

# 알츠하이머 치매 환자에서의 병식과 신경정신행동과의 연관성 : A Clinical Research Center for Dementia of South Korea (CREDOS) Study

성균관대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 신경과학교실,<sup>3</sup>  
삼성서울병원 삼성생명과학연구소 임상의학센터,<sup>2</sup>  
울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신건강의학교실,<sup>4</sup> 신경과학교실,<sup>5</sup>  
건국대학교 의과대학 신경과학교실,<sup>6</sup> 인하대학교 의과대학 신경과학교실,<sup>7</sup>  
서울대학교 의과대학 신경과학교실<sup>8</sup>

윤혜연<sup>1</sup> · 명우재<sup>1</sup> · 송지혜<sup>1</sup> · 최준배<sup>1</sup> · 강효신<sup>2</sup> · 나덕렬<sup>3</sup> · 김성윤<sup>4</sup>  
이재홍<sup>5</sup> · 한설희<sup>6</sup> · 최성혜<sup>7</sup> · 김상윤<sup>8</sup> · 김도관<sup>1,2</sup>

## Association between Insight and Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Dementia : A Clinical Research Center for Dementia of South Korea Study (CREDOS)

Hyeyeon Yoon, MD<sup>1</sup>, Woojae Myung, MD<sup>1</sup>, Jihye Song, MD<sup>1</sup>, Jun Bae Choi, MD<sup>1</sup>,  
Hyo Shin Kang, MA<sup>2</sup>, Duk L. Na, MD, PhD<sup>3</sup>, Seong Yoon Kim, MD, PhD<sup>4</sup>,  
Jae-Hong Lee, MD, PhD<sup>5</sup>, Seol-Heui Han, MD, PhD<sup>6</sup>, Seong Hye Choi, MD, PhD<sup>7</sup>,  
Sang Yun Kim, MD, PhD<sup>8</sup> and Doh Kwan Kim, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departments of Psychiatry, <sup>3</sup>Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Center for Clinical Research, Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Departments of Psychiatry, <sup>5</sup>Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>6</sup>Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

<sup>7</sup>Department of Neurology, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

<sup>8</sup>Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objectives** The aim of this study was to identify the association between insight and neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's dementia (AD).

**Methods** We examined 2607 patients with AD in the Clinical Research Center for Dementia of South Korea study and designed a cross-sectional study. Each patient underwent psychiatric, neurological, and medical examination, interview for caregivers, laboratory tests, neuropsychological tests, and brain MRI. Cognitive function was measured using the Korean version of the Mini-Mental State Examination, Global Deterioration Scale, and Clinical Dementia Rating. Behavioral and psychological symptoms were measured using the Korean version of the Neuropsychiatric Inventory. Daily Living was measured using the Barthel Index for daily living activities and Seoul-Instrumental Activities of Daily Living. Insight was classified according to 'with insight', 'partial insight', and 'without insight' by interview with caregivers.

**Results** Among the 2607 patients, 990 were included in the 'with insight' group, 1191 were included in the 'Partial insight' group, and the 'without insight' group included 426 patients. The 'without insight' group had a significantly higher aggression level than the 'with insight' group, but not the 'partial insight' group [odds ratio (OR)=1.46, 95% confidence interval (CI) : 1.14-1.88]. A significantly lower prevalence of depression was observed in the 'Partial insight' group and the 'without insight' group, compared to the 'with insight' group (OR=0.51, 95% CI : 0.43-0.61/OR=0.61, 95% CI : 0.48-0.78). The 'partial insight' group showed a lower anxiety level than the 'with insight' group (OR=0.63, 95% CI : 0.53-0.75).

**Conclusion** Findings of this study confirmed that insight level was associated with aggression, depression, and anxiety in patients with Alzheimer' dementia.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2013;52:42-49

**KEY WORDS** Alzheimer's dementia · Insight · Aggression · Depression · Anxiety.

**Received** September 20, 2012

**Revised** November 12, 2012

**Accepted** December 4, 2012

**Address for correspondence**

Doh Kwan Kim, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University  
School of Medicine,  
81 Irwon-ro, Gangnam-gu,  
Seoul 135-710, Korea  
**Tel** +82-2-3410-3582  
**Fax** +82-2-3410-0941  
**E-mail** paulkim@skku.edu

## 서 론

인구의 고령화와 함께 노인성 질환이 크게 증가하여 사회적으로 큰 부담이 되고 있다. 대표적 노인 질환인 치매의 경우에도 급속한 고령화에 따라 65세 이상 한국 치매 환자가 4년 사이 27% 증가했고, 2025년에는 65세 이상 전체 노인 중에 10% 가량이 치매를 앓으면서 약 30조의 비용이 들 것으로 보건복지부는 예상하고 있다.<sup>1)</sup>

치매에서 가장 흔한 알츠하이머 치매는 병의 경과에 따라서 점진적으로 진행되는 비가역적 인지기능의 저하와 일상생활 기능 및 신경정신행동의 변화를 특징으로 하는 신경퇴행성 질환이다.<sup>2)</sup> 알츠하이머 치매에서 질병인식불능(anosognosia)은 가장 흔한 증상 중의 하나로<sup>3)</sup> 환자들이 병으로 인한 자신의 신경정신학적 결손 및 행동 변화에 대해 적절하게 인식을 하지 못하는 것을 뜻한다. 질병인식불능은 적절한 치료를 지연시키고, 치료의 순응도를 저하하며, 삶의 질에 부정적인 영향을 준다.<sup>4)</sup>

