

Alzheimer’s Disease, AD

알츠하이머병

증례 6. 가족알츠하이머병(Familial Alzheimer’s Disease):

남의 발에 비료를 뿌리던 아버지와 길을 못 찾는 40대 아들들

저자 : 노지훈¹, 김은주², 나덕렬³, 이재홍¹

소속 : ¹울산대학교 서울아산병원 신경과, ²부산대학교병원 신경과, ³성균관대학교 삼성서울병원 신경과

증례 6-1

■ **현병력**

49세 남자 환자가 45세 경부터 서서히 시작된 길 찾기 장애와 기억력 감소를 주소로 신경과를 방문하였다. 오른손잡이로 대학을 졸업한 현직 법무사였다.

부인이 처음 이상을 느낀 것은 환자가 40대 중반에 접어들면서부터였다. 길을 누구보다 잘 알던 환자가 운전하다 말고 부인에게 길을 묻거나 쉽게 갈 수 있는 지름길을 두고 돌아가는 모습을 간혹 보였다. 대수롭지 않게 생각하고 지냈으나, 46세경 자동차 접촉 사고가 발생하였는데 환자가 사고 뒤처리를 능숙하게 하지 못하는 것을 보고는 뭔가 이상하다고 생각하게 되었다. 법무사인 환자가 보험사에 전화하고 수리를 위하여 견인차량을 부르는 일 등을 수월하게 처리하지 못하고, 부인이 지적을 해야 그나마 느리게 수행할 수 있었던 것이다.

당시 집 근처 병원에서 시행한 뇌자기공명영상 소견은 정상이었고, 일상 생활에 다른 문제는 없어 특별한 치료 없이 지냈다. 하지만 2년 전부터 기억력 저하가 뚜렷하게 나타나기 시작하여 물건 둔 곳을 기억하지 못하고 한참 찾는 일이 자주 발생했다. 1년 전부터는 전반적인 인지기능 장애가 심해지면서 면담 약속을 잊는 등 업무 상의 실수가 잦아졌다. 병원에 내원할 즈음에 환자는 우측 팔 움직임이 불편한 듯 보였고, 우측 팔을 떨 흔들며 걸었다.

■ **과거병력, 사회력, 가족력**

고혈압, 당뇨, 뇌졸중, 심장병 등의 병력은 없었다. 아버지가 50대에 교통사고로 사망하였고 다른 가족력은 없었다. 술, 담배는 하지 않았고 두부 외상 병력도 없었다.

■ **신체진찰, 신경학적진찰**

환자는 의식은 명료하였으나 멍한 표정을 하고 있었다. 1단계 명령은 수행이 가능하였으나 2단계 명령 수행은 어려운 상태로 전반적인 이해력이 저하되어 인지기능 평가가 제한적이었다. 주의력과 시간과 장소에 대한 지남력이 떨어져 있었고, 기억력도 현저히 저하되어 있었다. 이름대기검사에서 안경은 말하였으나 볼펜, 시계는 답을 하지 못하였고, 따라말하기에서 2어절 이상은 수행이 불가능하였다. 오각형접쳐그리기 검사에서 삼각형을 하나 그리는 정도의 수행을 보였다. 한국판간이정신상태검사(Korean Mini-Mental State Examination, K-MMSE)에서 총 30점 중 22점을 얻었고, 근력과 감각의 이상은 없었으나 칼질하기 흉내를 시켜 보았을 때 환자 본인의 손을 칼처럼 사용하는 등 제대로 수행을 못하는 관념운동실행증 소견을 보였다.

사지의 건반사는 항진되어 있었으나 병적 반사는 없었고, 소뇌 실조증도 없었다. 우측 상하지에서 운동완만이 있었고 우측 상지에서 1단계 정도의 경축과 자세를 취할 때 경도의 떨림이 있었다. 걸을 때 보폭과 보행 속도는 정상 범위였으나 우측 팔 움직임이 떨어져 있었고 우측 다리에 다소 힘이 들어간 듯한 모습을 보였다.

■ **혈액검사, 뇌영상검사**

혈액검사에서 이상 소견은 보이고 있지 않았다. 뇌컴퓨터단층촬영(Brain Computed Tomography, 이하 CT) 검사에서 이상 소견은 없었지만, 단일광자방출컴퓨터단층촬영(single photon emission computed tomography, 이하 SPECT) 검사에서 좌측 전두엽과 두정엽, 측두엽에서 관류 저하가 보였다. 뇌파 검사에서 간헐적인 델타 서파가 양측에서 보이는 양상 외에 이상 소견은 없었다.

