

# 일 지역 알츠하이머병 노인에서 Apolipoprotein E ε4와 인지변화의 연관에 대한 전향적 연구

건국대학교 의학전문대학원 정신건강의학과

강민성 · 문석우

## A Prospective Study on an Association between Apolipoprotein E ε4 and Cognitive Change in Community-Dwelling Elders with Alzheimer's Disease

Min Sung Kang, MD, Seok Woo Moon, MD

Department of Psychiatry, Konkuk University School of Medicine, Chungju, Korea

**Objectives :** The aim of this study was to examine the prospective impact of the apolipoprotein E (APOE) ε4 on cognitive performance in the community-dwelling elderly individuals with Alzheimer's disease (AD).

**Methods :** The total number of subjects was 30 (12 men and 18 women) who were diagnosed with AD from a Korean project of "Early Detection of Dementia". People aged 65–85 years were included in the analysis. The eight neuropsychological domains from the Korean version of Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease (CERAD-K) were conducted to test subjects. They have been followed at 24-month intervals with the same assessments at each interval. Their cognitive performance at 2 year intervals was compared by the occurrence of the APOE ε4.

**Results :** The impact of ε4 allele was significant in the Word List Memory Test (WLMT,  $F = 4.345$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.021$ ) and Word List Recall Test (WLRT,  $F = 5.569$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.033$ ).

**Conclusions :** The APOE ε4 allele was significantly correlated especially with verbal episodic memory domain in community-dwelling elders diagnosed with AD.

**Key Words** Alzheimer's disease · Apolipoprotein E · CERAD-K · Prospective study.

Received: June 3, 2013 / Revised: June 28, 2013 / Accepted: July 5, 2013

Address for correspondence: Seok Woo Moon, MD

Department of Psychiatry, Konkuk University School of Medicine, 82 Gugwon-daero, Chungju 380-704, Korea

Tel: +82-43-840-8642, Fax: +82-43-857-1380, E-mail: hessem@kku.ac.kr

## 서론

알츠하이머병(Alzheimer's disease, 이하 AD)은 오늘날 치매의 주된 원인이고 유병률이 지속적으로 증가함에 따라 커다란 사회적 손실을 초래할 수 있다.<sup>1)</sup> Apolipoprotein E(이하 APOE)는 ε2, ε3, ε4의 세 가지 주된 대립유전자들 중의 한 쌍으로 이루어지며 서로 다른 6가지 유전형으로 구성되며 이들 유전자의 발현 빈도는 인구 집단에 따라 다른 것으로 알려져 있다.<sup>2-4)</sup> 그 중 ε4는 APOE의 신경세포 보호기능 정도가 낮아서 신경세포의 퇴행 방지를 어렵게 하는 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup> AD의 경우 ε4 대립유전자 빈도는 40% 정도로 정상

에 비하여 약 3배 정도 높은 것으로 알려져 있다.<sup>6,7)</sup>

APOE ε4 대립유전자는 연령과 더불어서 만발성(late onset) AD의 가장 높은 위험인자 중 하나이고 치매의 발병 연령에도 영향을 미치며 동형접합체(homozygote)일 경우의 평균 발병 연령이 이형접합체(heterozygote)일 경우에서보다 10년 정도 이르게 발병되는 것으로 보고된 바 있다.<sup>8)</sup> 또한 ε4 대립유전자는 AD와 더불어 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)의 위험인자로도 알려져 있다.<sup>9)</sup>

국내 일 지역사회에 거주하는 치매의심 노인들을 대상으로 시행된 APOE ε4 대립유전자 유무에 따른 인지기능 저하에 대한 연구에서 75세 이하인 대상군에서 APOE ε4 양성군에서

단어목록회상 검사의 수행에서 유의하게 점수가 낮았다.<sup>10)</sup> 그러나 이 연구는 횡단면적 연구여서 ε4의 전향적인 효과에 대한 평가는 어려웠다. 또한 AD의 진행 속도를 결정하는 인자가 어떤 것인가에 대한 의견은 아직도 확실히 이해되지 못하고 있으며<sup>11)</sup> ε4 대립유전자가 베타아밀로이드(beta-amyloid)와 신경섬유농축체(neurofibrillary tangle)를 축적시키는 생화학적 기전을 통하여 인지 저하를 빠르게 한다는 제안이 있으나<sup>12)</sup> 이 또한 결론을 내리지 못하고 있는 실정이다.

