

경도인지장애와 경도치매 단계에서의 한의 변증 및 간 혈액지표 연관성 탐색 연구

김가혜*, 차지윤*,[†] 김슬기*, 강형원^{†,§}, 유영수^{†,§}, 정인철^{||}, 김재욱*

한국한의학연구원 디지털임상연구부*, 대전대학교 한의과대학 내과학교실[†], 원광대학교 한의과대학 신경정신과학교실[†], 원광대학교 한국전통의학연구소[§], 대전대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실^{||}

Association of Korean Medicine Pattern Identifications and Liver Blood Markers with the Severity of Cognitive Impairment in an Elderly Population

Kahye Kim*, Jiyun Cha*[†], Seul Gee Kim*, Hyung-Won Kang^{†,§}, Yeoung-Su Lyu^{†,§}, In Chul Jung^{||}, Jaek U. Kim*

*Digital Health Research Department, Korea Institute of Oriental Medicine, [†]Department of Internal Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University, [‡]Department of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Wonkwang University, [§]Research Center of Traditional Korean Medicine, Wonkwang University, ^{||}Department of Oriental Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Daejeon University

Received: September 4, 2023

Revised: September 15, 2023

Accepted: September 18, 2023

Correspondence to

In Chul Jung
Department of Oriental
Neuropsychiatry, College of Korean
Medicine, Daejeon University, 62
Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon, Korea.
Tel: +82-42-470-9129
Fax: +82-42-470-9005
E-mail: npjeong@dju.kr

Jaek U. Kim
Digital Health Research Department,
Korea Institute of Oriental Medicine,
1672 Yuseong-daero, Yuseong-gu,
Daejeon, Korea.
Tel: +82-42-868-9558
Fax: +82-42-868-9480
E-mail: jaeukkim@kiom.re.kr

Acknowledgement

This study was funded by the Ministry of Health and Welfare of South Korea (HB16C0044, NHN2311070) and the Korea Institute of Oriental Medicine (KSN1823130).

Objectives: This study aimed to comprehend the characteristics of Korean medicine patterns in relation to varying degrees of cognitive impairment in an elderly population.

Methods: The dataset included 127 elderly individuals with cognitive impairment obtained from three Korean medicine hospitals between 2018 and 2021. The participants were categorized into two groups based on Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) scores: those with questionable impairment (QI) and those with very mild dementia (VMD). A diagnostic framework for Korean medicine patterns encompassing Qi deficiency, Yin deficiency, Phlegm dampness, and Heat-fire was employed. Liver blood markers, including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and the AST/ALT ratio, were also analyzed.

Results: The scores of the cognitive assessment tools (MoCA-K, MMSE-DS, and K-IADL) of the QI group significantly differed from those of the VMD group. CDR-SB exhibited a positive correlation with the scores of each pattern of Qi deficiency, Yin deficiency, Phlegm dampness, and Heat-fire, whereas ALT and AST values displayed negative correlations. Binomial logistic analysis, controlling for potential confounders, such as age, education years, body mass index, the presence of chronic disease, and the presence of medication, verified that the VMD group showed higher pattern scores and lower ALT and AST values than the QI group.

Conclusions: Increases in pattern scores along with decreased AST and ALT levels might be indicative of more severe cognitive impairment.

Key Words: CDR-SB, Cognitive impairment, Liver blood, Pattern identification.

I. 서론

노인성 인지장애의 병태생리학적 과정은 전구증상 단계와 경미한 인지장애를 거쳐 초기, 중기, 중증의 치매 상태로 변화하며 하나의 대상을 기준으로 진단 및 치료할 수 없는 복잡한 질병의 특성을 갖고 있다¹⁾. 질병에 대한 정확하고 빠른 진단은 치매로의 발병 형태의 가능성을 도출하고 다양한 의료 서비스 방법을 제공하는데 도움이 되며, 일반적으로 임상에서는 뇌기능의 전반적인 평가를 통해 결정되는 치매 중증도 단계를 활용한다²⁾. 치매는 현재까지 효과적인 치료 약물이 없기 때문에 임상 치료는 전구 및 경미한 치매 단계를 표적함으로써 광범위하고 돌이킬 수 없는 신경성 퇴행을 늦추는 것을 목표로 한다³⁾. 그러나 불행히도 치매로 특정 진단을 받는 대부분의 환자는 이미 질병의 중증도 또는 중증으로 진행되었을 때 진단을 받으며⁴⁾, 환자가 의료 시스템에 진입하는 지점인 1차 진료 환경에서 이를 인식하는 것은 쉽지 않다⁵⁾. 특히 경미한 인지장애는 병력 및 인지 검사를 기반으로 과거로부터 쇠퇴를 나타내는 인지장애의 증거를 갖고 있으며, 치매의 진입단계인 경도치매와는 진단 및 인식에는 많은 유사점이 있어 1차 진료 제공자가 감별하는데 실질적 어려움을 야기한다⁶⁾. 따라서 1차 진료 현장에서 경도인지장애와 경도치매에서 나타나는 초기 징후와 증상을 감지하고 변별할 수 있는 다양한 임상 지표의 개발이 필요하다.

한의학에서는 질병을 전체론적 관점에서 바라보는데 이는 1차 의료 서비스에서 권장하는 건강 증진과 질병 예방의 개념과 일치한다⁷⁾. 침술 치료, 뜸, 한약 등은 한의학에서 다양한 임상을 통해 널리 사용되어 온 치료의 형태로 질병의 성질과 부위, 세력(勢力) 등을 이용하여 임상적 진단 및 치료 방법을 확정하는 기술인 변증(辨證)을 통해 구조화된다⁸⁾. 한의학에서는 치매에서 나타나는 특징적인 기억력 저하와 인지 기능장애, 정서-심리행동적 문제, 인격 변화와 같은 임상 증후를 치매(癡呆), 매병(呆病), 건망(健忘), 전광(癲狂), 허로(虛勞) 등의 범주에서 언급하였는데⁹⁾ 신체의 허약과 정기 부족, 기혈이 허하여 점차 인지적 저하가 시작되고, 생리적, 병리적 노화로 귀와 눈이 어두워지고 수면의 이상이 나타날 수 있다고 하였다¹⁰⁾.