■ **임상경과와 병리**

빠르게 진행되는 인지기능 장애와 실어증, 시공간능력 장애, 우측에 확인한 파킨슨 증상을 고려하여 피질기저핵증후군이나 조기발현알츠하이머병의 가능성을 의심하였고 뇌조직 생검을 시행하였다. 뇌조직 생검 결과, 전반적인 신경세포소실(neuronal loss)과 교증(gliososis)이 관찰되었다. Bielschowsky염색에서 중등도 이상의 신경판(neuritic plaques)과 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangles)이 관찰되었다(그림 6-1). 환자는 증상이 점차 심해져서 거동을 못하고 누워있는 상태로 지내다가 증상 발생 5년 정도 경과된 시점에 흡인성 폐렴으로 사망하였다.

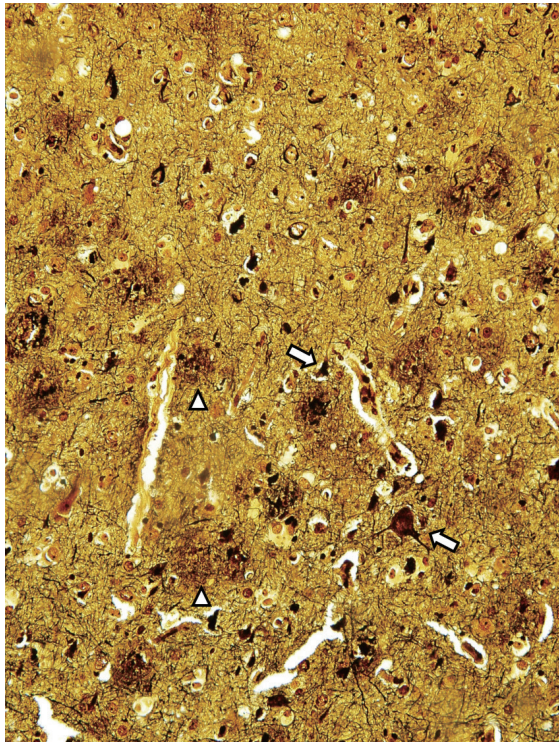


그림 6-1. 증례 6-1의 뇌조직생검소견. Bielschowsky 염색에서 중등도 이상 신경판(neuritic plaques, 화살표 머리)과 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangles, 화살표)이 보인다.

증례 6-2

■ 현병력

증례 6-1 환자와 7살의 나이 차이가 나는 동생인 증례 6-2 환자는 42세 경부터 서서히 기억력의 변화가 나타났다. 어느 날 부인에게 자녀들의 이름이 생각나지 않을 때가 있다고 말을 하였다. 이 즈음부터 고속버스에서 내려 한참을 헤매다가 집으로 가는 방향을 찾는 모습을 보이기도 하였고, PC방을 운영하고 있었는데 돈 계산이 어려워 부인이 도와주는 경우가 많이 발생하였다. 말에 대한 이해력이 점차 떨어지고 말을 못하는 증상도 발생하였다. 시간이 흐름에 따라 길 찾기 장애가 심해져서 길을 헤매는 일이 많아졌다. 이후 행동 변화도 나타났는데, 공격적인 성향을 보이면서 3층 높이의 난간에서 뛰어내린다고 소리를 지르는 일이 있었다.

■ 과거병력, 사회력, 가족력

고졸 학력의 환자는 부인과 함께 PC방을 운영 중이고 부인 및 자녀들과 함께 살고 있었다. 과거력에서 특이사항은 없었고 신경과 약과 한약을 복용 중이었다. 두부 외상의 병력은 없었고 술과 담배는 하지 않았다. 아버지가 50대에 교통사고로 사망하였고 7살 차이의 형(증례 6-1)이 40대에 치매를 앓다가 사망하였다(그림 6-2).

