

임상적 지표를 이용한 대뇌 아밀로이드 단백질 축적 여부 예측모델 개발

가톨릭대학교 서울성모병원 정신건강의학과
천영재 · 주수현

Development of Cerebral Amyloid Positivity Predicting Models Using Clinical Indicators

Young Jae Chun, MD, Soo Hyun Joo, MD

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

Objectives Amyloid β positron emission tomography ($A\beta$ PET) is widely used as a diagnostic tool in patients who have symptoms of cognitive impairment, however, this diagnostic examination is too expensive. Thus, predicting the positivity of $A\beta$ PET before patients undergo the examination is essential. We aimed to analyze clinical predictors of patients who underwent $A\beta$ PET retrospectively, and to develop a predicting model of $A\beta$ PET positivity.

Methods 468 patients who underwent $A\beta$ PET with cognitive impairment were recruited and their clinical indicators were analyzed retrospectively. We specified the primary outcome as $A\beta$ PET positivity, and included variables such as age, sex, body mass index, diastolic blood pressure, systolic blood pressure, education, dementia family history, Mini Mental Status Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating (CDR), Clinical Dementia Rating-Sum of Box (CDR-SB), hypertension (HTN), diabetes mellitus (DM) and presence of apolipoprotein E (ApoE) E4 as potential predictors. We developed three final models of amyloid positivity prediction for total subjects, mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) dementia using a multivariate stepwise logistic regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed and the area under curve (AUC) value was calculated for the ROC curve.

Results $A\beta$ PET negative patients were 49.6% ($n = 232$), and $A\beta$ PET positive patients were 50.4% ($n = 236$). In the final model of all subjects, older age, female sex, presence of ApoE E4 and lower MMSE are associated with $A\beta$ PET positivity. The AUC value was 0.296. In the final model of MCI subjects ($n = 244$), older age and presence of ApoE E4 are associated with $A\beta$ PET positivity. The AUC value was 0.725. In the final model of AD subjects ($n = 173$), lower MMSE scores, the presence of ApoE E4 and history of HTN are associated with $A\beta$ PET positivity. The AUC value was 0.681.

Conclusions The cerebral amyloid positivity model, which was based on commonly available clinical indicators, can be useful for prediction of amyloid PET positivity in MCI or AD patients.

Key Words Amyloid · Alzheimer's disease · Mild cognitive impairment · Apolipoprotein E.

Received: September 4, 2020 / Revised: September 18, 2020 / Accepted: September 25, 2020

Address for correspondence: Soo Hyun Joo, MD

Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6081, Fax: +82-2-594-3870, E-mail: purple-sh@hanmail.net

서론

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)을 앓고 있는 인구는 전 세계적으로 약 3500만 명이며, 국내의 역학 연구들에

서 65세 이상의 노인 중 알츠하이머병 유병률은 10.16%로 보고 되었다.^{1,2)} 알츠하이머병은 병리학적으로 뇌 속의 베타-아밀로이드와 타우 단백질의 축적을 특징적으로 한다. 이 두 단백질은 인지기능 저하를 호소하기 약 15년 전부터 축적이 된다고 알려져 있기 때문에 알츠하이머병의 위험도를 평가하고 조기에 발견하는 일은 중요한 일이다.³⁾

그 동안 임상에서는 환자의 증상을 근거로 임상적인 진단

© 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.

기준에 따라 알츠하이머병을 진단해왔으나 이는 알츠하이머병의 병리적인 원인을 포함시키지 않는 한계가 있었다. 실제로 임상적인 진단기준으로 알츠하이머병을 진단하는 경우 사후 조직 병리 검사와 비교하였을 때, 낮은 민감도(71~81%)와 특이도(약 70%)를 보인다.⁴⁾ 최근에 사후 조직 병리 검사를 하지 않고도 뇌 속 베타-아밀로이드를 검출 할 수 있는 아밀로이드 베타 양성자 방사 단층 촬영(amyloid β positron emission tomography, A β PET)이 개발되었으며, 이를 진단 과정에 포함시킴으로써 진단의 신뢰도가 약 71~87%로 높아졌고,⁵⁾ 알츠하이머병의 병리가 뇌자기공명영상검사에 드러나거나 증상이 나타나기 전에 알츠하이머병을 조기 진단할 수 있게 되었다. 또한 알츠하이머병과 다른 질환을 감별하는 데에도 유용하게 사용되고 있다.

A β PET은 뇌척수액을 통해서 뇌 속의 아밀로이드의 침착을 확인하는 등의 검사에 비해 비침습적인 검사라는 장점이 있으나, 실제 진료 현장에서는 높은 비용으로 인해 모든 환자에게 적용하기에는 그 접근성이 제한적이다. 따라서 임상에서 흔히 사용하는 지표들을 통하여 A β PET의 양성률을 미리 예측할 수 있다면 검사를 시행하지 못하는 환자들의 감별진단에 도움이 될 수 있을 것으로 예상된다.