이렇듯 AD 환자들에서의 APOE ε4 대립유전자에 대한 연구가 횡단면적인 연구에 그치고 인지기능의 감퇴 속도에 대한 의견도 정리되지 못하고 있는 실정이다. 특히 APOE ε4 대립유전자와 관련되어 국내에서 진행된 전향적 연구는 거의 없는 상태여서 이에 대한 평가를 위하여 본 연구를 시행하게 되었다. 본 연구는 국내 지역사회 AD 노인들을 대상으로 시행되었고 APOE ε4 대립유전자의 발현 여부에 따라 인지기능의 저하 정도나 속도에 차이가 있는지, 있다면 어떤 인지 영역에 차이를 보이는지에 대한 구체적인 평가를 위한 전향적인 연구이다.

## 방 법

### 대상군의 선정 및 방법

2010년 3월부터 6월까지 보건복지부 치매 조기검진사업 대상자들 중에서 연구대상을 선정하여 APOE 유전자형을 확인하였다. 충청북도 일 지역에 거주하며 60세 이상에 해당하는 노인집단을 대상으로 clinical dementia rating(이하 CDR) 검사를 시행하여, CDR 1이며 숙련된 정신건강의학과 의사가 Korean version of Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease(이하 CERAD-K) 임상평가집<sup>13)</sup>을 시행하여 최종적으로 치매로 진단된 대상들 중, 뇌혈관질환의 병력이 없었고, DSM-IV-TR에 따른 진단으로 주요우울장애가 없었으며 MHIS<sup>14)</sup> 점수가 3점 이하인 대상들을 연구에 포함시켰으며, 섬망이나 혼돈, 기타 의식장애의 증거가 있을 경우, 파킨슨병, 뇌졸중, 중양, 정상 뇌압 수두증 등의 신경학적 질환이 있을 경우, 심각한 뇌혈관성 병리의 증거가 있을 경우, 인지기능에 심각한 영향을 줄 수 있는 내과적 질환이 있거나 유관된 약물을 복용하고 있는 경우, 주요우울장애로 진단될 수 있는 경우는 배제되었다. APOE ε4 대립유전자 여부 확인을 위한 유전자 검사에 대한 동의를 받은 뒤, 연구대상으로 최종 선정하여 진행하였으며 본 연구를 위하여 선택된 최종 대상은 총 35명이었고 이들 대상들을 2년 후인 2012년 3월에서 6월 사이에 상기 검사들을 재시행하고 비교하여 최종적으로 연구를 완성한 대상수는 30명이었는데, 2년 후 시점에서 3인은 추적 검사가 어려웠고 1인은 주요우울장애로 진단되어 배제

하였으며 나머지 1인은 뇌경색 진단을 받아서 배제되었다.

### 유전자형 결정

#### 검 체

정맥을 통해 채취한 전혈의 백혈구에서 추출한 genomic DNA를 사용한다. EDTA 시험관을 이용하여 전혈을 채취한 후 genomic DNA를 추출한다.

#### PCR-RFLP 방법<sup>15)</sup>

##### PCR 반응 혼합물

Genomic DNA 200 ng, 각 primer(Biotech) 10 pmol/μL, 각 dNTP(Pharmacia) 200 μM, Taq polymerase 0.04 U/μL, MgCl<sub>2</sub> 2.5 mM, 20% glycerol 10 μL, 10X PCR buffer(Tris 100 mM, pH 8.3, KCl 500 mM) 5 μL를 증류수 20 μL 혼합하여 최종 반응량을 50 μL로 만든다.

##### Primer

Forward primer는 5'-TCCAAGGAGCTGCAGGCGCGCA-3', reverse primer는 5'-GCCCCGGCCTGGTCACTGCCG-3'이다.

##### PCR 조건

GeneAmp PCR System 9600(Perkin Elmer)을 이용하여, 94°C에서 10분간 초기 변성한 후, 94°C에서 10분 denaturation, 65°C에서 30초 primer annealing, 72°C에서 2분 extension 시키는 순서로 총 30 주기 시행하고, 72°C에서 5분간 final extension 시킨다. 5% Agarose gel에서 전기 영동하여 218 bp의 단일 산물임을 자외선상에서 육안으로 확인한 후, PCR 산물을 30 μL 증류수에 녹여 보관한다.

##### 제한 효소 반응

30 μL의 PCR 산물 중 10 μL를 취해 제한효소인 HhaI(New England Biolabs Inc) 10U, 10X BSA 1.5 μL, 제한효소 제조사에서 제공하는 10X NEB4 buffer 1.5 μL, 증류수 1.5 μL와 혼합하여 총 15 μL의 반응액을 만든 후, 37°C에서 overnight reaction 시킨다.

