

경도인지장애의 치료

배희준

울지医科大学 신경과학교실

Address for correspondence

Hee-Joon Bae, M.D.
Department of Neurology, Eulji University
School of Medicine, 280-1 Hagae-dong,
Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea
Tel +82-2-970-8304
Fax +82-2-974-7785
E-mail bhj1405@eulji.or.kr

Treatment of Mild Cognitive Impairment

Hee-Joon Bae, M.D.

Department of Neurology, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Mild cognitive impairment (MCI) is a recently described syndrome that is currently thought of as a transition phase between healthy cognitive aging and dementia. At the moment, many treatment strategies for Alzheimer's disease were extrapolated to interventional strategies in MCI. Most investigators believe that by the time the clinical diagnosis of Alzheimer's disease is made, sufficient neuronal damage has taken place in the brain to make reversal of the condition unlikely. Therefore, it is a more effective strategy to treat patients in preclinical stage of Alzheimer's disease, such as MCI, than to treat in its advanced stage. This article reviews currently available symptomatic treatments and visionary treatments for Alzheimer's disease and MCI. A number of clinical trials for MCI, which are ongoing at now, are discussed.

Key Words: Mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; Treatment

서론

의학의 발전과 보건 수준의 향상은 평균수명의 연장으로 이어지고 있다. 이미 우리나라는 2000년 65세 이상 인구가 전체 인구의 7%를 넘어서면서 노령화 사회에 들어섰고 2019년에는 14%, 2026년에는 20%를 상회할 것으로 예상된다[1]. 따라서 이제 노인의 건강 문제는 노인 자신의 문제라기보다는 사회의 문제로 인식해야 할 것이다.

주변에서 나이가 들면서 기억력이 떨어졌다는 호소를 하는 노인들은 자주 보게 된다. 그리고 실제 노인들을 대상으로 인지기능을 평가해 보면 이들 중 상당수에서 기억을 비롯한 다양한 인지기능검사상에 이상을 보인다[2]. 물론 이러한 이상들 중 정상적인 노화의 결과로 볼 수 있는 것들도 적지 않을 것이다. 그러나 일견 건강해 보이거나 가벼운 인지 장애가 있는 노인들에게서 알츠하이머병의 병리소견이 종종 관찰된다는 것은 이미 잘 알려진 사실이고[3], 건강한 노인에게서 관찰되는 노화에 따른 자연스러운 기억력 저하는 사고처리 과정의 속도와 효율성 저하에 따른 이차적인 현상으로 명백한 일차적인 기억력 저하는 병적 현상으로 간주해야 한다는 주장[4]도 있어 노인들의 기억력이 떨어졌다는 호소를 모두 단순히 노화의 일부분으로 치부할 일만은 아닌 것 같다.

최근 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)라는 개념이 대두되면서 상술한 현상에 대한 새로운 접근이 시도되고 있다. 본 종설에서는 치료라는 측면에서 경도인지장애의 개념을

살펴보고 현 시점에서 경도인지장애의 치료와 관련된 연구 성과 및 앞으로의 방향에 대해 검토해 보고자 한다.

치료 측면에서의 경도인지장애의 개념

매년 경도인지장애 환자의 10-15%가 알츠하이머병으로 넘어간다고 한다[5]. 이 사실은 경도인지장애가 정상적인 노화과정과 알츠하이머병의 사이의 중간단계라는 것을 의미한다. 물론 경도인지장애 환자가 모두 알츠하이머병으로 발전하는 것은 아니다[6]. 그러나 경도인지장애환자나 혹은 CDR (clinical dementia rating) 0.5점에 해당하는 환자들의 부검소견을 보면, 이들 중 대다수에서 알츠하이머병의 병리소견인 senile plaque과 NFT (neurofibrillary tangle)이 상당수 관찰되며[7], hippocampus와 entorhinal cortex의 신경세포수가 감소되어있다[8, 9]. Price 등의 보고에서는 13명의 건강한 뇌와 4명의 치매증상이 나타나기 전의 알츠하이머병 뇌, 그리고 8명의 초기 알츠하이머병 뇌를 비교하였을 때 치매증상이 나타나기 전의 알츠하이머병 뇌에서 hippocampus와 entorhinal cortex의 신경세포수가 건강한 뇌와 의미 있는 차이는 없었다고 하였다[10]. 이러한 사실은, 치매증상이 나타나기 전의 알츠하이머병 뇌에서는 알츠하이머병의 발병기전이 활발하게 진행되고 있기는 하지만 아직 심각한 정도의 신경세포소실은 없으며, 따라서 이 시기의 알츠하이머병 환자를 충분한 민감도와 특이도를 가지고 진단할 수 있는 생물

