

경도인지장애

오응석 이애영

충남대학교 의과대학 충남대학교병원 신경과

Mild Cognitive Impairment

Eungseok Oh, MD, PhD, Ae Young Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Mild cognitive impairment (MCI) is an intermediate cognitive state between normal aging and dementia. It has disparate features in activities of daily life which is interfered notably in dementia. Recently, there have been consistent reports of MCI which is predementia, however significant controversy exist. In this review, we make out the diagnostic criteria, classification, risk factor, prevalence, diagnostic test including neuroimaging and biomarkers, management, and prognosis of MCI. This review will cover current knowledge and future directions on MCI.

J Korean Neurol Assoc 34(3):167-175, 2016

Key Words: Mild cognitive impairment, Dementia, Biomarkers, Management

서 론

연구대상이나 평가방법에 따라 차이가 있지만 65세 이상에서 주관적 기억장애(subjective memory complaints)의 빈도는 25-50% 정도이며¹ 나이가 많아질수록 증가하여 65-74세에는 43%이지만 85세가 되면 88%까지 증가한다.² 9,148명을 대상으로 주관적 기억 장애 빈도에 대한 메타분석 결과 정상인은 17%, 치매환자는 43%, 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)환자는 38%가 주관적 기억장애가 있다고 하였다.³

노인을 대상으로 주관적 기억장애와 치매발생 사이의 연관성을 분석한 종적연구에서 기억장애를 호소한 환자가 향후 치매 위험이 3-5배 높았다.^{4,6} 기억력 저하에 대한 주관적인 인식이 진단과 예후에 중요하며 실제로 경도인지장애 진단기준에 환자 또는 신뢰할

만한 정보제공자가 환자의 기억력이 감퇴하였다는 것을 확인해야 한다는 항목이 포함되어 있다. 그러나 경도인지장애에서 자신의 기억력 저하에 대한 인식정도는 매우 다양하며 기억장애 인식정도와 치매발생위험에 대한 상관관계도 아직 밝혀지지 않았다.⁷

경도인지장애에 대한 개념과 진단기준을 정리하고 향후 연구 방향에 대하여 알아보려고 한다.

본 론

1. 용어와 진단기준

노화에 따른 인지기능 감퇴에 ‘양성노인건망증(benign senescent forgetfulness)’, ‘노화에 의한 기억저하(age-associated memory impairment)’, ‘노화에 의한 인지기능저하(age-associated cognitive decline)’, ‘인지저하는 있지만 치매는 아닌 상태(cognitive impairment-no dementia, CIND)’ 같은 용어를 사용하여 왔다. 이 용어는 정상 노화과정에 수반되는 기억기능 저하부터 치매전단계에 해당하는 인지장애까지 포함하는 포괄적인 개념이다. 이런 용어는 노화 또는 노인의 인지기능 변화에 국한하여 사용하지만 최근

Received February 28, 2015 Revised April 20, 2015

Accepted April 20, 2015

Address for correspondence: Ae Young Lee, MD
Department of Neurology, Chungnam National University Hospital,
Chungnam National University School of Medicine,
282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7807 Fax: +82-42-252-8654
E-mail: aelee@cnu.ac.kr

DSM-5에서 제시한 신경인지장애(neurocognitive disorder, NCD)은 모든 연령에서 다양한 원인에 의해 발생한 후천적인 인지저하를 의미한다.⁸ 신경인지장애는 인지장애 정도에 따라, 독립적인 일상생활능력에 지장이 있고 치매 개념을 포함하고 있는 중증신경인지장애(major NCD)과 예전보다 노력과 보완이 더 많이 필요하지만 아직 독립생활이 가능한 경증신경인지장애(mild NCD)로 분류하며 경증신경인지장애는 전형적인 경도인지장애의 개념과 같다.

경도인지장애는 정상과 치매를 연결하는 인지기능 연장선에서 중간 단계에 해당하며(Fig. 1) 기본개념은 ‘인지기능 감퇴가 예상보다 심하지만 치매라고 할 정도는 아닌 상태’이다. 경도인지장애와 치매의 구분은 인지기능 저하가 기능적인 장애를 초래할 정도로 심한 지에 따라 결정된다. 그러나 경도인지장애 진단이 어려운 이유는 경도인지장애를 인지장애가 가장 심한 상태인 치매와도 구분해야 하지만 가장 경미한 상태인 정상 노화에 의한 기능감퇴와도 감별이 필요하기 때문이며 더 중요한 이유는 치매와 감별에 가장 핵심적인 요소인 기능장애에 대한 확실한 기준이 없기 때문이다.

