

## 알츠하이머병 치료의 생물학적 예측인자

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 정신과학교실,<sup>1</sup> 가톨릭대학교 서울성모병원 농의학연구센터<sup>2</sup>  
주수현<sup>1,2</sup> · 임제진<sup>2</sup> · 이창욱<sup>1,2</sup>

### Biological Predictors of Alzheimer's Disease Treatment

Soo-Hyun Joo, MD,<sup>1,2</sup> Jeejin Im, MA,<sup>2</sup> Chang-Uk Lee, MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Catholic Argo-Medical Center, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Variety of biomarkers that are related to the Alzheimer's disease and its diagnosis and progress have been found. However, research lacks in predicting the reaction of the treatment. In addition, there is no definite treatment reaction to the disease but rather it is varied. The purpose of this review article is to study the research of the biomarkers that are able to predict the treatment reaction. There was a research that illustrated a relationship between plasma amyloid  $\beta$  peptide, cerebrospinal fluid tau, neuroanatomical biomarkers and acetylcholinesterase inhibitors. Polymorphisms in genes of the cholinergic markers AChE, BuChE, ChAT and PON-1 were found to be associated with better clinical response to acetylcholinesterase inhibitors. Many pharmacogenetic studies have been conducted to evaluate the impact of the lipoprotein apolipoprotein E (APOE) genotype on treatment response to acetylcholinesterase inhibitor. However, there is no significant influence of the APOE genotypes on treatment response. Further research is needed to find other predictors of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease.

**Key Words** Alzheimer's disease · Biomarker · Amyloid  $\beta$  · Acetylcholinesterase inhibitor.

Received: November 12, 2014 / Revised: November 13, 2014 / Accepted: November 14, 2014

Address for correspondence: Chang-Uk Lee, MD

Department of Psychiatry, The Seoul St. Mary's Hospital, The College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6082, Fax: +82-2-594-3870, E-mail: jihan@catholic.ac.kr

## 서 론

치매는 뇌의 신경세포가 손상되어 인지기능저하와 이로 인한 일상생활능력에 장애가 생기는 신경정신계 질환으로 정상적으로 성숙한 뇌가 후천적으로 손상되어 여러 가지 증상들이 나타나고 기능이 저하되는 임상증후군이다. 치매를 일으키는 원인질환으로는 약 80가지 이상의 질환이 보고되고 있지만 알츠하이머병, 혈관성 치매, 루이체 치매가 3대 주요 치매로 일컬어지고 있으며 그 중에서도 알츠하이머병이 가장 흔하다.

알츠하이머병의 병리 중에서 central cholinergic activity의 감소, 특히 basal forebrain의 감소에 근거하여 아세틸콜린에스테라아제억제제(acetylcholinesterase inhibitor)가 주요한

치료제로 사용되고 있다. 그러나 이것은 단지 증상들을 완화하는 대증요법일 뿐 질병변경효과(disease modifying effect)는 없다.<sup>1)</sup>

그동안 알츠하이머병에 대해 많은 연구가 이루어졌고 병의 진단과 경과에 관련된 바이오마커들은 여러 가지가 밝혀졌다.<sup>2)</sup> 또한 최근에 개정된 National Institute on Aging과 Alzheimer's Association의 알츠하이머병 진단기준은 초기 진단을 위해 바이오마커를 참조할 것을 요구한다.<sup>3)</sup>

여러 연구들에서 빠른 병의 경과, 더 심각한 인지기능저하가 있는 경우 치료의 반응이 더 좋았다는 결과가 있었으나<sup>4)5)</sup> 치매의 치료 반응을 예측할 수 있는 바이오마커들에 대한 연구는 부족한 실정이다. 또한 치매의 치료반응에 대한 정의가 일괄되게 정립되어 있지 않고 다양하다. 대부분의 연구들에서

는 치료효과를 정량적으로 분석하기 위해 The Cognitive Subscale of Alzheimer's Disease Assessment Scale이나 Mini-Mental Status Examination 등의 인지기능평가 도구를 사용한다. 그러나 꼭 이러한 scale의 변화와 환자의 임상적인 변화가 일치하는 것은 아니다.

본 저자는 치매의 치료반응을 예측할 수 있는 바이오마커들에 대한 연구들을 소개하고자 한다.