치매의 정신행동증상(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, 이하 BPSD)은 치매환자에 있어서 자주 나타나는 지각, 기분, 행동, 사고 상의 이상 증상군을 의미하고 이것은 치매의 경과 전반에 걸쳐서 약 90%의 환자에 영향을 미친다.<sup>5)</sup> 이는 조기 기관 입소, 치료 비용 및 부양부담 증가 등의 원인이 되어 임상적으로 중요하다고 할 수 있겠다.<sup>6)</sup>

이전 연구들에서 신경정신학적 기능에 대하여 알츠하이머의 질병 인식 부족이 기억력 저하,<sup>7)</sup> 전반적인 인지기능 저하,<sup>8)</sup> 전두엽 기능 저하<sup>9)</sup> 등과 관련이 있다는 것이 밝혀졌다. 하지만 질병인식불능과 치매의 정신행동증상의 관련성은 그 임상적 중요성에 비하여 크게 주목 받지 못했다. 이전 연구들에서는 질병인식불능과 무감동(aphathy)이 가장 관련이 있고<sup>10,11)</sup> 조증(mania), 탈억제(disinhibition), 불안(anxiety), 초조(agitation) 등의 증상과의 관련성은 다소 적은 것으로 나타났다.<sup>12,13)</sup> Harwood 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 병식이 있을수록 우울감, 불안 증상이 많이 나타나고 공격성, 초조 등의 증상은 적은 것으로 나타났다. Starkstein 등<sup>11)</sup>의 연구에서는 질병인식불능이 있을수록 이후에 무감동(aphathy)이 많이 나타나게 되고 이로서 질병인식불능이 무감동의 의미 있는 예측인자라는 연구 결과가 있었다.

Vogel 등<sup>14)</sup>의 연구에서는 병식이 부족할수록 신경정신행동검사(neuropsychiatry inventory, 이하 NPI)에 의해 평가되는 치매의 정신행동증상이 높은 빈도수로 나타난다는 연구 결과가 있었지만 개별적인 증상과의 연관성은 없는 것으로 나타났다. 최근 Spalletta 등<sup>6)</sup>의 연구에서는 정도의 알츠하이머 치매 환자에서 병식의 부족과 신경정신행동검사

(NPI)로 평가되는 정신행동증상과의 상관성을 보고자 하였는데 무감동, 초조 증상이 상관성을 갖는다는 연구 결과가 있었다. 종합하면, 전반적인 신경정신행동 증상들보다는 주로 무감동, 우울감 등과 같은 한 가지의 신경정신행동들에 초점이 맞추어져 있었으며, 기존의 연구 결과들 간에도 서로 상이한 부분이 많다고 할 수 있겠다.

Clinical Research Center for Dementia of South Korea (이하 CREDOS) study는 한국인 치매의 특성을 이해하기 위하여 2005년부터 시작하여 국내의 56개 임상 센터에서 정신건강의학과 및 신경과의 치매 전문가들이 참여한 대규모 코호트 자료로 통해 현재까지 명확하게 밝혀지지 않은 알츠하이머 치매 환자의 병에 대한 인식의 정도와 신경정신행동 증상과의 연관성을 밝히고자 하였다.

## 방 법

### 대 상

본 연구는 CREDOS study에 참여한 환자 중 연구대상 선정 기준을 충족시키는 2607명을 대상으로 한 단면 연구(cross-sectional design)이다. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association<sup>15)</sup> 기준에 따라 알츠하이머병(probable Alzheimer's disease)으로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 환자들에게는 종합적인 내과적 검사와 신경학적 검사가 시행되었으며 정신건강의학과 의사, 신경과 의사, 신경 심리학자가 보호자들을 대상으로 심층 인터뷰를 하였다.

다음에 해당하는 환자는 연구대상에서 제외되었다: 1) 루이소체 치매, 파킨슨씨병, 헌팅톤씨 무도병, 다운증후군, 크로이츠펠트-제이콥병 등의 퇴행성 뇌질환을 갖고 있는 환자, 2) 대뇌 외상, 일산화탄소 중독 등의 저산소증으로 인한 대뇌병변, 비타민 결핍증, 신경매독이나 뇌염 등의 감염 질환, 뇌종양, 내분비대사 질환, 정신지체 환자, 3) 임상적으로 분명한 뇌혈관 질환의 증거가 있거나, 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging)에서 다발성 뇌졸중 등으로 인한 뇌혈관의 구역경색(territory infarct)이 의심되는 환자, 4) 경련성 질환의 과거력이 있는 환자(단, 아동기 때의 열성 경련은 제외), 5) 정신장애가 함께 있거나, 향정신성약물 치료를 요하는 행동 문제가 있는 환자, 6) 임상 연구가 어려운 정도의 신체장애(청력 상실, 시력 상실 등) 및 질병(조절되지 않은 당뇨병, 심각한 간질환 혹은 부정맥, 말기 신장 질환 등)이 있는 환자. 또한 환자에 대해 신뢰할만한 보고를 할 수 있는 보

호자가 없는 경우에도 연구에서 제외하였다.

