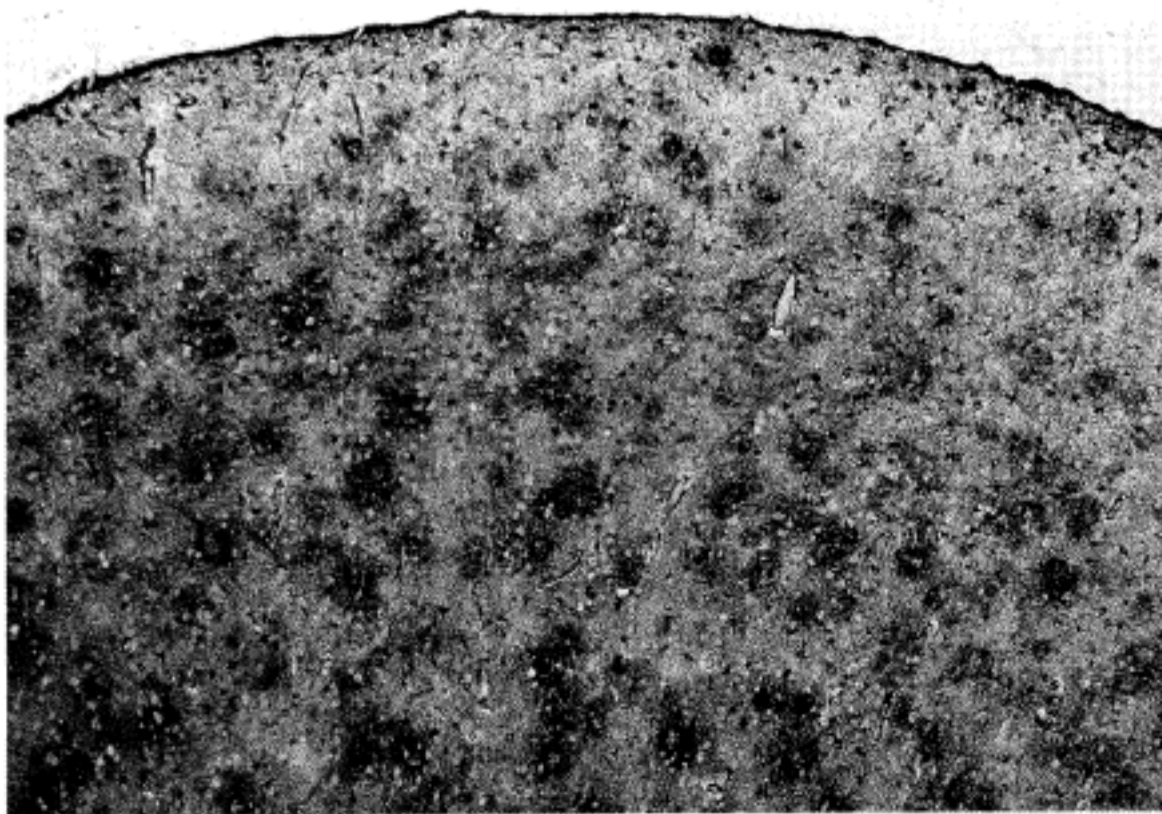
Fig. 4. Mature type of senile plaque, showing PAS positive amyloid deposit in its center (left) and the silver positive fragmented cell processes surrounding an amyloid core (right).



**Fig. 5.** Bodian stain (case 1) reveals flame-shaped neurofibrillary tangles in the perikaryon of the pyramidal neurons.



**Fig. 6.** Bodian stain (case 2) shows curved or loop shaped neurofibrillary tangles in the perikarya of the neuron.



**Fig. 7.** Immunohistochemical stain using GFAP antibody reveals strong positive reaction in senile plaques and hypertrophic astrocytes.