최근 연구에서는 치매 변증을 객관적으로 측정하고 이에 따라 적절한 치료 방법을 채택하여 증상 악화를 예방하고자 노력하고 있다¹¹⁾. 국내에서는 동의보감 조문을 기반으로 정

상적인 노화와 치매의 병리적인 증상을 구별하고, 치매의 한의학적 진단 및 치료법 선정을 위한 변증진단 도구인 인지장애 변증평가도구(pattern identification tool for cognitive disorders, PIT-C)가 개발되었다^{12,13)}. PIT-C는 인지장애의 병리적 노화 증상을 기준으로 기허(氣虛)와 음허(陰虛), 담음(痰飲), 화열(火熱)의 총 4개의 변증으로 구성되는데, 각 변증 요소는 일반적으로 질병의 병력, 증상과 설진 및 맥진을 통해 추상화되는 고유한 임상 특징이 있어 치료의 핵심 전략으로 적용된다¹¹⁾. PIT-C는 아직 임상적으로 활발히 사용되지 않고 있고 특히 치매 진행 단계에 따른 증의 양태 변화 정도가 연구된 바가 없어 치매의 중증도에 따른 단계적 치료법 및 복합적인 증상에 대한 치료법을 제공하기 위해서는 PIT-C를 기반으로 한 경도인지장애 및 경도치매 단계에서의 연구가 필요하다.

한편 혈액검사는 최근 한의 임상에서 치료 후 모니터링 및 효과 확인을 위한 도구로서 확산되고 있으며, 특히 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)와 아스파테이트아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST)는 한의 임상에서 비교적 손쉽게 검사할 수 있는 간 혈액검사 지표로서 점차 활용도가 높아지고 있다^{14,15)}. 최근 임상 및 전임상 연구에서는 치매가 대사장애의 일종으로 초기 대사 신호의 악화가 치매의 위험도를 높일 수 있으며¹⁶⁾, 간 기능 손상은 심혈관 및 대사 질환과 관련된 요인으로¹⁷⁾ 알츠하이머병 및 인지저하의 위험과도 관련되어 있다고 보고되었다¹⁸⁾. 특히 노인들 사이에서 '낮은 정상' 수준의 ALT 또는 AST는 허약, 근감소증 및 사망 위험과 관련이 있는데¹⁹⁾ 전향적 연구에 따르면 중년기의 혈장 아미노전이효소와 AST, ALT의 낮은 수치가 치매의 장기적인 위험도 증가와 관련이 있음을 보여주었다²⁰⁾. 하지만 치매의 진행경과가 길어 치매 진단 시기와 질병 초기를 정확하게 반영하기 어려웠으며, 실제 인지적 저하가 나타난 노인의 중증 상태와 관련된 보고서를 거의 제공하지 못한 한계가 있다.

따라서 본 연구는 경도인지장애와 경도치매 단계에서 나타나는 초기 임상적 지표를 확인하기 위한 노력의 일환으로 인지장애에서 나타나는 대표적인 한의 변증 지표를 이용하여 질병의 단계적 특성을 조사하고, 간 혈액검사 분석을 통해 1차 의료 현장에서 치매 중증도 단계를 표적할 수 있는 방법에 대해 고찰해 보고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 대상자 모집 및 측정정보

본 연구는 2018년 5월부터 2021년 6월까지 대전대학교 대전한방병원(Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University, DD), 원광대학교 산본병원(Sanbon Medicine Hospital of Wonkwang University, WS), 원광대학교 전주한방병원(Jeonju Hospital of Oriental Medicine of Wonkwang University, WJ)에서 경도인지장애 환자를 대상으로 실시한 두 종류의 임상연구가 포함되었다²¹⁾. 연구에 참여한 모든 실시기관의 임상시험윤리위원회는 두 종류의 임상시험 계획을 각각 승인했으며(승인번호: DD, DJDSKH-17-BM-29 및 DJDSKH-18-DR-16; WS, WMCSB 201901-09; WJ, WUJKMH-IRB-2018-0004 및 WUJKMH-IRB-2018-0006), 임상시험정보는 질병관리본부 국립보건연구원의 임상연구정보서비스에 등록되었다(등록번호: KCT 0003419, KCT0003570).

헬싱키 선언 지침에 따라 모든 참가자에게 연구의 목적과 방법에 대해 설명하고 연구 참여에 대한 서면 동의를 얻었으며, 대상자는 다음의 기준을 충족하였다. 1) 만 45세 이상 85세 미만의 성인 남녀, 2) 정신질환의 진단 및 통계 편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5) 기준에 의해 주요 또는 경도신경인지장애로 진단된 자, 3) 임상 치매 등급 척도(Clinical Dementia Rating Scale, CDR) 점수가 0.5 혹은 1점인 자, 4) 한국판 몬트리올 인지평가(Korean version of Montreal Cognitive Assessment, MoCA-K) 점수가 22점 이하인 자. 대상자 중 내분비, 감염 등의 전신적 질환으로 인한 치매가 있거나 DSM-5에 의해 진단된 정신과적 장애가 있는 자, 심각하게 불안정한 상태에 있는 자, 1시간 이상의 의식 소실이 있는 환자는 제외되었고 의학적 질병은 기존 의료기록과 환자의 제공 정보로 확인하였다. 대상자는 1회 이상 방문하여 간 혈액검사와 한의 변증 검사를 완료하였으며 간이인지장애평가도구인 치매 선별용 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination for Dementia Screening, MMSE-DS)와 일상생활도구평가인 한국판 도구적 일상생활 활동 측정검사(Korean Instrumental Activities of Daily Living, K-IADL) 점수가 확보되었다. 총 144명이 모집되었으며, 측정 거부나 측정 중단, 기타 연구 담당자의 판단에

의해 부적합으로 판명된 17명의 대상자를 제외하여 최종 분석에는 127명의 데이터가 포함되었다.