학적 표식자나 신경심리학적 도구를 가질 수 있다면 비가역적인 신경세포 소실이 일어나기 전에 알츠하이머병의 발병기전을 조작하여 질병경과를 변화시키는 것이 가능할 것이라는 것을 시사한다.

이제까지 개발되었거나 개발 중인 수많은 알츠하이머병의 치료제들이 아직 알츠하이머병의 질병경과를 바꾸는 것에 있어서는 그리 만족스럽지 못하고 그 이유로 치매가 이미 임상적으로 명백해진 시점에서는 신경세포의 손상이 너무 심하여 알츠하이머병의 병태생리에 작용할 수 있는 어떠한 약제도 이미 효과가 있기에는 너무 늦었다는 점이 거론된다. 따라서 알츠하이머병이 충분히 진전되어 신경세포소실이 심해지기 전에, 따라서 경도인지장애의 시기에 치료할 수 있다면 치료의 성과를 더욱 크게 기대할 수 있을 것이고 이 점이 경도인지장애란 개념으로 기대되는 치매의 치료 측면에서의 폭발적 잠재성이다. 알츠하이머병의 병리학적 단계구분방법으로 널리 사용되는 Braak & Braak stage의 stage V와 VI이 임상적으로 발병한 알츠하이머병에 해당되며 I-IV이 잠복기 알츠하이머병 혹은 경도인지장애에 해당한다는 연구 결과들[11] 역시 알츠하이머병의 질병경과를 바꾸려 할 때 가장 효과적일 수 있는 치료 시점이 경도인지장애 혹은 치매 전단계의 알츠하이머병이라는 점을 뒷받침하는 증거들이다.

경도인지장애라는 개념이 중요한 이유 중 또 다른 하나가 윤리적인 측면이다. 전술한 바와 같이 알츠하이머병 환자에 있어 치매 증상이 발현은 이미 신경세포 소실이 상당히 진행된 이후이므로 질병경과의 획기적인 개선이 쉽지 않다. 따라서 알츠하이머병은 예방이라는 측면이 강조될 수 밖에 없다. 그러나 60세 이상에서 매년 치매의 발생률이 1% 내외인 점을 상기한다면 상당수의 부작용을 동반할 수 있는 알츠하이머병의 예방 약물을 일차예방 약제로 시험한다는 것은 윤리적으로 많은 문제점을 안고 있다. 최근 알츠하이머병 환자에서 아밀로이드 단백질을 이용한 vaccination이 제2상 단계에서 심각한 뇌염의 발생때문에 중단한 것이 비극한 예이다. 과연 이러한 위험성을 지닌 약제를 건강한 노인이나 나이가 젊은이에게 투여할 수 있을지는 의문이다. 단순한 윤리적인 측면을 떠나서 연구의 효율성이란 측면에서도 문제가 제기될 수 있다. 매년 1% 정도의 발병 가능성이 있는 사람에게 특정 방법의 발병을 억제하는지를 관찰하려면 상당수의 대상을 모집하여 매우 장시간 동안 연구를 진행하여야 한다. 이는 현실적으로 매우 많은 제약을 가져온다. 따라서 윤리성과 연구의 효율성이란 두 가지 측면에서 볼 때 경도인지장애란 개념이 가지는 장점은 명백하다.

