

일개 농촌지역 노인의 아포지단백 E 다형성과 인지기능 변화

김상규, 황태윤¹⁾, 이경수¹⁾, 강복수¹⁾, 조희순²⁾, 배영경³⁾

동국대학교 의과대학 예방의학교실, 영남대학교 의과대학 예방의학교실¹⁾, 진단검사의학교실²⁾, 병리학교실³⁾

Apolipoprotein E Polymorphism and Cognitive Function Change of the Elderly in a Rural Area, Korea

Sang-Kyu Kim, Tae-Yoon Hwang¹⁾, Kyeong-Soo Lee¹⁾, Pock-Soo Kang¹⁾, Hee-Soon Cho²⁾, Young-Kyung Bae³⁾

Department of Preventive Medicine, Dongguk University, College of Medicine, Department of Preventive Medicine and Public Health¹⁾, Department of Laboratory Medicine²⁾, Department of Pathology³⁾ Yeungnam University, College of Medicine

Objectives : The aim of this study is to examine the cognitive function change related to aging, the incidence of cognitive impairment, and the association between apolipoprotein E polymorphism and cognitive impairment through a follow-up of the elderly with normal cognitive ability at baseline.

Methods : Two hundred and fifteen subjects aged 65 and over were surveyed in February, 1998 (baseline survey), and their cognitive function was assessed again in 2003 (1st follow-up) and the once again in 2006 (2nd follow-up). Ninety one subjects completed all surveys up through the 2nd follow-up and their cognitive function scores using MMSE-K (Korean Version of the Mini-Mental State Examination) and the distribution of apolipoprotein E allele were analyzed.

Results : The cognitive function scores decreased with aging and the difference between baseline and the 2nd follow-up scores of the study increased with the age group.

The incidence rate of cognitive impairment through an 8-year follow-up was 38.5% and higher in older age groups. Age was the only significant factor for incidence of cognitive impairment, but there was no significant association between apolipoprotein E genotype and incidence of cognitive impairment.

Conclusions : The cognition of the elderly decreased with aging and the association of apolipoprotein E genotype with incidence of cognitive impairment was not significant in this study. To confirm the association between apolipoprotein E polymorphism and incidence of cognitive impairment further studies will be needed.

J Prev Med Public Health 2009;42(4):261-266

Key words : Apolipoprotein E, Polymorphism, Aging, Cognition

서론

치매는 노년기에서 발생하는 대표적인 장애로서 노인인구가 증가하면서 그 비중이 증가하고 있으며 노인 보건복지에서 중요한 문제로 인식되고 있다 [1].

전 세계적으로 치매의 유병률은 조사 시점, 조사 방법, 그리고 조사 대상의 연령에 따라 다양한데, 65세 이상에서는 2.2-8.4%, 75세 이상에서는 10.5-16.0%, 그리고 85세 이상에서는 15.2-38.9%로 알려져 있다 [1]. 우리나라의 치매 유병률은 약 7.4-15.5%인 것으로 추정되고 있으며 [2-5], 연령이 증

가할수록 발생률이 급격히 증가하고 [4], 유병률도 함께 증가하여 80세 이상에서는 34.1%로 보고되기도 하였다 [3].

치매의 효과적인 관리를 위해서 임상적인 진단 및 치료와 함께 지역사회 차원에서 선별검사 혹은 전체적인 규모를 파악하기 위한 노력의 필요성이 제기되어 왔는데, 지역사회를 중심으로 치매환자 조기 발견을 통한 관리 방안 [3]과 인지 기능 평가를 중심으로 치매 발생을 예측하고 발견하기 위한 방안 [6]이 논의되어 왔다. Park [7]은 치매의 조기 진단을 위한 방안들 중 하나로 지역사회 노인들을 대상으

로 간단한 평가 도구를 사용하여 인지 기능을 평가하는 방안을 제안을 하였으며, 지역사회 보건사업의 차원에서 치매 관리에는 치매의 발생과 관련된 인지 기능 장애 등의 분포 양상 및 규모를 파악하는 것이 중요한 접근 방법이 될 수 있을 것이다. 우리나라에서도 지역사회 노인들 대상으로 치매 및 인지 기능 장애의 규모를 파악하기 위한 연구들 [2-5]과 노인 코호트의 추적 조사를 통한 치매의 발생 및 인지 기능의 변화 양상을 파악하기 위한 연구들 [4,8,9]이 수행되었다.

치매의 발생과 관련하여 당뇨병, 심뇌혈관질환, 동맥경화증, 고혈압, 고지혈증 등

접수: 2008년 12월 1일, 채택: 2009년 5월 21일

이 논문은 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (E0006 2).

책임저자: 황태윤 (대구광역시 남구 대동동 317-1번지, 전화: 053-620-4374, 팩스: 053-653-2061, E-mail: luke@ynu.ac.kr)

치매의 발생 위험도 증가에 관련되어 있는 위험 요인들[10-12]에 아포지단백 E 유전자 다형성이 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며 [13,14], 아포지단백 E 다형성은 또한 인지기능 장애와 직접적인 관련성이 있거나 예측인자인 것으로 보고되고 있다[15,16].