본 연구의 연구 계획서는 해당 임상 센터의 기관윤리위원회(Institutional Review Board of Samsung Medical Center)에서 승인을 받았으며 보호자와 환자가 동의서에 서명하였다(ClinicalTrials.gov 등록번호 : NCT01198093).

### 임상적 평가

연구에 등록된 환자들은 의학적 개인력의 병력 청취와 표준화된 신경심리학적 도구를 기반으로 한 신체적, 신경학적 검사를 받았으며 일반혈액검사, 생화학검사, 비타민 B<sub>12</sub>/엽산수치, 혈청 매독검사, 갑상선 기능검사를 포함한 혈액검사가 시행되었다. 키, 몸무게를 측정하였으며 환자와 보호자 면담을 통해 치매의 가족력 및 개인력에 대한 평가를 진행하였다. 모든 환자에서 횡축단면 T2, T1 강조영상과 액체감약반전회복강조영상(transaxial T<sub>2</sub>, T<sub>1</sub>-weighted scans and fluid-attenuated inversion recovery slices)이 포함된 뇌 자기공명영상 촬영이 이루어졌으며 CREDOS Rating Scale로 백질 부위 변성을 평가하였다.<sup>16)</sup> 환자들의 기억장애에 대한 병식은 임상가가 신뢰할 만한 보호자를 통해 조사하였고, “본인이 인정한다”(병식군, with insight), “약간 인정하나 대수롭지 않게 생각한다”(부분 병식군, partial insight), “자기의 기억장애를 전혀 모른다”(무병식군, without insight)로 세분하였다.

### 측정 도구

인지 기능은 전반적 퇴화척도(Global Deterioration Scale, 이하 GDS),<sup>17)</sup> 한국형 간이정신상태검사(Korean version of Mini-Mental Status Examination, 이하 K-MMSE),<sup>18)</sup> 임상치매척도(clinical dementia rating, 이하 CDR)<sup>19)</sup>로 평가하였다. 일상생활 기능을 평가하기 위해 일상생활-기초 척도(Barthel Index for daily living actives, 이하 Barthel-ADL)<sup>20)</sup>와 일상생활-복합 척도(Seoul-Instrumental Activities of Daily Living, 이하 S-IADL)<sup>21)</sup>를 사용하였다. 일상생활-기초 척도(Barthel-ADL)는 개인이 자신의 신체를 돌보고 유지하는데 필요한 기초적인 일상생활 기능을 평가하며, 점수 범위는 0~20점으로 점수가 높을수록 기능이 잘 보존되어 있음을 의미한다. 일상생활-복합 척도(S-IADL)은 좀 더 복잡한 일상생활 기능을 측정하며, 점수 범위는 0~45점으로 점수가 낮을수록 기능이 잘 보존되어 있음을 의미한다. 신경정신행동 증상을 평가하기 위해 한국판 신경정신행동검사(Korean version Neuropsychiatric Inventory)를 사용하였다.<sup>22)</sup> 이는 망상, 환각, 무감동, 초조/공격성 등 환자가 보이는 문제 행동의 심각도와 빈도, 그로 인한 보호자의 스트레스를 평가한다. 총 12문항으로 이루어져 있고, 총점의 범위는 0~144점으로 점

수가 높을수록 문제 행동이 심각하다는 것을 의미한다.

### 통계 분석

인구통계학적 임상적 자료의 경우 범주형 변수들의 연관성 분석에는 피어슨 카이제곱 검정(Pearson's chi-square test)을 시행하였고, 정규 분포를 하지 않는 연속 변수에 대해서는 비모수적인 방법인 크루스칼-왈리스 검정(Kruskal-Wallis test)를 이용하여 분석하고, 중앙값(median)과 25분위-75분위(interquartile ranges)를 표기하였다. 환자의 병식의 정도와 신경정신행동검사 각 항목의 유병률과의 연관성을 분석하기 위하여 피셔 정확 검정(Fisher's exact test)을 사용하였고, 성별, 나이, 교육 정도, 치매의 심각도(Clinical Dementia Rating Sum of Box, 이하 CDR-SB)와 같은 교란 변수들을 보정하기 위해 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 모든 경우 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 양측검정을 시행하였고, 신경정신행동검사의 각 항목에 대해 다중 보정(multiple test correction)을 위해 False Discovery Rate(이하 FDR) 방법이 사용되었다. 또한 각 항목의 점수 차이를 비교하기 위해 비모수적 검정법인 분위회귀분석(interquartile regression)을 사용하였다. 모든 통계분석에는 STATA SE 10.0을 사용하였다.

## 결 과

### 병식 수준에 따라 비교한 인구 통계학적, 임상적 자료

먼저 각 군에 따라 인구 통계학적, 임상적 특성을 알아보기 위한 분석을 시행하였다(표 1).

총 2607명의 환자가 분석에 포함되었다. 병식군(with insight) 환자는 990명, 부분 병식군(with partial insight) 환자는 1191명, 무병식군(without insight) 환자는 426명이 포함되었다. 세 집단군에서 연령, 교육 수준에서 통계적으로 유의미한 차이가 있었다. 연령은 병식군에서 가장 낮았고, 무병식군에서 가장 높았으며, 교육 수준은 병식이 있는 환자에서 가장 높았고, 부분적인 병식을 가진 환자에서 가장 낮은 것으로 나타났다. 성별과 치매의 가족력은 세 군 간의 차이가 없었다.