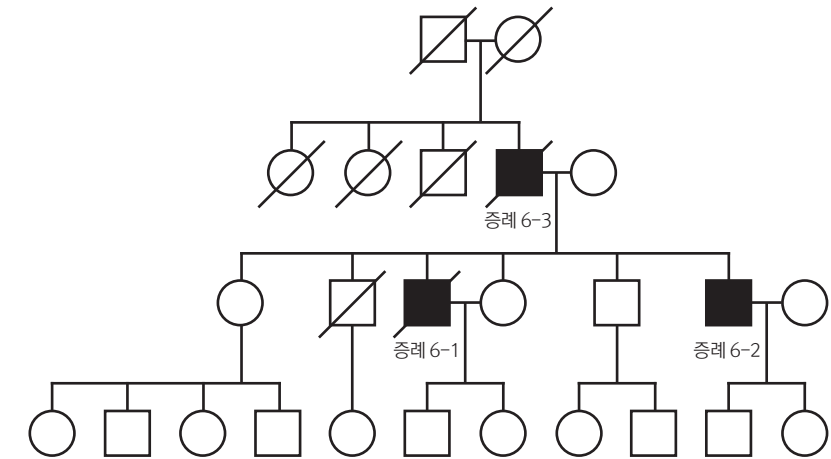


그림 6-2. 가계도: 검정색으로 채워진 사람은 가족알츠하이머병에 걸린 분이고, 사선으로 그어진 분들은 사망하신 분이다.

■ 신경심리검사

2005년 4월에 1차, 2006년 12월에 2차, 2007년 9월에 3차 신경심리검사가 진행되었다(표 6-1). 3차 검사 때, 환자 부인의 보고에 의하면, 기억력을 비롯한 인지기능이 서서히 저하되고 있다고 하였다. 물건을 찾지 못하고 같은 질문을 반복하며 들은 이야기를 잊는 현상이 지속되었다. 물건 이름대기와 이해력 저하도 호전이 없었고, 동네에서는 길을 잃지 않지만 자신감이 없어 멀리 나가지는 못하는 상황이었다. 계산력이 저하된 상태로 한 자릿수의 간단한 덧셈과 뺄셈만 가능하였다. 위생 관리는 가능하며 간단한 활동은 할 수 있었으나 보호자와 함께 하는 시간이 많았고 사회활동에는 도움이 필요하였다. 그리고 주변에 무관심해지고 의욕이 약간 저하된 모습을 보였다.

전반적으로 검사에 협조적으로 임하였지만 긴장을 많이 하였고 수행 중 검사지를 기록하는 것에 많은 관심을 보였다. 지시에 대한 이해력이 부족하고 주의력도 저하되어 지시를 여러 번 반복해야 했으며, 자신감이 저하되어 어려운 과제는 포기하였다. 기본적인 정보 중 태어난 연도, 집 주소와 전화번호를 정확하게 보고하지 못하였고, 한국판간이정신상태검사(K-MMSE)에서 대부분의 수행이 저하되어 있었다.

일시적인 주의집중능력 및 작업기억(working memory) 능력이 저하되어 있었으나, 무시(neglect)현상은 관찰되지 않았다.

쓰기검사에서 맞춤법의 오류가 관찰되었고 이해력과 따라말하기, 대면이름대기를 포함한 전반적인 언어기능이 저하되어 있었다. 손가락이름대기 검사에서는 ‘가운데 손가락’을 말하지 못하였다. 이 외에 좌우혼돈(Lt.-Rt. disorientation) 증상과 신체부위확인검사(body part identification test)에서의 오류가 관찰되고, 계산 검사에서 한 자릿수의 덧셈, 뺄셈을 제외한 모든 문제를 풀지 못했다. 실행증(apraxia) 검사 중 망치, 가위, 김밥 과제에서 신체 일부의 도구화 오류(body part as an object error)를, 드라이버사용 과제에서 공간 오류(spatial error)를 보였다.

오각형겹쳐그리기(interlocking pentagon) 검사를 수행하지 못했고, 레이복잡도형베껴그리기(Rey complex figure copy)는 5분 이상 시도는 하였으나 수행을 매우 힘들어 하며 결국 포기하였다.

언어기억검사에서 반복 시행에 의해 학습되는 정보의 양이 크게 부족하였고, 지연회상과 재인과제의 수행도 모두 현저하게 저하되어 부호화와 저장단계에서부터 어려움을 보이는 언어적 기억장애가 시사되었다. 시각적 기억력은 레이복잡도형베껴그리기 검사를 수행하지 못해서 평가에 제한이 있었다.

전두엽수행기능도 대부분 저하되어 있었다. 검사자가 손가락 하나를 올리면 환자는 둘을 올리고 검사자가 둘을 올리면 환자는 하나를 올리기 검사(contrasting program; 1-2, 2-1)와 규칙을 바꾸어 손가락 하나에 둘을, 둘에는 올리지 않기 검사(go-no-go test; 1-2, 2-0)에서 환자는 과제 규칙을 이해하지 못하고 검사자의 손을 따라 하거나 한 가지 반응을 반복하는 이상언행반복증(perseveration)을 보였다. 사각형-삼각형교대로그리기(alternating square & triangle)검사에서는 변형(deformity)과 접근현상(closing-in phenomenon)이 관찰되었고, 연상단어구술검사(Controlled Oral Word Association Test, COWAT)에서 음소(phonemic)과제는 이해 부족으로 수행하지 못하였으며 의미(semantic)과제에서는 단어유창성(word fluency)의 저하가 보였다.

