장 재 원
강원대학교병원 신경과, 강원대학교 의학전문대학원

Dementia Update 2019

Jae-Won Jang, MD, PhD
Department of Neurology, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University College of Medicine, Chuncheon, Korea

As the number of elderly grows rapidly, so too will the numbers of new and existing cases of Alzheimer's dementia. New research framework is better classification system based on biomarkers which allows multifactorial etiology of dementia as well as better understanding of the sequence of events. Using pathology reflecting biomarker and more sensitive outcome measures, the success of clinical trial will depend on research innovations that set the most important targets for the course of the disease, developing drugs that are effective for these targets. The current epidemiology, biomarker, and therapeutic development of dementia will be discussed with Alzheimer's disease in this brief update.

Key Words: Alzheimeer's disease; Update; Biomarker; Epidemiology; Drug

서 론

치매는 고령 사회의 중요한 이슈로서 이로 인한 국민적 부담을 줄이기 위한 치매 국가책임제가 2017년 9월 18일 발표된 지도 벌써 2년 이상이 지났다. 이후 치매 관련 사회 복지 시스템이 확충되고 있고, 국민적 관심이 증가하고 있지만 아직까지 치료에 있어서는 이렇다 할 신약 개발의 소식은 없는 상황이다. 본 원고에서는 현재의 국내외 치매의 역학, 생물표지자 및 치료제 개발 상황에 대해 가장 연구가 활발한 알츠하이머 병을 중심으로 논의해보고자 한다.

본 론

1. Epidemiology

급격한 고령화로 인해 전 세계적으로 치매 환자는 2015년 기준 약 4,680만 명에서, 2030년에는 약 7,470만 명, 2050년에는 1억3,150만 명으로 20년 단위로 약 두배 씩 증가할 것으로 추정된다. 2019년 알츠하이머 치매 환자의 수는 북미 기준으로는 580만명 정도로 추산된다. 개략적으로 65세 이상 인구의 10%에 해당하는데 나이 구간으로 보면 65-74세에 3%, 75-84세에 17%, 75-84세에 32%로서, 해당 환자들에게 소요될 예산이 년간 약2900억 달러로 추산하고 있다. 노령 인구의 증가는 베이비붐 세대가 65세가 넘어가기 시작하면서 가속화 되었는데, 2025년에는 치매 환자의 수가 현재보다 27% 증가한 710만명에 이를 예정이며, 획기적인 치료법이 개발되지 않는다면 2050년 경에는 1300만까지 증가할 것으로 예상하고 있다.[1] 따라서, 알츠하이머병이 미국 노인의 일반적인 사망 원인이 되고 있으며, 다른 주요 원인에 의한 사망은 크게 감소하거나 비슷한 정도로 유지되고 있고 사망 원인 1위인 심장질환으로 인산 사망자 수는 9%나 감소한데 비해, 2000 년에서 2017 년 사이에 사망 증명서에 기록 된 알츠하이머 병으로 사망 한 사람의 수가 두 배 이상 증가하여 145 % 에 이르렀다.[2,3] 설문을 통한 치매 환자의 조호자 스트레스를 비교해 보면 비치매 환자의 조호자에 비해 더 많은 부담을 지면서, 정서적, 재정적, 신체적 어려움은 두 배 이상으로 호소하는 것으로 확인되어,[4] 알츠하이머 또는 기타 치매를 앓고 있는 간병인의 정서적

Jae-Won Jang, MD, PhD
Department of Neurology, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University College of Medicine, Chuncheon, Korea
Tel: +82-33-258-9174 Fax: +82-33-258-2103
E-mail: light26@kangwon.ac.kr

