

부검으로 확진된 알츠하이머병 1예

한설희 · 이건국* · 양기화† · 장순환*

충북대학교 의과대학 신경과학교실
병리학교실*, 국립독성연구소 일반독성부†
은혜의 집‡

Address for correspondence

Seol-Heui Han, M.D.
Department of Neurology, Chungbuk National
University, College of Medicine, 48 Gaesin-
dong, Heungduk-gu, Cheongju 361-763,
Korea
Tel: +82-43-269-6372
Fax: +82-43-276-8929
E-mail: shhan@med.chungbuk.ac.kr

A Case of Alzheimer's Disease; An Autopsy Report

Seol-Heui Han, M.D., Kun-Kuk Lee, M.D.*, Ki-Hwa Yang, M.D.†,
Soun-Hoan Tjang, M.D.‡

Department of Neurology, Pathology*, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju;
Department of General Toxicology†, National Institute of Toxicological Research, House of Grace‡,
Korea

While the clinical diagnostic accuracy of probable Alzheimer's disease (AD) is 87-96 % with a diagnostic sensitivity/specificity of 0.81-0.87, the unequivocal diagnosis of AD rests on histopathological evidence at brain autopsy and/or biopsy. We report here a 92-year-old woman whose clinical presentation suggested a far advanced Alzheimer's disease. Formal neuropsychological evaluations were not applicable due to severe cognitive impairments. With a relatively good general physical condition she could walk with aid during her last days. No focal neurological signs were noted on a detailed examination. Brain MRI revealed a diffuse cortical atrophy with a marked reduction in the hippocampal volume. The brain obtained weighed 780 g. The cerebral hemispheres examined after fixation disclosed moderately severe atrophy in prefrontal and temporal lobes. On coronal section, the hippocampus was likewise severely atrophied, the lateral ventricles were moderately dilated. On microscopic examination, there were numerous senile plaques and neurofibrillary tangles in the neocortices, hippocampus and amygdala, compatible with advanced Alzheimer's disease. In summary, we report the first Korean autopsy-proven case with advanced Alzheimer's disease.

Key Words: Alzheimer's disease, Brain autopsy, Senile plaques, Neurofibrillary tangles

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 진행성의 만성 신경 퇴행 질환으로 기억력저하, 언어능력의 소실 등 인지 기능 장애와 시공간 지각력, 판단력 등의 저하, 이로 인한 일상 생활 능력의 감퇴, 행동장애 등의 임상 특징이 나타난다. 치매를 유발하는 가장 흔한 원인 질환인 AD는 치매 환자의 50-60%를 차지하는데 현재로서는 AD를 확진할 수 있는 임상진단 방법이나 말초지표 검사법이 없다. 따라서 AD를 임상적으로 진단하기 위해 상세한 병력 청취, 이학적 검사, 신경학적 검사, 정신상태 및 신경심리검사, 혈액학적 검사, 심전도 검사, 신경영상 검사 등 포괄적인 검사 방법이 이용된다[1]. 이러한 임상진단 방법에 의해 치료 또는 연구 목적에 합당한 임상 진단이 이루어져 possible AD 또는 probable AD의 진단이 가능하게 된다[2]. 그러나 AD와 유사한 임상적 양상을 나타내는 다양한 질환과의 감별진단 및 AD의 확진을 위해서는 부검 또는 생검에 의한 뇌조직 검사가 반드시 필요하다[3, 4].

저자 등은 최근 심한 인지기능장애, 행동장애를 보여 임상적으로 말기 AD로 의심 되었던 환자가 폐렴 및 급성 신부전으로

사망하여 부검을 시행하였으며 신경병리 검사상 AD로 확진된 예를 경험하여 보고하고자 한다.

