

Alzheimer 병

한림대학 강동성심병원 정신과학교실
연 병 길

대구효성가톨릭 의과대학 정신과학교실*
박 종 한*

Introduction to Alzheimer Disease

Byeong Kil Yeon, M. D. and Jonghan Park, M. D.*

Department of Psychiatry, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University, Seoul

Department of Psychiatry, Catholic University of Taegu-Hyosung School of Medicine,* Taegu, Korea

-Abstract-

Alzheimer disease is a chronic neurodegenerative disease whose prevalence increase with aging. The global cognitive function including learning and memory is significantly impaired. The genetic studies revealed that beta amyloid precursor protein(APP), Apolipoprotein E₄, presenilin 1 and presenilin 2 genes are linked on the chromosome 21, 19, 14, and 1, respectively. Whereas chromosome 21, chromosome 14, and chromosome 1 are usually related with early-onset type, chromosome 19 is related with late-onset one.

Its prevalence is about 3% in 65-69 years old and 24% in above 85. Age, familial aggregation, and apolipoprotein E₄ are confirmed as the risk factors.

There are many assessment tools to evaluate cognitive functions of Alzheimer disease. Structural and functioning imagings including CT, MRI, SPECT, and PET are used to diagnose Alzheimer disease.

Cholinesterase inhibitors such as tacrine is confirmed to be effective in the improvement of memory of Alzheimer patients. Other antidementic drugs are in the stage of clinical trial.

Key Words : Alzheimer disease · Dementia

서 론

금년은 Alois Alzheimer가 처음으로 Alzheimer 병(AD)을 보고한지 만 90년이 되는 해이다. 1906년 Alois Alzheimer는 51세 된 초로성 치매 여자 환자를 남부 독일 정신과 의사들의 보임에서 처음 보고하였고 다음 해에 학술 잡지에 발표하였다

(Alzheimer, 1907). 그 이후 AD에 대해서 최근 10여년 간에 이루어진 학문적 발전은 엄청나다. 우리나라에서도 평균 수명이 늘고 노인 인구가 증가함에 따라 최근 수년간 AD 소위 노인성 치매에 대한 사회적 관심이 고조되고 있으며 의학적인, 사회적인, 그리고 국가 정책적인 면에서 접두하려는 노력이 증가하고 있다.

AD는 연령이 증가함에 따라 발병률이 크게 증가하는 퇴행성 신경계 질환의 일종이다. 임상적으로 학습 능력과 기억을 비롯하여 인지기능의 전반적인 감퇴가 두드러지게 나타나며 그 외에 행동장애나 정신과적 증상이 함께 수반한다. AD는 흔히 조발성과 만발성으로 나뉘어진다. 조발성이란 65세 이전에 발병하는 경우를 말하며 유전적인 경향이 많은 반면, 만발성은 65세 이후에 발병하는 경우로 주로 산발적으로 발병한다. 현재까지 진행된 유전학적, 분자 생물학적 연구에 의하면 AD는 21번 염색체, 19번 염색체, 14번 염색체, 그리고 1번 염색체 등 4개의 유전자를 관여하는 것으로 알려져 있다(Hardy, 1996). 19번 염색체는 산발성의 만발성 AD를 일으키며 나머지 3개의 염색체는 유전적 경향이 강한 조발성 AD의 발병과 관계된다고 한다. 또한 21번 염색체는 beta amyloid 전구 단백과, 19번 염색체는 Apolipoprotein E4 (ApoE4)와, 14번 염색체는 presenilin 1, 1번 염색체는 presenilin 2 유전자와 관련되어 있다. 특히 ApoE4는 AD의 위험 요인으로 알려지고 있어 ApoE4 대립형질을 가지고 있는 사람은 이를 가지고 있지 않은 사람보다 이환될 위험도가 훨씬 높다고 한다. 본래 ApoE는 34kDa의 단백질로 cholesterol의 수송, 흡수와 재분포에 중요한 역할을 하고 있다. 신경계 내에서 ApoE는 외상·후나 노화 과정 중에 신경접합부의 기능을 유지하는데 매우 중요하다(Masliah *et al.*, 1996). Kukull(1996)에 의하면 heterogeneous ApoE4를 가진 사람은 ApoE4를 전혀 가지지 않은 사람과 비교할 때 3.1의 odds ratio를 보인 반면 homozygous ApoE4를 가진 사람의 odds ratio는 34.1이었다. 또한 AD의 치료로서 한 개의 heterogeneous ApoE4 genotype은 0.52의 민감도, 0.74의 특이도를 보이며 homozygous ApoE4 genotype은 0.23의 민감도, 0.99의 특이도를 보였다. Apo E4 대립형질은 AD의 중요한 위험 요인이라는 하지만 이를 선별 또는 진단 치료로 사용하는 것은 많은 진짜 AD 사례를 놓치고 많은 정상인을 AD환자로 오진할 수 있기 때문에 위험하다. 현재까지 알려진 바에 의하면 가족성 AD환자들은 전체 AD환자들의 약 10%에 불과하고 AD와 혈관성이 밝혀진 4개의 유전자로는 전체 AD의 50% 이하만을 설명할 수 있

