

기억상실형 경도인지장애를 기억장애의 양상에 따라 세분화할 수 있는가?: 예비연구

정은혜 · 김희영 · 이재홍

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과

Can We Further Divide Amnestic Mild Cognitive Impairment Based on the Pattern of Memory Deficit?: A Preliminary Study

Eun Hye Jeong, M.D., Hee-Young Kim, M.D., Jae-Hong Lee, M.D.

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Received: December 23, 2011
Revision received: March 23, 2012
Accepted: March 23, 2012

Address for correspondence

Jae-Hong Lee, M.D.
Department of Neurology, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, 388-1
Pungnap-2 dong, Songpa-gu, Seoul 138-736,
Korea
Tel: +82-2-3010-3446
Fax: +82-2-474-4691
E-mail: jhlee@amc.seoul.kr

This study was supported by a grant from the
Korea Healthcare Technology R&D Project,
Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea
(A102065) and a grant from Bayer Korea.

Background: Mild cognitive impairment (MCI) is considered as a transitional state between normal aging and dementia and can be subdivided into amnestic vs. nonamnestic and single vs. multiple domains types. It is suggested that these clinical subtypes may have different underlying etiologies and outcomes. The amnestic MCI differs in the performance profile on memory testing: retention vs. retrieval deficit. Generally, the retention deficit is attributed to the medial temporal dysfunction and the retrieval deficit to the frontal dysfunction. We tried to determine whether there could be distinctive subtypes available even in the amnestic MCI. **Methods:** Sixty-two patients with amnestic MCI-single domain were included in this retrospective study. They were divided into the retention- vs. the retrieval-deficit groups according to the results of Seoul Verbal Learning Test (SVLT). We compared baseline characteristics including vascular risk factors and neuropsychological profiles. We also measured the medial temporal atrophy (MTA) using a visual rating scale and assessed lacunar infarcts and white matter hyperintensities (WMH). **Results:** Of 62 patients, 41 had retention deficit and 21 had retrieval deficit on SVLT. Among baseline clinical and demographic variables, only the frequency of hypertension was higher in the retrieval-deficit group ($p = 0.005$). There were no differences in neuropsychological profiles between the two groups other than a lower immediate recall score in the retention-deficit group ($p = 0.012$) and a higher recognition score in the retrieval-deficit group ($p = 0.001$). Severities of WMH and MTA were not different between the two groups, nor was the number of lacunar infarcts and microbleeds. **Conclusions:** We could not find any significant difference except for the frequency of hypertension between the two subgroups of amnestic MCI, suggesting that there may be no further gain in subdividing a single domain amnestic MCI.

Key Words: Amnestic mild cognitive impairment, Memory, Retention, Retrieval, Medial temporal atrophy, White matter hyperintensities

서 론

경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)는 정상적인 노화에 따른 인지기능 변화와 치매와의 중간 혹은 과도기적인 상태(intermediate or transitional state)로 인식되고 있다[1, 2]. 그리고 이는 임상적으로 장애를 보이는 인지영역(cognitive domain)에 따라 기억상실형 경도인지장애-단일영역(amnestic MCI-single domain), 기억상실형 경도인지장애-다발영역(amnestic MCI-multiple domains), 비기억상실형 경도인지장애-단일영역(nonamnestic MCI-single domain), 비기억상실형 경도인지장애-다발영역(nonamnestic MCI-multiple domains), 이렇게 네 가지 아형으로 분류할 수 있다[3, 4]. 그리고 이러한 아형별로 각기 다른 병인과 예후를 가지고 있다는 것이 이미 다른 많은 연구들을 통해 제시된 바 있다. 기억상실형 경도인지장애

의 경우 알츠하이머병 치매(Alzheimer disease dementia)로 진행할 가능성이 많은 반면에 비기억상실형 경도인지장애는 전두측두치매(frontotemporal dementia)나 루이소체치매(dementia with Lewy bodies)와 같은 비알츠하이머병 치매로 진행할 가능성이 더 많은 것으로 알려져 있다[3-5]. 또한, 이전 연구 결과에 따르면 기억상실형 경도인지장애가 알츠하이머병으로 진행되는 비율이 연간 10-15% 정도인데 이는 정상 대조군의 전환 비율이 연간 1-2% 정도라는 점에서 기억상실형 경도인지장애가 알츠하이머병의 고위험군으로서 임상적으로 중요한 의미를 가진다고 할 수 있겠다[1, 6].

