

알츠하이머형 치매 환자에서 행동심리증상과 호모시스테인과의 연관

인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실,¹ 건양대학교 의과대학 정신건강의학교실²
이지민¹ · 임우영² · 김 현¹ · 이강준¹

Correlation of Behavioral and Psychological Symptoms and Homocysteine in Patients with Dementia of Alzheimer's Type

Ji Min Lee, M.D.,¹ Woo-young Im, M.D.,² Hyun Kim, M.D.,¹ Kang Joon Lee, M.D.¹

¹Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University School of Medicine, Goyang, Korea

²Department of Psychiatry, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea

ABSTRACT

Objectives : Homocysteine has been associated with cognitive impairment and various psychiatric symptoms. This study was designed to examine the relationship exists between plasma homocysteine concentration and behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD).

Methods : 41 subjects with dementia of Alzheimer's type were included in this study. We carried out history taking, physical examination, and cognitive assessment for the diagnosis of dementia of Alzheimer's type based on DSM-IV. We scored the Mini Mental State Examination(MMSE), Global Deterioration Scale(GDS), Clinical Dementia Rating(CDR), and the Korean Neuropsychiatric Inventory(K-NPI). We also measured levels of homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ in the plasma.

Results : We found statistically significant positive correlations between homocysteine concentration with NPI total score, and with scores of several sub-domains such as delusion, agitation/aggression, depression/dysphoria, and elation/euphoria. No significant correlation existed between homocysteine levels and scores of MMSE, GDS, and CDR.

Conclusions : This study shows that plasma homocysteine levels are associated with BPSD. Further research is necessary to identify pathophysiologic mechanisms underlying these relationships.

KEY WORDS : Dementia of Alzheimer's type · Homocysteine · BPSD.

서론

우리나라의 급속한 고령화로 인해 노인성 질환이 크게 늘어나고 있다. 특히 치매에 대한 사회적 관심이 증가하고 있으

나, 치료가 쉽지 않아 치매의 발병 이전에 조기발견과 예방, 조기치료에 대한 중요성이 강조되고 있다. 여러 종류의 치매 중에서도 알츠하이머병(Alzheimer's disease, 이하 AD)이 가장 큰 부분을 차지하고 있는데 이 질환은 점진적으로 인지기능의 퇴행을 일으키고, 지적 기능의 전반적인 손상, 기억

Received: May 7, 2014 / Revised: June 19, 2014 / Accepted: June 25, 2014

Corresponding author: Kang Joon Lee, Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea

Tel : 031) 910-7260 · Fax : 031) 910-7268 · E-mail : lkj@paik.ac.kr

력 및 사고력, 기분, 행동, 지각, 판단력 등에도 장애를 나타내기 때문에 이환된 노인들에게 독립적인 생활 능력의 저하를 일으켜 결국 가정적, 사회적 부담을 크게 증가시킨다.

치매의 진단에 도움을 줄 수 있는 검사 중의 하나가 혈액검사인데 호모시스테인(homocysteine), 엽산(folate), 비타민 B₁₂ (vitamine B₁₂)가 많이 사용되며 특히 호모시스테인 농도 상승이 치매와 깊은 연관이 있음이 점차 입증되고 있어, 이것의 측정이 필수적인 진단과정에 포함되고 있다.¹⁾ 더욱이 비타민 B₁₂와 엽산이 질병의 현재 상태를 반영하지 않을 수 있다는 연구결과가 보고되고 있어 호모시스테인이 치매환자에서 비타민 B₁₂와 엽산보다 더 나은 검사수치로 생각되고 있다.²⁾ 필수아미노산인 메티오닌의 대사과정에서 발생하는 호모시스테인이 시스테인이나 메티오닌으로 전환되지 않고 일정량 이상 축적되면 심혈관 질환을 일으킨다. 이는 혈관을 수축상태로 만들고 혈압과 혈전을 조절해주는 인자인 프로스타시클린 생성을 억제하며, 저밀도 지단백 등을 축적하여 혈관벽에 손상을 일으킨다. 결국 우리 몸의 혈관을 파괴하고 노화시킴으로써 혈전이나 혈액 응고를 불러오게 되어, 동맥경화, 치매, 뇌졸중 등 심혈관계 질환을 일으키는 가장 강력한 원인이 되는 독성물질이 되는 것이다.^{3,4)} 이러한 호모시스테인을 분해해서 시스테인으로 전환하거나 메티오닌으로 되돌리는 데 필요한 효소들은 엽산, 비타민 B₁₂를 요구하기 때문에 이들이 부족하면 혈중 호모시스테인 수치는 증가하기 시작한다.¹⁾

최근 연구에 의하면 호모시스테인 농도는 엽산과 비타민 B₁₂의 민감한 표지자이고, 혈장 호모시스테인 농도 증가는 심혈관계 질환 뿐만 아니라 인지손상 및 치매의 심각도와도 깊은 연관이 있음이 발표되고 있다. 또한 고호모시스테인 혈증은 정신증, 우울증 그리고 기타 정신과적 문제와도 관련되어 있다는 흥미로운 연구결과도 보고되고 있다.^{5,6)} 이런 관점에서 접근해보면 치매의 행동심리증상(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, 이하 BPSD)이 위의 혈액검사인자들과 관련이 있음을 추측해볼 수 있겠다. 또한 AD가 아닌 전두측두엽 치매와 같은 행동이상을 나타내는 다른 형태의 치매와도 연관되지는 않을지 기대해볼 수 있겠다.

