

알츠하이머병 환자의 전반적 피질 위축, 내측두엽 위축, 백질 고강도 신호와 인지기능의 연관성

가톨릭대학교 인천성모병원 정신과학교실,¹ 가톨릭대학교 서울성모병원 정신과학교실,² 계요병원³
최 린¹ · 주수현² · 이창욱² · 백인호³

Association between Global Cortical Atrophy, Medial Temporal Atrophy, White Matter Hyperintensities and Cognitive Functions in Korean Alzheimer's Disease Patients

Leen Choi, MD,¹ Soo-Hyun Joo, MD,² Chang-Uk Lee, MD,² In-Ho Paik, MD³

¹Department of Psychiatry, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

²Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

³Keyo Hospital, Uiwang, Korea

Objectives The aim of this study is to investigate the correlation between degenerative changes in brain [i.e., global cortical atrophy (GCA), medial temporal atrophy (MTA), white matter hyperintensities (WMH)] and neurocognitive dysfunction in Korean patients with Alzheimer's disease.

Methods A total of 62 elderly subjects diagnosed with Alzheimer's disease were included in this study. The degenerative changes in brain MRI were rated with standardized visual rating scales (GCA or global cortical atrophy, MTA or medial temporal atrophy, and Fazekas scales) and the subjects were divided into two groups according to the degree of degeneration for each scale. Cognitive function was evaluated with Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-K) and several clinical features, including apolipoprotein E ε4 status, lipid profile and thyroid hormones, were also examined. Chi-square test and Fisher's exact test were performed to analyze the relationship between the degree of cerebral degeneration and neurocognitive functions.

Results Demographic and clinical features, except for the age, did not show any significant difference between the two groups divided according to the degree of cerebral degenerative changes. However, higher degree of GCA was shown to be associated with poorer performance in verbal fluency test, word list recall test, and word list recognition test. Higher degree of MTA was shown to be associated with poorer performance in Mini-Mental State Examination in the Korean Version of CERAD Assessment Packet (MMSE-KC), word list recognition test and construction praxis recall test. Higher degree of white matter hyperintensities was shown to be associated with poorer performance in MMSE-KC.

Conclusions Our results suggest that severe brain degeneration shown in MRI is associated with significantly poorer performance in neurocognitive tests in patients with Alzheimer's disease. Moreover, the degree of GCA, MTA and white matter hyperintensities, represented by scores from different visual rating scales, seems to affect certain neurocognitive domains each, which would provide useful information in clinical settings.

Key Words Alzheimer's disease · Atrophy · Cognition.

Received: June 5, 2015 / Revised: July 15, 2015 / Accepted: August 11, 2015

Address for correspondence: Soo-Hyun Joo, MD

Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-5443, Fax: +82-2-594-3870, E-mail: purple-sh@daum.net

서론

현대 고령화 사회에서 치매 인구는 증가하는 추세이며, 이

에 따라 치매의 원인과 증상, 그리고 치료에 대한 관심도가 높아지고 있다. 치매의 가장 흔한 유형인 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 기억력뿐 아니라 주의집중력, 언어능력,

시공간능력, 계산능력과 집행기능 등 여러 인지기능의 저하가 나타나는 다양한 증상의 집합체로,¹²⁾ 일상생활에 대한 병력 청취, 신경심리검사와 뇌영상검사 등을 통한 종합적인 평가 후 진단이 내려진다.

알츠하이머병 환자의 뇌영상검사에서 초기에 그리고 흔히 발견되는 내측두엽 위축(medial temporal atrophy, 이하 MTA)은 알츠하이머병의 민감한 진단적 표지자이며,³⁾ 경도 인지장애(mild cognitive impairment, MCI)에서 치매로의 진행을 예측하는 기능을 하기도 한다.⁴⁾ 알츠하이머병 환자의 인지기능과 뇌의 변화를 조사한 과거 여러 연구에서 내측두엽 위축, 특히 해마(hippocampus)의 위축은 언어적 기억(verbal memory), 삽화적 기억(episodic memory)과 일반적 인지 상태(general cognitive status)의 저하와 연관이 있다는 일관된 결과를 보여 왔다.⁵⁻⁷⁾ 또한 전반적 피질 위축(global cortical atrophy, 이하 GCA)은 인지기능 저하의 심각도와 연관이 있다는 연구 결과가 있었고,^{8,9)} 최근에는 백질 고강도 신호(white matter hyperintensities, WMH)와 인지기능 사이의 관계에 대한 연구가 이루어지고 있으나, 일부 연구에서는 시공간능력(visuospatial function), 실행능력 및 인지 처리 속도의 저하와 연관이 있다는 결과를 보인 데 반해, 일부에서는 인지기능과의 연관성이 떨어진다는 등 상반된 결과들을 보이고 있다.¹⁰⁻¹²⁾

이렇듯 뇌에서 나타나는 퇴행성 변화의 양상에 따라 연관된 인지기능이 다를 것이며, 뇌영상검사를 통하여 치매 환자의 인지기능 중 어떤 특정 영역에서 어느 수준의 저하가 나타날 것인지를 예측하고 상호연관성을 확인하는 것은 중요한 임상적 의의가 있을 것이다. 최근 화소 기반 형태계측술(voxel-based morphometry, 이하 VBM)¹³⁾이나 용적측정 자기공명영상(volumetric MRI)¹⁴⁾을 이용해 뇌영역과 인지기능과의 연관성을 알아보는 연구들이 진행되었으나, 보다 간편하게 이용할 수 있는 뇌자기공명영상의 시각적 평가 척도와 세부적인 인지영역별 기능 사이의 연관성에 대한 연구는 특히 국내에서 부족한 상태이다.