신경심리학적 평가 결과, 모든 과제의 수행 저하로 전반적인 인지기능의 저하 소견이 관찰되었고, 정보의 부호화와 저장 단계에서부터 어려움을 보이는 언어적 기억장애와 전두엽수행기능 장애가 나타났으며, 주의력 저하, 언어기능 저하, 계산능력 저하, 손가락 이름대기장애, 좌우혼돈증상, 신체부위확인오류, 관념운동실행증이 관찰되었다. 이상의 결과를 종합해 보았을 때, 전반적인 뇌기능의 저하가 시사되었고, 2006년 12월에 실시한 2차 평가 결과와 비교해 보았을 때, 한국판간이정신상태검사의 점수가 11점에서 10점으로 1점 하락하였고 신체부위확인오류가 새로 관찰되었다. 그 외에 부호화 단계에서부터 어려움을 보이는 언어적 기억장애, 전두엽수행기능과 언어기능 저하는 그대로 나타나고 있어 전반적인 인지기능의 저하가 진행되는 것으로 판단하였다.

■ 혈액검사, 뇌영상검사

혈액검사에서 이상 소견은 없었다. 뇌자기공명영상(Brain MRI, 이하 MRI) T2강조영상에서 전반적인 뇌위축이 관찰되었고(그림 6-3), 아밀로이드(18F-Florbetaben) 뇌양전자방출단층촬영검사(Brain PET, 이하 PET)에서는 양측 전두부와 설전부(precuneus)를 포함한 두정엽에 아밀로이드 침취가 증가된 소견을 보이고 있었다. 선조체에도 상염색체우성알츠하이머병에 특이적인 침취 증가가 있었다(그림 6-4).

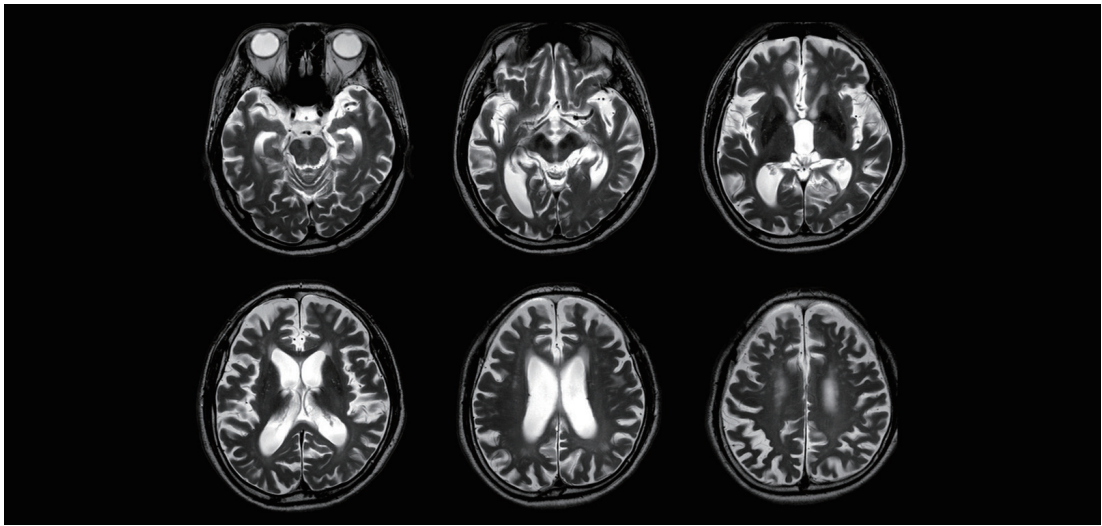


그림 6-3. 증례 6-2의 자기공명영상검사. T2강조영상에서 전반적인 뇌위축이 관찰된다.

