

새로운 알츠하이머병 임상진단기준 : NIA-AA 진단가이드라인을 중심으로

서울대학교병원 정신건강의학과, 서울대학교 의과대학 정신과학교실

이 동 영 · 손 보 경

New Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease : NIA-AA Diagnostic Guidelines

Dong Young Lee, MD, PhD and Bo Kyung Sohn, MD

Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital & Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

NINCDS-ADRDA and DSM-III clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease (AD) were established in early 1980s. Since then, there has been unprecedented growth of scientific knowledge and techniques including reliable biomarkers for AD pathologies as well as information about non-AD dementia, various AD phenotypes, and insufficient diagnostic accuracy of the current AD criteria. The need to test early intervention was also much elevated. All these changes recently urged to revise the current AD clinical diagnostic criteria. Against these backgrounds, the National Institute of Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA)-sponsored expert workgroups proposed new diagnostic guidelines for AD in 2011, which consists of three separate parts : 1) the diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease ; 2) the diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease ; 3) toward defining the preclinical stage of Alzheimer's disease. This article aimed to briefly introduce the NIA-AA guidelines and their influence on clinical researches and practice on AD.

KEY WORDS : Alzheimer disease · NIA-AA · Diagnosis · Guideline.

서 론

최근까지 사용되어 온 주요 임상 진단기준으로는 NINCDS-ADRDA 알츠하이머병 진단기준,¹⁾ DSM-IV 알츠하이머형 치매 진단기준,²⁾ 그리고 ICD-10 알츠하이머형 치매 진단기준³⁾이 있다. 현재 사용 중인 임상 진단기준에 근거하여 알츠하이머병을 진단한다는 것은 알츠하이머병에 의한 치매를 진단함을 의미한다. 즉, 진단기준에 따라 구체적인 기술 내용에 있어서는 다소 차이를 보이지만 먼저 1) 복합적 인지장애로서 치매 증후군에 해당하는지를 확인하고, 이어서 2) 치매에 해당할 경우 원인이 알츠하이머병에 기인할 가능성 뒷받침하는 임상적 증거를 확보함으로써 임상적으로 알츠하이머

병을 진단하는 기본 틀에서는 공통점을 가지고 있다.

1980년에 DSM-III,⁴⁾ 1984년에 NINCDS-ADRDA 진단기준이 제안된 이후 지난 30여 년 동안 이들 기준들은 알츠하이머병 치매 진료 뿐만 아니라 임상 연구에서 광범위하게 사용되어 왔다. 그러나 이후 수행된 여러 연구들을 통해 이들 진단기준의 정확도, 특히 낮은 특이도가 비판을 받아왔다.^{5,6)} 뿐만 아니라 루이체 치매, 전측두엽퇴행 등 비알츠하이머병 치매 개념의 발전,^{7,8-11)} 알츠하이머병 발현양상에 대한 지식 증가,¹²⁻¹⁵⁾ 경도인지장애와 알츠하이머병 치매 사이의 모호한 경계에 대한 인식^{13,16-21)} 등을 기반으로 이들 진단 기준의 제한점들이 지적되었다. 특히 지난 10여 년 동안 알츠하이머병 병리를 사후가 아니라 살아있는 상태에서 직, 간접적으로 확인할 수 있는 신경영상 및 신경화학적 바이오마커(biomarker)들이 크게 발전하면서²²⁻²⁷⁾ 2007년경부터 알츠하이머병 전문가들 사이에 새로운 알츠하이머병 진단기준의 필요성이 본격적으로 제기되었다.^{28,29)} 새로운 알츠하이머병 치료방법 개발 가능성이 높아지면서³⁰⁻³²⁾ 치매 이전 단계에서 치료법 검증의 필요성이 증대된 점도 새로운 진단 기준 도입을 뒷받침하는 중요한 배경이 되었다. 이러한 배경에서 미국 국립노화연구소와 알츠하이

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 연구비지원(grant No. A092145)으로 이루어짐.

