

## 경도인지장애의 임상조건

김상윤

서울대학교 의과대학 신경과학교실  
분당서울대학교병원 뇌신경센터

### Address for correspondence

SangYun Kim, M.D.  
Clinical Neuroscience Center, Seoul National  
University Bundang Hospital  
300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam  
463-707, Korea  
Tel +82-31-787-7462  
Fax +82-31-719-6815  
E-mail neurokys@snu.ac.kr

## Clinical Characteristics of Mild Cognitive Impairment

SangYun Kim, M.D.

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Clinical Neuroscience Center, Seoul National University Bundang Hospital, Korea

There are many terminology to describe the long preclinical phase of Alzheimer's disease which has become very important as a treatment target. Mild cognitive impairment (MCI) is the most prevailing term and has been thought as an intermediate state between normal aging and dementia. MCI led to enhanced interest and research effort in order to establish early diagnostic indices of dementia, including Alzheimer's disease. Also MCI is associated with an increased risk of developing dementia, the results of MCI studies are vary greatly according to the different definition, criteria and neuropsychological methods applied. The lack of agreement on terminology and detailed diagnostic criteria makes problems for studies about this condition. Greater consensus is needed to standardize definitions and research methodology for MCI, which are going on many centers and countries. We also need to make and study our own clinical definition and neuropsychological study methods, and their standardization to make future studies more comparable and more useful for developing effective dementia management strategies.

**Key Words:** Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease

## 서론

알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD)의 많은 것들이 밝혀지고, 콜린분해효소억제제(cholinesterase inhibitor) 등을 이용한 AD의 치료 효과가 입증되면서 AD를 비롯한 퇴행성 치매 질환의 임상 전(preclinical) 상태, 즉 퇴행성 뇌질환에 의한 인지 기능 장애가 있으나, 아직 치매라고 할 수는 없는 상태에 대한 관심이 높아지고 있는데, 이 시기가 가장 적절한 조기 진단, 조기 치료의 목표가 될 수 있기 때문이다.

AD의 임상 증상 전 상태(preclinical phase)는 7년[1]까지도 가능하기 때문에 이 시기에 적절한 위험 인자의 조절과 치료는 환자의 증상 발현을 늦출 수 있고, 독립적인 사회생활을 유지하게 할 수 있는 좋은 치료 목표가 될 수 있다. 따라서 이 시기에 대한 많은 연구가 있었고, 많은 용어들이 만들어졌으나, 최근에는 경도인지장애(mild cognitive impairment: MCI)가 가장 널리 쓰이는 용어로 생각된다. 하지만 아직 용어와 진단 기준 등에 대한 일치된 개념이 부족하여, 연구자들의 결과마다 많은 차이를 보이고 있으나[2-4], 임상적으로도 또 연구 목적상으로도 매우 중요하기 때문에 곧 보다 객관적인 기준과 연구 결과가 나올 것으로 생각된다. 저자는 기존의 연구들을 통해 이러한 MCI의 임

상적인 특징에 대하여 정리해보고자 한다.

### 1. Mild cognitive impairment의 유병률

기억장애의 호소, 일상생활능력(activities of daily living)은 정상, 일반적인 인지기능도 정상, 나이와 교육 수준을 고려한 기억력 장애(1-2 표준편차 이하)로 정의되는[5] MCI의 유병률은 75세 이상의 인구에서는 15%이나[6] 60세 이상의 인구에서는 3%로[7] 보고 되었다.

MCI가 AD의 치매 전 상태로 생각되고 있지만[8], MCI 환자가 AD로 발전하는 비율은 연구자마다 모두 다른데, 사용한 검사도구나 검사방법의 차이, 연구대상의 차이, 진단 기준의 적용에 대한 차이들이 그 원인으로 생각된다[7]. MCI 환자들 중에서 약 10-15%가 매년 AD로 진행된다고 보고 되고 있지만 [9-11], 40%까지 높게 나타난 연구도 있다[12]. 하지만 최근에 Petersen 등이 다시 규정한 MCI 기준('MCI-amnestic'으로 한정해서 기억력 검사에서만 장애가 나타나고 다른 인지기능과 관련된 검사에서는 모두 장애가 없는 경우)[10]에 의한 연구에 의하면, 3년 동안 MCI에서 AD로 발전한 경우가 11%로 나타났다[7]. 정상인 군에서 치매의 발병률이 매년 1-2%인 것에 비해

MCI군의 AD 발병률이 높은 것은 MCI가 AD의 위험 요소라는 것을 의미하고 있고, 여기에는 다른 이견은 없는 것 같다. 물론 모든 MCI 환자가 AD로 발전한다고는 생각되지 않지만 MCI라는 군 전체로 볼 때에 AD의 유병률이 높은 집단이라는 것에는 의의가 없다.

