알츠하이머병에서 임상약물시험의 최신 동향

강희영 박경원^{ab}

경상대학교 의학전문대학원 신경과학교실, 동아대학교 의과대학 신경과학교실^a, 동아대학교병원 인지장애·치매센터^b

Recent Update of Clinical Drug Trials in Alzheimer's Disease

Heeyoung Kang, MD, Kyung Won Park, MD, PhD^{a,b}

Department of Neurology, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Department of Neurology^a, Dong-A University College of Medicine, Cognitive Disorders and Dementia Center^b, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

The prevalence of Alzheimer's disease (AD) is increasing as the global population ages. Currently available treatments for AD target cholinergic and glutamatergic neurotransmission. There have been modest symptomatic effects, but disease modifying effects have not been accomplished. This is even true of clinical trials of bapineuzumab and solanezumab, two humanized monoclonal antibodies that bind amyloid. Therefore, innovations in clinical trial designs are necessary, including revised diagnostic criteria and treatment at the earliest stages of AD. Several prevention trials started in 2013, emphasizing these innovative principles of clinical trial design. In this review, we will discuss the paradigm shift for AD clinical treatment trials and ongoing preventative trials.

J Korean Neurol Assoc 33(4):252-258, 2015

Key Words: Alzheimer's disease, Disease-modifying treatment, Clinical trial

우리나라의 고령인구비율은 점차 증가하고 있는 추세이다.¹ 65세 이상 고령인구의 비율은 1999년에 7%를 넘어 고령화 사회에 도달한 이후, 2013년에는 12.2%로 증가하였고, 2030년에는 24.3%로 높아져 초고령 사회로 들어갈 전망이다.¹ 고령인구가 증가하면서 신경퇴행질환을 가진 환자수도 늘어나게 되었다. 그 중 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 유병률이 높을 뿐 아니라 장기간에 걸친 장애로 노인건강에 가장 중요한 영향을 미치는 질환 중 하나가 되었다.² 알츠하이머병은 노인에서 치매를 일으키는 가장 흔한 질환이며, 65세에서 85세 범위 내에서는 나이가 5세 증가할 때마다 발병률이 2배씩 높아진다.² 현재 전 세계적으로 치매를 앓고 있는 환자의 수는 약 3,600만명에 달하며 2020년에는 4,200만명, 2040년에는 두 배로 증가하여 약 8,100만명에 달할 것으로

추정되고 있다.² 우리나라에서 시행한 역학연구에 의하면 2008년 기준으로 65세이상에서 약 8.4%가 치매인구이며 이중 알츠하이머병으로 인한 경우는 전체 치매의 약 70.7%로 가장 많았다.³

지난 20년간 알츠하이머병의 치료는 주로 증상을 완화시키고 질병 진행을 지연시킬 목적으로 아세틸콜린에스테라아제 억제제와 NMDA수용체대항제를 사용해왔다.⁴ 그러나 이 약물들은 약간의 증상을 일시적으로 완화시키지만 질병변경효과(disease-modifying effect)는 입증되지 않아 병의 진행을 근본적으로 억제하거나 예방하는 치료제의 개발이 필요하였다.^{4,5} 최근 아밀로이드와 타우단백질을 표적으로 하거나 신경전달물질, 신경염증 등 알츠하이머병의 병리에 기반을 둔 약물들이 개발되어 임상시험을 시행하였으나 대부분 실패하였다.^{4,6} 이에 연구자들은 3상 임상연구의 실패 원인을 분석하고, 앞으로 시행될 임상약물시험의 성공을 위해서 생물표지자(biomarker)를 이용한 새로운 진단기준을 도입하는 등 많은 노력을 기울이고 있다.⁷⁻¹⁰ 이 고찰에서는 최근 새로 시도되고 있는 임상약물시험의 최신 현황과 변화 양상에 대해 살펴보고자 한다.

