

초기 알츠하이머병 환자의 호모시스테인 수준과 기억력의 관계

박종식* · 송인욱* · 정성우*
강연욱† · 양영순‡

가톨릭대학교 인천성모병원 신경과*,
한림대학교 심리학과 · 한림대학교성심병원
신경과†, 보훈공단 중앙보훈병원 신경과‡

Received: May 23, 2014
Revision received: May 30, 2014
Accepted: May 30, 2014

Address for correspondence

Sung-Woo Chung, M.D.
Department of Neurology, Incheon St. Mary's
Hospital, The Catholic University College of
Medicine, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu,
Incheon 403-720, Korea
Tel: +82-32-280-5010,
Fax: +82-32-280-5244
E-mail: cnsprns@catholic.ac.kr

Yeonwook Kang, Ph.D.
Department of Psychology, Hallym University,
1 Hallymdaehak-gil, Chuncheon 200-702, Korea
Tel: +82-31-248-1724
Fax: +82-33-256-3424
E-mail: ykang@hallym.ac.kr

The Relationships between Homocysteine Levels and Memory in Early Alzheimer's Disease Patients

Jong-Sik Park, M.A. *, In-Uk Song, M.D. *, Sung-Woo Chung, M.D. *, Yeonwook Kang, Ph.D. †,
YoungSoon Yang, M.D. ‡

Department of Neurology*, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Incheon; Department of
Psychology†, Hallym University, Department of Neurology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang;
Department of Neurology‡, Veterans Hospital, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

Background: Alzheimer's disease (AD) is a representative neurodegenerative disorder associated with memory disturbance. Recent research has shown that risk factors for cerebrovascular disorders are also causes of dementia. Of these risk factors, hyperhomocysteinemia is well known to be positively correlated with all types of dementias including AD. But it is not clear if there is a difference in the concentration of homocysteine according to subtypes of memory impairment of AD. We performed this study to explore the relationship between homocysteine and memory. **Methods:** A total of 54 patients (male: 15 patients) to the dementia clinic at our hospital were recruited for this study. All subjects underwent neuropsychological tests including detailed memory function tests and brain magnetic resonance images. The plasma homocysteine level was measured routinely in all patients. **Results:** Verbal and visual memories in AD were significantly associated with the concentration of plasma homocysteine. The plasma homocysteine level was significantly correlated with delayed recalls of verbal and visual memories and recognition of visual memory. However, there was no relationship between plasma homocysteine and working memory. **Conclusions:** This study showed that plasma homocysteine level was related to the consolidation and retrieval stage of memory in AD. Therefore, we cautiously assumed that control of plasma homocysteine level could contribute to management for the prevention of cognitive impairment.

Key Words: Alzheimer's disease, Memory, Homocysteine

서 론

노인인구가 급속하게 증가함에 따라 치매에 대한 사회적 관심이 증가하고 있다. 특히 노인들의 기억력 저하와 가장 밀접하게 관련된 질병은 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)으로 서양뿐만 아니라 동양에서도 치매를 일으키는 가장 중요한 원인 질환으로 알려져 있다[1]. AD의 발병에는 나이뿐만 아니라 교육경험, 생활습관, 아밀로이드 베타 단백질과 같은 생물학적 요인, 정신과적 문제 등 다양한 요인들이 영향을 미치는 것으로 알려져 왔다[2, 3]. 최근 연구들에 의하면 고혈압, 동맥경화증, 심방 세동, 당뇨, 비만, 뇌졸중과 같은 혈관성 질환들이 알츠하이머병의 발생에 위험인자로서 알려져 있

다[4]. 더욱이 호모시스테인은 메티오닌의 대사물질로 혈관벽에 산화성 손상을 일으키고 혈관벽의 증식을 일으켜 혈전생성이 촉진되는 상태를 일으킬 수 있어 여러 혈관성 질환의 발생과의 연관성도 밝혀져 있다[5, 6]. 특히 혈중 호모시스테인 농도는 건강한 정상 노인보다 인지기능의 저하가 있는 노인에게 더 높은 것으로 여러 연구에서 밝혀졌고 이는 알츠하이머병과 다른 종류의 치매에서도 비슷한 결과를 보였다[7]. 따라서 최근에 AD를 포함하는 퇴행성 질환에서 혈중 호모시스테인 농도 수준과 인지 저하와의 관계를 알아보는 연구들이 많이 수행되고 있다. 본 연구도 이 같은 맥락에서 AD 환자의 호모시스테인 농도 수준과 기억력의 관계를 보다 자세히 탐색하기 위해서 수행되었다.