경도인지장애는 치매로 진행할 가능성이 상대적으로 높고 경도인지장애 연구를 통해 치매 발생 전단계에서 치매발병기전에 대한 통찰력을 제공할 수 있다는 점에서 임상적으로 중요하다. 65세 이상 정상인에서 치매발생이 1-2%인 반면 경도인지장애는 10-15%에서 치매가 생기고 6년 장기 추적한 결과 80%가 치매로 진행하였다.⁹ 경도인지장애로 진단받을 때는 일상생활능력(activity of daily living, ADL)이나 도구일상생활능력(instrumental ADL, iADL)에 장애가 없는 수준의 인지저하가 있지만 진행은 정상 노인과 경증 알츠하이머병 환자의 중간에 해당하는 속도로 기능감퇴가 진행된다.¹⁰

경도인지장애를 ‘알츠하이머병(Alzheimer’s disease, AD) 위험

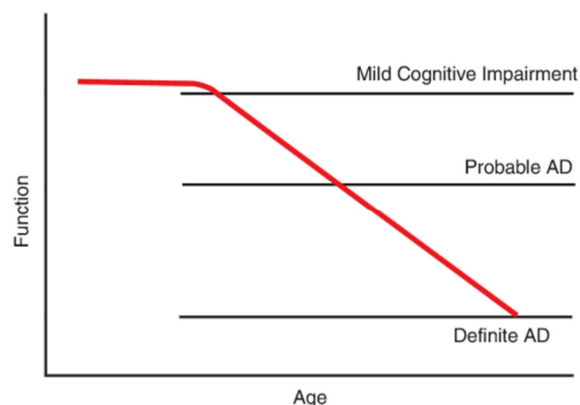


Figure 1. Hypothetical cognitive change in function as an individual develops Alzheimer’s disease.¹⁰

인자 또는 위험상태’로 여기는 경우도 있지만 초기 알츠하이머병과 다르지 않다는 주장도 있어서 개념에 대한 논란이 있는 상태이다. 인지기능은 저하되었지만 일상생활능력에 지장이 없어서 아직 치매로 진단할 수 없는 상태를 ‘알츠하이머병 전단계(prodromal AD or predementia AD)’라고도 하며¹¹ DSM-5에서는 여러 기저 질환에 의한 인지기능 저하 중 경증신경인지장애(mild NCD)이라고 하였다.¹² 기억장애에 초점을 맞추었던 기존 진단기준에서¹³ 일반적인 인지장애로 진단기준을 수정하였다.¹⁴ 경도인지장애에서 기능적인 독립성(ADLs and iADLs)과 사회적 또는 직업적인 기능에 심각한 손상이 없어야 한다는 점을 강조하지만 식사하기나 옷입기와 같은 기본 일상생활능력과 달리 은행업무나 복잡한 금전 관리 같은 고난도 활동은 손상이 나타날 수 있으므로 일상생활능력의 난이도에 따른 평가기준이 정립되어야 한다.¹⁵

2011년에 National Institute on Aging-Alzheimer’s Association (NIA-AA) workgroup이 알츠하이머병으로 인한 경도인지장애(MCI due to Alzheimer disease) 진단지침을 재정립하였고¹⁶ 2012년에는 Movement Disorders Society에서 파킨슨병 경도인지장애(MCI due to Parkinson disease) 진단기준을 제시하였다.¹⁷ 경도인지장애, CIND, 그리고 치매 진단기준 비교는 표와 같다(Table 1).

2. 분류

경도인지장애는 임상양상과 원인이 매우 다양하여 이질적인 질환이다. 기억장애 유무에 따라 기억상실형(amnestic MCI)과 비기억상실형(non-amnestic)으로 분류하며 손상된 영역의 수에 따라

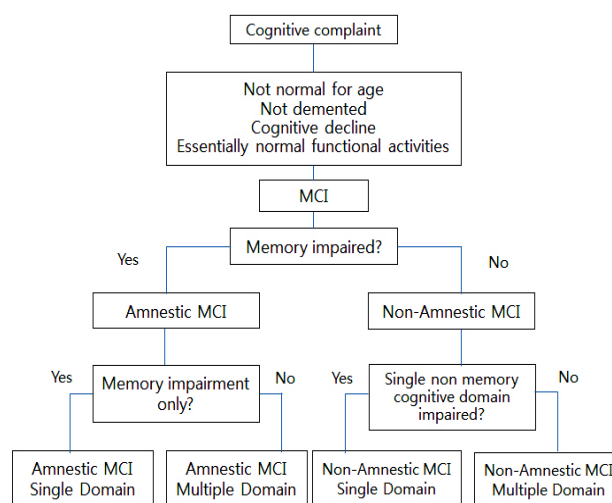


Figure 2. Flowchart showing pathway for diagnosis and subtypes of mild cognitive impairment.¹⁰

Table 1. Diagnostic criteria for MCI, MCI due to AD, MCI due to PD, CIND, and dementia**Mild cognitive impairment**

- Concern regarding a change in cognition from the patient, knowledgeable informant, or from a skilled clinician observing the patient
- Objective evidence of impairment (from cognitive testing) in 1 or more cognitive domains including memory, executive function, attention, language, or visuospatial skills
- Preservation of independence in functional abilities (although individuals may be less efficient and make more errors at performing activities of daily living and instrumental activities of daily living than in the past)
- No evidence of a significant impairment in social or occupational functioning (ie, not demented)

Clinical characteristics suggestive that MCI is due to Alzheimer disease

- Memory impairment present
- Lack of parkinsonism including visual hallucinations and rapid eye movement sleep abnormalities, suggestive of dementia with Lewy bodies
- Lack of vascular risk factors and/or the presence of extensive cerebrovascular disease on structural brain imaging, suggestive of vascular cognitive impairment
- Lack of prominent behavioral or language disorders early in the course of disease, suggestive of frontotemporal lobar degeneration
- Lack of very rapid cognitive decline that occurs over weeks or months, suggestive of prion disease, neoplasm, or metabolic disorders.