따라서 본 연구에서는 한국 노인 인구를 대상으로 과거의 연구 결과를 확인할 뿐 아니라, 임상에서 보다 용이하고 표준화된 뇌자기공명영상의 시각적 평가 척도와 치매 환자의 인지기능을 포괄적이면서도 간편하게 평가할 수 있는 Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease(이하 CERAD-K)를 이용하여, 알츠하이머병 환자의 전반적 피질 위축, 내측두엽 위축, 백질 고강도 신호와 인지영역별 기능 사이의 상관관계를 알아보고자 한다.

방 법

대상군의 선정 및 방법

2014년 1월부터 2014년 12월까지 서울시 서초구 치매지원센터에서 노인 집단을 대상으로 시행한 임상치매평가척도(Clinical Dementia Rating, 이하 CDR) 검사에서 CDR 0.5 이상이며, 병력 청취에서 알츠하이머병 의심군으로 분류된 대상군이 일 대학병원 정신건강의학과에 내원하여 검사를 시행받았다. 피험자의 선정기준은 1) 60세 이상의 나이, 2) 정신장애의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition)의 알츠하이머병으로 인한 주요 신경인지장애(major neurocognitive disorder) 진단 기준에 부합, 3) CDR 0.5 이상으로 하였다. 또한 다른 정신과적 병력이 있거나 불안정한 신체적 질환이 공존하는 경우, 심박동기와 같은 금속성 인공물로 인하여 뇌자기공명영상검사를 시행받기 어려운 경우는 제외하였으며, 본 연구를 위해 선택된 최종 대상은 총 62명이었다.

해당 대상군들은 모두 일 대학병원 정신건강의학과에서 뇌자기공명영상검사를 시행받았고, 혈청 갑상선 호르몬(thyroid stimulating hormone, 이하 TSH, free T4)과 지질 농도 [총 콜레스테롤(total cholesterol), 중성지방(triglyceride), 저밀도 지방단백질(low-density lipoprotein, 이하 LDL), 고밀도 지방단백질(high-density lipoprotein, 이하 HDL)]을 측정하였다. 대상자들은 Apolipoprotein E ε4(이하 ApoE ε4) 대립유전자 유무 확인을 위해 유전자 검사에 대한 동의서를 받은 뒤 진행되었으며, 본 연구는 임상윤리위원회의 승인을 받고 윤리적인 문제와 안정성의 문제에 대한 가이드라인에 따라 시행되었다.

평가도구

뇌자기공명영상의 시각적 평가 척도

모든 피험자는 일 대학병원에서 뇌자기공명영상검사(MAGNETOM Verio 3T, SIEMENS, Erlangen, Germany)를 시행 받았으며, T1 강조 삼차원 자화준비고속경사에코획득 영상(magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo), T2 강조 영상(T2-weighted image), 액체감약반전회복(fluid-attenuated inversion-recovery, 이하 FLAIR) 영상이 포함되었다.

뇌의 퇴행성 변화를 평가하기 위해 다음의 세 가지의 표준화된 시각적 척도가 사용되었다. 한 명의 숙련된 정신건강의학과 의사가 평가를 시행하였고, 각 척도의 점수에 따라 두 군으로 나누어 통계적 분석에 이용하였다.

전반적 피질 위축(GCA)

대상자들의 FLAIR 축면 영상(axial view)에서 전반적 피질 위축을 평가하였으며, Scheltens 등¹⁵⁾이 제시한 4단계 척도(GCA-0, 정상 ; GCA-1, 경도의 위축, 뇌구가 벌어짐 ; GCA-2, 중등도의 위축, 뇌이랑의 체적 손실 ; GCA-3, 심한 '칼날' 위축)를 이용하였다(Fig. 1). 피질 위축 정도에 따른 인지기능의 비교를 위하여 경도 이하의 위축군(GCA 0~1)과 중등도 이상의 위축군(GCA 2~3)의 두 군으로 분류하였다.

내측두엽 위축(MTA)

T1-강조 관상단면 영상(coronal view)에서 해마체(hippocampal formation)의 높이, 맥락막 틈새(choroid fissure)와 측두엽돌기(temporal horn)의 폭을 기준으로 내측두엽 위축(MTA-0, 위축 없음 ; MTA-1, 극소 ; MTA-2, 경도 ; MTA-3, 중등도 ; MTA-4, 심한 위축)을 평가하였다(Fig. 2).¹⁶⁾ 내측두엽 위축 정도에 따른 인지기능의 비교를 위하여 경도 이하의 위축군(MTA 0~1)과 중등도 이상의 위축군(MTA 2~4)의

두 군으로 분류하였다.

백질 고강도 신호(WMH)

T2-강조 축면 영상(axial view)에서 백질 고강도 신호를 평가하는 가장 간단한 척도 중 하나인 Fazekas 척도(Fazekas 0, 변화가 없거나 단일 반점 ; Fazekas 1, 다수의 반점 ; Fazekas 2, 몇 개의 병소가 합쳐져 있는 병변 ; Fazekas 3, 여러 개의 병소가 융합되어 있는 큰 병변)를 이용하여 평가하였다(Fig. 3).¹⁷⁾ 백질 고강도 신호의 정도에 따른 인지기능의 비교를 위하여 경도 이하의 고강도 신호군(Fazekas 0~1)과 중등도 이상의 고강도 신호군(Fazekas 2~3)의 두 군으로 분류하였다.