2. 임상 평가 도구를 이용한 대상자 분류

모집된 대상자의 인지적 상태에 따른 분류는 임상치매등급척도합계(Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes, CDR-SB)를 이용하였다. 임상치매척도(Clinical Dementia Rating, CDR)는 임상 병력 획득과 간단한 인지 테스트의 조합을 기반으로 치매 중증도를 단계화하는데 사용되는 임상 평가 도구로 대상자의 기억력, 지남력, 판단력과 문제해결능력, 사회활동, 집안생활과 취미, 위생 및 몸치장의 여섯 가지 세부항목으로 구성되어 있으며 각 항목마다 0에서 5의 척도를 사용한다²²⁾. CDR-SB는 CDR global score보다 더 자세한 정량적 일반 지표로 CDR에서 제안되는 0~3 범위보다 더 넓은 동적 범위(0~18)를 가지며 CDR이 0.5~1로 제한되었을 때 경미한 인지 장애 환자를 경도 치매와 분류하는데 활용된다²³⁾. CDR은 별도의 알고리즘을 통해 계산되며 CDR-SB는 각 도메인 상자 점수를 합산하여 확보할 수 있다²⁴⁾. 본 연구에서는 기존 연구에서 제안한 분류표를 참고하여 CDR-SB 점수가 0.5 이상 2.5 미만인 경우 '경미한 인지장애(questionable impairment, QI)'로, 2.5~4.0 사이는 '경도치매(very mild dementia, VMD)'로 구분하고 분석에 활용하였다(Fig. 1)²⁾.

3. 한의 변증

한의 변증 평가 도구는 인지장애 변증을 위해 국내에서 개발된 인지장애 변증평가도구(pattern identification tool for cognitive disorders, PIT-C)가 사용되었다. PIT-C는 문헌 고찰 및 전문가 의견조사를 바탕으로 개발되었으며, 2번의 신뢰도 연구 결과가 발표되었다^{12,13)}. 이전 연구에서 서로 다른 임상 그룹을 사용하여 수행된 변증 유형의 전반적인 징후와 증상에 대한 Cronbach's α 는 0.574이었으며, 검사-재검사 신뢰도는 0.8, 검사자 간 신뢰도는 0.733이었다. 설문지는 설진, 맥진을 제외하고 기허증, 음허증, 담음증, 화열증을 나타내는 문항으로 구성되는데 기허는 피로와 에너지 부족 증상을 보이며 음허는 안면 홍조와 귀 울림의 증상으로 구성되어 있다. 머리가 무겁고 소화기능이 떨어지는 증상은 담음으로 구성되며, 화열은 쉽게 화를 내는 증상과 공격성과 연관된 증상으로 구성되었다. PIT-C는 증별 각 5

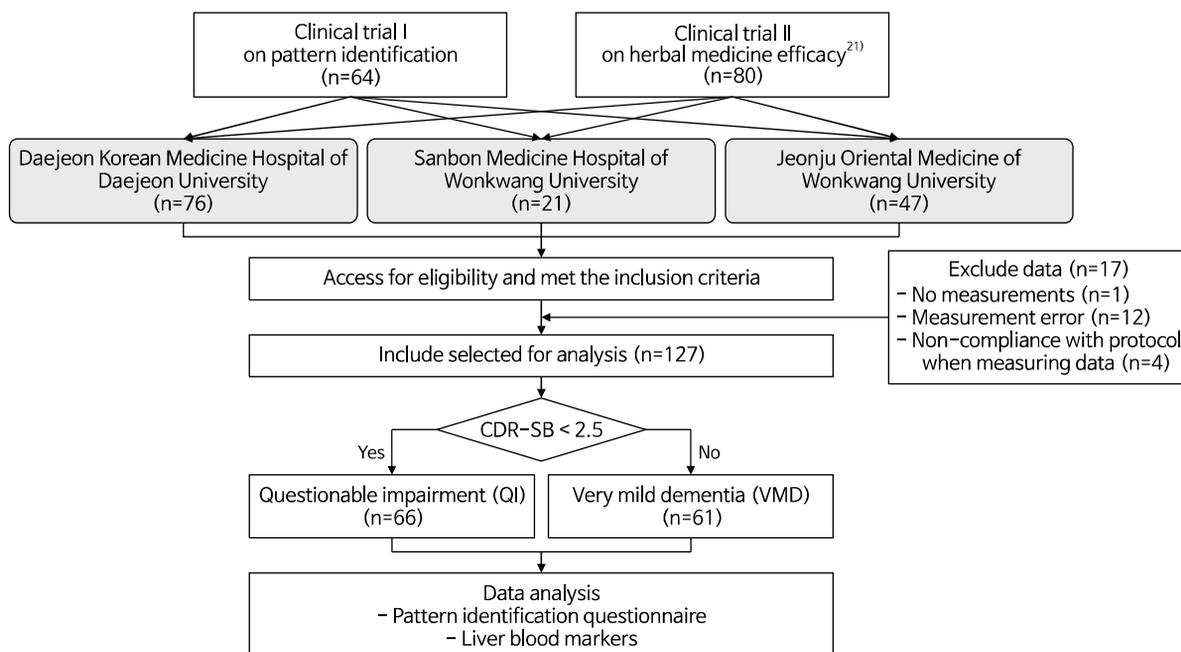


Fig. 1. Clinical data analysis flow chart.

개의 문항으로 리커트 5점 척도(전혀 그렇지 않다-0점, 그렇지 않은 편이다-1점, 때때로 그렇다-2점, 상당히 그렇다-3점, 매우 그렇다-4점)로 측정하며 증별 0에서 20점 사이로 구성된다. 본 연구에서는 중복되는 변증 유형과 치매 중증도에 따른 특성을 확인하기 위해 각 변증 유형의 점수를 합산한 결과를 분석에 활용하였다.

4. 혈액 검사

모든 대상자들은 방문 프로토콜에 따라 임상검사실 검사를 수행하였다. 간 혈액검사 지표인 혈장 ALT 및 AST는 환자의 정맥에서 채혈된 혈액검체에서 측정하였으며, AST 대 ALT 비율(ALT/AST)을 계산했다.