이러한 기억상실형 경도인지장애는 기억력검사 결과에 따라 저장장애(retention-deficit)와 인출장애(retrieval-deficit) 유형으로 나눌 수 있다. 알츠하이머병과 혈관치매에서의 기억장애 양상을 비교할 때 저장장애는 알츠하이머병에서 잘 나타나고 인출장애는 혈관치

매에서 더 유의하게 나타나는 것으로 알려져 있다[7-9]. 그래서 일반적으로 기억의 저장장애는 내측두엽의 기능장애와 연관성이 있고, 인출장애는 전두엽의 기능장애와 연관성이 있는 것으로 생각할 수 있고, 또한 이를 증명하는 연구결과들도 있다[10, 11]. 그러나 기억상실형 경도인지장애만을 대상으로 했을 때 이와 같이 저장장애와 인출장애 유형으로 구분하는 것이 임상적으로 의미가 있는지 여부에 대해서는 아직까지 알려진 바가 없다.

저자들은 단일영역 기억상실형 경도인지장애 환자들을 기억장애의 유형에 따라 저장장애군과 인출장애군으로 나누었을 때 이 두 군 간에 유의한 차이를 보이는 임상적 특징 및 신경심리학적 소견이 있는지에 대해 알아보고자 하였다. 또한 저장장애를 보이는 군에서 내측두엽의 위축이 더 심할 것이고, 인출장애를 보이는 군에서는 상대적으로 피질하 혈관성 병변이 더 많이 관찰될 것이라는 가설을 세우고 이를 검증해 보고자 하였다.

대상과 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2009년 4월부터 2011년 5월까지 서울아산병원 신경과에 내원하여 단일영역 기억상실형 경도인지장애로 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 단일영역 기억상실형 경도인지장애의 진단 기준은 Petersen 등에 의해 제시된 바 있는 기준[3]에 근거하여 1) 본인이나 보호자에 의한 기억력저하 호소, 2) 신경심리검사상 기억영역에서만 관찰되는 인지기능저하 소견(언어기억검사를 위한 서울언어 학습검사[Seoul Verbal Learning Test, SVLT] [12]상 지연회상(delayed recall) 점수 < 16%ile), 3) 전반적인 인지기능의 보존(한국판간이정신 상태검사(Korean version of Mini-Mental State Examination, K-MMSE) [13] 점수 \geq 16%ile), 4) 온전한 일상생활수행능력, 5) 치매가 아님으로 하였다. 반면에 제외시키는 기준으로는 1) 문맹인 사람, 2) 신경학적 검사상 국소신경학적징후가 관찰되거나 Hachinski 허혈점수(Hachinski ischemic score) [14]가 7점 이상이거나, 혹은 최근 뇌졸중의 과거력이 있는 경우, 3) 중등도의 우울증(노인우울척도[geriatric depression scale] [15] 점수가 24점 이상이거나 Beck 우울증목록표(Beck depression inventory) [16] 점수가 16점 이상인 경우), 4) 기억력 저하를 설명할 만한 다른 명백한 내과적, 신경학적, 혹은 정신과적인 문제가 있는 경우(경도의 우울증은 예외)로 정하였다.

이 연구에 포함된 환자들은 신경심리검사상 SVLT의 결과에 따라 저장장애(retention-deficit)와 인출장애(retrieval-deficit)군으로 나뉘었다. SVLT에서 지연회상검사와 재인검사 모두에서 저조한 수행을 보이는 경우(지연회상 점수와 재인점수[recognition score = 정반

응(true positive)+12-오반응(false positive)] 모두 16%ile 미만)에는 저장장애군으로 분류하였고, 지연회상검사에서는 저조한 수행을 보이나 재인검사에서 수행이 향상되는 경우(지연회상 점수가 16%ile 미만 이면서 재인점수는 16%ile 이상)에는 인출장애군으로 분류하였다.