신경심리검사 평가 도구

임상치매평가척도(CERAD-K)

치매지원센터 소속의 신경심리검사를 담당하고 있는 간호

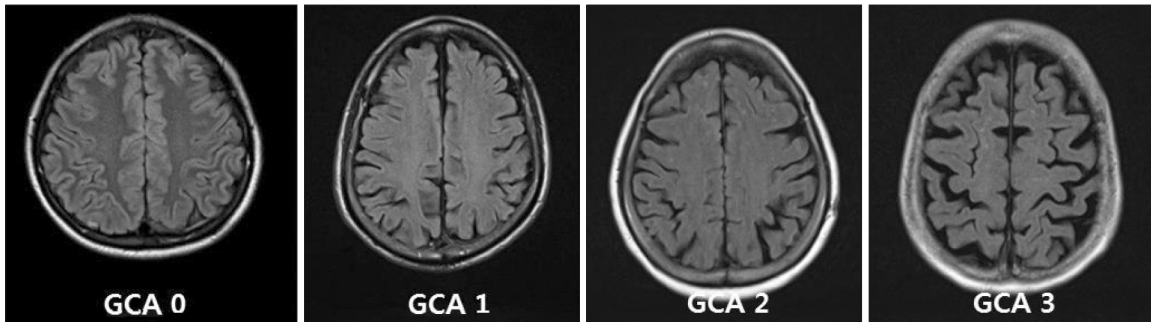


Fig. 1. GCA scale for global cerebral atrophy. GCA : global cerebral atrophy.

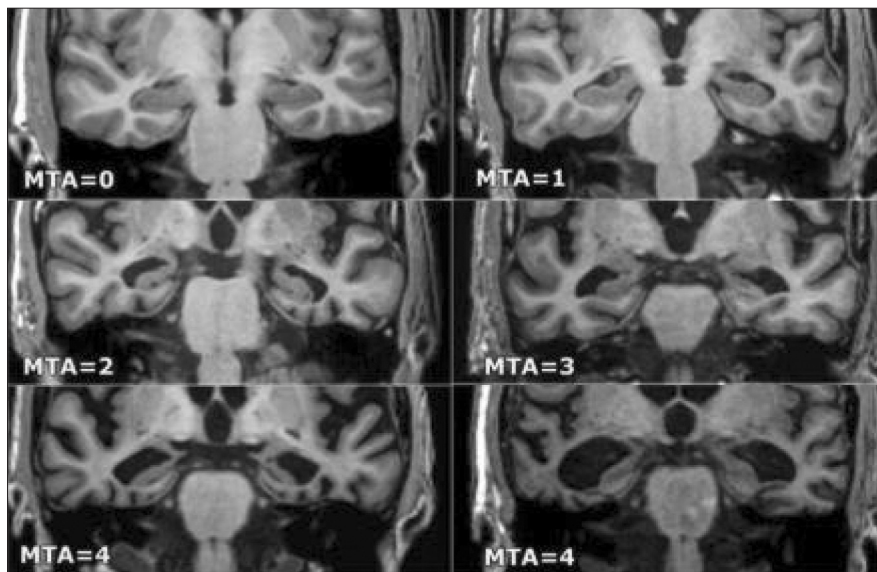


Fig. 2. MTA scale for medial temporal atrophy (from www.radiologyassistant.nl with permission from Frederik Barkhof).³¹⁾ MTA : medial temporal atrophy.

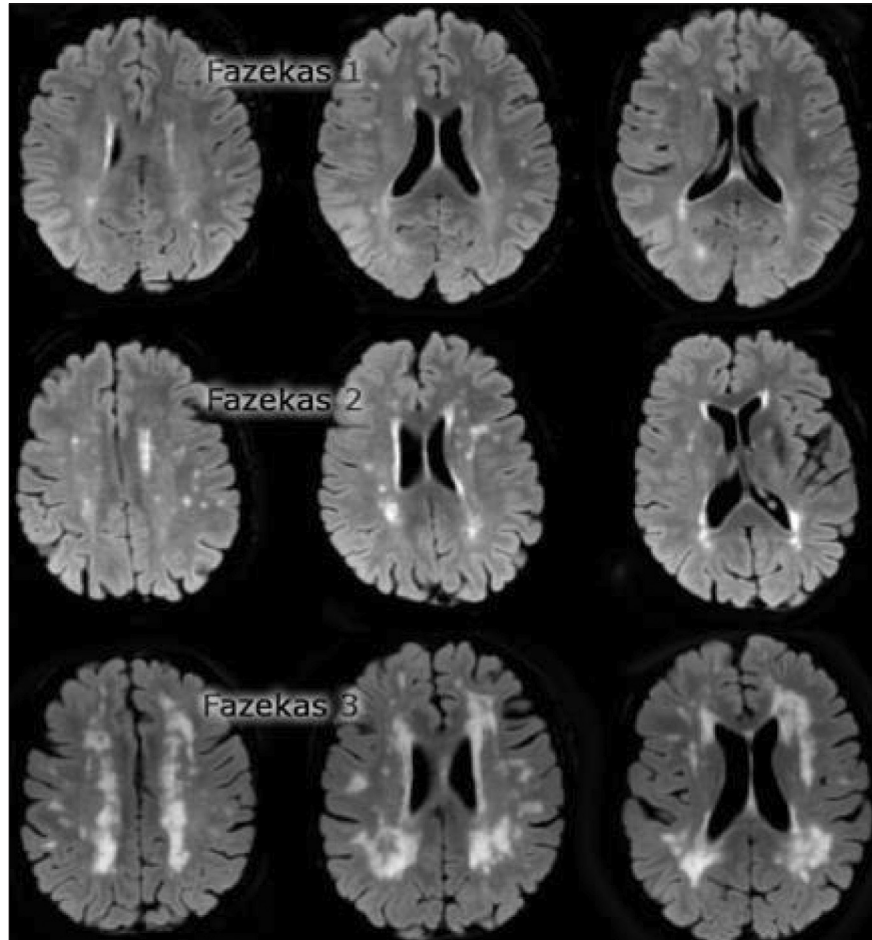


Fig. 3. Fazekas scale for white matter hyperintensities (from www.radiologyassistant.nl with permission from Frederik Barkhof).³¹⁾

사가 대상자들에게 치매 진단평가를 위한 CERAD-K 신경심리검사를 시행하였다. 검사 수행에 유의한 영향을 미치는 것으로 판명된 학력, 연령과 성별에 따라 층화하여 만들어진 정상규준표를 토대로 대상자들을 검사 결과에 따라 정상, 경도 저하, 중등도 저하의 세 군으로 분류하였다. 본 검사는 언어유창성 검사, 단축형보스톤이름대기 검사, 간이정신상태 검사, 단어목록기억 검사, 구성행동 검사, 단어목록회상 검사, 단어목록재인 검사, 구성회상 검사, 길만들기 검사의 9가지 항목으로 구성되어 있으며, 그 중에서 정상규준표를 토대로 정상, 경도 저하, 중등도 저하로 평가를 할 수 있는 아래의 8가지 항목을 통계 분석에 사용하였다.

