

## 임상적으로 진단된 알츠하이머병의 부검 결과

이화여자대학교 의과대학 내과학교실 신경내과  
최 경 규

= Abstract =

### Autopsy Results of Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease

Kyoung Gyu Choi

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Woman's University*

Eight hundred and eighty four autopsy brains from patients with clinically diagnosed Alzheimer's disease were examined pathologically. Six hundred ninety eight (79.96%) of the 884 cases fulfilled histological criteria for Alzheimer's disease, with or without additional findings, such as substantia nigral degeneration, cerebellar degeneration, Parkinson's disease or cerebral infarcts. One hundred and eighty six cases (20.04%) were diagnosed as other neurodegenerative disease such as Parkinson's disease, non-specific cortical degeneration or Pick's disease. Degenerative changes in the substantia nigra were common in patients with Alzheimer's disease than has been reported for the general aged population. Brain atrophy was severer in presenile type of Alzheimer's disease than in senile type of Alzheimer's disease.

### 서 론

식생활이 개선되고 의학이 발달하여 인간의 수명이 길어지면서 과거 수명이 짧았던 시대에는 경험해보지 못했던 여러가지 유형의 질병들이 나타나고 있다. 중장년층에서는 주로 당뇨병, 심장 질환을 위시한 대사성 및 혈관성 질환이 대표적이라고 할 수 있고 노년층에서는 여러가지 신경계의 퇴행성 질환이 급격하게 증가하는 추세이다. 특히 신경계의 퇴행성 질환들은 비교적 근래에 하나의 질환군으로 인식되기 시작하여 의학적으로 뿐만이 아니라 사회적으로도 관심의 대상이 되고있다. 이러한 경향은 구미 선진국에서는 이미 10여년 전부터 뚜렷하게 나타나기 시작하여 이미 사회문제화 된지 오래 되었고 우리나라에도 정확한 통계는

나와있지는 않지만 최근에 이러한 환자들이 주위에서 드물지 않게 발견되어 이에대한 기초적 조사 및 의학적인 관점에서의 접근과 함께 사회적인 대책이 요구되는 시점에 이르렀다고 할 수 있겠다. 이 중에서도 특히 치매(dementia)를 주된 증상으로 하는 알츠하이머병(Alzheimer's disease)을 위시한 중추신경계의 여러 퇴행성 질환들은 임상적 특징만으로는 진단이 되지 않을 뿐만 아니라 최근에 발달된 여러 방사선학적 영상기술도 진단에 보조적인 역할 외에는 도움을 주지 못하여 생검이나 부검 등을 통한 병리학적인 확인을 통하여서만 확진을 할 수 있어 임상적인 환자의 진료 뿐만 아니라 질환의 원인과 기전에 대한 연구에도 많은 어려움을 주고 있다. 특히 우리나라에서는 부검을 기피하는 사회통념이 일반화되어 있어서 이러한

퇴행성 신경질환에 대해 임상적으로 내려진 진단이 나중에도 확인될 방법이 없어 막연한 추정 외에는 이들에 대한 연구가 거의 이루어지지 못하고 있는 실정이다. 이에 저자는 임상적으로 진단된 알츠하이머병과 이들에 대한 부검에 의한 병리학적 진단과의 비교를 임상적 진단의 정확성 및 문제점과 특징을 파악해 보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