2. 임상적 특징

연구대상에 포함된 모든 환자들의 나이, 성별, 증상이 지속된 기간 및 학력을 조사하였다. 또한 고혈압(과거에 고혈압을 진단받은 병력이 있거나 항고혈압제를 투여받은 병력이 있는 경우), 당뇨병(이전에 진단받은 병력이 있거나 혈당강화제를 투여받은 병력이 있는 경우), 고지혈증(이전에 진단받은 병력이 있거나 고지혈증 치료제를 투여받은 병력이 있는 경우), 심장 질환(허혈성 심장 질환이나 부정맥 등) 및 뇌졸중의 과거력과 같은 혈관성 위험인자의 여부에 대해서도 조사하였다. 그리고 전반적인 인지기능에 대한 지표로서 K-MMSE [13], 치매단계평가척도(Global Deterioration Scale, GDS) [17], 임상치매척도(Clinical Dementia Rating, CDR) [18]의 점수를 사용하였다. 또한 경도의 우울증에 해당하는 환자들도 연구에 포함하였으므로 우울증에 대한 지표로서 노인우울척도 점수[15]를 이용하였다.

3. 신경심리학적 평가

환자의 각 인지기능의 영역을 평가하기 위한 신경심리검사는 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)를 사용하였다[19]. 하부 인지영역별로 살펴보면, 집중력은 digit span의 forward와 backward, 언어능력은 한국판 보스턴 이름대기 검사(Korean-Boston Naming Test, K-BNT) [20], 시공간능력은 Rey Complex Figure test (RCFT) [21]의 따라그리기 점수를 이용하여 알아보았다. 언어적 기억력과 시각적 기억력은 SVLT와 RCFT 각각의 즉각회상(3회 시도의 합산점수), 지연회상 및 재인검사 점수를 이용하여 알아보았다. 전두엽 관련 기능을 알아보기 위해서는 통제 단어 연상검사(Controlled Oral Word Association Test, COWAT) [22]의 2가지(동물, 시장) 의미적 단어 유창성(semantic word fluency) 각각의 점수와 3가지(ㄱ, ㅁ, ㅂ) 음소적 단어 유창성(phonemic word fluency)의 합산 점수, 그리고 Korean-Color Word Stroop Test (K-CWST) [23]의 색깔읽기(color reading) 점수를 이용하였다.

4. MRI 시행 및 분석

이 연구에 포함된 총 62명의 환자들 중 4명을 제외한 나머지 58명의 환자들은 모두 뇌 MRI를 시행하였다. MRI는 Achieva 1.5-T MRI (Philips, Eindhoven, Netherlands) 기종을 사용하여 4 mm의 간격으

로 T2-강조(TR/TE 3,018.7/100.0 msec), fluid attenuated inversion recovery (FLAIR; TR/TE 11,000.0/140.0 msec), gradient echo (GRE; TR/TE 400.0/30.0 msec) 촬영상과 함께 T1-강조(TR/TE 10.0/3.7 msec) 관상영상을 얻었다.

내측두엽 위축(medial temporal lobe atrophy)의 정도는 T1-강조 관상영상에서 Scheltens의 시각척도[24]를 이용하여 해마복합체의 높이와 주변의 뇌척수액 공간의 크기를 바탕으로 0점(위축 없음)에서 4점(심한 위축)까지 점수화하였다. 두 군 간 비교 분석을 하기 위해서 좌측의 내측두엽 위축 점수가 2점 이상인 경우에 유의한 정도로 위축이 있다고 평가하였다.

백질 고신호(white matter hyperintensities) 병변은 FLAIR 혹은 T2-강조 촬영상에서 평가했는데 Fazekas의 시각척도[25]와 Scheltens의 시각척도[26]를 변형시킨 CREDOS (clinical research for dementia of South Korea) 시각척도를 이용하였다[27]. 뇌실주위백질변성(periventricular white matter change)과 심부백질변성(deep white matter change)의 정도를 각각 평가하였는데, 뇌실주변백질변성이 5 mm 미만인 경우를 P1, 5 mm 이상인 경우를 P2, 10 mm 이상인 경우를 P3로 하였고, 심부백질변성이 10 mm 미만인 경우를 D1, 10 mm 이상인 경우를 D2, 25 mm 이상인 경우를 D3라고 정의하였다. 백질 고신호 병변의 최종적인 평가를 위해 D1과 P1 혹은 D1과 P2인 경우를 'mild', D3와 P3인 경우를 'severe', 그리고 나머지는 모두 'moderate'로 분류하였다. 두 군 간 비교를 할 때는 백질 고신호 병변이 moderate 이상인 경우와 그렇지 않은 경우로 나누어서 통계 분석을 실시하였다.

