



Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Anti-Amyloid Monoclonal Antibody Therapy for Alzheimer's Disease: Expert Recommendation for Standard MRI Protocol

알츠하이머병에서 항아밀로이드 단일클론항체 치료제에 의한 아밀로이드 관련 영상 이상: 표준 자기공명영상 프로토콜에 대한 전문가 권고안

Jimin Kim, MD¹, Eunhee Kim, MD², Mina Park, MD³, Yun Jung Bae, MD⁴, Chong Hyun Suh, MD⁵, Sung-Hye You, MD⁶, Younghee Yim, MD⁷, Ho-Joon Lee, MD⁸, Jin Wook Choi, MD⁹, Se Won Oh, MD^{1*}, Won-Jin Moon, MD^{10*}; for the KSNR Aging and NeuroDegeneration Imaging (ANDI) Study Group

¹Department of Radiology, Eunpyeong St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

²Department of Radiology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Seoul, Korea

³Department of Radiology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁴Department of Radiology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

⁵Department of Radiology and Research Institute of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

⁶Department of Radiology, Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

⁷Department of Radiology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

⁸Department of Radiology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

⁹Department of Radiology, Ajou University School of Medicine, Ajou University Medical Center, Suwon, Korea

¹⁰Department of Radiology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Received December 18, 2024

Revised January 14, 2025

Accepted January 15, 2025

*Corresponding author

Se Won Oh, MD
Department of Radiology,
Eunpyeong St. Mary's Hospital,
College of Medicine,
The Catholic University of Korea,
1021 Tongil-ro, Eunpyeong-gu,
Seoul 03312, Korea.

Tel 82-2-2030-3017

Fax 82-2-2030-3026

E-mail oasis1979@gmail.com

Won-Jin Moon, MD
Department of Radiology,
Konkuk University Medical Center,
Konkuk University School of Medicine,
120-1 Neungdong-ro, Hwayang-dong,
Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea.

Tel 82-2-2030-5544

Fax 82-2-2030-5549

E-mail mdmoonwj@kuh.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The introduction of anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease (AD), such as lecanemab (Lequemb®), which was recently approved in Korea, necessitates careful monitoring for amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) using brain MRI. To optimize ARIA monitoring in Korean clinical settings, the Korean Society of Neuroradiology (KSNR) and the Age and Neurodegeneration Imaging (ANDI) Study Group proposed MRI protocol recommendations on essential MR sequences, MRI acquisition parameters, timing and condition of MRI examinations, and essential details to provide a scientific basis for maximizing the safety and efficacy of AD treatment. A customized, standardized MRI protocol focusing on Korea's healthcare environment can improve ARIA management and ensure patient safety through early detection of potential anti-amyloid therapy side effects, thereby enhancing treatment quality.

Index terms Alzheimer's Disease; Amyloid-Related Imaging Abnormalities;
Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies; Magnetic Resonance Imaging; Monitoring

서론

알츠하이머병(Alzheimer's disease; 이하 AD)은 세포외 아밀로이드 단백질축적과 세포내 타우 단백질축적이 특징인 신경퇴행성질환으로, 인지기능장애와 치매의 임상경과를 보이는 완치가 불가능한 질병으로 알려져 있었다. 그러나, 2023년 이후 AD에 대한 항아밀로이드 단일클론항체 치료제인 레카네맵(lecaneumab, 상품명 Lequemb® 레퀼렘비) 및 도나네맵(donanemab, 상품명 Kisunla® 키순라) 등이 연달아 미국의 식품의약국(Food and Drug Administration; 이하 FDA)의 승인을 받은 후, AD 치료에 새로운 장이 열렸다(1-4).

우리나라에서도 2024년 5월 레카네맵이 한국 식품의약품안전처로부터 승인을 받으면서 항아밀로이드 항체를 이용한 AD 치료에 대한 관심이 높아지고 있다(5). 레카네맵의 3상 임상 연구에서 아밀로이드 양전자방출단층촬영(이하 PET) 양성인 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination) 점수 22-30인 환자의 의미 있는 아밀로이드 침착 감소가 관찰되었고 인지기능악화를 27% 지연되는 효과를 나타내었다(1). 국내외 레카네맵 사용 권고안에 따르면, 뇌아밀로이드 생체표지자 양성(아밀로이드 PET 혹은 뇌척수액검사)이 확인된 알츠하이머병에 의한 경도인지장애와 경도 알츠하이머병 치매 환자의 임상진단기준을 만족하는 대상자에게 레카네맵 사용을 권장한다(6, 7). 따라서 국내에서도 항아밀로이드 치료제를 이용한 치료가 증가할 것으로 예상된다.

이 과정에서 항아밀로이드 항체의 부작용으로 발생할 수 있는 아밀로이드 관련 영상 이상(amyloid-related imaging abnormalities; 이하 ARIA)에 대한 관심과 주의도 높아지고 있다. ARIA의 진단과 모니터링에 있어 뇌 자기공명영상(이하 MRI)은 핵심적인 역할을 한다. 따라서, MRI의 적절한 촬영 프로토콜과 촬영 시점은 환자의 안전성과 치료 효과를 극대화하는 데 필수적이다(6, 8, 9).