이전에 호모시스테인과 치매의 행동심리증상과의 연관관계를 연구한 논문이 몇 편 있었으나, 임상적으로 뚜렷한 연관성을 찾지는 못하였다. 본 논문은 한국인에서 혈중 호모시스테인이 AD와 연관된다는 여러 연구 결과를 기초로 AD의 혈액검사결과를 비교분석하고 행동심리증상과의 연관성에 대하여 살펴보고자 하였다. 한국인에서의 행동심리증상과 혈중 호모시스테인 농도에 대한 연구는 이제까지 시행된 바가 없었다. 본 연구 결과는 향후 임상실제에서 치매의 진단과 치료적인 측면에서 도움을 줄 수 있을 것이다.

방 법

1. 대상 및 방법

2011년 9월부터 2014년 1월까지의 기간 동안 기억력 저하를 주소로 일산백병원 정신건강의학과 치매클리닉을 방문한 환자들 중 AD로 진단된 환자를 대상으로 하여 병력청취, 정신상태검사 및 신체검사, 신경인지기능검사, 혈액 검사가 수행되었다. DSM-IV 진단기준에 의해 AD로 진단된 환자들 중 MMSE-KC(Korean version of Mini Mental State Examination in the CERAD-K) 23점 이하,^{7,8)} 65세 이상인 환자를 대상으로 하였다.

AD 이외에 다른 원인에 의한 치매로 진단받았거나, 두부 외상 또는 뇌 손상의 과거력, 신경퇴행성 질환(파킨슨병, 헌팅톤 병 등), 약물 남용의 과거력이 있거나 갑상선기능 이상이나 기타 인지기능에 장애를 줄 수 있는 내과적 문제가 있는 환자 및 동반된 정신병적 혹은 기분 장애가 있는 환자는 연구에서 제외하였다. 또한 비타민 B₁₂ 혹은 엽산 경구제제를 복용한 사람들도 제외하였다. 환자들의 전반적인 인지기능 및 심각도의 단계 평가는 한국판 간이정신상태검사(MMSE-KC)⁹⁾와 전반적 퇴화척도(Global Deterioration Scale, GDS),¹⁰⁾ 임상치매 평가척도(Clinical Dementia Rating)¹¹⁾를 이용하여 측정하였다. 그리고 환자들의 행동장애와 정신증상의 유무 및 행태를 평가하기 위해 한국형신경행동검사(Korean neuropsychiatric inventory, 이하 K-NPI)를 이용하였다. 평가 이전 4주 동안 환자들에게서 나타난 12가지의 행동 변화에 대해서 측정하였으며 각각의 항목에서 특정 이상행동이 나타날 경우 그 빈도(0~4점)와 심한 정도(0~3점)를 다시 선택하도록 하였고, 해당하는 이상행동이 없는 경우는 다음 항목으로 넘어가도록 하였다. 이후 각 항목의 빈도와 심한 정도를 곱한 값인 composite score (0~12점)을 구하였고, 12개 항목의 composite score를 모두 합하여 총 K-NPI(0~144점) 점수를 구하였다. 본 연구는 인제의대 일산백병원 임상연구 윤리위원회의 심사 및 승인을 받았다.

2. 평가 도구

1) 한국판 간이정신상태검사(MMSE in the Korean version of the CERAD assessment packet, MMSE-KC)

영어판 CERAD평가집에 포함된 MMSE(이하 CERAD-MMSE)는 Folstein 등이 개발한 MMSE⁸⁾ 중 일부 검사의 질문 내용 및 채점 기준을 구체적으로 기술하는 등 약간의 수정을 가했으나 전체적인 검사 구성에 있어서는 Folstein MMSE와 거의 같다. MMSE-KC의 경우 CERAD-MMSE의 질문 내용 및 방법, 채점 기준 등을 따라 충실히 번안하되, 일부 문항

의 경우 기존에 한국에서 널리 사용되어온 MMSE-K¹²⁾를 참고하였다.

2) 전반적 퇴화척도(Global deterioration scale, GDS)

전반적 퇴화척도(Global deterioration scale, 이하 GDS)는 인지기능뿐 아니라, 일상생활활동, 이상행동 등을 포함하는 평가 도구로 환자의 교육수준에 크게 영향을 받지 않는다. 치매 임상단계를 7단계로 평가하도록 구성되었고, 1~3단계까지는 전치매단계이며 4~7단계는 치매단계이다. GDS는 국내에서도 신뢰도가 검증되었고, 기존의 치매평가 검사들과 우수한 상관 관계를 보여 타당도가 입증된 바 있다.¹³⁾ 이를 통해서 시간에 따른 환자의 변화를 파악할 수 있어서 치료의 경과나 예후를 평가하는데 유용하게 사용할 수 있다.

