



임 태 성

아주대학교 의과대학 신경과학교실

## Neuropathology of Alzheimer's Disease

Tae Sung Lim, MD, PhD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine

There have been marked advances in serologic and imaging biomarkers of Alzheimer's disease (AD) in the last 10 years but still the definite diagnosis of AD can only be made from neuropathologic evaluation of the brain following autopsy. The macroscopic changes in AD is characterized by the brain volume reduction in the medial temporal lobe structures (hippocampus, amygdala, temporal pole and fusiform gyrus), parietal lobe and inferior temporal and the superior and middle frontal gyri sparing the inferior frontal and the orbitofrontal gyri and motor-sensory cortices and occipital lobe. Two major neuropathologic findings of AD are the extracellular deposition of A $\beta$  peptide and the intracellular aggregation of tau protein. A $\beta$  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 $\beta$ 40 isoform takes place in the walls of capillaries and arteries making cerebral amyloid angiopathy. The progression of these A $\beta$  deposition follows a specific pattern. 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. In addition to the accumulation of proteins, losses of neurons and synapses, and inflammation and astrocytosis related to the reactive processes were also found in AD. 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 pre-clinical AD.

### 서 론

지난 10년간 알츠하이머병에 대한 연구는 눈부신 발전을 해왔으며 특히 전임상 알츠하이머병에 대한 임상적 진단기준 도입, 뇌척수액 바이오마커의 도입과 사용, 생전의 뇌내 베타아밀로이드 침착을 신경영상학적으로 확인할 수 있는 Pittsburgh Compound B (PIB)의 개발 등으로 알츠하이머병의 조기진단 및 치료적인 접근이 가능해졌다. 그러나 이러한 발전에도 불구하고 여전히 임상적 진단과 사후 부검을 통한 확정 진단 사이에는 10%부터 많게는 30%까지도 차이가 발

견되고 있어 부검 후 신경병리학적 진단의 중요성은 다시 한번 강조해도 지나치지 않다.<sup>1</sup>

오래 전부터 뇌은행을 운영하여 수천례의 보관된 뇌조직들을 가지고 있는 유럽, 미주 및 일본 등의 나라에 비해 우리나라의 뇌은행은 이제 걸음마 단계로 국가적인 지원 및 홍보가 절실한 실정이다. 다행히 화장 비율의 증가와 일반인들의 인식변화로 상황은 조금씩 나아지고 있으며, 또한 외국 뇌은행에 보관되고 있는 오래된 뇌조직들은 최근에 도입된 생전의 바이오마커 자료들이 동반되지 않은 경우가 많아 후발주자인 국내 연구자들에게 기회가 될 것으로 보인다.

본 저자는 이 원고에서 알츠하이머병의 육안소견부터 현미경으로 관찰할 수 있는 신경병리소견을 다루고 최근 개정된 병리학적 진단기준에 대해 서술하고자 한다.

Tae Sung Lim, MD, PhD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, 5 San, Woncheon-dong, Yongtong-gu, Suwon 442-749, Korea  
Tel: +82-31-219-5175 Fax: +82-31-219-5178  
E-mail: Lts0204@hanmail.net

## 본 론

### 1. 육안소견

알츠하이머병의 육안소견 중 가장 특징적인 것은 내후각 피질(entorhinal cortex), 해마와 편도를 비롯한 내측 측두엽의 위축소견과 뇌실의 확장이다. 내측 측두엽 외에도 middle and superior frontal gyrus와 inferior parietal lobule 등의 위축이 보이며 특징적으로 운동 및 감각 피질과 후두엽은 보존되어 특징적인 대비를 보이게 된다(그림 1). 이는 타우단백 병리의 분포와 연관성이 깊다고 알려져 있다.<sup>2</sup> 뇌실의 확장은 주로 관상면(coronal section)에서 잘 관찰되며 가측 및 제3 뇌실의 확장이 주로 관찰된다. Cortical ribbon은 정상인 보다 얇아지게 되며 뇌위축 소견이 보이는 내측 측두엽에서 가장 잘 관찰된다. 흑색질(substantia nigra)은 루이체병리가 동반되지 않는 한 정상소견을 보이는 경우가 많으나 청반핵(locus ceruleus)은 질병초기부터 창백하게 보이는 경우가 많다. 후각신경구(Olfactory bulb)는 정상보다 위축을 보이며 소뇌의 크기는 정상으로 대뇌와 비교하여 그 비율을 통해 대뇌위축의 정도를 가늠할 수 있다.