Clinical characteristics suggestive that MCI is due to Parkinson's disease*Inclusion criteria*

- Diagnosis of PD
- Cognitive decline, in context of established PD, reported by patient/carer/treating physician
- Cognitive deficits on either formal neuropsychological testing or a scale global cognitive abilities
- Cognitive deficits not severe enough to interfere with functional independence, although subtle impairments may be present

Exclusion criteria

- PDD
- Other primary explanation for cognitive impairment (e.g. stroke, major depression, delirium)
- Other PD-associated comorbid conditions (e.g. motor impairment, severe anxiety, psychosis) that may significantly influence cognitive testing

Specific guidelines for PD-MCI level I and level II categories

- Level I (abbreviated assessment)
 - Impairment on a scale of global cognitive abilities validated for use in PD (MoCA, SCOPA-COG, PD CRS, MDRS)^a or
 - Impairment on at least two tests, when a limited battery of neuropsychological tests is performed
- Level II (comprehensive assessment)
 - Neuropsychological testing that includes two tests within each of the five cognitive domains (*attention and working memory, executive, language, memory and visuospatial*)
 - Impairment on ≥ 2 neuropsychological tests (either two impaired tests in one cognitive domain or one impaired test in two different cognitive domains)
 - Impairment on neuropsychological tests may be demonstrated by:
 - Performance $\sim 1-2$ SDs below appropriate norms or
 - Significant decline demonstrated on serial cognitive testing or
 - Significant decline from estimated premorbid levels

Cognitive impairment, no dementia¹⁸

- Participant or informant-reported significant decline in cognition or function
- Physician-detected significant impairment in cognition
- Cognitive test score (s) at least 1.5SD below the mean of published norms
- Absence of dementia

Dementia¹⁹

- The presence of an acquired impairment in memory, associated with impairment in one or more cognitive domains, including: executive function (e.g., abstract thinking, reasoning, judgment), language (expressive or receptive), praxis (learned motor sequences), gnosis (ability to recognize objects, faces, or other sensory information)
- Impairments in cognition must be severe enough to interfere with work, usual social activities or relationships with others.

MCI; Mild cognitive impairment, AD; Alzheimer disease, PD; Parkinson's disease, CIND; Cognitive impairment no dementia.

다시 단일영역과 다영역으로 나눈다(Fig. 2).¹⁶ 기억상실형 경도인지장애는 알츠하이머병으로 진행할 가능성이 높고 비기억상실형 경도인지장애는 레비소체치매나 전두측두엽변성 같은 비알츠하이머치매로 진행할 가능성이 높다.

경도인지장애를 초기경도인지장애(early MCI, EMCI), 후기경도인지장애(late MCI, LMCI), 주관적 기억장애(subjective memory impairment, SMI)로 세분하기도 한다.²⁰ LMCI는 표준화된 인지능력검사 결과가 연령, 성별, 교육수준을 맞춘 정상 평균보다 1.5

SD 미만이라는 기존 경도인지장애 진단기준에 해당하는 경우이며, EMCI는 표준화된 인지기능검사 결과가 정상 평균의 1.0-1.5 SD사이에 해당하는 경우이다. 인지기능검사는 정상이지만 주관적으로 기억장애를 호소하는 SMI는 기억장애 호소가 없는 사람에 비하여 AD발병 위험이 2배 높으며 SMI<EMCI<LMCI순서로 치매로 진행할 가능성이 높아서 경도인지장애처럼 주관적 기억장애도 AD발생 고위험군이라는 주장도 있다.²⁰

신경심리검사 결과에 따라 경도인지장애를 기억상실형(amnestic type), 수행기능장애형(dysexecutive type), 기억장애와 언어기능장애가 같이 있는 혼합형(mixed type)으로 분류하기도 한다.²¹

3. 역학 특징과 위험인자

경도인지장애 발병률은 대략 인구 1,000명 중 5.1-168명으로 연구마다 차이가 큰 편이며, 그 중에서 기억상실형 경도인지장애는 인구 1,000명 중 10-14명 정도 발생한다.²² 유병률도 진단기준과 연구대상에 따라 차이가 있지만 65세 이상에서 경도인지장애 유병률은 10-20% 정도이다.^{23,24} 나이가 많거나 남자에서 경도인지장애 유병률이 더 높는데 여자에 비해 호전될 가능성도 더 높다. 그 밖에 학력이 낮거나 고혈압과 당뇨병 같은 혈관위험인자가 있는 경우, 아포지단백질 e4유전자형, 비타민 D결핍, 수면호흡장애(sleep-disordered breathing)가 있으면 더 높았다.²⁴⁻²⁶ 경도인지장애가 치매로 진행할 위험성이 높은 경우는 다음과 같다;