표 1. AT(N) 생물표지자 분류

A: 베타아밀로이드의 응집이나 관련된 병리 상태
CSF $A\beta_{42}$, 또는 $A\beta_{42}$/ $A\beta_{40}$ ratio 감소
아밀로이드PET 양성
T: 타우(신경원섬유매듭)의 응집이나 관련된 병리 상태
뇌척수액 인산화타우 증가
타우PET 양성
(N): 신경퇴행 또는 신경원 손상 (Neurodegeneration or neuronal injury)
MRI 뇌위축
FDG PET 뇌 대사 저하
뇌척수액 총타우 증가

표 2. AT(N)생물표지자에 따른 질병 분류

A-T-(N)-	정상 알츠하이머 생물표지자(Normal AD biomarker)	
A+T-(N)-	알츠하이머 병리 변화(Alzheimer's pathologic change)	알츠하이머 연속체 (Alzheimer's continuum)
A+T+(N)-	알츠하이머병(Alzheimer's disease)	
A+T+(N)+	알츠하이머병(Alzheimer's disease)	
A+T-(N)+	알츠하이머와 동반된 다른 비알츠하이머 병리 변화(Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change)	
A-T+(N)- A-T-(N)+ A-T+(N)+	알츠하이머병이 아닌 다른 병리 변화(Non-AD pathologic change)	

Abbreviation: AD, Alzheimer's disease

스트레스가 매우 높다는 것을 확인할 수 있다. 2018년 발표된 '2016년 전국 치매역학 조사'를 통해 국내 치매 유병 수준을 확인해 보면, 75세 미만 노인의 치매유병률은 줄어드는 반면에 75세 이상에서의 치매유병률과 치매환자가 연령 증가에 따라 급증하고 있다. 특히 85세 이상 초고령 노인층에서 유병률 증가가 두드러졌는데, 이러한 양상은 우리나라도 고소득 국가에서 보이는 낮은 치매발병률과 사망률의 역학적 변화를 보이고 있다고 해석할 수 있다. 전체 치매 중 알츠하이머병 74.4%, 혈관치매 8.7%, 기타 치매 16.8%로 이전 조사에 비해 혈관치매의 유병률이 감소하였다.

2. Biomarker

2018년에는 생물표지자를 신경영상과 뇌척수액에 기반하여 아밀로이드병증(Amyloidopathy, A), 병적 타우(Tauopathy, T), 신경퇴행(Neurodegeneration 또는 Neuronal injury, N)의 3가지 범주로 나누어 정의하는 소위 'ATN 분류체계'(표 1)를 이용한 'NIA-AA Research Framework'가 연구를 위한 목적으로 제시되었다.[5] 2018년의 연구 기준에서는 알츠하이머병을 아밀로이드병증(A)과 병적 타우(T)를 이용하여 생물학적으로 정의하였고, 대상자가 베타아밀로이드 침착과 관련된 생물표지자의 변화만을 보인다면 '알츠하이머의 병리 변화(Alzheimer's pathologic change)' 단계이며 병적 타우 지표의 변화까지 확인되면 '알츠하이머병(Alzheimer's disease)' 단계로서 각각 '알츠하이머연속체(Alzheimer's continuum)'의 초기와 후기에 해당한다. 따라서 모든 대상자는 알츠하이머 생물표지자의 이상이 없는 정상군(Normal AD biomarker)과 알츠하이머연속체(Alzheimer's continuum), 알츠하이머병이 아닌 다른 병리 소견(Non-AD pathologic change)을 가지는 3개의 범주 중 하나에 속하게 된다(표2).

신경퇴행의 생물표지자는 알츠하이머병 외의 다른 원인에 의해서도 이상을 보일 수 있으므로, 알츠하이머병 특이지표인 아밀로이드병증(A)이나 병적 타우(T)와 구분하여 괄호를 사용하여 표기하였다[AT(N)].