상술한 여러 가지 장점들때문인지 몰라도 경도인지장애 환자를 대상으로 하는 임상시험은 일종의 유행이 되고 있다. 많은 연구가 현재 진행 중이며, 연구가 종료되어 결과가 발표된 것은 아직은 극소수이다. 또한 경도인지장애의 치료법은 결국 알츠하이머병의 치료법의 연장선상에 있을 수 밖에 없다. 저자는 지금부터 유형별로 〇제까지의 연구 성과와 현재 진행 중인 연구 상황 등을 정리해보고자 한다.

1. Acetylcholinesterase Inhibitors (AChEI)

알츠하이머병 환자의 뇌에서 basal forebrain의 cholinergic neuron의 소실이 관찰되고, 이러한 사실을 근거로 현재까지 모두 4종류의 AChEI (tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine)가 개발되어 알츠하이머병의 치료에 사용되고 있음은 공지의 사실이다. 최근의 한 부검 연구에서 경도인지장애 환자에서도 알츠하이머병 환자와 유사한 basal forebrain의 신경세포 소실이 보고되었다[13]. AChEI가 APP (amyloid precursor protein) 대사과정에 작용하거나 혹은 다른 기전을 통하여 알츠하이머병의 질병경과에 영향을 미칠 가능성이 제기되면서 [14], AChEI가 단순히 기억증상의 호전 뿐만 아니라 경도인지장애가 알츠하이머병으로 발전하는 것을 억제하는 효과가 있을 수 있다는 가설이 대두되었고, 현재 이 가설을 입증하기 위해 donepezil, rivastigmine, galantamine 등 세 가지 약물에 대해서 제3상 임상시험이 진행중이다[15-18](Table 1).

그러나 최근 choline acetyltransferase 활성도가 경도인지장애나 초기 알츠하이머병 환자에서 오히려 증가되어 있고, 따라서 이처럼 cholinergic activity가 보상적으로 오히려 상승되어 있는 시기에 AChEI를 사용하는 것의 효용성에 의문을 제기하는 보고[19]가 발표되어 논란이 되고 있다.

2. Antiglutamatergic Drugs

알츠하이머병의 주된 병리조건 중에 하나인 NFT의 형성에 glutamate 수용체의 일종인 NMDA receptor-mediated excitotoxicity가 작용할 것이라는 주장은 예전부터 있어왔고[20], NMDA 수용체 길항제의 일종인 memantine은 이미 20년 전부터 독일에서 알츠하이머병의 치료제로 허가를 받아 사용 중인 약물이다. 이제까지 두 개의 임상시험을 통하여 진행된 알츠하이머병에서 memantine이 효과가 있음을 입증되었고[21, 22], 경도인지장애나 초기 알츠하이머병 환자에서 사용시 질병

Table 1. Ongoing MCI Trials

Agent	Mechanism of action	Duration	Outcome measures
Vitamin E	Antioxidant	3 years	AD
Donepezil	CE inhibitors	3 years	AD
Donepezil	CE inhibitors	6 months	Change in cognitive function
Rivastigmine	CE inhibitors	2-3 years	AD
Galantamine	CE inhibitors	2-3 years	AD
Rofecoxib	COX II inhibitor	2-3 years	Dementia
Celecoxib	COX II inhibitor	2 years	Change in cognitive function
Piracetam	Cholinergic agonist	1 years	Change in cognitive function
CX-516	AMPA modulator	4 weeks	Change in cognitive function
Memantine	NMDA antagonist	2 years	Change in cognitive function

경과를 변화시킬 수 있을 것으로 예상되나 아직 진행 중인 임상시험은 없다. 또 다른 glutamate 수용체인 AMPA receptor modulator로 CX516가 개발되어 경도인지장애 환자를 대상으로 임상시험이 진행되고 있다[15-18](Table 1).