치매 심각도를 나타내는 척도에서는 모두 세 군 간의 유의한 차이를 보였다. 한국형 간이정신상태검사 점수(K-MMSE score), 임상치매척도총점(CDR-SB), 전반적 퇴화척도(GDS)에서 세 군 간의 유의한 차이를 보였고, 병식이 없을수록 높은 중간값을 보여 더 심각도가 높은 것으로 나타났다. 일상생활 기능을 평가하는 일상생활-기초 척도(Barthel-ADL)점수와 일상생활-복합 척도(S-IADL)점수도 세 군 간의 유의한 차이를 보였다. 그러나 내과 질환의 경우 당뇨병과 고혈압에서 세 군 간 통계적으로 유의미한 차이는 없었다.

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics (n=2607)

|                                     | Total       | With Insight (n=990) | Partial Insight (n=1191) | Without Insight (n=426) | Statistics      | p                       |
|-------------------------------------|-------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|
| <b>Demographic characteristics</b>  |             |                      |                          |                         |                 |                         |
| Gender, male (%)                    | 790 (30.3)  | 284 (28.7)           | 363 (30.5)               | 143 (33.6)              | $\chi^2=3.39$   | 0.18*                   |
| Age (year)                          | 76 (71, 80) | 75 (69, 79)          | 76 (71, 80)              | 77 (71, 81)             | $\chi^2=33.56$  | $5.16 \times 10^{-84}$  |
| Education (year)                    | 6.3 (1, 11) | 6.7 (2, 12)          | 6.0 (1, 9)               | 6.3 (1, 10)             | $\chi^2=14.43$  | $7.35 \times 10^{-44}$  |
| Family history of dementia (%)      | 495 (19.0)  | 170 (17.2)           | 246 (20.7)               | 79 (18.5)               | $\chi^2=4.33$   | 0.12*                   |
| <b>Underlying medical condition</b> |             |                      |                          |                         |                 |                         |
| Diabetes (%)                        | 532 (20.4)  | 191 (19.3)           | 244 (20.5)               | 97 (22.8)               | $\chi^2=2.23$   | 0.33*                   |
| Hypertension (%)                    | 1275 (48.9) | 461 (46.6)           | 597 (50.1)               | 217 (50.9)              | $\chi^2=3.58$   | 0.17*                   |
| <b>Dementia severity</b>            |             |                      |                          |                         |                 |                         |
| Duration of symptom (year)          | 2 (1, 3)    | 2 (1, 3)             | 2 (1, 3)                 | 2 (1, 3)                | $\chi^2=0.28$   | 0.87†                   |
| K-MMSE score                        | 18 (14, 22) | 19 (15, 22)          | 18 (14, 22)              | 17 (12, 21)             | $\chi^2=51.38$  | $6.97 \times 10^{-124}$ |
| CDR-SB                              | 5 (3.5, 7)  | 4.5 (3, 6)           | 5 (3.5, 7)               | 6.3 (4.5, 10.5)         | $\chi^2=136.50$ | $2.29 \times 10^{-304}$ |
| GDS                                 | 4.3 (4, 5)  | 4.1 (4, 5)           | 4.3 (4, 5)               | 4.7 (4, 5)              | $\chi^2=110.74$ | $8.98 \times 10^{-264}$ |
| ADL                                 | 17 (19, 20) | 19 (20, 20)          | 19 (20, 20)              | 17 (20, 20)             | $\chi^2=86.43$  | $1.7 \times 10^{-194}$  |
| S-IADL                              | 11 (17, 26) | 16 (10, 24)          | 17 (11, 25)              | 22 (14, 33)             | $\chi^2=85.65$  | $2.52 \times 10^{-194}$ |
| NPI                                 | 8 (3, 20)   | 8 (2, 18)            | 7 (2, 17)                | 15.5 (6, 32)            | $\chi^2=89.95$  | $2.93 \times 10^{-204}$ |
| <b>Brain ischemic change</b>        |             |                      |                          |                         |                 |                         |
| Minimal (%)                         | 1543 (59.2) | 615 (62.1)           | 684 (57.4)               | 244 (57.3)              | $\chi^2=6.01$   | 0.20*                   |
| Moderate (%)                        | 884 (33.9)  | 311 (31.4)           | 424 (35.6)               | 149 (35.0)              |                 |                         |
| Severe (%)                          | 180 (6.9)   | 64 (6.5)             | 83 (7.0)                 | 33 (7.8)                |                 |                         |

\* : Chi-square test was used, † : Kruskal-Wallis test was used, K-MMSE score : Korean Mini Mental State Examination score, CDR-SB : Clinical Dementia Rating Sum of Box, GDS : Global Deterioration Scale, ADL : Barthel Index daily living activities, S-IADL : Seoul-Instrumental Activities of Daily Living, NPI : Neuropsychiatric Inventory

또한 보호자에 의해 보고된 치매의 유병 기간과 뇌의 백질 변성도에서도 세 군 간 유의미한 차이는 보이지 않았다.