ARIA는 AD 치료를 위한 항아밀로이드 치료제의 사용과 밀접하게 연관된 중요한 부작용이다(1, 10, 11). ARIA는 주로 ARIA-E (edema, effusion; 부종 및 고랑 삼출물)와 ARIA-H (hemorrhage; 출혈 및 표재철침착증)로 분류되며, 이는 뇌 MRI에서 관찰되는 특징적인 영상 소견을 통해 진단된다(12). 효과를 보지 못했던 1세대 항체치료제에 비하여, 레카네맵과 도나네맵과 같은 2세대 항체치료제는 병적 아밀로이드를 타겟하여 제거함으로써 AD의 진행을 늦추는 데 큰 진전이

있지만, 아밀로이드 제거효율이 증대함과 동시에 ARIA와 같은 잠재적인 부작용의 위험성이 좀 더 커지는 문제점이 있다(1, 2, 13, 14). 따라서 AD 치료의 안전성을 평가하고 환자 치료 계획을 최적화하는 데 있어 ARIA의 진단 및 평가는 매우 중요하다. 그러나 최근 대한치매학회에서 발간한 치료제의 적절한 사용을 위한 권고안(7)을 제외하면 현재까지 ARIA를 효과적으로 평가하기 위한 가이드라인은 부족한 실정이며, 특히 평가의 중요한 축을 담당하는 MRI 모니터링에 대한 한국형 권고안은 없다.

따라서, 본 권고안에서는 현재까지 연구된 ARIA 치료 모니터링을 위한 최적의 MRI 프로토콜을 살펴보고, 이를 통해 임상적 사용 환경에서 항아밀로이드 치료제와 관련된 ARIA를 보다 효율적으로 관리하기 위한 한국형 가이드라인의 근거를 제공하고자 한다.

방법

표준 영상 프로토콜에 대한 본 권고안은 국내의 항아밀로이드 치료제의 적절한 사용을 위하여 대한신경두경부영상의학회의 진료지침위원회와 퇴행성신경질환영상연구회가 공동으로 구성된 전문가 위원회에서 작성하였다. 본 권고안을 위한 위원회는 항아밀로이드 치료제의 임상시험에 참여한 경험이 있거나 항아밀로이드 치료제 투여 후 영상을 판독한 경험이 있는 11명의 전문가로 구성하였다. 권고안 작성을 위하여 위원회는 2024년 9월 조직, 10월, 11월 2차례 회의를 토대로 권고안 초안을 작성하였으며, 델파이 설문조사를 통해 최종안을 도출하였다. 본 권고안은 출간 시점 기준 발표된 레카네맙 임상시험, 한국의 식품의약품안전처, 미국의 FDA, 일본의 후생노동성 권고안, 미국신경영상의학회(American Society of Neuroradiology; 이하 ASNR)의 ARIA 모니터링을 위한 영상권고안을 참고하였다(1, 3, 5, 8, 9, 15).

필수 및 추가 MRI 시퀀스와 고려 사항

필수 시퀀스

ARIA 확인을 위한 최소한의 필수 시퀀스는 다음과 같다: T2-액체 감쇠반전 회복영상(fluid attenuated inversion recovery; 이하 FLAIR), T2*-경사 에코 영상(gradient echo; 이하 GRE), 및 확산강조영상(diffusion weighted imaging; 이하 DWI).

먼저, ARIA-E를 평가하기 위해 T2-FLAIR 영상이 필요하다. 검사기관에서 고품질의 표준 영상을 통상적으로 얻을 수 있다면 3D FLAIR 영상이 더 추천되지만, 검사기관의 상황이나 MRI 기기의 조건에 따라 2D FLAIR로 촬영할 수 있다. T2-FLAIR 영상은 ARIA-E 감지에 반드시 필요하므로 2D와 3D 기법 중 검사기관에 적합한 시퀀스로 시행하며 최선의 품질과 최적의 뇌척수액 신호 억제(cerebrospinal fluid signal suppression)를 만족하도록 한다. 비록 임상 시험에서 축상 2D FLAIR 영상이 수행되었으나(16), 3D FLAIR 영상은 2D FLAIR 영상에 비해 뇌척수액 억제 및 실질 부종에 대한 민감도 증가 등의 이점이 있다(17, 18).