5. 통계 분석

통계 분석은 SPSS 통계 소프트웨어(버전 26.0; SPSS, Inc., 미국)를 이용하였으며, 임상 평가 도구에 따라 분류된 두 그룹(QI 및 VMD)의 특성을 비교하였다. 인구통계학적 정보, 체성분 특성, 변증 점수는 연속형 변수의 경우 평균(mean)과 표준편차(standard deviation, SD)로, 범주형 변수의 경우 빈도와 비율로 제시되었다. 또한 두 그룹 간의 차이를 검정하기 위한 통계적 분석 방법으로 연속형 변수의

경우 독립표본 t-검정, 범주형 변수의 경우 카이제곱 검정을 각각 수행하여 결과를 비교하였다. 간 혈액검사 임상 변수와 한의 변증 점수의 순수한 선형관계를 파악하기 위해 성별과 연령, 체질량지수(body mass index, BMI), 병력 및 약물력을 통제한 편상관분석을 수행하여 결과를 확인하였다. 마지막으로 두 인지저하 군을 반응 변수로, 간 혈액검사 변수와 변증 점수를 설명 변수로 하며, 성별, 연령, BMI, 교육년수, 병력 및 약물력을 공변량으로 포함한 로지스틱 회귀 분석을 수행하였다. 분석 결과 유의수준 0.05 미만의 p값을 갖는 경우 통계적으로 유의미한 결과인 것으로 해석하였다.

III. 결과

1. 인구학적 특징

연령과 BMI, 최고혈압, 체온, 맥박과 같은 활력징후에서는 QI와 VMD 그룹에서 유의한 차이를 보이지 않았으나 최저혈압은 VMD그룹에서 유의하게 더 낮았다(Table 1). MoCA와 MMSE-DS와 같은 인지장애평가도구의 점수는 VMD그룹이 유의하게 낮았으며, K-IADL은 QI그룹 대비 VMD 대상자에서 유의하게 높은 점수가 나왔다(QI group: K-IADL score=0.14±0.13, VMD group: K-IADL score=0.23±

Table 1. Demographic Characteristics, Vital Signs, Screening Test Scores for Cognitive Impairment and Related Information

Variable		Total ^a (n=127)	QI ^a (n=66)	VMD ^a (n=61)	p-value ^b
Female		88 (66.2%)	35 (26.3%)	53 (39.8%)	0.318
Age (year)		68.50 (7.70)	67.74 (7.57)	69.08 (7.8)	0.322
less educated than senior high school (year)		75 (56.4%)	35 (26.3%)	40 (30.1%)	
Vital signs	Body mass index (kg/m ²)	25.03 (3.09)	25.00 (3.17)	25.05 (3.05)	0.928
	Systolic BP (mmHg)	124.69 (10.97)	125.39 (10.51)	124.17 (11.34)	0.529
	Diastolic BP (mmHg)	71.78 (10.19)	76.44 (9.13)	68.29 (9.57)	<0.001
	Temperature (°C)	37.12 (4.81)	37.93 (7.31)	36.51 (0.21)	0.093
	Pulse	73.57 (10.13)	72.64 (10.07)	74.26 (10.19)	0.362
Cognitive test scores	MoCA-K (total score)	18.18 (4.22)	19.65 (2.91)	17.08 (4.70)	<0.001
	MMSE-DS (total score)	24.86 (3.27)	25.86 (2.72)	24.12 (3.46)	0.002
	K-IADL (total score)	0.19 (0.13)	0.14 (0.13)	0.23 (0.11)	<0.001
Having chronic disease		72 (56.7%)	41 (56.9%)	31 (43.1%)	0.202

^an (%); Mean (SD).^bIndependent t-test; Levene's test for homogeneity of variance test chi-squared test.

p-values less than 0.05 are indicated in bold.

BP: Blood pressure, MoCA-K: Montreal Cognitive Assessment-Korea, MMSE-DS: Korean version of MMSE for Dementia Screening, K-IADL: Korean Instrumental Activities of Daily Living, QI: Mild cognitive impairment with a CDR-SB score between 0.5 and 2.0, VMD: Very mild dementia with a CDR-SB score of 2.5-4.0.

Table 2. Correlation between Cognitive Assessment Test Scores and Pattern Identification Questionnaire Scores, and Liver Blood Markers

Variable	Unadjusted				Adjusted ^a				
	CDR-SB	K-IADL	MoCA-K	MMSE-DS	CDR-SB	K-IADL	MoCA-K	MMSE-DS	
Pattern identification	Qi-deficiency	0.302	0.219	-0.100	-0.160	0.293	0.259	-0.113	-0.135
	Yin-deficiency	0.333	0.130	0.098	-0.048	0.339	0.150	0.091	-0.012
	Phlegm-dampness	0.232	0.120	-0.042	-0.096	0.241	0.160	-0.095	-0.089
	Heat-fire	0.309	0.139	-0.086	-0.155	0.319	0.181	-0.088	-0.136
Liver blood marker	ALT	-0.272	-0.051	-0.010	0.034	-0.270	-0.057	-0.007	0.015
	AST	-0.433	-0.086	0.025	0.071	-0.445	-0.112	0.023	0.060
	AST/ALT	-0.029	-0.050	0.049	0.009	-0.042	-0.072	0.035	0.013

^aPartial correlation coefficient; control parameters: sex, age, BMI, the presence of chronic disease and the presence of medication.

p-values less than 0.05 are indicated in bold.

0.11, $p < 0.001$). 당뇨, 고혈압, 고지혈증 등 만성질환 관련 질병력에서는 두 군에서 차이를 보이지 않았다.

