



# 수술로 치유 가능한 치매

김 성 호\* | 영남대학교 의과대학 신경외과학교실

## Surgically treatable dementia

Seong Ho Kim, MD\*

Department of Neurosurgery, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

\*Corresponding author: Seong Ho Kim, E-mail: shkim@med.yu.ac.kr

Received October 8, 2011 · Accepted October 22, 2011

Dementia is a clinical syndrome that can be caused by multiple conditions, with variable speed of onset, rate of evolution, and duration. Some of these conditions are relentlessly progressive and ultimately fatal, some are treatable, and a few are reversible. Approximately 10% of patients are categorized as having treatable dementias, with normal pressure hydrocephalus (NPH), chronic subdural hematoma, and slow growing brain tumors being the most common etiologies. Idiopathic NPH is a typical treatable form of dementia. The invasive and non-invasive tests of cerebrospinal fluid (CSF) dynamics and drainage can provide an improved measure of postoperative outcomes. However, there is no evidence that testing is superior to clinical examination. Therefore, we should be cautious when excluding patients from shunting based on testing. Two changes in CSF circulatory physiology have been noted as part of ageing. CSF production and turnover are further diminished in patients with Alzheimer's disease (AD) and idiopathic NPH. Poor CSF clearance of proteins, such as Tau and beta amyloid, may play a role in the progression of AD. Improving CSF drainage by shunt can enhance the extracellular clearance of end products of oxidative reactions and lower brain lipid peroxidation. Recently, some efforts for treating AD have been reported. Altering the brain micro-environment to foster appropriate maturation of graft-derived neurons may be critical for improving the efficacy of neural stem cell transplantation therapy for AD. Neuroanatomic circuits mediating memory are accessible and the function of memory circuits can be modulated with neurostimulation, such as deep brain stimulation (DBS) and vagal nerve stimulation. We may identify therapeutic implications for patients with memory disorders. Such studies provide the proof of principle that DBS may remotely activate neocortical structures to enhance memory performance.

**Keywords:** Dementia; Normal pressure hydrocephalus; Chronic subdural hematoma; Ventriculoperitoneal shunt; Deep brain stimulation

### 서 론

치매란 하나의 질병이 아니라 발병 속도, 병의 경과, 병의 기간이 다양한 여러 가지 원인 질환으로 초래되는 증

후군이며, 후천적으로 발생하여 점차 진행되는 인지기능의 장애와 행동장애로 일상적인 직업 활동이나 사회생활에 지장이 있는 상태를 말한다. 이러한 장애가 일시적인 것이 아니라 6개월 이상 지속되어야 치매로 진단한다.

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

우리나라는 다른 나라에 비해 고령화 속도가 매우 빠르다. 치매는 퇴행성 질환으로 연령이 높아질수록 그 발병률이 높아지는 질환으로 앞으로 환자 수가 점차 큰 폭으로 증가할 예정이다. 치매는 3대 경제질병 중 하나로 치매환자가 늘어날수록 사회적 부담이 가중된다.

현재 우리나라의 치매환자 수가 30만 명이 넘지만 이 중 치료를 받는 치매환자 수는 약 8만 명에도 미치지 못한 상태로 보다 적극적인 치료가 필요하다. 경도의 치매는 독립적 생활이 가능하나, 중등도 장애에서는 타인의 도움이 어느 정도 필요하고, 중증의 경우에는 항상 개호가 필요한 상태이다. 치매의 일부는 계속 진행하여 결국 사망하게 되지만, 일부는 치료가 가능하고 특히 일부는 수술로 치유가 가능한 것도 있다.

치매의 분류방법은 여러 가지가 있는데, Adams 등[1]은 내과적 질환의 임상적 소견과 검사실 소견을 보이는 군(예, 갑상선기능저하증), 명백한 내과질환 없이 다른 신경증상을 동반하는 군(예, Huntington's chorea), 치매증상만 보이는 군(예, 알츠하이머병)으로 분류하였으나, Katzman [2]은 병리소견에 따라 알츠하이머병(65%), 다발성 뇌경색 치매(multi-infarction dementia)나 Pick's disease 같은 기타 진행성 치매(17%), 정상뇌압수두증(normal pressure hydrocephalus, NPH), 뇌종양, 알코올 중독 등이 원인인 치료 가능한 치매(10%), 약물 중독, 대사성 질환 등의 회복 가능한 치매(5%) 등으로 분류하였다(Table 1). 일반적으로 치매 중 알츠하이머병이 약 50-60%를 차지하고, 15-30%가 혈관성 치매이며, 10-15%가 혼합형이라고 하나, 우리나라에서는 알츠하이머병이 약 40%, 혈관성 치매가 약 35%로 혈관성 치매의 비율이 상대적으로 더 높다. 하지만 아직까지 원인질환의 분포에 대한 정확한 통계가 없는 상태이며 이에 대한 역학연구가 필요하다.

