

경도인지장애, 알쯔하이머형 치매 환자에서 우울증상 유무에 따른 혈중 호모시스테인의 차이

인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학과교실
황보람 · 김 현 · 이강준

The Differences of Serum Homocysteine Levels in Mild Cognitive Impairment and Dementia of Alzheimer’s Type with or without Depressive Symptoms

Ram Hwangbo, M.D., Hyun Kim, M.D., Kang Joon Lee, M.D., Ph.D.

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

ABSTRACT

Objectives : Mild cognitive impairment(MCI) and dementia of Alzheimer’s type(AD) are characterized by progressive decline of cognitive abilities and a wide range of neuropsychiatric symptoms like depression. Among various diagnostic tools of AD, many studies showed that elevated levels of serum total homocysteine are associated with increased risk of developing Alzheimer’s disease, depression and other neuropsychiatric disorders. We investigated whether elevated homocysteine concentrations are associated with depressive symptoms in MCI and AD.

Methods : A total of 86 patients diagnosed with MCI or AD participated. Total serum homocysteine levels in fasting blood samples were measured. We examined cognitive symptoms by MMSE-KC, Global Deterioration Scale(GDS), Clinical dementia rating(CDR) and depressive symptoms by Korean version of Geriatric Depression Scale(K-GDS).

Results : The total serum homocysteine levels were significantly higher in MCI with depression than in MCI without depression. There was no significant difference in the mean homocysteine levels between AD patients with depression and AD patients without depression. The total homocysteine levels showed a negative correlation with MMSE-KC and a positive correlation with CDR, GDS.

Conclusions : These findings suggest that elevated homocysteine level is a risk factor for the decline of cognitive function and depression. We found a significant relationship between elevated serum homocysteine level and depressive symptoms in MCI. But our study had several limitations, thus more research is needed to confirm this finding.

KEY WORDS : Mild cognitive impairment · Dementia of Alzheimer’s type · Depression · Homocysteine.

Received: June 2, 2014 / Revised: June 19, 2014 / Accepted: June 25, 2014

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

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

서 론

치매는 점진적으로 인지 기능의 저하를 보이는 증후군으로 무감동, 초조, 우울 등과 같은 신경정신증상이 흔히 나타나며, 이는 환자의 일상생활능력이 저하되어 요양시설로 입소하게 되는 주된 원인이 된다.¹⁾ 특히 치매는 유병 기간이 길며 대부분의 비가역적인 특성 때문에 빠른 진단을 위해서 생물학적 표지자 및 위험 인자 발견에 대한 중요성이 강조되고 있다.²⁾ 경도인지장애는 알츠하이머형 치매의 전구 단계로 알려져 있는데 매년 10~15%의 경도인지장애가 알츠하이머형 치매로 이환된다고 한다. 그리고 치매 뿐만 아니라 경도인지장애에서도 우울증상 등과 같은 신경정신증상이 흔히 나타나며, 이러한 인지기능장애와 신경정신증상의 조기 발견 및 조기 치료가 신경퇴행성 질환으로의 진행을 방지하고 신경인지기능의 손상을 예방하는데 있어 큰 도움이 될 것이다.^{3,4)} 치매의 진단에 도움을 줄 수 있는 검사들은 여러 가지가 있다. 영상의학적 검사, 신경인지기능 검사, 혈액검사 등이 있는데, 그 중 하나가 호모시스테인(homocysteine), 엽산(folate), 비타민 B12(vitamine B12) 검사이다. 이들과 알츠하이머형 치매와는 깊은 연관이 있음이 점차 밝혀지고 있어 치매의 필수적인 진단과정에 포함되고 있다. 특히 호모시스테인은 신경독성의 성질을 지니고 있어 일정량 이상 축적되면 알츠하이머 병, 우울증, 파킨슨 병과 같은 질환을 발생시킬 수 있다.⁵⁻⁷⁾ 호모시스테인을 분해하는 효소들은 엽산, 비타민 B12를 요구하는데 이들이 부족하면 결국 혈중 호모시스테인 수치는 증가하게 된다.⁸⁾ 최근 한 연구는 호모시스테인의 높은 농도와 뇌위축과는 연관이 있으며, 이는 호모시스테인의 과다 축적이 신경독성을 나타내기 때문이라고 발표하였다.⁹⁾ 또한 호모시스테인 농도가 증가할수록 알츠하이머형 치매의 위험도 증가한다는 보고도 발표된 바 있다.¹⁰⁾ 다른 연구에서도 호모시스테인 농도는 엽산과 비타민 B12의 민감한 표지자이고, 혈중 호모시스테인 농도 증가는 인지손상 및 치매의 심각도와도 깊은 연관이 있음이 발표되고 있다.^{11,12)} 또한 고호모시스테인 혈증은 우울증상과 같은 기타 정신과적 문제와도 관련되어 있다는 흥미로운 연구결과도 보고되고 있다. 이는 높은 수치의 호모시스테인이 세로토닌, 도파민 등과 같은 신경전달물질의 전구물질 농도를 낮추는 것과 연관이 있고, 결국 도파민과 세로토닌 합성을 저해하여 우울증상을 유발하기 때문인 것으로 알려져 있다.^{13,14)} 본 논문은 한국인에서 혈중 호모시스테인이 인지기능장애와 연관된다는 여러 연구 결과를 기초로 경도인지장애와 알츠하이머형 치매의 우울증상 유무에 따른 혈액검사결과를 분석해 보았다. 우울증 환자에서의 호모시스테인 농도에 대한 연구는 시행된 바가 있었지만, 경