##### 전기영동 및 유전자형 확인

제한효소로 잘려진 산물을 ethidium bromide로 염색하여 20% poly-arylamide gel에서 3시간 동안 전기영동한 후, 자외선상에서 육안으로 크기를 확인하고, 그 결과를 polaroid

camera로 찍어 보관한다. DNA 단편의 크기는  $\epsilon 2$ 는 91 bp와 81 bp,  $\epsilon 3$ 는 91 bp와 48 bp,  $\epsilon 4$ 는 72 bp와 48 bp이다.

### 신경심리검사 평가 도구

대상자들은 모두 CERAD-K 신경심리검사<sup>3)</sup>로 평가되었다. CERAD-K 신경심리검사에 포함되는 8개의 신경심리검사 항목 검사를 완성하였다. 즉, 언어유창성 검사, 보스턴 이름대기 검사, 간이 정신상태 검사, 단어목록기억 검사, 구성행동 검사, 단어목록회상 검사, 단어목록재인 검사, 구성회상 검사이다. 신경심리검사 실시에 익숙한 연구간호사는 대상자 전원에게 CERAD-K 신경심리검사를 실시하였다.  $\epsilon 4$  대립유전자 존재 여부에 따라 각 신경심리검사 항목들의 점수를 비교하였다. CERAD-K 신경심리검사를 적용 순서별로 간략하게 소개하면 아래와 같다.

#### 언어유창성(Verbal fluency test, 이하 VFT)

1분간 동물범주에 속하는 예를 가능한 한 많이 말하도록 지시한다. 이 검사는 언어 생산능력, 어의 기억력 즉, 의미기억을 측정할 수 있다.

#### 단축형 보스턴 이름대기(Modified Boston naming test, 이하 mBNT)

고, 중, 저빈도 각각 5개의 어휘를 대표하는 그림을 보고 그 이름을 말하는 검사로 총 15점이 만점이며 의미기억을 측정할 수 있다.

#### 간이 정신상태평가(Mini-Mental State Examination in the Korean version of CERAD assessment packet, 이하 MMSE-KC)

인지기능 선별검사로 사용되는 MMSE-K는 문맹이 많은 국내 현실을 감안하여 원 검사의 읽고 쓰기 문항을 판단력 측정 항목으로, 검사장소를 묻는 문항을 피검자의 주소를 묻는 항목으로 대체하였다. MMSE-KC는 MMSE-K의 판단력 항목을 그대로 차용하고, 장소 지남력을 측정하는 문항을 Folstein MMSE와 같이 검사장소를 묻는 것으로 환원하였다.

#### 단어목록기억(Word list memory test, 이하 WLMT)

피검자가 새로운 언어정보를 학습할 수 있는 능력을 측정하기 위해 고빈도, 고심상가를 가진 10개의 단어를 암기하는 능력을 측정한다. 총 3번 시도하며 각 시도마다 제시되는 단어의 순서는 모두 다르다. 피검자는 제시된 단어를 큰 소리로 읽고 즉각 암기한 후 10개 단어를 모두 읽은 후 바로 자신이 암기한 단어를 90초 내에 이야기 한다. 3회 시도 동안 암기한 총 단어

수가 점수이며 대상군의 삽화기억을 측정할 수 있다.

#### 구성행동(Construction praxis test, 이하 CPT)

피검자의 시공간능력, 구성능력을 측정한다. 선으로 그려진 원, 다이아몬드, 겹쳐진 사각형, 정육면체의 4개 도형을 각각 2분 안에 그려야 한다. 총점은 11점이다.

#### 단어목록회상(Word list recall test, 이하 WLRT)

피검자의 지연회상 능력을 측정한다. 단어목록기억 검사에서 암기한 단어를 단서 없이 90초간 회상한 개수가 총점이며 삽화기억을 측정할 수 있다.

#### 단어목록재인(Word list recognition test, 이하 WLRcT)

단어목록기억 검사에서 제시된 10개의 단어와 10개의 새로운 단어를 혼합하여 제시한 후 제시된 적이 있는 단어를 골라 내도록 지시한다. 우연에 의한 결과 왜곡을 방지하기 위해 총점에서 10점을 감한다. 피검자의 삽화기억을 측정할 수 있다.

#### 구성회상(Construction recall test, 이하 CRT)

구성행동 검사에서 제시된 도형을 몇 분의 지연 후 회상할 수 있는 능력을 측정하며 삽화기억을 측정할 수 있다.

