

알츠하이머 치매노인의 Apolipoprotein E 유전형에 따른 우울과 기억력의 상관관계

김광재¹, 노동희¹, 한승협², 차윤준¹, 감경윤^{3*}

¹근로복지공단 창원병원, ²마산대학교 작업치료과, ³인제대학교 보건의료융합대학 작업치료학과

Correlation between Depression and Memory According to Apolipoprotein E Genotype in Elderly with Alzheimer's Dementia

Kwang-Jae Kim¹, Dong-hee Noh¹, Seung-Hyup Han², Yun-Jun Cha¹,
Kyung-Yoon Kam^{3*}

¹Workers' Compensation and Welfare Service Changwon Hospital

²Dept. of Occupational Therapy, Masan University

³Dept. of Occupational Therapy, College of Healthcare Medical Science and Engineering, Inje University

요약 본 연구는 알츠하이머 치매노인을 대상으로 Apolipoprotein E (ApoE) ε4의 유무와 치매수준에 따른 우울과 기억력의 상관관계를 분석하고자 하였다. 임상치매척도(clinical dementia rating: CDR)가 0.5점에서 2점 사이인 65세 이상 노인 50명을 대상으로 임상치매척도, 노인용 서울언어학습검사, 레이 복합도형검사, 축약형 노인우울검사를 실시하였고 ApoE 유전형은 구강상피세포를 채취하여 실시한 유전자 검사를 통해 확인하였다. 자료분석은 맨 휘트니 U 검정, 상관관계 분석을 실시하였다. ApoE ε4가 없는 경우에 CDR 1점과 2점에서 우울과 언어적 즉시회상 기억력이 유의한 음의 상관관계가 있었고($p < .05$), ApoE ε4를 보유한 경우에는 CDR 1점에서 우울과 언어적 즉시회상, 언어적 지연회상 기억력에서 유의한 음의 상관관계가 있었다($p < .05$). 우울과 언어적 즉시회상 기억력은 유의한 상관관계가 있었고 ApoE ε4를 보유한 경우에는 우울과 언어적 지연회상 기억력에도 유의한 상관관계가 있었다. 따라서 알츠하이머 치매의 예방 및 증재로 시각적인 훈련보다 언어적 기억력훈련이 유용할 것이며 우울치료가 상호보완적으로 도움을 줄 수 있을 것으로 기대한다.

Abstract This study was undertaken to analyze the correlation between depression and memory, by considering the occurrence of ApoE ε4 and clinical dementia rating in the elderly with Alzheimer's dementia. This study included 50 participants over 65 years of age, evaluated with CDR 0.5 to 2. We performed CDR, SVLT-E, RCFT, SGDS-K, and ApoE genotyping. Spearman's correlation analysis was used for determining the correlation between depression and memory. The results indicate a significant negative correlation between depression and immediate recall verbal memory in the CDR 1 and 2 without ApoE ε4 carrier group ($p < 0.05$). Furthermore, a significant negative correlation was also determined between depression and delayed recall verbal memory in the CDR 1 of the same group. Ed. Notes: The previous sentence already shows this correlation. I suggest this should be deleted from this statement. However, no significant correlation was observed between depression and visual memory. This study found a significant correlation between depression and immediate recall verbal memory. Also, the presence of ApoE ε4 indicates a significant correlation between depression and delayed verbal recall memory. Taken together, our results indicate that verbal memory training rather than visual memory training can be more effective in early AD. Also, the treatment of depression will provide a complementary effect.

Keywords : Apolipoprotein E, Alzheimer's Disease, Depression, Elderly with Dementia, Verbal Memory, Visual Memory

*Corresponding Author : Kyung-Yoon Kam(Inje Univ.)

email: kamlapa@inje.ac.kr

Received September 11, 2019

Revised October 10, 2019

Accepted January 3, 2020

Published January 31, 2020

1. 서론

국제알츠하이머협회(Alzheimer's disease international)에서는 2050년에는 치매환자가 전세계적으로 1억5천2백만명에 이를 것이라 보고하였으며[1], 세계보건기구(WHO)는 각국 정부와 정책 입안자들에게 치매를 우선적인 세계 공공 보건 문제로 고려할 것을 권고하고 있다[2].

국내의 2016년 전국치매역학조사 결과 65세 이상 노인의 치매 유병률은 10.2% 이었고 2025년에 108만명, 2050년에 300만명을 넘을 것으로 추정된다[3].

치매는 기억력장애부터 시작하여 다양한 인지장애, 신체기능 저하, 사회적, 직업적 기능의 손상을 초래하여 일상생활에 어려움을 보이는 질환이다[4]. 그 중 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 치매의 가장 흔한 유형으로 대뇌의 혈관질환과 함께 유발되는 것을 포함하면 약 70% 정도를 차지한다[5].

치매의 원인으로 아밀로이드 베타 ($A\beta$)의 축적, $A\beta$ oligomer의 독성, 지질의 carrier인 아포지단백(apolipoprotein E; ApoE)의 $\epsilon 4$ 대립유전자가 유발 비율을 높인다고 보고되었는데, 특히 ApoE $\epsilon 4$ 는 뇌 속 아밀로이드 베타의 침착과 관련하여 뇌 세포에 유해한 영향을 미쳐 강력한 유전적 위험요인으로 제시되었다[6,7]. 한국인을 대상으로 한 연구에서 ApoE $\epsilon 4$ 를 가진 대상이 정상인군에서는 11%인데 비해 알츠하이머 치매군에서는 33%로 높게 나타났다[8].

우울증은 치매발생의 증가와 더불어 노년기에 가장 흔하게 나타날 수 있는 정신과적 질환이다. 우울은 인지장애 초기에 유발될 수 있는데, 우울증이 동반 될 때 빠르게 인지기능이 저하되어 알츠하이머 치매에 대한 위험이 증가하였다[9,10]. 이처럼 우울증은 알츠하이머의 전구 증상 또는 증상을 앞당긴다는 의견[11,12], 공통의 위험 인자를 가지고 있다는 의견[13], 글루코코르티코이드 캐스케이드(glucocorticoid cascade)를 통해 해마에 손상을 유발하여 알츠하이머 치매에 영향을 준다는 의견[14] 등 우울이 알츠하이머 치매에 어떻게 영향을 미치는 지에 대해서는 논란이 있으나 상관관계가 있다는 근거는 계속 축적되고 있다[15-18].