아포지단백 E 다형성과 치매 혹은 인지 기능 장애에 관하여 우리나라에서 실시된 대부분의 기존 연구들은 치매 환자들을 대상으로 아포지단백 E 다형성과 치매의 발생 혹은 감별 진단 등에 초점을 맞춘 것이었고[17-19], 인지기능 장애와의 직접적 관련성에 대하여는 일부 연구 [20,21]에서 주제로 다루고 있다.

따라서 노인들에서 인지기능 장애와의 관련성이 알려진 아포지단백 E 다형성과 치매로 발전할 가능성이 있는 인지기능 장애의 발생 정도와의 관련성을 파악하는 것이 지역사회 치매 선별검사 및 관리의 측면에서 대책을 수립하는데 유용한 자료로 활용될 수 있을 것으로 판단되며, 인지 기능이 정상인 노인 코호트를 추적 관찰하여 연령 증가에 따른 인지기능의 변화 정도와 인지기능 장애 발생 정도를 파악하고, 아포지단백 E 다형성과 인지기능 변화와의 관련성을 파악하고자 이 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상자

이 연구는 Kim 등 [8]이 수행한 ‘추적 관찰을 통한 일개 농촌 노인의 인지기능 변화와 관련 요인’ 연구의 대상자 136명 중 추적 조사가 가능하였던 91명을 연구 대상으로 하였다. Kim 등 [8]은 1998년 2월부터 4월까지 경상북도 경주시 소재 1개 보건진료소 관할지역의 주민등록상 65세 이상 전체 노인 265명 중 비거주자이거나 비협조적인 노인 50명을 제외한 215명을 대상으로 인지기능 검사 및 관련 요인을 조사하였고, 인지기능이 정상인 176명의 노인 중 사망 32명, 이사 8명을 제외한 136명을 대상으로 2003년 2월부터 4월까지 동일 검사자를 통하여 추적조사를 실시하였다. 이 연구에서는 추적 조사 연구대상 136명 중

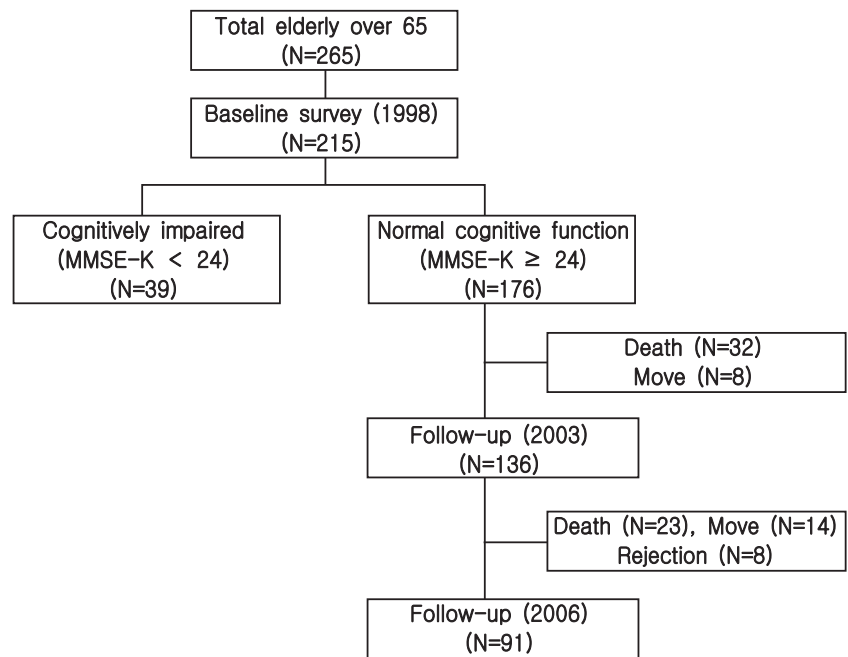


Figure 1. Flow of the study. MMSE-K stands for Korean version of mini-mental state examination. The dotted line indicates the previous study.

사망 23명, 이사 14명, 조사 참여거부 8명 등을 제외한 91명을 대상으로 보건진료원 1인이 2006년 2월에 아포지단백 E 다형성 분석을 위한 채혈과 대면 설문조사를 실시하였다. 추적조사에 참가한 91명의 연구 대상자들은 조사 참여에 사전 동의를 하였고 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 따른 표준 유전자검사 동의서에 서명을 하였으며, 이 연구는 동국대학교 경주병원 임상시험심의위원회의 승인을 얻었다. 이 논문에서는 1998년, 2003년, 그리고 2006년에 각각 실시된 조사를 기초 조사, 일차 추적조사, 그리고 이차 추적조사로 지칭하여 본문 내용을 기술하였다(Figure 1).

2. 연구 내용

연구 대상자들의 성, 연령, 교육수준은 Kim 등 [8]이 기존에 수행한 조사 내용을 참고하였다. 연령은 기초 조사 시점을 기준으로 연구 결과를 제시하였고, 교육수준은 문맹군, 문자 해독 가능 무학군, 1년 이상 교육을 받은 군 등으로 분류하였다.

해당 지역의 보건진료원 1인이 사전 교육을 통하여 조사 내용을 숙지한 후 Korean version of the mini-mental state examination (MMSE-K)를 사용하여 면접조사를 통하여 인지기능을 조사하였다.

