

천막상부 뇌수막종에서의 아밀로이드 침착*

계명대학교 의과대학 신경외과학교실, 병리학교실**

서울대학교 의과대학 약리학교실***

이시우 · 손은익 · 송동식 · 임만빈 · 김인홍 · 박관규** · 서유현***

= Abstract =

Amyloid Deposits in Supratentorial Meningiomas – Clinicopathological and Immunohistochemical Study –

Si Woo Lee, M.D., Eun Ik Son, M.D., Dong Sik Song, M.D.,
Man Bin Yim, M.D., In Hong Kim, M.D.,
Kwan Kyu Park, M.D., ** Yoo Hun Suh, M.D.***

Department of Neurosurgery and Pathology, ** Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Department of Pharmacology, *** Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Amyloidosis is the definition for a group of diseases that have, in common, the infiltration of one or more tissues by an abnormal protein material-the amyloid substance, which is detected histologically by their green polarization color after Congo red staining.

Despite increased interest on basic nature of amyloidosis by recent immunohistochemical or experimental study, the knowledge about the incidence and neurotoxic effect of cerebral amyloid or concomitant occurrence with brain tumor is still inchoate.

We examined the incidence and clinico-pathologic characteristics of the patients with amyloid deposits in supratentorial meningiomas. particularly about their neurotoxic effect to adjacent brain is considered one of the possible cause of seizure in 33 patients who underwent resection surgery for meningioma at the Keimyung University during the past three years.

The pathological review and subgrouping by histologic type were done in all 33 specimens with sufficient size of paraffin block, defined by their morphology and polarization color after Congo red staining for diagnosis of amyloid deposits localized in the tumor. Immunohistochemical studies using monoclonal antibodies for amyloid-A protein(AA) and β -amyloid(A β) were evaluated to identify subtypes of amyloidosis.

The rate of incidence of amyloid deposit in meningioma was 21%, i.e. seven out of thirty three cases. All laboratory findings and clinical studies did not suggest a systemic form. Seizure occurrence was one out of seven cases(14%), which was of no statistical significance. Immuno-

*본 논문의 요지는 1993년 대한신경외과 정기학술대회에서 발표되었음.

**본 논문은 1994년 동산의료원 및 의과학연구소의 연구비로 이루어졌음.

논문접수일 : 1994년 12월 5일

심사완료일 : 1995년 2월 15일

histochemical study for AA subtype was all negative, but showed all positive for A β protein around the vessels. Recent reports has also demonstrated that Amyloid precursor protein(APP) and A β is related in Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type(HCHWA-D) and amyloid angiopathy.

Our research data indicates that the incidence of amyloid deposit is as high as 21% in supratentorial meningiomas. It seems that it is one of the possible cause of seizure. Nonsystemic microdeposits of amyloid and their subtype and it's relationship to neurotoxic effect in meningiomas remain to be confirmed by immunoelectron microscopic examination or immunohistochemical methods.

KEY WORDS : Cerebral amyloid · Meningioma · Congo red · Alzheimer's disease · β -amyloid · Seizure.

서 론

아밀로이드증은 하나이상의 장기에 불용성의 섬유성 단백물질인 아밀로이드가 침착하여 기능장애를 초래하는 만성침윤성 질환으로¹²⁾ 형태학적으로는 통상염색상 무정형의 호산성 초자밀구조를 보이며 Congo red염색후 편광현미경으로 관찰하면 apple-green색의 복굴절로 나타나며⁷⁾⁸⁾, 전자현미경상으로는 직경 7.5~10nm의 nonbranching fibril이 무질서하게 배열되어 있다¹⁷⁾.