또한 우울증 노인에게서 언어적, 시각적 기억력의 감소와 관련이 있는 해마부피의 감소가 보고되었는데[19], 해마의 위축이 알츠하이머 치매 초기부터 나타나기 때문에[5], 치매환자에서 우울과 기억력과는 상관성이 있을 것으로 여겨진다.

한 선행연구에서 치매진단을 받지 않은 우울증상이 있는 노인들을 대상으로 2.4년 이상 추적조사한 결과

ApoE $\epsilon 4$ 를 가진 경우 치매로 진행될 위험이 높아짐을 보고하였다[20]. 그러나 치매환자에서 우울과 치매에 의해 주로 영향을 받는 기억력과의 상관성에 대한 연구는 부족하였다.

따라서 본 연구는 알츠하이머 치매가 진행될수록 ApoE $\epsilon 4$ 유무에 따른 기억력 및 우울의 차이와 이 둘 간의 상관관계를 확인하여 알츠하이머 치매 증세의 기초 자료를 제공하고자 한다.

2. 연구방법

2.1 연구대상

본 연구는 2015년 8월부터 2016년 1월까지 B시와 C시에 소재한 병원의 입원 및 외래 환자를 포함하여 총 54명을 대상으로 실시하였다. 대상자 선정 기준은 첫째, 65세 이상 노인, 둘째, 임상치매척도(clinical dementia rating; CDR) 점수 0.5, 1, 2에 속하는 자, 셋째, 본 연구의 참여에 동의한 환자를 대상으로 하였다.

제의 기준으로는 혈관성 또는 외상성 뇌손상의 과거력이 있거나 의사소통이 불가능한 자, 신체장애, 호흡기계 질환자, 우울증 개선을 목적으로 한 약물 치료를 받고 있는 자로 하였다.

연구를 수행하기에 앞서 인제대학교 생명윤리위원회(institutional research review committee Inje University)로부터 연구윤리승인을 받았으며(2-1041024-AB-N-01 - 20150415-HR-210), 승인받은 연구대상자 설명문과 동의서를 사용하였다. 연구대상자의 보호자는 직접간병을 하거나 주 1회 이상 방문을 하기 때문에 연구를 수행하기 전 모든 대상자 및 보호자들을 직접 만나 연구에 대한 충분한 설명을 전하고 이와 함께 자발적 참여의사를 물어 연구동의를 구하였고, 본 연구자와 함께 연구동의서를 작성하였다.

연구대상자의 평가는 작업치료과 전공교수 1인과 임상 경력 5년 이상 작업치료사 1인이 실시하였고 평가 진행과정에서 평가자체를 이해하지 못한 1인과 과도하게 흥분 또는 거부한 1인, 대상자 또는 보호자가 중도포기를 요구한 1인 그리고 치매라는 질병 특성상 환자와의 의사소통이 어려울 때 3일 후 재평가를 실시하였지만 재평가도 불가능했던 1인 총 4명을 대상자에서 제외하여 최종적으로 50명이 참여하였다. 대상자들에 대한 성별, 연령은 다음과 같다[Table 1].

Table 1. General characteristics

Variable		n(%)
Gender	male	11 (22.0)
	female	39 (78.0)
Age	60s	5 (10.0)
	70s	22 (44.0)
	over 80s	23 (46.0)

2.2 연구 설계

본 연구는 ApoE 유전자형에 따라 나타나는 우울과 기억력의 상관관계를 분석하는 단면 실험연구이다. 대상자 50명에게 임상치매척도(clinical dementia rating; CDR), 노인용 서울언어학습검사(Seoul verbal learning test-elderly's version; SVLT-E), 레이 복합도형검사(Rey-Osterrieth complex figure test; RCFT), 축약형 노인우울검사(short form of geriatric depression scale-Korean version; SGDS-K)를 실시하여 평가 정보를 수집하였다.

유전자 검사는 멸균된 면봉으로 양쪽 뺨에서 구강상피세포를 채취하여 15ml 튜브에 넣어 냉동보관 후 채취된 구강상피세포에서 DNA를 추출하여 중합효소 연쇄반응법(polymerase chain reaction; PCR)을 통해 DNA의 양을 증폭시키고 전기영동(electrophoresis)을 실시하여 유전정보를 확인하였다. 정보수집 완료 후 최종적으로 분석하였다.

2.3 연구도구

2.3.1 임상치매척도(clinical dementia rating; CDR)

치매 환자의 인지 및 사회적인 기능 정도를 전반적으로 평가하는 척도이다. 기억력, 지남력, 판단력과 문제해결 능력, 사회활동, 집안생활과 취미, 위생 및 몸치장의 6개의 영역을 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5의 7점 척도로 평가한다. 평가 과정에 있어 인지적 장애로 인한 기능의 저하만을 평가하여야 한다[21].

2.3.2 노인용 서울언어학습검사(Seoul verbal learning test-elderly's version; SVLT-E)

언어적 학습과 기억 능력을 평가하는 검사평가 도구로 꽃, 문구, 주방기구의 3가지 범주에 속한 12개의 단어를 2초에 하나씩 불러주고 기억하도록 지시하여 즉시회상을 실시한다. 그 후 즉시회상을 2회 추가 시행하고 20분이

경과되면 지연회상을 실시한다[22]. 맞춘 개수를 점수로 환산하며, 즉시회상은 1~3차 시행 점수의 합(0~36점), 지연회상은 정답 개수(0~12점)이다.

