

## 경도 인지기능장애의 신경병리 -노화, 알츠하이머병과의 관계를 중심으로-

최경규

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실

### Neuropathology of MCI -View from Relationships with Aging and Alzheimer's Disease-

Kyoung Gyu Choi, M.D.

Department of Neurology, Ewha University Medical College, Seoul, Korea

#### Address for correspondence

Kyoung Gyu Choi, M.D.  
Department of Neurology, Ewha University  
Medical College, 911-1 Mok-dong  
Yangcheon-gu, Seoul 158-710 Korea  
Tel +82-2-2650-5036, 5102  
Fax +82-2-2650-2652  
E-mail kgchoi@ewha.ac.kr

The progression of cognitive impairment toward dementia of the Alzheimer's disease is gradual, and there is probably an intermediate or transitional stage between healthy aging and dementia of the Alzheimer type. This transitional stage has received mild cognitive impairment (MCI). Whether MCI truly represents the prodromal or earliest clinical phase of Alzheimer's dementia is the subject of many research. Current studies suggest that in many instances early memory are associated with specific Alzheimer related neuropathological changes in limbic areas. Many studies show evidences that there is significant neuronal loss in selected memory related structures of brains with MCI.

**Key Words:** MCI, Alzheimer, Aging, Neuropathology

### 1. 서론

인간의 수명이 연장되면서 연령과 관계된 대뇌의 퇴행성질환의 빈도도 증가하게 된다. 이러한 퇴행성 신경계 질환의 원인은 아직 대부분 밝혀져 있지 않고 이들 질환을 감별하고 원인을 파악하기 위해서는 연령과 관계된 신경계의 변화에 대한 많은 지식을 요구한다. 신경계가 확립되고 성숙하고 역할이 특성화되면서 동시에 퇴보하는 과정을 함께하게 되는 데 이 노화에 대한 반응은 신경원의 종류에 따라 각각 다르게 된다.

Mild cognitive impairment (MCI)는 정상 노인에 비해서는 인지기능이 저하되어 있지만 임상적으로 치매의 기준에는 맞지 않는 상태를 일컫는다. MCI 자체가 하나의 질환인가 하는 것이 문제이기 보다는 정상 연령에 의한 변화와 연관된 것인지 또는 알츠하이머병을 위시한 치매와 관련된 것이어서 적극적인 치료나 예방을 위한 조치가 필요한지를 결정하는 것이 중요하다고 할 수 있다. 따라서 MCI의 신경병리학적 소견은 세분화적 또는 조직학적 특징을 찾기 보다는 정상 노화와 알츠하이머병을 위시한 치매 증후군과의 관계를 설정하는 관점에서의 접근이 필요하다.

### 2. 중추신경계의 신경원의 정량적 특성

Table 1에서 코뿔이 뇌의 용적은 약 1,252 mL이며 신경원의 수는 계산방식에 차이는 있지만 약  $40 \times 10^9$ 개 정도이다. 대뇌의

용적은 약 1,035 mL이며 이 중 97%를 신피질이 차지하고 있고 약 3%는 allocortex에 해당되며 대뇌의 신경원 수는  $8.3 \times 10^9$ 인데 비해 소뇌는 용적이 125 mL로 대뇌의 약 1/10 밖에 안 되지만 신경원의 수는  $30 \times 10^9$ 으로 전체 신경원의 수의 약 2/3를 차지한다. 이에 비해 다른 신경원과 연결 부위의 연결 용적은 대뇌가 269.1 mL, 소뇌가 33.1 mL로 대뇌의 연결이 훨씬 많다. 이는 사람의 뇌가 발달하고 커져 고도의 인지기능을 할 수 있게 된 것은 대뇌의 신경원의 수가 증가한 것이 아니라 다른 신경과 정보 교환을 하는 신경 연결의 증가가 주된 원인이라는 것을 알 수 있다.

대뇌 신피질의  $4.8 \times 10^9$ 개의 신경원이 투사하여 가는 곳을 보면 양 대뇌반구를 연결하는 commissural fiber가 약 3억개, 시상과 소뇌, 척수로 가는 섬유를 내는 신경원이 약 1억여개에 지나지 않는 데에 비해, 같은 대뇌반구에서 다른 뇌엽으로 연결되는 association fiber를 내는 신경원이 약 44억개로 90% 이상을 차지하는 것을 알 수 있다. 이는 우리 대뇌의 거의 모든 신경원이 대뇌 내부에서의 신경연접에 의한 정보 전달과 교환에 종사한다는 것을 의미한다. 그리고 운동신경과, 시각, 촉각, 청각 등 감각을 담당하는 신경원의 섬유는 약 700만개로 전체의 0.3% 정도에 지나지 않는다. 즉 우리의 뇌가 운동과 감각 등 외부세계와 직접 연결되는 신경원은 극히 적고 거의 모든 신경원이 내부 작업에 종사한다는 의미이다(Table 2).

