



구 본 대

관동대학교 의과대학 신경과학교실

Dementia Update

Bon D. Ku, MD

Department of Neurology, Kwandong University College of Medicine, Incheon, Korea

Dementia is one of the major global health issues that is increasing burdens on individuals and nations. The following paper provides an up-to-date review of clinical issues and relevant researches related to dementia focused on Alzheimer's disease (AD). Several researches related to the methods of the earliest possible detection of AD suggested that the pathophysiological process of AD is thought to begin many years before the cognitive decline develops. The concept of preclinical AD made a revision of the clinical and pathological diagnostic criteria of AD and would provide a critical opportunity for therapeutic intervention. The current lack of effective therapies, a large aging population, and increasing life expectancy worldwide are increasing an impending crisis for dementia to the global healthcare provider. Based on amyloid cascade hypothesis, many drug candidates aimed at disease modification have put into large, randomized controlled trials, but none have demonstrated efficacy in slowing down the progression of AD. Significant efforts are underway to reverse this dismal trend, and several recent researches reveal promising advances on the fields of dementia.

Key Words: Alzheimer's disease, Biomarkers, Preclinical, Disease modification

서 론

치매에 대한 정치, 경제, 사회의 관심 증가는 치매의 가장 흔한 원인 질환인 알츠하이머병(Alzheimer disease, AD)에 대한 집중적인 연구로 이어졌고 그 결과 최근 이 질환의 개념에 대하여 많은 변화가 있었다. 2000년 이후 AD 연구의 중요한 성과로는 Pittsburgh Compound B (PIB)의 발견(2004년), The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)의 출범(2004년), AD 생물표지자(biomarker) 표준화 시작(2009년), AD의 새로운 임상 진단 기준(2011년), AD의 새로운 병리 진단 기준(2012년), 전임상 AD 환자를 대상으로 하는 임상 시험의 시작(2013년) 등이다.¹ 특히 amyloid

cascade 가설에 근거하여 뇌척수액 및 양전자 방출 단층 촬영(positron emission tomography, PET)을 이용한 AD 생물표지자(biomarker)에 관한 연구는 AD를 증상이 나타나기 훨씬 전인 전임상(preclinical) 기를 포함하는 질병의 연속선상에서 이해하게 하였다.² 이를 기반으로 amyloid를 표적으로 전임상 기의 AD 환자를 대상으로 하는 임상시험이 진행 중에 있다. 저자는 최근 치매분야의 성과 중 뇌척수액과 PET을 이용한 AD의 생물표지자에 대한 연구, 전임상 AD의 임상 및 병리 진단 기준 및 전임상 AD 환자를 대상으로 진행 중인 임상시험에 대하여 기술하고자 한다.

본 론

1. AD의 생물표지자

1) 뇌척수액 생물표지자

AD의 뇌척수액 생물표지자로는 베타아밀로이드(beta amyloid, A β)와 타우(tau) 단백질이 있다. A β 는 아밀로이드 전구

Bon D. Ku, MD

Department of Neurology, Kwandong University College of Medicine 306, Anaji-ro, Gyeyang-gu, Incheon 407-816, Korea
Tel: +82-32-553-5228, FAX: +82-32-553-5228
E-mail: bondku@kd.ac.kr

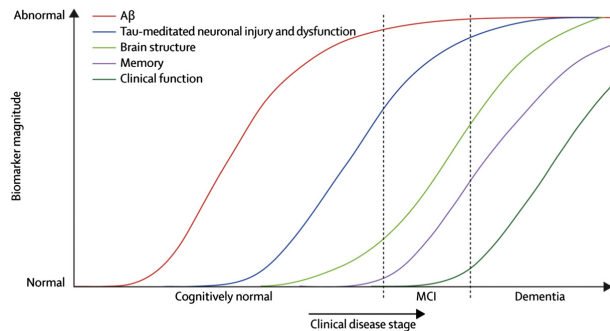


Figure 1. Dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Aβ is identified by CSF Aβ42 or PET amyloid imaging. Tau-mediated neuronal injury and dysfunction is identified by CSF tau or fluorodeoxyglucose-PET. Brain structure is measured by use of structural MRI. Aβ=β-amyloid. MCI=mild cognitive impairment. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128.