MMSE-K는 기존 기초 조사와 일차 추적조사에서도 동일하게 사용된 조사 도구였으며, 24점 이상을 정상, 23-20점을 경증 인지 기능 장애, 19점 이하를 중증 인지 기능 장애로 구분하였고 무학은 점수보정을 하였다 [22].

아포지단백 E 다형성 검사는 조사 대상자의 말초혈액을 EDTA 용기에 채혈한 후 Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, Madison, WI, USA)를 이용하여 유전체 디옥시리보핵산 (genomic DNA)을 분리하였다. 아포지단백 E 유전자형의 분석을 위하여 INNO-LiPA Apo E 키트 (Innogenetics, Gent, Belgium)를 사용하였으며 검사과정은 제조사의 검사지침서에 따라 수행하였다. 요약하면 혈액으로부터 추출한 유전체 디옥시리보핵산 (genomic DNA)을 5' 말단에 biotin이 부착된 시발체를 이용하여 증폭시킨 후 전기 영동하여 228 base pair 크기의 증폭산물을 확인하였다. 증폭된 DNA는 실온에서 5분간 변형시킨 후 서열특이 올리고 핵산염 탐식자 (sequence specific oligonucleotide probe)가 고정되어 있는 니트로 셀룰로즈 띠에 담가 45°C에서 30분간 보합반응 시킨 후 세척하여 발색된 띠의 위치를 육안 판독하였다 [23].

수집된 자료는 SPSS ver. 14.0을 이용하여 정리·분석하였다. MMSE-K 조사 시점을

기준으로 시간경과에 따른 인지기능 점수의 변화를 반복 측정 분석법의 Greenhouse-Geisser와 Huynh-Feldt를 이용하여 비교하였고, 연구 대상자들의 일반적 특성과 아포지단백 E 유전자형에 따른 인지기능장애 발생 여부를 파악하였으며, 인지기능장애 발생 여부에 대하여 성별, 연령, 교육 수준, 그리고 아포지단백 E 대립유전자를 독립변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 로지스틱 회귀분석에 사용된 독립변수 중 성별은 남성을 기준으로 하였고, 연령은 65-69세를 기준으로 70-74세와 75세 이상을 비교하였으며, 교육 수준은 무학을 기준으로 문자 해독 가능 무학과 1년 이상 학교교육 받은 군을 비교하였으며, 아포지단백 E 대립유전자는 E3(E3/E3)를 기준으로 E2(E2/E2, E2/E3)와 E4(E2/E4, E3/E4)를 비교하였다.

결 과

추적조사가 완료된 대상자는 남자 35명(38.5%), 여자 56명(61.5%)이었고, 연령은 기초 조사 시점을 기준으로 65-69세 41명(45.1%), 70-74세 30명(33.0%), 75세 이상 20명(22.0%)이었다. 교육 수준은 문자 해독이 가능한 무학이 49명(53.8%)으로 가장 많았고, 1년 이상 학교교육을 받은 대상자는 27명(29.7%)이었다. 조사 시점에 따른 인지기능 점수는 기초조사 27.4점, 일차 추적조사 26.4점, 그리고 이차 추적조사 23.9점이었으며 (p<0.01), 성별과 교육 수준에 따른 인지기능 점수의 변화는 통계학적으로 차이가 없었으나 연령에 따라서는 고연령군에서 인지기능 점수가 더 큰 폭으로 감소하였다 (p<0.01)(Table 1).

2006년 기준으로 인지기능 장애가 발생한 대상자는 35명(38.5%)이었고, 성별에 따른 발생률 차이는 없었다. 연령에 따라서는 75세 이상 75.0%, 70-74세 46.7%, 65-69세 14.6%로 고연령군에서 인지기능 장애 발생률이 높았고 (p<0.01), 65-69세 군을 기준으로 하였을 때 70-74세 군과 75세 이상 군의 인지기능 장애 발생의 상대위험도는 각각 3.2 (95% CI=1.39-7.33)와 5.1 (95% CI=2.34-11.20)이었다. 교육 수준에 따라서 문맹, 문자 해독 가능 무학군, 그리

Table 1. General characteristics and MMSE-K scores of the subjects

| General characteristics | Subjects no.(%) | MMSE-K score | | |
|-------------------------|-----------------|----------------|---------------------|---------------------|
| | | Baseline ('98) | 1st follow-up ('03) | 2nd follow-up ('06) |
| Gender | | | | |
| Male | 35 (38.5) | 27.8±1.5 | 27.3±2.4 | 24.6±4.6 |
| Female | 56 (61.5) | 27.1±1.6 | 25.9±2.6 | 23.5±3.8 |
| Age (as of '98)* | | | | |
| 65 - 69 | 41 (45.1) | 27.6±1.5 | 26.9±2.0 | 25.7±2.4 |
| 70 - 74 | 30 (33.0) | 27.6±1.5 | 26.6±2.6 | 24.0±2.8 |
| 75 ≤ | 20 (22.0) | 26.8±1.7 | 25.2±3.3 | 20.2±5.9 |
| Educational level | | | | |
| Illiteracy | 15 (16.5) | 25.7±1.4 | 24.1±2.4 | 21.6±5.2 |
| Literacy (no education) | 49 (53.8) | 27.7±1.4 | 26.5±2.2 | 23.7±4.0 |
| 1 year and above | 27 (29.7) | 27.8±1.4 | 27.5±2.5 | 25.6±2.9 |
| Total† | 91 (100.0) | 27.4±1.6 | 26.4±2.6 | 23.9±4.1 |

Values are mean ±SD. MMSE-K stands for Korean version of the mini-mental state examination.