을 뿐이다(Plassman & Breitner, 1996). AD는 유전학적으로 서로 다른 여러 개의 집단으로 구성된 이질적인 질환으로 생각되며 아직도 밝혀져 있지 않은 다른 유전자들이 있으리라고 추측된다.

역학 조사에서는 진단 기준이나 조사 방법 등이 일치하지 않기 때문에 유병률에 있어 커다란 차이를 보인다. Evans 등(1989)은 65세 이상의 인구의 10.3%가 probable AD이며 85세가 되면 거의 반수에서 발병한다고 보고하였다. 최근의 연구 자료에 의하면 65~69세의 연령집단에서는 3%의 유병률을 보이며 연령이 증가함에 따라 점차 증가하여 85세 이상의 연령에서는 24%가 된다고 한다. 우리나라에서 보고된 바에 의하면 박종한 등(1991)은 경북의 한 농촌지역에서의 치매의 유병률을 11.3%로 보고하였고 그 중 AD가 전체 치매환자의 61.5%, 혈관성 치매가 12.8%, 알코올성 치매가 7.7%를 차지한다고 하였다. 우종인 등(1994)은 경기도 한 농촌 지역에서의 치매의 유병률이 9.5%이며 AD와 혈관성 치매가 각각 전 치매 환자의 47.4%, 26.3%를 차지한다고 보고하였다. AD의 위험 요인으로는 연령, 가족력, 출생시 모친 연령, 나이증후군, 두부 외상, 우울증, 알루미늄에의 노출 등이 거론되고 있다. 그러나 현재까지 확실히 입증되어 있는 위험 요인은 연령, 가족력, ApoE4 대립형질 뿐이다. 우울증은 AD의 선행 증상일 수 있으며 estrogen 결핍이나 흡연 등은 아직까지 논쟁의 여지가 많다. 알루미늄에 만성적인 노출이 산발성 AD의 발병 원인이 될 수 있는가에 대해서도 의견이 일치되고 있지 않다. 알루미늄이 비정상적인 tau 단백의 생성이나 beta amyloid 단백질의 침착 과정에 관여할 수 있지만 이러한 과정을 일으키는 정확한 기전에 대하여서는 결론이 내려지지 않은 상태이다(Shin *et al.*, 1995; Armstrong *et al.*, 1996).

AD의 특징적인 병리학적 소견은 신경원섬유동축체(neurofibrillary tangle), 노인반, 아밀로이드(amylويد) 단백의 침착이다. 신경원섬유동축체는 미세소관의 tau 단백과 관계있으며 노인반에는 amyloid 단백질이 침착되어 있다. 따라서 이를 비정상적인 단백질의 생성과 침착에 대한 분자 생물학적, 유전학적 연구가 활발히 진행되고 있으며 또한 AD의 병리학적 소견을 보이는 transgenic

mice가 개발되어 연구에 사용되고 있다(Higgins & Cordell, 1995).

