

# Alzheimer 병

대구효성가톨릭의대 정신과

박 종 한

## Alzheimer's Disease

Jonghan Park, M.D., M.A., D.M.Sc.

*Department of Psychiatry, Catholic University of Taegu-Hyosung*

### 서 론

Alzheimer병(AD)은 치매의 대표적인 원인 질병으로서 1906년에 Alois Alzheimer가 51세의 여자 환자에서 처음 발표하였다 (Alzheimer 1907). 이 질병은 고령과 밀접한 관계가 있으므로 인구 전체에서 노인들이 차지하는 비율이 높은 국가들에서 먼저 관심의 대상이 되다가 최근에는 개발 도상국까지 파급하는 인구의 고령화에 따라서 관심이 급격히 증가하고 있다.

### 역 학

#### 1. 유병률

지역 사회 노인들에서 AD의 유병률은 연구마다 많은 차이가 있다. 그 이유는 유병률 자체의 차이 이외에 연구 방법상의 차이, 연구 대상의 특성 때문일 수도 있다. 특히 경도 혹은 조기 AD의 진단은 매우 어렵기 때문에 학자들

다 진단의 기준이 달라서 유병률 계산에 영향을 끼칠 수 있다 (Mowry와 Burvill 1988).

현재까지의 연구들을 요약하면 노인들에서 AD의 유병률은 2.0-5.8%이다. East Boston 지역의 조사에서는 유병률이 65-74세에서는 3.0%, 75-84세에서는 18.7%, 85세 이상에서는 47.2%, 그리고 전체 노인들에서는 10.3%이었다 (Evans 등 1989). 스웨덴의 85세 이상의 고령 노인들에서는 13%이었다 (Skog 등 1993). 한국에서는 65-69세에서는 2.4%, 70-74세에서는 2.7%, 75-79세에서는 12.7%, 80세 이상에서는 35.8%, 전체적으로는 8.8%이었다(박종한 등 1993). 또 다른 연구(우종인 등 1997)에 의하면 65세 이상에서 AD의 유병률은 4.5%이었다. 남녀별, 연령별로는 65-69세에서 각각 1.2%와 1.3%, 70-74세에서는 각각 2.3%와 2.7%, 75-79세에서는 각각 6.4와 9.6%, 그리고 80세 이상에서는 각각 11.1%와 16.0%이었다.

#### 2. 발병률

AD는 서서히 발병하고, 초기에는 ageing-

associated cognitive decline과 같은 정상적인 노화 과정에서 발생할 수 있는 인지기능의 감퇴와 구분하기 힘들기 때문에 연구가 매우 적다. 경도 AD의 정의와 진단 기준에 따라서 발병률은 많은 차이를 나타낼 수 있다. 유럽의 연구들에 의하면 발병률은 연령에 따라서 지수함수적으로 증가한다. 또 새로이 발생하는 전체 치매 환자들 중에서 AD환자들의 비율도 연령에 따라서 증가하여 미국 Rochester 연구에 의하면 60-69세에서는 47%, 70-79세에서는 66%, 그리고 80세 이상에서는 80%이었다(Kokmen 등 1988). 인구 100명당 AD의 발병률은 60대에서 0.06명, 70대에서 0.51명, 그리고 80대에서는 1.60명이었다 (Kokmen 등 1988).

Framingham 연구에서는 치매의 발병률이 매 5세마다 배증되었다. 1,000명당 AD의 발병률은 65-69세에서 3.5, 70-74세에서 15.7, 75-79세에서 30.0, 80-84세에서 53.5, 그리고 85-89세에서는 72.8이었다 (Bachman 등 1993). 이 연구에서는 AD의 발병률이 남녀간에 현저한 차이가 없었다.

### 3. 위험 요인들

유병률과 발병률에서 언급한 바와 같이 AD의 위험 요인으로 열거되고 있는 여러 가지 중에서 가장 확실한 것은 고령이다. 노인들에서 치매의 유병률은 매 5.1세마다 배증한다 (Jorm 등 1987; Bachman 등 1993).

거의 모든 연구들에서 AD는 여성에서 더 흔한 것으로 보고되었다 (Schoenberg 등 1985; Rocca 등 1990; Park 등 1994). 이는 AD의 발병률과 유병률 모두에 해당된다. 지역 사회에 거주하는 2,612명을 25년간에 걸쳐서 추적 조사한 Lundby 연구에 의하면 AD의 평생 유병률은 남자가 25.5%, 여자는 31.9%이었다 (Rorsman 등 1986). 그 이유에 대한 설명은 간단하지 않다. 치매에 걸린 환자들이라도 여자 환자들의 여명이 남자 환자들보다 더 길기 때문일 수도 있고 아니면 무슨 이유에서건 발병률이 여자에

서 더 높기 때문일 수도 있다.

AD환자들의 10-15%에서는 가족적 발생을 보이는데 유전 양상은 상염색체 우성이다. Down 증후군 환자들은 중년기 이후까지 생존하면 모두 AD로 이행한다. EURODEM 연구 (van Duijn 등 1991)에서 치매의 가족력은 중요한 위험 요인으로 인정되었다. 일등친 가운데 치매가 있는 사람들에서 AD의 상대 위험도는 3.5이었다. AD 발생의 상대 위험도는 치매의 시작 연령이 증가할수록 낮았다. 일등친 가운데 한 명의 치매가 있는 경우에는 두 명 이상의 치매가 있는 경우에 비해서 상대 위험도가 현저히 낮았다. 가족 중에서 Down 증후군 환자가 있는 경우에 AD의 상대 위험도는 2.7이었다.

Sakoda 등 (1994)은 1,127명을 대상으로 한 연구에서 apolipoprotein E<sub>4</sub> 대립형질이 AD의 위험성을 증가시키고 만발성 AD의 발병 연령을 저하시키는 것으로 보고하였다. AD에 대한 ε<sub>4</sub>의 민감도는 그리 높지 않으나 양성 예측치는 매우 높다 (Saunders 등 1996). 따라서 인지 기능 장애 환자들의 경우 ApoE genotyping을 통해 확인된 ε<sub>4</sub> 양성군은 거의 모두가 AD로 진단될 수 있고 음성군은 일부를 제외하고는 대부분이 AD가 아니라고 진단할 수 있다.