접수일자 : 2012년 5월 9일 / 심사완료 : 2012년 5월 17일

게재확정일 : 2012년 6월 8일

Address for correspondence

Dong Young Lee, M.D., Ph.D., Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital & Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel : +82.2-2072-2205, Fax : +82.2-744-7241

E-mail : selfpsy@snu.ac.kr

머협회(National Institute of Aging and Alzheimer Association : NIA-AA) 작업그룹은 NINCDS-ADRD 기준 발표 이후 축적되어온 학문적 발전을 반영하여 새로운 알츠하이머병 진단가이드라인을 2011년 발표하였다.³³⁻³⁶⁾ NIA-AA 진단기준은 알츠하이머병 병리의 임상적 발현 정도에 따라 A) 알츠하이머병 치매(dementia due to Alzheimer's disease), B) 알츠하이머병에 의한 경도인지장애(mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease), C) 전임상기 알츠하이머병(pre-clinical Alzheimer's disease)의 세가지 범주로 구분하고 각각에 대해 진단 가이드라인을 제시하고 있다. 본고에서는 향후 임상진료 및 연구현장에서 널리 사용될 것으로 예상되는 NIA-AA 알츠하이머병 진단가이드라인을 소개한다.

본 론

NIA-AA 알츠하이머병 치매(Table 1)

NIA-AA 알츠하이머병 치매 진단 가이드라인³⁴⁾은 1984년 발표된 NINCDS-ADRD 알츠하이머병 진단기준의 개정판에 해당된다. 이 가이드라인은 임상 진료 및 연구 모두에서 사용될 수 있는 핵심임상기준(core clinical criteria)과 알츠하이머병 병리에 대한 바이오마커를 활용하여 연구 목적으로 사용될 수 있는 연구 기준(research criteria)으로 구분된다. NIA-AA 알츠하이머병 치매 핵심임상기준은 다시 일반적인 치매 증후군(all-cause dementia)에 대한 기준과 알츠하이머병 치매에 대한 기준으로 나누어진다. 여기서 알츠하이머병 치매는 NINCDS-ADRD 기준에서와 같이 진단적 확실성 정도에 따라 유력 알츠하이머병 치매와 가능 알츠하이머병 치매로 구분된다. 유력 알츠하이머병 치매로 진단되기 위해서는 치매 기준을 만족하면서 동시에 병력상 점진적 발병 및 명백한 인지기능 악화가 확인되고, 병력 및 검사 상 기억장애성 발현(amnestic presentation : 학습 및 최근에 학습된 정보의 회상 장애가 반드시 있고 기억 외 다른 인지영역의 장애가 동반되는 발현 양상) 또는 비기억장애성 발현(언어, 시공간기능, 실행기능 중 한가지 영역의 장애가 가장 두드러지게 나타나고 그 외 다른 인지영역의 장애가 동반되는 발현 양상)의 증거가 있어야 한다. 가능 알츠하이머병 치매는 다른 면에서는 유력 알츠하이머병 치매의 핵심임상기준을 만족하지만 임상 경과가 비전형적이거나(즉, 갑작스러운 발병 또는 진행성 악화 소견이 없음) 원인으로 다른 치매 원인 질환의 공존이 시사될 때(즉, 상당한 수준의 뇌혈관 질환이 확인되거나 루이체 치매의 핵심증상들이 있을 때, 혹은 그 밖의 활동성의 신경학적 또는 비신경학적 동반 질환이나 인지기능에 심각한 영향을 줄 수 있는 약물의 사용 등) 진단하게 된다. 기준에 NINCDS-ADRD 기준에 따라 '유력 알츠하이머병'으로 분류된 환자들은 모두 NIA-AA 유력 알츠하이머병 치매에 해당된다. 그러

나 NINCDS-ADRD 기준 상 '가능 알츠하이머병'에 해당하는 환자가 모두 NIA-AA '가능 알츠하이머병' 치매에 포함되지는 않는다. NINCDS-ADRD '가능 알츠하이머병' 기준에는 1) 비전형적 임상 경과 외에, 2) 잠재력은 있으나 실제 치매에 대한 기여 원인으로 볼 수는 없는 전신 혹은 뇌 질환의 공존, 3) 점진적 악화 경과를 보이는 심각한 단일인지영역 손상 등이 포함되어 앞서 언급한 NIA-AA '가능 알츠하이머병' 기준과 상당한 차이를 보이기 때문이다.

