

## 일 지역 치매의심 노인군에서 갑상선관련 호르몬, 인지기능, 우울증, 주관적 기억저하의 연관성

건국대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 순천향대학교 천안병원 정신건강의학과<sup>2</sup>

이성남<sup>1</sup> · 진하영<sup>2</sup> · 문석우<sup>1</sup>

### Thyroid Hormones, Cognitive Impairment, Depression and Subjective Memory Complaint in Community-Dwelling Elders with Questionable Dementia in Korea

Sung Nam Lee, MD,<sup>1</sup> Ha Young Jin, MA,<sup>2</sup> Seok Woo Moon, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry, Konkuk University School of Medicine, Chungju, Korea

<sup>2</sup>Department of Clinical Psychology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

**Objectives** It was the aim to examine the association of the thyroid-related hormones with cognitive function, depression, and subjective memory impairment in community-dwelling elders with questionable dementia.

**Methods** The sample consisted of 399 community residents with 'questionable dementia' aged 60 or over in whom serum thyroid-related hormones [thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroxine] had been assayed. Cognitive impairment was defined using the Korean version of the Consortium Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Depression was diagnosed using the Korean version of Geriatric Depression Scale and subjective memory complaint (SMC) was checked using the subjective memory complaints questionnaire (SMCQ). Age, gender, education, and the presence of apolipoprotein E ε4 were included as covariates.

**Results** There was a significant positive association between verbal fluency test (VFT) score and serum TSH levels ( $p = 0.01$ ). There was a significant negative association between SMCQ total score and word list memory test (WLMT) ( $p = 0.002$ ) or word list recall test (WLRT) score ( $p = 0.013$ ).

**Conclusions** Lower serum TSH levels were associated with semantic memory (VFT), and we found that SMC was associated with episodic memory (WLMT and WLRT) in this sample.

**Key Words** Cognition · Depression · Thyroid hormones · Elderly.

Received: August 25, 2014 / Revised: September 11, 2014 / Accepted: October 13, 2014

Address for correspondence: Seok Woo Moon, MD

Dementia Center, Department of Neuropsychiatry, Konkuk University Hospital, 82 Gukwon-daero, Chungju 380-704, Korea

Tel: +82-43-840-8990, Fax: +82-43-857-1380, E-mail: hessem@naver.com

## 서 론

정상적인 갑상선기능은 인지기능의 발달과 유지를 위해 중요하다 알려져 왔다. 갑상선기능 저하증의 경우 뇌의 신경 전달, 기억, 그리고 그 외 고위 뇌기능을 위해 필요한 적절한 포도당 소비 대사과정에 문제가 있다고 알려져 있으며 이는 인지기능의 악화와 관련된다는 연구 결과가 있다.<sup>1)2)</sup> 또한 낮은 혈청 thyroid stimulating hormone(이하 TSH) 농도를 보이는 갑상선기능항진증 의심군과 인지장애가 유의한 상관관계를 보

였다는 연구 결과도 있다.<sup>3)</sup> 반면, 무증상 갑상선기능저하증 또는 항진증과 정상 갑상선기능군과의 비교 연구에서 우울 및 인지기능이 혈청 TSH 농도와 유의한 상관관계를 갖지 않는다는 보고도 있다.<sup>4)</sup> 이와 같이 노인의 인지기능과 갑상선기능 사이의 관계를 보고자 하는 연구 노력이 있어왔으며 그 중에서도 갑상선 상태를 가장 잘 나타낸다고 알려져 있는<sup>5)</sup> 혈청 TSH 농도와 인지기능 사이의 상관관계를 보기 위한 여러 연구들이 진행되어 왔다. 하지만 몇몇 연구에서는 낮은 혈청 TSH 농도가 인지장애와 관련이 있다고 보고되었으나,<sup>3)6)7)</sup> 또 다른

연구들에서는 상관관이 없다고 보고되기도 하여<sup>89)</sup> 그 결과에 대해서는 현재까지도 논란이 지속되고 있는 상황이다.