1999년에 있었던 'Current concepts in MCI Conference' [13]에서는 MCI 기준에 의해 진단된 환자들의 구성이 균일하지 못하는 것을 인식하고, 'MCI-amnestic', 'MCI-multiple domains slightly impaired', 'MCI-single non-memory domain'의 3가지로 하위분류를 하였고, 최근에는 MCI의 기준을 'MCI-amnestic'으로 한정해서 기억력 검사에서만 장애가 나타나고 다른 인지기능과 관련된 검사에서는 장애가 없어야 하는 것으로 규정한 경우도 있었다[10]. 이후에는 'MCI-amnestic' 그룹에 대한 연구만이 최근 진행되었는데[7], 3년 동안 MCI에서 AD로 발전한 경우가 11%로 나타났다.

그 동안의 MCI 연구에서 나타난 것처럼 유병률은 연구에 사용한 진단 기준이 다르고, 대상 추출 방법과 평가 방법이 모두 달라 그 결과를 비교하기가 어려우나 대체적으로 치매의 유병률에 비해 약 2배 정도일 것으로 추측한다[8]. 실제로 같은 연구 대상에 현재 이용되고 있는 진단 기준을 적용시켜보면 그 유병률이 매우 다르다[14]. 국내의 경우에는 확실하게 표준화와 유효성이 검증된 좋은 기억력 검사가 아직 없어 연구 목적의 MCI 환자를 진단하기 위해서는 기억력 검사 도구에 대한 연구가 선행되어야 할 상황이다.

교육 수준, 연령, 성별에 따른 MCI의 유병률 차이에 대한 연구 결과도 항상 일치하지는 않는데, 교육 수준이 낮으면 MCI의 유병률이 높다는 결과와 낮다는 결과[16]가 모두 있다. 나이에 따른 MCI 유병률의 변화를 보면 대체로 65세 이상의 나이에서 유병률이 증가하고 85세 이상에서는 더 이상의 증가는 없다고 한다[17, 18]. 성별의 차이는 없거나[6, 18] 남자에게서 더 높다는 보고가 있고[16], 도시보다는 지방 거주자에게서 유병률이 높다는 보고가 있다[17].

## 2. Mild cognitive impairment의 발병률

발병률에 대한 연구는 많지 않지만, 65세 이상의 인구 1,000명 중 12명에서[19] 15명에서[20] MCI로 발병하고, 75세 이상 노인 인구에서는 1,000명 당 54명의 발병률이[21] 보고 되었다. 하지만 이들 발병률에 대한 자료도 서로 비교하기가 어려운데, 진단 기준과 대상의 구성, 관찰 기간, 신경심리검사 도구들의 차이 때문이다[22].

MCI의 발병률도 치매의 발병률과 비슷하게 연령이 증가함에 따라 같이 증가하는데[21], 교육 수준이 낮은 사람들에게서 높게 나타난다[19]. 성별에 의한 차이는 치매의 경우와는 달리 여자에 비해 남자에게서 더 높은 발생률이 나타나는 경향이 있다[19]. 하지만 발병률에 대한 연구가 많지 않아 나이, 성별, 교육

수준에 따른 MCI의 발생률에 대한 어떤 결론을 내리기에는 부족하다.

