

1

아밀로이드 PET 검사 양성률 예측모델의 필요성

□ 환자 진료 측면

아밀로이드 PET 검사는 경도인지장애 환자가 향후에 치매로 전환될 위험을 예측하는데 유용하게 이용된다. 연구에 따르면 아밀로이드 PET 양성인 환자는 음성인 환자에 비해 3년 안에 치매로 전환될 위험도가 3.7배 더 높다 (BS Ye et al. Scientific report 2018). 따라서 아밀로이드 PET 검사는 임상에서 의료진이 경도인지장애 환자의 예후를 예측하고 관리할 수 있도록 하는데 중요하다. 그러나 고비용으로 인해 치매가 발병되지 않은 환자에게 권하기 어렵고, 현재 일부병원에서만 제한적으로 시행되고 있다. 따라서 미리 아밀로이드 양성률을 예측할 수 있는 모델이 필요하고, 이는 고비용의 검사비 지출을 줄일 수 있다.

□ 임상 연구 측면

최근에는 아밀로이드를 표적으로 하는 약물이 개발되어 임상시험에 들어가나 대부분은 실패하고 있다. 대상자가 해당 연구에 적합한지 여러 검사를 수행하여 사전에 평가하는 것을 스크리닝이라고 하는데, 스크리닝 실패율이 높기 때문이다. 즉, 경도인지장애 환자 중에서 아밀로이드 양성률이 실제로 40~60% 밖에 되지 않아, 스크리닝 과정에서 등록되지 못한 탈락자 수가 많은 것이 임상시험 실패의 원인으로 꼽히고 있다 (B Tomislav et al, J Clin Stud, 2016, AS Fleisher, Arch Neurol, 2011, R Laforce Jr et al. Alzheimers Res Ther, 2011). 아밀로이드 양성인 경도인지장애 환자를 선별하는 것이 임상시험 등록에서 중요한 부분으로 여겨지고, 따라서 아밀로이드 PET 검사의 양성률을 예측하는 것이 임상시험에서도 중요하다.

2

치매 임상연구 인프라구축 학술연구용역 사업
과제명: 치매환자코호트 기반 융합 DB 및 파일럿 플랫폼 구축

□ 개요

- 연구목표: 산발적으로 수집·관리되고 있는 치매관련 각종 임상 추적 데이터를 통합하여 축적하고 공유할 수 있는 공공 데이터 플랫폼을 구축하고 시범 운영
- 참여기관: 삼성서울병원(주관연구기관) 및 다기관 데이터 공동구축 연구
- 수행기간: 2018년 7월~2020년 11월

□ (연구내용) 치매 임상연구 융합DB 및 공유, 분석 플랫폼 구축 및 운영

- (기획) 다양한 구조의 데이터로 구성된 임상 연구데이터 특징을 고려하여 응용분야별 연구데이터 수집 및 연계·활용체계 구축
 - 치매연구데이터 통합·연계
 - 임상연구정보 (코호트 등 임상연구로부터 수집된 임상, 역학정보, 뇌영상 정보), 임상기초연구 데이터(오믹스, 유전체 등)
 - 기 구축된 코호트 분석 및 활용
- (플랫폼구축) 치매 임상연구 허브스테이션 구축
 - 치매 연구데이터 수집 및 DB 구축
 - 임상연구 융합대상 DB: 고위험군(뇌졸중 등)과 치매환자의 장기추적 조사 (뇌영상, 임상·역학 정보, 바이오마커, 빅데이터 등) 및 분석 데이터
 - ('18년~ '20년) 인체자원 기탁 (300명), 임상정보등록 (1,200명 이상)
 - ※ 임상연구정보(신경심리검사, 혈액, MRI, PET, 뇌조직, 기초연구데이터)
 - 수집 데이터 연계시스템 구축
 - 임상정보 통합·연계를 위한 표준화 방법 개발 (예, 뇌영상, 신경심리검사 등)

3

논문요약

□ 게재학술지 : Journal of Alzheimer's Disease. 2018;66(2):681-691

게재일 : 2018년 10월 30일

□ 논문제목 :

(국문) 기억성 경도인지장애 환자의 아밀로이드 PET 양성률 예측
노모그램

(영문) A Nomogram for Predicting Amyloid PET Positivity in
Amnesic Mild Cognitive Impairment