이전의 연구결과에 의하면, 임상적으로 치매를 진단 받은 환자에서 임상적 진단, 나이, Apolipoprotein E(ApoE) 유전자형이 A β PET의 양성률과 관계가 있다고 알려졌다.⁶⁾ 국내에서 시행된 연구에서도 ApoE 유전자형, 고혈압이나 당뇨병 여부가 양성률과 관계가 있다고 알려졌다으나 이 연구는 알츠하이머병 환자들을 대상으로 진행된 연구이다.⁷⁾ ApoE의 유전자형은 대뇌의 아밀로이드 침착에 영향을 주는 것으로 알려져 있는데, 인지기능저하 환자 군에서 적어도 한 개 이상의 ApoE4 대립유전자를 가질 경우 아밀로이드 침착이 더 많이 나타난다고 알려져 있다.⁸⁾

본 연구에서는 임상현장에서 흔히 사용하는 지표들을 사용하여 인지기능저하를 주소로 병원에 내원하는 환자들의 A β PET의 양성률을 예측하기 위한 모델을 개발하고자 하였다.

방 법

대 상

본 연구는 2016년 1월 1일~2019년 1월 23일까지 가톨릭대학교 서울성모병원에 인지기능저하를 주소로 내원한 환자 중 A β PET을 진행한 468명을 대상으로 의무기록을 이용한 후향적 연구를 진행하였다. 환자와 함께 내원한 보호자 면담을 참고하여 정신질환의 진단 및 통계 편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition),⁹⁾

미국 국립노화연구소 및 알츠하이머협회(National Institute of Aging-Alzheimer Association)¹⁰⁾ 진단 기준에 근거하여 정신건강의학과 전문의와 임상심리사의 평가를 통해 주관적 기억장애(subjective memory complaints), 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI), 치매(dementia)로 진단하였다. 이후 brain MRI, amyloid PET 검사 등을 반영하여 알츠하이머병 치매[Alzheimer's disease(AD) dementia], 혈관성 치매(vascular dementia, VaD), 전두측두치매(fronto-temporal dementia, FTD), 루이소체치매(lewy body dementia, LBD) 등으로 진단하였다.

연구 대상자 제외 기준은 1) 내외과적 질환(감염, 대사장애, 뇌종양 등)으로 의한 섬망, 주요우울장애, 조현병 등으로 인한 정신과적 질환, 파킨슨병, 헌팅턴병 등의 신경과적 질환으로 인해 인지기능이 영향을 받은 경우, 2) 약물 남용으로 인해 일시적으로 인지기능 저하가 있는 경우, 3) 의사소통에 어려움이 있어 평가 및 검사가 어려운 경우, 4) 신뢰할 수 있는 정보제공자(보호자)가 없는 경우 등으로 하였다.

본 연구는 의무 기록을 이용한 후향적 연구로 연구 대상자들에게 별도의 동의를 받지 않았으며 이를 포함한 모든 연구 과정에 대해서는 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 기관윤리심의위원회의 승인을 획득하였다(KC20RISI0396).

방 법

아밀로이드 베타 양성자 방사 단층 촬영(Amyloid β positron emission tomography, A β PET)

서울성모병원에서 해당기간 동안 A β PET을 시행한 환자는 총 468명이었다. 검사 장비는 Discovery PET/CT 710(GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) 혹은 Biograph TruePoint 40 PET/CT(Siemens Medical Solution USA, Knoxville, TN, USA)를 사용하였다. 방사능 추적자로는 18F-florbetaben과 18F-flutemetamol이 사용되었다. 연구 대상자는 뇌 영상 검사 90분 전에 방사능 추적자로서 약 8.0 mCi의 18F-florbetaben 혹은 5.0 mCi의 18F-flutemetamol을 주사하였으며 이후 20분 간의 양성자 방사 단층 촬영을 진행하였다.

A β PET의 결과 값은 핵의학과 전문의의 판독을 통해 얻어졌으며 최종 결과는 고유의 시각 척도를 이용하여 양성이거나 음성으로 이분화시켰다.

18F-florbetaben을 이용한 A β PET의 판독은 축상면 영상에서 회색 스케일을 이용하여 외측 측두엽, 전두엽, 후측대상피질과 췌기앞소엽, 두정엽의 4가지 관심 영역을 평가한다. 각 영역 별로, 외측 측두엽과 전두엽에서는 백질의 강한

흡수와 피질의 약한 흡수가 대비되어 형성되는 백질 패턴 (sulcal/gyral white matter pattern)이 관찰되지 않으면 양성 스캔으로 평가하고, 후측 대상피질과 췌기앞소엽에서는 뇌량 팽대(splenium) 근처에서의 약한 흡수 강도의 구멍이 관찰되지 않을 때, 그리고 두정엽에서는 양측 두정엽 사이의 중간선이 얇게 관찰될 때 양성 스캔으로 평가한다.¹¹⁾ 이러한 양성 스캔 값을 Regional Cortical Tracer Uptake 점수 측정 척도로 평가하고, 최종적으로 Brain Amyloid-Plaque Load(BAPL) 점수를 매겨서, BAPL 점수가 1이면 Aβ PET 음성 스캔, BAPL 점수가 2나 3이면 Aβ PET 양성 스캔으로 하였다.¹²⁾¹³⁾

