

2회 이상 추적 관찰된 알츠하이머병환자에서 일상생활능력저하의 예측인자

김성희* · 양혜란† · 최예지*
강희진* · 최경규* · 정지향*

이화여자대학교 의학전문대학원
신경과학교실*
동신병원 신경과†

Received: November 11, 2013
Revision received: December 30, 2013
Accepted: December 30, 2013

Address for correspondence

Jee Hyang Jeong, M.D.
Department of Neurology, Ewha Womans
University Mokdong Hospital, Ewha Womans
University School of Medicine, 1071
Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu,
Seoul 158-710, Korea
Tel. +82-2-2650-2776
Fax +82-2-2650-2652
E-mail: jjeong@ewha.ac.kr

*본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의
지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호:
H110C2020).

Predictive Factors for Decline in Activities of Daily Living in Alzheimer's Disease Dementia with More than 2 Follow-up

Sung-Hee Kim, M.D.* , Hyeran Yang, M.D.† , Ye Ji Choi, M.D.* , Hee Jin Kang, M.D.* ,
Kyoung-Gyu Choi, M.D.* , Jee Hyang Jeong, M.D.*

Department of Neurology*, Ewha Womans University School of Medicine and Ewha Medical Research Institute,
Seoul; Department of Neurology†, Dongshin Hospital, Seoul, Korea

Background: Impairment in activities of daily living (ADL) is a major problem in Alzheimer's disease (AD), and is related to increased caregiver burden. The present study evaluated whether there are any components of initial dementia evaluation that could predict ADL decline in years follow-up. **Methods:** The 32 subjects underwent more than two consecutive neuropsychological evaluation and maintained anti-dementia medication from the Ewha Dementia Cohort. The first clinical, neuropsychological test results, medial temporal atrophy rating and white matter ratings were correlated with the final ADL scores. The subjects were further divided into ADL-preserved and declined groups for the comparison depending on final ADL scores. **Results:** The annual decline of the Korean Mini-mental status examination (K-MMSE) score was 1.5 ± 1.2 and of the Seoul-instrumental ADL score was 6.1 ± 4.6 . The Factors correlated with the ADL at baseline were the clinical dementia rating, K-MMSE, memory function score and the total neuropsychological test score, left medial temporal lobe atrophy rating, and the neuropsychiatric total score. Only the neuropsychological component including total test, frontal and visuospatial function scores were statistically different between the two groups in the baseline evaluation. **Conclusions:** The result of our preliminary study emphasize the other study results that the initial cognitive and dementia status are the strong predictive factors not only for the initial ADL dysfunction but also for the ADL decline in years followed-up dementia cohort.

Key Words: Activities of daily living, Medial temporal lobe atrophy, Alzheimer's disease dementia

서 론

노인성치매의 가장 흔한 원인인 알츠하이머병은 점진적으로 진행되는 인지기능장애와 일상생활능력(activities of daily living, ADL) 저하를 보이는 신경계 퇴행 질환이다[1]. 알츠하이머병은 대부분 기억장애로 시작되며 병의 초기 단계부터 기억을 담당하는 구조물인 해마와 내측두엽(medial temporal lobe) 위축이 발생한다[2, 3]. 알츠하이머병에서 기억장애를 포함한 인지기능 장애가 두드러지게 나타나, 일상생활능력 악화는 알츠하이머병 환자들의 삶의 질을 결정하는 요소이자 보호자들에게 실제적인 부담으로 작용하는 요소이다[4]. 이는 환자의 일상생활능력에 따라서 보호자 역할과 부양장소, 부양비용 등이 변하기 때문이다[5-7].

알츠하이머병 환자마다 인지기능 및 일상생활능력이 저하되는 속도는 다르다. 초기평가 및 진단 시점에서 알츠하이머병 환자의 향후 일상생활능력 악화 속도를 예측하는 것은 임상적으로 중요한 의미를 가진다. 일상생활능력 저하 속도에 따라서 각 환자마다 필요한 의학적, 사회적 개입시기를 예측하고 적절한 계획을 통해 대비할 수 있기 때문이다. 알츠하이머병 환자에서 진단 당시 나이가 많을수록, 학력이 낮을수록, 인지기능 손상이 심할수록 일상생활능력이 낮다는 여러 연구결과들이 보고되어 왔으며[8], 그중 인지기능의 저하에 가장 큰 영향을 미치는 인자는 내측두엽위축의 정도로 알려져 있다[9-13]. 그러나 초기 임상평가의 어떤 항목(들)이 추후 인지기능 악화뿐 아니라 일상생활능력의 악화 속도를 예측가능한지 종적 추적관찰을 통해 연구한 보고는 많지 않다[14-18].