2018년도 연구기준에서는 기존의 진단 기준들과 달리 생물표지자의 변화를 이용하여 알츠하이머병을 생물학적으로 정의하고, 임상 증상은 이러한 질병에 의해 야기된 증상/징후로 분리해서 다루었다. 이처럼 임상증상과 생물표지자를 분리하여 생물표지자의 변화만으로 알츠하이머병을 정의한 부분은 기존의 임상증상에 기반한 진단기준과 비교하여 상당한 사고의 전환이라고 할 수 있다. 관찰 연구를 위한 범주형 인지 단계는 인지 장애가 없는 인지비손상(cognitively unimpaired, CU), 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI), 치매(dementia)의 세 단계로 나누어 생물표지자에 의한 분류와 서로 독립적으로 적용하여 모든 조합을 포함하여 명명하고 있다(표 3).

2018년도 연구기준이 발표된 이후 AT(N) 생물표지자 검증을 위한 활발한 연구가 진행되는 한편, 비판의 목소리도 적지 않았다. 예를 들어, '알츠하이머병'이라는 용어는 이미 오랜 역사를 통해 임상 증상과 같이 사용해왔고, 이를 통해 과학 용어의 의미를 넘어 사회, 경제, 공공의료의 관점에서 일반 의미를 획득하였다. 그런데, 이러한 용어를 임상증상과 분리하여 생물표지자만으로 정의함으로써 소수의 연구자들을 위한 용어로 국한시키게 되었고, 단체의 명성을 통해 아직 검증이 충분히 되지 않은 소위 '중심이론(central dogma)'을 만들어 젊은 연구자들의 연구가 해당 방향으로 진행될 가능성이 높다는 것이다[6]. 또한, 알츠하이머병의 병태생리에 초기부터 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 혈관기능장애를 포함하지 않은 부분을 지적하면서, 현재의 생물표지자 체계의 부족함을 지적하는 목소리도 있었다[7].

표 3. 생물표지자와 인지단계의 조합에 의한 기술적인 명명법

		인지단계(cognitive stage)		
		인지비손상 Cognitively Unimpaired	경도인지장애 Mild Cognitive Impairment	치매 Dementia
생물표지자(Biomarker)	A-T-(N)-	정상 알츠하이머 생물표지자의 인지비손상(Normal AD biomarkers, cognitively unimpaired)	정상알츠하이머 생물표지자의 경도인지장애 (Normal AD biomarkers with MCI)	정상 알츠하이머 생물표지자의 치매(Normal AD biomarkers with dementia)
	A+T-(N)-	임상전 알츠하이머병리변화 (Preclinical Alzheimer's pathologic change)	알츠하이머 병리 변화를 보이는 경도인지장애 (Alzheimer's pathologic change with MCI)	알츠하이머 병리 변화를 보이는 치매(Alzheimer's pathologic change with dementia)
	A+T+(N)- A+T+(N)+	임상전 알츠하이머병(Preclinical Alzheimer's disease)	알츠하이머병 경도인지장애 (알츠하이머병 전단계) (Alzheimer's disease with MCI (Prodromal AD))	알츠하이머병 치매 (Alzheimer's disease with dementia)
	A+T-(N)+	알츠하이머와 동반된 다른 비알츠하이머 병리 변화를 보이는 인지비손상 (Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired)	알츠하이머와 동반된 다른 비알츠하이머 병리 변화를 보이는 경도인지장애 (Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI)	알츠하이머와 동반된 다른 비알츠하이머 병리 변화를 보이는 치매(Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia)
	A-T+(N)- A-T-(N)+ A-T+(N)+	알츠하이머병이 아닌 다른 병리 변화를 보이는 인지비손상 (Non-Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired)	알츠하이머병이 아닌 다른 병리 변화를 보이는 경도인지장애(Non-Alzheimer's pathologic change with MCI)	알츠하이머병이 아닌 다른 병리 변화를 보이는 치매 (Non-Alzheimer's pathologic change with dementia)