### 노인우울증 평가

자기 보고형 노인성 우울검사를 위한 노인우울척도(geriatric depression scale, GDS)<sup>16)</sup>의 한국어판인 한국판 노인우울척도(Korean version of geriatric dementia scale, 이하 GDS-K)로 검사를 시행하였는데, 우울증 평가를 위해 총 30문항으로 구성된 GDS-K<sup>17)</sup>를 스스로 완성하도록 하였다. 대상자가 글을 읽을 수 없는 경우는 연구 간호사가 원문대로 읽어주고 '예' 혹은 '아니오'로 대답하도록 지시하였다. 이는 우울증상이 검사에 미치는 영향을 배제하기 위하여 사용하였다.

### 통계적 분석 방법

일차적으로 APOE  $\epsilon 4$  대립유전자를 가지고 있는 군(이하  $\epsilon 4+$ )과 APOE  $\epsilon 4$  대립유전자를 가지고 있지 않은 군(이하  $\epsilon 4-$ )의 성별, 나이집단 등의 범주형 변수에 대해서는  $\chi^2$  분석, 연령이나 학력 등의 연속형 변수에 대해서는 Student-t 검증을 통해 비교하였다.  $\epsilon 4$  포함 여부에 따른 2년 전후의 verbal fluency test(VFT), Modified Boston naming test(mBNT), MMSE-KC, word list memory test(이하 WLMT), construction praxis test(CPT), Word list recall test(이하 WLRT), word list recognition test(WLRcT), construction recall test(CRT) 점수들이 신경심리검사 결과에 영향을 미칠 수 있는 연령, 교육 정도

**Table 1.** The demographic and clinical characteristics of the subjects<sup>†</sup>

	APOE ε4-		APOE ε4+		Total		Statistics	
	n	%	n	%	n	%	t/χ <sup>2</sup> value	p-value
Total samples	22	73.4	8	26.6	30	100		
Sex							χ <sup>2</sup> = 0.657	0.485
Men	9	40.9	3	37.5	12	40		
Women	13	59.1	5	62.5	18	60		
Age (years)	75.23 ± 4.84*		71.75 ± 5.73				t = 1.659	0.108
Education (years)	6.23 ± 4.33		7.12 ± 5.37				t = -0.406	0.688

\* : M ± SD (mean ± standard deviation), † : the statistics were analyzed using χ<sup>2</sup> and t-test. APOE : apolipoprotein E

**Table 2.** APOE genotypes and allele frequencies

APOE genotype	Men		Women		All	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>APOE ε4</b>						
Positive	3	25.0	5	38.5	8	26.7
Negative	9	75.0	13	61.5	22	73.3
<b>Allele</b>						
ε2	2	8.3	2	5.6	4	6.7
ε3	18	75.1	27	75.0	45	75.0
ε4	4	16.6	7	19.4	11	18.3
Total	24	100	36	100	60	100
<b>Genotype</b>						
ε2/ε2	0	0	1	5.6	1	3.33
ε2/ε3	2	16.7	0	0	2	6.67
ε3/ε3	7	58.3	12	66.7	19	63.3
ε2/ε4	0	0	0	0	0	0
ε3/ε4	2	16.7	3	16.6	5	16.7
ε4/ε4	1	8.3	2	11.1	3	10.0
Total	12	100	18	100	30	100

APOE : apolipoprotein E

등의 주요 인구학적 변인 및 GDS-K 점수를 통제하는 반복측정 공분산분석(repeated-measures analysis of covariance, repeated-measures ANCOVA)을 통해 비교 검증되었다. 이 경우 연령, 학력, GDS-K 점수를 통제 변수로 처리하였다. 본 연구에 사용된 모든 통계 분석은 SPSS version 18.0 for windows 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

## 결 과

### 대상군의 인구학적, 임상적 정보

전체 30명의 대상군 중에서 남자는 12명(40%), 여자는 18명(60%)이었고 ε4-는 22명(73.4%), ε4+는 8명(22.6%)이었다. 남자는 3명(37.5%)에서 ε4+였고 여자는 5명(62.5%)에서 ε4+여서 두 군 간 통계적인 유의성은 없었다(χ<sup>2</sup> = 0.657, p = 0.485). 대상군의 평균연령은 ε4-의 경우가 75.23 ± 4.84[mean ± standard deviation(이하 M ± SD)], ε4+의 경우가 71.15

± 5.73(M ± SD)세여서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고(t = 1.659, p = 0.108), 대상군의 평균 교육 연수 또한 ε4-의 경우가 6.23 ± 4.33(M ± SD), ε4+의 경우가 7.12 ± 5.37(M ± SD)세여서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(t = 0.406, p = 0.688)(Table 1). APOE 대립유전자형을 보면 ε2, ε3, ε4의 빈도는 각각 6.7%, 75%, 18.3%였으며 ε4 유무에 대한 남녀 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(χ<sup>2</sup> = 0.238, p = 0.704)(Table 2).