인구의 고령화가 될수록 수술로 치료 가능한 치매환자의 수도 크게 증가할 것으로 예상된다. 수술로 치유가 가능한 치매를 다른 원인의 치매로 오인하여 치료시기를 놓치는 경우가 많다. 수술로 치료 가능한 치매 중 대표적인 것이 NPH, 만성 뇌경막하혈종, 서서히 자라는 전두엽이나 측두엽의 양성 뇌종양, 뇌의 기생충감염 등이다. 이들 중 주요 질

환의 진단과 치료에 대하여 알아보고, 알츠하이머병의 수술적 시도에 대하여 설명하고자 한다.

## 정상뇌압수두증

기억력장애, 일반적인 정신운동기능의 퇴행, 보행장애, 요실금 등의 특징을 보이는 NPH는 뇌지주막하출혈, 외상, 뇌수술, 뇌막염, 척수종양, 뇌종양, Paget' disease 등으로 인해 초래되어 원인을 알 수 있는 이차성(secondary) NPH와 선형 원인이 없는 특발성(idiopathic) NPH로 분류할 수 있는데 후자가 약 60%로 더 많고 좀 더 서서히 진행되는 것으로 알려져 있다.

이차성 NPH는 뇌실계나 지주막하강 즉 뇌척수액 통로가 혈흔 등에 의하여 막히거나 반흔조직이 생겨서 초래되지만, 특발성 NPH의 기전에 대해서는 아직 완전히 규명되지는 않고 있지만, 노화가 진행되면서 뇌척수액의 생산과 흡수가 모두 감소하더라도 생산에 비하여 흡수 능력의 저하가 더 빨리 더 심하게 초래되기 때문이라는 설이 제기되고 있다[3].

NPH는 말 그대로 일반적으로 단순 뇌압측정 상에는 뇌압이 정상이지만, 지속적으로 뇌압을 측정하여 보면 많은 경우에서 일과성으로 병적 뇌압상승이 나타난다고 한다[4]. 또한 뇌압이 올라가서 뇌실이 확장되면 뇌압이 정상으로 내려와도 뇌실은 확장된 채로 남아 있는데 이것은 뇌실 벽에 가해지는 힘이 높기 때문이다. 최근에는 Sklar 등[5]이 뇌압이 정상으로 돌아와도 뇌실이 확장된 상태로 있는 경우는 뇌실질의 탄력성이 변하였기 때문이라고 하였다. NPH에서는 뇌혈류의 감소가 나타난다고 하며, 실제 셉트수술 후에 감소되었던 뇌혈류가 전반적으로 개선되었다는 보고도 있다[6].

특발성 NPH 수술에는 정확한 진단을 통하여 적절한 환자를 선택하는 것이 가장 중요한데, 진단에는 특징적인 임상 증상과 징후가 가장 중요하다. 특발성 NPH가 진행성 질환이지만 그 진행 속도가 다양하여 뇌실이 확장된 후에도 수년이 지나 증상이 발현될 수도 있다. 특히 다양한 다른 치매 질환이나 파킨슨증후군 등과 같이 존재할 수가 있고, 증상이 혼재되어 있을 수 있어 감별이 쉽지 않는 경우가 많다. 특히 병의 초기에는 다른 치매질환과 어느 정도 감별이 되다가도

**Table 1.** Classification of diseases causing dementia

Alzheimer's disease
Other progressive dementia
Degenerative diseases
Vascular dementias
Traumatic
Infections
Toxic dementia
Treatable dementias
Infections
Normal pressure hydrocephalus
Space-occupying lesions
Multiple sclerosis
Autoimmune disorders
Toxic dementia
Reversible causes of dementia
Psychiatric disorders
Drugs
Nutritional disorders
Metabolic disorders

From Katzman R, et al. Principles of geriatric neurology. Philadelphia: Davis; 1992. p. 167-210 [2].

병이 경과하여 말기로 가면 거의 구분을 할 수가 없게 된다.

대부분의 경우 보행장애가 나타나는데, 뇌실 주위의 하지로 가는 대뇌피질척수신경로(corticospinal tract)의 기능부전 때문에 상지 보다 하지 기능의 장애가 초래된다. 보행장애가 다른 증상보다 먼저 나타날 수도 있지만, 인지기능 저하와 요실금, 정신증상 등과 같이 나타날 수도 있으며, 어떤 경우에는 가장 나중에 보행장애가 나타나기도 한다. 보행장애의 양상도 최근 몇 차례 넘어진 적이 있는 경우부터 걸을 못 걷거나 설 수조차 없는 심한 경우까지 다양하다. 보폭의 높이와 길이가 줄어들고, 보행의 속도와 리듬이 줄며, 방향 전환을 위하여 세 걸음 이상이 필요해지고, 균형을 잡기 위하여 다리를 넓게 벌려서 걷는 것이 특징인데, 점차 진행하면 보행이 불가능한 상태가 된다. 초기 보행장애의 경우 파킨슨증후군과 감별이 필요한데, 진전(tremor)이나 연축(rigidity) 등의 다른 동반 증상여부가 감별에 도움이 되는 경우가 많다. 이외에도 다른 퇴행성 신경질환이나, 혈관성 치매, 척수병증, 요추관협착증, 말초신경병증 등과의 감별이 필요하다.