도인지장애 및 치매 환자에서의 우울증상 유무에 따른 연구는 이제까지 이루어진 바가 없었다. 본 연구 결과를 통하여 치매 환자에서의 우울증상 진단과 치료에 도움을 받을 수 있을 것으로 기대한다.

방 법

1. 연구 대상 및 방법

2011년 9월부터 2014년 3월까지의 기간 동안 기억력 저하를 주소로 일산백병원 정신건강의학과 치매클리닉을 방문한 사람들 중 경도인지장애 및 알츠하이머형 치매로 진단된 환자 86명을 대상으로 하여 병력청취, 정신상태검사, 신체검사, 신경인지기능검사, 혈액 검사를 수행하였다. Petersen 등¹⁵⁾이 제안한 진단기준에 따라 기억력 장애에 대한 주관적 호소가 있고, 일상생활 수행에 지장이 없으며, 전반적인 인지 기능은 유지하지만 동일 연령이나 교육 수준에 비하여 기억력이 떨어져 있고 치매의 진단 기준에 맞지 않는 군을 경도인지장애 환자군으로 분류하였다. 또한 DSM-IV 진단기준에 의해 알츠하이머형 치매로 진단된 환자들 중 MMSE-KC(Korean version of Mini Mental State Examination in the CERAD-K) 23점 이하,^{16,17)} 65세 이상인 환자를 대상으로 하였다. 알츠하이머형 치매 이외에 다른 원인에 의한 치매로 진단받았거나, 두부 외상 또는 뇌 손상의 과거력, 신경퇴행성 질환(파킨슨 병, 헌팅톤병 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 인지 기능 및 심각도의 단계 평가는 한국판 간이정신상태검사(MMSE-KC)¹⁸⁾와 전반적 퇴화척도(Global Deterioration Scale, GDS),¹⁹⁾ 치매임상평가척도(Clinical dementia rating, CDR)²⁰⁾를 이용하여 측정하였고, 우울증상 유무에 대한 평가는 한국판 노인우울척도(Korean version of Geriatric Depression Scale, K-GDS)^{21,22)}를 통해 측정하였다. 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 MMSE 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 내

용 및 방법, 채점 기준 등을 충실히 따라 번안하되, 일부 문항의 경우 기존에 한국에서 널리 사용되어온 MMSE-K를 참고하였다.

2) 전반적 퇴화척도(Global deterioration scale, GDS)

GDS는 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. 이를 통해서 시간에 따른 환자의 변화를 파악할 수 있어서 치료의 경과나 예후를 평가하는데 유용하게 사용할 수 있다.

3) 치매임상평가척도(Clinical dementia rating, CDR)

CDR은 기억력, 지남력, 판단력과 문제해결능력, 사회활동, 집안생활과 취미, 위생과 몸치장의 6가지 영역을 평가하여 치매 임상단계를 7단계로 평정하는 측정도구로 CDR을 통해 치매의 정도와 치료에 따른 변화를 평가하고, 치료계획을 설정할 수 있다.

