

주의력 설문지 척도(Attention Questionnaire Scale)를 이용한 알츠하이머병과 피질하혈관성치매 환자의 피질하 고신호병변에 따른 주의집중력의 차이

구본대* · 김상윤†

관동대학교 의과대학 명지병원 신경과*,
서울대학교 의과대학 신경과학교실
분당서울대학교병원 신경과†

Attentional Differences according to the Subcortical White Matter Hyperintensities in Patients with Alzheimer Disease and Subcortical Vascular Dementia using Attention Questionnaire Scale

Bon D. Ku, M.D.*, SangYun Kim, M.D.†

Department of Neurology*, Myongji Hospital, Kwandong University College of Medicine, Goyang; Department of Neurology†, Seoul National University Bundang Hospital & Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

Background: Attention is too difficult to measure quantification due to the numerous affected variables. Attention Questionnaire Scale (AQS) is a newly developed scale for the evaluation of the patient's attention. The aim of this study was to adapt AQS to evaluate the correlation between attention and subcortical hyperintensities (SH) to the patients with mild to moderate Alzheimer disease (AD) or subcortical vascular dementia (SVD). **Methods:** Patients with mild to moderate AD or SVD were recruited from March 2008 to February 2010. On magnetic resonance imaging, deep white matter (DWM) hyperintensities were classified into D1 (the longest diameter of DWM lesion < 10 mm), D2 (10 mm ≤ DWM ≤ 24 mm), and D3 (25 mm < DWM). Likewise, periventricular white matter (PWM) hyperintensities were classified into P1 (caps or rim < 5 mm), P2 (between P1 and P2), and P3 (10 mm < caps or rim). The SH was divided into three groups according to the combinations of DWM and PWM hyperintensities: minimal (D1P1, D1P2, D2P1), severe (D3P3), and moderate hyperintensities group with hyperintensities of remaining combinations. AQS, Korean version of Mini-Mental Status Examination (K-MMSE), Clinical Dementia Rating (CDR) and Global Deterioration Scale (GDS) were performed in all the patients. Patients with mild to moderate AD or SVD were divided into three groups according to the SH (minimal, moderate and severe SH group). We evaluate AQS, K-MMSE, CDR and GDS according to the degree of SH. **Results:** A total of 162 study patients were recruited (87 in minimal, 22 in moderate and 53 in severe SH group). Female was predominant in all three groups (66.7%). Mean score of K-MMSE was 17.5 ± 5.7 and that of the CDR was 1.3 ± 0.9 . Mean score of AQS was 17.1 ± 7.9 . The correlation between AQS and other scales such as K-MMSE, CDR and GDS were all significant (the correlation coefficient was 0.317, -0.474, -0.472, respectively). Unlike other scales AQS showed significant differences between minimal and moderate or severe SH group (18.7 ± 7.7 , 15.2 ± 6.6 , 15.4 ± 8.6 , $p = 0.007$). **Conclusions:** AQS is a useful dementia scale for the evaluation of the degree of SH in the patients with mild to moderate AD or SVD.

Key Words: Alzheimer disease, Subcortical vascular dementia, Attention Questionnaire Scale, Subcortical hyperintensities

Received: June 26, 2010
Revision received: September 19, 2011
Accepted: September 19, 2011

Address for correspondence

SangYun Kim, M.D.
Department of Neurology, Seoul National
University Bundang Hospital, 166 Gumi-ro,
Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7462
Fax: +82-31-719-6815
E-mail: neuroksy@snu.ac.kr

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

*본 연구는 2009년 대한치매학회 안센학술
상의 연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

서 론

주의력(attention)은 지각을 조절하는 기본적 인지기능으로 외부 환경이나 개체로부터의 자극을 인지하고 반응하는 정보선택 및 처리의 과정이다[1]. 주의력은 제한된 뇌 자원의 선택적 분배를 가능하게 하여 생체의 정보처리능력을 효율화시키는 역할을 하며 다른 인지기능에 많은 영향을 미친다[1, 2]. 주의력은 주의-집중력이라고

표현하기도 하는데 주의력은 무의식적으로 수행되는 부분에 중점을 둔 표현이고 집중력은 의식적인 부분에 중점을 둔 표현이다[2, 3]. 그러나 실제 임상에서 주의력과 집중력을 명확히 구분하기는 어려워 주의-집중력이라는 용어로 사용되는 경우가 많다[1, 3].

주의력에 관계되는 대표적인 뇌 구조물에는 망상활성체계(reticular activating system), 중뇌 상구(superior colliculi of midbrain), 시상, 두정엽, 전대상피질, 전두엽 등이 있다. 망상활성체계의 피질 상향조