## 본 론

### 혈청 바이오마커(Plasma biomarkers)

베타아밀로이드 단백질(amyloid  $\beta$  peptides, 이하 A $\beta$ )은 알츠하이머병의 병리에 직접적으로 연관된 것으로 여겨져 왔다. 그 중에서도 40개의 잔기(residue)를 가진 것보다 42~43개의 잔기를 가진 더 긴 동형(isoform)이 신경의 퇴화를 유발하고 결국에는 여러 단계를 거쳐 치매에 이르게 한다고 알려져 있다.<sup>6,7)</sup>

지난 수십 년간 아세틸콜린에스테라아제억제제가 베타아밀로이드 전구 단백질( $\beta$  amyloid precursor protein)의 대사에 관여한다는 보고들이 많이 있었다. 또한 여러 연구에서 알츠하이머병 환자에서 아세틸콜린에스테라아제억제제 치료가 베타아밀로이드 전구 단백질의 대사에 영향을 미치고 이것이 혈청의 대사물질로 측정된다고 보고되었다.<sup>8-10)</sup>

Sobow 등<sup>4)</sup>은 리바스티그민(rivastigmine)을 투약한 이후 2주 후에 혈청 베타아밀로이드 단백질이 증가한 군에서 치료효과가 더 좋았었다고 보고하였다.

이러한 연구결과들을 토대로 혈청 베타아밀로이드 단백질이 알츠하이머병의 치료 반응을 예측할 수 있는 바이오마커가 될 수 있는 가능성이 있으므로 더 많은 연구가 필요할 것이다.

### 뇌척수액 바이오마커(Cerebrospinal fluid biomarkers)

진단적인 바이오마커로서 뇌척수액의 베타아밀로이드 단백질 1-42(A $\beta$ 42), 총타우단백(T-tau), 그리고 인산화타우단백(P-tau) 농도를 측정하는 것에 대해 많은 연구들이 이뤄져왔다. 이와 함께 아세틸콜린에스테라아제억제제의 치료효과를 예측할 수 있는지에 대해서도 여러 연구들이 이뤄졌으나 그 연구결과가 일관되지는 않았다. 몇몇 연구에서는 뇌척수액의 베타아밀로이드 단백질 1-42, 총타우단백, 그리고 인산화타우단백의 농도가 치료의 효과를 예측할 수 없었고<sup>5,11,12)</sup> Wallin 등<sup>13)</sup>의 연구에서는 뇌척수액의 바이오마커 중에서 총 타우단백과 인산화타우단백이 높은 그룹에서 2개월 후 아세틸콜린에스테라아제억제제 치료반응이 농도가 낮거나 중간인 그룹에 비해 나쁘고 인지기능 저하 속도도 빨랐으며 사망률도 높다는 결과가 나왔다.

그러나 반복측정 및 측정 실험실 사이의 변동이 한계로 지적되고 있으며 아직까지는 기준값이 제공되지 않은 상황이므로 이것을 임상에서 사용하기까지는 시간이 걸릴 것으로 예상된다.

### 신경해부학적 바이오마커(Neuroanatomical biomarkers)

그동안 여러 연구에서 알츠하이머병에서 해마가 위축된다는 사실이 알려져 왔고 여러 연구들에서 뇌자기공명영상 분석을 통해 그 위축 정도를 실측하여 보고하고 있다.

치료효과와 해마의 위축 정도가 연관이 있을 것이라라는 가설로 진행된 연구가 있는데 이 연구에서는 해마의 부피가 작을수록, 해마 표면의 아래안쪽부분(inferomedial portion)의 내향변이(inward variation)가 있을수록 도네페질(donepezil)의 치료효과가 적었다.<sup>14)</sup>

단일광자단층촬영(single photon emission computed tomography)에서 치료 전에 오른쪽 안와전두엽 피질(orbitofrontal cortex)에 뇌혈류가 낮을수록 치료 효과가 좋았었다는 결과도 보고되었다.<sup>15)</sup>

또한 경동맥 내막의 두께가 얇을수록 갈란타민(galantamine)의 치료 효과가 좋았고 이러한 경향이 남자에서 더 두드러졌다는 연구 발표도 있다.<sup>16)</sup>