요실금의 경우 약 환자의 50% 정도에서 볼 수가 있는데, 다른 비뇨기질환과의 감별이 필요하다. NPH의 경우 뇌실 주위의 수의적 배뇨 조절 관련 신경의 압박에 의하여 배뇨의

수의적 조절 기능에 장애가 초래되나, 방광의 괄약근 기능에는 영향이 없다. 따라서 대부분에서 간박뇨(urinary urgency)의 형태로 나타난다. 병이 진행하면 변실금이 나타날 수도 있다.

인지기능 저하는 약 60-70% 환자에서 볼 수 있는 증상으로 초기에는 뇌실 주위 기억 관련 신경회로의 기능장애로 인하여 경한 최근 기억장애(recent memory deficit)가 주로 나타나지만, 진행하면서 사고와 정신활동의 심한 둔화, 우울증 및 성격변화, 심지어는 심한 집중곤란까지 그 양상이 매우 다양하다. 좀 더 진행하면 실행력 저하, 미세운동의 속도 및 정확성 저하 등이 나타나고, 말기에는 거의 알츠하이머치매의 말기 증세와 같아진다. 대뇌 피질의 질병인 알츠하이머치매의 경우는 초기 기억력 장애의 특징이 정보의 인식과 등록이 안 되는 것인 반면 대뇌피질하 병소를 가진 NPH의 경우는 정보의 인식기능은 잘 보존되어 있으나, 정보처리과정의 둔화가 특징이다.

영상 진단의 경우 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)이나 자기공명영상(magnetic resonance tomography, MRI)에서 뇌척수액 통로의 폐색이나 뇌의 다른 선행 병변없이 뇌실 확장이 있는 것이 특방성 NPH 진단의 기본이다. 양측 측뇌실(lateral ventricle) 전두각(frontal horn)간의 가장 넓은 거리를 양측 두정골간(inter-biparietal) 거리로 나눈 값을 Evans index라 하는데 이 값이 0.3 이상이면 진단 할 수가 있다. 이외에도 해마의 위축없이 측뇌실 측두각(temporal horn)이 커져 있거나, 뇌실 주위 뇌 조직에 수분이 증가하여 뇌실 주위가 뇌 CT에서는 저밀도, T1강조 MRI에서는 저신호강도, T2강조 영상에서는 고신호강도로 보인다. 대뇌 시상면 영상(coronal view)에서 측뇌실 전두각 천정의 각도, 즉 callosal angle이 40도 이상이거나, MRI 영상에서 중뇌수도관(aqueduct) 혹은 제4뇌실의 flow void 증가 등이 진단에 도움이 된다. 최근 보고에 의하면 실비우스구의 확장이 있으며 정수리 부위의 대뇌피질이 조밀하게 되는 소견이 가장 진단과 예후에 영향을 주는 소견으로 알려져 있다[7]. 이외에도 MR 뇌조영술(cisternogram) 상에서 조영제를 요추강 내 주입 후 조영제가 측뇌실에 잔류하는 시간을 측정하였더니, 정상에서는 12시간까지

**Table 2.** Comparison between international and Japanese guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus

	International	Japanese
Symptoms	Gait disturbance must be present, and at least one other symptoms	At least one symptom of classical triad
CT/MRI: Evan's index	>0.3	>0.3
CT/MRI: supportive findings	At least one of followings: temporal horn enlargement, callosal angle >40 degrees, PVL(H), an aqueductal or fourth ventricle flow void on MRI.	High convexity tightness: important. PVL(H): not diagnostic
Cisternography and SPECT-CBF	May be supportive but not essential	May be supportive but not essential
CSF tap test	Recommended as an initial step, but its sensitivity is low	A key-step due to the popularity with high positive predictive value
External lumbar drainage	Recommended as a most promising test	An optional test due to the invasiveness for the elderly
Outflow resistance	Helpful in increasing prognostic accuracy for identifying false negative cases	Optional due to less popularity in Japan

CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance tomography; PVL(H), periventricular low (high) signal intensity on T1(T2)-weighted MRI; SPECT, single-photon emission computed tomography; CBF, cerebral blood flow.

