신경정신의학의 모델로서 Alzheimer병

대구가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,[1] 계명대학교 의과대학 정신과학교실[2]
박 종 한[1] · 김 희 철[2]

Alzheimer's Disease : A Typical Model for Neuropsychiatry

Jonghan Park, MD[1] and Hee-Cheol Kim, MD[2]
Department of Psychiatry,[1] Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu,
Department of Psychiatry,[2] Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Even until the early 20th century psychiatry and neurology had been one. However, the chasm had been wider and wider between the two, at least in this country and the United States, until three decades before when chemical treatments were popular for schizophrenia and mood disorders. During the past three decades there have been many revolutionary progresses in neurosciences. Thanks to those developments, psychiatry and neurology are going gradually closer to each other and expected to become a single clinical specialty not far ahead. It may be called neuropsychiatry or clinical neuroscience. Alzheimer's disease seems to be a very good model bridging again the rift between the two medical specialties. It is so in terms of both from basic molecular genetics to clinical symptoms and from causes of to therapeutic interventions of cognitive, behavioral, and psychological manifestations. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2004;43(1):10-17)

KEY WORDS : Alzheimer's disease · Neuropsychiatry · Neuroscience · Cognition.

서 론

최근 약 30년 동안 신경과학(neuroscience)이 크게 발전함으로써 정신 장애에 대한 이해의 폭이 넓어지고 깊이가 더 심오해졌다. 이제는 정신 장애뿐만 아니라 과거에 철학, 인류학 그리고 종교의 영역이라고 여겨졌던 인간의 인식과 행동까지도 신경과학의 영역으로 편입되는 것 같다.[1] 신경과학은 인간의 모든 경험, 정서, 동기, 행동 그리고 활동은 뇌 기능의 소산이라는 전제 아래 뇌의 기능과 인간의 정신 활동이나 행동과의 관련성을 탐구하는 학문 분야로서, 신경학(neurology)과 정신의학이 임상 의학이라면 신경과학은 기초 의학이라고 할 수 있다. 구체적인 연구 방법에 따라서 신경과학은 분자(molecular) 수준의 신경과학, 세포 신경과학, 체계 신경과학(systems neuroscience), 행동 신경과학 그리고 인지 신경과학으로 구분할 수 있다. 혹자는 신경과학을 임상 신경과학과 기초 신경과학으로 구분하여 전자에 신경학과 정신의학을 포함시키기도 하는데, 본 논문에서는 신경과학을 기초 신경과학과 동일한 의미로 사용될 것이다.

신경정신의학(neuropsychiatry)이라는 용어는 두 가지 의미를 내포하고 있다. 신경학과 정신의학의 두 전문 분야를 포함한다는 의미일 수도 있고 신경학적 정신의학을 의미할 수도 있다. 오늘날에 와서는 후자의 의미가 더 강하다. 그런 의미에서 신경정신의학은 정신의학이나 신경학의 세부 전공 분야일 수도 있고 새로운 전문 진료 과목이 될 수도 있다. 신경정신의학의 임상 활동은 신경학적인 관점에서 정신 장애를 진단하고 치료하는 것은 물론 기분 장애나 행동 장애 등 다양한 정신 증상을 동반한 신경학적 질병을 지닌 환자들을 진료하는 것을 포괄한다.[2] 전자는 기질성 정신의학(organic psychiatry)으로 불리어지고 후자는 행동신경학(behavioral neurology)으로 불리어진다. 연구 활동으로는 정상 행동과 정신병리의 신경과학적 근거를 밝히는 것이다.

접수일자 : 2003년 7월 21일 / 심사완료 : 2003년 12월 30일
Address for correspondence
Jonghan Park, M.D. Department of Psychiatry, Catholic University of Daegu School of Medicine, 3056-6 Daemyung 4 dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel : +82.53-650-4785, Fax : +82.53-623-1694
E-mail : jpark@cu.ac.kr
본 논문의 주요 부분은 2002년 11월 15일 대한노인정신의학회 추계학술대회에서 구연되었음.

Lishman[3]은 기질성 정신의학을 대뇌 장애에 따른 심리적인 결과를 취급하는 학문으로 정의했다. 그러므로 정신의학과 신경학이 서로 중첩되는 분야를 다루게 된다. 신경학은 마음이 생기는 부위인 뇌를 다루면서도 정신 장애에는 관심을 두지 않는다. 반면에 정신 장애를 취급하는 정신의학은 마음이 생겨나고 활동하는 무대인 뇌에 별 관심을 두지 않는다. 정신과 의사들과는 달리 신경과 의사들은 행동신경학이라는 용어를 사용한다. Mesulam[4]은 정신의학과 신경학의 관계를 연구하는 것이 행동신경학의 중심 과제라고 하면서, 구체적으로는 신경학과 정신의학의 경계 영역을 포함하고, 신경학적 질병이나 내과 질환 때문에 발생하는 행동 장애를 진료하고 연구하는 것이라고 하였다.