Table 1. 뇌를 구성하는 신경원의 정량적 분석

Bain voume	1,252 mL (100%)
Neuroglia	563 mL (45%)
Neuron	376 mL (30%)
Extracellular	250 mL (20%)
Vascular	63 mL (5%)
Standard neuron volume	17,200 $\mu\text{m}^3$ (100)
Axon	1,000 $\mu\text{m}^3$ (6)
Dendrite	8,500 $\mu\text{m}^3$ (49)
Terminal	6,000 $\mu\text{m}^3$ (35)
Soma	1,700 $\mu\text{m}^3$ (10)
Numbers of neurons	$4 \times 10^{10}$
Total connection volume	338 mL
Cerebral volume	1,035 mL (100%)
Neocortex	10 6.5 mL (97%)
Allocortex	28.5 mL (3%)
Corex surface area	165,800 $\text{mm}^2$ (100%)
Number of neuron per $\text{mm}^2$	6,000
Number of neurons (n)	$8.3 \times 10^9$
Neocortical neurons	$8.0 \times 10^9$
Allocortical neurons	$0.3 \times 10^9$
Total connection volume	269 1 mL
Cerebellum voume	125 mL (100%)
Corex surface area	40,000 $\text{mm}^2$
Number of neurons (n)	$30 \times 10^9$
Connection volume	33 1 mL

### 3. 알츠하이머 병의 신경병리학적 변화의 분포

중뇌(telencephalon)피질은 neocortex와 allocortex의 두 형태로 되어있다. Allocortex는 주로 측두엽의 전내측에 있는 hippocampal formation, entorhinal cortex가 중심이 된 변연계를 포함하고 편도가 밀접한 관계를 가진다. 그 외의 전두엽, 두정엽, 후두엽과 측두엽의 다른 부위는 신피질로 형성되어있다. 인간의 뇌는 태어나기 전부터 수초화 되기 시작하는 데 처음 일차 운동영역과 일차 감각영역에서 시작하여 앞뒤로 진행되면서 고

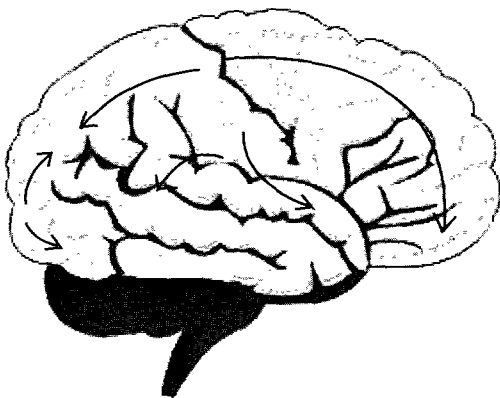


Fig. 1. 수초화는 주 신피질에서부터 시작한다. 다음 일차 연합영역을 지나 전운동영역 그리고 고차의 연합영역으로 진행된다(화살표). 해마, 편도, entorhinal cortex를 포함하는 변연계는 가장 나중에 수초화 된다.

Table 2. 뇌를 구성하는 신경섬유의 정량적 분석

Neocortex
**4.8 billion neurons project out of cortex
Commissural: 300 million axons
200 millions: in the corpus callosum
50 millions: anterior commissure
50 millions: posterior commissures
Subcortical: 112 million projections
Thalamus (50 millions), Striatum (50 millions),
Cerebellum (5 millions), Pyramidal tracts (2 millions),
Others (5 millions)
Association: 4.4 billion neurons
4.2 billion: mid-range axons
280 millions: long range axons
**98 7% of all projection neurons in the neocortex project to other cortical regions, and only 0.3% are connected to the outside world carrying input and output signals

차의 연합영역으로 진행된다. Allocortex 부위는 가장 늦게 수초화가 될 뿐 아니라 수초화의 정도도 매우 낮게된다. 그러나 알츠하이머병의 특징적 신경병리학적 변화인 neurofibrillary tangles (NFTs)와 senile 또는 neuntic plaques (SPs or NPs)과 신경원이 손상되는 부위는 이와 반대의 순서를 가진다(Fig. 1, 2).

정상 노인에서도 흔히 tau protein-immunopositive cytoskeletal pathology를 발견할 수 있는데 주로 시상하체에서 흔하다. 여자 보다는 남자에서 이런 현상이 많아 75세 이상 남자의 약 80%에서 이런 현상이 발견된다. 예를 들면 neuronal/ghal cell 이 낮아지고, astrocytic process에 corporal amylacea를 볼 수 있다.

