뇌졸중·치매 질환의
영상 진단 동향 정보집

Recent Update of Stroke and Dementia Imaging

2019.07.

제작: 서울아산병원 영상의학과/
식품의약안전평가원

국문표기: 본 보고서는 정부(식품의약품안전처, 18182임상평402)의 용역연구개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임.
영문표기: This work was supported by the grant of Ministry of Food and Drug Safety (18182MFDS402).

목차

I. 뇌졸중

1. 뇌졸중 질환의 개요
2. 뇌졸중 질환의 최신 영상 진단 동향
3. 급성 뇌졸중 질환의 임상시험 영상의 글로벌 동향

II. 치매

1. 치매 질환의 개요
2. 치매 질환의 최신 영상 진단 동향
3. 치매 질환의 임상시험 영상의 글로벌 동향

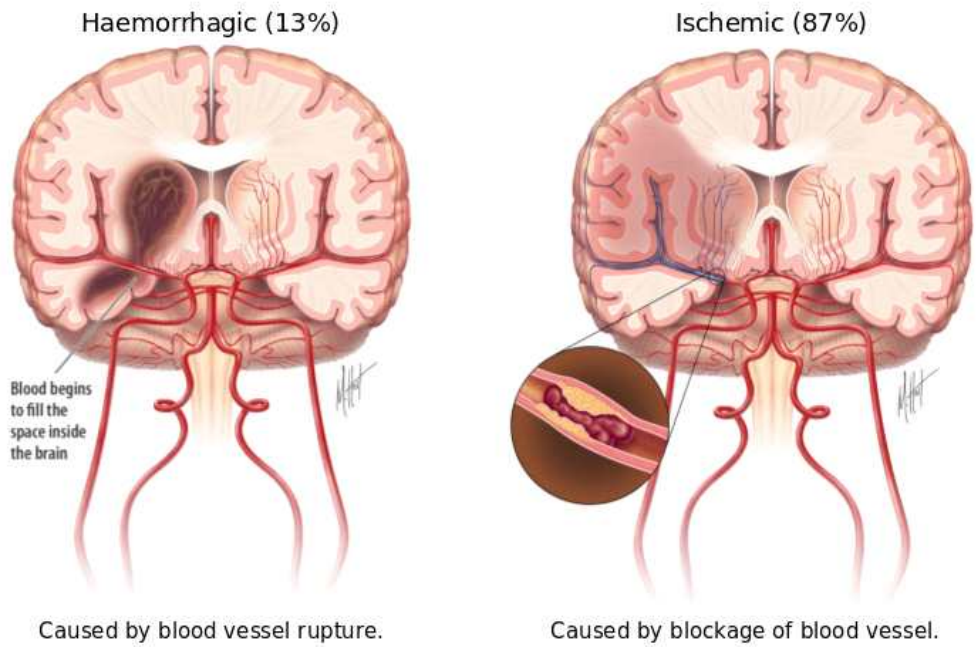
◇ 참고문헌

I. 뇌졸중

1. 뇌졸중 질환의 개요

가. 뇌졸중의 원인 및 분류

- 뇌 조직은 뇌혈관으로 공급되는 혈액으로 산소와 영양분을 공급 받음.
- 세계보건기구(WHO) 에 따르면 뇌졸중을 '뇌혈관 장애 (뇌혈관의 폐쇄: 허혈성 뇌졸중, ischemic stroke; 뇌혈관의 파열: 출혈성 뇌졸중, hemorrhagic stroke) 로 인하여 갑자기 국소 신경학적 장애 또는 의식 장애가 발생하여 24시간 이상 지속하는 경우' 라고 정의 하고 있음
- 급성 뇌졸중은 신경학적 후유증을 유발하여 장애와 심할 경우 사망에 이를 수 있는 가장 흔한 신경학적 질환임.
- WHO에 따르면 2012년도에 전 세계에서 뇌졸중으로 사망한 환자는 670만 명에 이르러 허혈성 심 질환 다음으로 많음.



출처: http://www.resilientbrain.org

- 이 중 허혈성 뇌졸중은 전체 뇌졸중의 약 90% 가까이를 차지하고 있고, 출혈성 뇌졸중은 나머지 약 10%를 차지하고 있음.

- 허혈성 뇌졸중의 발생 원인은 크게 1) 혈전성 (thrombotic: 기저 뇌혈관 벽을 따라 지방질 등이 침착 되어 생기는 죽상경화증에 의해 발생함), 2) 색전성 (embolic: 심장이나 목 동맥 등 기저 뇌혈관이 아닌 다른 큰 동맥에서 생긴 혈전 등이 떨어져 나와 혈류를 타고 흘러와서 뇌혈관을 막아서 발생함), 3) 열공성 (lacunar: 뇌 조직으로 혈액을 공급하는 작은 크기의 뇌혈관이 막혀서 발생함)으로 구분 할 수 있음.
- 출혈성 뇌졸중은 약해진 혈관이 터져서 출혈이 일어나면서 발생하는데, 뇌조직의 손상과 출혈로 인한 뇌 조직을 압박으로 인한 증상이 발생함. 크게 혈관이 터지는 위치에 따라 뇌 내 출혈(ICH, intracranial hemorrhage, 2/3) 지주막하출혈 (SAH, subarachnoid hemorrhage, 1/3)의 두 가지 종류가 대부분 임. 뇌혈관이 약해지는 원인은 아주 다양하지만, 동맥류 (cerebral aneurysm)가 대표적인 원인임.
- 그 외, 허혈성/출혈성 뇌졸중, 두 가지 분류와는 별개로 일과성 뇌 허혈 발작 (transient ischemic stroke) 라는 것이 있는데, 좁아진 혈관으로 일시적으로 피가 흐르지 않는 상황에 잠시 뇌졸중 증상이 생겼다가, 수분에서 수 시간 이내에 혈류가 개선되고 증상이 호전되는 상황임. 증상이 호전되기 때문에 무시할 수 있지만, 이러한 환자에서 약 1/3이 실제 뇌졸중이 발생할 수 있기 때문에 유의가 필요함.

나. 뇌졸중의 증상

- 뇌졸중이 발생하면, 뇌는 좌/우에 따라서, 혹은 각 부분에 따라 따라서 감당하는 역할이 다르기 때문에 어떤 뇌혈관과 어떤 뇌 부위의 손상이 생겼는지에 따라 다양한 증상이 발생할 수 있음.

출처: 대한 신경과 의사회 webpage; http://www.sinsamo.or.kr

- 가장 흔하게는 몸의 한쪽 (왼쪽 혹은 오른쪽)만 멍멍한 느낌이 들거나 저린 느낌이 드는 감각이상이나 팔다리의 힘이 빠지는 운동이상 증상이 생김.
- 그 외에도, 입술이 한쪽으로 돌아가거나, 어지러움, 말이 어눌해지거나 이해를 하지 못하는 증상, 눈이 보이지 않는 증상 등 매우 다양한 증상이 나타날 수 있음.

- 그렇지만 뇌졸중 증상 중 가장 중요한 특징은 뇌 혈관이 막히거나 터져서 발생하는 것이기 때문에 앞서 설명한 증상이 갑자기 발생한다는 특징이 있음. 며칠에서 몇 주에 걸쳐 서서히 발생한다면, 뇌졸중이 아닌 다른 질병의 가능성이 높음.

다. 뇌졸중의 위험인자 (risk factors)

- 뇌졸중의 발생 위험인자는 매우 다양함.
- 예방적 측면에서 보면 조절할 수 있는 위험인자를 가지고 있는지 여부로 분류가 가능함. 특히, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 비만, 흡연 등은 조절이 가능한 위험인자임을 인지하는 것이 중요함

표. 뇌졸중의 위험인자

위험 인자	
조절할 수 없는 위험 인자	
	나이 (Age)
	성 (Sex)
	출생 시 저체중 (Low birth weight)
	유전적 원인 (Genetic factor)
입증된 조절 가능한 위험인자	
	고혈압(Hypertension)
	흡연(Smoking)
	당뇨병(Diabetes)
	심방 세동(Atrial fibrillation)
	기타심장질환(Other cardiac conditions)
	이상 지질 혈증(Dyslipidemia)
	무증상 경동맥 협착(Asymptomatic carotid stenosis)
	폐경 후 호르몬 치료(Postmenopausal hormonal therapy)
	식이와 영양(Diet and nutrition)
	신체활동(Physical activity)
	비만(Obesity)
기타 조절 가능한 잠재적인 위험인자, 다수	

.

라. 뇌졸중의 치료

1) 허혈성 뇌졸중

가) 예방적 약물 치료

(1) 항 혈소판 제제 (Antiplatelet agents)

- 혈소판은 혈관 내에서 상처가 날 때 혈전을 만들어 피를 멈추게 하는 역할을 함.
- 허혈성 뇌졸중에서는 혈전을 유발해 뇌혈관 폐색을 더욱 유발 할 수 있음.
- 혈소판 제제는 이런 혈소판의 작용을 막거나 기능을 떨어뜨려 혈소판들이 엉켜 혈전을 만들어 뇌혈관을 막지 않도록 함.
- 대표적인 항 혈소판 제재로 아스피린이 있음.
- 일반적으로 뇌출혈의 가능성이 없다면 급성기 허혈성 뇌졸중환자에게는 발생 24-48시간 이내에 아스피린을 투여하는 것으로 되어 있음.
- 아스피린 외에도 티클로피딘(ticlopidine)과 클로피도그렐 (clopidogrel) 등이 있음.

(2) 항 응고 제제 (Anticoagulants)

- 심장 탓 색전성 허혈성 뇌졸중이나 혈소판제 투여에도 불구하고 계속 혈전이 생성되는 경우에 사용 함.
- 혈전 형성의 첫 단계는 혈소판이 모여 뭉치는 것이고 두 번째는 피브린이라는 물질이 작용하여 모인 혈소판을 단단하게 뭉치는 단계 임.
- 두 번째 단계의 피브린이 만들어지기 위해서 필요한 혈액 속에 있는 응고 단백질 중 가장 중요한 것이 트롬빈인데, 이것의 작용을 억제하는 약제가 항응고제임.
- 따라서 항응고제의 약리 효과는 근본적으로는 항 혈소판 제제와 유사하나 그 강도가 훨씬 강하기 때문에 더 강력한 치료 효과를 얻을 수 있음.
- 반면 중요한 부작용인 출혈의 위험도 비례하여 증가 할 수 있음.
- 크게 주사로 투여하는 '헤파린'과 경구 복용하는 '와파린'으로 나눌 수 있음.
- 뇌경색 발병 초기에 항응고제를 사용할 경우에는 헤파린을 사용.
- 퇴원 후에도 장기적으로 항응고제 복용이 필요할 경우, 경구용 와파린을 사용 함.

나) 위험인자 자체의 치료

(1) 정맥 내 혈전 용해술 (Intravenous thrombolysis)

- 신속히 혈전을 용해시켜 혈류를 재개통시키는 혈전 용해술 임.
- 정맥 내 (intravenous, IV) 재조합 플라스미노겐 활성제 (tPA) 주입
- 적용 시간이 급성 허혈성 뇌졸중 발생 시간 후 3 내지 4.5시간 이내로 짧음.
- 주로 말단 동맥에 발생한 작은 혈전에 효과를 보이고, 큰 혈관에서의 재개통률이 낮다는 단점이 있음.

(2) 동맥 내 재 개통술 (Intraarterial thrombolysis/endovascular thrombectomy)

- 막힌 동맥 부위에 직접 카테터로 접근하여 혈전 용해제를 투여하거나 물리적으로 혈전을 제거하여 혈류를 재 개통시키는 방법
- 상대적으로 근거가 충분하지 못하였다가, 2015년 5개의 무작위 배정 임상시험에서 급성 허혈성 뇌졸중 환자의 치료에 치료효과를 입증하였음.
- 또한, 기존의 6시간 이내에만 치료효과가 입증 되었었는데, DAWN 과 DEFUSE-3) 무작위 배정 임상시험에서 영상의학적 검사를 중심으로 동맥 내 재개통술에 적합한 뇌졸중 환자를 선택한다면 6시간 이후에도 동맥 내 재개통술이 효과가 있음을 증명하였음.
- 2018년 미국 뇌졸중 협회 (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA)는 새로운 가이드라인 에서 동맥 내 재개통술의 권고 시간을 기존의 6시간에서 최대 24시까지로 늘렸음.

2) 출혈성 뇌졸중

가) 약물 치료

- 출혈과 동시에 뇌실질이 손상되므로 단순 혈종 제거만으로 완전 회복은 어려움.
- 치료의 기본 목적은 출혈 진행을 막기 위해 혈압강하와 지혈유도 약제를 투여하는 것임.
- 출혈로 인한 뇌압 상승을 조절하기 위해 뇌압 강하제를 투여.
- 경련의 예방과 치료가 필요함.

나) 수술적 치료

- 약물치료에도 반응하지 않고 심한 경우.
- 출혈이 증가되거나 뇌부종에 의해 상태가 악화되면 개두술로서 혈종을 제거하거나, 혈종의 크기가 작고 깊은 곳에 위치한 경우에는 정위적인 방법으로 혈종을 뽑아낼 수도 있음.
- 뇌출혈로 뇌척수액 순환로가 막혀 수두증이 발생하면 뇌실 천자를 통해 뇌 척수액을 외부로 배출시키는 치료를 시행.

3) 공통적 기본 치료

(1) 일반적 보존 치료

- 기도, 호흡기, 산소공급 관리 (Airway, ventilator, oxygen supply)
- 발열 조절 (Fever)
- 심리듬 관찰 (Cardiac rhythm)
- 혈압조절 (Blood pressure)
- 혈당조절 (Blood glucose)
- 혈 역학적 치료, 혈액량 확장제(Volume expansion, hemorheologic therapy)

(2) 합병증 예방 및 치료

- 깊은 정맥 혈전증 예방(Deep vein thrombosis prophylaxis)
- 영양 관리 (Nutrition)
- 욕창 (Pressure sore)
- 흡인성 폐렴(Aspiration pneumonia)
- 비뇨기계 감염(Urinary tract infection)

(3) 신경계 합병증 치료

- 뇌압상승, 부종, 출혈성변환(ICP elevation, brain edema, and hemorrhagic transformation)
- 악성중뇌동맥뇌경색의감압수술(Decompressive Surgery for malignant MCA infarction)
- 경련(Seizure)

2. 뇌졸중 질환의 최신 영상 진단 동향

가. 뇌졸중에서 활용되는 영상검사

1) 전산화단층촬영(CT)

- 비조영 CT는 뇌경색 부위를 평가하고 뇌출혈 유무를 판정하여 환자에게 혈전용해술 치료를 적용할 수 있는지 선별하는 역할로 활용되고 있음.
- 조영제를 주입하여 혈관을 잘 볼 수 있는 CT 혈관조영술(CTA) 기법이 개발된 후로는 기존의 침습적 혈관조영술을 대체하고 있음.
- 짧은 시간 내 용이하게 촬영이 가능하고, 매우 많은 병원/응급실에 설치가 되어 있어 접근성이 좋음.

출처: siemens

가) CT 검사 조영제 사용 주의사항

(1) 검사에 사용되는 요오드화 조영제란?

- X-선을 이용하는 영상의학 검사는 인체를 통과하는 X-선 흡수 정도의 차이를 영상화하는 검사법인데 요오드성분을 함유하는 조영제가 각 조직에 분포되어 X-선 흡수 차이를 크게 나타나게 하여, 특히, CT 검사에서 조직 간의 영상 대조도를 높여 병변을 명확하게 구별해내는 데 도움을 주는 약품임.

- 주로 정맥주사를 하게 되나 필요에 따라서는 경구섭취나 직접 동맥주입을 하게 되며, 특정 부위에 주사나 도관으로 주입할 수도 있음. 영상검사 방법에 따라 조영제를 사용하여 얻을 수 있는 효과와 환자에게 발생할 수 있는 위험성을 고려하여 조영제 사용 유무를 결정하게 됨.

(2) 조영제 주입 시 발생할 수 있는 과민반응이나 유해반응의 종류

- 조영제 주입 후 바로 얼굴, 가슴, 복부의 후끈거림, 입의 약냄새, 혹은 조영제 주입부위에 약간의 온 열감 등이 있을 수 있는데, 이는 조영제가 우리 몸 속으로 혈관을 따라 퍼지면서 느끼게 되는 정상적인 반응임.
- 그 이외에 의료진의 처치가 필요한 조영제 관련 과민반응이나 유해반응이 드물게 있을 수 있음.
- 적절한 치료지침을 따라야 하는 조영제 유해반응은 발생 시기와 심한 정도에 따라서 아래와 같이 나눔.

(가) 급성 유해반응 (조영제 주입 후 1시간 이내 발생)

- 경증: 구역, 경도의 구토, 두드러기, 가려움
- 중등증: 심한 구토, 현저한 두드러기, 기관지수축, 안면/후두 부종, 혈관미주신경반사(vasovagal reflex)
- 중증 저혈압성 쇽, 호흡정지, 심정지, 경련

(나) 지연성 유해반응 (조영제 주입 후 1시간에서 1주일 사이에 발생)

다양한 후기 증 상들(예, 구역, 구토, 두통, 근골격통, 발열)을 조영제 주사 후에 호소하는 사례들이 있으나, 많은 경우 조영제와 직접 관련성은 적음. 일반적으로 다른 약물유해반응에서 나타나는 피부병변들(예, 발 진, 홍반, 가려움증 등)이 모두 나타날 수 있으며, 대부분은 경도/중등도이며 저절로 호전됨.

(3) 조영제의 신독성

- 조영제 정맥주사 후 3일 이내에 특별한 다른 원인 없이 신장독성이 발생하여 신장기능이 저하되는 상태를 일컬음.
-기존에 신장기능이 저하된 환자나 70세 이상의 고령자에서 발 생위험이 높아질 수 있음.

