

후기발병 알츠하이머병 치매에서의 비대칭적 아밀로이드 침착과 신경퇴행

이준호 김홍남 김민혜 신인자 이근 김윤섭 이선민 문소영

아주대학교 의과대학 신경과학교실

Asymmetric Amyloid- β Burden and Neurodegeneration in Late-Onset Alzheimer's Disease Dementia

Joonho Lee, MD, Hong Nam Kim, MD, Min Hye Kim, MD, In Ja Shin, MD, Keun Lee, MD, Yoon Seo Kim, MD, Sun Min Lee, MD, So Young Moon, MD

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

We report herein a 78-year-old woman with insidiously progressive cognitive impairment and asymmetric amyloid deposition and neurodegeneration. Brain magnetic resonance imaging revealed remarkable atrophy in the right-sided temporal lobe and hippocampus. Early dynamic ^{18}F -flutemetamol brain amyloid positron-emission tomography images showed decreased uptake in the right temporoparietal regions. Delayed images revealed amyloid deposition which was most remarkable in the right frontotemporoparietal regions. Asymmetries of amyloid burden and neuronal dysfunction are positively correlated in Alzheimer's disease in cortical regions with high amyloid load.

J Korean Neurol Assoc 39(3):197-201, 2021

Key Words: Asymmetries, Amyloid, Neurodegeneration

알츠하이머병은 신경퇴행치매의 가장 흔한 원인으로, 기억장애로 시작하여 시공간장애, 언어장애를 비롯한 다발인지장애와 전두엽행동장애를 보이는 치매로 진행된다. 알츠하이머병의 주요 병리로 알려져 있는 아밀로이드 단백질 관련 신경판(neural plaque)과 타우단백질 관련 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle)은 해마를 포함한 신피질에 광범위하게 축적되는데,¹ 최근에는 부검뿐만 아니라 생체 뇌 영상과 생물학표지자검사를 통해서도 직간접적으로 관련 병리 확인이 가능하게 되어 진단의 개념에 많은 변화가 있다.² 지난 많은 연구들은 생물학표지자와 뇌 영상 연구를 통해 알츠하이머병의 증상이 발현되기 전인 15-25년 전부터 순차적으로 아밀로이드-타우-신경퇴행(neurodegeneration)이 일어나는 것을 보고하였다.³ 특히, 이러한 연구들에서 순차적인 관련 병리 진행

중에 알츠하이머병의 타우 병리와는 달리 아밀로이드 병리가 신경퇴행이나 환자의 임상 증상과 상관관계가 잘 관찰되지 않았다.⁴ 그러나 저자들은 뇌 영상을 통해 일관성 있게 비대칭적으로 현저하게 우측 대뇌의 아밀로이드 침착과 신경퇴행을 보인 후기발병(late-onset) 알츠하이머병 치매 환자를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례

78세 여자 환자가 뇌 magnetic resonance imaging (MRI) 이상에 대해 정신건강의학과 전문의에 의해 신경과 인지장애클리닉으로 협진이 의뢰되었다. 6년의 학력을 가진 오른손잡이인 이 환자는 지난 2년 전경부터 서서히 시작된 기억저하와 계산능력저하를 호소하였다. 환자는 최근에 있었던 일을 힌트를 줘도 잘 기억하지 못하여 일상생활에 많은 불편함을 겪고 있었다. 병원 진료 일정을 깜빡하여 빠뜨리거나 약 챙겨 먹는 것이 헛갈려 중복해서 복용하는 일이 생겼다. 오래된 기억은 문제가 없었다. 계산 능력이 저하되어 장볼 때 돈 계산이 되지 않고 오랫동안 써 오던 가계부를 더 이상 쓸 수 없게 되었다.