1854년 Virchow⁷⁾¹²⁾가 iodine-sulfuric acid검사상 셀룰로즈와 비슷하게 보이는 것을 아밀로이드라고 처음 보고하였으며, 1886년 Wild¹⁴⁾가 1차성 아밀로이드증을 증례보고한 이후 임상적, 형태학적, 생화학적 및 면역학적 측면에서 국내외적으로 아주 다양하게 보고되고 있다. 최근에 면역학적인 기술과 실험조사 방법의 발달로 인하여 중추신경계에서의 아밀로이드증에 대한 연구가 활발하여 알쓰하이머병과 선천성 질환인 Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type(HCHWA-D)이 아밀로이드의 전구물질인 β -amyloid(A β), amyloid precursor protein (APP)과 관계 있다고 보고되고 있으며³⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾, 혈관장애로 인한 뇌출혈의 가능성도 알려져 있으나¹⁵⁾, 뇌종양에서의 아밀로이드침착에 대한 보고는 드물다. 이에 본 계명의대 동산의료원 신경외과에서 뇌수막 종으로 수술을 받은 33명의 환자를 대상으로 병리조직검사상 아밀로이드의 침착을 보이는 빈도를 알아보고 경련을 중심으로 한 신경학적 증상을 조사하여 인접뇌조직의 독성효과(Neurotoxic effect)를 알아보

고자 한다. 아울러 단클론성 항체를 이용한 면역조직화학적 검사방법으로 Amyloid-A와 신경독성효과가 있다고 보고되고 있는 β -Amyloid등의 subtype들과의 연관성을 조사함으로서²²⁾, 뇌수막종의 향후 치료에도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

지속적인 간질증상으로 내원했던 한환자에서 CT, MRI로 뇌수막종으로 진단하고, 종양과 함께 수술중 뇌파질파검사(Electrocorticogram : ECoG)를 이용하여 주위 간질유발부위도 제거하였다. 이환자의 병리조직검사상 아밀로이드 침착이 발견되어 이로 인한 종양주위의 뇌조직에 대한 독성영향, 특히 간질증상과의 연관성을 알아보기로 본연구를 시행하였다.

1991년 3월부터 1993년 2월까지 본원에서 수술적 가교를 시행한 후 뇌수막종으로 병리조직학적으로 진단받은 33례를 대상으로 하여 경련을 중심으로 한 신경학적인 증상, 임상병리적 검사, 병리조직학적 검사 및 면역조직화학적인 검사를 시행하였다. 병리조직학적 검사는 33례의 파라핀절편을 만들고 H-E염색과 Congo red염색을 시행한 후 편광현미경하에서 apple-green color의 복굴절을 관찰함으로 아밀로이드 침착유무를 결정하였다(Fig. 1)⁷⁾¹²⁾. 면역조직화학적 방법으로 A β 단백질, Amyloid A(AA)단백질의 단클론성 항체를 사용하여 subtype에 대한 검색을 실시하였다. 면역조직화학적 검사는 원섬유가 AA와 A β 에 대한 원섬유임을 증명하기 위해 AA와 A β (4G8)에 대한 단클론성 항체를 사용하여 면역조직화학적 검색을

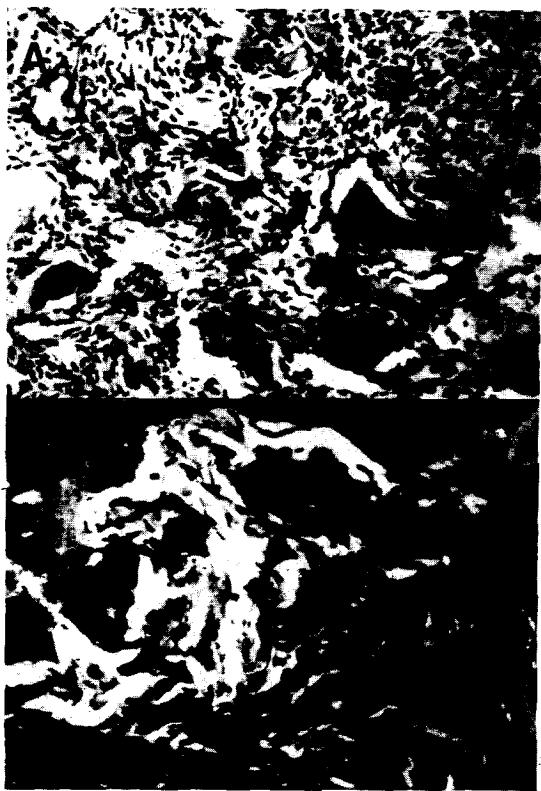


Fig. 1. A : The photography of H-E staining showing whorled proliferation of round, polygonal, oval, or spindle shaped tumor cells. There are scattered amorphous, homogenous appearing substance in perivascular area. B : Congo red staining in polarized light microscopy- amorphous substance display an apple green birefringence.