이를 위해서 본 연구에서는 작업기억과 언어적 일화기억 및 시각적 일화기억을 평가하는 기억 검사들을 AD환자들에게 실시하여 다양한 기억력들과 혈중 호모시스테인 농도 수준과의 관계를 살펴 보고 혈중 호모시스테인이 기억을 구성하는 단계 중에서 정보등록(부호화), 저장, 인출의 어느 단계에 관여하는지 알아보려고 하였다.

방 법

본 연구는 2011년 8월 5일부터 2012년 5월 23일까지 본원 신경과 치매 클리닉을 내원한 AD 환자 54명(남자: 15명, 여자: 39명)을 대상으로 하였다. 알츠하이머병은 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)의[8] 추정 알츠하이머병(probable Alzheimer's disease) 진단기준을 만족하고 Hachinski 허혈성 척도 점수가 3점 이하인 경우로 정의하였다. 또한 모든 환자들에게 뇌자기공명사진을 시행하여 뇌혈관질환과 같은 뇌의 기질적 병변을 평가하여 인지장애에 영향을 줄 수 있는 뇌병변을 지닌 환자들을 배제하였고 혈액검사를 통해 인지장애에 영향을 줄 수 있는 갑상선기능이상증, 고혈당증, 저혈당증, 간 또는 신장 기능장애와 같은 대사장애를 가진 환자들은 제외하였다.

전반적인 인지기능 수준을 평가하기 위하여 한국형 간이 정신상태검사(Korean Mini-mental state examination; K-MMSE) [9]를 실시하였고, 임상적 치매 척도(Clinical Dementia Rating, CDR)로 치매수준을 평정하였다[10]. 작업기억을 평가하기 위해서 거꾸로 숫자 따라 외우기(Digit Span Test: Backward)를 실시하였고 언어적 일화기억

을 평가하기 위해서 Seoul Verbal Learning Test (SVLT)를 실시하였으며 시각적 일화기억을 평가하기 위해서 Rey Complex Figure Test (RCFT)를 실시하였다.

모든 환자들에서 혈중 호모시스테인 농도를 측정하였는데, 12시간 이상 공복 후 아침에 환자의 상박에서 정맥 채혈을 하였다. 전혈은 citrate salts가 포함된 vacutainer tube에 담아 얼음으로 냉각 후 즉시 3,000 rpm으로 10분 동안 원심분리하여 혈장을 -70°C 로 냉동 보관하였다. 혈중 호모시스테인 농도는 혈장에서 IMx kit (Abbott Laboratories)를 사용하여 형광편광면역검사법(fluorescence polarization immunoassay, FPIA)으로 측정하였다.

모든 통계 처리는 SPSS 21.0을 사용하여 분석하였다. 작업기억, 언어적 일화기억 및 시각적 일화기억과 혈중 호모시스테인 농도 수준과의 관계를 알아보기 위해서 상관분석을 실시하였다. 또한 일원회귀분석을 통하여 호모시스테인 농도 수준이 기억의 정보 등록, 저장 및 인출의 어느 단계와 더 깊은 관련이 있는지를 알아보았다.

결 과

총 54명 AD 환자 전체의 평균 나이는 75.81 ± 5.14 세였고 교육연수는 5.8 ± 5.02 년이었다. 평균 K-MMSE의 평균은 18.44 ± 5.39 였고 CDR global score (CDR-GS)와 sum of boxes (CDR-SB)의 평균은 각각 0.75 ± 0.25 와 4.86 ± 2.03 로 초기 치매에 해당하였으며 혈중 호모시스테인 농도 수준의 평균은 12.97 ± 4.69 mg/dl였다(Table 1).

분석 결과 호모시스테인 농도 수준과 언어적 기억력 및 시각적 기억력 지표들 간에서는 유의한 상관이 발견되었으나 혈중 호모시

Table 1. Demographic data of subjects

	Age (yr)	Sex (M/F)	Education (yr)	K-MMSE	CDR-GS	CDR-SB	Homocysteine
AD (n = 54)	75.81 (5.14)	15/39	5.80 (5.02)	18.44 (5.39)	0.75 (0.25)	4.86 (2.03)	12.97 (2.03)

K-MMSE, Korean-mini mental state examination; SB, sum of boxes.