2.3.3 레이 복합도형검사(Rey-Osterrieth complex figure test; RCFT)

신경심리학적 시각 기억검사로 시지각, 공간적 구성능력, 시각적 기억 및 시각적 조직화 전략을 포함한 집행기능 등 다양한 인지기능을 평가는 도구이다. 모사(copy)는 시공간 지각 및 구성 능력을 평가하기 위한 자료로 사용되고, 즉시회상, 지연회상의 결과는 시각적 기억력의 지표로 사용된다[23].

복잡한 그림을 따라 그리는 모사단계가 끝난 직후 즉시회상을 실시한다. 피검자들이 너무 어렵다고 불평하거나 포기하는 태도를 보이므로, 검사자는 충분히 피검자를 격려하며 검사를 시행하고 20분경과 후 지연회상을 동일한 방법으로 실시한다.

점수는 기록 용지와는 별도로 제공된 채점 용지에 제시된 18가지 요소 각각에 대하여 0, 0.5, 1, 2점으로 채점한다. 모양과 위치를 정확하게 그린 경우 2점, 모양이나 위치 중 한 가지가 정확한 경우 1점, 모양과 위치가 모두 부정확하지만 피검자가 무엇을 그리려 했는지 검사자가 알아볼 수 있는 경우 0.5점, 모양과 위치가 모두 부정확하고 무엇을 그린 것인지 알아볼 수 없는 경우와 그 요소를 그리지 않은 경우 0점에 해당 한다.

즉시회상과 지연회상의 점수는 18가지 요소에 대하여 채점한 점수의 전체 합(총 36점)이다.

2.3.4 축약형 노인우울검사(short form of geriatric depression scale-Korean version; SGDS-K)

Yesavage 등 [24]에 의해 개발된 자기 보고형 우울척도 GDS를 Yesavage와 Sheikh [25]의 GDS: short form으로 개정하였고, 이 도구를 Ki [26]가 한국어판으로 번역하여 표준화 한 도구로 총 15문항으로 구성에 '예', '아니오'의 양분척도를 사용하고, 점수가 높을수록 우울정도가 심한 것을 의미한다(0~15점).

원래는 피검자가 문항을 읽으며 스스로 답하도록 되어 있으나, 검사 시간을 절약하고 문항 내용을 피검자가 잘 이해하고 있는지 확인하기 위해서 검사자가 문항을 읽으면서 질문하면 피검자가 구두로 대답하는 방법을 사용하였다. Ki [26]의 연구에서 내적일관성 값인 Cronbach α 계수는 0.88이었다.

2.3.5 Apolipoprotein E 유전자형 검사

환자의 임상정보를 알지 못하는 상태에서 유전자형 검사를 위해 멸균 처리된 면봉을 이용하여 환자의 구강상피세포를 채취하였다. 면봉 머리만 1.5ml 마이크로 원심분리기 튜브에 담아 4℃에서 보관 후 페놀-클로로포름 추출법을 이용하여 DNA를 추출하였다[27,28]. 환자의 구강상피세포를 통해 얻어진 소량의 DNA를 증폭시키기 위해 BioCore사의 ApoE PCR kit를 사용하여 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction; PCR)을 실시하였다. PCR 조건은 95℃에서 15분간 초기 변성 후, 95℃에서 30초간 변성기(denaturation), 65℃에서 30초간 결합기(annealing), 72℃에서 1분간 신장반응(extension)을 한 주기로 하여 총 35 주기를 시행하고 마지막으로 72℃에서 10분간 최종 신장반응(final extension)을 시행하였다.

증폭된 PCR 산물은 브롬화 에티듐(ethidium bromide)이 포함된 3% 아가로스 겔을 사용하여 전기영동을 100V로 35분간 실시하였다. 전기영동 후 형광램프를 이용하여 PCR 산물의 밴드유형(band pattern)을 식별하고 그 결과를 사진으로 찍어 보관하였다. 식별 방법은 BioCore사에서 제공한 유전형 판독의 기준이 되는 ApoE PCR 전기영동결과를 참고하였다[Fig. 1-A].

2.4 분석방법

본 연구를 통해 수집된 자료는 Kolmogorov-Smirnov 검정법을 통해 정규성 검정을 실시한 결과, 모든 변수가 정규분포를 나타내지는 못하는 것으로 나타났다. 따라서 ApoE ε4와 우울 및 기억력의 검사 결과의 차이를 알아보기 위해 비모수 검정법인 Mann-Whitney U test를 치매의 수준에 따라 나눠 실시하였다. 또한 ApoE ε4를 가진 대상자들의 우울과 기억력간의 상관관계를 알아보기 위해 Spearman의 상관관계분석을 치매수준에 따라 나눠 실시하였다. 통계 처리는 SPSS win ver 22.0을 사용하였으며, 유의성을 검증하기 위한 유의수준은 .05로 설정하였다.

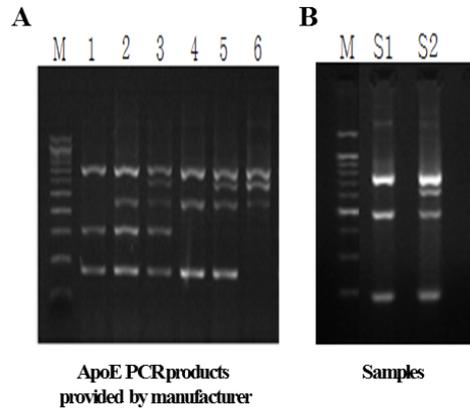


Fig. 1. Determination of apolipoprotein E genotype by conventional PCR. Bands were visualized on a 3% ethidium bromide-stained agarose gel under UV light, M: size marker(100bp ladder); 1: ε2/ε2 type; 2: ε2/ε3 type; 3: ε2/ε4 type; 4: ε3/ε3 type; 5: ε3/ε4 type; 6: ε4/ε4 type; S1: sample1; S2: sample2.

