



이 찬 녁
고려의대

서론

최근 들어 알츠하이머병 치료제들에 대한 임상연구 결과들이 속속 나오고 있다. 하지만 기대와는 다르게 아밀로이드 베타 단백질을 줄이거나 제거하는 약물들은 결과적으로 실패를 하고 있는 상태이다. 이에 대안으로 각광받았던 Tau protein에 관련된 약물도 마찬가지로 실패를 거듭하고 있다. 이에 따라 약물의 반응을 정확히 확인할 만한 바이오마커의 개발이나 객관적이고 정확한 진단에 대한 필요성이 제기되었으며 환자의 임상 증상의 개선을 primary outcome으로 보는 것은 부당하다는 의견들이 제시되었다. 이러한 분위기 속에서 이번 NIA-AA에서는 Research framework라는 이름으로 알츠하이머병을 바이오마커를 이용하여 진단하는 것으로 Paradigm을 바꾸었다.

본론:

이전 치매에 대한 진단 기준은 임상적 증상에 따라 DSM-4 TR, Mayo criteria 등이 있었고 2011년 NIA-AA(National Institute on Aging—Alzheimer's Association)에서는 Preclinical, Mild cognitive impairment(MCI), Dementia 등의 단계로 알츠하이머병을 구분하여 진단 권고안을 발표하였다. 당시에는 임상 단계별로 치매를 구분하고 치매를 일으킨 원인으로 알츠하이머병, 혈관성 치매 등을 구분하는 진단 기준이었다. 특히 2013년 개정된 DSM-5에서는 dementia라는 단어를 사용하지 않고 minor, major cognitive disorder로 그 명칭을 바꾸기도 하였다. 이러한 증상 기반한 진단 기준과 실제로 임상시험에서의 약제 개발 목표와는 상당한 간극이 있음이 많은 임상시험 실패로 입증되었다. 즉 아밀로이드 베타

단백질의 제거와 환자의 임상 증상과는 거의 관련이 없이 나타난 것이다. 또한 최근 의학적인 진보가 있어 Biomarker를 정확히 쫓 수 있는 기술들이 나타났으며, 이에 따라 2011년 NIA-AA가이드라인을 2018년 업데이트하여 발표하였다. 알츠하이머병을 증상이 아닌 바이오마커를 기반으로 알츠하이머병을 진단하는 것으로 큰 과장이 예상되는 변화를 추구하였다. 이번 강의에서는 이러한 임상시험들과 NIA-AA진단기준을 통해 알츠하이머병에 대한 이해를 하고자 한다.

결론:

NIA-AA진단 기준은 최근 분위기에 맞추어 치매의 진단의 Paradigm을 임상적 증상에서 바이오마커로 변경하였다. 물론 이 진단기준은 임상적 사용을 위한 것이 아니라 임상 연구 등을 위한 진단 기준이지만 이러한 변화가 어떻게 평가를 받을지, 임상 연구의 결과에는 어떤 영향을 끼치게 할지 등의 평가는 더 지켜 보아야 할 것으로 보인다.

Reference

1. Moulder, Krista L., et al. "Dominantly Inherited Alzheimer Network: facilitating research and clinical trials." *Alzheimer's research & therapy* 5.5 (2013): 48.
2. Herrup, Karl, et al. "Beyond amyloid: Getting real about nonamyloid targets in Alzheimer's disease." *Alzheimer's & Dementia* 9.4 (2013): 452-458.
3. Jack, Clifford R., et al. "NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease." *Alzheimer's & Dementia* 14.4 (2018): 535-562.
4. Frisoni, Giovanni B., et al. "Revised criteria for Alzheimer's disease: what are the lessons for clinicians?." *The Lancet Neurology* 10.7 (2011): 598-601.