3) 임상치매평가척도(Clinical Dementia Rating, CDR)

임상치매평가척도(Clinical Dementia Rating, 이하 CDR)는 환자 및 보호자와의 면담을 통하여 환자의 인지 및 사회 기능을 평가하는 도구이다. 기억력, 지남력, 판단력과 문제해결능력, 사회활동, 집안생활과 취미, 그리고 위생 및 몸치장의 6가지 세부항목으로 구성되어 있으며 각 항목마다 0에서 5점까지의 척도를 사용한다. 이 6가지 영역의 점수를 고려하여 최종 CDR 점수를 계산한다.

4) 한국형 신경정신행동검사(Korean neuropsychiatric inventory, K-NPI)

신경정신행동검사(Neuropsychiatric Inventory, 이하 NPI)는 치매환자의 행동장애를 평가하기 위하여 개발되었고 그 타당도와 신뢰도가 검증되어 여러 나라의 언어로 번역되어 사용되고 있는 평가도구이다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 국내에서도 표준화된 한국어 판 NPI(K-NPI)가 개발되어 여러 치매 질환에 적용하여 타당성과 신뢰성을 인정받았다. NPI는 치매환자들에게서 나타나는 이상행동을 12가지의 영역 -망상(delusion), 환각(hallucination), 초조/공격(agitation/aggression), 우울/불쾌감(depression/dysphoria), 불안(anxiety), 다행감/들뜬 기분(euphoria/elation), 무감동/무관심(apaty/indifference), 탈억제(disinhibition), 과민/불안정(irritability/lability), 이상운동증상(aberrant motor behavior), 수면/야간행동(sleep/night-time behavior), 식욕/식습관의 변화(appetite/eating change)-으로 평가하며, 동시에 그에 따른 보호자의 고통 정도를 평가하게 된다. 각 항목은 빈도(0~4점)와 심한 정도(0~3점)로 평가된다. 각 항목에서 빈도와 심한 정도를 곱한 값인 composite score(0~12점)를 구하였고, 12개 항목의 composite score를 모두 합하여 총 NPI(0~144점) 점수를 구하였다.

5) 혈액 채취

모든 대상군에서 혈중 호모시스테인, 비타민 B₁₂, 엽산 농도

를 측정하였는데, 12시간 이상 공복 후 아침에 환자의 상박에서 정맥 채혈하였다. 전혈은 시트르산 염이 포함된 진공채혈관에 담아 얼음으로 냉각 후 즉시 3,000rpm으로 10분 동안 원심분리하여 혈장을 -70℃로 냉동 보관하였다. 혈중 호모시스테인 농도는 혈장에서 IMx kit를 사용하여 형광 편광 면역 검사법으로 측정하였다.

3. 통 계

자료는 Statistical Package for Social Science(SPSS) 15.0 for windows를 사용하여 분석하였고 p값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 판정하였다. 전체 환자군을 MMSE 점수에 따라 두 그룹으로 나눠서 통계학적 정보를 분석하기 위해서 독립 t검정을 사용했고, 범주형 변수의 분석을 위해서 카이제곱검정을 사용했다. 대상자의 호모시스테인, 비타민 B₁₂, 엽산과 MMSE-KC, GDS, CDR, NPI 점수 사이의 상관 관계는 Pearson's correlation을 사용하여 분석하였다.

결 과

1. 인구 통계학적 정보 및 임상적 자료

본 연구에 포함된 환자들은 총 41명이었고 남성이 13명, 여성이 28명이었다. 모두 AD로 진단받았으며, 평균연령은 77.83±9.29세이었다. 평균 MMSE-KC, GDS, CDR 점수는 각각 17.56±4.95, 4.2±0.84, 0.95±0.31이었다. MMSE 점수가 21~23점인 경도치매 환자는 14명, 11~20점인 중등도 치매 환자는 27명이었다(Table 1). NPI 각 항목에 따른 점수는 Table 2와 같이 나타났으며, 평균 점수는 20.59±22.31 점이었다.