Received February 17, 2015 Revised May 6, 2015

Accepted May 6, 2015

Address for correspondence: Kyung Won Park, MD, PhD
Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine,
26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-2966 Fax: +82-51-244-8338
E-mail: neuropark@dau.ac.kr

본 론

1. 알츠하이머병의 생물표지자와 새로운 진단기준

알츠하이머병의 발병원인은 아직 명확하지 않으나 베타아밀로이드(beta-amyloid, A β)의 비정상적인 대사로 인해 A β 판(plaque)이 형성되어 축적되는 것과 타우(tau)의 과인산화로 인한 신경세포손상이 가장 유력하다.¹¹ 그 외에도 아포E단백질유전자, 알파시누클레인 침착, 산화스트레스, 뇌세포의 염증변화 등이 뇌세포 손상을 일으켜 알츠하이머병의 발생에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.¹¹ 알츠하이머병의 생물표지자(biomarker)는 체내에서 진행되는 알츠하이머병의 병리적 변화를 나타내는 생리적, 생화학적, 해부적인 지표들로 병의 단계를 나누거나 병의 조기 진단에 이용될 수 있다. 가장 잘 알려진 알츠하이머병의 생물표지자는 뇌척수액 A β_{42} 의 감소, 뇌척수액 타우의 증가, 불소탈산소포도당-양전자방출단층촬영(fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, FDG-PET)에서 특정 뇌부위의 당대사의 감소, 아밀로이드-PET에서 아밀로이드의 축적, 뇌MRI에서 관찰되는 뇌위축 등이다.¹² 지난 30년간의 연구에서 알츠하이머병 생물표지자의 변화는 인지능력이 정상일 때부터 시작되고 이런 일련의 변화들이 십 여 년 이상 지속된 후에 비로소 임상적으로 치매가 발현된다는 것을 알게 되었다.¹² 이런 결과를 바탕으로 2011년 NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association)에서는 알츠하이머병의 병리는 있으나 임상적으로 증상이 발현되기 전 상태를 전임상단계(preclinical) 알츠하이머병이라고 새로 제안하였다.⁸ 이 진단기준에 의하면 전임상단계 알츠하이머병은 아밀로이드침착만 있는 1단계, 아밀로이드침

Figure 1. Hypothetical clinical spectrum of Alzheimer's disease. The horizontal axis shows clinical stages of Alzheimer's disease from preclinical stage to dementia stage. The vertical axis indicates the changing values of biomarker. A β biomarkers become abnormal first, followed by neurodegenerative biomarkers and cognitive symptoms.⁷

작과 신경세포퇴행이 있는 2단계, 2단계에서 경한 인지장애를 동반한 3단계로 나눌 수 있다(Fig. 1).^{7,8} 전임상단계를 지나 인지장애가 나타나기 시작하는 단계를 경도인지장애단계라 하고 인지장애가 진행하여 기능적 저하를 동반한 단계를 치매단계라 정의하였다(Fig. 1).^{9,10} 이와 같이 알츠하이머병은 무증상의 시기부터 증상이 나타나 진행되는 시기까지 일련의 스펙트럼을 가진다.⁷ 생물표지자는 임상증상이 나타나기 전에 진행되고 있는 알츠하이머병리를 확인할 수 있는 방법이며 알츠하이머병의 일차예방이나 이차예방을 위한 연구에서 유용하게 사용될 것으로 보인다.^{7,12}

2. 임상약물시험 현황

알츠하이머병의 치료제는 증상을 완화시키는 약물과 질병변경효과를 가진 약물로 나눌 수 있다. 질병변경효과란 알츠하이머병의 근본적인 병리에 영향을 미쳐 신경을 보호하고 병의 진행을 차단하는 것을 의미하여 환자의 관점에서는 병리기전과 상관 없이 어떤 치료적 개입을 했을 때 병의 진행을 지연시키고 그 효과가 지속적인 것을 말한다.^{13,14} 1990년대 중반에 아세틸콜린에스테라아제억제제가 도입되었고 2003년 NMDA수용체대항제가 승인되었다.⁶ 그러나 이 약물들은 알츠하이머병의 일부 증상을 완화시키지만 병의 진행을 억제하는 질병변경효과는 밝혀지지 않았다.⁵ 질병변경효과를 가진 약물을 개발하기 위해 최근까지 약 80개의 후보 물질과 200개의 임상연구가 시행되었으나 대부분 연구가 실패하였다.^{4,15-20} 또한 최근에 관심을 모았던 A β 의 N-terminal을 인식하는 항체인 bapineuzumab과 중간부위(mid-portion)를 표적으로 하는 항체인 solanezumab 및 면역글로불린 기반(immunoglobulin-based) 약물인 gamma-gard에 대한 3상 임상약물시험도 모두 실패 또는 부분 실패로 돌아감으로써 알츠하이머병 치료제 개발의 험난함을 시사하였다.¹⁶⁻¹⁸ 현재에도 질병변경효과를 입증하기 위한 다양한 기전의 약물이 개발 중이며 그 중 A β 를 표적으로 하는 약물이 가장 많고,²¹⁻²⁶ 타우의 과인산화와 응집을 억제하는 약물,^{27,28} 신경전달물질 조절을 기전으로 하는 약물,²⁹⁻³² 그 외 면역기전이나 신경염증 등과 관련된 약물 등이 개발되고 있다(Table 1).³³⁻³⁵