두 번째로, ARIA-H를 평가하기 위해 T2* 영상이 필요하다. T2* 영상은 원칙적으로 '에코 평면영

상(echo planar imaging) 시퀀스가 아닌 전통적 2D T2*-GRE 영상을 기본으로 하며, 상황이 허락하면 자화강조영상(susceptibility weighted imaging; 이하 SWI)을 같이 획득한다. 이전 임상 시험에서는 SWI가 모든 기관의 MR 기기에서 이용 가능하지 않아서, ARIA 평가에 축상 GRE 영상이 사용되었으므로(16), ASNR에서는 실제 임상에서의 ARIA-H 평가 또한 축상 2D GRE 영상을 기본으로 하여야 하며, SWI가 GRE 영상을 대체할 수 없다고 권고한다(8, 9). 하지만 SWI 시퀀스가 갖고 있는 2D T2*-GRE 대비 뛰어난 민감도와 정확도를 고려할 때(19, 20), 비교적 우수한 MR 기기를 보유하고 있어 SWI 획득이 가능한 국내의료기관의 현황을 고려하면, 기관의 상황에 따라 GRE와 함께, SWI를 추가로 촬영하는 것은 이점이 있을 것이다. GRE는 반드시 적절한 에코시간(echo time; TE)으로 촬영해야 하며 3T의 경우 15–20 ms에 맞추어 획득하도록 한다(9).

마지막으로, DWI는 환자의 MRI 추적 관찰검사 중에 발생할 수 있는 급성 혹은 아급성 뇌경색과 ARIA-E를 감별하는데 중요한 역할을 한다(21). 따라서 축상 2D DWI 시퀀스를 표준 프로토콜에 포함하는 것을 권고하며 MRI 품질관리 기준을 충족하는 양호한 품질의 검사로 시행하도록 한다. 만약 확산 텐서 강조영상(diffusion tensor weighted image; DTI)을 기관에서 통상적으로 촬영한다면 DWI 추적(DWI trace) 영상과 현성확산계수(apparent diffusion coefficient; ADC) 지도를 제공하여 판독하도록 한다(8).

위에서 기술한 세 개의 표준 시퀀스는 5 mm 이하의 절편 두께로 촬영하는 것을 권고한다. 항아밀로이드 항체 임상시험에서는 5 mm 이하의 절편 두께를 이용하였고(16, 22), 최근 ASNR 권고안

Table 1. Recommendation of MRI Sequences for Baseline Imaging and ARIA Monitoring Examination

	Minimal	Recommended	Notes
Field strength	1.5T	3T	If the 3T scanner is unfeasible due to institutional or patient-related reasons, the 1.5T scanner may be utilized for imaging purposes
Slice thickness	≤5 mm		Scanning images with the thinnest slices or utilizing 3D imaging may prove advantageous (17, 18)
TE	15–20 ms (3T)		ASNR suggested the minimum TE of 2D GRE as 15–20 ms for 3T scanner, and 25–35 ms for 1.5T scanner (9), and 20 ms was suggested regardless of the magnetic field strength in clinical trials (22). Considering the image quality degradation due to bulk susceptibility artifacts, an appropriate TE should be selected
Study time	≤15 min		Each vendor's baseline protocol includes T2-FLAIR, T2*-GRE, and DWI, which can be acquired in 15 min or less (8, 11)
ARIA-E	2D FLAIR	3D FLAIR	Either 2D or 3D is possible if consistent image quality and suppression of cerebrospinal fluid signals can be achieved
ARIA-H	2D T2*-GRE	2D T2*-GRE (± SWI)	Since the current recommendations for patient enrollment and discontinuation are based on T2*-GRE, SWI can be acquired as an additional sequence for the study
Infarct assessment	2D DWI		Imaging for differential diagnosis and differentiation of acute and subacute cerebral infarction that may occur incidentally with ARIA

The Korean translation of this table is provided as Supplementary Table 3.

All examinations should be conducted in the same sequence, preferably using the same magnetic field strength and the same model of MRI scanner.

ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, ASNR = American Society of Neuroradiology, DWI = diffusion weighted imaging, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, GRE = gradient echo, SWI = susceptibility weighted imaging, TE = echo time

에서는 4 mm 이하의 절편 두께를 권장하였다. 이런 표준 시퀀스는 환자 선별 및 기준 검사뿐 아니라 각 추적 관찰검사에서도 필수적이다. 또한, 실제 대상 환자의 상황 및 여건을 고려하여 가능한 15분 이하의 촬영 시간을 권장하며(8, 11), ASNR 웹페이지(<https://www.asnr.org/education-resources/alzheimers-webinar-series>) 혹은 각 MR 기기사의 웹페이지에 15분 이하의 시간으로 수행할 수 있는 각 공급업체의 기본 프로토콜(2D T2-FLAIR, T2*-GRE 및 DWI)이 게시되어 있다. 위 표준 영상 시퀀스는 Table 1에 요약되어 있다.

추가 시퀀스 및 고려 사항

추가 시퀀스는 개별 검사기관의 표준 프로토콜과, 절차, 관심사 및 가용한 스캔 시간을 기준으로 추가할 수 있다.