- 경도인지장애 진단받을 때 기능장애가 심하거나 인지기능 평가점수가 낮은 경우²⁷
- 신경정신적 문제행동이 있는 경우²⁸
- 뇌자기공명영상에서 해마 또는 내측두엽 위축과 같은 뇌용적 변화가 있는 경우²⁹
- 뇌자기공명분광법(brain magnetic resonance spectroscopy)에서 N-acetyl aspartate (NAA)/creatine (Cr) 이상이 있는 경우²⁹

경도인지장애 위험인자와 보호인자를 정리하면 표2와 같다 (Table 2).

경도인지장애 환자의 20%는 시간이 경과하면서 호전되기도 하지만 완전히 정상으로 회복되는 것을 의미하지는 않으며 호전되는 사람도 경도인지장애가 발생하지 않은 사람에 비하여 치매로 진행할 가능성은 여전히 높아서 뇌에는 병리 변화가 이미 발생했음을 의미한다.³⁰ 경도인지장애가 회복 또는 호전 가능성이 높은 경우는 다음과 같다;²²

- 낮은 연령
- 남성

Table 2. Risk and protective factors for MCI²²

Risk factors
• Older age • Apolipoprotein ε4 allele • Men • Lower education • Diabetes • Vascular risk factors such as hypertension, obesity, dyslipidemia, smoking • Cardiovascular diseases: coronary artery disease, atrial fibrillation, congestive heart failure, cerebrovascular disease • Systemic inflammation: C-reactive protein • Neuropsychiatric conditions: depression, anxiety, apathy • Low serum folate
Protective factors
• Higher education • Cognitively stimulating activities • Physical exercise/activities • Dietary factors: mono & polyunsaturated fatty acids • Mediterranean diet

- 단일영역 경도인지장애
- 비기억상실형 경도인지장애
- 간이정신상태검사점수가 높을 때
- 임상치매척도점수 합이 낮을 때(lower CDR sum of boxes)
- 기능활동설문점수가 낮을 때(lower Functional Activities Questionnaire score)
- 알코올 남용과 신체질환이 없을 때

4. 진찰

경도인지장애는 원인이나 임상양상이 매우 다양하다. 따라서 진단을 위해서는 인지기능, 일상생활능력 또는 도구일상생활능력, 복용약물, 신경 또는 정신기능, 검사실 검사를 포함한 종합적인 평가를 통하여 정상 노화 또는 치매와 경도인지장애를 구분하고 우울증이나 다른 질환에 의한 가역적인 경도인지장애가 아닌 지 확인해야 한다.

(1) 인지기능(Cognitive function)

믿을 만한 정보제공자로부터 환자의 인지기능이 전보다 감퇴하였는지 확인하는 것이 중요하다. 인지기능 저하의 원인을 밝히기 위해서 발병, 경과, 병력, 인지기능 감퇴 양상을 파악해야 한다. 인지기능 저하가 수주 또는 수개월 동안 매우 빠르게 진행하였다면 알츠하이머병에 의한 경도인지장애보다는 프라이온병 같은 다른 원인의 가능성을 찾아보아야 한다.

경도인지장애 환자의 인지기능은 처음 방문했을 때와 나중에 한

추적 검사결과를 비교해 보아야 한다. 최근 연구에 의하면 일차진료기관에서 간단한 인지기능평가로 치매를 진단할 수도 있지만 그런 간단한 선별검사로 경도인지장애를 진단하기에는 진단민감도가 낮았다.³¹

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)는 경도인지장애 진단을 위하여 특별히 개발된 평가도구로써 검사시간은 약 10분 정도이다. 절단기준점 25/26점을 적용하였을 때 MoCA의 경도인지장애 진단민감도는 80-100%이며 진단특이도는 50-76%였다.^{31,32} 세 단어회상검사(3-word recall test)와 시계그리기 검사를 함께 하는 간이인지검사(Min-Cog test)도 경도인지장애의 특징을 잘 평가할 수 있고 검사시간도 3분 미만으로 짧아서 평가도구로 유용하다.³¹ 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE)는 27점 또는 28점을 절단점으로 하였을 때 경도인지장애 진단민감도가 45-60%, 진단특이도는 65-90%이었다.³¹ 인지기능이 정상인 노인과 경도인지장애를 구분하는데 MoCA가 간이정신상태검사보다 더 정확하다는 주장도 있다.³³

경미한 인지기능 저하와 경도인지장애를 구분하기 위해서는 신경심리검사 총집으로 평가하는 것이 좋다. NIA-AA 진단기준은 인지기능 평가에서 연령과 학력을 맞춘 정상 평균에 비하여 1-1.5표준편차 이하이면 경도인지장애 가능성이 높다고 하였으나 이런 점수기준이 확실한 경도인지장애 진단기준이 아니라 참고지침임을 강조하였다.^{16,34}