Table 2. Correlation coefficients between plasma homocysteine level and memory performance in Alzheimer's disease patients

	Verbal memory			Visual memory			Working memory
	IR	DR	REC	IR	DR	REC	
Homocysteine level	-0.15	-0.28*	-0.13	-0.15	-0.32*	-0.28*	0.18

* $p < 0.05$.

IR, immediate recall; DR, delay recall; REC, recognition.

Table 3. Regression analysis result of plasma homocysteine level and memory performance in Alzheimer's disease patients

	Verbal memory			Visual memory			Working memory
	IR	DR	REC	IR	DR	REC	
β	-0.15	-0.28	-0.13	-0.15	-0.32	-0.28	0.01
R^2 (%)	0.40	6.20*	0.00	0.30	8.60*	6.40*	-1.90

* $p < 0.05$.

IR, immediate recall; DR, delay recall; REC, recognition.

스테인 농도 수준과 작업기억 지표 간에서는 유의한 상관이 발견되지 않았다. 혈중 호모시스테인 농도 수준은 언어적 기억력 검사의 지연회상점수와는 부적 상관을 보였으나($r = -0.28, p < 0.05$) 즉각회상점수나 재인점수와는 상관을 나타내지 않았다. 그러나 시각적 기억력 검사에 있어서는 혈중 호모시스테인 농도 수준과 지연회상점수($r = -0.32, p < 0.05$) 및 재인변별력($r = -0.28, p < 0.05$)과의 부적 상관이 관찰되었고 즉각회상은 호모시스테인 수준과 관련이 없는 것으로 나타났다(Table 2). 상관분석 결과에서와 마찬가지로 회귀분석 결과에서도 혈중 호모시스테인 농도 수준은 언어적 기억력 검사의 지연회상(6.20%)과 시각적 기억력 검사의 지연회상(8.60%) 및 재인수행(6.40%)에 유의한 영향을 미치는 것으로 확인되었다(Table 3).

고 찰

혈중 호모시스테인의 증가는 뇌경색, 알츠하이머병, 우울증, 간질 등 광범위한 신경계 질환들과 연관이 되어 있는 것으로 보고되고 있으며, 이는 신경계가 다른 기관보다 호모시스테인의 흥분성 신경 독성에 민감하기 때문으로 생각되고 있다[11]. 특히, 혈중 호모시스테인 농도의 증가가 알츠하이머병에 미치는 영향으로는 호모시스테인으로 인한 산화적 손상(oxidative stress)[12], 탈메틸화(demethylation) [13], 아밀로이드베타(A β)의 상승[14], 타우단백의 인산화[15] 등 여러 가지 가설이 설립되어 있으나[16] 아직까지 명확하게 확립되어 있지는 않은 실정이다. 더욱이 알츠하이머병에 있어서는 염증 반응이 중요한 기전으로 작용함이 알려져 있으며[17] 고호모시스테인 혈증이 혈관내피세포의 기능부전 및 만성염증 반응을 일으키는 것으로 알려져 있어[18] 아마도 고호모시스테인혈증으로 인한 염증반응이 알츠하이머병과 혈관치매에 비슷한 정도의 영향을 주었을 가능성을 고려해볼 수 있겠다[17].

알츠하이머병과 혈관성 치매는 손상된 기억의 요소에 있어 차이가 있는 것으로 알려져 왔다. 알츠하이머병 환자들의 경우에는 정보의 등록과 인출에 문제가 있기보다는 정보의 저장에 어려움을 보이는 반면 혈관성 치매 환자들의 경우에는 정보의 저장보다는 인출 단계에서 어려움이 있는 것으로 알려져 있다[19]. 본 연구의 결과에서는 AD환자에 있어서 혈중 호모시스테인 농도 수준이 언어적 일화기억력과 시각적 일화기억력에 있어 저장 단계와 관련이 있고 시각적 일화기억에 있어서는 인출단계에도 영향을 미친다는 사실이 시사되었다. 이처럼 호모시스테인 농도가 정보의 저장과 인출단계에 모두 영향을 미칠 수 있다면 호모시스테인 농도는 알츠하이머병 환자뿐만 아니라 혈관성 치매환자들의 기억력 저하에도 영향을 미칠 것으로 사료된다.