증 례

송○○, 여자, 92세

비교적 건강하게 지내던 환자는 약 12년 전부터(양로 시설 입소 3년 전부터) 서서히 기억감퇴가 시작되었다. 집안 살림을 도맡아 하던 환자는 기억장애로 인하여 평소 어려움 없이 하던 집안일을 할 수가 없었으며 점차 앞뒤가 맞지 않는 말을 하여 대화가 어려워졌다. 냉장고 문을 수시로 열고 아무 음식이나 꺼내 먹기도 하고 방향 감각이 저하되어 외출 후 집을 찾지 못하는 일이 잦아졌다. 8년 6개월 전부터는 이름과 고향을 말할 수 있는 정도 이외에는 간단한 단어 몇 마디만 가능하였고 온전한 문장은 이루지 못해 대화가 어려워져서 양로복지 시설에 입소하여 돌보미들의 도움을 받아 일상생활을 유지하였다. 방향 감각이

없어져 집안에서 화장실을 찾지 못하였으며 요실금이 생겼다. 8년 전부터는 거울에 비친 자신의 모습을 알아보지 못하고 화를 내고 심한 욕을 하기도하는 'picture sign'이 나타났다. 가족의 얼굴을 알아보지 못하였으며 과거 기억도 전혀 하지 못하는 상태였으나 자신의 이름을 말할 수 있었다. 7년 전부터는 '손을 드세요'라는 간단한 지시사항도 이해하지 못하였으며 식사 때 수저를 사용할 수가 없어 도움이 필요하였다. 6년 전부터는 의미 있는 단어는 완전히 소실되었으나 기분이 좋지 않거나 부정적인 느낌이 들 때 '지랄하네'라는 한마디 욕설을 내뱉었으며 이는 사망 1년 전까지 유지되었다. 4년 전부터 보폭이 좁아지고 걸음 걸이가 불안정하여 중심이 앞으로 쏠려 종종걸음을 하였다 (festinating gait). 2년 전부터는 전신쇠약 때문에 걸음 걸이가 힘들어졌으며 단단한 음식을 씹어 삼키기가 어려워졌고 사래가 잘 들어 흡인성 폐렴이 반복되었다. 충분한 영양공급에도 불구하고 체중감소가 심했으며 1년 전부터는 전신적 합병증세가 반

복되어 나타났고 움직임도 적어 앉아서 조는 시간이 많아졌다. 그러나 사망 수일 전까지 부축을 받아 걸음걸이가 가능하였다. 식욕부진과 흡인성 폐렴으로 전신상태가 악화되어 보존적 치료를 위해 입원하였고 뇌자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)이 시행되었다(Fig. 1). 고열과 땀노가 발생하였고 입원 2일째 폐렴과 신부전이 악화되어 사망하였다. 사망 8시간 후에 부검이 시행되었다.

부검소견

사망후 부검은 8시간만에 시행되었다. 대뇌, 소뇌 및 뇌간을 포함하는 총뇌중량은 780 g으로 매우 작았다. 중성 포르말린에 2주간 고정된 다음 육안검사를 시행하였다. 우측 대뇌반구의 무게는 342 g이었으며, 좌우 소뇌는 103 g으로서 대뇌:소뇌의 무게비는 6.6:1이었다. 대뇌의 이량은 전전두엽과 측두엽 그리고