(2) 일상생활기능(Functional status)

일상생활 수행기능이 경도인지장애와 치매를 구분하는 기준이 된다. 기능활동질문(Functional Activities Questionnaire)을 활용하였을 때 6점 이상이면 85% 정확하게 치매와 경도인지장애를 구분할 수 있다고 한다.^{35,36}

(3) 복용약물 검토(Medication Review)

복용 중인 약물이 인지기능에 영향을 줄 수 있으므로 처방약과 처방전 없이 살 수 있는 약물 모두 살펴보아야 한다. 항콜린제(anticholinergics), 아편(opiates), 벤조다이아제핀과 비벤조다이아제핀계 약물(예, 졸피뎀), 디곡신, 항히스타민제, 삼환계항우울제, 골격근이완제, 항뇌전증약이 인지기능에 부정적인 영향을 줄 수 있으며 폐경호르몬치료가 경도인지장애나 치매 위험성을 증가시킬 수도 있다.^{37,38} 그 밖에 과도한 고혈압 치료에 의한 저혈압,³⁹ 과도한 당뇨병 치료에 의한 저혈당도 인지기능 감퇴의 원인이다.²⁶

(4) 신경계진찰(Neurological Evaluation)

경도인지장애가 의심되면 신경증상과 정신증상에 대한 종합적

인 신경계진찰과 우울증 평가를 해야 한다. 시력, 청력, 수면장애, 호흡, 행동 또는 성격변화, 환시, 사지 이상감각, 어지럼, 구음장애, 보행장애에 대하여 살펴봄으로써 체위저혈압, 외안근운동 이상, 시력 또는 청력이상, 구음장애, 사지마비, 보행이상 등 인지장애가 동반되는 뇌졸중, 파킨슨병, 정상압수두증, 또는 독소나 비타민 결핍에 의한 신경계질환을 확인할 수 있다. 노인에서 우울증과 인지장애가 서로 연관성이 있으므로 노인우울척도⁴⁰로 평가하여 6점 이상이면 우울증을 의심할 수 있으며 신경정신행동검사(Neuropsychiatric Inventory)⁴¹로 우울감과 행동이상을 평가할 수 있다.

5. 진단검사(Diagnostic testing)

(1) 신경영상(Neuroimaging)

가. 뇌구조를 보는 신경영상(Structural Neuroimaging)

NIA-AA 진단기준에 따른 경도인지장애 진단검사에 신경영상이 포함되지 않지만 연구지침에는 신경영상이 경도인지장애의 원인과 예후 예측에 도움이 될 수 있다고 하였다.^{16,34} 뇌자기공명영상은 뇌졸중이나 종양 같은 기질적인 원인을 확인하고 해마용적을 측정하여 위축이 있으면 경도인지장애 진단에 도움이 되며 치매로 진행할 위험도 높다.^{23,42} 하지만 임상에서 경도인지장애 진단에 뇌용적 측정을 활용하기에는 해마위축에 대한 표준화와 타당성이 아직 부족하다.

나. 뇌기능영상과 아밀로이드영상

(Functional and amyloid imaging)

양전자방출단층촬영을 하여 알츠하이머병에 의한 경도인지장애나 다른 원인 때문에 인지기능이 저하된 경우 원인에 따라 당대사가 감소한 뇌영역을 확인할 수 있다. 방사성의약품인 florbetapir를 이용한 양전자방출단층촬영은 뇌에서 Aβ판(plaque)의 분포를 확인하여 알츠하이머병을 진단하거나 발생가능성이 높은 고위험군을 확인하기도 한다.^{43,44} 그러나 아밀로이드 양전자방출단층촬영으로 뇌에 아밀로이드 축적 여부는 정확하게 확인할 수 있지만 경도인지장애 또는 알츠하이머병을 진단하거나 발생가능성을 예측하기에는 아직 근거가 부족하여 연구목적으로만 활용하도록 추천하였다.⁴⁵

(2) 검사실 검사(Laboratory testing)

경도인지장애 원인을 알아 보기 위하여 전혈구계산(CBC), 전해질(electrolytes), 혈당, 칼슘, 갑상샘기능, 비타민B₁₂, 엽산(folate)을 검사해 보아야 한다.³⁴

(3) 생물표지자(Biomarkers)

가. 뇌척수액 생물표지자(Cerebrospinal fluid biomarkers)

뇌척수액에서 알츠하이머병을 나타내는 생물표지자는 A β 42 농도가 낮고 total Tau (T-Tau)와 phosphorylated Tau (p-Tau)가 증가하는 것이다.⁴⁶ 경도인지장애 환자에서 이런 특징은 정상 노인과 알츠하이머병의 중간 정도로 나타난다.⁴⁷ 뇌척수액 생물표지자는 알츠하이머병으로 진행할 경도인지장애 환자와 진행하지 않을 환자를 80% 이상 정확하게 구분할 수 있으며⁴⁸ 경도인지장애 환자에게 치매가 나타나기 5~10년 전부터 뇌척수액에서 확인할 수 있다고 한다.⁴⁹ 그러나 뇌척수액검사가 침습적이고 진단특이도가 낮기 때문에 아직 실용적인 진단검사로 추천하지 않는다.⁵⁰