2. 연구 대상에서의 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂

환자군에서 혈중 호모시스테인 농도는 13.78±6.63μmol/L로 나타났으며, 엽산 농도는 9.83±6.72ng/mL, 비타민 B₁₂ 농도는 578.98±235.93pg/mL로 나타났다. 부가적으로 인지능력저하 수준에 따른 호모시스테인 농도를 알아보기 위하여 경도치매군과 중등도 치매군에서의 호모시스테인 농도도 비교해 보았다. MMSE 점수가 21점 이상인 경도 치매 환자군에서 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂의 농도가 각각 11.61±5.22μmol/L, 12.3±9.09ng/mL, 644.29±259.73pg/mL로 나타났고, MMSE 점수가 21점 미만인 중등도 치매 환자군에서 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂의 농도가 각각 14.91±7.08μmol/L, 8.55±4.82ng/mL, 545.11±220pg/mL로 나타났다. 두 군 사이에서 엽산, 호모시스테인, 비타민 B₁₂에서의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Demographic and clinical data of patients with Alzheimer's disease

	Total(N=41)	Mild(N=14)	Moderate(N=27)	Mild vs. moderate	
				Statistics value	p
Sex(female)	13(28)	5(9)	8(19)	0.158 ^a	0.691
Age	77.83(9.29)	78.79(9.48)	77.33(9.34)	0.004 ^b	0.951
Folate	9.83(6.72)	12.3(9.09)	8.55(4.82)	3.49 ^b	0.069
Homocysteine	13.78(6.63)	11.61(5.22)	14.91(7.08)	0.873 ^b	0.356
Vit. B ₁₂	578.98(235.93)	644.29(259.73)	545.11(220)	0.883 ^b	0.353
MMSE	17.56(4.95)	23.07(2.02)	14.7(3.29)	6.127 ^b	0.018*
GDS	4.2(0.84)	3.5(0.76)	4.56(0.64)	0.468 ^b	0.498
CDR	0.95(0.31)	0.71(0.26)	1.07(0.27)	3.065 ^b	0.088
NPI total	20.59(22.31)	15.43(17.13)	23.26(24.44)	1.195 ^b	0.281

Values are presents with mean(SD). * : significant p<0.05. ^astatistical methods used χ^2 test, df=1, ^bstatistical methods used student's t test, df=39. MMSE : Mini Mental State Examination, GDS : Global Deterioration Scale, CDR : Clinical Dementia Rating Scale, NPI : Neuropsychiatric Inventory

Table 2. Mean NPI scores of 41 AD patients

	Mean NPI score
Delusion	2.39(3.54)
Hallucination	1.15(3.2)
Agitation/aggression	1.9(2.66)
Depression/dysphoria	2.12(3.08)
Anxiety	1.85(2.73)
Euphoria/elation	0.24(0.99)
Apathy/indifference	2.68(3.64)
Disinhibition	0.59(1.6)
Irritability/lability	1.73(2.94)
Aberrant motor behavior	2.46(4.2)
Sleep/night time behavior	2.0(3.63)
Appetite/eating change	1.46(2.47)

AD : Alzheimer's disease, NPI : Neuropsychiatric Inventory

3. 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂ 농도와 NPI, MMSE-KC, GDS, CDR과의 연관성

Pearson 상관분석을 시행하였고 혈중 호모시스테인 농도와 NPI 총점 사이에서 유의한 상관관계가 있었다. NPI 세부항목 별로 살펴보면 망상(delusion), 초조/공격성(agitation/aggression), 우울/불쾌감(depression/dysphoria), 들뜸/다행감(elation/euphoria) 등의 영역에서 유의한 상관관계가 있었다(Table 3). 그러나 NPI의 나머지 여덟가지 항목에서는 유의한 상관관계가 나타나지 않았다. 한편 호모시스테인과 MMSE-KC, GDS, CDR 점수 사이의 상관관계는 유의하지 않았다. 비타민 B₁₂와 NPI, MMSE-KC, GDS, CDR 그리고 엽산과 NPI, MMSE-KC, GDS, CDR 점수 사이의 상관관계도 유의하지 않았다(Table 4).

고 찰

본 논문은 AD에서 혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂의 농도와 치매의 행동심리증상과의 상관관계를 밝히고자 시행하였다. 이제까지 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂와 인지기능

Table 3. Correlation of plasma Homocysteine levels and scores of NPI

	Homocysteine level(μ mol/L)	
	r	p
Total	0.318*	0.043*
Delusion	0.423**	0.006**
Hallucination	-0.102	0.526
Agitation/aggression	0.359*	0.021*
Depression/dysphoria	0.372*	0.017*
Anxiety	-0.005	0.974
Euphoria/elation	0.341*	0.029*
Apathy/indifference	0.225	0.158
disinhibition	0.205	0.199
Irritability/lability	0.244	0.124
Aberrant motor behavior	0.182	0.255
Sleep/night time behavior	0.096	0.551
Appetite/eating change	0.208	0.193

* : p<0.05, ** : p<0.01

Table 4. Correlation of plasma Homocysteine levels and scores of MMSE, GDS, CDR

	Homocysteine level(μ mol/L)	
	r	p
MMSE	-0.119	0.460
GDS	0.233	0.143
CDR	0.069	0.670

MMSE : Mini Mental State Examination, GDS : Global Deterioration Scale, CDR : Clinical Dementia Rating Scale