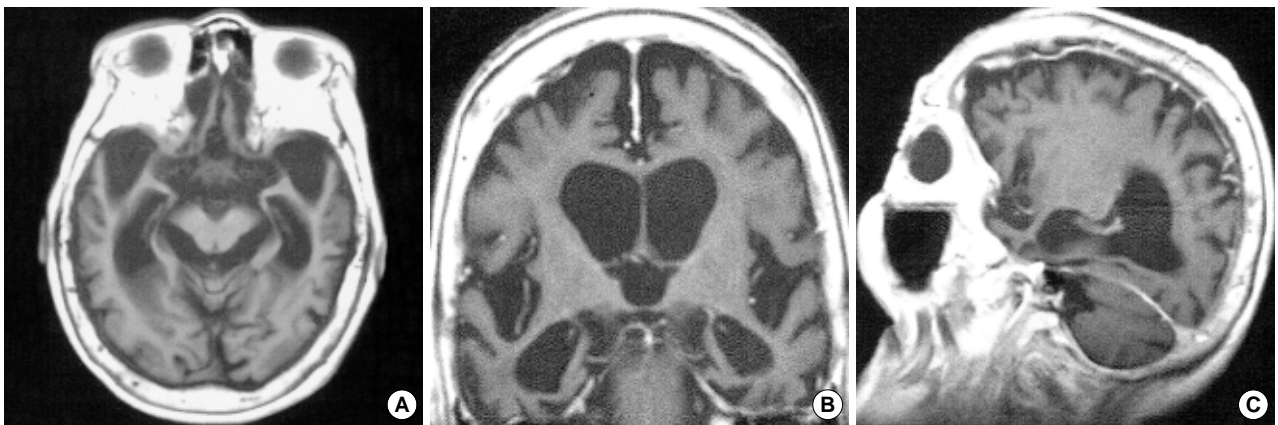


Fig. 1. T1-weighted axial (A), coronal (B) and sagittal (C) MR images showing marked hippocampal and cortical atrophies with moderately dilated ventricles.

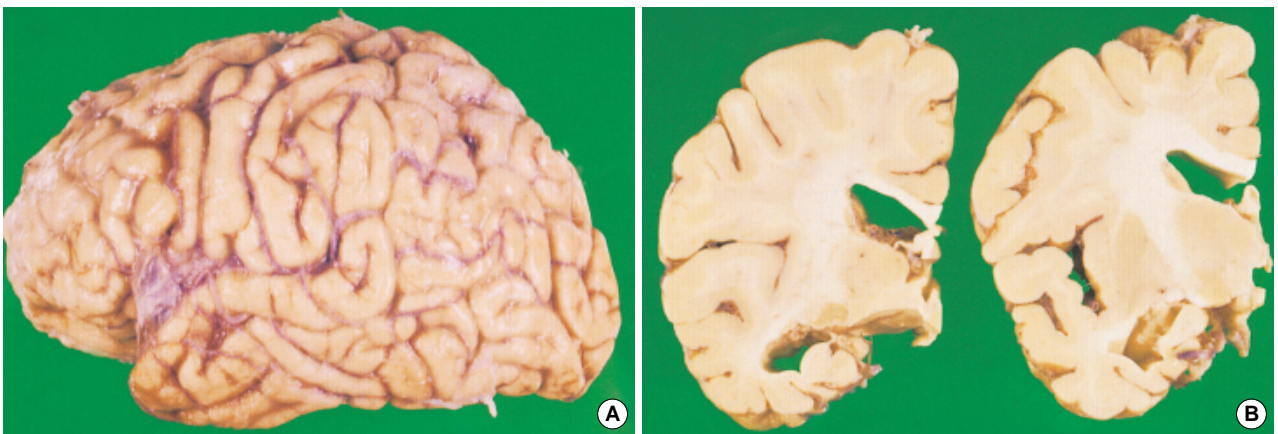


Fig. 2. A: Lateral aspect of left cerebral hemisphere discloses moderately severe gyral atrophy in the prefrontal and temporal lobes and mild atrophy in the parietal lobe. B: Coronal sections at the level of the thalamus show moderate dilatation of the lateral ventricle and markedly reduced volume of the hippocampus.