이러한 추가 시퀀스는 별도의 환자등록 및 추적 관찰 계획에 맞게 조정할 수 있으나, 모든 추가 시퀀스는 MRI 품질관리 기준을 충족하는 양호한 품질의 검사로 시행하도록 한다. 예를 들어, 조영증강 영상은 ARIA 발생 모니터링을 위한 MRI 시퀀스에는 요구되지 않으나 치료 도중 증상이 생긴 경우 타 질환과의 감별진단을 위해 필요에 따라 촬영할 수 있다. 또한, 치매 혹은 다른 퇴행성질환의 동반 가능성 평가를 위해 MRI에 체적 분석(volumetry)을 위한 영상 시퀀스를 시행할 수 있다. T2 터보 스핀 에코(turbo spin echo; 이하 TSE) 또는 가속 스핀 에코(fast spin echo; 이하 FSE) 영상은 미세출혈과 혈관 흐름으로 인한 신호결손(signal void)의 구별과 같이 모호한 T2* 영상 소견을 해결하는 데 도움이 될 수 있으므로 치료 등록 전 기준 촬영에 추가하는 것을 고려해 볼 수 있다(8, 9).

일관된 영상 프로토콜의 중요성

표준 영상 프로토콜 외에도, 매 검사는 동일한 시퀀스로 촬영하도록 하며 가급적이면 동일한 자장세기, 동일한 제조업체, 동일한 모델의 MRI 기기에서 촬영하는 것을 권장한다.

MRI 검사를 위한 자장세기는 3T를 권장하나, 검사기관의 여건 혹은 환자 요인으로 부득이한 경우에는 최소한 1.5T 이상의 기기에서 촬영할 것을 권고한다. 최근 임상 시험 결과에 따르면, 신호 대 잡음 비(signal to noise ratio)의 개선을 위해 1.5T보다 3T 기기에서 영상을 촬영하는 것을 추천하며 이를 통해 작은 미세출혈과 ARIA-E를 더 잘 감지할 수 있다고 보고한다(18, 20).

반복된 추적검사에서 가장 중요한 것은 촬영 조건의 일관성(자장세기, 제조업체, 모델 등)을 유지하는 것이다. 따라서 환자 추적 영상촬영에 있어 동일한 MR 기기에서 검사를 수행할 수 없는 경우, 영상의학과 의사는 ARIA 평가에 영향을 미칠 수 있는 차이점들을 판독 시 고려해야 한다(8).

환자의 치료 등록 단계에서 고려 사항

치료 등록 시, 통상적으로 MRI 촬영을 할 수 없는 환자 요인을 반드시 고려해야 한다.

예를 들어 MRI 촬영에 적합하지 않은 금속물질이나 기타 MRI 금기 사항이 있는 환자는 치료 등록 시 배제되어야 한다. 예를 들어, 심장박동기와 같이 조건부로 MRI 촬영을 할 수 있거나 MRI 촬영 시 감독이 있어야 하는 경우, 그리고 폐소공포증 환자와 같은 여러 제한사항은 통상적인 MRI 검사 스케줄에 영향을 미칠 수 있으므로 배제될 수 있다(9).

권장 MRI 촬영 시점과 고려 사항

치료 등록 전 기준 검사

치료 등록 전, 환자평가를 위해 3-6개월 이내에 기준 MRI의 촬영이 이상적이나, 만약 적절한 프로토콜로 1년 이내 MRI 촬영이 있다면 기준 MRI 촬영을 대체할 수 있다.

다만 치료 7-12개월 전에 시행한 뇌 MRI에서 4개 이하의 미세출혈이 있는 경우, 추가 미세출혈의 위험을 고려하여 반복 검사를 권유할 수 있다. 이는 미세출혈이 기존에 있는 환자의 경우 또 다른 미세출혈이 발생할 위험도가 높기 때문이며(23, 24), 이 경우 치료 대상 선정에서 배제될 수 있으며, 치료가 시작된 후 위양성으로 ARIA-H로 오인될 수 있기 때문이다.

또한, 등록 1년 내에 시행된 MRI가 ARIA 평가를 위한 필수 시퀀스를 포함하지 않았거나 치매 평가에 적합하지 않은 시퀀스로 시행된 경우에는 반복 검사를 환자에게 권유할 수 있다.

치료개시 후 모니터링 검사 일정

치료 개시 후, 무증상 환자의 ARIA의 유무를 모니터링하기 위해 치료개시 후 1년간 최소 3-4회의 비조영증강 MRI가 필요하다.

현재 레카네맵의 경우 5번째(투여 개시 후 2개월까지를 기준), 7번째(투여 개시 후 3개월까지를 기준), 및 14번째(투여 개시 후 6개월까지를 기준)에 MRI 촬영을 권고한다(6, 7). 도나네맵의 경우 2, 3, 4, 및 7번째 투여 전에 MRI 촬영을 할 것을 권고한다(4). 레카네맵의 경우 APOE-e4 보인자 또는 이전 모니터링에서 ARIA가 확인된 환자 혹은 환자 상태를 고려하여 26번째 투여 전(52주)에도 1회 MRI 검사를 실시하여 ARIA의 유무를 확인할 수 있다고 권고하고 있다. 이러한 검사 일정의 배경은 Clarity AD 임상시험에서 ARIA-E는 71%가 초기에 나타나고 81%에서 영상 소견 발견 4개월 이내 spontaneous resolution되었으나, APOE-e4 보인자의 경우 첫 ARIA-E가 52주에도 보고되었기 때문이다(1, 3, 5, 8, 15). 한편, 일본 후생노동성에서는 26번째 투여 후(52주) 뿐 아니라, 6개월마다 추가 MRI 검사를 시행할 수 있다고 되어 있으나 아직 이에 대한 명확한 근거는 부족하다(15).

