

알츠하이머병 치매에서 대뇌 아밀로이드 축적 여부에 따른 임상적 특성의 차이

서울대학교병원 정신건강의학과,¹ 서울대학교 의학연구원 인간행동의학연구소,² 울산대학교 의과대학 울산대학교병원 정신건강의학과,³ 창산요양병원 정신건강의학과,⁴ 경기도립노인전문병원 정신건강의학과,⁵ 서울특별시보라매병원 정신건강의학과,⁶ 서울대학교 의과대학 정신과학교실,⁷ 인제대학교 상계백병원 정신건강의학과,⁸ 서울특별시보라매병원 핵의학과,⁹ 서울대학교 의과대학 핵의학교실¹⁰

전소연¹ · 변민수² · 이다현² · 이준호¹ · 최영민³ · 김현정⁴ · 백혜원⁵

이준영^{6,7} · 이동우⁸ · 한나영¹ · 이승훈¹ · 고 강¹ · 김유경^{9,10}

이윤상¹⁰ · 이영화¹ · 고현웅¹ · 추경진¹ · 이동영^{1,7}

Distinct Clinical Characteristics Depending on Cerebral Amyloid Positivity in Patients with Alzheimer Disease Dementia

So Yeon Jeon, MD,¹ Min Soo Byun, MD, PhD,² Dahyun Yi, PhD,² Jun Ho Lee, MD,¹ Young Min Choe, MD,³ Hyun Jung Kim, MD,⁴ Hyewon Baek, MD,⁵ Jun Young Lee, MD, PhD,^{6,7} Dong Woo Lee, MD,⁸ Na Young Han, MD,¹ Seung Hoon Lee, MD,¹ Kang Ko, MD,¹ Yu Kyeong Kim, MD, PhD,^{9,10} Yun-Sang Lee, PhD,¹⁰ Younghwa Lee, BA,¹ Hyunwoong Ko, BA,¹ Kyoungjin Chu, BA,¹ and Dong Young Lee, MD, PhD^{1,7}

Department of Neuropsychiatry,¹ Seoul National University Hospital, Seoul,
Institute of Human Behavioral Medicine,² Medical Research Center, Seoul National University, Seoul,
Department of Neuropsychiatry,³ University of Ulsan College of Medicine, Ulsan University Hospital, Ulsan,
Department of Neuropsychiatry,⁴ Changsan Convalescent Hospital, Changwon,
Department of Neuropsychiatry,⁵ Kyunggi Provincial Hospital for the Elderly, Yongin,
Department of Neuropsychiatry,⁶ SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul,
Department of Neuropsychiatry,⁷ Seoul National University College of Medicine, Seoul,
Department of Psychiatry,⁸ Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul,
Department of Nuclear Medicine,⁹ SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul,
Department of Nuclear Medicine,¹⁰ Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective : The present study investigated the clinical characteristics of Alzheimer's disease (AD) dementia with low brain amyloid-beta ($A\beta$ -AD) burden comparing with AD dementia with high amyloid-beta burden ($A\beta$ +AD). We also developed a prediction model for the amyloid positivity on ¹¹C-labelled Pittsburgh Compound B (PiB) positron emission tomography (PET) with distinct clinical variables in AD dementia patients.

Methods : Fifty-nine clinically defined AD dementia individuals, who participated in the Korean Brain Aging Study for Early diagnosis and prediction of AD (KBASE) study, were included. All the subjects received comprehensive clinical evaluations and PiB-PET. Based on cerebral PiB retention, all subjects were divided into $A\beta$ +AD (n=47) and $A\beta$ -AD (n=12) subgroups. To develop a prediction model for amyloid positivity, stepwise multiple logistic regression analysis was conducted.

Results : When compared to $A\beta$ +AD, $A\beta$ -AD showed older age, later age-at-onset, and lower education. In regard of risk factors for dementia, $A\beta$ -AD had higher frequency of hypertension and diabetes mellitus as well as lower frequency of apolipoprotein E (APOE) ϵ 4 allele. Although there was no between group difference in Clinical Dementia Rating (CDR) or CDR sum-of-boxes scores, mini-mental state examination and constructional recall scores were higher for $A\beta$ -AD than $A\beta$ +AD. The final amyloid positivity prediction model included APOE4 genotype, hypertension, and diabetes mellitus.

Conclusion : The findings from this study indicated that clinically diagnosed AD dementia may have high possibility of not being pathological AD if they have older age and higher vascular risks, and did not have APOE4 genotype.

KEY WORDS : Alzheimer dementia · Beta amyloid · Apolipoprotein E · Hypertension · Diabetes mellitus.

본 논문은 미래창조과학부/한국연구재단 연구비 지원으로 이루어졌다(Grant No:NRF-2014M3C7A1046042).