(4) 조영제 주사와 관련해서 발생할 수 있는 기타 유해반응

- 조영제 주입 시 혈관 외 유출, 갑상선중독증, 폐혈관 저항의 증가, 폐부종, 혈전증 등

(5) 조영제 부작용에 의한 사망률?

- 매우 드물어서 대략 10만명에 1명 정도라고 하겠으나, 조영제의 종류, 보고자, 보고시기에 따라 조영제 관련 사망률이 약 1/75,000~약 1/1,200,000의 빈도로 다양하게 발생하는 것으로 알려져 있음

(6) 임신과 수유

- X-선을 이용하는 영상의학 검사가 꼭 필요한 예외적인 경우, 의사의 판단에 따라 요오드화 조영제를 임신한 여성에게 사용할 수 있으며, 이런 경우에는 출산 첫 주 이내에 신생아의 갑상선 기능을 확인하는 것이 필요함.
- 신장기능이 정상이라면 요오드화 조영제를 주입한 경우에도 정상적인 모유 수유가 가능함.
- 단, X-선을 이용한 영상의학 검사는 방사선 피폭에 의해서 태아에게 영향을 미칠 수 있으므로, 임산부는 의사와 상담 후 검사 시행 유무를 결정하여야 함.

(7) 조영제 부작용을 줄이기 위한 검사 전 확인사항

조영제를 주입하는 영상의학 검사를 고려 중인 피 검사자는는 다음의 체크리스트에 해당 사항이 있는지와 복용하고 있는 약의 여부를 확인하고, 해당 사항이 있는 경우 담당 의사에게 알려야 함.

요오드화 조영제에 중등도 또는 중증 유해반응 과거력	예 / 아니오	현재 임신 중이거나 임신 가능성이 있습니까?	예 / 아니오
알레르기 질환	예 / 아니오	갑상샘 항진증	예 / 아니오
천식 병력	예 / 아니오	심부전	예 / 아니오
당뇨병	예 / 아니오	신장 질환이나 신부전의 병력	예 / 아니오
과거 신장 수술	예 / 아니오	단백뇨 병력	예 / 아니오
고혈압	예 / 아니오	통풍	예 / 아니오

메트포르민(당뇨병치료제)	예 / 아니오
인터류킨2(신장세포암, 흑색종 등에서의 항암치료제)	예 / 아니오
비코르티코스테로이드항염증제(진통소염제)	예 / 아니오
아미노글라이코사이드계(항생제)	예 / 아니오
베타차단제(혈압, 부정맥 치료제)	예 / 아니오

출처: 대한영상의학회, 대한천식알레르기학회. 주사용 요오드화 조영제 유해반응에 관한 한국 임상진료 지침. 제 2판. 2016

2) 자기공명영상(MRI)

- 뇌졸중의 병태생리인 혈관 폐색 및 뇌경색을 잘 반영하여 CT보다 정확하게 영상화가 가능함.
- MRI 지표들은 임상적 중등도를 잘 반영함. 즉, MRI 병변의 크기와 임상적 척도로 평가한 중등도는 높은 상관성을 보임.
- 투여하고자 하는 약물의 기전에 적합한 대상 환자를 정확하게 선택할 수 있고, 약물 기전의 효과를 다양한 해부학적 및 기능적 신경 영상 방법으로 검증할 수 있음.
- 신경 영상을 이용한 척도는 임상 척도에 비해 대조군과 치료군의 차이를 더 민감하게 평가할 수 있으며, 연구 대상자 수를 줄일 수 있는 장점이 있음.
- 검사시간이 다소 길어 있어 뇌졸중 검사에서 CT에 비해 단점이 있는데, 이는 고속스캔 기법으로 보완하는 사례가 많이 보고되고 있음.
- 자기공명 혈관조영술(MRA), 확산자기공명영상(DWI), 관류자기공명영상(PWI) 및 T2*경사자장(T2*-GRE) 기법이 발달함에 따라 MRI를 대리 표지자로 이용하는 임상시험이 증가하고 있음.

출처: siemens

가) MRI용 가돌리늄 조영제 사용 주의사항

(1) MRI 검사에 사용되는 가돌리늄 조영제란?

- MRI는 자석을 이용한 의료장비를 이용하여 인체의 자성을 특성화시키고, 이를 영상화하여 질병을 찾는 영상 진단 방법으로, MRI에는 가돌리늄 원소를 함유하는 조영제가 사용됨. 가돌리늄 조영제는 정맥주사를 통하여 주입되며, 혈관을 통해 퍼진 후 주로 신장을 통해 배출 됨.

(2) 가돌리늄 조영제 주입 시 발생할 수 있는 유해반응의 종류?

- 가돌리늄 조영제를 투여 받은 환자에서 발생한 급성 유해반응의 빈도는 0.07~2.4% 정도로 CT에서 사용되는 요오드화 조영제를 투여했을 때 보다는 적음.
- 특히 알레르기 및 천식 등의 환자, 또한 과거 조영제를 포함한 약물 부작용 경험이 있는 경우 빈도가 높기 때문에 사전에 의료진에게 알리고 적절한 예방 및 치료 지침을 따라야 함.
- 발생시기와 심한 정도에 따라 다음과 같이 나눌 수 있음.

(가) 급성 유해반응 (조영제 주입 후 1시간 이내 발생)

	과민반응	생리적 반응(기타 유해반응)
경증	국소적인 두드러기·가려움증 국소적인 피부 부종 목(인후두) 가려움 코 충혈, 재채기, 콧물, 결막염	경미한 메스꺼움·구토 일시적인 화끈거림·열감·오한 두통, 어지러움, 불안, 맛의 변화 경증 고혈압 저절로 호전되는 혈관미주신경항진 반응
중등증	광범위한 두드러기·가려움증 광범위한 홍반 안면부종 목이 붓거나 쉼 저산소증이 없는 천명, 기도수축	지속되는 메스꺼움·구토 흉통 고혈압성 긴급증(hypertensive urgency) 치료가 필요한 혈관미주신경항진 반응
중증	호흡곤란을 동반한 심한 부종과 안면부종 저혈압을 동반한 심한 홍반 그렁거림/저산소증을 동반한 후두부종 심한 저산소증이 있는 천명, 기도수축 아나필락시스 쇼크	부정맥 경련 고혈압성 응급증(hypertensive emergency) 치료에 반응하지 않는 혈관미주신경항진 반응

출처: 대한영상의학회, 대한천식알레르기학회. 주사용 요오드화 조영제 유해반응에 관한 한국 임상진료 지침. 제 2판. 2016

(나) 지연성 유해반응 (조영제 주입 후 1시간 이후, 대개 1개월 이후)

- 드물지만 심각한 피부 질환인 신원성전신섬유증이 있음.
- 식품의약품안전처는 미국 FDA의 권고사항을 근거로 2010년 신원성전신섬유증의 위험에 대한 안전성 서한을 발표 하였음.

(3) 가돌리늄 조영제 부작용에 의한 사망률?

- 가돌리늄 조영제에 의하여 유해반응을 일으켜 사망에 이르는 경우는 매우 드물고 CT 조영제 보다 빈도가 낮음.
- 심한 중증 유해반응의 빈도는 약 0.005~0.01%로 알려져 있음.

(4) 임신과 모유수유 중인 환자의 가돌리늄 조영제 사용 여부

- 임산부에서 가돌리늄 조영제에 의해 기형아나 다른 부작용이 발생했다는 보고는

없지만, 임산부에서 태반을 통해 태아에게 조영제가 전달되고 태아에게 어떤 영향을 끼칠지 모르기 때문에 임산부에서는 가능한 한 가돌리늄 조영제의 사용을 피해야 함.
- 그러나 조영제 사용이 꼭 필요하다고 의료진이 판단한 경우 이익과 위험도를 고려하여 사용할 수 있음.
- 모유수유 중인 환자가 가돌리늄 조영제를 주입 받은 경우, 이후 모유수유로 인해 아기에게 전달되는 가돌리늄의 양은 매우 적으며 부작용이 보고되지 않았음. 따라서 모유수유를 중단할 필요는 없으며 중단하더라도 검사 후 24시간 동안만 모유수유를 피하면 됩니다.

(5) 가돌리늄 조영제 부작용을 줄이기 위한 검사 전 확인사항

- 조영제를 사용하는 MRI 검사가 예정된 피검사자는 다음의 항목 중에 해당사항이 있는지 확인하여, 해당사항이 있는 경우 담당의사에게 알려야 함.

조영제(요오드화 또는 가돌리늄 조영제)에 중등도 및 중증 유해반응 과거력	예 / 아니오
특정 약물에 대한 알레르기(약물이름_____)	예 / 아니오
알레르기 질환	
천식 병력	예 / 아니오
신장질환, 과거 신장 수술, 신부전의 병력	예 / 아니오
eGFR 30~59 mL/min/1.73 cm^2_____ < 30 mL/min/1.73 cm^2_____	
현재 임신 또는 모유수유 중이거나 임신가능성이 있습니까?	예 / 아니오
소아입니까?	예 / 아니오
연령 4주 미만_____ 1세 미만_____	

출처: 대한영상의학회, 대한천식알레르기학회. 주사용 요오드화 조영제 유해반응에 관한 한국 임상진료 지침. 제 2판. 2016

나) 급성 뇌졸중 임상시험에서 활용되는 CT와 MRI의 주요 특성 비교

표. 급성 뇌졸중 임상시험에서 활용되는 CT와 MRI의 주요 특성 비교

	컴퓨터 단층 촬영	자기 공명 영상
접근성	높음	일반적으로 낮음

검사시간	짧음	일반적으로 김 (고속 촬영 기법으로 보완 가능)
방사선 노출 위험	있음	없음
조영제 사용	혈관 조영술 시 사용	조영제 없이 혈관 조영술 가능
초기 출혈 진단 민감도	24시간 이내: 57-71%	6시간 이내: 95-100%
초기 뇌경색 진단 민감도	낮음	높음
진단의 판독자간 일치성	낮음	높음
후방순환병변 진단 민감도	낮음	높음
검사의 방해 요인	거짓 양성 고 음영 병변, 허상 (움직임)	허상 (움직임, 빔 경화 효과 등), 폐쇄 공포증

다) 급성 허혈성 뇌졸중 환자를 위한 고속 촬영 자기 공명 영상 기법

- CT와 MR의 비교를 요약하면, MR은 뇌경색 진단 민감도가 매우 높고 제공하는 정보가 다양함에도 불구하고 접근성과 촬영 시간이 단점으로 작용하는 것을 알 수 있음.
- 하지만 접근성 향상 및 촬영 시간 단축 전략들이 끊임없이 연구되고 있음.
- 2018년 미국 뇌졸중 협회 가이드라인에서는 병원 도착부터 뇌 영상까지의 시간 (door-to-imaging time)을 20분 이내로 권고하였음.
- 이러한 뇌 영상 검사까지의 시간 단축 권고의 근저에는 전방위적인 응급실 시스템의 향상이 시간 단축을 이끌 수 있다는 연구 결과와 함께 최근의 신속한 동맥 내 재개통술에 대한 필요가 더해진 결과로 생각됨.
- MR의 촬영시간 단축을 위한 시도는 최근의 다양한 시간 단축 기술 개발과 함께 더욱 진화하고 있음. 예로, Simultaneous multi-slice acquisition이나 Compressed sensing과 같은 촬영 시간을 단축하면서도 영상의 질 저하를 최소화하는 최신 기술의 적용으로 급성 허혈성 뇌졸중 환자를 위한 고속 촬영 MR도 연구가 되고 있음.
- 또한, 2014년 최신의 촬영 시간 단축 기술 없이 기존에 잘 알려져있는 Echo planar imaging (EPI) 기술을 이용하여 촬영 시간 6분대의 급성 뇌졸중 촬영 기법이 소개된 바 있는데, 3 테슬라 장비에서 확산 강조 영상, 액체 감쇠 역전 회복 영상, 경사 에코 기법에 echo planar imaging 기법을 적용하고, Time-of-flight (TOF) MRA 대신 조영 증강 MRA를 촬영하며, 추가로 기존 그대로의 역동적 자화율 강조 관류영상 (dynamic susceptibility contrast perfusion)을 수행하는 다중적인 구성 (multimodal imaging)에도 불구하고 촬영시간 6분대의 고속 촬영 급성 허혈성

뇌졸중 MR을 발표하였음.
- 서울 아산병원에서는, 기존에 잘 알려져 있고 어느 장비에서도 적용 가능한 촬영 시간 단축 기술인 parallel imaging과 echo train length를 높이는 방법을 이용하여 3 테슬라 장비 뿐 아니라 1.5테슬라 MR 장비에서도 기존의 영상 대비 진단능이 떨어지지 않는 고속 촬영 급성 허혈성 뇌졸중 MR을 개발 및 사용 중에 있음.

Table 3. Examples of Scan Parameters for 1.5 Tesla Fast MR

	FLAIR				GRE			MRA	
	Conventional	EPI	ETL	TR	Conventional	EPI	Parallel	Conventional CE-MRA	Fast CE-MRA
TR/TE/IR	9000/109/2500	9000/101/2000	9000/102/2500	5560/109/1930	690/16	2260/48	765/26	3.67/1.31	3.37/1.2
Matrix	256 × 218	128 × 128	192 × 192	256 × 256	256 × 205	192 × 192	192 × 163	320 × 320	448 × 367
Slice thickness (mm)	5	5	5	5	5	5	5	0.5	0.8
ETL	21	128 (EPI)	32	21		192 (EPI)			
Acceleration factor	2	2	2	2		2	3	2	3
NEX	1	2	1	1	1	10	1	1	1
Scan duration (Second)	128	45	74	79	141	29	54	74	39

CE-MRA = contrast-enhanced MR angiography, EPI = echo planar imaging, ETL = echo train length, FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery imaging, GRE = Gradient echo, IR = inversion recovery time, NEX = number of excitation, TE = echo time, TR = repetition time

출처 SJ Cho et al. 급성 허혈성 뇌졸중에서의 뇌 영상 검사의 최신 지견과 역할. J Korean Soc Radiol 2019, MS Chung et al. Eur Radiol. 2019 May;29(5):2641-2650. .

- 따라서 CT에 비해 신속성과 접근성의 약점을 지니고 있지만 확실한 뇌경색의 진단과 다양한 정보를 제공할 수 있는 MR이 접근성과 촬영 시간에서 단점을 보완하고 있어 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 MR의 역할이 기대가 되고 있음.
- 또한 다양한 MR 장비에서 적용 가능한 다양한 고속 촬영 기법이 소개되고 있는 시점에서 영상의학과 의사들은 각 센터의 환경에 맞는 프로토콜 확립에 노력을 기울여야 하겠음.

나. 뇌졸중에서 영상의 역할

영상학적 검사는 초기 환자 평가로서 뇌경색을 진단하고 뇌경색의 범위 및 출혈병면 유무를 평가한다. 주요 혈관의 협착/폐색 여부를 판단하여 정맥혈전용해술 또는 동맥 내 재개통술의 적응증이 될 수 있는 환자를 분류한다. 또한 치료효과/합병증 평가에도 핵심적 역할을 하였다.

1) 급성 뇌졸중 환자의 초기 평가

- 초기 허혈성 병변의 크기 및 출혈 병변 유무를 평가함.

- 비조영증강 CT는 대부분의 급성뇌졸중에서 초기 일차 영상검사로 활용하고 있음.

2) 대동맥 내 재개통술 대상자 선정

- CTA 또는 MR 혈관조영술은 혈관 폐색 부위를 찾는데 유용하며 혈전용해술 임상시험에서의 연구 대상자 선별에 활용 가능함.
- 관류 CT 또는 관류 MRI는 뇌 조직 내 혈류흐름에 대한 정보(혈류량, 혈류속도, 평균혈류흐름시간 등)를 평가하는 기법으로 연구 대상자 선별에 활용가능 함.

3) 치료 효과 또는 합병증 평가

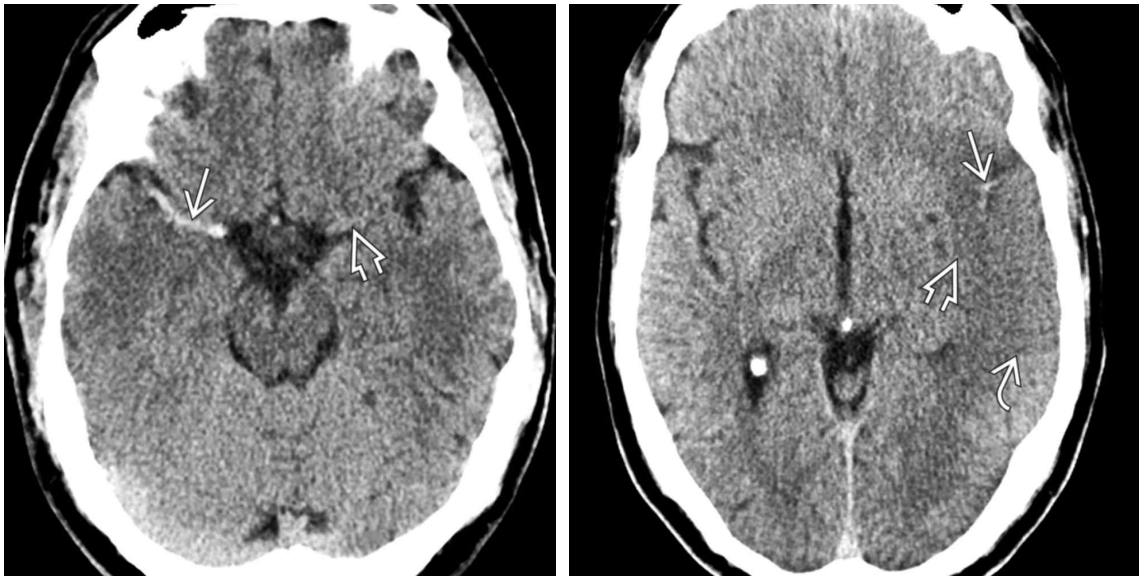
- 혈전용해제, 항응고제, 항혈소판제, 신경보호제 모두 초기 뇌경색 범위가 더 이상 늘어나지 않고 회생가능영역(Penumbra)이 회생 가능하도록 하는데 일차적인 치료목표가 있음. 따라서 뇌경색 부위의 시간에 따른 변화가 치료효과 판정에 중요하고 확산강조 MRI(Diffusion-weighted MRI)가 핵심 영상기법으로 활용됨.
- 혈전용해제의 경우 막힌 혈관을 재개통되었는지 평가하는 것도 중요하며 CT 또는 MR 혈관조영술이 중요한 역할을 함.
- 이러한 치료의 주요 합병증으로 뇌출혈 발생이 있고 이는 비조영증강 CT에서도 평가가 가능하나, T2*-GRE MR 영상이 더욱 민감하게 평가할 수 있음.

