

경도인지장애 전단계: 인지적 변화에 대한 주관적 인식 단계*

Pre-stage of Mild Cognitive Impairment: Stage of Subjective Cognitive Change

서 은 현**

조선대학교 의예과

Eun Hyun Seo

Premedical Science College of Medicine, Chosun University

(초록)

정상 노화나 경도인지장애, 치매는 모두 인지적 노화의 한 연속선상에 존재한다. 최근 정상 노화와 경도인지장애 사이에 해당하는 단계인 “전임상 경도인지장애(preclinical MCI; preclinical mild cognitive impairment)”에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이 단계를 주관적 기억손상(SMI; subjective memory impairment)이나 주관적 인지 손상(SCI; subjective cognitive impairment), 주관적 인지 저하(SCD; subjective cognitive decline), 또는 전 경도인지장애(pre-MCI; pre-mild cognitive impairment) 등으로 표현하기도 한다. 학술적으로는 연구마다 도구나 기준을 약간씩 다르게 적용시키고 있어서 전임상 경도인지장애에 대한 공통된 개념을 아직 확립시키지 못한 상태이다. 이에 본고에서는 현재 진행되고 있는 관련 연구들이 제안한 진단 가이드라인들을 비교해보고자 한다. 과거에 정상과 치매사이를 정의하려던 여러 용어들 중에서 MCI가 가장 성공적인 임상진단체계로 자리잡은 것처럼, 본고에서 소개된 용어들 중 하나가 성공적으로 자리잡아 전임상기의 MCI를 효과적으로 분류해내고 알츠하이머병의 연구와 치료에 도움이 될 수 있기를 기대한다.

주제어 : 알츠하이머병, 경도인지장애, 주관적 인지 저하, 전임상 MCI

* 이 연구는 2016년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원(No. NRF-2014R1A1A2054062)에 의해 수행되었음.

** 교신저자, 조선대학교 의예과 서은현 교수 (e-mail: ehseo@chosun.ac.kr).

(Abstract)

Normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease (AD) fall along a continuous spectrum of cognitive aging. Recently, there has been a strong recommendation to recognize preclinical stages of MCI. Many studies that focused on this "between normal and MCI" status used various terminologies indicating earlier stages of MCI, such as subjective memory impairment (SMI), subjective cognitive impairment (SCI), subjective cognitive decline (SCD), or pre-mild cognitive impairment (pre-MCI). There is no established common concept for preclinical stages of MCI yet. Different measurement and inclusion/exclusion criteria have been applied in many studies. In this paper, research criteria guidelines for those terms denoting preclinical stage of MCI were briefly introduced. It is expected that one of those terms will provide potential usefulness for identifying preclinical MCI and clinical trials recruitment.

Key words : Cognitive aging, Mild cognitive impairment, Subjective cognitive impairment, Subjective memory impairment, Pre-mild cognitive impairment

I. 서 론

치매의 대표적인 원인 질환인 알츠하이머병(Alzheimer's Disease; 이하 AD)은 매우 서서히 발병해서 점진적으로 진행되는 특징을 지니고 있다. 여러 연구들에 의하면, 한 개인의 인지 장애가 본인이나 주변 사람들에게 인식되기 수 십년 전부터 그의 뇌에서는 이미 AD에 관련된 병리학적 변화가 진행되고 있다 (Alexopoulos et al., 2011; Morris, 2005; Reiman et al., 2004). 이렇게 임상적으로 진단을 내리기 전에 해당하는 기간을 전임상적 단계(preclinical stage) 혹은 증상이 드러나지 않는 단계(asymptomatic stage)라고 하는데, AD는 이러한 전임상적 단계가 매우 긴 편이라고 할 수 있다. AD는 진단 이후에 적용되는 약물치료의 효과가 여전히 제한적이기 때문에 가능하다면 고위험군을 조기에 발견하는 방안의 모색이 AD 대처에 매우 중요한 사안이라고

할 수 있다. 곧 AD의 전임상적 단계에 해당하는 대상자를 조기에 발견할 수 있다면, 임상적 진단을 내리는 시점을 상당히 지연시킬 수 있어 잠재적인 치료 가능성을 높여주게 된다.