본 연구는 평균 3년 이상, 최장 6년간 추적관찰한 알츠하이머병 환자를 대상으로 알츠하이머병 첫 진단 당시 시행한 임상검사 여러 평가 항목들과 첫 진단 시점 및 최종추적관찰 시점에서의 일상생활 능력과의 연관성을 분석하여, 첫 평가 시기에 향후 일상생활능력 악화 정도를 예측할 수 있는 임상지표가 있는지 규명하고자 하였다. 또한, 첫 평가에서 시행했던 뇌자기공명영상에서 관찰되는 내측두엽위축 정도가 추후 일상생활능력 악화를 예측할 수 있는 임상지표인지 분석하였다.

대상과 방법

연구대상

2006년 3월부터 2010년 12월까지 이대목동병원 치매센터에 내원하여 임상병리검사, 뇌자기공명영상검사 및 신경인지검사를 포함한 치매선별검사를 통해 probable 알츠하이머병으로 진단 후, 추적 관찰 인지기능검사를 2회 이상 시행하였던 환자는 193명이었다. 이 중에서 항콜린분해효소억제제 또는 메만틴제제를 진단 당시부터 추적 검사까지 지속적으로 복용하고 있었으면서, 인지기능에 영향을 줄 수 있는 갑상선 기능이상 또는 비타민 B12 및 엽산 결핍, 만성 신부전, 조절되지 않는 당뇨, 간부전 등의 대사질환이 동반되어 있거나, 진단 후 치료과정에서 파킨슨 증상이 발생했던 경우, 매일 세 잔 이상의 알코올 복용력이 있었거나, 뇌졸중이 발생했던 경우, 요양기관에 입소한 환자 및 일상생활능력이 호전되었던 환자를 제외하여 총 32명을 최종 연구 대상으로 하였다.

임상평가

환자와 동반한 보호자로부터 연령, 학력, 성별 등 인구사회정보를 수집했다. 교육수준은 정규 학교 교육을 받은 연수(年數)를 지표로 삼았다. Caregiver-administered neuropsychiatric inventory (CGA-NPI)를 사용하여 이상심리행동을 평가했고 Seoul-instrumental activities of daily living (S-IADL)을 사용하여 일상생활능력을 평가하였다[19]. S-IADL은 0-3점 척도의 15문항으로 구성되어 있으며 점수 범위는 0-45점으로 점수가 높을수록 ADL 장애가 심하다는 것을 의미한다[20].

인지기능을 평가하기 위해 Seoul neuropsychological screening battery (SNSB)를 이용하여 주의집중능력, 언어능력, 시공간 지각능력 및 구성능력, 기억력, 전두엽기능 항목들을 평가하여 각 항목을 점수화하였고(SNSB-D), geriatric depression scale (GDS)을 이용하여 우울감을 평가하였다[21]. 전체적 질병 진행을 보기 위해 보호자 보고

에 의거하여 clinical dementia rating (CDR)과 각 항목의 합(clinical dementia rating-sum of box, CDR-SB)을 조사하였다.

각 환자의 추적관찰 기간이 동일하지 않았으므로 CGA-NPI와 SNSB-D 등 각 평가항목들의 마지막 추적검사 점수에서 일차검사 점수를 뺀 이후 총 추적관찰 기간으로 나누어 연간 변화율로 환산하였다. 일차검사와 추적검사에서의 S-IADL을 평가하여 각각 점수화했고 그를 토대로 연간 변화율을 산출하여 S-IADL 변화가 1점 미만 이었던 군을 ADL유지군으로, 1점 이상의 변화가 있던 군을 ADL악화군으로 분류하였다.