는 조영제가 잔류하나 24시간 영상에서는 조영제가 사라졌으나, NPH로 의심되는 경우는 24시간 이상 측뇌실에 조영제가 잔류하였다. NPH로 진단하고 단락술을 한 후 2개월까지 추적하였을 때, 48시간까지는 조영제가 잔류하지 않았던 경우는 증상의 호전이 없었던 반면, 48시간까지도 조영제가 잔류하였던 경우에서는 단락술 후 증상 호전을 보여 MR 뇌실조영술이 NPH단락술 예후 측정의 한 수단이 될 것으로 보고한 바가 있다[8]. 또한 MR spectroscopy 상에서 해마(hippocampus)의 fractional anisotropy index를 측정하였을 때, 특발성 NPH의 경우 건강인에 비하여는 낮으나, 알츠하이머치매 보다는 높은 수치를 보였다는 보고가 있어 앞으로 특발성 NPH와 알츠하이머치매의 감별진단에 MR spectroscopy가 도움을 줄 가능성이 있다[9]. 과거에 중요하게 여겼던 24시간 뇌압 측정기록이나 radioisotope 뇌조조영술은 현재 진단이나 예후 측정에 거의 사용되고 있지 않다.

간혹 요추천자로 뇌척수액을 20-30 mL 뽑아 보면 임상 증상이 좋아져서 12-36 시간 지속되는 경우를 볼 수 있다. 이것을 tap-test 양성이라 하며, 이는 설통수술 후 예후가 좋을 것을 암시한다[10]. 이 검사의 정확도는 약 50% 전후이다. 이론적으로 이 보다 좀 더 정확할 수 있는 검사로 수일간 지속적으로 요추강배액(continuous closed lumbar drain-

nage, CCLD)을 실시 해보는 방법이다. 이 검사는 tap-test에 비하여 좀 더 침습적인 검사인데 비하여 결과는 tap-test와 비슷한 것으로 알려져 있다. 또한 요추강을 통하여 생리식염수를 0.8 mL/min 속도로 주입하였을 때 뇌척수액의 흡수(out flow) 저항을 측정하는 검사도 이용되고 있다[11]. 이 검사의 정확도는 약 67% 정도로 알려져 있지만 tap-test와 비교하였을 때 두 검사 간에 결과가 일치하지 않는다는 점이 지적되고 있다. 즉 이 검사들의 단점은 위음성(false negative)이 많다는 점이다. 즉 이들 검사에 음성이라고 모두 예후가 나쁜 것이 아니므로 단락술의 배제 대상으로 삼아서 안 된다는 의미이다. 왜냐하면 어떤 경우는 수술 후 수개월 후에 서서히 증상이 호전되는 경우도 있기 때문이다. 이외에도 수술 후 예후를 예견해 보는 검사로 뇌스펙트(single-photon emission computed tomography, SPECT), 뇌파검사(electroencephalogram, EEG) 등이 이용되기도 하나 이들 검사들도 결과가 반드시 일치하지 않아 일반 검사로 이용되는 데는 한계가 있다. 따라서 가장 중요한 것은 전형적인 임상증상과 이와 동반된 뇌실 확장 조건이다.

특발성 NPH의 경우 특히 진단이 쉽지 않고 단락술의 대상을 선정하는데 어려움이 많다. 2004년 일본에서 연구하여 보고한 진단 기준과[10], 2005년 보고한 국제적 기준이 있다(Table 2) [11]. 두 기준 간에도 다소 차이가 있으나, 일

본 연구의 경우 연령을 60세로 좀 더 높게 잡은 반면 국제적 기준은 40세 이상으로 하였으며, 영상 소견 상 일본의 경우 실비우스구의 확장이 있으며 정수리 부위의 대뇌피질의 조밀도가 증가되는 소견을 가장 중요한 소견으로 보고하였다. 보조검사로 일본의 경우는 tap-test를 권유하고 있으나, 국제연구에서는 CCLD와 흡수 저항검사를 더 중요하게 여기고 있다[10,11]. 그러나 최근까지도 3대 임상 증상과 뇌실확장의 영상 소견을 능가하 기준은 없는 것으로 인정하고 있다.

일단 NPH로 진단이 되면 선택수술 이외의 다른 치료법이 없다. 대표적인 선택수술이 뇌실-복강 단락술이다. 수술 후 외부에서 뇌척수액의 배출량을 조절할 수 있는 단락장치가 최근 개발되어 사용되고 있다. 수술 후 과도한 배액이나 배액이 원활하지 않을 경우 재수술 없이 외부에서 압력을 조절하여 배액량을 조절할 수 있어 재수술의 빈도가 많이 낮아졌다. 또한 최근에는 뇌에 직접 손상을 가하지 않고 간단히 수술이 가능한 요추강-복강 단락술도 이용되고 있다. 선택수술의 성공율은 60~90% 정도이고[12,13], 수술의 합병증은 5~25% 정도에서 보고되고 있으며, 경막하혈종, 뇌실질내출혈, 경련발작, 감염, 단락장치부전 등이다[13]. 수술 후 뇌실의 크기에는 변화가 없어도 증상의 호전이 있을 수 있고, 증상의 호전은 보행장애와 요실금에 비해 인지기능의 호전이 느리고 다소 못할 수도 있으며[12~14], 수술 후 증상의 개선이 수술 후 약 3~6개월 지나서 까지 서서히 있을 수 있으므로 지속적인 추적 관찰이 필요하다. 한 연구결과에 따르면 NPH의 경우 동반질환들이 다양할 수가 있어 수술 후에도 전혀 증상의 개선이 없다면 다른 뇌의 병변 유무를 살펴봐야 한다[15].