신경과 의사들은 신경계의 특정 부위에 병소가 있으면 그와 관련된 특이 증상이나 징후가 있다는 것을 금언으로 여기고 있다. 이와 마찬가지로 신경정신과 의사들은 중추신경계의 특정 부위에 병소가 있으면 그와 관련된 특이한 정신 증상이나 인지기능 장애가 있다는 것을 금과옥조로 여긴다. 특이 정신 증상 혹은 인지기능 장애와 특이 병소 부위와의 관련성을 몇 가지 열거하면 Table 1과 같다.

신경정신의학의 또 다른 중요한 점은 뇌와 마음 혹은 행동, 육체와 정신을 서로 구분되는 별개로 보지 않고 하나로 보는 일원론적인 입장을 취한다는 것이다. 신경학적 질병과 정신 질환을 따로 구분한다는 것은 무모한 일이다. 예를 들면, 운동 장애를 주 증상으로 하는 Parkinson병은 신경학적 질병으로 분류되지만 환자들의 약 1/3에서 우울증이 발생하고 또 다른 1/3에서는 치매가 동반될 뿐만 아니라 야간에는 이튿날 아침에 생생히 회상하는 환시를 경험하는 경우도 적지 않다. 반면, 대표적인 정신 질환으로 꼽히는 정신분열병은 신경화학적으로는 중뇌-변연계 및 중뇌-피질 도파민계의 질병이며, 해부학적으로도 여러 부위에 이상이 확인되고 있다.

물론 정신의학에서도 이러한 입장은 일관되게 유지되고 있다. 정신 질환을 생물·정신·사회적 모형으로 이해하려는 시도는 현대 정신의학의 일관된 태도이다. 그러나 실제로는 정신 질환과 사회·경제적 환경과의 관계에 대해서는 많이 연구되었으나 뇌 기능과 정신 질환과의 관계에 대해서는 소위 몇몇 "기질성 정신 장애"를 제외한 대부분의 정신 질환에 대해서는 황무지나 다름없었다. 지금은 폭발적으로 쏟아지는 신경과학 분야의 정보들을 분석·통합하여 정신 질환에 대한 새로운 통찰을 가질 때라고 여겨진다. 본 논문에서는 대뇌의 장애로서 장기간에 걸쳐서 여러 영역에 걸친 인지기능 장애와 정신 및 행동 증상들을 나타내는 알쯔하이머병을 이용하여 신경과학과 정신의학간에 다리를 놓아보고자 했다. Martin도 최근에 알쯔하이머병(AD)과 Tourette 증후군에서 이러한 시도를 했다.[5]

Table 1. Relation of specific psychopathology to specific site

Psychopathology	Lesion site
Dysprosody	Bilateral prefrontal areas
Depression	Left prefrontal area
Agraphia	Left parietal association cortex
Dressing apraxia	Right parietal association cortex
Wernicke aphasia	Left auditory association cortex

신경정신의학에서 역사적인 사건들

뇌의 특정 부위와 특정 기능을 연결하는 신경정신의학의 효시는 골상학인 것 같다. Franz Joseph Gall과 그의 제자들이 수백 명에서 시행한 두개골 측정치를 성격 유형과 관련지은 것이 골상학이다. 당시는 획기적인 사건이어서 1827년에 출판된 골상학 서적이 10만권 이상이나 팔렸었다고 한다.[6] 그로부터 20여년 후 Paul Broca는 언어를 이해할 수는 있으나 의사를 표현할 수 없는 환자를 진료하였다. 1861년 그 환자가 사망한 후 부검에서 좌측 전두엽에 병소가 있음을 발견했다. 그는 그 후에도 비슷한 증상을 보이는 환자들을 더 관찰한 후에 좌측 전두엽이 언어를 담당하는 부위라고 확신하게 되었다. Wernicke는 좌후방 측두엽의 병소도 언어 장애를 유발한다는 것을 알았다. 그러나 Broca와 Wernicke가 발표한 환자들의 언어 장애는 동일하지 않았는데, Broca 실어증 환자는 남의 이야기를 이해하는데는 별 지장이 없었으나 말의 흐름이 유창하지 못하고 문법에 결함이 많았다. 반면에 Wernicke 실어증 환자의 말은 유창하고 문법적으로도 온전했으나 그 의미를 파악하기 어려웠고 환자는 남의 말을 이해하는데 장애가 저명했다.

HM 증례의 환자는 약 10세경부터 minor epileptic seizures를 앓기 시작해서 나이가 들어감에 따라서 더 심한 전신 경련으로 진행되었다. 고등학교 졸업 후 직장을 얻었으나 결국은 경련 때문에 그만둘 수밖에 없었다. 1953년 그의 나이 27세 때 수술을 받고 경련 발작은 더 이상 없었다. 양쪽 측두엽을 8 cm나 절제하는 대규모 수술로서, 편도, 구상돌기, 해마의 전방 2/3, 그리고 해마회가 절제되었다. 술후에 지능이나 언어 능력에는 장애가 없었다. 그러나 2001년 현재 약 50년 동안이나 자기의 기억을 연구하고 있는 신경심리학자의 얼굴을 기억하지 못하고, 수술 전에 살던 집에서 이사했는데, 이웃에 외출하면 집을 찾지 못하며, 자기의 현재 사진을 보고서는 자기인 줄 몰랐다. 즉, 선행성 건망증이 현저했다.[7,8] 그 후에도 이 증례를 자세히 연구하여 얻

은 교훈은 절차 기억과 서술적 기억(declarative memory), 장·단기 기억과 원격 기억에 관여하는 신경해부학적 부위와 신경 기전이 동일하지 않다는 점이다.

