



Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease: Current Update

알츠하이머병의 진단과 치료: 최신 지견

Younghee Yim, MD¹, Won-Jin Moon, MD^{2*}

¹Department of Radiology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Radiology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Alzheimer's disease, one of the most common causes of dementia, places a significant socio-economic burden on aging societies. Encouragingly, extensive research on this neurocognitive disorder has finally uncovered the underpinnings of its pathophysiology, igniting a new era of treatment possibilities. Furthermore, the advent of amyloid PET imaging has allowed diagnosis of the amyloid pathology, the underlying cause of Alzheimer's disease. Notwithstanding the initial setback with aducanumab, the subsequent full FDA approval of two anti-amyloid antibody drugs (Lecanemab and Donanemab) has revolutionized the treatment landscape. These disease-modifying drugs are designed to target and remove beta-amyloid. This review covers the updated diagnostic criteria for Alzheimer's disease and discusses recent developments in treatment strategies, including these new disease-modifying drugs.

Index terms Alzheimer's Disease; Diagnosis; Anti-Amyloid Treatment

서론

알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 치매를 일으키는 가장 대표적인 원인 질환으로 고령화 사회에 상당한 경제적 부담을 주는 치명적인 질환이다(1). 알츠하이머병은 인지 기능 저하를 보이는 만성 퇴행성 뇌 질환으로, 1906년 독일 의사인 Alois Alzheimer가 인지기능 장애를 보인 환자의 뇌를 부검하여 확인하게 줄어든 뇌의 용적과 신경세포 안팎으로 쌓인 물질에 대하여 기술하면서 처음 알려졌다, 1984년 신경 세포 손상의 원인 물질인 베타-아밀로이드(β -amyloid) 단백질의 분리에 성공(2), 뒤이어 알츠하이머병의 주요 원인물질로 타우(tau) 단백질을 발견함에 따라 본격적으로 원인 기전이 밝혀지게 되었다(3). 알츠하이머병은 이 베타-아밀로이드 단백질 생산 증가와 배출 감소로 인하여

Received December 17, 2024

Revised December 23, 2024

Accepted January 8, 2025

*Corresponding author

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@naver.com

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.

신경 세포 바깥으로는 베타-아밀로이드 단백질의 침착, 신경세포 안으로는 타우 단백질의 축적이 일어나면서 신경세포의 퇴행이 일어난다고 이해하고 있다(46). 1987년부터 알츠하이머병의 증상을 완화시키는 약제에 대하여 임상 시험을 시작하게 되었고, 1990년대 들어 알츠하이머병의 위험을 높이는 유전자인 아포지단백E (apolipoprotein E; 이하 APOE)를 밝히는데 성공하였다. 이와 더불어 증상을 완화하는 아세틸콜린분해효소 억제제와 N-methyl-D-aspartate (이하 NMDA) 수용체 길항제 등이 미국 식품의약국(Food and Drug Administration; 이하 FDA) 승인을 받으면서 치매증상완화에 도움을 주었지만, 근본적인 병태생리를 개선시키는 치료제개발은 오랫동안 요원하였다. 그동안 진단 영역에서는 아밀로이드 양전자방출단층촬영(이하 PET)의 등장으로 알츠하이머병의 원인인 아밀로이드 병리를 생체내 진단할 수 있게 되었다. 마침내 2021년 베타 아밀로이드를 없애는 근본적 원인 치료제로 Aducanumab (Aduhelm®)이 FDA의 신속 승인을 받은 후, 뒤이어 Lecanemab (Leqembi®), Donanemab (Kisunla®)의 승인으로 알츠하이머병 치료의 새로운 시대를 열었다. 본 종설에서는 알츠하이머병의 진단 기준과 치료의 최근 동향을 고찰하고자 한다.

현재의 알츠하이머병의 진단 및 평가

‘알츠하이머병’ 생체표지자에 의한 병리적 진단명이며, ‘치매’는 비정상적인 인지기능저하상태에 대한 임상적 진단명이다. 인지장애를 호소하는 환자가 내원한 경우, 환자 및 보호자의 문진, 신경계 진찰, 신경심리검사 등의 인지기능평가 결과, 혈액검사 등의 실험실검사, 구조적 및 기능적 뇌영상검사 등을 종합하여 해당 환자가 진단 기준에 합당한 경우 치매로 진단할 수 있고, 더 나아가 원인 질환으로서 알츠하이머병을 진단할 수 있다.