본 연구는 저자가 미네소타대학 신경병리연구소에서 수행한 알츠하이머병에 대한 임상 및 병리학적연구의 일부로, 임상적으로 알츠하이머병으로 진단되었던 환자중 부검을 시행한 884예를 대상으로 하였다. 연구대상은 모두 임상증상 및 신경학적, 검사, 핵자기공명상 및 뇌전산화단층촬영 그리고 Hachinski ischemic score, minimental state examination, 등 신경심리학적 검사를 통해 알츠하이머병으로 진단되었던 환자들이었으며 부검 후 대뇌, 소뇌, 뇌간 및 척수를 적출하여 대뇌는 1cm 간격으로 관상절개 하였고, 소뇌는 0.5cm 간격으로 횡단 및 관상절개, 중뇌 및 뇌교, 연수와 척수는 0.3~0.4cm 간격으로 횡단절개하였다. 이들 중추신경계 구조를 절개 후 육안적으로 정상이 아닌 부위들과 전두엽(frontal lobe), 측두엽(temporal lobe), 두정엽(parietal lobe), 후두엽(occipital lobe), 편도(amygdala), 해마(hippocampus), 시상(thalamus), 선조체(striatum), 중뇌(midbrain)의 흑질(substantia nigra)부위, 뇌교(pons)의 locus ceruleus 부위, 연수(medulla)의 하감람핵(inferior olivary nucleus) 부위, 경수(cervical cord)와 흉수 및 요수 부위에서 각각 조직을 떼어낸 후 6 $\mu$  두께의 절편을 만들어 현미경으로 조직학적 검사를 시행하였다. 이들 조직 모두에서 H & E(hematoxyline and osin), modified Bilschowsky silver stain을 하였으며 필요시 다른 특수염색을 하였다. 알츠하이머병의 진단기준은 현미경소견상 1) 50세 이하인 경우 대뇌신피질(neocortex)의 어느 부위에서든지 senile plaque와 neurofibrillary tangle이 2~5개/mm<sup>2</sup> 보일때, 2) 51~65세 이하의 경우는 약간의 neurofibrillary tangle과 senile plaque이 8개이상/mm<sup>2</sup> 일때, 3) 66~75세 이하인 경우는 약간의 neurofibrillary tangle과 senile

plaque이 10개이상/mm<sup>2</sup> 일때 4) 75세가 넘는 환자의 경우는 senile plaque이 15개이상/mm<sup>2</sup> 일때로 하였다<sup>1)</sup>.

파킨슨병의 조직학적진단은 흑질에서 pigmented neuron의 소실과 gliosis의 소견이 뚜렷하고 남아 있는 신경원에 Lewy body가 관찰된 경우로 하였고 흑질의 뚜렷한 변화 없이 Lewy body만 발견된 경우가 흑질의 퇴행성변화는 있었으나 Lewy body는 관찰되지 않은 경우는 제외하였다. 대뇌피질의 퇴행성변화는 같은 연령층의 정상인보다 심하였으나 senile plaque나 neurofibrillary tangle은 보이지 않았던 경우는 NCD(nonspecific cortical degeneration : 비특이성 대뇌피질의 퇴행성변화)로 분류하였다.

## 결 과

임상적으로 진단된 알츠하이머병 884례의 부검 결과는 알츠하이머병이 698례로 약 79.96% 였으며 파킨슨병(Parkinson's disease)이 53례(6.00%), 비특이성 대뇌피질의 퇴행성변화(NCD, nonspecific cortical degeneration)가 45례(5.09%), 노인성변화가 21례(2.38%), Pick's disease와 동맥경화증의 변화만 있었던 예가 각각 13례(1.47%), 뇌경색이 12례(1.36%) 그리고 다발성뇌경색에 의한 치매(MID, Multi-infarct dementia)가 5례 등이었다. 알츠하이머병으로확인된 698례중 알츠하이머의 병리소견과 뇌경색이 동반되었던 경우가 124례(17.77%)였고 파킨슨병의 병리소견이 함께 있었던 경우가 93례(13.32%)였으며 4례의 NCD와 각 2례의 progressive supranuclear palsy(PSP)와 흑질에서의 Lewy body 소견이 동반되었던 경우, MID와 mulit-system atrophy(MSA), 그리고 Huntington's chorea가 각각 1례에서 동반되었다(Table 1).