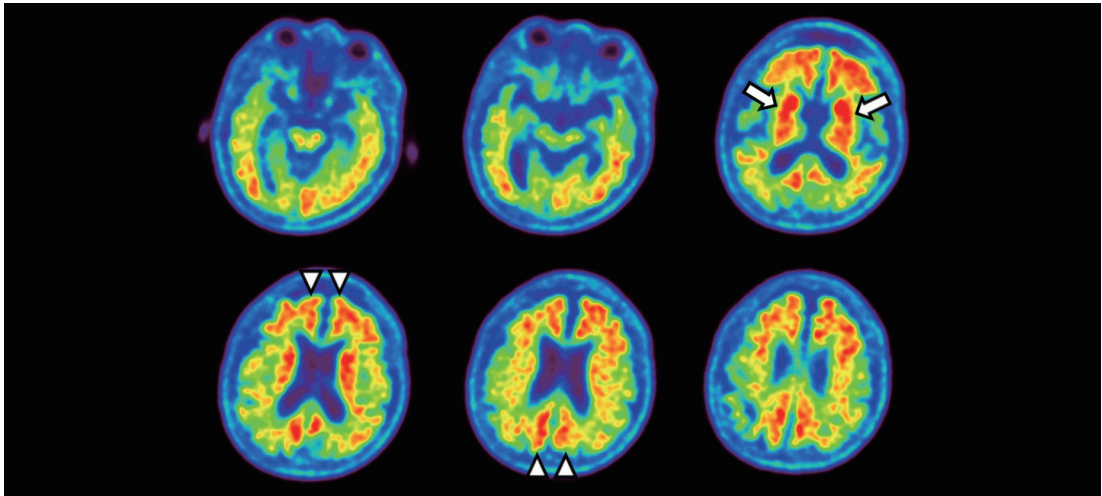


그림 6-4. 증례 6-2의 아밀로이드 (18F-Florbetaben) 양전자방출단층촬영검사. 양측 전두부와 설전부(precuneus)를 포함한 두정엽에 아밀로이드축적이 증가되었고(화살표 머리), 선조체 부분에 상염색체우성알츠하이머병에 특이적인 아밀로이드침취의 증가 소견을 보인다 (화살표).

증례 6-3

증례 6-1과 증례 6-2의 아버지인 증례 6-3 환자는 50대에 교통사고로 사망하기 전에 환자들과 유사한 증상이 있었다. 40대 후반부터 화투패를 잘 못다룬다고 주변 사람들이 얘기하기 시작하였고, 비슷한 시기부터 길을 찾지 못하는 증상이 있었다. 그래서 지계에 거름을 지고 나가면 길을 헤매다가 남의 밭에 밋는 일이 발생하였고, 결국 56세에 집으로 가는 반대 방향의 길에서 교통사고로 사망하였다.

증례 6-1 및 6-2의 유전자검사

상염색체우성유전의 가족력, 증례 6-1의 알츠하이머병 병리 소견을 바탕으로 증례 6-2 환자에서 가족알츠하이머병관련 유전자검사를 실시하였다. PSEN1 유전자의 엑손(exon) 11에서 c.1156T>C (p.Phe386Leu)변이를 이형접합자로 확인하였고, 이는 이전에 보고된 바가 없다. 사망한 증례 6-1 환자의 뇌 조직 절편으로 시행한 유전자 검사에서도 증례 6-2 환자와 동일한 유전자 변이를 확인하여 환자의 가계는 최종적으로 PSEN1 유전자의 이상에 의한 상염색체우성가족알츠하이머병 가계로 진단하였다.

증례해석과 가족알츠하이머병

위 증례의 환자들은 젊은 나이에 치매가 발병했고, 비교적 빠르게 인지기능이 저하되었다. 세 명의 환자에서 기억 장애와 길 찾기 장애의 공통점이 있었지만, 운동완만과 같은 운동이상이 초기부터 나타나는 경우(증례 6-1), 행동이상이 초기부터 나타나는 경우(증례 6-2) 등 동반되는 임상 증상과 증상 발현 나이는 환자 간에 차이를 보였다.

세계적으로 상염색체우성알츠하이머병 환자들의 정보가 많이 수집되면서 같은 유전자의 이상이 있더라도 가계 간 증상의 차이가 있을 수 있고, 한 가계 안에서도 위에 언급된 세 명의 환자와 같이 증상 발생 시기나 임상 양상에 어느 정도 차이가 존재할 수 있음을 알게 되었다(Ryman et al., 2014).

전형적인 산발알츠하이머병과는 달리 상염색체우성알츠하이머병은 대개 어린 나이에 발병하고, 근긴장이 상증, 소뇌실조증, 경직성 양하지 마비 등의 증상이 비교적 흔하게 동반될 수 있으며, 아밀로이드 영상검사를 진행하면 증례 6-2의 경우와 같이 초기부터 기저핵 부위에서 아밀로이드의 침착이 관찰된다. 산발알츠하이머병과 상염색체우성알츠하이머병의 임상적, 병리적, 영상적 특징의 차이를 표 6-2에 정리하였다(Bateman et al., 2011).