정(bottom-up)은 각성상태를 유지하는 역할을 하고 변연계 두정엽 특히 전전두엽 등은 하향조정(top-down)을 통하여 외부자극을 선택하고 인지하게 하는 역할을 한다[1]. 따라서 주의력의 손상은 치매 환자에서 기억력을 비롯한 다른 인지영역에 영향을 주게 되고 더 나아가 환자의 일상생활 능력을 저하시키는 원인이 되기도 한다 [2]. 그러나 인지 장애의 원인 질환이나 중등도에 따라 주의력 저하의 정도와 유형에 차이가 있어 기존의 외상성 뇌손상, 정신분열증, 만성피로증후군 환자를 대상으로 만들어진 Brock Adaptive Functioning Questionnaire [4], Dysexecutive Questionnaire [5], Everyday Attention Questionnaire [6] 등을 치매환자에게 적용하기에는 어려움이 있다. 또 알츠하이머병(Alzheimer disease, AD) 환자는 기억 부담이 큰 주의 배분이나 주의 전환이 요구되는 선택적 주의력이 초기부터 저하되고 지속적 주의력은 상대적으로 유지되는 경향을 보인다[1,7]. 반면에 피질하혈관성치매(subcortical vascular dementia, SVD) 환자는 전두-피질하 연결(frontal-subcortical circuit)의 장애로 기억력이나 언어능력보다는 전두엽 장애가 두드러져 AD에 비하여 지속적 주의력의 손상이 초기부터 나타나는 경향이 있다[1, 8]. 이러한 점에서 주의력 설문지 척도(Attention Questionnaire Scale, AQS)는 치매환자의 주의력 측정에 초점을 두고 제작된 설문이라는 장점이 있다[9].

본 연구는 AD 및 SVD 환자에서 피질하 고신호병변(subcortical hyperintensities)의 정도가 주의 집중력에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다. 임상적으로 AD와 SVD로 진단된 환자 군을 대상으로 Korean-mini-mental status examination (K-MMSE), clinical dementia rating (CDR), global deterioration scale (GDS)와 AQS를 시행하고 AQS와 K-MMSE, CDR, GDS 사이의 상관성을 살펴 보아 피질하 고신호 병변의 정도에 따른 AQS, K-MMSE, CDR, GDS의 차이를 조사하였다.

대상과 방법

1. 대상

본 연구에 포함된 환자는 2008년 3월부터 2010년 2월까지 인지장애 및 치매 클리닉에 내원한 환자 중 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association[10]과 National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences 기준[11]에 따라 경증에서 중등도의 AD와 SVD로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 연구윤리위원회의 승인을 받았으며, 연구에 참여하는 모든

대상자에게 검사의 목적을 충분히 설명한 후에 서면 동의서를 받았다. 환자 중 내과적 신경과적, 정신과적으로 치매와는 별도로 질병자체가 인지기능에 영향을 줄 수 있는 환자, 임상연구에서 요구하는 사항들의 수행에 지장을 줄 수 있는 장애가 있는 환자는 배제하였다.

2. 방법

인지기능 평가는 보호자 문진을 먼저하고 환자에게 기억력, 언어능력, 시공간능력, 주의력 및 계산능력, 판단력, 문제해결능력, 추상적 사고 등을 포함하는 문진을 하였다. 문진 후에 K-MMSE, CDR, GDS 및 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI: T1 axial, T2 axial, FLAIR axial, T1 coronal 및 gradient echo axial)을 실시하였다. 치매의 원인 질환을 감별하기 위하여 비타민B12, 엽산, 갑상선 기능 검사, 매독반응검사를 실시하였다.

1) AQS

AQS는 주의력의 유형을 집중(focused), 지속(sustained), 선택(selective), 배분(divided) 및 교대(alternating) 주의력으로 구분하여 환자의 상태를 잘 아는 보호자가 환자의 주의력의 여러 부분을 평가하여 환자의 주의력에 대한 정보를 제공하는 설문지이다[9]. 검사는 모두 15개의 설문으로 이루어 졌고 각각의 설문에 대하여 '전혀 그렇지 않다(0점)', '가끔 또는 조금 그렇다(1점)', '항상 또는 많이 그렇다(2점)' 중에 1개를 선택하도록 구성되었다. 1번부터 8점까지의 설문은 환자의 주의력이 떨어질수록 높은 점수를 주도록 구성되었고(AQS1), 9번부터 15번 까지는 환자의 주의력이 높을수록 높은 점수를 주도록 구성되어있다(AQS2). 평가 점수는 16-AQS1+AQS2로 계산하여 환자의 주의력을 점수화하였다(Appendix). 따라서 환자의 주의력은 0-30점의 점수로 환산되며 환자의 집중력이 높을수록 높은 점수를 기록하게 된다[9]. AQS는 1주일에 2회 이상 환자와 함께 있어 환자의 증상에 대해 말해줄 수 있는 보호자 1인 이상에 의하여 평가하였다. 일부 요양원이나 장기요양 기관에서 간병서비스를 받는 경우에는 보호자와 간병인이 함께 평가하도록 하였다.

2) 뇌영상

백질 고신호 병변의 평가는 보건복지부 지정 노인성치매 임상연구센터의 백질 고신호 병변 기준에 따라 실시하였다(www.crcd.or.kr). Philips Gyroscan Intera 1.5 Tesla Nova Dual MRI (Philips Electronics, Eindhoven, Netherlands)기종을 사용하여 T1-weighted (TR/TE 450/12 msec, flip angle 69°, thickness 6 mm), T2-weighted (TR/TE 40200/100 msec, flip angle 90°, thickness 6 mm), FLAIR (TR/TE 11,000/140, flip angle 90°, thickness 6 mm), Gradient echo (TR/TE 63/23, flip angle 18°

thickness 6 mm) 횡단영상을 얻었고 T1 coronal (TR/TE 450/12, flip angle 69°, thickness 6 mm) 영상을 얻었다.