또한, 혈청 갑상선 호르몬들과 우울 증상의 관계에 대한 연구들이 있었는데, 심한 우울증 환자의 54.5%에서 혈청 TSH 농도가 상승된 소견을 보였다는 보고<sup>10)</sup> 및 높은 혈청 TSH 농도와 노년기 우울 사이에 상관관계가 있다는 보고<sup>11)</sup>가 있고 정상 범위 내에서 낮은 TSH 농도가 노인 우울의 중요한 위험 인자라는 보고<sup>12)</sup>가 있는 반면, 다른 연구에서는 갑상선기능이상과 우울 사이에 유의한 상관관계가 없다고 보고<sup>89)13)14)</sup>하고 있다. 이와 같이 갑상선기능과 인지기능, 나아가서는 기분장애를 포함하는 정신질환과의 연관성을 명확히 하기 위해 지금까지 많은 노력이 있었지만 아직까지도 논란이 지속되고 있는 상태이다. 덧붙여 주관적 기억저하와 우울 및 갑상선 호르몬의 관계를 알아보고자 하는데, 주관적 기억저하가 노인들에서 흔하지만 인지기능이나 우울과의 관계가 명확히 규명되고 있지 않아서 이들과의 관계를 규명하게 되면 본 연구의 연구대상들에서 갑상선기능과의 관계까지 확인할 수 있을 것으로 보여 의미 있는 일로 생각된다.

따라서 본 연구는 지금까지 논란이 되어 온 부분을 좀더 명확히 규명하고자 일 지역 치매의심 노인군을 대상으로 갑상선 관련 호르몬들, 인지기능, 우울증 및 주관적 기억저하 사이의 관계를 알아보고자 한다.

## 방 법

### 대상군의 선정 및 방법

2009년 9월부터 2013년 8월까지 보건복지부 치매 조기검진 사업 대상자들 중에서 연구대상을 선정하였는데, 충청북도 일 지역에 거주하며 60세 이상에 해당하는 노인집단을 대상으로 숙련된 정신건강의학과 의사가 임상치매평가척도(Clinical Dementia Rating, 이하 CDR) 검사를 시행하여, CDR 0.5인 대상군을 포함시켰다. 뇌혈관 질환의 병력이 없었고, Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision에 따른 진단으로 주요우울장애가 없었으며 modified Hachinski Ischemia Scale<sup>14)</sup> 점수가 3점 이하인 대상들을 연구에 포함시켰으며, 섬망이나 혼돈, 기타 의식장애의 증거가 있을 경우, 파킨슨병, 뇌졸중, 종양, 정상뇌압 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 경우는 배제되었다. 해당 대상군들은 모두 혈청 thyroxine(이하 T4), TSH 농도를 측정하였고 apolipoprotein E ε4(이하 APOE ε4) 대립유전자 여부 확인을 위한 유전자 검사에 대한 동의서를 받은

뒤 시행되었다. 연구 대상으로 최종 선정하여 진행하였으며 본 연구를 위하여 선택된 최종 대상은 총 399명이었다.

### 유전자형 결정

검체는 정맥을 통해 채취한 전혈의 백혈구에서 추출한 genomic DNA를 사용하였고 ethylenediaminetetraacetic acid 시험관을 이용하여 전혈을 채취한 후 genomic DNA를 추출하였다. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism 방법을 이용하여 분석을 시행하였으며<sup>15)</sup> 각 대상군들에서 APOE ε2, APOE ε3, APOE ε4 중 두 개의 대립유전자를 확인하였다.

### 혈청 T4, TSH 측정과 갑상선 상태의 분류

T4, TSH는 건국대학교 충주병원 임상검사실에서 화학발광면역측정법을 사용하여 검사하였으며 혈액 채취는 가급적 아침 공복 상태에서 시행하였다. 혈청 검사실의 정상 기준은 T4 5.00~12.00 ug/dL, TSH 0.50~4.50 mIU/L였다. 본 연구에서는 인지기능 및 우울과의 상관관계를 검증하기 위해 혈청 TSH 수준을 갑상선기능저하 상태(< 0.50 mIU/L), 정상 갑상선 상태(0.50~4.50 mIU/L), 갑상선기능항진 상태(> 4.50 mIU/L)로 구분하였으며 정상 갑상선 상태의 경우 삼분위를 통해 세 개의 군으로 나누어 각 구간별로 변수들과의 상관관계가 어떤지 좀 더 자세히 살펴보았다.

### 신경심리검사 평가 도구

대상자들은 모두 Korean version of the Consortium Establish a Registry for Alzheimer's Disease(이하 CERAD-K) 신경심리검사로 평가되었으며 CERAD-K 신경심리검사에 포함되는 8개 항목의 신경심리검사 검사를 완성하였다. 즉, 언어유창성, 보스톤이름대기, 간이정신상태, 단어목록기억, 구성행동, 단어목록회상, 단어목록재인, 구성회상 검사들이 그것이다. 신경심리검사 실시에 익숙한 연구간호사는 대상자 전원에게 CERAD-K 신경심리검사를 실시하였다. CERAD-K 신경심리검사를 적용 순서별로 간략하게 소개하면 아래와 같다.

