



임 태 성

아주대학교 의과대학 신경과학교실

Clinicopathological correlation of asymptomatic amyloidosis and mild cognitive impairment

Tae Sung Lim, MD, PhD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Individuals with preserved cognition can show considerable amounts of Alzheimer disease (AD) pathology at autopsy including amyloid plaques. This asymptomatic amyloidosis could be comparable in severity and localization to those found in individuals with mild cognitive impairment (MCI) and even in some patients with advanced AD. The distribution of amyloid deposits in MCI appears to be intermediate between the changes seen in normal aging and AD brain. A β deposition occurs as diffuse, focal or stellate deposits. The progression of these A β deposition follows a specific pattern (Thal amyloid phases). In vivo amyloid imaging is now available and researchers have tried to do in-vivo neuropathologic staging of asymptomatic amyloidosis, MCI and AD. Further studies are required to validate the clinicopathological correlation of asymptomatic amyloidosis, MCI and AD.

Key Words: Asymptomatic amyloidosis, Mild cognitive impairment, Neuropathology

서론

알츠하이머병의 두가지 주요 병리소견은 베타아밀로이드의 세포외 침착과 과인산화된 타우 단백질의 세포내 침착이며 최근 들어 두 병리소견의 선후관계에 대해 논란이 있으나 베타아밀로이드의 침착이 타우단백질의 확산을 촉진한다는 가설에 대해선 많은 연구자들이 일치된 견해를 보이고 있다. 오랜 기간동안 알츠하이머병의 유일한 확진 방법은 사후 부검을 통한 신경병리학적 진단이었으나, 뇌척수액검사 및 아밀로이드 PET이 가능해진 이후로 증상이 생기기 이전에 아밀로이드증을 진단할 수 있게 되어 조기 진단 및 조기 치료의 기대를 높이게 되었다(Table 1).¹ 그러나 여전히 무증상 또는 경도인지장애에서의 아밀로이드증의 존재 여부를 이용하여 증상의 발생 시기 및 치매

로의 진행 여부를 예측하는 것은 매우 어려운 일이다.²

본 저자는 이 원고에서 무증상 아밀로이드증(asymptomatic amyloidosis), 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI), 알츠하이머병(Alzheimer disease, AD)의 베타아밀로이드 병리소견을 다루고 최근 활발하게 시행되고 있는 아밀로이드 PET 결과 해석과 관련한 논점에 대해 알아보기로 한다.

본론

1. 베타아밀로이드 침착

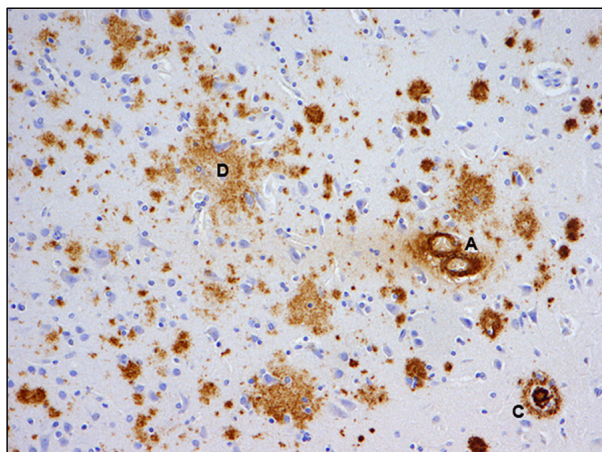
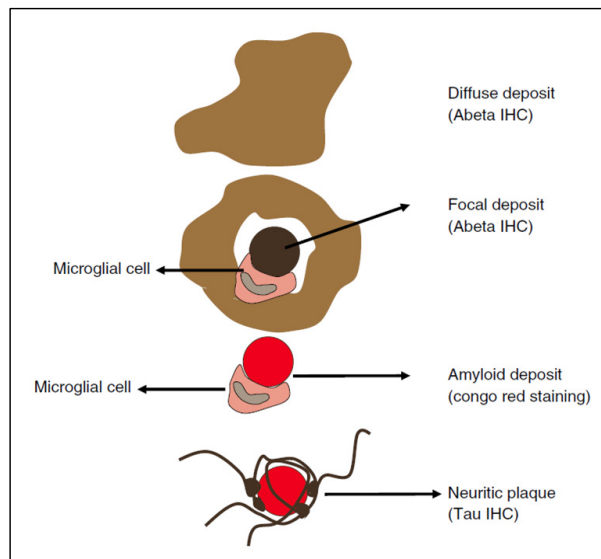
알츠하이머병에서 관찰되는 베타아밀로이드 병변은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 첫째로 뇌실질의 세포외부에 발생하는 베타아밀로이드 펩타이드의 침착과 두번째로 소동맥과 모세혈관의 혈관벽에 베타아밀로이드가 쌓여 lobar hemorrhage를 일으키는 아밀로이드 혈관병증이 있다(그림 2). 그 중 세포외 침착은 크게 미만성 침착(diffuse deposits)와 국소적 침착(focal deposits)로 나눌 수 있다.