뇌자기공명영상검사

모든 대상자의 첫 진단 당시 시행한 1.5 tesla (SIEMENS, Avanto-Syngo, MRI 2004) 뇌자기공명영상의 T1-강조 축영상, T2-강조 축영상, FLAIR-강조 축영상을 통해 내측두엽위축 및 허혈성 백질병변을 확인하였다. 내측두엽위축과 백질병변은 환자에 대한 정보를 모르는 한 명의 신경과 의사가 판독하였다. 내측두엽위축은 T1-축영상 내측두엽위축 시각척도를 이용하여 각각 오른쪽, 왼쪽을 측정하였다[22, 23]. T1-축영상시각척도는 해마 및 내측두엽, 주변 뇌척수액의 공간의 확장 정도를 평가하기 위한 척도등급으로서, 해마에서 허이랑까지 이어지는 내후각피질의 가장 긴 가로너비(A'), 해마 및 내후각피질과 뇌줄기 사이의 가장 가까운 거리, 즉 다리수조(crural cistern)와 기적수조(ambient cistern)의 너비(C') 및 가쪽 뇌실의 측두뿔(temporal horn of lateral ventricle)의 너비(D')를 평가하여 0-4점까지 점수화한 정성적 시각척도이다[23]. 0점은 뇌의 위축 없이 정상소견으로 해마와 내후각피질의 위축이 없고 수조나 측두뿔의 확장이 없어 중뇌와 해마 및 내후각피질이 치밀하게 붙어 있는 경우이다. 1점은 초기 내측두엽의 위축을 의심할 수 있는 경우로 해마-내후각피질과 중뇌사이의 다리수조의 공간이 생기는 경우, 2점은 다리수조의 공간이 커지면서 해마-내후각피질의 위축이 시각적으로 관찰되기 시작하면서 측두뿔 공간이 넓어질 때, 3점은 다리수조의 공간이 더 커질 때, 4점은 해마-내후각피질이 위축에 의해 얇아지면서 측두뿔 공간이 최대한 커질 경우로 정하였다. 백질병변은 Fazekas 등[24]의 백질변성 시각평가척도를 이용해 FLAIR-강조 축영상에서 심부백질과 뇌실주변 백질변성으로 분류하고 중증도에 따라 0-3으로 수치화하였다. 심부백질은 0 (absence), 1 (punctate foci), 2 (beginning confluence of foci), 3 (large confluent area)으로 수치화하여 시각 측정하였고 뇌실주위백질은 0 (absence), 1 (cap or pencil thin lining), 2 (smooth halo), 3 (irregular white matter hyperintensity extending into deep white matter)으로 시각측정하여 심부백질과 뇌실주의백질 변성의합을 백질변성 총합으로 정하였다.

통계방법

전체 참여 환자의 인구사회학적 특성은 기술통계를 이용하였고 일상생활 수행능력의 연변화율과 SNSB-D 점수의 연변화율, CDR, CDR-sum of box의 연변화율, NPI-전체 점수의 연변화율과의 연관성 여부를 알기 위하여 성별, 교육 연수와 연령 및 허혈성 변화를 보정한 후 다중선형회귀분석(multiple linear regression)으로 조사하였다. S-IADL의 변화가 1점 미만으로 일차 검사 시와 추적검사 시에 큰 변화가 없는 군을 ADL유지군으로 1점 이상 변화가 있는 군을 ADL악화군으로 분류했으며, 두 군 간의 인구사회학적 특징의 비교와 신경심리검사 항목별 비교, 내측두엽 위축 정도의 비교는 독립표본 T-검정 또는 카이제곱검정을 이용하였다. 내측두엽 위축과 각 항목과의 연관성을 보기 위하여 우측, 좌측, 그리고 양측 내측두엽의 위축 정도와 일차 검사 시, 추적 검사 시, 그리고 두 검사 간의 변화율을 각각 상관분석(bivariate correlation)을 이용하여 분석하였다. 모든 통계 분석에 SPSS 15.0 프로그램을 사용하였고 $p < 0.05$ 인 경우를 통계적 유의수준으로 하였다.

결 과

연구대상군의 일반 특성과 일상생활능력 및 검사항목들의 변화율 분석

연구 대상자 32명(남자 10명, 여자 22명)의 평균 연령은 73.3 ± 8.8 세(53-87세)였으며, 평균 교육 연수는 6.4 ± 4.7 년으로 18.8%인 6명이 무학이었다. 2세대 이상의 가족 구성원들과 동거하는 환자와 1세대가 같이 생활하는 환자는 각각 16명(50%)과 16명(50%)이었다. 평균 추적기간은 3.2 ± 0.9 년이었고, S-IADL 연변화율은 6.1 ± 4.6 점이었다. CDR 연변화율은 0.3 ± 0.3 점, CDR-SB 연변화율은 1.7 ± 1.2 점이었다. 일차검사에서 K-MMSE 총점은 평균 19.3 ± 5.3 점이었고, 치매치료를 유지한 추적관찰기간 동안 K-MMSE는 매년 평균 1.2 ± 1.5 점의 감소를 보였다(Table 1).

일상생활능력변화와 일차검사 평가항목들의 연관성 분석

연구대상자들의 S-IADL은 일차검사에서 평균 16.3 ± 9.2 이었고, 최종 추적검사에서 28.7 ± 10.8 로 변화되었다. 일차검사항목들 중에서 S-IADL과 연관성이 있는 지표를 알아보기 위해 상관분석을 시행한 결과, CDR, CDR-SB, NPI총점이 일차검사의 S-IADL과 강한 양의 상관관계($p < 0.01$)를 보였고, SNSB-기억력과 K-MMSE 점수는 S-IADL과 강한 음의 상관관계를 보였으며($p < 0.01$), SNSB-D 총점 또한 S-IADL과 유의한 음의 상관관계를 보였다($p < 0.05$) (Table 2).