Phineas Gage라는 사람은 1848년 미국 뉴잉글랜드 지방의 철도 건설 현장에서 굵기 3 cm, 길이 109 cm의 쇠막대가 안면, 두개골 그리고 뇌를 관통하는 사고를 당했다. 그 후 지능, 운동 능력, 언어 능력, 기억력, 학습 능력 등은 사고 전과 차이가 없었으나 성격이 변화했다. 오만 불손하고, 변덕스러우며, 예의가 없어지고 책임감이 결여되었다. 컴퓨터를 이용하여 현존 자료를 분석해 본 결과, 좌측 대뇌 반구에서는 Brodmann 영역 8번, 9번, 10번과 32번, 전방 대상회의 최전방에 해당하는 Brodmann 영역 24번, 그리고 안와부 전두엽의 전방 1/2에 해당하는 Brodmann 영역 11번과 12번이 손상 받았고, 우측 대뇌 반구에서는 Brodmann 영역 8번, 9번, 10번과 32번, 전방 대상회의 전방 분절에 해당되는 Brodmann 영역 24번, 그리고 전내측 안와부에 해당되는 Brodmann 영역 12번이 손상 받았던 것으로 밝혀졌다.[9)]

기초 신경과학 분야의 지식이 더욱 넓어지고 깊어짐에 따라서 신경정신의학도 그 영역이 확대되고 깊이도 더해지고 있다. 영역의 확대에 대해서 말하면, 최근에 출판되는 교과서에는 정신분열병과 우울증은 물론 전환 장애와 동통 장애, 그리고 심지어 인격 장애까지도 신경정신의학에 포함시키고 있다. 신경정신의학의 발전을 깊이라는 측면에서 보면, 종래에는 증상과 관련된 해부학적인 수준에 머물렀었으나 지금은 신경화학 및 유전학적인 수준으로까지 심화되고 있다. 정신분열병은 해부학적인 수준에서는 전두엽, 간뇌, 그리고 변연계의 이상으로 파악될 수 있지만, 신경화학적인 관점에서는 양성 증상과 유관한 도파민계와 음성 증상과 유관한 세로토닌계의 이상으로 파악될 수도 있다.

신경정신의학의 새로운 개념

신경정신의학의 정의와 개념을 다시 생각해 보기로 하자. 간단하게는 정신의학을 신경학적인 입장에서 이해하려 한다는 점에서 신경학적 정신의학(neurological psychiatry)으로 정의될 수 있을 것이다. 임상에서는 첫째, 정신 장애를 신경학적인 관점에서 생각하고 둘째, 신경학적 질환에 수반되는 정신 증상 혹은 인지기능 장애를 진료하고 셋째, 정신의학과 신경학의 경계 분야에 속하는 각종 질병이나 증상을 진료하고 연구하는 것이 신경정신의학의 주요 과업이라고 생각한다. 신경정신의학의 차원은 이때까지는 육안 해부학과 기능 해부학의 수준에 머물러 있었다. 그러나 필자들의 생각으로는 신경화학, 분자생물학, 심지어 유전학의 수준으로까지 깊어져야 한다고 생각한다. 그러나 이러한 정의와 역할 설정이 완벽하다고 보지는 않는다. 이 분야의 연구 업적이 더욱 축적되고 임상 경험이 풍부해지고 또 새로운 질병들이 발견됨에 따라서 더욱 더 세련되고 완전에 가까워질 것이다.

Alois Alzheimer와 Auguste D

이제 우리의 논의를 본격적으로 AD로 옮겨가도록 하겠다. Alois Alzheimer는 1864년 6월 14일 독일의 Marktbreit라는 소도시에서 출생하였다. Berlin대학, Tübingen대학, 그리고 Würzburg대학에서 의학을 공부했고 1887년에 'Über die Ohrenschmalzdrüsen'이라는 논문으로 의학박사 학위를 취득했다. 1888년 12월에 프랑크푸르트에 있는 Anstalt für Irre und Epileptiker에서 의사로서의 생애를 시작했다. 이 시기에 Franz Nissl로부터 치매 질환들의 신경병리에 대해서 많이 배웠다고 한다. 역사적인 증례인 Auguste D를 처음 진찰한 것은 1901년 11월 25일이었다. 1903년 프랑크푸르트를 떠나 당시에 Emil Kraepelin이 책임자로 있던 뮨헨의 Königliche Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität로 직장을 옮겼다. 그럼에도 불구하고 그는 Auguste D가 사망할 때까지 추시를 계속했었다. 환자가 1906년 4월 8일 사망한 후에는 신경병리학적인 소견을 살피기 위해서 프랑크푸르트로 갔었다. 1906년 11월 4일 Tübingen에서 개최된 제37차 Südwestdeutscher Irrenärzte회의에서 증례를 보고하고 1907년 Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie지에 'Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde'라는 제목으로 발표했다.[10)] 1910년 Kraepelin이 Psychiatrie : Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte에서 Alzheimer병이란 용어를 처음으로 사용했다.[11)] Alzheimer는 1912년 뮨헨을 떠나서 Breslau Institute의 소장 겸 정신과 과장으로 부임했다가 1915년 12월 19일 51세를 일기로 류마티스성 심내막염과 신부전으로 사망했다.

