



임 태 성

아주대학교 의과대학 신경과학교실

Neuropathology of Alzheimer's Disease in the Era of Molecular Imaging

Tae Sung Lim MD, PhD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine

Two major neuropathologic findings of AD are the extracellular deposition of A β peptide and the intracellular aggregation of tau protein. A β deposition occurs as diffuse, focal or stellate deposits. The "classic" neuritic plaques are focal cored deposits surrounded by a corona of neurites which are made of APP (+) and tau (+) terminal axons. Sometimes the accumulation of A β 40 isoform takes place in the walls of capillaries and arteries making cerebral amyloid angiopathy. The progression of these A β deposition follows a specific pattern (Thal amyloid phases). Another important neuropathologic finding of AD is intracellular tau accumulation including neurofibrillary tangles, neuropil threads and corona of neuritic plaques. The progression of tau pathology also follows a stereotyped pattern, from the entorhinal cortex, through the hippocampus, to the isocortex (Braak NFT stages). Recently newly revised National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease was proposed and expected to give new perspectives in neuropathology of preclinical AD. In vivo amyloid and tau imaging are now available and researchers have tried to do in-vivo diagnostic staging with these imaging. Further studies, especially end-of life studies are required to validate clinical usage of molecular diagnostic staging of AD.

Key Words: Alzheimer disease, Neuropathology, Amyloid, Tau, Molecular imaging

서 론

알츠하이머병의 두가지 주요 병리소견은 베타아밀로이드의 세포외 침착과 과인산화된 타우 단백질의 세포내 침착이다. 오랜 기간동안 알츠하이머병의 유일한 확진 방법은 사후 부검을 통한 신경병리학적 진단이었으며, 임상적 진단과 사후 부검을 통한 확정 진단 사이에는 10%부터 많게는 30% 까지도 차이가 발견되고 있었다.¹ 그러나 2004년 아밀로이드

PET이 가능해진 이후 최근에는 타우 PET이 도입되기 시작하면서 분자영상학적 기법을 통해 좀 더 정확한 알츠하이머병의 생전 진단이 가능해지고 있으며 이는 새로운 면역학적 약물의 희망적인 결과들로 이어지고 있다.² 진단적인 바이오마커로서의 기능 외에 신경병리학적 병기 결정 및 치료에 대한 반응으로 보는 바이오마커로서의 기능에 대해선 현재 연구가 진행중이다.

본 저자는 이 원고에서 알츠하이머병의 두가지 주요한 이상단백질의 신경병리소견을 다루고 최근 시도되고 있는 생전의 알츠하이머병 신경병리학적 병기결정 연구(in vivo neuropathological staging of AD)에 대해 알아보기로 한다.

Tae Sung Lim MD, PhD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Ajou University Hospital, 206, World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do, 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5175 Fax: +82-31-219-5178
E-mail: Lts0204@hanmail.net

본 론

1. 베타아밀로이드 침착

알츠하이머병에서 관찰되는 베타아밀로이드 병변은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 첫째로 뇌실질의 세포외부에 발생하는 베타아밀로이드 펩타이드의 침착과 두번째로 소동맥과 모세혈관의 혈관벽에 베타아밀로이드가 쌓여 lobar hemorrhage를 일으키는 아밀로이드 혈관병증이 있다(Fig. 2). 이외에 최근 세포내의 베타아밀로이드의 검출에 대해 형질변환마우스를 통해 많은 연구가 이루어지고 있으나 아직 산발성 알츠하이머병 뇌조직에서의 존재유무 및 검출방법에 대해 논란이 있는 상태이다.³

2. 미만성 침착(Diffuse deposits)

미만성 침착은 베타아밀로이드 펩타이드의 함량이 낮고 크기는 보통 50um~500um 정도로 핵이 있는 베타아밀로이드반(cored plaque)에 비해 크기가 크다. 뇌의 특정 부분에서는 모든 베타아밀로이드병변이 미만성인 부분이 있는데, presubiculum, entorhinal cortex의 internal layer, striatum, molecular layer of cerebellum에서는 각각 다양한 미만성 침착만이 관찰된다. 정상인지기능을 보이는 노인들의 isocortex에서 보이는 미만성 침착에 대해서는 이전의 문헌들에서는 노화과정에서 보이는 현상으로 생각되었으나 새로운 진단기준에서는 isocortex에서 보이는 단 하나의 미만성 침착도 알츠하이머병의 병리로 간주된다.⁴ 이러한 정상인의 미