낮은 교육 수준은 AD를 비롯한 모든 치매의 위험 요인으로 작용하는 것 같다. 교육 수준이 낮을수록 인지 기능 평가에서 성적이 낮아서 치매로 잘못 진단될 수도 있고, 또 인지 기능의 감퇴가 심하지 않더라도 기능 수준은 일찍 퇴보할 수도 있을 것이다. 반대로 높은 교육 수준은 치매의 발견을 어렵게 하거나 아니면 교육을 통해서 뇌의 인지 기능 용량이 증가하여 임상 증상의 출현을 연기시킬지도 모른다 (Zhang 등 1990; Stern 등 1994). 또한 교육 수준이 낮은 사람들이 당면할 가능성이 높은 지적 자극의 부족이 신경원의 소실이나 AD의 위험성을 증가시킬지도 모른다 (Swaab 1991).

그 외에 외상성 두부 손상이 없었던 사람들에 비해서 있었던 사람들에서 AD의 상대 위험도는 2 이상으로 알려져 있다(Heyman 등 1984).

흡연이 AD 환자들에서 정보 처리 과정과 주의 집중을 증진시킨다는 임상 시험에서 흡연의 보호 역할이 제기되기도 했지만 (Newhouse등 1988; Sahakian등 1989), 반대로 흡연이 AD의 위험을 높인다는 보고(Shalat등 1987)도 있기 때문에 결론적으로 말하기는 어렵다.

#### 4. 사망률

AD 환자들의 기대 수명은 8.1-10년으로서 일반 인구에서의 기대 여명에는 훨씬 못 미친다 (Barclay등 1985; Sulkava등 1992). Katzman등 (1994)은 1987년 상하이에서 치매 조사에 참여했던 65세 이상의 3,153명의 생존 자료에서 AD의 사망 위험비가 65-74세에서는 5.4, 75세 이상에서는 2.7이었다. East Boston 연구에 참여했던 노인들에 대한 추시에서는 AD로 인한 사망률의 상대 위험도는 1.4에 지나지 않았고 일상 생활 동작의 장애가 있으면 상대 위험도는 현저히 증가했다 (Evans등 1991). Christie (1994)가 요약한 바에 따르면, 사회 계층, 발병 연령, 우울 증상, 공격적 행동, 방황, 식욕 증가, 성적 행동의 증가, 조기 발견, 항정신병 약물 복용, 항생제 사용, 낮병원 치료 등은 사망에 별로 영향이 없는 것 같았다. 반면에 대소변 실금, 추체외로 증상과 원시적 반사, 정신병적 증상, 인지기능 저하 등은 부정적인 영향을 끼치고, 병원 치료는 긍정적인 영향을 미친다.

### 신경 병리학

육안적인 소견으로 가장 뚜렷한 변화는 대뇌의 위축과 무게의 감소이다. AD에서 뇌의 무게는 개인 차이가 심하긴 하나 일반적으로 발병 연령과 관계가 있다. 예를 들면, 60세 이하에서 발병한 경우 뇌의 무게가 약 900g 정도로 감소되어 있으나 60세 이후에 발병하면 950g 내지 1,050g 정도로 정상보다 약간 감소하였거나 정상과 별 차이를 보이지 않는다. 뇌의 무게보다

더욱 보편적으로 관찰되는 소견은 전반적인 대뇌피질의 위축이다. 외견상 대뇌회는 좁아지고 대뇌구는 넓어지는데 특히 전두엽과 측두엽에서 저명하다. 더불어서 뇌실은 확장된다. 기저핵이나, 중뇌, 뇌교, 연수 등은 육안적으로 큰 변화를 보이지 않고 특히 Parkinson병 증상이 없는 경우는 흑질의 염색상도 정상이다. 그러나 청반의 멜라닌 함유 신경세포의 소실로 그 부위의 염색상이 감소할 수 있다. 대뇌 백질도 더불어 감소되는데 이는 단면에서 뇌량이 얇아지는 것으로 알 수 있으나 대뇌 피질과 수질의 비는 정상에 가깝다.

조직학적으로 대뇌 피질의 전반에서 관찰되는 노인반과 신경섬유 농축체(neurofibrillary tangle) 등이 가장 대표적인 소견이며 그 외 아밀로이드 혈관병증과 신경세포의 파립공포 변성 및 Hirano 소체 등이 있다. 이러한 조직학적 소견들은 치매가 없는 정상 노인의 뇌 조직에도 관찰될 수 있는 것으로 이 중 어느 것도 AD 진단에 특이한 변화는 아니지만 조직내 분포와 밀도가 병리학적 진단에 중요한 근거가 된다.

병리학적 진단 기준을 정하는데 어려움이 많았다. National Institute on Aging의 주도하에 단위 면적에 따른 노인반의 수를 기준으로 한 Khachaturian 기준이 제시되었으며 (Khachaturian, 1985) 이를 좀더 환자의 치료와 증상에 부합하도록 변형한 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease 기준이 제시된 바 있다(Mitta등, 1991). Kachaturian 기준에 의하면, 1mm<sup>2</sup>당 노인반이 50세 이하에서는 2-5개, 50-65세는 8개 이상, 65-75세는 10개 이상 그리고 그 이상의 연령에서는 18개 이상이 있을 경우 95% 이상 확진이 가능하다고 하였다.