## 만성뇌경막하혈종

만성경막하혈종(chronic subdural hematoma)의 대부분은 외상이 원인이지만 약 절반정도에서는 두부외상의 병력을 기억하지 못하거나 아주 경미한 외상이어서 환자가 자신이 외상을 받았다고 생각하지 않을 수도 있다. 특히 만성 알콜중독자, 간질환자, 출혈성 소인이 있는 환자 등에서 잘 볼 수 있다. 이외 뇌혈관질환, 뇌종양, 뇌감염질환 등이 원인

이 될 수 있으나 이런 경우는 매우 드물다. 최근에는 항혈소판제나 항응고제의 복용이 늘면서 만성뇌경막하혈종의 빈도가 점차 늘어나는 추세이다.

이 질환의 특징은 뇌위축으로 경막하강이 넓어진 노년층에 많이 발생하고, 외상 후 증상발현까지의 기간이 일정하지 않고 수개월까지 상당히 길수가 있으며, 고위증상이나 징후가 없어 뇌졸중, 노인성 치매, 정신병 등으로 오진하기가 쉽다. 초기증상으로는 광범위하고 지속적인 두통, 경도의 반신마비, 유두부종, 심부전반사 항진, 바빈스키 징후 양성 등의 소견을 보인다. 노년층이나 알콜중독자에서는 정신착란이나 기억력장애가 주 증상으로 보일 수 있으며, 특히 혈종이 좌측 대뇌반구에 있을 때는 언어장애를 나타내기도 한다. 병이 진행되어 두개강내압이 상승하게 되면 점차 의식이 혼미해지고, 동공이 커지면서 반신마비가 심해진다. 이때 빨리 수술을 하지 않으면 사망할 수도 있다[16].

특히 74세 이전에 발병하는 경우 및 외상의 병력이 있는 경우가 예후가 좋다[16]. 80세 이상의 고령의 경우 외상 병력이 없는 경우가 많고, 50%이상에서 치매를 포함한 정신증상을 동반하며, 두통을 보이는 경우가 드물다. 특히 진단 당시 벌써 요실금이나 일상생활동작에 제한을 보이는 경우가 많고, 배액량이 많으며, 예후가 좋지 않은 경우가 많다[17].

약물로는 치료되지 않으므로 뇌손상이 수반되는 후유증을 막으려면 조기에 진단하여 조기수술을 하는 것이 바람직하다[16,17]. 수술은 대체로 간단하며 흔히 사용하는 수술 방법은 천두술이다. 천두술 후 도관을 수일간 유지하는데 환자의 두부의 위치를 높이지 말아야 뇌의 팽창에 따른 자연 배액을 유도할 수가 있다. 양측에 혈종이 있는 경우는 양측을 모두 수술해야 한다. 만일 혈종이 굳어 딱딱해져 배액이 안되거나 천두술 후에도 반복적으로 출혈이 되는 경우에는 개두술을 통한 피막제거술을 하여야 한다. 피막제거술을 하는 경우는 확장 개두술을 통한 피막의 완전제거가 중요하다. 피막제거가 온전하지 않을 경우 재출혈을 일으킬 수 있다. 수술 후 예후는 고령일수록, 주 증상이 치매 증상일수록 예후가 좋지 못할 가능성이 높고, 수술 당시 수술 당시의 의식상태나 신경손상에 비례하므로 중풍, 치매 등의 질환과의 감별이 중요하고 조기에 수술을 받는 것이 좋다.



## 양성뇌종양

서서히 자라는 양성뇌종양(benign brain tumor)이 전두부에 발생한 경우 고령에서는 두개강 내 공간에 여유가 있어 뇌압상승 증상이 일찍 오지 않고 치매 증상, 성격변화, 만성 뇌압상승 증상 및 징후를 보이는 경우가 있다[18]. 대개 수술이 용이하므로 조기 진단이 중요하며 치매로 단정하여 검사와 치료를 포기해서는 안 된다.

따라서 치매 증상을 보이는 환자가 있으면 조기에 뇌CT나 MRI를 촬영하는 것이 중요하다. 치매의 원인이 NPH, 만성 경막하혈종, 양성뇌종양 세 가지인 경우 모두 조기에 발견만 되면 간단한 뇌수술로 치매 치료가 가능하다.