### 2. 현미경소견

알츠하이머병의 현미경적 신경병리소견은 크게 3가지로 나눌 수 있다. 첫째로 “positive lesion”으로 불리는 단백질의 침착으로 인한 병변으로 주로 면역조직화학염색을 통해 관찰할 수 있고 대표적으로 세포외 베타아밀로이드 침착과 세포내 타우단백의 응집을 들 수 있다. 두번째로는 “negative lesion”으로 불리는 신경세포의 소실과 해면상 변화이고 마지막으로 상기 변화들에 대한 반응성 변화로 신경염증소견과 별아교세포 증가증 등이 관찰된다. 이외에 전통적으로 거론되어온 과립공포병성과 히라노체 등이 관찰될 수 있으나 알츠하이머병에 특이적인 소견은 아니다.

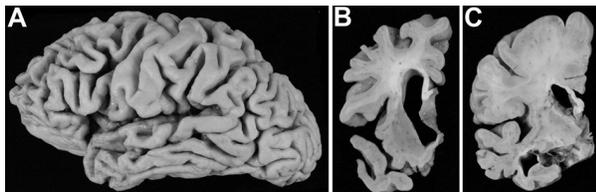


Figure 1. 알츠하이머병의 육안소견(Courtesy of Knight ADRC Neuropathology Core).

### 3. 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(그림 2). 이외에 최근 세포내의 베타아밀로이드의 검출에 대해 형질변환마우스를 통해 많은 연구가 이루어지고 있으나 아직 산발성 알츠하이머병 뇌조직에서의 존재유무 및 검출방법에 대해 논란이 있는 상태이다.<sup>3</sup>

#### 1) 미만성 침착(Diffuse deposits)

미만성 침착은 베타아밀로이드 펩타이드의 함량이 낮고 크기는 보통 50~500um 정도로 핵이 있는 베타아밀로이드반(cored plaque)에 비해 크기가 크다. 뇌의 특정 부분에서는 모든 베타아밀로이드병변이 미만성인 부분이 있는데, pre-subiculum, 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.<sup>4</sup> 이러한 정상인의 미만성 침착은 정상인의 30% 정도에서 보이는 PIB PET imaging 양성소견의 원인으로 생각되나 이러한 미만성 침착이 neuritic plaque로 변하여 실제 임상증상을 일으키는 지 여부

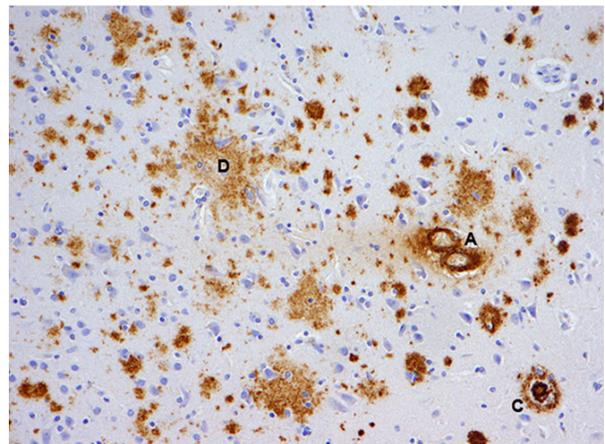


Figure 2. 알츠하이머병 환자의 전두엽의 아밀로이드 침착. D, diffuse plaque; C, cored plaque; A, cerebral amyloid angiopathy (Courtesy of Knight ADRC Neuropathology Core).