### 분자 생물학

노인반과 혈관벽에 축적된 amyloid의 주요 구성 성분은 43개의 아미노산으로 구성되어 있

는 분자량 4kD의  $\beta$ -amyloid 펩타이드이다. 전구 물질은 전구 단백질로 세포 표면에 존재하는 한 개의 transmembrane domain을 가지고 다양한 alternate splicing을 한다. 현재까지 amyloid 전구 단백질의 기능은 알려져 있지 않으나 세포-세포간 혹은 세포-간질간의 유착에 관여하며 구리, 아연 등 각종 이온의 세포내 유입에 관여할 것으로 생각된다 (Multhaup 등 1996).  $\beta$ -amyloid 펩타이드는 amyloid 전구 단백질에서 exon 16과 17에서 만들어진 펩타이드의 분해 산물이다. 이 부위를 자르는 효소를 secretase라고 하며  $\alpha, \beta, \gamma$  세 가지가 있다. 생체내에서 amyloid 전구 단백질은 반감기가 매우 짧으며 모든 세포내에서 두 가지의 대사 경로를 밟는다.  $\alpha$  경로는  $\beta$ -amyloid 펩타이드를 형성하지 않는 정상 상태로서  $\alpha$ -secretase에 의하여 codon 687과 codon 688번 사이가 잘리고 이어  $\gamma$ -secretase의 작용으로 C-말단쪽의 codon 712 부위가 잘린다 (Esch 등 1990).  $\beta$  경로는  $\beta$ -secretase에 의해서 amyloid 전구 단백질 유전자의 codon 671과 codon 672 사이가 잘려서  $\gamma$ -secretase에 의해서 C-말단의 codon 712 부위가 잘리는 것으로서 이 과정에서  $\beta$ -amyloid 펩타이드가 형성된다 (Haass 1992).  $\gamma$ -secretase에 의해서 잘리는 C-말단의 부위에 따라서  $\beta$ -amyloid 펩타이드의 용해성이 결정된다. 712-713 codon 부위가 잘리면 조직내 용해성이 좋은  $A\beta$ 1-40이 만들어지고, 714 codon 부위가 잘리면 불용성의  $A\beta$ 1-42가 형성된다.

AD 환자들의 10-15%는 가족적 발생을 보이며, 유전 양상은 상염색체 우성이다. 그러므로 AD의 원인을 규명하기 위해서는 가족형 AD의 유전자 변이를 알아 볼 필요가 있다. 현재까지 알려진 amyloid 전구 단백질 유전자 변이에 의한 가족형 AD는 대부분 발병시기가 45세에서 60세 정도로 산발형 AD에 비하여 조기에 발생한다. 현재까지 5가지의 amyloid 전구 단백질 유전자 변이가 밝혀져 있다. 스웨덴형의 가족형 AD는 amyloid 전구 단백질 유전자의 670/671번

codon의 변이가 초래된 것으로  $\beta$ -secretase의 과활성에 의하여  $\beta$ -amyloid 펩타이드가 축적된다. 프랑스형 가족형 AD는 amyloid 전구 단백질 유전자의 692번 codon의 변이가 일어난 것으로  $\alpha$ -secretase의 작용이 억제되어 amyloid 전구 단백질의 정상적인 분해가 저해됨으로 초래되는 것이고, amyloid 전구 단백질 유전자의 716번 codon의 변이가 일어난 플로리다형과 717번 codon에 변이가 일어난 런던형은  $\gamma$ -secretase의 작용 부위가 바뀌어서  $A\beta$  펩타이드의 축적이 초래된다. Amyloid 전구 단백질 유전자의 693번 codon의 변이가 일어난 네덜란드형은 스웨덴형과 유사한  $\beta$ -secretase 작용의 변화를 유발함으로  $\beta$ -amyloid 펩타이드의 축적이 초래되는 것인데 주로 뇌혈관에 축적되어 흔히 뇌출혈을 유발한다 (Hardy 1997).

최근에 알려진 presenilin 유전자는 14번 염색체의 presenilin-1 유전자와 1번 염색체의 presenilin-2 유전자가 있다. Presenilin 단백질은 8개의 transmembrane domain과 1개의 intracytoplasmic domain으로 구성되었으며 N-말단과 C-말단 모두 세포질 내에 있는 구조이며 기능은 아직 규명되지 않았다. Presenilin-1과 Presenilin-2는 아주 유사한 구조를 하고 있으며 12개의 exon으로 구성된 presenilin 유전자는 8번 exon에 alternate splicing이 일어날 수 있다. Presenilin 단백질 역시 amyloid 전구 단백질과 마찬가지로 분해가 일어나는데 9번 exon에서 잘릴 경우 약 25kD의 N-말단 단백질 분절과 약 19kD의 C-말단 단백질 분절로 나뉘어진다고 (Mercken 등, 1995). 이와 같이 분해된 단백질 분절 중 어느 것이 생리학적으로 유용하고 어느 것이 병리적 기능을 가지는지는 아직 불명이다. 현재까지 약 40여 가지의 presenilin-1 유전자 변이와 2종의 presenilin-2 유전자 변이가 발견되었다. 이들 중 1종의 변이를 제외하고 모두 mis-sense mutation이고 나머지 1종은 9번 exon의 in-frame mutation이다 (Perez-Tur 등 1995). Presenilin 유전자 변이 산물은 정상 presenilin 단백질의 기능을 억제하거나 비정상적

으로 향진시킬 수 있는데 혹자는 이들 유전자 산물이 세포막의 이온 채널에 관여하여 채널의 개폐에 관여한다고 하였다 (Levitan과 Greenwald 1996). Presenilin 단백질이 amyloid 전구 단백질의 대사에 관여한다는 증거들이 많이 제시되었는데, presenilin 유전자 변이가 있을 경우 혈액이나 뇌 조직등에서 불용성의  $A\beta$ 1-42/43이 추출되었으며 환자의 조직에서 추출한 섬유아 세포에서 역시 동일한 형태의  $\beta$ -amyloid 펩타이드를 생산하였다(Scheuner등 1996; Lemere 등 1996).

## 임 상 증 상

### 1. 신경 인지기능 장애

AD의 다양한 증상은 인지기능 장애, 정신 증상, 일상 생활 동작의 장애로 구분할 수 있다. 인지기능 장애는 기억, 언어, 학습, 시공간 구성 능력, 실행 능력, 인지 능력, 추상적 사고, 그리고 판단력 등의 전 분야에 걸쳐서 장애가 아주 서서히 발생하여 점차적으로 악화된다.