18F-flutemetamol을 이용한 Aβ PET의 판독은 전두엽, 두정엽, 후측 대상피질과 췌기 앞 소엽, 선조체, 외측 측두엽과 같은 5가지 관심영역을 평가한다.¹⁴⁾ 이 5가지 영역에서 백질 흡수가 피크 강도(peak intensity)의 50~60% 이상으로 나타나거나, 감소 및 결여된 회색-백색질 대조가 있을 때 양성 스캔으로 해석하고,¹⁵⁾ 5가지 영역 중 한 영역 이상에서 양성 스캔일 때, 최종적으로 Aβ PET 양성 스캔, 그렇지 않으면 Aβ PET 음성 스캔으로 해석하였다.

ApoE 유전자형 검사(ApoE genotyping)

인지기능저하를 호소하는 대상자들은 모두 혈액검사를 통해서 ApoE 유전자형을 확인했고 알츠하이머병의 위험성을 높이는 ApoE4 대립유전자의 유무를 확인하였다.

임상적 평가 및 인지기능 평가

연구대상자들의 나이, 성별, 체질량지수(body mass index, BMI), 이완기혈압, 수축기혈압, 고혈압의 유무, 당뇨의 유무, 교육연수, 치매의 가족력을 조사하였다.

또한 연구대상자들의 인지기능에 대한 객관적인 평가를 위해 임상 및 연구 환경에서 치매의 선별도구로 사용되는 한국형 간이정신상태검사(Korean Mini Mental State Examination, MMSE)¹⁶⁾를 시행하였다. 또한 치매 증상의 중증도를 정량화 하기 위해 전반적 임상치매척도(Clinical Dementia Rating, CDR)와 임상치매척도 박스 총점(Clinical Dementia Rating-Sum of Box, CDR-SB)을 조사하였다.¹⁷⁾

통계 방법

SPSS version 24(IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였으며, Aβ PET의 양성률을 예측하기 위한 최적의 변수들을 찾고 양성률 예측 모델 확립을 위해 다변량 로지스틱 회귀 분석(multivariate logistic regression analysis)을 시행하였고, 전진 조건 선택법(forward conditional method)을 이용하여 모델에 맞는 변수들을 선택하였다.

종속변수는 Aβ PET 검사 상 양성소견[amyloid(+)]으로 하였으며 독립변수는 나이, 성별, BMI, 교육연수, MMSE, CDR, CDR-SB, ApoE4 유전자 유무(ApoE4 positivity), 이완기혈압, 수축기혈압, 치매의 가족력, 고혈압, 당뇨를 사용하였다.

Aβ PET 양성인 군과 음성인 군으로 나누어 두 군 간의 특성 차이를 분석하기 위해 범주형 변수(성별, ApoE4 유전자 유무, 치매의 가족력, 고혈압, 당뇨 등)는 카이 제곱 검정(chi-square test, χ^2 test)을 통해 분석하였고, 연속형 변수(나이, BMI, 교육연수, MMSE, CDR, CDR-SB, 이완기혈압, 수축기혈압)는 독립표본 T 검정(t-test)을 통해 분석하여 Aβ PET의 양성 유무 간의 단변수 변인 분석을 시행하였다.

모델에 맞는 변수들에 대해서 수신자 판단 특성 곡선 분석(receiver operating characteristic curve analysis, ROC curve analysis)을 시행하였고 수신자 판단 특성 곡선의 면적(area under curve, AUC)으로 Aβ PET 양성률을 예측하는 모델의 진단적 정확성을 정량화하였다. 통계적 유의성을 검정하기 위해 유의수준은 $p < 0.05$ 로 정하였다.

결 과

대상자의 인구학적 및 임상적 특성

연구에 참여한 모든 연구대상자의 수는 468명이며 표 1에 인구학적 및 임상적 정보를 제시하였다. 총 468명의 연구대상자 중, 경도인지장애(MCI)를 진단받은 환자는 52.1%($n = 244$), 알츠하이머병(AD)은 36.7%($n = 173$), 혈관성 치매(VaD)는 2.78%($n = 13$), 전두측두엽치매(FTD)는 1.92%($n = 9$), 루이소체치매(LBD)는 2.56%($n = 12$), 기타는 2.78%($n = 13$)였다. Aβ PET에서 음성이 나온 대상자는 49.6%($n = 232$), 양성인 대상자는 50.4%($n = 236$)였다.