3. 변화하는 알츠하이머병의 임상약물시험디자인

1) 질병변경효과 입증 실패의 원인

다수의 약물이 3상 임상연구에서 질병변경효과를 입증하는 것에 실패한 원인은 표적이 잘못되었거나, 표적은 적절하였지만 약물이 표적에 작용하지 않았을 경우, 표적과 약물작용은

Table 1. Currently proposed disease-modifying therapies for Alzheimer's disease

Target pathway		Drug	mode of action	Status of clinical trial
Amyloid	↓ Aβ production	BMS-708163	γ-secretase inhibitor	Phase II, discontinued
		EHT0202	α-secretase stimulator	Phase II, completed
		EVP-0962	γ-secretase modulator	Phase II, single center
		Tarenflurbil	γ-secretase modulator	Failed in phase III
		Semagacestat	γ-secretase inhibitor	Failed in phase III
		TTP488	RAGE inhibitor	Phase IIb
	↓ Aβ aggregation	Tramiprosate	↓ Aβ aggregation	Failed in phase III
	↑ Aβ clearance	Crenezumab	Passive immunization	Phase II, completed
		Solanezumab	Passive immunization	Phase III
		Gantenezumab	Passive immunization	Phase II
		IVIG newGAM	Passive immunization	Phase II
		Affitope AD02	Active immunization	Phase II, completed
		CAD106	Active immunization	Phase II
Tau	↓ tau aggregation	TRx0237	Tau aggregation inhibitor	Phase III
		Epothilone D	Microtubule stabilizer	Phase I
Neurotransmitter		Varenicline	Nicotinic agonist	Phase II, discontinued
		Lu AE58054	5-HT6 antagonist	Phase III
Other		Simvastatin	Immunomodulation	Phase II
		Thalidomide	TNF-α inhibitor	Phase II
		Intranasal insulin	Synaptic modulation, Regulate Aβ	Phase II, completed

Aβ; beta-amyloid, RAGE; receptor for advanced glycation end products.

Source: <http://www.clinicaltrials.gov>.

적절하였으나 이미 신경퇴행이 진행되어 효과를 보지 못한 경우 등이 있다.^{20,27} 현재까지 알츠하이머병의 표적으로 가장 많이 연구되고 있는 것은 Aβ이지만 이것이 신경세포의 사멸을 일으키는 원인인지 아니면 결과인지에 대해서도 아직 완전히 밝혀지지 않았으며 후기발현 알츠하이머병의 경우 다양한 병인이 존재하기 때문에 적절한 표적을 찾는 것은 쉽지 않다.²⁷ 또한 동물실험과 달리 임상약물시험에서는 표적이 적절하더라도 약물이 심각한 부작용 없이 혈액뇌장벽을 통과해야 표적과 작용할 수 있다.²⁷ 퇴행뇌질환은 임상증상이 시작되기 오래 전부터 이미 병리적인 변화가 있는 상태이므로 표적과 약물의 작용이 적절하더라도 임상약물시험의 시기가 늦어 효과를 입증하지 못하는 경우도 있다.^{20,27} 따라서 임상약물시험에서 질병변경효과를 입증하기 위해서는 적절한 동물모델을 이용하여 가능성 높은 표적을 찾고, 새로운 효과적인 임상시험디자인을 이용하여 전임상단계에서 약물을 적용하고, 임상적 호전을 예민하게 측정할 수 있는 적절한 도구를 사용하여야 한다.^{20,27}