접수일자 : 2016년 8월 16일 / 심사완료 : 2016년 8월 26일 / 게재확정일 : 2016년 8월 29일

Address for correspondence

Dong Young Lee, M.D., Ph.D., Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel : +82.2-2072-2205, Fax : +82.2-744-7241, E-mail : selfpsy@snu.ac.kr

서 론

전 세계적으로 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD) 치매를 앓고 있는 인구는 약 3,500만 명으로서, 전체 치매 원인의 약 55~75%를 차지한다.¹⁾ 국내에서도 AD가 가장 많은 치매의 원인을 차지하고 있으며, 대표적인 역학 연구들에서 국내 65세 이상 노인의 AD 치매 유병률은 4.2~5.7%로 나타났다.²⁾ 현재 사용중인 임상 진단 기준에 따라 AD 치매를 진단한다는 것은 AD로 인한 치매를 진단함을 뜻한다. 즉, 진단 기준에 따라 구체적인 기술 내용은 조금씩 다르지만, 먼저 1) 복합적 인지장애로서 치매증후군에 해당하여야 하며, 2) 치매에 해당할 경우 그 원인이 AD에 기인할 가능성을 시사하는 임상적 증거가 있는 경우, 임상적으로 AD 치매를 진단하게 된다.³⁾

AD는 베타 아밀로이드(beta-amyloid, A β) 단백질로 구성된 아밀로이드 판을 핵심병리로 한다.⁴⁾ 임상적으로 AD 치매로 진단 내려진 환자 중에서도 A β 단백질 축적을 보이지 않아 병리적으로 AD에 해당하지 않는 경우가 2~32%에 이르는 것으로 알려져 있다.^{5,6)} 사망 전 AD 치매로 진단받았으나, 사후 뇌 부검에서 AD가 아니라 혈관성 치매, 루이체 치매, 전측두엽 치매, 해마경화증(hippocampal sclerosis), 또는 호은성 입자질병(argyrophilic grain disease) 등으로 병리적 진단된 경우도 약 14~30%에 이른다.⁷⁻⁹⁾ 이는 임상적으로는 AD 치매를 보이는 노년 환자 중 일부는 A β 단백질 침착이 아닌 다른 뇌 병리에 의해 유사한 임상 양상이 나타날 수 있음을 시사한다.

최근 바이오마커, 특히 핵심병리인 A β 단백질 축적을 영상화할 수 있는 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET)의 개발로 살아있는 상태에서 병리적 수준의 진단이 가능해졌다. 그러나 아직까지 아밀로이드 PET상 A β 축적 소견이 거의 없는 AD 치매(A β -AD) 환자의 비율, 그리고 이들의 인구학적, 임상적, 신경심리학적 특징 및 위험요인에 대한 연구는 매우 제한적이며, 특히 A β -AD군에서 혈관성 위험요인이 기여하는 바에 대한 연구는 미미한 실정이다. 고혈압, 당뇨병, 심혈관질환이나 고콜레스테롤혈증, 비만 등과 같은 혈관성 위험요인(vascular risk factors)은 혈관성 치매뿐만 아니라, AD 치매의 위험도도 증가시킨다는 것이 지속적으로 알려지고 있는데,¹⁰⁻¹²⁾ 이러한 기여가 A β -AD에서 더 높을 가능성이 있다.

본 연구에서는 임상적으로 AD 치매로 진단된 환자들 중 ¹¹C-labelled Pittsburgh Compound B(PiB)-PET 영상 검사상 A β 축적이 높은 군(A β +AD)과 A β 축적이 없거나 낮은 군(A β -AD) 간의 인구학적 변인, 임상 양상, 신경심리학적 특징, 아포지단백 E(apolipoprotein E, APOE) ϵ 4 양성도 및 혈관성 위험요인 등을 비교하고자 한다. 아울러 이러한 특징들을 고려하여 A β -AD와 A β +AD를 구분할 수 있는 예측 모델을 구축하고자 한다.