Received March 29, 2021 Revised May 27, 2021

Accepted May 27, 2021

Address for correspondence: So Young Moon, MD
Department of Neurology, Ajou University College of Medicine, 164
Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5175 Fax: +82-31-219-5178
E-mail: symoon.bv@gmail.com

Table. Results of initial neuropsychological tests

Cognitive domain/neuropsychological test	Result
Attention	
Digit span: forward/backward	4/2 (20.29/39.08%ile)
Letter cancellation	NL
Language & related functions	
Naming (K-BNT)	17/60 (0.15%ile)
Fluency	NL
Comprehension	NL
Repetition	NL
Calculation	7 (5-10%ile)
Finger naming	NL
Right-left orientation	NL
Body part identification	NL
Praxis	0 (<5%ile)
Visuospatial functions	
Rey CFT copy	5/36 (<0.01%ile)
Memory	
SVLT: free recall (1st, 2nd, 3rd, total)	3/12, 4/12, 5/12, 12/36 (14.92%ile)
20-minute delayed recall	4/12 (37%ile)
Recognition (true positive-false positive)	21 (74.66%ile)
Rey CFT: copy	
Immediate recall/20-minute delayed recall	1.5/1.5 (6.96/6.86%ile)
Recognition (true positive-false positive)	16 (9.4%ile)
Frontal/executive function	
Semantic word fluency: animals/supermarket items	6/4 (2.4/2.36%ile)
Phonemic word fluency: ㄱ/ㅅ/ㅇ	2/3/2 (12.79/18.73/12.84%ile)
Stroop test: word reading: correct/incorrect	44/4 (<5/<5%ile)
Color naming: correct/incorrect	23/13 (2.5/4-10%ile)

NL; within normal limit, K-BNT; Korean version of the Boston Naming Test, Rey CFT; Rey Complex Figure Test, SVLT; Seoul Verbal Learning Test.

유명인을 잘 알아볼 수는 있었으나 사람 이름이 금방 떠오르지 않았다. 또한 유순한 성격이었으나 고집이 세지고 화를 쉽게 내며 남편이 바람을 피운다고 의심하며 남편을 몰아붙이는 일이 잦아졌다. 그러나 환자는 혼자 외출하여 길을 잃은 적은 없고, 옷을 갈아 입는 데도 문제가 없었다. 집안 살림과 수년 전부터 하던 복지관에서 하는 청소일은 예전과 같이 가능하였다. 헛것이 보인다고 호소한 적은 없었다. 10년 전부터 고혈압과 고지혈증을 진단받아 약물 복용 중이었다. 뇌염이나 뇌외상의 과거력은 없었다. 신경계진찰에서 운동, 감각 및 심부건반사는 모두 정상이었다. 한국판 간이정신상태검사(Korean-Mini Mental Status Examination)는 30점 만점에 19점, 임상치매평가척도(Clinical Dementia Rating, CDR)는 0.5점, 종합임상치매평가척도(CDR-Sum of boxes)는 3.5점이었다. 서울신경심리선별종합검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery)에서 시

공간지각능력, 시각기억, 계산능력, 이름대기 및 전두엽집행기능에서 기능저하 소견이 관찰되었다(Table). 상대적으로, 어의기억(semantic memory)은 정상 범위였다. 그리고 유창성, 따라말하기 및 알아듣기검사도 모두 정상적으로 수행하였다. 뇌 MRI에서는 우측 측두엽과 해마의 현저한 위축이 관찰되었다(Fig. A). 또한 양쪽 전두엽과 두정엽의 경미한 위축과 8개 정도의 피질미세출혈도 동반되었다(Fig. B-F). 뇌혈관 computed tomography에서 대뇌혈관과 경동맥의 유의한 협착은 관찰되지 않았다. ¹⁸F-flutemetamol 아밀로이드양성자단층촬영(positron-emission tomography, PET)도 시행되었다. ¹⁸F-flutemetamol 주입 10분 후에 얻은 초기 동적영상에서는 양측 전두측두두정엽의 기능저하 소견이 관찰되었는데, 특히 우측 측두두정엽에서 그 변화가 현저하였다(Fig. G-I).^{5,6} ¹⁸F-flutemetamol 주입 90분 후 촬영한 지연 영상에서는 아밀로이드 침착이 확인되었는데, 특히 우측