3. Nootropics

여러 종류의 nootropic agents 중에서 특히 piracetam에 대한 연구가 가장 활발하다. Piracetam의 작용기전은 비특이적으로 energy metabolism, cholinergic mechanism, excitatory amino acid receptor-mediated function, steroid sensitivity 등에 관여하여 증상의 호전을 일으킬 수 있을 것으로 기대된다. 현재 통용되고 있는 경도인지장애의 기준[5, 6]에 비해서는 상당히 완화된 기준이 적용되기는 하였지만 다기관 임상시험에서 특히 주의력과 기억력에 개선 효과가 보고 되기도 하였다[23]. 노화와 관련된 기억력 저하(age-associated memory impairment, AAMI)에서 효과가 있었다는 보고도 있었고[24] 최근 19개의 이중 맹검 위약 대조군 임상시험을 모아 메타분석한 결과도 긍정적이었다[25]. 그러나 연구대상의 선정이나 약물효과의 판정 등이 현재 사용되는 경도인지장애의 개념과는 거리가 있어 새로운 임상시험의 필요성이 제기되었고 현재 1개의 임상시험이 진행 중이다[15-18].

4. Antioxidants

Oxidative stress는 알츠하이머병을 비롯한 대다수의 신경계 퇴행성 질환의 주된 발병기전으로 여겨지고 있다[26, 27]. 뇌에 존재하는 수 많은 불포화 지방과 카테콜라민이 특히 oxidative stress에 취약하며, A β , presenilin, apolipoprotein E 등 알츠하이머병의 발병기전과 관련되어 있는 물질들이 또한 ROS (reactive oxygen species)의 생성과 연관되어 있다.

알츠하이머병과 관련되어 비타민 E와 monoamine oxidase inhibitor의 일종인 selegiline 제일 먼저 임상적인 유용성이 입증되었다. CDR 2점의 중등도의 알츠하이머병 환자에게 비타민 E와 selegiline, 그리고 두 약제를 같이 투여하였을 때 위약 투여군과 비교하여 각각 치매의 진행속도를 늦추는 효과를 보였으며, 통계적인 의미는 없었으나 비타민 E 단독 투여군에서 가장 효과가 좋았다[28]. 현재 미국신경과학회에서는 알츠하이머병 환자에게 비타민 E 1,000단위를 하루에 두 번 복용하는 것을 권장하고 있다[29]. Selegiline은 이후에도 비슷한 효과가 다른 연구에서 입증되기는 하였으나[30], 치매 환자에게서 흔히 사용되는 항우울제와 약물 상호작용이 심하고 비타민 E라는 비교적 안전한 대체 약제가 존재하여 일반적으로 일차 약제로는 추천되지 않는다. 비타민 E가 경도인지장애 환자에서 알츠하이머병의 발병을 억제하는지에 대해서는 현재 임상시험이 진행 중이다[15-18].

식사를 통하여 비타민 C와 E를 섭취할 때 알츠하이머병의 발

생위험을 낮춘다는 역학연구 결과가 있다[31, 32]. Antioxidants가 알츠하이머병이 임상적으로 분명해지기 전부터, 장기간에 걸쳐 섭취할 때 더 효과적일 것이라는 것은 생물학적으로 충분히 설득력이 있는 가설이다. 과량이 아닐 경우 장기간 복용시 약제의 부작용이 거의 없어 알츠하이머병의 일차예방 수단으로 매우 매력적이나 현재 진행 중인 연구는 없다.

Antioxidants로는 Ginkgo biloba가 매우 유명하며 항치매 약제로서 현재 가장 널리 사용되는 약물 중 하나이다. 독일의 경우 항치매 약제의 50% 이상을 차지하고 있다고 한다[18]. 그러나 아직 치료효과에 대해서는 논란이 많아 향후 연구가 필요한 약물이다. 최근 알츠하이머병 환자에서 인지 기능 및 사회적인 기능의 수행에 효과가 있었다는 보고가 있었다[33]. 현재 미국의 NCCM (national center for complementary and alternative medicine)의 지원으로 건강한 정상인을 대상으로 일차 예방 효과를 검증하기 위한 임상시험이 진행 중이다.