*p<0.01 by repeated measurement analysis

Table 2. Incidence of the cognitively impaired† according to general characteristics

| General characteristics | Subjects no.(%) | Cognitively impaired no.(%) | RR (95% CI) |
|-------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------|
| Gender | | | |
| Male | 35 | 11 (31.4) | |
| Female | 56 | 24 (42.9) | 1.364 (0.767-2.424) |
| Age (as of '98)* | | | |
| 65 - 69 | 41 | 6 (14.6) | |
| 70 - 74 | 30 | 14 (46.7) | 3.189 (1.387-7.331) |
| 75 ≤ | 20 | 15 (75.0) | 5.125 (2.346-11.196) |
| Educational level † | | | |
| Illiteracy | 15 | 9 (60.0) | |
| Literacy (no education) | 49 | 21 (42.9) | 0.714 (0.423-1.207) |
| 1 year and above | 27 | 5 (18.5) | 0.309 (0.126-0.754) |
| Total | 91 | 35 (38.5) | |

It was based on the scores of Korean version of mini-mental state examination surveyed in 2006, 24 and over: normal cognition, 23-20: mild cognitive impairment, 19 and under: severe cognitive impairment.

*p<0.01 by χ^2 for trend test, †p<0.05 by χ^2 for trend test

RR: relative risk, CI: confidence interval

Table 3. Distribution of the subjects by cognitive function according to apolipoprotein E genotype

| Genotype | Subjects | Cognitively normal | Cognitively Impaired† | | |
|----------|------------|--------------------|-----------------------|-----------|-----------|
| | | | Mild | Severe | Total |
| E2/E2 | 1 (1.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (100.0) | 1 (100.0) |
| E2/E3 | 13 (14.3) | 7 (53.8) | 5 (38.5) | 1 (7.7) | 6 (46.2) |
| E3/E3 | 62 (68.1) | 42 (67.7) | 16 (25.8) | 4 (6.5) | 20 (32.3) |
| E2/E4 | 3 (3.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 2 (66.7) |
| E3/E4 | 12 (13.2) | 6 (50.0) | 5 (41.7) | 1 (8.3) | 6 (50.0) |
| Total | 91 (100.0) | 56 (61.5) | 27 (29.7) | 8 (8.8) | 35 (38.5) |

It was based on the scores of Korean version of mini-mental state examination surveyed in 2006, 24 and over: normal cognition, 23-20: mild cognitive impairment, 19 and under: severe cognitive impairment.

고 1년 이상 교육군의 인지장애 발생률은 각각 60.0%, 42.9%, 18.5%로 통계적으로 유의한 차이가 있었고 (p<0.05), 문맹군에 비하여 1년 이상 교육군의 인지기능 장애 발생의 상대위험도는 0.3 (95% CI=0.13-0.75)이었다 (Table 2).

인지기능 장애가 있는 35명(38.5%) 중 경증 장애는 27명(29.7%), 중증 장애는 8명(8.8%)이었다. 연구대상자들의 아포지단백 E 유전자형은 E3/E3형이 68.1%로 가장

많았고, E2/E3형 14.3%, E3/E4형 13.2%의 순이었다. 인지기능 장애가 있는 대상자는 E2/E4형, E3/E4형, 그리고 E2/E3형이 각각 66.7%, 50.0%, 그리고 46.2%이었다 (Table 3).

아포지단백 E대립유전자 발현 비율은 E2 9.9%, E3 81.9%, E4 8.2%이었고, 대립유전자에 따른 인지기능 장애를 가진 대상자는 E2가 발현된 경우 55.6%, E3가 발현된 경우 34.9%, E4가 발현된 경우 53.3%이

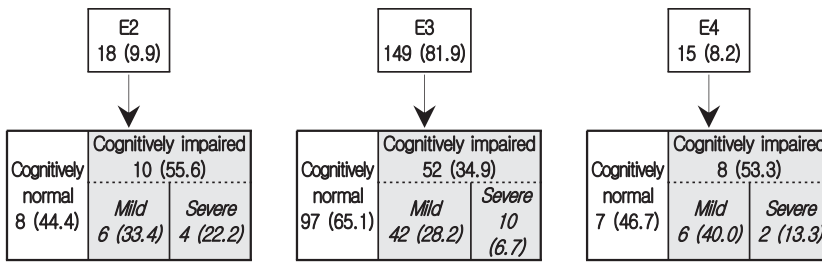


Figure 2. Distribution of the subjects according to apolipoprotein E allele. Values are number and percentage of the subjects.

었다(Figure 2).

인지기능 장애 발생에 대한 로지스틱 회귀분석결과 남자에서, 교육 수준이 낮을수록, 아포지단백 E2, E4가 발현되는 경우 인지기능 장애가 발생할 가능성이 높은 것으로 나타났지만 통계적으로 유의하지는 않았고, 연령만이 인지기능 장애 발생에 통계적으로 유의한 독립변수였다(Table 4).