과의 상관관계를 연구한 논문은 많았으나, 행동심리증상과의 상관관계를 연구한 논문은 거의 없었다. 본 논문의 결과 AD 환자에서 혈중 호모시스테인과 NPI 총점 사이에 유의한 상관관계가 있었으며 특히 망상(delusion), 초조/공격성(agitation/aggression), 우울/불쾌감(depression/dysphoria), 들뜸/다행감(elation/euphoria) 등의 세부항목에서 유의한 상관관계가 있었다. 이는 이전에 Tabet 등이 수행한 호모시스테인과 행동심리증상 사이에 유의한 연관이 없다는 연구결과¹⁷⁾와는 상반되었으나, 호모시스테인이 정신과적 증상과 연관이 있다는

또 다른 연구들과는 유사한 결과이었다.^{5,6,18-20} 이전의 연구 결과와 다르게 본 논문에서 호모시스테인이 행동심리증상과 연관이 있다고 나온 사실은 한국인의 인종적 특성일 수도 있겠으며, 추후 관련된 연구를 통해 확인이 필요할 것으로 보인다. 또한 본 연구에서 비타민 B₁₂와 엽산은 행동심리증상과 연관이 없는 것으로 나타났으며, 이는 이전의 Engelborghs, Whyte 등이 보고한 연구와 유사한 결과이었다.^{21,22} 혈중 호모시스테인 농도 증가가 AD에 미치는 영향으로는 여러가지 가설이 있는데²³ 이 중 주요한 것들로는 호모시스테인으로 인한 산화적 손상(oxidative stress),²⁴ 탈메틸화(demethylation),²⁵ 아밀로이드 베타의 상승,²⁶ 타우단백의 인산화²⁷ 등이 대표적이지만 아직까지 명확히 밝혀져 있지는 않다.

과거 연구에서 호모시스테인의 상승이 인지기능의 저하와 연관된다는 사실이 보고되었다. Schafer 등이 수행한 연구에서는 고령의 인구에서 호모시스테인의 농도가 높으면 인지기능의 저하가 나타난다고 밝혔다.²⁸ 또한 Oxford project to Investigate Memory and Ageing(OPTIMA)에서 혈장 호모시스테인은 고령 인구군에서 인지기능 점수와 음의 관계로 상응한다고 밝혔다.²⁹ 또한 Rotterdam Scan Study에서는 치매가 없는 고령인구에서 혈장 호모시스테인이 증가할수록 인지기능이 저하되는 것을 밝혔다.³⁰ 그러나 Irizzary가 수행한 연구에서는 호모시스테인 수치가 나이의 증가에 따라서 상승하지만, AD군과 대조군 사이에서 호모시스테인 수치의 유의한 차이는 없는 것으로 보고하였다.³¹ 논문별로 차이는 있지만 전반적으로 호모시스테인의 농도 상승이 인지기능의 저하와 연관이 있는 것으로 나타나고 있다. 그러나 우리의 연구에서는 호모시스테인의 농도와 인지기능이 통계적으로 유의한 연관관계를 보이지 않았는데, 이는 우울증, 불안장애 등의 공존질환이 충분히 배제되지 못 해서 다른 변인들과 교란이 되어 나타난 결과일 수 있겠다. 그리고 통계 표본의 수가 적은 것도 영향을 미쳤을 것으로 보인다.

치매에서의 우울증과 호모시스테인과의 연관에 대해서는 거의 실행된 연구가 없었다. Chen 등은 중등도의 AD환자에서 주요우울장애의 공존과 고호모시스테인혈증이 상관관계가 있음을 보고하였다.³² 또한 고령의 환자군을 대상으로 우울증과 호모시스테인과의 관계를 연구한 몇몇 논문이 있었으나 결과가 일관되게 나타나지는 않았다.³³⁻³⁶ 우리의 연구에서는 호모시스테인의 증가와 NPI상에서의 우울/불쾌감(depression/dysphoria) 항목 수치와 유의한 연관관계가 있었으며, 이는 Chen이 이전에 수행하였던 연구결과³²와 유사한 것이었다. 아직까지 호모시스테인과 치매환자에서의 우울증과의 연관성에 대하여 정립된 기전은 없고, 다만 호모시스테인과 고령환자의 우울증에 대한 몇가지 가설은 대두되고 있다. 대표적인 가설로는 혈관성 병리가 우울증의 주요 원인이라는

것이다.³⁷ 고호모시스테인혈증이 혈관 내피 세포의 기능 부진 및 만성 염증 반응을 일으켜³⁸ 알츠하이머형 치매를 악화시키고 이러한 혈관성 인자로 인하여 '혈관성 우울증'이 생기는 것으로 추정된다. 알츠하이머형 치매에서 염증 반응이 중요한 기전이라는 것은 이미 알려져 있는 사실이다.³⁹

