

# 알츠하이머병과 경도인지장애에서 헤모글로빈 농도와 인지기능과의 연관성

인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실  
박준경 · 이강준 · 김 현

## Association of Hemoglobin Levels and Cognitive Function in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment

Joon Kyung Park, M.D., Kang Joon Lee, M.D., Ph.D., Hyun Kim, M.D., Ph.D.  
Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

### ABSTRACT

**Objectives** : Anemia is a common problem in the management of elderly patients. Recent studies reported that anemia was associated with cognitive impairment and Alzheimer’s disease. This study was aimed to analyze the differences of hemoglobin levels in Korean patients with Alzheimer’s disease(AD) dementia, mild cognitive impairment(MCI), and healthy controls. Furthermore, the study also examined if any association between hemoglobin levels and cognitive functions existed.

**Methods** : A total of 116 Korean elderly adults were participated in this study(mean age 74.67 years ; 60.3% female). The Korean version of the Mini-Mental State Examination(MMSE-K), Clinical Dementia Rating(CDR) and Global Deterioration Scale(GDS) were applied to all subjects. Hematological and related blood chemistry values were investigated.

**Results** : We found that patients with AD dementia had significantly lower hemoglobin and hematocrit levels than MCI subjects and healthy control group. The hemoglobin levels showed a positive correlation with MMSE-K and negative correlation with CDR, GDS.

**Conclusions** : Among Korean elderly, low hemoglobin level is associated with a cognitive impairment. This study indicates that AD is associated with anemia, and low hemoglobin levels may contribute to potentially useful clinical markers of AD. The risk factor for dementia needs to be confirmed by prospective longitudinal studies in a larger group of patients.

**KEY WORDS** : Hemoglobin levels · Anemia · Alzheimer’s disease · Mild cognitive impairment.

### 서 론

알츠하이머병(Alzheimer’s Disease, AD)은 치매의 가장 흔한 원인으로, 점진적인 뇌 손상과 함께 기억장애가 두드러지

는 질병이다. 알츠하이머병 치매(AD dementia) 환자는 기억 기능, 시공간능력, 작업기억능력, 언어기능 및 관리기능 등 전반적인 인지기능의 저하를 보이게 되며, 일상생활능력의 장애와 행동심리증상을 나타내기 때문에 환자뿐만 아니라 보호자와 간병인의 심리적 고통감을 가중시킨다.<sup>1)</sup> 전세계적으로

Received: April 20, 2016 / Revised: June 2, 2016 / Accepted: June 15, 2016

This work was supported by the 2015 Inje University research grant (R08).

Corresponding author: Hyun Kim, Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea

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

는 2050년까지 1억 천 오백만명 이상의 알츠하이머병 환자가 발생할 것으로 예측되고 있는데,<sup>2)</sup> 이렇게 빠르게 증가하고 있는 알츠하이머병의 예방을 위해서는 이 질환의 위험요소를 파악하는 것이 중요하다. 지난 수십 년 동안 역학 조사를 통해서 우울증, 갑상선 기능저하, 비타민 결핍, 음주 등의 위험 인자들이 발견되었지만 아직까지 뚜렷하고 일관된 위험인자가 확인되지는 않았다.<sup>3)</sup> 알츠하이머병과 빈혈은 요양원에서 가장 흔히 공존하는 진단이며 이 둘의 공존 유병률은 약45%에 이른다고 한다.<sup>4)</sup> 헤모글로빈 농도의 이상은 노인에서 흔하며, 사망률의 증가와도 연관이 있다고 한다.<sup>5)</sup> 몇몇 단면연구들은 빈혈과 낮은 인지기능과의 연관성을 보고하기도 하였다.<sup>6)</sup>

세계보건기구(WHO)에서는 빈혈을 남자는 헤모글로빈 13g/dL 미만, 여자는 12g/dL 미만으로 정의하고 있다.<sup>7)</sup> 빈혈의 정의가 노인에게서도 그대로 적용될 수 있는지는 명확하지 않다. 그러나 다른 조사에서 빈혈로 정의하는 기준치가 WHO의 그것과 크게 다르지 않아서 노인에서 빈혈의 정의 역시 일반적으로 세계보건기구의 정의를 따르고 있다.<sup>8)</sup> 헤모글로빈은 우리 몸에서 가장 풍부한 철-단백질이며 주로 골수의 적아세포에서 합성되며 피질신경세포에서도 일부 합성된다.<sup>9)</sup> 알츠하이머병에서 피질신경세포는 산화작용을 받게 되고, 그 결과 헤모글로빈 농도가 감소된다고 한다.<sup>10)</sup> 몇몇 연구들은 알츠하이머병과 빈혈의 연관성에 대해서 보고하였으며,<sup>11,12)</sup> 낮거나 또는 높은 헤모글로빈 농도가 인지기능 수행능력의 저하와 연관 있다는 결과도 발표된 바 있었다.<sup>13)</sup> Rajesh 등은 낮은 헤모글로빈 농도가 알츠하이머병과 연관이 있다는 연구결과를 보고하였고,<sup>14)</sup> 또 다른 전향적 코호트 연구는 빈혈이 알츠하이머병을 포함한 치매를 일으킬 위험성이 높다고 보고하였다.<sup>15)</sup> 최근의 한 메타 분석 연구는 낮은 헤모글로빈 농도뿐만 아니라 높은 헤모글로빈 농도와 알츠하이머병의 연관성에 대한 연구도 필요하다고 주장하고 있다.<sup>16)</sup> 그러나 최근까지도 헤모글로빈 농도와 알츠하이머병과의 연관성은 명확하게 밝혀지지 않고 있다.