고 [27], 노인 사망의 예측인자로서 의미가 있다고 보고되었다 [28]. 우리나라에서도 인지기능 장애의 관리를 위한 여러 정책과 방안들이 제시되고 있으나 아직까지 정확한 역학적 방법에 기초한 구체적인 조기진단 방법과 발생 예측을 통한 효과적인 관리 방안은 마련되어 있지 않은 실정이다. Chan 등 [29]은 대부분의 치매 기

Table 4. Result of logistic regression analysis on incidence of cognitive impairment

| | OR (95% CI) | p-value |
|-------------------------------------|-----------------------|---------|
| Gender (ref. male) | | |
| Female | 0.790 (0.150-4.150) | 0.7808 |
| Age (ref. 65-69) | | |
| 70 - 74 | 6.206 (1.736-22.181) | 0.0050 |
| 75 ≤ | 15.517 (3.688-65.280) | 0.0002 |
| Educational level (ref. Illiteracy) | | |
| Literacy (no education) | 0.530 (0.130-2.164) | 0.3765 |
| 1 yr and above | 0.133 (0.015-1.210) | 0.0733 |
| Apo E Type (ref. E3) | | |
| E2 | 2.873 (0.654-12.618) | 0.1621 |
| E4 | 2.670 (0.685-10.402) | 0.1570 |

OR: odds ratio, CI: confidence interval

고찰

치매는 만성퇴행성 질환 중 대표적인 노인성 질환으로 유병률이 65세가 지나면서 5.1년 간격으로 2배씩 증가한다고 보고되었고 [24], Kim 등 [4]은 2001년을 기준으로 우리나라 치매 연간 발병률이 1.93%로 매년 약 68,000여 명의 노인들이 새로 치매에 이환 되는 것으로 추정하였으며, 치매 환자의 전체적인 추계는 2010년에 약 45만 명, 2020년에는 약 73만 명에 이를 것으로 전망된다 [25].

치매는 그 자체가 질환을 의미하는 것은 아니며, 다발성 인지기능 장애와 일상 생활능력 장애의 결합으로 정의될 수 있는데 [26], 인지기능 장애는 노인들에 있어서 신체기능 장애와 관련되어 진행될 수 있

준에 부합하는 지역사회 노인들이 임상적으로 치매로 진단받지 않고 있다고 하였는데, 이 결과는 지역사회 노인들을 대상으로 인지기능 평가 등을 통하여 지역사회 치매 조기 발견 및 관리 방안이 마련될 필요가 있음을 제시하는 것이라고 할 수 있다.

연구 대상자의 MMSE-K 인지기능 평균 점수는 98년 27.4점, 2003년 26.4점, 2006년 23.9점으로 8년간 3.5점 감소하였다. Park 등 [30]은 65세 이상 노인들의 MMSE-K 인지기능 점수가 6년 간 총 1.5점 감소한 것으로 보고하였고, 노인들에서 장기간의 인지기능 감퇴가 미미한 것으로 판단하였는데 이 연구의 결과와는 조사 도구를 제외하면 연구 대상, 추적 기간, 면담 조사요원 등의 차이로 인지기능 점수 값의 감소

정도에 대한 직접적인 비교는 곤란하다. 그리고 인지기능 점수의 변화는 고 연령군에서의 감소폭이 상대적으로 더 컸는데, 인지기능 감퇴속도가 연령 증가에 따라 급격해 지고 [9], 연령 증가에 따라 MMSE-K 점수의 변화량이 큰 것으로 관찰된 연구 [31] 결과들과 일치하는 소견이었다. So 등 [32]은 여자의 MMSE-K 점수가 남자에 비하여 낮았던 결과가 교육 수준과 연령에 의한 영향으로 판단하였는데, 이 연구에서 성별과 교육수준에 따른 MMSE-K 점수 변화는 차이는 없었고 연령에 따라서만 인지기능 점수의 변화에 차이가 있었다.

인지기능 장애를 예측하는데 있어 MMSE는 시간경과에 따른 인지기능 장애의 변화를 추적하는데 유용하게 사용될 수 있는 것으로 알려져 있으며 [33], 지역사회에서 치매의 진단을 배제하는데 중등도의 정확도를 가지고 있고 [34], MMSE 점수의 감소가 급성 질환이 없는 노인들에 있어서 건강상태와 인지기능의 중요한변화를 의미할 수 있다고 [35] 보고되었다. Kim 등 [2]의 연구에서도 인지기능 장애를 선별하기 위한 도구로 MMSE-K가 사용되었다.

2006년 현재 인지기능에 장애가 있는 연구대상자의 비율은 38.5%이었고, 이 중 경증장애는 29.7%, 중증 장애는 8.8%이었다. 이 연구의 대상자들을 포함하여 전체 136명의 노인을 대상으로 2003년에 수행된 연구 결과에서 인지기능 장애가 있는 대상자비율은 18.4%이었고, 경증 및 중증 장애는 각각 12.5%와 5.9%이었는데 [8], 이 연구의 결과와 비교하면 시간 경과와 함께 인지 기능이 저하된 노인의 비율이 증가하였다는 점을 파악할 수 있다. 또한 연령군에 따라 인지장애 발생률이 통계적으로 유의하게 차이가 있었고, 인지기능 장애의 상대위험도가 고 연령군에서 높았던 결과는 앞에서 논의된 인지기능 점수의 변화에 대한 분석 결과와 기존의 연구들의 결과 [9,31]와 일치하는 소견이었으며, 교육 수준에 따라서도 인지장애 발생률이 유의한 차이가 있었다.