#### 언어유창성 검사

언어유창성 검사(Verbal Fluency Test, 이하 VFT)는 일본 동안 동물범주에 속하는 예를 가능한 한 많이 말하도록 지시한다. 이 검사는 언어 생산능력, 어의 기억력, 즉 의미기억을 측정할 수 있다.

#### 단축형 보스톤 이름대기 검사

단축형 보스톤 이름대기 검사(Modified Boston Naming Test, 이하 mBNT)는 고, 중, 저빈도 각각 5개의 어휘를 대표

하는 그림을 보고 그 이름을 말하는 검사로 총 15점이 만점이며 의미기억을 측정할 수 있다.

### 간이정신상태 평가

간이정신상태 평가(Mini-Mental State Examination in the Korean version of CERAD assessment packet, 이하 MMSE-KC)는 치매 조기검진 사업에서는 MMSE-Dementia Screening을 주로 사용하나 본 연구 대상자들은 CERAD 검사에 포함된 MMSE-KC 검사를 그대로 사용하기 위해 추가로 MMSE-KC를 사용하여 평가하였다.

### 단어목록기억 검사

단어목록기억 검사(Word List Memory Test, 이하 WLMT)는 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. 피험자는 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 단어수가 점수이며 대상군의 삽화기억을 측정할 수 있다.

### 구성행동 검사

구성행동 검사(Construction Praxis Test, 이하 CPT)는 피검자의 시공간능력, 구성능력을 측정한다. 선으로 그려진 원, 다이아몬드, 겹쳐진 사각형, 정육면체의 4개 도형을 각각 2분 안에 그려야 한다. 총점은 11점이다.

### 단어목록회상 검사

단어목록회상 검사(Word List Recall Test, 이하 WLRT)는 피검자의 지연회상 능력을 측정한다. 단어목록기억 검사에서 암기한 단어를 단서 없이 90초간 회상한 개수가 총점이며 삽화기억을 측정할 수 있다.

### 단어목록재인 검사

단어목록재인 검사(Word List Recognition Test, 이하 WLRT)는 단어목록기억 검사에서 제시된 10개의 단어와 10개의 새로운 단어를 혼합하여 제시한 후 제시된 적이 있는 단어를 골라내도록 지시한다. 우연에 의한 결과 왜곡을 방지하기 위해 총점에서 10점을 감한다. 피검자의 삽화기억을 측정할 수 있다.

### 구성회상 검사

구성회상 검사(Construction Recall Test, 이하 CRT)는 구

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

### 임상치매평가척도 평가

CDR은 기억력(memory), 지남력(orientation), 판단력과 문제해결능력(judgment and problem solving), 사회활동(community affairs), 집안생활과 취미(home and hobbies), 위생과 몸치장(personal care)의 6가지 영역에 대한 질문을 정신건강 의학과 의사가 보호자를 대상으로 하여 시행하였으며 이 중 CDR 0.5인 치매의심 노인군(questionable dementia)을 본 연구의 대상으로 선정하였다. 치매의심 노인군에는 초기 치매환자가 포함될 것으로 예상되나 이를 제외하지는 않았다.

### 노인우울증 평가

자가보고형 노인성 우울검사를 위한 노인우울척도(Geriatric Depression Scale)의 한국어판인 한국판 노인우울척도(Korean version of Geriatric Depression Scale, 이하 GDS-K)로 검사를 시행하였는데, 우울증 평가를 위해 총 30문항으로 구성된 GDS-K<sup>16)</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.

### 주관적 기억저하 평가

주관적 기억저하(Subject Memory Complaint, 이하 SMC)의 다양한 양상을 반영하는 14가지 문항으로 구성되며 노인의 SMC를 평가함에 있어 높은 신뢰도와 타당도를 보이는 주관적 기억감퇴 설문(Subjective Memory Complaints Questionnaire, 이하 SMCQ)<sup>17)</sup>을 모든 대상군에서 시행하였다.