나. 말초생물표지자(Peripheral biomarkers)

인지기능이 정상인 노인에서 혈장 A β 40 농도가 증가하고 A β 42가 감소하여 A β 42/A β 40비율이 낮으면 경도인지장애와 알츠하이머병 발병가능성이 높아져 질병발생전 생물표지자(premorbid biomarker)로 활용할 수 있다는 주장도 있지만⁵¹ 아직 뇌척수액 생물표지자 만큼 신뢰할 수 있는 수준은 아니다.⁵²

뇌유래신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)가 알츠하이머병과 경도인지장애에서 저하되어 있으며 BDNF가 저하된 경도인지장애 환자는 알츠하이머병으로 진행할 위험이 더 높다고 하지만 다른 신경퇴행질환이나 우울증 같은 정신질환에서도 감소할 수 있어서 특이성이 낮다.⁵³ 그 밖에 APP ratio감소나 glycogen synthase kinase (GSK-3 β) 활성도 증가도 경도인지장애나 초기 알츠하이머병의 생물표지자로 활용가능성을 제시하였다.^{52,54}

다. 영상생물표지자(Imaging biomarkers)

MRI사진에서 해마 또는 내측두엽 위축이 심한 경도인지장애 환자는 알츠하이머병으로 진행할 위험성이 2배 정도 높다.²³ 경도인지장애에서 특히 해마와 해마겔이랑(parahippocampal gyrus) 위축이 더 뚜렷하고 뇌피질 두께 감소가 더 심할수록 치매로 진행도 빠르다고 한다.^{55,56}

경도인지장애에서 나타나는 FDG-PET과 SPECT에서 측두-두정엽에 대사감소나 관류저하 정도는 정상과 알츠하이머병의 중간 정도이며 치매로 진행할 가능성이 높은 환자일수록 특히 띠다발이랑 뒤쪽(posterior cingulate)과 해마에서 대사감소와 관류저하가 뚜렷하다.⁵⁷

뇌의 A β 에 결합력이 좋은 Pittsburgh compound B (PiB) 양성인 경도인지장애환자는 음성인 경우보다 알츠하이머병으로 진행이

빠르고 PiB정체율(retention rate)이 높을수록 더 빨리 진행하며 PiB양성 경도인지장애환자가 2년 내에 알츠하이머병으로 진행할 가능성이 55%라고 한다.⁵⁸

NIA-AA는 알츠하이머병에 의한 경도인지장애에 대하여 A β 침착 증가와 신경손상과 연관된 생물표지자를 연구지침에 제시하였으나 일반적인 임상진단에는 추천하지 않았다.^{16,34}

6. 치료(Treatment)

(1) 약물치료(Pharmacological treatment)

현재 경도인지장애에 효과가 입증된 약물은 없다. 콜린에스테라아제억제제는 경도인지장애가 1-3년 안에 치매로 진행되는 것에 대한 위험을 낮추지 못하였을 뿐 아니라 단기(12개월 미만) 인지 기능 개선 효과도 뚜렷하지 않았으며 일부 메타분석 연구에 의하면 오히려 부작용의 위험성이 컸다.^{31,59} 최근 알츠하이머병 전단계(prodromal AD)에 콜린에스테라아제억제제 효과를 알아 본 위약-대조연구에서 위약에 비하여 연중 해마위축률이 45% 낮아서 콜린에스테라아제억제제가 질병진행억제효과가 있음을 시사하였다.⁶⁰ 하지만 경도인지장애에 치매치료제인 콜린에스테라아제억제제와 메만틴(memantine) 치료효과는 아직 정립되지 않은 상태이다.

(2) 혈관위험인자 조절(Vascular risk factor control)

경도인지장애에 급성 뇌졸중이나 무증상 뇌경색이 생기면 인지 기능 저하와 치매로 진행이 빨라지며 경도인지장애 환자의 뇌에 신경퇴행 병변과 뇌졸중 병변이 섞여 있는 경우가 많기 때문에 혈관위험인자를 조절하여 뇌졸중을 예방하고 치매로 진행위험을 낮출 수 있다.⁶¹⁻⁶³ 일차 또는 이차 뇌졸중 예방을 위해서 혈압조절, 금연, 스타틴복용, 항혈소판제 또는 항응고제 복용이 필요하다.⁶⁴ 일부 메타분석연구에서 부정적인 결과가 있었지만 일반적으로 혈압을 잘 조절하면 치매 위험이 감소하며 특히 수축기 혈압이 높은 경우 대뇌백질변성이 진행하여 정보분석속도가 느려지고 수행기능장애가 생길 수 있다.⁶⁵⁻⁶⁷ 최근 Eighth Joint National Committee (JNC 8)에서 60세 이상 고혈압환자의 목표혈압을 150/90 mmHg로 추천하였다.⁶⁸ 수축기 혈압변동이 심하면 뇌졸중 발생, 대뇌백질변성 진행, 해마용적 감소, 인지기능 감퇴가 나타날 수 있으므로 혈압변동이 적은 고혈압치료제(칼슘경로차단제, 티아지드 이뇨제)를 추천하고 저혈압과 저혈당이 나타나면 인지기능이 저하될 위험이 높기 때문에 혈압과 당뇨병을 지나치게 낮게 치료하지 말아야 한다.⁶⁹ 당뇨병이 경도인지장애에서 치매로 진행을 막을 수 있는 가장 중요한 조절가능 위험인자이며 그 밖에 당뇨병전기(prediabetes)와 대사증후군도 치매로 진행을 막기 위하여 철저한 관리가 필

