

# 알츠하이머병의 원인

윤종철 (경기도 노인전문 용인병원)

## 1. 알츠하이머병이란

치매의 원인 중 가장 대표적인 알츠하이머병은 기억력을 비롯한 언어능력, 지남력, 판단력, 실행기능 등 복합적인 인지기능의 점진적 저하로 인해 일상생활능력의 장애가 초래되는 만성뇌질환입니다.

알츠하이머병은 1906년 이 질환의 뇌 병리 소견을 처음 학계에 보고한 독일의 정신과의사인 알로이스 알츠하이머(Alois Alzheimer)의 이름을 따라 명명되었습니다.

알츠하이머병은 65세 이상 노인의 약 5% 내외를 차지합니다. 일반 노인의 10% 내외에서 치매가 발병하는 것을 감안하면 알츠하이머병은 치매의 원인 중 반 이상을 차지하는 치매의 가장 흔한 원인질환입니다.

알츠하이머병은 60대에는 1%내외의 유병율과 발병율을 가지지만 이후 연령이 5세 증가할 때마다 유병율과 발병율이 2배정도 증가하여 80대에는 15% 이상이 알츠하이머병에 걸리는 것으로 알려져 있습니다.

## 2. 알츠하이머병의 원인

알츠하이머병은 유전자 이상, 연령 등 다양한 위험인자들 그리고 아직 규명되지 않은 여러 원인들이 신경염성반점 (Neuritic Plaque)과 타우단백질(tau protein)의 병리적 변화를 일으키고 이로 인해 대뇌 구조와 기능의 변화가 생기며 이로 인해 인지기능장애, 행동변화와 일상생활 기능의 전반적 저하를 초래하는 것으로 알려져 있습니다(그림 1).

### 1) 병리

알츠하이머병 환자의 부검 뇌에서는 베타아밀로이드 단백질 침착하여 생긴 신경염성반점 (Neuritic Plaque)과 타우단백질(tau protein)이 과인산화되면서 서로 결합한 신경섬유다발 (Neurofibrillary Tangle)이라는 두 가지 특징적인 병리현상이 존재합니다.

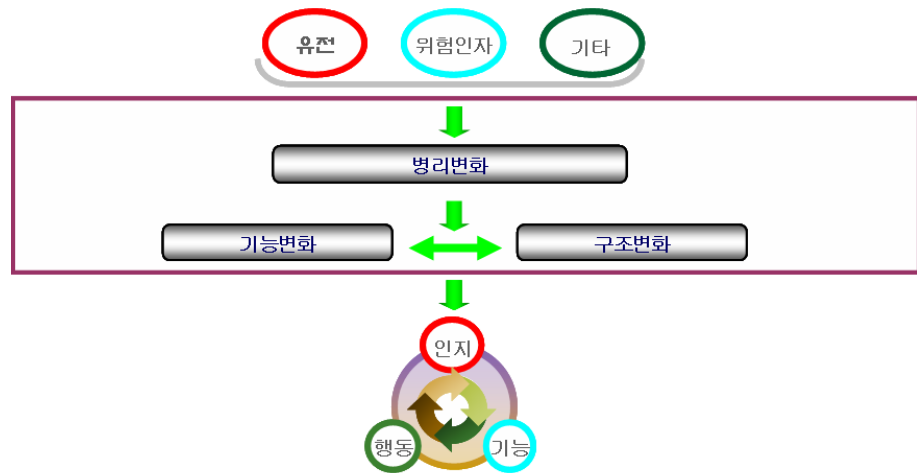


그림 1. 알츠하이머병의 발병과정

● 신경염성 반점

신경염성 반점은 비정상적인 베타 아밀로이드 단백질이 싸이토카인 등 염증반응에 관련된 물질과 마이크로글리아 세포 등과 함께 축적된 구조물을 말합니다. 아밀로이드 전구단백(amyloid precursor protein)은 세포막에 고정되어 있으며 정상인 경우 알파와 감마 분비효소(secretase)에 의해 분할되어 40개의 아미노산으로 구성된 베타 아밀로이드가 만들어지고 대사 과정을 밟게 됩니다. 하지만, 어떤 원인에 의해서 아밀로이드 전구단백이 beta-secretase와 gamma-secretase에 의해 분할되면 42개의 아미노산으로 구성된 베타아밀로이드(Aβ)단백이 생성되는데 이 물질은 대사되지 못하고 신경세포외부에 침착됩니다. 이런 신경염성반점은 세포의 기능에 독성 작용을 하며 이로 인해 세포의 소실을 초래하는 것으로 알려져 있습니다.