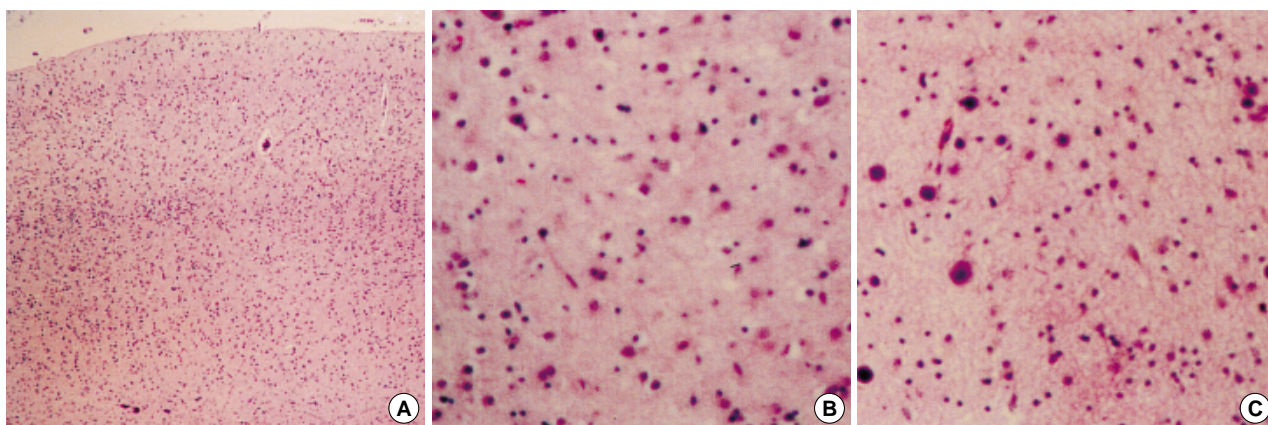


Fig. 3. Photomicrograph discloses moderate loss of pyramidal cells with astrogliosis in temporal cortex (A). Higher power magnification of layer II-III (B), and corpora amylacea in layer I (C).

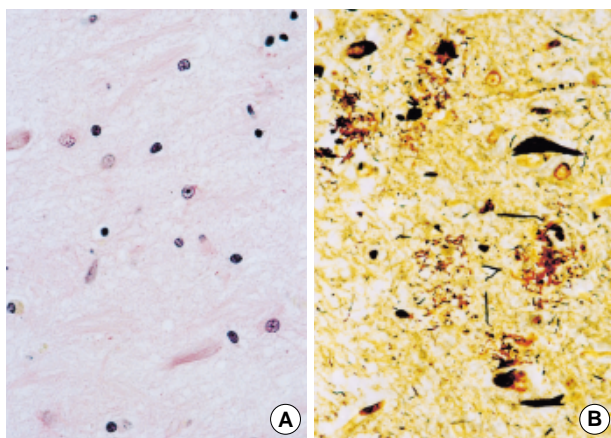


Fig. 4. Photomicrograph of the hippocampal CA1 region discloses marked loss of pyramidal cells and numerous ghost tangles (H&E staining, magnification, $\times 400$) (A). Bielschowsky silver stain shows a few neurofibrillary tangles in the remaining pyramidal cells and ghost tangles and senile plaques (Magnification, $\times 400$) (B).

두정엽에서 중등도 이상의 위축을 보였으나 후전두엽과 후두엽에서는 위축이 관찰되지 않았다(Fig. 2A). 관상면을 따라서 연속절단을 하였더니 측뇌실이 중등도의 확장을 보였다. 해마의 위축이 현저하였다(Fig. 2B). 중뇌의 흑질이 경도의 변성을 보였으며 청반이 중등도의 변성을 보이는 이외에 특이한 육안 소견을 볼 수 없었다.

현미경검사에서 전전두엽과 두정엽의 피질에서 중등도의 신경세포의 소실이 별세포증가증을 동반하여 나타나고 있었다. 측두엽 특히 해마방회 인접의 피질에서는 심한 신경세포의 소실을 보였다(Fig. 3). 편도 역시 심한 별세포증가증을 동반하는 변성을 보이고 있었으며, 해마의 CA1부위에서는 신경세포의 대부분이 소실되어 있으며 뚜렷한 별세포증가를 보였다. 나머지 부위에서도 상당한 신경세포의 소실이 관찰되었다. Bielschowsky 도염색에서는 전두엽과 측두엽에서 다량의 노인반과 신경섬유농축체를 보이고 있었다(Fig. 4). 대뇌 신피질에서 관찰되는 노인반은 축삭조각들이나 아밀로이드물질들의 형태가 애매한 소진