우리나라의 경우 노인 인구가 빠르게 증가하고 있으며 알츠하이머병 또한 급속히 늘어나고 있다. 알츠하이머병의 잠재적인 위험 요소를 확인하는 것은 질병의 기전을 이해하고 병을 예방하는데 있어서 무척 중요하다. 위에서 기술한 바와 같이 빈혈은 알츠하이머병의 잠재적인 위험요인으로 연구되고 있으나 아직까지 우리나라에서 알츠하이머병과 빈혈과의 연관성에 대한 연구는 부족한 실정이다. 알츠하이머병과 빈혈이 연관을 갖는다면, 빈혈은 교정 가능한 인자이므로 치매의 예방에도 직접적인 도움을 줄 수 있을 것이다. 본 연구는 알츠하이머병 치매 환자군, 경도인지장애군(Mild Cognitive Impairment, MCI) 및 정상군의 헤모글로빈 농도를 비교 분석하였으며, 간이정신상태검사(Mini-Mental Sta-

tus Examination, MMSE), 임상치매평가척도(Clinical Dementia Rating, CDR), 전반적 퇴화척도(Global Deterioration Scale, GDS)와 헤모글로빈 농도 사이에 어떠한 연관성이 있는지도 알아보려고 하였다.

## 방 법

### 1. 대 상

본 연구는 2009년 6월부터 2015년 10월까지 인제대학교 일산백병원 정신건강의학과 치매 클리닉을 내원한 사람들 중에서 정신건강의학과 전문의의 임상적 소견, 신경인지능 평가 및 MRI 등의 영상의학적 검사 결과를 토대로 진단된 알츠하이머병 치매 환자군 46 명, 경도인지장애 군 36명, 정상 대조군 34명을 대상으로 하였다. 다음에 해당하는 환자는 연구 대상에서 제외되었다. 1) 알츠하이머병 이외의 다른 원인에 의한 치매로 진단받은 경우, 2) 두부 외상 또는 뇌손상의 과거력이 있는 경우, 3) 파킨슨병, 헌팅턴 병 등 기타 신경퇴행성 질환이 있는 경우, 4) 약물 남용의 과거력이 있는 경우, 5) 갑상선 기능 이상, 혈액학적 질환 및 신장 질환 등 기타 인지기능에 장애를 줄 수 있는 내과적 문제가 있는 경우, 6) 동반된 정신병적 혹은 기분 장애가 있는 환자.

알츠하이머병 치매는 National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association(NINCDS-ADRDA)의 진단기준에 따라 진단되었고, 알츠하이머병 치매 진단을 위해 병력 청취, 신체검사, 정신상태검사, 신경인지기능검사 등이 시행되었다. 대상자의 성별, 연령과 신체 질환도 함께 조사하였다.

경도인지장애는 Petersen 등<sup>17)</sup>이 제안한 진단기준에 따라, 기억력 장애에 대한 주관적인 호소가 있으며 동일 연령이나 교육 수준에 비해 기억력이 떨어져 있으나, 전반적인 인지 기능이 유지되고 일상 생활 수행에 지장이 없어 치매의 진단 기준에는 맞지 않는 군으로 분류하였다.

본 연구에서 건강 대조군 34명은 인지 저하가 나타나지 않은 지역 사회에 거주하는 참여자를 대상으로 하였다. 대상자들의 전반적인 인지기능과 질병의 심각도 단계 평가는 MMSE-K, CDR, GDS 로 측정하였다. 본 연구는 인제대학교 의과대학 일산백병원 임상연구 윤리위원회의 심사 및 승인을 받았다.

### 2. 방 법

혈액 검사는 야간 공복 이후 다음날 오전에 채혈되었다. 혈액 검사는 일산백병원 진단검사의학과에서 시행 되었고 헤모글로빈 농도, 적혈구 용적율(Hematocrit, HCT), 평균

적혈구용적(Mean corpuscular volume, MCV), 평균적혈구색소량(Mean cell hemoglobin, MCH), 평균적혈구혈색소농도(Mean cell hemoglobin concentration, MCHC)가 검사되었다.