대한치매학회 치매 임상진료지침에 의하면 신경인지장애(neurocognitive disorders)를 호소하거나 경도인지장애(mild cognitive impairment), 치매(dementia)가 있는 환자들을 대상으로, 여덟 가지 핵심 질문 도출을 통하여 진단 평가할 것을 권고하며 이는 치매환자의 선별 및 진단에 대한 임상 검사와 바이오마커, 영상 검사에 대한 평가를 제시하고 있다(7). 첫 번째, 임상치매평가척도(clinical dementia rating; 이하 CDR)는 치매의 선별 검사로 사용하기에는 적절하지 않으나, 정상인지군이나 경도인지장애 환자로부터 치매 환자를 구별하는 데 유용하다. 따라서 치매 진단을 위해 CDR을 시행할 것을 권고하고 있다. 두 번째, 신경인지장애를 호소하는 환자에게 치매의 선별과 인지기능 평가를 위해, 간이인지기능검사(Mini-Mental State Examination [이하 MMSE], Montreal Cognitive Assessment [MoCA])의 시행을 권고하고 있다. 즉, 치매 진단에서 전반적인 인지기능이 치매 수준임을 확인하기 위하여 MMSE를 고려할 수 있다고 고려할 수 있다. 65세 이상 노인을 대상으로 치매 선별 목적으로 MMSE를 사용하였을 경우 절단점을 24점으로 한 경우 진단 민감도와 특이도는 각각 85%, 90%이었고, 절단점을 25점으로 한 경우 그 값이 각각 87%, 82%였다(8). 세 번째, 노인에서 인지검사는 정상범위이나, 주관적인지저하가 있는 경우 치매의 위험도는 약 2-4배, 알츠하이머병의 위험도는 2-5.7배까지 높았다. 따라서 주관적인지저하가 있는 경우 1년 또는 2년마다 주기적인 추적관찰을 통해 임상적인 진행 여부를 확인할 것을 권고한다. 네 번째, 신경학적 진찰(neurologic examination)은 경도인지장애나 치매환자에서 치매의 감별진단을 위해

시행할 수 있고, 일차성 및 이차성 신경인지장애와 동반질환에 대한 감별을 위해 필요하다. 의식 수준 및 고위피질기능, 뇌신경기능, 운동기능, 감각기능, 반사기능, 소뇌기능 및 전정기능, 보행장애, 수막 자극징후 등의 영역에 대한 검사가 포함되며, 이를 통해 일차성 신경퇴행성 질환, 이차성 치매, 동반질환에 대한 감별 등을 평가한다. 다섯 번째, 현재 알츠하이머병의 생물학적 표지자로 뇌척수액의 베타-아밀로이드, 총 타우 및 인산화된 타우 정도가 이용되는데, 이는 알츠하이머병의 진단 정확도를 높일 수 있다(9). 여섯 번째, APOE 유전자 검사를 시행하여 알츠하이머병의 위험도를 높이는 것으로 알려진 APOE ε4 대립유전자 여부를 확인하는 것은 알츠하이머병 및 알츠하이머병에 의한 치매의 진단과 예후 판정에 도움을 줄 수 있다. 일곱 번째, 영상 표지자로 뇌 자기공명 영상(이하 MRI)을 이용하여 내측두엽의 위축 정도를 평가하는 것은 특이도는 낮지만 알츠하이머병의 민감한 진단적 표지자로 알려져 있다(10). 따라서 현재의 치매지침에 따르면, 뇌의 구조 영상은 경도인지장애 환자가 알츠하이머병으로 진행되는 조기 진단 도구로는 유용하지만 단일 검사로는 추천하지 않는다. 마지막으로 아밀로이드 PET은 생체 내에서 베타-아밀로이드 단백질의 뇌 내 침착을 시각적으로 발견할 수 있기 때문에, 알츠하이머병의 임상 증상이 나타나기 훨씬 전부터 신경인지장애를 보이는 환자들에게 알츠하이머병 진단의 정확도를 높일 수 있다.