Tae Sung Lim, MD, PhD

Department of Neurology, School of Medicine, Ajou University,
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

Table 1. Staging categories for preclinical AD research

Stage	Description	Amyloid β (PET or CSF)	Markers of neuronal injury (tau, FDG, sMRI)	Evidence of subtle cognitive change
Stage 1	Asymptomatic cerebral amyloidosis	Positive	Negative	Negative
Stage 2	Asymptomatic amyloidosis + "downstream" neurodegeneration	Positive	Positive	Negative
Stage 3	Amyloidosis + neuronal injury + subtle cognitive/behavioral decline	Positive	Positive	Positive

**그림 1.** 알츠하이머병 환자의 전두엽의 아밀로이드 침착. D, diffuse plaque; C, cored plaque; A, cerebral amyloid angiopathy**그림 2.** 베타아밀로이드 침착의 시간적 변화

2. 미만성 침착 (Diffuse deposits)

미만성 침착은 베타아밀로이드 펩타이드의 함량이 낮고 크기는 보통 50 μm -500 μm 정도로 핵이 있는 베타아

밀로이드반(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.³ 이러한 정상인의 미만성 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(그림 2).⁴

3. 국소적 침착 (Focal deposits)

미만성 침착에 비해 국소적 침착(focal deposits)은 더 좁은 영역에 치밀한 구형의 침착을 보이게 되는 병변이다. 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 있다(그림 3)⁵

4. 병변의 계통적 분포와 병리학적 진단 기준

상술한 베타아밀로이드 병변은 무작위로 발생하는 것

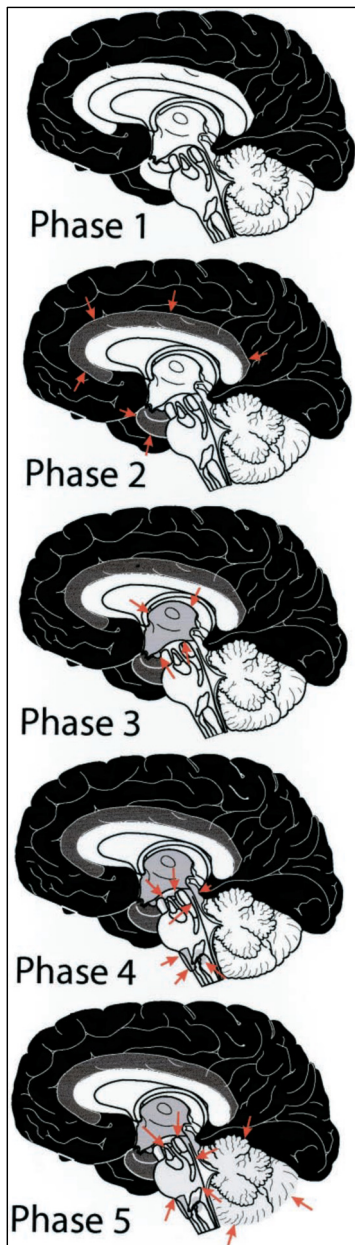


그림 3. Thal phase of amyloidosis.