단백(amyloid precursor protein)이 β-secretase 및 γ-secretase에 의하여 절단되는 위치에 따라 다양한 이성체가 존재하는데(Aβ₁₋₃₇, Aβ₁₋₃₈, Aβ₁₋₃₉, Aβ₁₋₄₀, Aβ₁₋₄₂) 그 중에서도 Aβ₁₋₄₂가 AD 병태생리에 주된 신경독성을 가진 베타아밀로이드로 생각하고 있다.³ 현재 AD의 조기진단 및 disease modifying을 목적으로 하는 임상시험은 뇌척수액의 Aβ₁₋₄₂, 총타우단백(t-tau), 그리고 인산화타우단백(p-tau₁₈₁)의 측정 및 t-tau/Aβ₁₋₄₂, p-tau₁₈₁/Aβ₁₋₄₂를 계산한다.^{1,3} 뇌척수액 Aβ의 경우 인지능의 변화가 없는 시기에는 빠르게 변화하지만 경도인 지장애(mild cognitive impairment, MCI)시기 이후에는 변화폭이 둔화되는 특징을 보이고 있어 AD 조기 진단에 유용하고 타우단백의 경우 베타아밀로이드 변동 이후에 변화가 시작되어 치매증상이 나타나기 전까지 비교적 일정하게 변동하는 특징을 보인다(Fig. 1). 최근 가족형 AD 환자를 대상으로 한 연구에서 Aβ₁₋₄₂는 증상발현 20년 전부터 변화를 시작하였다.³ AD환자와 정상인을 구분하는데 가장 유용한 단일 생물표지자는 뇌척수액 Aβ₁₋₄₂로 192 pg/mL를 기준으로 하며 t-tau/Aβ₁₋₄₂도 경우 정상인과 AD를 구분하는데 유용하다고 보고하였다.³ 뇌척수액 생물표지자의 제한 점은 반복 측정 및 측정 실험실 사이의 변동폭이 크다는 한계를 갖고 있어 현재까지는 연구를 위한 측정 프로토콜과 기준치만을 제시하고 있다. 이를 표준화하기 위한 여러 연구들이 진행되고 있다[Alz Assn (International qc program; Global Biomarker Standardization Consortium), CAMD (Coalition Against Major Diseases Biomarker Working Group), UPenn/Wash U col-

laboration on ELISA/xMAP/PiB relationships, UPenn ADRC studies in neurodegenerative diseases with autopsy diagnosis: xMAP/ELISA data integration, Collaborative studies between labs for xMAP immunoassay With Mayo Clinic or With Japan ADNIABSI: Innogenetics-sponsored workgroup on standardization guidelines]¹ 이 같은 국제적 공동 노력들이 임상적인 유용성이 높은 뇌척수액 Aβ₁₋₄₂, t-tau, 그리고 p-tau181의 측정치를 제시할 수 있을 것으로 생각된다.

2) 아밀로이드 PET 생물표지자

또 다른 아밀로이드 생물표지자는 PET을 사용하여 뇌조직의 아밀로이드 침착정도를 알아보는 아밀로이드 PET이 있다. 최초로 개발된 아밀로이드 방사성 추적자(radioactive tracer)는 [¹¹C]-labeled PIB가 있으나 ¹¹C의 반감기가 30분 미만으로 짧아 임상에서의 사용에 제한이 있다.³ 최근에는 [¹⁸F]를 붙여서 반감기를 2시간 이상으로 늘린 florbetaben, flutemetamol, florbetapir등이 개발되었으며 그 중 florbetapir는 미국식품의약품안전청의 허가를 받아 임상에서 사용 중에 있다 (Amyvid, Eli, Lilly).⁴ 현재 florbetapir는 인지능이 저하된 환자에서 AD 진단의 보조도로 사용되고 있다. Florbetapir PET 음성소견은 Aβ neuritic plaque가 없다는 의미로 해석되지만 양성소견이 AD 진단을 확정할 수 있는 것은 아니다. 왜냐하면 정상 인지능을 갖는 노인에서도 나타날 수 있다는 점을 염두에 두어야 한다.⁴ 59명의 AD 환자를 대상으로 부검을 통한 병리적 소견과 florbetapir PET의 연구에서 민감도는 92% (69-95%), 특이도는 95% (90-100%)로 나타났다.⁴ 최근 florbetapir를 이용하여 36개월 간 전향적으로 인지능의 변화를 추적 관찰한 연구결과가 나왔다. 정상인, MCI, AD 환자를 대상으로 한 연구에서 florbetapir PET 양성소견을 보인 집단이 음성을 보인 집단보다 3년 후 인지능의 저하가 크게 나타났다는 것으로 향후 florbetapir PET 소견이 인지능 저하의 위험이 있는 집단의 구별에 유용할 수 있다는 점을 시사한다.⁵