인지기능이 정상인 사람은 60세에서 90세 사이에 entorhinal cortex와 superior temporal sulcus의 신경원의 수가 감소되지 않는다(Gomez-Isla et al., 1996). 그러나 CDR 0.5 정도의 경미한 알츠하이머병 환자는 신경원의 수가 심하게 감소된다(정상의 32% 이상). 더구나 layer II의 신경원은 60% 이상 감소된

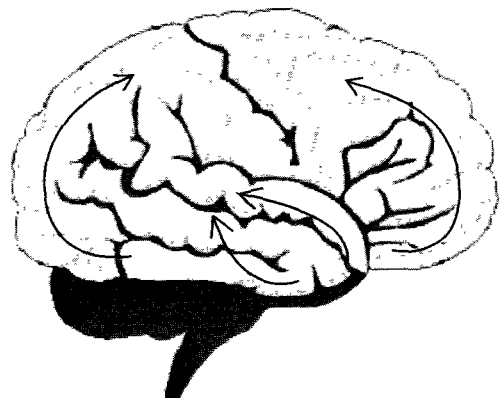


Fig. 2. 알츠하이머병의 신경병리학적 소견은 transentorhinal region에서부터 시작한다. 앞뒤로 점차 퍼져 가장 나중에 일차 감각영역, 일차 운동영역을 침범한다(화살표).

다. 그리고 치매 증상이 진행되면 entorhinal cortex와 superior temporal cortex의 70%, 특히 layer II는 90%까지 감소되며 특히 같은 대뇌반구에 연결하는 long association fiber를 내는 신경원들이 손상을 받는다

#### 4. MCI 및 알츠하이머병의 병리학적 소견의 단계

NFTs는 transentorhinal region에서부터 시작하여 다음과 같은 진행정도와 부위를 나타낸다.

Stage I. The pathological alterations start in the transentorhinal region.

Stage II. Stage I plus modest involvement of the entorhinal region proper and the first Ammon's horn sector.

Stage III. Severe destruction of the transentorhinal and entorhinal region with "ghost" tangles.

Stage IV. The neurofibrillary pathology makes inroads into the adjoining high order association areas of temporal and insular cortex.

Stage V. Destruction of neocortical high order sensory association and prefrontal areas.

Stage VI. The pathological process even penetrates the primary fields.

Stage I과 stage II는 임상 증상을 나타내지 않는 기간이다. Stage III이 되면 기억장애를 비롯한 MCI 증상이 나타날 수 있다. Stage V부터는 뚜렷한 알츠하이머 증상을 보이게 된다. Stage VI에는 일차 감각영역까지 침범하는 단계이다.

노화와 알츠하이머병과의 관계가 전혀 다른 차원의 상태인지 아니면 지속적인 과정의 한 부분들인지에 대해서는 아직도 완전한 결론이 나지 않은 상태이다. 특히 MCI가 이 두 상태의 이행하는 과정인지, 아니면 노화와는 다른 알츠하이머병의 전구증상으로 보아도 되는지에 대해서는 아직 연구 중에 있다. 부검 결과에 의하면 entorhinal cortex와 superior temporal sulcus의 NFTs와 신경원 소실의 정도는 서로 비례하는 것으로 알려져 있다. 그러나 amyloid deposition의 정도와 신경원의 감소의 정도는 별다른 상관관계가 없다. MCI 환자의 entorhinal cortex에서는 정상인 보다 약 36% 정도 신경원의 소실이 있고 Hippocampus의 CA1과 subiculum에서도 비슷한 정도의 신경원 소실이 관찰되며 이에 비례한 hippocampus의 용적이 감소되는 것을 확인할 수 있다. 그리고 임상적으로도 증상을 알기 힘든 정도의 초기와 중간의 MCI, 그리고 뚜렷한 알츠하이머 증상이 나타날 때의 신경병리학적 현상이 계속적인 연장선상에 있게 된다. 이에는 개인차가 많이 존재하지만 드물게 SPs나 NFTs와 같은 알츠하이머의 소견을 보이더라도 entorhinal cortex의 신경원 소실이 뚜렷하지 않으면 인지기능의 장애는 나타나지 않을

수 있다. 알츠하이머병에서의 인지기능 저하의 직접적인 원인은 신경원의 소실이라는 것을 알 수 있다.