기억의 장애는 모든 치매에 공통적으로 나타나는 증상으로서, 초기에는 단기 기억의 장애가 주인데, 이로 인하여 새로운 정보를 습득하는 능력을 잃게 된다. 병이 진행함에 따라서 장기 기억도 감퇴된다. 기억 장애로 인해서 새로운 정보를 습득, 유지하는 능력이 상실되면 환자는 최근의 사건들을 주제로 한 대화에 참여할 수 없게 되며, 같은 질문을 되풀이하거나 같은 내용의 이야기를 반복하게 된다. 환경이 갑자기 바뀌게 되면 학습 장애 때문에 새로운 환경에 대한 적응력이 떨어져서 증상이 더욱 악화되는 경우가 흔하고 일시적으로 지남력 장애가 더 악화되는 수가 흔하다.

언어 장애는 기억의 감퇴와 마찬가지로 치매의 초기에서부터 나타날 수 있으나 처음에는 잘 드러나지 않는다. 명칭 실어증은 물건의 울

바른 이름을 대지 못하는 것을 말하는데, AD의 특징적인 증상의 하나라고 한다. 초기에는 환자가 이것을 알기 때문에 자기가 모르는 물건을 지칭하기 위해서 어색한 설명을 한다. 대화 도중에도 적절한 단어를 구사하지 못하기 때문에 착어증을 보이기도 한다. 남의 이야기를 듣기는 하나 그 내용을 제대로 이해하지 못한다. AD가 후기에 이르면 자발적인 언어 표현이 감소하게 된다.

환자가 익숙한 지역에서 길을 잃거나, 심한 경우에는 집안에서도 화장실, 부엌, 자기 방 등을 찾지 못한다. 이렇게 심하진 않더라도 진료실에서 인지기능을 검사한다면 겹쳐 그려진 두 개의 5각형을 보고도 따라 그리지 못하고, 도형의 간단한 배열을 따라하지 못하는 것으로도 확인할 수 있다.

감각이나 운동 능력이 온전함에도 불구하고 합목적적인 행동을 하지 못한다. 초기에는 구두 끈을 매지 못하거나, 칫솔과 치약을 사용하여 닦는 흉내를 제대로 하지 못한다. 이 기능을 검사할 때 치약과 칫솔은 제공되지 않는다. 심해지면 수저를 들고도 식사하는 행동이 이상하고, 단추를 잘못 끼우거나 옷입는 순서가 틀리기도 하고 아예 옷을 입지 못하게도 된다. 감각 기관의 기능이 온전한데도 불구하고 대상을 인식하지 못한다. 예를 들면, 눈을 감으면 손안에 든 동전이나 열쇠 등을 모르거나, 요구되는 손가락을 맞추지 못한다.

추상적 사고란 각기 다른 대상에서 공통점을 찾아내고, 유사한 대상들에서 차이점을 찾아내고, 속담의 교훈적인 의미를 이해하는 능력을 말한다. 사과와 배의 공통점을 질문하거나, 동물과 식물의 차이점을 질문하거나 아니면 낫말은 새가 듣고 밤말은 쥐가 듣는다는 속담의 의미를 질문한다면 이런 것들은 모두 추상적 사고 능력을 파악하려는 질문이다. AD가 중기를 넘어서면 판단의 장애가 저명해진다. 능력의 결함이 직장 동료나 가족 친지와 같은 타인들의 눈에 띄게 된다. 일상 생활에서 약간 복잡한 문제는 해결하지 못하게 될 것이고, 특히 금전 관

리가 문제될 수 있다. 진행되면 재산권 등과 같은 법적인 문제를 야기할 수도 있다.

이상에서 설명한 인지기능의 다양한 장애를 간편하게 평가하는 검사 도구들 중에서 간이정신상태검사(mini-mental state examination)가 가장 널리 이용되고 있으며, 국내에서도 표준화되어서 (권용철과 박종한 1989) 임상적으로나 연구 목적으로 널리 이용되고 있다. 이보다 평가 부분을 더 확장한 것으로는 인지기능장애진단도구(Cognitive Impairment Diagnosing Instrument)(Park등 1995)가 있다.

## 2. 정신 증상 및 행동의 장애

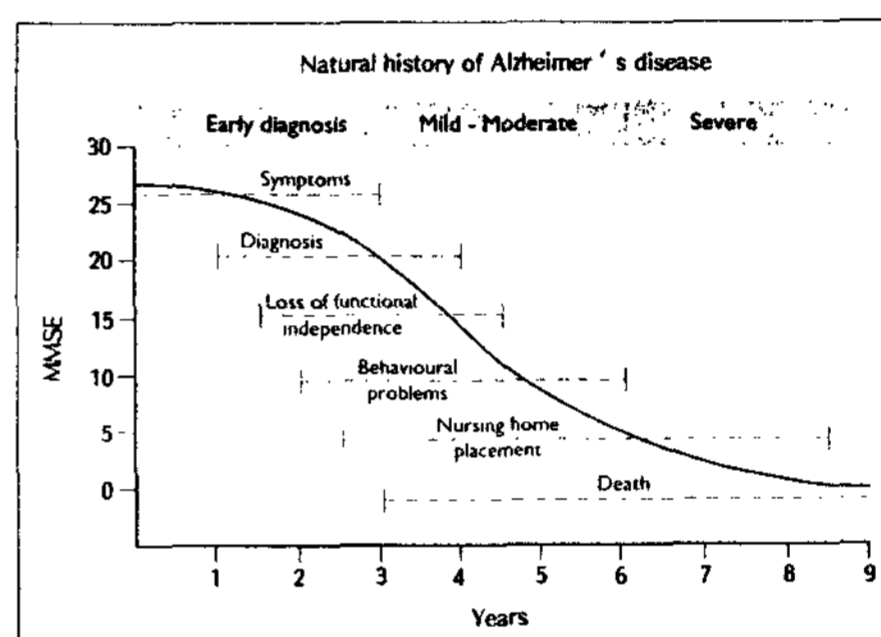
가족이나 간병인들이 AD 환자들에서 가장 힘들어하는 것이 정신 증상과 행동의 장애이다. 배회, 수면 장애, 불안, 초조, 망상, 환각, 의심증, 충동적 행동, 우울 등이 여기에 속한다. 환자가 목적 없이 방황하거나 수면-각성 주기가 뒤바뀌면 신체적 상해를 입을 수 있는 위험성이 높아진다. 인격의 변화는 이와는 별도로 AD의 초기부터 서서히 진행되며 자기 중심적인 태도, 은둔, 수동적 경향의 증가, 외부에 대한 관심의 저하, 짜증으로 표현된다.