### 약물유전적 바이오마커(Pharmacogenetic biomarkers)

여러 연구에서 간 효소 중에 Cytochrome P450 2D6(CYP2D6)에 대한 연구가 많이 이루어졌으며 유전자형이 아세틸콜린에스테라아제억제제 치료반응에 영향을 미친다는 결과들이 보고되었다. 또한 콜린의 마커유전자인 AChE, BuChE, ChAT 및 PON-1 유전자의 다형성(polymorphism)이 아세틸콜린에스테라아제억제제에 대한 좋은 치료반응과 연관이 있다는 연구발표들이 있다. Apolipoprotein E 유전자형 중에서  $\epsilon$ 4는 알츠하이머병의 조기 발병, 빠른 경과 등과 연관이 있는 것으로 알려져 있으나 대부분의 연구결과에서 치료의 반응과 상관없이 없다는 결과들이 보고되었다.<sup>17)</sup>

## 결 론

현재 알츠하이머병의 치료효과를 예측하는 바이오마커들로 혈청, 뇌척수액, 뇌영상, 유전자 등 다양한 분야가 그 후보로 연구되고 있으며 이에 대하여 살펴보았다. 현재 치매치료제의 치료 효과에 대한 바이오마커의 연구가 부족한 것은, 치매치료제인 아세틸콜린에스테라아제 자체의 치료효과 한계와 이로 인한 치료효과의 정의 내리기의 어려움이 일부 부정적인 영향을 미치는 것으로 생각된다. 따라서 미래에 질병변

경효과(disease modifying effect)를 가진 치매 치료제가 개발되고, 이와 더불어 치료효과에 대한 정의 확립, 치료효과를 예측하는 바이오마커 연구들이 이루어지기를 기대해본다.

**중심 단어:** 알츠하이머병 · 바이오마커 · 베타아밀로이드 · 콜린 에스테라아제억제제.

#### Acknowledgments

This work was carried out with the support of "Cooperative Research Program for Agriculture Science & Technology Development(Project No. PJ009830)" Rural Development Administration, Republic of Korea.

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1) Miller BL, Boeve BF. The behavioral neurology of dementia. Cambridge: Cambridge University Press;2009.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Sobow T, Flirski M, Liberski P, Kloszewska I. Plasma Abeta levels as predictors of response to rivastigmine treatment in Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2007;67:131-139.
- 5) Wallin AK, Hansson O, Blennow K, Londos E, Minthon L. Can CSF biomarkers or pre-treatment progression rate predict response to cholinesterase inhibitor treatment in Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:638-647.
- 6) Wilquet V, De Strooper B. Amyloid-beta precursor protein processing in neurodegeneration. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:582-588.
- 7) Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 2005;120:545-555.
- 8) Basun H, Nilsberth C, Eckman C, Lannfelt L, Younkin S. Plasma levels of Abeta42 and Abeta40 in Alzheimer patients during treatment with the acetylcholinesterase inhibitor tacrine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:156-160.
- 9) Sobow T, Flirski M, Kloszewska I, Liberski PP. Plasma levels of alpha beta peptides are altered in amnesic mild cognitive impairment but not in sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2005; 65:117-124.
- 10) Zimmermann M, Borroni B, Cattabeni F, Padovani A, Di Luca M. Cholinesterase inhibitors influence APP metabolism in Alzheimer disease patients. *Neurobiol Dis* 2005;19:237-242.
- 11) Moriearty PL, Seubert P, Galasko D, Markwell S, Unni L, Vicari S, et al. Effects of time and cholinesterase inhibitor treatment on multiple cerebrospinal fluid parameters in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999;21:549-554.
- 12) Stefanova E, Blennow K, Almkvist O, Hellström-Lindahl E, Nordberg A. Cerebral glucose metabolism, cerebrospinal fluid-beta-amyloid1-42 (CSF-Abeta42), tau and apolipoprotein E genotype in long-term rivastigmine and tacrine treated Alzheimer disease (AD) patients. *Neurosci Lett* 2003;338:159-163.
- 13) Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology* 2010;74:1531-1537.
- 14) Csernansky JG, Wang L, Miller JP, Galvin JE, Morris JC. Neuroanatomical predictors of response to donepezil therapy in patients with dementia. *Arch Neurol* 2005;62:1718-1722.
- 15) Hongo J, Nakaaki S, Shinagawa Y, Murata Y, Sato J, Tatsumi H, et al. SPECT-identified neuroanatomical predictor of the cognitive effects of donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:556-566.
- 16) Modrego PJ, Rios C, Pérez Trullen JM, García-Gómara MJ, Errea JM. Carotid intima-media thickness as a predictor of response to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: an open-label trial. *CNS Drugs* 2009;23:253-260.
- 17) Noetzi M, Eap CB. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:225-241.