표 6-2. 상염색체우성알츠하이머병과 산발알츠하이머병의 비교(Bateman et al., 2011)

	상염색체우성알츠하이머병	산발알츠하이머병
임상 증상	기억 장애가 가장 흔함 경련이나 간대성근경련이 드물지 않음	기억 장애가 가장 흔함
비특이적 증상	행동 이상, 소뇌 실조증, 경직성 하지마비 등 동반되어 발현	행동이상, 언어장애, 후두부 위축형 등으로 발현
발병 나이	60세 미만이 가장 흔하며 20대 중반에서도 발생, 60세 이상은 드물게 보고됨	60세 이상이 대부분 50세 미만은 드물게 발생함
유병 기간	약 6-9년	약 7-10년
MRI 상 뇌 위축	해마, 측두-두정엽 위축	해마, 측두-두정엽 위축
FDG-PET 상 뇌대사 저하	측두-두정엽 뇌대사 저하	측두-두정엽 뇌대사 저하
Amyloid-PET 상 Amyloid 침착	설전부(precuneus)/뒤쪽띠다발이랑(posterior cingulate gyrus)/전전두엽피질(prefrontal cortex)에 보임. 선조체 (Striatum)에 침착이 거의 항상 보임.	설전부(precuneus)/뒤쪽띠다발이랑(posterior cingulate gyrus)/전전두엽피질(prefrontal cortex)에 보임. 선조체 (Striatum) 침착이 보일 수 있음.
병리	아밀로이드판(Amyloid plaque), 신경원섬유매듭(Neurofibrillary tangles)이 모두에서 보임. 아밀로이드 혈관병증(Amyloid angiopathy)이 대부분에서 보임. 면화판(Cotton wool plaque)이 일부에서 보임.	아밀로이드판(Amyloid plaque), 신경원섬유매듭(Neurofibrillary tangles)이 모두에서 보임. 아밀로이드 혈관병증(Amyloid angiopathy)이 대부분에서 보임
뇌척수액 아밀로이드 베타42 (Amyloid beta42)	감소	감소
뇌척수액 타우 (total- tau), 과인산화 타우 (phosphorylated-tau)	증가	증가
혈액 아밀로이드 베타 42/아밀로이드 베타40의 비	증가	증가

상염색체우성알츠하이머병은 알츠하이머병을 유발하는 유전자(APP, PSEN1, PSEN2)를 가지고 있는 가족에서 발현되는 알츠하이머병을 말한다(Bateman et al., 2012). 다만 주의할 점은 가족 중에 알츠하이머병 환자가 있다고 하여 가족알츠하이머병이라고 하지 않고, 대를 거르지 않고 알츠하이머병이 부모에서 자녀세대로 전달되는 경우 유전자검사를 통하여 위에서 언급한 세 가지 유전자 중 하나에서 돌연변이를 확인할 때 상염색체 우성가족알츠하이머병으로 진단한다는 것이다. 즉, 가족 중에 알츠하이머병을 앓는 분이 있으면 그 가족 구성원에서 알츠하이머병의 발병 위험성이 다소 높아질 수 있으나 나머지 가족 중에서 알츠하이머병이 반드시 생기는 것은 아니다. 상염색체우성알츠하이머병에서도 부모의 유전자가 반드시 자녀에게 전달되는

것이 아니며 50%의 확률로만 자녀세대로 전달된다.

여기서 알츠하이머병과 관련된 유전자를 정리하면, 위에서 언급한 상염색체우성알츠하이머병을 유발하는 3개의 유전자(APP, PSEN1, PSEN2) 외에 전세계적인 유전체 분석 연구를 통해서 다양한 알츠하이머병 발생 기전과 연관된 유전자들이 밝혀지고 있다. 하지만 아직까지 위 세 가지 유전자와 다음에 언급할 APOE 유전자와 같이 강한 알츠하이머병을 유발하는 유전자는 밝혀지지 않았다(Lambert et al., 2013). 3개의 유전자(APP, PSEN1, PSEN2)는 언급한대로 대물림을 하여 치매의 위험성을 높이는 유전자로, 50%의 확률로 다음 세대에 유전되고 이 유전자를 가지고 태어나면 100% 치매에 걸린다. 이와는 달리 치매위험유전자인 Apolipoprotein E (APOE) 유전자는 대물림을 하지 않고 치매의 위험성을 높이는 유전자이다. 이 유전자는 ε2, 3, 4 세 가지 대립형질(allele) 중 두 가지의 조합으로 존재하게 되는데, ε4를 1개 가지는 경우 약 3배, 2개 가지는 경우 약 8배 정도 알츠하이머병의 위험성이 높아지는 것으로 알려져 있다(Caselli et al., 2009).