열공경색(lacunar infarcts)은 T2-강조 영상에서 고신호, T1-강조 영상에서 저신호로 보이면서 FLAIR 영상에서는 병변주위 달무리(perilesional halo)를 동반하는 직경 15 mm 미만의 작은 병변으로 정의하였고[28], 열공경색의 수가 3개 이상인 경우와 그렇지 않은 경우로 임의로 나누어서 비교하였다. 미세출혈(microbleeds)은 GRE 영상에서 균일하고 둥글게 저신호로 관찰되는 직경 10 mm 미만의 병변으로 정의하였고[28], 역시 두 군 간에 비교를 하기 위해 미세출혈의 수가 3개 이상인 경우와 그렇지 않은 경우로 임의로 나누었다.

환자의 임상적인 정보를 모르는 2명의 신경과 의사가 각각 MRI를 평가하도록 하였고 평가자 간 신뢰도는 양호하였다($\kappa = 0.608-0.939$).

5. 통계 분석

자료 분석을 위한 통계적 검증은 SPSS 19.0을 사용하였다. 나이, 증상이 지속된 기간, 학력 및 신경심리검사 점수와 같은 연속 변수에 대해서는 독립 t검정 혹은 Mann-Whitney 검정을 하였고, 성별이나 혈관성 위험인자 및 MRI 지표와 같은 범주형 범수에 대해서는 카이제곱 검정 혹은 Fisher의 정확검정을 하였다. 모든 분석 결과는

$p < 0.05$ 인 경우에 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

총 62명의 단일영역 기억상실형 경도인지장애로 진단받은 환자의 SVLT의 결과를 분석해 본 결과, 41명이 저장장애 형태로, 21명이 인출장애 형태로 나타나 각각을 저장장애군과 인출장애군으로 정의하였다. 전체 환자와 각 군 환자들의 임상적 특징에 대해서는 Table 1에 정리하였다.

두 군 간에 비교를 했을 때 나이, 성별, 증상의 지속 기간, 학력과 같은 인구학적 특성에서는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 또한 K-MMSE, GDS, CDR, CDR 모든 영역의 합산점수(CDR-Sum Of Boxes, CDR-SB), 노인우울척도의 점수에서도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 혈관성 위험인자 중에서는 고혈압이 저장장애군에 비해 인출장애군에서 유의하게 더 많이 관찰되었고(29.3% vs. 66.7%, $p = 0.005$), 그 외에는 두 군 간에 차이가 없었다.

신경심리검사 결과, 언어적 기억력을 보기 위한 검사인 SVLT의 즉각회상에서 저장장애군이 인출장애군에 비해 유의하게 낮은 점수를 보였고(14.34 ± 2.8 vs. 16.9 ± 3.9 , $p = 0.012$), 재인검사에서는 인출장애군이 유의하게 높은 점수를 보였다(8.8 ± 2.0 vs. 10.1 ± 1.0 , $p = 0.001$).