3. 연구결과

3.1 Apolipoprotein E 유전자형

ApoE 유전자형 검사는 BioCore사에서 제공한 ApoE PCR 전기영동결과를 참고하였다[Fig. 1-A]. 두 명의 대상자 시료로 얻어진 PCR 밴드결과를 예시로 제시하였다[Fig. 1-B]. 시료1은 Fig. 1-A의 유전형 표준 밴드유형과 비교하였을 때, 4번과 같았고, 시료2는 5번과 일치하기에 시료1의 유전형은 ε3/ε3으로, 시료2의 유전형은 ε3/ε4로 판정하였다.

Table 2. Apolipoprotein E genotype and allele frequency according to CDR

genotype	Total (n=50)	Frequency (%)		
		CDR 0.5 (n=12)	CDR 1 (n=16)	CDR 2 (n=22)
ε2/ε3	3(6.00)	1(8.33)	2(12.50)	0(0.00)
ε2/ε4	2(4.00)	1(8.33)	0(0.00)	1(4.55)
ε3/ε3	32(64.00)	7(58.33)	9(56.25)	16(72.73)
ε3/ε4	13(26.00)	3(25.00)	5(31.25)	5(22.73)
ε4/ε4	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
ApoE ε4 non-carriers	35(70.00)	8(66.67)	11(68.75)	16(72.73)
ApoE ε4 carriers	15(30.00)	4(33.33)	5(31.25)	6(27.28)

연구 방법에 따른 유전자형 검사 결과는 50명 중 15명(30%)이 ApoE ε4를 보유하는 것으로 확인되었으며, CDR 점수에 따라서는 CDR 0.5점군 12명 중 4명(33.33%), CDR 1점군 16명 중 5명(31.25%), CDR 2점군 22명 중 6명(27.28%)에서 ApoE ε4를 보유하고 있는 것으로 나타났다[Table 2].

3.2 ApoE ε4의 유무와 임상치매척도에 따른 우울

ApoE ε4의 유무에 따른 우울검사의 결과는 각 임상치매척도 수준에서 비교해 본 결과 유의한 차이가 없었다[Table 3][Fig. 2].

3.3 ApoE ε4의 유무와 임상치매척도에 따른 기억력

ApoE ε4의 유무에 따른 기억력검사의 결과는 언어적 즉시회상 기억력이 CDR 0.5점 일 때 ApoE ε4를 가진 그룹이 유의하게 낮은 것으로 나타났다($p<.05$)[Table 4][Fig. 3-A]. 언어적 지연회상 기억력은 CDR 0.5점, CDR 1점에서 ApoE ε4를 가진 그룹이 유의하게 낮은 것으로 나타났다($p<.05$)[Fig. 3-B]. 시각적 즉시회상 기억력은 CDR 1점에서 ApoE ε4를 가진 그룹이 유의하게 높은 결과를 보였다($p<.01$)[Fig. 3-C]. 시각적 지연회상 기억력은 ApoE ε4의 유무에 따른 차이가 없었다[Fig. 3-D].

3.4 ApoE ε4의 유무와 임상치매척도에 따른 우울과 기억력간의 상관관계

ApoE ε4를 보유하지 않은 대상자 중 CDR점수가 1점과 2점일 때, 우울과 언어적 즉시회상 기억력($r=-.70$, $p<.05$)에서 유의한 음의 상관관계가 있는 것으로 나타났다[Table 5].

ApoE ε4를 보유한 대상자 중 CDR점수가 1점일 때, 우울과 언어적 즉시회상 기억력($r=-.89$, $p<.05$), 그리고 우울과 언어적 지연회상 기억력($r=-.97$, $p<.01$)에서 유

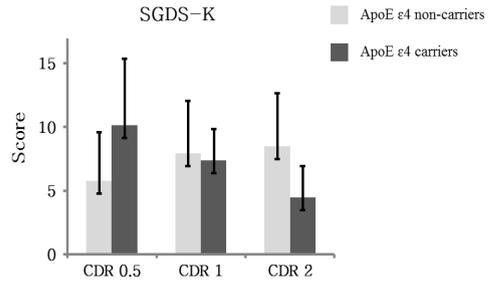


Fig. 2. Depression scores according to apolipoprotein E genotype measured by short form of geriatric depression scale-Korean version.

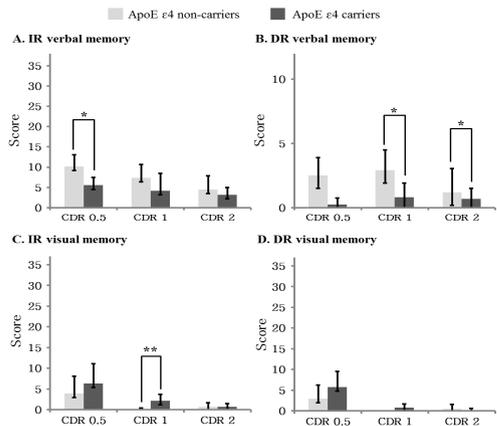


Fig. 3. Scores of verbal and visual memories According to apolipoprotein E genotype measured by Seoul verbal learning test-elderly's version and Rey-Osterrieth complex figure test respectively, IR: immediately recall; DR: delayed recall, * $p<.05$, ** $p<.01$.

의한 음의 상관관계가 있는 것으로 나타났다. ApoE ε4와 상관없이 우울과 시각적 기억력 사이에는 유의한 상관관계를 나타내지 않았다.

Table 3. Depression score at each CDR grade according to the presence of ApoE ε4

	CDR	ApoE ε4 non-carriers	ApoE ε4 carriers	U	p
		M±SD			
SGDS-K	0.5	5.75±3.85	10.00±5.23	8.50	.21
	1	7.91±4.16	7.20±2.49	27.00	1.00!
	2	8.50±4.18	8.17±2.48	45.00	.86

M: mean; SD: standard deviation; Mann-Whitney U test: * $p<.05$, ** $p<.01$

Table 4. Verbal and visual memory scores at each CDR grade according to the presence of ApoE ε4.