항 아밀로이드 항체 치료의 대상은 크게 알츠하이머병에 의한 경도인지장애(MCI due to Alzheimer's disease [이하 AD] with intermediate likelihood) 및 경도 알츠하이머병 치매(probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process)로 나눌 수 있는데(11,

Table 1. Categorization of Fluid Analyte and Imaging Biomarkers

Biomarker Category	CSF or Plasma Analytes	Imaging
Core biomarkers		
Core 1		
A (Aβ proteinopathy)	Aβ42	Amyloid PET
T ₁ (phosphorylated and secreted AD tau)	p-tau217, p-tau181, p-tau231	-
Core 2		
T ₂ (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other phosphorylated tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments	Tau PET
Biomarkers of non-specific processes involved in AD pathophysiology		
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	Anatomic MRI FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	-
Biomarkers of non-AD copathology		
V (vascular brain injury)	-	Infarction on MRI or CT, WMH
S (α-synuclein)	αSyn-SAA	

Adapted from Jack et al. *Alzheimers Dement* 2024;20:5143-5169 (13).

Aβ = amyloid beta, AD = Alzheimer's disease, CSF = cerebrospinal fluid, GFAP = glial fibrillary acidic protein, NfL = neurofilament light change, WMH = white matter hyperintensity, αSyn-SAA = alphasynuclein seed amplification assay

12), 우선 알츠하이머병에 의한 경도인지장애는 치매가 아니면서 인지기능 저하가 있고, 기억력, 집행기능, 주의력, 언어기능 또는 시공간 능력 중 하나 이상의 영역에서 객관적인 인지장애가 관찰되어야 한다. 이 경우, 알츠하이머병 생체 표지자는 양성이지만 대부분의 독립적 일상생활이 가능한 것이 특징이다.

반면 경도 알츠하이머병 치매의 경우는 치매 진단 기준을 만족하며, 알츠하이머병 생체 표지자가 양성이고, 서서히 발생하여 지속적으로 악화되는 인지기능 장애가 확인되어야 한다. 대체로 기억 장애가 가장 흔하게 나타나는 초기 증상이며, 그 외에 언어, 시공간, 집행기능 장애 중 하나가 가장 두드러지게 나타난다.

2024년 개정된 미국 알츠하이머 협회의 진단 지침

미국 알츠하이머 협회의 2024년 수정된 진단 지침은 알츠하이머병을 특정 증상으로 나타나는 증후군이 아닌 생물학적 표지자에 근거하여 진단하는 생물학적 질병으로 접근하는 것을 제시하

Table 2. Intended Uses for Imaging, CSF, and Plasma Biomarker Assays

Intended Use	CSF	Plasma	Imaging
Diagnosis			
A (A β proteinopathy)	-	-	Amyloid PET
T ₁ (phosphorylated and secreted AD tau)	-	p-tau217	-
Hybrid ratios	p-tau181/ A β 42, t-tau/ A β 42, A β 42/40	%p-tau217	-
Staging, prognosis, as an indicator of biological treatment effect			
A (A β proteinopathy)	-	-	Amyloid PET
T ₁ (phosphorylated and secreted AD tau)	-	p-tau217	-
Hybrid ratios	p-tau181/ A β 42, t-tau/ A β 42, A β 42/40	%p-tau217	-
T ₂ (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau 205), non-phosphorylated mid-region tau fragments	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau 205)	Tau PET
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
I (inflammation, astrocytic activation)	GFAP	GFAP	-
Identification of copathology			
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
V vascular brain injury	-	-	Infarction on MRI or CT, WMH
S alpha-synuclein	α Syn-SAA	-	-

Adapted from Jack et al. *Alzheimers Dement* 2024;20:5143-5169 (13).