최종 추적검사의 S-IADL과 일차 검사지표들 사이의 상관분석을 실시했을 때, 일차검사의 CDR과 CDR-SB, NPI 총점이 유의한 양의 상관관계를 보였고($p < 0.05$), K-MMSE 점수, SNSB-D 총점, SNSB-기억력은 유의한 음의 상관관계를 보였다($p < 0.01$). 또한, 전두엽기능과 언어기능이 강한 음의 상관관계를 보였다($p < 0.001$) (Table 2).

내측두엽 위축과 일차검사 평가항목들의 연관성 분석

일차검사에서 시행했던 뇌자기공명영상으로 내측두엽 위축을 평가하여 점수화했을 때 좌측 내측두엽 위축은 1.94 ± 0.56 , 우측 내측두엽 위축은 2.01 ± 0.58 이었고, 양측 위축 합은 3.96 ± 1.09 였다. 연령과 교육 연수 및 허혈변화를 보정했을 때 좌측 내측두엽 위축은 일차검사에서 SNSB-기억력 점수와 음의 선형관계를 보였다($p < 0.01$). 또한 좌측 내측두엽 위축은 S-IADL 및 CDR 총점과 유의

Table 1. The comparison between baseline and follow-up evaluation

| | Baseline | Follow-up | Difference per a year |
|--------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| S-IADL | 16.3 ± 9.2 | 28.7 ± 10.8 | 6.1 ± 4.6 |
| MMSE | 19.5 ± 5.3 | 16.5 ± 5.2 | 1.2 ± 1.5 |
| SNSB-D | 95 ± 41 | 75.6 ± 39.6 | 13.2 ± 10.8 |
| CDR | 0.9 ± 0.4 | 1.4 ± 0.6 | 0.3 ± 0.3 |
| CDR-SB | 4.8 ± 3.3 | 8.7 ± 3.9 | 1.7 ± 1.2 |
| GDS | 11.5 ± 7.4 | 10.2 ± 7.8 | 4.4 ± 0.4 |
| NPI | 12.2 ± 14.8 | 22.2 ± 30.9 | 4.4 ± 14.1 |

MMSE, minimal mental status examination; CDR, clinical dementia rating; CDR-SB, clinical dementia rating -sum of box; GDS, geriatric depression scale; NPI, neuropsychiatric inventory; S-IADL, Seoul instrumental activities of daily living; SNSB-D, Seoul neuropsychological screening battery-D.

Table 2. Correlation coefficients between baseline evaluation factors and S-IADL at baseline and follow-up

| | K-MMSE | SNSB-D | SNSB-M | SNSB-L | SNSB-F | CDR | CDR-SB | NPI | L-MTA | B-MTA |
|------------------|--------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Baseline S-IADL | 0.50** | -0.42* | -0.49** | NS | NS | 0.69** | 0.79** | 0.61** | 0.54** | 0.50* |
| Follow up S-IADL | 0.63** | -0.65** | -0.59** | -0.66** | -0.62** | 0.85** | 0.92** | 0.40* | NP | NP |

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Data were adjusted by age, education

S-IADL, Seoul instrumental activities of daily living; K-MMSE, Korean minimal mental status examination; SNSB-D, Seoul neuropsychological screening battery-dementia version; SNSB-L, Seoul neuropsychological screening battery-memory; SNSB-L, Seoul neuropsychological screening battery-language; SNSB-D, Seoul neuropsychological screening battery-frontal; CDR, clinical dementia rating; CDR-SB, clinical dementia rating-sum of box; NPI, neuropsychiatric inventory; L-MTA, left medial temporal atrophy; B-MTA, both medial temporal atrophy; NS, non-significant; NP, not performed.

Table 3. Correlation coefficients between baseline evaluation factors and medial temporal lobe atrophy at baseline imaging

| | S-IADL | K-MMSE | SNSB-D | SNSB-M | CDR | CDR-SB |
|-----------|--------|--------|--------|---------|------|--------|
| Left MTA | 0.54** | 0.00 | -0.23 | -0.51** | 0.28 | 0.41* |
| Right MTA | 0.33 | -0.16 | -0.13 | -0.45* | 0.65 | 0.19 |
| Both MTA | 0.50** | -0.15 | -0.21 | -0.51** | 0.24 | 0.39* |

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Data were adjusted by age, education, and ischemic change. S-IADL, Seoul instrumental activities of daily living; K-MMSE, Korean minimal mental status examination; SNSB-D, Seoul neuropsychological screening battery-dementia version; SNSB-M, Seoul neuropsychological screening battery-memory; CDR, clinical dementia rating; CDR-SB, clinical dementia rating-sum of box; MTA, medial temporal atrophy.