MRI 상에서 관찰되는 피질하 고신호 병변의 정도는 열공성 뇌경색 병변(lacunar infarction lesion)은 고려하지 않고 뇌실주변백질(periventricular white matter, PVWM)과 심부백질(deep white matter, DWM)을 기준으로 하였다. 우선 DWM을 기준으로 피질하 고신호 병변의 방향에 관계없이 가장 긴 직경을 기준으로 D1: 10 mm 미만, D2: 10-24 mm 사이, D3: 25 mm 이상으로 나누었다. DWM을 PVWM과 구분하기 위하여 뇌실 가쪽 벽쪽(lateral side)으로 정상 백질이 존재하여야 하며 마지막 뇌실이 보인 MRI의 두 번째 상방 영상부터 측정하였다. PVWM은 capping과 banding으로 측정하였는데 capping은 뇌실에 직각방향(vertical axis)으로, banding은 뇌실과 수평방향(horizontal axis)으로 가장 큰 직경(diameter)을 측정하였다. Capping과 banding 모두 5 mm 미만인 경우 P1, 둘 중 하나라도 10 mm 이상인 경우엔 P3, 그 사이는 모두 P2로 정하였다(Fig. 1). D와 P를 조합하여 최소 피질하 고신호 병변군(minimal subcortical hyperintensities; D1-P1, D1-P2, D1-P3, D2-P1), 중등도 피질하 고신호 병변군(moderate subcortical hyperintensities; D2-P2, D2-P3, D3-P1, D3-P2), 중증의 피질하 고신호 병변군(severe subcortical hyperintensities; D3-P3)으로 구분하였다(Table 1).

3. 통계분석

AD와 SVD 두 군 간 비교는 student-t test 및 chi-square 분석을 하였으며 피질하 고신호 병변에 따른 세 군 간의 분석은 analysis of vari-

ance 분석을 시행하였고 Post hoc 분석은 Scheffe correction을 시행하였다. AQS와 K-MMSE, CDR 및 GDS 사이의 상관 정도는 Pearson correlation을 시행하였다. 본 연구의 자료분석을 위한 통계적 검증은 SPSS 13.0 version을 이용하였으며 유의성은 $p < 0.05$ 이하로 하였다.

결 과

1. 인구학적 변인

연구기간 동안 AD 혹은 SVD로 진단된 환자는 162명이었고, 그 중 AD가 118명(72.8%)이었다. 162명 중 최소, 중등도, 중증의 피질하 고신호 병변군은 각각 87명, 22명, 53명이었다. AD로 진단된 118명의 환자를 피질하 고신호 병변에 따라 분류하면 최소, 중등도, 중증의 피질하 고신호 병변군이 각각 87명, 22명, 9명이었고 SVD환자 44명은 모두 중증의 피질하 고신호병변군이었다. 162명의 평균 나이는 74.9 ± 7.8 세였으며 여성 환자가 110명으로 전체 환자의 68.0%를 차지하였다. 두 집단의 인구학적 변인에서 연령, 성비, 손잡이, 교육연수,

Table 1. Definition of the degree of subcortical hyperintensities

	D1 (< 10 mm)	D2 (10-24 mm)	D3 (\geq 25 mm)
P1 (< 5mm in capping and banding)	Minimal	Minimal	Moderate
P2 (between P1 and P2)	Minimal	Moderate	Moderate
P3 (> 10 mm in capping or banding)	Minimal	Moderate	Severe

P, Periventricular white matter; D, Deep white matter.