예정된 검사 이외에도 ARIA를 시사하는 증상이 있는 경우에는 임상 평가를 실시하고 응급 ARIA 모니터링 MRI 촬영을 수행하며, 이후 필요에 따라 적절한 추가 모니터링 MRI 검사를 실시한다. ARIA 의심증상이 있는 경우 응급상황에 준해 환자 검사를 시행하며, 환자의 증상에 따라 필수 ARIA 시퀀스에 감별진단에 필요한 MRI 시퀀스(예시, 조영증강 시퀀스, MR 혈관조영술 등)를 추가할 수 있다(8). 레카네맵 권고안에 따르면 ARIA 발생 후 MRI에서 영상 소견의 안정화가 나타나고 임상증상이 소실될 때까지 보류한다(6, 7). 따라서, ARIA 발생 후에는 ARIA-E가 사라지고, ARIA-H 영상 소견이 안정화될 때까지 추적 MR 영상검사를 통해 확인해야 할 것이다. ASNR 권고안에서는 구체적으로 ARIA 발생 후 매월 MRI 검사를 통해 확인하는 것을 권고한다(8).

세 가지의 예상 MRI 촬영 프로토콜

기준 MRI 및 ARIA 모니터링 촬영 시점을 종합해 보자면 총 세 가지 시나리오를 예상해 볼 수 있다: 1) 치료 등록을 위한 기준 MRI, 2) 치료 이후 통상적인 무증상 ARIA 모니터링 MRI, 그리고

Table 2. Recommendation for Three MRI Protocols

	Baseline Examination	Asymptomatic ARIA Examination	Symptomatic ARIA Examination
Order examples	MRI for AD therapy baseline	MRI for AD therapy monitoring (no symptom)	MRI for AD therapy monitoring (new symptoms)
Required sequences	2D or 3D FLAIR, GRE ($\pm$ SWI), DWI, 3D T1, and T2WI	2D or 3D FLAIR, GRE ($\pm$ SWI), and DWI	2D or 3D FLAIR, GRE ($\pm$ SWI), DWI, $\pm$ additional sequences
Key findings	Microhemorrhages, superficial siderosis, white matter hyperintensities, infarcts	ARIA-E, ARIA-H	ARIA-E, ARIA-H, other acute findings
Recommended communication	Standard reporting	Mild ARIA $\rightarrow$ notification to clinicians Moderate or severe ARIA $\rightarrow$ notification to clinicians with confirmation	

The Korean translation of this table is provided as Supplementary Table 4.

AD = Alzheimer's disease, ARIA = amyloid-related imaging abnormalities, DWI = diffusion weighted imaging, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, FSE = fast spin echo, GRE = gradient echo, SWI = susceptibility weighted imaging, T2WI = T2-weighted imaging

3) 치료 이후 증상이 있는 ARIA 모니터링 MRI.

먼저 치료 등록을 위한 기준 MRI는 필수 시퀀스와 함께 기관의 통상적인 치매 프로토콜에 따라 촬영을 하고, 무증상 ARIA 모니터링 MRI는 기관의 MRI 스케줄에 접근성이 용이하도록 필수 시퀀스만 포함하여 촬영한다. 하지만 증상이 있는 ARIA 모니터링 MRI인 경우, 뇌경색, 종양, 및 감염 등과 같은 감별진단에 따라 적절한 추가 시퀀스를 포함하여 촬영할 수 있다. 각각의 MRI 처방은 기존 MRI 검사 처방과 분리하여 구별하기 쉬운 처방명(예시: AD 치료 ARIA 모니터링)으로 신규 등록하도록 한다. 세 가지 MRI 촬영 프로토콜 및 예시는 Table 2에 정리되어 있다.

ARIA를 위한 판독문의 요소

검사기관의 사정에 따라 표준 판독문을 사용할 수 있으며 표준 판독문은 치료 시작 전 환자의 기준 MRI에 대한 판독문과, 치료 시작 후 ARIA 모니터링을 위한 판독문으로 구분할 수 있다(Supplementary Table 1).

