



양동원, 임은예

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease

Dong Won Yang, MD, Eun Ye Lim, MD

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Mild Cognitive Impairment(MCI) is a high risk state that rapidly convert to dementia. Recently medications targeted to delay or stop disease progression of Alzheimer's disease(AD) by changing production or elimination of beta amyloid had been studied in many clinical trials. NIA-AA proposed new diagnostic criteria of AD in 2011 for the early detection of AD and to provide critical opportunity for therapeutic interventions. Recent development of biomarkers of beta amyloid protein and neurodegeneration of AD made it possible to diagnose MCI caused by AD and to detect Alzheimer's pathology in vivo in non-demented and cognitively normal subjects. Understanding of MCI due to AD and preclinical AD will help clinicians to have insights in the clinical trials of all spectrum of AD.

Key Words: Mild cognitive impairment, Preclinical MCI, Alzheimer's disease

경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)란 인지 기능 중 기억력만 떨어지고 다른 기능들은 비교적 유지가 되어 일상적인 생활에서 큰 장애를 받지 않는 상태를 말한다. 아직 까지도 임상적으로 MCI를 진단하는 기준은 Petersen 등이 제시한 기준을 많이 쓰고 있는데 (1) 환자나 보호자에 의한 기억력 저하 호소 (2) 동일 연령이나 교육 수준에 비하여 기억력이 떨어져있음(1 또는 1.5 standard deviation 이하) (3) 전반적인 인지기능은 유지를 함 (4) 일상생활에 이상이 없음 (5) DSM-IV 등의 치매의 진단기준에 맞지 않음의 5가지 조건을 만족시키는 경우로 하고 있다.¹

MCI는 단일 질환군이 아니라 다양한 질환들이 모여있어 다양성을 보인다. 환자들을 추적 관찰하였을 때, 시간이 지나면서 모두 AD로 전환되지는 않는다. 일부는 AD로 일부는

다른 형태의 치매로 또 일부는 더 이상 인지 기능이 떨어지지 않고 그대로 정상 상태를 유지한다. 인지기능 검사상 MCI는 크게 4가지로 구별된다.² Amnesic single or multiple domain MCI는 기억력 저하를 보이는 전형적인 MCI 진단 기준에 부합되는 군으로 추적 관찰 시 대부분 AD로 넘어간다. Non-amnesic single or multiple domain MCI는 기억력은 정상이나 다른 인지기능이 떨어진 경우로 frontotemporal dementia, Lewy body dementia, vascular dementia, primary progressive aphasia등으로 넘어간다. 하지만 amnesic MCI 환자들 치매로 이행 되었을 때 부검을 해보면 30%에서 AD와는 다른 조직소견을 보여서 임상적 진단만으로 조직 소견을 예측하는 것은 한계가 있다.

현재까지 축적된 많은 연구들에 의하면 MCI는 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)으로 진행되는 전 단계로 치매의 위험이 매우 높은 임상단계이다. MCI 환자는 65세 이상 노인의 10-20%로 대략 치매 환자 수만큼 존재 한다고 알려져 있다. MCI 환자를 추적 관찰하면 1년에 작게는 5% 많게는 약 15-20%씩 치매로 이행되는 것을 관찰되고 7-8년 동안 80% 정도의 환자들이 AD로 진행된다.³ 일부의(15-20%) MCI 환

Dong Won Yang

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6077 Fax: +82-2-599-9686

E-mail: neuroman@catholic.ac.kr

자들은 1-2년 후에 검사를 하였을 때 인지기능이 호전되는 것을 보이는데 이후에 더 추적해 보면 지속적인 인지 저하를 보여 초기에 호전을 보여도 안심을 할 수 없다. MCI 환자들 이 치매로 넘어가는 속도는 1년에 약 10-15% 정도로 알려져 있다. 이것은 정상인의 1-2%에 비하면 상당히 빠른 편에 속 한다. MCI에서 치매로 빠르게 넘어가는 경우는 나이가 많거나 교육수준이 낮거나, APOE E4 carrier이거나 cued recall (조건 회상)에서 점수가 낮은 경우, MRI상 해마의 위축이 있는 경우이다.