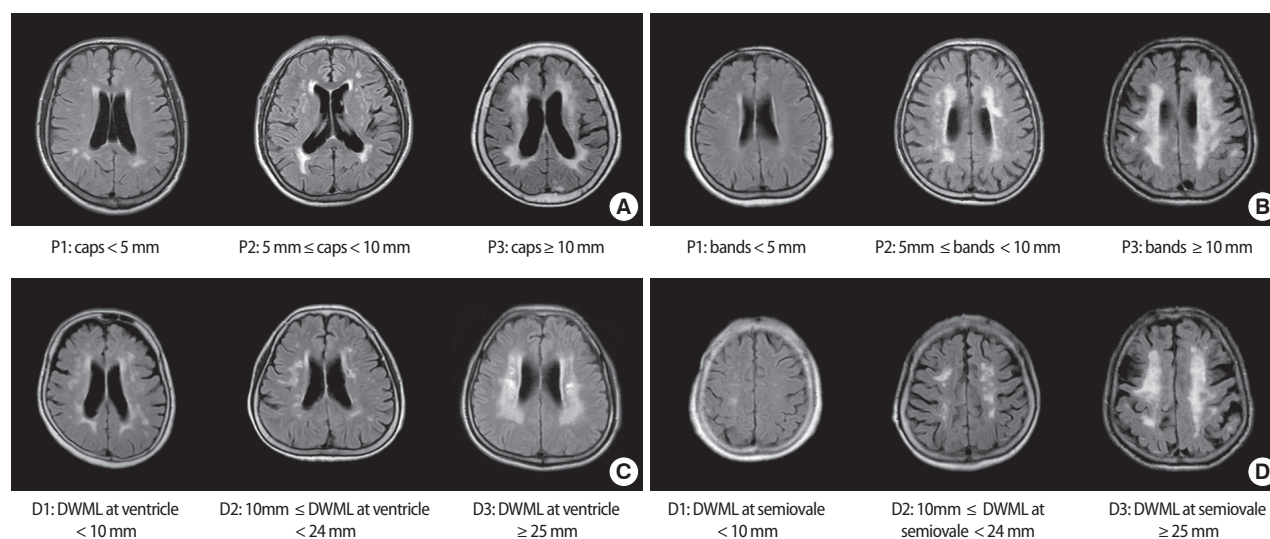


Fig. 1. The examples of the periventricular white matter hyperintensities of frontal and occipital horn (A), periventricular white matter hyperintensities along the lateral ventricle (B), deep white matter hyperintensities of lateral ventricle level (C) and deep white matter hyperintensities of centrum semiovale level (D).

질병유병기간, 키, 몸무게, 체질량지수에서 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

2. 전반적 인지기능 및 치매 중등도

전체 환자 집단의 평균 K-MMSE는 17.5 ± 5.7 , CDR은 1.3 ± 0.9 , GDS는 4.1 ± 1.1 이었다. AD 환자 집단의 평균 K-MMSE는 16.8 ± 5.9 , CDR은 1.4 ± 1.0 , GDS는 4.2 ± 1.1 이었고, SVD 환자 집단의 K-MMSE는 17.0 ± 5.4 , CDR은 1.4 ± 0.9 , GDS는 4.2 ± 1.1 으로 두 군사이의 전반적 인지기능 및 치매 중등도의 차이는 없었다 (Table 2).

3. 주의력 설문지 척도

전체 집단의 AQS 평균 점수는 17.1 ± 7.9 이었고 AQS1의 평균 점수는 5.7 ± 4.9 이고 AQS2의 평균 점수는 6.9 ± 4.0 이었다. AD 환자 집단에서는 AQS평균 점수는 16.8 ± 7.6 이었으며 AQS1의 평균 점수는 5.9 ± 4.6 이고 AQS2의 평균 점수는 6.7 ± 4.1 이었다. SVD 환자 집단의 AQS평균 점수는 15.8 ± 8.9 으로 AQS1의 평균 점수는 6.9 ± 6.0 이고 AQS2의 평균 점수는 6.6 ± 3.9 이었다. AD 환자와 SVD 환자 집단 간의 AQS 및 AQS1 과 AQS2의 평균 점수에서 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

4. 전반적 인지기능 및 치매 중등도와 AQS의 상관 정도

AQS는 인지기능이 저하될수록 치매가 중등도로 갈수록 유의하

게 높은 상관도를 보였다 (K-MMSE, $\gamma = 0.317, p < 0.001$; CDR, $\gamma = -0.417, p < 0.001$; GDS, $\gamma = -0.472, p < 0.001$) (Fig. 2). AD 환자 집단은 전체집단의 경우와 비슷한 상관양상을 보였지만 (K-MMSE, $\gamma = 0.388, p < 0.001$; CDR, $\gamma = -0.475, p < 0.001$; GDS, $\gamma = -0.490, p < 0.001$), SVD 환자 집단에서는 인지기능 저하와는 상관성을 볼 수 없었고 치매가 중등도로 갈 때에 유의한 상관성을 보였다.

5. 피질하 고신호병변에 따른 AQS의 차이

전체 환자 집단을 피질하 고신호 병변의 정도에 따라 나누었을 때 통계적으로 세 군간의 연령차이는 없었다. 최소 피질하 고신호 병변군의 평균 AQS는 18.7 ± 7.7 (AQS1: 4.9 ± 4.5 , AQS2: 7.6 ± 4.1)이었고 중등도 피질하 고신호 병변군은 평균 AQS가 15.2 ± 6.6 (AQS1: 6.3 ± 4.6 , AQS2: 5.7 ± 3.6)이었으며 중증의 피질하 고신호 병변군의 경우 평균 AQS가 15.4 ± 8.6 (AQS1: 7.0 ± 5.8 , AQS2: 6.5 ± 3.8)로 나타났다. 피질하 고신호 병변의 정도가 증가함에 따라 AQS의 평균 점수는 감소하는 양상이 관찰되었다 ($p = 0.007$). AQS1은 피질하 고신호 병변의 정도가 증가할수록 점수가 증가하는 양상으로 나타났고, AQS2는 피질하 고신호 병변의 정도가 심해질수록 점수가 감소하는 양상으로 나타났다. Scheffe 사후분석에서 AQS1의 차이는 최소와 중증의 피질하 고신호병변군에서 유의하였으며 ($p = 0.030$), AQS2에서는 최소와 중등도 피질하 고신호병변에서 유의하였다 ($p = 0.028$). 또한 AQS의 Scheffe 사후분석결과 최소와 중등도 피질하 고신호병변군 ($p = 0.045$) 및 최소와 중증의 피질하 고신호병변군 ($p = 0.035$) 사이에서 유의한 차이가 관찰되었다. K-MMSE, CDR, GDS는 피질하 고신호병변 증가에 따른 점수변동의 통계적 유의성은 없었다 (Table 3).