아포지단백 E는 299 아미노산으로 이루어져 있으며, 유전자는 19번 염색체 장완에 위치한다. 제 112번째 및 158번째 아미노산의 차이에 따라 3가지 대립유전자 E2,

E3, E4가 존재하고, 이러한 3가지 대립유전자의 조합에 의해 6가지의 다른 유전자형으로 다형성이 이루어져 있다 [36]. 이중 아포지단백 E3/E3 유전자형이 가장 흔하고 모든 아포지단백 E 관련 기능의 기준치로 받아들여지고 있다. 아포지단백 E는 혈중 지질단백과 콜레스테롤의 대사에 매우 중요한 역할을 하며, 총콜레스테롤과 저밀도지질단백 혈중 농도의 개인 차이를 유발하는 것으로 알려져 있다 [37].

연구 대상자들의 아포지단백 E 유전자형은 E3/E3형이 68.1%로 가장 많았고, E3/E2형이 14.3%, E4/E3형이 13.2%이었으며, 대립유전자 발현 비율은 E2 9.9%, E3 81.9%, E4 8.2%이었다.

통상 정상 서양인의 경우 대립유전자 발현 비율은 E2 7%, E3 82%, E4 11% 정도인 것으로 알려져 있고, 한국과 일본인 등 동양인은 E2가 서양인에 비하여 낮은 것으로 알려져 있으나 이 연구에서는 E2가 오히려 E4에 비하여 발현 비율이 높았는데, Kim 등 [14]은 한국 정상인의 아포지단백 E 대립유전자 발현 비율은 E2 4.8%, E3 84.9%, E4 10.3% 정도라고 보고하였다.

인지기능 저하와 관련된 기존 연구들 [15,16]에서 그 관련성을 인정받고 있는 아포지단백 E 대립유전자형은 E4이며, Jonker 등 [15]이 아포지단백 E4가 임상적 치매 증상이 발현되기 전 지역사회 주민들의 인지기능 저하와 관련이 있었다고 보고한 결과는 지역사회 노인들에서 아포지단백 E4의 분포 규모를 확인하는 것이 인지기능 저하의 조기 발견 및 대책 수립에 도움이 될 수 있다는 점을 제시하는 것이라 할 수 있다.

반면 Kim 등 [20]은 한국인에서 아포지단백 E4가 인지기능 저하와 관련이 없는 것으로 보고하였다. 이 연구에서는 대립유전자 별 인지기능 장애를 가진 대상자는 E3에 비하여 E2와 E4를 가진 경우 상대적으로 인지기능 장애의 발생률 자체는 높은 것으로 나타났지만, 인지기능 장애 발생에 대한 로지스틱 회귀분석 결과에서는 대립유전자의 발현이 인지기능 장애의 위험도를 높이는 통계적으로 유의한 결과가 도출되지는 않았다. 이 결과는 Kim 등

[20]의 연구 결과와 일치하는 소견이라고 볼 수도 있으나 Kim 등 [21]의 연구에서는 뇌 용적이 작은 경우 한국인에서 아포지단백 E4의 존재가 인지기능에 영향을 미칠 수 있다고 하였다. 한편, 이와 같이 아포지단백 E와 인지기능 저하의 관련성이 없는 것으로 나타난 결과에 대하여 Konauer 등 [38]은 생존 바이어스에 의한 가능성을 설명하고 있다. 인지기능 장애의 가능성이 높은 유전자형에 속하는 사람들이 이미 인지기능 저하가 발생하여 연구 대상에서 제외됨으로써 연구에 잔류한 대상자들에게서 아포지단백 대립유전자의 발현이 예방적으로 작용하는 것으로 보이거나 관련성이 없는 것으로 나타날 수 있다는 점이다.

아포지단백 E2는 인지기능 장애와의 관련성이 명확하게 알려져 있지 않지만, 이 연구에서 아포지단백 E2가 존재하는 경우에도 인지기능 장애의 발생 비율이 높았던 것은 앞에서 언급한 생존 바이어스에 의한 결과일 것으로 추정된다. 앞으로 당뇨, 뇌혈관질환, 동맥경화증, 고지혈증, 고혈압 등의 발생과 연관된 인지기능 장애의 발생을 고려한 추가적인 연구가 필요하다고 할 수 있다.

이 연구의 일부 제한점으로는 선행 조사와 이번 조사에서 연구 대상자들의 인지기능을 평가한 조사원이 다르다는 점인데, 인지기능 조사가 구조화되어 있고 조사 내용에 대하여 충분한 사전 교육을 실시하였지만 조사 간 변이에 의한 인지기능 점수 측정에 차이는 있을 수 있다.