Table 1. Baseline characteristics according to the two amnesic MCI subtypes

	Total (n=62)	Retention- deficit group (n=41)	Retrieval- deficit group (n=21)	p value
Demographics				
Age (yr)	67.3 \pm 8.1	66.8 \pm 8.2	68.2 \pm 7.9	0.528
Female	33 (53.2)	20 (48.8)	13 (61.9)	0.327
Symptom duration (yr)	3.2 \pm 3.5	3.4 \pm 4.0	2.9 \pm 2.2	0.611
Education (yr)	11.8 \pm 5.3	12.6 \pm 5.3	10.4 \pm 5.3	0.117
K-MMSE	27.7 \pm 1.7	27.9 \pm 1.7	27.4 \pm 1.7	0.270
Global deterioration scale	3.0 \pm 0.0	3.0 \pm 0.0	3.0 \pm 0.0	> 0.999
CDR	0.5 \pm 0.0	0.5 \pm 0.0	0.5 \pm 0.0	> 0.999
CDR-SB	0.8 \pm 0.4	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.5	0.668
Geriatric depression scale	11.9 \pm 6.2	11.4 \pm 6.2	12.7 \pm 6.4	0.443
Vascular risk factors				
Hypertension	26 (41.9)	12 (29.3)	14 (66.7)	0.005*
Diabetes mellitus	9 (14.5)	4 (9.8)	5 (23.8)	0.251
Hyperlipidemia	14 (22.6)	10 (24.4)	4 (19.0)	0.755
Cardiac disease	9 (14.5)	6 (14.6)	3 (14.3)	> 0.999
Stroke history	6 (9.7)	4 (9.8)	2 (9.5)	> 0.999

Values are presented as mean \pm standard deviation or as number (percentage) of patients. The statistical analysis between two groups was done by the t-test and chi-square or Fisher's exact test.

* $p < 0.05$.

MCI, mild cognitive impairment; K-MMSE, Korean version of Mini-Mental State Examination; CDR, Clinical Dementia Rating; CDR-SB, CDR-sum of boxes.

Table 2. Neuropsychological profiles of the two amnesic MCI subtypes

	Retention-deficit group (n = 41)	Retrieval-deficit group (n = 21)	p value
Digit span			
Forward	6.6 ± 1.2	6.6 ± 1.1	0.965
Backward	4.4 ± 1.4	4.1 ± 1.1	0.291
K-BNT	47.1 ± 7.0	45.6 ± 7.0	0.427
RCFT copy score	34.5 ± 2.0	34.1 ± 1.8	0.513
Verbal memory (SVLT)			
Immediate recall total	14.3 ± 2.8	16.9 ± 3.9	0.012*
Delayed recall	3.0 ± 2.0	2.5 ± 1.3	0.200
Recognition	18.1 ± 2.1	20.3 ± 1.0	< 0.001*
Visual memory (RCFT)			
Immediate recall	13.3 ± 6.4	12.9 ± 6.8	0.831
Delayed recall	13.5 ± 6.3	12.4 ± 5.8	0.487
Recognition	19.4 ± 2.2	19.4 ± 2.0	0.981
COWAT			
Animal	14.4 ± 3.2	14.2 ± 3.4	0.865
Market	15.0 ± 5.6	16.8 ± 4.9	0.213
Phonemic total	24.4 ± 6.9	24.4 ± 9.0	0.985
K-CWST color reading	91.3 ± 13.4	86.2 ± 21.0	0.315

Values are presented as mean ± standard deviation. The statistical analysis between two groups was done by the t-test or Mann-Whitney test.

* $p < 0.05$.

MCI, mild cognitive impairment; K-BNT, Korean-Boston Naming Test; RCFT, Rey Complex Figure test; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; K-CWST, Korean-Colored Word Stroop Test.

그 외에 집중력, 언어능력, 시공간능력, 시각적 기억력 및 전두엽 관련 기능에서는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

MRI 소견을 비교 분석한 결과, 내측두엽 위축과 백질 고신호 병변의 정도, 그리고 열공경색과 미세출혈 모두 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

기억상실형 경도인지장애 환자들을 장기간 추적 관찰한 이전의 역학연구 결과를 보면, 환자들은 경도인지장애의 상태로 남아 있거나 혹은 정상으로 되돌아가기도 하지만 일부에서는 알츠하이머병으로 진행하거나 혹은 다른 종류의 치매로 진행되는 소견을 보여, 기억상실형 경도인지장애가 이질적인(heterogenous) 성격을 가지고 있다는 사실을 알 수 있다[29]. 본 연구는 이러한 기억상실형 경도인지장애 중에서도 특히 기억영역에서만 인지기능저하를 보이는 단일영역 기억상실형 경도인지장애 환자들만을 연구에 포함시킴으로써, 기억상실형 경도인지장애 환자를 기억장애의 유형에 따라 좀 더 세분화하는 것이 임상적으로 의미가 있을지 여부에 대해 알아보고자 하였다. 연구 결과 저장장애 형태가 인출장애 형태보다 훨씬 많았으나 두 가지 유형 사이에 고혈압 빈도를 제외하고는 구분