알츠하이머병은 노령 인구의 증가와 함께 사회적으로 큰 관심이 되고 있다. 특히 증상이 발생하기 10-20년 전부터 아밀로이드베타나 타우단백질의 침착에 따른 2차적인 신경세포와 신경세포 연결의 손상이 발생한다는 것과 이미 증상이 발생한 시점에서는 치료의 효과가 제한적이라는 점이 알려지면서 가능한 조기에 알츠하이머병을 진단, 치료하고자 하는 노력들이 이루어지고 있다. 조기 진단, 조기 치료가 가능해진다면 실제로 알츠하이머병으로 진행되는 환자의 수를 현저하게 줄여서 사회 경제적으로도 많은 도움이 될 것으로 기대된다(Holtzman et al., 2011; Sperling et al., 2011).

우리가 주변에서 흔히 접하게 되는 알츠하이머병은 산발알츠하이머병(Sporadic Alzheimer's disease)으로, 전체 알츠하이머병의 99% 이상을 차지하고 나이가 들면서 다양한 기전으로 아밀로이드베타나 타우단백질의 침착이 발생하면서 질환의 병태생리가 시작된다. 다만 산발알츠하이머병은 말 그대로 언제 발생할지 예측하기가 쉽지 않아서 조기에 진단하려면 알츠하이머병으로의 진행을 시사하는 인자들(생물표지자: 뇌 MRI검사, 아밀로이드 PET검사, 타우 PET검사, 뇌척수액 검사 등)에 대한 검사를 얼마나 자주 해야 하고, 또 어느 시점부터 치료를 시작해야 할지 결정하기 어렵다.

반면 상염색체우성알츠하이머병은 전체 알츠하이머병의 약 1% 미만에 해당하나 증상을 유발하는 유전자를 가지고 있으면 그 병이 발병한 부모의 연령 즈음에 100% 발병한다는 점에서 주목해야 하는 질환이다. 즉, 유전자를 가지고 있다면 발병 시기를 알 수 있으므로 그 전까지 적절하게 생물표지자 검사를 지속하다가 의미 있는 변화가 관찰되는 시점에서 알츠하이머병 병리를 조절할 수 있는 치료적인 접근을 할 수 있는 것이다. 또한 이 과정을 통해 얻어지는 생물표지자의 정보는 산발알츠하이머병에도 적용되어 조기 진단과 조기 치료의 근거로 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 상염색체우성알츠하이머병 가계로 확인되더라도 증상이 없는 가족들의 경우 유전자 검사를 반드시 진행해야 하는 것은 아니다. 즉, 유전자 검사의 결과를 모른 채 잘 지내시는

분들이 검사를 진행하고 검사 결과를 알게 됨으로써 불필요한 마음의 짐을 가질 필요는 없다. 하지만 적절한 유전상담을 받고 검사의 의미를 충분히 이해하는 분들의 경우, 한국 내에서도 미국 워싱턴대학교 주도로 진행되고 있는 DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network) 연구에 참여가 가능한 바, 이를 통하여 정기적인 생물표지자 검사를 수행하고 알츠하이머병 근원치료 연구에 참여할 수 있다(그림 6-5).