유력(또는 가능) 알츠하이머병 치매 핵심임상기준을 만족하는 사람에서 알츠하이머병 바이오마커가 확인되면 연구 기준을 만족하는 '알츠하이머병 병태생리과정에 대한 증거가 있는 유력(또는 가능) 알츠하이머병'으로 진단될 수 있다. 그러나 아직은 알츠하이머병 바이오마커의 타당도나 표준화 정도, 접근성 등에 문제가 있고 대부분의 환자에서 핵심임상증거 만으로도 매우 우수한 진단정확도를 보이므로 NIA-AA 가이드라인에서는 일반적 임상상황에서 바이오마커의 진단적 활용을 권고하지 않고 있다. 다만 조사연구나 임상시험 등 연구 목적으로 필요한 경우 또는 임상가가 적절하다고 판단하고 접근 가능한 경우에 한해 선택적으로 바이오마커를 진단에 활용하여 연구 기준에 따른 알츠하이머병을 진단할 수 있도록 하고 있다. 현재 사용될 수 있는 알츠하이머병 바이오마커에는 1) '아밀로이드 베타(A β) 축적 바이오마커'(뇌 아밀로이드 PET 상 양성소견, 뇌척수액 A β 42 농도 감소), 2) '신경세포 손상 바이오마커'(뇌 FDG-PET 상 측두엽 및 두정엽 대사 감소, 뇌 MRI 상 내측두엽 위축)가 있다.

NIA-AA 알츠하이머병에 의한 경도인지장애(Table 2)

알츠하이머병에 의한 경도인지장애 진단 가이드라인은 기준에 알려져 있는 경도인지장애에 대한 일반적 정의를 알츠하이머병에 의한 경도인지장애를 특정할 수 있도록 정교화한 것이다. 이 가이드라인은 역시 알츠하이머병 치매 가이드라인과 유사하게 임상 진료 및 연구 모두에서 사용될 수 있는 핵심임상기준(core clinical criteria)과 알츠하이머병 병리에 대한 바이오마커를 활용하여 연구 목적으로 사용될 수 있는 연구 기준(research criteria)으로 구분된다. NIA-AA 알츠하이머병에 의한 경도인지장애 핵심임상기준³⁵⁾은 경도인지장애 증후군에 대한 기준과 경도인지장애가 알츠하이머병 병태생리과정에 기인함을 뒷받침하는 임상적 증거에 대한 부분으로 이루어져 있다. 경도인지장애 핵심임상기준 중 경도인지장애 증후군에 대한 기준은 Table 2에 나타나는 것처럼 현재 일반적으로 사용되고 있는 기준들과 유사하다. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애로 진단하기 위해서는 병력 및 부가적 검사들에서 얻어진 정보를 바탕으로 인지기능저하를 설명할 수 있는 다른 전신 또는 뇌 질환들 배제해야 한다(필수 기준). 이 과정은 알츠하이머병 치매를 진단하는 과정과 유사하며 1) 파킨

Table 1. NIA-AA diagnostic guideline of Alzheimer's disease dementia

■ **치매(all-cause dementia) : 핵심 임상 기준**

인지 또는 행동(신경정신과적) 증상들이 다음과 연관되어 나타날 때 치매로 진단한다 :

1. 일 혹은 정상 활동 수행 능력에 지장을 초래함
2. 이전 기능 및 수행 수준에 비해 저하된 것임
3. 섬망이나 주요 정신과적 장애로 설명되지 않음.
4. 인지 장애는 다음 두 가지의 조합을 통해 발견되고 진단된다 : (1) 환자 및 환자를 잘 아는 정보제공자로부터의 병력 청취, (2) "임상적인" 정신상태검사나 신경심리검사를 통한 객관적 인지 평가. 통상적인 병력 청취 및 임상 정신상태검사로 확실한 진단을 내릴 수 없다면 신경심리검사가 반드시 시행되어야 한다.
5. 인지 또는 행동 장애는 다음 영역들 중 최소 두 가지를 포함하여야 한다.
 - a. 새로운 정보를 습득하고 기억해내는 능력의 손상
 - b. 추론 및 복잡한 과제를 다루는 능력의 손상, 판단력 저하
 - c. 시공간 능력의 손상
 - d. 언어기능의 손상
 - e. 행동 또는 태도의 변화

■ **유력 알츠하이머병 치매(Probable AD Dementia) : 핵심 임상 기준**

환자가 다음 기준에 해당할 때 유력 알츠하이머병 치매로 진단한다.