4) 한국판 노인우울척도(Korean version of Geriatric Depression Scale, K-GDS)

GDS는 총 30문항으로 이루어져 있으며 각 문항은 0~1점 척도로 이루어져 있고 점수 범위는 최저 0점에서 최고 30점까지이다. 총점 13점 이하는 정상으로, 14~18점은 경미한 우울, 19~21점은 중등도 우울, 22점 이상은 심각한 우울 상태로 분류되어 점수가 높을수록 우울 정도가 높은 것을 의미한다. 한글로 번역된 K-GDS는 국내에서 타당도와 신뢰도가 검증되었다. 우울군과 비우울군의 구분은 16점 이상을 우울군, 16점 미만을 비우울군으로 나눴다.

5) 혈액 채취

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

3. 통계분석

자료는 Statistical Package for Social science(SPSS) 15.0 for windows를 사용하여 분석하였고 p값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 판정하였다. Independent t-test를 사용하여 경도인지장애와 알츠하이머형 치매군 간의

호모시스테인 농도를 비교하였고, 이후 같은 방법으로 경도 인지장애군 중 우울증이 있는 군과 없는 군에서의 호모시스테인 농도 차이, 알츠하이머형 치매군 중 우울증이 있는 군과 없는 군에서의 호모시스테인 농도 차이를 분석하였다. 대상자의 MMSE-KC, GDS, CDR과 혈중 호모시스테인 농도 사이의 상관 관계는 Pearson's correlation을 사용하여 분석하였다.

결 과

1. 인구통계학적 특징

본 연구에 포함된 환자들은 총 86명이었으며 경도인지장애군은 41명, 알츠하이머형 치매군은 45명이었다. 경도인지장애군 중 K-GDS 점수가 16점 이상인 군은 19명, 16점 미만인 군은 22명이었고, 알츠하이머형 치매군 중 K-GDS 점수가 16점 이상인 군은 25명, 16점 미만인 군은 20명이었다. 각 군의 평균 연령은 경도인지장애군이 76.17±7.37세, 알츠하이머형 치매군은 76.40±8.17세였으며, 성별은 경도인지장애군이 남성 14명, 여성 27명, 알츠하이머형 치매군은 남성 24명, 여성 21명으로 이는 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다. MMSE-KC, GDS, CDR은 두 군 간에 각각 의미있는 차이를 보였다(Table 1).

2. 연구 대상군에서 호모시스테인의 비교

경도인지장애군 전체와 알츠하이머형 치매군 전체에서 혈중 호모시스테인 농도는 각각 10.77±4.87μmol/L, 14.23±4.60 μmol/L으로 유의한 차이를 나타내었다. 좀 더 세분화하여 경도인지장애군을 우울증상이 있는 군과 우울증상이 없는 군으로 나누어 비교하였을 때, 혈중 호모시스테인 농도는 우울증상이 있는 군에서 12.70±6.20μmol/L, 우울증상이 없는 군에서 9.11±2.43μmol/L으로 유의한 차이를 보였다. 같은 방법으로 치매군도 우울증이 있는 군과 우울증이 없는 군으로 나

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the MCI, AD patients

	MCI(n=41)	AD(n=45)	p
Age(years, Mean±SD)	76.17(7.37)	76.40(8.17)	.446
Sex(male/female) [†]	14/27	24/21	.245
MMSE-KC(Mean±SD)	24.55(2.51)	18.91(4.49)	.000*
GDS(Mean±SD)	3.08(.67)	4.09(.52)	.000*
CDR(Mean±SD)	.51(.14)	1.01(.31)	.000*
K-GDS(Mean±SD)	14.68(6.77)	14.69(5.93)	.499

Statistical significance was tested by Independent t-test. * : significant p<0.05, † : χ^2 test was used. MCI : Mild cognitive impairment, AD : Alzheimer's disease, MMSE-KC : Korean version of Mini Mental State Examination in the CERAD-K, GDS : Global Deterioration Scale, CDR : Clinical dementia rating, K-GDS : Korean version of Geriatric Depression Scale, SD : Standard Deviation

Table 2. Serum Homocysteine levels of MCI, AD with or without depression

	MCI total(n=41)	AD total (n=45)	p
Homocysteine(Mean ±SD)	10.77(4.87)	14.23(4.60)	.001*
	MCI+Depression(n=19)	MCI-Depression(n=22)	p
Homocysteine(Mean ±SD)	12.70(6.20)	9.11(2.43)	.013*
	AD+Depression(n=25)	AD-Depression(n=20)	p
Homocysteine(Mean ±SD)	14.11(4.19)	14.37(5.18)	.427

Statistical significance was tested by Independent t-test. * : significant $p < 0.05$