□ 연구목적: 경도인지장애 환자에서 아밀로이드 PET 검사 양성률과 관련된 환자의 임상적 특징과 신경심리검사 결과를 확인하고, 이를 이용하여 쉽고 간단하게 아밀로이드 PET 검사 양성률을 개인별 예측할 수 있는 노모그램 개발

□ 연구방법

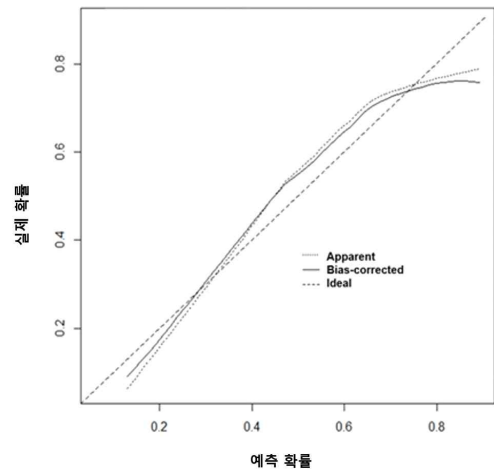
- 전국 5개 병원(삼성서울병원, 가천길병원, 세브란스병원, 경희대 병원, 동아대병원)의 경도인지장애 환자 523명의 데이터를 분석하였다. 그 중 삼성서울병원 237명의 데이터는 노모그램 개발에 적용하였고, 나머지 286명의 환자 데이터는 검증용 데이터로 적용하였다.
- 삼성서울병원에 내원한 237명의 기억성 경도인지장애 환자들에서, 임상적 특징 및 신경심리결과로 로지스틱 다중회귀분석을 시행하였고, 아밀로이드 PET 양성률과 연관성이 있는 변수들을 확인하였다.
- 세 가지 변수의 아밀로이드 PET 양성 위험도를 각각 구하고 위험도에 따른 점수를 산출하였다. 산출된 아밀로이드 PET 검사 양성 위험 지수로 최종값을 계산하여 아밀로이드 PET 검사 양성 확률을 얻을 수 있었다. 이 확률은 경도인지장애 환자가 아밀로이드 PET 검사를 했을

때 양성으로 나올 가능성을 의미한다.

- 예측모델의 타당도를 검증하기 위해 '판별력'(예측 정확도)과 '일치도'(예측 확률과 실제 확률간의 일치도)'를 분석하였고, 분석을 위해 5개 병원(가천길병원, 세브란스병원, 경희대병원, 동아대병원, 삼성병원)의 기억성 정도인지장애 환자 286명의 환자 데이터를 검증용 데이터로 적용하였다.

□ 주요결과

- 아밀로이드 PET 양성과 관련있는 다음 변수 세 가지를 확인 하였다.
 - 1) 임상 치매 척도 영역 합산점수(CDR-SOB)
 - 2) *APOE ε4* 대립유전자 유무
 - 3) 기억장애의 양상 (시각기억 단독손상, 언어기억 단독손상, 시각 및 언어 기억 손상)
- CDR-SOB 점수가 높을수록 1.5배, *APOE ε4* 대립유전자를 보유할 경우 4.1배, 언어기억력과 시각기억력이 같이 저하된 경우 시각기억력만 저하될 때에 비해 3.3배의 양성 위험도를 보였다. 위험도를 토대로 각 변수별 점수를 부여하였고, 총점으로 아밀로이드 PET 양성률을 구할 수 있도록 노모그램을 개발하였다. 이는 아밀로이드 PET 검사 양성 확률을 79%의 정확도로 예측하였다.
- 검증용 데이터에 본 노모그램을 적용한 결과 74%의 정확도로 아밀로이드 PET 검사 양성을 예측하였다. 일치도는 우측의 그래프와 같이, 예측 확률과 실제 확률을 나타내는 그래프의 기울기가 45도로 높은 일치도를 보였다.