Abbreviation: AD, Alzheimer's disease; MCI, mild cognitive impairment

그리고 연구를 위한 기준임을 강조했지만, 결국에는 임상 현장에 영향을 줄 수밖에 없을 것이며, 전립선암과 전립선 특이항원에서 이미 경험한 바 있는 생물표지자를 바탕으로 한 무증상 대상자의 과잉진단, 과잉치료의 가능성도 제시하고 있다[8]. 하지만, 연구기준의 핵심은 생물표지자의 발전과 더불어 '알츠하이머병'과 '알츠하이머 임상증후군'을 나눌 수 있게 되었고, 이를 이용하여 사후 부검을 기다리지 않고도 질병과 그 결과인 임상증상을 분리하여 적용하는 것이다[9]. 아직까지는 오직 연구를 위한 분류라는 점을 강조하고 있으며 현재의 생물표지자 만으로는 부족한 부분이 있으나, 알츠하이머병을 정의하는데 사용되는 생물표지자들의 지속적인 타당성 검증 및 기존의 단점을 보완한 새로운 생물표지자들의 개발을 통해 임상 분야에서의 적용이 확대되어 갈 것이기에, 시간을 두고 지켜봐야 할 것으로 보인다.

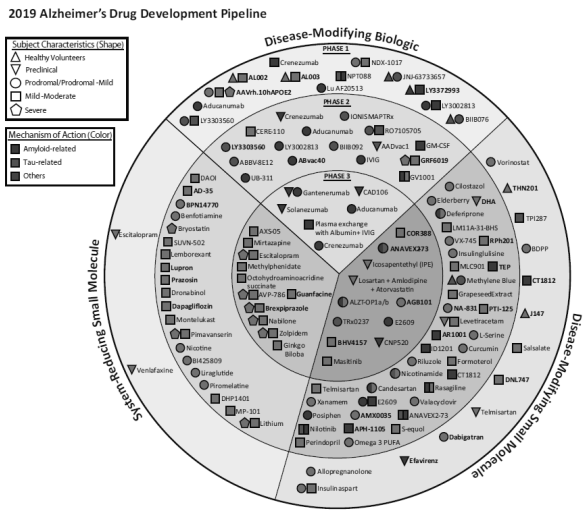

그림 1. 2019년 알츠하이머 치료제 임상시험 현황[10]

3. Drug development

현재 치매 치료를 위해서 병원에서 처방되는 약제의 목록은 2003년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 공인을 받은 N-메틸-D 아스파르트산염(N-methyl-D-aspartate) 수용체 길항제 이후 16년간 변화가 없는 상황이며 그나마 기존 약제들은 모두 증상 완화 약물이라는 한계가 있다. 하지만, 치매의 원인으로 가장 흔한 알츠하이머병의 경우 병태생리에 대한 연구를 바탕으로 질병 특이적인 질환조절치료제(disease modifying therapy) 개발이 지속되고 있다. 알츠하이머 협회의 'Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019' 보고에 의하면, 2019년

2월을 기준으로 총 132개의 임상시험이 진행 중이며 전체 연구 중 2/3가 질환조절치료제에 해당한다(그림1).[10]

1) 아밀로이드 가설 기반 약물

알츠하이머병 치매에서의 병태 생리는 아밀로이드 베타의 뇌 축적으로 시작하여 그 이후의 신경세포의 소실로 이어진다는 소위 '수정된 아밀로이드 가설(modified amyloid cascade hypothesis)'이 가장 지지 받고 있으며 이에 기반하여 아밀로이드의 생성과 응집, 제거를 표적으로 하는 치료제들이 개발되어 왔다.[11] 분비효소 억제제는 아밀로이드 전구물질로부터 아밀로이드 베타가 생성되는 것을 막는 역할을 하며 표적에 따라 베타 분비효소 억제제와 감마 분비효소 억제제로 나눈다. 아바가세스타트(avagacestat)나 세마가세스타트(semagacestat) 같은 감마 분비효소 억제제는 임상 연구 중 발생한 부작용으로 실패를 한 바 있으며, 몇 개의 베타 분비효소 억제제가 2상 및 3상 임상시험에 진입해 진행 중이었다. 하지만 베타 분비효소 억제제 중 베루베세스타트(verubecestat)와 라나베세스타트(lanabecestat)는 경도 내지 중등도 알츠하이머병 치매에서 효과 입증에 실패하였으며 아타베세스타트(atabecestat)는 약물독성으로 중단되었다. 최근에는 우미베세스타트(umibecestat, CNP520)와 엘렌베세스타트(elenbecestat, E2609)가 부적절한 효능 대비 위험으로 중단되었다.