## 알츠하이머병의 수술적 접근

### 1. 뇌척수액 배액술(단락술)

나이가 들면서 뇌척수액 생산이 점점 감소하고, 흡수의 저항이 증가하여 뇌척수액의 순환이 느려지는데 알츠하이머병이 있는 경우에 특히 더 심하게 나타난다[3]. 따라서 뇌척수액에 타우나 베타아밀로이드 등의 단백질이 쌓이게 된다. 특히, 알츠하이머병을 가지고 있는 환자에서 단락술을 통하여 뇌척수액을 배출시켜준 결과 단백질의 농도도 감소되고 인지기능도 향상된 보고도 있다[19,20]. 일부에서는 이에 대한 병리기전이 동일한 것으로 간주하기도 한다. 즉 아밀로이드단백질이 뇌혈관에 침착할 경우 아밀로이드혈관 병증(amyloid angiopathy)이 발생하는데, 이 병변은 혈관성 치매에 중요한 요소가 된다. 이 아밀로이드단백질이 침착하여 뇌척수액의 배액이 잘 안되면 특발성 NPH가 발생하고, 이 단백질이 뇌실질에 침착할 경우 알츠하이머병이 발생하는 것으로 보고 있다[21,22]. 따라서 이 세 가지 병변 모두 심해지면 결국에는 같은 병변과 임상소견을 보이는 것으로 설명한다. 특히 알츠하이머병과 특발성 NPH 두 가지 성격을 모두 가진 경우를 알츠하이머-NPH 중후군이라 명명하기도 한다[3].

단락술을 통한 뇌척수액 배액이 뇌척수액의 압력을 줄이고 뇌척수액에 침착되어 있던 타우나 베타아밀로이드 등의

농도를 감소시킬 수 있다. 순수 알츠하이머병에 대한 단락술의 효과에 대해서는 좀 더 전향적이고 체계적인 연구가 필요하다[20].

### 2. Reservoir insertion for drug delivery

알츠하이머병을 치료하거나 진행을 늦추기 위해서 약물 주입장치(drug delivery system)나 약물저장소(reservoir)를 심는 수술이 머잖아 신경외과영역에서 활발해질 것이다. 지금까지 뇌실질 및 뇌실내로 bethanechol chloride를 투입하는 것이 시도 되어 왔다[23]. 이것은 알츠하이머병에서 뇌의 콜린성 기능의 저하가 나타난다는 많은 보고가 있었고, 최소한 알츠하이머병에서 보이는 인지기능의 저하가 콜린성 기능의 저하와 관계가 있는 것처럼 보였기 때문이다.

Harbaugh 등[23]이 뇌생검으로 확진된 49명의 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 시험에서 시험군에는 bethanechol chloride를 뇌실내로 투입하고 대조군에는 위약(placebo)을 준 후 신경심리검사로 두 군을 비교하였다. 시험군에서 통계학적으로 의미있게 호전되었으나 그 정도가 크지 못했다. 반면에 약 30%에서 합병증이 초래되었다. 이런 만족스럽지 못한 결과가 나타난 것은 결과 측정 선택의 부적절, 약물이나 용량의 부적절, 콜린성 가설의 부적당, 약물주입방법의 부적절 등의 이유 때문이 아닌가 생각된다.

좀 더 안전하고 효과적인 약물주입장치가 개발되어 너무나 대사가 빨리 일어나서 다른 방법으로는 투여를 못하는 약제나 혈관-뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과 하지 못하는 약제, 구강이나 정맥 등을 통한 투여로는 부작용이 심해 사용할 수 없는 약제의 사용이 가능하여지고, 다양한 신경성장인자(nerve growth factor)나 영양인자의 투입이 가능하여지면 알츠하이머병의 치료에도 가시적인 효과가 있을 것으로 기대된다[23].

### 3. 복망이식술 및 줄기세포이식술

알츠하이머병은 초기라 할지라도 전천공동맥(anterior perforating artery)과 전맥락동맥(anterior choroidal artery)의 관류가 감소하여 교차연결 하방(subcommissural region)에 아세틸콜린, 도파민, 세로토닌 등의 신경전달물질

들이 감소하는 것으로 알려져 있다. 중기 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 시험에서 시신경교차부(optic chiasma), 경동맥분지부(carotid crotch), 전천공부(anterior perforated space)에 복망(omentum)을 이식하였을 때 이식 후 1주 후부터 일시적으로 증상에 개선이 있었다는 보고가 있었다. 그 후 이식생존율과 혈류개선 정도의 불충분 등의 복망 이식의 한계를 극복하기 위하여 복망 전치술(transposition)이 보고되기도 하였는데 이 방법도 알츠하이머병 치료의 한 방법으로서 가능성이 있어 보인다[24].

더 근본적인 치료로 신경줄기세포이식술(neural stem cell transplantation)이 시도되고 있으나, 이식된 신경줄기세포의 분화를 방해하는 환경 때문에 가시적인 효과를 얻지 못하고 있다. 이런 미세 환경을 변화시키는 노력이 성공한다면 신경줄기세포이식술이 알츠하이머병 치료의 중요한 치료 방법이 될 것으로 생각된다[25].