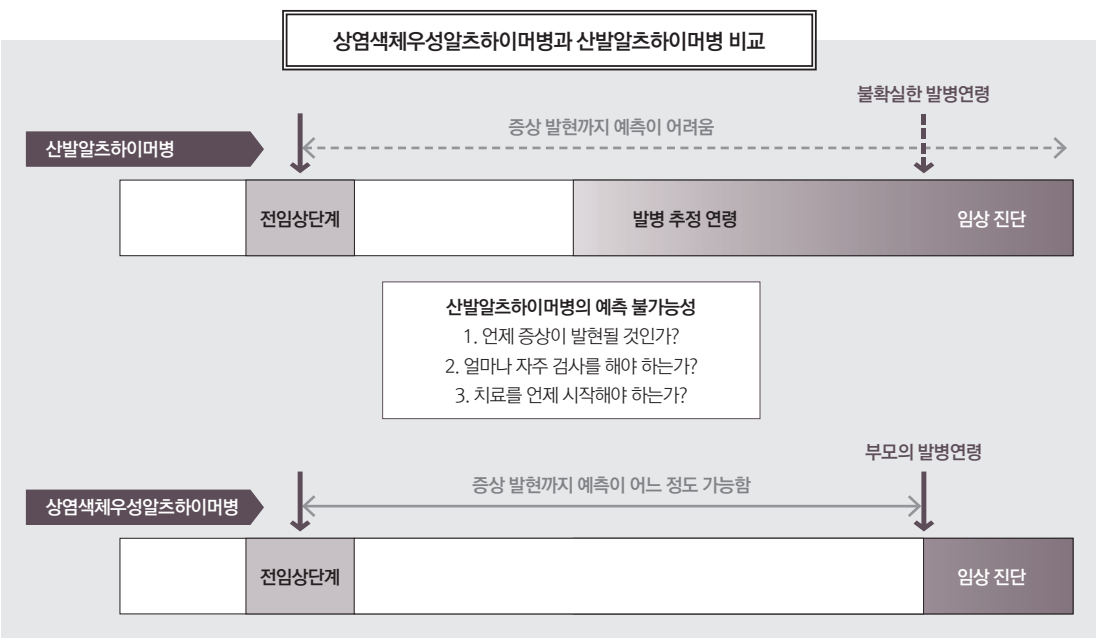


그림 6-5. 상염색체우성알츠하이머병과 산발알츠하이머병 비교

참고문헌

- Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2011; 3: 1.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 795-804.
- Caselli RJ, Dueck AC, Osborne D, Sabbagh MN, Connor DJ, Ahern GL, et al. Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE epsilon4 effect. *N Engl J Med* 2009; 361: 255-63.
- Holtzman DM, Goate A, Kelly J, Sperling R. Mapping the road forward in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 2011; 3: 114ps48.
- Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2013; 45: 1452-8.
- Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014; 83: 253-60.
- 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: 280-92.

표 6-1. 증례 6-2의 신경심리검사(SNSB) 결과

Cognitive domain / neuropsychological test	2005. 04	2006. 12	2007. 09
Attention			
Digit span: Forward/ backward	5/3	4/2	4/2
Letter cancellation	NL	NL	NL
Language & related functions			
Fluency	NL	NL	NL
Auditory comprehension	NL	BL	AB
Repetition	AB	AB	AB
Naming (K-BNT)	34/60	26/60	21/60
Reading	NL	NL	NL
Writing	NL	BL	AB
Calculation	AB	AB	AB
Finger naming	NL	AB	AB
Right-left orientation	NL	AB	NL
Body part identification	NL	NL	AB
Praxis	AB	AB	AB
Visuospatial functions			
Interlocking pentagon	AB	AB	AB
Rey CFT copy	25/36	-	-
Memory			
Orientation: Time/ Place	4/5	1/4	1/3
3 words registration / recall	3/0	1/0	2/0
CVLT: immediate recall (1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, total)	2+5+4+4+3=18	2+2+2+2+2=10	4+2+2+3+2=13
20-minute delayed recall	2	0	0
Recognition	7-5	14-20	13-9
Rey CFT: Copy	-	-	-
Immediate/20-minute recall	0/0	-	-
Recognition	8-4	-	-
Frontal/ Executive Function			
Motor impersistence	AB	AB	NL
Contrasting program	NL	AB	AB
Go-no-go test	AB	AB	AB
Fist-edge-palm,	NL	AB	AB
Alternating hand movement	AB	AB	AB
Alternating square and triangle,	NL	DEF	DEF
Luria loop	NL	PSV	NL
Semantic word fluency: Animals/Supermarket items	12/2	3/6	3/2
Phonemic word fluency: ㄱ/ㄴ/ㅇ	5/2/3	-	-
Stroop test: Word reading: correct/incorrect	111/1	87/0	58/0
Color naming: correct/incorrect	42/0	13/26	5/37
General Index			
K-MMSE	20/30	11/30	10/30
CDR	0.5	1	1
GDS	3	4	4

SNSB=Seoul Neuropsychological Screening Battery; K-BNT=Korean version of the Boston Naming Test; SVLT=Seoul Verbal Learning Test; Rey CFT= Rey Complex Figure Test; K-MMSE=Korean version of Mini-mental Status Examination; CDR=Clinical Dementia Rating; GDS=Global Deterioration Scale; NL=within normal limit; AB=abnormal.