2) 질병변경효과 입증 임상약물시험

최근 발표된 bapineuzumab과 solanezumab의 3상 임상연구는 본래 1차 치료 목표인 중등도 환자를 포함하는 결과는 위약과 실험약의 차이가 없는 것으로 나왔으나, solanezumab의 경우 경도 알츠하이머병 환자에서 약간의 인지기능 호전을 보였다.²⁰ 이는 질병변경효과를 입증하기 위해서는 가능한 초기 단

계에 치료를 시작하는 것이 좋다는 것을 시사한다.²⁰ 즉 알츠하이머병의 임상 스펙트럼 중 치매가 시작되기 전 단계, 즉 전임상(preclinical)단계 혹은 경도인지장애단계에서 가장 효과적인 가능성이 높다.⁷ 전임상단계에서 환자는 겉으로 드러나는 임상증상이 없으므로 질병변경효과를 입증하기 위해서는 생물표지자(biomarker)의 변화를 통해 증명하는 방법이 있다.¹⁹ 하지만 현재까지는 알츠하이머병 임상시험에서 임상적인 변화를 지지할 수 있는 잘 표준화 된 적절한 특정 생물표지자에 대한 일치된 의견은 없는 상황이다.^{10,28} 최근 미국식품의약국(U.S Food and Drug Administration)은 초기 알츠하이머병의 치료제 개발에 대한 지침을 발표했는데, 이 보고서에 의하면 초기 알츠하이머병에 대한 임상시험에서 생물표지자만으로 효과를 평가하는 것은 아직 이르며 인지기능과 일상생활능력의 개선이 있는지 평가와 함께 이차 평가지표로써 생물표지자를 활용하는 것을 권장하고 있다.²⁸

생물표지자를 이용하는 방법 외에도 무작위 시작 또는 무작위 회수(randomized-start or randomized-withdrawal)방식을 통해 질병변경효과를 입증하는 방법이 있다.¹⁷ 무작위 시작 방식에서는 피험자가 위약이나 시험약에 무작위로 배정되고 일정 시점 후부터 위약을 투여 받던 환자도 시험약을 투여 받게 된다. 만약 처음에 위약을 투여 받은 환자가 시험약을 투여 받고 나서 적절한 시점에 처음부터 시험약을 투여받은 피험자와 같은 정도의 인지기능에 도달하지 못한다면 그 약제는 질병변경

효과가 있음을 보여준다고 할 수 있다.^{28,36} 무작위 회수 방식은 시험약을 투여 받은 환자군을 특정 시점에 약을 회수하여 처음부터 위약을 투여 받은 군과 비교한다. 처음에 시험약을 투여 받았던 군이 처음부터 위약을 투여 받았던 군에 비해 지속적으로 인지기능이나 일상생활수행능력에서 더 높은 점수를 유지한다면 질병변경효과가 있다고 평가한다.^{28,36} 대표적으로 파킨슨병 치료제인 rasagiline이 무작위 시작 방식을 사용하였으며³⁷ 알츠하이머병에서는 DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network) 연구에서 세 가지 약물에 대해 무작위 회수 방식을 도입하였다.³⁸

3) 초기 단계의 알츠하이머병 임상약물시험

최근 학계에서는 알츠하이머병이 너무 많이 진행되어 뇌의 손상이 비가역적인 단계에 이르기 전에 초기 단계의 환자를 진

단하고 치료하는 것에 대한 중요성이 대두되고 있다.⁸ 따라서 초기 단계의 알츠하이머병에 대한 임상시험이 급격히 증가하는 추세이며, 미국식품의약국에서는 초기 단계 알츠하이머병 임상시험에 대한 지침을 공지하였고 학계의 의견을 수렴 중에 있다.³⁵ 이 지침의 주 목적은 임상적으로 치매가 발현되기 전부터 다양한 병기의 알츠하이머병에 대한 임상약물시험을 시행할 수 있게 하기 위함이며, 적절한 환자 선택과 임상시험 결과 측정을 어떻게 하는 것이 좋은 지에 대한 내용을 제시한다. 초기 단계의 알츠하이머병 환자의 경우 전반적인 일상생활수행능력에는 거의 문제가 없어 이전의 진단기준으로 환자를 선택하고 결과를 측정하는데 어려움이 있다는 것을 인정하였다. 즉 최근 생물표지자를 이용한 새로 제시된 알츠하이머병의 진단기준을 적용하여 환자를 선택할 수 있게 하였고^{8-10,28} 임상시험의 결과 측정에서도 인지기능과 사회적 활동 및 일상생활기능을 종합