Table 3. MRI findings of the two amnesic MCI subtypes

	Retention-deficit group (%)	Retrieval-deficit group (%)	p value
MTA (score ≥ 2)	23.3	26.7	> 0.999
WMH (≥ moderate)	25.6	15.8	0.513
Lacunar infarcts (number ≥ 3)	5.6	0.0	> 0.999
Microbleeds (number ≥ 3)	16.0	0.0	0.290

The statistical analysis between two groups was done by the Fisher's exact test.

MRI, magnetic resonance imaging; MCI, mild cognitive impairment; MTA, medial temporal lobe atrophy; WMH, white matter hyperintensities.

되는 임상적 또는 뇌영상학적 소견이 없었다.

동물과 사람에서의 병변 연구를 살펴보면, 해마를 비롯한 내측두엽의 구조는 새로운 정보를 등록하고 신피질에 저장하는 데 중요한 역할을 하는 반면에[30, 31], 배외측전전두엽(dorsolateral prefrontal lobe)은 전두엽-피질하 신경회로(frontal-subcortical neuronal circuit)를 통하여 기억의 회상에 관여한다는 것이 잘 알려져 있다[32, 33].

따라서 저자들은 기억상실형 경도인지장애를 저장장애 유형과 인출장애 유형으로 구분했을 때, 저장장애를 보이는 군에서는 내측두엽의 위축이 더 심할 것이고, 인출장애를 보이는 군에서는 전두엽-피질하회로를 침범하는 피질하 혈관성 병변이 더 많이 관찰될 것으로 예측하였다. 그러나 내측두엽 위축과 백질 고신호 병변의 정도, 열공경색과 미세출혈의 수를 시각적 분석 방법을 이용하여 비교해 본 결과, 예상과는 달리 모두 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, 신경심리검사에서도 두 군을 나누는 기준이 되었던 언어적 기억력 항목을 제외하고는 전두엽 관련 기능을 포함한 모든 인지영역에서 유의한 차이가 없었다.

기억의 부호화, 저장 및 인출기능과 관련된 신경해부학적 구조를 밝히기 위해 기능자기공명영상(functional MRI, fMRI)이나 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)을 이용한 이전의 여러 연구들을 살펴보면, 내측두엽과 전두엽 둘 다 정보의 부호화와 인출 과정에 관여한다는 사실을 알 수 있다[34-36]. 우선, 내측두엽의 경우, 그 중에서도 주로 뒤쪽 부분이 기억의 부호화 과정에 관여한다는 여러 연구들이 있는 반면에[10, 37, 38], 오히려 앞쪽 부분이 부호화 과정에 관여하고 뒤쪽 부분은 인출 과정과 연관이 되어 있다는 연구도 있다[39]. 또한 좌우를 비교했을 때 좌측 내측두엽이 기억의 부호화 과정에서 활성화된다는 연구가 있지만[34, 35] 반대로 인출 과정에서 좌측 내측두엽의 혈류증가가 의미 있게 관찰되는 결과를 보여준 연구도 있다[40]. 이처럼 많은 연구들에서 서로 일치되지 않는 결과들을 보여주고 있지만 여러 연구들을 검토해 보면, 내측두엽은 기억의 부호화와 인출 과정 모두에 관여하지만 인출보다는 부호화 과정에 좀 더 밀접한 연관성이 있다고 할 수 있다[41]. 전두엽과 관련해서는 특히 전전두피질(prefrontal cortex)에서의 활성화가 뚜렷하게 관찰되는데 여러 연구들에서 비교적 일관성 있게

기억의 인출 과정에서는 우측이 활성화되고 부호화 과정에서는 양측 혹은 좌측에서 유의하게 활성화된다는 결과를 보여주고 있다[11, 42, 43]. 그리고 이는 Tulving 등에 의해 HERA (hemispheric encoding and retrieval asymmetry) 모델로 설명된 바 있다[44].