Aβ PET 양성(76.0 ± 8.5)군은 Aβ PET 음성(74.4 ± 8.6)군에 비해 연령이 유의하게 높았다($p = 0.041$). Aβ PET 양성 [166 (70.3%)]군에서 Aβ PET 음성 [133 (57.3%)]군에 비해 여성의 비율이 높았고($p = 0.003$), BMI는 Aβ PET 음성(23.9 ± 3.5)군이 Aβ PET 양성(23.1 ± 3.1)군에 비해 높게 나타났다($p = 0.011$). ApoE4 유전자의 양성률은 Aβ PET 양성 [125(53.0%)]군에서 Aβ PET 음성 [39(16.8%)]군에 비해 유의하게 높게 나타났다($p < 0.001$).

본 연구에서는 교육연수, 이완기 혈압, 수축기 혈압, 치매의 가족력, 고혈압의 유무는 Aβ PET의 결과 양성률과 통계적으로 유의미한 관련성은 없었다.

대상자의 신경심리학적 특성

본 연구에서는 대상자들의 신경심리학적 특성을 한국형

간이정신상태검사(MMSE)와 전반적 임상치매평가 척도 점수(Global CDR), 임상치매척도 박스 총점(CDR-SB)을 조사하여 A β PET의 결과에 따라 비교하였다.

MMSE는 A β PET 양성(21.4 \pm 6.2)군에서 A β PET 음성(24.0 \pm 4.3)군에 비해 유의미하게 낮게 나타났다($p < 0.001$). Global CDR은 A β PET 양성(0.88 \pm 0.6)군에서 A β PET 음성(0.7 \pm 0.5)군에 비해 유의미하게 높게 나타났으며, CDR-SB 역시 A β PET 양성(4.4 \pm 4.0)군에서 A β PET 음성(3.3 \pm 3.1)군에 비해 유의미하게 높게 나타났다(표 1).

A β PET 양성률 예측 모델

본 연구에서는 인구학적 및 임상적 특징, 신경심리검사의 결과, 그리고 ApoE4 유전자 유무 등의 임상적인 지표를 통해 A β PET 양성을 예측할 수 있는 모델을 개발하고자 하였다.

총 468명의 전체 연구대상자들을 대상으로 한 양성률 예측 모델에는 나이, ApoE4 유전자의 유무, MMSE, 성별이 최종 모델에 선정되었고, 고령, ApoE4 유전자, 여성이 A β PET의 양성률을 예측했다. 해당 모델에서 양성률에 대한 고령의 오즈비(odds ratio)는 1.033, ApoE4 유전자의 오즈비는 6.001, MMSE의 오즈비는 0.900, 여성의 오즈비는 1.725였다(표 2).

해당 모델에 대한 AUC값은 0.296(그림 1A)으로 확인되었다.

한편, 경도인지장애(MCI)로 진단을 받은 환자들만을 대상으로 한 양성률 예측 모델에는 나이와 ApoE4 유전자의 유무가 A β PET의 양성률을 예측하는 최종 모델의 변수로 포함되었으며 고령, ApoE4 유전자가 A β PET의 양성률을 높였다. 해당 모델에서 양성률에 대한 고령의 오즈비는 1.052, ApoE4 유전자의 오즈비는 8.965였고(표 2), AUC값은 0.725(그림 1B)로 나타났다.

알츠하이머병(AD)으로 진단을 받은 환자들만을 대상으로 한 양성률 예측 모델에서는 ApoE4 유전자 유무, MMSE, 고혈압의 유무가 A β PET의 양성률을 예측하는 최종 모델의 변수로 포함되었고 ApoE4 유전자, 낮은 MMSE 점수, 고혈압을 진단받지 않은 것이 A β PET의 양성률을 높였다. 해당 모델에서 양성률에 대한 ApoE4 유전자의 오즈비는 10.763, MMSE의 오즈비는 0.875, 고혈압의 오즈비는 0.160이었고(표 2), AUC값은 0.681(그림 1C)이었다.

고찰

본 연구는 의무기록을 이용한 후향적 연구를 통해 A β

Table 1. Subject characteristics according to amyloid positivity

	Amyloid (-) n = 232	Amyloid (+) n = 236	T or χ^2	p-value
Age (year)	74.4 \pm 8.6	76.0 \pm 8.5	-2.05	0.041
Female, n (%)	133 (57.3)	166 (70.3)	8.59	0.003
Body mass index (kg/m ²)	23.9 \pm 3.5	23.1 \pm 3.1	2.55	0.011
Years of education (year)	11.4 \pm 5.0	10.6 \pm 5.2	1.61	0.108
MMSE	24.0 \pm 4.3	21.4 \pm 6.2	5.26	< 0.001
Global CDR	0.7 \pm 0.5	0.88 \pm 0.6	-2.78	0.005
CDR-SB	3.3 \pm 3.1	4.4 \pm 4.0	-3.22	0.001
ApoE4 positivity, n (%)	39 (16.8)	125 (53.0)	67.19	< 0.001
Diastolic BP (mm Hg)	73.6 \pm 11.4	73.4 \pm 11.1	0.17	0.868
Systolic BP (mm Hg)	126.9 \pm 16.8	135.5 \pm 93.5	-1.27	0.204
Family history of dementia, n (%)	45 (19.4)	56 (23.7)	0.29	0.618
History of hypertension, n (%)	103 (44.4)	99 (41.9)	0.51	0.476
History of DM	65 (28.0)	47 (19.9)	4.98	0.026
Diagnosis, n (%)			83.94	< 0.001
Subjective memory complaints (n = 4)	3	1		
MCI (n = 244)	148	96		
AD (n = 173)	42	131		
VaD (n = 13)	10	3		
FTD (n = 9)	9	0		
LBD (n = 12)	7	5		
Others (n = 13)	13	0		