Table 2. Characteristics of selected RCTs for prevention of Alzheimer's disease (AD), based on compounds targeting beta-amyloid³⁹

RCT	ADCS-A4	API	DIAN	Zinfandel-Takeda prevention study
Sample size	1,500 older adults with no cognitive impairment	300 members of Colombian families (Antioquia) with early-onset AD. Subjects with no cognitive impairment	240 members of families with early-onset AD. Subjects can be asymptomatic or have very mild memory and cognitive problems including mild dementia	5,000 elderly subjects with no cognitive impairment
Main inclusion criteria	Evidence of brain amyloid accumulation (PET). Subjects with no evidence of amyloid burden will also be included	Carriers of a mutated PSEN1 gene. Non-carriers will also be included, to ensure double-blinding of the genetic status	Carriers (n=120) of mutation in PSEN1, PSEN2 or APP. Non-carrier (n=120) will also be included, to ensure double-blinding of the genetic status	Subjects at risk of developing MCI due to AD within 5 years. The risk stratification is based on an algorithm including age and TOMM40 and APOE genotype. Subjects with high and low risk will be included
Age at enrolment	≥70 years	≥30 years	18-80 years	68-83 years
Study design	Randomized, double blind, placebo-controlled trial	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Phase III randomized, double blind, placebo-controlled trial
Intervention	Anti-amyloid monoclonal antibody: solanezumab (Eli Lilly)	Anti-amyloid monoclonal antibody: crenezumab (Genentech)	Two anti-amyloid therapies: the anti-amyloid monoclonal antibodies gantenerumab (Hoffmann-La Roche) and solanezumab	Pioglitazone, an oral medication already approved for the treatment of type 2 diabetes (Zinfandel-Takeda)
Duration	3 years+2 year extension	5 years (interim analysis at 2 years)	2 years+3 year extension	5 years
Outcomes	Primary: cognitive function Secondary: change in AD biomarkers	Primary: cognitive function Secondary: change in AD biomarkers, including brain amyloid load and brain atrophy	Initial phase (2 years): change in AD biomarkers, including brain and CSF amyloid, to identify the most promising drug candidate Follow-up phase (3 years): cognitive function	Primary: cognitive function (i.e. time to onset of MCI due to AD) Secondary: qualification of the algorithm based on age and TOMM40 and APOE genotype
Status	Started in 2013	Started in 2013	Started in 2013	Started in 2013

ADCS-A4; Anti-Amyloid Treatment of Asymptomatic Alzheimer's disease, API; Alzheimer's Prevention Initiative, DIAN; Dominantly Inherited Alzheimer Network, MCI; mild cognitive impairment, CSF; cerebrospinal fluid, APOE; apolipoprotein E, APP; amyloid precursor protein, PET; positron emission tomography, PSEN1; presenilin 1, PSEN2; presenilin 2, TOMM40; translocase of outer mitochondrial membrane 40 homolog.

적으로 평가하는 임상치매척도항목합계(Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, CDR-SB) 점수와 같은 혼합스케일(composite scale)을 측정하거나, 미세한 인지장애는 일상생활기능에 변화를 주지 못하므로 적절한 인지기능검사를 단독으로 사용하거나, 치매가 발생할 때까지의 생존분석(time-to-event survival analysis) 방법으로 결과를 분석하는 방안을 제시하고 있다.²⁸

4. 새로운 알츠하이머병 관련 임상시험

1) 알츠하이머병 예방 임상약물시험

알츠하이머병의 예방은 건강한 인구가 알츠하이머병의 병리가 발생하지 않도록 하는 1차예방과 알츠하이머병의 병리가 시작되었지만 아직 치매로 진단 받기 전 단계에서 병의 진행을 억제하는 2차예방, 임상적으로 치매로 진단된 후 증상을 완화하고 이차적으로 발생하는 합병증을 예방하는 3차예방으로 나눌 수 있다.³⁹ 효과적인 예방을 위해서는 1차예방 혹은 2차예방에 해당하는 알츠하이머병이 발생하기 전 혹은 병리는 있으나 아직 임상증상이 발현되기 전에 중재를 하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 최근 알츠하이머병 예방을 위한 다양한 임상약물시험이 시도 되고 있으며, 특히 Aβ를 표적으로 하는 면역억제