A β = amyloid beta, AD = Alzheimer's disease, CSF = cerebrospinal fluid, GFAP = glial fibrillary acidic protein, NfL = neurofilament light change, WMH = white matter hyperintensity, α Syn-SAA = alphasynuclein seed amplification assay

고 있다(13). 이들은 알츠하이머병을 증상이 없어도 알츠하이머 신경병리학적 변화(Alzheimer's disease neuropathologic change; ADNPC)와 함께 시작되는 생물학적 과정으로 정의하고, 신경병리학적 부담이 지속되면서 관련된 임상 증상이 발현하거나 악화된다고 설명한다. 협회는 생물학적 표지자를 크게 핵심 표지자(아밀로이드[amyloid]와 타우[tau] 단백질병증), 알츠하이머 신경병리학적 변화에 영향을 미치는 비특이적 표지자(신경퇴행[neurodegeneration]), 염증[inflammation]), 알츠하이머 외 동반 병리 표지자(혈관성 뇌손상[vascular brain injury]), 알파-시누클레인 병증[alpha-synucleinopathy])으로 구분하고, 진단과 병기 설정에 사용되는 표지자를 뇌척수액 혹은 혈액 검사와 영상 검사로 나누어 제시하였다(Table 1).

이 중 진단에 가장 핵심이 되는 핵심 1 표지자(core 1 biomarker)에는 아밀로이드 PET과 뇌척수액 혹은 정확도가 보장되는 혈장에서 채취한 베타-아밀로이드($A\beta$ 42)등의 A 표지자와 베타-아밀로이드와의 생리학적 반응을 나타내는 인산화 타우(181, 217 및 231) 인 T1 표지자로 구성된다. 핵심 1에 해당하는 생체 표지자는 아밀로이드 PET 양성인 시기와 비슷하게 비정상적으로 변하는 것으로 알려져 있어 알츠하이머병은 이 핵심 1 표지자의 이상으로 진단할 수 있다. 우선 베타-아밀로이드 병을 증명할 수 있는 아밀로이드 PET이 양성이거나, 혈장 인산화 타우(p-tau)가 양성인 경우, 뇌척수액의 p-tau181/ $A\beta$ 42, t-tau/ $A\beta$ 42, $A\beta$ 42/40 혼합 비율, 혈장의 인산화-비인산화 tau 217 혼합 비율을 측정하여 알츠하이머병 진단 검사로 활용할 수 있다(Table 2).

하지만 실제 임상 상황에서는 생물학적 지표만으로는 판단할 수 없는 수많은 동반 병리가 있을 수 있기 때문에 알츠하이머병을 진단하는 데 이에 대한 임상 의사의 판단도 중요하게 작용한다. 무엇보다 증상이 있는 알츠하이머병 환자의 경우에는 주요 증상이 알츠하이머병에 의한 것인지 다른 질병에 의한 것인지 판단해야 하고, 생물학적 표지자가 음성이어도 임상적으로 알츠하이머병이 의심된다면 추적 검사를 할 필요가 있다. 따라서 임상 의사의 감독 없이 생물학적 표지자를 검진 목적으로 시행하면 안 된다.

핵심 2 표지자(core 2 biomarker)는 알츠하이머병 진단에 독립적으로 사용할 수 없지만, 질병의 생물학적 중증도를 구분하는 알츠하이머병 병기 설정에 사용되며, 알츠하이머병이 진행하면서 비정상 소견을 보여 임상증상발현 시기와 더욱 밀접한 연관이 있다. 타우 PET이 양성인 단계에 가까이 나타나는 타우 단백질(T_2 표지자: 혈장이나 뇌척수액의 MTBR-tau243, p-tau 205, non-phosphorylated mid-region tau fragments)과 영상 검사로는 타우 PET이 포함된다. 그 외에도 알츠하이머병의 병태생리에 관련된 비특이적인 생물학적 표지자로 미세신경섬유 경색(neurofilament light change), 아교세포섬유산성단백질(glial fibrillary acidic protein), 자기공명영상 검사, FDG PET 검사를 사용할 수 있고, 알츠하이머병과 관련 없는 병리 감별을 위해 혈관성 뇌손상 관련 영상 검사 혹은 파킨슨병 감별을 위한 알파시누클레인 검사를 활용할 수 있다.

알츠하이머병 병기 설정

생물학적 병기

알츠하이머병 생물학적 병기는 A (시작), B (초기), C (중기), D (진행) 네 단계로 정의할 수 있는

Table 3. Operationalization of Biological Staging by PET

Stage	Amyloid PET	Tau PET (Medial Temporal)	Tau PET (Moderate Neocortical Uptake)	Tau PET (High Neocortical Uptake)	A T ₂ Notation
A	+	-	-	-	A+ T ₂ -
B	+	+	-	-	A+ T ₂ MTL+
C	+	+	+	-	A+ T ₂ MOD+
D	+	+	+	+	A+ T ₂ HIGH+

Adapted from Jack et al. *Alzheimers Dement* 2024;20:5143-5169 (13).