1995년 12월 21일 32쪽에 달하는 Auguste D에 관한 의무 기록과 환자의 육필, 그리고 4매의 사진이 프랑크푸르트에서 발견됨으로써 첫 AD 환자에 관한 여러 가지를 생생하게 알 수 있게 되었다.[12)] Auguste D의 중요한 임상 증상들을 인지기능과 행동 및 심리 증상으로 구분해 보겠다. 인지기능 장애로는 기억 감퇴, 명칭 실어증, 착어증, 이

해력 부족과 같은 언어 장애, 지남력 장애, 보속증, 계산 장애 등이었다. 행동 및 심리 증상으로는 망상적 사고, 공격적 태도, 수면 장애, 환청, 우울, 불안과 초조 등이 의무 기록에 기록되어 있었다. 이러한 것들이 이미 한 세기 전에 기록된 것임을 감안하면 정신병리와 신경인지기능이 매우 자세하게 기술되었음을 알 수 있다.

AD의 병리학적 진행 단계

Braak와 Braak[13]은 필수적인 두 가지 병리 소견인 노인반과 신경섬유원농축체의 분포에 따라서 AD의 진행을 6단계로 구분했다. 제 1 단계는 신경섬유원농축체와 노인반이 transentorhinal region에 나타나기 시작하는 시기이다. 제 2 단계에서는 transentorhinal region에서 출현하기 시작한 신경섬유원농축체가 점점 더 증가하고 entorhinal region과 Ammon 's horn으로 파급된다. 제 1~2 단계에서는 아직 인지기능의 장애가 나타나지 않으므로 잠복기(silent) AD이다. 제 3~4 단계에서는 신경섬유원농축체와 노인반이 entorhinal territory, 편도, 해마형성을 심하게 침범한다. Limbic loop를 통한 정보의 전달이 상당한 정도로 방해를 받는다. 임상적으로는 경도의 인지기능 장애가 출현한다. 즉, 초기 단계(incipient)의 AD라고 할 수 있다. 노인반과 신경섬유원농축체가 모든 대뇌피질에 다수 분포되어 있고, 신피질 연합 부위가 광범하게 파괴되어 있으며, 임상적으로는 심한 치매인 시기가 제 5 단계이다. 제 6 단계에서는 sensory core fields도 심하게 침범된다. 그러나 다만 일차 운동 부위에는 이 시기에도 신경섬유원농축체가 적게 분포되어 있다. 임상적으로는 치매가 상당히 심하다.

AD의 신경정신의학

인지기능 장애

현재의 의학 수준에서 AD 환자들의 인지기능 장애에 대한 신경해부학적 병소를 완전히 국재화할 수는 없지만 몇 가지 분야로 나누어서 고찰해 보겠다.

기 억

기억은 우리 생활에 필수적인 인지기능이고, 기억 장애는 모든 원인의 치매에 공통적인, 그리고 필수적인 증상이다. 따라서 신경심리학자들이 가장 많이 연구한 분야이다. 일반적으로 알려져 있기로는 AD는 기억 장애로부터 시작된다. Fig. 1의 기억계[14]를 참고로 하여 AD의 기억 장애를 설명해 보겠다.

경도인지장애와 AD의 초기 증상은 건망증과 새로운 학습의 장애가 특징이다. 이는 비서술적 기억의 장애보다는 서술적 기억의 장애가, 그 중에서도 사실 관련(fact - related) 기억보다는 사건 관련(event - related) 기억의 장애가 선행한다는 의미이다. 이 시기는 Braak의 제 3 단계에 해당된다.