다. 주요 영상학적 소견 (Imaging finding)

1) Non-contrast CT

- 뇌경색은 조영 전 CT에서 주로 저 음영으로 나타남.
- CT 음영(attenuation, 단위 HU)의 변화는 허혈성 뇌부종에 의한 뇌조직내 수분의 증가에 기인하는데, 수분의 양에 직접적으로 비례하며 약 1% 증가할 때 1.8 HU의 CT attenutation이 감소함.
- 이와 함께 수분 증가는 종괴효과가 있어 뇌 피질의 고랑과 수조 (sulcus and cistern)와 섬 피질 (insular cortex) 리본을 소실시킴.
- 급성기 뇌경색에서 막힌 혈관내 혈전 이 정상 혈관보다 높은 음영을 나타날 수 있는데, 중 대뇌혈관 (Middle cranial artery) 등에서 가장 흔하게 나타서 중 대뇌혈관 고음영 소견 (hyperdense MCA sign)이 보일 수 있음.
- 그 외, 불명료한 렌즈 모양 핵 (obscuration of the lentiform nucleus)을 비롯한 회백질과 백질 사이의 경계 소실 등의 소견이 있음. 뇌경색은 조영 전 CT에서 주로 저 음영으로 나타남.

출처: Osborn's brain. Imaing, Pathology, and Anatomy. Textbook.



2) MRI: T2 강조 영상 (T2WI) 과 액체 감쇠 역전 회복 영상 (FLAIR)

- 경색 부위는 고신호 강도로 보이는데, 이 역시 수분의 증가를 반영하기 때문임.
- FLAIR 영상은 인접한 뇌 척수액의 신호강도가 억제되기 때문에 T2WI에 비해 비교적 예민하게 신호강도 변화를 발견할 수 있음.
- 하지만 증상 발생 추정 시점으로부터 3~8시간에 변화가 나타나서 일반적으로 6시간 이내의 초급성 시기에는 고신호 병변이 발견되지 않은 경우가 많고, 혈관성 부종이 형성되는 시기에 이르러 육안적으로 고신호 강도를 보임.
- 해부학적 정확도가 높고, 폐색 발생 시점이 명확하지 않은 경우 발생 예상 시간 추정에 부가적인 도움을 받을 수 있음.
- 기존의 flow effect로 인한 혈류의 저신호 강도 소실로 혈관 폐색 진단에 유용함.

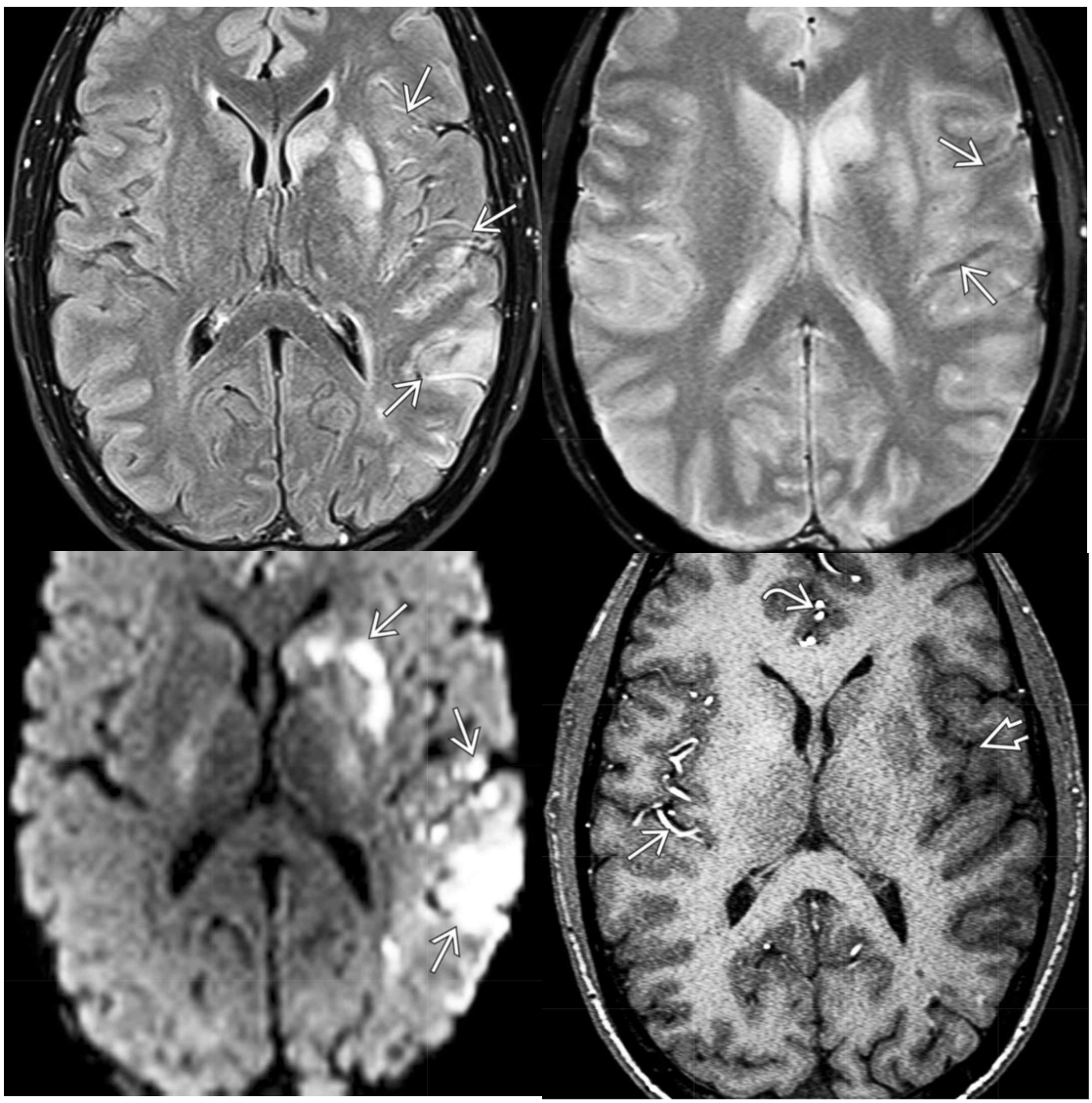
3) MRI: 확산 강조 영상 (Diffusion-weighted imaging)

- 확산 강조 영상은 뇌경색의 영상학적 진단 민감도가 가장 높을 뿐 아니라 뇌경색(infarct core)의 부피를 정확히 정량화 할 수 있다는 가장 큰 장점이 있음.
- 뇌경색은 확산 강조 MR의 높은 신호 강도를 보이는 병변 중에서 낮은 현성 확산 계수 (ADC)를 확인하여, 세포 독성 부종으로 인한 확산 제한 (diffusion restriction)이 발생했음을 확인하는 것임.
- 장점은 1) 기존의 CT 및 통상적 MR 영상에 비교하여 가장 빨리 진단이 가능함, 2)금성 뇌경색의 민감도 (sensitivity)와 특이도 (specificity) 가 높음.
- 주의사항으로, 1) 현성 확산 계수는 뇌경색 초기부터 1주일 까지는 정상보다 낮은 값을 나타내고, 1주일 이후에는 2주일까지 점차 정상과 비슷해져 거짓 정상화가 나타나며 (pseudonormalization), 그 이후에는 점차 증가, 2) 심한 뇌허혈에 의한

조직 변화만을 나타내므로 뇌경색 부위 (infarct core) 주변부 회생가능영역 (penumbra) 영역이 초기에는 정상으로 보일 수 있음, 3) 뇌허혈의 정도가 경미한 경우 병변에 신호강도의 변화가 미미하여 발견이 어려울 수 있음, 4) 뇌간 (brain stem) 병변은 주위의 좌화율 인공물때문에 (susceptibility artifact) 발견 어려울 수 있음.

4) MRI: T2*Gradient echo imaging

- 뇌경색 자체의 뇌조직 변화의 진단보다는, 급성 출혈이 dark signal intensity로 보여 조기 진단이 가능하고 미세출혈 (microbleeds) 진단에도 매우 우수함.
- 뇌경색에서 막힌 혈관 내 혈전 이 혈관 내에서 dark signal intensity로 보이고, 기존의 flow effect로 인한 혈류의 고신호 강도 소실로 혈관 폐색 진단에 유용함.



출처: Osborn's brain. Imaing, Pathology, and Anatomy. Textbook. 1) FLAIR 영상 (좌,상) 에서 뇌경색 부위의 고신호 강도와 혈류의 고신호 강도로 혈류저하를 알 수 있음. 2) DWI 영상에서 경색 부위가 매우 고신호 강도로 나타남. 3) T2*GRE 영상에서 혈류의 저신호 강도로 혈류저하를 알 수 있음. 4) TOF-MRA 혈관조영술 source 영상에서 실제 혈류가 없는 왼 중 대뇌동맥혈관을 확인 할 수 있음.

5) 혈관 영상 검사 (Vascular imaging)

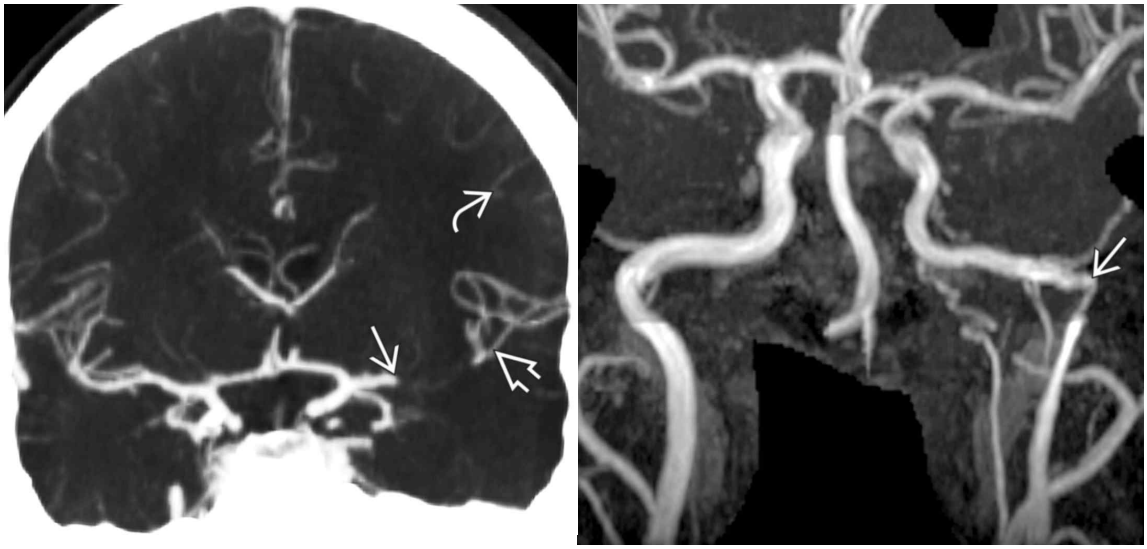
가) CT 혈관조영술 (CTA)

- 정맥 내에 조영제를 주입하여, 빠른 시간 안에 혈관 폐색 부위를 찾는 데 유용함.
- 또한 혈전 위치, 혈전의 범위, 치료 여부 결정, 치료 방법과 기구 결정 등에 핵심적인 역할을 하는 대동맥 궁 (aortic arch), 근위부 두개 외경동맥 (proximal extracranial carotid artery), 원위부 두개 내경동맥 (distal intracranial carotid artery) 등에 대한 혈관 해부 정보를 제공 하고 색전의 원인 병변이 있는지 정보를 줄 수 있음.
- 막힌 뇌 혈관이 공급하는 해당 혈관 범위의 허혈 뇌 조직에서 보이는 뇌 연막 동맥 조영 증강 (leptomenigeal enhancement)으로 미루어 측부순환을 판단하는데 도움을 얻을 수 있음.

나) MR 혈관조영술 (MRA)

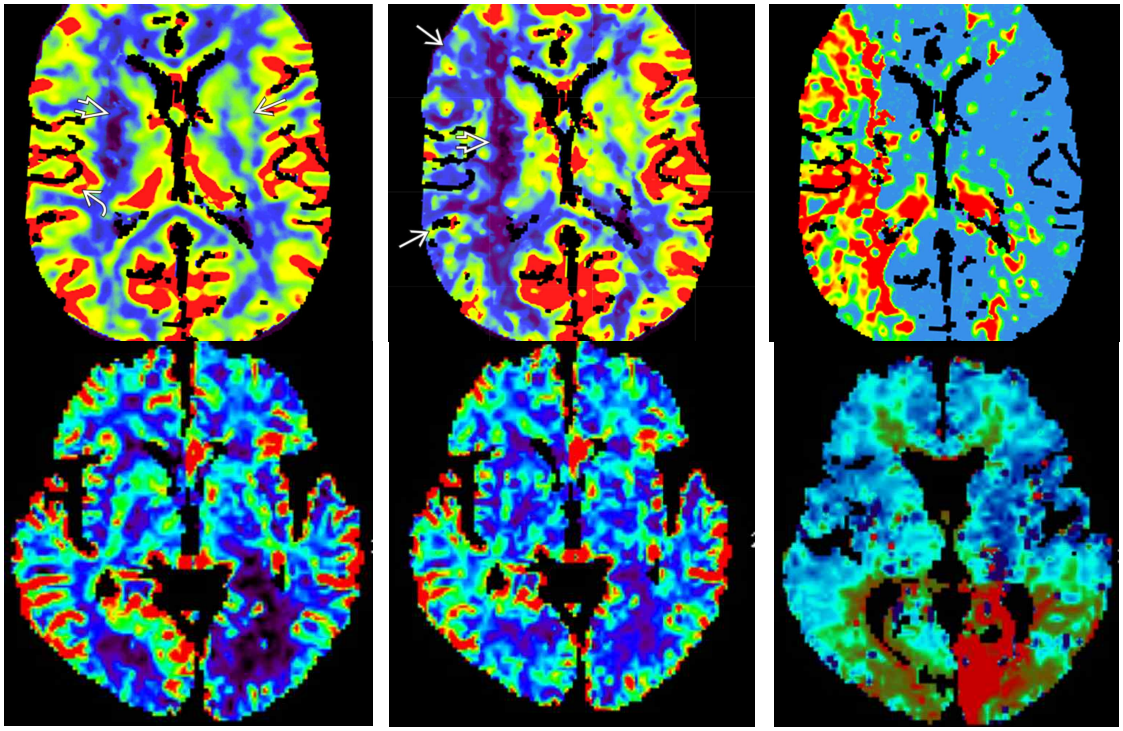
- 기본적으로 MRA도 CTA와 마찬가지로 직접적으로 혈관 폐색 부위를 찾고, 동맥내 재개통술의 경우 접근 경로가 되는 혈관 정보를 주며, 색전의 경우는 원인 병변을 찾을 수도 있음.
- 조영제를 사용하는 조영 증강 MRA도 촬영할 수 있고, 혈류의 물리적 특성을 이용해 조영제를 사용하지 않고도 촬영하는 위상 조영 MRA (Phase-contrast MRA), 혹은 TOF-MRA 기법의 경우는 긴 영상 획득 시간, 큰 혈류 의존성, 많은 움직임 허상 등의 단점이 있지만, 반대로 혈류의 방향에 대한 간접적인 정보가 있다는 장점이 있음.
- 반대로 조영증강 MRA는 넓은 범위를 검사할 수 있지만. 공간 분해능이 떨어짐.
- 각각의 기법간에도 차이가 있지만 MRA 기법 자체는 CTA와 비교 시 혈류 의존성이 크고, 움직임 허상이 많은 편임.

출처: Osborn's brain. Imaing, Pathology, and Anatomy. Textbook. 1) CTA (좌), 2) MRA (우).



6) 관류 영상 검사 (Perfusion imaging)

- 급성 허혈성 뇌졸중에서 관류 영상 검사는 회생 가능한 허혈성 뇌조직을 반영하는 허혈성 반음영 (penumbra)이 남아있는지 평가할 수 있는 방법임.
- 혈관 내 Mean Transit Time (MTT), Time To Peak (TTP), Cerebral Blood Flow (CBF), Cerebral Blood Volume (CBV) 등의 혈류 흐름의 정보를 얻어 내고 이를 일반적으로 색깔 코딩을 하여 시각화 시킴.
- 관류 CT 검사의 원리는 조영제를 정맥 내 주입한 후 뇌 혈관에 조영제가 첫 통과 (first pass) 할 때, 조영제의 밀도 (density)를 추적자 역동학 모델 (tracer kinetic model) 에 근거하여 분석 함.
- 관류 MR 검사는 CT와 조영제가 다르고 (Gadolinium containing contrast versus iodinated contrast media) 신호강도를 반영하기 위한 역동학적 모델이 다르지만, 기본적으로 동맥, 미세 혈관, 정맥을 통과하는 조영제의 증감을 측정하고, 검사 후 프로세스로 영상화 한 후 분석하여 파라미터를 코딩한다는 점에서 비슷함.
- 일반적으로 뇌경색 (infarct core)이 MTT가 길어지고, CBF와 CBV가 감소 모두 하는 것과 비교했을 때, 허혈성 반 음영 (penumbra)으로 대변되는 회생 가능한 뇌조직은 MTT가 길어지고 CBF가 떨어짐에도 불구하고 CBV가 증가되는 것을 보고 판단함.