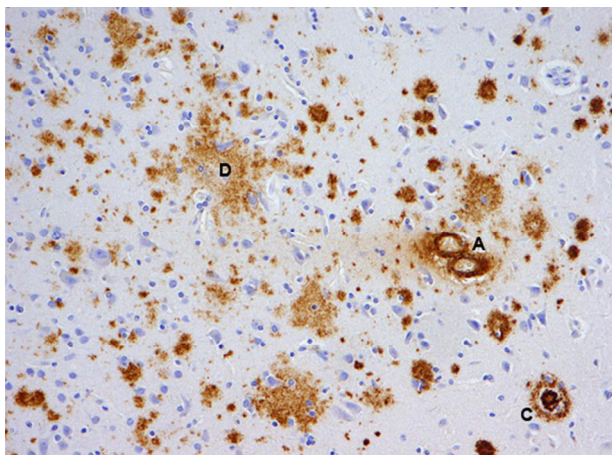


Figure 1. 알츠하이머병 환자의 전두엽의 아밀로이드 침착. D, diffuse plaque; C, cored plaque; A, cerebral amyloid angiopathy

만성 침착은 정상인의 30%정도에서 보이는 PIB PET imaging 양성소견의 원인으로 생각되나 이러한 미만성 침착이 neuritic plaque로 변하여 실제 임상증상을 일으키는 지 여부와 그 소요기간에 대해서는 논란이 있다.⁵

3. 국소적 침착(Focal deposits)

미만성 침착에 비해 국소적 침착(focal deposits)은 더 좁은 영역에 치밀한 구형의 침착을 보이게 되는 병변이다(Fig. 2). 국소적 침착은 core와 neurites의 존재유무에 따라 여러 아형으로 나뉘는데 이 중 가장 임상적으로 유의하고 알츠하이머병의 대표적 병리소견은 neurites로 둘러싸인 cored plaque이고 이를 neuritic plaque라고 부른다. Neuritic plaque의 core부분은 섬유화된 베타아밀로이드로 이루어져 있고 thioflavin S나 congo red 염색에서 양성으로 보인다. Neurites 부분은 크게 구상으로 보다 크게 보이는 APP (+) neurites와 더 얇으며 구불구불하게 보이는 tau (+) neurites로 이루어져 있고 대부분 terminal axon 들로 이루어져 있다. Neuritic plaques는 베타아밀로이드와 타우단백이 동시에 침착되는 중요한 병리소견으로 Neurofibrillary tangle이 없이 단독으로는 관찰되지 않는 것으로 알려져 있다⁶(Fig. 3).

4. 아밀로이드 혈관병증

아밀로이드 혈관병증은 모세혈관과 소동맥의 혈관벽에 베타아밀로이드가 쌓이는 현상을 지칭하며 주로 Aβ40가 쌓인다고 알려져 있다(Fig. 1). 아밀로이드 혈관병증은 알츠하이