위 연구 결과들에 따르면, 내측두엽과 전두엽이 기억 과정에 참여할 때 그들의 기능은 이분법적으로 나뉘어지는 것이 아니라 둘 다 기억의 부호화, 저장 및 인출 과정에 모두 관련이 될 수 있기 때문에 본 연구에서와 같이 두 군 간에 뇌 영상조건에서 유의한 차이를 보이지 않을 수 있을 것이다. 이렇게 기억상실형 정도인지장애를 기억장애 유형에 따라 임상적 또는 뇌영상학적 차이가 있는지를 비교해 본 시도는 저자들이 알아본 바에 의하면 본 연구가 처음이다. 기억상실형 정도인지장애는 단일 영역일 경우 내측두엽 장애를 시사하는 저장장애 형태로 나타나고, 인출장애 형태의 경우 전두엽 기능 장애의 일환으로 해석되므로 대부분 다른 전두엽 집행기능 장애를 동반하는 경우가 많을 것으로 예상하기 쉽다. 그러나 본 연구에서는 인출장애 형태의 기억력 장애 단독으로 나타난 경우가 기억상실형 정도인지장애 전체의 34% (21/62)에 이를 정도로 적잖이 관찰된 것이 흥미롭다.

본 연구에서 단일영역 기억상실형 정도인지장애 환자를 기억장애의 유형에 따라 세분화했을 때, 고혈압이 인출장애군에서 더 많이 관찰되었다는 점을 제외하고는 유의한 차이를 보이지 않았기 때문에 본 연구의 결과만 놓고 보았을 때는 이를 구분하는 것이 임상적으로 별 의미가 없다고 할 수 있겠다. 그렇지만, 이 연구는 연구 대상자의 수가 충분히 많지 않고, 내측두엽 위축이나 백질 고신호 병변의 정도를 정량적으로 분석하지 않았다는 한계점이 있다. 또한 연구대상을 저장장애 유형과 인출장애 유형으로 나눌 때 SVLT의 지연회상검사와 재인검사에서 모두 1.0 표준편차(standard deviation, SD)에 해당하는 16%ile을 절단값(cutoff value)으로 사용하였는데, 두 유형을 구분하기 위한 절단값을 좀 더 엄격하게 정하지 않았으므로 두 집단 사이의 모호한 경계에 있는 환자들이 연구 대상에 포함되어 두 군 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았을 가능성도 고려해야 하겠다. 따라서 좀 더 명확한 결론을 내리기 위해서는 이러한 점들을 보완한 추가적인 연구와 함께 향후 장기적인 추적 관찰을 통해 기억상실형 정도인지장애 환자들이 기억장애 유형에 따라 실제로 각기 다른 경과나 예후를 보이는지 여부에 대해 알아볼 필요가 있겠다. 저자들은 기억상실형 정도인지장애를 언어적 기억력에만 초점을 맞춰 정의하고 시각적 기억력은 고려하지 않았으므로 시각적 기억력 장애만을 보이거나 언어적/시각적 기억력 장애를 같이 보이는 경우와 아닌 경우를 구분해서 분석해 본다면 저장장애와 인출장애 유형 간에 차이가 나올지 모른다. 또한 본 연구는 기억상실형 정도인지장애 중 단일영역 환자군으로 대상을 한정해 놓았기 때문에 기억력 이외의 다양한 신경심리학적 양상의 차이를 알아볼 수

없는 문제를 안고 있어 대상을 다발영역으로 확대해 본다면 좀더 흥미롭고 새로운 소견을 발견할 수 있을 것이다.