2. 인지장애 평가지표와 한의 변증 점수, 간 혈액 지표와의 이변량 상관관계

인지장애 평가지표인 CDR-SB, K-IADL, MoCA-K, MMSE-DS와 변증 점수와의 상관관계 결과가 Table 2와 같다. 변증에서 기허, 음허, 담음, 화열 점수는 CDR-SB와 양의 상관관계를 보였다. AST, ALT 결과는 CDR-SB 점수와 음의 상관관계를 나타내었다. 공변량을 통제한 결과에서도 유의한 상관관계가 유지되었다.

3. 한의 변증 점수 및 간 혈액검사 지표와 인지장애 중증도와의 관계

Table 3은 인지저하 단계에 영향을 미치는 한의학적 특성을 파악하기 위한 로지스틱 회귀분석 결과로 모든 모형에서 연령, 성별, BMI, 교육년수, 병력 및 약물력을 공변량으로 통제하였다. 한의 변증 지표에서는 기허, 음허, 담음, 화열점수 모두 증가할 때 VMD의 오즈비가 증가하는 것으로 나타났다(OR [95% CI] 1.141 ~ 1.259 [1.055 ~ 1.430]), 간 혈액검사 지표에서 ALT와 AST가 증가할 때 VMD의 오즈비는 감소하는 것으로 나타났다(OR [95% CI] 0.853 ~ 0.934 [0.784 ~ 0.977]).

Table 3. Logistic Regression Analysis of VCD Group Compared to QI Group

	Reference group: QI			
	OR	95% CI	p-value	AIC
Pattern identification				
Qi-deficiency	1.143	1.062, 1.238	0.001	191.302
Yin-deficiency	1.259	1.124, 1.430	<0.001	187.374
Phlegm-dampness	1.141	1.055, 1.243	0.001	193.472
Heat-fire	1.170	1.063, 1.298	0.002	194.081
Liver function				
ALT	0.934	0.886, 0.977	0.007	194.631
AST	0.853	0.784, 0.917	<0.001	180.984
AST/ALT	1.001	0.354, 2.820	0.998	204.741

The model was adjusted for age, gender, BMI, the duration of education, the presence of chronic disease and the presence of medication.

p-values less than 0.05 are indicated in bold.

OR: odds ratio, CI: confidence interval, AIC: akaike information criterion.

IV. 고찰

본 연구는 국내 인지장애 노인 127명을 대상으로 치매 중증도 도구와 한의 변증 점수 및 간 혈액검사와의 연관성을 조사하여 경도치매에 대한 초기 임상적 지표로의 활용가능성을 탐색하였다. 분석 결과, 치매의 중증도에 따른 그룹에서 MoCA-K, MMSE-DS, K-IADL과 같은 인지평가도구점수가 유의한 차이를 보였으며, CDR-SB 점수는 기허, 음허, 담음, 화열점수와 양의 상관관계를, AST와 ALT와는 음의 상관관계를 보였다. 잠재적 교란변수를 통제한 로지스틱 회귀분석 결과에서는 기허증, 음허증, 담음증, 화열증을 나타내는 4가지 변증 점수 상승과 간 혈액검사 지표인 ALT, AST의 감소가 경도치매 발생 위험과 연관됨을 확인할 수 있었다.

변증은 병인병기(病因病機)를 분류하는 도구로서, 한의학적 치법(治法)을 결정하는 중요한 요소이다¹²⁾. 변증은 질병의 특정 단계에서 발생하는 다양한 증상 및 징후를 통해 질병의 위치, 특성, 상태를 나타낼 수 있어 정상 인지기능을 가진 노인과 치매를 구별하는 것뿐만 아니라 치매의 증상 및 단계에 따른 예방, 치료전략 수립을 위한 방법으로 활용된다. 한 연구에 따르면 기억상실형 경도인지장애 환자는 기(氣), 혈(血), 진액(津液)의 손상과 밀접한 연관성을 보인다고 하였으며²⁵⁾, 한약의 효과 분석을 통해 신정부족(腎精不足), 담체(痰滯), 어혈(瘀血)이 주요 병태생리학적 메커니즘으로 제안되었다²⁶⁾. 알츠하이머병 환자는 허증(虛證)을 기반으로 담(痰)을 제거하고 혈액 순환을 촉진하여 기(氣)를 활성화하여 치료하는 것을 목표로 하였으며²⁷⁾ 비위기허(脾胃氣虛)를

보(補)하여 익기(益氣)하는 대표적인 허증 처방인 보중익기탕(補中益氣湯)은 여러 염증성, 신경계 및 호흡기 질환 치료뿐만 아니라 알츠하이머병 치매 치료에도 유용성을 가질 수 있음을 보였다²⁸⁾. 혈관성 치매와 관련한 연구에서는 혈관성 경도인지장애 환자가 기허(氣虛), 기체(氣滯), 혈허(血虛), 혈체(血滯), 담탁(痰濁), 화열(火熱), 양허(陽虛), 음허(陰虛)의 8가지 증으로 나타날 수 있다고 하였으며²⁹⁾, 뇌졸중 후 치매 환자의 변증은 신정허증(腎精虛證), 간양상항증(肝陽上亢證), 기혈허증(氣血虛證) 순으로 나타나고 한 환자가 동시에 1개 또는 2개 이상의 증을 가지는 등 임상 증상이 다양할 수 있다고 보고하였다³⁰⁾. 증의 심화에 기반한 단계적 및 다중 표적 순차적 치료법을 사용한 연구에서는 신경(腎精) 기능 감소가 경도인지장애에서부터 치매 발병에서까지 모든 단계에서 나타날 수 있으며 병리학적으로 질병이 진행됨에 따라 담(痰), 화(火), 어혈(瘀血) 증상이 추가될 수 있고 이에 따른 약물의 순차적 치료방법이 효과적이라고 보고하였다³¹⁾.

기존 연구를 종합하면 인지장애 및 치매의 변증 유형은 질병 양상에 따라 일부 차이가 날 수 있으나 기허와 음허가 가장 흔한 변증 유형으로 증의 복합적인 양상이 나타날 수 있고, 기를 보하고 담을 제거하는 방법이 주요 치료법으로 제시되고 있는 것으로 보인다. 본 연구에서는 인지장애의 대표적인 네 가지 변증 점수를 분석에 활용하였으며, 경미한 인지장애에 비해 경도치매에서 기허증, 음허증, 담음증, 화열증을 나타내는 점수가 모두 상승하여 기존 연구에서 제안된 증상의 심화 및 증의 중첩 양상과 유사한 결과를 확인할 수 있었다.