		ApoE ε4 non-carriers			ApoE ε4 carriers			U	p
		M	±	SD	M	±	SD		
IR verbal	CDR 0.5	10.13	±	2.95	5.50	±	1.91	3.00	.03*
	CDR 1	7.36	±	3.32	4.20	±	4.21	14.50	.15
	CDR 2	4.44	±	3.39	3.17	±	1.83	35.50	.37
DR verbal	CDR 0.5	2.50	±	1.41	.25	±	.50	3.00	.03*
	CDR 1	2.91	±	1.58	.80	±	1.10	7.50	.02*
	CDR 2	1.19	±	1.87	.67	±	.82	47.50	.97
IR visual	CDR 0.5	3.94	±	4.14	6.38	±	4.75	10.50	.37
	CDR 1	.14	±	.32	2.20	±	1.48	6.50	.01**
	CDR 2	.66	±	1.01	.67	±	.82	44.50	.80
DR visual	CDR 0.5	2.94	±	3.34	5.75	±	3.84	11.50	.46
	CDR 1	.00	±	.00	.80	±	.84	11.00	.07
	CDR 2	.50	±	1.05	.17	±	.41	40.50	.59

M: mean; SD: standard deviation; IR: immediately recall; DR: delayed recall; Mann-Whitney U test: *p<.05, **p<.01

Table 5. The correlation between depression and memory scores at each CDR grade according to the presence of ApoE ε4

		Verbal memory		Visual memory		
		IR	DR	IR	DR	
SGDS-K	ApoE ε4 non-carriers	CDR 0.5	.07	.09	.01	.38
		CDR 1	-.70*	.27	.36	.00
		CDR 2	-.53*	-.42	.09	.14
	ApoE ε4 carriers	CDR 0.5	-.32	-.26	-.95	-.95
		CDR 1	-.89*	-.97**	.11	.41
		CDR 2	.59	-.02	.08	-.27

IR: immediately recall; DR: delayed recall; Spearman's correlation: *p<.05, **p<.01

4. 고찰

본 연구는 알츠하이머 치매의 유전적 요인인 ApoE ε4를 가진 환자들에게 나타나는 우울과 기억력간의 상관관계를 분석하여 기초자료를 제공하고자 하였다. 국내에서 보고된 알츠하이머 치매환자군 중 33%가 ApoE ε4를 가지고 있는 것으로 확인되었다[8]. 본 연구에서도 대상자의 30%에서 ApoE ε4를 가지는 것으로 나타나 대상자 집단의 유전자 풀(pool)이 한국인의 유전적 특성을 반영하고 있음을 보여주었다.

정상인은 ApoE ε4 유무에 따라 인지기능에 유의한 차이가 없지만, 경도인지장애와 알츠하이머 치매환자에게서는 전반적인 인지기능 저하, 특히 기억력 저하와 관련이 있었고[29], 치매에 걸리지 않은 노인을 대상으로 한 코호트 조사에서 ApoE ε4의 유무가 언어적 지연회상

기억력과 강한 상관성이 있음을 보여주었다[30]. 본 연구에서도 ApoE ε4가 있는 군의 언어적 기억력이 ApoE ε4가 없는 군보다 유의하게 낮게 나타나 동일한 결과를 얻었다.

그러나 Zokaei 등 [31]은 ApoE 유전자를 가진 대상자 중 ε4 그룹에서 다른 유전자에 비해 사물의 위치를 기억하는 위치 기억력(localization memory)이 ε3를 가진 대상자보다 높은 결과를 나타냈고, 알츠하이머 치매환자의 인지기능 손상에 대한 연구에서도 ApoE ε4가 없는 군보다 있는 군이 시각적 즉시회상 기억력이 높았다[32]. 또한 아동들을 대상으로 ApoE의 유전형에 따른 시각적 기억력의 차이를 알아봤을 때도 동일한 연구결과를 얻었다[33,34]. 본 연구에서도 ApoE ε4를 가졌을 때 시각적 기억력이 높게 나타난 것은 기억력을 보상하기 위해 시각적인 자극을 ApoE ε4가 없는 군에 비해 지속적으로 활용하여 고착된 보상방법으로 사료된다.

본 연구에서 ApoE ε4 유무에 따른 우울정도에는 유의한 차이가 없었다. 정상인과 알츠하이머 환자를 대상으로 한 선행연구에서도 ApoE ε4와 우울증상은 관련성이 없음을 확인하였지만 여성에서는 유의한 관련성을 확인하여[35,36], 추후 성별에 따른 연구가 필요하다.

ApoE ε4가 있는 그룹과 없는 그룹 모두 우울과 시각적 기억력은 상관관계가 없었지만 우울과 언어적 기억력은 상관관계가 있었다. ApoE ε4가 없는 경우는 CDR 1과 2에서 우울과 언어적 즉시회상 기억력의 유의한 음의 상관관계가 나타났고, ApoE ε4가 있을 때에는 CDR 1에서 우울과 언어적 즉시회상 기억력 뿐 만 아니라 언어적 지연회상 기억력에서도 유의한 음의 상관관계가 있었다. 이는 치매가 진행되면서 우울과 언어기억의 감퇴가 같이 나타나지만 ApoE ε4를 가진 경우 더 강한 상관성을 나타내거나 다양한 유형의 언어적 기억력과 상관성이 있음을 시사한다.