A+ = core biomarker positive

Table 4. Clinical Staging for Individuals on the Alzheimer's Disease Continuum

Stage	Definition
0	Asymptomatic, deterministic gene
1	Asymptomatic, biomarker evidence only
2	Transitional decline: mild detectable change, but minimal impact on daily function
3	Cognitive impairment with early functional impact
4	Dementia with mild functional impairment
5	Dementia with moderate functional impairment
6	Dementia with severe functional impairment

Adapted from Jack et al. *Alzheimers Dement* 2024;20:5143-5169 (13).

데 아밀로이드 PET 과 타우 PET, 혹은 T1 체액표지자와 타우 PET의 조합을 이용하여 병기를 결정할 수 있다(Table 3). 특히 타우 PET 결과는 타우 침착 부위와 정도에 따라 병기 설정에 차이가 있는데, 내측 측두엽에만 침착되는 경우 B, 신피질(neocortex)에 중등도로 침착되는 경우 C, 고등도로 침착되는 경우 D로 나누어진다.

임상적 병기

임상적 병기는 총 여섯 단계로 정의되는데, 1) 생물학적 표지자가 양성이지만 증상이 없는 경우, 2) 이행 단계의 기억 장애, 3) 기능적 손실을 동반하지 않은 객관적 기억 장애, 4-6 단계는 독립생활이 불가능한 진행하는 기능적 소실로 나누어진다(Table 4).

알츠하이머병의 치료

알츠하이머병의 치료에는 크게 약물 치료와 비 약물 치료가 있으며, 약물 치료에는 알츠하이머병의 증상을 완화시키는 약물 그리고 원인 조절 치료제, 즉 질병 발생과 진행을 조절하는 약물로 나누어 볼 수 있다.

원인 조절 치료제

알츠하이머병에서 가장 기본적인 병태 생리는 아밀로이드의 뇌 축적과 그에 따른 신경세포 시냅스의 소실이다. 아밀로이드의 전구단백질은 신경세포의 세포막에 걸쳐있는 단백질이며, 이 중

일부가 잘리면서 베타-아밀로이드가 만들어지고, 이 베타-아밀로이드가 합쳐지면서 불용해성으로 신경조직 사이에 쌓여 신경반(amyloid plaque)을 이루게 된다. 따라서 원인 조절 치료제의 기본 개념은 이런 아밀로이드의 생성과 응집, 제거에 이르는 각 단계를 표적으로 하는 것이다.

초창기 베타아밀로이드 억제제(Solanezumab, Crenezumab 등)는 단일 클론 항체로 아밀로이드 단량체에 결합하여 적은 양을 제거할 수 있었으나, 2세대 약제는(Aducanumab [Aduhelm®], Lecanemab [Lequemb®], Donanemab [Kisunla®])는 베타 아밀로이드 올리고머를 포함한 아밀로이드 신경반에 더 높은 친화도를 보여 더 많은 양의 아밀로이드 제거에 도움을 준다(14). 한편 원인 조절 치료제로서 타우 단백질을 제거하는 항 타우 항체도 개발 중이지만 아직 초기 임상단계이다. 현재까지 FDA 승인을 통과한 원인조절 치료제는 다음 3건의 항 아밀로이드 항체 약제이다.

Aducanumab (Aduhelm®)

Aducanumab (Aduhelm®)는 최초의 항 아밀로이드 항체 약제로 두 건의 3상시험에서 제한적 효과를 보이며 2021년 미국 FDA의 조건부 판매 승인받았으나, 효능과 아밀로이드 관련 영상이상(amyloid-related imaging abnormality; 이하 ARIA) 부작용 발생률이 논란이 되어 의료보험 등재를 통한 처방이 불가능하게 되면서 결국 2024년에 상업화 중단이 결정되었다.