실시하였다. 포르말린 용액으로 고정되고 파라핀 포매된 종양조직을 $4\mu\text{m}$ 두께로 잘라 슬라이드에 부착하여 탈파라핀과 함수과정을 거친 후 $0.3\% \text{ H}_2\text{O}_2$ 와 혼합한 메탄올에 슬라이드를 30분 담구어 내인성 과산화효소에 대한 반응을 차단시키고 0.01M 인산 완충액에서 10분간 세척하였다. 정상 마혈청으로 20분간 실온에서 방치시킨 후 마혈청을 제거하고 1차 항체로 amyloid A component(1 : 50)과 A β (4G8, 1 : 200)을 각각 사용하여 30°C 에서 30분간 부란하였다. Biotinylated antimouse IgG, 1 : 200을 사용하여 상온에서 30분간 부란시킨 후 ABC(Avidin-biotin complex, Vector ABC kit, USA)로 30분간 실온에서 방치후 DAB($3, 3'$ -diaminobenzidine tetrahydrochloride)로 발색하고 Mayer hematoxylin으로 대비 염색을 한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

결 과

뇌수막종 33례중 아밀로이드 침착을 보인례는 7례 이었으며, 환자의 성별은 남자 4명, 여자 3명이었고, 연령은 최저 27세, 최고 67세였으며 평균연령은 55세였다. 임상병리적인 결과상 전신성 아밀로이드증에 해당되는 이상소견은 보이지 않았다. 경련은 33례중 7례(21%)에서 나타났으며, 아밀로이드 침착을 보인 7례중에서는 1례(14%)에서 나타났으나, 통계학적인 의의는 없었다. 신경학적 증상 및 증후를 살펴본 결과 아밀로이드 침착을 보인예에서 보이지 않은예에 비해 이상소견은 보이지 않았다.

33례의 뇌수막종환자중 7례(21%)에서 병리조직학적으로 아밀로이드의 침착을 보였다(Table 1). 병리조직학적으로 뇌수막종의 유형분류가 가능한 31례 중 수막내피종성이 14례중 4례, 이행형이 10례중 1례, 사립종형은 5례중 1례에서 아밀로이드 침착이 있었으며, 혈관종형은 1례로서 아밀로이드침착이 있었으나, 섬유아세포형 1례에서는 아밀로이드 침착을 볼 수 없었다(Fig. 2).

Table 1. Comparing the incidence of amyloid deposits to seizure occurrence in 33 patients with meningioma

	Seizure (+)	Seizure (-)	Total
Amyloid deposit(+)	1	6	7(21%)
Amyloid deposit(-)	6	20	26(79%)

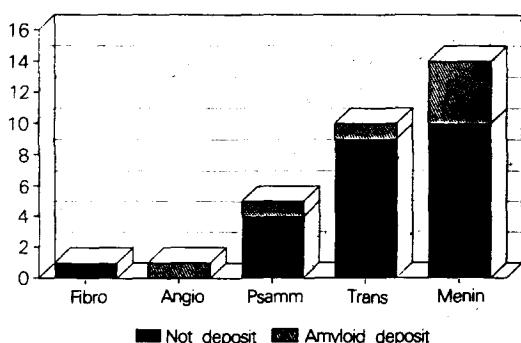


Fig. 2. Incidence of amyloid deposit according to histologic type in 33 patients with meningioma : (fibro : fibrous type, angio : angiomatous type, psammo : psammomatous type, trans : transitional type, menin : meningotheliomatous type).