Table 2. The demographic characteristics, general cognitive profiles and Attention Questionnaire Scale of the patients' with Alzheimer's disease or subcortical vascular dementia

	AD (n=118)	SVD (n=44)	Total (n=162)	P-value
Age (yr)	75.0 ± 7.8	74.3 ± 7.1	74.9 ± 7.8	0.354
Gender (M:F)	34:84	18:26	52:110	0.460*
Hand (R:L:B)	115:2:1	43:1:0	158:3:1	0.657*
Education (yr)	8.11 ± 4.6	7.83 ± 4.7	7.98 ± 4.9	0.533
Duration (mo)	22.5 ± 18.2	22.7 ± 18.0	22.9 ± 18.4	0.415
Height (cm)	158.3 ± 8.4	157.3 ± 8.2	157.9 ± 8.4	0.430
Weight (Kg)	58.5 ± 9.5	59.7 ± 9.3	58.8 ± 9.2	0.201
K-MMSE	16.8 ± 5.9	17.0 ± 5.4	17.5 ± 5.7	0.16
CDR	1.4 ± 1.0	1.4 ± 0.9	1.3 ± 0.9	0.90
GDS	4.2 ± 1.1	4.2 ± 1.1	4.1 ± 1.1	0.45
AQS	16.8 ± 7.6	15.8 ± 8.9	17.1 ± 7.9	0.49
AQS-1	5.9 ± 4.6	6.9 ± 6.0	5.7 ± 4.9	0.37
AQS-2	6.7 ± 4.1	6.6 ± 3.9	6.9 ± 4.0	0.33

yr, Year; M, Male; F, Female; Hand, Handedness; R, Right; L, Left; B, Both; mo, Month; BMI, Body mass index; AD, Alzheimer disease; SVD, Subcortical vascular dementia; K-MMSE, Korean mini-mental status examination; CDR, Dementia rating scale; GDS, Global Deterioration Scale; AQS, Attention Questionnaire Scale; AQS-1, AQS gives higher points to the high attention; AQS-2, AQS gives higher points to the low attention; The statistical analysis was done by the T-test, chi-square*.

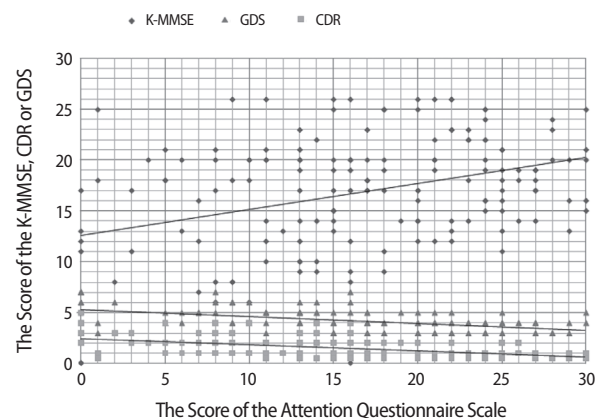


Fig. 2. The Pearson correlation between Attention Questionnaire Scale and K-MMSE ($\gamma = 0.317, p < 0.001$), CDR ($\gamma = -0.472, p < 0.001$) or GDS ($\gamma = -0.474, p < 0.001$). K-MMSE, Korean version of Mini-Mental Status Examination; CDR, Clinical Dementia Rating scale; GDS, Global Deterioration Scale.

Table 3. Attention Questionnaire Scale and other general cognitive profiles in the patients with Alzheimer disease or subcortical vascular dementia according to the subcortical ischemia

	Min. HI (n = 87)	Mod. HI (n = 22)	Sev. HI(n = 53)	<i>p</i> value	Min. HI- Mod. HI	Min. HI- Sev. HI	Mod. HI- Sev. HI
Age	73.2 ± 8.3	73.8 ± 6.0	74.7 ± 7.9	0.475			
AQS	18.7 ± 7.7*†	15.2 ± 6.6*	15.4 ± 8.6†	0.007	0.045*	0.035†	0.990
AQS-1	4.9 ± 4.5*	6.3 ± 4.6	7.0 ± 5.8*	0.020	0.273	0.030*	0.787
AQS-2	7.6 ± 4.1*	5.7 ± 3.6*	6.5 ± 3.8	0.018	0.028*	0.234	0.594
K-MMSE	18.7 ± 7.7	17.1 ± 5.5	16.2 ± 6.2	0.064			
CDR	1.2 ± 5.4	1.4 ± 0.9	1.5 ± 1.0	0.120			
GDS	4.0 ± 1.0	4.3 ± 1.0	4.4 ± 1.2	0.069			

K-MMSE, Korean mini-mental status examination; CDR, Dementia rating scale; GDS, Global Deterioration Scale; AQS, Attention Questionnaire Scale; AQS-1, AQS gives higher points to the high attention; AQS-2, AQS gives higher points to the low attention; AD, Alzheimer disease; SVD, Subcortical vascular dementia. Min. HI, Mod. HI and Sev. HI represent Minimal, moderate and severe subcortical hyperintensities groups respectively. All numerical variables were performed ANOVA with post-hoc analyses representing as mean ± standard deviation. *p* values < 0.05 on comparisons among three groups were italicized. *p* values < 0.05 by post-hoc analyses were marked and denoted with *between minimal and moderate and †between minimal and severe ischemia.