1. 앞서 기술된 치매 진단 기준을 만족하면서 동시에 다음의 특징들을 보이고 있음
 - A. 점진적 발병. 증상이 수시간이나 수일이 아니라 수개월 또는 수년에 걸쳐 점진적으로 시작됨
 - B. 보고나 관찰을 통해 확인된 명확한 인지기능 악화 병력
 - C. 병력 및 진찰 상 맨 처음 나타나고 가장 두드러진 것으로 확인된 인지적 손상이 다음 두 범주 중 하나에 해당됨.
 - a. 기억장애성 발현
 - b. 비기억장애성 발현 :
 - 언어성 발현
 - 시공간성 발현
 - 실행기능 장애
 - D. 다음에 열거된 문제들 중 어느 것에 대한 증거가 있으면 유력 알츠하이머병 치매로 진단하지 못한다 : (a) 인지 장애의 발병이나 악화와 시간적으로 연관된 뇌졸중의 병력, 다수이거나 크기가 큰 뇌경색의 존재, 혹은 심한 백질 고강도신호 병변 등으로 확인되는 상당한 수준의 뇌혈관 질환 ; (b) 치매 존재 자체를 제외한 루이체 치매의 핵심 증상들 ; (c) 행동 문제형 전측두엽 치매의 핵심 증상들 ; (d) 의미치매 또는 비유창성 진행성 실어증의 핵심 증상들 ; (e) 그 밖의 활동성 신경학적 질환이나 비신경학적 동반 질환, 혹은 인지기능에 심각한 영향을 줄 수 있는 약물 사용

참고 : 1984년 발표된 NINCDS-ADRDA 기준 상 "유력 알츠하이머병"에 해당하는 모든 환자는 본 NIA-AA 기준 상 "유력 알츠하이머병 치매"에 해당됨.

→ **보다 확실한 유력 알츠하이머병 치매**

1. 인지 감퇴의 증거를 동반한 유력 알츠하이머병
 - : 정보제공자의 정보 및 반복적인 인지기능평가(신경심리검사 또는 표준화된 정신상태검사) 상 진행성 인지감퇴의 증거가 있는 유력 알츠하이머병.
 - : 여기에 해당할 경우 현재 상태가 활동성이고 진행성인 병적 과정일 가능성이 더욱 높아짐. 그러나 특이적으로 알츠하이머병의 병태생리적 과정에 해당할 가능성이 더 높아지는 것은 아님.
2. 알츠하이머병 원인 유전자 돌연변이를 동반한 유력 알츠하이머병
 - : 원인적인 유전자 돌연변이(APP, PSEN1 또는 PSEN2)가 확인되는 유력 알츠하이머병.
 - : 아포지단백 E ε4형 대립유전자의 존재만으로 이 범주에 해당되지는 않음.
 - : 현재 상태가 알츠하이머병 병리에 기인한다는 확신이 높아짐.

■ **가능 알츠하이머병 치매(Possible AD Dementia) : 핵심 임상 기준**

환자가 두 가지 경우 중 어느 하나에 해당할 때 가능 알츠하이머병 치매로 진단한다.

1. 비전형적 경과
 - 인지적 손상의 특정 측면에서는 유력 알츠하이머병 치매의 핵심 임상 기준을 만족하지만 인지 장애가 급작스러운 발병 양상을 보이거나 점진적 감퇴의 객관적(병력이나 인지검사 상) 증거가 불충분한 경우
2. 원인으로 흔해진 발현 양상
 - 유력 알츠하이머병 치매의 모든 핵심 임상 기준을 만족하지만 (a) 인지 장애의 발병이나 악화와 시간적으로 연관된 뇌졸중의 병력, 다수이거나 크기가 큰 뇌경색의 존재, 혹은 심한 백질 고강도신호 병변 등으로 확인되는 상당한 수준의 뇌혈관 질환 ; (b) 치매 존재 자체를 제외한 루이체 치매의 핵심 증상들 ; (c) 그 밖의 활동성 신경학적 질환이나 비신경학적 동반 질환, 혹은 인지기능에 심각한 영향을 줄 수 있는 약물 사용

참고 : 1984년 발표된 NINCDS-ADRDA 기준 상 "가능 알츠하이머병"에 해당하는 모든 환자가 본 NIA-AA 기준 상 "가능 알츠하이머병 치매"에 해당되지는 않는다. 따라서 그런 환자는 재평가가 시행되어야 함.