5. Anti-inflammatory Drugs

염증반응이 알츠하이머병의 발병기전에 관여할 것이라는 증거는 많다[34]. 관절염 환자에서 알츠하이머병의 발생률이 낮다는 지[35], NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)사 용시 알츠하이머병의 발생률이 감소된다는 역학연구결과는 이를 뒷받침하는 근거이다[36, 37]. Indometacin이 알츠하이머병의 진행을 억제한다는 연구 결과가 있었으며[38] 최근에는 COX-2가 뇌에 존재하며 신경계의 퇴행에 관여한다는 연구결과가 나오면서[39], COX-2 억제제가 각광을 받고 있다. 현재 경도인지장애나 AAMI를 대상으로 rofecoxib과 celecoxib이 각각 임상시험을 진행 중이며 naproxen과 celecoxib 또한 치매의 가족력이 있는 건강인을 대상으로 일차예방효과를 검증 받고있다[15-18].

6. Estrogen Replacement Therapy (ERT)

폐경기 이후 ERT를 받는 여성에서 알츠하이머병의 발생률이 낮음이 역학연구를 통해 보고된 이후[40], ERT의 알츠하이머병 예방 및 치료효과에 대해서는 많은 연구가 행하여 졌으며 아직까지도 논란은 계속되고 있다. 실험 및 역학 연구들은 분명히 estrogen의 신경보호 효과를 시사하고 있으나 임상시험의 결과는 그렇지 못하다. 최근에 발표된 임상시험 결과는 estrogen와 progestin을 폐경기 여성에게 투여했을 때 인지기능 개선효과나 경도인지장애의 발병 억제 효과가 없었으며 오히려 치매의 발생을 증가시킨다는 것으로 나와[41, 42] 더욱 논란은 가중되고 있다. Progestin 병합투여의 문제, APOE (apolipoprotein E) e4 allele carrier와 같은 고위험군에서의 효과문제, 용량 및 투여방법, 투여기간 등의 문제가 제기되고 있다[18]. 아직은 ERT를 알츠하이머병이나 경도인지장애에 효과가 없다고 단정해 버리기에 이르다고 생각되며, 더욱 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

7. Immunization Therapy

Schenk 등이 APP fragment를 접종한 후 transgenic mice에서 뇌의 아밀로이드 축적을 억제할 수 있었다고 보고하면서 [43] 면역요법이 각광을 받게 되었다. 알츠하이머병의 주된 발병기전이라고 생각하는 아밀로이드의 뇌내 축적을 막아 알츠하이머병의 발병을 억제한다는 것은 기존의 치료법에 비해 알츠하이머병의 발병기전의 근원에 좀 더 접근한 방법으로 여겨졌다. 그러나 최근 알츠하이머병 환자 대상의 제2상 임상시험이 뇌염 발생이라는 심각한 부작용으로 중단되면서 많은 관계자들에게 실망을 안겨주었다. 현재는 신경독성이 없으면서 좀더 안전한 아밀로이드 조각을 찾기 위한 노력이 진행되고 있으며 최근 transgenic mice에서 뇌의 염증을 일으키지 않고도 알츠하이머병의 병리소견을 감소시켰다고 보고되어 우리에게 희망을 품게 하고 있다[44].

이외에도 β -secretase나 γ -secretase의 활성도를 직간접적으로 조정하여 $A\beta$ 의 생성을 억제하거나 tau protein의 hyperphosphorylation을 차단하는 등의 현재 우리가 알츠하이머병의 병태생리와 관련하여 이해하고 있는 지식을 활용하여 좀 더 근본적인 알츠하이머병의 치료 및 예방법을 개발하려는 노력이 계속되고 있으나 아직 임상에서 활용되기에는 거리가 있다[15-18].

8. Neurotrophic Factors

뇌에 가해지는 여러 가지 손상에 대해 뇌의 항상성을 지키기 위한 일종의 보상 작용으로 APP turnover나 tau phosphorylation이 이루어지거나 지나치게 upregulation되면서 불완전한 작업의 결과 SP (senile plaque)와 NFT이 양산되어 알츠하이머병이 발병한다는 관점이 있다[18, 45]. 이러한 측면에서 보면 $A\beta$ 의 생성이나 tau phosphorylation을 억제하려는 노력은 오히려 잘못된 것일 수도 있다.