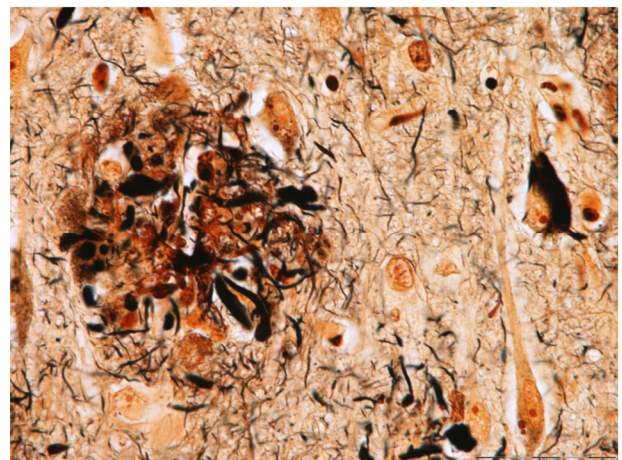


Figure 2. 알츠하이머병의 특징적인 병변들. 좌측: neuritic plaque 우측: neurofibrillary tangle

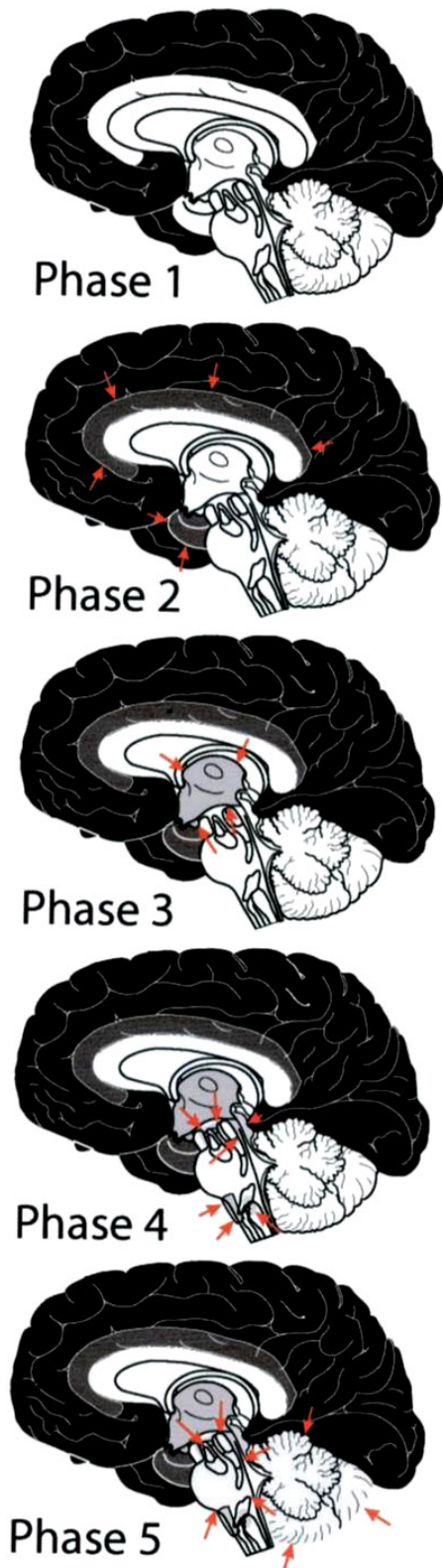


Figure 3. Thal phase

머병 병리소견과 동반되어 발생할 수도 있고 단독으로 발생할 수도 있는데 알츠하이머병과 동반되는 경우는 주로 모세혈관병증이 생기고 그 빈도는 75%~100%로 알려져 있다. 70 아밀로이드 혈관병증의 경우 lobar hemorrhage를 일으킬 수 있어 주의를 요하나 전형적인 아밀로이드 침착의 분포양상을 따르지 않는 경우가 많아 알츠하이머병의 병리학적 진단 기준에서는 제외되어 있다.

5. 타우단백 침착

알츠하이머병의 타우단백 병리는 크게 3가지로 나눌 수 있다. 신경세포의 cell body내에 호은성의 물질이 쌓여서 생기는 Neurofibrillary tangle병리와 주로 dendrite내에 타우단백이 쌓여서 NFT 주위에 보이는 neuropil threads와 주로 axon에 타우단백이 쌓여 이루어진 corona of neuritic plaque가 대표적 타우단백병리이다.

1) Neurofibrillary tangle (NFT)

NFT의 가장 전형적인 모습인 “flame-shaped” NFT는 주로 해마의 피라미드 신경세포에서 잘 관찰되며 isocortex의 III, IV layer에서 관찰된다(Fig. 2). 그 외에 “globose” NFT는 주로 basal forebrain 및 brainstem의 신경세포에서 관찰된다. 또한 타우단백에 대한 면역조직화학염색을 시행하면 주로 핵 주위의 고리모양으로 과립형의 non-fibrillar immunoreactivity를 보이는 신경세포들이 보이는데 이 소견은 NFT의 전구단계로 생각되어 pretangle이라고 불리운다. 이러한 타우단백 병변에서 발견되는 타우단백은 3R과 4R이 혼재되어 있으며 비정상적으로 phosphorylation이 증가되어 있다.