한 양의 상관관계를 보여 좌측 내측두엽 위축이 심할수록 일차검사에서 일상생활능력이 낮았고 전체 치매임상척도가 높았다($p < 0.01$).

우측 내측두엽 위축의 경우, 일차평가에서 SNSB-기억력과 음의 상관관계를 보이고 있었으나($p < 0.01$), 기억력 이외 유의한 상관관계를 보이는 항목은 없었다. 양측 내측두엽 위축은 일차평가의 S-IADL과 유의한 양의 상관관계를 보였다($p < 0.05$) 한편, 최종 추적 검사에서 평가했던 S-IADL과 내측두엽 위축 항목은 유의한 상관관계는 없었다(Table 3).

일상생활능력 유지군과 악화군 비교

연구환자 32명 중 추적관찰 동안 S-IADL 연변화율이 1점 미만이었던 ADL유지군은 5명이었고(15.6%), 1점 이상의 변화를 보인 ADL악화군은 27명이었다(84.4%). 두 군에서 연간 S-IADL 평균 변화를 점수화했을 때 ADL유지군은 0.12 ± 0.26 점, ADL악화군은 7.21 ± 4.15 점의 변화를 보였다(Table 4).

ADL유지군에서는 환자들의 평균 연령이 75.0 ± 5.7 세, ADL악화군에서는 72.9 ± 9.3 세로 나타났다. 두 군 간 성별 차이를 비교했을 때 남성 비율이 ADL유지군에서는 20.0%이었고 ADL악화군에서는 33.3%로서, ADL악화군에서 남성 비율이 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 평균 교육 연수가 ADL유지군에서는 9.2 ± 2.0 년, ADL악화군에서는 5.9 ± 4.8 년으로, 교육기간이 짧을수록 일상생활능력이 악화될 개연성을 시사하였으나 통계적 유의성은 없었다.

일차검사 당시 SNSB-D 점수는 ADL유지군에서 129.6 ± 25.4 점, ADL악화군에서 89.1 ± 41.2 점으로, 일차검사의 SNSB-D 점수가 낮을수록 ADL의 빠른 악화를 보였다($p = 0.02$). 일차검사의 전두엽기능 평가에서 ADL유지군은 40.0 ± 8.1 점, ADL악화군은 23.6 ± 12.3 점으로 나타나 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 시공간능력 항목에서도 ADL유지군은 29.4 ± 5.2 점, ADL악화군에서 18.6 ± 12.6 점의 차이를 보여 통계적으로 유의했다($p < 0.01$) (Table 4).

MMSE 점수는 ADL유지군에서 21.6 ± 4.5 점, ADL악화군에서 18.9 ± 5.1 점으로 평가되어 일차검사의 MMSE 점수가 낮을수록 일상생

Table 4. The comparison between ADL-preserved group and ADL-aggravated group

| | ADL-preserved group (N = 5) | ADL-aggravated group (N = 27) | p value |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------|
| S-IADL difference per a year | 0.12 ± 0.26 | 7.21 ± 4.15 | < 0.01 |
| Onset (age of year) | 71.20 ± 5.31 | 70.67 ± 9.26 | 0.90 |
| Diagnosis (age of year) | 75.00 ± 5.66 | 72.93 ± 9.34 | 0.63 |
| Male (%) | 20.0 | 33.3 | 0.42 |
| Education (years) | 9.20 ± 1.92 | 5.89 ± 4.80 | 0.15 |
| K-MMSE | 21.60 ± 4.51 | 18.93 ± 5.11 | 0.28 |
| SNSB-dementia | 129.60 ± 25.39 | 89.12 ± 41.24 | < 0.01 |
| SNSB-frontal | 40.00 ± 8.09 | 23.56 ± 12.28 | < 0.01 |
| SNSB-visuospatial | 29.4 ± 5.2 | 18.6 ± 12.6 | < 0.01 |
| CDR | 0.9 ± 0.7 | 0.8 ± 0.4 | 0.95 |
| CDR-SB | 5.2 ± 4.08 | 4.8 ± 3.25 | 0.83 |
| GDS | 9.80 ± 3.70 | 11.84 ± 7.92 | 0.38 |
| NPI | 14.80 ± 16.74 | 11.78 ± 15.11 | 0.68 |
| Ischemic change | 1.80 ± 0.84 | 1.85 ± 0.99 | 0.91 |
| Right MTA | 2.05 ± 0.54 | 2.00 ± 0.60 | 0.86 |
| Left MTA | 2.05 ± 0.54 | 1.92 ± 0.57 | 0.63 |
| Both MTA | 4.10 ± 1.08 | 3.93 ± 1.10 | 0.74 |

S-IADL, Seoul instrumental activities of daily living; K-MMSE, Korean minimal mental status examination; SNSB, Seoul neuropsychological screening battery; CDR, clinical dementia rating; CDR-SB, clinical dementia rating-sum of box; GDS, geriatric depression scale; NPI, neuropsychiatric inventory; MTA, medial temporal atrophy.