## 3. 일상 생활 동작(Activities of Daily Living)의 장애

AD가 중기에 접어들면 일상 생활 동작에 장애가 나타난다. 일상 생활 동작은 물리적 일상 생활 동작과 도구적 일상 생활 동작으로 구분된다. 전자는 가정이나 양로원과 같은 제한된 장소에서 자신의 육체를 돌보는데 필요한 기술을 의미하며 식사, 옷차림, 세면, 화장실 사용, 목욕, 이부자리 준비, 운동성 등이 포함된다 (박종한등 1995). 후자는 사회 생활에 필요한 기술과 행위로서 금전 관리, 가사 수행, 교통 수단 이용, 시장 보기, 건강 유지 활동, 의사 소통, 안전에 대한 준비 등을 포함한다 (박종한 1995).

## 4. 임상 경과

AD는 그림과 같은 경과를 밟는 만성 질환으로서 임상 증상이 나타나기 10여년 전부터 이미 대뇌에는 노인반이 다수 존재하는 것으로 추정된다. 치매의 증상은 서서히 시작하기 때문에 발병 시기를 정확히 측정하기란 불가능하다. 처음에는 기억에 사소한 장애가 있다가 점차 생산적인 활동에 지장이 오게 된다. 이러한 변화는 매우 느리게 진행된다. 가끔 환자 자신이 이러한 변화를 알아차릴 수도 있지만 대개의 경우에는 병식이 없다.



대개 기억의 감퇴가 생긴 후 수년 내에 다른 부분의 기능 장애도 동반되며 특히 인지기능의 장애가 두드러진다. 그 중 언어 장애가 현저하다. 표현하는 언어의 내용이 빈약하고, 문장을 잘 이해하지 못하며, 적절한 단어를 구사하는 능력이 떨어져서 장황하게 이야기할 뿐만 아니라, 같은 내용의 이야기를 몇 번씩 반복한다. 동시에 계산이나 판단에 장애를 보이고 결단을 내리지 못하여 우물쭈물하는 것처럼 보이고, 복잡한 일이나 새로운 일은 잘 수행하지 못하게 된다. 그러나 수십년 동안 반복해 왔던 일이나 익숙한 일들은 늦게까지 잘 수행한다.

아주 초기에는 인격의 변화가 없는 것이 보통이다. 2-3년이 경과하면 수동적으로 변하거나 흥미의 감소 등이 두드러진다. 반대로 행동이 많아지거나 과격해지는 쪽으로 변하기도 한다. 정신 증상은 경도의 AD에서는 잘 나타나지 않지만 발병 후 수년 이내에 두드러진다. 대개 우

울증처럼 보이는 경우가 많기 때문에 우울증으로 인한 치매 증후군과 감별을 요한다. 그러나 경과가 진행하면서 인지기능의 현저한 감퇴와 함께 우울 증상들이 소실되는 경우가 많다.

중기를 넘어서면 기능 수준이 현저히 저하되어 타인에 대한 의존성이 더욱 증가한다. 사소한 것도 잊어버리는 경우가 많으며 언어 장애도 심화된다. 읽거나 듣고 이해하는 능력과 적절한 단어를 구사하는 능력의 장애는 심해지지만 남의 말을 따라서 할 수는 있다. 구음 장애는 말기에 이르기 전까지는 잘 발생하지 않는다. 해거름이나 밤에는 착란이 심해진다. 동시에 방황, 적대감, 폭언, 공격적 행동 혹은 자제되지 않는 부적절한 성적 행동 등의 문제가 중기에 발생한다. 이 때 망상과 같은 정신병적 증상들이 두드러진다. 흔히 기분 장애, 망상이나 환각 등의 증상들은 중기나 후기까지 지속된다.

후기 혹은 말기에 접어들면 아주 단편적인 기억들만 남게 되며, 의사 소통에도 막대한 장애가 초래된다. 즉, 의미를 알 수 없는 단어, 문장 혹은 어구만 반복한다. 말의 속도도 아주 느려지거나 아예 입을 다물어 버리는 경우도 흔하다. 후기에 들어서면 파킨슨양 자세, 경직이나 불안정한 자세와 같은 신경학적 증상이나 징후들이 보인다. 그러나 수지 진전은 드물다. 최종적으로는 함구증, 근육 강직, 수지 굴곡증 등의 증세로 자리에 몸져 눕는다. 이 상태에서 환자는 연하 곤란으로 인한 기도 폐쇄나 체중 감소, 폐렴, 비뇨생식계 감염, 욕창 등으로 사망한다. 일반적으로 여기까지의 기간은 짧게는 2년, 길게는 25년이며, 대략 7-10년이다.

## 진단적 평가

임상적이든 검사실 검사이든 AD를 확진할 수 있는 단일한 방법은 아직 개발되지 못했다. 임상적으로 AD를 진단하려면 인지기능을 감퇴시킬 수 있는 여러 가지 가능성들이 배제되어

야 한다. 여기에는 혈관성 치매, Parkinson병, 주정 중독, 우울증, 약물 중독, 내분비 장애, 영양소 결핍, 뇌수종, 기타 퇴행성 대뇌 질환 등이 있다. 그러므로 AD가 의심되는 환자에게는 인지기능 감퇴의 원인에 대한 포괄적인 평가가 시행되어야 한다. 여기에는 전혈 검사, 간기능 검사, 신장 기능 검사, 혈청 전해질, 혈당, 갑상선 기능 검사, 혈청 매독 반응, 심전도, 흉부 엑스선, 뇌파 검사, 뇌핵자기공명 영상, 혈청 비타민 B<sub>12</sub>, 혈청 엽산 농도, 지능 검사, 기억력을 비롯한 인지기능 검사, 보다 자세한 신경심리검사, 단일광자방출전산화단층촬영 등이 포함된다.