출처: Osborn's brain. Imaing, Pathology, and Anatomy. Textbook. 1) CT 관류 검사 (첫째 줄) CBF (좌), CBV (중), MTT (우). 2) MR 관류 검사 (둘째 줄) CBF (좌), CBV (중), TTP (우).

라. 주요 영상 지표 (Imaging endpoint)

1) 뇌경색 위치 및 범위 (정성적 평가)

- 앞서 기술한 뇌경색의 영상학적 소견을 간단하게 구조화된 방법으로 평가하도록 제시 된 방법이 ASPECTS(Alberta Stroke Program Early CT Score) 임: CT에서 초기뇌경색 평가를 위해 개발되었으나 최근에는 확산강조 MRI에도 적용되어 DWI-ASPECTS score로 불리우고 있음 (CT는 빠르고 용이하고, MRI는 정확함.)
- 시상(thalamus)와 기저 핵(basal ganglia)이 포함된 영상 그리고 기저 핵 바로 위쪽의 두 컷의 영상에서 중 뇌혈관 영역을 10 개의 관심영역으로 구분하고(M1, M2, M3, M4, M5, M6, caudate, lentiform nucleus, and internal capsule) 각각 1점씩을 부여한 후 비 정상 부위에서 감점하는 방식임. 따라서 정상인은 10점이고, 4점까지 점수가 떨어지면 큰 뇌경색(infarct core)을 가졌다고 판단할 수 있음.

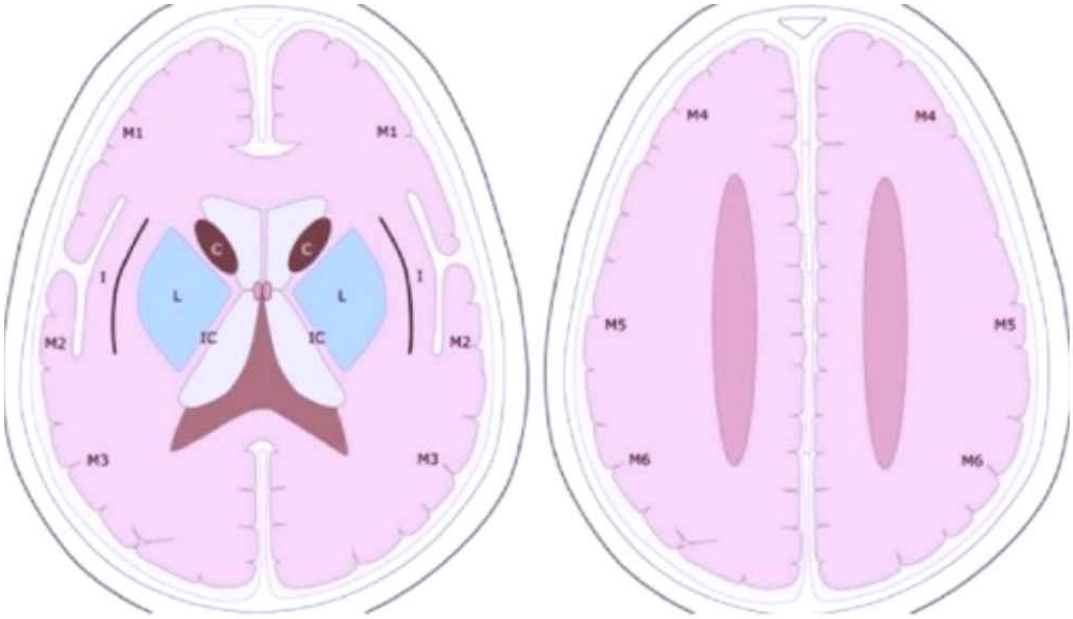


그림 24 ASPECTS score 평가 관심영역

2) 뇌경색 부피 (정량적 측정)

- 확산강조MRI에서 고신호강도를 나타내는 영역만 영상프로세싱 소프트웨어를 이용하여 평가가 가능함. 단, 소프트웨어는 국내외적으로 공인된 제품을 사용하는 것이 권장됨.
- 예를 들어 Image J는 미국 National Institute of Health(NIH)에서 개발한 오픈소스 소프트웨어로서 이를 그대로 이용하거나 일부 수정해서 활용가능 함.

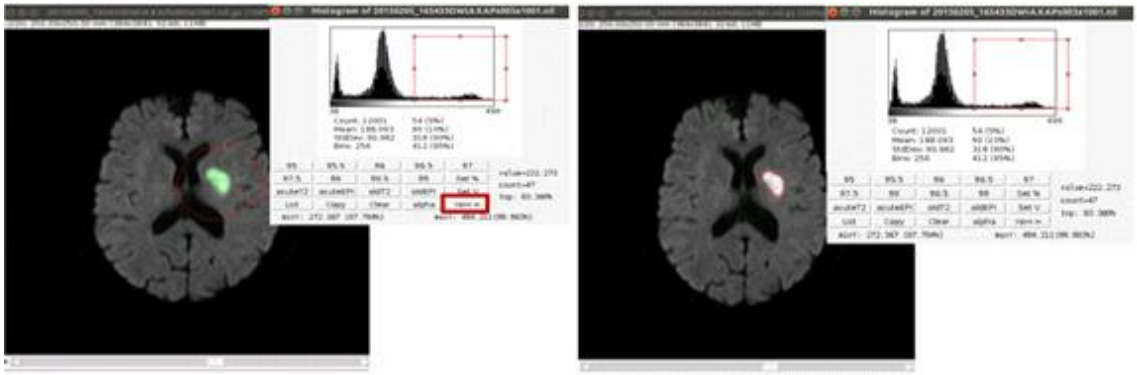


그림 확산강조MRI에서 뇌경색 부피 측정 소프트웨어. 1) 병변의 고신호강도의 역치값을 이용하여 반자동으로 병변의 경계를 그린다(Semiautomatic region-of-interest selection). 2) 필요시 반자동 병변경계를 수정한다(Manual adjustment of the stroke lesion).

3) 뇌혈관 폐색부위

- CT혈관조영술(CTA) 및 MR혈관조영술(MRA) 이 모두 활용가능함. 일반적으로 병원에서 활용이 가능하고 쓰기 쉬운 기기를 선택해서 사용한다.
- 혈관폐색위치 평가: CTA 및 MRA에서 모두 다음의 vascular territory를 평가할 수 있고 다발성 뇌경색이거나 범위가 큰 경우에는 복수의 territory가 가능함.

표 뇌경색의 혈관폐색위치에 이용되는 Vascular territory

☐ Right	☐ ICA ☐ ACA ☐ MCA superior ☐ MCA inferior ☐ MCA subcortical ☐ PCA ☐ VA/BA/AICA/PICA
☐ Left	☐ ICA ☐ ACA ☐ MCA superior ☐ MCA inferior ☐ MCA subcortical ☐ PCA ☐ VA/BA/AICA/PICA

4) 혈관재개통

- 치료 전후 CTA 또는 MRA 영상을 비교하여 혈관재개통 여부 및 정도를 평가하는 지표임. 여러 criteria가 있어 각 임상시험에서 적합한 criteria를 그대로 또는 수정하여 사용함. 예시로서 Modified treatment in cerebral ischemia(mTICI) criteria가 있음.

표 뇌혈관재개통 평가를 위한 mTICI criteria

재개통 정도	평가 기준
No recanalization	No perfusion
Partial recanalization	No recanalization < and <Complete recanalization
Complete recanalization	Complete antegrade reperfusion of the previously occluded target artery ischemic territory, with absence of visualized occlusion in all distal branches

출처: OO Zaidat et al..Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. Stroke. 2013;44(9): 2650 - 2663.

5) 뇌출혈 합병증 발생 및 범위 (정성적 평가)

- 비조영증강 CT와 T2*-GRE MRI 영상에서 평가 가능함. 비조영증강 CT보다는 T2*-GRE MRI 영상이 훨씬 민감하게 작은 병변도 검출함.
- CT는 접근성이 좋아 ECASS-II trial 등 대규모 글로벌 다기관 임상시험에서 주로 다음과 같은 criteria를 활용하여 hemorrhagic transformation을 평가하였음. 그렇지만, MRI가 활용가능하면 T2*-GRE MRI에서도 동일한 criteria를 이용하여 평가 가능함.

표 ECASS classification of hemorrhagic transformation

Type	Description	Representative Images
Hemorrhagic infarct type 1 (HI-1)	Small petechiae along the margins of the infarct	
Hemorrhagic infarct type 2 (HI-2)	More confluent petechiae within the infarcted area but without space-occupying effect	

Parenchymal hematoma type 1 (PH-1)	Hematoma in ≤ 30 % of the infarcted area with some slight space-occupying effect.	
Parenchymal hematoma type 2 (PH-2)	Dense hematoma > 30 % of the infarcted area with substantial space-occupying effect or as any hemorrhagic lesion outside the infarcted area.	

출처: Berger et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? Stroke 2001:32:1330-1335; Hacke et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke (ECASS). JAMA 1995;274:1017-1025; Hacke et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Lancet 1998; 352: 1245-1251

6) 뇌출혈 부피 (정량적 측정)

- T2*경사자장MRI에서 저신호강도를 나타내는 영역만 영상프로세싱 소프트웨어를 이용하여 평가가 가능함. 아직은 일부 임상시험 및 연구에서 제한적으로 사용되는 방법론이라는 제한점이 있음.

7) 급성 뇌졸중 환자의 영상 진단 진행

① 급성 뇌졸중 증상 발현 및 병원 내원
② 의사 진찰 및 뇌졸중 증상 의심
③ 비조영 컴퓨터 단층 촬영 (non-contrast brain CT) 시행
- 뇌출혈 여부 결정
④ 환자 적응증에 따라 정맥내 혈전용해제 투입 (IV tPA)
⑤ 영상 검사 상황에 따라 CT 조영제 혹은 MR 조영제 동의서
⑥ 환자 상태와 영상 검사 상황에 따라 다양한 조합의 환자 뇌경색, 혈관, 및 관류 상태 평가 영상 검사 시행

❶ 확산강조영상 (Diffusion-weighted image)

❷ 컴퓨터 단층 촬영 혈관 조영술 (CT angiography) 혹은 자기공명영상 혈관 조영술 (MR angiography)

❸ 컴퓨터 단층 촬영 관류 영상 (CT perfusion) 혹은 자기공명영상 관류 영상 (MR perfusion, Dynamics susceptibility contrast)

❹ 기타 자기공명영상 (FLAIR, GRE)

⑦ 환자 적응증에 따라 동맥내 재개통술 시행 (Intraarterial thrombectomy or aspiration or thrombolysis)

⑧ 치료후 경과 관찰을 위한 다양한 조합의 환자 뇌경색, 혈관, 및 관류 상태 평가 영상 검사 시행

❶ 확산강조영상 (Diffusion-weighted image)

❷ 컴퓨터 단층 촬영 혈관 조영술 (CT angiography) 혹은 자기공명영상 혈관 조영술 (MR angiography)

❸ 컴퓨터 단층 촬영 관류 영상 (CT perfusion) 혹은 자기공명영상 관류 영상 (MR perfusion, Dynamics susceptibility contrast)

❹ 기타 자기공명영상 (FLAIR, GRE)

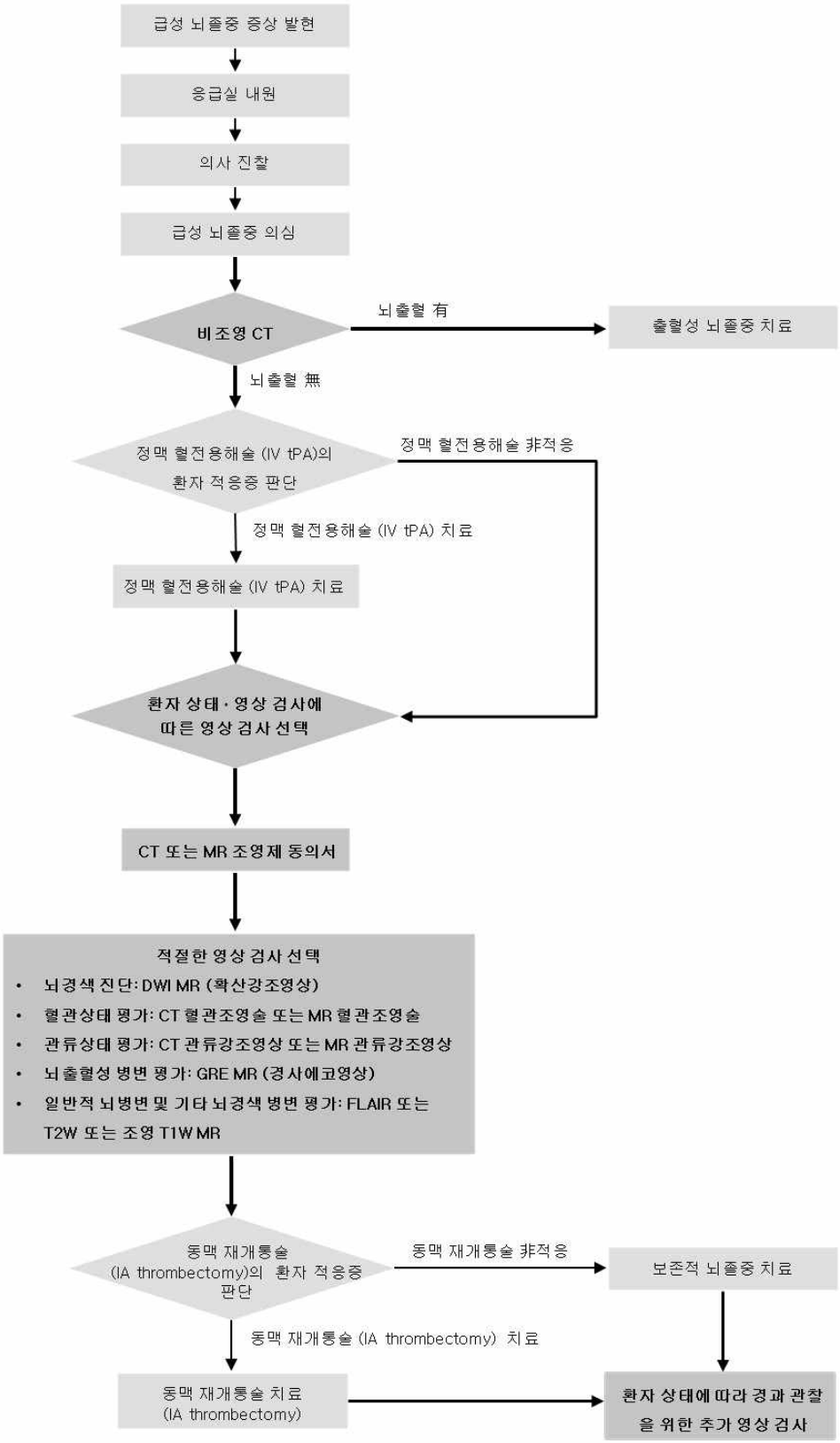


그림 급성 뇌졸중 환자의 영상 진단 순서도

3. 급성 뇌졸중 질환의 임상시험 영상의 글로벌 동향

가. 뇌경색 약물 유효성 평가를 위한 최신 글로벌 다기관 연구 고찰

1) A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke (NEJM 2012)

- 급성 뇌졸중 환자에서 IV Tenecteplase의 유효성 평가를 위한 연구로서 환자 선정을 위해 CT angiography를 이용하여 혈관의 폐색 정도와 여부를 평가하였고 CT perfusion을 이용하여 뇌경색 병변 범위와 관류상태를 평가하였음.
- Primary outcome으로서 관류 영상을 통한 관류 상태 변화를 측정하였고 Secondary outcome으로서 뇌경색 부피 변화와 혈관 재개통 분석을 하였으며 Secondary imaging safety outcome으로서 뇌출혈 양 변화를 영상 검사를 통하여 분석하였음.
- MR 검사로서는 GRE, FLAIR, DWI, PWI, MRA가 사용되었음. Imaging core lab과 Independent image review system을 통한 정성적·정량적 분석을 시행하였으며 정량적 영상 분석을 위해서 Commercial software를 사용하였음.

2) MR RESCUE (NEJM 2013)

- 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 CT와 MR의 회생가능한 반음영을 이용하여 IV tPA이후 동맥내 재개통술(Intraarterial thrombolysis)의 유효성을 평가하고자 한 연구임.
- CT와 MR 영상 바이오마커가 환자군 선정과 치료후 성공적 재개통의 평가에 이용되었음.
- 기저 영상(baseline)이 자동적으로 processing되어 환자군 배정이 되었음. Central imaging laboratory에서 영상 품질 관리와 processing을 통해 최종적인 기저 영상 이미지 패턴을 결정하였음.

3) MR CLEAN (NEJM 2015)

- Primary·Secondary outcome인 임상지표 뿐만 아니라 CTA와 MRA(증상발생후 24시간)을 이용한 재개통 정도와 CT를 이용한 최종 뇌경색 부피 평가를 imaging outcome으로 하였음.
- 전방순환동맥의 폐색(proximal intracranial occlusion in the anterior circulation artery) 환자군의 선별을 위해 CTA, MRA, DSA가 사용되었음.
- Independent image review committee와 central imaging laboratory를 통해 영상

바이오마커를 분석하였음.

4) EXTEND-IA (NEJM 2015)

- Coprimary outcome으로서 임상지표와 더불어 CT perfusion상의 perfusion 변화를 사용하였음.
- 전방순환동맥의 폐색(intracranial occlusion in the anterior circulation artery) 환자군의 선별을 위해 CT angiography와 CT perfusion이 사용되었으며 Commercial software를 이용하여 영상의 정량적 분석을 시행하였음

5) ESCAPE (NEJM 2015)

- 환자군 선별(small infarct core, proximal intracranial arterial occlusion, moderate-to-good collateral circulation)을 위해 noncontrast CT와 CT angiography(multiphase)가 사용되었으며 early recanalization과 reperfusion이 Secondary outcome으로 사용되었음.
- Independent image review committee와 central imaging laboratory를 통해 영상 바이오마커를 분석하였음.