### 통계적 분석 방법

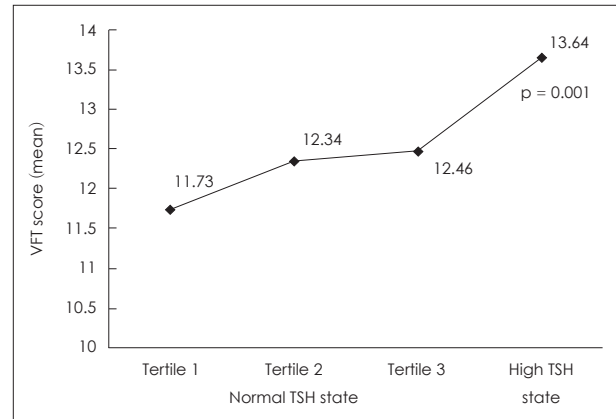
일차적으로 성별, APOE ε4 유무 등의 범주형 변수에 대해서는  $\chi^2$  분석(Fisher's exact test), 연령이나 학력 등의 연속형 변수에 대해서는 analysis of covariance 검증을 통해 비교하였다. APOE ε4 유전자 유무에 따른 SMCQ, T4 level, TSH level의 차이에 대한 분석은 양류 상관분석(point biserial correlation)을 사용하였다. 혈청 T4, TSH 농도에 따른 VFT, mBNT, MMSE-KC, WLMT, CPT, WLRT, WLRcT, CRT 점수들의 차이에 대한 분석은 학력, 나이, 성별에 대한 통제 후, 편상관 분석으로 시행하였다. 본 연구에 사용된 모든 통계 분석은 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) version 19.0 for Windows(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였다.

## 결 과

CDR 0.5로 치매 의심군으로 분류된 65세 이상의 노인 399명이 본 연구에 참여하였다. 이들의 나이는 평균 76세였으며 남성 158명(39.6%), 여성 241명(60.4%)이었다. 학력은 평균 6.4년이었다. 참여자 중 2명(0.5%)이 낮은 TSH 농도(< 0.50 mIU/L), 341명(85.5%)이 정상 TSH 농도(0.50~4.50 mIU/L), 56명(14%)이 높은 TSH 농도(> 4.50 mIU/L)로 측정되었으며 상관관계를 좀더 자세히 살펴보기 위해 정상 TSH 농도군을 삼분위수로 나누어 세분화한 결과 115명(28.8%)이 1 삼분위수(0.50~1.70 mIU/L), 117명(29.3%)이 2 삼분위수(1.80~2.80 mIU/L), 109명(27.3%)이 3 삼분위수(2.90~4.50 mIU/L)로 분류되었다. APOE ε4의 유무를 평가한 결과 56명(14%)이 APOE ε4 유전자형을 가지고 있었다. 연구 참여자의 특성을 혈청 TSH 농도로 분류한 결과 나이, 혈청 T4 농도, GDS-K가 혈청 TSH 농도와 유의한 상관관계가 있었다(Table 1).

APOE ε4 유무와 주관적 기억호소, 혈청 T4 농도, 혈청 TSH

농도 사이의 관계를 알아보기 위해 상관분석을 시행한 결과 통계적으로 유의한 상관관계는 없었다(Table 2). 혈청 TSH 농



**Fig. 1.** Association between TSH level and VFT score\*. \* : the statistics were analyzed using partial correlation analysis (age, education year, APOE ε4 and GDS-K score were adjusted as covariates). VFT : verbal fluency test, TSH : thyroid stimulating hormone, APOE : apolipoprotein E, GDS-K : Korean version of Geriatric Depression Scale.

**Table 1.** Clinical characteristics of the subjects by thyroid status\*

	Total	Low TSH	Normal TSH state			High TSH	p-value
			Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3		
Participants, n (%)	399 (100)	2 (0.5)	115 (28.8)	117 (29.3)	109 (27.3)	56 (14)	
TSH level, range (mIU/L)	0.1-14.5	0.1-0.3	0.5-1.7	1.8-2.8	2.9-4.5	4.6-14.5	
Age, years	76.0 (8.3)	74.0 (8.5)	74.6 (7.7)	76.6 (8.7)	77.1 (8.5)	75.4 (8.1)	0.023 <sup>†</sup>
Gender, male (n, %)	158 (39.6)	1 (0.6)	45 (28.5)	52 (32.9)	37 (23.4)	23 (14.6)	0.560
Years of education	6.4 (5.8)	6 (8.5)	5.8 (5.9)	7.2 (6.0)	5.4 (5.1)	7.4 (5.8)	0.252
T4 level, ug/dL	8.9 (1.7)	17.4 (0.2)	9.3 (1.7)	8.8 (1.4)	8.8 (1.8)	8.4 (1.5)	0.000 <sup>†</sup>
APOE ε4, n (%)	56 (14)	0 (0.0)	16 (28.6)	12 (21.4)	20 (35.7)	8 (14.3)	0.509
GDS-K total score	13.3 (7.1)	13.5 (13.4)	13.2 (7.2)	12.8 (7.0)	13.8 (7.2)	13.6 (6.8)	0.030 <sup>†</sup>
SMCQ total score	5.8 (3.5)	8.0 (2.8)	5.6 (3.3)	5.4 (3.7)	6.0 (3.6)	6.7 (3.5)	0.654