### 병식 수준에 따른 신경정신증상

먼저 병식 수준에 따라 신경정신증상검사(NPI)의 12가지 증상 유무의 차이가 있는지를 보기 위하여 단변량 분석을 시행하였다(표 2). 분석 결과 모든 항목에서 병식 정도에 따른 차이가 있었다. 이러한 차이가 성별, 나이, 교육 수준, 치매의 심각도(CDR-SB)를 교란변수로 고려하였을 때도 유의한지 알아보기 위해 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 그 결과 공격성(aggression), 우울(depression), 불안(anxiety)항목에서 유의성이 지속되었다. 먼저 공격성 항목은 병식군에 비하여 무병식군에서 더 높은 유병률을 보였다( $p=1.79 \times 10^{-2}$ , odds ratio=1.46, 95% confidence interval : 1.14~1.88) 그러나 병식군과 부분 병식군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 그리고 우울 항목에서는 부분 병식군이 병식군에 비해 유의하게 낮은 유병률을 보였다( $p=6.09 \times 10^{-13}$ , odds ratio=0.51, 95% confidence interval : 0.43~0.61), 무병식군 또한 병식군에 비해 유의하게 낮은 유병률을 보였다( $p=7.29 \times 10^{-4}$ , odds ratio=0.61, 95% confidence interval : 0.48~0.78). 불안 항목의 경우 부분 병식군이 병식군보다 유의하게 낮은 유병률을 보였으나( $p=1.83 \times 10^{-6}$ , odds ratio=0.63, 95% confidence interval : 0.53~0.75), 병식군과 무병식군 간에는 유의한 차이가 없었다.

추가적으로 로지스틱 회귀분석에서 유병률의 유의한 차이를 보이는 각 항목에 대해서 점수의 차이가 나는지 알아보기 위해 성별, 나이, 교육 수준, 치매의 심각도를 보정한 분위 회귀분석(interquantile regression)을 시행하였다. 공격성 항목에서 무병식군은 병식군에 비해 유의하게 높은 점수를 보였다( $p=3.84 \times 10^{-6}$ , coefficient=0.87, 95% confidence interval : 0.50~1.23). 우울 항목에서는 병식군에 비해 부분 병식군과( $p=1.68 \times 10^{-6}$ , coefficient=-0.68, 95% confidence interval : -0.96~-0.40) 무병식군에서( $p=0.03$ , coefficient=-0.29, 95% confidence interval : -0.55~-0.03) 모두 유의하게 낮은 점수를 보였다. 그리고 불안 항목에서는 부분 병식군이 병식군보다 유의하게 낮은 점수를 보였다( $p=4.60 \times 10^{-12}$ , coefficient=-0.66, 95% confidence interval : -0.85~-0.47). 정리하자면 공격성, 우울, 불안 항목에 대해 병식의 정도에 따라 보이는 유병률 차이의 경향이 각 항목의 점수 차이에 대한 분석에서도 관찰되었다.

## 고 찰

본 연구에서는 병식의 정도와 신경정신증상검사에 의해

의해 평가되는 신경정신학적 증상의 연관성을 평가하였다. 2607명의 알츠하이머 치매 환자를 대상으로 병식의 정도에 따라 세 집단으로 나누어 분석한 결과 신경정신증상검사의 공격성, 우울, 불안 항목의 유병률이 연관이 있는 것으로 나타났다. 신경정신증상검사의 공격성 항목이 병식군에 비하여 무병식군에서 유의미하게 유병률이 높았고, 우울 항목에 대해서는 병식군에 비하여 부분 병식군과 무병식군에서 유의미하게 낮은 유병률을 보였다. 불안 항목은 부분 병식군이 병식군에 비하여 낮은 유병률을 보였고 무병식군과 병식군 사이에서는 유의미한 차이는 없었다. 본 연구에서는 이전 연구에서 서로 상이한 결과를 보인 질병인식불능과 신경정신행동 증상의 연관성을 증상 전반에 걸쳐 다기관-대규모 샘플에서 밝혔다는데 의의가 있다.

본 연구에서는 무병식군이 병식군에 비하여 유의미하게 공격성의 유병률이나 그 점수가 높은 것으로 나타났다. 이전 연구에 따르면 전두측두엽 치매에서 공격적이고 충동적인 행동들이 더 많이 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>23)</sup> 이것은 병식의 부족이 전두엽의 기능장애와 연관이 된다는 이전 연구를<sup>9)</sup> 고려하였을 때 병식의 부족과 공격성 간의 연관성이 전두엽의 네트워크를 매개로 할 가능성을 시사한다. 즉, 전두엽의 기능 손상으로 인해 병식이 줄어들고, 동시에 억제(inhibition)가 어려워져 공격성이 증가하는 것으로 추론해 볼 수 있을 것이다. 이러한 가설을 뒷받침하기 위해서는 전두엽 기능을 평가한 신경심리검사와 병식 정도, 공격성 간의 상호 관계에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