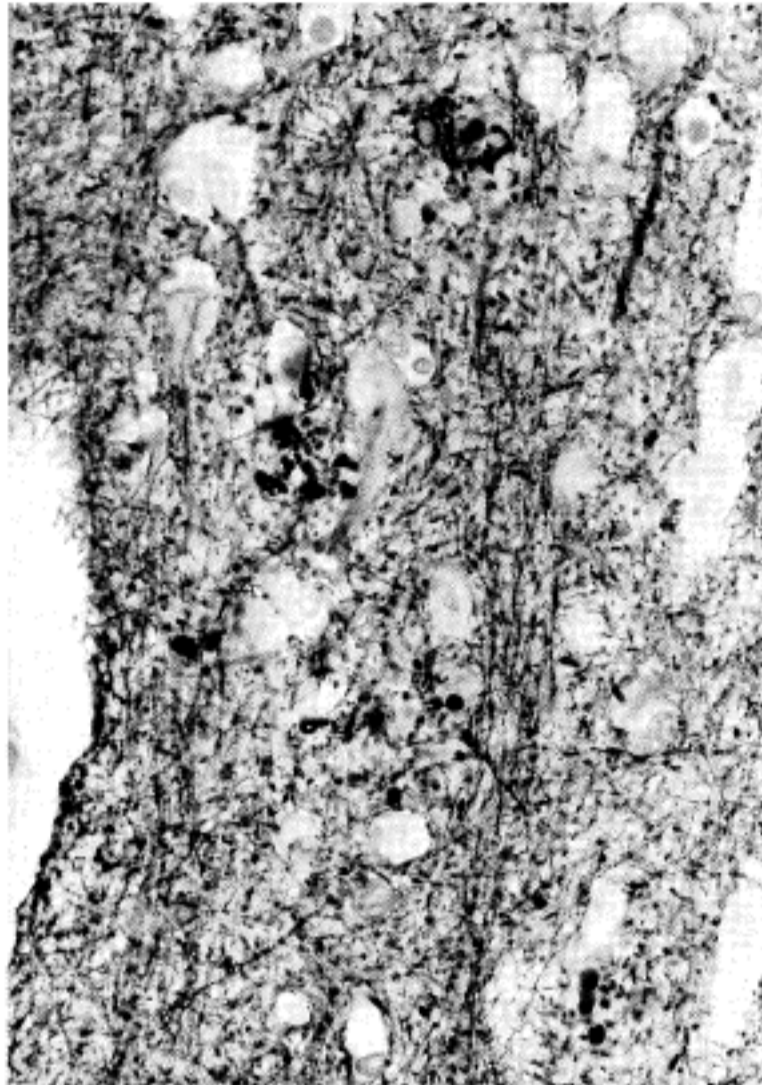


Fig. 8. Immunohistochemical stain using neurofilament antibody shows senile plaques with fragmented and swollen cell processes.

성된 미성숙반이 모두 관찰되었다(Fig. 4~5). 노인반의 중심부에 침착된 아밀로이드는 헤마톡실린-에 오진 염색에서는 무정형의 호산성 물질로 보였고 PAS와 Congo red 염색시 진하게 염색되었으나 편광 현미경적 관찰시 복굴절이 되지 않았다. 소수의 노인반은 피질하 백질과 피질의 분자층에서도 관찰되었다. 신경섬유농축체는 피질 신경세포의 핵주위질에서 관찰되었는데 주로 피라미드형 신경세포와 내과립층 신경세포에서 관찰되었다. 헤마톡실린-에 오진 염색에서 관찰된 신경 섬유 농축체는 규칙적인 간격으로 촘촘하게 나란히 배열된 C자 모양의 실타래 처럼 보였으나 때로는 신경세포체를 가득 채우고 핵은 소실되어 있는 신경세포도 소수에서 관찰되었으며 또한 신경세포 밖의 neuropil에서도 관찰되었다. 보디안 염색에서 신경섬유 농축체는 다양한 형태를 보였는데 불꽃, 꼬아 놓은 실타래 또는 C자 모양의 실타래 처럼 보였다(Fig. 6).