대상 및 방법

연구 대상

본 연구는 AD 발병 예측 및 조기진단 지표 확립을 위한 한국인 뇌노화 연구(Korean Brain Aging Study for the Early diagnosis and prediction of Alzheimer's Disease, KBASE) 코호트 참여자 중 AD 치매 환자를 대상으로 하였다. KBASE는 AD의 새로운 바이오마커를 찾고, 생애 전 주기에 걸친 AD의 위험요인 및 보호 인자들이 AD의 병리 기전 및 뇌에 미치는 영향을 밝히고자 인지적 정상, 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI), AD 치매를 대상으로 2014년부터 진행되고 있는 다중 뇌영상기반 전향적 코호트 연구이다 (ClinicalTrials.gov identifier : NCT02137460). KBASE에서는 선별검사를 통과한 모든 대상자에 대해 포괄적 임상평가 및 신경심리검사, 뇌영상 검사(i.e., 뇌자기공명영상(magnetic resonance image, MRI), 뇌자기공명혈관촬영(magnetic resonance angiography), ¹¹C-PiB-PET, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-PET, 그리고 APOE 유전형 검사, 기타 포괄적 혈액검사가 기저평가로 시행되며, 임상평가는 매년, 뇌영상 검사는 2년 주기로 추적 시행된다. 본 연구에는 KBASE 코호트 대상자 중 59명의 AD 치매 환자가 포함되었으며 선정기준은 다음과 같다 : 1) 정신질환의 진단 및 통계 편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) 기준상 치매, 2) 미국 국립노화연구소 및 알츠하이머협회(National Institute of Aging-Alzheimer Association, NIA-AA) 진단 기준에 따른 유력 AD 치매, 3) 전반적 임상치매평가 척도(Clinical Dementia Rating, CDR)가 0.5~1인 경우이다. 제외 기준은 다음과 같다 : 1) 정신상태에 영향을 줄 수 있는 주요 내과적, 신경과적, 정신과적 질환이 동반된 경우, 2) 평가 및 검사에 지장을 줄 정도의 의사소통의 장애가 있는 경우, 3) MRI 촬영의 금기증에 해당하는 경우(i.e., 심박조율기, 폐쇄공포증 등), 4) 신뢰할 수 있는 정보제공자가 없거나 문맹인 경우.

KBASE 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았으며, 모든 대상자 및 대리인은 연구목적과 절차에 대한 설명을 듣고 서면동의 후 연구에 참여하였다.

임상 및 신경심리평가

모든 대상자에 대해 Korean version of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet(CERAD-K)¹³⁾ 임상평가집을 포함하는 표준화된 KBASE 프로토콜에 근거하여 정신건강의학과 전문의가 치매 및 인지기능 변화와 관련된 포괄적 임상평가를 시행하였다. KBASE 임상평가 프로토콜에는 CERAD 평가집의 내용 외에 특성불안척도(State Anxiety Inventory, STAI), 노인

우울척도(Geriatric Depression Scale, GDS), 신경정신행동검사(Neuropsychiatric Inventory), 치매 선별용 정보 제공자 보고형 설문지(Seoul Informant Report Questionnaire for Dementia), 주관적 기억저하호소 설문지(Subjective Memory Complaints Questionnaire, SMCQ) 등의 정량적 심리 및 정신병리 평가도구가 포함되어 있다. 또한 뇌졸중, 당뇨병, 고지질혈증, 고혈압, 일과성 허혈발작, 관상동맥 질환의 6가지 혈관성 위험요인의 여부를 평가하였고, 이들 혈관성 위험요인 개수의 합으로 혈관성 위험요인 종합점수(vascular risk factor score : 0~6점 범위)를 산출하여 분석에 이용하였다.¹⁴⁾

신경심리평가는 CERAD-K 신경심리평가집¹⁵⁾을 포함하는 표준화된 KBASE 신경심리평가 프로토콜에 근거하여 훈련된 심리전문가에 의해 이루어졌다. 본 연구에서는 KBASE 신경심리평가 자료 중 CERAD-K 신경심리평가집에 포함된 8가지 검사, 즉 언어유창성 검사, 15항목 보스턴 이름대기 검사, 간이 정신상태 검사(Mini-Mental State Examination in CERAD-K), 단어목록기억 검사, 구성행동 검사, 단어목록 회상 검사, 단어목록재인 검사, 구성회상 검사, 그리고 스트룹 검사 자료가 포함되었다. 아울러 본 연구에서는 신경심리 검사 결과 점수를 연령, 성별, 교육 수준에 따른 규준 값으로 보정한 Z값이 분석에 사용되었다.

뇌영상 검사

¹¹C-PiB-PET 및 T1 강조 MRI 영상은 3.0T Biograph mMR scanner(Siemens, Washington, DC, USA)를 이용하여 동시에 촬영되었다. 대상자들은 먼저 555 MBq(450-610 MBq)의 ¹¹C-PiB를 정맥 주사한 후 40~70분 사이의 PET 영상을 획득하였다. 획득된 영상을 Matlab 2014a(Mathworks Inc., Natick, MA, USA)위에 작동되도록 고안된 Statistical Parametric Mapping 8(SPM8 ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) 프로그램 및 Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping(IBASPM ; <http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm>) software를 이용하여 다음과 같이 처리하였다. 정적 PiB-PET 영상을 각각의 T1 강조영상에 정합한 후, 개별 T1 강조영상을 표준 Montreal Neurological Institute template에 공간 정규화할 때, 계산된 변환변수를 역으로 이용하여 개별 PiB-PET 영상에 automatic anatomic labelling¹⁶⁾ 116 atlas를 적용하였다. 이후 비회백질 영역(non-gray matter)을 제외한 대뇌 회백질 영역에 한하여 T1 강조영상에 정합된 PiB-PET 영상으로부터 평균 ¹¹C-PiB섭취 계수가 산출되었으며, 참조영역으로 소뇌 회백질이 사용되었다. 소뇌 회백질 영역의 ¹¹C-PiB 섭취 계수는 probabilistic cerebellar atlas(Institute of Cognitive Neuroscience, University College London ; Cognitive Neuroscience Laboratory, Royal Holloway)를 이용하여 위와 같은 방식으로 계산되었다. 선행