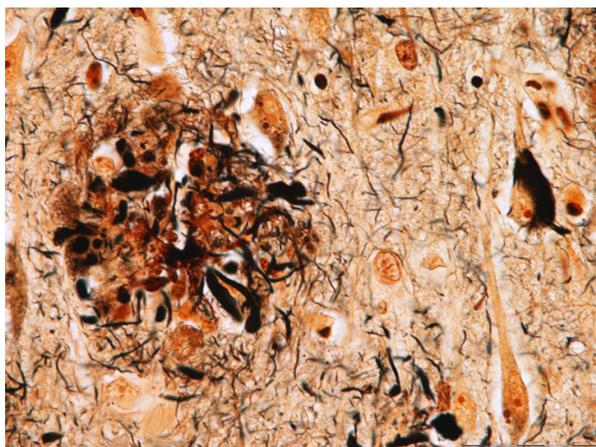
와 그 소요기간에 대해서는 논란이 있다.<sup>5</sup> 워싱턴대학교의 연구에 따르면 사망시 평균 나이가 88.4세였던 정상인지기능을 보이는 노인 50명의 부검 결과에서 86%에서 하나이상의 미만성 아밀로이드 침착을 보이고 있다(내부자료).

### 2) 국소적 침착(Focal deposits)

미만성 침착에 비해 국소적 침착(focal deposits)은 더 좁은 영역에 치밀한 구형의 침착을 보이게 되는 병변이다(그림 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. Neuritic 부분은 크게 구상으로 보다 크게 보이는 APP (+) neurites와 더 얇으며 구불구불하게 보이는 tau (+) neurites로 이루어져 있고 대부분 terminal axon들로 이루어져 있다. Neuritic plaques는 베타아밀로이드와 타우단백이 동시에 침착되는 중요한 병리소견으로 Neurofibrillary tangle이 없이 단독으로는 관찰되지 않는 것으로 알려져 있다(그림 3).<sup>6</sup>

### 3) 아밀로이드 혈관병증

아밀로이드 혈관병증은 모세혈관과 소동맥의 혈관벽에 베타아밀로이드가 쌓이는 현상을 지칭하며 주로 Aβ40가 쌓인다고 알려져 있다(그림 2). 아밀로이드 혈관병증은 알츠하이머병 병리소견과 동반되어 발생할 수도 있고 단독으로 발생



**Figure 3.** 알츠하이머병의 특징적인 병변들. 좌측: neuritic plaque  
우측: neurofibrillary tangle (Courtesy of Knight ADRC Neuropathology Core).

할 수도 있는데 알츠하이머병과 동반되는 경우는 주로 모세혈관병증이 생기고 그 빈도는 75~100%로 알려져 있다.<sup>7</sup> 아밀로이드 혈관병증의 경우 lobar hemorrhage를 일으킬 수 있어 주의를 요하나 전형적인 아밀로이드 침착의 분포양상을 따르지 않는 경우가 많아 알츠하이머병의 병리학적 진단 기준에서는 제외되어 있다.

## 4. 타우단백 침착

알츠하이머병의 타우단백 병리는 크게 3가지로 나눌 수 있다. 신경세포의 cell body 내에 호은성의 물질이 쌓여서 생기는 Neurofibrillary tangle병리와 주로 dendrite 내에 타우단백이 쌓여서 NFT 주위에 보이는neuropil 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(그림 3). 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 불린다. 이러한 타우단백 병변에서 발견되는 타우단백은 3R과 4R이 혼재되어 있으며 비정상적으로 phosphorylation이 증가되어 있다.

## 5. 신경세포소실(neuronal loss)

신경세포의 소실은 질병초기부터 인지기능의 장애에 영향을 미치며 질병이환기간 중에 발생하는 뇌위축 소견을 일으키게 된다. 따라서 뇌위축 소견이 심한 내측측두엽 구조물(해마, 편도, entorhinal cortex)에서 신경세포의 소실이 잘 관찰되며 진행된 알츠하이머병에서는 거의 90%의 신경세포가 소실되기도 한다. 해마의 CA1의 신경세포가 주로 소실되며 isocortex에서는 주로 corticocortical connection을 담당하는 layer II, III의 피라미드세포가 소실된다. 반면 운동피질의 large Betz cell은 잘 소실되지 않는다. 신경세포 소실은 NFT의 존재와 연관이 있는 것으로 생각되나 apoptosis에 일어난 것으로 추정할 뿐 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않다.<sup>8</sup>

6. 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.<sup>9</sup>

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, 소뇌에서 보이면 phase 5로 정의하였다(그림 4). 이 중 phase 1과 2에 해당될 때는 A1, phase 3일 경우 A2, phase 4와 5에 해당될 경우 A3로 베타아밀로이드의 분포 정도를 점수를 매겼다(표 1). 또한 NFT의 분포는 잘 알려져 있는 Braak의 NFT staging