### 3. 평가도구

#### 1) MMSE-K

MMSE의 한국판으로 인지 기능 측정을 위해 표준화된 질문을 사용하였다. 시간 지남력, 공간지남력, 기억등록, 기억회상, 주의집중 및 계산, 언어 기능, 이해 및 판단 등의 7개 항목, 총 30문항으로 구성되었다.<sup>18)</sup>

#### 2) CDR

CDR은 환자와 보호자의 면담을 통해 환자의 인지 기능과 사회 기능을 측정하는 도구이다. 기억력, 지남력, 사회활동, 판단력과 문제해결능력, 집안생활과 취미, 위생 및 몸치장의 항목을 포함한다. 이러한 6개의 세부 항목을 각각 0, 0.5, 1, 2, 3점의 네 단계로 나타내고 이를 바탕으로 전체 점수(overall CDR)를 결정한다.<sup>19)</sup>

#### 3) GDS

GDS는 인지 기능뿐 아니라 행동 이상과 일상 생활 정도를 측정하는 평가 도구로 치매의 임상단계를 7단계로 나누었다. 7단계로 갈수록 인지 저하의 정도가 증가하는 것으로 보았다.<sup>20)</sup>

### 4. 통계

인지기능에 따라 전체 대상을 알츠하이머병 치매, 경도인지장애, 정상인 세 군으로 나누고 성별과 나이에 따른 차이가 있는지 분석을 하였다. 각 군의 성별에 따른 차이는 카이 제곱을 시행 하였다. 세 군간의 나이 차이를 분석하기 위해 일원배치분산분석(one-way ANOVA)을 시행하였다. 또한 세 군에서 인지기능평가 척도점수의 차이를 확인 하기 위하여 MMSE-K는 일원배치분산분석(one-way ANOVA)을 시행하였고, overall CDR, GDS는 카이 제곱을 시행하였다. 그리고 각 군의 헤모글로빈 농도 차이를 분석하기 위해 일원배치분산분석(one-way ANOVA)을 시행하였다. 또한 적혈구 용적율(Hematocrit, HCT), 평균적혈구용적(Mean

corpuscular volume, MCV), 평균적혈구색소량(Mean cell hemoglobin, MCH), 평균적혈구혈색소농도(Mean cell hemoglobin concentration, MCHC)에 대해서 알츠하이머병 치매, 경도인지장애, 정상인 세 군에서 유의미한 차이가 있는지 확인하기 위해 역시 one-way ANOVA를 시행하였다. 일원배치분산분석(one-way ANOVA)에서 세 군간에 유의한 차이가 관찰된 경우 사후 분석 Turkey HSD를 시행하였다. 헤모글로빈 농도가 인지기능평가 척도점수와 상관성이 있는지 확인하기 위하여 MMSE-K와 Pearson 상관분석을 시행하였으며 overall CDR, GDS와는 Spearman's rho를 이용하여 상관분석을 시행하였다. 수집된 자료는 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) ver. 20.0을 이용하여 분석하였고 p<0.05인 경우를 통계적으로 유의하다고 보았다.

## 결 과

### 1. 인구통계학적 정보 및 임상적 자료

총 116명의 연구 대상자 중 알츠하이머병 치매에 해당하는 대상자는 46명, 경도인지장애는 36명, 정상군은 34명이었다. 성별은 여자 70명(60.3%), 남자 46명(39.7%)이었고 알츠하이머병 치매, 경도인지장애, 정상군 간의 성별 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.289). 평균 연령은 74.6±6.34세이었다. 각 군의 평균 연령은 알츠하이머병 치매 군이 75.59±6.83세, 경도인지장애 군이 74.94±6.41세, 정상군이 73.15±5.41세이었고, 역시 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.226). 각 군의 MMSE-K 평균은 알츠하이머병 치매 군이 18.30±4.77, 경도인지장애 군이 23.33±1.93, 정상군이 27.53±1.81이었으며, 세 군의 MMSE-K 전체 평균은 22.57±5.07 이었고 세 군간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(p=0.000)(Table 1).

Overall CDR 각 점수에 대해 알츠하이머병 치매 군, 경도인지장애 군, 정상군의 차이를 카이 제곱으로 검증하였을 때 유의한 차이가 있었다(p=0.000)(Table 2). 또한 세 군에서 GDS 각 점수에 대해 카이 제곱 검증을 하였을 때에도 유의한 차이를 보였다(p=0.000)(Table 3).