해마는 기억을 등록시키고 부호화(coding)하는 곳으로 잘 알려져 있으며, 특히 왼쪽 해마는 언어적 기억력에서 중요한 역할을 한다[37]. 해마 구조 내에서 CA2, CA3 및 치상회(dentate gyrus)는 기억의 저장에 관여하는 반면, CA1과 해마이행부(subiculum)는 기억을 불러오는 동안 더 많은 활성화가 일어난다[38,39]. 즉각적인 언어적 기억력은 CA3과 치상회에서 관여하였고 지연된 언어적 기억력은 CA1에서 더 큰 연관이 있음이 보고되었다[40]. 또한 ApoE ε4를 가진 알츠하이머 환자는 더 심한 해마의 위축이 나타나며, 위축 속도도 빠르다[41,42]. 본 연구에서 ApoE ε4가 있을 때 우울과 즉시회상과 지연회상 모두에서 관련성을 확인하였는데 ApoE ε4가 있는 경우 해마의 빠른 위축으로 전체적인 구조에 영향을 주어 즉시적, 지연적 언어적 기억력에 모두 관련성이 나타난 것으로 사료되고 ApoE ε4를 가진 알츠하이머 환자들이 지연회상이 떨어졌다는 선행연구들을 지지한다[43,44]. 그러나 CDR 1점에서만 상관관계가 나타난 것으로 미루어 볼 때 치매가 어느 정도 진행되면 이미 우울상태와 기억력 저하가 ApoE ε4 유무에 상관없이 심해지기 때문에 ApoE ε4가 우울과 언어적 기억력과의 상관성에 미치는 영향은 상대적으로 작아지는 것으로 해석된다.

본 연구를 통해 ApoE ε4와 우울, 그리고 언어적 지연회상은 관련성이 있음을 확인하였다. 따라서 우울을 동반한 언어적 기억력 감퇴는 치매의 빠른 진행을 예상하게 하는 지표가 될 수 있으므로 이러한 증상에 대해 치료적 관점에서 주의를 기울여야 할 것이다. 선행연구에서도 언어적 기억력 검사는 알츠하이머 치매와 경도인지장애를

판별하는 데에 효과적이라 보고되어 치매 초기에 언어적 기억력 검사의 중요성을 제시하였다[45,46].

본 연구에서 기억력을 중심으로 CDR 등급별 세부적인 군을 나누긴 했지만 증상에 대한 개인차가 크기 때문에 50명의 대상자 수로 본 연구의 결과를 일반화하는 데 다소 무리가 있다. 그러나 치매의 주요 위험인자인 ApoE ε4와 치매환자에서 주요하게 나타나는 우울과 기억력 손상간의 상관성을 연구한 결과는 임상적으로 의미가 있으며 특히 알츠하이머 치매환자의 치료적 중재방향을 설정할 때 중요한 기초자료로 사용될 수 있으리라 사료된다.

5. 결론

알츠하이머 치매환자의 초기에는 우울과 언어적 즉시회상 기억력간의 유의한 상관관계를 나타내었다. 특히 ApoE ε4를 가진 알츠하이머 치매환자는 우울과 언어적 즉시회상 기억력뿐만 아니라 우울과 언어적 지연회상 기억력이 유의한 상관관계가 있는 것을 확인하였다.

따라서 본 연구를 통해 알츠하이머 치매의 예방과 중재방법으로 시각적 기억력 훈련보다 언어적 기억력 훈련을 중심으로 하거나 이를 병행하는 방법을 제안하며, 우울에 대한 중재가 상호보완적으로 도움을 줄 수 있을 것으로 기대한다. 또한 언어적 지연회상 기억력의 저하는 치매의 진행과 관련하여 의미있는 지표로 사료된다.

References

- [1] Alzheimer's Disease International. (2019). World Alzheimer report 2018. [Internet] Available from <http://www.alz.co.uk/research/world-2018> (accessed July. 27, 2019)
- [2] World Health Organization, & Alzheimer's Disease International. (2012). *Dementia: A public health priority*. World Health Organization: WHO Press. doi:978 92 4 156445 8
- [3] Ministry of Health and Welfare. (2018). Prevalence of dementia in 2016. Seoul, Korea: Ministry of Health and Welfare.
- [4] H. M. Pendleton, & W. Schultz-Krohn, degenerative diseases of the central nervous system Carolyn Glogoski. *Pedretti's occupational therapy: practice skills for physical dysfunction*(6th ed., pp. 880-886). Pennsylvania: Elsevier Health Sciences. 2013.
- [5] H. W. Querfurth & F. M. LaFerla, "Alzheimer's disease",