MCI를 진단 시 신경 영상이 도움을 주는데 amnesic MCI 환자에서 MRI volumetry 검사를 하면 hippocampus의 위축 이 관찰되고 위축의 정도는 정상인보다는 심하지만 CDR 0.5 의 AD 환자보다는 약하다고 한다. MRI상 해마 위축의 정도 와 조직 소견상 뇌 신경의 손상이 서로 잘 연관되고, 뇌 부피 의 변화를 수년간 추적 검사를 해보면 해마의 위축이 계속 진행되는 경우에 정상에서 MCI로, 또 MCI에서 AD로 넘어갈 가능성이 커진다고 한다.⁴ 최근에는 diffusion tensor imaging을 이용하여 MCI 환자의 뇌 미세구조 변화를 초기에 밝히 려는 연구들이 많이 진행 되었는데 기존의 부피측정보다 조 기에 예민하게 변화를 볼 수 있다.⁵ FDG positron emission tomography (PET)를 이용한 검사에서 측두엽과 두정엽에서 포도당의 대사가 떨어지는 것이 MCI 환자에서 발견되는데 이 소견은 초기 AD와 비슷한 양상이다. 병리 조직 검사에서 Clinical Dementia Rating 0.5인 MCI를 조사하면 약 82%의 환자에서 AD에서 보이는 것과 같은 조직 소견을 보여, MCI 는 임상적으로 조직학적으로 AD의 전 단계로 인식되고 있다.

최근 biomarker 연구의 발달로 뇌 조직을 얻지 않고도 AD 를 정확하게 진단하는 방법이 개발 되었다. 뇌척수액의 Aβ42, total tau, hyperphosphorylated tau를 측정하면 높은 민감도 와 특이도(85-90%)를 가지고 AD를 진단할 수 있어 향후 임 상에 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 아밀로이드 PET도 뇌 에 축적된 베타아밀로이드 단백을 볼 수 있는 방법으로 최근 임상연구나 임상에 사용이 늘어나고 있다. 특히 최근에 실시 되는 MCI를 대상으로 한 병의 경과를 변화시킬 수 있는 약물 효과를 확인하는 연구에서는 아밀로이드 PET을 이용하여 적 합한 대상자들을 선정하고 있다.

2011년에는 National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) working group에서 AD 진단 기준을 새롭게 제시하였다.⁶ AD는 Fig. 1에서처럼 머물러 있지 않고 시 간의 경과에 따라 인지기능과 증상이 변하는 연속선상에 있

는 질환군이다. 여기에서 MCI due to AD라는 용어를 사용하 기 시작하는데 이는 임상적으로 MCI라고 진단된 환자들 중 에서 AD의 biomarker를 가지는 자를 말하는 것이다. AD의 biomarker는 두 가지가 있는데 첫째는 베타아밀로이드 단백 의 축적을 나타내는 것으로 뇌척수액에 낮은 Aβ42 농도를 보 이거나 아밀로이드 PET에서 양성을 보이는 경우이다. 두 번 째는 신경퇴행(neurodegeneration)을 보이는 것으로 뇌척수 액에서 total tau나 hyperphosphorylated tau의 농도가 올라 가거나, FDG-PET에서 측두-두정엽의 당 대사가 떨어지거나, MRI상 측두엽이나 내측 두정엽의 위축을 보이는 경우이다.

임상적으로 MCI이면서 두 가지 biomarker가 다 양성이면 biomarker probability는 'highest'로 높고, 두 가지 중 어느 한가지만 양성인 경우는 'intermediate'로 낮아지고 둘 다 음 성인 경우는 'lowest'로 가장 낮은 가능성을 나타내게 된다.