대상례 884례의 평균 연령은 77.9 $\pm$ 8.01세였고 알츠하이머환자의 평균연령은 79.0 $\pm$ 7.76세였다. 알츠하이머병이 아니었던 환자의 평균 연령은 74.4 $\pm$ 8.01세였는데 이 중 NCD환자는 74.1 $\pm$ 7.77, 파킨슨병 환자는 77.0 $\pm$ 5.71 그리고 Pick's disease의 경우는 72.5 $\pm$ 5.81세였다. 대상례의 평균 뇌무게는 929.7 $\pm$ 175.61g이 었고 알츠하이머환자의 평균 뇌무게는 938.2 $\pm$ 159.6g, NCD는 835.5 $\pm$ 146.81g, 파

**Table 1.** The result of autopsy for clinically diagnosed Alzheimer's disease

Final Diagnosis	Number of cases(%)
Alzheimer's disease	698(79.96)
Alzheimer only	83
Alzheimer with SN degeneration	247
Alzheimer with Cbll degeneration	128
Alzheimer with infarct	124
Alzheimer with Parkinson's disease	93
Alzheimer with hematoma	12
Alzheimer with NCD	4
Alzheimer with PSP	2
Alzheimer with Lewy body	2
Alzheimer with Huntington's disease	1
Alzheimer with MSA	1
Parkinson's disease	53( 6.00)
NCD	45( 5.09)
Senile change or normal	21( 2.38)
Pick's disease	13( 1.47)
Atherosclerosis	13( 1.47)
Infarct	12( 1.36)
MID	5
JCD	4
Huntington's disease	4
PSP	4
MSA	3
DLD	2
Tumor	1
White matter degeneration	1
Temporal lobe degeneration	1
Trauma	1
Neurofibrillary tangle	1
MS	1
Total	884

SN : substantia nigra, Cbll : cerebellum, NCD : non-specific cortical degeneration, PSP : progressive supranuclear palsy, MSA : multi-system atrophy, MID : multi-infarct dementia, JCD : Jacob-Creutzfeldt disease, DLD : diffuse Lewy body disease, MS : multiple sclerosis.

킨슨환자는  $1018.3 \pm 172.00g$ , Pick's disease의 경우는  $641.7 \pm 101.85g$ 이었다. 알츠하이머 환자를 senile plaque와 neurofibrillary tangle의 정도에 따라 다시 mild, moderate, moderately severe, severe로 구분했을때의 평균연령과 뇌의 무게는 표와 같다(Table

**Table 2.** Average age and brain weight of Alzheimer's disease and Non-Alzheimer's disease

	Age	Brain weight(g)
Alzheimer's disease	$77.9 \pm 8.01$	$929.7 \pm 175.61$
Mild Alzheimer's	$79.4 \pm 6.06$	$1038.6 \pm 107.64$
Moderate Alzheimer's	$78.9 \pm 7.69$	$995.0 \pm 184.63$
Mod severe Alzheimer's	$78.4 \pm 8.35$	$958.9 \pm 183.10$
Severe Alzheimer's	$79.5 \pm 7.80$	$897.0 \pm 142.32$
Non-Alzheimer's diseases	$79.0 \pm 7.76$	$938.2 \pm 159.60$
NCD	$74.1 \pm 7.77$	$835.0 \pm 146.81$
Parkinson's diseases	$77.0 \pm 5.71$	$1018.3 \pm 172.00$
Pick's diseases	$72.5 \pm 5.81$	$641.7 \pm 101.84$
Total	$77.9 \pm 8.01$	$929.7 \pm 175.61$

**Table 3.** Brain weight of Alzheimer's disease by age groups

Age(yr)	Brain weight(g)	Cases
~59	$777.5 \pm 116.70$	11
60~69	$983.7 \pm 148.92$	74
70~79	$950.8 \pm 186.67$	257
80~89	$939.5 \pm 137.53$	315
90~	$851.3 \pm 123.04$	41

2).