Values are mean (SD) unless otherwise indicated. \* : the statistics were analyzed using ANOVA and Fisher's exact test (for gender and APOE ε4 status), † : p < 0.05. TSH : thyroid stimulating hormone, T4 : thyroxine, APOE : apolipoprotein E, GDS-K : Korean version of Geriatric Depression Scale, SMCQ : Subjective Memory Complaints Questionnaire, ANOVA : analysis of variance, TSH : thyroid stimulating hormone

**Table 2.** Correlation analysis between APOE ε4 status and SMCQ, T4 level and TSH level\*

	APOE ε4 status	SMCQ	T4 level	TSH level
p-value		0.14	0.307	0.431
Point biserial correlation coefficient		-0.074	-0.051	0.04

\* : the statistics were analyzed using correlation analysis. APOE : apolipoprotein E, SMCQ : Subjective Memory Complaints Questionnaire, TSH : thyroid stimulating hormone, T4 : thyroxine

**Table 3.** Correlation analysis between TSH level and CERAD-K neuropsychology scores\*

	TSH level	VFT	BNT	MMSE-KC	WLMT	CPT	WLRT	WLRcT	CRT
p-value		0.001*	0.061	0.935	0.491	0.691	0.22	0.836	0.586
Partial correlation coefficient		0.166	0.096	0.004	0.035	0.02	0.063	0.011	0.028

\* : the statistics were analyzed using partial correlation analysis (age, education year, APOE ε4 and GDS-K score were adjusted as covariates). TSH : thyroid stimulating hormone, MMSE-KC : Mini-Mental State Examination in the Korean version of CERAD assessment packet, CERAD-K : Korean version of the Consortium Establish a Registry for Alzheimer's Disease, VFT : Verbal Fluency Test, BNT : Boston Naming Test, WLMT : Word List Memory Test, CPT : Construction Praxis Test, WLRT : Word List Recall Test, WLRcT : Word List Recognition Test, CRT : Constructional Recall Test, GDS-K : Korean version of Geriatric Depression Scale

**Table 4.** Correlation analysis between SMCQ and CERAD-K neuropsychology scores\*

SMCQ	VFT	BNT	MMSE-KC	WLMT	CPT	WLRT	WLRcT	CRT
p-value	0.227	0.305	0.26	0.002*	0.284	0.013*	0.259	0.266
Pearson's coefficient	-0.061	-0.05	-0.057	-0.155	-0.054	-0.125	-0.057	-0.056

\* : the statistics were analyzed using correlation analysis. SMCQ : Subjective Memory Complaints Questionnaire, VFT : Verbal Fluency Test, BNT : Boston Naming Test, MMSE-KC : Mini-Mental State Examination in the Korean version of CERAD assessment packet, WLMT : Word List Memory Test, CPT : Construction Praxis Test, WLRT : Word List Recall Test, WLRcT : Word List Recognition Test, CRT : Constructional Recall Test, CERAD-K : Korean version of the Consortium Establish a Registry for Alzheimer's Disease

도와 GDS-K 사이에 유의한 상관관계가 있었지만(Table 1) 우울과 관련되어 있을 것이라 생각되는 나이, 교육년수를 통제 변수로 하여 추가로 편상관분석을 시행한 결과 혈청 TSH 농도와 우울 사이에 유의한 상관관계가 발견되지 않았다.

혈청 TSH 농도와 인지기능 사이의 관계를 알아보기 위해 CERAD-K 신경심리검사의 여덟 가지 검사항목과 혈청 TSH 농도 사이의 관계를 분석하였다. 인지기능과 관련이 있을 것이라 생각되는 나이, 교육년수, APOE ε4 유무, GDS-K를 통제변수로 하여 편상관분석을 시행한 결과, VFT 항목이 혈청 TSH 농도와 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다(Table 3)(Fig. 1).

SMC와 인지기능 사이의 관계를 알아보기 위해 SMCQ와 CERAD-K 각 항목들 간의 관계를 상관분석 하였는데, WLMT와 WLRT 항목이 SMCQ와 각각 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였다(Table 4).

## 고찰

일 지역 치매의심 노인군을 대상으로 시행한 이번 연구를 통하여 우리는 낮은 혈청 TSH 농도가 인지기능, 그 중에서도 VFT 검사 점수의 저하와 유의하게 관련되어 있음을 발견하였다. 반면, 우울과 관련된다고 생각되는 변수인 나이, 교육년수를 통제한 혈청 TSH 농도와 우울 사이의 관계에서는 유의한 관련성의 증거를 찾을 수 없었다. 또한 SMC가 있는 경우 WLMT와 WLRT 검사에서 통계적으로 유의한 차이가 있다는 것을 알 수 있었다.