정상적인 노화와 치매의 중간단계라고 여겨지는 일종의 회색지대를 명료화시켜 보려는 연구들이 꾸준히 진행되어 오고 있다. 그 단계를 정의하려는 시도 역시 꾸준히 이루어지고 있는데, 예를 들면, 다음과 용어들이 이 단계를 정의하는 것들이다. 우선 BSF(benign senescent forgetfulness)는 신경학적 문제 때문에 수반되는 기억 손상과는 다르게 노화로 인한 기억력 저하를 의미하는 용어이고(Kral, 1962), AAMI(age-associated memory impairment)는 객관적인 기억력 평가에서 젊은 성인의 평균보다 뚜렷하게 저하된 경우를 의미하는 용어이다(Crook, Bahar, & Sudilovsky, 1986). 또 AACD(aging-associated cognitive decline)는

기억 뿐만 아니라 다른 인지영역까지 포함시킬 때 최소한 한 영역에서라도 손상이 분명한 상태를 의미하는 용어이고(Levy, 1994), AACD보다 더 넓은 범주로 제안된 CIND(cognitive impairment not dementia)는 치매는 아니지만 인지적 손상이 객관적 평가에서 드러난 경우를 의미하는 용어이다(Ebly, Hogan, & Parhad, 1995). 또 MCI(mild cognitive impairment; 경도 인지장애)는 주관적 인지장애를 호소하고, 객관적 인지 평가에서 손상이 관찰되며, 그리고 일상생활 기능이 유지되므로 치매는 아닌 경우 등을 의미하는 용어이다(Petersen, Smith, Waring, Ivnik, Tangalos, & Kokmen, 1999; Winblad et al., 2004). 이상의 용어들 중에서 현재 가장 독보적으로 널리 사용되고 있는 것이 바로 MCI인데, 이는 인지적 노화라는 연속적인 스펙트럼 내에서 정상 노화와 치매 사이에 존재하는 그리고 하나의 중요한 독립적인 임상 단계로 성공적으로 확립된 용어라고 할 수 있다(Petersen, Caracciolo, Brayne, Gauthier, Jelic, & Fratiglioni, 2014).

정상 노화와 치매 사이의 회색지대에 대한 논란이 MCI로 어느 정도 정리된 이후, 최근에는 인지기능이 정상은 아니지만 그렇다고 아직 MCI에 해당된다고 볼 수 없는 상태, 즉 MCI 이전의 상태(pre-MCI stage)에 대한 관심이 부각되기 시작했다. AD의 진행과정을 토대로 볼 때 최대한 초기 상태에서 치료적 개입을 해주는 것이 가장 효과적이기 때문에 이와 같은 관심의 부각은 매우 바람직한 것으로 여겨진다. 이에 본 연구에서는 정상 노화와 MCI의 사이에 대해 다양하게 제시되고 있는 개념들을 비교해보고, 이를 토대로 현재 진행

되고 있는 연구들의 제한점이나 향후 연구 방향을 논하고자 한다.

II. 바이오마커를 통한 전 임상적 AD 진단

최근 10여 년 동안 AD의 병리학적 소견은 사후부검이 아니라 생존 시에 직접 또는 간접적으로 확인할 수 있는 다양한 뇌영상 및 신경화학적 기술에 의해 파악되고 있으며, 지금도 AD의 소견을 더 정교하게 하기 위한 바이오마커(biomarker, 생체지표)에 관한 연구들이 진행되고 있다. 예를 들면, 자기공명영상(MRI)을 통한 뇌 위축 소견, 양전자방출단층촬영(PET)을 통한 베타아밀로이드(Amyloid- β ; A β) 변성 단백질 축적 소견, 뇌 포도당 대사(cerebral glucose metabolism)의 이상소견, 그리고 뇌척수액 연구를 통한 A β 42나 타우(tau) 단백질의 농도 등이 최근 진행되고 있는 AD 바이오마커 연구들이다(Hampel et al., 2010). 이러한 연구들을 기반으로 현재 아무런 증상은 없지만 바이오마커가 양성인 경우가 확인되고 있다. 최근 두 연구 집단에서 AD 진단기준에 전임상적 단계까지 확장시켜 진단가이드 라인을 발표했는데, 그 중 하나인 IWG(International Working Group)는 MCI 이전 단계를 ‘증상이 없는 AD 위험 단계(asymptomatic at-risk stage of AD)’로 범주화했다. 이는 바이오마커 연구를 통해 AD 병리학적 소견이 발견되었더라도 증상이 전혀 나타나지 않은 상태를 뜻한다(Vellas, et al., 2011).