본 분석에서 활용된 PIT-C 내 변증 문항은 우울 등의 심

리증상, 시각, 청각, 후각, 미각의 감각기관의 기능 저하와 대소변 및 수면 등 한의학의 병리적 노화와 관련된 신체 증상으로 구성되어 있다. PIT-C를 구성하는 신체 증상 문항은 노인이 다수인 치매환자에서 인지기능의 저하뿐 아니라 운동, 감각, 신체기능의 손상이 많이 나타난다는 점이 반영된 것으로 해석할 수 있다¹²⁾. 또한 임상치매등급척도로 분류된 치매 단계에 따라서 치매 중증도가 일상생활활동의 감소, 신경정신병적 증상 발생과 강한 상관관계를 보인다고 보고되었으며 특히 임상치매등급척도에 포함된 신체 기능적 측정 값이 일상생활 수행 능력 변화와 밀접하게 일치한다고 하였다³²⁾. 따라서 본 연구에서 임상치매등급척도로 분류한 경도 치매 환자의 경우 경미한 인지장애 환자 대비 우울과 같은 정서적 저하 및 일상생활활동 저하가 나타날 수 있다는 점에서 PIT-C에 포함된 행동, 심리 증상 및 기력의 평가와 연관된 결과를 보인 것으로 사료된다. 종합하면 이러한 결과는 인지장애가 중증으로 변화됨에 따라 인체 제반의 병리적 상태가 심화됨을 의미하는 것으로 보이는데, 고령자의 인지장애 병기 진행에 따라 인지 및 신체 영역 전반의 복합적인 기능 저하가 나타날 수 있다는 점을 반영한 결과로 생각된다.

또한 치매 중증도 심화와 개인별 변증 상태 심화의 연관성은 병리적 상태의 심화가 개인의 변증 유형에 따른 소증(素證) 위주로 진행된다는 한의학 변증 진단의 이론과도 연관이 있다고 생각된다. 변증은 환자의 임상 증상을 은유적으로 표현하는 과정이라는 점에서 기본적으로 추상화된 표현 방식을 가지는데³³⁾ 질병의 단계에 따른 신체 기능의 변화 및 증상의 심화 정도를 확인하고 병의 발병 이전의 개인의 건강상태 특성이 반영된 소증을 조합한다면 치매와 같이 유동적이고 연속적인 질병의 단계에 따른 병리학적 패턴을 추론하는데 도움이 클 수 있을 것으로 보인다. 이는 경도인지장애의 치매 이환을 방지하기 위해 한의학적 치료에서 인지영역을 직접 자극하는 치료나 인지 훈련 외 신체 증상과 관련된 임상데이터를 접목하여 한의 변증 유형에 따른 진단과 소증의 관리를 고려해야함을 뒷받침하는 근거가 될 수 있다는 점에서 중요하다. 현재 한약재의 네트워크 분석을 통해 확인된 인지장애 환자의 한약 처방은 변증을 기반으로 하나 석창포(石菖蒲), 복령(茯神), 원지(遠志), 복신(茯神)과 같이 가장 많이 첨가되는 약재는 특정 변증이 아닌 인지장애 증상 및 중증도에 따라 처방되며 임상에서 이를 결정할 때는 환자

의 이전 상태에 따른 임상 경험을 바탕으로 권장될 수 있다고 보고하였다³⁴⁾. 본 연구의 결과와 결합해보자면, 향후 경도인지장애와 경도치매의 단계에서 질환의 중증 상태 및 단계적 특성에 따른 처방과 더불어 개인의 변증에 알맞은 치료 역시 고려되어야 할 것으로 생각된다.

최근 한의계에서는 연구 목적의 혈액검사의 활용빈도가 점점 높아지고 있으며 특히 AST와 ALT는 부적절한 약물 복용으로 발생할 수 있는 간 손상의 대표적인 지표로서 널리 활용되는 추세이다^{14,15)}. 인지장애 및 치매의 영역에서도 치매 발병 환자에서 간 대사 산물이 변경된다는 점을 감안할 때¹⁸⁾ 치매로의 인지적 심화가 나타나는 노인에서 간 대사 기능 장애의 역할을 이해하는 것은 중요하다. 이전 연구에서 치매가 있는 노인의 간 효소 수치가 정상인 대비 낮다는 것을 확인했지만³⁵⁾, 치매 이전의 경미한 인지장애에 비해 경도 치매 대상자에서 간 혈액수치의 저하는 본 연구를 통해 최초로 확인되었다. 혈장 AST 및 ALT는 모두 신경세포에서 신경전달물질로 작용하는 글루타메이트 생산을 촉진하는데 중추신경의 흥분성 시냅스의 약 70%가 글루타메이트를 신경전달물질로 이용하며 기억력 발달 및 실행기능과 관련이 있으므로 AST 또는 ALT 수치의 감소는 기억력 및 실행기능 저하와 관련될 수 있다고 보고되었다³⁶⁾. 또한 아밀로이드 베타는 알츠하이머병 치매 발생의 핵심 단백질로 말초에서 생산되어 뇌에 기여하는데 말초 혈액으로의 아밀로이드 베타 유출은 전체 뇌의 약 50%를 차지하며 간이 아밀로이드 베타의 뇌 침착물의 근원이 될 수 있다는 결과가 제시되었다³⁷⁾. 간 대사물질의 변화와 관련하여 간 효소 변경은 분지쇄 아미노산(branched chain amino acid), 포스파티딜콜린(phosphatidyl choline) 및 지질을 포함한 간 관련 대사 산물의 교란을 유발하는데³⁸⁾ ALT 수치가 낮을수록 인와전두엽 피질과 측두엽, 기억 및 집행기능과 관련된 영역에서 알츠하이머병 치매의 초기 특징인 뇌 포도당 대사 감소와 유의미한 관련이 있는 것으로 알려졌다³⁹⁾. 또 다른 잠재적 메커니즘에 대한 연구에서는 알라닌과 알파케토글루타레이트가 피루브산 형성 촉매의 주요 효소로 ASLT는 포도당 신생합성에 기여하므로 ALT 감소는 피루브산의 낮은 가용성과 관련되며 간에서 포도당 신생합성이 감소하여 다른 조직의 포도당이 감소 및 대사 장애와 관련될 수 있다고 보고하였다⁴⁰⁾.