알츠하이머로 확인된 환자 698례를 연령별로 분류해 보면 59세 이하의 경우 뇌의 평균 무게가  $777.5 \pm 116.70g$  이었고, 60세에서 69세까지는  $983.7 \pm 148.92g$  70세에서 79세까지는  $950.8 \pm 186.67g$ , 80세에서 89세까지는  $939.5 \pm 137.53g$ , 90세 이상은  $851.3 \pm 123.04g$  이었다(Table 3).

## 고 안

현대의 발달된 여러가지 진단방법에도 불구하고 알츠하이머병을 비롯한 중추신경계의 퇴행성질환들은 조직학적 변화를 확인하기 전에는 확진이 거의 불가능한 상태이고 단지 임상적인 추정만 할 수 있을 뿐이다. 물론 이 질환군들은 환자의 증상이 발현되었을 당시에 진단을 가능하게하기 위하여 신경심리학적검사, 진단된 영상진단방법, 전기생리학적방법이나 신경전달물질을 비롯한 생물학적 또는 화학적 표식자들을 발견하기 위한 노력이 진행되고 있지만 아직도 많은 제한을 가지고 있고 또 이러한 첨단의학기술을 동원하더라도 그 정확

도에는 문제점이 있는 것이 사실이라고 할 수 있다.

환자에 대한 이학적 및 신경학적 검사와 일반적으로 시행하는 혈액 및 생화학적 검사 등에 의해 알츠하이머병을 위시한 중추신경계의 퇴행성 질환의 의심되면 임상적으로 신경심리학적 검사를 하게 되는데 가장 기초적인 검사로는 Mini-Mental State Examination(MMSE)<sup>2)</sup>를 들 수 있다. 이 MMSE는 특정한 질환을 진단하기에는 부족한 점이 많다고 할 수 있지만 검사시간이 10~15분 전후로 다른 검사에 비해 매우 짧아 다음 단계의 검사를 위한 방법으로 널리 사용되고 있으며 약 93%의 sensitivity와 80% 정도의 specificity가 있는 것으로 알려져 있다. 그 외에 이용되는 검사방법으로는 New Adult Reading Test(NART)<sup>3)</sup>가 있다. 이러한 기초적인 검사 후에 치매를 좀 더 정확히 진단하기 위한 검사방법으로는 DSM-III와 ICD-10, Geriatric Mental State Examination(GMS)<sup>4)</sup>와 Comprehensive Assessment and Referral Evaluation(CARE)<sup>5)</sup> 그리고 CAMDEX<sup>6)</sup> 등이 있는데 이들은 앞의 MMSE나 NART에 비해서는 초기의 치매증상도 발견할 수 있는 등 정확도에서 앞서 있으나 검사시간이 너무 많이 걸리며 동시에 단순한 치매증상이 있다는 것만 알 수 있을 뿐 알츠하이머병을 진단하기는 힘들다는 단점이 있다. 그 후에도 알츠하이머병을 진단하기 위한 여러가지 신경심리학적 검사방법이 고안되어 발표되었지만<sup>7)</sup> 지금까지의 연구보고에 의하면 만족할만한 결과는 나오지 않고 있다.

최근에 보고된 결과에 의하면 이러한 검사방법을 통하여 임상적으로 진단된 알츠하이머 환자의 경우 부검후 조직학적 검사를 시행한 결과 약 87%에서 알츠하이머병으로 확인이 되었고 나머지는 파킨슨 병, 혈관성 치매, Pick's disease 또는 progressive supranuclear palsy이거나 비특이성 대뇌피질의 퇴행성 질환으로 밝혀졌고 드물게는 단순한 노인성 변화 이외에는 병변이 없었던 경우도 있었다고 한다<sup>8)</sup>. 알츠하이머병의 진단에는 알츠하이머 질환의 병리학적으로 특이인 senile plaque나 neurofibrillary tangle의 존재가 필수적이라고 할 수 있으나 치매 등의 알츠하이머병에 특이적인 증상이 전혀 없었던 노인의 부검 결과에서도 이러한 senile plaque나 neurofibrillary tangle이 드물지만 나타나는 것으로 보아 병리학적으로 소견만으로도 이 질환을 진단하는 데에는