Lecanemab (Lequemb®)

Lecanemab (Lequemb®)는 정맥 주사를 통해 투여되는 항 아밀로이드 항체 치료제로 미국 FDA 승인뿐만 아니라 2024년 5월 한국 FDA의 승인을 받았다. 이 약은 인간화 면역글로불린 G1 (immunoglobulin G1; 이하 IgG1) 단클론항체(humanized IgG1 monoclonal antibody)로 정확하게 베타-아밀로이드 원섬유(protofibrils)를 표적한다(15). 알츠하이머병 동물 실험에서 밝혀진 이 약의 기전은 뇌의 베타-아밀로이드 농도를 낮추고, 베타-아밀로이드의 축적을 막는다(16). Lequemb®는 임상 시험 당시 초기 알츠하이머병 환자에서 인지 및 기능 저하를 늦추는 효과가 있었고, 아밀로이드 PET에서 아밀로이드 반의 뚜렷한 감소 효과를 보였다(17). 아밀로이드 병리가 확인된 인지기능이 정상인 혹은 경도인지장애의 알츠하이머병 환자를 대상으로 약의 효과와 안전성을 검증하는 임상 시험도 진행 중에 있다. Lequemb®의 적응증은 경도인지장애 환자 혹은 경증의 알츠하이머병 환자로 PET 혹은 뇌척수액 검사에서 베타-아밀로이드가 양성이고, MMSE 검사 결과 22-30점 혹은 인지 검사에서 초기 알츠하이머에 해당하는 환자이다. 인지장애를 일으킬 수 있는 다른 원인 질환이 있는 경우 약물 사용에서 제외되어야 하며, 선별 영상 검사에서 4개 이상 혹은 10 mm 넘는 1개의 미세 출혈(microhemorrhages), 표면 철침착(superficial siderosis), 혈관성 부종(vasogenic edema), 2군데 이상의 열공성 뇌경색(lacunar infarction), 주요 혈관 영역의 뇌경색, 심한 뇌백질 변성(Fazekas 3에 해당하는 severe white matter hyperintensity) 등도 약물 사용에서 제외되어야 한다(18).

Donanemab (Kisunla®)

Donanemab (Kisunla®)는 특정 변형된 형태의 베타-아밀로이드(N-terminally modified py-

roglutamate-3 A β epitope; 이하 N3pG)를 표적하며, 베타-아밀로이드반 침착의 종자가 되는 N3pG 같은 물질을 효과적으로 없애고 발생을 방지한다(19). 임상시험에서 Donanemab은 알츠하이머병의 인지와 기능적 악화를 성공적으로 완화시켰다(20).

증상 완화 약물

앞서 언급한 대로 1987년부터 알츠하이머병의 증상을 완화시키는 약제에 대하여 임상 시험을 시작하였고, 1993년 최초로 Tacrine이 경도와 중등도 알츠하이머병 증상 조절에 사용하도록 식품 의약품 안전청의 승인을 받았다. 이 약제는 가역적 콜린분해효소 억제제로 초기 알츠하이머병이 병태생리학적으로 아세틸콜린의 부족으로 대뇌 피질, 해마, 기저핵에 콜린성 선택적 뉴런의 소실에 의하여 기억 및 인지장애가 일어난다는 것에 착안하여, 콜린분해효소인 콜린분해효소를 가역적으로 억제하는 것이 기본적인 원리이다. 10년 후 NMDA 수용체 길항제인 메만틴이 미국 FDA의 승인을 받아 임상 현장에서 사용되고 있다(21).

현재 사용되는 증상 완화 약물을 크게 인지기능 개선 약물과 비 인지기능 개선 약물(행동 및 심리학적 개선)으로 나눌 수 있다.

인지기능 개선 약물

가장 대표적인 인지기능 개선 약물인 콜린분해효소 억제제로는 모든 정도의 알츠하이머병에 사용할 수 있는 Donepezil (Aricept®), 경도에서 중등도 알츠하이머병 환자에게 사용할 수 있는 Rivastigmine (Exelon®), Galantamine (Razadyne®)이 있다.

글루타메이트 조절제는 기억, 집중, 추론, 언어 및 간단한 작업을 수행을 도와주는 것으로 알려져 있고, Memantine (Namenda®)이 중등도 이상의 알츠하이머병 환자에게 사용되도록 승인되었다.

콜린분해효소 억제제와 글루타메이트 조절제를 배합한 Donepezil + memantine (Namzaric®)는 중등도 이상의 알츠하이머병 환자에게 사용하도록 승인되었다.