이 아니고 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.⁶ 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 3). 또한 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 정해 놓은 표에 따라 none, low, intermediate, high로 평가하게 된다.^{3,7}

5. 아밀로이드 PET소견과 병리학적 변화와의 관계

아밀로이드 PET은 현재 인지증상이 있는 알츠하이머병 뿐만 아니라 증상이 발현되기 전인 전임상 알츠하이머병의 진단에 이르기까지 폭넓게 검증된 바이오마커이다. 그러나 최근의 연구들에 따르면 신경병리학적 아밀로이드 증의 초기 병기(Thal phase 1-3)를 아밀로이드 PET으로 검출하는 것은 힘든 것으로 알려져 있다(그림 4).⁸ 초기 아밀로이드 병기의 검출은 조기 치료를 위해 매우 중요한 선행연구로 새로운 영상분석 기법 및 리간드의 개발이 필요할 것으로 보인다.

6. 무증상 아밀로이드증과 경도인지장애의 아밀로이드 병리 소견

생전의 뇌척수액 검사 및 아밀로이드 PET 상 무증상 아밀로이드증이 있는 경우에 대응되는 사후 병리학적 소견은 사망 시 인지저하 증상이 없는 CDR 0로 진단받았으나 병리소견 상 아밀로이드 침착이 발견되는 경우로 많은 기존 연구들이 이루어져 왔으나 좀 더 민감한 면역조직화학법(immunohistochemistry)이 도입된 이후의 연구는 많지 않다. 최근 연구들의 결과에 따르면 사망 시 무증상이더라도 병리소견 상 아밀로이드 침착이 발견되면 동반된 타우단백의 세포내 침착도 발견되고 diffuse plaque 뿐만 아니라 neuritic plaque도 moderate 이상으로 발견되어 low to intermediate ADNC를 보이는 경우가 많았으며 MCI의 병리소견과 큰 차이를 보이지 않았고 MCI로 진단될 정도는 아닌 subtle memory decline을 보였다.^{9,10} 따라서 병리소견 단독으로는 증상의 유무를 예측하기 힘들었으며 이는 생전의 아밀로이드 PET검사를 통한 무증상 아밀로이드증을 발견하더라도 증상의 발병시기를 예측하기 어렵다는 점을 시사한다. Nun study의 부검 결과를 이용한 연구에서는 APOE e2 allele 및 교육수준이 증상 유무에 영향을 미친다고 알려져 있어 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.¹¹