### ε4 여부에 따른 신경심리검사 결과

나이, 성별, 교육 연수, GDS-K 점수를 통제한, ε4 유무에 따른 2년 전후의 8가지 신경심리검사 점수의 차이를 보면, 우선 ε4-의 경우는 단어목록기억 검사(WLMT, F = 5.345, df = 1, p = 0.035)에서 유의한 차이를 보였다. ε4+의 경우에는 단어목록기억 검사(WLMT, F = 4.345, df = 1, p = 0.021), 단어목록회상 검사(WLRT, F = 5.569, df = 1, p = 0.033)도 유의한 결과를 보였으며, ε4 유무에 상관없이 전체적으로 보면, 단어목록기억 검사(WLMT, F = 4.823, df = 1, p = 0.028)에서 통계적으로 유의한 결과를 보였으나 그 외 모든 항목에서 ε4 유무 및 2년 후의 결과에 대한 통계적 유의성은 보이지 않았다(Table 3). 또한 WLMT(F = 0.977, p = 0.331) 및 WLRT(F = 0.834, p = 0.445) 점수와 APOE ε4 여부와 전후 점수들 사이에 교호작용(interaction)은 통계적으로 유의하지 않았다.

## 고 찰

본 연구에서의 APOE 대립유전자형 ε2, ε3, ε4의 빈도는 각각 6.7%, 75%, 18.3%였다. 정상 서양인에서 APOE ε4 대립유전자의 발현 빈도는 15% 정도이고 동양인의 ε4 발현 빈도는 서양인에 비해 낮은 것으로 보고된다.<sup>18)</sup> 이전 국내 논문에서 보인 정상 및 AD 환자군에 대한 ε4 대립유전자의 비율을 보면 각각 8.5%, 24.8%였다.<sup>15)</sup> CDR 1인 AD 환자들을 대상으로 한 본 연구의 경우에서 ε4 대립유전자의 비율이 18.3%로 나타나 정상인과 AD의 중간 정도 수치를 보여주는데, 이는



**Table 3.** Changes of the neuropsychological performances by the occurrence of APOE ε4 allele during 2 years

Test	Baseline			2 years later		
	Total (n = 30)	APOE ε4- (n = 22)	APOE ε4+ (n = 8)	Total (n = 30)	APOE ε4- (n = 22)	APOE ε4+ (n = 8)
VFT	9.45 ± 4.21	9.76 ± 4.54	9.22 ± 4.19	9.19 ± 4.18	9.45 ± 4.25	8.93 ± 4.46
mBNT	8.35 ± 3.23	8.74 ± 2.91	7.79 ± 3.34	8.03 ± 3.12	8.44 ± 3.12	7.63 ± 3.46
MMSE-KC	18.56 ± 4.11	17.98 ± 3.83	18.89 ± 3.67	17.98 ± 4.23	17.58 ± 3.97	18.42 ± 3.77
WLMT	8.33 ± 4.45	7.88 ± 3.98	8.79 ± 3.48	6.48 ± 4.32*	6.05 ± 4.15*	6.89 ± 3.67*
CPT	7.08 ± 2.46	7.18 ± 2.04	6.98 ± 2.39	6.78 ± 2.57	6.69 ± 2.26	6.90 ± 2.56
WLRT	2.13 ± 2.12	2.31 ± 2.33	2.03 ± 2.25	1.79 ± 2.04	1.98 ± 2.12	1.55 ± 1.95*
WLRcT	5.80 ± 2.14	5.68 ± 1.97	5.91 ± 1.89	5.58 ± 2.27	5.48 ± 1.97	5.69 ± 2.15
CRT	3.65 ± 4.09	3.44 ± 3.79	3.97 ± 4.75	3.46 ± 4.13	3.31 ± 3.39	3.65 ± 4.12

\* : p < 0.05, age, gender, education and Korean version of geriatric dementia scale adjusted repeated-measures analysis of covariance. APOE : apolipoprotein E, VFT : verbal fluency test, mBNT : modified Boston naming test, MMSE-KC : Mini-Mental State Examination in the Korean version of CERAD assessment packet, WLMT : word list memory test, WLRT : word list recall test, WLRcT : word list recognition test, CRT : construction recall test

일반적으로 ε4 대립유전자의 발현율이 낮고 참여한 대상군의 수가 이를 보여줄 수 있을 정도로 충분하지 못하여 나타난 현상이라고 생각해 볼 수 있겠다.