우울감은 많은 치매 환자에서 동반되어 고통을 야기하는 흔한 증상이다.<sup>24)</sup> 일반적으로 우울감은 병의 초기에 병식이 있을 때 더 많이 나타나며 병이 진행하여 병에 대하여 인식하지 못하는 경우에는 적게 나타나고<sup>12)</sup> 인지기능보다는 전반적인 기능의 저하와 관련되어 나타난다.<sup>25)</sup> 즉 우울증은 일종의 심리적인 반응으로 볼 수가 있는데 알츠하이머 치매 환자에서는 자신의 기능 저하에 대한 인식을 하게 될수록 우울감을 많이 느끼게 되는 것일 수 있다.<sup>26)</sup> 본 연구에서는 우울 항목에 대해서는 병식군에 비하여 부분 병식군과 무병식군에서 유의미하게 낮은 유병률과 점수를 보이고 있는데 이것은 이전 선행연구들과 일치하는 결과이다.<sup>12)</sup> 하지만 몇몇 연구들에서는 병식의 부족과 우울증의 연관성이 없는 것으로 나오기도 했다. Kashiwa 등<sup>27)</sup>의 연구에서는 의사 알츠하이머 치매 환자(probable Alzheimer's disease)를 대상으로 하여 병식의 정도를 환자와 보호자와의 설문지 점수의 차이에 근거하여 평가하고 병식이 부족할수록 노인우울척도(Geriatric Depression Score, 이하 GDS)로 평가되는 우울감은 줄어들지만 신경정신행동검사(NPI)로 평가된 우울감과는 연

**Table 2.** Association between prevalence of each NPI item and insight

| NPI items        | Total (%)   | With insight (%) | Partial insight (%) | Without insight (%) | FDR corrected        |                   |                        | With insight vs. partial insight |                   |                       | With insight vs. without insight |             |                  |
|------------------|-------------|------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------|------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------|------------------|
|                  |             |                  |                     |                     | p*                   | OR (95% CI)       | Adjusted p†            | OR (95% CI)                      | Adjusted p†       | FDR corrected p‡      | OR (95% CI)                      | Adjusted p† | FDR corrected p‡ |
| Delusion         | 670 (25.7)  | 227 (22.9)       | 290 (24.3)          | 153 (35.9)          | 3.32x <sup>-6</sup>  | 0.95 (0.77, 1.17) | 0.62                   | 0.65                             | 1.21 (0.92, 1.58) | 0.17                  | 0.25                             |             |                  |
| Hallucination    | 354 (13.6)  | 122 (12.3)       | 134 (11.2)          | 98 (23.0)           | 7.61x <sup>-8</sup>  | 0.75 (0.57, 0.99) | 0.04                   | 0.10                             | 1.20 (0.87, 1.67) | 0.27                  | 0.34                             |             |                  |
| Aggression       | 874 (33.5)  | 300 (30.3)       | 366 (30.7)          | 208 (48.8)          | 4.32x <sup>-11</sup> | 0.91 (0.76, 1.10) | 0.35                   | 0.46                             | 1.46 (1.14, 1.88) | 2.98x <sup>-3</sup>   | 1.79x10 <sup>-2</sup>            |             |                  |
| Depression       | 1316 (50.5) | 585 (59.1)       | 516 (43.3)          | 215 (50.5)          | 2.29x <sup>-11</sup> | 0.51 (0.43, 0.61) | 5.07x10 <sup>-14</sup> | 6.09x10 <sup>-13</sup>           | 0.61 (0.48, 0.78) | 6.07x10 <sup>-5</sup> | 7.29x10 <sup>-4</sup>            |             |                  |
| Anxiety          | 1044 (40.1) | 443 (44.8)       | 415 (34.8)          | 186 (43.7)          | 7.56x <sup>-6</sup>  | 0.63 (0.53, 0.75) | 3.05x10 <sup>-7</sup>  | 1.83x10 <sup>-6</sup>            | 0.73 (0.57, 0.94) | 1.35x10 <sup>-2</sup> | 5.40x10 <sup>-2</sup>            |             |                  |
| Lability         | 172 (6.6)   | 67 (6.8)         | 64 (5.4)            | 41 (9.6)            | 1.17x <sup>-2</sup>  | 0.69 (0.48, 0.99) | 5.0x <sup>-2</sup>     | 0.10                             | 0.81 (0.51, 1.26) | 0.38                  | 0.38                             |             |                  |
| Apathy           | 1276 (49.0) | 478 (48.3)       | 548 (46.0)          | 250 (58.7)          | 4.23x <sup>-5</sup>  | 0.89 (0.75, 1.06) | 0.19                   | 0.29                             | 1.14 (0.89, 1.46) | 0.29                  | 0.35                             |             |                  |
| Impulsivity      | 612 (23.5)  | 204 (20.6)       | 273 (22.9)          | 135 (31.7)          | 5.23x <sup>-5</sup>  | 1.05 (0.85, 1.29) | 0.65                   | 0.65                             | 1.29 (0.99, 1.70) | 0.06                  | 0.15                             |             |                  |
| Anger            | 1054 (40.4) | 400 (40.4)       | 442 (37.1)          | 212 (49.8)          | 4.23x <sup>-5</sup>  | 0.84 (0.70, 0.99) | 4.78x <sup>-2</sup>    | 0.10                             | 1.23 (0.97, 1.56) | 0.09                  | 0.18                             |             |                  |
| Behavior problem | 649 (24.9)  | 224 (22.6)       | 281 (23.6)          | 144 (33.8)          | 4.23x <sup>-5</sup>  | 0.91 (0.73, 1.13) | 0.38                   | 0.46                             | 0.95 (0.72, 1.26) | 0.73                  | 0.73                             |             |                  |
| Sleep problem    | 773 (29.7)  | 285 (28.8)       | 310 (26.0)          | 178 (41.8)          | 5.1x <sup>-8</sup>   | 0.80 (0.66, 0.97) | 2.32x <sup>-2</sup>    | 0.10                             | 1.34 (1.04, 1.72) | 0.02                  | 0.06                             |             |                  |
| Oral intake      | 923 (35.4)  | 345 (34.85)      | 387 (32.5)          | 199 (44.8)          | 4.23x <sup>-5</sup>  | 0.86 (0.72, 1.04) | 0.11                   | 0.20                             | 1.22 (0.95, 1.55) | 0.12                  | 0.20                             |             |                  |