이러한 기존 연구 결과는 본 연구의 로지스틱 회귀분석에서 나타난 ALT, AST 감소가 경도치매 발병 위험과 연관성

을 보인 결과와 일맥상통하며, 이러한 간 혈액수치 감소가 보다 악화된 인지저하 양상을 확인하는데 유의미한 지표로 사용 가능함을 의미한다. 또한 기존 연구에서는 인지 저하와 간 혈액지표 측면에서 ALT의 감소가 강조되었지만 인지장애로 인한 신체적 변화의 감소 역시 대사 기능과 밀접한 관계가 있다. ALT의 농도는 간세포에서 가장 높고 다른 조직에서는 더 낮지만, AST는 근육, 신장 및 뇌를 비롯한 많은 다른 기관의 조직에서 발현되므로⁴¹⁾ 본 연구에서 인지장애가 심한 환자에서 AST의 감소가 두드러진다는 점은 간 혈액뿐만 아니라 근육 및 신장과 같은 다른 기관 조직에서의 전반적인 감소가 진행된다는 것을 보여준다. 결과적으로 신체 대사 활동의 감소와 경도치매와의 연관성에 대해 정밀하게 확인할 필요가 있다는 점을 암시한다.

이 연구에는 몇 가지 제한사항이 있다. 우리 연구의 주요 한계는 단면적 임상연구로 인과 관계를 설정할 수 없었으며, CDR-SB가 치매 중증도 단계 및 단계 사이의 변화를 추적하는데 유용한 척도로 연구되었지만 세분화된 인지 영역별 분류는 사용할 수 없었고 추후 경도치매에서 심화된 치매 질병 발병에 대해 정확히 반영하지 않을 수 있다. 또한 소수의 내국인 노인 인구의 샘플을 분석했기 때문에 인종적으로 다양한 인구에 일반화되지 않을 수 있다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 한의 임상 및 연구에서 활용되는 변증 및 간 기능 지표가 향후 한의계에서 인지장애 환자 모니터링 시 활용할 수 있는 지표로서 활용될 수 있는 가능성을 발견했다는 점에서 의의가 있다. 향후 치매로의 발병을 예측하고, 발병 양상에 따른 적절한 치료 방법을 제공하기 위해서 전향적, 장기 및 후속 코호트 임상 연구를 시행하여 지속적이고 세분화된 효과 검증이 이루어지기를 기대한다.

V. 결론

2018년부터 2021년까지 한의 임상연구에 참여한 인지장애 환자들의 한의 변증 점수와 간 혈액검사 지표를 분석하여 이하 결과를 확인할 수 있었다.

1. CDR-SB를 통해 분류된 경미한 인지저하(QI), 경도치매(VMD) 군간 MMSE-DS, K-IADL, MoCA-K 점수는 유의한 차이를 보였다.

2. CDR-SB는 기허, 음허, 담음, 화열 점수와 양의 상관관계를 보였으며 ALT와 AST와는 음의 연관성을 보였다.

3. 로지스틱 회귀분석 결과, 기허, 음허, 담음, 화열 점수의 상승과 AST, ALT의 감소가 VMD의 위험성과 연관성을 보였다.

결론적으로, 인지 상태에 따른 한의학적 치료 전략 수립을 위해 변증 점수와 간 혈액검사 활용이 도움이 될 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Weidner WS, Barbarino P. P4-443: THE STATE OF THE ART OF DEMENTIA RESEARCH: NEW FRONTIERS. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(7S_Part_28):1473.
- O'Bryant SE, Lacritz LH, Hall J, Waring SC, Chan W, Khodr ZG, et al. Validation of the new interpretive guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national Alzheimer's coordinating center database. *Arch Neurol*. 2010;67:746-9.
- McDougall F, Edgar C, Mertes M, Delmar P, Fontoura P, Abi-Saab D, et al. Psychometric properties of the clinical dementia rating - sum of boxes and other cognitive and functional outcomes in a prodromal alzheimer's disease population. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8:151-60.
- Thoits T, Dutkiewicz A, Raguckas S, Lawrence M, Parker J, Keeley J, et al. Association between dementia severity and recommended lifestyle changes: a retrospective cohort study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018;33:242-6.
- O'Malley AS, Rich EC, Maccarone A, DesRoches CM, Reid RJ. Disentangling the linkage of primary care features to patient outcomes: a review of current literature, data sources, and measurement needs. *J Gen Intern Med*. 2015;30 Suppl 3:S576-85.
- Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011;364:2227-34.
- Shirwaikar A, Govindarajan R, Rawat AK. Integrating complementary and alternative medicine with primary health care. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:948308.
- Birch S, Alraek T, Bovey M, Lee MS, Lee JA, Zaslowski C, et al. Overview on pattern identification - History, nature and strategies for treating patients: A narrative review. *European Journal of Integrative Medicine*. 2020;35:101101.
- The Textbook Compilation Committee of Neuropsychiatry of Korean Medical Schools in Nation. Third edition: *The Neuropsychiatry of Oriental medicine*. Seoul:Jipmoon-Dong.; 2016. 319-27 p.
- J H. Donguibogam: Seoul:Namsandang; 2007.
- Shi J, Tian J, Long Z, Liu X, Wei M, Ni J, et al. The Pattern element scale: a brief tool of traditional medical subtyping for dementia. *Evidence-Based Complementary and*