요하다.⁷⁰

경도인지장애에 환자를 담당한 의사는 환자의 전반적인 기능을 유지하고 향후 치료계획과 경과 중 발생할 수 있는 문제에 대한 조언을 해주어야 한다. 보행이상, 기동성 저하, 낙상 위험이 높기 때문에 이에 대한 정기적인 평가가 필요하며 수면호흡장애가 인지능력 저하를 악화시킬 수 있으므로 이에 대한 대책도 필요할 수 있다. 우울증치료가 인지능을 개선하고 경도인지장애 또는 치매발생 위험을 낮춘다는 근거가 있지만 노인의 인지기능에 부정적인 영향을 줄 수 있는 항콜린성 항우울제는 피하는 것이 좋다.⁷¹

경도인지장애 치료와 조언

혈관위험인자 조절과 뇌졸중과 무증상 뇌손상 예방

고혈압-절제한 혈압관리와 저혈압 발생 예방

당뇨병-세심한 혈당조절과 저혈당 주의

일차 또는 이차 뇌졸중 예방-필요에 따라 스타틴 복용

심방세동-금기사항이 없다면 항응고제 복용

유용한 습관

과음 또는 환각약물복용 금지

왕성한 정신활동

꾸준한 신체활동

금연

사회적 대책

활발한 사회활동

유언장 작성, 믿을 만한 후견인 선정, 재정과 장기요양계획 수립

환자와 가족을 위한 지역사회 시설과 자원 확보

운전안전대책

주방안전, 소화기, 독극물, 낙상 같은 가정안전대책

7. 예후(Prognosis)

경도인지장애 환자가 정상인에 비하여 치매발생 위험이 높지만 연평균 치매 진행률은 연구에 따라 5-20%로 다양하다.^{24,27} 경도인지장애 환자 중 15-20%는 1-2년 후 인지기능이 호전되기도 하며³⁰ 40-70%의 환자는 10년 후에도 치매로 진행하지 않았다는 보고도 있다.⁷²

결론

경도인지장애에서 인지수준과 기능적인 정의가 확실하지 않아

유병률, 발병률, 치매 진행률에 차이가 많기 때문에 신뢰할 수 있고 타당성이 높은 진단기준 개발이 필요하다. 경도인지장애 진단기준에 뇌영상이나 뇌척수액 생물표지자를 포함시키면 더 정확한 진단이 가능해질 뿐만 아니라 치매로 진행 위험성을 예측하는 데 도움이 될 수 있지만 생물표지자에 대한 타당성과 기준정립을 위한 체계적인 연구가 선행되어야 한다.

경도인지장애가 치매로 진행되는 것을 예방하거나 지연시킬 수 있는 효과적인 치료가 없는 현실에서 미리 진단검사를 받거나 효과 검증되지 않은 치료를 시도하는 것에 대한 논란이 많다. 경도인지장애를 언제, 어떻게 치료할 지 결정하기 위해서는 질병의 경과에 영향을 줄 수 있는 안전하고 효과적인 치료제 개발이 필요하다.

치매로 진행위험이 높기 때문에 경도인지장애를 예방하고 발병 위험 또는 치매로 진행 위험성이 높다고 알려진 요인은 적극적으로 조절해야 한다. 건강한 식습관을 유지하고 진행 위험성을 낮추기 위한 최선의 노력이 필요하며 이를 위하여 현재 할 수 있는 개별적인 조언이 필요하다.