언어유창성 검사(Verbal Fluency Test)

언어유창성 검사는 언어 산출, 의미 기억 및 언어능력 자체를 평가하는 검사로 피험자에게 1분 동안 생각할 수 있는 가능한 한 많은 동물의 이름을 말해보도록 하여 동물 이름의 개수를 최종점수로 한다.

단축형보스톤이름대기 검사(Modified Boston Naming Test)

단축형보스톤이름대기 검사는 선 그림으로 제시되는 사물의 이름을 말하도록 하여 이름대기를 평가하는 언어능력 검사이다. 15항목은 한국어에서의 어휘빈도에 따라 5개의 고빈도, 5개의 중간빈도, 5개의 저빈도 항목으로 구성되어 있으며, 각 항목당 1점씩 15점 만점이다.

간이정신상태 검사(Mini-Mental State Examination in the Korean Version of CERAD Assessment Packet)

간이정신상태검사는 지남력, 집중력, 기억력, 언어능력, 구성행동 등을 평가하는 대표적인 인지기능 선별검사로 점수가 낮을수록 인지기능 수준이 낮은 것을 의미하며 30점 만점이다.

단어목록기억 검사(Word List Memory Test)

단어목록기억 검사는 새로운 언어 정보를 학습하는 능력을 평가하는 언어적 기억 검사로, 10개의 단어를 피험자에게 제시하고 큰 소리로 따라하게 한 뒤 90초 이내에 가능한 한

많은 수의 단어를 회상하도록 하는 과정을 3회 시행한다. 10개의 단어는 세 번의 시행 모두 동일하나, 제시되는 순서는 서로 다르다. 매 시행마다 올바르게 회상한 단어마다 1점씩, 10점 만점으로 평가되며, 최종 점수는 세 번의 시행 점수를 합산하여 얻는다.

구성행동 검사(Construction Praxis Test)

구성행동 검사는 시공간 및 구성능력을 평가하는 과제로 4개의 단순한 기하학적 도형을 점차 복잡성이 증가되는 순서(원, 마름모, 겹쳐진 직사각형, 입방체)로 제시하면서 2분 안에 따라 그려보도록 하는 검사다. 최종점수는 각 도형에 대한 평가점수를 합산한 것으로 11점 만점이다.

단어목록회상 검사(Word List Recall Test)

단어목록회상 검사는 언어적 지연기억과 삽화적 기억을 측정하는 검사로, 단어목록기억 검사에서 제시되었던 10개의 단어를 90초 동안 회상하여 올바르게 회상한 단어마다 1점씩 10점 만점이다.

단어목록재인 검사(Word List Recognition Test)

단어목록재인 검사는 단어목록기억 검사에서 제시되었던 단어들을 새로운 단어 10개와 섞어 제시하면서, 단어목록기억 검사에서 본 단어인지, 처음 보는 단어인지를 구분하게 하여 언어적 재인 기억을 평가하는 검사이다. 우연에 의한 결과 왜곡을 방지하기 위해 총점에서 10점을 감하여 10점 만점이다.

구성회상 검사(Construction Praxis Recall Test)

구성회상 검사는 구성행동 검사에서 제시되었던 도형을 단어목록회상 및 재인 검사 뒤에 회상하여 그려보도록 하는 시각적 지연회상 검사이다. 11점 만점으로 피험자의 삽화적 기억을 측정할 수 있다.

통계적 분석 방법

대상군의 연령이나 학력 등의 연속형 변수에 대해서는 독립표본 T 검정을 통해 비교하였고, 성별, ApoE ε4 유무 등의 범주형 변수에 대해서는 카이제곱검정(chi-square test)을 통해 분석하였으나, 기대빈도가 5보다 작은 셀이 전체의 20% 이상인 경우에는 Fisher의 정확한 검정(Fisher's exact test)을 사용했다. 전반적 피질 위축의 정도에 따라 나눈 두 군 사이의 CERAD-K 세부검사 결과 차이에 대한 분석에 카이제곱검정과 Fisher의 정확한 검정을 사용했으며, 이는 내측두엽 위축과 백질 고강도 신호에도 동일하게 적용했다.

모든 분석에서 통계적 유의 수준은 0.05 미만으로 설정하였으며, 본 연구에 사용된 모든 통계 분석은 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) version 22.0 for Windows(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였다.

결 과

전반적 피질 위축, 내측두엽 위축, 백질 고강도 신호 정도에 따른 인구학적, 임상적 특성

본 연구에 참여한 총 62명의 연구대상 중 20명은 GCA 0~1군으로, 42명은 GCA 2~3군으로 분류되었고, GCA 0~1군에서보다 GCA 2~3군의 평균 연령이 더 높았다($p = 0.002$, 76.1세 vs. 81.88세). 반면 두 군 사이에 결혼상태, 음주상태, 흡연상태, 병전 인격, 치매 가족력, 교육 연수는 유의미한 차이를 보이지 않았고, ApoE ε4 대립유전자 유무, 혈청 갑상선 호르몬(TSH, free T4)과 지질 농도(총 콜레스테롤, 중성지방, LDL, HDL) 역시 유의미한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

내측두엽 위축의 경우 10명이 MTA 0~1군으로, 52명이 MTA 2~4군으로 분류되었고, 두 군 사이에 평균 연령($p = 0.002$, 74.00세 vs. 81.17세)은 유의미한 차이를 보였지만, 그 외의 인구학적, 임상적 특성의 차이는 보이지 않았다(Table 1).