면역 조직화학적 염색시 GFAP(glial fibrillary acidic

protein; DAKO, 52kDa, 1:50) 항체를 이용한 염색에서 노인반이 뚜렷하게 염색되어 노인반의 관찰이 용이하였고 피질에서 수적으로 증가되어 있는 비후된 정상세포를 관찰할 수 있었다(Fig 7). 또한 정상세포들 중 노인반에 인접해 있는 것들의 돌기가 노인반을 구성하고 있음을 확인 할 수 있었다. Neurofilament(Dako, 200 kDa, 1:100) 염색시 신경세포 돌기의 분절과 종창으로 구성된 노인반이 관찰되었고 일부 비후된 신경세포의 돌기에 강하게 염색되었다(Fig 8). 증례 2에서는 대뇌 피질의 제 3~4층의 신경세포 주위에 국소적인 해면양 변화가 관찰되었으며 과립공포, 히라노체 및 아밀로이드 혈관병증은 관찰되지 않았다.

### 고 찰

1906년 독일의 정신과 의사이며 병리학자였던 알로이스 알쯔하이머(Alois Alzheimer)가 급격한 기억력 장애, 지남력 상실 등을 초증상으로 하고, 편집증 및 실어증을 보인 뒤 4년 후에 사망한 51세 여자 환자의 예를 처음 보고하였다. 알쯔하이머의 스승인 크레펠린(Kraepelin)은 65세 이전에 발병하며 특징적인 병리소견을 보이는 전노령기 치매를 알쯔하이머병이라고 명명하였다<sup>2</sup>. 물론 나이든 치매환자에 대하여는 이미 알려져 있었기 때문에, 65세를 기준으로 하여 노인성 치매와 알쯔하이머병으로 구분하여 왔으나, 최근에는 두 질환의 병리소견이 일치하는 관계로 모두 알쯔하이머병으로 부르고 있다. 알쯔하이머병의 초기형은 주로 50~60대에 발병하며 이는 조기치매의 가장 흔한 원인이다. 고령 인구의 수가 증가함에 따라 일반인구에서 치매 환자의 발생 빈도가 증가되어 60대에서 5%, 80대에서 15~20%가 되는데 병리학적으로는 알쯔하이머 형의 변성을 가장 흔하게 보인다. 알쯔하이머병의 성비를 보면 여성이 남성보다 더 잘 이환되는데 70대 후반에서 여자와 남자의 비율이 2:1에 이르고 그 이상 연령에서 계속 높은 비율을 보인다. 알쯔하이머병은 보통 급속하고 거의 대부분 기억력의 상실을 동반한다. 환자는 병원을 방문하기 전 1~2년 사이에 급속히 악화되며 이는 특히 나이든 사람에서 심하다.

알쯔하이머병 환자의 뇌는 작아서 1200~1450 gm 정도이고 초기형에서는 1200 gm이하로 떨어질 수 있다. 이때 대뇌 위축은 대칭적으로 대뇌 전체를 침범하지만 특히 전두부와 측두부의 선택적 위축을 보이는 경우가 많다. 광학 현미경적으로는 대뇌 전체에서 많은 수의 노인반, 신경섬유 농축체와 신경