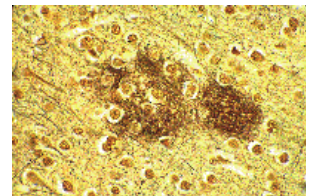


그림 2. 신경염성반점

● 신경섬유다발

노인성 신경반과 함께 중요한 병리 소견은 신경섬유다발(neurofibrillary tangle, 이하 NFT)입니다. 세포도 사람의 골격계와 같은 구조물을 가지고 있으며 이를 담당하는 물질 중에 중요한 것이 타우 단백질(tau protein)입니다. 타우는 미세관 연합 단백질(microtubule associated protein)으로 여러 개의 타우 단백질이 마치 DNA의 이중 나선구조처럼 결합하여 세포의 골격을 만든다고 이해하면 됩니다. 그런데 알츠하이머병에서는 이 타우단백질(tau protein)이 과인산화되면서 결합능력이 급격하게 증가하고 이로 인해 비정상적으로 서로 엉겨붙게 됩니다. 따라서, 세포는 자기 모양을 유지할 수 없으며 기능이 저하되고 결국 사멸하게 됩니다. (Selkoe, 2001)



그림 3. 신경섬유다발

● 아밀로이드 가설

이런 병리변화는 어떻게 알츠하이머병을 일으키게 되는 것일까? 현재 가장 중요하게 여겨

지는 것은 아밀로이드 가설(Amyloid hypothesis)입니다. 이 가설에 따르면, 뒤에 언급하는 유전자 이상 등 여러 원인에 의해 아밀로이드 전구단백의 대사에 이상이 생겨 42개 아미노산의 베타 아밀로이드가 세포 바깥에 축적됩니다. 이상 물질의 축적에 따라 소교종세포(microglia), 성상세포(astrocyte) 세포가 활성화되어 싸이토카인과 같은 급성 염증기에 분비되는 여러 물질들이 베타아밀로이드와 함께 엉겨붙게 됩니다. 이로 인해 세포는 신경염증 손상을 입게되고 손상받은 세포는 항상성(homeostasis)을 유지할 수 없게 되고 산화손상(oxidative injury)를 입게 됩니다. 이렇게 제 기능을 상실한 세포는 타우의 과인산화를 일으켜 신경섬유다발을 만들기도 합니다. 이렇게 병리적 변화에 의해 손상된 세포는 고유의 기능을 상실하고 사멸하며 이로 인해 알츠하이머병이 발병하는 것으로 설명합니다.

- 초기 침범 부위

AD의 병리적 변화는 질병 초기에 뇌의 특정부위를 침범하는 것으로 알려져 있습니다. 즉, 질병 초기에는 해마나 entorhinal cortex와 같은 내측 측두엽에 국한되며 점차 변연계, 두정엽과 전두엽 등 대뇌 피질전체로 진행된다고 알려져 있습니다(Braak and Braak et al. 1994, 1996).

MRI와 같은 신경영상은 이런 초기 변화를 직접 확인할 수 있는 매우 유용한 검사방법입니다. 그림에서 화살표가 가리키는 구조물이 해마로 정상인에서는 이 부위의 위쪽 경계가 밝게 보이는 백질과 거의 붙어 있을 정도로 크게 보이지만, 치매는 아니지만 기억력의 분명한 장애가 있는 경도인지소상이나 알츠하이머병 치매의 경우는 점차 해마의 위축이 일어나고 해마가 있던 부위는 검게 보이는 뇌척수액이 들어찬 것을 볼 수 있습니다. 이와 함께 해마의 아래쪽과 옆쪽에 위치한 entorhinal cortex등 내측 측두엽부위도 입사귀가 떨어진 나뭇가지처럼 성근 구조로 바뀌게 됩니다. 이런 변화는 알츠하이머병 환자의 전형적인 초기 소견입니다. 이로 인해 AD환자는 단기기억력저하가 두드러지게 됩니다.

이런 시기를 넘게 되면 알츠하이머병은 두정엽과 전두엽으로 확대됩니다. 이 단계가 되면 전반적 대뇌 위축(diffuse brain atrophy)이 나타나고 이에 따라 기억력 외에 주의집중력, 언어기능, 실행기능을 비롯한 인지기능 증상 과 우울증, 망상 등 정신행동증상이 나타나게 됩니다. 대부분의 뇌가 알츠하이머병에 의해 영향을 받지만 일차 운동영역은 상대적으로 적은 영향을 받는 것으로 보고됩니다. 따라서, 알츠하이머병 환자는 말기에 가서야 걸음걸이 이상 등 운동 기능의 장애를 보이게 됩니다.

## 2) 유전

알츠하이머병은 가족 중 적어도 두 명 이상의 알츠하이머병 환자가 있는 가족성(familial) 알츠하이머병과 그렇지 않은 산재성(sporadic) 알츠하이머병으로 나뉩니다.