비 인지기능 개선 약물

각성, 깨어남, 식욕 등의 조절에 중요하다고 알려진 신경펩티드인 오렉신(Orexin) 수용체 길항제 Suvorexant (Belsomra®)를 이용하면 경도에서 중등도 알츠하이머병 환자에서 불면 증상 완화를 기대할 수 있다. 비전형적 항정신병약은 세로토닌과 도파민 경로를 조정하는 약으로 치매 관련 행동 장애를 조절하기 위해 오프라벨로 사용된다. Brexpiprazole (Rexulti®)는 미국 FDA의 승인을 받은 비전형적 항정신병약물로 알츠하이머병과 관련된 불안 증상을 조절한다. 다만 이 약은 불안 증상이 없는 치매 관련 정신 이상 증상에는 사용이 제한된다.

그외 치료대안

인지 중재 프로그램(SoUth Korean study to PrEvent cognitive impaiRment and protect BRAIN health; SUPERBRAIN)

핀란드에서 진행한 치매 예방 프로그램인 Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER)의 한국형 모델로 치매 위험에 있는 환자의 인지 훈련과 혈관 위험인자를 관리하는 프로그램뿐만 아니라 전문가가 참여하는 운동, 영양의 생활 습관 개선, 동기 강화 프로그램을 포함하는 다중 영역 관리 프로그램이다(22).

인지훈련의 경우 주 2회 기관형 프로그램 혹은 재가형 프로그램으로 진행되는데, 기억력, 수행 기능, 주의 집중력, 시공간 능력, 계산력, 지남력에 대한 훈련이 포함되며, 혈관 위험인자 관리 프로그램으로 혈관성 위험질환에 대한 교육과 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증, 비만, 음주, 흡연에 대한 주기적인 관리가 포함된다.

반복 경두개 자기 자극(rTMS)

경두개 자기 자극술은 자기장을 두개골을 통과시켜 특정 영역의 두뇌 신경 세포를 자극하는 비 침습적 방법으로 알츠하이머병을 비롯한 다양한 신경인지장애 치료에 사용되기도 한다.

최근 임상시험에 의하면 해마 네트워크를 타겟하여 repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) 치료를 받은 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비하여 Scale-Cognitive Subscale test (ADAS-Cog), Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SOB), Seoul-Instrumental Activity Daily Living (S-IADL) 검사에서 모두 개선 결과를 보였고, 기능 자기공명영상(functional MRI) 촬영 결과 해마와 설전부(precuneus)의 연결을 더욱 강화시켜 주는 것으로 나타났다(23).

저강도 집속 초음파 자극(Low-Intensity Focused Ultrasound Stimulation)

저강도 집속 초음파 자극은 한시적으로 혈뇌장벽(blood-brain barrier; 이하 BBB)을 열어주어 베타아밀로이드 혹은 타우를 제거하거나 치료제가 BBB 안으로 도달하는데 도움을 줄 수 있다고 알려져 있다. 하지만 최근 연구에 따르면 BBB의 개방 없이도 저강도 집속 초음파 자극 치료 후 FDG PET 상에서 전두엽, 측두엽, 대상회(cingulate gyrus)의 국소 뇌 포도당 대사율이 증가하였으며, 인지기능, 실행 기능 및 기억력 향상을 보여, 알츠하이머 환자에서 BBB의 손상 없이도 효과적으로 대뇌 포도당 대사를 증진 시키고 인지기능 개선을 할 수 있는 안전하고 효과적인 비침습적 뇌자극 치료로 가능성을 제시하였다(24).

결론

최근 알츠하이머병의 병태 생리와 유전 요인이 점차 밝혀지고 있으며 임상 및 영상 바이오마커를 통한 알츠하이머병의 초기 진단을 가능하게 하였다. 이런 변화는 알츠하이머병 환자들이 질병의 증상이 발현되기 전 혹은 질병이 진행되기 전 위험요소를 제거하거나 치료를 시작할 수 있도록

하였다. 이런 진단, 치료 발전에 대한 지속적인 관심이 환자를 더욱 조기에 식별하고, 질병 진행을 예방하며, 복합적인 치료를 제공할 수 있을 것으로 기대한다.