현재까지 생물표지자는 AD의 보조적인 정보를 제시하는 수단으로 활용할 것을 권고하고 있으며 인지능 검사 및 뇌영상 등의 다른 임상결과와 함께 검사 결과를 해석할 것을 권고한다.³ 그러나 생물표지자의 이상을 보일 경우 무증상 혹은 전임상 알츠하이머병에서 치매로의 전환이 높으니 주의하여야 한다. 여기에서 한가지 주의할 점은 뇌척수액이나 PET Aβ가 모든 형태의 Aβ를 반영하지는 않는다는 점이다. 예를 들면 Aβ의 섬유형(fibrillar form)은 반영할 수 있지만

더 강한 신경연접 독성이 강한 A β 의 저중합체 형(oligomeric form)은 반영하지 못한다는 점이다.⁵

2. 전임상 AD 임상 및 병리 진단 기준

2011년에 개정된 National Institute on Aging (NIA)와 Alzheimer's Association (AA)의 알츠하이머병 진단기준은 최근의 알츠하이머병의 연구결과를 반영한 것으로 임상적 기준 (clinical criteria)와 연구기준(research criteria)을 구분하고 있다.² 이 기준의 중요한 특징은 증상의 발현이 없는 즉 인지 기능이 정상인 전임상 혹은 무증상 알츠하이머병을 포함시

Table 3. "ABC" score for level of Alzheimer's disease neuropathologic change

AD Neuropathologic change			B	
A	C	0 or 1	2	3
0	0	Not	Not	Not
1	0 or 1	Low	Low	Low ⁵
	2 or 3	Low	Intermediate	Intermediate ⁵
2	Any C	Low	Intermediate	Intermediate ⁵
3	0 or 1	Low	Intermediate	Intermediate
	2 or 3	Low	Intermediate	High

"Intermediate" or "High" AD neuropathologic change (gray background) is considered sufficient explanation for dementia.

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease.

View it in a separate wHyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8:1-13.

켜 AD가 증상 발현 훨씬 이전부터 축적되어온 병리적 변화에 의한 것임을 명확히 하였다. 이는 AD 생물표지자 연구 결과를 반영한 것으로 AD를 정상, 전임상 AD, AD에 의한 MCI, AD로 구분하여 AD를 인지기능의 연속선상에 나타나는 스펙트럼으로 이해하였다.

1) 무증상 혹은 전임상 AD의 임상진단기준

무증상 혹은 전임상 알츠하이머병은 A β 변화의 유무 신경 퇴행의 유무에 따라 다음과 같이 세분화된다. 제1기(stage 1)은 증상이 없지만 A β 생물표지자의 이상이 있는 경우, 제2기(stage 2)는 증상이 없지만 A β 생물표지자와 신경손상(neuronal injury) 생물표지자가 있는 경우, stage 3는 A β 생물표지자와 신경손상 생물표지자가 있으면서 자세한 신경심리검사에서 경미한 인지기능의 변화가 보이는 경우이다(Table 1).