연구에 기반하여 전두엽, 외측두엽, 외두정엽, 그리고 후측대상-뺨기앞소엽을 관심영역(region-of-interest, ROI)으로 설정하였고,¹⁷⁾ 참조영역인 소뇌 회백질 대비 각 대뇌 ROI 내 복셀별 평균 ¹¹C-PiB 표준화 섭취 계수비(standard uptake value ratio, SUVR)를 구하였다. A β 축적 양성은 위 4개 ROI 중 1개 이상의 영역에서 SUVR >1.4인 경우로 정의하였다.¹⁷⁾

통계분석

모든 통계분석은 Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) version 22.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 먼저, 범주형 변수는 카이제곱, 연속형 변수는 독립표본 t-test를 사용하여 A β +AD군과 A β -AD군 간 단변수 변인 분석을 시행하였다. 이후, ¹¹C-PiB-PET로 측정된 A β 축적 양성 여부를 종속변수로 한 계단식 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 로지스틱 회귀분석에서는 A β +AD, A β -AD군 간 단변수 분석에서 유의한 차이가 있는 변수들을 모형에 추가하고 제거하면서 회귀모형에 대한 우도비, 카이제곱 검정을 통한 p-value값이 0에 가장 가까운 모델을 최종 로지스틱 회귀모형으로 선정하였다. 모든 통계적 유의 수준은 p<0.05(양측검정)로 하였다.

결 과

인구 및 임상적 특성

모든 연구 대상자의 인구학적 및 임상적 정보는 Table 1에 기술되어 있다. 총 59명의 연구 대상자 중, A β -AD군에 속하는 대상자는 20.3%(n=12)였다. A β +AD군과 비교했을 때, A β -AD(77.8 \pm 6.3)군의 연령이 A β +AD(71.9 \pm 8.2)보다 유의하게 높았으며, 발병 연령 또한 A β -AD(73.0 \pm 10.0)가 A β +AD(67.6 \pm 6.4)보다 높았다. 교육 연수의 경우, A β -AD(5.9 \pm 4.6)군이 A β +AD(10.2 \pm 5.4)보다 낮았다. APOE ϵ 4 양성도는 A β -AD(8.3%)에서 A β +AD(66.0%)보다 유의미하게 낮았다.

전반적 임상치매평가 척도 점수(global CDR) 및 임상치매평가척도-영역 합산점수(CDR-sum of boxes, CDR-SOB)는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 또한, 각 영역별 CDR 점수 및 Blessed Dementia Scale for Functional Activities of Daily Living도 두 군 간의 차이가 나타나지 않았다. GDS, STAI로 측정된 우울 및 불안 척도 점수, SMCQ도 두 군 간 차이가 없었다.

신경심리학적 특성

신경심리검사 점수를 비교한 결과, 언어유창성 검사, 수정판 한국형 보스턴 이름대기 검사, 단어목록회상 검사, 단어목록재인 검사, 구성행동 검사, 스트룹 검사 : 색깔-단어는 A β +AD와 A β -AD의 두 군 간 차이를 보이지 않았으나, 간이정

신상태검사 및 구성회상 검사 점수는 A β -AD군의 평균 Z-score가 A β +AD보다 높았다(Table 1).

혈관성 위험요인

각 군의 혈관성 위험요인에 대해서는 Table 2에 기술하였다. 혈관성 위험인자 종합점수는 A β -AD(1.58 \pm 1.00)이 A β +AD(0.72 \pm 0.90)보다 높았으며, 각 항목별로는 고혈압, 당뇨병 동반비율이 A β -AD(66.7%, 41.7%)에서 A β +AD(31.9%, 6.4%)보다 더 높았다.