또 다른 연구 집단인 NIA-AA(National

Institute of Aging and Alzheimer Association: 미국 국립노화연구소와 알츠하이머협회)에서는 그 단계를 ‘전임상기 AD(preclinical stage of AD)’로 범주화했는데, 표준화된 인지평가에서 유의한 손상이 없지만 AD 바이오마커가 양성인 경우를 여기에 포함시킨다(McKhann, et al., 2011). NIA-AA의 가이드라인에 의하면, 전임상기 AD도 세 개의 단계로 구분된다. 1단계는 베타아밀로이드 바이오마커만 양성인 경우, 2단계는 베타아밀로이드와 신경퇴행 바이오마커 모두 양성인 경우, 그리고 마지막의 3단계에는 앞의 두 바이오마커가 양성이면서 경미한 수준의 인지 저하(subtle cognitive decline) 상태를 보인 경우이다(Sperling, et al., 2011). 여기에서 경미한 수준의 인지 저하는 MCI의 인지저하 준거(연령이나 성별, 교육 수준을 고려한 상태에서 $1 \sim 1.5SD$ 정도 저하된 인지기능)를 만족할 정도로 떨어지지 않는 것이라도 변화가 확인되는 상태를 말한다. 바이오마커는 객관적 인지평가에서 유의한 수준의 수행손상이 관찰되지 않은 상태에서도 AD의 위험을 진단해줄 수 있기 때문에 그 역할이 매우 지대하다고 할 수 있다. 그러나 실제 임상이나 연구 현장에서는 바이오마커 기법의 실행가능성이 높지 않기 때문에 현실적인 제한점이 있다.

III. 주관적 인지 저하

규준을 근거로 하는 객관적 인지평가에서는 정상적인 평가를 받았으나 바이오마커의 접근성은 제한되어 있는 상태에서 전임상

MCI에 해당하는 사람을 어떻게 구분해낼 수 있는가? 인지적 노화의 연속선상에서 저하가 시작되는 시점의 특성을 찾아내어 제대로 평가해야 한다. 여기에는 대상자 스스로가 ‘예전과 다른 것 같다’고 느끼는 것도 포함된다. 즉, 자신의 인지기능 변화를 ‘주관적으로’ 어떻게 느끼고 평가하는지의 요소가 중요하게 부각되고 있다. 정상 노화와 MCI 사이를 정의하기 위해 “주관적(subjective)”이라는 단어나 의미를 핵심어로 포함시킨 용어들이 다양하게 제안되고 있다. 예를 들면, SMC(subjective memory complaint; Clamette, Almeida, Forstl, Paton, & Martins, 2001), SMI(subjective memory impairment; Abdulrab & Heun, 2008), SCI(subjective cognitive impairment; Reissberg et al., 2008), SCC(subjective cognitive concerns; Donovan, et al., 2014), SNCI(symptoms of memory loss but no cognitive impairment; Archer et al., 2006), SCD(subjective cognitive decline; Jessen et al., 2014), 그리고 Pre-MCI(pre-mild cognitive impairment; Storandt, Grant, Miller, & Morris, 2006) 등이 있다.

여러 장기 종단 연구들에 의하면, 주관적 인지저하의 정도는 실제로 미래의 객관적 인지 저하를 예측할 뿐만 아니라 MCI나 AD로 전환됨을 예측해주는 효과적인 위험 인자가 되고 있음을 보고하고 있다(Donovan, et al., 2014; Duara, et al., 2011; Glodzik-Sobanska et al., 2007; Jessen et al., 2010; Reisberg, Shulman, Torossian, Leng, & Zhu, 2010; Storandt et al., 2006). 또한 횡단 연구들에서도 주관적 인지저하를 느끼는 집단은 그렇지 않

은 집단과 비교했을 때 객관적 인지검사 수행이 유의하게 저하되어 있음이 보고되었다 (Alegret et al., 2015; Crumley, Stetler, & Horhota, 2014; Seo, Kim, Lee, & Choo, 2016). 게다가 최근의 바이오마커 연구들에 의하면, 현재 정상군에 속하더라도 주관적으로 평가하는 자신의 인지기능이 저하되었다고 여기는 경우, 베타아밀로이드 축적 수준이 높거나 내측 측두엽의 위축이 있는 등 AD와 관련한 병리학적 소견이 이미 시작되고 있음을 시사해주고 있다(Mosconi et al., 2008; Perrotin, Mormino, Madison, Hayenga, & Jagust, 2012; Peter et al., 2014; Scheef et al., 2012; Schultz et al., 2015; Stewart et al., 2008; Striepen et al., 2010; Visser et al., 2009).