백질 고강도 신호의 경우 25명이 Fazekas 0~1군으로, 37명이 Fazekas 2~3군으로 분류되었으며, 다른 두 시각적 평가 척도와 동일하게 두 군 사이에 평균 연령($p = 0.024$, 77.60세 vs. 81.65세) 외에는 인구학적, 임상적 특성에서 차이를 보이지 않았다(Table 1).

전반적 피질 위축, 내측두엽 위축, 백질 고강도 신호 정도에 따른 영역별 인지기능의 차이

CERAD-K 8개 세부항목의 점수를 연령, 성별과 학력에 대해 보정하여 정상, 경도 저하, 중등도 저하의 세 군으로 분류한 뒤 GCA 0~1군과 GCA 2~3군 사이의 차이를 비교했을 때, 언어유창성 검사($p = 0.031$), 단어목록회상 검사($p = 0.007$), 단어목록재인 검사($p = 0.021$) 세부항목이 유의미한 차이를 보였다. 세 항목 모두 GCA 0~1군보다 GCA 2~3군에서 중등도 저하의 비율이 높았다(Table 2).

내측두엽 위축의 경우 MTA 0~1군과 MTA 2~4군 사이에 간이정신상태 검사($p = 0.008$), 단어목록재인 검사($p = 0.016$), 구성회상 검사($p = 0.037$) 세부항목이 유의미한 차이를 보였고, 세 항목 모두 MTA 0~1군보다 MTA 2~4군에서 중등도 저하의 비율이 높았다(Table 2).

백질 고강도 신호에서는 Fazekas 0~1군과 Fazekas 2~3군

Table 1. Comparison of demographic and clinical characteristics between the subjects grouped by scores from visual rating scales of brain MRI

	GCA			MTA			WMH		
	0-1	2-3	p value	0-1	2-4	p value	0-1	2-3	p value
Age, years	76.10	81.88	0.002*	74.00	81.17	0.002*	77.60	81.65	0.024*
Sex (female), n (%)	15 (75)	30 (71.4)	0.768	6 (60)	39 (75)	0.330	17 (0.68)	28 (0.8)	0.506
Marital status			0.083			0.056			0.279
Married, n (%)	10 (52.6)	14 (33.3)		5 (55.6)	19 (36.5)		11 (45.8)	13 (35.1)	
Widowed, n (%)	8 (42.1)	28 (66.7)		3 (33.3)	33 (63.4)		12 (50)	24 (64.9)	
Divorced, n (%)	1 (5.2)	0 (0)		1 (11.1)	0 (0)		1 (4.2)	0 (0)	
Drinking status			1.000			1.000			0.848
Never, n (%)	14 (77.8)	29 (76.3)		7 (77.8)	36 (76.6)		19 (82.6)	24 (72.7)	
Former, n (%)	0 (0)	1 (2.6)		0 (0)	1 (2.1)		0 (0)	1 (3)	
Current, n (%)	4 (22.2)	8 (21.1)		2 (22.2)	10 (21.3)		4 (17.4)	8 (24.2)	
Smoking status			1.000			0.613			0.868
Never, n (%)	15 (83.3)	32 (84.2)		7 (77.8)	40 (85.1)		20 (87)	27 (81.8)	
Former, n (%)	1 (5.6)	3 (7.9)		1 (11.1)	3 (6.4)		1 (4.3)	3 (9.1)	
Current, n (%)	2 (11.1)	3 (7.9)		1 (11.1)	4 (8.5)		2 (8.7)	3 (9.1)	
Premorbid personality			1.000			0.220			0.695
Extroverted, n (%)	2 (40)	11 (52.3)		0 (0)	13 (56.5)		8 (57.1)	5 (41.7)	
Introverted, n (%)	3 (60)	10 (47.6)		3 (100)	10 (43.5)		6 (42.9)	7 (58.3)	
Family history of dementia			0.800			0.342			0.925
Absent, n (%)	13 (76.4)	31 (79.5)		6 (66.7)	38 (80.9)		19 (79.2)	25 (78.1)	
Present, n (%)	4 (23.5)	8 (20.5)		3 (33.3)	9 (19.1)		5 (20.8)	7 (21.9)	
Education, years	8.95	8.64	0.832	11.20	8.27	0.107	10.04	7.86	0.110
ApoE ε4, n (%)	2 (15.4)	6 (28.6)	0.444	2 (28.6)	6 (22.2)	1.000	5 (27.8)	3 (18.8)	0.693
TSH	3.21	4.07	0.631	2.63	4.04	0.531	2.72	4.56	0.277
Free T4	1.25	1.31	0.344	1.23	1.30	0.334	1.29	1.30	0.984
Total cholesterol	184.33	179.56	0.601	183.67	180.54	0.789	181.58	180.63	0.905
TG	95.30	112.97	0.425	87.00	110.50	0.523	116.78	103.16	0.473
LDL	116.09	96.82	0.092	100.00	101.80	0.918	103.78	100.15	0.723
HDL	46.73	52.44	0.191	51.00	51.05	0.994	51.05	51.04	0.997

* : $p < 0.05$. GCA : global cortical atrophy, MTA : medial temporal atrophy, WMH : white matter hyperintensities, TSH : thyroid stimulating hormone, T4 : thyroxine, TG : triglyceride, LDL : low-density lipoprotein, HDL : high-density lipoprotein, ApoE ε4 : apolipoprotein E ε4

사이에 간이정신상태 검사($p = 0.012$) 세부항목이 유의미한 차이를 보였고, Fazekas 0~1군보다 Fazekas 2~3군에서 중등도 저하의 비율이 높았다(Table 2).