제의 효과를 검증하는 이중눈가림위약대조평행군임상시험이 2013년부터 시작되고 있다(Table 2).³⁹ 이 중 ADCS (Alzheimer's Disease Cooperative Study)에서 시행하는 A4 연구에서는 아밀로이드PET에서 양성을 보이는 인지기능이 정상인 노인을 대상으로 solanezumab (anti-Aβ₁₆₋₂₄)이 인지기능저하를 예방할 수 있는지 시험 중이며,⁴⁰ API (Alzheimer's Preventive Initiative) 연구는 E280A PS1 돌연변이를 가진 군에서 crenuzumab (Hu IgG4 anti-multiple epitope Aβ₁₋₄₀)의 효과를 시험하고 있다.⁴¹ DIAN 연구에서는 보통염색체우성으로 유전되는 PSEN1, PSEN2, APP 돌연변이를 가진 피험자군에서 solanezumab, gantenerumab (antibody to fibrillary form, Aβ₃₋₁₂; 18-27)의 효과를 시험한다.³⁸ 이 연구들은 아직 치매로 발병하기 전의 피험자를 대상으로 하였으며 좀 더 예민하게 임상약물시험의 효과측정을 위해 인지기능뿐 아니라 생물표지자, 정상 인지기능에서 경도인지장애로 진행하는데 걸리는 시간 등을 같이 측정할 예정이다.³⁹

2) 알츠하이머병 예방 다영역 중재 대조군 임상시험

알츠하이머병의 진행을 억제하기 위한 예방적 임상약물시험 뿐만 아니라, 치매로 진행되기 이전 상태인 경도인지장애, 고위험군 인지장애 환자 및 허약한 고령 환자를 대상으로 하는

Table 3. Characteristics of selected RCTs for prevention of cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease based on multi-domain interventions³⁹

RCT	FINGER	MAPT	PreDIVA
Sample size	1,260 community dwellers, from previous population-based observational cohorts	1,680 community dwellers	3,533 community dwellers
Main inclusion criteria	Dementia risk score>6 and cognitive performance at mean level of slightly lower than expected for age	Frail elderly individuals (subjective memory complaint, slow walking speed, limitation in IADL)	All elderly within GP practices, non-demented (MMSE>23)
Age at enrolment	60-77 years	≥70 years	70-78 years
Study design	Multi-center, randomized, double blind pursued, parallel-group trial	Multi-center, randomized, double-blind controlled trial	Multi-site, open, cluster randomized, parallel-group trial
Intervention	Multidomain: (i) nutritional guidance, (ii) exercise, (iii) cognitive training and social activity, (iv) Monitoring, and management of metabolic and vascular risk factors	Multidomain: risk factors assessments, nutritional advice, exercise advice, cognitive training and/or DHA 800 mg/day	Multidomain: nurse-led vascular care including medical treatment of risk factors, nutritional advice, exercise advice
Duration	2 years+5-year extended follow-up	3 years+2-year extended follow-up	6 years
Outcomes	Primary: Cognitive performance measured by Neuropsychological Test Secondary: dementia/AD, cognition disability, depressive symptoms, vascular risk factors and outcomes, dietary markers, quality of life, health resource utilization, change in AD biomarkers	Primary: change in cognitive function Secondary: cognition (MMSE, CDR), functional status, depression, health resource utilization, change in AD biomarkers	Primary: dementia, disability Secondary: cognitive decline (MMSE, VAT), depression, cardiovascular events
Status	Ongoing, will be completed in 2014	Ongoing, will be completed in 2014	Ongoing, will be completed in 2015

FINGER; Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive impairment and Disability, MAPT; Multidomain Alzheimer Prevention Study, PreDIVA; prevention of dementia by intensive vascular care, CDR; Clinical Dementia Rating scale, DHA; docosahexaenoic acid, GP; general practitioner, IADL; instrumental activities of daily living, MMSE; mini mental state examination, VAT; visual association test.