6) REVASCAT (NEJM 2015)

- 환자군 선별(proximal intracranial arterial occlusion)을 위해 noncontrast CT/DWI MR(Exclusion of large ischemic core)과 CT angiography가 사용되었으며 뇌경색 부피와 혈관 재개통(증상발생후 24시간)을 평가하기 위해 CT, MRI, CTA, MRA가 secondary outcome으로 사용되었음.
- Safety outcome으로서 CT, MR로 확인된 symptomatic intracranial hemorrhage(90 days)을 이용하였음.

7) SWIFT-PRIME (NEJM 2015)

- 환자군 선별(proximal intracranial arterial occlusion)을 위해 noncontrast CT/DWI/GRE MR(Exclusion of hemorrhage)과 CTA, MRA가 사용되었으며 치료후 관류 변화(증상발생후 27시간)을 평가하기 위해 CT, MR perfusion이 technical efficacy outcome으로 사용되었음.
- Independent image review committee와 central imaging laboratory를 통해 영상 바이오마커를 분석하였음.

8) DAWN (NEJM 2018)

환자군 선별(proximal intracranial arterial occlusion, infarct volume or penumbra volume)을 위해 DWI/CT perfusion과 CTA, MRA가 사용되었으며 뇌경색 부피와 혈관 재개통(증상발생후 24시간)을 평가하기 위해 DWI MR, CT perfusion과 CTA, MRA가 secondary outcome으로 사용되었음. Commercial 영상 분석 소프트웨어(RAPID)를 사용하였음.

9) DEFUSE 3 (NEJM 2018)

환자군 선별(proximal intracranial arterial occlusion, mismatch between clinical deficit and infarct volume)을 위해 MR PWI/DWI, CT perfusion과 CTA, MRA가 사용되었으며 뇌경색 부피, 관류 변화, 혈관 재개통(증상발생후 24시간)을 평가하기 위해 DWI MR, MR/CT perfusion과 CTA, MRA가 imaging outcome으로 사용되었음. Commercial 영상 분석 소프트웨어(RAPID)를 사용하였으며 Independent image review committee와 central imaging laboratory를 통해 영상 바이오마커를 분석하였음.

표. 최근의 임상시험의 요약 및 의의

임상시험명 (논문명 출판년도)	요약 및 의의
MR CLEAN, SCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, and REVASCAT (NEJM 2015)	2013년 급성 뇌졸중 환자의 동맥내 재개통 치료의 유효성 평가 연구에서 동맥내 재개통 치료가 효과가 없음이 발표된 후, 동맥내 재개통 치료가 유효할 것으로 생각되었던 환자군을 상대로 대규모 임상시험을 연이어 발표하였으며 영상바이오마커를 이용하여 적절한 환자를 선정할 경우에 동맥내 재개통 치료가 유효함을 증명하였음. 급성 뇌졸중 환자의 치료에 큰 전환점이 되었으며 영상바이오마커의 유용성을 증명하였음
DAWN and DEFUSE-3 (NEJM 2018)	영상의학적 검사를 중심으로 동맥 내 재개통술에 적합한 뇌졸중 환자를 선택한다면 6시간 이후에도 동맥 내 재개통술이 효과가 있음을 증명하였음

나. 2018년 미국 뇌졸중 협회 (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA) 뇌영상 가이드라인 (2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke)

1) 2018년 미국 뇌졸중 협회 뇌영상 가이드라인 요약

뇌 영상 가이드라인	권고 수준	근거 수준	개정 상태
1. 허혈성 뇌 경색이 의심돼 내원한 모든 환자는 도착과 동시에 뇌 영상 검사를 시행해야 한다. 대부분의 경우, 비 조영 증강 CT(noncontrast CT)가 초기 치료 결정에 필요한 정보를 제공할 것이다	I*	B-NR‡ ‡	2013권고안으로부터 개정됨
2. 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 또는 동맥 내 재개통술(mechanical thrombectomy)의 대상이 될 수 있는 환자의 적어도 50%가 응급실 내원 후 20분안에 뇌 영상 검사를 할 수 있도록 시스템을 갖추어야 한다.	I*	B-NR‡ ‡	새 권고 사항
3. 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase)의 치료반응에 영향을 줄 수 있는 급성 CT 저음영(acute CT hypoattenuation)의 정도와 크기에 대한 특정한 역치값에 대한 증거는 여전히 불충분하다. 따라서 급성 초기 허혈성 저음영을 제외하면 정맥 내 혈전 용해술 치료 대상인 환자에 대해서 급성 초기 허혈성 저음영(CT hypoattenuation or early ischemic change)의 정도와 크기를 치료를 유보하는 기준으로 삼아서는 안된다.	III: No Benefit§	B-R† †	2015 권고안으로부터 개정됨
4. CT 동맥 고음영 소견 (CT hyperdense MCA sign)을 제외하면 치료 대상인 환자에 대해서 CT 동맥 고음영 소견을 정맥 내 혈전 용해술 (IV alteplase) 치료를 유보하는 기준으로 삼아서는 안된다.	III: No Benefit§	B-R† †	새 권고 사항
5. 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료 전에 뇌 미세출혈(cerebral microbleeds)을 배제하려는 목적으로 시행하는 정례적인 MR(routine MR)은 권고되지 않는다.	III: No Benefit§	B-NR‡ ‡	새 권고 사항
6. 증상발생시점이 불명확하거나 기상시 발견된 뇌졸중(awoke with stroke) 환자에서 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료 결정을 위해 뇌영상의 기준(imaging criteria)을 적용하는 것은 임상시험외에는 권고되지 않는다	III: No Benefit§	B-NR‡ ‡	2015 권고안과 차이 없음.
7. 관류 영상을 포함한 다중기법의 CT, MR(multimodal CT and MR) 검사로 인해 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료가 지연되어서는 안된다.	III: Harm¶	B-NR‡ ‡	새 권고 사항

8. 동맥 내 재개통술 적응증에 해당하는 환자들에게 초기 영상학적 검사 중 비 침습적 혈관 조영술(CTA 및 MRA)이 권장되지만, 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료를 지연시켜서는 안 된다. 전문적인 의료 그룹(professional medical societies)의 가이드라인을 따라 정맥 내 혈전 용해술 (IV alteplase) 치료 대상이 되는 환자들에서 초기 영상학적 검사 중에 비 침습적 혈관 조영술이 시행되지 않았다면 그 검사 전에 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료를 먼저 시행하는 것이 권고된다. 그리고 비 침습적 혈관 조영술은 가능한 빨리 시행해야 한다.	I*	A **	2015 권고안으로부터 명료한 표현으로 수정됨.
9. 동맥 내 재개통술 대상인 환자에서 큰 뇌혈관 폐색(large vessel occlusion)이 의심된다면 혈중 크레아티닌 검사를 하지 않았을 경우라도 이전에 신장 기능 장애의 기왕력이 없다면 CT 혈관 조영술을 시행하는 것이 합리적이다.	IIa†	B-NR‡‡	새 권고 사항
10. 동맥 내 재개통술의 잠재적 후보 환자들에서 뇌혈관뿐 아니라 두개 외경동맥(extracranial carotid artery)과 척추동맥에 대한 영상 검사는 치료 환자 선별과 계획에 유용한 정보를 줄 수 있으므로 합리적이다.	IIa†	C-EO¶¶	새 권고 사항
11. CT 그리고 CTA, 또는 MR 그리고 MRA 검사 외 관류영상과 같은 추가적인 영상은 6시간 이내 환자에서는 동맥 내 재개통술 대상자 선정을 위한 검사로 권고되지 않는다.	III: No Benefit§	B-R††	새 권고 사항
12. 증상 발생 추정 시점부터 6시간부터 24시간 사이의 환자가 전방 순환의 큰 뇌혈관 폐색이 확인되었다면 동맥 내 재개통술 대상자 선정을 위해 관류 CT, 확산 강조 MR, 혹은 관류 MR 검사를 추천한다. 하지만 동맥 내 재개통술을 위한 환자 선정은 DAWN 과 DEFUSE-3 임상 시험에서 동맥 내 재개통술이 이득을 보였던 뇌 영상을 포함한 기준 범위 내에서 엄격히 적용돼야 한다.	I*	A **	새 권고 사항
13. 동맥 내 재개통술의 대상자 선정을 위해 측부 순환 상태를 임상적 결정에 포함시키는 것은 합리적일 수 있다.	IIb‡	C-LD§§	2015 권고안으로부터 개정됨

약자: COR,; CT, Computed Tomography; CTA, CT angiography; CTP, CT perfusion; DW, diffusion-weighted; EVT, endovascular treatment; LOE; MCA, middle cranial

artery; MRI, Magnetic resonance imaging; MRP, MRI perfusion

참조: Class I (Strong recommendation), Benefit >>> Risk; † Class IIa (Moderate recommendation), Benefit >> Risk; ‡ Class IIb (Weak recommendation), Benefit ≥ Risk; §Class III: No Benefit (Moderate recommendation), Benefit = Risk; ¶ Class III: Harm (Moderate recommendation), Benefit = Risk.
Level A, high quality evidence; †† Level B-R, Moderated quality evidence, randomized; ‡‡ Level B-NR, Moderated quality evidence, nonrandomized; §§ Level C-LD, Limited data; ¶ ¶ Level C-EO, consensus of expert opinion based on clinical experience

2) 2018년 미국 뇌졸중 협회 뇌영상 가이드라인상의 영상바이오마커

- 비조영증강 컴퓨터단층촬영(noncontrast CT): 뇌경색 의심환자의 최초의 필수 검사이며 뇌출혈 여부를 판단하여 정맥내 혈전용해술(IV alteplase) 적응증 판단의 핵심 검사임.
- 컴퓨터단층촬영 혈관조영술(CT angiography)와 자기공명영상 혈관조영술(MR angiography): 동맥 내 재개통술 적응증에 해당하는 환자들에게 초기 영상학적 검사 중 권장
- 관류 컴퓨터단층촬영(perfusion CT)와 관류 자기공명영상(perfusion MR): 동맥 내 재개통술 적응증에 해당하는 환자들의 관류 상태 평가 및 회생 가능한 허혈성 반음영 예측을 위해 이용되나 6시간 이내 환자에서는 동맥 내 재개통술 대상자 선정을 위한 검사로 권고되지 않으나 증상 발생 추정 시점부터 6시간부터 24시간 사이의 환자가 전방 순환의 큰 뇌혈관 폐색이 확인되었다면 동맥 내 재개통술 대상자 선정을 위해 관류 CT, 확산 강조 MR, 혹은 관류 MR 검사를 추천
- 확산강조 자기공명영상(Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DWI): 뇌경색 범위를 가장 민감하게 반영할 수 있는 영상 검사이나 이 검사로 인해 정맥내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료를 지연시켜서는 안됨
- 경사자장에코영상(Gradient echo, GRE): 뇌 미세출혈(cerebral microbleeds)을 검출하는 가장 민감한 영상 검사이나 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료 전에 뇌 미세출혈을 배제하려는 목적으로 시행하는 정례적인 MR(routine MR)은 권고되지 않음.
- 액체 감쇄 역전회복 자기공명영상(FLuid Attenuated Inversion Reconvery, FLAIR): 급성 뇌경색 변화 및 만성적 뇌허혈 병변, 측부 순환의 검출등의 역할을 할 수 있으나 이 검사로 인해 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료를 지연시켜서는 안됨.

다. 다기관 임상시험에서 영상촬영 표준화

1) 임상시험특화 표준화(Trial-specific standardization)

- 영상의 품질 및 측정결과는 영상 장비 및 촬영프로토콜에 따라 차이가 나며 이는 임상시험 결과의 변이성을 높이고 신뢰도를 저하하는 요소로 작용한함. 따라서, 임상시험 내내 일정한 영상 장비 및 촬영프로토콜을 사용하는 것을 원칙으로 함.
- 다기관 임상시험의 경우 각 참여기관의 영상 장비와 영상촬영 프로토콜이 각기 다를 수 있으므로 적어도 특정 임상시험 내에서는 표준화를 시켜야 함. 이를 임상시험 특이 표준화(Trial-specific standardization)이라고 함.
- 이러한 영상표준화는 재현성 있는 영상촬영이 될 수 있도록 임상시험기간 내내 관리되어야 함. 일반적으로 각 기관별로 사용 장비, 장비모델, 소프트웨어 버전을 문서화하여 최초 결정된 Parameter가 과제 종료 지점까지 동일하게 사용될 수 있도록 하며, 변동 사항 발생할 시 관련 사항을 필히 기록하고 표준화된 영상촬영이 될 수 있도록 적절한 조치가 취해져야 함.

2) 영상표준화를 위한 국제적 노력

- 영상의 품질 및 측정결과는 영상 장비 및 촬영프로토콜에 따라 차이가 나며 이는 임상시험 결과의 변이성을 높이고 신뢰도를 저하하는 요소로 작용함. 따라서, 임상시험 내내 일정한 영상 장비 및 촬영프로토콜을 사용하는 것을 원칙으로 함.
- 다기관 임상시험의 경우 각 참여기관의 영상 장비와 영상촬영 프로토콜이 각기 다를 수 있으므로 적어도 특정 임상시험 내에서는 표준화를 시켜야 함. 이를 임상시험 특이 표준화(Trial-specific standardization)이라고 함.
- 이러한 영상표준화는 재현성 있는 영상촬영이 될 수 있도록 임상시험기간 내내 관리되어야 함. 일반적으로 각 기관별로 사용 장비, 장비모델, 소프트웨어 버전을 문서화하여 최초 결정된 Parameter가 과제 종료 지점까지 동일하게 사용될 수 있도록 하며, 변동 사항 발생할 시 관련 사항을 필히 기록하고 표준화된 영상촬영이 될 수 있도록 적절한 조치가 취해져야 함.
- 미국 식의약품국(US-FDA)이 2018년 4월 발표한 “Clinical Trial Imaging Endpoints Process Standards” 에 임상시험 내 각 참여기관 간의 영상촬영 및 분석 방법 표준화의 중요성과 항목을 자세히 제시하고 있음.
- 미국의 Quantitative Imaging Biomarkers Alliance(QIBA)는 영상표준화를 위해 설립된 기구이다. 현재는 미국과 타국가 내 다기관 협력을 통한 정량화 영상 네트워크를 구축하여 범국가 차원의 영상 표준화를 선도하고 있다. 특히, 중요한 영상지표를 산출하는 프로토콜에 대해서는 표준프로토콜을 제시해서 연구자들이 따라할 수 있게 하고 있음.

- National Institute of Standard and Technology(NIST)는 표준화된 영상 측정결과값의 오차범위를 파악하고 영상품질을 평가하기 위한 'Phantom'을 개발에 핵심 역할을 수행하고 있음. 이를 통해 여러 영상지표의 정확하고 정량적인 측정을 가능하게 해주었음.
- 미국의 National Institute of Health(NIH) 및 산하기구인 National Cancer Institute(NCI)에서도 실제로 수행하는 다기관 임상시험에서 영상표준화를 위해 QIBA 및 NIST와 긴밀하게 협력하고 있음. 이러한 결과, 다기관 임상시험에서 정확하고 일관성 있고 재현성 높은 이미지의 생성, 질병 상태 파악 및 치료의 유효성 검증에 큰 기여를 하고 있음.

3) 급성 뇌졸중 임상시험의 영상표준화

- 영상표준화는 상기 기술된 imaging endpoint가 일정하게 도출될 수 있도록 해야 함.
- 급성 뇌졸중에서 표준화가 필요한 주요 영상지표(Imaging endpoint)는 표2에 정리되어 있음.

표 8 영상표준화가 필요한 주요 영상지표

영상의 목적	주요 영상지표	영상종류
뇌경색 위치 및 범위 평가 (정성적 평가)	ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score)	비조영CT 확산강조 MRI (DWI)
뇌경색 용적 측정 (정량적 평가)	DWI volumetry	확산강조 MRI (DWI)
뇌출혈 발생 및 범위 평가 (정성적 평가)	ECASS classification	비조영CT T2*경사자장 MRI (T2*-GRE)
뇌출혈 용적 측정 (정량적 평가)	GRE volumetry	T2*경사자장 MRI (T2*-GRE)
뇌혈관폐색 (정성적 평가)	Vascular territory mTICI	CT 혈관조영술 MR 혈관조영술

II. 치매

1. 치매 질환의 개요

가. 치매 질환의 정의, 원인 및 분류

1) 치매의 정의

- 치매의 의학적 정의는 "퇴행성 뇌질환 또는 뇌혈 관계 질환 등에 의해 기억력, 언어능력, 지남력, 판단력 및 수행 능력등의 인지기능저하를 일으켜 일상생활에 지장을 초래하는 후천적인 다발성 장애"를 일컬음.
- 치매는 일종의 증상을 일컫는 질환군이고 다양하게 분류 됨
- 정상 노화로 오인될 수 있기 때문에 조기 진단이 중요함.

2) 치매의 원인과 분류

- 치매는 임상증상과 병변 부위에 따라 원인과 분류가 다양함

표. 치매의 원인과 분류

퇴행성 치매
알츠하이머 병
루이소체 치매
전두측두엽 퇴행 (픽병 Picks disease)
헌팅던 병
혈관성 치매
다발 경색 치매
피질하 혈관성 치매 (빈스방거병Binswanger' disease)
아밀로이드 혈관병증
피질하 경색과 백질뇌병증을 동반하는 뇌 보통염색체 우성 동맥병증 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarction and leukoencephalopathy)
감염성 치매
HIV/AIDS 치매
진행성 다초점백질 뇌증
크로이츠펠트-야콥병
신경매독 neurosyphilis
라임병 lyme disease
독성 치매

알코올 치매 (베르니케-코르사코프 증후군, Wernicke-Korsakoff syndrome)
중금속 장기중독

외상성 치매

기타

수두증, 정상압 수두증
만성 경막하혈종
신생물 (종양) neoplasm

출처: 신경영상의학. 개정판.