치매 이전의 환자들에서 ε4+군이 ε4-군에 비하여 인지기능이 더 저하되어 있고 특히 기억력에서 더 낮은 수행도를 보인다는 횡단면적 선행 연구들이 있었다.<sup>19-22)</sup> 최근에는 경도 치매 노인들을 대상으로 한 연구에서도 ε4+군에서 인지기능 저하가 더 빠르게 진행된다는 보고들도 있었다.<sup>23)24)</sup> 이런 상황에서 APOE ε4 대립유전자 유무에 따른 전향적 인지기능의 차이를 알아보기 위해 본 연구가 진행되었는데, 본 연구의 결과를 보면, 우선 ε4- 대상군에서 단어목록기억 검사 점수에서 2년 후 유의한 수행 저하를 보였고, ε4+의 경우에는 단어목록기억 검사, 단어목록회상 검사 점수에서 2년 후에 유의한 저하를 보였으며, ε4 유무에 상관없이 전체적으로 보면, 단어목록기억 검사에서만 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 이 결과를 해석하기 위해서는 본 연구에서 시행된 검사 항목을 살펴볼 필요가 있는데, CERAD-K 신경심리 검사는 의미기억을 평가하기 위한 언어유창성과 단축형 보스톤 이름대기 검사가 있고 언어성 삽화기억을 평가하기 위한 단어목록기억, 단어목록회상, 단어목록재인 검사 등이 있다.<sup>13)</sup> 이론적으로 기억은 외현(서술)기억과 암묵(절차)기억으로 나눌 수 있으며, 외현기억은 의미기억과 삽화기억으로 나눌 수 있고,<sup>25)26)</sup> 삽화기억을 회상기억과 재인기억으로, 의미기억을 유창성과 지식으로 나누어서 평가할 수 있다.<sup>27)</sup> 그렇다면 본 연구 결과가 보여주는 것은 ε4+군의 경우에는 언어적 삽화기억이라고 할 수 있는 기억목록회상 검사 수행점수가 2년 후 유의하게 저하되어 있어서 ε4-군에 비해서 인지저하가 유의하게 진행이 빨랐다는 사실을 알 수 있었다. 기억목록 검사에서는 ε4+군(p = 0.021)과 ε4-군(p = 0.035)이 모두 2년 후 유의한 수행 저하를 보였지만 ε4+군에서 통계적 유의성이 더 큰 것을 알 수 있었다. 두

군에서 모두 언어적 삽화기억의 감소를 보이고 있었지만 ε4+군에서 그 속도가 빠를 수 있다고 추측해 볼 수도 있겠다. 이렇듯 APOE ε4 대립유전자가 특히 삽화기억에 영향을 더 미친다는 이전 외국 연구들과 비슷한 결과를 보이는 것이라고 할 수 있다.<sup>28-30)</sup> APOE ε4 대립유전자의 삽화기억에 대한 선택적인 영향에 대한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 하지만 ε4+군에서 주의력과 작업기억의 장애를 보이고 이 인지기능 영역들이 삽화기억을 수행하는 데 있어 중요한 요소로 작용한다는 보고도 있었다.<sup>31)</sup> 또한 해마가 삽화기억의 기능에서 중요한 위치로 알려져 있는데, ε4+군이 ε4-군에 비해서 해마용적이 상대적으로 더 적어진다는 연구가 있었는데,<sup>32)</sup> 이 점도 APOE ε4 대립유전자가 선택적으로 삽화기억에 영향을 미친다는 점을 뒷받침해준다.

의미기억에 대한 항목에서는 2년간의 추적에 따른 유의한 차이를 볼 수 없었으나 언어유창성 검사에서 ε4+군에서 통계적으로 유의하진 않으나(p = 0.056) 수행의 저하를 보였다. 치매 전 단계 노인들을 대상으로 APOE ε4 유무에 따라 삽화기억과 의미기억에 미치는 영향에 대한 한 연구에서, APOE ε4 대립유전자의 유무가 언어유창성에서는 유의미한 차이를 보였으나, 어휘 검사에서는 유의한 차이가 없는데,<sup>33)</sup> 이는 언어유창성 검사의 경우는 일반적으로 의미 기억의 영역으로 간주되지만 집행기능에도 영향을 받기 때문으로 볼 수도 있기 때문이다.<sup>34)</sup> 본 연구에서도 이와 같이 언어유창성 검사에서 유의성은 없었으나 약간의 차이를 보여서 언어유창성을 의미 기억 영역만이 아닌 집행기능으로 보고, 집행기능 또한 APOE ε4 대립유전자에 의하여 전향적으로 영향을 받을 수 있다는 이전 연구와 일정 부분 부합하는 결과라고 할 수도 있겠다.<sup>33)35)</sup> 그러나 시공간 능력과 시공간적 삽화기억을 평가하는 검사 영역 부분에서는 APOE ε4 대립유전자 유무에 따른 유의한 차이가 2년간의 추적 결과에서 발견되지 않아서 삽화기억 중에

서도 언어적 삽화기억이 그 영향을 많이 받는 것으로 볼 수 있겠다.