고 찰

본 연구는 일 지역 알츠하이머병 노인군을 대상으로 치매 환자의 뇌에서 나타나는 퇴행성 변화인 전반적 피질 위축, 내측두엽 위축, 백질 고강도 신호의 정도를 표준화된 시각적 평가 척도를 사용하여 평가하고, 퇴행성 변화의 정도와 세부적인 인지영역별 기능 저하 사이의 상관관계를 알아보려고 하였다. 그 결과 중 많은 부분은 과거 연구들의 결과와 유사했으나, 일부 상반된 결과를 보이기도 했다.

CERAD-K의 세부검사 중 정상과 초기 치매를 구별하는 변별력이 가장 큰 지연 회상능력을 평가하는 단어목록회상 검사¹⁸⁾는 전반적 피질 위축의 정도가 심할수록 저하된 결과를 보였고, 재구성적 기억과 재인 기억을 평가하는 단어목록 재인 검사는 전반적 피질 위축과 내측두엽 위축 정도에 따라 저하된 결과를 보였다. 이는 Wolk 등¹⁹⁾이 알츠하이머병 환자에서 언어적, 삽화적 기억의 각 단계와 뇌 구조 사이의 관계를 알아보려고 시행한 연구 결과와 일부 달랐다. Wolk 등의 연구에서 초기 즉각 기억(early immediate memory)은 하부 두정엽, 전두엽과, 반복적 노출 후의 후기 즉각 기억(later immediate memory)은 내측두엽과 연관이 있다는 결과를 얻었으나, 본 연구에서는 단어목록기억 검사와 세 가지 시각적 평가 척도 사이에서 의미 있는 관계는 도출되지 않았다. 또한

Table 2. Correlation between CERAD-K subtest performance and scores from visual rating scales of brain MRI

	GCA			MTA			WMH		
	0-1, n	2-3, n	p value	0-1, n	2-4, n	p value	0-1, n	2-3, n	p value
VFT			0.031*			0.169			0.070
Normal	11	10		6	15		12	9	
Mildly impaired	5	11		2	14		7	9	
Moderately impaired	4	21		2	23		6	19	
mBNT			0.075			0.062			0.323
Normal	14	16		8	22		15	15	
Mildly impaired	3	13		2	14		5	11	
Moderately impaired	3	13		0	16		5	11	
MMSE-KC			0.066			0.008*			0.012*
Normal	1	2		0	3		3	0	
Mildly impaired	6	3		5	4		6	3	
Moderately impaired	13	37		5	45		16	34	
WLMT			0.088			0.101			0.451
Normal	9	11		6	14		10	10	
Mildly impaired	6	8		2	14		6	8	
Moderately impaired	5	23		2	26		9	19	
CPT			0.111			0.255			0.350
Normal	15	25		9	31		19	21	
Mildly impaired	5	9		1	13		4	10	
Moderately impaired	0	8		0	8		2	6	
WLR			0.007*			0.063			0.249
Normal	7	2		4	5		6	3	
Mildly impaired	2	10		1	11		4	8	
Moderately impaired	11	30		5	36		15	26	
WLRcT			0.021*			0.016*			0.301
Normal	11	9		7	13		10	10	
Mildly impaired	4	9		0	13		3	10	
Moderately impaired	5	24		3	26		12	17	
CRT			0.130			0.037*			0.324
Normal	6	4		4	6		6	4	
Mildly impaired	2	7		2	7		4	5	
Moderately impaired	12	31		4	39		15	28	

* : p < 0.05. CERAD-K : Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, 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, CPT : Construction Praxis Test, WLR : Word List Recall Test, WLRcT : Word List Recognition Test, CRT : Construction Praxis Recall Test, GCA : global cortical atrophy, MTA : medial temporal atrophy, WMH : white matter hyperintensities

Wolk 등의 연구에서 지연 회상은 해마와 연관 있었던 반면, 본 연구에서 단어목록회상 검사는 전반적 피질 위축과 상관 관계를 보였으며, 지연 재인 변별(delayed recognition discrimination)의 경우 두 연구의 결과가 유사했으나, Wolk 등의 연구에서는 해마보다 근비상피질(perirhinal cortex), 내비상피질(entorhinal cortex)과 더 강한 연관성이 있는 것으로 나타났다. 두 연구에서 대상군의 크기와 인지기능 평가 도구의 차이가 있었고, 뇌 구조의 평가에서 해마의 부피와 피질의 두께를 측정된 Wolk 등의 연구와는 달리 본 연구에

서는 시각적 평가 척도를 사용한 것이 이러한 결과의 차이를 유발했을 가능성이 있다.

의미 기억과 언어능력을 평가하는 언어유창성 검사의 점수는 내측두엽 위축과는 유의미한 관계를 보이지 않은 반면, 전반적 피질 위축이 심할수록 낮은 결과를 보였다. 이는 내측두엽 위축이 동반된 알츠하이머병 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 범주 유창성 검사(category fluency test), 글자 유창성 검사(letter fluency test) 등 언어능력을 평가하는 검사에서 점수 저하를 보였다는 Smits 등²⁰⁾의 연구 결과와는

달랐다. Smits 등은 뇌 위축이 있는 군과 없는 군의 인지기능 검사의 평균값을 분산분석(two-way analyses of variance, ANOVA)으로 비교한 반면, 본 연구에서는 뇌 위축이 경도 이하인 군과, 중등도 이상인 군의 인지기능 검사결과를 비교했으며 검사 결과는 학력, 연령과 성별로 보정하여 3단계(정상, 경도 저하, 중등도 저하)로 측정된 범주형 자료를 종속 변수로 하여 비교한 것이 결과의 차이를 유발했을 것으로 추정된다. 한편, 언어 유창성이 좌측 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)의 위축¹³⁾¹⁴⁾ 또는 대사 저하²¹⁾와 연관되어 있다는 과거 연구 결과를 토대로, 전두엽을 포함한 전반적인 뇌의 피질 위축을 평가하는 전반적 피질 위축과 언어유창성 검사 사이의 관계를 설명 가능할 것이다.