대규모 다영역중재대조군임상시험도 전 세계적으로 활발히 진행되고 있다(Table 3).³⁹ 이 연구들은 노인에서 위험인자를 평가하고 인지훈련 및 사회활동 강화, 신체운동, 영양인자, 생활습관 및 혈관위험인자 등의 조절과 개입을 통해 알츠하이머병을 예방이 가능한지 질병 진행의 억제 효과를 시험한다.³⁹ 이 중 FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) 연구는 나이, 교육, 성별, 혈압, 체질량지수, 총콜레스테롤, 신체운동의 정도에 따라 치매 위험 점수를 매겨 6점 이상이면서 인지검사(Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, CERAD)에서 평균 혹은 나이에 비해 약간 저하된 피험자를 대상으로 2년간 영양, 신체운동, 인지 및 혈관위험인자를 관리하여 일차적으로는 인지기능에 미치는 영향을 평가하며 5년 후에는 치매로 진행을 억제하는 효과가 있는지를 추가로 평가할 예정이다.⁴² MAPT (MultiDomain Alzheimer Preventive Trial) 연구는 70세 이상의 노인 중 주관적 기억장애를 호소하거나 하나 이상의 도구일상생활능력의 장애가 있는 경우, 보행 속도가 느린 경우의 피험자에게 DHA (docosahexaenoic acid)와 다영역 중재를 시행한 후 인지기능의 변화를 시험한다.⁴³ PreDIVA (Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care) 연구는 70세 이상 치매가 없는 노인에서 혈관위험인자를 평가하고 4개월마다 혈관위험인자를 적극적으로 관리하는 것이 이후에 치매의 발생을 예방하는지 6년 계획으로 시행 중이다.⁴⁴ 이 연구들이 긍정적인 결과를 보인다면 노년에 혈관위험인자를 관리하는 것이 성공적 노화에 이르게 하며 치매의 발병률을 줄이는데 중요한 방법이 될 것이다.

결론

알츠하이머병이 너무 많이 진행되어 뇌의 손상이 비가역적인 단계에 이르기 전, 고위험 상태 혹은 초기 단계 인지장애 환자를 진단하고 치료하는 것에 대한 중요성이 최근 많은 연구에서 대두되고 있다. 현재 생물표지자의 발달로 뇌척수액생물표지자(A β ₄₂, 타우) 혹은 아밀로이드PET 영상을 이용한 조기 발견 및 질병진행 예측 등이 어느 정도 가능해졌으며 알츠하이머병의 진행을 억제하는 대규모 임상약물시험의 결과가 주목되는 시점이다. 결국 알츠하이머병은 단순히 하나의 특효약에 의해서 치료되기는 어렵고, 질병의 변화가 시작되는 중년의 나이부터 다양한 치료 전략을 적용하는 다영역 중재 및 예방적 치료가 무엇보다 필요하다.

REFERENCES

1. Statistics Korea. Social indicators in Korea. 2013. Available from URL: <http://meta.narastat.kr/metascv/index.do?confmNo=10136&inputYear=2013>.
2. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int* 2014;2014:908-915.
3. Ministry for Health, Welfare. Nationwide study on the prevalence of dementia in Korean elders. 2008. Available from URL: http://www.mw.go.kr/front_new/al/sal0301vw.jsp?PAR_MENU_ID=04&MENU_ID=0403&BOARD_ID=140&BOARD_FLAG=00&CONT_SEQ=211576&page=1.
4. Nygaard HB. Current and emerging therapies for Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2013;35:1480-1489.
5. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil study group. *Neurology* 1998;50:136-145.
6. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther* 2014;6:37.
7. Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, et al. An Operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2012;71:765-775.
8. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. 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 Dement* 2011;7:280-292.
9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubis 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.
10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. 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 Dement* 2011;7:263-269.
11. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-356.
12. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128.
13. Cummings JL. Defining and labeling disease-modifying treatments for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009;5:406-418.
14. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Wilcock G. Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol* 2007;6:56-62.
15. Becker RE, Greig NH. Increasing the success rate for Alzheimer's disease drug discovery and development. *Expert Opin Drug Discov* 2012;7:367-370.
16. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-333.