치매에서 호모시스테인과 사고장애에 대한 영역은 거의 연구된 바가 없고, 단지 호모시스테인과 조현병과의 관계에 대한 소수의 연구결과만이 보고된 바 있다. Spiro 등은 호모시스테인노증을 보이는 조현병 환자를 보고하면서 조현병 일부에서 메티오닌 대사이상 가능성을 제시하였고,⁴⁰ 다른 연구에서는 조현병 환자들에게 호모시스테인의 전구물질인 메티오닌을 투여하였을 때 증상이 악화되었을 밝혔다.^{5,41} 이후에 좀 더 체계적인 연구가 이루어져서 Regland 등은 조현병 환자들을 대상으로 한 연구에서 고농도 호모시스테인의 빈도가 조현병 환자군의 45%에서 관찰되었다고 하였으며 이는 엽산, 코발라민 결핍과 같은 영양상태나 항정신병약물과는 관계없는 유전적 메틸화 결함이라고 기술하였다.⁴² Levine 등은 193명의 조현병 환자군과 762명의 정상대조군을 성별, 연령별로 나누어 혈중 호모시스테인 농도가 조현병이 있는 젊은 남성에서 더욱 높았다는 결과를 얻어내었으나⁴³ Virgos 등은 조현병 환자군과 정상군 사이에 차이가 없다는 상반된 보고를 발표하기도 하였다.⁴⁴ 비록 일관되지 않은 결과이지만, 이상의 연구를 통해서 고호모시스테인혈증과 조현병사이에 연관성이 있음을 추정해볼 수 있겠다. 이에 대해 연관된 기전을 살펴보면 호모시스테인이 DNA에 손상을 일으켜 세포자멸사(apoptosis)와 흥분독성(excitotoxicity)을 유발한다는 주장과 호모시스테인이 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체의 글라이신 coagonist 부위와 글루타메이트 부위에 흥분독소(excitotoxin)로 작용한다는 주장이 있다.^{45,46} 본 연구에서는 AD환자들에서 호모시스테인 농도의 증가에 따라서 망상(delusion), 초조/공격성(agitation/aggression) 등의 정신증을 시사하는 항목이 올라갔는데, 이를 통해 AD에서도 조현병에서와 비슷한 기전에 의해서 상기 결과가 나타난다고 추정해 볼 수 있겠다.

또 본 연구에서 호모시스테인과 들뜸/다행감(elation/euphoria) 사이에 유의한 상관관계가 나타났는데, 치매환자에서 호모시스테인과 조증 증상에 대한 연관 연구는 이제까지 거의 이루어지지 않고 있는 실정이다. 양극성 장애에 국한하여 살펴보면, 최근 연구에서 양극성 장애에서의 호모시스테인 대사 장애가 관찰되고 있다. Ozbek 등은 정상 대조군보다 양극성 장애 환자에서 호모시스테인 농도가 더 높고 엽산 농도는 낮음을 발표하였다.⁴⁷ 이와 같이 고호모시스테인혈증이 양극성 장애에서 신경인지결손의 병태생리에 일정 역할을 하는 것 같지만,^{48,49} 아직 이에 대한 정보는 많이 부족한 상태이

므로 조증 증상에서의 호모시스테인의 역할을 분석하기 위한 계속적인 연구가 요구되고 있다.

본 연구를 임상 실제에서 치매환자의 진단 및 치료에 적용시켜 생각해본다면, 호모시스테인 측정을 치매 진단의 보조적인 도구로 이용해 볼 수가 있겠으며, 호모시스테인을 분해하는데 도움을 주는 비타민 B₁₂ 혹은 엽산 투여를 고호모시스테인혈증 예방의 보조적인 치료방법으로 또한 고려해 볼 수 있겠다.

이 연구의 제한점은 행동심리증상의 각 영역이 서로 영향을 줄 수 있다는 점을 보완하지 못한 것이다. 그리고 각 영역의 연관성을 고려하지 못하고 단순히 상관관계로 분석한 것은 결과 해석에 제한을 줄 수 있겠다. 또한 연령과 성별 조정을 하지 못한 점, 환자의 표본수가 많지 않은 점도 결과의 신뢰도에 영향을 줄 수 있겠다. 그리고 후향적 연구이다 보니 인지기능평가 날짜와 혈액검사 날짜가 완전히 일치하지는 않았다. 그럼에도 불구하고 두 검사 날짜의 간격을 3개월 이내로 제한을 두어 시간적 개연성을 높이며 노력하였다. 환자의 식사내용에 대한 자료수집도 미흡한 부분이 있었다. 향후 이러한 제한점을 보완한 대규모 연구를 통하여 호모시스테인과 치매의 행동심리증상과의 관계를 좀 더 명확하게 밝혀내어야 할 것이다.

REFERENCES

(1) Vogel T, Dali-Youcef N, Kaltenbach G, Andres E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. *Int J Clin Pract* 2009;63:1061-1067.

(2) Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Plasma homocysteine is a sensitive marker for tissue deficiency of both cobalamines and folates in a psychogeriatric population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:476-482.

(3) Facila L, Nunez JE, G VB, Sanchis J, Bodi V, Chorro FJ, Llacer A. Early determination of homocysteine levels in acute coronary syndromes, is it an independent prognostic factor? *Int J Cardiol* 2005;100:275-279.