각군의 평균 헤모글로빈 농도는 알츠하이머병 치매 군이

**Table 1.** Demographic and clinical data of subjects

	AD dementia(n=46)	MCI(n=36)	Controls(n=34)	Mean score of Total	p-value
Sex(female), % <sup>†</sup>	67.4	61.1	50.0	60.3%	0.289
Age	75.59±6.83	74.94±6.41	73.15±5.41	74.67±6.34	0.226
MMSE-K	18.30±4.77	23.33±1.93	27.53±1.81	22.57±5.07	0.000*

Notes : data expressed as mean±SD(Standard Deviation), except where indicated as %(n). One-way ANOVA was used for the other variables. \* : Significant at p<0.05, † : Chi-square statistics was used. AD : Alzheimer's disease, MCI : mild cognitive impairment

11.99 ± 1.41, 경도인지장애 군이 12.81 ± 1.66, 정상군이 13.40 ± 1.31이었고, Turkey HSD 사후 분석에서 알츠하이머병 치매 군이 경도인지장애 군(p=0.034)과 정상군(p=0.000)보다 통계적으로 유의하게 낮았다. 경도인지장애 군과 정상군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.221). HCT은 알츠하이머병 치매 군이 35.46 ± 3.77, 경도인지장애 군이 38.41 ± 4.33, 정상군이 39.91 ± 3.50이었고, Turkey HSD 사후 분석에서 알츠하이머병 치매 군이 경도인지장애 군(p=0.002) 및 정상군(p=0.000)보다 역시 통계적으로 유의하게 낮았으며 경도인지장애 군과 정상군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.244). 반면, MCV의 경우 알츠하이머병 치매 군이 91.80 ± 3.92, 경도인지장애 군이 90.68 ± 5.23, 정상군이 92.48 ± 5.08이었고 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.275). MCH의 경우 알츠하이머병 치매 군이 31.00 ± 1.33, 경도인지장애 군이 30.23 ± 2.39, 정상군이 31.04 ± 2.06이었고 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, MCHC의 경우 알츠하이머병 치매 군이 33.78 ± 0.96, 경도인지장애 군이 33.33 ± 1.51, 정상군이 33.55 ± 1.25이었고 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 4).

## 2. 헤모글로빈과 인지기능과의 상관관계

MMSE-K 점수는 정상군 > 경도인지장애 > 알츠하이머병 치매 순으로 낮았으며 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(p=0.000). 전체 집단에서 헤모글로빈과 MMSE-K 점수

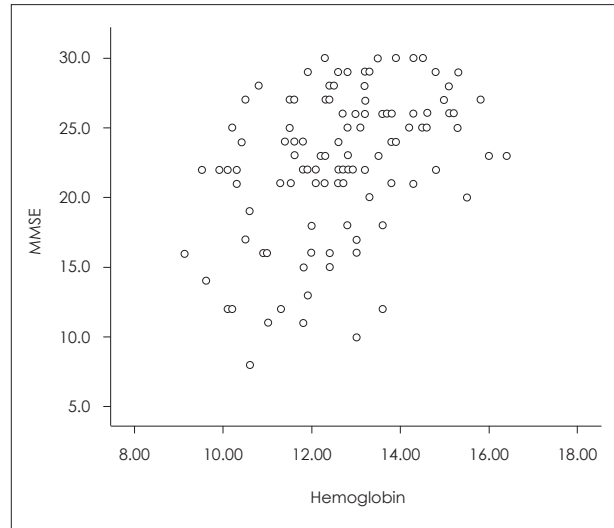


Fig.1. Relationship between hemoglobin levels and MMSE in all subjects(r=0.401, p=0.000).

Table 2. Clinical overall CDR data of subjects

	AD dementia(n=46)	MCI(n=36)	Controls(n=34)	$\chi^2$ (p-value)
Overall CDR 0.0	0	1	10	62.641(0.000)*
Overall CDR 0.5	7	30	24	
Overall CDR 1.0	37	5	0	
Overall CDR 2.0	2	0	0	
Overall CDR 3.0	0	0	0	

Notes : data expressed as the number of subjects. \* : Significant at p<0.05, Chi-square statistics was used. AD : Alzheimer's disease, MCI : mild cognitive impairment

Table 3. Clinical GDS data of subjects

	AD dementia(n=46)	MCI(n=36)	Controls(n=34)	$\chi^2$ (p-value)
GDS 1	0	1	3	86.101(0.000)*
GDS 2	0	7	15	
GDS 3	5	27	15	
GDS 4	23	0	1	
GDS 5	16	1	0	
GDS 6	1	0	0	
GDS 7	1	0	0	

Notes : data expressed as the number of subjects. \* : Significant at p<0.05, Chi-square statistics was used. AD : Alzheimer's disease, MCI : mild cognitive impairment

Table 4. Hematological data of subjects

	AD(n=46)	MCI(n=36)	Controls(n=34)	Mean score of total	p-value
Hb(g/dL)	11.99 ± 1.41	12.81 ± 1.66	13.40 ± 1.31	12.66 ± 1.57	0.000*
HCT(%)	35.46 ± 3.77	38.41 ± 4.33	39.91 ± 3.50	37.68 ± 4.29	0.000*
MCV(fl)	91.80 ± 3.92	90.68 ± 5.23	92.48 ± 5.08	91.65 ± 4.72	0.275
MCH(pg)	31.00 ± 1.33	30.23 ± 2.39	31.04 ± 2.06	30.77 ± 1.95	0.133
MCHC(g/dL)	33.78 ± 0.96	33.33 ± 1.51	33.55 ± 1.25	33.57 ± 1.24	0.260