한편 APOE ε2 대립유전자의 보균자들에서는 학습에서 이러한 인지적 저하의 위험도가 낮다는 보고가 있고,<sup>36)37)</sup> 최근의 연구에서는 APOE ε2 대립유전자를 가진 노인에서 인지기능에서의 삽화기억의 감소가 늦추어진다는 보고도 있었다.<sup>38)</sup> 본 연구를 기반으로 향후에는 APOE ε4 대립유전자 수에 따른 영향에 대한 전향적 연구, APOE ε4 대립유전자와 주의력이나, 작업기억, 해마의 용적에 대한 연구, 더 나아가서는 APOE ε2 대립유전자 유무에 따른 인지기능 저하에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구의 제한점을 보면, 첫째, 대상자의 수가 충분치 않아 통계적 검증력에 한계가 있고, APOE ε2 대립유전자가 인지기능에 미치는 영향을 보기 어려웠으며 APOE ε4 대립유전자의 수적 부족으로 APOE ε4 대립유전자의 개수 유무에 따른 용량 의존성에 대한 연구를 진행할 수 없어서 ε2/ε3나 ε3/ε3와 ε2/ε4나 ε3/ε4를 분리해서 평가하기 어려웠다는 점이다. 둘째, 삽화기억을 연구하는데 있어서 단어목록기억 검사만을 통하여 언어적 삽화기억 검사를 시행하였고 좀 더 민감한 면을 알 수도 있을 이야기 삽화기억에 대한 검사를 시행하지는 않았다는 점이 제한점이라면 제한점일 수 있겠다.

종합해보면, 일 지역사회 AD 환자들에서 APOE ε4 대립유전자 유무에 따른 단어목록회상 검사 및 단어목록기억 검사에서 ε4+의 경우에 더 빠른 수행능력 저하를 보였는데, 이는 APOE ε4 대립유전자가 삽화기억 수행에 영향을 더 많이 미쳐서 2년 후 추적검사에서 더 빠른 삽화기억의 수행저하를 유발했다고 할 수 있겠다.

**중심 단어:** 알츠하이머병 · 아포지단백 E · CERAD-K · 전향적 연구.

#### Acknowledgments

이 논문은 2010학년도 건국대학교의 지원에 의하여 연구되었음.  
이 논문은 2012년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(Grant No. 2012A4190041).

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1) Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003;60:1119-1122.
- 2) Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240:622-630.
- 3) Gerdes LU, Klausen IC, Sihm I, Faergeman O. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world. *Genet Epidemiol* 1992; 9:155-167.
- 4) Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE\*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet* 1999;63(Pt 4):301-310.
- 5) Bertoni-Freddari C, Fattoretti P, Solazzi M, Giorgetti B, Di Stefano G, Casoli T, et al. Neuronal death versus synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1010:635-638.
- 6) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-923.
- 7) Chen CS, Ouyang P, Yeh YC, Lai CL, Liu CK, Yen CF, et al. Apolipoprotein E polymorphism and behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012;26:135-139.
- 8) Rebeck GW, Perls TT, West HL, Sodhi P, Lipsitz LA, Hyman BT. Reduced apolipoprotein epsilon 4 allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals. *Neurology* 1994;44:1513-1516.
- 9) Feskens EJ, Havekes LM, Kalmijn S, de Knijff P, Launer LJ, Kromhout D. Apolipoprotein e4 allele and cognitive decline in elderly men. *BMJ* 1994;309:1202-1206.
- 10) Moon SW, Seo JS, Nam BW, Choi JY, Lee CH, Park KU, et al. An association between apolipoprotein E epsilon4 and cognitive function in community-dwelling elders with questionable dementia. *Korean J Biol Psychiatry* 2008;15:5-13.
- 11) Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467-1472.
- 12) Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, Growdon JH, Lo Cascio JJ, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1996;39:62-70.
- 13) Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, et al. Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:P47-P53.
- 14) Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980;7:486-488.
- 15) Kim KW, Jhoo JH, Lee KU, Lee DY, Lee JH, Youn JY, et al. Association between apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease in Koreans. *Neurosci Lett* 1999;277:145-148.
- 16) Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982-1983;17:37-49.
- 17) Cho MJ, Bae JN, Suh GH, Hahn BJ, Kim JK, Lee DW, et al. Validation of Geriatric Depression Scale, Korean Version (GDS) in the Assessment of DSM-III-R Major Depression. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:48-63.
- 18) Farlow MR. Alzheimer's disease: clinical implications of the apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1997;48(5 Suppl 6):S30-S34.
- 19) Deary IJ, Whiteman MC, Pattie A, Starr JM, Hayward C, Wright AF, et al. Cognitive change and the APOE epsilon 4 allele. *Nature* 2002;418:932.
- 20) Packard CJ, Westendorp RG, Stott DJ, Caslake MJ, Murray HM, Shepherd J, et al. Association between apolipoprotein E4 and cognitive decline in elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1777-1785.
- 21) Riley KP, Snowdon DA, Saunders AM, Roses AD, Mortimer JA, Nanayakkara N. Cognitive function and apolipoprotein E in very old adults: findings from the Nun Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2000;55:S69-S75.
- 22) Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for