무리가 있는 것으로 생각된다. 본 연구에서도 비특이적인 대뇌피질의 퇴행성 변화만 있었던 NCD이거나 아무런 조직학적 변화를 발견할 수 없었던 예가 7.41%였고 임상적으로 알츠하이머병으로 진단되지 않아 연구대상에는 포함되지 않았던 60세 이상 부검례의 약 2~3%에서 정도의 차이는 있었지만 senile plaque나 neurofibrillary tangle을 발견할 수 있었으며 다른 연구자도 이와 비슷한 보고를 하고 있다<sup>9)</sup>. 따라서 어느 정도의 senile plaque나 neurofibrillary tangle이 관찰될 때 병리학적으로 Alzheimer's disease라고 진단을 내릴 수 있느냐 하는 기준이 문제가 될 수 있는데 이의 기준에는 여러 제안이 있었으나 본 논문에서는 Khachaturian의 기준<sup>1)</sup>을 적용하였다. 이상의 이미 보고된 연구와 본 연구의 결과에 의하면 Alzheimer's disease의 진단은 임상적 진단이나 병리학적 진단 단독으로 확진을 할 수가 없고 이 두가지 진단 기준을 모두 만족시킬 때에야 가능할 것으로 생각된다.

본 연구결과에는 흥미있었던 것은 알츠하이머 환자의 평균 연령이 79.0±7.76세 이었던 데 비해 NCD와 Pick's disease 환자는 각각 74.1±7.77세와 72.5±5.81세로 비교적 낮은 연령층이었고 뇌의 무게도 알츠하이머 환자는 938.2±159.60g 이었던 데 비해 NCD 환자는 835.0±146.81g 특히 Pick's disease 환자의 경우에는 641.7±101.84g으로 대뇌의 위축이 현저하게 나타난 것이다.

알츠하이머 환자를 현미경 소견에 의한 분류한 결과는 (Table 2) 병리학적으로 병변의 정도와 뇌의 무게에는 의미있는 차이는 없었다. 또 알츠하이머 환자를 연령별로 분류하였을 때 60세 이상의 환자에서는 연령이 증가함에 따라 뇌의 무게가 감소하여 뇌의 위축이 연령에 따라 심해져가는 것을 알 수 있었는데 59세 이하의 환자에서는 뇌의 무게가 777.5±116.70g으로 오히려 다른 연령군에 비해 현저히 적어 Alzheimer가 기술했던 소위 presenile dementia of Alzheimer disease와는 적어도 뇌 위축의 진행속도나 병리학적으로 소견의 정도에서 상이하다는 것을 추론할 수 있었다.

최근에 Alzheimer disease 환자는 증가하면서 사회적인 주목을 받기 시작하고 또 CT scan, MRI scan,

single photon emission tomography(SPET) 및 positron emission tomography(PET) 등 진단기술의 발달로 이 질환을 조기진단하기 위하여 많은 연구가 진행되고 있고 발표도 많이 되었지만<sup>10-12)</sup> 그 정확성이나 다른 질환과의 감별하는 데 있어서 아직 많은 문제점이 있고, 더군다나 원인이 아직 밝혀져 있지 않고 진단이 되어도 만족할만한 치료법이 개발되어 있지 않은 실정이라 여러 방법에서의 다각적인 접근을 통한 연구가 요청된다고 하겠다. 구미를 비롯한 여러 선진국에서는 이러한 기초적인 연구와 함께 역학적인 연구가 활발하게 진행되고 보고되어 있으나<sup>13-18)</sup> 우리나라에서는 아직 이에 대한 연구가 진행되고 있지 않아 머지않은 장래에 빈번하게 발생할 할츠하이머병을 위시한 뇌의 퇴행성 질환들에 대한 의학적 및 사회적 대책이 필요하다고 생각된다.