Notes : data expressed as mean ± SD(Standard Deviation). \* : Significant at p<0.05, ANOVA analysis. One-way ANOVA was used for the other variables. AD : Alzheimer's disease, MCI : mild cognitive impairment, Hb : Hemoglobin, HCT : Hematocrit, MCV : Mean corpuscular volume, MCH : Mean cell hemoglobin, MCHC : Mean cell hemoglobin concentration

는 유의한 양의 상관관계를 나타내었다( $r=0.401$ ,  $p=0.000$ ) (Fig. 1). 헤모글로빈과 overall CDR과는 음의 상관관계를 나타내었으며( $\rho=-0.311$ ,  $p=0.001$ ), 헤모글로빈과 GDS 역시, 음의 상관관계를 보였다( $\rho=-0.392$ ,  $p=0.000$ ).

## 고 찰

노인 인구에서 빈혈은 흔한 문제로 미국에서 WHO 기준에 따르면 유병률이 9.2%에서 23.9%에 이를 정도로 흔하다.<sup>21,22</sup> 또한, 빈혈은 노인의 질병 이환율과 사망률에 영향을 미치는 것으로 알려져 왔으며, 몇몇 연구에서는 빈혈이 치매 위험도를 증가시키고 인지기능 저하와도 연관 있다고 보고되고 있다.<sup>23,24</sup>

Broe 등은 빈혈이 정상군에 비해서 알츠하이머병(Alzheimer's Disease, AD) 환자들에서 1.5 승상비(odds ratio)를 갖는다고 보고하였다.<sup>25</sup> 또한, Kokmen 등은 정상군에 비해서 알츠하이머병 환자들에서 1.9배 증가된 빈혈의 위험도를 갖는다고 보고하였다.<sup>26</sup> 이와 같이 여러 연구를 통해 알츠하이머병 환자들에서 더 높은 빈도의 빈혈을 가지고 있다는 사실을 알 수 있다. 따라서, 헤모글로빈의 측정이 치매에 대한 조기 발견 및 조기 치료에 도움을 주고, 빈혈에 대한 적절한 관리와 치료가 치매의 예방에도 도움을 줄 가능성이 있을 것으로 생각되고 있다. 본 연구에서는 기억력이 떨어져 있으나 일상 생활이 가능하고 전반적인 인지기능은 유지되는 경도 인지장애(Mild Cognitive Impairment, MCI) 대상자 군을 포함시켜 연구를 진행하였다. 알츠하이머병 치매, 경도인지장애, 정상군의 세 집단으로 구분하고 각각의 집단에서 헤모글로빈 농도를 비교하여 통계적 차이가 있는지 분석하였다. 또한 인지기능 저하 정도와 헤모글로빈 농도와의 상관관계를 조사하였다.

본 연구에서 알츠하이머병 치매, 경도인지장애, 정상군 간에 성별과 연령에 따른 차이는 보이지 않았으며, 헤모글로빈 농도는 정상군>경도인지장애>알츠하이머병 순으로 낮았다. 또한 HCT 수치도 정상군>경도인지장애>알츠하이머병 치매 순으로 낮아졌다. 그러나 MCV, MCH, MCHC는 각 군에서 유의미한 차이가 없었다. HCT은 전체 혈액 중에 차지하는 적혈구 용적을 표시한 것으로 탈수 등 혈액 농축의 지표가 되는데 이는 헤모글로빈의 농도를 반영한다고 한다. 본 연구에서는 인지기능에 영향을 줄 수 있는 내과적인 질환을 가진 환자들을 제외하였기에 HCT의 결과 또한 헤모글로빈 농도와 같이 각 군에서 유의미한 차이를 보인 것으로 생각 된다. MCV(단일 적혈구의 크기), MCH(단일 적혈구 안에 들어있는 평균 헤모글로빈 수치), MCHC(단일 적혈구 안에 들어 있는 헤모글로빈의 백분율)는 빈혈을 정

의하는 검사 항목은 아니며, 빈혈을 분류해 줄 수 있는 지표인데 본 연구에서는 빈혈의 종류를 나누지 않았기에 이들 값에서는 유의미한 연관성이 나타나지 않은 것으로 생각된다. 전체 집단에서 헤모글로빈 농도와 MMSE-K 점수와는 양의 상관관계가 있었으며, 헤모글로빈 농도와 overall CDR, GDS 점수와는 음의 상관관계가 있었다.