서술적 기억은 내측두엽과 간뇌에서 담당하는 것으로 알려져 있다. 양쪽 내측 측두엽이 절제된 HM 증례[7,8]에서는 역행성 기억의 장애가 저명하지 않고, 시상의 배내측핵과 유두체(mammilary body)의 병소가 특징인 Korsakoff 증후군과 좌측 시상의 배내측핵만 선택적으로 손상되었다고 여겨지는 NA 증례[15]에서는 전행성 기억의 장애는 물론 어느 정도의 역행성 기억의 장애도 있었다. 이러한 연구 결과들을 함께 고려해 보면 기억 장애에 관한 한 AD는 Braak와 Braak의 주장처럼 양측 내측 측두엽에서부터 시작된다는 것을 알 수 있다. 이러한 가설은 뇌핵자기공명영상을 이

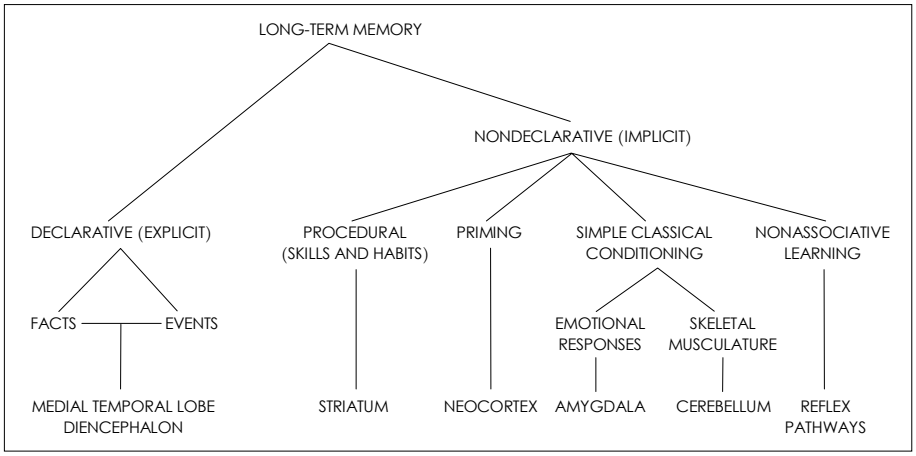

Fig. 1. A Taxonomy of mammalian memory systems.[11]

용한 해마의 연구에서 잘 증명되고 있다.[16] 초기에는 사건 관련 기억보다는 늦지만 사실 관련 기억인 어의적 기억(semantic memory)의 장애도 나타난다. Hodges 등[17]의 전두-측두엽 치매 환자들에 대한 연구에 의하면 어의적 기억은 좌측 전방 측두엽 신피질에서 관장한다고 한다.

AD가 서서히 진행하여 Global Deterioration Scale 4 혹은 Clinical Dementia Rating 1에 이르면 자신의 과거사에 관한 사건들을 망각하는 등 원격 기억에도 장애도 나타난다. 즉, 서술적 기억의 전반적인 장애로 진행한다. 이러한 임상 증상과 진행 과정은 양측 해마의 위축뿐 아니라 간뇌(diencephalon)의 장애로 진행한다는 것을 암시하지만 아직까지는 AD에서 간뇌의 장애를 암시하는 소견은 신경심리검사 이외의 것은 잘 알려져 있지 않다.

절차 기억(procedural memory)은 의식적인 노력 없이도 숙련된 일련의 행동을 가능케 하는 정보의 재생 과정으로서, 선조체(corpus striatum)에서 담당하는 것으로 알려져 있다.[18] AD 환자들에서 절차 기억을 연구한 것들은 눈에 잘 띄지 않는데 임상적으로는 운전 능력이 이 부문의 인지기능을 평가하는 좋은 표식자가 될 수 있다. 이것은 운전 능력의 감소가 시공간 능력의 장애 때문이 아님을 전제로 한다. 운전의 장애도 Global Deterioration Scale 4 혹은 Clinical Dementia Rating 1에서 나타나기 시작한다. 이로 미루어 보면 기저핵도 해마보다는 늦지만 AD에서 비교적 초기에 침범되는 부위인 것 같다.

언 어

일상적인 대화 중의 단어 구사 장애와 언어 이해 장애는 AD의 초기 단계에서부터 관찰되기도 하나 흔하지는 않다. 중기에 도달하면 착어증, 언어 이해의 장애가 뚜렷해진다.[19] 명칭 실어증이나 단어 구사 장애는 신경학적 병소를 국재화하는데 별로 도움이 되지 않는다는 견해도 있고 이해와 표현에 문제가 없다면 좌하 두정 소엽 혹은 하측 측두엽의 문제라는 견해도 있다. 착어증과 언어 이해에 장애가 있다는 것은 Broca 영역과 Wernicke 영역이 모두 침범된다는 것을 의미한다.

기 타

좌측 두정엽의 각회전(angular gyrus)에서 담당하는 계산 장애는 AD progression scale의 제 III 단계[20]에 나타난다. AD 환자들에서 흔히 관찰되는 손가락 실인증도 이 부위에서 관장된다. 보속증은 중추성 수행 기능에 속하는 다른 인지기능의 장애와 함께 주로 전전두엽의 배측방 피질의 장애를 의미한다. 시간을 표시하는 시계나 기하학적 도형을 그리는 것과 같은 난해한 시공간 실행(praxis)의 장애는 전임상 단계에 관찰되기도 하나 임상적으로 의의가 있는 관념운동성 실행증은 적어도 Clinical Dementia Rating 1 혹은 Global Deterioration Scale 4 이후에 나타나는데, 좌-우 대뇌 반구간 분리 혹은 비우세 반구 두정엽의 기능 부전을 의미한다.