Dos Santos 등¹³⁾이 VBM을 이용하여 알츠하이머병 환자군, 경도 인지장애군과 정상군의 회백질 밀도를 조사하고 뇌 특정 부위의 위축과 CERAD 세부검사 사이의 관계를 알아보고자 시행한 연구에서, 언어유창성 검사는 좌측 전두측두엽(fronto-temporal lobe)과, 단축형보스톤이름대기 검사는 좌측 측두엽과, 단어목록기억 검사, 단어목록회상 검사 및 단어목록재인 검사는 양측 해마방회(parahippocampal gyri), 후대상회(posterior cinguli gyri), 우측 시상(thalamus) 및 해마와 연관되어 있음을 보고하였다. 또한 시공간 및 구성능력을 평가하는 구성행동 검사는 좌측 시상 및 소뇌(cerebellum)와, 그리고 구성회상 검사는 양측 측두엽 피질과 연관되어 있다는 결과를 보였다. 본 연구의 결과는 대부분 Santos 등의 연구와 맥락을 같이 했지만, 단축형보스톤이름대기 검사, 단어목록회상 검사와 내측두엽 위축 사이에 유의미한 상관관계는 도출되지 않았다. 이 차이는 본 연구의 작은 표본수와 정상 대조군은 분석에 포함되지 않았다는 점, 그리고 MTA 척도가 뇌 양측을 종합적으로 평가하여 도출되는 척도이기 때문에 좌우 편측성이 반영되지 않았다는 점에서 기인한 것으로 추측할 수 있겠다.

또한 백질 고강도 신호의 경우 간이정신상태 검사의 점수 저하와 의미 있는 관계를 보였는데, 이는 Shim 등¹⁰⁾의 연구결과와 일치했다. Shim 등의 연구에서 알츠하이머병 환자의 백질 고강도 신호는 간이정신상태 검사 외에도 주의집중력을 반영하는 숫자 외우기, 전두엽 관리기능을 반영하는 스트룹검사(Stroop test)와 연관성을 보였는데, 이것만으로는 간이정신상태 검사 점수로 반영된 전반적인 인지기능의 저하를 설명하기는 어려울 것이다. 하지만, 백질 고강도 신호에 의해 피질-피질하 연결이 붕괴되고 회백질의 구조적 결합성이 약해져 결과적으로 전반적인 인지기능 저하를 유발할 수 있다는 점²²⁾과 심한 백질 고강도 신호를 동반한 치매 환자에서 뇌 피질의 위축이 광범위하게 나타났다는 과거의 연구 결과²³⁾가

백질 고강도 신호와 간이정신상태 검사의 점수 저하 사이의 관계를 뒷받침하는 근거가 될 수 있을 것이다. 또한 과거 연구에서 내측두엽 위축은 기억력 저하뿐 아니라, 언어, 시공간 능력 및 집중력의 저하와 연관이 있다는 결과가 있는데,¹³⁾²⁰⁾ 이를 통해 중등도 이상의 내측두엽 위축군(MTA 2~4군)에서 집중력, 기억력, 언어능력 등 종합적인 인지기능을 평가하는 간이정신상태 검사와 시각적 지연회상과 삽화적 기억을 평가하는 구성회상 검사의 점수 저하를 설명할 수 있을 것이다.

본 연구에서는 알츠하이머병의 위험인자로 알려진 ApoE ε4 대립유전자와 혈청 지질 이상은 뇌의 퇴행성 변화 정도와 유의미한 관계를 보이지 않았다. ApoE ε4 대립유전자의 경우 다수의 연구에서 인지기능 저하 및 알츠하이머병의 발병과 연관되어 있다는 의견이 지배적이다.²⁴⁻²⁶⁾ 지질 이상의 경우, 일부 연구에서는 LDL 콜레스테롤이 알츠하이머병의 위험인자로 기여한다는 결과가 있었던 반면,²⁷⁾ 또 다른 연구에서는 낮은 혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 치매 환자의 인지기능 저하와 연관된다는²⁴⁾ 상반된 결과를 보이고 있다.

본 연구의 제한점으로는 표본수가 적고, 치매가 없는 정상 대조군이 포함되지 않았다는 점과 한 명의 의사가 뇌자기공명영상을 한 번 평가하여 시각적 평가 척도의 신뢰도나 타당도가 떨어졌을 가능성이 있다는 점 등이 있다. 또한 백질 고강도 신호의 위험인자²⁸⁾ 중 하나이자 삽화적 기억, 집중력 등 인지기능 저하와 관련 있다고 알려진²⁹⁾ 고혈압에 대한 조사가 이루어지지 않아, 백질 고강도 신호와 인지기능 사이의 관계를 분석함에 있어 고혈압 등의 변인이 변량으로 고려되지 못했다. 최근에는 내측두엽 위축과 백질 고강도 신호 사이의 상호작용³⁰⁾처럼 시각적 평가 척도들이 서로에게 주는 영향에 대한 연구도 활발히 진행되고 있는데, 본 연구에서는 척도 간의 상호작용에 대한 분석은 포함시키지 못했다.