또한 추적조사 과정에서 중도에 탈락하였거나 조사 참여를 거부한 대상자들의 아포지단백 유전자형 및 대립유전자의 구성 비율을 알 수 없기 때문에 우리나라 일부 노인들의 아포지단백의 유전자형 및 대립유전자의 구성 비율을 제시하는 것은 어렵다. 이 점이 우리나라 정상인의 아포지단백 E 대립유전자의 발현 비율과 이 조사의 결과가 다소 상이하게 제시된 이유 중 하나일 것으로 추정된다.

그리고 추적 조사 과정에서 많은 수의 대상자들이 탈락하여 연구 대상자의 수가 부족한 점으로 인해 분석 결과를 일반화

하는데 어려움이 있으며, 이와 관련하여 이전 연구 [8]의 대상자들 중 치매 혹은 이와 관련된 질환을 이유로 이번 연구에 참여하지 않은 대상자들의 상대적 비율이 높을 경우 이 연구에서의 인지기능 장애 노인의 비율은 과소 추정되었을 수 있다는 점도 고려되어야 한다. Kim 등 [4]의 연구에서는 추적조사의 비응답자가 응답자에 비해 연령이 더 높고, 인지장애가 더 심하였고, Kim 등 [2]의 연구에서도 치매의 가능성이 높은 연령군에서 비응답률이 높을 경우 유병률이 과소평가될 가능성이 높으며, 응답률이 유병률에 미치는 영향에 대한 평가도 함께 고려할 것을 제안하였다. Miyamoto 등 [39]도 치매의 조기 발견을 위한 방안을 마련하는데 있어 지연 응답자 혹은 비응답자에 대한 대처방안 마련이 필요하다고 하였다.

이 연구의 의의로는 인지 기능이 정상인 노인들을 대상으로 추적조사를 실시하여 아포지단백 E의 다형성과 인지기능 장애의 발생을 조사하였다는 점이며, 연구 결과는 시간 경과에 따라 인지기능 평균 점수가 감소하였고, 고 연령군에서 인지기능 점수 감소의 폭과 인지기능 장애 발생률이 증가하였으며, 아포지단백 E 다형성에 따른 인지장애 발생은 유의한 관련성이 확인되지 않았다.

조기 진단이 인지기능 장애 환자의 치료적 측면에서 편익을 주기 때문에 인지기능 장애 선별검사가 필요하다는 점 [40]을 고려할 때 지역사회 인지기능 저하 노인들의 기능회복을 도모하는 보건사업의 기획 및 수행에 있어 지역사회 전반의 인지기능 장애 규모와 아포지단백 E 다형성 등을 포함한 분포의 특성을 파악하는 추가적인 연구들이 필요하다고 할 수 있다.

참고문헌

1. Korean Association of Geriatric Psychiatry. *Geriatric Psychiatry*. Seoul: Jungang Moonhwa Co.; 2004. p. 10-14. (Korean)
2. Kim JS, Lee SI, Jeong IS, Chung YI, Hwang IK, Yih BS, et al. Prevalence rate of cognitive impairment and dementia among the elderly in Busan. *Korean J Prev Med* 2003; 36(1): 63-71. (Korean)