MMSE : Mini-Mental Status Examination, CDR : Clinical Dementia Rating, CDR-SB : Clinical Dementia Rating-Sum of Box, ApoE4 : Apolipoprotein E4, BP : Blood pressure, DM : Diabetes mellitus, MCI : Mild neurocognitive impairment, AD : Alzheimer's disease, VaD : Vascular dementia, FTD : Frontotemporal dementia, LBD : Lewy body dementia

Table 2. The results of multivariate logistic regression analysis for the final prediction model for cerebral amyloid positivity of all subjects, MCI subjects, AD subjects

Predictive variable	Beta	Wald value	p-value	OR	95% CI
All subjects (n = 468)					
Age	0.032	5.243	0.022	1.033	1.005–1.061
ApoE4	1.792	46.659	< 0.001	6.001	3.589–10.035
MMSE	-0.105	19.727	< 0.001	0.900	0.859–0.943
Sex	0.545	5.210	0.022	1.725	1.080–2.754
MCI subjects (n = 244)					
Age	0.051	5.220	0.022	1.052	1.007–1.099
ApoE4	2.193	36.682	< 0.001	8.965	4.409–18.231
AD subjects (n = 173)					
ApoE4	2.376	12.221	< 0.001	10.763	2.840–40.783
MMSE	-0.133	6.484	0.011	0.875	0.790–0.970
Hypertension	-1.835	11.767	0.001	0.160	0.056–0.455

ApoE4 : Apolipoprotein E4, MMSE : Mini-Mental Status Examination, MCI : Mild neurocognitive impairment, AD : Alzheimer’s disease, CI : Confidence interval, OR : Odds ratio

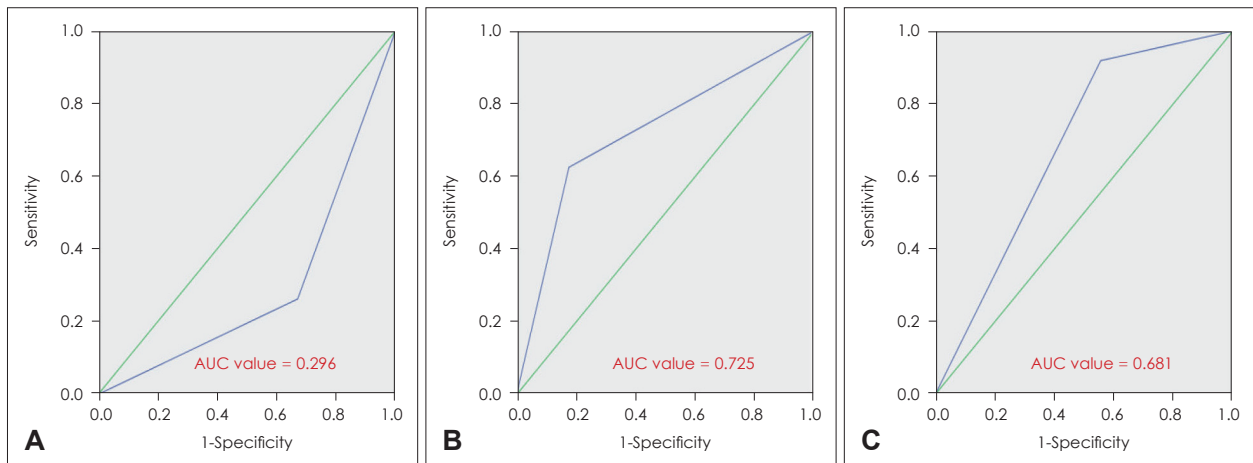


Fig. 1. ROC curve for final prediction model for amyloid positivity. (A) All subjects. (B) MCI subjects. (C) AD dementia subjects. MCI : Mild neurocognitive impairment, AD : Alzheimer’s disease, ROC : Receiver operating characteristic, AUC : Area under curve.

PET 검사를 진행한 환자들의 임상지표를 이용하여 Aβ PET의 양성률을 예측하는 모델을 만들고자 하였다. 본 연구에서 경도인지장애(MCI) 환자 군에서는 나이와 ApoE4 유전자의 유무가 Aβ PET의 양성률을 예측할 수 있는 요인으로 나왔으며, 알츠하이머병(AD) 환자 군에서는 ApoE4 유전자 유무, MMSE, 고혈압의 유무가 Aβ PET의 양성률을 예측할 수 있는 요인으로 나왔다.