실제로 60세 이상의 치매증상이 없는 노인에게서 NFTs이 발견되는 경우는 드물지 않고 더구나 연령이 많을수록 이러한 병

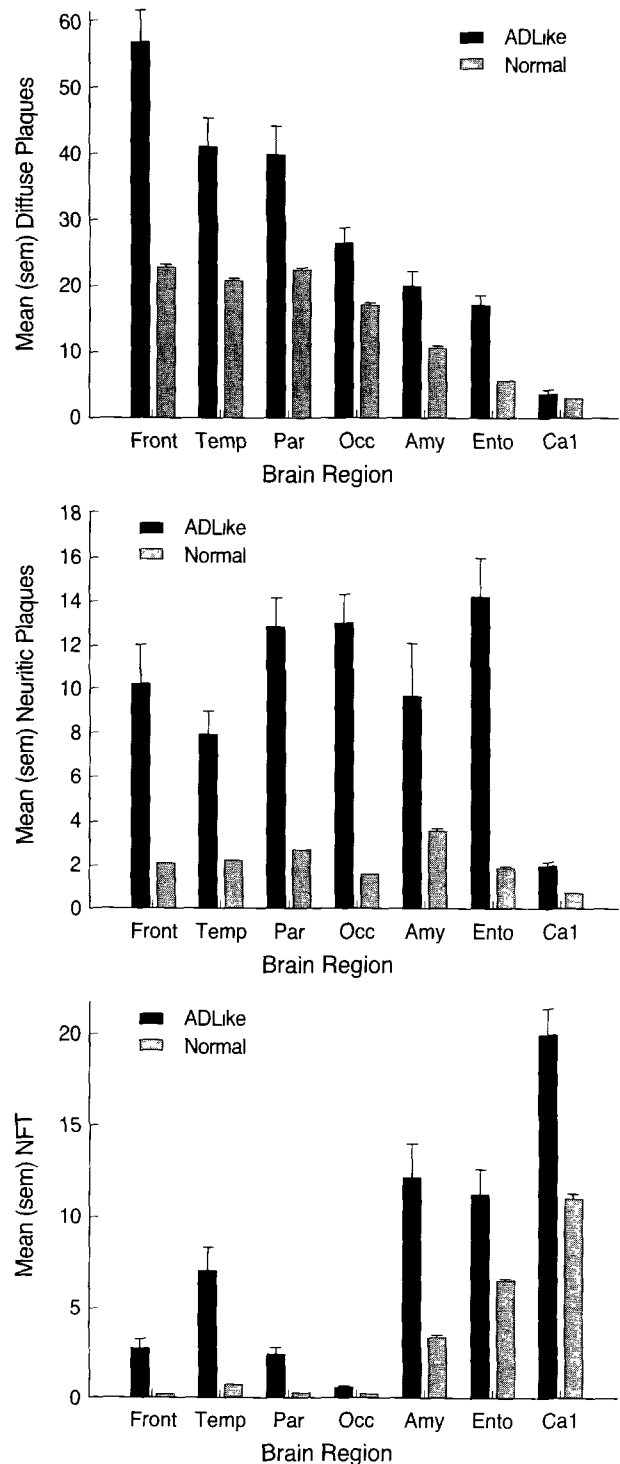


Fig. 3. 인지기능이 정상인 사람의 senile plaques와 neurofibrillary tangles의 분포.

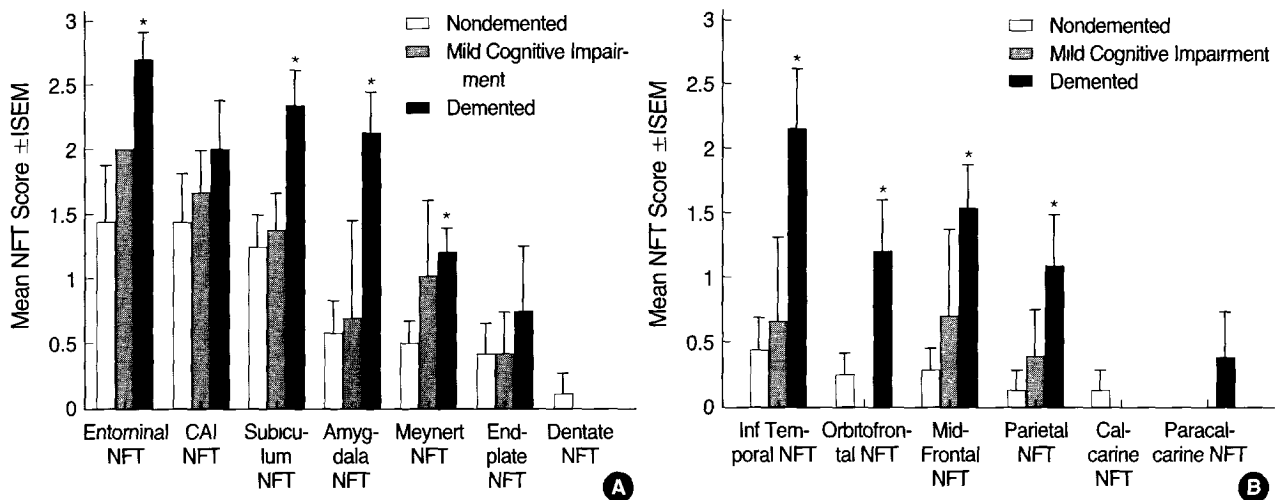


Fig. 4. 정상군, MCI군, 치매군의 neurofibrillary tangles의 비교.