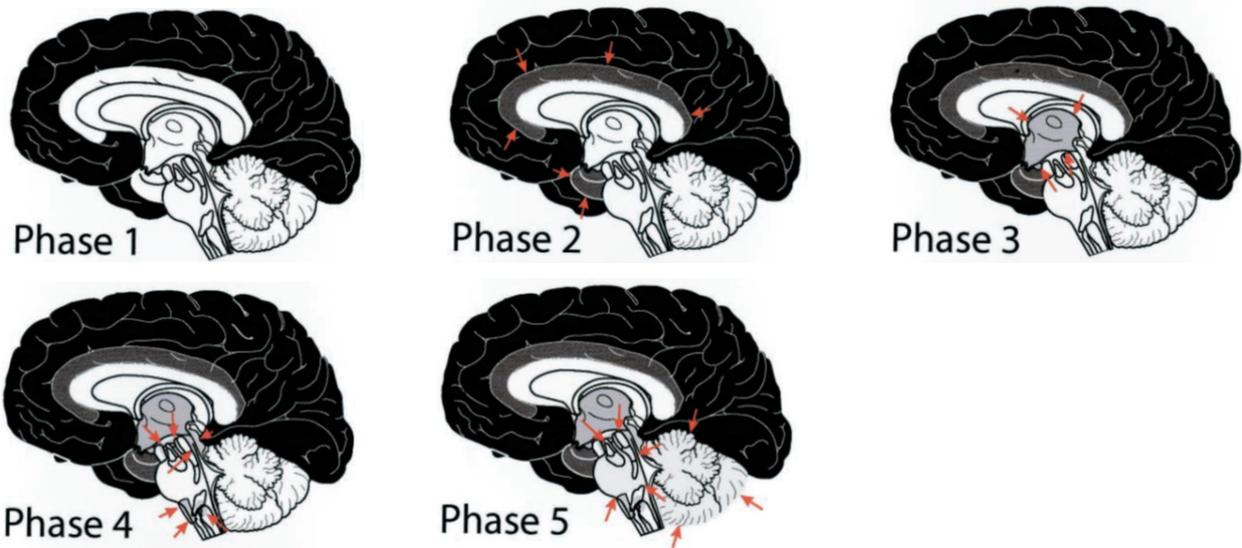


Figure 4. Thal phase for amyloid plaques.

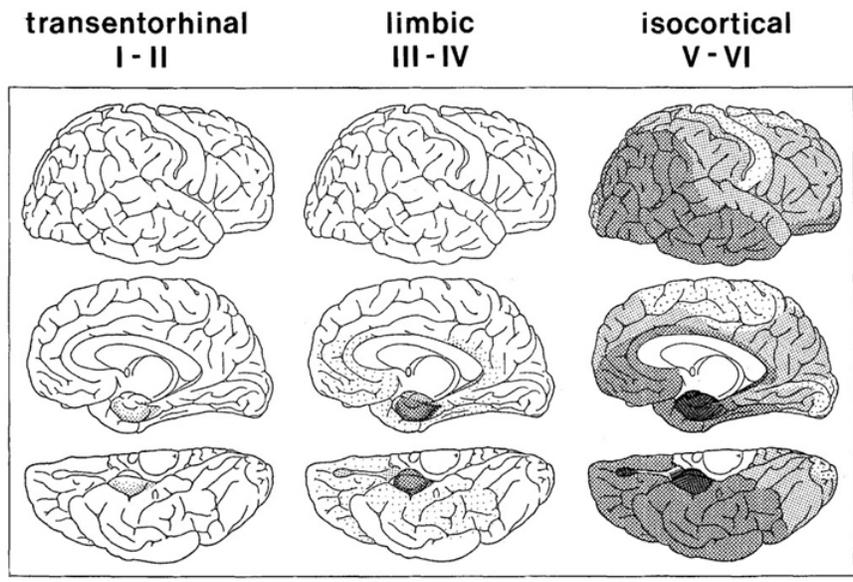


Figure 5. Braak and Braak stage for neurofibrillary tangles.