REFERENCES

1. Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:983-991.
2. Larrabee GJ, Crook TH 3rd. Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr* 1994;6:95-104.
3. Mitchell AJ. The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:1191-1202.
4. Iliffe S, Pealing L. Subjective memory problems. *BMJ* 2010;340:c1425.
5. Wang L, van Belle G, Crane PK, Kukull WA, Bowen JD, McCormick WC, et al. Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:2045-2051.
6. Schofield PW, Jacobs D, Marder K, Sano M, Stern Y. The validity of new memory complaints in the elderly. *Arch Neurol* 1997;54:756-759.
7. Roberts JL, Clare L, Woods RT. Subjective memory complaints and awareness of memory functioning in mild cognitive impairment: A systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:95-109.
8. Ganguli M. Can the DSM-5 framework enhance the diagnosis of MCI? *Neurology* 2013;81:2045-2050.
9. Petersen RC, Morris JC. Clinical features. In: Petersen RC, ed. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York: Oxford university Press, Inc., 2003;15-40.
10. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
11. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-1127.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of*

- Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;2013.
13. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
14. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
15. Gordon C, Martin DJ. Mild cognitive impairment. *Expert Rev Neurother* 2013;13:1247-1261.
16. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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;7:270-279.
17. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349-356.
18. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349:1793-1796.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
20. Jessen F, Wolfgruber S, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Kaduszkiewicz H, et al. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement* 2014;10:76-83.
21. Libon DJ, Xie SX, Eppig J, Wicas G, Lamar M, Lippa C, et al. The heterogeneity of mild cognitive impairment: a neuropsychological analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16:84-93.
22. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med* 2013;29:753-772.
23. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011;364:2227-2234.
24. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008;148:427-434.
25. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *Neurology* 2010;75:889-897.
26. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:1300-1306.
27. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol* 2009;66:1151-1157.
28. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:1596-1602.
29. Kantarci K, Weigand SD, Przybelski SA, Shiung MM, Whitwell JL, Negash S, et al. Risk of dementia in MCI: combined effect of cerebrovascular disease, volumetric MRI, and 1H MRS. *Neurology* 2009;72:1519-1525.
30. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition. *Neurology* 2012;79:1591-1598.
31. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thomson M, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality*, 2013;Report No:14-05198-EF-1.
32. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-699.
33. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement* 2013;9:529-537.
34. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 2014;312:2551-2561.
35. Teng E, Becker BW, Woo E, Knopman DS, Cummings JL, Lu PH. Utility of the functional activities questionnaire for distinguishing mild cognitive impairment from very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:348-353.
36. Brown PJ, Devanand DP, Liu X, Caccappolo E. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:617-626.
37. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders. *JAMA* 2010;304:1592-1601.
38. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-2958.
39. Liu H, Gao S, Hall KS, Unverzagt FW, Lane KA, Callahan CM, et al. Optimal blood pressure for cognitive function: findings from an elderly African-American cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:875-881.
40. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale. *J Psychiatr Res* 1982-1983;17:37-49.
41. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
42. Jack CR Jr, Wiste HJ, Vemuri P, Weigand SD, Senjem ML, Zeng G, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:3336-3348.
43. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011;305:275-283.
44. Johnson KA, Sperling RA, Gidyczin CM, Carmasin JS, Maye JE, Coleman RE, et al. Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging. *Alzheimers Dement* 2013;9:S72-83.
45. Centers for Medicare & Medicaid Services. Decision memo for beta a myloid positron emission tomography in dementia and neurodegenerative disease (CAG-00431N). <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=265>. 2014.
46. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2004;1:213-225.
47. Maruyama M, Arai H, Sugita M, Tanji H, Higuchi M, Okamura N, et al. Cerebrospinal fluid amyloid beta (1-42) levels in the mild cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 2001;172:433-436.

48. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009;302:385-393.
49. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:98-106.
50. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, Flicker L, Mason SE, et al. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD008782.
51. Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, Boeve BF, Knopman DS, Ivnik RJ, et al. Association of low plasma A β 42/A β 40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2007;64:354-362.
52. Forlenza OV, Diniz BS, Teixeira AL, Stella F, Gattaz W. Mild cognitive impairment. Part 2: Biological markers for diagnosis and prediction of dementia in Alzheimer's disease. *Rev Bras Psiquiatr* 2013;35:284-294.
53. Forlenza OV, Diniz BS, Teixeira AL, Ojopi EB, Talib LL, Mendonca VA, et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:774-780.
54. Forlenza OV, Torres CA, Talib LL, de Paula VJ, Joaquim HP, Diniz BS, et al. Increased platelet GSK3B activity in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 2011;45:220-224.
55. Seo SW, Im K, Lee JM, Kim YH, Kim ST, Kim SY, et al. Cortical thickness in single-versus multiple-domain amnesic mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2007;36:289-297.
56. Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF, Zanetti MV. Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging* 2011;32:1733-1741.
57. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG-PET. *J Nucl Med* 2005;46:1625-1632.
58. Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, Savage G, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007;68:1718-1725.
59. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD009132.
60. Dubois B, Chupin M, Hampel H, Lista S, Cavado E, Croisile B, et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2015;11:1041-1049.
61. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
62. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-1222.
63. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2009;66:200-208.
64. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.
65. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351.
66. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HY-VET-COG). *Lancet Neurol* 2008;7:683-689.
67. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences. *Stroke* 2008;39:2712-2719.
68. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
69. Sabayan B, Wijsman LW, Foster-Dingley JC, Stott DJ, Ford I, Buckley BM, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f4600.
70. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2015;171:323-324.
71. Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimer's Dement* 2013;9:377-385.
72. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:252-265.