활능력이 빨리 저하되는 경향성을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 우울감을 나타내는 GDS 점수는 ADL유지군이 9.8 ± 3.7 , ADL악화군이 11.8 ± 7.9 점으로 나타나, 초기 우울감이 높을수록 일상생활능력 저하가 더 빨리 나타나는 경향이 있었지만 통계적 유의성은 없었다.

고 찰

본 연구는 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자를 배제하였고 약물치료에 순응도가 높았던 환자들을 대상으로 했으며, 각 환자는 콜린에스터라제 단일약제 및 메만틴 병용약제를 복용하고 있었다. 연구환자들의 일차검사에서 K-MMSE 총점은 평균 19.3 ± 5.5 점이었고, 약 2.2년의 추적관찰 기간 동안 K-MMSE 연변화율은 평균 1.5 ± 1.2 점이었다. 이는 국내에서 보고되었던 알츠하이머병 환자의 인지기능 악화와 비교했을 때는 적었으나[15], 본 연구의 모든 참여 환자들이 약물치료를 받고 있었다는 점을 고려했을 때는 다른 외국보고와 대체적으로 일치하고 있었다. 외국 연구 보고에 따르면 콜린에스터라제를 사용하지 않은 환자군은 매년 3-4점의 MMSE 악화를 보였지만 콜린에스터라제를 사용한 환자군에서는 매년 MMSE 1.5 ± 2 점 악화를 보인다고 한다[25, 26].

전체 연구환자들을 대상으로 일차검사에서 평가했던 S-IADL은

평균 16.3점으로, 이는 노인성임상치매센터에서 발표한 다기관임상 연구 자료에서 보고했던 평균 17.6점과 유사하였다[27]. 본 연구환자들은 평균 2.2 ± 0.9 년의 추적관찰 기간 동안 전체 연구환자들은 6.1 ± 4.6 점의 S-IADL 연변화를 보였다.

정상노인의 일상생활능력에 연령과 교육수준이 영향을 미친다고 알려져 있기 때문에[28], 연령과 교육 연수 및 허혈변화를 보정한 이후 여러 임상평가항목들과 S-IADL의 상관분석을 시행하였다. 그 결과, 전체 치매임상평가척도가 나쁠수록, 즉 CDR점수와 CDR-SB가 증가할수록 일상생활능력이 저하되어 있었다. 알츠하이머병은 점진적으로 진행되는 인지기능 장애와 일상생활능력 저하를 나타내게 되므로 이는 알츠하이머병의 자연경과를 반영하는 결과로 볼 수 있다.

이상행동을 평가했던 CGA-NPI는 S-IADL과 양의 선형관계를 보이고 있어 이상행동 증상이 많을수록 일상생활능력이 낮다는 것을 알 수 있었다. 망상, 환각을 비롯한 이상행동은 알츠하이머병 환자들의 사망률을 높이고 부양자 부담을 가중시키는 주된 요소로 작용한다. 이상행동 증상이 기본 일상생활능력(basic ADL)의 악화와 관련되어 있으나 도구적 일상생활능력(IADL)과는 관련이 없었다고 보고했던 일부 연구 결과가 있었지만[29], 이번 연구결과에 따르면 NPI총점은 S-IADL과도 유의한 상관관계를 가지고 있었다.

SNSB-기억력 점수 또는 K-MMSE 점수가 높을수록 일상생활능력이 잘 보존되어 있었는데, 이는 기억력에 중요한 역할을 하는 내측두엽이 일상생활능력에 영향을 미치기 때문으로 생각된다. 좌측 내측두엽위축은 일상생활능력저하와 유의한 상관관계를 보이고 있었던 반면에 우측 내측두엽 위축은 일상생활능력 저하와 연관성이 없는 것으로 나타났는데, 이것만으로 좌측 측두엽위축이 일상생활에 더 큰 영향을 미친다고 보기는 어려우며 상세한 후속 연구가 필요한 부분으로 사료된다.