이러한 연구결과들을 보면, 주관적 인지 저하 현상이 단순히 “주관적”인 수준에 머무르

는 것이 아니라 이후 경과에 대한 중요한 예측 인자가 될 뿐 아니라 AD의 매우 초기 단계에 해당될 가능성이 높음을 알 수 있다. 따라서 주관적 인지 저하 단계를 조작적으로 정의하고 분류할 수 있는 구체적인 가이드라인을 제시하려는 시도가 지속되고 있다. 한 가지 주의할 사항은 주관적 인지 저하현상은 MCI 전 단계에서만 나타나는 것이 아니라, 정상 노화단계에서 임상적 AD에 이르기까지 나타날 수 있다는 점이다. 이에 끝이어서 전임상기 MCI에서 보이는 주관적 인지저하 현상에 국한해서 대표적인 개념 몇 가지를 소개해 보고자 한다.

1. SMI(subjective memory impairment)

SMI는 자신의 기억력 손상에 대한 주관적

〈Table 1〉 SMI 기준 가이드라인(Abdulrab & Heun, 2008)

A. 필수 기준	
1. 시작 연령: 50세 이상	
2. 기억문제 호소의 기간: 지난 6개월 이상	
3. 예전에 비해 기억력의 변화가 있음	
4. 일상생활에서 기억력 문제가 있음에 대한 타당한 예시를 제시할 수 있음	
5. 기억력 문제의 빈도: 주 1회 이상	
6. 객관적 기억력 검사 수행은 정상범주이내임 (치매가 아님)	
B. 진행경과에 관련된 기준	
1. 점진적으로 시작함: 알츠하이머병과 관련될 가능성	
2. 갑작스런 시작과 계단식 경과: 혈관성 치매와 관련될 가능성	
C. 지지 증거	
1. 동년배의 다른 사람들에 비해서도 기억력이 떨어졌다고 느낌.	
2. 정보제공자(적어도 한달에 한번 이상은 만나는 가족이나 친한 친구)도 기억력이 저하되고 있음에 동의함	
3. 건강 문제의 걱정을 묻는 질문에 자발적으로 기억력 문제를 언급함	
4. 기억력 문제 때문에 병원이나 보건소를 방문함	

평가를 말한다. Abdulrab과 Heun(2008)는 44개의 SMI 관련 연구들을 분석한 결과를 토대로 SMI에 대한 가이드 라인을 제안한 바 있는데, 그 가이드라인은 크게 세 부분으로 구분된다(<Table 1> 참조). 첫째, SMI로 진단내리기 위해서 필수적으로 있어야 하는 기준이 네 항목인데, 여기에는 증상이 시작된 연령, 증상을 보인 기간 및 빈도, 그리고 기억력이 나빠졌다는 증거(예, 학창시절에 비해 나빠졌다는 평가)와 일상생활 속에서 기억력 문제가 어떻게 나타나는지를 반드시 확인해야 한다. 아울러 객관적 인지평가에서는 뚜렷한 손상이 관찰되지 않아야 한다. 둘째, SMI의 진행 경과에 관련된 기준으로 추후 알츠하이머병 혹은 혈관성 치매와의 관련성을 제공해주는 항목이다. 셋째, 필수적인 사항은 아니지만 나타날 경우 SMI 진단을 더욱 확실하게 해 줄 수 있는 4개의 항목을 더 추가했다(Abdulrab & Heun, 2008). 임상 치매 척도(Clinical Dementia Rating; 이하 CDR)로는 기본적으로 0에 해당하기 때문엔 넓게 보면 정상군에 속한다고 할 수 있다(Morris, 1993).

2. SCI(subjective cognitive impairment)

SCI는 SMI와는 달리 기억력 뿐만 아니라 집중력, 언어능력, 시공간 능력, 집행기능 등 전반적인 인지기능의 변화에 대한 주관적 평가를 의미한다. 인지적 손상에 대해서 대상자 자신은 알지만 의사는 모르는 단계(“the patient knows, but the doctor doesn’t know”)로 GDS(Global Deterioration Scale; Reisberg, Ferris, de Leon, & Crook, 1988)로는 2단계에 속한다(Reisberg 등, 2008). 그러나 CDR은 0이기 때문에 SMI와 마찬가지로 넓은 의미에서 정상군에 속한다. <Table 2>에 제시한 바처럼 Reisberg et al.(2008)이 제안한 SCI 기준은 크게 6가지로 구성되어 있다.

SCI는 SMI처럼 용어에서 ‘손상(impairment)’이라는 단어가 포함되어 있는데, 이는 개인이 자신의 인지저하를 스스로 인식하고 있더라도 불평이나 호소(complaints) 상태가 아니라는 것을 의미한다. 또 SCI의 두 번째 기준에서 확인할 수 있듯이 현재보다 더 젊은 시절에 비해 인지기능이 저하되었다는 개인내적 변화에 대한 주관적 평가나 느낌이 전제되어야 한다.