- 가족성 알츠하이머병

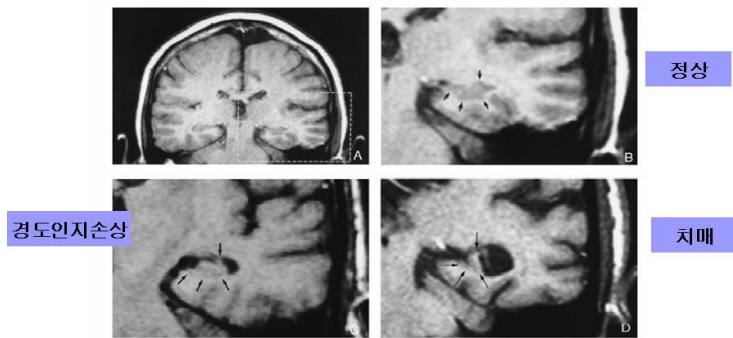


그림 4. 경도인지손상 및 알츠하이머병환자의 뇌영상소견 (Convit 등, 1998)

전체 알츠하이머병 중 약 5% 정도만이 상염색체 우성 양식으로 유전되는 가족성 알츠하이머병입니다. 상염색체 우성 유전이란 알츠하이머병을 일으키는 원인 유전자를 물려받은 사람은 100% 알츠하이머병이 걸리게 되는 경우를 말합니다. 이런 가족성 알츠하이머병의 경우에는 부모님 중 적어도 한 분은 반드시 알츠하이머병 환자이며, 자신이나 부모님의 형제 중 대략 50% 정도가 알츠하이머병 환자입니다.

가족성 알츠하이머병을 유발하는 원인 유전자로는 염색체 21번에 위치한 아밀로이드전구단백 유전자(amyloid precursor protein), 염색체 14번에 위치한 프레세닐린 1(presenilin-1) 유전자, 염색체 1번에 위치한 프레세닐린 2(presenilin-2) 유전자의 돌연변이 등이 있으며, 원인 유전자가 아직 밝혀지지 않은 경우도 30% 정도 됩니다. 가족성 알츠하이머병은 대개 40-50대에 일찍 발병하는 경향이 있으며, 비가족성 알츠하이머병에 비해 진행도 빠르고, 발병 초기부터 우울, 조울 등의 정신증상이나 간질, 간대성경련, 보행장애 등의 신경학적 증상이 동반되는 경우가 많습니다.

● 산재성 알츠하이머병

산재성 알츠하이머병이라고 해서 유전적 요인이 발병에 기여하지 않는 것이 아닙니다. 현재 알려진 위험유전자로는 아포지단백 (Apolipoprotein)유전자가 있습니다.

아포지단백이란 299개의 아미노산으로 구성된 지방과 콜레스테롤의 운반을 담당하는 단백질입니다. 여러 아포지단백 중 E 형의 아포지단백을 유전자가 염색체 19번에 위치하며 모든 사람들은 2,3,4의 세가지 형태의 대립유전자를 두 가지씩 가지고 있습니다.

그 중 아포지단백 유전자 중 4형 대립유전자를 1개 가진 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 3배 정도 알츠하이머병의 발병 위험이 높으며, 2개 가진 사람은 20배 이상 높습니다.

3) 신경전달물질

뇌의 각 세포들은 다른 세포와 거미줄처럼 연결되어 네트워크를 형성하고 있습니다. 이러한 연결 부위를 신경연접부위 혹은 시냅스(synapse)라고 부른다. 시냅스를 통해 세포들은 서로 정보를 교환하는데 이때 신경전달물질(neurotransmitter)이라는 마치 공 모양으로 생긴 물질을 사용합니다. 자세한 내용은 뇌의 구조와 기능을 참고하기 바랍니다.

신경전달물질은 도파민, 세로토닌, 아세틸 콜린 등 다양한 종류가 있으며 이들의 작용은 정신분열병, 우울증과 같은 정신질환 뿐 아니라 파킨슨병같은 신경계 질환에도 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있습니다.

알츠하이머병의 경우는 아세틸콜린이 가장 주목받고 있는 신경전달물질입니다. 즉, 아세틸콜린은 인간의 각성과 기억에 중요한 역할을 하는 것으로 이미 알려져 있으며 알츠하이머병의 경우 정상에 비해 아세틸콜린 농도가 현저하게 저하되어 있다는 사실이 밝혀져 있습니다. 이러한 이유로 현재 대뇌 아세틸콜린 농도를 높이기 위한 아세틸콜린 분해효소 억제제 계열의 여러 약물들이 알츠하이머병의 치료제로 사용되고 있습니다.

최근에는 인간의 기억과 연관된 또 다른 신경전달물질인 NMDA 수용체와 여기에 작용하는 Memantine이 주목받고 있습니다.

하지만, 현재 이러한 신경전달물질의 이상이 알츠하이머병의 근본 원인이라고 보기는 어렵습니다. 즉, 여러 가지 신경전달물질의 이상은 아밀로이드 대상 이상과 같은 보다 근본적인 원인에 의해 발생하는 2차적인 원인으로 보이며 이로 인해 널리 사용되고 있는 약물들은 질병의 근본적인 치유 효과를 보이지 못하는 것으로 보입니다.