생성된 아밀로이드 베타 단백질을 제거하는 면역 치료제는 항원을 주입하는 능동면역 치료제와 항체를 투여하는 수동면역 치료제로 나눈다. 능동면역 치료약물로 AN1792 백신은 면역 반응으로 인한 뇌수막염으로 임상 시험이 중단되었으며 이후 몇 개의 능동면역 약제의 임상 시험이 진행 중이다. 단일 클론 항체를 외부에서 주입하는 수동 면역 치료제의 경우는 바피뉴쥬맙(bapineuzumab), 솔라네주맙(solanezumab), 크레네주맙(crenecumab), 간테네루맙(gantenerumab), 아두카누맙(aducanumab) 등이 임상 시험 진행 중이었으나 바피뉴주맙은 3상 시험에서 효능 입증 실패 및 뇌영상에서 피질 부종의 부작용으로 중단되었고, 솔라네주맙과 크레네주맙 및 아두카누맙이 연이어 3상 시험에서 유의한 효과 입증에 실패하여 중단된 상태이다.

천문학적 연구비가 투여된 면역 약제들이 실패를 거듭하고 있는 이유로는, 임상 증상 수십 년 전에 병리적 변화가 시작한다는 점, 임상 증상을 잘 반영하는 생물표지자가 부재한 점, 실험실 연구와 동물실험과 임상 시험간의 괴리 등이 거론되고 있다.[11] 대부분의 약제들이 실패의 고배를 마신 가운데, 현재 아밀로이드 가설 기반 약물 중에서 기대를 모으고 있는 약물은 BAN-2401인데, 지난 2018년 7월 임상 2상 결과가 긍정적인 도출되어 이에 고무된 연구진은 경도 인지장애와 초기 알츠하이머 치매를 대상으로 한 대규모 3상 시험을 2019년 3월 시작하여 2024년까지 진행될 예정이다.

2) 타우 가설 기반 약물

아밀로이드 기반 치료제의 연이은 실패로 최근에는 타우 기반 치료제 개발이 주목 받고 있다. 신경 세포 내에 존재하는 타우 단백질이 과인산화되면 세포 내 미세 골격구조가 손상되어 신경세포의 손상으로 이어지게 되는데, 타우 병리인 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle)은 아밀로이드판보다 임상 증상과 더 잘 부합하는 것으로 알려져 있다. 타우 단백을 표적으로 하는 치료제로는 면역 치료, 타우 응집 억제제, 미세 골격 구조 안정화 물질 등이 임상 시험을 거치고 있고, 2019년 2월 기준 3상 시험 중인 약제는 TRx0237 한 가지에 불과하나 1상과 2상 시험에는 총 16가지 치료제가 포함되어 있으며, 아밀로이드 관련 약물에 비해 아직은 초기 연구 단계라고 할 수 있다.[10]

3) 기타 약물

타우나 아밀로이드에 기반한 약제 외에도 알츠하이머 병의 복잡한 병태생리에 기반하여 세포 내 신호 전달, 항산화 효과, 미토콘드리아, 세포 내 칼슘 항상성, 항염증 등을 타겟으로 하는 약물과 당뇨 치료제, 줄기 세포까지 다양한 연구가 활발히 진행되고 있고 초기 단계의 약물 개발에 있어서는 비아밀로이드 기전에 대한 약물이 증가하고 있다.