기준 MRI의 판독 시 미세출혈의 개수, 표재철침착증 유무, 열공 뇌경색(lacunar infarct) 개수, 영역성 뇌경색(territorial infarct), 및 Fazekas 척도를 사용한 뇌백질의 고신호 범위 등을 평가하는 것이 치료 선정 여부를 결정하는데 도움이 된다(6, 25, 26). 현재 레카네마의 치료 배제 MRI 기준은 다음과 같다: 5개 이상의 미세출혈, 1개 이상의 10 mm 초과 뇌출혈, 1개 영역 이상의 표재철 침착증, 1개 영역이상의 혈관성부종, 3개 이상의 열공 뇌경색, 주요 영역 뇌경색, 3점 이상의 Fazekas 척도(심각한 뇌백질 고신호), 아밀로이드베타 관련 혈관염(amyloid beta related angiitis), 뇌 아밀로이드 혈관병증 관련 염증(cerebral amyloid angiopathy-related inflammation), 또는 인지장애를 유발할 수 있는 다른 현저한 두개내 이상 소견이 있다(7).

ARIA 모니터링을 위한 판독문에는 환자의 증상과, 인공물의 유무(예: 환자 움직임에 의한 인공물), 그리고 새로 생긴 병변(ARIA-E 및 ARIA-H)에 대해 화살표 등을 이용하여 직접적인 표시를 하는 것이 좋다.

이는 영상의학과의 불필요한 재판독, 환자의 MRI 재검사에 대한 부담을 덜고 임상의학과의 의사결정의 근거를 마련할 수 있기 때문이다. 만약 표준 판독문을 사용하지 않을 때에도 판독에

필수적인 내용(혈관성 부종, 고량 삼출물, 미세출혈의 개수, 표재철침착증, 및 기존 병변의 변화 여부 등)을 반드시 기재하도록 한다(9).

ARIA 진단이 환자 치료 유지의 결정에 중요하므로, 영상의학과 의사는 정규판독 이외에도 다양한 의사전달체계를 활용하며, 특히 중등도 이상의 ARIA의 경우 환자 담당 임상 의사와 신속한 의사소통을 하는 것이 필요하다(8).

고찰

ARIA의 모니터링을 위한 MRI 프로토콜의 표준화는 ARIA의 평가에 있어 근간을 이루는 개념이다. 이는 항아밀로이드 치료제 사용의 확대에 따라 더욱 중요한 역할을 담당하게 되었다. 특히, AD의 치료제인 레카네마피 본격적으로 한국의 임상환경에서 사용되면서, 표준화된 프로토콜에 따라 ARIA의 발생을 모니터링하고 적절히 관리하는 것은 치료의 효과와 환자 안전성을 극대화하기 위한 필수불가결한 요건이라 할 수 있다(8, 9).

환자의 ARIA 모니터링에 있어 가장 이상적인 조건은, 한 환자가 치료 기간 동안 동일한 자장세기, 공급업체, 기기, 및 파라미터의 시퀀스에서 영상촬영을 하는 것이다. 하지만 실제 임상환경에서 상당 기간의 치료 기간 동안 같은 병원에서 같은 기기로 일관된 모니터링을 하는 것이 쉽지 않을 것으로 생각된다. 따라서 이러한 표준화된 MRI 프로토콜의 사용은, 동일하진 않더라도 유사한 MRI 시퀀스와 파라미터를 사용함으로써 진단의 일관성과 ARIA의 발생 및 변화 여부의 평가를 명확하게 해준다(8). 이는 같은 환자에서도 검사 간, 그리고 다른 기관 간 결과 비교의 잠재적인 오류 가능성을 낮추며, 실제 환자의 ARIA 관리에 있어 불필요한 간극을 줄이는 데 기여할 수 있다(9).

또한, ARIA 모니터링을 위해 권장되는 촬영 시점과 시퀀스를 따를 경우, 환자 안전이 강화된다. 특히, 무증상 ARIA를 조기에 발견하면 치료 계획을 조정하여 불필요한 항아밀로이드 치료제의 투여를 방지할 수 있고, 이는 환자의 안전을 극대화할 수 있다. 특히 ASNR에서는 표준 판독문을 사용할 것을 권고하는데, 표준화된 판독문을 활용하면, ARIA-E 및 ARIA-H 등의 주요 병변에 대해 일관된 기술이 가능하다. 특히, 기관 내 다수의 영상의학 전문가가 함께 작업하거나, 여러 병원 간 환자 데이터가 공유되는 상황에서는 이러한 일관성이 더욱 중요하다. 또한, 표준화된 판독문은 영상 소견에 대한 구조적이고 명확한 정보를 제공하여 임상 의사와의 의사소통을 용이하게 한다. 예를 들어, 병변의 개수, 위치, 중증도, 변화 여부를 명시적으로 기술하면 임상 의사가 ARIA의 위험성을 평가하고 치료 계획을 세우는 데 필요한 핵심 정보를 신속히 얻을 수 있다. 하지만 표준 판독문을 작성하지 않더라도 필수적인 요소는 반드시 명시해야 한다. 이러한 판독은 치료 중 모니터링 및 추적 관리에서 중요한 참고 자료로 활용될 수 있으며, 치료 조정이나 중단에 대한 근거를 제공한다.