<Table 2> SCI 기준 가이드라인 (Reisberg et al., 2008)

1. 주관적인 인지 손상이 있음
2. 5년에서 10년 전에 비해 자신의 인지기능이 저하되었다고 느낌
3. 인지기능에 영향을 줄 수 있는 의학적, 신경학적, 혹은 신경정신과적 질환(우울과 불안 장애 포함)이 없음*
4. 겉으로 드러나는 인지적 손상은 없음. 이 부분은 정밀한 임상 면담 및 정보제공자로부터 확인함.
5. 객관적인 인지 평가에서 정상범주내의 수행을 함
6. 치매가 아님.

* “유력” SCI로 분류되기 위해서 이 항목은 필수적임. 다른 기준을 모두 충족하더라도 3번 항목에서 하나 이상의 의학적 상태가 있을 경우 “가능” SCI로 분류

역시 객관적 인지 평가에서의 수행이 정상일 뿐만 아니라 실제 일상생활에서도 인지기능 저하로 인한 뚜렷한 실수 등이 나타나지 않은 상태이어야 한다. Reisberg 등(2008)에 의하면, SCI군의 간이정신상태검사[Mini-Mental State Examination; MMSE, Folstein, Folstein, & McHugh(1975)]의 평균 점수가 30점 만점에서 29점으로 인지적 정상군과 차이가 없었다. 또 하나 특이점은 SCI를 “유력(probable)”과 “가능(possible)”으로 구분한 점이다. 6개 항목을 모두 충족하면 유력한 상태의 SCI이고, 다른 항목들을 모두 충족하더라도 인지기능에 영향을 줄 수 있는 의학적, 신경학적, 혹은 신경정신과적 질환(우울과 불안 장애 포함)이 있는 경우에는 가능한 상태의 SCI이다.

3. SCD(subjective cognitive decline)

주관적 인지기능 저하와 관련된 기존의 연구들이 공통되고 일관성 있는 기준을 정립시키지 못하고 있었던 차에 공통 연구 개념을 개발하고자 형성된 연구집단이 바로 SCD-I (Subjective Cognitive Decline Initiative)였다

(Jessen et al., 2014). SCD-I 연구집단은 인지적 저하에 대한 주관적인 경험이 전임상 AD에 해당하는 대상자의 조기검진에 중요한 역할을 할 수 있는지를 살펴보고, 치료약 개발을 위한 임상연구 대상자로서 SCD 개념이 잠재적으로 유용한지를 평가하고, 또 일관성 있고 개선된 SCD 선정 기준을 제안하기 위해 형성되었다고 볼 수 있다. 구체적으로는 AD연구에 대해 범세계적으로 진행되고 있는 기존의 컨소시엄들인 ADNI(Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative), AIBL(Australian Imaging, Biomarker, & Lifestyle Flagship Study of Ageing), DCN(Dementia Competence Network), DESCRIPA(Development of screening guidelines and criteria for predementia Alzheimer’s disease), MEMENTO(Sydney Memory and Ageing Study, Determinants and Evolution of Alzheimer’s Disease and Related Disorders), DELCODE (DZNE Logitudinal Study of Cognition and Dementia), 그리고 Mayo Clinic Study of Aging이 모두 참여해 연구집단을 형성하고서 진단 가이드라인을 제시한 것이었다.

Jessen et al.(2014)에 의하면, SCD에서 ‘S

〈Table 3〉 SCD* 기준 가이드라인(Jessen et al., 2014)

A. 필수 기준	
1.	예전에 비해 인지 기능이 저하됨을 지속적으로 느낌
2.	MCI의 분류에 사용하는 표준화된 인지 검사에서 정상기준 내의 수행을 함
B. 제외 기준	
1.	MCI, AD, 치매
2.	정신과적** 및 신경학적 질환, 기타 의학적 조건 혹은 물질 이용으로 설명이 가능한 경우.