## 3. Mild cognitive impairment의 임상 경과

MCI의 진행 경과와 그 결과에 대한 올바른 결론을 이끌어 내기 위해서는 대규모의 지역을 대상으로 하여 오랜 시간동안 반복하여 관찰하고 검사하는 장기적인 연구가 필요하다. 현재까지의 연구 발표된 MCI의 치매로의 전환율은 매우 다양한데[4], 여러 가지 원인에 의해 나타날 수 있다. 연구 포함기준이나 추후 검사의 기준들의 차이, 관찰기간의 차이, 연구 대상의 구성에 대한 차이, 연구 대상의 크기에 대한 차이, 탈락률의 차이, 기억력이나 인지기능을 검사하는 방법과 도구의 차이 등이 여기에 포함될 수 있다[23]. 그 동안의 장기 연구는 지원자를 대상으로 하거나, 병원 방문자를 대상으로 하거나, 지역 인구를 기본으로 한 3가지 유형의 연구들이 있는데, 연구 대상의 규모는 16명[24]에서부터 227명[8]이고, 연구관찰 기간은 대개 1-4년 정도이다. MCI 환자들의 치매 발생률은 일반 인구에 비해 높기 때문에 MCI가 치매 발병의 위험 요소라는 것은 틀림없지만 MCI 환자가 치매로 발전하는 비율은 연구에 따라 매우 다양하다. 하지만 이러한 다양성은 연구 대상의 연령이나 구성에 의한 것보다는 연구자체의 방법이나 검사 도구 등에 의한 요인이 더 큰 것처럼 보인다[22].

Benign senescent forgetfulness (BSF)[25], age-associated memory impairment (AAMI)[26-28], mild cognitive decline (MCD)[29]을 기준으로 하거나, global deterioration scale (GDS)[30], clinical dementia rating (CDR)[8, 23] 등을 이용하여 MCI를 설정한 대부분의 연구들은 치매 또는 AD로의 전환율이 매년 10% 미만으로 나타났으나, MCI[31-33], age-associated cognitive decline (AACD)[7], age-related cognitive decline (ARCD)[34]의 기준이나 Cambridge mental disorders of the elderly examination (CAMDEX)[35-37] 등을 이용하여 MCI를 선정한 연구에서는 대개 10%를 넘는 전환율을 보인다.

## 4. 알츠하이머병으로의 전환

결국 MCI 환자들 중 인지기능 장애가 계속 진행하여 치매로 발전할 사람은 어떤 사람인가, 그들을 사전에 구별할 수 있는 방법이 있는가는 MCI 환자를 발견하여 치매로의 발전을 막고자 하는 근본적 목적에 매우 중요한 문제이다. 이 문제에 접근하는 방법에는 크게 3가지가 있는데, 다음과 같다[22].

첫째, 신경심리학적 검사 자료를 이용하는 방법으로, 신경심리학적 검사 결과를 분석하여 어떤 MCI 환자가 치매로 발전을 할 것인가를 예견할 수 있는가하는 점에는 이견이 많다[9, 38]. 기억 장애, 특히 언어성 episodic 기억이나 지연회상의 장애가 가

장 일찍 나타나고, 가장 예민한 소견이지만[9, 37, 38], 기억 장애는 정상 노인에서도, 또 치매로 발전하지 않는 MCI에서도 관찰되기 때문에 문제가 있다[39]. 최근에는 기억력 보다는 문제 해석 능력이나 판단력 등이 알츠하이머병으로 전환되는 것을 더 잘 예견할 수 있다는 보고들[23, 32]과, 언어능력[12, 27]이나 시공간 지각력의 장애[12]가 치매로 진행되는 군에서 더 잘 나타난다는 보고들이 있다. 또 전체적인 신경심리검사 총 점수는 치매로의 진행을 예견하는데 큰 효과가 없다고 하는 연구[24]와 예견할 수 있는 요인이라는 연구[40, 41]가 같이 있다.

둘째는 여러 가지 조직학적, 신경화학적, 또는 생물학적 지표들에 대한 자료로 치매로의 발전 여부를 예견하는 요인을 찾는 방법으로[34, 39, 42, 43], 어떤 지표들을 가지고 있는 MCI 환자가 치매로 더 잘 진행되는 가하는 점을 보는 것으로 apolipoprotein E 유전형 검사[44], 내측 측두엽 위축[32] 등과 같은 대뇌 피질의 구조적 이상 여부, 정량적 뇌파 검사 요인 분석[33], 후각기능의 장애[45] 등이 이러한 생물학적 지표로서 연구되었다.