Table 1. Continued

■ 알츠하이머병 병태생리 과정에 대한 증거를 동반한 유력 알츠하이머병 치매
 주요 알츠하이머병 바이오마커는 다음 두 가지 범주로 분류된다 :

(1) 베타 아밀로이드 단백질 축적에 대한 바이오마커
 : 낮은 CSF Aβ42, PET amyloid imaging 양성

(2) 신경세포 퇴행(또는 손상)에 대한 바이오마커
 : 높은 CSF total & phosphorylated tau, FDG-PET 상 temporo-parietal hypometabolism, MRI 상 medial, basal, and lateral temporal lobe, and medial parietal cortex 위축

유력 알츠하이머병 핵심 임상 기준을 만족하는 사람에서 알츠하이머병 바이오마커는 현재 보이고 있는 임상 치매 증후군이 알츠하이머병 병태생리 과정에 기인한다는 확신을 높임.
 그러나 현 단계에서 통상적인 진단 목적으로 알츠하이머병 바이오마커 검사를 사용하는 것은 권고되지 않음. 다만 바이오마커의 사용은 조사연구 및 임상시험, 그리고 임상가가 적절하다고 생각하고 이용 가능한 상황에서 선택적 임상 도구로서 사용될 수 있음.

■ 알츠하이머병 병태생리 과정에 대한 증거를 동반한 가능 알츠하이머병 치매
 이 범주는 비 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하면서 다음 두 가지 중 하나를 만족하는 경우에 해당한다 : (1) 알츠하이머병 바이오마커 증거가 있거나, (2) 알츠하이머병 신경병리 기준을 만족함.

■ 병태생리학적으로 입증된 알츠하이머병 치매
 이 범주는 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하면서 신경병리검사 상 널리 수용되고 있는 알츠하이머병 신경병리 기준을 만족하는 경우에 해당함.

■ 알츠하이머병에 기인될 가능성이 낮은 치매

1. 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하지 않음
2. a. 유력 또는 가능 알츠하이머병 치매 임상 기준 만족 여부와 무관하게 HIV 치매, 헌팅톤병 치매, 또는 알츠하이머병과 중복되기 어려운 다른 치매와 같이 대체 진단에 대한 증거가 충분한 경우
 - b. 가능 알츠하이머병 치매 임상 기준 만족 여부와 관계없이 베타 아밀로이드 단백질 바이오마커 및 신경세포 손상 바이오마커 둘 다 음성인 경우

Table 2. NIA-AA diagnostic guideline of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease

■ 알츠하이머병에 의한 경도인지장애 : 핵심 임상 기준

A. 임상 및 인지증후군으로서의 경도인지장애 기준

1. 이전 기능 변화에 대한 우려(환자 본인 또는 정보제공자나 환자를 본 숙련된 임상가의 보고)
2. 한가지 이상 인지영역의 장애(환자의 연령, 교육 수준에 비해 저하)
3. 전반적인 일상생활기능의 독립성 유지(이전보다 복잡한 과제 수행 능력의 경미한 저하는 있을 수 있음)
4. 치매는 아님(이전에 비해 인지장애로 인한 심각한 사회 또는 직업적 기능수행 장애가 없어야 함)

B. 원인으로 알츠하이머병 병태생리과정에 부합하는 경도인지장애 기준

1. 인지 저하를 설명할 수 있는 다른 전신 또는 뇌 질환이 배제되어야 함(필수).
2. 인지기능의 중적 진행성 저하에 대한 증거(지지 증거)
3. 알츠하이머병과 관련된 유전적 요인(APP, PS1, PS2 돌연변이 또는 아포지단백 E ε4 대립유전자)의 존재(지지 증거)

■ 알츠하이머병에 의한 경도인지장애 : 연구 기준

핵심임상기준을 만족하는 환자를 알츠하이머병 바이오마커를 활용하여 진단적 확실성 수준을 다음과 같이 구분함.

A. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애 - 가능성 높음
 : 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커가 둘 다 양성으로 확인됨.

B. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애 - 가능성 중간
 : 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커 둘 중 어느 한가지만 양성으로 확인됨.

C. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애 - 가능성 낮음
 : 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커가 둘 다 음성으로 확인됨.