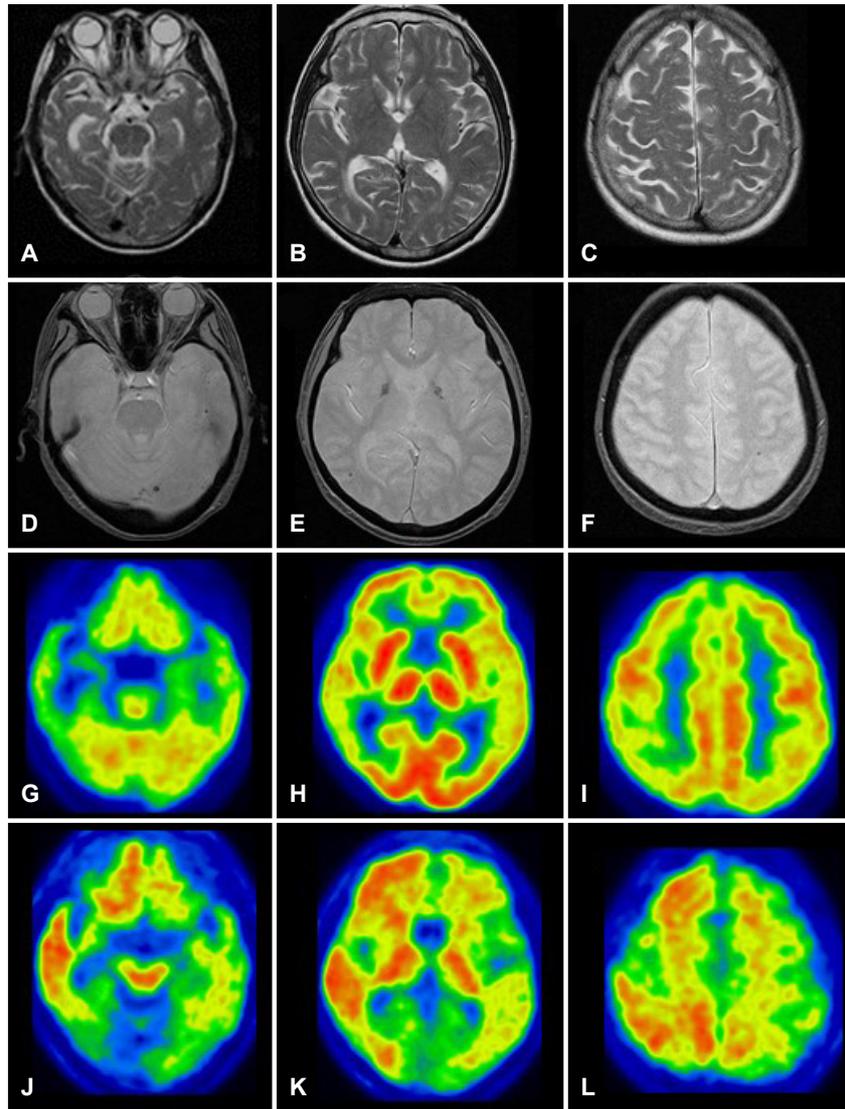


Figure. Brain magnetic resonance imaging (MRI) (A-F) and ^{18}F -flutemetamol amyloid positron-emission tomography (PET) (G-L). (A) Brain MRI revealed remarkable atrophy in the right-sided temporal lobe and hippocampus. (B-F) Mild cortical atrophy in the bilateral frontal and parietal lobes and several scattered cortical microbleeds were also evident. ^{18}F -flutemetamol amyloid PET was performed. (G-I) Early dynamic brain images acquired 10 minutes after injecting ^{18}F -flutemetamol showed decreased uptake in the bilateral frontotemporoparietal areas, which was most prominent in the right temporoparietal regions. (J-L) Delayed images obtained 90 minutes after the injection revealed amyloid deposition which was most remarkable in the right frontotemporoparietal regions.

전두측두두정엽에서 현저히 관찰되었다(Fig. J-K). 환자의 임상 양상과 뇌 영상 소견을 고려하여 알츠하이머병 치매로 진단하였고 아세틸콜린에스터분해효소 억제제를 처방하였다.