추적검사에서 S-IADL과 각 항목별 상관관계를 보았을 때 일차검사의 CDR 점수와 CDR-SB 및 NPI 총점이 높을수록, 일상생활능력 저하가 심할 가능성이 높았다. 또한 K-MMSE와 SNSB-기억력 점수가 낮을수록 심한 일상생활능력악화를 보였다. 추적검사에서 ADL저하는 일차검사에서 보였던 내측두엽 위축과 연관성을 보이지 않았는데, 이는 평균 2.2 ± 0.9 년의 추적관찰 기간 동안 내측두엽 위축 속도가 대상자마다 다르므로 일차 검사 시의 내측두엽 위축 정도가 추적관찰 시점의 내측두엽 위축을 반영하지 못하기 때문으로 보인다. 일차검사시의 SNSB-언어기능과 전두엽기능은 추적검사에서 일상생활능력 저하와 강한 음의 선형관계를 보였다. 즉 일차검사에서 언어기능과 전두엽기능이 저하되어 있을 경우 추후 일상생활능력악화속도에 영향을 미쳤음을 시사하였고 이는 일차검사에서 좌측 내측두엽 위축 정도와 일상생활능력 저하가 연관성을 보였던 것과 유사한 의미를 가지는 소견으로 보인다.

일상생활능력 저하가 질병의 경과와 연관되어 진행되므로 이를 초기에 예측할 수 있는 인자를 밝히기 위하여 분석한 바에 의하면 ADL유지군에서는 연평균 0.12 ± 0.26 점의 S-IADL변화가 있었고, ADL악화군에서는 7.21 ± 4.15 점의 S-IADL 변화가 있었다. 두 군에서 유의한 차이를 보였던 항목들은 일차검사의 SNSB-D 점수였다. 일차검사에서 SNSB-D 점수가 낮을수록, 특히 전두엽기능과 시공간능력이 저하되어 있을수록 ADL 저하가 심하였다. 일차검사에서 SNSB-D 점수가 낮았다는 것은 일차검사 시행 당시 이미 알츠하이머병 진행이 심했다는 것을 의미할 수 있었고, 질병 진행이 심할수록 ADL 저하가 점점 가속되고 있음을 시사하였다. 시공간능력과 전두엽기능저하가 일상생활능력의 악화와 밀접한 관계를 갖는 것으로 나타났으며 이는 독립적 일상생활을 하기 위해 시공간능력과 전두엽집합기능이 기억력에 비해서 더욱 필수요소이기 때문이라고 생각된다[30, 31]. 또한 통계적 유의성을 보이지는 않았으나 연령이 낮을수록, 일차검사에서 우울감이 높을수록, 교육수준이 낮을수록 일상생활능력저하가 빠르게 나타나는 경향을 보였다.

이전 연구들은 알츠하이머병 환자의 뇌위축이나 해마를 포함한 내측두엽 위축속도가 정상군에 비하여 더 빠르게 진행하며, 영상검사에서 이러한 변화가 인지기능검사 결과와 밀접한 관련이 있다고 보고하였다[9, 14, 22]. 본 연구에서는 뇌자기공명영상을 일차검사에서 한 번 시행했으므로 내측두엽 위축 속도를 측정할 수 없었으므로 내측두엽 위축 속도가 인지기능검사 변화 또는 일상생활능력 변화와 어떠한 연관성이 있는지 파악하기 어려웠다. 국내 치매환자에서 뇌자기공명영상을 반복하여 시행하는 것이 보호자들의 경제적 부담 등을 고려하였을 때 쉽지 않아 일차검사 시점에 시행했던 뇌자기공명영상검사에서 관찰되는 내측두엽 위축으로 향후 ADL 저하 속도를 예측할 수 있을지 여부를 확인하고자 하였다. 그 결과, 뇌자기공명영상에서 관찰되는 내측두엽위축은 일차검사의 기억력 및 일상생활능력과 연관성이 있었지만 추적검사에서 ADL과는 연관성이 없는 것으로 조사되었다.

본 연구의 제한점은 추적관찰 대상 수가 적은 후향적 조사였고, 추적관찰기간이 비교적 짧았으며, 추적관찰 시 뇌자기공명영상이 시행되지 못하였고, 각기 다른 치매치료약물의 효과를 배제하지 못하였으며 아포지단백유전자검사를 시행하지 못하였다는 것이다. 향후 일상생활능력의 악화의 예측인자의 규명[33]을 위해서 추적영상검사를 통한 뇌위축속도측정 및 아포지단백유전자검사 등을 포함한 광범위한 전향적 조사가 필요하다.