나. 치매의 증상

1) 기억장애

- 매일 사용했던 이름, 전화번호 등을 기억하기가 힘듬.
- 며칠 전에 들었던 이야기를 잊어버려 같은 질문을 반복 함.
- 어떤 일을 해놓고도 잊어버려 다시 함.
- 물건을 어디다 두었는지 몰라 찾아 헤맴.

2) 언어장애

- 하고 싶은 말이나 표현이 금방 떠오르지 않고 물건 이름이 잘 생각나지 않음.
- 같은 문장을 여러번 반복해서 읽어야 이해가 됩니다.
- 심한 경우에는 이야기 줄거리를 파악하지 못함.
- 말귀를 잘 못알아 들음.

3) 시·공간능력저하 (방향감각상실)

- 방향감각이 떨어져서 길을 잃거나 자주 가던 곳도 가지 못하고 헤맴.

4) 계산능력 저하

- 계이전에 잘하던 사람도 돈 관리를 못하게 됨.
- 시장에 가서 거스름돈을 받아오는데 실수가 생김.

5) 성격 및 감정의 변화

- 사교적이었던 사람이 외출하기를 싫어 하고 집안에만 있으려고 함.
- 평소에는 엄격하던 사람이 이상할 정도로 너그러워짐.
- 의욕적으로 하던 일이 귀찮아 짐.

- 어린아이 같이 생각이 단순해짐.
- 이기적으로 변할 수도 있고 세수나 목욕 등의 개인위생도 게을리하게 됨.

6) 이상행동

- '누군가 자기 자신의 물건을 훔쳐갔다.', '배우자가 바람을 핀다.', '남이 나를 해치려한다.' 는 등의 망상을 보이는 경우가 있음.
- 때리거나 고함을 지르거나 욕설을 하는 등의 공격적인 행동을 보이기도 함.
- 옷을 입었다 벗었다 하거나 장롱이나 서랍에 있는 모든 옷을 꺼내서 다개어서 다시 넣었다가 또 꺼내서 정리하는 반복적인 행동을 보이는 경우도 있음.
- 이유없이 바깥을 배회하는 증상을 보이기도 함.

다. 치매의 위험인자

표. 치매의 위험인자

위험 인자	
조절할 수 없는 위험 인자	
	나이 (Age)
	성 (Sex)
	유전적 원인 (Genetic factor): 다운증후군, amyloid precusor protein (APP), presenilin 1 (PS1), presenilin 2(PS2) , 아포지단백E ε4 대립유전자(apolipoproteinE ε4 allele
입증된 조절 가능한 위험인자	
	알코올 섭취
	흡연
	비만
	고혈압
	고 콜레스테롤 혈증
	두부손상
	우울증
	갑상선 기능이상 및 치매와 관련된 대사질환
	매독
	비타민 B12 및 엽산 결핍

라. 치매의 치료

- 여러 가지 질환 중 퇴행성 질환을 제외하고는, 치료가 가능하거나 조기에 발견하면 더이상의 진행을 막을수 있는 치매가 많음.
- 수두증 (뇌에 물이 차는 병), 양성 뇌종양, 갑상샘 질환, 신경계 감염, 비타민 부족증 등에 의한 치매는 전체 치매의 10~15%를 차지하며 완치될 수 있음.
- 우리나라에 특히 많은 혈관성치매는 당뇨병이나 고혈압과 같이 뇌혈관의 동맥경화증을 일으켜서 생기거나 이러한 병으로 인해 뇌졸중을 반복해서 앓게 되어 생기기므로 원인 질병을 치료하고 뇌졸중의 재발을 예방함으로써 막을 수 있으며 초기에 이러한 치매를 발견하면 더 이상의 진행을 막을 수 있고 예방이 가능 함.
- 퇴행성 질환의 경우는 완치가 어려우나, 조기 발견과 퇴행의 진행을 늦추고 인지기능 개선과 생활능력의 연장이 가능한 치료를 시행할 수 있음.
- 약물 외에 비약물 치료로 인지기능 개선에 도움을 받을 수 있음.
- 예상되는 문제행동을 예방하고, 적절한 치료로 문제행동을 치료 함.
- 가족, 사회, 국가로부터 적절한지지, 복지, 예방적 도움을 받음.

마. 치매의 유병률

- 노인의 인구가 증가함에 따라 치매의 유병률은 급격히 증가하고 있음. 전세계적으로 4천 4백만명의 알츠하이머 치매 환자가 있다고 하며, 이 수치는 2050년에는 3배가 될 것으로 예상됨
- 치매 질환 중 유병률이 가장 높은 질환이 알츠하이머 치매이며 입원 환자 중 진료비가 가장 높으며, 가장 많은 치료 약물 평가가 이루어지고 있는 질병이 알츠하이머 치매임.
- 치매는 제 7차 한국 표준 질병 사인 분류에 따른 대표적인 중추신경계 질환으로서, 중추신경계 퇴행성 질환 중 중요 질환으로 분류 됨.
- 따라서 알츠하이머 치매는 발병률 및 유병률 및 진료비 현황을 고려한 사회·경제적 비용과 중요도가 매우 높은 퇴행성 질환임.

그림. 2016 보건복지부 중앙치매센터 대한민국 치매현황 p.10:

(단위: 명, %)

구분	계	알츠하이머형		혈관성		그 외 다른 유형	
		환자수	유병률	환자수	유병률	환자수	유병률
전국	648,224	463,330	7.0	108,605	1.6	76,289	1.2
	100.0	71.5	-	16.8	-	11.8	-
서울	101,138	70,197	5.9	17,776	1.5	13,165	1.1
	100.0	69.4	-	17.6	-	13.0	-

주: 그 외 다른 유형의 치매에는 루이체 치매, 파킨슨 치매, 전측두엽 치매, 알코올성 치매, 기타 분류되지 않은 치매 포함

참조: 2015년 기준 알츠하이머형 치매, 혈관성 치매, 그외 다른 유형의 치매는 각

각 71.5%, 16.8%, 11.8%로 약 4명중 3명은 알츠하이머형 치매임.

그림 2016 보건복지부 중앙치매센터 대한민국 지역별 치매현황 p.7:

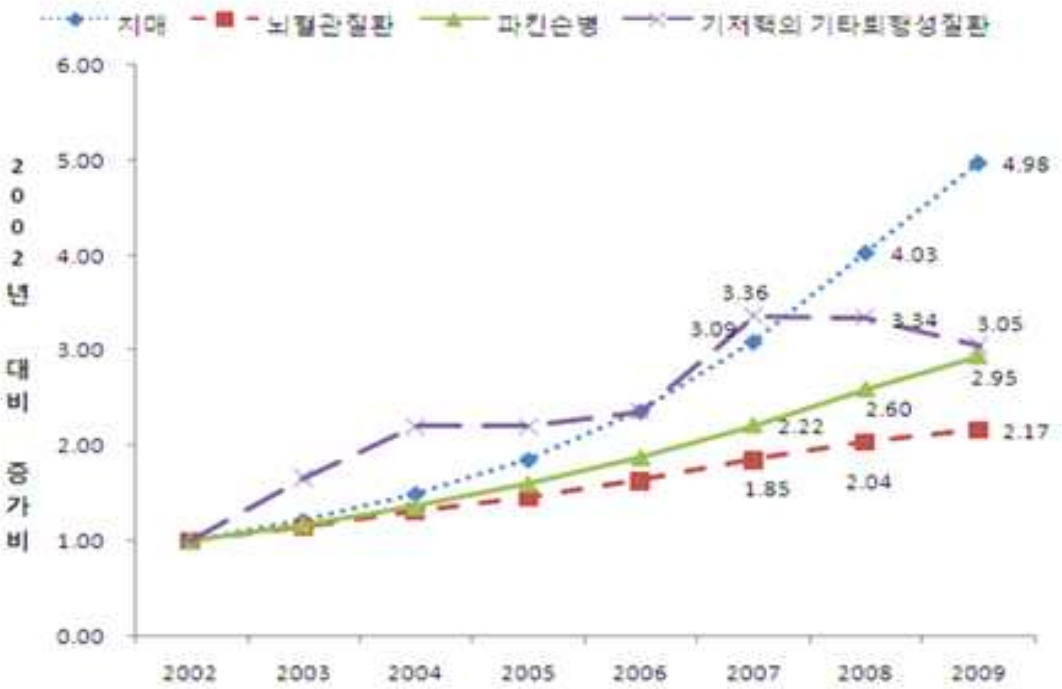
(단위: 명, %)

구분	65세 이상 노인인구수	65세 이상 추정 치매	
		환자수	유병률
전국	6,624,120	648,223	9.8
서울	1,187,432	101,139	8.5
부산	501,066	43,695	8.7
대구	312,295	28,151	9.0
인천	303,115	29,056	9.6
광주	168,654	15,848	9.4
대전	162,549	15,536	9.6
울산	97,987	8,292	8.5
세종	21,466	2,218	10.3
경기	1,280,067	122,258	9.6
강원	258,831	26,967	10.4
충북	233,864	24,894	10.6
충남	344,915	38,715	11.2
전북	331,873	36,155	10.9
전남	387,265	44,043	11.4
경북	486,111	53,527	11.0
경남	463,043	48,187	10.4
제주	83,587	9,541	11.4

자료: 2012년 치매 유병률 조사(보건복지부, 2012) 및 장래인구추계(통계청, 2014)

참조: 65세이상 치매환자수는 2015년 64만 8223명으로 전체 65세이상 노인인구의 9.8%로 추정함.

그림: 국민건강보험 보도자료 2011.1.31 p.6-7:



참조: 2002년 대비 노인성 질환별 진료실인원 증가비 (위:전체, 아래: 65세 이상)

그림. 2017 건강보험심사평가원 진료비 통계 지표 p.13:

구분	순위	질 병 명	진료인원 (명)	내원일수 (일)	요양급여비 용 (백만원)	1인당진료비 (원)	증감률 (%)
입원	1	노년백내장	206,060	317,550	266,446	1,293,052	5.4
	2	**알츠하이머병에서의 치매(G30.-+)**	**102,585**	**18,366,851**	**1,354,607**	**13,204,726**	**14.8**
	3	상세불명 병원체의 폐렴	94,209	1,587,799	348,884	3,703,299	17.0
	4	뇌경색증	75,034	6,146,738	769,451	10,254,692	7.5
	5	무릎관절증	67,250	1,824,497	490,878	7,299,304	12.7
	6	기타 척추병증	59,092	979,084	154,233	2,610,049	3.1
	7	요추 및 골반의 골절	52,125	1,161,025	140,875	2,702,647	13.5
	8	협심증	49,538	328,911	202,420	4,086,154	7.2
	9	감염성 및 상세불명 기원의 기타 위장염 및 결장염	48,023	303,336	53,512	1,114,310	11.3
	10	늑골, 흉골 및 흉추의 골절	47,075	866,176	106,399	2,260,207	10.5

참조: 진료비가 가장 높은 질병은 입원의 경우 알츠하이머병에서의 치매 (1조 3,546억원)

2. 치매 질환의 영상 진단 및 최신 영상 진단

가. 치매에서 활용되는 영상 바이오 마커

1) 구조적 뇌영상검사 (Structural Imaging)

- 치매에서 구조적 뇌영상 검사를 시행 하는 목적은 첫째, 인지장애를 유발할 수 있는 다른 대뇌병소를 감별하고, 둘째, 치매의 직접적 원인질환의 감별을 위해서임.
- 특히, 우리나라의 유병율이 높은 알츠하이머병, 혈관성 치매, 또는 전두측두 치매를 감별하는데 도움을 줌.
- 따라서, 치매가 의심되는 환자를 초기에 평가할 때 구조적 뇌영상을 실시하는 것이 추천 됨.

가) 전산화단층촬영 (CT)

- 육안적 뇌 위축을 볼 수 있고 그 외, 종양, 혈종, 수두증 등의 치료가능성이 있는 몇 가지 질환들을 배제하는데 도움이 됨.

나) 자기공명영상 (MRI)

- MRI는 CT보다 민감도가 높은 검사로 치매진단의 특이도를 향상 시키기 위해서 우선적으로 사용됨.
- 특히, 해마위축은 알츠하이머병 진행과정의 초기 특정 표지자 (specific marker)로 MRI로 평가할 수 있는, 해마용적 (hippocampal volume)은 초기 알츠하이머병의 임상적 진단에 도움이 될 수 있음
- 혈관성 치매의 진단에 필수적이고 동반된 백질 변성을 평가하는데 유용함.
- 특히 3-Tesla MRI가 보급되면서 3D T1-weighted imaging(T1WI)을 이용한 구조적 MRI 영상의 해상도가 좋아짐

2) 기능적 뇌영상검사 (Functional imaging)

- 국소 대뇌 혈류량을 측정하는 단일광자방출단층촬영(single-photon emission computed tomography, SPECT)과 국소 대뇌 대사량을 측정하는 양 전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 등의 기능적 뇌영상은 치매가 의심되는 환자에게 구조적 뇌영상과 함께 사용함으로써 감별진단 에 도움을 줄 수 있음.
- 기능적 영상 중 SPECT와 PET는 임상 적, 구조적 영상검사를 통한 평가 후에도

진단이 불확실한 환자들에서 특히 유용할 수 있음.
- 여러가지 새로운 리간드(ligand) 개발에 의한 핵의학 검사의 발전도 중요한 이슈임.

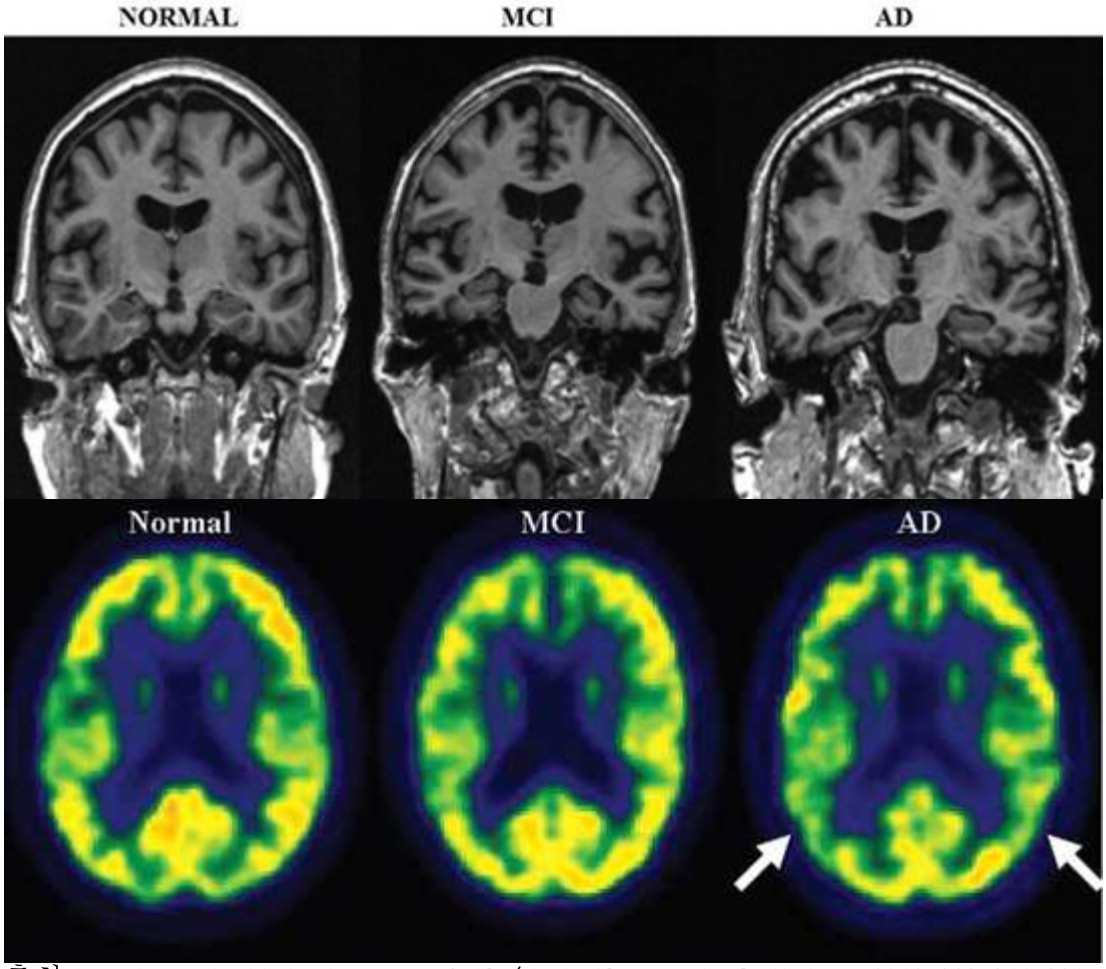
가) 단일광자방출단층촬영(SPECT)

- 알츠하이머병을 혈관성 치매나 루이체 치매 그리고 전두 측두 치매 등과 감별하는데 SPECT가 유용함.
- HMPAO SPECT는 알츠하이머병과 혈관성 치매 그리고 전두측두 치매의 진단이 불확실할 때 이들을 감별하는데 사용됨.
- FP-CIT SPECT는 루이체 치매가 의심이 될 경우 진단의 도움을 받기 위해 사용됨.