이러한 우려 때문에 최근에는 신경을 보호하며 neural plasticity를 개선시키기 위한 방법들이 제시되고 있는데, 이 중에 주목 받고 있는 것들이 neurotrophic factor들이다. NGF, 각종 neurotrophine들이 동물실험이나 소규모 임상실험에서 효과가 입증된 바 있다[46, 47]. NGF의 경우 현재 알츠하이머병 환자를 대상으로 제1상 임상시험이 진행 중이다.

9. Control of Risk Factors

치매의 예방을 위해 절대로 간과되어서는 안 되는 것이 위험인자의 조절이다. 이미 수많은 역학 연구를 통하여 알츠하이머병의 위험인자는 밝혀져 있고[48](Table 2), 이들 위험인자의 조절을 통해 알츠하이머병의 예방이 어느 정도 가능한 또한 알려져 있다. 그리고 이런 위험인자들이 알츠하이머병 뿐만 아니라 경도인지장애의 위험인자이기도 하다는 연구보고들이 계속되면

Table 2. Risk factors of Alzheimer's disease

Age	Thrombogenic factors
Atherosclerosis	ApoE4
Stroke	Homocysteine
Diabetes mellitus	Hypertension
Smoking	Hypotension
Alcohol	Fibrinogen
High HDL Cholesterol	Head trauma
Heart disease	Menopause
Migraine	Low education
Blood viscosity	Transient ischemic attack
Depression	Microangiopathy
Fat intake	

서 경도인지장애와 알츠하이머병과의 관계에 대한 우리의 가설을 더욱 뒷받침해주고 있다. Kivipelto 등의 중년기의 주로 혈관성 위험인자들이 노년기 경도인지장애의 위험인자라는 연구결과가 있었고 이 중에서도 특히 고혈압과 고지혈증이 중요한 위험인자였다[49, 50]. 혈중 호모시스테인도 또한 중요한 위험인자로 여겨지고 있다[51]. 특히 혈압강화제를 투여하여 치매의 발생률을 감소시켰다는 임상시험 결과[52]나 고지혈증 치료제의 일종인 statin가 치매 예방 효과를 가지고 있다는 보고[53-55]는 경도인지장애 환자에서의 알츠하이머병의 발생 억제와 더 나아가 알츠하이머병의 일차 예방과 관련하여 우리에게 희망을 던져주고 있다. 합성 statin의 일종인 atorvastatin의 경우에는 현재 알츠하이머병 환자를 대상으로 제2상 임상시험이 진행 중이다.

10. Non-pharmacological Therapy

약물치료 외에도 life style도 알츠하이머병이나 경도인지장애의 예방과 치료에 있어서 매우 중요한 측면이다. 이제까지의 역학연구 결과는 extensive social network이나 인지기능을 자극할 수 있는 행위에 참여하는 것이 알츠하이머병의 발생률을 낮출 수 있다는 것이었다[56-58]. 따라서 다음 단계는 경도인지장애 환자와 같은 고위험군에서 사용할 수 있는 cognitive training program을 개발하는 것일 것이다. 이제까지 시도는 몇 차례 있었으나 그리 성공적이지는 못하였다[59, 60]. 경도인지장애나 치매 환자 및 보호자들이 외래에서 약물치료 외에 가정생활이나 사회생활 등을 어떻게 해야 할지 조언을 구하는 경우를 임상의사라면 대부분 경험하게 된다. 이때 적절한 조언을 하기에는 우리의 지식이 부족한 점이 많다. 대부분의 연구가 약물치료에 집중되는 것 또한 아쉬움이 남는 부분이다. 우리 모두의 노력이 필요하다고 생각된다.