현재 세계적으로 널리 이용되고 있는 진단 기준은 NINCDS-ADRDA (McKhann등 1984), ICD-10 (WHO 1992), 그리고 DSM-IV (American Psychiatric Association 1994)이다. 세 가지 기준들은 모두 AD를 정의하는데 있어서 치매의 기준에 합당한 인지기능 손상, 전형적인 임상 경과, 그리고 치매를 일으키는 다른 원인 질병의 배제 등과 같은 임상 기준을 공통적으로 명시했다. 연구 목적으로 가장 많이 이용되는 NINCDS-ADRDA는 AD의 진단을 진단의 확실성에 근거하여 세 가지로 구분했다. 'Definite AD'란 병리학적으로 확진된 경우를 의미하고, 'Probable AD'는 임상적으로 AD를 강하게 제시하지만 병리학적인 뒷받침이 없는 경우를 의미하고, 'Possible AD'는 전형적인 AD의 임상상을 보이지 않는다. 어떠한 기준에서든지 공통적으로 진단 기준에 포함시키는 것들이 있다. 첫째, 인지기능 장애로서 기억력 장애를 주 증상으로 하면서 기억 이외의 다양한 인지기능 중에서 적어도 한 가지 이상에서 감퇴가 인정되어야 한다. 둘째, 치매를 초래할 수 있는 다른 원인 질병들이 없어야만 한다. 셋째, 한 환자에서 섬망과 치매가 동시에 존재할 수도 있지만 인지기능 감퇴가 섬망 때문만은 아니어야 한다. 넷째, 증상이 서서히 시작되어서 점진적으로 진행되어야 한다.

최근의 연구 결과들은 체계화된 진단 도구,

신경심리학적 인지기능 평가, 뇌영상 촬영, 유전학적 검사 등을 동원하여 임상적으로 전형적인 AD로 진단된 경우 병리학적 진단과의 일치율은 78-100%에 이른다(Mendez등 1992; Becker등 1994). 그러나 임상적으로 AD의 진단이 내려지더라도 확진을 위해서는 사후에 대뇌 조직의 병리학적 관찰이 필수적이다.

임상적으로 AD의 진단이 내려졌다면 그 다음에는 기능 수준이 평가되어야 한다. 환자의 지적 기능이 얼마나 감퇴되었으며 따라서 어느 정도 기능이 보존되어 있는가를 평가해야 한다. 여기에는 지능 검사, 각종 신경심리 검사, 기억력 검사, 간이정신상태 검사 등과 같은 인지기능은 물론 도구적 일상 생활 동작, 물리적 일상 생활 동작이 포함되어야 할 것이다. 도구적 일상 생활 동작에 장애가 있는 환자들은 지역사회에서 혼자 살아가는 것이 불가능하며, 물리적 일상 생활 동작에 장애가 있는 환자들은 가정이나 시설내에서의 기본적인 일상 생활에서도 타인의 도움이 없으면 생존하기 힘들다.

## 치 료

### 1. 약물 치료

AD 환자에서 기억을 호전시키는 방법으로는 choline계의 신경전달을 증진시키는 것이다. 여러 가지 방법들 중에서 현재 임상적으로 사용이 가능한 것은 가역적인 cholinesterase 억제제를 투여함으로써 acetylcholine의 불활성화를 막고 수용체에 대한 자극을 연장시키는 것이다. Tacrine은 경도 내지 중등도 환자들의 일부에서 기억을 호전시킨다고 알려져 있다. 다만 복용 방법이 번거롭고, 복통, 오심, 구토 등의 위장관 장애와 간 독성의 부작용이 흔한 것으로 알려져 있다(박종한 1995). Donepezil은 작용 기전, 적응증, 효능은 tacrine과 동일하나 반감기가 길기 때문에 1일 1회 복용으로 충분하고, 오

심과 구토와 같은 위장관 장애도 걱정할 필요가 없으며 또 간 독성도 없다고 알려져 있다(Rogers등 1996).

AD에서 나타나는 망상, 환각, 파괴적 행동들에 대해서는 항정신병 약물을 사용한다. 효능은 위약에 비해서 우수하고, 특히 소수의 환자들에게서는 탁월한 효과를 나타낸다. Thioridazine과 같이 항choline 효과가 강한 약물들은 신경계 부작용이 적은 반면에 인지기능을 악화시킬 가능성이 높고, 반면에 haloperidol과 같이 항choline 효과가 약한 약물들은 인지기능에 미치는 부작용이 적지만 신경계 부작용의 위험성이 높다.

흥미 저하, 사고나 집중력의 저하, 무감동증, 정신 운동 지체, 수면 장애 등과 같은 우울증의 증상은 물론이고, 임상적으로 주요 우울증으로 진단할 수 있을 정도의 우울증도 흔히 발생한다. 삼환계 항우울제나 monoamine oxidase 억제제와 같은 전통적인 항우울제를 못 쓸 이유는 없으나 최근에는 이들 약물들이 지니는 여러 가지 부작용들이 적다고 알려진 sertraline, fluoxetine, paroxetine과 같은 selective serotonin reuptake inhibitors을 선호하는 경향이다. Venlafaxine은 새로 나온 약물인데 항choline 작용은 없고 신경세포 연결부에서 noradrenaline과 serotonin의 재흡수를 모두 차단시키는 약물이다(Cusack등 1994).