(4) Virtanen JK, Voutilainen S, Happonen P, Alftan G, Kaikkonen J, Mursu J, Rissanen TH, Kaplan GA, Korhonen MJ, Sivenius J, Salonen JT. Serum homocysteine, folate and risk of stroke: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor(KIHD) Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:369-375.

(5) Reif A, Pfuhlmann B, Lesch KP. Homocysteinemia as well as methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are associated with affective psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1162-1168.

(6) Monji A, Yanagimoto K, Mackawa T, Sumida Y, Yamazaki K, Kojima K. Plasma folate and homocysteine levels may be related to interictal "schizophrenia-like" psychosis in patients with epilepsy. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:3-5.

(7) 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;43:411-431.

(8) Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:812.

(9) Lee D, Lee K, Lee J, Kim K, Jhoo J, Youn J, Kim S, Woo S, Woo J. A Normative study of the Mini-Mental State Examination in the Korean Elderly. *J Korean Neuropsychiatric Association* 2002;41:508-525.

(10) Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-1139.

(11) Choi S, Na D, Lee B, Hahm D, Jeong J, Yoon S, Yoo K, Ha C, Han I. Estimating the validity of the Korean version of expanded Clinical Dementia Rating(CDR) Scale. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:585-591.

(12) Park J, Kwon Y. Standardization of Korean Version of the Mini-Mental State Examination(MMSE-K) for Use in the Elderly. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989;28:612-617.

(13) Choi S, Na D, Lee B, Hahm D, Jeong J, Jeong Y. The validity of the Korean Version of Global Deterioration Scale. *J Korean Neurol Assoc* 2002;20:612-617.

(14) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.

(15) Hirono N, Mori E, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H, Ikeda M. [Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory--a scoring system for neuropsychiatric disturbance in dementia patients]. *No To Shinkei* 1997;49:266-271.

(16) Fuh JL, Liu CK, Mega MS, Wang SJ, Cummings JL. Behavioral disorders and caregivers' reaction in Taiwanese patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001;13:121-128.

(17) Tabet N, Rafi H, Weaving G, Lyons B, Iversen SA. Behavioural and psychological symptoms of Alzheimer type dementia are not correlated with plasma homocysteine concentration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:432-438.

(18) Chen CS, Tsai JC, Tsang HY, Kuo YT, Lin HF, Chiang IC, Devanand DP. Homocysteine levels, MTHFR C677T genotype, and MRI Hyperintensities in late-onset major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:869-875.

(19) Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Kirtas O, Ustundag B. Serum folate and homocysteine levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:616-620.

(20) Regland B, Abrahamsson L, Blennow K, Grenfeldt B, Gottfries CG. CSF-methionine is elevated in psychotic patients. *J Neural Transm* 2004;111:631-640.

(21) Engelborghs S, Vloeberghs E, Maertens K, Marien P, Somers N, Symons A, Clement F, Ketels V, Saerens J, Goeman J, Piccut BA, Vandevivere J, De Deyn PP. Correlations between cognitive, behavioural and psychological findings and levels of vitamin B12 and folate in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:365-370.