행동 및 심리학적 증상

AD의 행동 및 심리 증상은 여러 가지가 있지만 자극 과민성과 무감동과 같은 인격 변화, 불안과 초조, 망상과 환각과 같은 정신병적 증상, 우울이나 정서 불안정과 같은 기분 장애, 배회와 같은 활동 장애, 마지막으로 식욕 변화와 수면 장애와 같은 자율신경계 증상으로 구분할 수 있다. 모든 행동 및 심리 증상이 동일한 양상을 보이는 것은 아니지만 대략 Global Deterioration Scale 5~6에 가장 빈번한 것 같다.[21] 여기에서는 Auguste D가 나타낸 행동 및 심리 증상을 신경정신의학적 관점에서 생각해 보려고 한다.

환 각

이 증상의 발현율은 모든 AD 환자의 약 1/5로서 다른 행동 및 심리 증상보다는 낮은 편이다.[21] 환시가 환청보다도 더욱 흔하다. 시각 연합 피질을 자극하면 복합적인 환시가 발생한다는 것은 알려져 있다. Holroyd와 Sheldon-Keller[23]에 의하면, AD 환자들의 환시는 시력 감소와 시각 실인증과 관련이 있다고 하고, 또 AD 환자들 중에서 환시가 있는 환자들이 없는 환자들에 비해서 핵자기 공명 영상에서 후두엽 용적률이 더 낮다[24]는 보고도 있다. 이러한 연구들은 모두 AD 환자들의 환시가 후두엽의 특정 신경병리와 관련이 있다는 것을 암시한다.

망 상

Starkstein 등[25]은 망상을 동반한 AD 환자들에서는 양전자방출단층촬영 상 양측 측두엽에 국소 혈류 감소가 있음을 발표했다. 정신분열병을 생각해 보면 망상은 중뇌-변연계와 중뇌-피질 도파민계 경로가 관여할 가능성이 높다는 것을 쉽게 짐작할 수 있다. 이는 AD 환자들의 정신병적 증상을 치료하는데 도파민 길항제들이 효능이 있는 것을 보아도 짐작할 수 있다. 한편, AD의 망상이 일시적이고 내용이 수시로 변화하는 반면에 정신분열병의 망상은 한두 가지 주제가 지속적인 양상으로서 서로 다른 점을 고려하면 양자의 망상은 상이한 병태생리를 가질 가능성도 생각해보아야 한다.

망상과 망상적 오인(delusional misidentification)이 동

일한 정신병리인지 아닌지는 아직 불명확하다. 망상적 오인을 가진 AD 환자는 없는 환자들에 비해서 해마의 CA1 부위 신경세포 수가 적었고, 오른쪽 외측 내실의 전각이 더욱 컸다.[26]

우 울

청반에서 기시하는 노아드레날린계 경로와 연수봉선핵에서 기시하는 세로토닌계 경로가 우울증의 주요 병인일 뿐만 아니라, 노아드레날린 효능제와 선택적 세로토닌 재흡수 억제제들이 항우울제로 사용된다는 것은 AD에서도 그대로 적용될 가능성이 있다. 실제로 Zubenco 등[27]은 우울증을 동반한 AD 환자들에서 신피질의 노아드레날린 감소, 대뇌 전 영역의 세로토닌 감소와 단가아민산화효소의 활성 감소, 그리고 청반과 배측연수봉선핵의 신경세포 소실 등을 발표했다.

일주기 장애

중추신경계 내의 주요 콜린계 경로 중의 하나는 중뇌의 각교핵(pedunculopontine nuclei)에서 기시하여 연수, 흑질, 시상, 담창구로 주행하는데, 상행 망상계의 일부로서 수면-각성 주기에 관여한다.[28] 이것으로 미루어본다면 AD에서는 학습-기억과 관련된 내측 중격핵, Broca 대각선대, 그리고 Meynert 기저핵에서 기시하여 신피질, 해마, 편도로 주행하는 콜린계 경로만 침범되는 것이 아니다.

분노와 공격

동물 실험에 의하면 공격적인 행동에는 시상하부, 중뇌의 복측피개 부위 그리고 편도가 관여하는 것 같다. 또 연수봉선핵의 세로토닌신경세포들은 내측전뇌속을 거쳐서 시상하부로 간다. 동물에서의 공격적 행동과 인간의 충동적 행동은 세로토닌계 활성의 감소와 유관하다는 것은 널리 알려져 있다.[29]