참고문헌

1. Mendez MF, Cummings JL. *Dementia: a clinical approach*. 3rd ed. Phil-

- adelphia, Penn.: Butterworth-Heinemann, 2003.
2. Querfurth HW, LaFerla FM. *Alzheimer's disease*. *N Engl J Med* 2010; 362: 329-44.
 3. Van Hoesen GW, Hyman BT. *Hippocampal formation: anatomy and the patterns of pathology in Alzheimer's disease*. *Prog Brain Res* 1990; 83: 445-57.
 4. Lee YW, Cho IS, Kim HS. *Comparison in care burden, fatigue, and life contentment of caregivers by gender relationship with demented elders*. *Korean J Women Health Nurs* 2009; 15: 196-204.
 5. Park KW, Kim SY, Kim EG, Kim JW, Kim TY, Sung SM, et al. *Factors affecting depression and life satisfaction in family caregivers of patients with dementia*. *JKorean Neurol Assoc* 2005; 23: 776-83.
 6. Kim TY, Kim SY, Kim JW, Kim EG, Park KW, Sung SM, et al. *The difference of caregiver burden in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia*. *J Korean Neurol Assoc* 2005; 23: 463-70.
 7. Hirano A, Suzuki Y, Kuzuya M, Onishi J, Hasegawa J, Ban N, Umegaki H. *Association between the caregiver's burden and physical activity in community-dwelling caregivers of dementia patients*. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52: 295-8.
 8. Atchison TB, Massman PJ, Doody RS. *Baseline cognitive function predicts rate of decline in basic-care abilities of individuals with dementia of the Alzheimer's type*. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22: 99-107.
 9. Wang PN, Liu HC, Lirng JE, Lin KN, Wu ZA. *Accelerated hippocampal atrophy rates in stable and progressive amnesic mild cognitive impairment*. *Psychiatry Res* 2009; 171: 221-31.
 10. Rusinek H, Endo Y, De Santi S, Frid D, Tsui WH, Segal S, et al. *Atrophy rate in medial temporal lobe during progression of Alzheimer disease*. *Neurology* 2004; 63: 2354-9.
 11. Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles J. *Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 491-7.
 12. Dickerson BC, Salat DH, Bates JE, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, et al. *Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment*. *Ann Neurol* 2004; 56: 27-35.
 13. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. *Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD*. *Neurology* 2000; 55: 484-9.
 14. Wang PN, Lirng JE, Lin KN, Chang FC, Liu HC. *Prediction of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a prospective study in Taiwan*. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1797-806.
 15. Suh GH, Ju YS, Yeon BK, Shah A. *A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 817-24.
 16. Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC. *Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort*. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6: 347-61.
 17. Marcos A, Gil P, Barabash A, Rodriguez R, Encinas M, Fernandez C, et al. *Neuropsychological markers of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease*. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2006; 21: 189-96.
 18. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. *Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment*. *Neurology* 1999; 52: 1397-403.
 19. 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: 609-15.
 20. 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: 189-99.
 21. Ahn HJ, Chin J, Park A, Lee BH, Suh MK, Seo SW, et al. *Seoul Neuropsychological Screening Battery-dementia version (SNSB-D): a useful tool for assessing and monitoring cognitive impairments in dementia patients*. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1071-6.
 22. Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, et al. *Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD*. *Neurology* 2004; 62: 591-600.
 23. Kim GH, Kwon HJ, Go SA, Kim JE, Park KD, Choi KG, et al. *T1-Axial medial temporal atrophy visual rating: a comparable study with Scheltens' T1-coronal visual rating*. *Dementia and Neurocognitive disorders* 2009; 8: 37-44.
 24. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. *MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging*. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 351-6.
 25. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, Gardette V, Coley N, Cantet C, et al. *Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antidementia drugs*. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 579-92.
 26. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Emir B, Mastey V, et al. *Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden*. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 737-44.
 27. Park HK, Na DL, Han SH, Kim JY, Cheong HK, Kim SY, et al. *Clinical characteristics of a nationwide hospital-based registry of mild-to-moderate Alzheimer's disease patients in Korea: a CREDOS (Clinical Research*

- Center for Dementia of South Korea) study. J Korean Med Sci 2011; 26: 1219-26.*
28. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. *Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA 1994; 271: 1004-10.*
29. Monaci L, Morris RG. *Neuropsychological screening performance and the association with activities of daily living and instrumental activities of daily living in dementia: baseline and 18- to 24-month follow-up. Int J Geriatr Psychiatry 2012; 27: 197-204.*
30. Razani J, Casas R, Wong JT, Lu P, Alessi C, Josephson K. *Relationship between executive functioning and activities of daily living in patients with relatively mild dementia. Appl Neuropsychol 2007; 14: 208-14.*
31. Yang YS, Yang HD, Hong YJ, Kim JE, Park MH, Na HR, et al. *Activities of daily living and dementia. Dementia and Neurocognitive disorders 2012; 11: 29-37.*
32. Devanand DP, Liu X, Tabert MH, Pradhaban G, Cuasay K, Bell K, et al. *Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 2008; 64: 871-9.*