(22) Whyte EM, Mulsant BH, Butters MA, Qayyum M, Towers

- A, Sweet RA, Klunk W, Wisniewski S, DeKosky ST. Cognitive and behavioral correlates of low vitamin B12 levels in elderly patients with progressive dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:321-327.
- (23) Zhuo JM, Wang H, Pratico D. Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease(AD) risk factor, an AD marker, or neither? *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:562-571.
- (24) Ho PI, Collins SC, Dhitavat S, Ortiz D, Ashline D, Rogers E, Shea TB. Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. *J Neurochem* 2001;78:249-253.
- (25) Fuso A, Nicolia V, Cavallaro RA, Ricceri L, D'Anselmi F, Coluccia P, Calamandrei G, Scarpa S. B-vitamin deprivation induces hyperhomocysteinemia and brain S-adenosylhomocysteine, depletes brain S-adenosylmethionine, and enhances PSI and BACE expression and amyloid-beta deposition in mice. *Mol Cell Neurosci* 2008;37:731-746.
- (26) Pacheco-Quinto J, Rodriguez de Turco EB, DeRosa S, Howard A, Cruz-Sanchez F, Sambamurti K, Refolo L, Petanceska S, Pappolla MA. Hyperhomocysteinemic Alzheimer's mouse model of amyloidosis shows increased brain amyloid beta peptide levels. *Neurobiol Dis* 2006;22:651-656.
- (27) Sontag E, Nunbhakdi-Craig V, Sontag JM, Diaz-Arrastia R, Ogris E, Dayal S, Lentz SR, Arning E, Bottiglieri T. Protein phosphatase 2A methyltransferase links homocysteine metabolism with tau and amyloid precursor protein regulation. *J Neurosci* 2007;27:2751-2759.
- (28) Schafer JH, Glass TA, Bolla KI, Mintz M, Jedlicka AE, Schwartz BS. Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:381-388.
- (29) Budge MM, de Jager C, Hogervorst E, Smith AD. Total plasma homocysteine, age, systolic blood pressure, and cognitive performance in older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:2014-2018.
- (30) Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clarke R, Breteler MM. Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002;59:1375-1380.
- (31) Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, Diaz-Arrastia R, Locascio JJ, Tennis M, Hyman BT, Growdon JH, Greenberg SM, Bottiglieri T. Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology* 2005;65:1402-1408.
- (32) Chen CS, Chou MC, Yeh YC, Yang YH, Lai CL, Yen CF, Liu CK, Liao YC. Plasma homocysteine levels and major depressive disorders in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:1045-1048.
- (33) Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:228-232.
- (34) Naismith S, Hickie I, Ward PB, Turner K, Scott E, Little C, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G. Caudate nucleus volumes and genetic determinants of homocysteine metabolism in the prediction of psychomotor speed in older persons with depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:2096-2098.
- (35) Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 2002;159:2099-2101.
- (36) Nabi H, Bochud M, Glaus J, Lasserre AM, Waeber G, Volenweider P, Preisig M. Association of serum homocysteine with major depressive disorder: results from a large population-based study. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:2309-2318.
- (37) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:915-922.
- (38) Karabag T, Kaya A, Temizhan A, Koc F, Yavuz S, Cam S. The influence of homocysteine levels on endothelial function and their relation with microvascular complications in T2DM patients without macrovascular disease. *Acta Diabetol* 2007;44:69-75.
- (39) Blasko I, Grubeck-Loebenstien B. Role of the immune system in the pathogenesis, prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003;20:101-113.
- (40) Spiro HR, Schimke RN, Welch JP. Schizophrenia in a patient with a defect in methionine metabolism. *J Nerv Ment Dis* 1965;141:285-290.
- (41) Pollin W, Cardon PV Jr, Kety SS. Effects of amino acid feedings in schizophrenic patients treated with iproniazid. *Science* 1961;133:104-105.
- (42) Regland B, Johansson BV, Grenfeldt B, Hjelmgren LT, Medhus M. Homocysteinemia is a common feature of schizophrenia. *J Neural Transm Gen Sect* 1995;100:165-169.
- (43) Levine J, Stahl Z, Sela BA, Gavendo S, Ruderman V, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1790-1792.
- (44) Virgos C, Martorell L, Simo JM, Valero J, Figuera L, Joven J, Labad A, Vilella E. Plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene variant: lack of association with schizophrenia. *Neuroreport* 1999;10:2035-2038.
- (45) Kim WK, Pae YS. Involvement of N-methyl-d-aspartate receptor and free radical in homocysteine-mediated toxicity on rat cerebellar granule cells in culture. *Neurosci Lett* 1996;216:117-120.
- (46) Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV, Arnelle DR, Stamler JS. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:5923-5928.
- (47) Ozbek Z, Kucukali CI, Ozkok E, Orhan N, Aydin M, Kilic G, Sazci A, Kara I. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with bipolar disorder and relatives. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1331-1337.
- (48) Dittmann S, Seemuller F, Grunze HC, Schwarz MJ, Zach J, Fast K, Born C, Dargel S, Engel RR, Bernhard B, Moller HJ, Riedel M, Severus WE. The impact of homocysteine levels on cognition in euthymic bipolar patients: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:899-906.
- (49) Dittmann S, Seemuller F, Schwarz MJ, Kleindienst N, Stamp-

국문 초록

연구목적

호모시스테인은 인지기능의 손상과 다양한 정신과 증상들과 연관되어 있다. 본 연구는 혈중 호모시스테인 농도와 치매의 행동심리증상 사이에 연관성을 검증하기 위해서 시행되었다.

방법

DSM-IV에 의해 알츠하이머형 치매로 진단된 환자 41명의 혈중 호모시스테인, 엽산, 비타민 B₁₂ 농도를 측정하였다. 그리고 병력청취, 신체검사와 간이정신상태기능검사(MMSE), 전반적 퇴화척도(GDS), 임상치매 평가척도(CDR), 한국형 신경정신행동검사(K-NPI)를 수행하였다.

결과

호모시스테인 농도와 NPI 총 점수 사이에 통계적으로 유의한 양의 상관관계가 관찰되었고 망상, 초조/공격성, 우울/불쾌, 들뜸/흥분과 같은 여러 하위항목과도 양의 상관관계가 관찰되었다. 호모시스테인 농도와 MMSE, GDS, CDR 점수 사이에는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다.

결론

본 연구는 혈중 호모시스테인 농도가 치매의 행동심리증상과 연관되어 있음을 보여준다. 추가적인 연구를 통하여 이와 연관된 병태생리학적 기전을 밝히는 것이 필요하다.

중심 단어 : 알츠하이머형 치매 · 호모시스테인 · 행동심리증상(BPSD).