이러한 개념은 의학의 다른 분야에서도 통용되는데 예를

들면 암 발생 전에 관찰되는 carcinoma in situ나 뇌경색이나 심근경색증 전에 관찰되는 죽상동맥경화증 등이 이에 해당된다. 또 질병의 진단에 반드시 증상의 발현을 필요로 하지 않는데 당뇨병이나 고혈압, 고지혈증 등이 그 대표적인 예이다. 전임상 AD의 개념은 임상 목적이 아닌 연구 목적을 위하여 개발된 것으로 증상이 발현되기 전에 나타나는 긴 전임

Table 1. Staging categories for preclinical AD research

Stage	Description	A β (PET or CSF)	Markers of neuronal injury (tau, FDG, sMRI)	Evidence of subtle cognitive change
Stage 1	Asymptomatic cerebral amyloidosis	Positive	Negative	Negative
Stage 2	Asymptomatic amyloidosis + "downstream" neurodegeneration	Positive	Positive	Negative
Stage 3	Amyloidosis + neuronal injury +subtle cognitive/behavioral decline	Positive	Positive	Positive

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; A β , amyloid beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose (18F);sMRI, structural magnetic resonance imaging.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:280-292.

Table 2. “ABC” score for Alzheimer’s disease neuropathologic change

“A”	Thal Phase for A β plaques	“B”	Braak and Braak NFT Stage	“C”	CERAD neuritic plaque score
0	no A β or amyloid plaques	0	no NFTs	0	None
1	Thal phase 1 or 2	1	Braak stage I or II	1	Sparse
2	Thal phase 3	2	Braak stage III or IV	2	Moderate
3	Thal phase 4 or 5	3	Braak stage V or VI	3	Frequent

Abbreviations: A β , amyloid beta; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease

Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW et al. National Institute on Aging-Alzheimer’s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2012;123:1-11.

상 AD기간은 질병의 예방이나 disease modifying 임상시험의 기회로 활용될 수 있을 것이다.²

전임상 AD가 MCI나 AD로 발전되는 시간 차(temporal lag)는 각 개인이 갖고 있는 인지 예비능(cognitive reserve), 동반된 뇌병리 소견, AD 위험인자 등이 영향을 줄 것으로 보인다. 이러한 구분은 AD를 뇌아밀로이드증(cerebral amyloidosis)에서부터 시작되는 생물학적 질환이라는 개념으로 이해하기 시작했다는 점에서 의미가 있다.¹ 다만 한가지 아쉬운 점은 전임상 혹은 무증상 알츠하이머병 3기와 초기 정도 인지장애의 구분이 다소 애매하다는 점이다. 이는 추후의 연구 및 논의를 거쳐야 할 사항으로 생각된다.

2) 무증상 혹은 전임상 AD의 병리 진단 기준

알츠하이머병의 병리진단기준에는 1984년 제안된 Khachaturian 기준, 1991년 제안된 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD) 신경 병리기준, 1997년에 제안된 NIA/Reagan Institute of the Alzheimer Association Consensus Recommendations for the Postmortem Diagnosis of AD (NIA-Reagan) 기준 등이 있다.⁶ 2012년에 National Institute on Aging과 Alzheimer’s Association이 새로운 병리 진단 기준을 발표하였다(NIA-AA 기준).⁶⁻⁷ 이 또한 최근의 연구결과를 반영한 것으로 무증상 혹은 전임상 AD 개념이 도입되었고, 정상인지기능을 갖는 노인에서도 AD 병리소견이 발견되는 경우가 있으며, 다른 뇌질환에서도 AD 병리소견을 갖는 경우가 있어 좀더 정교한 신경병리기준이 필요했기 때문이다.⁶ 새로운 진단기준의 특징은 AD의 병리적 특징을 나타내는 A β , 타우단백, 그리고 neuritic plaque를 각각 A, B, C로 표시하여 모두 반영하였다는 점이다. 즉 A는 A β plaque의 점수로 Thal phase를 이용하여 A0에서 A3까지 표기하였고 B는 타우단백에 의하여 형성된 neurofibrillary tangle(NFT)을 반영한 것으로 Braak 병기를 이용하여 B0에

서 B3까지 표기하였으며 마지막으로 C는 neuritic plaque 점수로 CERAD 점수를 기준으로 C0에서 C3로 표시하였다. 각각의 “A”, “B”, “C” 점수가 결정되면 보고서에 알츠하이머병리, AO, BO, CO로 표기하고(Table 2) AD 신경병리학적 변화를 ‘Not’, ‘Low’, ‘Intermediate’ 또는 ‘High’로 구분하였다(Table 3).⁶⁻⁷