본 연구 결과는 Hong 등이 빈혈이 없는 노인들(70~79세)에 비해서 빈혈이 있는 노인의 경우에 더 높은 치매의 발현 위험도를 가진다는 연구 결과와 유사하였다.<sup>27</sup> 또한 Faux 등이 알츠하이머병 환자들에서 낮은 헤모글로빈 농도를 가지며, 알츠하이머병이 빈혈에 대한 위험요인이라고 제시한 연구 결과와도 유사하였다.<sup>28</sup> 그러나 헤모글로빈 농도와 인지기능과의 연관에 대해 본 연구 결과와 다른 보고도 있었다. Shah 등은 낮은 헤모글로빈 농도뿐만 아니라 높은 헤모글로빈 농도가 알츠하이머병의 증가된 위험 및 빠른 인지기능 저하와 연관이 있다고 발표 하였다.<sup>29</sup> 진성 적혈구 증가증(polycythemia vera)의 경우 뇌혈전증의 위험도가 증가하는데, 이로 인한 허혈성 기전과 저산소증으로 인지기능 저하를 초래하기 때문인 것으로 알려져 있다.<sup>30</sup> Salive 등도 노인에서 빈혈이 낮은 체질량지수(Body Mass Index, BMI), 비흡연 상태, 낮은 혈장 알부민 등과 연관이 있다는 것을 발견했으나 알츠하이머병과의 연관성은 발견하지 못하였다.<sup>31</sup>

헤모글로빈 농도와 알츠하이머병 치매와 연관된 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않는 것이다. 그러나, 본 연구 결과를 지지하는 몇 가지 가설이 있다. 첫째, 철과 같은 미량영양소 결핍에 의한 빈혈이 인지기능 저하 및 치매와 연관이 있다는 가설이다. 철은 뇌에서 산소 운반과 저장에 중요한 역할을 하기 때문에, 철의 결핍은 뇌의 저산소증과 허혈성 상태를 일으킬 수 있고,<sup>32</sup> 이는 아밀로이드 전구체 단백질(amyloid precursor protein, APP) mRNA를 상향 조절 할 수 있으며, 그 결과 아밀로이드 전구체 단백질(amyloid precursor protein, APP) 및 아밀로이드 베타(amyloid- $\beta$ ) 단백질이 증가 한다는 연구 결과가 발표된 바 있다.<sup>33</sup> 둘째, 빈혈과 연관된 만성 저산소증 뇌가 치매의 위험도에 영향을 줄 수 있다는 것이다.<sup>34</sup> 빈혈로 인한 저산소증의 결과, 노인에서 뇌의 백질 변화(white matter change)가 나타나는데, 이 백질 변화가 모든 종류의 치매와 의미 있는 연관이 있다고 보고 되고 있다.<sup>35</sup> 특히 뇌의 백질 변화로 인한 신경 뉴런의 사멸이 과인산화된 타우(hyperphosphorylated tau)의 축적 및 저장과 관련 있다는 보고가 있다.<sup>36</sup> 셋째, 만성 신장 질환에 의한 빈혈이 치매와 연관이 있다는 주장이 있다.<sup>37</sup> 적혈구생성소수용체들은 뇌졸중과 저산소증에 대해 보호효과(protective effect)를 갖는 것으로 보이는데, 만성 신장질환에서는 이 수용체들이 적어 신경 퇴행의 위험도를 높일 수 있다는 것

이다.<sup>38)</sup> 그러나 본 연구는 신장 질환 등 인지기능에 영향을 줄 수 있는 내과 질환은 배제하였기에 이 가설과는 거리가 있다. 넷째, 빈혈이 건강 상태 악화에 대한 하나의 표지자일 수 있는데, 치매가 다양한 노화 관련 건강 문제들과 연관성이 있기 때문에 빈혈과 치매가 동반될 수 있다는 것이다.<sup>39)</sup>

기존의 빈혈과 인지기능과의 연관성에 대한 연구는 대부분 치매 환자들을 대상으로 하고 있으나, 본 연구에서는 경도인지장애군과 정상군도 대상으로 하여 연구를 진행함으로써 치매로 진단받지 않은 대상에까지 범위를 확대하였다. 경도인지장애군은 알츠하이머병 치매군보다 헤모글로빈 농도가 유의하게 높았으나 정상군과는 유의한 차이가 없었다. 이는 경도인지장애군이 치매의 초기 병리단계에 해당되는 시기라서 유의한 헤모글로빈 농도 차이가 나타나지 않은 것으로 생각된다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있는데, 첫째, 본 연구는 단면 연구이며, 그 결과 헤모글로빈 농도와 세 군의 MMSE-K, overall CDR, GDS 점수의 연관성에 대해서만 알 수 있었다. 앞서서도 언급한 바와 같이 비타민 B나 엽산과 같은 특정 영양소의 결핍은 빈혈과 공존할 가능성이 높아 치매가 빈혈의 원인적 역할을 하거나 인지 장애와 연관된 기타 영양 문제가 관여될 가능성도 높다. 따라서 본 연구 결과에 대한 주의 깊은 해석과 함께 인과 관계 확인을 위한 보다 장기적인 전향적 연구가 필요하겠다. 둘째, 표본수가 상대적으로 적었다. 알츠하이머병 치매 환자가 46명, 경도인지장애군이 36명이며 전체 연구 대상자 116명에서 정상군의 수도 34명으로 적었다. 이는 대상자가 치매 클리닉에 방문한 환자들이라는 특성이 반영된 결과일 수 있다. 셋째, 헤모글로빈 농도에 영향을 줄 수 있는 영양 상태, 식이 섭취, 전반적인 운동량, 흡연, 음주, 철 결핍 등의 요소들에 대한 자료가 부족하다는 것이다. 특히, 본 연구에서는 인지 기능에 영향을 줄 수 있는 다른 영양소들과 혈액 검사 수치들에 대해 조사하지 못하였기에, 헤모글로빈 농도 및 HCT, MCV, MCH, MCHC 등 혈액학적 검사 결과와 세 군의 인과 관계를 확인하는데 한계가 있을 것으로 생각된다.