\* : Fisher's exact test was used ; p-value was corrected using False Discovery Rate method for testing 12 individual NPI items † : Logistic regression was used for controlling for age, sex, education and Clinical Dementia Rating Sum of Box, ‡ : p-value was corrected using False Discovery Rate (FDR) method for testing 12 individual NPI items, NPI : Neuropsychiatric Inventory, OR : Odds ratio, CI : Confidence Interval

관성이 없는 것으로 보고하였다. 또한 Spalletta 등<sup>6)</sup>의 연구에서는 경도 알츠하이머 치매 환자를 대상으로 하여 알츠하이머 치매 환자를 위한 질병인식불능 설문(Anosognosia Questionnaire for Dementia)과 신경정신행동검사(NPI)로 각각 병식의 정도, 우울감을 평가한 결과 유의미한 연관성이 없다는 것을 밝혔다. 이 연구들은 우리 연구와 달리 병식이나 우울증의 정도에 중점을 둔 척도를 사용하였다는 장점이 있으나 다양한 진행도의 대규모 환자군을 대상으로 하지 못했다는 제한점이 있다. 병식의 정도와 우울증과의 관계를 명확히 하기 위하여 앞으로 이에 대한 연구가 더 필요할 것이다.

치매 환자의 절반 이상이 병의 경과 중에 불안감을 경험하는데 그 임상적 중요성에 비하여 크게 주목 받지 못했다.<sup>28)</sup> 본 연구에서는 불안 항목이 병식군에 비하여 부분 병식군에서 낮은 유병률과 점수를 보이고 무병식군과 병식군 사이에서는 유의미한 차이는 없었다. 이전 연구에서는 정도의 치매 환자에서 불안감이 우울감, 보호자의 스트레스, 치매와 관련된 기능 저하와 관련이 있으나 인지기능 저하와는 크게 관련성이 없는 것으로 나타났다.<sup>28)</sup> 같은 연구에서 우울감을 보정했을 때 불안감은 간병인의 스트레스와 임상치매척도(CDR) 점수의 증가와 관련되어 있었다.<sup>28)</sup> 또한 다른 연구에서는 치매 환자의 신체적 의존도 및 간병인의 스트레스가 불안감의 유발 원인이라는 연구 결과가 있었다.<sup>29)</sup> 본 연구에서는 부분 병식군에서의 불안감이 병식군에 비하여 더 적은 것으로 나타났는데 이는 앞서 언급했던 우울감과 병식과의 관계와 연결 지어 생각해 볼 수 있을 것이다. 우울감은 병식이 있을수록 많이 나타나고 병식이 없어질수록 줄어드는 것으로 나타났다. 즉 자신의 기능저하에 대하여 인지할수록 우울감을 느끼게 되는 것이고 병식이 줄어들게 되면 기능 저하에 대해 인식하지 못하고 동시에 우울감도 줄어들게 되는 것이다. 불안감은 우울감과 마찬가지로 치매와 관련된 자신의 기능 저하와 관련되어 있는 것으로 알려져 있는데 병식이 줄어들수록 기능 저하에 대한 인식이 줄어들고 이로서 우울감과 같이 불안감도 감소하는 것으로 생각해 볼 수 있다.<sup>28)</sup> 무병식군에서의 불안감이 병식군과 유의미한 차이가 없는 것은 병식이 더욱 더 줄어들면서 환자의 신체적 의존도 및 간병인의 스트레스가 증가하게 되고 이것이 다시 불안감을 가중시킨다고 볼 수 있을 것이다.

이전 연구들에서는 주로 치매 환자에서 질병의 인식장애가 무감동(apathy)과 연관되어 있다고<sup>10,11)</sup> 밝혀졌으나 본 연구에서는 병식군과 부분 병식군(corrected p=1, odds ratio=0.89, 95% confidence interval : 0.75~1.06), 병식군과 무병식군(corrected p=1, odds ratio=1.14, 95% confidence interval : 0.89~1.46) 간의 유의미한 차이는 없는 것으로 나타났다. 이

는 실제로 이들 간에 유의한 차이가 없을 가능성이 있으나, 한편으로는 본 연구에서 신경정신행동검사(NPI)의 12가지 항목을 모두 고려하면서 다중 보정(multiple test correction)을 위해 FDR 방법이 사용되었기 때문에 단일 항목을 연구한 위 연구들에 비해 더 높은 유의성이 필요했기 때문으로 생각해볼 수 있겠다.