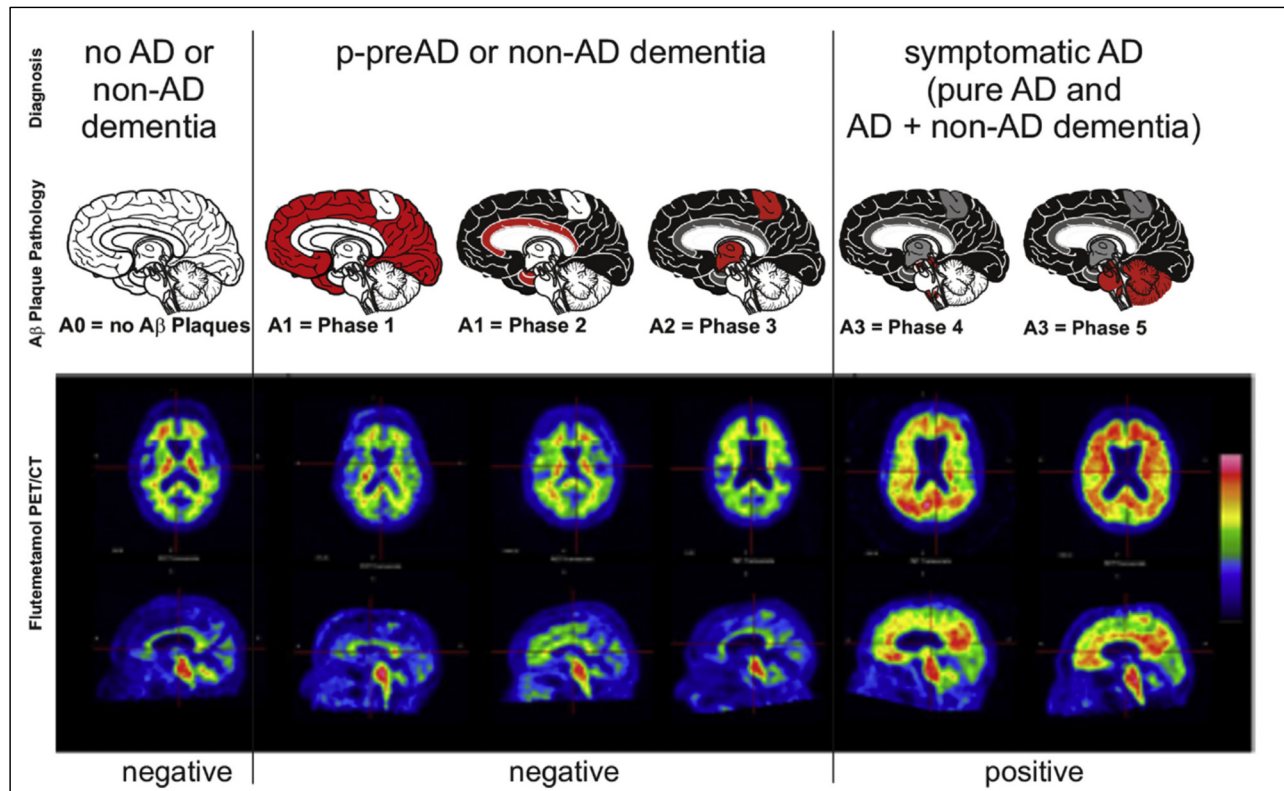


그림 4. Thal amyloid phases with corresponding amyloid PET images. Adapted from.⁸

결론

현재의 아밀로이드 PET의 민감도를 고려할 때 무증상의 아밀로이드증을 발견하더라도 초기 병기를 지나 증상이 이미 시작된 경도인지장애 정도의 병리학적 변화가 동반되어 있을 가능성이 있다. 또한 아밀로이드증 소견만으로는 증상의 시작 및 치매로의 진행 시기를 예측하기 힘들 수 있어 조기 치료를 위한 임상시험 등의 설계를 함에 있어 주의를 요한다.

References

1. Sperling, R.A., et al., Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011;7:280-92.
2. Rowe, C.C., et al., Predicting Alzheimer disease with beta-amyloid imaging: results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing. *Ann Neurol* 2013; 74:905-13.
3. Hyman, B.T., et al., National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012;8:1-13.
4. Lockhart, A., et al., PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Aβeta) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain* 2007;130(Pt 10):2607-15.
5. 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; 77:430-6.
6. Thal, D.R., et al., Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002;58:1791-800.
7. 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;41:479-86.
8. Thal, D.R., et al., [(18)F]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: 975-85.

9. Bennett, D.A., et al., Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Ann Neurol* 2012;72:599-609.
10. Iacono, D., et al., Mild cognitive impairment and asymptomatic Alzheimer disease subjects: equivalent beta-amyloid and tau loads with divergent cognitive outcomes. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73:295-304.
11. Iacono, D., et al., APOepsilon2 and education in cognitively normal older subjects with high levels of AD pathology at autopsy: findings from the Nun Study. *Oncotarget* 2015;6: 14082-91.