AD의 진단은 매우 어렵다. 왜냐하면 뇌의 생검이나, 사후 부검을 통하여 신경원심유동축체와 노인반을 확인하여야 하기 때문이다. 그렇기 때문에 정교하게 제정된 임상적 진단기준이 NINCDS-ADRDA에 의하여 만들어져 AD의 연구에 많이 이용되고 있다. NINCDS-ADRDA(McKhann et al, 1984)의 진단기준은 AD의 진단을 definite, possible, probable의 세 단계로 나누고 있다는 것이 특징적이다. 또한 AD의 임상적, 신경심리학적, 그리고 신경해부학적 정보를 수집하고 평가할 수 있는 표준화된 방법을 개발하고 수집된 자료를 자료 응행에 등록 저장하여 필요시에 연구 자료로 이용하거나 연구 결과를 상호 비교할 수 있도록 하기 위하여 미국 Washington 대학을 중심으로 하여 CERAD가 제정되었다(Heyman et al, 1990). CERAD는 1) 임상적, 신경생리학적 평가 방법 2) 신경병리학적 평가의 표준화 3) Alzheimer病 환자의 MRI의 표준화된 영상화와 보고 방법 등 세 가지 부문의 평가 방법을 사용한다.

AD에서는 인지기능의 어려 영역 중에서도 기억력, 언어 능력, 시공간 능력의 감퇴가 특징적으로 나타난다는 사실이 잘 알려져 있다. 진단하기 위해서 여러 가지 신경인지기능 평가 도구들이 개발되어 사용되고 있으나 치매의 전반적인 측면을 평가할 수 있는 완벽한 검사도구는 없으며 서로 보완적이기 때문에 검사의 특성이나 연구의 목적에 따라 여러 가지 검사들을 혼합하여 사용하는 것이 바람직하다. AD의 경우 단일광량자방출전산화단층촬영과 양전자방출단층법상 측두두정엽 부위에 헬류량이 감소하고 포도당이나 산소 소비량이 감소되어 나타나며 특히 양전자방출단층법은 이러한 진단 목적 외에 신경인지기능 평가 도구와 함께 연구 목적으로도 많이 이용되고 있다.

임상적으로 AD를 진단할 때는 먼저 다른 질환의 가능성을 배제해야 한다. AD는 우울증, 불면증, 망상, 환각 등의 정신병적 증상, 배회나 공격적 행동과 같은 여러 행동 증상을 수반하게 되는데 특히 우울증은 AD의 진단을 받기 2년 전에 나타나 진단에 혼란을 일으킬 수 있다(Jost & Grossberg, 1996). Lewy체병이나 혈관성 치매와

함께 동반되는 수가 많기 때문에 감별 진단이 매우 어렵다. 노화에 수반하는 정상적 기억 감퇴와 초기의 AD를 감별하는 것도 매우 중요하다. 만일 초기 AD를 조기 진단할 수 있다면 현재 개발되어 사용 중인 여러 가지 치료법들이 지금보다 더욱 효과적일 수 있기 때문이다.

AD는 뇌조직 내에서 choline계 활성이 감소되어 기억력의 감퇴를 일으키기 때문에 신경접합부에 작용하는 아세틸콜린의 양을 증가시키는 약물의 개발에 노력이 집중되고 있다. 아세틸콜린의 분해 효소인 acetylcholinesterase의 활성을 억제하는 tacrine이 처음으로 FDA에서 AD에 대한 효과를 인정받았지만 이 약물은 작용시간이 짧아 1일 4회나 복용하여야 하며 간 독성이 많이 나타나는 단점이 있으며 환자의 20-40%에서 효과를 나타낸다(Knapp et al, 1994; Brioni & Decker, 1997). 이후 개발된 E2020(Donepezil hydrochloride, Aricept)은 두 번째로 미국 FDA에서 효과를 공인한 acetylcholinesterase 억제제로 1일 1회 복용이 가능하고 간 독성이 없어 tacrine을 대체하고 있다. 그 외에 SDZ ENA 713(Exelon)도 새로이 개발되고 있는 acetylcholinesterase 억제제로 세 3상의 임상 시험이 진행중이다.

최근 들어 muscarine 수용체나 nicotine 수용체에 촉진제로 작용하는 약물들이 개발 중이며 아세틸콜린 이외에 다른 신경전달물질 즉 norepinephrine, serotonin계에 작용하는 항치매 약물도 연구되고 있다. 또한 유리기로 인한 신경세포의 손상을 막기 위한 항산화제의 역할을 하는 L-deprenyl(Selegiline)과 비타민 E에 대한 연구가 활발하며(Tolbert & Fuller, 1996), 비스테로이드 성 소염제와 estrogen에 대한 연구도 진행되고 있다(McGeer et al, 1996).