경도인지장애(MCI) 환자군과 알츠하이머병(AD) 환자군으로 나눠 시행한 양성률 예측 모델에서의 AUC 값은 경도인지장애(MCI)는 0.725, 알츠하이머병(AD)은 0.681이었는데, 이는 해당 모델에 해당하는 임상 지표로 Aβ PET의 양성률을 각각 72.5%, 68.1%로 예측할 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 경도인지장애 환자가 고령이면서 ApoE4 유전자를 가질 경우에는 높은 확률로 Aβ PET 양성률이 나올 수 있으므로, 이를 참고하여 추가적인 검사 혹은 치료적 계획을 수립할 수

있다. 또한, 알츠하이머병(AD) 환자가 ApoE4 유전자를 가지고, 낮은 MMSE 점수를 가지고, 고혈압 병력이 없다면 Aβ PET 양성률이 나올 확률이 높으므로 이러한 예측 모델을 반영하여 진단적 혹은 치료적 계획을 세우는데 도움을 받을 수 있다. 이전 연구결과에서도 신경심리검사나 혈액학적 검사 등을 통해서 Aβ PET의 양성률을 비교적 높은 신뢰도로 예측하였으나 연구대상자를 정상군과 경도인지장애 환자군만을 대상으로 하거나,¹⁸⁾ 혹은 경도인지장애 환자군만을 대상으로 하거나,¹⁹⁾ 알츠하이머병(AD) 환자군을 위주로 하였다.²⁰⁾ 본 연구에서는 경도인지장애(MCI) 환자군과 알츠하이머병(AD) 환자군을 따로 분류하여 각각의 양성률 예측 모델을 만들었다는 점에서 그 의미가 있다.

본 연구결과에서 Aβ PET 양성군과 음성군을 비교하였을 때, 양성군이 더 연령이 높게 나왔는데 이는 일반적으로 정상적인 노화과정에서 연령 증가가 아밀로이드 침착에 중요한

영향을 끼치는 인자 중에 한 가지라는 과거 연구결과와 일치한다.²¹⁾²²⁾ 그러나 양성률 예측모델에서는 경도인지장애(MCI) 환자 군에서는 연령의 증가가 양성률의 증가에 영향을 미치지 않지만 알츠하이머병(AD) 환자 군에서는 유의하지는 않는 것으로 나타났다. 이는 알츠하이머병(AD)이 발병한 이후에는 인지기능저하 정도나 ApoE4 유전자 유무가 대뇌의 아밀로이드 단백질 침착여부와 관계가 있지만, 고령은 더 이상 대뇌의 아밀로이드 단백질 침착에 영향을 미치지 않을 수 있음을 설명해주며, 이러한 결과는 고령에서는 연령의 증가가 대뇌의 아밀로이드 단백질 침착이 관계가 작다는 기존의 연구결과와 일치한다.²³⁾

ApoE4 유전자의 빈도는 Aβ PET 양성군에서 음성군에 비해 유의미하게 높았으며, 경도인지장애(MCI) 환자군과 알츠하이머병(AD) 환자군 모두에서 높은 오즈비로 양성률을 예측할 수 있는 인자로 나타났다. 이는 Aβ PET과 cerebrospinal fluid의 Aβ level 측정을 통해 대뇌 피질 부위의 아밀로이드 침착 정도가 ApoE4 유전자의 유무와 연관이 있다는 과거 연구의 결과와 일치한다.⁸⁾²⁴⁾ 따라서 ApoE4 유전자를 가진 환자는 대뇌에 아밀로이드 단백질이 침착될 가능성이 높으며, 인지기능저하 유무에 관계없이 Aβ PET를 진행하여 조기에 알츠하이머병을 진단하고 대처하는 것이 필요할 수 있겠다.

신경심리검사에서는 Aβ PET 양성군이 음성군에 비해 MMSE 점수가 낮았고, CDR과 CDR-SB 값은 높게 나타났다. 이는 인지기능저하 환자군에서 Aβ PET 양성군이 Aβ PET 음성군에 비해 신경심리학적 검사에서 더 심한 기억력 저하 소견을 보인다는 이전의 연구 결과들과 일치한다.²⁵⁾²⁶⁾