## 결 론

저자는 임상적으로 진단된 알츠하이머환자 884례의 뇌를 검사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 뇌의 부검 후 병리학적으로 알츠하이머병이 확인된 예는 698례로 79.9%였다.
- 2) 알츠하이머환자보다 Pick's disease와 NCD 환자에서 뇌의 위축이 더 심하였다.
- 3) Presenile type의 Alzheimer's disease에서 senile type 보다 뇌의 위축이 현저하였다.

## References

- 1) Khachaturian ZS : *Diagnosis of Alzheimer's disease. Arch Neurol* 1985 ; 42 : 1097-1105
- 2) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : "Mini-Mental State" A practical method for grading and cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975 ; 12 : 189-198
- 3) Nelson H, o'Connell A : *Dementia : the estimation of premorbid intelligence levels using the new adult reading test. Cortex* 1978 ; 1 : 234-244
- 4) Copeland JR, Kelleher MJ, Kellett JM, Gourlay AJ : *A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly : the Geriatric Mental State Schedule. Psychol*

*Med* 1976 ; 6 : 439-449

- 5) Gurland B, Kuriansky J, Sharpe L, Simon R, Stiller P, Birkett P : *The comprehensive assessment and referral(CARE)-rationale, development and reliability. Internation J Aging and Human Development* 1977-1978 ; 8 : 1, 9-42
- 6) Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verman S, Goddard R : *CAMDEX A Standard Instrument for the Diagnosis of Mental Disorder in the elderly and special reference to the Early Detection of Dementia. Brit J Psychiat* 1986 ; 149 : 698-809
- 7) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Kaitzman MD, Price D, Stadlan EM : *Clinical diagnosis of Alzheimer disease : Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's disease. Neurology* 1984 ; 34 : 939-944
- 8) Joachim CL, Morris JH, BM, BCh, DPhil, Selkoe DJ : *Clinically diagnosed Alzheimer's disease : Autopsy results in 150 cases. Ann Neurol* 1988 ; 24 : 50-56
- 9) Tomlinson BE, Blessed G, Roth M : *Observations on the brains of nondemented old people. J Neurol Sci* 1968 ; 7 : 331-356
- 10) Bonte F, Ross E, Chehabi H, Devous M : *SPECT study of regional blood flow in Alzheimer's disease. J Comput Assist Tomogr* 1986 ; 10 : 579-583
- 11) Foster N, Chase T, Fedio P, Patronas N, Brooks R, Di Chiro G : *Alzheimer's disease : focal cortical changes shown by PET. Neurology* 1983 ; 33 : 961-965
- 12) Burns A, Philpot MP, Costa DC, Ell PJ, Levy R : *The investigation of Alzheimer's disease with single photon emission tomography. J Neurol Neurosurg Psychiat* 1989 ; 52 : 248-253
- 13) Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Wienberg T : *Alzheimer's disease : A study of epidemiologic aspects. Ann Neurol* 1984 ; 15 : 335-341
- 14) Jorm AF, Korten AE, Henderson AJ : *The prevalence of dementia : a quantitative integration of the literature. Acta Psychiatr Scand* 1987 ; 465-479
- 15) Huff FJ, Auerbach J, Chakravarti A, Boorer F : *Risk of dementia in relatives of patients with Alzheimer's disease. Neurology* 1988 ; 38 : 786-790

- 16) Broe GA, Henderson AS, Creasy H : *A case control study of Alzheimer's disease in Australia. Neurology* 1990 : 40 : 1698-1707
- 17) Rocca WA, Amaducci LA, Schoenberg B : *Epidemiology of clinically diagnosed Alzheimer's disease. Ann Neurol* 1986 : 19 : 415-424
- 18) Mendez MF, Underwood KL, Zander BA, Mastri AR, Sung JH, Frey II WH : *Risk factors in Alzheimer's disease : A clinicopathologic study. Neurology* 1992 : 42 : 770-775