순증, 환시, 렘수면행동장애 등과 같은 루이체 치매의 핵심 증상들, 2) 다발성 혈관성 위험요인의 존재 또는 구조적 뇌영상에서 발견되는 광범위한 뇌혈관질환의 존재 등 혈관성 인지장애를 시사하는 소견들, 3) 초기부터 두드러진 행동 문제 또는 언어장애 등 전측두엽 퇴행을 시사하는 소견들, 4) 수주 혹은 수개월에 걸친 급속한 인지 감퇴와 같이 프리온병, 종양 또는 대사장애를 시사하는 소견 등을 찾는 것 등도 포함될

수 있다. 여기에 덧붙여서 인지기능의 진행성 감퇴에 대한 증거도 알츠하이머병에 의한 경도인지장애를 뒷받침한다(지지 증거). 그러므로 가능하다면 인지기능을 종적으로 평가하여 시간 경과에 따른 인지기능의 진행성 감퇴의 객관적 정보를 얻는 것이 중요하다. 알츠하이머병과 관련된 유전적 요인들, 즉 알츠하이머병에 대한 상염색체 우성형 돌연변이(APP, PS1, PS2 돌연변이)의 존재 또는 아포지단백 E ε4 대립유전자의

Table 3. NIA-AA diagnostic guideline of preclinical stage of Alzheimer's disease

1 단계(무증상 대뇌 아밀로이드증)
: 베타아밀로이드 바이오마커만 양성, 신경퇴행 바이오마커 및 경미한 인지장애의 증거 없음.
2 단계(아밀로이드증+신경퇴행)
: 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커 둘 다 양성, 경미한 인지장애의 증거는 없음.
3 단계(아밀로이드증+신경퇴행+경미한 인지장애)
: 베타아밀로이드 바이오마커, 신경세포퇴행 바이오마커, 그리고 경미한 인지장애의 증거가 존재함.

존재 등이 확인되면 이 또한 알츠하이머병에 의한 경도인지장애를 지지한다(지지 증거). 이상에서 기술한 핵심임상기준들이 모든 임상 상황에서 적용될 수 있는 알츠하이머병에 의한 경도인지장애 기준이라면, 학술기관이나 임상 시험 등에서 사용될 수 있는 알츠하이머병에 의한 경도인지장애 연구 기준이 있다. 이 기준은 바이오마커를 활용하는 것으로 진단적 확실성 정도에 따라 고 가능성, 중간 가능성, 가능성이 낮음의 3단계로 구분된다. 베타아밀로이드 바이오마커와 신경세포퇴행 바이오마커가 모두 양성일 경우 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 높음, 두 가지 바이오마커 중 어느 한가지만 양성으로 확인된 경우 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 중간, 둘 다 음성일 경우 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 낮음으로 분류된다.

NIA-AA 전임상기 알츠하이머병(Table 3)

마지막으로 NIA-AA 전임상기 알츠하이머병에 대한 가이드라인³⁷⁾이 있는데 이는 전적으로 임상시험과 같은 연구 차원에서만 적용될 수 있는 것이다. 이 가이드라인에서는 전임상기 알츠하이머병을 3단계로 구분하고 있는데 1단계(무증상 대뇌 아밀로이드증)는 증상은 없고 베타아밀로이드 바이오마커만 양성으로 확인되는 단계, 2단계(아밀로이드증+신경퇴행)는 1단계에 신경세포 손상 바이오마커 양성이 추가된 단계, 3단계(아밀로이드증+신경퇴행+경미한 인지저하)는 2단계에 덧붙여서 경미한 인지기능저하가 확인되지만 경도인지장애의 기준은 만족하지 않는 단계이다.

결 론

NIA-AA 알츠하이머병 진단가이드라인은 다음 몇 가지 점에서 이전 알츠하이머병 진단기준들과 근본적인 차이를 보인다. 첫째, 알츠하이머병에 의한 치매 상태 뿐만 아니라 경도인지장애 및 전임상단계에 대한 진단가이드라인을 포함하여 알츠하이머병을 다양한 임상 단계에서 진단할 수 있는 틀을 제공하고 있다. 특히 알츠하이머병에 의한 경도인지장애 또는 전임상상태의 진단은 향후 알츠하이머병의 병태생리에 직접적으로 개입할 수 있는 치료법 개발 및 임상적용과 관련하여