A β +AD vs. A β -AD 예측모델

AD 치매로 임상 진단된 환자에서의 ¹¹C-PiB-PET상 A β

축적 양성 여부를 예측하는 모델을 만들고자, 단변인 분석에서 A β +AD와 A β -AD군 간에 차이를 보였던 변수인 연령, 교육 연수, APOE ϵ 4 양성, 고혈압 및 당뇨병 여부, 간이정신상태검사와 구성회상 점수를 이용하여 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 그 결과, A β 축적 양성도를 예측하는 모델에 최종적으로 포함된 변수는 APOE ϵ 4 양성여부, 고혈압 및 당뇨병이었으며, 오즈비(odds ratio)는 각각 39.117, 0.114, 0.131이었다(Table 3). 즉, APOE ϵ 4 양성이라면 A β 축적 양성일 확률이 현저히 높아지고, 반대로 고혈압이나 당뇨병이 있다면 A β 축적 양성일 확률이 낮아지는 것으로 나타났다.

Table 1. Demographic, clinical and neuropsychological characteristics

	A β -AD (n=12)	A β +AD (n=47)	χ^2 or T (df)	p-value
Demographic and clinical characteristics				
Age, years	77.8 \pm 6.3	71.9 \pm 8.2	T(57)=2.33	0.023*
Sex (F/M) (F%)	9/3 (75.0)	32/15 (68.1)	$\chi^2(1)=0.216$	0.642
Education, years	5.9 \pm 4.6	10.2 \pm 5.4	T(57)=-2.30	0.025*
Duration of illness, years	5.3 \pm 2.2	5.4 \pm 2.2	T(57)=-0.22	0.828
Age of onset, years	73.0 \pm 10.0	67.6 \pm 6.4	T(57)=2.25	0.029*
APOE ϵ 4 carrier status, n (%)	1 (8.3)	31 (66.0)	$\chi^2(1)=12.789$	<0.001*
CDR domain				
Memory	1.00 \pm 0.00	1.11 \pm 0.36	T(57)=-1.016	0.314
Orientation	0.83 \pm 0.25	1.06 \pm 0.44	T(57)=-1.748	0.086
Judgement	0.92 \pm 0.19	0.83 \pm 0.24	T(57)=1.160	0.204
Community affairs	0.88 \pm 0.22	0.94 \pm 0.25	T(57)=-0.778	0.440
Home and hobbies	0.75 \pm 0.26	0.76 \pm 0.27	T(57)=-0.061	0.952
Personal care	0.25 \pm 0.45	0.32 \pm 0.47	T(57)=-0.457	0.649
Global CDR	0.83 \pm 0.25	0.83 \pm 0.24	T(57)=2.33	0.965
CDR-SOB	5.0 \pm 1.4	4.9 \pm 1.3	T(57)=0.08	0.939
BDS-ADL	3.80 \pm 0.66	3.76 \pm 1.14	T(57)=0.106	0.916
GDS	6.9 \pm 5.0	8.2 \pm 5.1	T(57)=-0.74	0.460
STAI	77.5 \pm 20.3	82.8 \pm 21.3	T(57)=-0.77	0.446
NPI	6.3 \pm 9.1	6.1 \pm 7.8	T(57)=0.079	0.938
SIRQD	13.4 \pm 8.8	16.8 \pm 6.4	T(57)=-1.523	0.133
SMCQ	6.5 \pm 3.5	5.8 \pm 2.7	T(57)=0.789	0.428
Global cortical PiB retention	1.13 \pm 0.81	2.07 \pm 0.37	T(57)=-8.60	<0.001*
Neuropsychological tests (z-score)				
MMSE-KC	-2.34 \pm 0.68	-3.13 \pm 1.34	T(57)=2.86	0.007*
Semantic fluency	-1.33 \pm 0.92	-1.07 \pm 1.00	T(57)=-0.815	0.419
Boston naming	-0.24 \pm 1.59	-0.50 \pm 1.11	T(57)=0.66	0.514
Word list memory	-1.08 \pm 1.00	-1.56 \pm 1.07	T(57)=1.425	0.160
Word list recall	-2.08 \pm 0.60	-2.29 \pm 0.80	T(57)=0.816	0.418
Word list recognition	-2.36 \pm 1.48	-2.81 \pm 1.63	T(57)=0.876	0.385
Constructional praxis	-0.06 \pm 1.19	-0.78 \pm 1.98	T(57)=1.196	0.237
Constructional recall	-1.43 \pm 0.44	-1.84 \pm 0.61	T(57)=2.17	0.034*
Stroop_color/word	-0.83 \pm 1.21	-1.23 \pm 1.20	T(57)=1.03	0.307