- Alternative Medicine. 2013;2013:460562.
12. Go eun L, Kwang Su M, Nam Kwen K, Chung sun y, In Chul J, Hyung Won K. Preliminary Study to Develop the Korean Medical Pathologic Aging Scale and Korean Medical Pattern Identification for Dementia. *The Journal of Korean Medicine*. 2017;38(3):111-23.
 13. Ji-yoon Lee HK, Young Kyung Seo, Hyung Won Kang*, Wee-Chang Kang, In Chul Jung. A research to evaluate the reliability and validity of pattern identifications tool for cognitive disorder: a clinical study protocol. *J of Oriental Neuropsychiatry*. 2018;29:255-66.
 14. Cho JH, Oh DS, Hong SH, Ko H, Lee NH, Park SE, et al. A nationwide study of the incidence rate of herb-induced liver injury in Korea. *Arch Toxicol*. 2017;91:4009-15.
 15. Geun-yeob Kim G-tK, Ho-yeon Go, Heung Ko, Seon-mi Shin. A case report of liver and renal function changes in stroke patients taking long-term herbal medicine. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2017;38:555-63.
 16. Herholz K, Haense C, Gerhard A, Jones M, Anton-Rodriguez J, Segobin S, et al. Metabolic regional and network changes in Alzheimer's disease subtypes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38:1796-806.
 17. Fillit H, Nash DT, Rundek T, Zuckerman A. Cardiovascular risk factors and dementia. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008;6:100-18.
 18. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;7:69-87.
 19. Le Couteur DG, Blyth FM, Creasey HM, Handelsman DJ, Naganathan V, Sambrook PN, et al. The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:712-7.
 20. Lu Y, Pike JR, Selvin E, Mosley T, Palta P, Sharrett AR, et al. Low liver enzymes and risk of dementia: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Alzheimers Dis*. 2021;79:1775-84.
 21. Jeong JH, Lee JY, Kim JY, Seo YK, Kang WC, Kang HW, et al. Safety and efficacy of Jujadokseo-hwan for memory deficit (amnesia) in mild neurocognitive disorder: A protocol for randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter clinical trial. *Medicine*. 2020;99:e19231.
 22. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
 23. Lynch CA, Walsh C, Blanco A, Moran M, Coen RF, Walsh JB, et al. The clinical dementia rating sum of box score in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21:40-3.
 24. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43:2412-4.
 25. Miao Y, Tian J, Shi J, Mao M, Zhao X, Fang L, et al. Correlation between cognitive functions and syndromes of traditional Chinese medicine in amnesic mild cognitive impairment. *Zhong xi yi jie he xue bao= Journal of Chinese Integrative Medicine*. 2009;7:205-11.
 26. Miao YC, Tian JZ, Shi J, Mao M. Effects of Chinese medicine for tonifying the kidney and resolving phlegm and blood stasis in treating patients with amnesic mild cognitive impairment: a randomized, double-blind and parallel-controlled trial. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2012;10:390-7.
 27. Liu J, Wang L-n, Tian J-z. Recognition of dementia in ancient China. *Neurobiology of aging*. 2012;33:2948. e11-e13.
 28. Lim HS, Kim YJ, Sohn E, Yoon J, Kim BY, Jeong SJ. Bojungkigi-Tang, a traditional herbal formula, exerts neuroprotective effects and ameliorates memory impairments in alzheimer's disease-like experimental models. *Nutrients*. 2018;10.
 29. Fu C, Zhang NL, Chen BX, Chen ZR, Jin XL, Guo RJ, et al. Identification and classification of traditional Chinese medicine syndrome types among senior patients with vascular mild cognitive impairment using latent tree analysis. *J Integr Med*. 2017;15:186-200.
 30. Tang NY, Liu CH, Liu HJ, Li TC, Liu JC, Chen PK, et al. Chinese medicine patterns in patients with post-stroke dementia. *J Tradit Complement Med*. 2012;2:123-8.
 31. Tian JZ, Shi J, Ni JN, Wei MQ, Zhang XK, Chen KJ, et al. Sequential therapy based on evolvement of patterns: a new model for treatment of alzheimer's disease. *Chin J Integr Med*. 2019;25:565-73.
 32. Cummings J, Hahn-Pedersen JH, Eichinger CS, Freeman C, Clark A, Tarazona LRS, Lanctôt K. Exploring the relationship between patient-relevant outcomes and Alzheimer's disease progression assessed using the clinical dementia rating scale: a systematic literature review. *Front Neurol*. 2023;17:1208802.
 33. Bae H, Lee S, Lee CY, Kim CE. A novel framework for understanding the pattern identification of traditional asian medicine from the machine learning perspective. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:763533.
 34. Choi Y, Kim Y-E, Jerng UM, Kim H, Lee SI, Kim GN, et al. Korean traditional medicine in treating patients with mild cognitive impairment: a multicenter prospective observational case series. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;22:4323989.
 35. Nho K, Kueider-Paisley A, Ahmad S, MahmoudianDehkordi S, Arnold M, Risacher SL, et al. Association of altered liver enzymes with alzheimer disease diagnosis, cognition, neuroimaging measures, and cerebrospinal fluid biomarkers. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e197978.
 36. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect*. 1998;11:523-69.
 37. Cassano T, Pace L, Bedse G, Lavecchia AM, De Marco F,

- Gaetani S, et al. Glutamate and mitochondria: two prominent players in the oxidative stress-induced neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13:185-97.
38. Pietzner M, Budde K, Homuth G, Kastenmüller G, Henning AK, Artati A, et al. Hepatic steatosis is associated with adverse molecular signatures in subjects without diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:3856-68.
39. Kapogiannis D, Mattson MP. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2011;10:187-98.
40. Qian K, Zhong S, Xie K, Yu D, Yang R, Gong DW. Hepatic ALT isoenzymes are elevated in gluconeogenic conditions including diabetes and suppressed by insulin at the protein level. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31:562-71.
41. Wu K, Xu C, Qiu G, Guo Q, Chen C, Liu W, et al. Association of lower liver function with cognitive impairment in the Shenzhen ageing-related disorder cohort in China. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:1012219.