무증상 갑상선기능 이상은 정상 혈청 free T4 농도를 보이면서 TSH 농도는 높거나 낮은 경우 진단한다. 이는 노인에서 흔하며 유병률은 연구에 따라 조금씩 다르지만 노인 인구에서 약 20%까지 보일 수 있다.<sup>18)</sup> 혈청 T4의 경우 혈청에 있는 티록신의 농도를 측정하는 것으로 이는 갑상선결합 글로불린, 알부민, 갑상선결합 프리알부민 등의 결합 단백질 농도의 영향을 받는다. 반면 혈청 free T4의 경우 생물학적으로 활성화된 부분의 농도만을 나타냄으로 결합 단백질 농도의 영향을 받지 않는다. 따라서 혈청 free T4는 결합 단백질의 농도가 변할 수 있는 임신이나 에스트로겐, 안드로겐 치료 등의 상태에 크게 영향을 받지 않아 일반적으로 갑상선기능을 나타내는 좀

더 신뢰할 만한 지표로 여겨진다.<sup>19)20)</sup> 하지만 이 연구에서는 대상자의 혈청 free T4 농도를 측정하지 못했기 때문에 혈청 TSH 농도와 T4 농도를 이용하여 갑상선기능을 판단하였다.

그 결과 혈청 TSH 농도가 낮으면서(< 0.50 mIU/L) T4는 높아(> 12.00 ug/dL) 갑상선기능 항진이 의심되는 참여자가 두 명 있었다. 이 두 명을 제외한 나머지 참여자들은 모두 정상 범위의 T4 농도(5.00~12.00 ug/dL)를 보였으므로 혈청 TSH 농도에 따라 크게 무증상 갑상선기능 항진증, 정상 갑상선기능, 무증상 갑상선기능 저하증의 세 군으로 나눌 수 있었으며 추가적으로 정상 갑상선기능(TSH 0.50~4.50 mIU/L)군은 우울 및 인지기능과의 선형 관계를 좀더 뚜렷이 보기 위해 삼분위로 나누어 분석하였다. 결과적으로 본 연구에서 무증상 갑상선기능 이상으로 의심되는 비율은 약 14%로 이전 연구들과 비슷한 수준이었다.<sup>6)8)21)</sup>

본 연구에서는 나이, 교육년수를 통제하여 혈청 TSH 농도와 우울 사이의 상관관계를 분석한 결과 유의한 관련성을 찾을 수 없었다. 이는 Kim 등<sup>3)</sup>과 de Jongh 등<sup>4)</sup>의 결과와 일치하지만 정상 범위 내에서 낮은 TSH 농도가 우울의 중요한 위험 인자라고 보고한 Medici 등,<sup>12)</sup> 높은 혈청 TSH 농도와 노년기 우울 사이에 상관관계가 있다고 보고한 Chueire 등<sup>11)</sup>과는 상이한 결과이다. 전통적으로 갑상선기능 저하증은 우울의 위험을 높인다고 알려져 왔으며 갑상선기능 항진증 또한 우울의 위험을 높인다고 비교적 일관되게 보고<sup>22-25)</sup>되는 것과 다르게 무증상 갑상선기능 이상과 우울의 관계는 아직까지 논란이 많으며 앞으로 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

혈청 TSH 농도와 CERAD-K 신경심리검사로 평가한 인지기능 사이에서는 혈청 TSH 농도가 낮아질수록 VFT 점수가 낮아지는 유의한 선형 상관관계가 있음이 확인되었는데 이는 혈청 TSH 농도가 낮아질수록 인지저하 케이스가 더 많이 관찰되는 유의한 선형 상관관계를 보고한 Kim 등<sup>3)</sup>의 이전 연구 결과와 일치하였다. 낮은 혈청 TSH 농도를 보인 노인군에서 유의하게 좀더 많은 인지저하 경향을 보였다는 Ceresini 등<sup>7)</sup>의 연구, 낮은 혈청 TSH 농도를 보인 노인군에서 치매의 위험이 높아졌다는 Kalmijn 등<sup>6)</sup>의 결과와도 유사한 결과였다. 또한 청소년을 대상으로 한 Wu 등<sup>26)</sup>의 연구에서도 무증상 갑상선