특히, 호모시스테인 농도 수준이 높은 알츠하이머병 환자들이 병이 진행됨에 따라 인지저하 속도가 더 가속화된다는 연구 결과를

고려할 때 초기 알츠하이머병 환자들의 호모시스테인 농도를 적절한 수준으로 유지하는 것이 치매의 진행 속도를 조금이나마 늦출 수 있는 중요한 한 가지 방법이 될 수 있을 것으로 조심스럽게 추정할 수 있겠다[20]. 더 나아가 치매예방을 위해서 내원하는 정상노인과 알츠하이머병의 전단계로 알려져 있는 경도인지장애 환자들의 경우에도 호모시스테인 농도를 필수적으로 측정하고 정상수준으로 잘 유지하도록 노력한다면 치매 예방의 가능성이 있으므로 이에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 더욱이 본 연구의 결과를 일반화하기 위해서는 혈관성 치매 환자뿐만 아니라 정상인과 경도인지장애 환자들을 대상으로 호모시스테인 농도 수준과 기억력의 관계를 확인하는 후속 연구들의 시행이 필요할 것으로 보인다.

참고문헌

- Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 425-8.
- Oulhaj A, Refsum H, Beaumont H, Williams J, King E, Jacoby R, et al. Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 82-90.
- Seshadri S. Elevated plasma homocysteine levels: Risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 393-8.
- Honig LS, Tang MX, Albert S, Costa R, Luchsinger J, Manly J, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1707-12.
- Lehmann M, Gottfries CG, Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: Homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 12-20.
- Loscalzo J. Homocysteine and dementias. *N Engl J Med* 2002; 346: 466-8.
- Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 114-22.
- 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: 939-44.
- 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: 300-8.
- Choi SH, Lee BH, Hahn DS, Jeong JH, Yoon SJ. Estimating the validity of the Korean version of Expanded Clinical Dementia Rating (CDR)

- scale. *J Korean Neurol Assoc* 2001; 19: 585-91.
11. Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G, Zangaglia R, Pacchetti C, Blandini F. Homocysteine and Parkinson's disease: a dangerous liaison? *J Neurol Sci* 2007; 257: 31-7.
 12. Ho PI, Collins SC, Dhitavat S, Ortiz D, Ashline D, Rogers E, et al. Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. *J Neurochem* 2001; 78: 249-53.
 13. Fuso A, Nicolia V, Cavallaro RA, Ricceri L, D'Anselmi F, Coluccia P, et al. B-vitamin deprivation induces hyperhomocysteinemia and brain s-adenosylhomocysteine, depletes brain s-adenosylmethionine, and enhances ps1 and bace expression and amyloid-beta deposition in mice. *Mol Cell Neurosci* 2008; 37: 731-46.
 14. Pacheco-Quinto J, Rodriguez de Turco EB, DeRosa S, Howard A, Cruz-Sanchez F, Sambamurti K, et al. Hyperhomocysteinemic Alzheimer's mouse model of amyloidosis shows increased brain amyloid beta peptide levels. *Neurobiol Dis* 2006; 22: 651-6.
 15. Sontag E, Nunbhakdi-Craig V, Sontag JM, Diaz-Arrastia R, Ogris E, Dayal S, et al. Protein phosphatase 2a methyltransferase links homocysteine metabolism with tau and amyloid precursor protein regulation. *J Neurosci* 2007; 27: 2751-9.
 16. Zhuo JM, Wang H, Pratico D. Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 562-71.
 17. Blasko I, Grubeck-Loebenstein B. Role of the immune system in the pathogenesis, prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20: 101-13.
 18. Karabag T, Kaya A, Temizhan A, Koc F, Yavuz S, Cam S. The influence of homocysteine levels on endothelial function and their relation with microvascular complications in T2DM patients without macrovascular disease. *Acta Diabetol* 2007; 44: 69-75.
 19. Han SK, Kang Y, Lee JH, Ryu KH, Oh KJ. Neuropsychological differentiation between mild Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Korean J of Clinical Psychology* 2006; 25: 987-1010.
 20. Abderrahim O, Helga R, Helen B, Jonathan W, Elizabeth K, Robin J, David S. Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Geriatric Psychiatry* 2010; 25: 82-90.