유전학적 및 분자생물학적 관점

이때까지 AD의 인지기능 장애, 행동 및 심리 증상, 그리고 그것들과 관계가 있을 것으로 여겨지는 병태생리에 대해서 해부학적으로 혹은 신경화학적으로 설명을 시도해 보았다. 이제는 유전학적인 수준으로 시야를 넓혀 보겠다. AD 환자들의 약 10%가 상염색체 우성으로 유전하는 것으로 알려져 있다. 21q의 아밀로이드전구단백 유전자, 14q의 presenilin-1 유전자, 그리고 1q의 presenilin-2 유전자들에 돌연변이가 있는 사람들은 중년 혹은 노년기에 AD 환자가 된다.[30-32] 이런 사실은 이들 유전자가 AD의 주요 병리학적 소견인 신경섬유원농축체와 노인반의 형성에 직접 혹은 간접으로 관여한다는 것을 의미한다. 이와는 달리 19q의 아포지단백 E의 유전자에 ε4가 존재하면 노년기에 AD 발생의 연령을 앞당긴다.[33] 알려진 바와 같이 아포지단백 E는 콜레스테롤 대사에 관여하며, 최근에 AD의 발병에 콜레스테롤의 역할이 제기되고 있다. 현재까지 알려진 유전학적인 연구를 총괄하면, AD는 유전학적으로 산발형과 유전형으로 구분될 수 있으며, 유전형도 최소한 네 가지 이상의 아형이 있다고 말할 수 있다.

아밀로이드전구단백은 정상적으로는 α-secretase에 의해서 large, soluble ectodomain인 아밀로이드전구단백-α와 γ-secretase에 의해서 P3로 변환하는 C83 carboxyl-terminal fragment로 갈라진다. 그러나 아밀로이드전구단백 유전자에 돌연변이가 발생하여 아밀로이드전구단백이 β-secretase에 의해서 잘려지면 아밀로이드전구단백-β와 C99 carboxyl-terminal fragment로 나뉘어진다. C99 carboxyl-terminal fragment는 γ-secretase에 의해서 잘려지는데, residue 711 부위가 잘려지면 $A\beta_{40}$이 생성되고 residue 713 부위가 잘려지면 $A\beta_{42}$가 생성된다.[34] Presenilin-1과 presenilin-2 유전자는 각각 아밀로이드전구단백 유전자와는 다른 염색체에 존재하지만 신경세포막에서 아밀로이드전구단백의 절단에 중요한 역할을 하는 것 같다. 즉, presenilin은 γ-secretase 자체이거나 γ-secretase의 intimate cofactor로 작용함으로서 Aβ 생성에 관여한다고 생각된다.[35] Aβ중에서는 $A\beta_{42}$의 신경 독성 때문에 형성되는 노인반은 Braak와 Braak의 병리학적 진행 단계에 따라 대뇌 피질 전체로 파급된다. 신경병리가 침범되는 부위에 따라서 특별한 인지기능 장애가 발생하게 되는데, 후두엽은 상당히 늦게까지 보존되는 것 같다.

노인반은 각종 신경세포를 손상시킨다. 콜린신경세포가 제일 먼저, 그리고 제일 심하게 손상되므로 기억 장애가 제일 먼저 출현하며, 기타의 신경전달물질의 대사와 이송에 관여하면서 특정한 신경전달물질과 관련된 행동 및 심리 증상도 출현한다. 아마도 아세틸콜린 외의 신경전달물질 이상은 AD에서 중기 이후에 나타나는 것 같다. 콜린신경세포의 손상과 관련해서 아직까지 숙제로 남아 있는 것은 transentorhinal region에서 시작된 신경병리가 중격핵, Meynert 기저핵, 그리고 Broca 대각선대로 파급되어서 콜린신경세포를 파괴하는지 아니면 반대로 이러한 기저전뇌의 콜린신경세포들이 먼저 손상되고 이들로부터 콜린을 공급받는 신피질의 여러 부위에 노인반이 발생하는지는 분명하지 않다.

요약 및 향후의 과제

AD를 이용하여 앞에서 제시한 가설들이 완벽한 신경정신의학적 모델이 되기 위해서는 아직도 가야할 길이 멀기만 하다. 또 다소 논리적인 비약이 있음을 부인할 수 없다. 그럼에도 불구하고 이러한 시도는 매우 바람직하다. 신경과학 및 신경학 분야의 새로운 지견과 정신의학의 발전을 잘 통합하면 저자들이 시도한 것보다 더욱 훌륭한 모델이 만들어질 것이 틀림없다. 이렇게 해서 얻어진 이론들은 AD 이외의 정신 질환, 심지어 정상적인 인간의 마음을 이해하는데도 많은 기여를 할 것이다.

새로운 이론은 새로운 도전에 직면하게 마련이다. 마찬가지로 아무리 훌륭한 신경정신의학적 모델도 모든 정신 질환의 병태생리학과 정신병리를 설명해 줄 수는 없다. 무엇보다도 인간의 정신 세계는 물질로 환원시킬 수 없는 초자연적인 부분이 있게 마련이다. 또 동물의 뇌는 성인에서도 경험의 영향을 받으면 형태학적 수준까지 변화하는 가소성을 지니고 있기 때문에 항상 새로운 패러다임이 요구된다.