#### 4. 신경자극술

2002년 Sjogren 등[26]은 간질과 우울증 환자에 시술하는 미주신경자극술(vagal nerve stimulation)을 알츠하이머 환자에 적용하여 6개월 추적결과 70% 환자에서 수술에 따른 별다른 부작용없이 Mini-Mental State Examination (MMSE)와 Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog)에서 평균 2.5점 이상 호전되었다는 보고를 하였다. 그 후 Merrill 등[27]은 17명의 알츠하이머병 환자에게 좌측 미주신경자극술을 삽하여 1년 추적한 결과 12명에서 MMSE와 ADAS-cog에서 개선 내지 유지하는 효과가 있었다는 보고를 하여 알츠하이머병에 치료에 대한 미주신경자극술의 가능성을 제시하였다.

최근 비만환자에서 양측 시상하부자극술(hypothalamic deep brain stimulation, DBS)을 실시하여 시험 자극 중에 양측 뇌궁(fornix)이 자극되었을 때 환자가 30년 전 기억을 회상해 내는 현상을 확인 하였다[28]. 특히 기억과정 중에 회상(recollection) 과정을 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 그 후 여러 가지 시험을 통하여 뇌궁이 자극되었을 때 내측 측두엽피질(mesial temporal cortex)에 대사가 증가하고 뇌파 변화가 생기는 것을 확인하였다[29]. 이는 DBS가 파킨슨

병의 신경회로에 작용하여 기능조절이 가능하였듯이, 기억회로(memory circuit)에도 DBS로 접근이 가능하며, 이를 통하여 기억 기능의 조절을 기대할 수 있어 기억 관련 질환의 치료의 가능성을 암시하였다.

해마는 새로운 뉴런이 끊임없이 재생되는 부위로 이렇게 새로 만들어진 세포가 새로운 기억생성 과정에 관여하는 것으로 보이며, 실제 DBS가 해마의 신경세포 생성을 향상시키는 것으로 밝혀졌다[30]. 그 후 이 연구자들은 해마와 뇌궁 DBS를 알츠하이머병의 초기 치료에 적용하는 임상연구를 진행하고 있으며, 조만간 DBS가 알츠하이머병의 한 치료 방법으로 제시될 것으로 기대된다.

## 결론

모든 치매가 불치의 병이 아니므로 조기 발견이 중요하다. 치료 가능한 질환이라는 인식의 전환이 필요하며, 이에 대한 지속적인 관심이 필요하다고 생각된다. 특히 치매의 원인이 NPH, 만성경막하혈종, 양성뇌종양 등인 경우 모두 조기에 발견만 되면 간단한 뇌수술로 치료가 가능하므로 치매환자의 적극적인 검사를 통한 원인 질환 규명이 매우 중요하다.

특발성 NPH의 진단 방법에는 뇌척수액을 배출해 보거나 그 흐름에 대한 여러 가지검사가 있으나 이들이 예후 측정에 도움을 줄 수가 있지만, 영상 소견과 임상 증상 보다 더 중요한 것은 아직 없다.

기억회로(memory circuit)에도 DBS로 접근이 가능하며, 이를 통하여 기억 기능의 조절을 기대할 수 있어 기억 관련 질환의 치료의 가능성을 암시하였다. 알츠하이머병에 대한 여러 가지 외과적 치료 방법이 발표되고 있어 약물주입술, 단락술, 신경자극술과 세포이식술 등이 향후 중요한 수술 방법으로 이용될 것으로 예측된다.