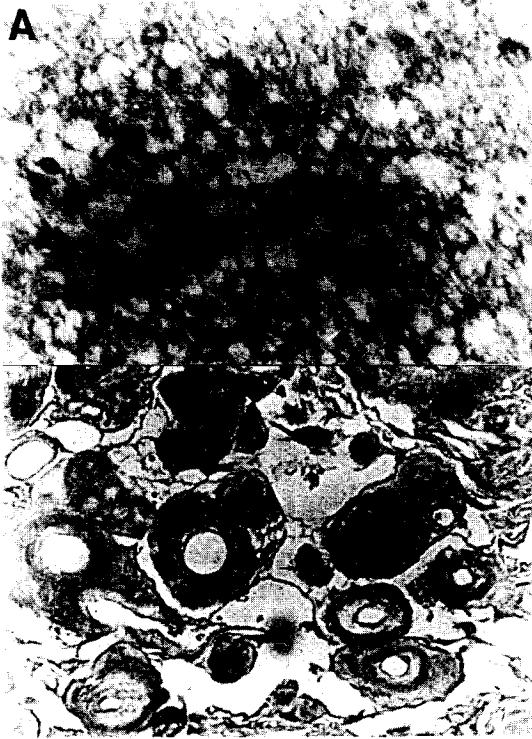


Fig. 3. The photography of immunologic study with A antibody showing small dark-orange colored cluster(arrow) is distributed in the cytoplasm(A) and around vessel(B) mainly.

면역조직화학적 검사상 AA단백질에 대한 항체는 볼수 없었으나, A β 단백질에 대한 항체는 7례 모두에서 볼수 있었으며 특히 혈관 주위에서 강하게 침착되었다 (Fig. 3).

고 찰

아밀로이드증은 불용성의 섬유성 단백질이 체내에 여러 장기에 침착하여 기능장애를 초래하는 질환으로¹²⁾ 섬유단백의 성질에 따라 크게 AA(Amyloid A)형과 AL(Amyloid L)형으로 분류되며, 최근 AF(Amyloid F)형 및 AH(Amyloid H)형 AS(Amyloid S)형까지 분류되고 있다¹⁷⁾¹²⁾. AA형 아밀로이드는 만성염증 질환에 이차적으로 잘 동반되며²⁾¹²⁾ 전신성 아밀로이드증의 가장 흔한형으로 알려져 있다¹²⁾¹⁸⁾. AL형은 다발성 골수종에 병발하며¹²⁾, AF아밀로이드는 유전 형의 전신성 아밀로이드증에 침착되는것으로 알려져 있으며, AH아밀로이드는 장기간 혈액투석을 받고

있는 환자에서 발생한다고 보고되고 있다¹⁾¹²⁾. 그외 전신적인 침착을 보이는 형태(systemic form)와 한 장기에만 국소적으로 침착을 보이는 형태(localized form)로 나눌 수 있다⁵⁾.

본원에서 측정한 AA단백질의 항체에 대한 면역화학적 검사상 모두 음성으로 AA형은 아닌것으로 생각된다. 아밀로이드증이 나타날때 볼수 있는 임상병리학적 변화로는 혈액검사상 빈혈, 혈소판수의 변화, 간기능효소의 증가, 일부민 감소증, 칼슘의 증가, 지질의 증가 등을 볼수 있으며, 단백뇨 및 신기능의 장애가 동반되기도 한다⁷⁾고 보고되고 있으나 본원에서 조사한 바로는 특이한 이상소견은 보이지 않으며, 대뇌이외의 다른 장기에 침착된것을 의심할수있는 임상소견도 보이지 않아 대뇌에 국한되어 아밀로이드가 침착된 것임을 알수 있다.