고찰

2년간 서서히 진행되는 기억저하를 포함한 인지저하를 보인 오른손잡이 78세 여자 환자는 비대칭적으로 오른쪽 뇌에 현저하게 아밀로이드 침착과 신경퇴행을 동반한 알츠하이머병으로 진단되었다. 병력 상으로는 기억력, 계산능력, 이름대기저하 및 성격 변화

를 보이는 전형적인 알츠하이머병의 양상을 보여 통상적으로 알츠하이머병에서 보이는 대칭적 신경퇴행을 예상하였으나 환자는 우측 뇌의 현저한 신경퇴행을 보였다. 환자의 신경심리검사 결과에서 어의기억보다 시각기억저하가 두드러지고 시공간지각능력의 저하를 보인 것은 오른쪽 뇌의 현저한 신경퇴행과 연관된 것으로 해석할 수 있다. 2018년의 아밀로이드 병증, 병적 타우 및 신경퇴행을 포함하는 ATN 분류체계 연구 진단기준에서 제시한 신경퇴행을 확인하기 위한 생물학표지자는 뇌 MRI에서 뇌위축, 뇌척수액에서 총 타우 증가 및 뇌 포도당대사PET에서의 뇌 대사저하를 포함한다.² 본 증례에서는 환자의 신경퇴행을 뇌 MRI에서의 뇌위축과 아밀로이드PET의 초기 동적영상에서 확인할 수 있었다. 뇌 MRI에서 우측 측두엽과 해마의 현저한 위축이 관찰되었고, 뇌 아밀로이드PET의 초기 동적영상에서 우측 측두두정엽의 기능저하 소견이 보여 우측 뇌의 현저한 신경퇴행을 관찰할 수 있었다. ATN 분류체계를 이용한 알츠하이머병의 정확한 진단을 위해 뇌 아밀로이드PET와 뇌 포도당대사PET를 모두 촬영하면 많은 정보를 얻을 수 있으나, 현실적으로 경제적인 부담으로 많은 환자에서 두 검사를 모두 시행하기에는 한계가 있다. 최근 연구들에 의하면 뇌 아밀로이드PET의 초기 동적영상이 뇌 포도당대사PET에 상응할 수 있는 소견을 보이는 것으로 보고하여^{5,6} 일부 기관들에서는 뇌 아밀로이드PET를 촬영할 때 초기와 지연 영상을 모두 확보하여 각각 뇌 대사 상태와 아밀로이드 축적 상태에 대한 정보를 얻어내고 있다. 본 증례에서도 뇌 MRI 위축 양상과 상응되는 뇌기능저하를 아밀로이드PET의 초기 동적영상에서 관찰할 수 있었다.

본 환자는 우측 대뇌에 현저한 아밀로이드 침착, 신경퇴행 및 관련된 임상 양상을 보여 아밀로이드 병리-신경퇴행-임상 양상의 비대칭이 일정하게 한쪽으로 유지되는 소견을 보였다. 이 환자가 보인 이러한 일관적인 비대칭은 지난 많은 연구들의 결과를 비추어 다소 의외의 소견으로 여겨질 수 있다. 지난 연구들은 알츠하이머병의 아밀로이드 침착의 양상보다는 타우 침착의 양상이 인지저하와 더 높은 상관관계를 보여주었다.⁷ 반면에 아밀로이드 침착은 인지기능, 포도당대사로 확인한 시냅스 활동,⁸ 혹은 신경퇴행과 높은 관계를 보이지 않고, 또한 경도인지장애와 정상인지기능 노인에서도 아밀로이드 침착이 보인다. 이러한 연구 결과들을 통해 타우 병리와 신경퇴행 및 임상 양상은 상관관계가 높을 것으로 생각되고 아밀로이드 변성과는 상관관계가 낮을 것으로 여겨져 비대칭적인 신경퇴행과 임상 양상을 보이는 환자들에게서 타우 침착은 비대칭적일 것으로 예상하나 아밀로이드 침착에 대해서는 비대칭성에 대해 의문을 가질 수 있다. 그러나 실제 과거 연구들에서 비대칭적 타우 침착과 뇌위축의 패턴과 임상 증상의 연관관계를 보