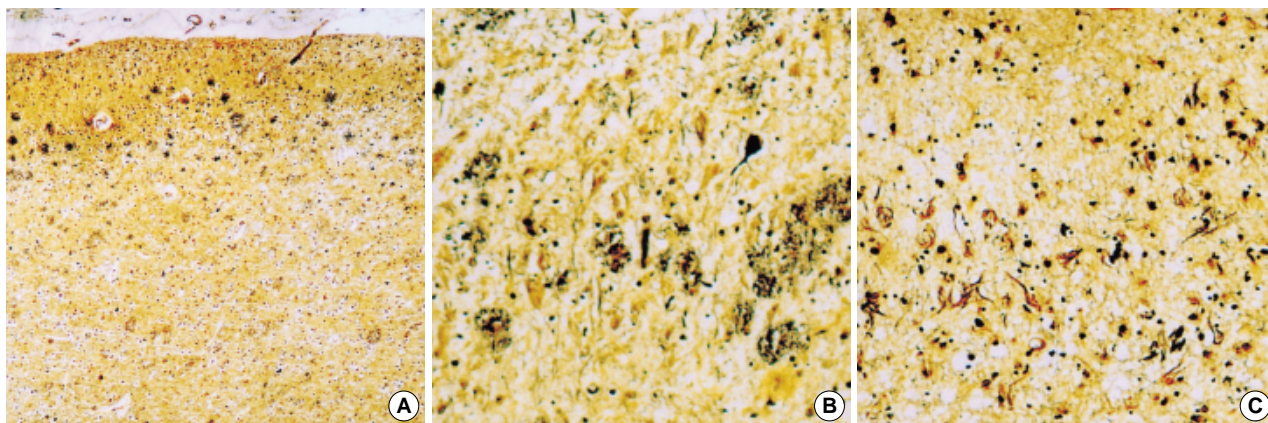


Fig. 5. Bielschowsky silver stain of the temporal cortex discloses numerous senile plaques mainly in the upper region (A). Higher power magnification of layer II of the temporal cortex (B) shows numerous neuritic plaques. Higher power magnification of layer II of the frontal cortex (C) shows some burnt out senile plaques (Original magnifications, A: $\times 400$; B, C: $\times 100$).

된 형태(burnt-out plaque)였다. 특히 이러한 형태의 노인반이 신피질의 상부에서 주로 관찰되었다. 해마의 CA1부위에서도 다량의 노인반과 신경섬유농축체가 관찰되는데 신경섬유농축체의 대부분은 유령형(ghost form)이었다. 나머지부위에서는 소량의 노인반과 신경섬유농축체가 관찰되었다. 편도와 신피질(pyri-form cortex)에서도 다량의 노인반과 신경섬유농축체가 관찰되었으며, 노인반은 축삭형(neuritic form)이었다. 후두엽에서 채취한 조직편을 대상으로 A β ₁₋₄₀에 대한 항체를 이용하여 시행한 면역염색에서는 과립상의 양성반응이 아밀로이드형의 노인반에서 관찰되었다(Fig. 5). 창백핵에 위치하는 소동맥의 벽에 칼슘과립이 심하게 침착되어 있는 이외의 기저핵의 변화는 없었다. Meynert 기저핵의 신경세포들이 중등도의 소실을 보이고 있으며 별세포의 침윤이 동반되어 있었다.

상당부의 대뇌 백질에 위치하는 소동맥의 벽이 두터워져 있으며 유리모양의 변성을 보이고 있으며, 주위에 헤모시테린을 함유하는 대식세포의 침윤이 관찰되고 있어 소동맥경화증이 동반된 것으로 판단되었다. 중뇌 흑질의 색소성신경세포들이 중등도의 소실을 보이고 있으며, 청반에서도 중등도 이상의 소실이 관찰되었다. 청반에서는 남아 있는 색소성 신경세포 가운데 하나의 세포질에서 Lewy소체가 관찰되었으며, 신경섬유농축체를 함유하고 있는 세포도 있었다. 그밖에 측두엽과 뇌실 주변에 아밀로이드소체가 다수 관찰되었는데 이들은 PAS염색에 강한 양성반응을 보였다. 또한 신피질에 잔존하고 있는 신경세포 가운데는 세포질에 갈색의 과립을 함유한 것들이 있었는데, 이러한 소견은 가령에 따른 변화로 사료되었다.