나) 양전자방출단층촬영(PET)

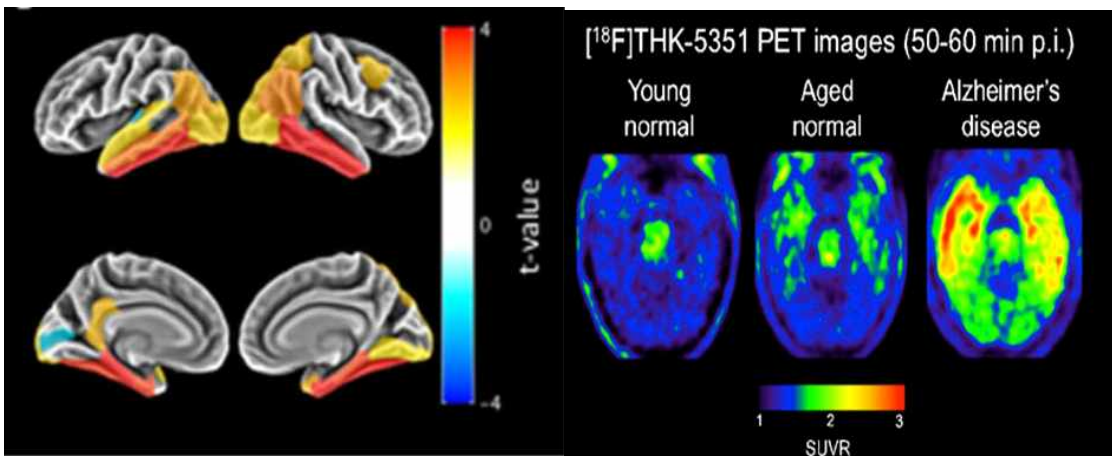
- [18F]Fluoro-2-deoxy-D-Glucose 양전자방출단층촬영(F-18 FDG PET) 은 알츠하이머병에서 혈류 량과 당대사량의 감소로 치매 증상의 심한 정도와 대사 저 하 정도간에 상관 관계를 보이므로 도움이 됨.
- 기능적 뇌영상 소견은 두 정엽(parietal lobe)과 측두엽(temporal lobe) 영역의 혈류 량과 당대사량의 감소다. 치매 증상의 심한 정도와 대사 저 하 정도간에 상관 관계를 보인다.
- 그 외 분자영상학적으로 뇌조직에서 amyloid beta(Aß) 침착을 밝혀내는 새로운 PET영상이 개발되어 진행경과를 보다 명확히 알 수 있게 되었고 대표적인 예로 THK-5351, AV-1451 등의 물질에 대한 연구가 활발함.

그림. 정상, 경도인지장애, 알츠하이머병의 MRI 와 PET 영상



출처:Atrophy and clinical stage of AD (Jack CR, et al. Radiology 2012;263:344-361.

그림. 베타아밀로이드를 이용한 분자영상학적 PET 영상

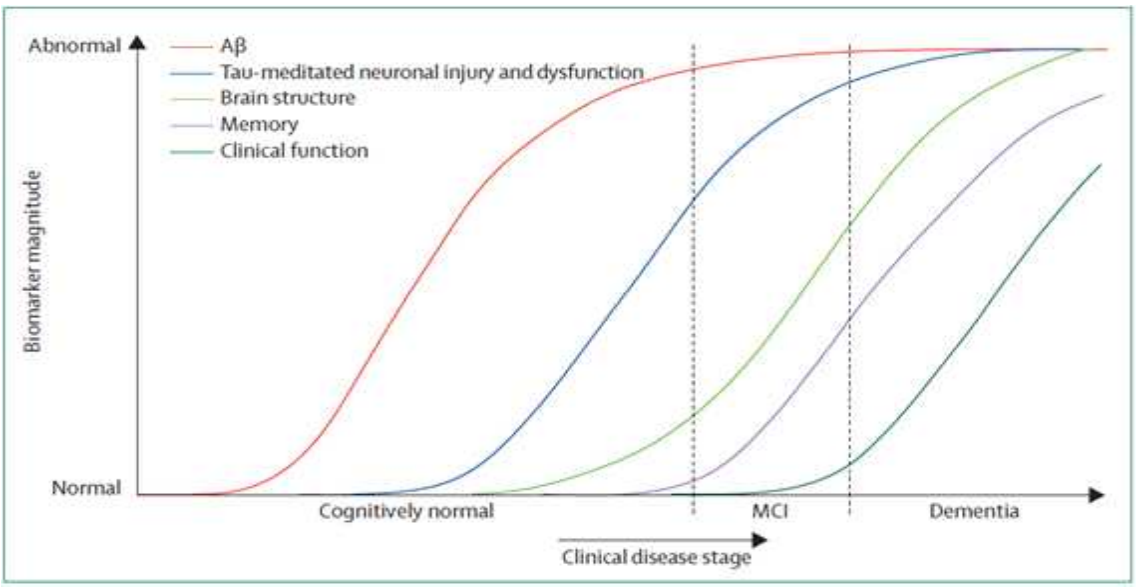


출처: Scho¨ ll et al. Neuron. 2016(좌), La Point et al. NeuroImage 157 (2017)(우)

3) 대표적 치매인 알츠하이머에서 활용되는 영상 바이오 마커

- 알츠하이머는 amyloid beta(Aß)의 축적에 따른 순차적 퇴행성 변화로 보고 있음.
- Amyloid burden을 정량화하기 위해 amyloid PET 으로 Aß를 측정함.
- Neuronal injury를 평가하기 위해 구조적 MRI 에서 hippocampal atrophy 등의 불균형적 atrophy를 평가하거나 18F-FDG PET을 이용해 temporo-pariteral cortex의 uptake이 떨어짐을 평가하고 CSF tau protein을 측정하기도 함.
- 바이오이미징 기술이 가장 활발하게 이루어지고 있는 질환이 알츠하이머 치매임.

그림 28. Dynamic biomarker of the Alzheimer's pathological cascade



출처: Jack CR, et al. Lancet Neurology 2010;9:119-28.

그림. Biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease

	Abnormality	Pathology
MRI		
Regional anatomy	Decreased volume of hippocampus and other temporal lobe structures	Tissue loss and neurodegeneration
PET		
^{18}F-fluorodeoxyglucose PET	Decreased uptake in posterior cingulate-precuneus and temporoparietal cortex	Glucose hypometabolism and neurodegeneration
^{11}C-PiB and fluorinated tracers for amyloid PET*	Increased cortical retention	Deposition of β-amyloid in the cortex
CSF measures		
Aβ42 or Aβ42:Aβ40	Decreased concentration or ratio	Abnormal metabolism of β-amyloid
Total tau and hyperphosphorylated tau	Increased concentration	Neuronal damage and accumulation of tau pathology; hyperphosphorylated tau is more specific for Alzheimer's disease neurodegeneration

Tau-PET is still under development and, therefore, is not included. PiB=Pittsburgh compound. Aβ=fibrillar β-amyloid.
*Using tracers such as florbetapir, flutemetamol, and florbetaben.

출처: Frisoni GB, et al. Lancet Neurology 2017;16:661-76

4) 그 외 영상 바이오 마커

- MRI의 발전으로 여러가지 advanced techniques, 예를 들면 resting state/task based을 이용한 functional MR, diffusion tensor imaging (DTI), MR spectroscopy (MRS) 등이 가능하게 되었으나 아직 영상 바이오마커로 임상시험에 폭넓게 사용되지는 않고 있음.
- 그나마 많이 연구된 영상 바이오마커가 DTI로, 알츠하이머 치매에서 cell membrane의 pathologic disruption이 생기면 water molecules의 diffusion이 일어나고 mean diffusivity가 증가하게 됨. 반면에 fractional anisotropy는 tract integrity의 소실에 의해 비정상적으로 감소하게 됨 (Radiology 2012;263:344-361).
- DTI 측정은 경도인지장애 환자에서 알츠하이머 치매로 진행할 수 있는 사람을 구별할 수 있다고 보고된바 있음 (Neurology 2005;64:902-904). Axial diffusivity와 mean diffusivity가 알츠하이머 치매의 조기변화를 예측하는데 가장 민감한 검사로 알려져 있음 (J Alzheimers Dis 2015;45:1089-1096).
- MRS에서는 neuron의 loss에 의한 N-acetylaspartate(NAA) 감소가 특징적이고 myo-Inositol은 증가함.
- Task based functional MRI는 치매 환자에서 task activation이 감소한 것이 보고됨. Resting state functional MRI는 blood oxygen level-dependent(BOLD)에서 coincident intrinsic temporal fluctuations을 발견하는 것으로 협조가 안되는 환자에게 큰 장점이 있음.
- 여러 연구에서 대부분은 알츠하이머 치매와 경도인지장애 환자에서 task-negative (default mode) networks에서 connectivity가 감소하고 task-positive networks에서 connectivity가 증가하는 것이 보고됨.

3. 치매 질환의 임상시험 영상의 글로벌 동향

가. ADNI (Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative)

그림. 알츠하이머 치매의 바이오이미징 기술의 표준화를 위한 세계적인 코호트 연구 발족 (ADNI)

Standardized MRI Data Sets

In the interest of promoting consistency in data analysis, a set of standardized MRI imaging data sets has been developed for the acquired 1.5T and 3T scans. Researchers are encouraged to utilize these complete data sets in their analysis and to reference them in reporting results. Doing so will help to support direct comparisons of various analysis methods. Details about the rationale and development of the standardized MRI data sets may be found in "Standardization of Analysis Sets for Reporting Results from ADNI MRI data", Wyman BT et. al.

Standardized MRI Collections

Collections of uniformly preprocessed images corresponding with each of the standardized data sets have been created within the ADNI archive so that researchers may download the complete set of images quickly and efficiently. The collection names and descriptions are shown in the table below.

Impact of scanner hardware and imaging protocol on image quality and compartment volume precision in the ADNI cohort

Frithjof Kruggel [a,*], Jessica Turner [b], L. Tugan Muftuler [c,d] and The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [1]

[a] Department of Biomedical Engineering, University of California, Irvine, USA
[b] Department of Psychiatry and Human Behavior, University of California, Irvine, USA
[c] Center for Functional Onco-imaging, University of California, Irvine, USA
[d] Department of Radiological Sciences, University of California, Irvine, USA

ARTICLE INFO

Article history:
Received 7 August 2009
Revised 30 October 2009
Accepted 4 November 2009
Available online 12 November 2009

Keywords:
MRI
Alzheimer's disease
Imaging standardization
Morphometry
Image quality
Segmentation precision

ABSTRACT

Morphometry of brain structures based on magnetic resonance imaging (MRI) data has become an important tool in neurobiology. Recent multicenter studies in neurodegenerative diseases raised the issue of the precision of volumetric measures, and their dependence on the scanner properties and imaging protocol. A large dataset consisting of 3073 MRI examinations in 843 subjects, acquired on 90 scanners at 58 sites, is analyzed here. A comprehensive set of image quality and content measures is used to describe the influence of the scanner hardware and imaging protocol on the variability of morphometric measures. Scanners equipped with array coils show a remarkable advantage over conventional coils in terms of image quality measures. The signal- and contrast-to-noise ratio in similar systems is equal or slightly better at 1.5 T than 3.0 T, while the white/grey matter tissue contrast is generally better on high-field systems. Repeated MRI investigations on the same scanner were available in 41 subjects, on different scanners in 172 subjects. The retest reliability of repeated volumetric measures under the same conditions was found as sufficient to track changes in longitudinal examinations in individual subjects. Using different acquisition conditions in the same subject, however, the variance of volumetric measures was up to 10 times greater. Two likely factors explaining this finding are scanner-dependent geometrical inaccuracies and differences in the white/grey matter tissue contrast.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

- ADNI는 임상정보, 영상, 유전, 생화학적 생체 표지자를 이용하여 알츠하이머 치매를 조기 발견하고 추적하기 위해 설립된 다학제간 연구 네트워크임.
- 2004년 National Institute on Aging, National Institutes of Health등 으로부터 후원받아 시작되었으며 경도인지장애를 진단받은 400명, 초기 알츠하이머 치매 200명, 노인 대조군 200명을 대상으로 하여 ADNI-1이 시작되었음. 현재는 ADNI-1, ADNI-GO, ADNI-2 를 이어 2016년 9월부터 ADNI-3이 진행되고 있음.

- ADNI 프로젝트를 통해 많은 새로운 다학제 연구성과들이 도출되고 있음.
- 최근 주요 성과 중 하나는 딥러닝 (deep learning) 프로그램을 이용하여 생체지표와 영상 유전적 정보를 통합하여 알츠하이머 치매를 진단하고 조기 예측하는 것임. 예를 들어 MRI를 이용한 뇌 위축 정도의 변화와 뇌척수액에서 β-amyloid, tau 단백질량의 변화를 통해 정확한 알츠하이머 치매 진단이 가능해졌음 (Alzheimers Dement 2017;13:e1-e85). 또한 이러한 딥러닝 알고리즘을 이용하여 MRI 영상만으로도 95%의 정확도를 가지고 알츠하이머 치매의 진단이 가능함 (Neuroscience 2015;305:361-371). 이 연구를 위해서 임상신경과학, 영상의학, 인공지능, 유전체연구, 프로테오믹스 연구 등 다양한 분야의 전문가 및 연구팀 간의 연계가 필요하며 ADNI 프로젝트를 통해 이를 구현할 수 있었음.
- ADNI 연구들은 알츠하이머 치매의 고위험 군이지만 아직은 인지장애가 없는 환자들을 어떻게 임상시험에 포함시킬지가 중요하고 (subject selection) 또한 치료의 효과를 어떻게 평가할지가 중요함 (outcome measures).
- ADNI 연구들은 amyloid beta(Aß) positive, small hippocampal volume, APOE e4 allele가 있는 사람들이 알츠하이머 치매의 위험이 높다고 보고하였음. 따라서 이 세가지가 환자군 선정(subject selection)에 많이 쓰임.

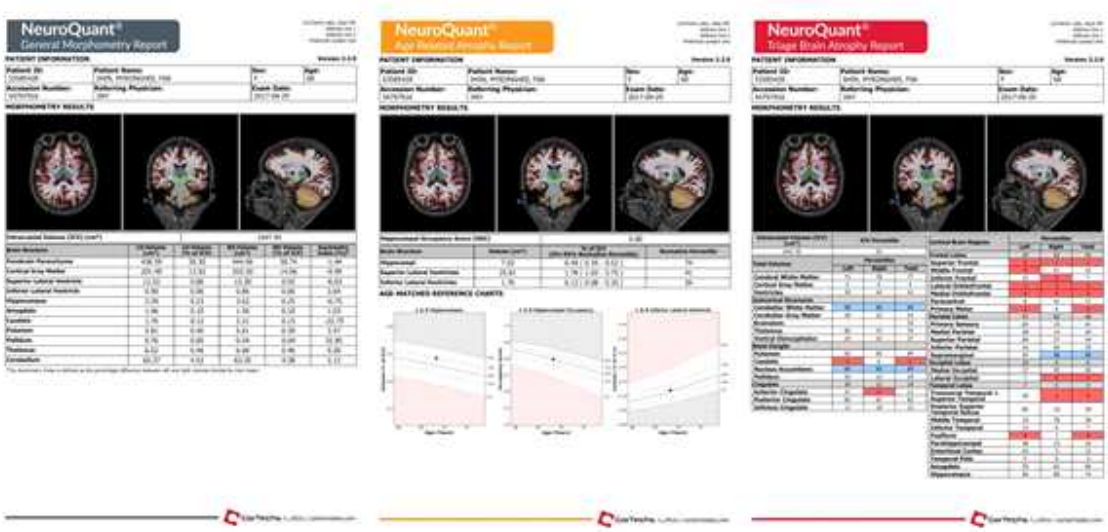
나. GAAIN (Global Alzheimer's Association Interactive Network)

- GAAIN 사례를 보면 알츠하이머 치매의 임상, 유전체, 프로테오믹스, 영상데이터들을 수집하고 통합관리하고 미래 연구에 활용하기 위해 빅데이터 인프라를 어떻게 구축해야 하는가에 대한 개념과 필요 기술을 알 수 있음.
- World-Wide ADNI(WW-ADNI)에서는 2010년에 알츠하이머 치매 치료에 대한 11건의 제약업계 후원 임상시험에 참여한 4000명 환자의 임상시험데이터를 중앙수집한 최초의 데이터베이스를 공개함 (Alzheimer Dis Assoc Disord 2016;30:160-168).
- 이 사례는 실제 임상시험에서 설정된 명확한 연구목표를 달성하기 위해 필요한 데이터의 유형, 수집 시점, 수집 방법, 인프라 등이 매우 구체적으로 사전에 기획하고, 강제력과 인센티브 하에 실행하는 것이 얼마나 중요한지를 보여주고 있음 (Alzheimers Dement 2016;12:49-54).
- 데이터 품질 측면에서 해외의 GAAIN 및 ADNI의 사례를 분석해볼때, 다학제 뇌연구를 위해서는 각 기관에서 데이터를 취합하는 과정 뿐 아니라 데이터를 표준화하는 작업도 매우 중요함을 알 수 있음. GAAIN의 경우 공통데이터모델을 통해 데이터 표준화를 진행하고 있고, ADNI는 뇌영상 바이오마커의 측정 및 분석 체계 표준화에 선도적인 역할을 하고 있음. ADNI가 표준화한 MRI와 PET 촬영과 분석 프로토콜은 WW-ADNI에서 도입하여 사용하고 있음.

다. NeuroQuant

- 3D T1-weighted imaging를 대표로 하는 구조적 뇌영상 검사는 알츠하이머 치매 진단에 중요한 진단 방법으로 여겨지고 있음.
- 이는 구조적 뇌영상검사가 뇌피질 위축과 vascular pathology의 특정 패턴에 따라 알츠하이머 치매인지 알츠하이머 치매가 아닌 다른 치매인지 구분할 수 있게 해주기 때문임. 또한 hippocampus와 entorhinal cortex와 같은 위험부위에 preclinical 혹은 예후적인 조직 손상을 예측할 수 있다고 기대되고 있음.
- 최근 이러한 시각적 평가에 더해 뇌피질 위축을 정량적으로 분석하는 방법이 대두되고 있고, NeuroQuant는 FDA 승인을 받은 software로 automatic volumetry가 가능함.
- 최근 시행되는 임상시험에 PET과 함께 가장 많이 쓰이는 뇌영상 영상 바이오마커라고 할 수 있음.
- Whole-brain의 volumetry가 가장 많이 이용되었고, hippocampal volume도 이용되고 있음.