을 사용하였으며 평가자간의 일치율을 위해 6단계 staging보다는 보다 단순화한 transentorhinal stage (B1), limbic stage (B2), isocortical stage(B3)의 3단계 staging을 채택하였다(그림 5, 표 1).<sup>10</sup> 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 정

해놓은 표에 따라 none, low, intermediate, high로 평가하게 된다(그림 6, 표 1, 2).<sup>4,11</sup> 임상증상과의 연관에 대한 조언으로는 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.

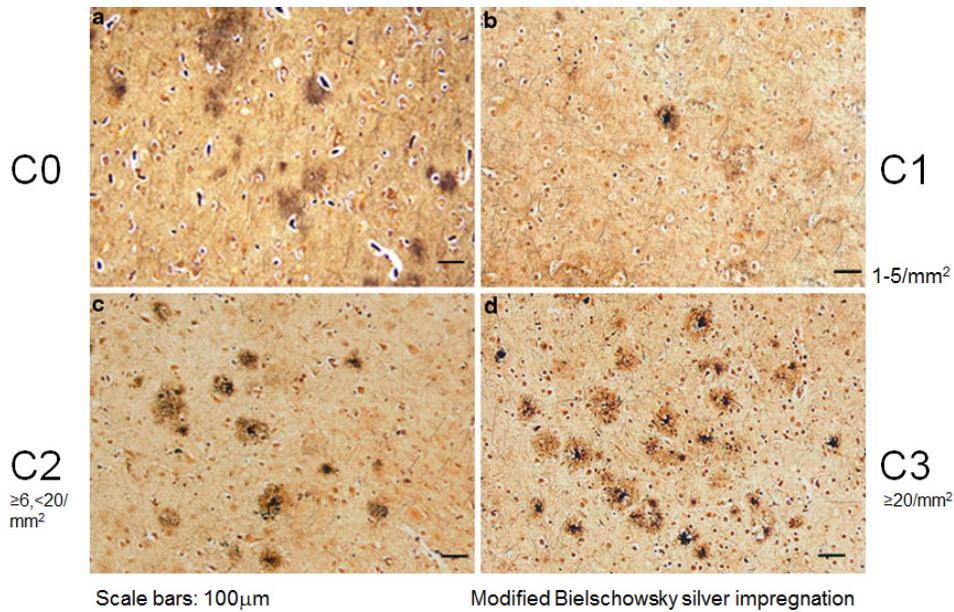


Figure 6. CERAD scoring system for neuritic plaque count

Table 1. "ABC" score for AD neuropathologic change

"A"	Thal Phase for Aβ 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
1	0 or 1	Low	Low	Low
	2 or 3	Low	Intermediate	Intermediate
2	Any C	Low	Intermediate	Intermediate
3	0 or 1	Low	Intermediate	Intermediate
	2 or 3	Low	Intermediate	High

## 결론

알츠하이머병 연구에 있어서 최근의 새로운 생전 영상기법의 발전에도 불구하고 사후 부검을 통한 신경병리학적 확진진단의 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않다. 신경병리학적 소견 및 방법론은 지난 십여 년간 크게 변하지 않았으나, 새로운 임상적 진단방법 및 뇌영상기법의 도입, 베타아밀로이드와 타우단백의 기전에 근거한 치료제 도입 등으로 이러한 새로운 진단, 치료과정을 거친 뇌조직의 수집 및 연구자료로의 활용이 절실한 상태로 국내 연구자들의 관심과 국가 정책의 방향성 설정이 절실하다고 본다.

## REFERENCES

1. Mendez, M.F., et al., Clinically diagnosed Alzheimer disease: neuropathologic findings in 650 cases. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1992. 6(1): p. 35-43.
2. Whitwell, J.L., et al., MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology*, 2008. 71(10): p. 743-9.
3. 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.
4. 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.
5. Lockhart, A., et al., PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Abeta) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain*, 2007. 130(Pt 10): p. 2607-15.
6. 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.
7. 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.
8. Cras, P., et al., Extracellular neurofibrillary tangles reflect neuronal loss and provide further evidence of extensive protein cross-linking in Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*, 1995. 89(4): p. 291-5.
9. Thal, D.R., et al., Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 2002. 58(12): p. 1791-800.
10. Braak, H., et al., Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*, 2006. 112(4): p. 389-404.
11. 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.