새로운 기준은 뇌 부검 시 반드시 포함해야 할 부위 및 필수 염색방법도 제시하였다. 뇌부검시 포함해야 할 뇌 부위는 연수, 뇌교, 중뇌, 소뇌피질 및 치상 핵, 시상 및 시상하부, 기저핵 및 Meynert핵, 해마 및 내비피질, 대상회, 편도, 전중회, 상측두회 및 중측두회, 하두정소엽, 후두엽, 전대뇌동맥, 중대뇌동맥 및 후대뇌동맥영역의 백질 등 14개 부위이다(Table 4).⁷ 각 부위별로 실시해야 할 염색은 A점수를 결정하기 위한 A β plaque에는 A β 면역조직화학염색(immunohistochemistry for A β), B점수를 결정하기 위한 Braak 병기에는 타우 혹은 인산화타우 면역조직화학염색(immunohistochemistry for tau or phospho-tau), C점수를 결정하기 위한 neuritic plaque는 thioflavin S나 modified Bielschowsky 염색을 권장하였다(Table 4).⁷

임상과 병리학적 상관(Clinicopathologic correlation)을 위하여 인지장애가 없는 사람에서 나타나는 AD 신경병리학적 변화는 향후 나타날지도 모르는 인지변화를 미리 반영했을 가능성을 제시하였다. 인지기능의 저하가 있는 사람의 경우 ‘Intermediate’ 혹은 ‘High’의 경우 인지기능변화가 AD에 의한 것으로 판단하고 ‘Low’일 경우 다른 질환을 먼저 생각할 것을 권고하였다. 임상 병력이 없는 사람의 경우 ‘High’의 경우 인지기능장애가 있을 가능성이 크다고 언급하였다.⁶⁻⁷

특히 A β 의 소견이 없이 내측두엽에서 관찰되는 neuritic plaque는 노인에서 흔히 보일 수 있는 것으로해석에 주의할 것을 권고하였다. 그리고 AD에 흔히 동반되는 루이체질환, 뇌혈관질환, 해마경화증, 호은성의 입자질병(argyrophilic

Table 4. Minimum recommended brain regions to be sampled and evaluated.

Region	A: Stain for A β /amyloid plaques	B: Stain for NFTs	C: Stain for NPs
Medulla including DMV			
Pons including LC			
Midbrain including SN	3°: if 2° is +		
Cerebellar cortex and dentate n.	3°: if 2° is +		
Thalamus and subthalamic n.			
Basal ganglia at level of AC with basal nucleus of Meynert	2°: if 1° is +	Consider	
Hippocampus and EC	2°: if 1° is +2	Yes	Consider
Cingulate, anterior			
Amygdala			
Middle frontal gyrus	1°	Yes	Yes
Superior & middle temporal gyri	1°	Yes	Yes
Inferior parietal lobule	1°	Yes	Yes
Occipital cortex (BA 17 & 18)	Consider	Yes	Consider
WM at ACA, MCA, and PCA watershed			

View it in a separate window

Abbreviations: DMV is dorsal motor nucleus of the vagus, LC is locus ceruleus, SN is substantia nigra, AC is anterior commissure, EC is entorhinal cortex, WM is white matter, NFTs is neurofibrillary tangles, NPs is neuritic plaques, LBs is Lewy bodies, ACA is anterior cerebral artery, MCA is middle cerebral artery, PCA is posterior cerebral artery, BA is Brodmann area.

Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. Acta Neuropathol. 2012;123:1-11.

grain disease) 및 TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43) 봉입체에 대한 병리 기준도 제시 하였다.⁷

새로운 AD 진단기준의 가장 큰 특징은 임상연구에서 인지 기능의 변화가 없는 개인에서 동반되는 병리소견이 A3, B3, C2 혹은 A3, B3, C3라면 'High'로 분류되어 병리적으로 전임상 AD의 진단이 가능해 졌다는 것이다.