마지막으로, 표준화된 MRI 프로토콜을 위해 자장세기와 시퀀스, 및 동일한 모델의 MRI 기기를 사용하는 것은 영상 품질의 일관성을 보장하며, 특히 ARIA-E나 ARIA-H와 같은 작은 병변의 진단 일관성을 높이는 데 중요하다. 따라서, 프로토콜의 일관성을 유지하기 위해 검사기관은 특정 기기에 환자를 배정하는 등 최선을 다해야 한다. 또한, ARIA를 효과적으로 관리하기 위해서는 권장 프로토콜 외에도 검사기관의 특성과 환자의 증상과 같은 요인을 고려한 유연성이 필요하다. 예를 들

어, 필요에 따라 치료 전 기준 MRI에 T2-TSE/FSE 및 체적 분석을 포함하거나, 유증상 ARIA 모니터링 환자의 감별진단을 위해 조영증강 등 추가 시퀀스를 활용하는 것은 환자 맞춤형 진료에 기여할 수 있다. 이러한 맞춤 접근은 진단 정확도를 높이고 환자의 치료 경험을 향상시키는 데 유용하다 (Supplementary Table 2).

결론

현대의학의 발전에도 불구하고 AD는 오랫동안 치료가 어려운 난제로 남아있었다. 그러나 최근 항아밀로이드 치료제의 등장으로 초기 AD 환자와 그 가족들에게 새로운 희망이 나타났다. 하지만 동시에 ARIA라는 새로운 형태의 부작용도 주목받고 있어, 이를 효과적으로 관리하기 위한 표준화된 MRI 프로토콜의 중요성이 대두되고 있다. 향후 한국의 의료 환경에 최적화된 맞춤형 가이드라인을 개발하고, 지속적인 연구를 통해 ARIA 관리에 특화된 영상 프로토콜을 확립하는 것이 필요하다.

Supplementary Materials

The Supplement is available with this article at <http://doi.org/10.3348/jksr.2024.0147>.

Author Contributions

Conceptualization, O.S.W., M.W.J.; data curation, K.J.; formal analysis, K.E., P.M., B.Y.J., S.C.H., Y.S.H., Y.Y., L.H.J., C.J.W., O.S.W., M.W.J.; investigation, K.J., K.E., S.C.H., Y.S.H., Y.Y., L.H.J., M.W.J.; methodology, K.J., P.M., B.Y.J., C.J.W., O.S.W., M.W.J.; resources, M.W.J.; writing—original draft, K.J., O.S.W., M.W.J.; and writing—review & editing, all authors.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

ORCID iDs

Jimin Kim  <https://orcid.org/0000-0001-9455-9646>
 Eunhee Kim  <https://orcid.org/0000-0003-0085-4615>
 Mina Park  <https://orcid.org/0000-0002-2005-7560>
 Yun Jung Bae  <https://orcid.org/0000-0002-1779-4949>
 Chong Hyun Suh  <https://orcid.org/0000-0002-4737-0530>
 Sung-Hye You  <https://orcid.org/0000-0001-5005-9383>
 Younghee Yim  <https://orcid.org/0000-0002-4224-7832>
 Ho-Joon Lee  <https://orcid.org/0000-0003-0831-6184>
 Jin Wook Choi  <https://orcid.org/0000-0002-2396-4705>
 Se Won Oh  <https://orcid.org/0000-0003-1336-4498>
 Won-Jin Moon  <https://orcid.org/0000-0002-8925-7376>

Funding

None

Acknowledgments

This expert recommendation was developed in collaboration with the Korean Society of Neuroradiology (KSNR) Aging and NeuroDegeneration Imaging (ANDI) Study group and KSNR Clinical Practice Guideline Committee.