여준 바가 있을 뿐 아니라,⁹ 본 환자와 같이 비대칭적 아밀로이드 침착과 뇌위축의 패턴과 임상 증상의 연관관계도 보고된 바가 있다.¹⁰

아밀로이드PET과 포도당대사PET의 비대칭에 대한 상관관계를 본 연구 결과에 의하면, 알츠하이머병 치매와 그 전구 단계에 있는 환자 모두에서 아밀로이드 침착과 대사저하의 비대칭 정도 사이에 유의한 상관관계가 관찰되었다.¹⁰ 이러한 비대칭의 상관관계는 인지저하에도 반영이 되었다. 특히 비대칭의 상관관계는 아밀로이드 부하가 높은 지역에서 주로 관찰되었는데, 이는 아밀로이드 병리가 임계값을 초과한 후에야 대뇌에 해로운 영향을 끼친다는 것을 시사한다. 그럼에도 불구하고 대부분의 많은 연구들에서는 아밀로이드 침착과 신경퇴행과의 높은 상관관계를 보여주지는 못하였다. 물론 적은 환자 수가 중요한 요소였을 수도 있으나, 연구 방법의 차이에서 기인한 결과의 차이일 수 있다. 질병 병리 기전의 흐름으로 볼 때, 타우 침착보다 아밀로이드 침착은 시간적으로 신경퇴행과 더 떨어져 있다. 그 간극에 아밀로이드 병리에 의해 촉진되는 신경기능장애에 대한 감수성의 개인 차이, 추가 병리, 뇌 회복력 또는 인지 예비력 등 여러 요소가 개입될 확률이 더 크다. 그러므로 그 시간적 간극에 개입된 여러 요소들은 아밀로이드 침착과 신경퇴행 사이의 상관관계를 대체로 떨어뜨리는 방향으로 작동하게 되어 일반 연구에서는 통계적으로 상관관계가 표현되지 못했으나, 양의 상관관계를 보인 연구에서는 수학적으로 비대칭을 계산한 방법을 사용하여 상관관계가 강조되었을 수 있다. 본 환자에서도 다른 환자와는 다른 유달리 심한 아밀로이드 비대칭으로 인해 신경퇴행과 임상 양상이 상관관계가 더 잘 관찰되었을 것이다. 그러므로 본 환자와 비대칭 연구를 통해 아밀로이드 침착과 신경퇴행은 상관관계가 없는 것이 아니라 약한 것일 뿐, 아밀로이드 침착이 강력하면 이는 신경퇴행 및 임상 양상과 강력한 상관관계를 보일 수 있음을 알 수 있다.

REFERENCES

1. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991;1:103-116.
2. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-562.
3. Jack CR Jr, Wiste HJ, Therneau TM, Weigand SD, Knopman DS, Mielke MM, et al. Associations of amyloid, tau, and neurodegeneration biomarker profiles with rates of memory decline among individuals without dementia. *JAMA* 2019;321:2316-2325.

4. Jack CR Jr, Wiste HJ, Botha H, Weigand SD, Therneau TM, Knopman DS, et al. The bivariate distribution of amyloid- β and tau: relationship with established neurocognitive clinical syndromes. *Brain* 2019;142:3230-3242.
5. Daerr S, Brendel M, Zach C, Mille E, Schilling D, Zacherl MJ, et al. Evaluation of early-phase [^{18}F]-florbetaben PET acquisition in clinical routine cases. *Neuroimage clin* 2016;14:77-86.
6. Heeman F, Yaqub M, Lopes Alves I, Heurling K, Berkhof J, Gispert JD, et al. Optimized dual-time-window protocols for quantitative [^{18}F]flutemetamol and [^{18}F]florbetaben PET studies. *EJNMMI Res* 2019;9:32.
7. Vanhaute H, Ceccarini J, Michiels L, Koole M, Sunaert S, Lemmens R, et al. In vivo synaptic density loss is related to tau deposition in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2020;95:e545-e553.
8. Furst AJ, Rabinovici GD, Rostomian AH, Steed T, Alkalay A, Racine C, et al. Cognition, glucose metabolism and amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:215-225.
9. Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol* 2014;10:554-569.
10. Frings L, Hellwig S, Spehl TS, Bormann T, Buchert R, Vach W, et al. Asymmetries of amyloid- β burden and neuronal dysfunction are positively correlated in Alzheimer's disease. *Brain* 2015;138:3089-3099.