- cognitive decline in elderly persons. *JAMA* 1999;282:40-46.
- 23) **Cosentino S, Scarmeas N, Helzner E, Glymour MM, Brandt J, Albert M, et al.** APOE epsilon 4 allele predicts faster cognitive decline in mild Alzheimer disease. *Neurology* 2008;70(19 Pt 2):1842-1849.
  - 24) **Chiang GC, Insel PS, Tosun D, Schuff N, Truran-Sacrey D, Raptentsetsang ST, et al.** Impact of apolipoprotein E4-cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid interaction on hippocampal volume loss over 1 year in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2011;7:514-520.
  - 25) **Tulving E.** Elements of episodic memory. Oxford, England: Clarendon Press;1983.
  - 26) **Tulving E.** Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurol* 1987;6:67-80.
  - 27) **Nyberg L, Maitland SB, Rönnlund M, Bäckman L, Dixon RA, Wahlén A, et al.** Selective adult age differences in an age-invariant multifactor model of declarative memory. *Psychol Aging* 2003;18:149-160.
  - 28) **Levy JA, Bergeson J, Putnam K, Rosen V, Cohen R, Lalonde F, et al.** Context-specific memory and apolipoprotein E (ApoE) epsilon 4: cognitive evidence from the NIMH prospective study of risk for Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:362-370.
  - 29) **De Blasi S, Montesanto A, Martino C, Dato S, De Rango F, Bruni AC, et al.** APOE polymorphism affects episodic memory among non demented elderly subjects. *Exp Gerontol* 2009;44:224-227.
  - 30) **Small BJ, Rosnick CB, Fratiglioni L, Bäckman L.** Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis. *Psychol Aging* 2004;19:592-600.
  - 31) **Parasuraman R, Greenwood PM, Sunderland T.** The apolipoprotein E gene, attention, and brain function. *Neuropsychology* 2002;16:254-274.
  - 32) **Cohen RM, Small C, Lalonde F, Friz J, Sunderland T.** Effect of apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy women. *Neurology* 2001;57:2223-2228.
  - 33) **Nilsson LG, Adolfsson R, Bäckman L, Crufts M, Nyberg L, Small BJ, et al.** The influence of APOE status on episodic and semantic memory: data from a population-based study. *Neuropsychology* 2006;20:645-657.
  - 34) **de Frias CM, Annerbrink K, Westberg L, Eriksson E, Adolfsson R, Nilsson LG.** Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults. *J Cogn Neurosci* 2005;17:1018-1025.
  - 35) **Swan GE, Lessov-Schlaggar CN, Carmelli D, Schellenberg GD, La Rue A.** Apolipoprotein E epsilon4 and change in cognitive functioning in community-dwelling older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:196-201.
  - 36) **Helkala EL, Koivisto K, Hanninen T, Vanhanen M, Kervinen K, Kuusisto J, et al.** Memory functions in human subjects with different apolipoprotein E phenotypes during a 3-year population-based follow-up study. *Neurosci Lett* 1996;204:177-180.
  - 37) **Hyman BT, Gomez-Isla T, Briggs M, Chung H, Nichols S, Kohout F, et al.** Apolipoprotein E and cognitive change in an elderly population. *Ann Neurol* 1996;40:55-66.
  - 38) **Wilson RS, Bienias JL, Berry-Kravis E, Evans DA, Bennett DA.** The apolipoprotein E epsilon 2 allele and decline in episodic memory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:672-677.