고 찰

치매 환자의 대부분을 차지하고 있는 AD와 SVD는 개념상으로는 이분법적 분류가 가능 하지만 실제 임상에서 그 경계 영역을 구분하기가 어려운 경우가 많다. 현재까지의 임상 연구와 병리학적 연구를 종합하면 AD와 SVD는 치매라는 병리의 연속선상의 양 극단에 존재하고 있으며, 많은 경우가 그 연속선 사이에 두 가지 치매의 양상이 혼재되어 존재한다[12]. 따라서 AD와 SVD를 이분법으로 구분하지 않고 연속선상에서 관찰하는 것이 필요하다.

본 연구는 경증에서 중등도의 AD 및 SVD 환자와 보호자를 대상으로 환자의 주의력에 대한 객관적 평가를 시도하였다. 그리고 피질하 고신호 병변의 정도에 따라 세 개의 군으로 나누어 피질하 고신호 병변에 따른 AQS, K-MMSE, CDR, GDS 등의 변동을 비교해 보았다.

MRI에서 관찰되는 피질하 고신호병변은 고혈압, 당뇨 등의 뇌졸중 위험인자를 가지고 있을 경우 더 흔히 발견되며 인지기능 저하와도 연관성이 높다는 연구는 정상 노인에서 치매환자에 이르기까지 광범위하게 이루어 졌다[7, 13-16]. 지역사회 거주 정상 노인을 대상으로 한 장기간 추적관찰 연구에서도 피질하 허혈은 치매의 발병을 높이는 인자로 확인되었으며[13, 14], 경도인지장애 환자에서도 AD로의 진행을 높이는 인자임이 보고되었다[15, 16]

피질하 고신호 병변의 정도에 따른 평가에서 AQS는 K-MMSE, CDR, GDS 등의 척도에 비하여 피질하 고신호 병변의 정도를 민감하게 나타났다. 부정질문(negative question)으로 구성된 AQS1은 최소와 중증의 피질하 고신호 병변군에서, 긍정질문(positive question)으로 구성된 AQS2는 중등도와 중증의 피질하 고신호 병변군에서 유의한 차이를 보였다. AQS1과 AQS2를 종합한 AQS는 최소와 중등도 및 최소와 중증의 피질하 고신호 병변군에서 의미 있는 차이를 보였다(Table 2). 통계적 유의성을 얻지는 못하였지만 K-MMSE, GDS 등의 척도도 피질하 고신호 병변의 증가에 따른 변동양상을 보였다.

K-MMSE는 피질하 고신호 병변이 증가할수록 점수가 감소하는 양상을 보였고($p = 0.064$) GDS 점수는 증가하는 양상($p = 0.069$)을 보였는데 이는 피질하 허혈이 치매환자의 인지기능 및 중등도를 악화시키는 요인으로 작용함을 나타내는 것이라고 본다[19]. 본 연구에서 AD 환자와 비교하여 SVD 환자에서 AQS ($p = 0.49$) 및 AQS1 ($p = 0.37$)과 AQS2 ($p = 0.33$) 점수는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그 이유는 AQS가 SVD 환자에서 주로 나타나는 지속적 주의력장애에 대한 설문(문항 1, 5, 8, 9, 14, 15)뿐만 아니라 AD환자에서 주로 나타나는 기억력이나 시공간능력과 관련된 선택적 주의력 혹은 주의력 배분과 관련된 장애에 대한 설문(문항 2, 3, 4, 7) 모두를 반영하기 때문으로 생각된다.

결론적으로, 피질하 고신호 병변이 AD와 SVD 환자에서 치매의 중등도에 관계없이 치매 환자에서 관찰되는 행동 심리학적 이상 행동의 근저에는 집중력 저하가 큰 역할을 함을 알 수 있다. AQS가 피질하 고신호 병변의 정도를 잘 반영하는 점을 고려하면 피질하 피질하 구조의 연결성을 반영하는 초기 지표가 될 수도 있다.

K-MMSE, CDR, GDS는 인지기능 및 치매 중등도를 평가하기 위한 도구로 널리 사용되고 있지만, K-MMSE의 경우 대상 환자들의 환자의 교육, 연령 등의 인구사회학적 변인에 영향을 많이 받으며 전두엽 기능과 같은 일부 인지기능의 변화를 반영하는데 둔감하다는 단점이 있다[17]. CDR도 정확한 평가를 위해서는 환자 및 보호자가 모두 내원하여야 비교적 긴 문진이 필요하다[18]. 그러나 AQS는 환자의 내원 여부에 관계없이 보호자에 의하여 쉽게 환자의 주의력을 평가할 수 있고 의사의 문진 없이 외래 진료 대기 시간에 작성될 수 있다는 장점이 있다. 본 연구에서 AQS는 K-MMSE ($\gamma = 0.371$), CDR ($\gamma = -0.474$), GDS ($\gamma = -0.472$) 등의 척도와 모두 통계적으로 유의한 상관을 보였다(모두 $p < 0.001$). 또한 AQS와 한국어판 알츠하이머 병-삶의 질 척도(Korean Quality of Life-Alzheimer's Disease)와 우수한 상관성을 보였으며 AQS 점수가 저하될수록 삶의 질 점수가 낮

아졌다. AQS 점수가 높을수록 삶의 질 점수는 높아졌다[19]. 이러한 점은 AQS가 치매환자의 집중력뿐만 아니라 삶의 질을 평가하는 간접 척도로서의 가능성을 제시한다.