의미가 매우 크다. 둘째, 알츠하이머병의 병리를 반영하는 바이오마커를 진단기준에 포함시켰다는 점에서 기존 진단기준과 차이가 있다. 이전 진단 기준들이 영상 및 검체 검사를 인지 기능저하가 다른 기질적 원인에 기인하지 않음을 배제하는 수단으로 활용한데 비해 NIA-AA 가이드라인에서는 알츠하이머병이 원인임을 적극적으로 확인하는 수단으로 바이오마커를 활용하고 있다. 셋째, 기존 진단기준들이 연구용 기준과 임상용 기준을 따로 분리하지 않고 있는데 비해, NIA-AA 가이드라인에서는 둘을 어느 정도 구분하고 있다. 이러한 구분은 다분히 현실적인 상황을 반영하여 이루어진 측면이 강하다. 즉, 보다 정확한 알츠하이머병의 진단을 위해서는 바이오마커를 공통적으로 적용하는 단일 진단기준을 만드는 것이 이상적이지만 많은 임상현장에서 주요 바이오마커를 측정할 수 없는 경우가 많으므로 바이오마커의 적용은 연구용 기준에서만 필수요건으로 포함하고 있다. 이외에도 각 기준 항목에서 이전 진단기준들과 차이를 보이는 부분들이 있지만 큰 틀에서의 획기적 변화로 볼 수 있는 것들을 이상의 세가지로 보인다. 이러한 주요 변화를 포함하고 있는 NIA-AA 진단가이드라인은 향후 알츠하이머병 임상연구 대상자 선정에 지대한 변화를 가져올 것이며 알츠하이머병 치료제 개발 및 관련 임상연구 발전에 획기적인 기여를 할 것으로 예상된다. 반면 임상적인 측면에서는 일부 개선된 면이 있기는 하나 기존의 진단기준과 현저한 차이를 보이고 있지 않으므로 현 단계에서 알츠하이머병 및 관련 장애 진료 현장에 미치는 영향은 크지 않을 것으로 보인다. 그러나 향후 보다 효과적인 알츠하이머병 치료법이 임상 진료에 도입될 경우 바이오마커의 적용을 포함하는 현재의 연구용 진단기준이 임상용 기준으로 보편화될 가능성이 매우 높다.

중심 단어: 알츠하이머병 · NIA-AA · 진단 · 가이드라인.

REFERENCES

- 1) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
- 2) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Association:1994.
- 3) World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization:1992.
- 4) American Psychiatric Association. *Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-III*. Washington, D.C.: The Association: 1980.
- 5) Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DM, Neary D. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:184-8.
- 6) Kazee AM, Eskin TA, Lapham LW, Gabriel KR, McDaniel KD, Hamill RW. Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease: assessment of clinical and pathologic diagnostic criteria. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993;7:152-64.
- 7) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar

- degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
- 8) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, *et al.* Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
 - 9) Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982;11:592-8.
 - 10) Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 1988;45:789-93.
 - 11) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, *et al.* Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-ALREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.
 - 12) Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123 Pt 3:484-98.
 - 13) Morris JC. Mild cognitive impairment is early-stage Alzheimer disease: time to revise diagnostic criteria. *Arch Neurol* 2006;63:15-6.
 - 14) Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, Mesulam MM. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003;60:729-36.
 - 15) Lopez OL, Becker JT, Klunk W, *et al.* Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades: I. *Neurology* 2000;55:1854-62.
 - 16) Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:429-38.
 - 17) Grundman M, Petersen RC, Bennett DA, *et al.* Alzheimer's Association Research Roundtable Meeting on Mild Cognitive Impairment: what have we learned? *Alzheimers Dement* 2006;2:220-33.
 - 18) Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, *et al.* Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-88.
 - 19) Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, *et al.* A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1204-15.
 - 20) Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR. Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1348-54.
 - 21) Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, *et al.* Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Archives of Neurology* 2006;63:674-81.
 - 22) Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, *et al.* Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002;58:750-7.
 - 23) Silverman DH, Gambhir SS, Huang HW, *et al.* Evaluating early dementia with and without assessment of regional cerebral metabolism by PET: a comparison of predicted costs and benefits. *J Nucl Med* 2002;43:253-66.
 - 24) Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, *et al.* Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999;52:1555-62.
 - 25) Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Mintzon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurology* 2006;5:228-34.
 - 26) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, *et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-19.
 - 27) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, *et al.* Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10: 24-35.
 - 28) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-46.
 - 29) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-27.
 - 30) Greig NH, Lahiri DK, Giacobini E. Editorial: advances in Alzheimer therapy: something old, something new, something borrowed, something blue. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:275-9.
 - 31) Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lancot KL. Current and Emerging Drug Treatment Options for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Drugs* 2011;71:2031-65.
 - 32) Cummings JL, Doody R, Clark C. Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention. *Neurology* 2007; 69:1622-34.
 - 33) Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, *et al.* Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:257-62.
 - 34) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-9.
 - 35) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-9.
 - 36) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, *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;7:280-92.