그림: NeuroQuant를 이용한 volumetry



라. 영상 바이오마커의 표준화를 위한 지속적인 노력

- **Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers (Lancet Neurology 2017)**: 2017년 Lancet Neurology에 실린 systematic review 논문에서는 알츠하이머 치매의 조기 진단을 위한 바이오마커의 개발을 위해 다섯단계의 framework을 제시함.

- 알츠하이머 치매 임상시험에서는 structural MRI와 amyloid PET이 대부분 쓰이고 있고 임상시험의 중요한 secondary outcome으로 활용되고 있음에도 불구하고, 자세한 MRI 혹은 PET의 프로토콜이나 리간드 등은 표준화되지 않음.
- Analytic validity(phase 1, preclinical exploratory studies)는 충분한 증거가 있으나 clinical validity(phase 2, clinical assay development for Alzheimer's disease pathology; phase 3, retrospective studies of longitudinal data available in repositories)와 clinical utility(phase 4, prospective diagnostic accuracy studies; phase 5, disease burden reduction studies)는 아직 불완전함.
- 따라서 합리적인 영상기기간의 일치성과 표준화, 그리고 신뢰도가 확보가 중요하며 따라서 영상 바이오마커의 표준화를 위한 지속적인 노력이 필요함.

그림 35. Five-phase framework to develop biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease (Frisoni GB, et al. Lancet Neurology 2017;16:661-76).

	Primary and secondary aims	Adaptations from oncology to AD
Phase 1: preclinical exploratory studies	Primary aims: (1) identify leads for potentially useful biomarkers; (2) prioritise identified leads	No substantial change
Phase 2: clinical assay development for Alzheimer's disease pathology	Primary aims: (1) estimate the frequency of true-positive and false-positive results or ROC, and assess ability to distinguish individuals with and without Alzheimer's dementia Secondary aims: (1) optimise procedures for assays and their reproducibility within and between laboratories; (2) determine the relation between phase 1 biomarker measurements made in tissues and those made in phase 2 studies in non-invasively collected clinical specimens; (3) assess variables (eg, sex and age) associated with biomarker status or concentration in controls (eg, healthy individuals);* (4) assess variables, especially disease characteristics, associated with biomarker status or level	Established disease in cancer is believed to correspond to overt dementia in AD; the preferable standard of reference in AD is pathology, although AD dementia is acceptable if there is reason to believe that most individuals being assessed have AD pathology (eg, NINCDS-ADRDA probable AD dementia)†
Phase 3: retrospective studies using longitudinal data available in repositories	Primary aims: (1) assess the capacity of the biomarker to detect early disease†; (2) define criteria for a positive screening test in preparation for phase 4 Secondary aims: (1) explore the effects of covariates on the discriminatory abilities of the biomarker before clinical diagnosis; (2) compare biomarkers to select the most promising; (3) develop algorithms for likelihood of positive results based on combinations of biomarkers; (4) determine required interval between biomarker testing if repeated testing is of interest in phase 4	In contrast to phase 3 studies in oncology, which are retrospective, nested, case-control studies, AD requires prospective longitudinal repository studies, in which the biomarker is measured at baseline in individuals with MCI and AD status ascertained at follow-up, preferably by AD pathology, but also by incident AD dementia or cognitive progression; as in cancer, AD biomarker results would not be used for diagnosis or treatment
Phase 4: prospective diagnostic accuracy studies	Primary aims: (1) determine the accuracy of core biomarkers in the clinical setting by calculating frequencies of positive and false-positive detection Secondary aims: (1) describe the characteristics of disease detected by the biomarker test, particularly with regard to potential benefits incurred by early detection; (2) assess the feasibility of implementing case-finding programmes and likely adherence of individuals with positive test results to work-up schedules and treatment recommendations; (3) make preliminary assessments of the effects of biomarker testing on disease-associated costs and mortality; (4) monitor disease diagnosed clinically but not detected by biomarker testing	The major difference with phase 4 in oncology is that studies will not involve clinically asymptomatic individuals; AD studies would include symptomatic but non-demented (MCI) patients and, therefore, would need to be done in highly specialised clinics that have guidelines for the collection, measurement, and interpretation of biomarkers; as in oncology, AD biomarker results would be used for diagnosis and treatment
Phase 5: disease burden reduction studies	Primary aims: (1) estimate reductions in mortality, morbidity, and disability associated with biomarker testing Secondary aims: (1) obtain information about costs of biomarker testing and treatment and per life saved or quality-adjusted life year gained; (2) assess adherence to testing and work-up in various settings; (3) compare different biomarker testing protocols, approaches to treating test-positive individuals in regards to effects on mortality, costs, or both	No adaptation needed, although the achievement of phase 5 outcomes is unlikely until treatments able to delay progression are available

AD=Alzheimer's disease. ROC=receiver operating curve. NINCDS-ADRDA=National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association. MCI=mild cognitive impairment. *Thresholds might need to be defined separately for different target subpopulations. †MCI or prodromal AD.

그림 36. Research priorities to complete biomarker validation (Frisoni GB, et al. Lancet Neurology 2017;16:661-76).

	Phase 2			Phase 3					
	SA1	SA3	SA4	PA1	PA2	SA1	SA2	SA3	SA4
Neuropsychology	Define standard neuropsychology tests, sensitive also to atypical AD presentations	Establish normative values	NP	NP	Define threshold to proceed with biomarker testing	NP	NP	NP	NP
Hippocampal volume	Define SOPs for automated algorithms	NP	NP	Assess prognostic accuracy	Threshold definition	Assess impact of covariates on diagnostic accuracy	NP	NP	NP
^{18}F-fluorodeoxy-glucose PET	NP	NP	Assess effects of covariates on retention	Reassess diagnostic accuracy	Harmonise and validate reading criteria; define threshold	NP	NP	NP	NP
CSF Aβ42 or Aβ42:Aβ40 or total tau and hyper-phosphorylated tau	Standardise preanalytical handling; validate fully automated immunoassays	Assess effects of non-AD pathologies on concentrations	Complete assessment of effects of covariates on concentrations	NP	Reassess thresholds with newly validated standards	NP	Redefine optimum combination of biomarkers for newly validated standards	Define optimum combination with other biomarkers	Determine within-individual changes over time with newly validated standards
Amyloid PET*	Assess comparability, reproducibility SOPs, and readout methods	Assess effects of covariates on retention	Assess effects of disease characteristics and covariates on retention	Reassess diagnostic accuracy if new standard is defined	Harmonise reading criteria and improve threshold definition	Assess impact of covariates on diagnostic accuracy	Compare with other biomarkers (mainly in CSF) with newly validated standards	Define optimum combination with other biomarkers	Determine meaning of intermediate or dubious retention and set interval between repeated testing if useful

SA=secondary aim. PA=primary aim. AD=Alzheimer's disease. NP=not a priority. SOPs=standard operating procedures. Aβ=fibrillar β-amyloid. *With tracer florbetapir, flutemetamol, or florbetaben.

참고문헌

1. 뇌졸중임상연구센터. 뇌졸중진료지침. 개정판. 2015.03
2. 대한 뇌졸중 학회. http://www.stroke.or.kr
3. 뇌졸중 소식지. http://stroke-letters.or.kr
4. Osborn Brain.Imaging, Pathology, and Anatomy. Textbook.
5. 신경영상의학. 개정판.
6. 대한영상의학회, 대한천식알레르기학회. 주사용 요오드화 조영제 유해반응에 관한 한국 임상진료 지침. 제 2판. 2016
7. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA Oct 4;274(13):1017-25 (1995)
8. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med Dec 14;333(24):1588-93 (1995)
9. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. Dec 14;333(24):1581-7 (1995)
10. Hacke W1, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet Oct 17;352(9136):1245-51 (1998)
11. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM. Pravastatin therapy and the risk of stroke. N Engl J Med Aug 3;343(5):317-26 (2000)
12. Hacke W1, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S; DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase Stroke Jan;36(1):66-73 (2005)
13. Albers GW1, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S,

Moseley M, Marks MP; DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. Ann Neurol Nov;60(5):508-17 (2006)

14. Furlan AJ1, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W; DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset Stroke May;37(5):1227-31 (2006)
15. Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study Lancet Jan 27;369(9558):275-82 (2007)
16. Davis SM1, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM; EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. Lancet Neurol Apr;7(4):299-309 (2008)
17. Hacke W1, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med Sep 25;359(13):1317-29 (2008)
18. Hacke W1, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Söhngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion - diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol Feb;8(2):141-50 (2009).
19. Broderick JP1, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella

J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med Mar 7;368(10):893-903 (2013).

20. Ciccone A1, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med Mar 7;368(10):904-13 (2013).
21. Kidwell CS1, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med. Mar 7;368(10):914-23 (2013).
22. Wintermark M1, Albers GW, Broderick JP, Demchuk AM, Fiebach JB, Fiehler J, Grotta JC, Houser G, Jovin TG, Lees KR, Lev MH, Liebeskind DS, Luby M, Muir KW, Parsons MW, von Kummer R, Wardlaw JM, Wu O, Yoo AJ, Alexandrov AV, Alger JR, Aviv RI, Bammer R, Baron JC, Calamante F, Campbell BC, Carpenter TC, Christensen S, Copen WA, Derdeyn CP, Haley EC Jr, Khatri P, Kudo K, Lansberg MG, Latour LL, Lee TY, Leigh R, Lin W, Lyden P, Mair G, Menon BK, Michel P, Mikulik R, Nogueira RG, Ostergaard L, Pedraza S, Riedel CH, Rowley HA, Sanelli PC, Sasaki M, Saver JL, Schaefer PW, Schellinger PD, Tsivgoulis G, Wechsler LR, White PM, Zaharchuk G, Zaidat OO, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, Kang DW, Kidwell C, Thijs VN, Thomalla G, Warach SJ; Stroke Imaging Research (STIR) and Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA)-Imaging Investigators. Acute Stroke Imaging Research Roadmap II. Stroke Sep;44(9):2628-39 (2013).
23. Berkhemer OA1, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN

Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med Jan 1;372(1):11-20 (2015).

24. Campbell BC1, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med. Mar 12;372(11):1009-18 (2015).
25. Goyal M1, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med. Mar 12;372(11):1019-30 (2015).
26. Jovin TG1, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med. Jun 11;372(24):2296-306 (2015).
27. Ellingson BM1, Bendszus M1, Boxerman J1, Barboriak D1, Erickson BJ1, Smits M1, Nelson SJ1, Gerstner E1, Alexander B1, Goldmacher G1, Wick W1, Vogelbaum M1, Weller M1, Galanis E1, Kalpathy-Cramer J1, Shankar L1, Jacobs P1, Pope WB1, Yang D1, Chung C1, Knopp MV1, Cha S1, van den Bent MJ1, Chang S1, Yung WK1, Cloughesy TF1, Wen PY1, Gilbert MR1; Jumpstarting Brain Tumor Drug Development Coalition Imaging Standardization Steering Committee. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. Neuro Oncol. Sep;17(9):1188-98 (2015).
28. Saver JL1, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers

GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med. Jun 11;372(24):2285-95 (2015).

29. Warach SJ1, Luby M1, Albers GW1, Bammer R1, Bivard A1, Campbell BC1, Derdeyn C1, Heit JJ1, Khatri P1, Lansberg MG1, Liebeskind DS1, Majoie CB1, Marks MP1, Menon BK1, Muir KW1, Parsons MW1, Vagal A1, Yoo AJ1, Alexandrov AV1, Baron JC1, Fiorella DJ1, Furlan AJ1, Puig J1, Schellinger PD1, Wintermark M1; Stroke Imaging Research (STIR) and VISTA-Imaging Investigators. Acute Stroke Imaging Research Roadmap III Imaging Selection and Outcomes in Acute Stroke Reperfusion Clinical Trials: Consensus Recommendations and Further Research Priorities. Stroke May;47(5):1389-98 (2016).
30. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med. Feb 22;378(8):708-718 (2018).
31. Nogueira RG1, Jadhav AP1, Haussen DC1, Bonafe A1, Budzik RF1, Bhuva P1, Yavagal DR1, Ribo M1, Cognard C1, Hanel RA1, Sila CA1, Hassan AE1, Millan M1, Levy EI1, Mitchell P1, Chen M1, English JD1, Shah QA1, Silver FL1, Pereira VM1, Mehta BP1, Baxter BW1, Abraham MG1, Cardona P1, Veznedaroglu E1, Hellinger FR1, Feng L1, Kirmani JF1, Lopes DK1, Jankowitz BT1, Frankel MR1, Costalat V1, Vora NA1, Yoo AJ1, Malik AM1, Furlan AJ1, Rubiera M1, Aghaebrahim A1, Olivot JM1, Tekle WG1, Shields R1, Graves T1, Lewis RJ1, Smith WS1, Liebeskind DS1, Saver JL1, Jovin TG1; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. Jan 4;378(1):11-21 (2018).
32. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic

Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018 Mar;49(3):e46-e110 (2018).

33. S Osama O. Zaidat, MD, Albert J. Yoo, MD, Pooja Khatri, MD, Thomas A. Tomsick, MD, Rüdiger von Kummer, MD, Jeffrey L. Saver, MD, Michael P. Marks, MD, Shyam Prabhakaran, MD, David F. Kallmes, MD, Brian-Fred M. Fitzsimmons, MD, J. Mocco, MD, Joanna M. Wardlaw, MD, Stanley L. Barnwell, MD, Tudor G. Jovin, MD, Italo Linfante, MD, Adnan H. Siddiqui, MD, Michael J. Alexander, MD, Joshua A. Hirsch, MD, Max Wintermark, MD, Gregory Albers, MD, Henry H. Woo, MD, Donald V. Heck, MD, Michael Lev, MD, Richard Aviv, MD, Werner Hacke, MD, Steven Warach, MD, Joseph Broderick, MD, Colin P. Derdeyn, MD, Anthony Furlan, MD, Raul G. Nogueira, MD, Dileep R. Yavagal, MD, Mayank Goyal, MD, Andrew M. Demchuk, MD, Martin Bendszus, MD, David S. Liebeskind, MD, and for the Cerebral Angiographic Revascularization, Grading (CARG) Collaborators, STIR Revascularization working group, and STIR Thrombolysis in, Cerebral Infarction (TICI) Task Force; Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. Stroke. 2013;44(9): 2650 - 2663.
34. Bon D. Ku, MD, Shin Gyeom Kim, MD, Jun-Young Lee, MD, Kee Hyung Park, MD, Joon Hyun Shin, MD, Kwang Ki Kim, MD, Young Chul Youn, MD, Yung Min Lee, MD, Chang Hyung Hong, MD, Sang Won Seo, MD, Duk L. Na, MD, Sung Yoon Kim, MD, Hae-Kwan Cheong, MD, Doh Kwan Kim, MD, Jae-Hong Lee, MD, SangYun Kim, MD, Byeong Kil Yeon, MD, Soo Young Kim, MD, Seol-Heui Han, MD; Clinical practice guideline for dementia by Clinical Research Center for Dementia of South Korea. J Korean Med Assoc 2011 August; 54(8): 861-875
35. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Cedarbaum J, et al. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. Alzheimers Dement 11:e1-120 (2015)
36. Jack CR, Jr. Alzheimer disease: new concepts on its neurobiology and the clinical role imaging will play. Radiology 263:344-361 (2012)
37. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr., Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 6:67-77 (2010)
38. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. N Engl J

Med 369:341-350 (2013)
39. 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 370:311-321 (2014)
40. 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;370:322-333 (2014)
41. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. N Engl J Med ;378:321-330 (2018)
42. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. N Engl J Med ;378:1691-1703 (2018)
43. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Weigand SD, O'Brien PC, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnestic mild cognitive impairment. Neurology ;64:902-904 (2005)
44. Moon Y, Moon WJ, Kwon H, Lee JM, Han SH. Vitamin D deficiency disrupts neuronal integrity in cognitively impaired patients. J Alzheimers Dis 2015;45:1089-1096
45. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3: Continued innovation for clinical trial improvement. Alzheimers Dement ;13:561-571 (2017)
46. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, et al. Recent publications from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Reviewing progress toward improved AD clinical trials. Alzheimers Dement ;13:e1-e85 (2017)
47. Gorji HT, Haddadnia J. A novel method for early diagnosis of Alzheimer's disease based on pseudo Zernike moment from structural MRI. Neuroscience ;305:361-371 (2015)
48. Ashish N, Bhatt P, Toga AW. Global Data Sharing in Alzheimer Disease Research. Alzheimer Dis Assoc Disord ;30:160-168 (2016)
49. Toga AW, Neu SC, Bhatt P, Crawford KL, Ashish N. The Global Alzheimer's Association Interactive Network. Alzheimers Dement ;12:49-54 (2016)
50. Gauthier S, Bouchard R, Lamontagne A, Bailey P, Bergman H, Ratner J, et al. Tetrahydroaminoacridine-lecithin combination treatment in patients with intermediate-stage Alzheimer's disease. Results of a Canadian double-blind,

crossover, multicenter study. N Engl J Med ;322:1272-1276 (1990)
51. Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI, et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine Collaborative Study Group. N Engl J Med ;327:1253-1259 (1992)
52. 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. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med ;336:1216-1222 (1997)
53. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med ;348:1333-1341 (2003)
54. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med ;366:893-903 (2012)
55. SJ Cho, SC Jung, CH Suh et al. NeuroImaging in Acute Ischemic Stroke: Recent update and Role. Review article. J Korean Soc Radiol 2019 (추후 추가)
56. Chung MS, Lee JY, Jung SC et al. Reliability of fast magnetic resonance imaging for acute ischemic stroke patients using a 1.5-T scanner. Eur Radiol. 2019 May;29(5):2641-2650.