그럼에도 불구하고, 본 연구는 표준화되어 있으면서도 간편한 평가척도들을 이용하여 치매 환자에서 나타나는 뇌의 퇴행성 변화와 세부적인 인지영역과의 관계에 대한 과거의 연구 결과를 재현한 의미가 있다. 본 연구에서 사용된 시각적 평가 척도는 간편하고 복잡한 영상기술을 이용한 연구들과 과도 결과가 일치하며, CERAD-K 역시 포괄적일 뿐 아니라 검사시간이 짧고 검사 시행과 평가가 다른 검사에 비해 상대적으로 용이하여 임상에서 유용하게 쓰일 수 있을 것이다.

이 연구의 알츠하이머병 환자의 뇌영상검사를 통한 퇴행성 변화의 심각도가 인지기능저하의 심각도 및 특정 인지기능의 저하와 상관이 있다는 결과를 임상에 적용하여, 종합신경심리검사를 시행하지 못한 일부 환자의 뇌자기공명영상 결과를 바탕으로 저하된 인지기능의 정도와 그 종류를 일부 추정할 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어: 알츠하이머병 · 뇌위축 · 인지.

Acknowledgments

본 논문은 농촌진흥청 공동연구사업(과제번호 : PJ009830)의 지원에 의해 이루어진 것임.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000;123 Pt 3:484-498.
- 2) Dickerson BC, Wolk DA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:45-51.
- 3) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
- 4) Overdorp EJ, Kessels RP, Claassen JA, Oosterman JM. Cognitive impairments associated with medial temporal atrophy and white matter hyperintensities: an MRI study in memory clinic patients. *Front Aging Neurosci* 2014;6:98.
- 5) Köhler S. Quantitative characterization of verbal learning deficits in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16:749-753.
- 6) Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Helkala EL, Hartikainen P, Vainio P, et al. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1995;9:73-86.
- 7) Stout JC, Bondi MW, Jernigan TL, Archibald SL, Delis DC, Salmon DP. Regional cerebral volume loss associated with verbal learning and memory in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology* 1999;13:188-197.
- 8) Brunetti A, Postiglione A, Tedeschi E, Ciarmiello A, Quarantelli M, Covelli EM, et al. Measurement of global brain atrophy in Alzheimer's disease with unsupervised segmentation of spin-echo MRI studies. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:260-266.
- 9) Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, et al. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2229-2235.
- 10) Shim YS, Youn YC, Na DL, Kim SY, Cheong HK, Moon SY, et al. Effects of medial temporal atrophy and white matter hyperintensities on the cognitive functions in patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2011;66:75-82.
- 11) Libon DJ, Bogdanoff B, Cloud BS, Skalina S, Giovannetti T, Gitlin HL, et al. Declarative and procedural learning, quantitative measures of the hippocampus, and subcortical white alterations in Alzheimer's disease and ischaemic vascular dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:30-41.
- 12) Doddy RS, Massman PJ, Mawad M, Nance M. Cognitive consequences of subcortical magnetic resonance imaging changes in Alzheimer's disease: comparison to small vessel ischemic vascular dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:191-199.
- 13) Dos Santos V, Thomann PA, Wüstenberg T, Seidl U, Essig M, Schröder J. Morphological cerebral correlates of CERAD test performance in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;23:411-420.
- 14) Pantel J, Schönknecht P, Essig M, Schröder J. Distribution of cerebral atrophy assessed by magnetic resonance imaging reflects pat-

- terns of neuropsychological deficits in Alzheimer's dementia. *Neurosci Lett* 2004;361:17-20.
- 15) Scheltens P, Pasquier F, Weerts JG, Barkhof F, Leys D. Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI: inter- and intra-observer reproducibility in dementia and normal aging. *Eur Neurol* 1997;37:95-99.
- 16) Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55: 967-972.
- 17) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:351-356.
- 18) Karrasch M, Sinervä E, Grönholm P, Rinne J, Laine M. CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2005;111:172-179.
- 19) Wolk DA, Dickerson BC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2011;54:1530-1539.
- 20) Smits LL, Tijms BM, Benedictus MR, Koedam EL, Koene T, Reuling IE, et al. Regional atrophy is associated with impairment in distinct cognitive domains in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(5 Suppl):S299-S305.
- 21) Welsh KA, Hoffman JM, Earl NL, Hanson MW. Neural correlates of dementia: regional brain metabolism (FDG-PET) and the CERAD neuropsychological battery. *Arch Clin Neuropsychol* 1994;9:395-409.
- 22) Du AT, Schuff N, Chao LL, Kornak J, Ezekiel F, Jagust WJ, et al. White matter lesions are associated with cortical atrophy more than entorhinal and hippocampal atrophy. *Neurobiol Aging* 2005;26:553-559.
- 23) Seo SW, Ahn J, Yoon U, Im K, Lee JM, Tae Kim S, et al. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type. *J Neuroimaging* 2010;20:37-45.
- 24) 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.
- 25) Donix M, Small GW, Bookheimer SY. Family history and APOE-4 genetic risk in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev* 2012;22: 298-309.
- 26) Evans DA, Beckett LA, Field TS, Feng L, Albert MS, Bennett DA, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons. *JAMA* 1997;277:822-824.
- 27) Kuo YM, Emmerling MR, Bisgaier CL, Essenburg AD, Lampert HC, Drumm D, et al. Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain abeta 1-42 levels. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;252:711-715.
- 28) Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274-1282.
- 29) Gifford KA, Badaracco M, Liu D, Tripodis Y, Gentile A, Lu Z, et al. Blood pressure and cognition among older adults: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2013;28:649-664.
- 30) Jang JW, Kim S, Na HY, Ahn S, Lee SJ, Kwak KH, et al. Effect of white matter hyperintensity on medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2013;69:229-235.
- 31) Barkhof F, Hazewinkel M, Binnewijzend M, Smithuis R. Dementia: role of MRI [homepage on the Internet]. the Netherlands: Radiology Assistant; c2007-2012 [updated 2012 Jan 9; cited 2015 Jul 27]. Available from: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p43dbf6d16f98d/dementia-role-of-mri.html>.