결 어

이제까지 경도인지장애의 치료적 측면에서의 중요성과 이제

까지 개발되었거나 개발 중인 경도인지장애의 치료법을 중심으로 검토해 보았다. 본문에서도 여러 번 언급하였듯이 경도인지장애의 치료법은 알츠하이머병의 치료법에 근간을 둘 수 밖에는 없다. 또한 그 주된 효과도 알츠하이머병의 발병을 막는 것일 것이다. 그러나 알츠하이머병의 치료법과는 다른 두 가지 측면이 있다. 하나는 약물의 안전성이다. 인지장애 환자는 실제 일상 생활을 하는 데 큰 불편이 없는 사람들이다. 또한 이들이 알츠하이머병의 발생을 막기 위해 약물 투여를 받는다면 상당한 장기간, 어쩌면 대상자들의 수명이 다할 때까지 받아야 될지도 모른다. 따라서 효과 못지않게 약물의 장기적 안정성 또한 약물의 현실적 유용성을 결정하는데 매우 중요한 문제가 될 것이다. 또 하나는 경도인지장애의 etiologic heterogeneity이다. 경도인지장애란 개념 자체가 amnesic type을 중심으로 발전해 왔고 이제까지 연구결과도 대부분 amnesic type에 집중되어 있다. 그러나 경도인지장애에는 amnesic type 외에 다른 유형도 존재하며 이들이 차지하는 비중 역시 적지 않다[61]. 따라서 앞으로의 경도인지장애의 치료법 개발에 있어서는 다른 유형의 경도인지장애에 대한 고려가 포함되어야 할 것이며 이 부분에 관하여 많은 실험 및 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 통계청. 장래인구추계 결과. 2001.
- Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, McDowell I. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997; 349(9068): 1793-6.
- Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and preclinical Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 358-68.
- Slwinski M, Lipton R, Buschke H, Wasylyshyn C. Optimizing cognitive test forms for detection. In: Petersen RC. *Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease*. 1st ed. New York: Oxford University Press, Inc. 2003; 89-104.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment *Arch Neurol*. 2001; 58: 1985-92.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
- Morris JC, McKeel DW, Storandt M, Rubin EH, Price JL, Grant EA, et al. Very mild Alzheimer's disease: Informant-based clinical, psychometric, and pathological distinction from normal aging. *Neurology* 1991; 41: 469-78.
- Gomes-Isla T, Price JL, McKeel DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neuron distinguishes very mild Alzheimer's disease from nondemented aging. *J Neurosci* 1996; 16: 4491-500.
- Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, Dekosky ST, Cochran EJ, Bennett D, et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2001; 49: 202-13.
- Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1395-402.
- Braak H, Tredici KD, Braak E. Spectrum of pathology. In: Petersen RC. *Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease*. 1st ed. New York: Oxford University Press, Inc. 2003; 149-89.
- Ritchie K, Polge C. Prevalence and incidence. In: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T. *Evidence-based dementia practice*. 1st ed. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd. 2002; 241-2.
- Mufson EJ, Ma SY, Dills J, Cochran EJ, Leurgans S, Wu J, et al. Loss of basal forebrain P75 (NTR) immunoreactivity in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*. 2002; 443(2): 136-53.
- Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2000; 14(Suppl 1): S3-10.
- Knopman DS. Treatment of mild cognitive impairment and prospects for prevention of Alzheimer's disease. In: Petersen RC. *Mild cognitive impairment. Aging to Alzheimer's disease*. 1st ed. New York: Oxford University Press, Inc. 2003; 243-58.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Aug; 2(8): 646-53.
- DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol*. 2003; 2(1): 15-21.
- Jelic V, Winblad B. Treatment of mild cognitive impairment. rationale, present and future strategies. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003; 179: 83-93.
- DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Annals of Neurology* 2002; 51: 145-55.
- Couratier P, Lesort M, Sindou P, Esclaire F, Yardin C, Hugon J. Modifications of neuronal phosphorylated tau immunoreactivity induced by NMDA toxicity. *Mol Chem Neuropathol* 1996; 27: 259-73.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia, results of the M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatric Psychiatry* 1999; 14: 135-46.
- Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Hingorani VH, Stoeffer A, Moebius HJ. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD). results of a placebocontrolled 6-month trial. *Neurobiol Aging* 2000; 21(1S): S275 [Abstract].
- Fioravanti M, Bergamasco B, Boccola V, et al. A multicentre, double-