### 2. 정신사회적 프로그램

AD는 만성 경과를 취하고, 아직까지 근본적인 치료 방법이 없으며 환자 본인은 물론 가족을 비롯한 주위 사람들에게 장기간 신체적-정신적 부담을 가중시키는 질병이기 때문에 정신사회적 치료가 필수적이다. 올바른 정신사회적 치료를 위해서는 정확한 평가가 우선되어야 한다. 그리고는 환자를 돌보는 가족들의 능력을 고려하여 현실적인 목표를 세워야 한다. 치매 환자에게 적용할 수 있는 정신사회적 프로그램



에는 정신치료 프로그램, 보건·의료 측면의 서비스, 간호 측면의 서비스, 사회 복지 측면의 서비스 등으로 나눌 수 있다.

정신 치료는 가능한 한 현실적인 문제를 해결하기 위하여 직접적이고도 지지적 방법을 택하는 것을 원칙으로 한다. 중요한 것은 환자의 기본적인 자존심을 유지시키도록 힘써야 한다. 아울러 치료 환경은 환자의 인격을 존중하도록 하며 환자로 하여금 소속감과 긍정적인 대인 관계를 형성하도록 하여야 한다 (Barberger-Gateau 등 1992).

보건·의료 서비스란 치매 환자에 대한 평가와 진단 및 환자 관리, 상담, 재활 치료, 약물 치료, 입원 치료에 이르기까지 광범위한 서비스를 제공하는 것을 말한다. 치매가 진행되면서 건강 서비스에 대한 범위가 넓어져 이를 조정하는 업무나 사례 관리가 필요하게 되면 가정의나 기타 전문가들과 폭넓게 연계하여 서비스를 제공하여야 한다.

환자가 주간에 다양한 신체 및 정신 건강 서비스를 제공받으며 저녁에는 귀가하게 되는 치료 형태를 주간 프로그램이라고 한다. 즉, 치매 환자들에게 적당한 자극, 일상 생활의 재구성, 지도 감독, 사회화, 식사, 오락 등의 기회를 제공해 준다. 환자는 주간에만 프로그램에 참여하기 때문에 이 동안에 가족은 휴식의 기회를 갖게 된다. 이 프로그램은 심한 초조성 행동 장애나 신체 질환을 갖고 있는 AD 환자, 뇌졸중 환자, 혹은 Parkinson병 증상이 악화된 환자에게 유용한 것으로 알려져 있다. 이들 환자들을 위해 물리 치료, 언어 치료 및 기타 신경인지기능 재활 훈련을 실시할 수도 있다 (Reisberg 등 1987).

위기 관리 서비스팀은 사회복지사, 간호사 및 의사로 구성되며, 혼자서는 일상 생활을 관리할 수 없는 환자들을 주 대상으로 한다. 환자를 거처에서 직접 볼 수 있기 때문에 환경 평가를 확실하게 할 수 있고 환자가 필요로 하는 도움의 종류를 정확히 파악할 수 있는 장점을 지니고 있다. 만약 환자를 위한 적절한 사회 지지망을

구축할 수 없는 상황에서 환자의 상태 악화가 우려되는 경우라면 질병의 초기라도 위기 관리 서비스에 의뢰할 수 있다.

탁노 프로그램이란 지역 사회내 거주하면서 일상 생활에서 가족이나 친지의 도움을 필요로 하는 치매 환자를 대상으로 한다. 가족이 휴가를 떠나거나 질병 혹은 기타 갑작스러운 일로 환자를 돌볼 수 없는 상황이 발생했을 때 일시적으로 환자의 치료와 보호를 시설에 위탁하는 제도이다. 일반적으로 간호 서비스, 음식 제공, 오락 활동 및 치료 서비스 등이 제공된다.

가정 간호사가 환자의 거처를 직접 방문하여 투약 및 신체 간호 등 치료에 직접적인 도움을 주기도 한다. 아울러 가정 의료 관리에 대한 책임을 지며 어떤 지역에서는 환자의 주거 시설 및 환경 평가를 담당하기도 한다.

## 참 고 문 헌

- 1) 권용철, 박종한 : 노인용 한국판 *Mini-Mental State Examination (MMSE-K)*의 표준화 연구. 제 1편: *MMSE-K*의 개발. *신경정신의학* 1989; 28: 125-135.
- 2) 박종한 : 노인의 기능 상태 평가. *신경정신의학* 1995; 34: 636-641.
- 3) 박종한 : *Tacrine: Alzheimer* 병에서 새로운 인지기능 활성화제. *대한정신약물학회지* 1995; 6: 126-134.
- 4) 박종한, 고효진, 박영춘 : 경북 영일군 죽장면 노인들에서 세 단계 접근법을 이용한 *Alzheimer*형 치매 유병률의 재평가. *신경정신의학* 1993; 32: 430-438.
- 5) 박종한, 조성완, 손형석 : 노인들에서 기능 상태 평가의 신뢰도. *신경정신의학* 1995; 34: 475-483.
- 6) 우종인, 이정희, 유근영 외 : 한국의 한 농촌 지역에 거주하는 노인에서의 치매 유병률. *신경정신의학* 1997; 36: 92-102.