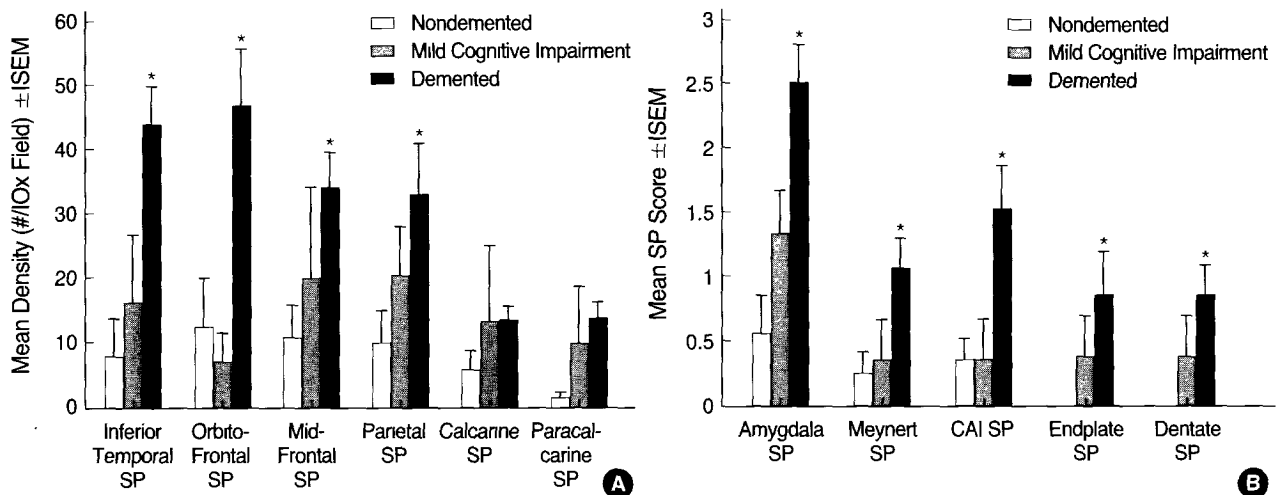


Fig. 5. 정상군, MCI군, 치매군의 senile plaques의 비교.

변이 나타나는 빈도는 증가한다. 마찬가지로 증상이 없는 정상 노인에게서 SPs를 관찰할 수도 있다. 그리고 이렇게 정상 노인에서 발견되는 이 두 조직병리 소견의 형태는 알츠하이머병의 경우와 비슷한 분포를 가지는 것으로 알려져 있다. MCI가 알츠하이머병의 전구증상이거나 초기의 임상상태인지를 밝히기 위해서는 아직 좀 더 연구가 필요하지만 지금까지의 연구 결과를 바탕으로 한 통계학적인 연구에 의하면 초기의 기억장애 증상이 변연계의 신경병리학적 변화와 관계가 있고 결국은 알츠하이머병으로 진전될 수 있음을 시사한다.

##### 5. 치매증상이 없는 정상 노인의 조직학적 소견

알츠하이머병의 진단기준 중 Consortium to Establish a Registry for AD (CERAD)는 neuritic plaques의 반정량적(semiquantitation) 기준을 사용하고, Khachaturian은 senile

plaques의 정도와 neurofibrillary tangles을 합하여 기준으로 사용하고 National Institute on Aging-Reagan Institute (NIA-RI)에 의한 것은 Neuritic plaques와 NFTs를 기준으로 삼는다. 임상적으로 치매 증상이 없는 정상 노인에서도 SPs가 발견될 수 있으며 이때 “병적 노화(pathologic aging)”라고 표현한다.

55세 이상에서 약간의 SPs와 NFTs가 발견되고, SPs가 연령이 증가될수록 늘어나지만 이 SPs가 꼭 정상적인 노화에 의한다고 할 수는 없다. 일부 연구에 의하면 정상적인 인지기능이 있는 사람에서 SPs의 수가 위의 세 가지 진단기준 중에 적어도 하나 이상을 만족시키는 정도로 발견되기도 한다. 실제로 치매 증상은 물론 다른 신경학적 및 정신과적 증상이 없었고 MMSE가 24점 이상이었던 정상 노인에서 부검을 시행한 후의 결과를 보면 SP는 내측 측두엽 보다는 다른 피질에 더 많았고, NFTs는 이와는 달리 해마, entorhinal region, 편도에 훨씬 많았다(Fig. 3).