* 전임상 MCI SCD에 해당하는 연구 준거임

** 우울이나 불안 증상을 보이더라도 ‘장애’에 해당하는 기준을 충족하지 않는 경우는 제외기준에 들어가지 않음.

(subjective)'는 인지수행에 대한 자기 지각을 의미하는데, 이는 객관적 인지검사 수행과는 독립적이고 또 가족이나 지인 등의 주변사람들의 관찰과도 무관하다는 뜻을 내포하고 있다. AD의 초기 증상이 기억에만 국한되는 것이 아니라 실행기능과 같은 다른 인지영역에서도 나타나기 때문에 SCD에서 기억보다는 인지라는 'C(cognitive)'를 사용했다. 또 SCD에서 'D(decline)'는 개인의 인지기능이 점점 저하됨을 의미하는 것으로 손상(impairment)이라는 용어보다 전임상 AD와 연관된 특성을 더 잘 반영해준다. 전임상기 MCI에 국한시킨 SCD에 대한 기준을 필수 기준과 제외 기준으로 구성되는데, 그 세부적인 내용은 <Table 3>에 제시했다.

4. Pre-MCI(pre-mild cognitive impairment)

지금까지 설명한 개념들은 기본적으로 CDR 0에 해당되는 인지적 정상군을 대상으로 적용했다면, Pre-MCI는 이와는 달리 CDR 0.5에 해당되는 상태라고 할 수 있다. 즉, 주관적으로 인지기능 저하를 느끼고 있는 동시에 평가하는 임상가도 경미한 수준이더라도 그 변화가 어느 정도 시작되었다고 보는 경우이다. 그러나 객관적 인지기능 평가에서는 여전히 정상 범주에 속한다고 할 수 있기 때문에 MCI로 진단되지는 않는다. Pre-MCI로 진단하기 위한 가이드라인은 따로 발표되지 않았지만, 이에 관련된 연구들을 토대로 CDR이 Pre-MCI의 진단에 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다. CDR은 6개의 영역(memory, orientation, judgment and problem solving,

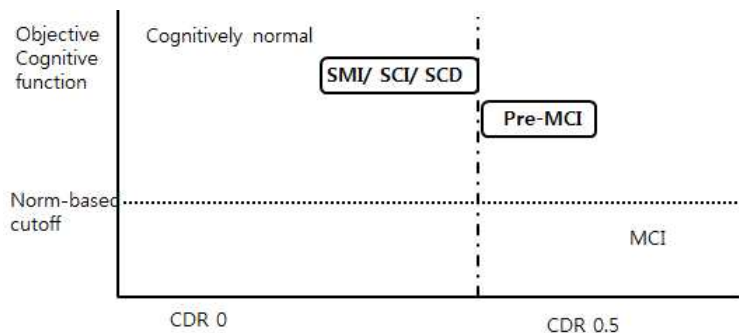
function in community affairs, home and hobbies, and personal care)으로 구성되어 있는데, 각 영역마다 0이나 0.5, 1, 2, 3 중 하나로 평가한 후(숫자가 클수록 손상의 정도가 더 심한 것임) 전체 CDR 점수를 산출한다. CDR을 실시할 때는 신경심리평가의 결과는 참조하지 않고 대상자 및 정보제공자에 대한 임상적 면담만을 통해서 점수를 매긴다.

CDR의 평가가 0.5에 해당되더라도 이는 크게 세 집단으로 분류될 수 있다. 첫째, 기억영역과 나머지 세 영역 이상에서 변화가 있다고 보는 경우로 CDR 0.5/DAT(Dementia of Alzheimer Type)이고, 둘째, 기억영역과 나머지 두 영역 이하에서 변화가 있는 경우로 CDR 0.5/incipient DAT이며, 그리고 셋째, 기억영역만 손상을 보이거나 그 손상도 확실치 않은 경우인 CDR 0.5/uncertain dementia로 분류된다. 그 세 집단 중에서 Pre-MCI는 CDR 0.5/uncertain dementia로 분류되는데, 객관적인 인지평가에서는 연령이나 성별, 교육수준에 따른 기준을 고려할 때 정상 범주(통상적으로 $z \text{ score} \geq -1.5$)에 해당된다. 그렇지만 CDR 0.5/uncertain dementia로 분류된 대상자라도 이들의 90%에서 AD 관련 뇌병리적 소견이 발견되었다는 연구도 보고되고 있다(Morris et al., 2001; Storandt, et al., 2006). 또한 전반적인 인지기능이 정상범주에 속하더라도 정상군과 비교했을 때 특히 전두엽/집행기능의 저하가 두드러지게 나타나므로 조기검진을 위한 인지평가 배터리를 구성할 때 일화기억 검사 뿐 아니라 전두엽/실행기능 검사도 포함되어야 할 것이다(Seo et al., 2016).