- blind, controlled study of piracetam vs placebo in geriatric patients with non-vascular mild/moderate impairment in cognition. *New Trends Clin Neuropharmacol* 1991; 5: 27-34.
24. Israel L, Melic M, Milinkevitch D, Dubos G. Drug therapy and memory training programs: a double-blind randomized trial of general practice patients with age-associated memory impairment. *Int Psychogeriatr*. 1994; 6(2): 155-70.
 25. Waegemans J, Wilsher CR, Danniau A, Ferris SH, Kurz A, Winblad B. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13(4): 217-24.
 26. Perry G, Castellani RJ, Hirai K, Smith MA. Reactive oxygen species mediate cellular damage in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Disease* 1998; 1: 45-55.
 27. Delanty N, Dichter MA. Antioxidant therapy in neurologic disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1265-70.
 28. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-22.
 29. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8; 56(9): 1154-66.
 30. Rosler M, Retz W, Thome J, Riederer P. Free radicals in Alzheimer's dementia: currently available therapeutic strategies. *J Neural Transm Suppl* 1998; 54: 211-9.
 31. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 3223-9.
 32. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 230-7.
 33. Le Bars PL, Veasco FM, Ferguson JM, Dessan EC, Kieser M, Hoerr R. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGB 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002; 45(1): 9-26.
 34. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GH, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 383-421.
 35. McGeer PL, Sculzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47: 425-32.
 36. Andersson K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MM, Hofman A. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45: 1441-5.
 37. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 626-32.
 38. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1609-11.
 39. Pasinetti GM, Aisen PS. Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience* 1998; 87: 319-24.
 40. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996 Aug 17; 348(9025): 429-32.
 41. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 May 28; 289(20): 2663-72.
 42. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(20): 2651-62.
 43. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid- α attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-7.
 44. Sigurdsson EM, Scholtzova H, Mehta PD, Frangione B, Wisniewski T. Immunization with a nontoxic non-brilliant amyloid- α homologous peptide reduces Alzheimer's disease associated pathology in transgenic mice. *Am J Pathol* 2001; 159: 439-47.
 45. Mesulam MM. Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: Bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron* 1999; 24: 521-9.
 46. Seiler M, Schwab ME. Specific retrograde transport of nerve growth factor (NGF) from cortex to nucleus basalis in the rat. *Brain Res* 1984; 300: 33-9.
 47. Enksson-Jonhagen M, Nordberg A, Amberla K. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 246-57.
 48. de la Torre JC. Alzheimer Disease as a Vascular Disorder: Nosological Evidence. *Stroke* 2002; 33: 1152-62.
 49. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study. *Neurology* 2001; 56(12): 1683-9.
 50. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001; 322(7300): 1447-51.
 51. McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JHH, Wilkinson C. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 309-13.
 52. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Robert Fagard, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-

- bo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-51.
53. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439-43.
 54. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshardi S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-31.
 55. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, Macknight C, Merry H, Verreault R, et al. Use of lipidlowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002; 59: 223-7.
 56. Fratiglioni L, Wang H-X, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000; 355: 1315-9.
 57. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 742-8.
 58. Rapp S, Brenes G, Marsh AP. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment Health* 2002; 6: 5-11.
 59. Baltes MM, Kuhl KP, Gutzmann H, Sowarka D. Potential of cognitive plasticity as a diagnostic instrument: a crossvalidation and extension. *Psychol Aging* 1995; 10: 167-72.
 60. Doraiswamy PM, Kaiser L, Bieber F, Garman RL. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: Evaluation of psychometric properties and patterns of cognitive decline in multicenter clinical trials of mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disorders* 2001; 4: 174-83.
 61. Petersen RC. Conceptual overview. In: Petersen RC. Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease. 1st ed. New York: Oxford University Press, Inc. 2003; 1-14.