병변의 계통적 분포와 새로운 병리학적 진단 기준

상술한 베타아밀로이드 병변과 타우단백 병변은 무작위로 발생하는 것이 아니고 각각 계통적 분포와 확산 순서를 가지고 있으며 이에 따라 알츠하이머병의 병리학적 진단 및 그 이환 정도를 나타낼 수 있다. 2012년 개정되어 발표된 NIA-AA 신경병리학적 진단기준에 따르면 베타아밀로이드의 확산순서를 Thal 등이 제안한 5 phase를 이용하여 분류하고 있다.⁸⁾ Isocortex에서만 아밀로이드 침착이 보이면 phase 1이고, 해마와 entorhinal cortex에서 보이면 phase 2, 선조체(striatum)와 간뇌(diencephalon)에서 보이면 phase 3, 다양한 뇌간(brainstem)의 신경핵에서 보이면 phase 4, 소뇌에

서 보이면 phase 5로 정의하였다(Fig. 3). 이중 phase 1과 2에 해당될 때는 A1, phase 3일 경우 A2, phase 4와 5에 해당될 경우 A3로 베타아밀로이드의 분포 정도를 점수를 매겼다. (Table 1) 또한 NFT의 분포는 잘 알려져 있는 Braak의 NFT staging 을 사용하였으며 평가자간의 일치를 위해 6단계 staging보다는 보다 단순화한 transentorhinal stage (B1), limbic stage (B2), isocortical stage(B3)의 3단계 staging을 채택하였다(Fig. 4, Table 1).⁹ 마지막으로 CERAD의 neuritic plaque의 밀도에 따른 점수를 채택하여 C0~C3 (None, sparse, moderate, frequent) 까지 점수를 매겨 알츠하이머병 신경병리학적 변화 (AD neuropathologic change, ADNC) 정도를 미리 정해놓은 표에 따라 none, low, intermediate, high 로 평가하게 된다(Table 1, 2).^{4,10} 임상증상과의 연관에

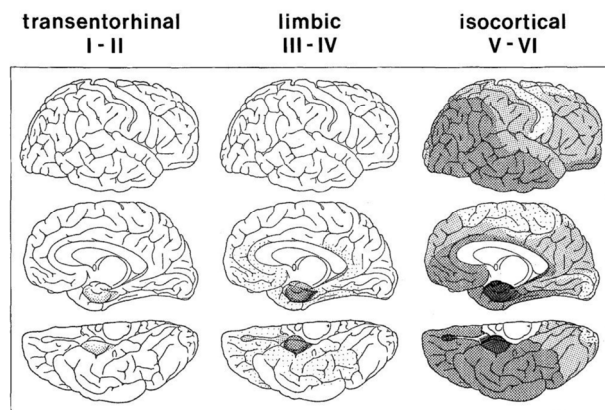


Figure 4. Braak and Braak stage

Table 1. "ABC" score for AD neuropathologic change

"A"	Thal Phase for A β plaques	"B"	Braak and Braak NFT stage	"C"	CERAD neuritic plaque score
0	0	0	None	0	None
1	1 or 2	1	I or II	1	Sparse
2	3	2	III or IV	2	Moderate
3	4 or 5	3	V or VI	3	Frequent

Table 2. "ABC" score for level of AD neuropathologic change

AD neuropathologic change			B	
A	C	0 or 1	2	3
0	0	Not	Not	Not
	0 or 1	Low	Low	Low
1	2 or 3	Low	Intermediate	Intermediate
2	Any C	Low	Intermediate	Intermediate
	0 or 1	Low	Intermediate	Intermediate
3	2 or 3	Low	Intermediate	High

대한 조연으로는 현재 인지기능저하가 있는 환자의 경우 intermediate나 high ADNC는 임상양상을 설명하기에 충분하나 low일 경우 다른 원인을 찾아보도록 권유하고 있으며, 인지기능저하가 없는 환자의 경우에는 low에 해당하는 ADNC의 경우에도 preclinical AD를 시사하는 소견으로 해석에 주의를 요한다.

1. 분자영상을 이용한 생전 알츠하이머병 신경병리학적 변화 진단

아밀로이드 PET은 현재 인지증상이 있는 알츠하이머병뿐만 아니라 증상이 발현되기 전인 전임상 알츠하이머병의 진단에 이르기까지 폭넓게 검증된 바이오마커이다. 그러나 최근의 연구들에 따르면 신경병리학적 아밀로이드증의 초기