섬유성 변성을 보이는 신경세포가 관찰되고 축두엽 내측, 해마에서 많은 수의 추체세포가 심한 과립공포 변성 및 허라노체를 갖고 있다. 노인반과 신경섬유농축체는 초기에 심부 핵층에서 주로 관찰되나 후기에는 뇌 기저부와 뇌간의 신경세포에서도 관찰된다. 신경세포들중 특히 큰 신경세포의 소실이 대뇌와 해마 그리고 마이너트 기저핵과 청반(locus ceruleus) 같은 심부 핵층의 일부에서 심하게 나타난다. 알츠하이머병의 가장 두드러진 특징은 노인반으로 전노령기의 알츠하이머병에서 관찰되는 평균 반의 갯수는 주요 4개 대뇌엽에서 1.4 mm 반경에서 60 개에 이르고 반은 서로 합쳐져서 500  $\mu$ m 크기에 이르는 불규칙한 종괴를 만들기도 한다. 여러 연구에서 심한 치매에서 평균 노인반 수와 치매의 정도 사이에 밀접한 연관이 있음이 보고되었다<sup>3-5</sup>. 또한 신경섬유농축체의 갯수와 치매의 정도 간의 연관성이 보고되었고 진행되면 축두엽 내측과 편도핵의 노인반의 밀도가 가장 높으면서 대뇌의 모든 부분이 침범되지만 일차 운동 및 감각 대뇌는 잘 침범되지 않는다<sup>6-9</sup>. 노인반은 대뇌 피질의 어느곳에서나 형성되나 연막하부와 첫번째 피질층에는 상대적으로 거의 생기지 않고 두번째 또는 세번째 층에서 가장 흔하다. 은 염색을 통해 밝혀진 상대적 노인반의 층상 분포는 A4아밀로이드의 단일클론성 항체 염색을 통해 확실하게 되었고<sup>10</sup> 이러한 연구는 은 염색에서 보이지 않았던 대뇌의 다른 층에서도 아밀로이드 침착이 있음을 밝혀냈다. 이러한 형태학적 이상과 더불어 신경전달계와 신경 펩타이드들과 같은 생화학적 변화가 동반되는데 이들 중 어느 하나로 알츠하이머병의 임상증상 및 신경병리학적 변화의 성상을 설명할 수는 없다. 그러나 주된 생화학적 이상은 알츠하이머병에서 콜린 아세틸트랜스퍼라제(choline acetyltransferase)의 70~90%가 결핍되어 대뇌피질, 해마, 마이너트 기저핵내 아세틸콜린이 감소되어 있다. 전노령기(presenile) 치매에서 이상과 같은 변화가 훨씬 심하다. 알츠하이머병에서 보이는 현미경적 소견들 즉 노인반, 신경섬유농축체, 과립공포변성, 허라노체 등은 치매를 보이지 않은 정상노인의 뇌에서도 관찰될 수 있다. 따라서 병리학적 으로 알츠하이머병을 진단하기 위하여는 노인반 또는 신경섬유농축체의 양을 환자의 나이와 연관을 지은 진단 기준(Khachachurian, 1985)<sup>13</sup>을 사용하고 있으며 또한 임상소견을 고려한 기준(Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease, CERAD, 1994)<sup>14</sup>을 사용하기도 한다.