결 론

2019년에도 기대를 모았던 약물들의 임상 중단이 연이어 발표되어 많은 실망을 안겨주었다. 아밀로이드 베타에 대한 단일 클론 항체 치료제인 크레네주맙(1월), 아두카누맙(3월) 및 베타분비효소 억제제인 베루베세스타트(4월), 우미베세스타트(7월)와 엘렌베세스타트(9월)까지 잇따른 실패와 임상 시험 중단을 보면서 뇌 안의 아밀로이드 베타 가설에 기반한 치료 접근에 대한 회의가 증가하고 있고, 타우 기반 치료제와 같은 다른 목표를 찾아야 한다는 지적이 나오고 있다. 기존 약물들의 실패를 통해, 값비싼 대가를 치르고 얻은 교훈이라고 한다면, 환자 모집 시 임상적 진단에 더하여 양전자 단층촬영(positron emission tomography)

이나 뇌척수액과 같은 생물표지자를 통해 생물학적 타겟을 확인해야 하며, 약물들이 초기 예상보다 고용량이 필요했고 경증 환자가 약물 반응성이 더 좋았으며, 약물의 효과를 확인하기 위해 좀 더 민감한 인지기능 측정 도구가 필요하다는 점 등을 제시할 수 있다.[10,12] 2018년 미국 국립노화연구소와 알츠하이머협회가 공동으로 발표한 연구체계(Research Framework)에서는 생물표지자만으로 알츠하이머병을 정의하고 있으며, 앞으로의 임상 실험은 이러한 생물표지자가 초기 대상 환자를 선별하고 질병의 경과를 관찰하며 치료의 효과도 확인하는데 매우 중요한 역할을 담당할 것으로 기대하고 있다. 실제로 미국 FDA에서 2018년 2월 발표한 약물 개발 지침에서는 초기 환자 대상의 생물표지자 기반의 임상 시험을 강조하고 있다. 결국 앞으로의 약물 연구의 성공은 질병의 진행 과정에 가장 중요한 표적을 설정하고, 이러한 표적에 효과적인 약제를 개발하여 엄격한 임상 시험을 수행하는 연구 혁신에 달려있다고 할 수 있다.

References

1. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2019;15:321-387.
2. Underlying Cause of Death, 1999-2017 Request [online]. Accessed at: https://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html. Accessed September 23, 2019.
3. Tejada-Vera B. Mortality from Alzheimer's disease in the United States: data for 2000 and 2010. NCHS Data Brief. Epub 2013 Mar.:1-8.
4. Disability and Care Needs of Older Americans by Dementia Status: An Analysis of the 2011 National Health and Aging Trends Study [online]. ASPE 2015. Accessed at: https://aspe.hhs.gov/report/disability-and-care-needs-older-americans-dementia-status-analysis-2011-national-health-and-aging-trends-study. Accessed September 23, 2019.
5. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2018;14:535-562.
6. Louie R. The 2018 NIA-AA research framework: Recommendation and comments. Alzheimers Dement. 2019;15:182-183.
7. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. Vascular dysfunction—The disregarded partner of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2019;15:158-167.
8. McCleery J, Flicker L, Richard E, Quinn TJ. The National Institute on Aging and Alzheimer's Association research framework: A commentary from the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. Alzheimers Dement. 2019;15:179-181.
9. Jagust W, Jack CR, Bennett DA, et al. "Alzheimer's disease" is neither "Alzheimer's clinical syndrome" nor "dementia." Alzheimers Dement. 2019;15:153-157.
10. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv. 2019;5:272-293.
11. Kim SY. Past and Future of Drug Treatments for Alzheimer's Disease. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2018;57:30.
12. Sabbagh MN, Hendrix S, Harrison JE. FDA position statement "Early Alzheimer's disease: Developing drugs for treatment, Guidance for Industry." Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv. 2019;5:13-19.