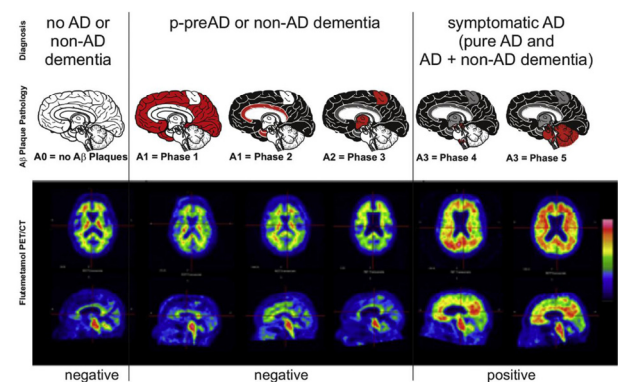


Figure 5. Thal amyloid phases with corresponding amyloid PET images. Adapted from¹¹

병기 (Thal phase 1~3)를 아밀로이드 PET으로 검출하는 것은 힘든 것으로 알려져 있다.¹¹(Fig. 5) 초기 아밀로이드 병기의 검출은 조기 치료를 위해 매우 중요한 선행연구로 새로운 영상분석 기법 및 리간드의 개발이 필요할 것으로 보인다. 이에 비해 최근 활발한 연구가 진행되고 있는 타우 PET으로는 신경병리학적 타우병증의 병기 (Braak NFT stages)를 신경영상학적으로 비교적 정확하게 예측할 수 있는 것으로 알려져 있으나 비교적 최근에 도입된 관계로 사후 부검을 통한 검증이 필요한 상태이다.^{12,13}

결론

현재까지 알츠하이머병의 병기결정은 아밀로이드 단백질 이상의 유무를 PET 또는 뇌척수액 ELISA 검사로 이분법적으로 확인하고 타우 단백질 이상 유무를 뇌척수액 검사에서 이분법적으로 확인하는 수준에서 이루어져 왔다. 현재 많은 연구가 이루어지고 있는 타우 PET을 활용하고 아밀로이드 PET의 해상도 및 분석방법의 발전을 통해 좀 더 세분화되고 정확한 생전 신경병리학적 병기 결정이 가능해진다면 현재 활발한 임상시험이 이루어지고 있는 아밀로이드와 타우에 대한 면역학적 치료방법들의 용량 결정 및 치료 반응여부 결정에 많은 도움이 될 것이다. 추가적인 연구, 특히 생의 마지막 시기(end of life)에 분자영상을 시행하고 사후 부검소견과 비교분석하는 연구들이 앞으로 필요할 것으로 보인다.

Reference

- Mendez, M.F., et al., *Clinically diagnosed Alzheimer disease: neuropathologic findings in 650 cases*, Alzheimer Dis Assoc Disord, 1992, 6(1): p. 35-43.
- Sevigny, J., et al., *The antibody aducanumab reduces Aβeta plaques in Alzheimer's disease*, Nature, 2016, 537(7618): p. 50-6.
- LaFerla, F.M., K.N. Green, and S. Oddo, *Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease*, Nat Rev Neurosci, 2007, 8(7): p. 499-509.
- Hyman, B.T., et al., *National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease*, Alzheimers Dement, 2012, 8(1): p. 1-13.
- Lockhart, A., et al., *PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Aβeta) peptide-related cerebral amyloidosis*, Brain, 2007, 130(Pt 10): p. 2607-15.
- Probst, A., et al., *Senile plaque neurites fail to demonstrate anti-paired helical filament and anti-microtubule-associated protein-tau immunoreactive proteins in the absence of neurofibrillary tangles in the neocortex*, Acta Neuropathol, 1989, 77(4): p. 430-6.
- Joachim, C.L., J.H. Morris, and D.J. Selkoe, *Clinically diagnosed Alzheimer's disease: autopsy results in 150 cases*, Ann Neurol, 1988, 24(1): p. 50-6.
- Thal, D.R., et al., *Phases of Aβeta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD*, Neurology, 2002, 58(12): p. 1791-800.
- Braak, H., et al., *Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry*, Acta Neuropathol, 2006, 112(4): p. 389-404.
- Mirra, S.S., 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(4): p. 479-86.
- Thal, D.R., et al., *[18F]flutemetamol amyloid positron emission tomography in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: specific detection of advanced phases of amyloid-beta pathology*, Alzheimers Dement, 2015, 11(8): p. 975-85.
- Cho, H., et al., *In vivo cortical spreading pattern of tau and amyloid in the Alzheimer disease spectrum*, Ann Neurol, 2016, 80(2): p. 247-58.
- Schwarz, A.J., et al., *Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages*, Brain, 2016, 139(Pt 5): p. 1539-50.