알츠하이머병의 원인은 아직까지 밝혀진 바가 없

다. 유전적 요인, 면역학적 요인, 바이러스 감염, 독물질을 포함하는 여러가지 환경적 요인 그리고 머리의 외상 등이 가능한 원인으로 검토되고 있으며 그 중에서 유전적 요인이 관여하는 예가 55%에 달하지만, 산발성으로 발병하는 예도 45%나 되므로 하나의 가설로는 알츠하이머병을 설명할 수 없다. 현재까지 알려진 바로는 정상인과는 달리  $\beta$ -아밀로이드 단백질이 뇌에 축적되므로 알츠하이머병이 유발되는 것으로 믿어지고 있다.  $\beta$ -아밀로이드 단백질은 4kD의 크기에 42 또는 43개의 아미노산으로 이루어져 있으며, 아밀로이드 전구단백(amyloid precursor protein; APP)인 세포막의 당단백질의 단백질 분해 분할(proteolytic cleavage)에 의해 생성된다<sup>11</sup>. 정상인에서는 펩타이드의 분할이  $\beta$ -아밀로이드의 중간부분에서 이루어짐으로서 불용성의  $\beta$ -아밀로이드가 축적되는 것을 방지하는 것으로 믿어진다.  $\beta$ -아밀로이드는 신경세포에 독성을 가지고 있으며 세포 표면에 있는 단백질 분해효소 억제 수용체에 결합하여 세포막에 도달하는 세포의 단백질 분해효소를 축적시키고 종국에는 세포골격에 손상을 초래함으로써 알츠하이머병의 노인반은 이  $\beta$ -아밀로이드 단백을 함유하고 있다. 아밀로이드 전구단백 유전자는 21번 염색체 상에 있으며, 일부 가족성 알츠하이머병 환자는 이 유전자의 점 변이(point mutation) 또는 21번 염색체의 부분복제에 의한 것으로 보고되어 있다. 최근에 알려진 바에 의하면 아포리포단백 E의 표현형과 만기발병(late onset) 알츠하이머병이 밀접한 관계가 있다고 한다<sup>12</sup>. 아포리포단백은 34 kD 크기의 단백질로 혈액내에 있는 여러 종류의 리포단백을 청소하는데 관여한다. 아포리포단백을 정하는 유전자는  $\epsilon 2$ (8%),  $\epsilon 3$ (77%),  $\epsilon 4$ (15%)의 세가지 형이 있고 이 3개의 유전자가 제 19번 염색체(19q13.2)에서 대립하고 있는 사실을 발견하였다. 이중  $\epsilon 4$  유전자를 최소한 하나 가지고 있는 사람은 반수에서 70세 이전에 알츠하이머병을 나타내었고 90세까지는 99%가 증상을 보인다고 한다. 그러나  $\epsilon 2$  또는  $\epsilon 3$  만을 가지고 있는 사람은 90세가 되어도 약 반수에서 증상을 보였다고 한다. 가족성 알츠하이머병(familial Alzheimer's disease)의 분자유전학적 연구 결과 세 군데의 유전자좌가 병의 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 첫째로는 제 19번 염색체의 아포유전자이며 만기발병 가족성 알츠하이머병에 관여한다. 둘째로 제 21번 염색체에 있는 아밀로이드 전구 단백질 유전자(amyloid precursor protein gene, APP gene)의 돌연변이는 조기 발생 가족성 알츠하이머병의 5%에서 관찰되고 있고, 세째로 염색체

14q24.3이 유럽 코카시안, 멕시코 출신의 히스패닉 등의 인종에서 유전적 원인으로 밝혀져 있으며 둘째와 셋째는 조기 발병 형에 기여하는 것으로 밝혀져 있다<sup>12</sup>.

### 참 고 문 헌

1. 대한병리학회 신경병리연구회, 신경병리학 연수교육, 1996; 115.
2. Adams JH, Duchen LW. Greenfield's neuropathology, 5th edition, 1992; 2: 1317-40.
3. Roth M, Tomlinson BE, Blessed G. Correlation between scores for dementia and counts of 'senile plaques' in cerebral grey matter of elderly subjects. *Nature* 1966; 209: 109-10.
4. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 797-811.
5. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci II*: 1970; 205-42.
6. Wilcock GK, Esiri MM. Plaques, tangles and dementia: a quantitative study. *J Neurol Sci* 1982; 56: 407-17.
7. Duyckaerts C, Hauw JJ, Bastenaire F, Piette F, Poulain C, Rainsard V, et al. Laminar distribution of neocortical senile plaques in senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol* 1986; 70: 249-56.
8. Pearson RCA, Esiri MM, Hiorns RW, Wilcock GK, Powell TPS. Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 4531-4.
9. Esiri MM, Pearson RCA, Powell TPS. The cortex of the primary auditory area in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1986; 366: 385-7.
10. Majocha RE, Benes FM, Reifel JL, Rodenrys AM, Marotta CA. Lamina-specific distribution and infrastructural detail of amyloid in the Alzheimer disease cortex visualized by computer-enhanced imaging of epitopes recognized by monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 6182-6.
11. Haass C, Hung AY, Citron M, Teplow DB, Selkoe DJ.  $\beta$ - Amyloid, protein processing and Alzheimer's disease. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 398-400.
12. Schellenberg GD. Molecular genetics of familial Alzheimer's disease, *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 418-424.
13. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985; 42: 1097-104.
14. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Chain BJ, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 479-86.