기능 항진증이 인지기능 저하의 잠재적인 위험 요인으로 파악되었으며 성인 여성을 대상으로 갑상선 호르몬 농도와 실행성 기능 사이의 상관관계를 연구한 Grigorova 등<sup>20</sup>은 정상 범위 내에 존재하는 혈청 free T3 농도와 길 만들기 검사 A와 B, 런던타워검사(Tower of London Test)에 걸린 총 시간 사이에 유의한 양의 상관관계가 있음을 보고하였는데, 이는 정상 범위 내에서도 높은 갑상선기능 상태가 실행 기능과 처리 속도의 저하와 연관되어 있다는 점에서 본 연구와 일맥상통하는 결과라 할 수 있다. 좀 더 자세히 살펴보자면, 본 연구 검사 결과는 기억 평가 항목 중에서 삽화적(episodic) 기억보다는 어의 기억(semantic) 부분이 더 영향을 받는 것을 알 수 있었다. 이와 같은 연구 결과들을 설명할 수 있는 몇몇 가능한 기전들이 제시되어 왔으며 높은 갑상선호르몬이 베타아밀로이드의 침착과 신경피질의 신경반(neuritic plaque)수 증가와 관련되어 있다는 Latasa 등,<sup>27</sup> de Jong 등<sup>28</sup>의 연구, 뇌 구조적으로 높은 갑상선 호르몬이 해마용적의 감소와 관련되어 있다는 de Jong 등<sup>29</sup>의 연구가 보고되어 있다. 반면, Gussekloo 등,<sup>9</sup> Roberts 등<sup>8</sup>의 경우 혈청 TSH, free T4 농도와 인지기능 사이에 유의한 상관관계가 없다는 결과를 보였고 Annerbo 등<sup>30</sup>과 de Jongh 등<sup>4</sup>은 혈청 TSH 농도와 인지기능 사이에 상관관계가 없음을 보고하였는데, 이러한 결과상의 차이가 나타나게 된 이유로는 각 연구들마다 혈액 채취 방법 및 시간, 측정된 갑상선 호르몬의 종류가 통일되지 않았다는 점, 몇몇 연구들의 경우 정상 범위 이하나 이상의 혈청 TSH 농도를 보인 참여자 수가 매우 적어 통계적 검증력이 떨어졌을 가능성이 있다는 점을 생각해 볼 수 있었다. 향후 이러한 제한점을 보완한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

SMCQ 총점과 WLMT 점수 또는 WLRT 검사 점수 간에는 각각 유의한 음의 상관관계가 관찰되었는데 이는 SMC와 객관적인 인지장애 평가 사이에 유의한 상관관계가 있다는 것을 보고한 Youn 등<sup>16</sup> 또는 Genziani 등<sup>31</sup>의 결과와 일치하는 소견이다. Juncos-Rabadán 등<sup>32</sup>은 SMC가 있는 50세 이상의 연구 대상 중 약 1/3에서 경도인지장애가 있음을 보고한 반면, Lenehan 등<sup>33</sup>과 Riedel-Heller 등<sup>34</sup>은 이와 다르게 SMC와 객관적인 인지장애 사이엔 유의한 상관관계가 없다고 보고하였는데 이렇게 다른 결과가 나타난 이유로 각 연구마다 SMC와 객관적인 인지장애를 평가함에 있어 각기 다른 방식을 사용했기 때문일 가능성이 높다고 생각된다. 본 연구 결과에서 보이는 SMCQ 총점과 WLMT 점수 또는 WLRT 검사 점수와의 관계는 SMCQ 점수가 삽화적 기억장애 점수와의 유의한 상관관계를 보이는 것이 특정적이라고 할 수 있겠다.

마지막으로, 본 연구의 제한점으로는 일반적으로 갑상선기능을 나타내는 좀 더 신뢰할 만한 지표인 혈청 free T4를 측

정하지 못했다는 점, 낮은 TSH 농도를 보이는 연구 대상자가 두 명밖에 없었으며 이 때문에 혈청 TSH 농도와 인지기능 사이의 선형 관계를 볼 때 통계적 검증력이 낮아 제외할 수밖에 없었다는 점, 길 만들기 검사 A와 B의 경우 완성한 참여자가 적었고 분석상의 어려움으로 포함시키지 못했다는 점이 있었다. 그럼에도 불구하고 유의한 결과들이 도출되어 향후 지속적인 연구를 통한 지평의 확대가 가능해졌다는 점은 본 연구의 강점으로 사료된다.

**중심 단어:** 인지·우울·갑상선호르몬·노인.

**Acknowledgments**

이 논문은 2012년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2012R1A1A4A01013120).