본 연구 결과를 포함한 이제까지 연구들을 살펴 보면, 헤모글로빈 농도가 치매나 경도인지장애자의 임상적 표지자로서 유의미한 잠재성이 있을 것으로 생각된다. 노년기에 빈혈을 잘 예방하고 관리하면 치매의 예방과 조기 발견에도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 향후 연구에서는 적혈구 생성소(erythropoietin), 철(iron), 적혈구 침강속도(ESR) 등을 포함한 다른 혈액학적 요인들을 포함하여 기저의 생물학적 기전을 밝히는 대규모의 장기 추적 관찰 연구들이 계속되어야 할 것으로 보인다.

## REFERENCES

- (1) Hampel H, Prvulovic D, Teipel S, Jessen F, Luckhaus C, Frolich L, Matthias WR, Dodel R, Leyhe T, Bertram L, Hoffmann W, Faltraco F. The future of Alzheimer's disease: The next 10 years, Review Article. *Progress in Neurobiology* 2011; 95:718-728.
- (2) Prince M, Jackson J. World Alzheimer report 2009. London: Alzheimer's disease International;2009. p.38.
- (3) Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2013;9:208-245.
- (4) Rensbergen GV, Nawrot T. Medical conditions of nursing home admissions. *BMC Geriatr* 2010;10:46.
- (5) Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, Cushman M. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165: 2214-2220.
- (6) Chaves PH, Carlson MC, Ferrucci L, Guralnik JM, Serba R, Fried LP. Association between mild anemia and executive function impairment in community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1429-1435.
- (7) World Health Organization. Nutritional anemia: report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:5-37.
- (8) National Center for Health Statistics. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. *Vital Health Stat* 1.1994;32:1-407.
- (9) Ferrer I, Gomez A, Carmona M, Huesa G, Porta S, Riera-Codina M, Gustincich S, Aso E. Neuronal hemoglobin is reduced in Alzheimer's disease, Argyrophilic Grain disease, Parkinson's disease, and dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis* 2011;23:537-550.
- (10) Smith MA, Harris PL, Sayre LM, Perry G. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9866-9868.
- (11) Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, Ania BJ, Melton LJ 3rd. Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. *Ann Epidemiol* 1997;7:219-224.
- (12) Milward EA, Grayson DA, Creasey H, Janu MR, Brooks WS, Broe GA. Evidence for association of anemia with vascular dementia. *Neurorepor* 1999;10:2377-2381.
- (13) Shah RC, Wilson RS, Tang Y, Dong X, Murray A, Bennett DA. Relation of hemoglobin to level of cognitive function in older persons. *Neuroepidemiology* 2009;32:40-46.
- (14) Pandav RS, Chandra V, Dodge HH, DeKosky ST, Ganguli M. Hemoglobin Levels and Alzheimer Disease: An Epidemiologic Study in India. *AM J Geriatr Psychiatry* 2004;12: 523-526.
- (15) Deal JA, Carlson MC, Xue QL, Fried LP, Chaves PH. Anemia and 9-year domain-specific cognitive decline in commu-

nity-dwelling older women: the Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1604-1611.