3. 무증상 혹은 전임상 AD환자를 대상으로 하는 임상시험

AD의 진행을 차단하거나 완화시킬 수 있는 새로운 약제의 개발을 위하여 여러 가지 표적을 대상으로 연구가 이루어지고 있다. A β , 타우단백, 신경염증(neuroinflammation), 인슐린 저항성(insulin resistance) 등이 주요 표적이 되고 있다.⁸ 2001년도부터 AD환자를 대상으로 A β 를 대상으로 한 임상시험은 3상이 7개, 2상이 2개이다. A β 를 표적으로 하는 약은 작용기전은 A β 의 생성을 억제하는 β -secretase 억제제와 γ -secretase 억제제가 있으며 A β 분비를 촉진하는 수동면역 치료가 있다.^{1,8}

최근에 여러 기전의 AD 치료제의 임상시험이 시도 되었지만 모두 치료효과를 증명하는데 성공하지 못하였다. LY2886721

은 β secretase 억제제로 2013년 1월 2상 임상시험 도중 간독성으로 중단되었다. Bapineuzumab, solanezumab이 A β 분비를 촉진하는 수동면역치료제로 최근까지 3상 연구를 실시한 대표적인 약물들이다. Bapineuzumab은 APOE ϵ 4의 유무에 따른 약제의 효과를 알아보는 4개의 3상 연구가 진행 중에 있었는데 그 중 미국에서 실시한 2개의 임상에서 효과를 입증하지 못하여 나머지 연구도 중지되었다. Solanezumab도 2상 임상시험에서 뇌척수액의 A β 단백질을 정상화시키는 소견을 보여 3상연구가 진행되었으나 경도에서 중등도의 AD 환자의 인지능력과 기능유지를 증명하는데 실패하였다. 현재 수동면역제로는 gantenerumab이 3상 임상시험을 진행 중에 있다. 면역글로블린이 갖는 항 아밀로이드 효과를 이용한 Baxter International의 3상 임상시험도 경도에서 중등도 AD 환자를 대상으로 인지기능저하의 감소와 기능유지를 증명하는데 실패하였다(Table 5).⁹⁻¹⁰

계속되는 AD 임상시험의 실패의 원인으로 여러 가지 가능성이 제시되고 있다.¹¹ 첫째, 약물이 A β 에 효과적으로 작용하지 못했을 가능성이다. 그러나 이런 종류의 약물을 투여 받은 환자의 뇌에서 A β 의 감소소견이 증명되어 이 가능성은

Table 5. Failure of Alzheimer's disease candidate "disease modifying" therapeutics.

Agent	Target/Mechanism	Outcome
Non-A β		
Atorvastatin; Simvastatin	Cholesterol (HMG CoA reductase inhibitor)	Negative
NSAIDs	Inflammation	Negative
Rosiglitazone	Insulin (PPAR gamma agonist)	Negative
Latrepirdine	Mitochondrial function	Negative
A β		
AN1792	Amyloid immunoRx	Negative (AEs)
Tramiprosate	Amyloid aggregation	Negative
Tarenflurbil	Gamma secretase	Negative
Semagacestat; Avagacestat	Gamma secretase	Negative
Bapineuzumab	Amyloid immunoRx	Negative
Solanezumab	Amyloid immunoRx	Negative (+/-)
IVIG	Nonselective immunoRx	Negative
LY2886721	Beta secretase	Negative (AEs)

Abbreviation: HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA; AE, adverse event.

Modified with permission from a presentation by John C. Morris, MD, Friedman Distinguished Professor of Neurology Knight Alzheimer's Disease Research Center, Washington University St. Louis MO, USA.