셋째 방법은 사회경제학적인 요인들을 분석함으로써 그 방법을 찾는 것인데, 나이는 예측 요인이 될 수 있다는 보고[9]와 나이와 교육 수준은 모두 예측 요인으로서의 역할을 하지 못한다는 보고가[32]있다. 환자 자신의 주관적인 기억력 장애가 예측 요인이 될 수 있는가 하는 점은 많은 의문이 있는데, 성격, 우울증이나 불안증 또는 의사와 환자 간의 태도와 사이 등과 같은 여러 가지 요인들에 의하여 영향 받을 수 있기 때문이다. 하지만 돌보미들이 인식하는 환자의 인지장애 정도는 알츠하이머병으로의 진행에 대한 예측 요인으로 유용하다.

해부학적, 신경심리학적, 환경적, 문화적 요인들이 인지기능에 서로 복합적인 영향을 미치기 때문에 여러 가지 요인들을 복합적으로 연구하는 것이 중요한데, apolipoprotein E[47]와 내측 측두엽의 위축 등[37]의 요인을 같이 사용하면 더 나은 예측을 할 수 있다는 것이 알려졌다.

## 결론

결국 MCI는 치료의 가장 좋은 목표가 될 수 있는 대상으로 생각된다. 조기 진단과 적절한 위험요소의 치료 등으로 환자의 남은 생활의 질을 높여 줄 수 있고, 국가와 같은 집단의 경제적, 사회적 부담을 줄일 수 있는 가장 좋은 접근 대상이라고 할 수 있다. 하지만 아직 MCI에 대한 정확한 기준과 이 기준을 적용시킬 수 있는 검사 방법 등의 객관화 내지는 합의가 이루어지지 않았기 때문에 연구자들마다 다른 결과를 보여주고 있다. 가까운 시기에 모든 연구자들이 합의한 적절한 진단 및 검사 기준이 나오게 되면 훨씬 많은 연구가 진행되고, 적절한 치료 방법들이 개발될 것으로 생각한다.

국내의 경우 아직 MCI에 대한 연구가 본격적으로 시작되지 않은 상태이며, MCI 진단을 위해 사용할 수 있는 검증된 검사가

아직 없는 상황이라 생각된다. MCI가 향후 치매 진단 및 치료에 매우 중요한 시기로 인식되기 때문에 국내의 연구도 빨리 서둘러야 할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel E, Cobb JL, Belanger AJ, et al. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease: A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 1995; 52: 485-90.
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; 9(Suppl. 1): 65-9.
3. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
4. Shah S, Tangalos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment. When is it a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatrics* 2000; 55: 62, 65-8.
5. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia* 2000; 15: 93-101.
6. Fratiglioni L, Fastbom J, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Mild cognitive impairment in the population and physical health: data on 1,435 individuals aged 75-95. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M322-8.
7. Ritchie K, Artero S. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.
8. Morris JC, Storandt M, Miller JP. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 397-405.
9. Devanand DP, Folz M, Gorrlynn M, Moeller JR, Stern Y. Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *JAGS* 1997; 45: 321-8.
10. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [published erratum appears in *Arch Neurol* 1999 June; 56(6):760]. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
11. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996; 46: 661-5.
12. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41: 1006-9.
13. Petersen RC, Doody R, Kurz A. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92.
14. Schröder J, Kratz B, Pantel J, Minnemann E, Lehr U, Sauer H. Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample (In Process Citation). *J Neural Transm Suppl* 1998; 54: 51-9.
15. Reischies FM, Geiselmann B, Gessner R, Kanowski S, Wagner M, Wernicke F, et al. Demenz bei Hochbetagten Ergebnisse Berliner Alters-