3. Shin HY, Chung EK, Rhee JA, Yoon JS, Kim JM. Prevalence and related factors of dementia in an urban elderly population using a new screening method. *J Prev Med Public Health* 2005; 38(3): 351-358. (Korean)
4. Kim JK, Kim SU, Hahm BJ, Lee JY, Cho MJ. Three and half year follow-up study on a rural elderly cohort: Prevalence, incidences, and service utilization of dementia and depressive disorders. *J Korean Geriatr Psychiatry* 2002; 6(2): 88-96. (Korean)
5. Park JH. Epidemiology of dementia in elderly people in Jookjang-Myun, Pohang, Kyungpook province: 1990-1999. *J Korean Geriatr Psychiatry* 2000; 4(1): 50-57. (Korean)
6. Johansson B, Zarit SH. Early cognitive markers of the incidence of dementia and mortality: A longitudinal population-based study of the oldest old. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12(1): 53-59.
7. Park JH. Early diagnosis of dementia. *J Korean Acad Fam Med* 2004; 25(9): 653-660. (Korean)
8. Kim SK, Kang PS, Hwang TY, Sakong J, Lee KS. Change of cognitive function and associated factors among the rural elderly: A 5-year follow-up study. *J Prev Med Public Health* 2007; 40(2): 162-168. (Korean)
9. Park JH. Two consecutive 6-year follow-ups of the MMSEK in the rural elderly. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005; 44(5): 612-618. (Korean)
10. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 1999; 16(2): 93-112.
11. van Oijen M, de Jong FJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol* 2007; 61(5): 403-410.
12. Stella F, Banzato CE, Gasparetto Se EV, Scudeler JL, Pacheco JL, Kajita RT. Risk factors for vascular dementia in elderly psychiatric outpatients with preserved cognitive functions. *J Neurol Sci* 2007; 257(1-2): 247-249.
13. Horejsi B, Ceska R. Apolipoproteins and atherosclerosis. Apolipoprotein E and apolipoprotein(a) as candidate genes of premature development of atherosclerosis. *Physiol Res* 2000; 49 Suppl 1: S63-69.
14. Kim YS, Paeng JR, Woo JT, Kim SW, Yang IM, Kim JW, et al. Apolipoprotein E genotypes of normal and hyperlipidemic subjects. *J Korean Med Sci* 1993; 8(4): 262-266. (Korean)
15. Jonker C, Schmand B, Lindeboom J, Havekes LM, Launer LJ. Association between apolipoprotein E epsilon4 and the rate of cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with and without dementia. *Arch Neurol* 1998; 55(8): 1065-1069.
16. Yip AG, Brayne C, Easton D, Rubinsztein DC. Apolipoprotein E4 is only a weak predictor of dementia and cognitive decline in the general population. *J Med Genet* 2002; 39(9): 639-643.
17. Kim SH, Han SY, Choi YS, Lee KS. Apolipoprotein E gene and alpha 1-antichymotrypsin gene in brain of sporadic Alzheimer's disease. *J Korean Neurol Assoc* 2002; 20(6): 641-651. (Korean)
18. Kang HU, Park MY. Apolipoprotein E4 allele frequency in Korean patients with vascular dementia. *J Korean Dement Assoc* 2002; 1(1): 34-38. (Korean)
19. Son EJ, Kim JM, Kim YS, Kim BC, Kim MK, Cho KH. Relationships of apolipoprotein E genotypes with vascular risk factors in patients with Alzheimer's disease. *J Korean Neurol Assoc* 2003; 21(1): 41-45. (Korean)
20. Kim KW, Youn JC, Jhoo JH, Lee DY, Lee KU, Lee JH, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with the cognitive impairment in community-dwelling normal elderly individuals. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17(7): 635-640.
21. Kim KR, Lee KS, Kim EA, Cheong HK, Oh BH, Hong CH. The effect of the Apo E genotype on the association between head circumference and cognition. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16(10): 819-825.
22. Park JH, Kwon YC. Standardization of Korean version of the Mini-Mental State Examination (MMSE-K) for use in the elderly: Part II. diagnostic validity. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989; 28(3): 508-513. (Korean)
23. Park YM, Jeon YM, Kwon GC, Koo SH, Park JW. Analysis of apolipoprotein E genotypes in several demetial disease. *Korean J Clin Pathol* 1999; 19(6): 642-646. (Korean)
24. Jorm A, Korten A, Henderson A. The Prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76(5): 465-479.
25. Suh GH. Dementia in Korea: Trend and projection. *J Korean Geriatr Psychiatry* 2002; 6(2): 79-87. (Korean)
26. Lee JH. Cause, evaluation and treatment of dementia-for primary care physician. *J Korean Acad Fam Med* 2001; 22(5): 619-628. (Korean)
27. Auyeung TW, Kwok T, Lee J, Leung PC, Leung J, Woo J. Functional decline in cognitive impairment—the relationship between physical and cognitive function. *Neuroepidemiology* 2008; 31(3): 167-173.
28. Lavery LL, Dodge HH, Snitz B, Ganguli M. Cognitive decline and mortality in a community-based cohort: The Monongahela Valley Independent Elders Survey. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(1): 94-100.
29. Chan DC, Kasper JD, Black BS, Rabins PV. Clinical diagnosis of dementia, not behavioral and psychologic symptoms, is associated with psychotropic drug use in community-dwelling elders classified as having dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; 20(2): 100-106.
30. Park JH, Lee YH, Kim HC. A 6-year follow-up of cognitive function in a rural elderly population. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999; 38(1): 181-189. (Korean)
31. Sim HS, Kim SM, Cho KH, Hong MH, Chang JA, Park YK. One year follow up study of the MMSE-K in the elderly. *J Korean Geriatr Soc* 1999; 3(2): 37-45. (Korean)
32. So HY, Ju KO, Jung MH, Kim HY. Cognitive function of the urban elderly. *Korean J Rehabil Nurs* 2004; 7(2): 179-187. (Korean)
33. Han L, Cole M, Bellavance F, McCusker J, Primeau F. Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the mini-mental state examination: A meta-analysis. *Int Psychogeriatr* 2000; 12(2): 231-247.
34. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2009; 43(4): 411-431.
35. Eslinger PJ, Swan GE, Carmelli D. Changes in Mini-Mental State Exam in community-dwelling older persons over 6 years: Relationship to health and neuropsychological measures. *Neuroepidemiology* 2003; 22(1): 23-30.
36. Paik Y, Chang D, Reardon C, Davies G, Mahley R, Taylor J. Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82(10): 3445-3449.
37. Kamboh M, Aston C, Ferrell R, Hamman R. Impact of apolipoprotein E polymorphism in determining interindividual variation in total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in Hispanics and non-Hispanic whites. *Atherosclerosis* 1993; 98(2): 201-211.
38. Kozauer NA, Mielke MM, Chan GK, Rebok GW, Lyketsos CG. Apolipoprotein E genotype and lifetime cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 2008; 20(1): 109-123.
39. Miyamoto M, Kodama C, Kinoshita T, Yamashita F, Hidaka S, Mizukami K, et al. Dementia and mild cognitive impairment among non-responders to a community survey. *J Clin Neurosci* 2009; 16(2): 270-276.
40. Christensen MD, White HK. Dementia assessment and management. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8(3 Suppl 2): e89-98.