이상의 노인반과 신경섬유농축체를 동반하는 신경세포의 소실이 신피질과 편도 그리고 해마 등에서 관찰되는 소견은 환자의 연령을 고려하여도 중증의 AD의 병리소견에 합당한 것으로 판단되었다.

고 찰

치매의 임상진단 및 치료 그리고 병리적 연구가 활발히 시행되고 있는 치매연구소에서 probable AD 환자를 종적으로 추시 관찰하여 부검을 시행한 연구에 의하면 AD의 임상진단과 병리진단이 85-90% 일치한다[5, 6]. 그러나 실제 임상에서 초기 단계의 AD 환자의 경우 치매의 임상진단을 정확히 내리기가 쉽지 않다. 물론 치매가 진행하여 전형적인 임상 양상을 나타내고 본 증례에서 처럼 신경영상 검사상 뇌혈관병증의 변화 없이 미만성의 뇌위축이 관찰되는 경우 AD의 진단은 용이해진다. 본 증례의 환자는 치매의 말기로 일상생활이 전적으로 타인에게 의존되고 어떠한 의사소통도 불가능하여 CDR 5, GDS 7에 해당하였다.

본 증례에서 처럼 AD 환자의 뇌에서는 육안적으로 대뇌 신피질과 해마 편도 등의 위축과 이에 따른 측뇌실의 확장(hydro-

cephalus ex vacuo)을 관찰할 수 있다. 물론 이러한 변화는 병증의 진행 정도와 어느 정도는 연관을 가진다. AD 환자에서의 퇴행성 변화는 주로 대뇌에 국한되어 나타나며 소뇌에서는 특별한 변화가 관찰되지 않기 때문에 대뇌의 위축에 따른 무게의 변화를 확인하는데 대뇌:소뇌의 무게비를 이용할 수 있다. 정상인에서는 무게비가 8-9:1인데, AD 환자에서는 이 비율이 감소하는 것을 볼 수 있다. 본 증례의 경우 이 비율이 6.6:1로서 대뇌 위축이 상당히 진행되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 AD환자의 뇌에서 관찰되는 육안적인 변화는 일관성 있게 나타나는 것도 아니고 진단적이지도 않다. 따라서 AD의 확진은 Alois Alzheimer 자신이 처음 기술했던 조직학적 변화의 정도에 의존하게 된다. 현미경적으로는 대뇌 신피질과 편도 그리고 해마 등에서 관찰되는 노인반(senile plaque, SP)과 신경섬유농축체(neurofibrillary tangle, NFT)가 특징적인 소견이며, 그밖에도 이 부위와 Meynert 기저핵 등에서 관찰되는 신경세포의 소실, 혈관벽에 아밀로이드가 침착되는 아밀로이드혈관증 등을 부수적으로 관찰할 수 있다[7]. SP는 세포 외에 축적되며 미만성노인반(diffuse plaque)과 신경염성노인반(neuritic plaque) 두 가지 형태로 대별할 수 있는데 전자의 경우 A β ₁₋₄₀ 면역염색에 양성을 나타내며 신경염증성 반응을 거의 동반하지 않는다. neuritic plaque의 경우 아밀로이드섬유질이 축적되며 아밀로이드핵을 중심으로 비정상적으로 비후된 축삭과 수상돌기(neurite)가 방사형으로 배열되어 직경 약 30 μ m의 특징적인 구형병변(spherical lesion)을 이룬다[8, 9]. 이 neuritic plaque은 흔히 정상교세포나 마이크로글리아에 의해 둘러 싸이며 A β ₁₋₄₀ 이외에 tau, growth associated protein (GAP43), α -1-antitrypsin, apolipoprotein E, glycosaminoglycan과 같은 단백질과 acetylcholine을 포함한 신경전달물질 면역염색에도 반응을 나타낸다[10].