- The New England Journal of Medicine*, Vol. 369, No. 44, pp. 329-44, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142>
- [6] W. J. Strittmatter, A. M. Saunders, D. Schmechel, M. Pericak-Vance, J. Enghild, G. S. Salvesen, & A. D. Roses, "Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 90, No. 5, pp. 1977-1981, 1993.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.1977>
- [7] J. M. Castellano, J. Kim, F. R. Stewart, H. Jiang, R. B. DeMattos, B. W. Patterson, A. M. Fagan, J. C. Morris, K. G. Mawuenyega, C. Cruchaga, A. M. Goate, K. R. Bales, S. M. Paul, R. J. Bateman & D. M. Holtzman, "Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance", *Science translational medicine*, Vol. 3, No. 89, pp. 89ra57, 2011.
DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002156>
- [8] Y. S. Lee, D. L. La, & J. W. Kim, "Association of apolipoprotein E genotypes with late-onset Alzheimer's disease in Korea", *Journal Korean Neurology Association*, Vol. 14, pp. 538-42, 1996.
- [9] P. J. Modrego, & J. Ferrandez, "Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study", *Archives of Neurology*, Vol. 61, No. 8, pp. 1290-1293, 2004.
DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.61.8.1290>
- [10] A. P. Porsteinsson, & I. M. Antonsson, "Depression and Risk of Dementia: Exploring the Interface", *The Journal of clinical psychiatry*, Vol. 74, No. 12, pp. 1262-1263, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.13com08787>
- [11] H. Braak, & E. Braak, "Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories", *Neurobiology of Aging*, Vol. 18, No. 4, pp. 351-357, 1997.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00056-0)
- [12] U. Kropiunigg, K. Sebek, A. Leonhardsberger, M. Schemper, & P. Dal-Bianco, "Psychosocial risk factors for Alzheimer's disease", *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, Vol. 49, No. 5, pp. 153-159, 1999.
- [13] A. F. Jorm, "History of depression as a risk factor for dementia: an updated review", *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, Vol. 35, No. 6, pp. 776-781, 2001.
DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.00967.x>
- [14] R. M. Sapolsky, L. C. Krey, & B. S. McEwen, "The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis", *endocrine reviews*, Vol. 7, No. 3, pp. 284-301, 1986.
DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv-7-3-284>
- [15] D. E. Barnes, & K. Yaffe, "The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence", *The Lancet Neurology*, Vol. 10, No. 9, pp. 819-828, 2011.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2)
- [16] R. L. Ownby, E. Crocco, A. Acevedo, V. John, & D. Loewenstein, "Depression and risk for Alzheimer disease systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis", *Arch Gen Psychiatry*, Vol. 63, No. 5, pp. 530-538, 2006.
DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.530>
- [17] F. Panza, V. Frisardi, C. Capurso, A. D'Introno, A. M. Colacicco, B. P. Imbimbo, A. Santamato, G. Vendemiale, D. Seripa, A. Pilotto, A. Capurso, & V. Solfrizzi, "Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum?", *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol. 18, No. 2, pp. 98-116, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13>
- [18] H. G. Kim, E. J. Cheon, & B. H. Koo, "Relation between geriatric depression and Alzheimer's disease - based on amyloid theory", *Journal of the Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry*, Vol. 22, No. 1, pp. 13-25, 2016.
- [19] I. Hickie, S. Naismith, P. B. Ward, K. Turner, E. Scott, P. Mitchell, K. Wilhelm, & G. Parker, "Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression", *The British Journal of Psychiatry*, Vol. 186, No. 3, pp. 197-202, 2005.
DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.186.3.197>
- [20] J. M. Kim, S. Y. Kim, K. Y. Bae, S. W. Kim, I. S. Shin, S. J. Yang, Y. H. Song, & J. S. Yoon, "Apolipoprotein E4 Genotype and Depressive Symptoms as Risk Factors for Dementia in an Older Korean Population" *Psychiatry Investig*, Vol. 7, No. 2, pp. 135-140, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.4306/pi.2010.7.2.135>
- [21] S. H. Choi, D. L. Na, B. H. Lee, D. S. Hahm, J. H. Jeong, S. J. Yoon, & K. H. Yoo, "Estimating the Validity of the Korean Version of Expanded Clinical Dementia Rating (CDR) Scale", *Journal of the Korean Neurological Association*, Vol. 19, No. 6, pp. 585-591, 2001.
- [22] Y. T. Kwak, & D. S. Cho, "Usefulness of Seoul Verbal Learning Test in Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Subcortical Vascular Dementia", *The Journal of Korean Neurological Association*, Vol. 22, No.1, pp. 22-28, 2004.
- [23] J. E. Meyers, & K. R. Meyers, *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial Professional Manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, 1995.
- [24] J. A. Yesavage, T. L. Brink, T. L. Rose, O. Lum, V. Huang, M. Adey, & V. O. Leirer, "Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report", *Journal of psychiatric research*, Vol. 17, No. 1, pp. 37-49, 1983.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
- [25] J. A. Yesavage, & J. I. Sheikh, "9/ Geriatric Depression Scale (GDS) recent evidence and development of a shorter version", *Clinical gerontologist*, Vol. 5, No. 1-2, pp. 165-173, 1986.
DOI: https://doi.org/10.1300/j018v05n01_09
- [26] B. S. Ki, "A Preliminary Study for the Standardization