전임상(preclinical) AD는 MCI의 전단계로 biomarker와 인 지기능의 변화에 따라 세 가지로 구분된다. Stage1 preclinical AD는 인지기능의 이상이 없으면서 neurodegeneration 없이 아밀로이드만 양성을 보이는 경우를 말한다. 연구를 위하여 인지기능이 정상인 사람을 모집하고 이들을 대상으로 MRI와 아밀로이드 PET을 찍었는데 MRI에는 이상이 없지만 PET에 서 아밀로이드 양성이 나온 경우가 이에 해당한다. Stage 2 preclinical AD는 인지기능 이상이 없으면서 neurodegeneration과 아밀로이드 양성을 둘 다 보이는 경우이다. Stage 3 preclinical AD는 약한 인지기능의 이상을 보이면서 neurodegeneration과 베타아밀로이드 양성을 둘 다 보이는 경우 이다(Table 1). Preclinical AD를 구분한 것은 임상 연구를 위 한 것으로 향후 뇌에서 베타아밀로이드 단백을 제거하는 약 물을 MCI이전 단계로 투여를 해야 할 때 대상이 되는 환자군 을 선정하고 preclinical AD의 특징들을 구별하기 위한 것이

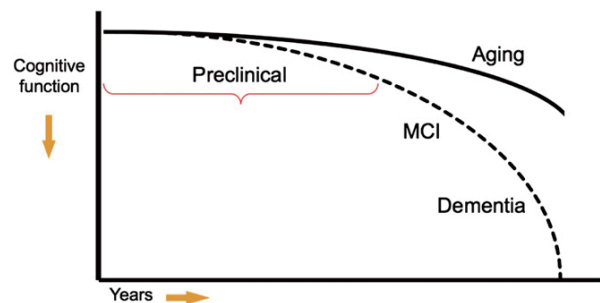


Figure 1. Alzheimer's disease의 시간과 인지기능 저하에 따른 spectrum. Preclinical AD, MCI due to AD, AD dementia의 세 단계로 구분한다.

Table 1. Preclinical AD의 분류와 특징

	Aβ (PET or CSF)	Markers of neuronal injury (tau, FDG, sMRI)	Evidence of subtle cognitive change
Stage 1 preclinical AD	Positive	Negative	No
Stage 2 preclinical AD	Positive	Positive	No
Stage 3 preclinical AD	Positive	positive	Subtle change

AD, Alzheimer's disease; Aβ, amyloid beta; PET, positron emission tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; sMRI, structural magnetic resonance imaging.

다. 정상 노인을 대상으로 한 베타아밀로이드 biomarker 연구에서 연구마다 약간씩 차이는 있지만 20-40%의 아밀로이드 양성을 보이는데 이들이 preclinical AD에 해당한다.⁷ 실제 preclinical AD를 장기간 추적한 연구에서 보면 stage가 올라갈수록 치매로 전환되는 위험이 높아짐을 알 수 있다. 5년 이내에 치매로 전환될 확률은 정상 2%, stage 1 11%, stage 2 26%, stage3 56%였다.⁸

최근 AD의 분자생물학적 이해가 깊어지고 베타아밀로이드 단백을 제거하여 근본적인 치료를 하려는 시도들이 많이 시도 되고 있다. 베타아밀로이드 단백질에 대한 단일클론항체, 아밀로이드를 이용한 능동 백신연구, beta secretase 억제제 등의 약물을 투여하였을 때 이미 치매가 진행된 경우에는 효과를 보이지 않는 것으로 나타났다. 이는 치매 단계로 접어들면 베타아밀로이드 뿐 아니라 이로 인하여 파생되어 나타나는 에너지 고갈, 유해산소 발생, 면역 이상, 분자생물학적 변화로 인하여 베타아밀로이드 단백질만 제거 하여서는 병의 진행을 효과적으로 저지 하지 못한다고 생각된다. 그래서 이들 약물 들을 치매가 생기기 전 단계인 MCI에서 투여하여 치매로 진행을 억제하는 효과를 연구하고 있다. 더 나아가 MCI 이전단계인 preclinical AD에서도 이런 연구가 진행될 것으로 생각된다. 그러기 위해서는 MCI due to AD, preclinical AD에 대한 이해와 학문적 관심이 필요하다.

References

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
2. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
3. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
4. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397-1403.
5. Hong YJ, Yoon B, Shim YS, Ahn KJ, Yang DW, Lee JH. Gray and White Matter Degenerations in Subjective Memory Impairment: Comparisons with Normal Controls and Mild Cognitive Impairment. *J Korean Med Sci* 2015;30:1652-1658.
6. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
7. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 2008;65:1509-1517.
8. Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielec MS, Hassenstab J, Grant EA, Cairns NJ, Morris JC, Holtzman DM, Fagan AM. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(10):957-965.