Data for continuous variables presented as means \pm SD. Categorical variables are presented as n (%) and analyzed through χ^2 test with degrees of freedom presented with the χ^2 values in the table. * : p<0.05. A β +AD : PiB-positive Alzheimer's dementia, A β -AD : PiB-negative Alzheimer's dementia, APOE : apolipoprotein E, CDR : Clinical Dementia Rating, CDR-SOB : CDR-sum of box, BDS-ADL : Blessed Dementia Scale for Functional Activities of Daily Living, GDS : Geriatric Depression Scale, STAI : State Trait Anxiety Inventory, NPI : Neuropsychiatric Inventory, SIRQD : Seoul Informant Report Questionnaire for Dementia, SMCQ : Subjective Memory Complaints Questionnaire, MMSE-KC : Mini-Mental Status Examination in CERAD-K, SD : standard deviation, PiB : Pittsburgh compound B, CERAD-K : Korean version of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet

Table 2. Vascular risk factor

	A β -AD (n=12)	A β +AD (n=47)	χ^2 or T (df)	p-value
Vascular risk factor				
Hypertension, n (%)	8 (66.7)	15 (31.9)	$\chi^2(1)=4.853$	0.028*
DM, n (%)	5 (41.7)	3 (6.4)	$\chi^2(1)=10.154$	0.001*
CAD, n (%)	1 (8.3)	3 (6.4)	$\chi^2(1)=4.855$	0.857
Hyperlipidemia, n (%)	5 (41.7)	13 (27.7)	$\chi^2(1)=4.856$	0.347
Stroke, n (%)	0	0		
TIA, n (%)	0	0		
VRS	1.58 \pm 1.00	0.72 \pm 0.90	T(57)=2.888	0.005*
SBP (mm Hg)	124.2 \pm 13.1	123.1 \pm 17.5	T(57)=0.20	0.842
DBP (mm Hg)	72.5 \pm 7.5	74.9 \pm 10.6	T(57)=-0.73	0.466
BMI (Kg/m ²)	21.2 \pm 4.8	23.5 \pm 3.7	T(57)=-1.79	0.079

Data are shown as mean (SD) or n (%). * : p<0.05. A β -AD : PiB-negative Alzheimer's dementia, A β +AD : PiB-positive Alzheimer's dementia, DM : diabetes mellitus, CAD : coronary artery disease, TIA : transient ischemic attack, VRS : vascular risk factor score, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, BMI : body mass index, SD : standard deviation, PiB : Pittsburgh Compound B

Table 3. Logistic regression model for ¹¹C-PiB-PET-positivity in PRD

Variables	Regression coefficient	Standard error	Odds ratio	95% confidence interval	p-value
Intercept	1.7	0.675			0.012
Apolipoprotein E4	3.667	1.285	39.117	3.151-485.660	0.004
Hypertension	-2.174	0.939	0.114	0.018-0.717	0.021
Diabetes mellitus	-2.034	1.036	0.131	0.017-0.997	0.050

Chi-square=25.563, df=3, p<0.0001. PRD : probable Alzheimer's disease dementia, PiB : Pittsburgh Compound B, PET : positron emission tomography

고 찰

본 연구에서는 임상적으로 AD 치매로 진단된 환자에서 ¹¹C-PiB-PET를 이용하여 뇌 A β 축적 정도에 따라 A β +AD와 A β -AD군을 나누었고, 두 군 간 임상, 신경심리학적 특성 및 치매 위험요인의 차이를 비교하였다. 연구 결과 임상적으로 진단된 AD 치매 환자 중 A β 축적이 매우 낮은 사람은 상대적으로 연령이 높고 교육 수준이 낮으며, 위험요인 측면에서 고혈압이나 당뇨병 등의 혈관성 위험요인이 많은 반면, AD 치매의 위험요인으로 잘 알려져 있는 APOE ϵ 4의 빈도는 낮았다.

본 AD 치매로 진단된 환자는 총 59명이었으며, 이 중 A β -AD는 12명(20.3%)이었다. 이는 국외 선행연구에서 보고된 A β -AD 비율과 비슷한 수준이었다.¹⁸⁾ A β +AD군에 비하여 A β -AD군은 유병기간에서는 차이를 보이지 않았음에도 불구하고 연구 당시의 연령 및 발병 연령이 모두 높았다. 최근 발표된 치매 환자 대상 아밀로이드 PET 메타분석 연구에서도 나이가 증가할수록 A β 축적 양성률이 감소하는 것으로 나타났다.¹⁹⁾ 사후 병리 소견에 기반한 이전 연구들에서도 AD 치매 환자의 연령이 증가할수록 AD 특이적인 병리와 AD 치매의 연관성이 떨어지는 것으로 보고된 바 있다.²⁰⁻²²⁾ 본 연구 결과는 이러한 선행연구 결과와 일치하는 소견으로 노인에서보다 고령으로 갈수록 AD 치매의 임상증상을 나타내는 데에 아밀로이드 병리 이외의 다른 기전이 작용할 가능성을 높아짐

을 시사한다.²¹⁾ 노화가 진행됨에 따라 A β 축적과 독립적으로 신경원섬유매듭이 쌓이는 병리 기전을 원발성 연령관련 타우병증(primary age-related tauopathy, PART)이라고 하는데,⁸⁾ A β -AD군의 연령이 상대적으로 높다는 결과는 연령 증가에 따라 PART의 비율이 높아지는 것과 관련된 가능성이 있다.