- of Geriatric Depression Scale Short Form-Korea Version", *Korean Neuro Psychiatric Association*, Vol. 35, No.2, pp. 298-307, 1996.
- [27] S. Ghatak, R. B. Muthukumar, & S. K. Nachimuthu, "A simple method of genomic DNA extraction from human samples for PCR-RFLP analysis", *Journal of biomolecular techniques*, Vol. 24, No. 4 pp. 224-231, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.7171/jbt.13-2404-001>
- [28] A. Lum, & L. Le Marchand, "A simple mouthwash method for obtaining genomic DNA in molecular epidemiological studies", *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, Vol. 7, No. 8, pp. 719-724, 1998.
- [29] G. E. Smith, D.L. Bohac, S. C. Waring, E. Kokmen, E.G. Tangalos, R. J. Ivnik, & R. C. Petersen, "Apolipoprotein E genotype influences cognitive 'phenotype' inpatients with Alzheimer's disease but not in healthy control subjects", *Neurology*, Vol. 50, pp. 355-362, 1998.
DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.50.2.355>
- [30] S. Dabette, C. A. Verbaas, J. Bressler, M. Schuur, A. Smith, J. C. Bis, ... & Q. Yang, "Genome-wide studies of verbal declarative memory in nondemented older people: the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology consortium" *Biological psychiatry*, Vol. 77, No. 8, pp. 749-763, 2015.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.027>
- [31] N. Zokaei, G. Cepukaityte, A. G. Board, C. E. Mackay, M. Husain, & A. C. Nobre, "Dissociable effects of the apolipoprotein-E(APOE) gene on short-and long-term memories", *Neurobiology of Aging*, Vol. 73, pp. 115-122, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.017>
- [32] G. Lachner, W. Satzger, & R. R. Engel, "Verbal memory tests in the differential diagnosis of depression and dementia: Discriminative power of seven test variations", *Archives of clinical neuropsychology*, Vol. 9, No. 1, pp. 1-13, 1994.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(94\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0887-6177(94)90010-8).
- [33] C. S. Bloss, D. C. Delis, D. P. Salmon, & M. W. Bondi, "Decreased cognition in children with risk factors for alzheimer's disease" *Biological Psychiatry*, Vol. 64, No. 10, pp. 904-906, 2008.
- [34] C. S. Bloss, D. C. Dellis, D. P. Salmon, & M. W. Bondi, "APOE genotype is associated with left-handedness and visuospatial skills in children" *Neurobiology of Aging*, Vol. 31, No. 5, pp. 787-795, 2010.
- [35] L. Delano-Wood, W. S. Houston, J. A. Emond et al., "APOE genotype predicts depression in women with Alzheimer's disease: a retrospective study," *International Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 23, no. 6, pp. 632-636, 2008.
- [36] M. A. Slifer, E. R. Martin, J. R. Gilbert, J. L. Haines, & M. A. Pericak-Vance, "Resolving the relationship between ApolipoproteinE and depression" *Neuroscience Letters*, Vol. 455, No. 2, pp. 116-119, 2009.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.03.007>
- [37] A. Ezzati, M. J. Katz, A. R. Zammit, M. L. Lipton, M. E. Zimmerman, M. J. Sliwinski, & R. B. Lipton, "Differential association of left and right hippocampal volumes with verbal episodic and spatial memory in older adults" *Neuropsychologia*, Vol. 93, pp. 380-385, 2016.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.08.016>
- [38] M. M. Zeineh, "Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs" *Science*, Vol. 299 No. 5606, pp. 577-580, 2003.
DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1077775>
- [39] A. R. Zammit, A. Ezzati, M. E. Zimmerman, R. B. Lipton, M. L. Lipton, & M. J. Katz, "Roles of hippocampal subfields in verbal and visual episodic memory" *Behavioural Brain Research*, Vol. 317, pp. 157-162, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.038>
- [40] S. G. Mueller, K. D. Laxer, C. Scanlon, P. Garcia, W. J. McMullen, D. W. Loring, K. J. Meador, & M. W. Weiner, "Different structural correlates for verbal memory impairment in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal lobe sclerosis" *Human Brain Mapping*, Vol. 33, No. 2, pp. 489-499, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.21226>
- [41] C. A. Hostage, K. R. Choudhury, P. M. Doraiswamy, J. R. Petrella, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, "Dissecting the gene dose-effects of the APOE $\epsilon 4$ and $\epsilon 2$ alleles on hippocampal volumes in aging and Alzheimer's disease" *PLoS One*, Vol. 8, No. 2, pp. e54483, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054483>
- [42] M. Pievani, S. Galluzzi, P. M. Thompson, P. E. Rasser, M. Bonetti, & G. B. Frisoni, "APOE4 is associated with greater atrophy of the hippocampal formation in Alzheimer's disease" *NeuroImage*, Vol. 55, No. 3, pp. 909-919, 2011.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.081>
- [43] U. Saeed, S. S. Mirza, B. J. MacIntosh, N. Herrmann, J. Keith, J. Ramirez ... M. Masellis, "APOE- $\epsilon 4$ associates with hippocampal volume, learning, and memory across the spectrum of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies" *Alzheimer's & Dementia*, Vol. 14, No. 9, pp. 1137-1147, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.005>
- [44] G. E. Smith, D. L. Bohac, S. C. Waring, E. Kokmen, E. G. Tangalos, R. J. Ivnik, & R. C. Petersen, "Apolipoprotein E genotype influences cognitive 'phenotype' in patients with Alzheimer's disease but not in healthy control subjects" *Neurology*, Vol. 50, No. 2, pp. 355-362, 1998.
DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.50.2.355>
- [45] C. C. Chang, J. H. Kramer, K. N. Lin, W. N. Chang, Y. L. Wang, C. W. Huang, Y. T. Lin, C. Chen & P. N. Wang, "Validating the Chinese version of the Verbal Learning Test for screening Alzheimer's disease", *Journal of the International Neuropsychological Society*, Vol. 16, No. 2, pp. 244-251, 2010.

DOI: <https://doi.org/10.1017/s1355617709991184>

- [46] L. S. Fox, J. T. Olin, J. Erblich, C. G. Ippen, & L. S. Schneider, "Severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease affects list learning using the California Verbal Learning Test (CVLT)", *International journal of geriatric psychiatry*, Vol. 13, No. 8, pp. 544-549, 1998.
DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1166\(199808\)13:8<544::aid-gps821>3.3.co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(199808)13:8<544::aid-gps821>3.3.co;2-e)

김 광 재(Kwang-Jae Kim)

[정회원]



- 2017년 8월 : 인제대학교 일반대학원 작업치료학과 (작업치료학 석사)
- 2013년 11월 ~ 2014년 12월 : 인제대학교 해운대 백병원 작업치료사
- 2014년 12월 ~ 현재 : 근로복지공단 창원병원 작업치료사

<관심분야>

치매, 직업 재활, 신경 과학

노 동 희(Dong-Hee Noh)

[정회원]



- 2013년 2월 : 인제대학교 일반대학원 작업치료학과 (작업치료학 석사)
- 2015년 2월 : 인제대학교 일반대학원 융합의과학과 (뇌과학 및 재활신경과학 박사 수료)
- 2007년 6월 ~ 현재 : 근로복지공단 창원병원 작업치료사

<관심분야>

신경 과학, 직업 재활

한 승 협(Seung-Hyup Han)

[정회원]



- 2010년 2월 : 인제대학교 일반대학원 작업치료학과(작업치료학 석사)
- 2016년 7월 : 인제대학교 일반대학원 재활과학협동과정 (이학박사)
- 2006년 8월 ~ 2012년 8월 : 근로복지공단 창원병원 작업치료사
- 2012년 8월 ~ 현재 : 마산대학교 작업치료과 교수

<관심분야>

작업치료학, 뇌졸중, 치매

차 윤 준(Yun-Jun Cha)

[정회원]



- 2019년 8월 : 인제대학교 일반대학원 작업치료학과 (작업치료학 석사)
- 2017년 11월 ~ 현재 : 근로복지공단 창원병원 작업치료사

<관심분야>

신경 과학, 수부 재활

감 경 윤(Kyung-Yoon Kam)

[정회원]



- 1995년 2월 : 서울대학교 분자생물학과 (이학석사)
- 2000년 8월 : 서울대학교 생명과학부 (이학박사 : 신경생물학)
- 2001년 12월 ~ 2005년 8월 : 하버드 의과대학 & Brigham Women's Hospital 연구원
- 2005년 9월 ~ 현재 : 인제대학교 작업치료학과 교수

<관심분야>

신경 과학, 신경가소성