4

경도인지장애에서 아밀로이드 바이오마커 (아밀로이드 PET, 뇌척수액) 양성 예측 관련 연구결과 사례

□ 경도인지장애에서 아밀로이드 바이오마커 양성 예측 연구결과 사례

국가	미국	호주	미국
대상자 수 (경도인지장애)	209명	41명	250명
진단도구	Amyloid PET, CSF Aβ	Amyloid PET	CSF Aβ
아밀로이드 바이오마커 양성 연관 인자들	APOE ε4 양성	story recall (신경심리검사의 기억항목)	30-min delayed recall (신경심리검사의 기억항목)
발표저널	Front Aging Neurosci ¹⁾	J Alzheimers Dis ²⁾	J Alzheimers Dis ³⁾
년도	2013	2013	2015

1) Risacher SL, Kim S, Shen L, et al. The role of apolipoprotein E (APOE) genotype in early mild cognitive impairment (E-MCI). *Frontiers in aging neuroscience* 2013;5:11.

2) Bahar-Fuchs A, Villemagne V, Ong K, et al. Prediction of amyloid-beta pathology in amnesic mild cognitive impairment with neuropsychological tests. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2013;33:451-462.

3) Kandell BM, Avants BB, Gee JC, Arnold SE, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Neuropsychological Testing Predicts Cerebrospinal Fluid Amyloid-beta in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2015;46:901-912.

5

신경심리검사

□ 신경심리검사

- 인간의 지적 인지 능력과 행동 양상을 광범위하게 평가하는 과정으로 치매의 조기진단 뿐만 아니라 손상된 영역을 통해 원인적 진단에 도움을 줄 수 있음
- 복잡한 장비 없이 정해진 양식에 따른 설문지와 숙련된 검사자와의 면담에서 질의 문답을 통해 평가하게 되며 종류에 따라 20분~1시간 정도의 시간이 소요
- 검사항목
 - 인지기능 평가 : 기억장애, 언어장애, 시공간능력, 계산능력, 전두엽 집행기능
 - 일상생활 능력 평가 : 인지기능의 저하로 인한 일상생활 능력의 문제를 평가
 - 이상행동에 대한 평가 : 우울증 등의 정서적 변화, 망상 환각, 공격성 등을 평가

□ 서울신경심리검사 (Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)

- 치매와 경도인지장애에 대한 평가를 목적으로 개발된 종합적인 신경심리검사집으로 인지기능 전반에 대한 다양한 소검사들로 구성
- 검사항목
 - 1) K-MMSE (Korean-Mini Mental State Examination) : 한국판 간이 정신상태
 - 2) CDR (Clinical Dementia Rating) : 치매척도검사
 - 3) SVLT (Seoul Verbal Learning Test) : 언어기억검사, 회상테스
 - 4) RCFT (Ray Complex Figure Test) : 이미지 기억테스트
 - 5) K-CWST (Korean-Color Word Stroop Test) : 한국판 색 단어 스트룹 검사
 - 6) COWAT (Controlled Oral Word Association Test) : 통제단어연상 검사
 - 7) K-BNT(Korean-Boston Naming Test) : 한국형 보스톤 이름대기 검사
 - 8) GDS(Geriatric Depression Scale) : 우울증 척도검사
 - 9) Barthel-ADL(Activities of Daily Living) : 일상생활 동작 평가

□ CDR (Clinical Dementia Rating) : 임상치매평가척도

- 검사 결과에 따라 0~5점으로 나누어 판단하며 점수가 높을수록 증세가 심각한 것을 의미함
- 이 점수를 기준으로 경증부터 중증, 말기까지 치매 환자를 분류하여, 치료 방법부터 보험, 복지 등이 결정됨
- 임상치매평가척도

점수	증상	
0	정상	경미한 건망증
0.5	불확실	지속적인 경미한 건망증
1	경도	최근 사건에 대한 기억장애로 일상 생활에 지장
2	중증도	새로운 기억을 금방 소실하고 숙련된 기억만 유지
3	중증	단편적 기억만 보유, 문제 해결이나 판단 불가
4	심각	단편적 기억마저 상실, 자신의 이름에만 가끔 반응
5	말기	의미 있는 기억력이 없음, 자신을 의식하지 못함

□ 치매 검사 단계

1. 선별검사 : 기초상담 및 선별검사 시행(MMSE 도구 사용)
2. 정밀검사 : 신경심리검사(SNSB 또는 CERAD-K)를 통해 치매 중증도 분류
3. 원인 확진검사 : 치매원인을 알기 위한 혈액검사, 뇌MRI, CT, 아밀로이드 PET 등의 검사