V. 정상 노화와 MCI 사이

인지적 노화의 연속적인 스펙트럼 상에서 정상과 MCI 사이를 정의해보려는 시도가 다양하게 이루어지고 있다. 본고에서는 이들에 대한 여러 개념들 중 대표적인 몇 가지만을 살펴보았다. 증상이 겉으로 드러나지 않는 전 임상기가 긴 AD는 가능한 한 초기의 단계에서 개입하는 것이 치료적 효과 측면에서 중요하다. AD 이전에 해당하는 MCI라는 임상적 단계가 확립된 이후에도 여전히 이보다 더 앞선 단계에 대한 조기검진의 필요성은 사라지지 않았다. 주관적으로는 인지적 기능의 변화가 느껴지지만 그 변화의 정도가 객관적 인지 평가 상에서 확인이 될 정도는 아닌 그런 상태를 정의하기 위한 다양한 용어들이 제안되었다. 여기에서 살펴본 SMI, SCI, SCD, 그리고 Pre-MCI를 정상과 MCI 사이의 연속선상에 놓아 보면, <Figure 1>과 같다. 모두 객관적 인지 평가 상 절단점수 위에 있지만, SMI, SCI, 그리고 SCD는 보다 정상쪽에 가깝고 Pre-MCI는 보다 MCI 쪽에 가깝다고 할 수 있다.

주관적 인지 저하를 느끼는 상태에서 이미 AD 관련 바이오마커에서 양성을 보이는 경우가 많고, 미래에 MCI나 AD로 전환되는 것을 효과적으로 예측하는 등 연구 및 임상에서 그 유용성이 매우 뛰어나다. 그러나 “주관적”이라는 점에서 영향 요인들에 대한 면밀한 검토가 뒤따라야 할 것이다. 예를 들면, 어떤 연구에서는 우울이나 불안과 같은 정서적 특성이 주관적 인지 저하와의 연관성이 높다고 보고하는 연구들도 있다(Alegret et al., 2015; Mendes et al., 2008). 즉, 정서적 요인이나 성격적 요인이 주관적 인지 저하를 평가하는데 오염변인으로 작용할 수 있기 때문에 이에 대한 통제가 필요하다. 또 주관적 인지 저하에 대한 공통되고 일관성 있는 용어가 현재까지 합의되지 못한 상태이다. 과거에 정상과 치매 사이를 정의하려고 시도했던 여러 가지 용어들 중에서 MCI가 가장 성공적인 임상진단체계로 자리잡은 것과 마찬가지로, 본고에서 소개한 용어들 중 하나가 성공적으로 자리잡아 전임상기 MCI를 효과적으로 분류해내고 AD의 연구와 치료에 도움이 될 수 있기를 기대한다.



<Figure 1> 정상 노화와 MCI 사이의 “주관적 인지 저하”

참고문헌

- Abdulrab, K., & Heun, R. (2008). Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *European Psychiatry*, 23(5), 321-330.
- Alegret, M., Rodriguez, O., Espinosa, A., Ortega, G., Sanabria, A., Valero, S., et al. (2015). Concordance between subjective and objective memory impairment in volunteer subjects. *Journal of Alzheimers Disease*, 48(4), 1109-1117.
- Alexopoulos, P., Richter-Schmidinger, T., Horn, M., Maus, S., Reichel, M., Sidiropoulos, C., et al. (2011). Hippocampal volume differences between healthy young apolipoprotein E epsilon2 and epsilon4 carriers. *Journal of Alzheimers Disease*, 26(2), 207-210.
- Archer, H., Macfarlane, F., Price, S., Moore, E., Pepple, T., Cutler, D., et al. (2006). Do symptoms of memory impairment correspond to cognitive impairment: A cross sectional study of a clinical cohort. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(12), 1206-1212.
- Clarnette, R., Almeida, O., Forstl, H., Paton, A., & Martins, R. (2001). Clinical characteristics of individuals with subjective memory loss in Western Australia: results from a cross-sectional survey. *international Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(2), 168-174.
- Crook, T., Bahar, H., & Sudilovsky, A. (1986). Age-associated memory impairment: diagnostic criteria and treatment strategies. *International Journal of Neurology*, 21, 73-82.
- Crumley, J., Stetler, C., & Horhota, M. (2014). Examining the relationship between subjective and objective memory performance in older adults: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 29(2), 250-263.
- Donovan, N., Amariglio, R., Zoller, A., Rudel, R., Gomez-Isla, T., Blacker, D., et al. (2014). Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1642-1651.
- Duara, R., Loewenstein, D., Greig, M., Potter, E., Barker, W., Raj, A., et al. (2011). Pre-MCI and MCI: Neuropsychological, clinical, and imaging features and progression rates. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(11), 951-960.
- Ebly, E., Hogan, D., & Parhad, I. (1995). Cognitive impairment in the nondemented elderly: Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Archives of Neurology*, 52(6), 612-619.
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric*