높지 않다. 둘째, '정말로 A β 가 AD 병태생리의 주된 원인인가?'에 대한 의문이다. AD 병태생리에 대한 여러 가지 원인이 제시되고 있지만 현재까지 A β 는 가장 과학적인 근거가 풍부한 원인으로 생각되고 있으며 A β 외에 다른 병태생리를 표적으로 하는 임상시험도 모두 실패하였음을 고려하면 이 또한 설득력을 얻기에는 부족하다. 현재 가장 주목 받고 있는 가설은 '항A β 약제의 투여가 너무 늦은 시기에 시작되지 않았나?' 하는 점이다. 최근의 연구결과를 종합해 보면 AD는 크게 임상증상이 나타나지 않는 전임상기와 치매 증상을 보이는 증상으로 나눌 수 있다. 전임상기에 뇌척수액 A β_{1-42} 가 이미 최대치에 가깝게 발현되었고 MCI 이후로는 변동폭이 제한된다는 점과 증상기에는 이미 발현된 AD 병리소견으로 신경세포에 비가역적 변화와 함께 타우단백병리, 활성산소, 뇌혈관 커플링 반응(cerebrovascular coupling reaction) 등이 진행되고 있음을 고려하면 약물의 투여시기를 전임상기로 앞당기는 것이 필요하다는 의견이 제시되었다.^{8,9} 이러한 배경에서 전임상기의 AD환자를 발굴하기 위하여 상염색체 우성 유전형 AD알츠하이머병의 가족을 대상으로 하는 연구가 진행되고 있다. 현재 진행되는 대표적인 전임상 AD환자를 대상으로 하는 약물 임상시험에는 Dominantly Inherited Alzheimer's Network (DIAN), Anti-Amyloid Treatment of Asymptomatic Alzheimer's Disease (A4), 그리고 Alzheimer's

Prevention Initiative (API) 등이 있고 비약물 임상시험에는 Detection Alzheimer's Prevention Through Exercise 등이 있다.¹²⁻¹³

1) Dominantly Inherited Alzheimer's Network (DIAN)

상염색체 우성 가족형 AD 원인 유전자를 갖는 AD병 환자의 자녀를 대상으로 하는 연구이다. 대상유전자는 APP, PSEN1, PSEN2이며 현재 북미에서 Washington University in St. Louis를 비롯하여 8개, 유럽에서 3군데 오스트레일리아에서 3군데 참여하고 있다. DIAN은 원인유전자로 인해 향후 AD가 발병될 대상자들에게 전임상기에 약물로 AD 병태생리의 진행을 억제했을 때 AD가 예방될 수 있을 지 혹은 발병을 연기시킬 수 있을지 알아보는 연구이다. DIAN 참여 환자를 대상으로 실시한 생물표지자 연구에서는 생물표지자 변화가 증상발현 25년 전부터 나타나는 것이 관찰되었다.¹²

이 연구의 기본개념은 가족형 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위하여 시작된 스타틴 제제의 임상 시험의 결과가 심뇌혈관 질환의 예방에 확대되어 적용된 것에 착안하여 시작되었는데 현재 전임상 AD환자를 대상으로 DIAN-Therapeutic Trial Unit (DIAN-TTU)를 만들어 임상 시험을 시도하고 있다. 약물은 gantenerumab과 solanezumab을 사용하고 있으며 현재는 DIAN 연구에 참여하는 곳 중 북미의 4군데에서만 시도

하여 안전성, 내약성, 생물표지가 변화 등을 관찰하고 있다.

2) Anti-Amyloid Treatment of Asymptomatic Alzheimer's Disease (A4)

AD 생물표지자인 amyloid PET에서 양성소견을 보이고 정상 인지기능을 갖는 1000명의 전임상 AD환자를 대상으로 항 amyloid 약제를 투여하는 임상시험이다. 3년간 약제를 투여하여 항 amyloid 약제의 효과를 관찰하고 2년간은 약물투여 없이 자연경과를 관찰하도록 구성되어 있다. 이 연구는 항 amyloid 약제의 투여가 MCI나 AD로 진행할 위험성이 높은 정상노인에서 인지기능의 저하를 예방하거나 늦출 수 있는지 여부를 관찰하는 것이 주된 목적이다. 결과는 amyloid PET 추적관찰, MRI를 이용한 피질두께 및 해마위축측정, 기능성(functional) MRI를 이용한 default network 분석, 일부에서는 뇌척수액 생물표지자 검사를 실시한다.