Table 3. Correlations of MMSE-KC, CDR, GDS and Homocysteine

	MMSE-KC	CDR	GDS	Homocysteine
MMSE-KC				
CDR	-.691**			
GDS	-.607**	.727**		
Homocysteine	-.333**	.343**	.343**	

Statistical significance was tested by Pearson's correlation. ** : $p < .01$

누었고, 혈중 호모시스테인 농도는 우울증이 있는 군에서 $14.11 \pm 4.19 \mu\text{mol/L}$, 우울증이 없는 군에서 $14.37 \pm 5.18 \mu\text{mol/L}$ 이었지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3. 인지기능과 혈중 호모시스테인 농도와의 연관성

본 연구에서는 인지기능과 혈중 호모시스테인 농도와의 연관성을 보기 위해 Pearson's correlation을 시행하였다. 혈중 호모시스테인 농도와 MMSE-KC는 유의한 음의 상관 관계를 보였고, CDR은 유의한 양의 상관 관계를 보였다. 또한 혈중 호모시스테인과 GDS는 유의한 양의 상관 관계를 보였다(Table 3).

고 찰

본 연구는 경도인지장애 및 알츠하이머형 치매 환자에서 우울증상 유무에 따른 혈중 호모시스테인의 차이를 알아보고자 시행하였다. 연구 결과 치매환자군 전체의 혈중 호모시스테인 농도가 경도인지장애군 전체의 농도보다 유의하게 높은 수치를 보였다. 또한 혈중 호모시스테인 농도와 인지기능 척도인 MMSE, GDS, CDR과는 모두 의미있는 상관관계를 나타내었다. 이는 혈중 호모시스테인 농도가 인지기능저하와 연관이 있다고 밝힌 Quadri 등¹¹⁾의 연구결과와도 일치하였다. Stewart, McCaddon 등^{23,24)}이 수행한 연구에서도 호모시스테인의 농도 상승이 인지기능 저하와 연관된다고 발표된 바 있었다. 혈중 호모시스테인 농도의 증가가 인지기능에 미치는 영향으로는 여러 가지 가설이 있는데²⁵⁾ 호모시스테인으로 인한 산화적 손상(oxidative stress),²⁶⁾ 탈메틸화(demethylation),²⁷⁾ 아밀로이드 베타의 상승,²⁸⁾ 타우단백의 인산화²⁹⁾ 등이 대표적이지만 아직까지 명확히 밝혀지지는 않았다.

또한 본 연구에서 경도인지장애군 중 우울증상이 있는 군

에서 혈중 호모시스테인 농도가 우울증상이 없는 군에 비해 의미있게 높은 수치를 보였다. 그러나 치매환자군에서는 우울증상 유무에 따른 호모시스테인 농도 차이를 보이지 않았다. 과거 연구들을 살펴보면 혈중 호모시스테인 농도가 우울증과 연관이 있다는 연구결과가 많았지만, 연관이 없다는 결과도 일부 보고되었다. Bottiglieri, Almeida, Dimopoulos 등^{8,14,30)}의 연구에서는 우울증이 있는 군에서 우울증이 없는 군에 비해 혈중 호모시스테인 농도가 증가하다고 밝혔다. 반면 Robinson, Kamphuis 등^{31,32)}의 연구에서는 우울증과 혈중 호모시스테인 농도 사이에 연관성이 없다고 밝혔다.

본 논문에서는 경도인지장애군 중 우울증상이 있는 군에서 혈중 호모시스테인의 농도가 높게 측정되었는데, 본 연구와 동일하지는 않지만 Ford 등³³⁾의 연구에서는 우울증 환자군에서 혈중 호모시스테인 농도에 따른 인지기능의 차이를 알아보고, 그 결과 우울증이 있을 때 높은 호모시스테인 농도는 인지수행능력의 저하와 연관이 있다고 밝혔다. 호모시스테인과 우울증과의 연관성에 대해 정립된 기전은 없지만 몇 가지 가설은 대두되고 있다. 첫째, 메티오닌으로 변환되지 못한 호모시스테인이 세로토닌, 도파민 등과 같은 신경전달물질의 전구물질 농도를 낮추게 되어, 결국 도파민과 세로토닌 합성을 저해하여 우울증을 유발한다는 것이다.^{13,14)} 둘째, 호모시스테인이 흥분성 글루타메이트 수용체 중 하나인 NMDA 수용체에 결합하여 촉진제의 역할을 하면 시냅스 전달에 영향을 주어 과흥분으로 인한 독성이 발생할 수 있다는 것이다.³⁴⁾ 이로 인해, 우울증이 유발된다고 한다.