## 결론

알츠하이머 치매 환자에서의 병식의 부족은 적절한 치료를 지연시키고 치료 순응도를 낮추며 환자의 삶의 질에 부정적인 영향을 미치게 된다. 치매의 신경정신행동증상(BPSD) 또한 조기 기관 입소, 치료 비용 및 부양부담 증가 등의 원인이 되어 환자 및 부양 가족들에게 임상적으로 매우 중요하다고 할 수 있겠다. 본 연구에서는 현재까지 명확하게 알려지지 않은 알츠하이머 치매 환자의 병식의 정도와 신경행동 증상과의 연관성을 평가하여 병식이 있을수록 우울(depression)의 유병률이 높으며 병식의 저하가 심할수록 공격성(aggression)이 증가하고 불안(anxiety) 항목은 병식 저하에 따라 감소하였다가 이후에 병식 저하가 더 심해지면 다시 증가한다는 연구 결과를 확인하였다.

**중심 단어 :** 알츠하이머 치매 · 병식 · 공격성 · 우울 · 불안.

## Acknowledgments

This study was supported by grants of the Korea Healthcare technology R&D Project, the Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A102065) and Eisai Korea Inc.

## Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) 김철중. 한국 치매노인 4년 새 27% 급증... 10년 후 100만명 넘는다. 조선일보 2012년 7월 30일. Available from [http://www.edementia.or.kr/notice/news\\_read.php?idx=737&page=3](http://www.edementia.or.kr/notice/news_read.php?idx=737&page=3).
- 2) Taipa R, Pinho J, Melo-Pires M. Clinico-pathological correlations of the most common neurodegenerative dementias. *Front Neurol* 2012;3:68.
- 3) Greenop KR, Xiao J, Almeida OP, Flicker L, Beer C, Foster JK, et al. Awareness of cognitive deficits in older adults with cognitive-impairment-no-dementia (CIND): comparison with informant report. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011;25:24-33.
- 4) Trouillet R, Gély-Nargeot MC, Derouesné C. [Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: a multidimensional approach]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2003;1:99-110.
- 5) Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 2012;3:73.
- 6) Spalletta G, Girardi P, Caltagirone C, Orfei MD. Anosognosia and neuropsychiatric symptoms and disorders in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2012;29:761-772.
- 7) Hannesdottir K, Morris RG. Primary and secondary anosognosia for

- memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex* 2007;43:1020-1030.
- 8) Kalbe E, Salmon E, Perani D, Holthoff V, Sorbi S, Elsner A, et al. Anosognosia in very mild Alzheimer's disease but not in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:349-356.
  - 9) Michon A, Deweer B, Pillon B, Agid Y, Dubois B. Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:805-809.
  - 10) Starkstein SE, Sabe L, Chemerinski E, Jason L, Leiguarda R. Two domains of anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:485-490.
  - 11) Starkstein SE, Brockman S, Bruce D, Petracca G. Anosognosia is a significant predictor of apathy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22:378-383.
  - 12) Harwood DG, Sultzer DL, Wheatley MV. Impaired insight in Alzheimer disease: association with cognitive deficits, psychiatric symptoms, and behavioral disturbances. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:83-88.
  - 13) Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Petracca G, Petracchi M, Leiguarda R, et al. Anosognosia in Alzheimer's disease: a study of associated factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:338-344.
  - 14) Vogel A, Waldorff FB, Waldemar G. Impaired awareness of deficits and neuropsychiatric symptoms in early Alzheimer's disease: the Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22:93-99.
  - 15) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
  - 16) Moon SY, Na DL, Seo SW, Lee JY, Ku BD, Kim SY, et al. Impact of white matter changes on activities of daily living in mild to moderate dementia. *Eur Neurol* 2011;65:223-230.
  - 17) Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-1139.
  - 18) Kang Y, Na DL, Hahn S. A validity study on the Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:300-308.
  - 19) Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
  - 20) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. *Md State Med J* 1965;14:61-65.
  - 21) Ku HM, Kim JH, Kwon EJ, Kim SH, Lee HS, Ko HJ, et al. A study on the reliability and validity of seoul-instrumental activities of daily living (S-IADL). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2004;43:189-199.
  - 22) Choi SH, Na DL, Kwon HM, Yoon SJ, Jeong JH, Ha CK. The Korean version of the neuropsychiatric inventory: a scoring tool for neuropsychiatric disturbance in dementia patients. *J Korean Med Sci* 2000;15:609-615.
  - 23) Grochmal-Bach B, Bidzan L, Pachalska M, Bidzan M, Łukaszewska B, Pufal A. Aggressive and impulsive behaviors in Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Med Sci Monit* 2009;15:CR248-CR254.
  - 24) Lee HB, Lyketsos CG. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry* 2003;54:353-362.
  - 25) Holtzer R, Scarmeas N, Wegesin DJ, Albert M, Brandt J, Dubois B, et al. Depressive symptoms in Alzheimer's disease: natural course and temporal relation to function and cognitive status. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2083-2089.
  - 26) Antoine C, Antoine P, Guermonprez P, Frigard B. [Awareness of deficits and anosognosia in Alzheimer's disease]. *Encephale* 2004;30:570-577.
  - 27) Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Ueda H, Fukui K. Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:697-704.
  - 28) Hynninen MJ, Breivite MH, Rongve A, Aarsland D, Nordhus IH. The frequency and correlates of anxiety in patients with first-time diagnosed mild dementia. *Int Psychogeriatr* 2012;24:1771-1778.
  - 29) Orrell M, Bebbington P. Psychosocial stress and anxiety in senile dementia. *J Affect Disord* 1996;39:165-173.