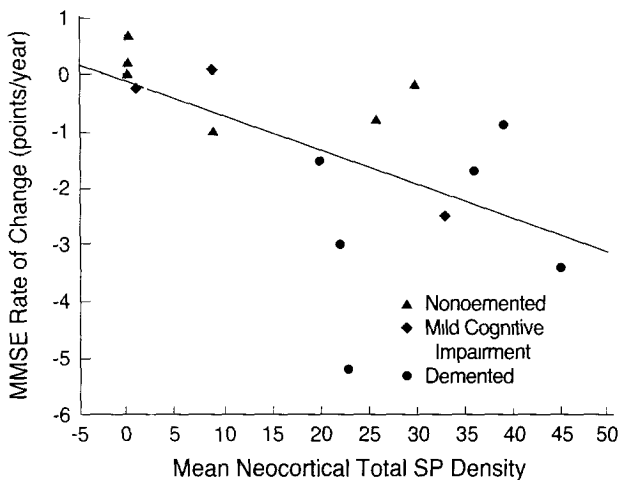


Fig. 6. 최소신경검사 점수와 senile plaques의 상관관계.

Khachaturian과 CERAD의 기준에 의한 정상과 AD-like group간의 비교에서 SPs는 모든 피질 영역에서 차이를 보였는데, NFTs는 CA-1 부위에서는 별다른 차이를 보이지 않았다. 그리고 연령 등을 보정한 후에 시행한 모든 부위의 다중비교(multiple comparison)에서는 두 군의 NFTs 비교에서 통계적으로 의미있는 차이는 나타나지 않았다. DP (diffuse plaques), NPs (neurotic plaques) 그리고 모든 SPs는 연령과 상관관계가 있었는데 NFTs는 연령과 의미 있는 관계가 없었다.

정상군과 AD-like group 간의 정신상태(mental status)도 의미있는 차이가 없었으며 단지 AD-like group에서 언어회상(verbal recall)만 지연되어 있었다.

## 6. 치매 환자와 정상 노인의 조직학적 소견 비교

또 85세 이상의 노인에서의 치매증상이 있었던 경우( $CDR \geq 1.0$ ,  $MMSE < 23$ )와 MCI ( $CDR = 0.5$ ,  $MMSE \geq 24$ ), 그리고 정상( $CDR = 0$ ,  $MMSE \geq 24$ )인 경우의 조직학적 소견을 비교해 보면 Fig. 4 5와 같다. Fig. 4에서 NFT score는 0=no NFTs, 1=rare NFTs, 2=NFTs present, 3=NFTs abundants이다. Fig. 5에서 SP score도 마찬가지로 0=no SP, 1=rare SPs, 2=SPs present, 3=SPs abundants이다.

치매 증상이 없던 노인에서도 약간의 NFTs와 SPs가 있었는데 연령과 신경피질 및 변연계의 NFTs, 신경피질의 SPs와의 의미 있는 상관관계는 없었다. 변연계의 SPs와 연령과는 양의 상관관계가 있었다. NFTs가 잘 생기는 부위는 entorhinal cortex였고, 다음에는 amygdala, subiculum, CA1, inferotemporal region의 순이었다. 다른 신경피질에서는 드물게 관찰되었다. SPs는 후두엽에는 거의 보이지 않았고 다른 부위에서는 비슷한 정도로 관찰되었다. 치매 증상이 있었던 군에서는 정상보다 NFTs나 SPs가 훨씬 많았는데 분포 부위는 비슷하였다(Fig. 4).

인지기능의 저하와 신경병리학적 변화를 비교해보면, MMSE

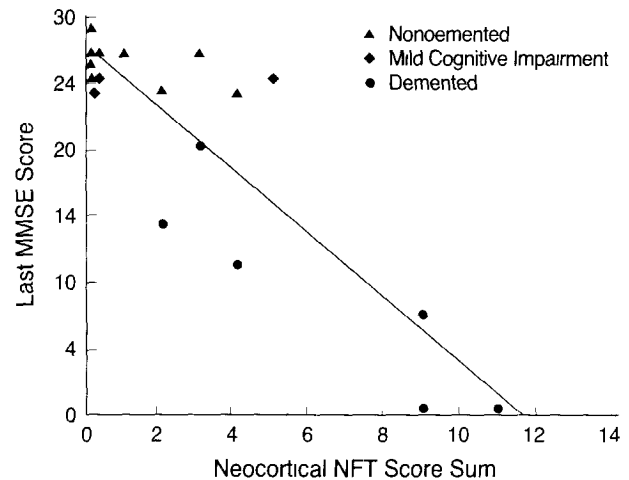


Fig. 7. 최소신경검사 점수와 neurofibrillary tangles의 상관관계.