그러나 본 연구에서 치매환자군에서 우울증 유무에 따른 혈중 호모시스테인 농도 차이는 없었는데, 이는 중증도의 치매 환자군에서 우울증이 있는 환자의 혈중 호모시스테인 농도가 더 높았다고 발표한 Chen 등³⁵⁾의 연구와는 다소 차이가 있는 결과이었다. Chen 등과 동일한 결과가 나오지 않은 이유는, 앞에서 언급한 인지기능장애를 유발하는 호모시스테인의 병리 기전과 우울증상을 일으키는 호모시스테인의 기전이 상호 복합적으로 중복 작용하였고, 호모시스테인 농도에 영향을 줄 수 있는 기저질환에 대한 평가가 충분히 이루어지지 않아 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않은 것으로 보인다. 향후에 본 연구방법에서 사용한 우울증상 척도가 아닌, 우울증의 진단기준을 적용해본다면 좀 더 뚜렷한 차이를 기

대해 볼 수 있겠다.

본 연구에서는 몇 가지 제한점이 있었다. 첫째, 표본 수가 상대적으로 적었다는 점이었고 둘째로는 흡연, 음주 및 운동 등과 같은 건강 관련 행동과 심혈관계 질환의 위험인자 등과 같은 외부인자가 적절히 통제되지 않았다는 점이다. 마지막으로 우울증상에 대한 유무를 우울증 진단기준이 아닌 우울증상 척도로만 구분지었다는 점이다.

본 연구 결과를 포함한 이제까지의 연구들을 살펴보면 치매나 우울증이 의심되는 환자를 대상으로 혈중 호모시스테인 농도를 측정하는 것이 진단에 도움이 될 수 있을 것으로 예상된다. 치매 또는 우울증에서 혈중 호모시스테인 농도가 상승하므로 이를 분해하는데 도움을 주는 비타민 B12, 엽산 등의 투여가 치료적으로 도움이 될 수 있겠다. 현재까지 치매 환자군의 신경정신증상과 호모시스테인이 연관된다는 일부 연구는 있었지만 치매환자군과 경도인지장애군에서의 우울증상 유무에 따른 호모시스테인 농도에 대한 구체적인 연구는 없었다. 본 연구는 향후 우울증상 등 신경정신증상을 수반한 인지기능장애 환자들의 진단 및 치료적 접근에 도움을 줄 수 있는 의미있는 연구라고 생각되며 향후 이에 대한 좀 더 대규모의 장기 추적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- (1) van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76 Suppl 5:v2-v7.
- (2) Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ* 2004;171:897-904.
- (3) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rosser M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
- (4) Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadeau G, Dunn E, St George-Hyslop PH. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46:661-665.
- (5) Li S, Arning E, Liu C, Vitvitsky V, Hernandez C, Banerjee R, Bottiglieri T, Lin JD. Regulation of homocysteine homeostasis through the transcriptional coactivator PGC-1alpha. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E543-E548.
- (6) Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003;26:137-146.
- (7) Miller AL. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression. *Altern Med Rev* 2008;13:216-226.
- (8) Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Norman P, Jamrozik K, Flicker L. Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1286-1294.
- (9) Narayan SK, Firbank MJ, Saxby BK, Stansby G, Hansrani