17. Relkin N. Clinical trials of intravenous immunoglobulin for Alzheimer's disease. *J Clin Immunol* 2014;34(Suppl 1):S74-79.
18. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370: 311-321.
19. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9:702-716.
20. Vellas B, Carrillo MC, Sampaio C, Brashear HR, Siemers E, Hampel H, et al. Designing drug trials for Alzheimer's disease: what we have learned from the release of the phase III antibody trials: a report from the EU/US/CTAD Task Force. *Alzheimers Dement* 2013;9:438-444.
21. Vellas B, Sol O, Snyder PJ, Ousset PJ, Haddad R, Maurin M, et al. EHT0202 in Alzheimer's disease: a 3-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Curr Alzheimer Res* 2011;8:203-212.
22. En Vivo Pharmaceuticals, Inc. Safety, tolerability, pharmacokinetics of EVP-0962 and effects of EVP-0962 on cerebral spinal fluid amyloid concentrations in healthy subjects and in subjects with mild cognitive impairment or early Alzheimer's disease. Available from: www.clinicaltrials.gov (Identifier: NCT01661673).
23. Sabbagh MN, Agro A, Bell J, Aisen PS, Schweizer E, Galasko D. PF-04494700, an oral inhibitor of receptor for advanced glycation end products (RAGE), in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011;25:206-212.
24. Panza F, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Giannini M, Santamato A, Seripa D, et al. Efficacy and safety studies of gantenerumab in patients with Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2014;14:973-986.
25. Affris AG. Clinical and immunological activity, safety and tolerability of different doses/formulations of AFFITOPE AD02 in early Alzheimer's disease. Available from: www.clinicaltrials.gov (Identifier: NCT01117818).
26. Farlow MR, Andreasen N, Riviere ME, Vostiar I, Vitaliti A, Sovago J, et al. Long-term treatment with active A β immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:23.
27. Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Perspectives on molecular targeted therapies and clinical trials for neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:329-335.
28. Administration US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Alzheimer's disease: Developing drugs for the treatment of early stage disease. 2013.
29. Gerald Z, Ockert W. Alzheimer's disease market: hope deferred. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:19-20.
30. Zhang B, Carroll J, Trojanowski JQ, Yao Y, Iba M, Potuzak JS, et al. The microtubule-stabilizing agent, epothilone D, reduces axonal dysfunction, neurotoxicity, cognitive deficits, and Alzheimer-like pathology in an interventional study with aged tau transgenic mice. *J Neurosci* 2012;32:3601-3611.
31. Ni R, Marutle A, Nordberg A. Modulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and fibrillar amyloid- β interactions in Alzheimer's disease brain. *J Alzheimers Dis* 2013;33:841-851.
32. Wilkinson D, Windfeld K, Colding-Jørgensen E. Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆ receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:1092-1099.
33. Serrano-Pozo A, Vega GL, Lütjohann D, Locascio JJ, Tennis MK, Deng A, et al. Effects of simvastatin on cholesterol metabolism and Alzheimer disease biomarkers. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:220-226.
34. He P, Cheng X, Staufenbiel M, Li R, Shen Y. Long-term treatment of thalidomide ameliorates amyloid-like pathology through inhibition of β -secretase in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013;8:e55091.
35. Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan A, et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis* 2015;44:897-906.
36. Zhang RY, Leon AC, Chuang-Stein C, Romano SJ. A new proposal for randomized start design to investigate disease-modifying therapies for Alzheimer disease. *Clin Trials* 2011;8:5-14.
37. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-1278.
38. Moulder KL, Snider BJ, Mills SL, Buckles VD, Santacruz AM, Bateman RJ, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network: facilitating research and clinical trials. *Alzheimers Res Ther* 2013;5:48-54.
39. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, Andrieu S, Bennett DA, Breteler M, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med* 2014;275: 229-250.
40. Sperling RA, Rentz DM, Johnson KA, Karlawish J, Donohue M, Salmon DP, et al. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Sci Transl Med* 2014;6:228-233.
41. Reiman EM, Langbaum JB, Fleisher AS, Caselli RJ, Chen K, Ayutyanont N, et al. Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments. *J Alzheimers Dis* 2011;26(Suppl 3):321-329.
42. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. The finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability(FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement* 2013;9:657-665.
43. Carrié I, van Kan GA, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Dartigues JF, Touchon J, et al. Recruitment strategies for preventive trials. The MAPT study (MultiDomain Alzheimer Preventive Trial). *J Nutr Health Aging* 2012;16:355-359.
44. Richard E, Van den Heuvel E, Moll van Charante EP, Achthoven L, Vermeulen M, Bindels PJ, et al. Prevention of dementia by intensive vascular care (PreDIVA): a cluster-randomized trial in progress. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:198-204.