는 신경피질의 NFTs와는 의미있는 상관관계가 있었지만 변연계의 NFTs와는 의미있는 관계가 없었다. NCSE (Neurobehavioral Cognitive Status Examination) score와 신경피질의 NFTs와는 의미 있는 상관관계가 있었으며, NCSE test의 logical memory (LM-I, LM-II)와 해마의 신경병리학적 변화와는 상관관계는 있었으나 통계학적으로 유의하지는 않았다(Fig. 5).

결과적으로 인지기능의 저하와 NFTs, SPs의 정도와는 상관관계가 있었다. MCI도 신경병리학적 변화와 관계가 있었지만 이는 임상적인 증상의 분류에 관계없이 연령과 관계되는 변화로 생각되고, 병리학적 변화는 결국 임상증상으로 나타나며 이는 단순한 노화과정에서의 변화는 아닌 것으로 보인다. 일단 인지기능의 장애가 오기 시작하면 이미 신경병리학적 변화가 진행되어 있는 것이고 얼마 후 임상적으로 치매증상이 나타나는 것으로 보인다(Fig. 6, 7).

## 7. 연령에 따른 신경병리소견

Braak 등이 알츠하이머병 외에 NFTs이 나타날 수 있는 질환들(Down's syndrome, type-C Nieman Pick disease, Corticobasal degeneration, Subacute sclerosing panencephalitis 등)을 제외한 25-95세의 2,661예에 대한 부검 결과를 보면 Fig. 8, 9와 같다.

Fig. 8에서는 아밀로이드 침착과 NFTs가 연령이 증가할수록 증가되나 반드시 고령에서만 나타나는 것은 아님을 보여준다.

Fig. 8에서 amyloid protein의 침착은 중추신경계에서 가장 수초화가 되어있지 않은 측두엽의 prerhinal, entorhinal area에서 시작한다(두번째 열). 진행되면 근처의 신경피질과 해마로 진행이 되고 나중에는 모든 수초화된 신경피질도 침범하게 된다.

Fig. 9에서 neurofibrillary change는 6 stage로 진행되는 데 stage I에서는 처음에 transentorhinal region에서 병적 변화가 시작되고 stage II에 entorhinal region으로 진행되며 해마와 근

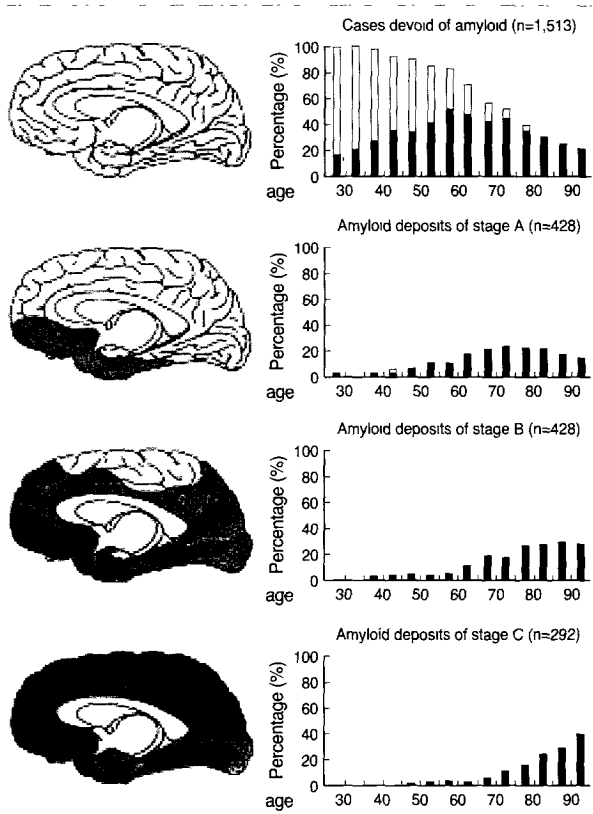


Fig. 8. Development of amyloid (n=2,661)