3) Alzheimer's Prevention Initiative (API)

API는 35세 이상의 PSEN1 E280A 유전자의 이상을 갖는 콜롬비아의 큰 가족형 알츠하이머병 가족과 apolipoprotein E (APOE)ε4 동형접합자를 대상으로 하는 연구이다. 이 연구의 목적은 AD의 경과를 지연시키는 신약의 임상시험, AD의 생물표지자간의 기능 비교, 증상 발현이 시작된 AD 환자에게 가장 좋은 치료법의 제공, AD 예방법의 확립, AD 발병의 위험성이 높은 개인에게 가장 좋은 치료법의 제공 등을 목적으로 하고 있다.¹³ 약 20여 년 전에 콜롬비아에서 시작되어 현재 PSEN1 E280A를 갖는 440명의 AD환자로 구성되어 있다. 이 연구는 216명의 AD 유전 인자를 갖는 군과 108명의 유전 인자를 갖지 않는 군을 대상으로 AD 유전인자를 갖는 108명에게는 crenezumab을 투여하고 AD 유전인자를 갖는 나머지 108명과 유전인자를 갖지 않는 108명에게는 위약을 투여하는 임상시험을 시행하고 있다.

4) Detection Alzheimer's Prevention Through Exercise

이 임상시험은 AD 생물표지자인 amyloid PET에서 양성소견을 보이는 성인을 대상으로 유산소 운동이 AD 발병에 미치는 영향을 연구하는 임상 시험이다. 일주일에 150분 이상의 운동을 3일 이상 나누어 실시한 군과 대조군을 비교하는 형태로 진행되고 있다.

결 론

2000년대에 들어서며 치매는 고령화 사회의 주요 사회경

제적 문제로 인식되었고 개인이나 가정의 대처에서 국가나 사회 전체가 공동의 대처방안을 모색해야 하는 문제로 인식의 전환이 이루어졌다.¹⁴ 2013년 12월에 개최된 G8 치매정상회담(G8 Dementia Summit)은 이제 치매가 한 국가나 사회가 아닌 인류 전체가 힘을 모아 대처해야 하는 문제임을 명확히 하였고 2025년까지 치매 치료법을 개발한다는 선언을 하였다.¹⁵

최근 AD의 생물표지자를 이용한 연구 결과가 발표되면서 임상 진단 기준의 개정 및 병리 진단 기준의 개정이 이루어졌고 이 질환의 범위가 무증상 혹은 전임상기까지 확대되었다. 기대를 모았던 신약 임상시험의 결과는 모두 효과를 증명하지 못하였으나 이를 발판으로 새로운 틀의 AD임상시험이 진행 중에 있으며 머지않은 장래에 새로운 결과를 보여줄 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*. 2012;8 Suppl 1:S1-68
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280-292.
- Lista S, Garaci FG, Ewers M, Teipel S, Zetterberg H, Blennow K et al. CSF Aβ1-42 combined with neuroimaging biomarkers in the early detection, diagnosis and prediction of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013 Jul 11 [Epub, PMID: 23850330]
- Yang L, Rieves D, Ganley C. Brain amyloid imaging—FDA approval of florbetapir F18 injection. *N Engl J Med*. 2012; 367:885-887
- Doraiswamy PM, Sperling RA, Johnson K, Reiman EM, Wong TZ, Sabbagh MN et al. Florbetapir F 18 amyloid PET and 36-month cognitive decline: a prospective multicenter study. *Molecular Psychiatry*. 2014 March 11 [Epub PMID: doi:10.1038/mp]
- Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8:1-13.
- Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol*.

- 2012;123:1-11.
8. Mikulca JA, Nguyen V, Gajdosik DA, Teklu SG, Giunta EA, Lessa EA et al. Potential novel targets for Alzheimer pharmacotherapy: II. Update on secretase inhibitors and related approaches. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39:25-37.
9. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014; 370:322-333.
10. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014;370:311-321.
11. Karran E, Hardy J. Antiamyloid therapy for Alzheimer's disease--are we on the right road? *N Engl J Med.* 2014;370: 377-378.
12. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:795-804.
13. Reiman EM, Langbaum JB, Fleisher AS, Caselli RJ, Chen K, Ayutyanont N et al. Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments. *J Alzheimers Dis.* 2011;26 Suppl 3:321-329.
14. Ku BD, Kim SG, Lee JY, Park KH, Shin JH, Kim KK et al. Clinical practice guideline for dementia by Clinical Research Center for Dementia of South Korea. *J Korean Med Assoc.* 2011;54:861-875.
15. DG8 Dementia Summit Declaration. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/265869/2901668_G8_ementiaSummitDeclaration_acc.pdf.