주의력을 반영하는 AQS가 다른 인지기능척도에 비하여 피질하 고신호 병변을 민감하게 반영하는 이유는 아직 확실하지 않지만 다음의 두 가지 가설로 설명할 수 있다. 첫째, 메이너트 핵(nucleus basalis Mynert)에서 대뇌피질에 이르는 콜린성 신경섬유가 피질하 백질을 따라 주행하기 때문에 피질하 고신호 병변은 콜린성 신경섬유 묶음의 단절을 초래하여 결과적으로 피질-선조-시상-피질 고리(cortico-striato-thalamo-cortical circuits)를 파괴하게 된다. 결과적으로 이러한 구조물에 의하여 매개되는 하향조정을 통한 선택적 주의력과 지속적 주의력에 장애를 일으키게 된다[20, 21].

둘째, PWM에는 서로 멀리 떨어진 대뇌 피질 영역을 연결하는 연관섬유(association fiber)들이 주로 주행하고, DWM에는 상대적으로 가까운 대뇌 피질 영역을 연결하는 U 섬유(U-fiber)들이 주행한다[15, 21, 22]. 피질하 고신호 병변에 의한 이러한 구조물의 단절은 국소 대뇌 영역보다는 여러 대뇌 영역의 유기적 활성화를 반영하는 주의력에 더 많은 영향을 주게 된다. 또 AQS가 주의력에 중점을 둔 설문지이지만 하지만 주의력이라는 인지기능의 특성상 일부 항목에서 다른 인지영역을 반영하는 설문을 포함하고 있다. 예를 들어 문항 1, 5, 9, 14, 15는 비교적 주의력이나 집중력에 대한 직접적인 질문 내용이지만 문항 2, 3, 4는 주의력과 관련된 기억력의 일부를, 문항 7은 주의력과 관련된 시공간능력의 일부를, 문항 6, 8, 10, 11, 12, 13은 주의력과 관련된 전두엽 기능을 반영한다(Appendix). 따라서 AQS가 주의력을 중심으로 인지영역들을 복합적으로 평가하게 되므로 다른 척도에 비하여 피질하 고신호 병변을 반영하는데 민감하게 작용하게 된 것으로 생각된다.

이번 연구는 몇 가지 제한 점을 갖는다. 첫째, 피질하 허혈로 추정되는 고신호 병변만을 대상으로 하였고 소공경색의 유무를 반영하지 못하였다는 점이다. 소공경색은 AD를 비롯한 여러 치매 질환의 인지기능에 부정적인 영향을 미치므로[23] 동반된 소공경색의 유무를 반영하는 것이 필요하다. 아직까지 뇌영상만으로 소공경색을 Virchow-Robin 공간과 구분하여 평가할 수 있는 방법론이 확립되어 있지 않았으며[24] 소공경색의 크기, 위치, 형태, 숫자 등에 따른 차이가 확립되어 있지 않아[7] 소공경색에 대한 평가를 제외하였다. 둘째 피질하 고신호 병변이 없는 환자를 따로 분류하지 않았다. 본 연구의 최소 피질하 고신호병변군은 실제로 피질하 고신호 병변이 전혀 없는 집단과 경미한 피질하 고신호 병변이 동반된 집단이 혼재된 비균질 집단이다. 그러나 뇌영상에 기초한 백질 고신호 측정 척도의 대부분은 본 연구에서와 마찬가지로 일정한 기준 이하의 백질 고신호를 최소 기준으로 하여 분류하고 있다[25]. 셋째, 피질하 허혈의 정도 이외의 다른 요소, 즉 전두엽 위축이나 피질하 고신호

병변의 위치 등을 고려하지 못하였다. 넷째 DWM과 PWM을 구분하여 평가하지 않고 D와 P의 조합에 의해서만 평가하였다는 점도 제한 점이라고 본다.

이러한 제한 점에도 불구하고 본 연구는 AQS가 피질하 고신호 병변의 정도를 잘 반영함을 확인하였다. 이러한 결과는 AD나 SVD 환자를 평가하는 임상 현장에서 AQS를 치매 환자의 피질하 고신호 병변 정도를 반영하는 지표로 유용할 수 있다는 가능성을 제시하고 있다. 또 AQS는 기존의 MMSE나 CDR, GDS와 같은 척도와는 달리 환자 없이 보호자만 내원하여 진료받는 경우에도 많은 시간을 들이지 않고 환자의 상태를 알아볼 수 있다는 장점이 있다. 따라서 AQS는 기존의 치매 척도와 좋은 상관성을 갖는 집중력 평가 척도이며 환자의 내원 유무에 관계없이 보호자에 의하여 작성될 수 있고 특히 피질하 고신호 병변의 정도를 반영하는 유용한 지표가 될 수 있음을 확인하였다.