중추신경계에 국한하여 침착하는 형태(cerebral amyloid)로는 George 등⁵⁾이 4가지 형태로 나눌수 있다. 첫번째 형태로는 congophilic 혈관병증으로 뇌혈관 및 연수막혈관의 중간막에 아밀로이드가 침착해서 혈관이 약해짐으로 심한 뇌출혈을 유발할수 있다⁴⁾¹⁵⁾. 17). 고혈압성 뇌출혈과는 다르게 두정엽 및 후두엽의 피질부위에 주로 발생하며 자발성 뇌출혈의 2% 정도에 해당한다¹⁵⁾. 두번째 형태는 Terry¹⁹⁾가 기술한 mature neuritic plaque를 보이는 형태이다. 세번째 형태는 congo red 염색상 apple-green색의 굽절을 보이며 중추신경계에 아밀로이드가 침착하는 형태로 알츠하이머병과 연관이 있다⁷⁾. 네번째 형태는 Kuru와 Creutzfeldt-Jakob병의 뇌염형태로 나타난다.

최근에 아밀로이드증의 전구물질인 Amyloid precursor protein(APP)과 A β 단백질이 알츠하이머병과 유전적인 질환인 HCHWA-D와 연관이 있다고 보고되고 있다³⁾⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾. 알츠하이머병은 노인성 치매에 가장 많은 원인으로 알려진 병으로¹⁴⁾¹⁸⁾²¹⁾, 기억력과 인지기능이 서서히 감소되며 대뇌의 해마, 편도 및 신피질의 혈관주위 및 백혈구에 신경원섬유 농축체(neurofibrillary tangle)와 노인성판(senile plaque)가 축척됨으로 인해 점차적으로 신경세포의 소실이 나타난다³⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾. 노인관의 주 구성원이 APP과 A β 이며 APP의 유전자는 21번 염색체에 위치한다³⁾고 알려져 있다. HCHWA-D는 상염색체 우성유전을 하며 21번 염색체의 점 돌연변이에 의해 비교적 크기가 큰 대뇌혈관에 침범하여 아밀로이드성 혈관병증을

유발하며, 뇌출혈전에 침착이 먼저 나타난다.¹²⁾¹³⁾¹⁷⁾

본 연구에서 A β 단백질에 대한 면역조직화학적 검사상 아밀로이드침착을 보인 7례 모두에서 A β 단백질의 항체가 혈관주위에 강하게 침착되는 것을 볼 수 있었으나 이것으로 인한 뇌출혈은 없었으며, 임상적 방사선학적 검사상 인접뇌조직의 독성효과를 찾을 수 없었으나, 한례에서는 수술현미경 소견상 종양주위의 경막혈관을 따라서 종양조직의 증식을 볼 수 있었으며 이들과 유착되어 있는 인접뇌조직에서 수술중 뇌피질파검사상 간질파가 확인되어, 신경전기생리학적 검사상 영향을 줄수 있는 독성효과의 가능성은 있다고 볼수 있다.

수막종의 유형중 수막내피종성이 비교적 높은 아밀로이드 침착을 보였으며(4/14례), 빈도는 적지만 비교적 침습성으로 알려진 혈관종형 1례에서 아밀로이드가 침착되어 더 많은 예에서 연관성에 대한 조사가 요할 것으로 사료된다.

본 연구의 결과로 수막종에서 비교적 높은 빈도의 아밀로이드가 침착되었고, 특히 신경독성효과가 있다고 알려진 β -Amyloid가 전례에서 혈관주위에 침착되어 있는 것으로 보여, 종양과 주위에 공급되는 혈관에 이상이 동반될 가능성이 많으므로, 술중 인접한 혈관과 수막종내의 혈관을 다룰 때 세심한 주의가 요하며, 가능하다면 신경독성 영향을 받은 종양혈관과 유착된 인접뇌조직에 대한 전기생리학적인 검사와 함께, 다른 뇌종양과 아밀로이드 침착과의 연관성에 대한 계속적인 연구도 필요할 것으로 생각된다.