A β -AD와 A β +AD, 두 군 간에 CDR이나 CDR-SOB 점수 등 임상적으로 평가한 치매의 심각도가 유사하였다. 유병기간에서 군 간 차이가 없었다는 점을 고려할 때, A β 축적 여부에 따른 전반적인 질병 진행 속도에서는 큰 차이가 없음을 의미한다. 그러나 간이정신상태검사와 구형회상 검사 점수에서 A β -AD군의 표준 점수가 A β +AD군보다 다소 높았다. 이러한 결과로 볼 때 A β 축적 여부에 따라 손상되는 인지기능 영역이나 정도에서 차이가 있을 가능성을 배제하기 어렵다. 본 연구의 대상자 수, 특히 A β -AD군의 수가 제한적이라는 점을 고려할 때 추후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구를 통한 확인이 필요하다. 최근 발표된 메타연구에서도 아밀로이드 PET 또는 뇌척수액 검사상 A β 축적 양성 시사 소견을 보이는 A β +AD 치매군에서 A β -AD군보다 낮은 간이정신상태검사를 보이는 것으로 나타났다.¹⁹⁾

A β -AD군에서 혈관성 위험요인이 많았으며, 그중 고혈압 및 당뇨병 유병률이 유의미하게 A β +AD보다 높았다. 또한 ¹¹C-PiB-PET상 A β 축적 양성 여부를 예측하는 모델에서도

고혈압이나 당뇨병이 있는 경우 A β 양성 확률을 낮추는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 이전에 시행된 사후 뇌 부검 연구 결과와 일치하는 것으로 생전에 고혈압이나 당뇨병을 앓았던 AD 치매 환자의 경우 뇌 병리상 AD 특이 병리가 상대적으로 적은 것으로 보고된 바 있다.²³⁾²⁴⁾ 이러한 결과들을 함께 고려할 때, 고혈압이나 당뇨병 등의 혈관성 위험요인의 존재는 치매 발병 역치를 낮춤으로써 AD 특이 병리가 낮은 상태에서도 알츠하이머형 치매 증상이 나타날 가능성을 시사한다. 다만 본 연구에 포함된 AD 치매 환자들은 모두 NIA-AA 기준에 따른 유력 AD 치매에 해당하는 사람들이며, MRI상 명백한 혈관성 뇌병변이 존재하는 경우는 제외된다. 그러므로 A β -AD라고 해도 혈관성 치매 또는 혈관성 인지장애로 진단될 수 있는 환자는 아니며, 혈관성 위험요인의 존재가 바로 혈관성 뇌병변의 존재를 의미하는 것은 아닌 것으로 보인다. 한편 A β -AD군의 교육 수준이 A β +AD에 비해 낮았는데 이는 교육 수준이 낮은 사람에서 상대적으로 건강관리 수준이 낮아, 상대적으로 고혈압이나 당뇨병 이환 비율이 높다는 것과 관련되는 것으로 보인다.²⁵⁾

A β +AD군에서 APOE ϵ 4 양성 비율이 높았는데, 이는 APOE ϵ 4가 AD 치매의 위험요인이라는 잘 알려진 사실에 상응하는 결과로 보인다. Landau 등²⁶⁾이 시행한 AD 치매 및 MCI군을 대상으로 한 연구에서도 A β 축적 음성군에 비해 양성군에서 APOE ϵ 4 양성 비율이 높아 본 연구 결과와 일치하였다.

본 연구에서는 AD 치매로 임상 진단된 환자에서의 ¹¹C-PiB PET상 A β 축적 양성 여부를 예측하는 모델을 로지스틱 회귀 분석을 통해 구축하였다. 단계적 분석을 통해 모델에 포함되는 변수를 선택하였을 때, 단변인 분석상 A β +AD와 A β -AD군 간에 유의한 차이를 보였던 여러 변수들 중 APOE ϵ 4 양성 여부, 고혈압이나 당뇨병 여부만 최종 모델에 포함되었다. 이러한 모델은 임상 상황에서 아밀로이드 PET가 가능하지 않은 상황에서 A β 축적 정도를 예상하는 데 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

본 연구는 비교적 적은 수의 한국인을 대상으로 시행되어 일반화에 있어 제한점이 있으며, 보다 큰 규모의 알츠하이머병 치매 환자를 대상으로 한 추가 연구를 통해 결과를 재확인하는 것이 필요하다. 그럼에도 불구하고, A β -AD군에서 고혈압의 빈도가 더 높은 것은 백인을 대상으로 외국에서 시행된 인지기능장애 환자 대상 연구 결과와 유사한 것으로²⁶⁾ 본 연구 결과가 한국인의 특성에만 기인하는 것으로 간주하기는 어렵다.