- studie. *Neurology* 1997; 68: 719-29.
16. Hanninen T, Korvisto K, Reinikainen KJ, Heikala EL, Soininen H, Mykkanen L, et al. Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age Ageing* 1996; 25: 201-5.
  17. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian longitudinal study of ageing. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 775-82.
  18. Eby EM, Parhad IM, Hogan DB, Fung TS. Prevalence and types of dementia in the very old: results from the Canadian Study of health and ageing. *Neurology* 1994; 44: 1593-600.
  19. Ganguli M, Dodge HH, Chen P, Belle S, DeKosky ST. Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population: the Movies Project. *Neurology* 2000; 54: 1109-16.
  20. Andersen K, Nielsen H, Lolk A, Andersen J, Becker J, Kragh-Sorensen P. Incidence of very mild to severe dementia and Alzheimer's disease in Denmark: the Odense Study. *Neurology* 1999; 52: 85-90.
  21. Paykel ES, Brayne C, Huppert FA, Gill C, Barkley C, Gehlhaar E, et al. Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 325-32.
  22. Bischof P, Busse A, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment—a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatrica Scand* 2002; 106: 403-14.
  23. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, ALBERT M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000; 57: 675-80.
  24. Rubin EH, Morris JC, Grant EA, Vendegna T. Very mild senile dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol* 1989; 46: 379-82.
  25. O'Brien JT, Beale B. Do subjective memory complaints precede dementia? A three-year follow-up of patients with supposed 'benign senescent forgetfulness'. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992; 7: 481-6.
  26. Snowden J, Lane F. A longitudinal study of age-associated memory impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994; 9: 779-87.
  27. Hanninen T, Hallikainen M, Korvisto K, Heikala EL, Reinikainen KJ, Soininen H, et al. A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1007-15.
  28. Nielsen H, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Age-associated memory impairment: pathological memory decline or normal aging? *Scand J Psychol* 1998; 39: 33-7.
  29. Christensen H, Henderson AS, Korten AE, Jorm AF, Jacomb PA, Mackinnon AJ. ICD-10 mild cognitive disorder: its outcome three years later. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 581-6.
  30. Reisberg B, Ferris SH, Shulman E. Longitudinal course of normal aging and progressive dementia of the Alzheimer's type: a prospective study of 106 subjects over a 3.6 year mean interval. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1986; 10: 571-8.
  31. Jack CR JR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik PJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52: 1397-403.
  32. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink J, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairment predicts dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001; 58: 411-6.
  33. Jelic V, Johansson S-E, Almkvist O. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 533-40.
  34. Celsis P, Agniet A, Cardebat D, Demonet JF, Ousset PJ, Puel M. Age-related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 601-8.
  35. O'Connor DW, Politt PA, Jones BJ. Continued clinical validation of dementia diagnosed in the community using the Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. *Acta Psychiatrica Scand* 1991; 83: 41-5.
  36. Paykel ES, Huppert FA, Brayne C. Incidence of dementia and cognitive decline in over-75s in Cambridge: overview of cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 387-92.
  37. Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, Schmand B, Launer LJ, Jolles J, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* 1999; 246: 477-85.
  38. Reischies FM, Hellweg R. Prediction of deterioration in mild cognitive disorder in old age: neuropsychological and neurochemical parameters of dementia diseases. *Compr Psychiatry* 2000; 41(2 Suppl. 1): 66-75.
  39. Celsis P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or pre-clinical Alzheimer's disease? *Ann Med* 2000; 32: 6-14.
  40. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989; 25: 317-24.
  41. Cooper B, Bickel H, Schaefele M. Early development and progression of dementing illness in the elderly: a general-practice based study. *Psychol Med* 1996; 26: 411-9.
  42. Korvisto K, Reinikainen KJ, Hanninen T, Vanhanen M, Heikala EL, Mykkanen L, et al. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology* 1995; 45: 741-7.
  43. Rossor MN, Fox NC. Mere forgetfulness or early Alzheimer's disease? (Editorial, Comment). *Ann Neurol* 2000; 47: 419-20.
  44. Smith GE, Petersen RC, Parisi JE. Definition, course, and outcome of mild cognitive impairment. *Aging, Neuropsychology, Cognition* 1996; 3: 141-7.
  45. Devanand DP, Michaels K. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry*

try 2000; 157: 1399-405.

46. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH. *The prediction of Alzheimer disease. The role of patient and informant perceptions of cognitive deficits.* Arch Neurol 1996; 53: 423-7.
47. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Tsuda T, Chi H, et al. *A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment.* Neurology 1996; 46: 149-54.