한편, 알츠하이머병(AD) 환자군을 대상으로 한 양성률 예측모델에서는 고혈압 병력이 없을수록 Aβ PET의 양성률을 높이는 것으로 확인되었다. 이는 고혈압과 같은 혈관성 위험요인을 갖고 있는 알츠하이머병(AD) 환자를 대상으로 한 사후 뇌 부검 연구결과에서 알츠하이머병(AD) 특이 병리가 상대적으로 적은 것으로 확인된 과거의 연구 결과를 통해 이해할 수 있다.²⁷⁾ 즉, 고혈압과 같은 혈관성 위험요인을 가진 환자는 대뇌의 아밀로이드가 침착하는 병리가 아닌 다른 병리로 치매의 임상증상을 나타낼 수 있다고 해석할 수 있다. 만성적으로 고혈압을 앓은 환자들은 뇌의 용적이 더 작고, 뇌 예비능(brain reserve)이 적은 것으로 알려져 있다.²⁸⁻³²⁾

본 연구의 제한점으로는 첫째, 알츠하이머병(AD) 외에 다른 혈관성 치매나 루이소체 치매 등은 대상자 숫자가 적어 다른 병인을 갖는 치매에서 Aβ PET의 양성률을 예측하지 못한 점이 있다. 둘째, 임상현장에서 실제 환자들에게 시행한 데이터를 이용한 연구이므로, 알츠하이머병 가능성이 높은

환자들에게 임상가들이 Aβ PET을 더욱 많이 적용했을 가능성이 있다. 셋째, 신경심리검사에서 각 검사 항목(neuropsychological test battery)별로 Aβ PET 양성률에 미치는 영향을 고려하지 않고 전체 점수만을 이용하여 양성률을 예측한 점이 있다. 넷째, 연구대상자에게 두 가지 종류의 다른 Aβ PET을 적용하였으나 검사 기기와 상관 없이 최종 진단을 양성이나 음성으로 이원화 하였으며, 양성률 예측 모델에는 이를 고려하지 않은 점이 있다. 마지막으로, 알츠하이머병(AD)은 시간에 따라 진행되는 퇴행성 질환이므로 검사 시기 또한 중요한데 환자 선별 시 인지기능검사와 Aβ PET 검사 사이의 시간적 차이를 고려하지 못했다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 실제 임상에서 사용하는 임상적인 지표를 이용하여 Aβ PET 양성률을 예측할 수 있는 모델을 만들었으므로 그 유용성이 매우 높은 것에 의의가 있다. 이 연구를 통하여 경도인지장애(MCI)에서 임상지표를 통하여 Aβ PET 양성률을 예측하는 것이 가장 타당한 것으로 밝혀졌고, 경도인지장애(MCI) 환자 중에서 고령이면서 ApoE4 유전자를 하나라도 가지고 있는 경우에는 대뇌의 아밀로이드 병리가 진행될 가능성이 높다고 볼 수 있겠다. 또한 과거에 시행된 알츠하이머병(AD)이나 인지기능저하 환자를 대상으로 Aβ PET의 양성률을 예측한 외국의 연구결과⁶⁾¹⁸⁾와 국내 연구결과⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾와 유사한 결과를 도출해 내었으며, 무엇보다 비교적 많은 수의 한국인을 대상으로 단일 기관에서 일관된 방법으로 시행되었다는 것이 강점이다.

이 연구는 여러 가지 한계점이 있으나, 임상 현장에서 흔히 수집하는 인구학적, 임상적 정보들을 통해 도출한 모델이므로, 임상가들이 인지기능저하 환자들에게 대뇌 아밀로이드 침착을 예측할 수 있는 스크리닝 도구로 적용해볼 수 있을 것을 기대한다. 추후 이 연구의 한계점을 극복하여 더욱 정확한 예측 모델을 만드는 것이 필요하다.

중심 단어: 아밀로이드·알츠하이머병·경도인지장애·아포지 단백질 E.

Acknowledgments

None.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Soo Hyun Joo, Young Jae Chun. Data curation: Soo Hyun Joo, Young Jae Chun. Formal analysis: Soo Hyun Joo, Young Jae Chun. Investigation: Soo Hyun Joo, Young Jae Chun. Methodology: Soo Hyun Joo, Young Jae Chun. Project administration: Soo Hyun Joo, Young Jae Chun. Resources: Soo Hyun Joo, Young Jae Chun. Supervision: Soo Hyun Joo. Writing—original draft: Young Jae Chun. Writ-

ing—review & editing: Soo Hyun Joo, Young Jae Chun.

ORCID iDs

Young Jae Chun <https://orcid.org/0000-0002-2864-1163>
 Soo Hyun Joo <https://orcid.org/0000-0003-1390-3623>