참고문헌

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. *Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
- Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, Barker WW, Duara R. *Mild cognitive impairment: directions for future research. Neurology* 2003; 61: 438-44.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. *Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92.
- Petersen RC. *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med* 2004; 256: 183-94.
- Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. *Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. Neurology* 2006; 67: 2176-85.
- Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, et al. *Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. Neurology* 1996; 46: 661-5.
- Lafosse JM, Reed BR, Mungas D, Sterling SB, Wahbeh H, Jagust WJ. *Fluency and memory differences between ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease. Neuropsychology* 1997; 11: 514-22.
- Traykov L, Baudic S, Thibaudet MC, Rigaud AS, Smagghe A, Boller F. *Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: comparison to Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 26-32.
- Traykov L, Baudic S, Raoux N, Latour F, Rieu D, Smagghe A, et al. *Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. J Neurol Sci* 2005; 229-230: 75-9.
- Stern CE, Corkin S, Gonzalez RG, Guimaraes AR, Baker JR, Jennings PJ, et al. *The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8660-5.
- Buckner RL, Raichle ME, Miezin FM, Petersen SE. *Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. J Neurosci* 1996; 16: 6219-35.
- Kang YW, Na DL. *Seoul verbal learning test (SVLT). Seoul: Human Brain*

- Research & Consulting Co., 2003.
13. Kang YW, Na DL, Hahn SH. A validity study on the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997; 15: 300-8.
 14. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-7.
 15. Jung IK, Kwak DI, Shin DK, Lee MS, Kim JY. A reliability and validity study of Geriatric Depression Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1997; 36: 103-12.
 16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
 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: 1136-9.
 18. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412-4.
 19. Kang YW, Na DL. Seoul neuropsychological screening battery. Incheon: Human Brain Research & Consulting Co., 2003.
 20. Kim H, Na DL. Normative data on the Korean version of the Boston Naming Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999; 21: 127-33.
 21. Meyers JE, Meyers KR. Rey Complex Figure Test and recognition trial: Professional manual. Lutz FL: Psychological Assessment Resources, 1995.
 22. Kang YW, Chin JH, Na DL, Lee J, Park JS. A normative study of the Korean version of Controlled Oral Word Association Test (COWAT) in the elderly. *Kor J Clin Psychol* 2000; 19: 385-92.
 23. Lee JH, Kang YW, Na DL. Efficiencies of Stroop Interference Indexes in Healthy Older Adults and Dementia Patients. *Kor J Clin Psychol* 2000; 19: 807-18.
 24. 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: 967-72.
 25. 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: 351-6.
 26. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvot JB, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 1993; 114: 7-12.
 27. 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: 223-30.
 28. Seo SW, Im K, Lee JM, Kim YH, Kim ST, Kim SY, et al. Cortical thickness in single- versus multiple-domain amnesic mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2007; 36: 289-97.
 29. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* 2004; 63: 115-21.
 30. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG, Suzuki WA. Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci* 1989; 9: 4355-70.
 31. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1991; 253: 1380-6.
 32. Duffy JD, Campbell JJ 3rd. The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 379-87.
 33. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002; 53: 647-54.
 34. Desgranges B, Baron JC, Eustache F. The functional neuroanatomy of episodic memory: the role of the frontal lobes, the hippocampal formation, and other areas. *Neuroimage* 1998; 8: 198-213.
 35. Daselaar SM, Veltman DJ, Rombouts SA, Raaijmakers JG, Jonker C. Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain* 2003; 126: 43-56.
 36. Bernard FA, Desgranges B, Eustache F, Baron JC. Neural correlates of age-related verbal episodic memory decline: a PET study with combined subtraction/correlation analysis. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1568-76.
 37. Gabrieli JD, Brewer JB, Desmond JE, Glover GH. Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. *Science* 1997; 276: 264-6.
 38. Fernandez G, Weyerts H, Schrader-Bolsche M, Tendolkar I, Smid HG, Tempelmann C, et al. Successful verbal encoding into episodic memory engages the posterior hippocampus: a parametrically analyzed functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 1998; 18: 1841-7.
 39. Lepage M, Habib R, Tulving E. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus* 1998; 8: 313-22.
 40. Nyberg L, McIntosh AR, Houle S, Nilsson LG, Tulving E. Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature* 1996; 380: 715-7.
 41. Schacter DL, Wagner AD. Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus* 1999; 9: 7-24.
 42. Shallice T, Fletcher P, Frith CD, Grasby P, Frackowiak RS, Dolan RJ. Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 1994; 368: 633-5.

43. Bernard F, Desgranges B, Platel H, Baron JC, Eustache F. *Contributions of frontal and medial temporal regions to verbal episodic memory: a PET study. Neuroreport* 2001; 12: 1737-41.
44. Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S. *Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 2016-20.