**핵심용어:** 치매; 정상뇌압수두증; 만성뇌경막하혈종; 뇌실복강 단락술; 뇌심부자극술

## REFERENCES

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with normal cerebro-

- spinal-fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med* 1965;273:117-126.
2. Katzman R. Diagnosis and management of dementia. In: Katzman R, Rowe JW, editors. *Principles of geriatric neurology*. Philadelphia: Davis; 1992. p. 167-210.
  3. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2003;2:506-511.
  4. Symon L, Dorsch NW. Use of long-term intracranial pressure measurement to assess hydrocephalic patients prior to shunt surgery. *J Neurosurg* 1975;42:258-273.
  5. Sklar FH, Diehl JT, Beyer CW Jr, Clark WK. Brain elasticity changes with ventriculomegaly. *J Neurosurg* 1980;53:173-179.
  6. Tamaki N, Kusunoki T, Wakabayashi T, Matsumoto S. Cerebral hemodynamics in normal-pressure hydrocephalus. Evaluation by <sup>133</sup>Xe inhalation method and dynamic CT study. *J Neurosurg* 1984;61:510-514.
  7. Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1277-1284.
  8. Algin O, Hakyemez B, Parlak M. Phase-contrast MRI and 3D-CISS versus contrast-enhanced MR cisternography on the evaluation of the aqueductal stenosis. *Neuroradiology* 2010; 52:99-108.
  9. Hong YJ, Yoon B, Shim YS, Cho AH, Lim SC, Ahn KJ, Yang DW. Differences in microstructural alterations of the hippocampus in Alzheimer disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1867-1872.
  10. Ishikawa M; Guideline Committee for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus, Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Clinical guidelines for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44:222-223.
  11. Marmarou A, Black P, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N; International NPH Consultant Group. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: progress to date. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:237-240.
  12. Black PM. The normal pressure hydrocephalus syndrome. In: Scott RM; Congress of Neurological Surgeons, editors. *Hydrocephalus*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990. p. 109-114.
  13. McQuarrie IG, Saint-Louis L, Scherer PB. Treatment of normal pressure hydrocephalus with low versus medium pressure cerebrospinal fluid shunts. *Neurosurgery* 1984;15:484-488.
  14. Petersen RC, Mokri B, Laws ER Jr. Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. *Neurology* 1985; 35:307-311.
  15. Thomas-Anterion C, Moreaud O. Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Rev Prat* 2006;56:1051-1056.
  16. Ishikawa E, Yanaka K, Sugimoto K, Ayuzawa S, Nose T. Reversible dementia in patients with chronic subdural hematomas. *J Neurosurg* 2002;96:680-683.
  17. Ooba S, Shiomi N, Shigemori M. Clinical features and surgical results of chronic subdural hematoma in the extremely aged patients. *No Shinkei Geka* 2006;34:273-278.
  18. Noble JM, Canoll P, Honig LS. Brain tumor-associated dementia. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005;2005:dn2.
  19. Silverberg GD, Levinthal E, Sullivan EV, Bloch DA, Chang SD, Leverenz J, Flitman S, Winn R, Marciano F, Saul T, Huhn S, Mayo M, McGuire D. Assessment of low-flow CSF drainage as a treatment for AD: results of a randomized pilot study. *Neurology* 2002;59:1139-1145.
  20. Pratico D, Yao Y, Rokach J, Mayo M, Silverberg GG, McGuire D. Reduction of brain lipid peroxidation by CSF drainage in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2004;6:385-389.
  21. Bateman GA. The role of altered impedance in the pathophysiology of normal pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease and syringomyelia. *Med Hypotheses* 2004;63:980-985.
  22. Chakravarty A. Unifying concept for Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus - a hypothesis. *Med Hypotheses* 2004;63:827-833.
  23. Harbaugh RE, Reeder TM, Senter HJ, Knopman DS, Baskin DS, Pirozzolo F, Chui HC, Shetter AG, Bakay RA, Leblanc R. Intracerebroventricular bethanechol chloride infusion in Alzheimer's disease. Results of a collaborative double-blind study. *J Neurosurg* 1989;71:481-486.
  24. Goldsmith HS. Omental transposition in treatment of Alzheimer disease. *J Am Coll Surg* 2007;205:800-804.
  25. Walda B, Shetty AK. Behavior of neural stem cells in the Alzheimer brain. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:2372-2384.
  26. Sjogren MJ, Hellstrom PT, Jonsson MA, Runnerstam M, Silander HC, Ben-Menachem E. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:972-980.
  27. Merrill CA, Jonsson MA, Minthon L, Ejnell H, C-son Silander H, Blennow K, Karlsson M, Nordlund A, Rolstad S, Warkentin S, Ben-Menachem E, Sjogren MJ. Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1171-1178.
  28. Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM, Wennberg RA, Lozano AM. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol* 2008;63:119-123.
  29. Sauvage MM, Fortin NJ, Owens CB, Yonelinas AP, Eichenbaum H. Recognition memory: opposite effects of hippocampal damage on recollection and familiarity. *Nat Neurosci* 2008;11:16-18.
  30. Bischofberger J. Young and excitable: new neurons in memory networks. *Nat Neurosci* 2007;10:273-275.





## Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 심각한 사회 경제적 문제가 되고 있는 치매 환자에 있어서 수술적 치료가 가능한 원인 질환에 대한 진단과 치료 및 알츠하이머병의 다양한 수술적 치료 방법을 소개하고 있다. 그리고 수술로 치료 가능한 원인 질환을 가진 치매 환자를 다른 원인의 치매로 오인하여 치료시기를 놓치지 않도록 경각심을 일깨워 주고 있다. 다만 알츠하이머병에 있어서 뇌척수액 내의 타우 또는 베타아밀로이드 등의 단백질을 단락술을 통해 외배출시켜 인지기능의 향상이 가능하다는 점과 뇌실 내로 베타나콜 클로라이드의 투약 치료, 줄기세포 이식술 등의 치료, 신경 자극술을 통한 기억 회로의 활성화를 통한 알츠하이머병의 치료 관련하여 쉽게 선택 할 수 있는 것이 아니기에 알츠하이머병에 있어서 이러한 새로운 치료법들은 추후 충분히 객관적인 대조군을 통한 비교 연구가 이루어져 그 결과가 입증되어야 할 것으로 판단된다.

[정리:편집위원회]

## 자율학습 2012년 2월호 (폐쇄성수면무호흡증의 진단적 측면에서 수면다원검사) 정답

1. ③

2. ②

3. ①

4. ②

5. ①

6. ①

7. ②

8. ④

9. ④

10. ②