Author Contributions

Conceptualization, M.W.J.; investigation, Y.Y.; writing—original draft, Y.Y.; and writing—review & editing, all authors.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

ORCID iDs

Youngee Yim  <https://orcid.org/0000-0002-4224-7832>

Won-Jin Moon  <https://orcid.org/0000-0002-8925-7376>

Funding

None

REFERENCES

- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2021;397:1577-1590
- Glennner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:885-890
- Delacourte A, Defossez A. Alzheimer's disease: tau proteins, the promoting factors of microtubule assembly, are major components of paired helical filaments. *J Neurol Sci* 1986;76:173-186
- Pereira JB, Janelidze S, Ossenkoppele R, Kvartsberg H, Brinkmalm A, Mattsson-Carlgen N, et al. Untangling the association of amyloid- β and tau with synaptic and axonal loss in Alzheimer's disease. *Brain* 2021;144:310-324
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207-216
- Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Knopman DS, Mielke MM, et al. Age-specific population frequencies of cerebral β -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2014;13:997-1005
- Lee JS, Kim GH, Kim HJ, Kim HJ, Na S, Park KH, et al. Clinical practice guideline for dementia (diagnosis and evaluation): 2021 revised edition. *Dement Neurocogn Disord* 2022;21:42-44
- Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-mental state examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD011145
- Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol* 2009;66:382-389
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259
- 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
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, 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;7:263-269
- Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2024;20:5143-5169
- Decourt B, Boumelhem F, Pope ED 3rd, Shi J, Mari Z, Sabbagh MN. Critical appraisal of amyloid lowering

- agents in AD. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021;21:39
15. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther* 2016;8:14
 16. Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, Lord A, Laudon H, Sjö Dahl J, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J Alzheimers Dis* 2015;43:575-588
 17. 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
 18. 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
 19. Demattos RB, Lu J, Tang Y, Racke MM, DeLong CA, Tzaferis JA, et al. A plaque-specific antibody clears existing β -amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron* 2012;76:908-920
 20. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:512-527
 21. Kim SY. [Past and future of drug treatments for Alzheimer's disease]. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2018; 57:30-42. Korean
 22. Park HK, Jeong JH, Moon SY, Park YK, Hong CH, Na HR, et al. South Korean study to prevent cognitive impairment and protect brain health through lifestyle intervention in at-risk elderly people: protocol of a multicenter, randomized controlled feasibility trial. *J Clin Neurol* 2020;16:292-303
 23. Jung YH, Jang H, Park S, Kim HJ, Seo SW, Kim GB, et al. Effectiveness of personalized hippocampal network-targeted stimulation in Alzheimer disease: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2024;7:e249220
 24. Jeong H, Im JJ, Park JS, Na SH, Lee W, Yoo SS, et al. A pilot clinical study of low-intensity transcranial focused ultrasound in Alzheimer's disease. *Ultrasonography* 2021;40:512-519

알츠하이머병의 진단과 치료: 최신 지견

임영희¹ · 문원진^{2*}

알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 치매의 가장 흔한 원인 중 하나이며, 고령화 사회에 상당한 사회경제적 부담을 지우는 치명적인 질환이다. 최근 알츠하이머병에 대한 광범위한 연구를 통해 마침내 병태생리학적 원인이 밝혀지고, 새로운 치료의 시대가 열리고 있다. 더욱이, 아밀로이드 PET 영상의 등장으로 알츠하이머병의 근본 원인인 아밀로이드 병리를 진단하는 것이 가능해졌다. 아두카누맙의 초기 실패에도 불구하고, 이후 두 가지 항 아밀로이드 항체 약물(레카네맙과 도나네맙)이 FDA의 완전한 승인을 받으면서 알츠하이머 치료 환경이 극적으로 변화하였다. 이러한 질병 조절 치료제(disease-modifying drug)는 베타 아밀로이드를 표적으로 하여 제거하도록 설계되었다. 본 종설에서는 최근 개정된 알츠하이머 진단 기준을 다루고, 새로운 질병 조절 치료제를 포함한 치료 전략의 발전 동향에 대해 논의하고자 한다.

¹중앙대학교 의과대학 중앙대학병원 영상의학과,

²건국대학교 의과대학 건국대학병원 영상의학과