REFERENCES

1. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023;388:9-21
2. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2021;384:1691-1704
3. U.S. FDA. Prescribing information: leqembi. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269Orig1s001lbl.pdf. Published 2023. Accessed December 14, 2024
4. U.S. FDA. Prescribing information: kisunla. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf. Published 2024. Accessed December 14, 2024
5. Ministry of Food and Drug Safety. Korea product information-lecanemab [M284658] Available at: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetailCache?cacheSeq=202401277aupdateTs2024-09-26%2020:35:39.430968b>. Published 2024. Accessed December 14, 2024
6. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* 2023;10:362-377
7. Park KH, Kim GH, Kim CH, Koh SH, Moon SY, Park YH, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations by Korean Dementia Association. *Dement Neurocogn Disord* 2024;23:165-187
8. Cogswell PM, Andrews TJ, Barakos JA, Barkhof F, Bash S, Benayoun MD, et al. Alzheimer disease anti-amyloid immunotherapies: imaging recommendations and practice considerations for monitoring of amyloid-related imaging abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 2025;46:24-32
9. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, Benzinger TS, Jack CR Jr, Poussaint TY, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with emerging Alzheimer disease therapeutics: detection and reporting recommendations for clinical practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2022;43:E19-E35
10. Karran E, De Strooper B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21:306-318
11. Jeong SY, Suh CH, Kim SJ, Lemere CA, Lim JS, Lee JH. Amyloid-related imaging abnormalities in the era of anti-amyloid beta monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: recent updates on clinical and imaging features and MRI monitoring. *Korean J Radiol* 2024;25:726-741
12. Barakos J, Purcell D, Suh J, Chalkias S, Burkett P, Marsica Grassi C, et al. Detection and management of amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with anti-amyloid beta therapy. *J Prev Alzheimers Dis* 2022;9:211-220
13. Jeong SY, Suh CH, Shim WH, Lim JS, Lee JH, Kim SJ. Incidence of amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer disease treated with anti- β -amyloid immunotherapy: a meta-analysis. *Neurology* 2022;99:e2092-e2101
14. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2022;79:13-21
15. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Optimal use promotion guidelines: lecanemab (genetical recombination). Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001178607.pdf>. Published 2023. Accessed December 14, 2024
16. Sperling RA, Jack CR Jr, Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:367-385
17. Kallmes DF, Hui FK, Mugler JP 3rd. Suppression of cerebrospinal fluid and blood flow artifacts in FLAIR MR imaging with a single-slab three-dimensional pulse sequence: initial experience. *Radiology* 2001;221:251-255
18. Wattjes MP, Lutterbey GG, Harzheim M, Gieseke J, Träber F, Klotz L, et al. Higher sensitivity in the detection of inflammatory brain lesions in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high field MRI: an intraindividual comparison of 1.5 T with 3.0 T. *Eur Radiol* 2006;16:2067-2073
19. Cheng AL, Batool S, McCreary CR, Lauzon ML, Frayne R, Goyal M, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke* 2013;44:2782-2786
20. Nandigam RN, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:338-343

21. Barakos J, Sperling R, Salloway S, Jack C, Gass A, Fiebich JB, et al. MR imaging features of amyloid-related imaging abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1958-1965
22. Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain* 2023;146:4414-4424
23. Goos JD, Henneman WJ, Sluimer JD, Vrenken H, Sluimer IC, Barkhof F, et al. Incidence of cerebral microbleeds: a longitudinal study in a memory clinic population. *Neurology* 2010;74:1954-1960
24. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Breteler MM, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam scan study. *Stroke* 2011;42:656-661
25. Cummings J, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Apostolova LG, Hendrix S, et al. Aducanumab: appropriate use recommendations update. *J Prev Alzheimers Dis* 2022;9:221-230
26. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:351-356

알츠하이머병에서 항아밀로이드 단일클론항체 치료제에 의한 아밀로이드 관련 영상 이상: 표준 자기공명영상 프로토콜에 대한 전문가 권고안

김지민¹ · 김은희² · 박미나³ · 배윤정⁴ · 서종현⁵ · 유성혜⁶ · 임영희⁷ · 이호준⁸
최진욱⁹ · 오세원^{1*} · 문원진^{10*}

알츠하이머병(Alzheimer's disease; 이하 AD)의 항아밀로이드 치료제 도입으로 뇌 자기공명 영상(이하 MRI)을 기반으로 한 아밀로이드 관련 영상 이상(amyloid-related imaging abnormalities; 이하 ARIA)에 대한 모니터링의 중요성이 커졌다. 특히, 우리나라에서도 항아밀로이드 치료제 중 하나인 레카네맵(lecaneumab, 상품명 Lequeumbi® 레캠비)이 AD 치료에 도입됨에 따라, 대한신경두경부영상의학회와 퇴행성신경질환영상연구회가 국내 실정에 적합한 ARIA 모니터링을 위한 MRI 프로토콜 전문가 권고안을 개발하여 제시하고자 한다. 필수적인 MRI 시퀀스, MRI 촬영 변수, MRI 검사 시기 및 조건, 그리고 MRI 판독 시 필수 사항에 대한 권고안은 AD 치료의 안전성과 효과성을 극대화하기 위한 과학적 근거를 제공할 것이다. 한국의 의료 환경을 반영한 맞춤형 표준화 MRI 프로토콜을 통해 ARIA 관리 방안을 개선하고, 항아밀로이드 치료제의 잠재적 부작용을 조기에 감지하여 환자 안전을 보장하고 치료의 질을 향상시킬 수 있을 것이다.

¹가톨릭대학교 의과대학 은평성모병원 영상의학과,

²이화여자대학교 목동병원 영상의학과,

³연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 영상의학과,

⁴서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 영상의학과,

⁵울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학과,

⁶고려대학교 의과대학 안암병원 영상의학과,

⁷중앙대학교 의과대학 중랑대학교병원 영상의학과,

⁸인제대학교 의과대학 해운대백병원 영상의학과,

⁹아주대학교 의과대학 아주대학교병원 영상의학과,

¹⁰건국대학교 의과대학 건국대학교병원 영상의학과