정신병리를 포함하여 인간의 정신 현상과 뇌 기능간의 관계에 대해서 설득력이 뛰어난 이론을 수립하기 위해서는 여러 가지가 필요하다. 첫째, 신경과학 분야의 연구에 동원되는 여러 가지 연구 방법(유전학, 신경영상, 분자생물학, 임상심리학, 신경인지기능 검사 방법 등)들이 더욱 발전해야 한다. 둘째, 학문 분야간의 의사 소통이 활발해야 한다. 아마도 상이한 학문 분야에 종사하는 연구자들의 협동이 해결 방법이 될 것이다. 마지막으로 신경과학의 여러 분야에서 무질서하게 양산되는 연구 성과들을 신경정신의학의 입장에서 비평적으로 잘 분석하고 통합하는 고된 창조적인 정신 활동이 필요하다.

중심 단어 : 알쯔하이머병 · 치매 · 신경정신의학 · 신경과학 · 인지.

REFERENCES

1) Pietrini P. Toward a biochemistry of mind? Am J Psychiatry 2003; 160:1907-1908.
2) Schiffer RB, Fogel BS. Evolution of neuropsychiatric ideas in the United States and United Kingdom-1800-2000. In Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, editors. Neuropsychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins;1996. p.1-10.
3) Lishman WA. Organic Psychiatry: the psychological consequences of cerebral disorder. 3rd ed. Oxford, Blackwell Science;1998. p.xi.
4) Mesulam MM. Principles of behavioral and cognitive neurology. 2nd ed. New York, Oxford University Press;2000. p.xi-xii.
5) Martin JB. The integration of neurology, psychiatry, and neuroscience in the 21st century. Am J Psychiatry 2002;159:695-704.
6) Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the Brain. 2nd ed. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.10-11.
7) Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1957;20:11-21.
8) Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the Brain, 2nd ed. Baltimore, Md, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.739-774.
9) Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science 1994;264:1102-1105.
10) Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie 1907;64:146-148.
11) Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Leipzig. Barth Verlag;1910. p.593-632.
12) Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Auguste D and Alzheimer's disease. Lancet 1997;349:1546-1549.
13) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991;82:239-259.
14) Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron 1998;20:445-468.
15) Kaushall PI, Zetin M, Squire LR. A psychosocial study of chronic circumscribed amnesia. J Nerv Ment Dis 1981;169:383-389.
16) Ikeda M, Tanabe H, Nakagawa Y, Kazui H, Oi H, Yamazaki H, et al. MRI-based quantitative assessment of the hippocampal region in very mild to moderate Alzheimer's disease. Neuroradiology 1994; 36:7-10.
17) Hodges JR, Patterson K. Oxbury S. Funnell E. Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. Brain 1992; 115:1783-1806.
18) Martone M, Butters N, Oayne M, Becker J, Sax D. Dissociations between skill learning and verbal recognition between amnesia and dementia. Arch Neurol 1984;41:965-970.
19) Cummings JL, Benson DF, Hill MA, Read S. Aphasia in dementia of the Alzheimer type. Neurology 1985;35:394-397.
20) Bouchard RW, Rossor MN. Typical clinical features. In Gauthier S, editor. Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease. 2nd ed. London: Martin Dunitz;1999. p.57-71.
21) Reisberg B, Franssen E, Sclan SG, Kluger A, Ferris SH. Stage specific incidence of potentially remediable behavioral symptoms in aging and Alzheimer's disease: a study of 120 subjects using the BEBAVE-AD. Bull Clin Neurosci 1989;54:95-112.
22) Crystal HA, Wolfson LI, Ewing S. Visual hallucinations as the first symptom of Alzheimer's disease [letter]. Am J Psychiatry 1988; 145:1318.
23) Holroyd S, Sheldon-Keller A. A study of visual hallucinations in Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 1995;3:198-205.
24) Holroyd S, Shepherd ML, Downs JH. Occipital atrophy is associated with visual hallucinations in Alzheimer's disease. J Neuropsychiatr Clin Neurosci 2000;12:25-28.
25) Starkstein SE, Vasquez S, Petracca G, Sabe L, Migliorelli R, Teson A, et al. A SPECT study of delusions in Alzheimer's disease. Neurology 1994;44:2055-2059.
26) Förstl H, Burns A, Jacoby R, Levy R. Neuroanatomical correlates of clinical misidentification and misperception in senile dementia of the Alzheimer type. J Clin Psychiatry 1991;52:268-271.
27) Zubenco GS, Moossy J, Martinez AJ, Rao G, Claassen D, Rosen J, et al. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. Arch Neurol 1991;48:619-624.
28) Penny JB Jr. Neurochemical neuroanatomy. In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, editors. Neuropsychiatry. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins;1996. p.145-171.
29) Sabrie P. Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior. Behav Brain Sci 1986;9:319-364.
30) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidan L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor rotein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 1991;349:704-706.
31) Sherrington R, Rogaev E, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature 1995;375:754-760.
32) Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, Anderson L, Goddard KA,

Weber JL, et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. Science 1995;269:970-973.
33) Breitner JC, Wyse BW, Anthony JC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Norton MC, et al. APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study. Neurology 1999;53:321-331.
34) Vassar R. Bennett BD. Babu-Khan S. Kahn S. Mendiaz EA. Denis P, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science 1999;286:735-741.
35) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 2002; 297:353-356.