**Conflicts of interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

**REFERENCES**

- 1) Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:284-289.
- 2) Freemantle E, Vandal M, Tremblay-Mercier J, Tremblay S, Blachère JC, Bégin ME, et al. Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:213-220.
- 3) Kim JM, Stewart R, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, Kim SW, et al. Thyroid stimulating hormone, cognitive impairment and depression in an older Korean population. *Psychiatry Investig* 2010;7:264-269.
- 4) de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011;165:545-554.
- 5) Bégin ME, Langlois MF, Lorrain D, Cunnane SC. Thyroid function and cognition during aging. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2008;474868.
- 6) Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:733-737.
- 7) Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda GP, Morganti S, Usberti E, et al. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:89-93.
- 8) Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006;145:573-581.
- 9) Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591-2599.
- 10) Saxena J, Singh PN, Srivastava U, Siddiqui AQ. A study of thyroid hormones (t(3), t(4) & tsh) in patients of depression. *Indian J Psychiatry* 2000;42:243-246.
- 11) Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:21-28.
- 12) Medici M, Direk N, Visser WE, Korevaar TI, Hofman A, Visser TJ, et al. Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*

- 2014;99:1213-1219.
- 13) **Kirkegaard C, Faber J.** The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol* 1998;138:1-9.
  - 14) **Kramer CK, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E.** Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: the Rancho Bernardo Study. *Eur J Endocrinol* 2009;161:917-921.
  - 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) **Cho MJ, Bae JN, Suh GH, Hahm 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.
  - 17) **Youn JC, Kim KW, Lee DY, Jhoo JH, Lee SB, Park JH, et al.** Development of the Subjective Memory Complaints Questionnaire. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:310-317.
  - 18) **Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al.** Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-238.
  - 19) **Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Poppe K, Velkeniers B.** Determination of free thyroid hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:689-700.
  - 20) **Grigorova M, Sherwin BB.** Thyroid hormones and cognitive functioning in healthy, euthyroid women: a correlational study. *Horm Behav* 2012;61:617-622.
  - 21) **van Boxtel MP, Menheere PP, Bekers O, Hogervorst E, Jolles J.** Thyroid function, depressed mood, and cognitive performance in older individuals: the Maastricht Aging Study. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:891-898.
  - 22) **Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV.** Increased risk of affective disorder following hospitalisation with hyperthyroidism - a register-based study. *Eur J Endocrinol* 2005;152:535-543.
  - 23) **Placidi GP, Boldrini M, Patronelli A, Fiore E, Chiovato L, Perugi G, et al.** Prevalence of psychiatric disorders in thyroid diseased patients. *Neuropsychobiology* 1998;38:222-225.
  - 24) **Trzepacz PT, McCue M, Klein I, Levey GS, Greenhouse J.** A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry* 1988;10:49-55.
  - 25) **Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC.** The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol* 2008;20:1101-1114.
  - 26) **Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N.** Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr* 2006;6:12.
  - 27) **Latasa MJ, Belandia B, Pascual A.** Thyroid hormones regulate beta-amyloid gene splicing and protein secretion in neuroblastoma cells. *Endocrinology* 1998;139:2692-2698.
  - 28) **de Jong FJ, Masaki K, Chen H, Remaley AT, Breteler MM, Petrovitch H, et al.** Thyroid function, the risk of dementia and neuropathologic changes: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2009;30:600-606.
  - 29) **de Jong FJ, den Heijer T, Visser TJ, de Rijke YB, Drexhage HA, Hofman A, et al.** Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2569-2573.
  - 30) **Annerbo S, Kivipelto M, Lökk J.** A prospective study on the development of Alzheimer's disease with regard to thyroid-stimulating hormone and homocysteine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:275-280.
  - 31) **Genziani M, Stewart R, Béjot Y, Amieva H, Artero S, Ritchie K.** Subjective memory impairment, objective cognitive functioning and social activity in French older people: findings from the Three Cities study. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:139-145.
  - 32) **Juncos-Rabadán O, Pereiro AX, Facal D, Lojo C, Caamaño JA, Sueiro J, et al.** Prevalence and correlates of mild cognitive impairment in adults aged over 50 years with subjective cognitive complaints in primary care centers. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14:667-673.
  - 33) **Lenahan ME, Klekociuk SZ, Summers MJ.** Absence of a relationship between subjective memory complaint and objective memory impairment in mild cognitive impairment (MCI): is it time to abandon subjective memory complaint as an MCI diagnostic criterion? *Int Psychogeriatr* 2012;24:1505-1514.
  - 34) **Riedel-Heller SG, Matschinger H, Schork A, Angermeyer MC.** Do memory complaints indicate the presence of cognitive impairment? Results of a field study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:197-204.