AD는 이러한 인지기능장애 뿐만 아니라 우울증, 망상, 환각, 초조, 배회, 불면증과 같은 여러 가지 행동 장애나 정신 증상을 이차적으로 가져와 환자의 기능을 떨어뜨리고 다른 사람의 개호를 필요로 하게 만들기 때문에 항정신성 약물 특히 항정신병 약물이 필요한 경우가 많다. 그러나 환자들은 노화나 질병으로 인하여 약물동태학이나 신경전달물질체계가 크게 변화되어 있어 부작용을 일으키기 쉬우므로 주의를 필요로 한다. 약물치료

외에 여러 가지의 행동적, 환경적 중재는 Alzheimer 병의 치료에 어느 정도의 그러나 비특이적인 효과를 보이며 특히 가족에 중심을 둔 지지적 중재의 필요성이 강조되고 있다.

AD의 원자 예방은 아직까지 위험 요인들을 잘 모색기 때문에 손 쓸 여지가 별로 없다. 이전까지 조사된 연구에 의하면 혈관과 가수역, 그리고 ApoE4만이 확실한 위험 요인으로 확인되었다. 이차 예방은 현재까지 예측 가능한 타당한 검사나 효율적인 치료 방법이 없기 때문에 그리 실용적이지 못하다. 반대로 보다 계획되고 조직적인 환자 관리와 같은 삼차 예방을 자지하는 많은 자료들이 있다(Fratiglioni, 1996).

이상에서 살펴 본 바와 같이 최근 AD에 대한 연구가 활발해지면서 그 원인이 밝혀지고 있으며 이에 따라 치료제도 점차 개발되고 있다. 현재까지는 AD의 경과를 변형시키거나 완화시킬 수 있는 방법도 만족스럽지 못하다.

참 고 문 현

박종현, 고효진: 강북 영일군 어느법 지역 노인들
에 시지매의 원인적 분류 및 주요 시지매의 상대적 유병률. *신경정신의학* 1991;30(5):885-891

우종인, 유근형, 홍진표, 이성희: 한국 노인연구의
시지매의 역학적 특성에 관한 연구. *서울대학교
병원 대형 공동파세 보고서* 1994; 1-9

Alzheimer A: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgem Z Psychiat* 1907; 64:146-148

Armstrong RA, Winsper SJ, Blair JA: Aluminum and Alzheimer's disease: review of possible pathogenic mechanisms. *Dementia* 1996; 7:1-9

Brioni JD, Decker MW: *Pharmacological treatment of Alzheimer's disease*, New York, Wiley-Liss, 1997, pp 389-408

Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al: Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. *JAMA* 1989; 262:2551-2556

Hardy J: New insights into the genetics of

Alzheimer's disease. *Ann Med* 1996; 28:255-8

Heyman A, Fillenbaum GG, Mirra SS: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): clinical, neuropsychological, and neuropathological components. *Aging* 1990; 2(4):415-24

Higgins LS, Cordell B: Transgenic mice and modeling Alzheimer's disease. *Rev Neurosci* 1995; 6:87-96

Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI: A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:985-991

Kukull WA, Schellenberg GD, Bowen JD et al: Apolipoprotein E in Alzheimer's disease risk and case detection: a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1143-8

Jost BC, Grossberg GT: The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:1078-81

McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG: Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47:425-32

McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report for the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944

Masliah E, Mallory M, Veinbergs I, Miller A, Samuel W: Alterations in apolipoprotein E expression during aging and neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 1996; 50:493-503

Plassman BL, Breitner JC: Recent advances in the genetics of Alzheimer's disease and vascular dementia with an emphasis on gene-environment interactions. *J Am Geriatr*

- Soc 1996; 44:1242-50
- Shin RW, Lee VM, Trojanowski JQ: Neurofibrillary pathology and aluminum in Alzheimer's disease. *Histol Histopathol* 1995; 10:969-978
- Terry RD, Katzman R, Bick KL: *Alzheimer disease*, New York, Raven Press, 1994, pp 1-8
- Tolbert SR, Fuller MA: Selegiline in treatment of behavioral and cognitive symptoms of Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 1996; 30:1122-9