참고문헌

1. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain* 1999; 122: 383-404.
2. Parasuraman R, Haxby, James V. Attention and brain function in Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychology* 1993; 7: 242-72.
3. Chan RC. Dysexecutive symptoms among a non-clinical sample: a study with the use of the Dysexecutive Questionnaire. *Br J Psychol* 2001; 92: 551-65.
4. Dywan J, Segalowitz SJ. Self- and family ratings of adaptive behavior after traumatic brain injury: psychometric scores and frontally generated ERPs. *J Head Trauma Rehabil* 1996; 11: 79-95.
5. Burgess PW, Alderman N, Evans J, Emslie H, Wilson BA. The ecological validity of tests of executive function. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4: 547-58.
6. Ray C, Phillips L, Weir WR. Quality of attention in chronic fatigue syndrome: subjective reports of everyday attention and cognitive difficulty, and performance on tasks of focused attention. *Br J Clin Psychol* 1963; 32: 357-64.
7. Doddy RS, Massman PJ, Mawad M, Nance M. Cognitive consequences of subcortical magnetic resonance imaging changes in Alzheimer's disease: comparison to small vessel ischemic vascular dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11: 191-9.
8. Binetti G, Magni E, Padovani S, Cappa SE, Bianchetti A, Trabucchi M. Executive dysfunction on early Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 91-3.

9. Kim SY, Park MH, Han SH, Na HR, Cho S, Choi MS, et al. Validation analysis of the attention questionnaire Scale. *J Alzheimers Dis* 2011; 24: 393-402.
10. 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.
11. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
12. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: 115-23.
13. Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HB. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. *Lancet* 2000; 356: 628-34.
14. Paul RH, Haque O, Gunstad J, Tate DF, Grieve SM, Hoth K, et al. Subcortical hyperintensities impact cognitive function among a select subset of healthy elderly. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 697-704.
15. De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* 2002; 52: 335-41.
16. Debette S, Bombois S, Bruandet A, Delbeuck X, Lepoittevin S, Delmaire C, et al. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke* 2007; 38: 2924-30.
17. Kang YW, Na DL, Hahn SH. Validity study on the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients *J Kor Neurol Assoc* 1997; 15: 300-8.
18. Choi SH, Na DL, Lee BH, Ham DS, Jung JH, Yoon SJ, et al. Estimating the validity of the Korean version of expanded clinical dementia rating (CDR) scale. *J Kor Neurol Assoc* 2001; 19: 585-91.
19. Kim HJ, Moon SY, Kim S, Han SH. Assessment of the quality of life in patients with Alzheimer's disease. *J Korean Neurol Assoc* 2008; 26: 308-13.
20. Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrish TB, Mesulam MM. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain* 1998; 121:2249-57.
21. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *J Psychosom Res* 1998; 44:627-8.
22. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002;53:647-54.
23. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun study. *JAMA* 1997; 277: 813-7.
24. Sasaki M. Pitfalls in the interpretation of central nervous system disorders from structural magnetic resonance images *Brain Nerve* 2010;62:469-75.
25. Bocti C, Swartz RH, Gao FQ, Sahlas DJ, Behl P, Black SE. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke* 2005; 36: 2126-31.

Appendix. Attention Questionnaire Scale

번호	질문	점수	
1	쉽게 산만해집니까?	0 1 2	AQS1 (Negative Question)
2	외출 시 문 잠그는 것을 잊습니까?	0 1 2	
3	집 안의 물건을 못 찾아 힘들어합니까?	0 1 2	
4	하라고 시킨 일들을 하는데 문제가 있습니까?	0 1 2	
5	긴 대화를 할 때, 주제에서 자주 벗어납니까?	0 1 2	
6	사람이 많은 장소에 가면 쉽게 당황합니까?	0 1 2	
7	익숙한 곳에서도 길을 잃는 경우가 있습니까?	0 1 2	
8	대화나 일상 활동 중 자주 졸려 하는 경우가 많습니까?	0 1 2	
9	한 가지 일에 집중을 잘 합니까?	0 1 2	AQS2 (Positive Question)
10	주변에서 일어나는 일에 관심을 보입니까?	0 1 2	
11	스스로 무언가를 하려고 합니까?	0 1 2	
12	예전에 하던 취미 생활을 계속 하고 있습니까?	0 1 2	
13	새로운 것에 대한 관심과 흥미를 보입니까?	0 1 2	
14	식사 도중에 대화를 유지할 수 있습니까?	0 1 2	
15	TV 시청 시 집중을 잘 합니까?	0 1 2	

0=전혀 그렇지 않다(never), 1=가끔 또는 조금 그렇다(occasionally), 2=항상 또는 많이 그렇다(usually).

AQS, Attention Questionnaire Scale; AQS1, negative questions which are consisted of AQS No. 1-8; AQS2, positive questions which are consisted of AQS No. 9-15; AQS score =16-AQS1+AQS2.