NFT는 paired helical filament로 구성되어 있으며 세포체 및 apical dendrite를 채우고 있는데 주로 크기가 큰 원추세포에서 관찰된다. 이러한 AD의 고전적인 병리적 표지자 이외에 해마의 원추세포에서는 과립을 함유한 작은 공포체가 관찰되는데 이를 'granulovacuolar degeneration'이라 하며, 이 원추세포 주위에 봉모양사상체(rod-like filaments)가 관찰되기도 하는데 이를 Hirano body라 한다.

그러나 SP나 NFT를 포함한 다양한 병리적 변화가 AD에서 흔히 관찰되지만, AD에서만 특이하게 관찰되는 것이 아니고, 정상적인 가령을 포함하는 다양한 퇴행성 신경질환에서도 관찰되기 때문에[11] AD를 병리학적으로 진단하기 위한 진단 기준이 발전되어 왔다[4, 12-14].

특히 본 예처럼 AD의 이환 기간이 길어 질병의 경과가 상당히 진행되어 있는 경우, 신경세포의 소실이 심하고 정상교세포의 증가가 현저하며 관찰되는 노인반도 미만성 보다는 주로 neuritic plaque 형태로 나타난다. 또한 대뇌피질에서의 변화가 심해져서 Bielschowsky 도염색에서 소진된 노인반이나 유령

형의 신경섬유농축체의 존재를 규명하는 것이 쉽지 않은 경우도 있다.

결 론

저자 등은 최근 심한 인지기능장애, 행동장애를 보여 임상적으로 말기 AD로 의심 되었던 환자가 폐렴 및 급성 신부전으로 사망하여 부검을 시행하였으며 신경병리조직 검사상 AD로 확진된 예를 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Morris JC, McKeel JW, Fulling K, Torack RM, Berg L. *Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer disease. Ann. Neurol.* 1988; 24: 17-22.
2. 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: 93-4.
3. Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol.* 1991; 82: 239-59.
4. *The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer Association and National Institute on Aging on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of the Alzheimer's Disease. Neurobiol Aging* 2001; 19: 109-16.
5. Mendez M, Mastri AR, Sung JH, Frey WH. *Clinically diagnosed Alzheimer disease: neuropathologic findings in 650 cases. Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1992; 6: 35-43.
6. Klatka LA, Schiffer RB, Powers JM, Kazee AM. *Incorrect diagnosis of Alzheimer disease: a clinicopathologic study. Arch. Neurol.* 1996; 53: 35-42.
7. 양기화. 제 9장 노화와 치매, 이민철. 지제근. *신경병리학 제 2판*, 전 남대학교 출판부, 1999; 282-300.
8. Schmidt ML, DiDario AG, Lee VM, Trojanowski JQ. *An extensive network of PHF tau-rich dystrophic neurites permeates neocortex and nearly all neuritic and diffuse amyloid plaques in Alzheimer disease. FEBS Lett* 1994; 344: 69-73.
9. Mirra SS, Gearing M, McKeel DW Jr, Crain BJ, Hughes JP, van Belle G, Heyman A. *Interlaboratory comparison of neuropathology assessments in Alzheimer's disease: a study of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). J Neuropathol Exp Neuro.* 1994; 53: 303-15.
10. Kalaria RN. *The immunopathology of Alzheimer's disease and some related disorders. Brain Pathol.* 1993; 3: 333-47.
11. Cummings JL, Benson DF. *Dementia. A clinical approach. 2nd ed. Boston; Butterworth-Heinemann* 1992; 45-75.
12. Khachaturian ZS. *Diagnosis of Alzheimer's disease. Arch Neurol* 1985; 42: 1097-105.
13. Tierney MC, Fischer RH, Lewis AJ, Zoritto ML, Snow WG, Reid DW, et al. *The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: a clinicopathologic study of 57 cases. Neurology* 1988; 38: 359-64.
14. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumk SM, Crain BJ, Brownlee LM, 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.