요 약

본원에서 1991년에서 1993년까지 3년동안 수술을 시행한 33례의 수막종 환자를 대상으로 아밀로이드의 침착율과 경련을 중심으로 한 신경학적인 검사, A β 단백질에 대한 면역화학적 검사를 실시한 결과 비교적 많은 예인 7례(21%)에서 아밀로이드 침착을 보였으며 경련은 아밀로이드침착을 보인 7례 중 1례에서 볼 수 있었으며 7례 모두에서 A β 단백질에 대한 항체가 혈관주위에 강하게 침착되어 있었다. 비록 신경학적인 검사상 아밀로이드의 침착이 나타난 예에서 신경독성효과(neurotoxic effect)의 소견은 없지만, 전기생리학적 검사상 인접 뇌조직에 신경자극효과(irritative effect)의, 특히 경련을 나타낼 수 있는, 가능성은 있는

것으로 볼수있다.

향후 더 많은 예를 대상으로 최근의 면역전자현미경 검사와 다양한 항체를 이용한 면역조직화학적 검사 방법으로 연구하여, 아밀로이드의 미세침착으로 인한 뇌혈관이상과 인접조직의 신경독성효과와 함께 subtype과의 연관성이 규명되면 삶의 질이 감안된 수막종의 수술적 가로에 도움이 될것으로 생각된다.

References

- 1) Cohen AS, Connors LH : *The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis*. J Pathol 151 : 1-10, 1987
- 2) Cohen AS : *Amyloidosis*. Bull Rheum Dis 40 : 1-12, 1991
- 3) Disterhoft JF, Moyer JR, Thompson LT : *The calcium rationale in Alzheimer's disease*. New York : Raven press, 1993, pp1-23
- 4) Eduardo M.C, Thomas W, Blas F : *Intrented amyloids of the nervous system*. Neurobiology 1 : 448-454, 1991
- 5) Glenner GG : *Amyloid deposits and amyloidosis*. N Engl J Med 302 : 1333-1343, 1980
- 6) Kidd M : *Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease*. Nature 197 : 192-193, 1963
- 7) Kyle RA, Greipp PR : *Amyloidosis*. Mayo Clin Proc 58 : 665-683, 1983
- 8) Luyendijk W, Bots G, Vegter VV, et al : *Hereditary cerebral hemorrhage caused by cortical amyloid angiopathy*. J Neurol Sci 85 : 267-280, 1988
- 9) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al : *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRA work group under auspices of the department of health and human services task force on Alzheimer's disease*. Neurology 34 : 939-944, 1984
- 10) Michel G, Sangramssxs, Dorald L P : *Neurofibrillary tangles and β -amyloid deposits in Alzheimer's disease*. Neurobiology 1 : 441-447, 1991
- 11) Nolting SF, Cambell WG, Jr : *Subepithelial argyrophilic spicular structures in renal amyloidosis-an aid in diagnosis*. Hum Pathol 12 : 724-734, 1981
- 12) Park KK, Kim YH : *Electron microscopic study on the pathogenesis of AA type renal amyloidosis*. J Kor Nephrol 13 : suppl 1, 13-34, 1994
- 13) Price DL, Borchelt DR, Sisodias S : *Alzheimer disease and the prion disorders amyloid β -protein and prion protein amyloidosis*. Nat Acad Sci USA 90 : 6381-6384, 1993

- 14) Regland B, Gottfries CG : *The role of amyloid β-protein in Alzheimer's disease*. *Lancet* 340 : 467-469, 1992
- 15) Seppi S, Regachary SS : *Vasculopathies*, in Wilkins RH, Rengachary SS(eds) : *Neurosurgery*, New York : McGraw-Hill, ed 1. pp1525-1526, 1985
- 16) Tayler CR : *Immunoperoxidase techniques : Practical and theoretical aspects*. *Arch Pathol Lab Med* 102 : 113-121, 1978
- 17) Timmers WF, Tagliarini F, Hann J, et al : *Parenchymal preamyloid and amyloid deposits in the brains of patients with hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type*. *Neurosci lett* 118 : 223-228, 1990
- 18) Watanabe S, Jaffe E, Pollock S, et al : *amyloid AA protein : Cellular distribution and appearance*. *Am J Clin Pathol* 67 : 540-544, 1977
- 19) Wisniewsk HM, Terry RD : *Reexamination of the pathogenesis of the senile plaque*. *Progress in neuropathology*. Vol.2. New York : Grune and straton, vol 1. pp1-26, 1973