- (16) **Peters R, Burch L, Warner J, Beckett N, Poulter R, Bulpitt C.** Hemoglobin, anemia, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr* 2008;8:18.
- (17) **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.
- (18) **Park JH, Kwon YC.** Standardization of Korean Version of the Mini-Mental State Examination(MMSE-K for Use in the Elderly. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1548-1554.
- (19) **Morris JC.** The Clinical Dementia Rating Scale(CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*;1993.
- (20) **Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T.** Global Deterioration Scale(GDS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:661-663.
- (21) **Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ.** Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med* 2006;119:327-334.
- (22) **Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC.** Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United states; evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104:2263-2268.
- (23) **Argyriadou S, Vlachonikolis I, Melisopoulous H, Katachaniakis K, Lionis C.** In what extent anemia coexists with cognitive impairment in elderly: a cross sectional study in Greece. *BMC Fam Pract* 2001;2:5.
- (24) **Beghe C, Wilson A, Ershler WB.** Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116:3S-10S.
- (25) **Broe GA, Henderson AS, Creasey H, Mc Cusker E, Korten AE, Jorm AF, Longley W, Anthony JC.** A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990;40:1698-1707.
- (26) **Kokmen E, Beard CM, Chandra V, offord KP, Schoenverg BS, Ballard DJ.** Clinical risk factors for Alzheimer's disease: A population-based case-control study. *Neurology* 1991;41:1393-1397.
- (27) **Hong CH, Falvey C, Harris TB, Simonsick EM, Satterfield S, Ferrucci L, Metti AL, Patel KV, Yaffe K.** Anemia and risk of dementia in older adults. *Neurology* 2013;81:528-533.
- (28) **Faux NG, Rembach A, Wiley J, Ellis KA, Ames D, Fowler CJ, Martins RN, Pertile KK, Rumble RL, Trounson B, Masters CL, AIBL Research Group, Bush AI.** An anemia of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2014;19:1227-1234.
- (29) **Shah RC, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA.** Hemoglobin level in older persons and incident Alzheimer disease: prospective cohort analysis. *Neurology* 2011;77:219-226.
- (30) **Gruppo Italiano Studio Policitemia.** Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995;123:656-664.
- (31) **Salive ME, Cornoni-Huntley J, Guralnik JM, Phillips CL, Wallace RB, Ostfeld AM, Cohen HJ.** Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status. *J AM Geriatr Soc* 1992;40:489-496.
- (32) **Yavuz BB, Cankurtaran M, Haznedaroglu IC, Halil M, Ulger Z, Altun B, Ariogul s.** Iron deficiency can cause cognitive impairment in geriatric patients. *J Nutr Health Aging* 2012; 16:220-224.
- (33) **Hall ED, Oostveen JA, Dunn E, Carter DB.** Increased amyloid protein precursor and apolipoprotein E immunoreactivity in the selectively vulnerable hippocampus following transient forebrain ischemia in gerbils. *Exp Neurol* 1995;135:17-27.
- (34) **Atti AR, Palmer K, Volpato s, Zuliani G, Winblad B, Fratiglioni L.** Anemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly. *Neurobiol Aging* 2006;27:278-284.
- (35) **Debette S, Markus HS.** The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666.
- (36) **Gomez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC, Parisi JE, Hyman BT.** Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;41:17-24.
- (37) **Assaraf MI, Diaz Z, Limberman A, Miller WH Jr, Arvanitakis Z, Li Y, Bennett DA, Schipper HM.** Brain erythropoietin receptor expression in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:389-398.
- (38) **Maiese K, Li F, Chong ZZ.** New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005;293:90-95.
- (39) **Song X, Mitnitski A, Rockwood K.** Nontraditional risk factor combine to predict Alzheimer's disease and dementia. *Neurology* 2011;77:227-234.

**연구목적**

본빈혈은 노인 환자들에서 흔한 내과적 문제이다. 최근 연구는 빈혈이 인지기능 저하 및 알츠하이머병 치매와 연관성이 있다고 보고되고 있다. 본 연구는 한국 노인들에서 헤모글로빈 농도와 알츠하이머병 치매 및 경도 인지기능 장애와의 연관성에 대해 연구하기 위해 실시되었다.

**방 법**

116명의 대상자들이 본 연구에 참여하였다(평균 연령 : 74.67세, 여성 : 60.3%). 한국판 간이정신상태검사(MMSE-K), 임상치매평가척도(CDR), 전반적 퇴화척도(GDS)를 사용하여 대상자들을 평가하였고, 혈액학적 검사를 실시하였다.

**결 과**

알츠하이머병 치매 환자들이 경도인지장애군과 정상군에 비해서 유의미하게 낮은 헤모글로빈 농도와 적혈구 용적율을 가진다는 것이 관찰되었다. 헤모글로빈 농도는 MMSE-K와 양의 상관관계를 나타내었으며, overall CDR 및 GDS와는 음의 상관관계를 보였다.

**결 론**

한국 노인들에서 낮은 헤모글로빈 농도는 인지기능손상과 연관이 있는 것으로 나타났다. 본 연구 결과 알츠하이머병 치매는 빈혈과 연관이 있었으며, 이를 통해 낮은 헤모글로빈 농도가 알츠하이머병의 유용한 임상적 표지자로서 의미를 가지고 있다고 생각해 볼 수 있겠다. 치매에 대한 위험 요소는 더 광범위한 환자 군에서 전향적 종단 연구에 의해 확인하는 것이 필요하겠다.

**중심 단어 :** 헤모글로빈 농도 · 빈혈 · 알츠하이머병 · 경도인지장애.