- 7) Alzheimer A : *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgem Z Psychiat Psych Gerich Med.* 1907; 64: 146-148.
- 8) American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Washington, D.C., American Psychiatric Association 1994, pp 123-164.*
- 9) Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. : *Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population : The Framingham Study. Neurology* 1993; 515-519.
- 10) Barberger-Gateau P, Commenges D, Garnon M. : *Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. J. Am. Geriatr. Soc.* 1992; 40:1129-1134.
- 11) Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, et al. : *Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. Neurology* 1985; 35: 834-840.
- 12) Becker JT, Boller F, Lopez OL, et al. : *The natural history of Alzheimer's disease : Description of study cohort and accuracy of diagnosis. Arch. Neurol.* 1994; 51 : 585-594.
- 13) Christie AB : *Survival in Alzheimer's disease. In : Dementia, Ed by Burns A, Levy R, Chapman & Hall, London 1994, pp89-100*
- 14) Cusack B, Nelson A, Richelson E : *Binding of antidepressants to human brain receptors: Focus on newer generation compounds. Psychopharmacology* 1994 ; 114; 559-565.
- 15) Esch FS, Keim PS, Beattie EC, et al. : *Cleavage of amyloid  $\beta$  peptide during constitutive processing of its precursor. Science* 1990; 248: 1122-1224.
- 16) Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al. : *Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. JAMA* 1989; 262: 2551-2556.
- 17) Evans DA, Smith LA, Scherr PA, et al. : *Risk of death from Alzheimer's disease in an community population of older persons. Am. J. Epidemiol.* 1991; 134: 403-412.
- 18) Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, et al. : *Amyloid  $\beta$ -peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. Nature* 1992; 359; 322-324.
- 19) Hardy J : *Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. Trends Neurosci.* 1997; 20: 154-159.
- 20) Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, et al. : *Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. Ann. Neurol.* 1984; 15: 335-341.
- 21) Jorm AF, Korten AE, Henderson AS : *The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. Acta. Psychiatr. Scand.* 1987; 76: 465-479.
- 22) Katzman R. Hill LR. Yu ESH. et al. : *The malignancy of dementia : predictors of mortality in clinically diagnosed dementia in a population survey of Shanghai, China. Arch. Neurol.* 1994; 51: 1220-1225.
- 23) Khachaturian ZS : *Diagnosis of Alzheimer's disease. Arch. Neurol.* 1985; 42: 1097-1105.
- 24) Kokmen E, Chandra V, Schoenberg BS : *Trends in incidence of dementing illness*

- in Rochester, Minnesota, in three quinquennial periods, 1960-1974. *Neurology* 1988; 38: 975-980.
- 25) Lemiere CA, Lopera F, Kosik KS, et al. : *The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. Nat. Med.* 1996; 2: 1146-1150.
- 26) Levitan D, Doyle TG, Brousseau D, et al. : *Assessment of normal and mutant human presenilin function in Caenorhabditis elegans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 14940-14944.
- 27) McKhann GM, Drachman D, Folstein MF, et al. : *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology* 1984; 34: 939-944.
- 28) Mendez MF, Mastri AR, Sung JH, et al. : *Clinically diagnosed Alzheimer disease: neuropathological findings in 650 cases. Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1992; 6: 35-43.
- 29) Mercken M, Takahashi H, Honda T, et al. : *Characterization of human presenilin 1 using N-terminal specific monoclonal antibodies: Evidence that Alzheimer mutations affect proteolytic processing. FEBS-Lett.* 1996; 389: 297-303.
- 30) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. : *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease(CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology* 1991; 41: 479-486.
- 31) Mowry BJ, Burvill PW : *A study of mild dementia in the community using a wide range of diagnostic criteria. Br. J. Psychiatry* 1988; 153: 328-334.
- 32) Multhaup G, Schlicksupp A, Hesse L, et al. : *The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease in the reduction of copper (II) to copper (I). Science* 1996; 271: 1406-1409.
- 33) Park JH, Ko HJ, Kim JB, et al. : *Reliability and validity of the Cognitive Impairment Diagnosing Instrument (CIDI) in the elderly. J. Kor. Med. Sci.* 1995; 10: 287-293.
- 34) Park J, Ko HJ, Park YN, et al.: *Dementia among the elderly in a rural Korean community. Br. J. Psychiatry* 1994; 164: 796-801.
- 35) Perez-Tur J, Froelich S, Prihar G, et al. : *A mutation in Alzheimer's disease destroying a splice acceptor site in the presenilin-1 gene. Neuroreport* 1995; 7: 297-301.
- 36) Reisberg B, Borenstein J, Saloh SP, et al. : *Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. J. Clin. Psychiatry* 1987; 48: 9-15.
- 37) Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, et al. : *Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: A door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. Neurology* 1990; 40: 626-631.
- 38) Rogers SL, Friedhoff LT, Donepezil Study Group : *The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease - Results of a US multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Dementia* 1996; 7: 293-303.
- 39) Rorsman B, Hagnell O, Lanke J :

- Prevalence and incidence of senile and multi-infarct dementia in the Lundby study: a comparison between the time periods 1947-1957 and 1957-1972. Neuropsychobiology 1986; 15: 122-129.*
- 40) Sahakian B, Jones G, Levy R, et al. : *The effects of nicotine on attention, information processing, and short term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. Br. J. Psychiatry 1989; 159: 797-800.*
- 41) Sakoda S, Kuriyama M, Osame M, et al. : *Apolipoprotein E epsilon 4. Neurology 1994; 44: 2420.*
- 42) Saunders AM, Hulette C, Welsh-Bohmer KA, et al. : *Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein-E genotyping for sporadic Alzheimer's disease. Lancet 1996; 348: 90-93.*
- 43) Scheuner D, Eckman C, Jensen M, et al. : *Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. Nat. Med. 1996; 2: 864-870.*
- 44) Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AV : *Severe dementia: prevalence and clinical features in a biracial U.S. population. Arch. Neurol. 1985; 33: 228-235.*
- 45) Shalat SL, Seltzer B, Pidock C, et al. : *Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. Neurology 1987; 37: 1630-1633.*
- 46) Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, et al. : *A population based study of dementia in 85-year-olds. N. Eng. J. Med. 1993; 328: 153-158.*
- 47) Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. : *Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA 1994; 271: 1004-1010.*
- 48) Sulkava R, Vaden J, Erkinjuntti T : *Survival in Alzheimer's disease (AD) and multi-infarct dementia (MID) the 1980s. Neurology 1992; 42 (Suppl 3): 143 Abstract.*
- 49) Swaab DF : *Brain aging and Alzheimer's disease, "wear and tear" versus "use it or lose it" Neurobiol. Aging 1991; 12: 317-324.*
- 50) van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A : *Risk factors for Alzheimer's disease : overview of the EURODEM collaborative reanalysis of case-control studies. Int. J. Epidemiol. 1991; 20 (suppl 2) : S4-S12.*
- 51) WHO : *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders, Geneva, WHO 1992.*
- 52) Zhang MY, Katzamn R, Salmon D, et al. : *The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: Impact of age, gender, and education. Ann. Neurol. 1990; 27: 428-437.*