- Research*, 12(3), 189-198.
- Glodzik-Sobanska, L., Reisberg, B., De Santi, S., Babb, J., Pirraglia, E., Rich, K., et al. (2007). Subjective memory complaints: Presence, severity and future outcome in normal older subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(3), 177-184.
- Hampel, H., Frank, R., Broich, K., Teipel, S., Katz, R., Hardy, J., et al. (2010). Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(7), 560-574.
- Jessen, F., Amariglio, R., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chetelat, G., et al. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers and Dementia*, 10(6), 844-852.
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kolsch, H., et al. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: Effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 67(4), 414-422.
- Kral, V. (1962). Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86(6), 257-260.
- Levy, R. (1994). Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 6(1), 63-68.
- McKhann, G., Knopman, D., Chertkow, H., Hyman, B., Jack, C., Jr., Kawas, C., et al. (2011). 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 and Dementia*, 7(3), 263-269.
- Mendes, T., Gino, S., Ribeiro, F., Guerreiro, M., de Sousa, G., Ritchie, K., & de Mendonca, A. (2008). Memory complaints in healthy young and elderly adults: Reliability of memory reporting. *Aging and Mental Health*, 12(2), 177-182.
- Morris, J. (2005). Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19(3), 163-165.
- Morris, J., Storandt, M., Miller, J., McKeel, D., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58(3), 397-405.
- Mosconi, L., De Santi, S., Brys, M., Tsui, W., Pirraglia, E., Glodzik-Sobanska, L., et al. (2008). Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biological Psychiatry*, 63(6), 609-618.
- Perrotin, A., Mormino, E., Madison, C., Hayenga, A., & Jagust, W. (2012).

- Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Archives of Neurology*, 69(2), 223-229.
- Peter, J., Scheef, L., Abdulkadir, A., Boecker, H., Heneka, M., Wagner, M., et al. (2014). Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment. *Alzheimers and Dementia*, 10(1), 99-108.
- Petersen, R., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214-228.
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Reiman, E., Chen, K., Alexander, G., Caselli, R., Bandy, D., Osborne, D., et al. (2004). Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(1), 284-289.
- Reisberg, B., Ferris, S., de Leon, M., & Crook, T. (1988). Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacological Bulletin*, 24(4), 661-663.
- Reisberg, B., Pritchep, L., Mosconi, L., John, E., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., et al. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers and Dementia*, 4 (1Suppl1), S98-S108.
- Reisberg, B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., & Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers and Dementia*, 6(1), 11-24.
- Scheef, L., Spottke, A., Daerr, M., Joe, A., Striepens, N., Kolsch, H., et al. (2012). Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*, 79(13), 1332-1339.
- Schultz, S., Oh, J., Kosciak, R., Dowling, N., Gallagher, C., Carlsson, C., et al. (2015). Subjective memory complaints, cortical thinning, and cognitive dysfunction in middle-aged adults at risk for AD. *Alzheimers and Dementia: Diagnosis, Assessment, & Disease Monitoring*, 1(1), 33-40.
- Seo, E., Kim, H., Lee, K., & Choo, I. (2016). Altered executive function in pre-mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimers Disease*, 54(3), 933-940.
- Sperling, R., Aisen, P., Beckett, L., Bennett, D., Craft, S., Fagan, A., et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers and Dementia*,

- 7(3), 280-292.
- Stewart, R., Dufouil, C., Godin, O., Ritchie, K., Maillard, P., Delcroix, N., et al. (2008). Neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a community population. *Neurology*, 70(18), 1601-1607.
- Storandt, M., Grant, E., Miller, J., & Morris, J. (2006). Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology*, 67(3), 467-473.
- Striepens, N., Scheef, L., Wind, A., Popp, J., Spottke, A., Cooper-Mahkorn, D., et al. (2010). Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29(1), 75-81.
- Vellas, B., Aisen, P., Sampaio, C., Carrillo, M., Scheltens, P., Scherrer, B., et al. (2011). Prevention trials in Alzheimer's disease: An EU-US task force report. *Progress in Neurobiology*, 95(4), 594-600.
- Visser, P., Verhey, F., Knol, D., Scheltens, P., Wahlund, L., Freund-Levi, Y., et al. (2009). Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: A prospective cohort study. *Lancet Neurology*, 8(7), 619-627.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L., et al. (2004). Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246.

원고접수일: 2016. 09. 28.

수정원고접수일: 2016. 11. 01.

원고게재승인일: 2016. 11. 11.