- M, O'Brien JT, Ford GA. Elevated plasma homocysteine is associated with increased brain atrophy rates in older subjects with mild hypertension. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:341-348.
- (10) Oulhaj A, Refsum H, Beaumont H, Williams J, King E, Jacoby R, Smith AD. Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:82-90.
- (11) Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, Lucca U. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr* 2004;80:114-122.
- (12) Allam M, Fahmy E, Elatti SA, Amer H, Abo-Krysha N, El-Sawy E. Association between total plasma homocysteine level and cognitive functions in elderly Egyptian subjects. *J Neurol Sci* 2013;332:86-91.
- (13) van der Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009;180:305-313.
- (14) 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.
- (15) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
- (16) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- (17) 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.
- (18) Lee DY, Lee KU, Lee JH, Kim KW, Jhoo JH, Youn JC, Kim SY, Woo SI, Won JI. A Normative Study of the Mini-Mental State Examination in the Korean Elderly. *J Korean Neuropsychiatric Association* 2002;41:508-525.
- (19) Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale(GDS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:661-663.
- (20) Morris JC. The Clinical Dementia Rating(CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
- (21) Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17:37-49.
- (22) Kim JY, Park JK, Lee JJ, Huh Y, Lee SB, Han SK, Choi SW, Lee DY, Kim KW, Woo JI. Standardization of the Korean version of the Geriatric Depression Scale: reliability, validity, and factor structure. *Psychiatry Investig* 2008;5:232-238.
- (23) Stewart R, Asonganyi B, Sherwood R. Plasma homocysteine and cognitive impairment in an older British African-Caribbean population. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1227-1232.
- (24) McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JH, Wilkinson C. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:309-313.
- (25) 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.
- (26) 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.
- (27) 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 PS1 and BACE expression and amyloid-beta deposition in mice. Mol Cell Neurosci 2008;37:731-746.
- (28) 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.
- (29) 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.
- (30) Dimopoulos N, Piperi C, Salonicoti A, Psarra V, Gazi F, Papatimitriou A, Lea RW, Kalofoutis A. Correlation of folate, vitamin B12 and homocysteine plasma levels with depression in an elderly Greek population. Clin Biochem 2007;40:604-608.
- (31) Kamphuis MH, Geerlings MI, Grobbee DE, Kromhout D. Dietary intake of B(6-9-12) vitamins, serum homocysteine levels and their association with depressive symptoms: the Zutphen Elderly Study. Eur J Clin Nutr 2008;62:939-945.
- (32) Robinson DJ, O'Lunaigh C, Tehee E, O'Connell H, Hamilton F, Chin AV, Coen R, Molloy AM, Scott J, Cunningham CJ, Lawlor BA. Associations between holotranscobalamin, vitamin B12, homocysteine and depressive symptoms in community-dwelling elders. Int J Geriatr Psychiatry 2011;26:307-313.
- (33) Ford AH, Flicker L, Singh U, Hirani V, Almeida OP. Homocysteine, depression and cognitive function in older adults. J Affect Disord 2013;151:646-651.
- (34) Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005;29:1103-1112.
- (35) 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.

국문 초록

연구목적

경도인지장애와 치매는 인지기능의 퇴행과 우울 등과 같은 신경정신증상을 나타낸다. 이들의 진단에 도움을 줄 수 있는 다양한 진단 도구 중 혈중 호모시스테인 농도를 측정하는 방법이 있으며, 연구에 따르면 혈중 호모시스테인 농도의 증가는 알츠하이머병, 우울증 그리고 다른 신경정신질환의 발생위험을 증가시킨다. 본 연구는 혈중 호모시스테인이 인지기능장애와 연관된다는 사실을 기초로 경도인지장애와 알츠하이머형 치매에서 우울증상 유무에 따른 혈중 호모시스테인 농도를 분석해보았다.

방법

경도인지장애, 알츠하이머형 치매로 진단된 환자 86명이 참여하였고 혈액검사를 통해 혈중 호모시스테인 농도를 측정하였다. 환자들의 전반적인 인지기능 및 심각도의 단계 평가는 한국판 간이정신상태검사(MMSE-KC)와 전반적 퇴화척도(Global Deterioration Scale, GDS), 치매임상평가척도(Clinical dementia rating, CDR)를 이용하여 측정하였고, 우울증상 유무에 대한 평가는 한국판 노인우울척도(Korean version of Geriatric Depression Scale, K-GDS)를 통해 측정하였다.

결과

혈중 호모시스테인 농도는 경도인지장애군 중 우울증상이 있는 군에서 우울증상이 없는 군보다 통계적으로 유의한 높은 수치를 보였다. 치매환자군에서는 우울증상이 있는 군과 우울증상이 없는 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 상관분석에서 혈중 호모시스테인 농도와 MMSE-KC는 유의한 음의 상관 관계를 보였고, CDR, GDS는 유의한 양의 상관 관계를 보였다.

결론

이러한 결과는 혈중 호모시스테인 농도의 증가가 인지기능저하와 우울증의 위험인자라는 사실을 나타낸다. 특히 본 연구에서는 경도인지장애 환자군에서 혈중 호모시스테인 농도와 우울증상 간의 의미있는 연관성을 제시하였다. 본 연구 중의 몇 가지 제한점을 보완한 좀 더 대규모의 연구가 필요하다.

중심 단어 : 경도인지장애 · 알츠하이머형 치매 · 우울증 · 호모시스테인.