REFERENCES

- 1) **Alzheimer’s Association.** 2013 Alzheimer’s disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2013;9:208-245.
- 2) **Lee JS, Kang MJ, Nam HJ, Kim YJ, Lee OJ, Kim KW.** Korean Dementia Observatory 2019. Seoul: National Institute of Dementia; 2020.
- 3) **Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, 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.
- 4) **Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W.** Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:266-273.
- 5) **Ossenkoppele R, Prins ND, Pijnenburg YAL, Lemstra AW, van der Flier WM, Adriaanse SF, et al.** Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimers Dement* 2013;9:414-421.
- 6) **Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BNM, et al.** Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313:1939-1949.
- 7) **Jeon SY, Byun MS, Yi D, Lee JH, Choe YM, Kim HJ, et al.** Distinct clinical characteristics depending on cerebral amyloid positivity in patients with Alzheimer disease dementia. *J Korean Geriatr Psychiatry* 2016;20:68-74.
- 8) **Risacher SL, Kim S, Shen L, Nho K, Foroud T, Green RC, et al.** The role of apolipoprotein E (APOE) genotype in early mild cognitive impairment (E-MCI). *Front Aging Neurosci* 2013;5:11.
- 9) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association;2013. p.585-589.
- 10) **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.
- 11) **Kang DW, Lim HK.** Current knowledge and clinical application of brain imaging in Alzheimer’s disease. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2018;57:12-22.
- 12) **Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al.** Cerebral amyloid-β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer’s disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol* 2011;10:424-435.
- 13) **Kim HJ, Cho H, Werring DJ, Jang YK, Kim YJ, Lee JS, et al.** 18F-AV-1451 PET imaging in three patients with probable cerebral amyloid angiopathy. *J Alzheimers Dis* 2017;57:711-716.
- 14) **Farrar G.** Regional visual read inspection of [18F] flutemetamol brain images from end-of-life and amnesic MCI subjects. *J Nucl Med* 2017;58 Suppl 1:1250.
- 15) **Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Bonfill Cosp X, Flicker L.** 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer’s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst*

- Rev 2017;11:CD012216.
- 16) **Kang Y, Na DL, Hahn S.** A validity study on the Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:300-308.
- 17) **Choi SH, Na DL, Lee BH, Hahn DS, Jeong JH, Yoon SJ, et al.** Estimating the Validity of the Korean Version of Expanded Clinical Dementia Rating (CDR) Scale. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:585-591.
- 18) **Haghighi M, Smith A, Morgan D, Small B, Huang S.** Identifying cost-effective predictive rules of amyloid-β level by integrating neuropsychological tests and plasma-based markers. *J Alzheimers Dis* 2015;43:1261-1270.
- 19) **Kim SE, Woo S, Kim SW, Chin J, Kim HJ, Lee BI, et al.** A nomogram for predicting amyloid PET positivity in amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2018;66:681-691.
- 20) **Lee JH, Byun MS, Yi D, Sohn BK, Jeon SY, Lee Y, et al.** Prediction of cerebral amyloid with common information obtained from memory clinic practice. *Front Aging Neurosci* 2018;10:309.
- 21) **Mielke MM, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Lowe VJ, Roberts RO, et al.** Indicators of amyloid burden in a population-based study of cognitively normal elderly. *Neurology* 2012;79:1570-1577.
- 22) **Chételat G, La Joie R, Villain N, Perrotin A, de La Sayette V, Eustache F, et al.** Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer’s disease. *Neuroimage Clin* 2013;2:356-365.
- 23) **Bischof GN, Rodrigue KM, Kennedy KM, Devous MD, Park DC.** Amyloid deposition in younger adults is linked to episodic memory performance. *Neurology* 2016;87:2562-2566.
- 24) **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;86:1377-1385.
- 25) **Tomadesso C, de La Sayette V, de Flores R, Bourgeat P, Villemagne VL, Egret S, et al.** Neuropsychology and neuroimaging profiles of amyloid-positive versus amyloid-negative amnesic mild cognitive impairment patients. *Alzheimers Dement (Amst)* 2018;10:269-277.
- 26) **Wolk DA, Price JC, Saxton JA, Snitz BE, James JA, Lopez OL, et al.** Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol* 2009;65:557-568.
- 27) **Schneider JA.** High blood pressure and microinfarcts: a link between vascular risk factors, dementia, and clinical Alzheimer’s disease. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2146-2147.
- 28) **Wiseman RM, Saxby BK, Burton EJ, Barber R, Ford GA, O’Brien JT.** Hippocampal atrophy, whole brain volume, and white matter lesions in older hypertensive subjects. *Neurology* 2004;63:1892-1897.
- 29) **Glodzik L, Mosconi L, Tsui W, de Santi S, Zinkowski R, Pirraglia E, et al.** Alzheimer’s disease markers, hypertension, and gray matter damage in normal elderly. *Neurobiol Aging* 2012;33:1215-1227.
- 30) **Beauchet O, Celle S, Roche F, Bartha R, Montero-Odasso M, Allali G, et al.** Blood pressure levels and brain volume reduction: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:1502-1516.
- 31) **Power MC, Schneider AL, Wruck L, Griswold M, Coker LH, Alonso A, et al.** Life-course blood pressure in relation to brain volumes. *Alzheimers Dement* 2016;12:890-899.
- 32) **Vemuri P, Knopman DS, Lesnick TG, Przybelski SA, Mielke MM, Graff-Radford J, et al.** Evaluation of amyloid protective factors and Alzheimer disease neurodegeneration protective factors in elderly individuals. *JAMA Neurol* 2017;74:718-726.