결론적으로 본 연구에서 확인된 결과들은 임상적으로 진단된 유력 AD 치매 환자라고 하더라도 연령이 상대적으로 높고 APOE ϵ 4 유전자가 없으면서 고혈압이나 당뇨병이 공존하는 사람의 경우 실제 뇌 병리상으로는 AD가 아닐 가능성

이 상대적으로 높다는 것을 시사한다.

중심 단어: 알츠하이머형 치매·베타 아밀로이드·아포지단백 E·고혈압·당뇨.

REFERENCES

- 1) Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2013;9:208-45.
- 2) Lee DY, Lee JH, Ju YS, Lee KU, Kim KW, Jhoo JH, *et al.* The prevalence of dementia in older people in an urban population of Korea: the Seoul study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1233-9.
- 3) Lee DY, Sohn BK. New diagnostic criteria for Alzheimer's disease: NIA-AA diagnostic guidelines. *J Korean Geriatr Psychiatry* 2012; 16:7-12.
- 4) 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.
- 5) Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD, *et al.* Amyloid- β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology* 2012;79:1636-44.
- 6) Russmann H, Vingerhoets F, Ghika J, Maeder P, Bogousslavsky J. Acute infarction limited to the lenticular nucleus: clinical, etiologic, and topographic features. *Arch Neurol* 2003;60:351-5.
- 7) Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell SE, Blacker D, Gómez-Isla T, Betensky RA, *et al.* Mild to moderate Alzheimer dementia with insufficient neuropathological changes. *Ann Neurol* 2014;75:597-601.
- 8) Cray JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, *et al.* Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol* 2014;128:755-66.
- 9) Monsell SE, Kukull WA, Roher AE, Maarouf CL, Serrano G, Beach TG, *et al.* Characterizing apolipoprotein E ϵ 4 carriers and noncarriers with the clinical diagnosis of mild to moderate Alzheimer dementia and minimal β -amyloid peptide plaques. *JAMA Neurol* 2015; 72:1124-31.
- 10) de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 2004; 3:184-90.
- 11) Povova J, Ambroz P, Bar M, Pavukova V, Sery O, Tomaskova H, *et al.* Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012;156:108-14.
- 12) Yarchoan M, Xie SX, Kling MA, Toledo JB, Wolk DA, Lee EB, *et al.* Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain* 2012;135(Pt 12): 3749-56.
- 13) Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, *et al.* Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:P47-53.
- 14) DeCarli C, Mungas D, Harvey D, Reed B, Weiner M, Chui H, *et al.* Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology* 2004;63:220-7.
- 15) Lee DY, Lee KU, Lee JH, Kim KW, Jhoo JH, Kim SY, *et al.* A normative study of the CERAD neuropsychological assessment battery in the Korean elderly. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:72-81.
- 16) Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, *et al.* Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273-89.
- 17) Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, Lee W, *et al.* Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:6820-5.
- 18) Chételat G, Ossenkoppele R, Villemagne VL, Perrotin A, Landeau B, Mézenge F, *et al.* Atrophy, hypometabolism and clinical trajectories in patients with amyloid-negative Alzheimer's disease. *Brain*

- 2016;139(Pt 9):2528-39.
- 19) Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BN, *et al.* Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313:1939-49.
 - 20) Haroutunian V, Schnaider-Beeri M, Schmeidler J, Wysocki M, Purohit DP, Perl DP, *et al.* Role of the neuropathology of Alzheimer disease in dementia in the oldest-old. *Arch Neurol* 2008;65:1211-7.
 - 21) Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med* 2009;360:2302-9.
 - 22) Prohovnik I, Perl DP, Davis KL, Libow L, Lesser G, Haroutunian V. Dissociation of neuropathology from severity of dementia in late-onset Alzheimer disease. *Neurology* 2006;66:49-55.
 - 23) Schneider JA. High blood pressure and microinfarcts: a link between vascular risk factors, dementia, and clinical Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2146-7.
 - 24) Heitner J, Dickson D. Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. A retrospective postmortem immunocytochemical and histofluorescent study. *Neurology* 1997;49:1306-11.
 - 25) White L, Katzman R, Losonczy K, Salive M, Wallace R, Berkman L, *et al.* Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiologic studies of the elderly. *J Clin Epidemiol* 1994;47:363-74.
 - 26) Landau SM, Horng A, Fero A, Jagust WJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amyloid negativity in patients with clinically diagnosed Alzheimer disease and MCI. *Neurology* 2016;86:1377-85.