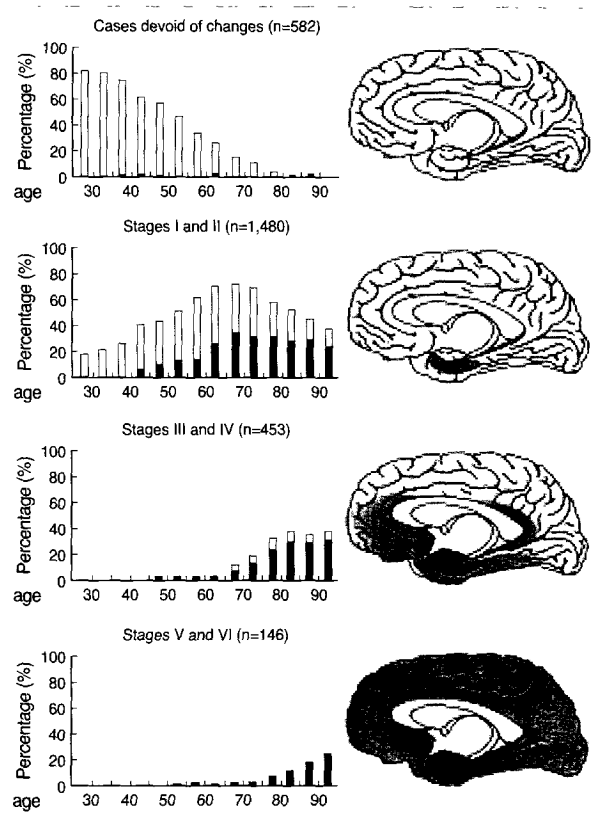


Fig. 9. Development of neurofibrillary changes (n=2,661)

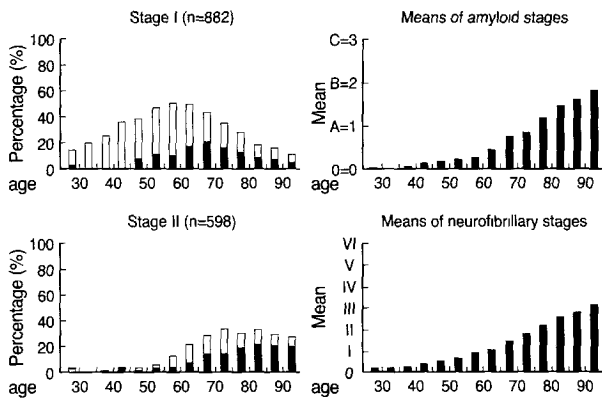


Fig. 10. Neurofibrillary changes와 아밀로이드 침착의 연령별 빈도.

처의 신경질로 퍼져(stage III), 점차 상층방으로 진행되어(stage IV), 대부분의 신경질을 포함하게 된다(stage VI).

이러한 아밀로이드 침착과 NFTs가 비교적 젊은 연령에도 나타나는 것은 알츠하이머병이 연령과 관계(age-related) 있는 것이지, 연령에 의하지는(age-dependent) 않는다는 것을 알려준다. Stage III-IV의 중간 지점에서 알츠하이머의 증상이 나타나는 시기이므로 stage. II-III이 MCI에 해당되는 시기라는 것을 알 수 있다.

Fig. 10에서는 좌측 도표는 stage I, II에서의 neurofibrillary

change (빈 사각형)와 아밀로이드 침착(검은 사각형)의 상대적 빈도를 보여준다. Stage I과 II는 비교적 젊은 사람들에게서도 나타나고 연령이 많을수록 증가한다. 아밀로이드 침착은 neurofibrillary change보다도 훨씬 일찍 나타나는 것으로 보아 이러한 병리학적 변화가 상당히 일찍 시작하며 나중에도 연령이 필수적인 요인은 아니라는 것을 알 수 있다. 우측 도표는 아밀로이드 침착 및 neurofibrillary change의 평균치가 연령에 따라 증가하여 연령이 알츠하이머 병의 위험인자라는 것을 알 수 있다.

그러므로 노화는 MCI나 알츠하이머병과는 전혀 다른 상태이며 MCI와 알츠하이머병은 양적인 차이만 있는 상태로 MCI가 알츠하이머병의 전단계이며 시간이 지나면 알츠하이머병으로 이행된다고 할 수 있다.

## 참고문헌

1. Braak H, Braak H. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age of categories. *Neurobiol. Aging* 1997; 18: 351-7.
2. Green MS, Kaye JA, Ball MJ. The Oregon brain aging study: Neuropathology accompanying healthy aging in the oldest old. *Neurology* 2000; 54: 105-13.
3. Grober E, Dickson D, Sliwinski MJ, Sliwinski H, Buschke M, Katz

- H, et al. Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiol. Aging* 1999; 20: 573-9.
4. Jellinger KA. Clinical validity of Braak staging in the oldest old. *Acta Neuropathol* 2000; 99: 583-4.
5. Kordewer JH, Chu YP, Stebbins GT, Dekosky ST, Cochran EJ, Bennett D, et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2001; 49: 202-13.
6. Peterson RC. Mild cognitive impairment. Neuropathological changes in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Oxford: Oxford Univ Press; 191-204.
7. Peterson RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia* 2000; 15: 93-101.
8. Riley KP, Snowden DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the nun study. *Ann Neurol* 2002; 51: 567-77.
9. Morris JC, Storandt M, Miller JD, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001; 59: 397-405.
10. Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR. "Preclinical" AD revisited. Neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000; 55: 370-6.