

일산화탄소 중독 환자에서의 인지중재 효과

오지향* · 김고운* · 최성혜†
정지향‡ · 나해리§ · 김정은‡
나덕렬¶ · 홍창희** · 김은주*

부산대학교 의학전문대학원 신경과학교실*,
인하대학교 의과대학 신경과학교실†,
이화여자대학교 의학전문대학원
신경과학교실‡, 보바스기념병원 신경과§,
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원
신경과¶, 부산대학교 심리학과**

Received: November 10, 2014
Revision received: December 2, 2014
Accepted: December 2, 2014

Address for correspondence

Eun-Joo Kim
Department of Neurology, Pusan National
University Hospital, Pusan National University
School of Medicine and Medical Research
Institute, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan
602-739, Korea
Tel: +82-51-240-7317
Fax: +82-51-245-2783
E-mail: eunjookim@pusan.ac.kr

Cognitive Intervention in a Patient with Carbon Monoxide Intoxication

Ji-Hyang Oh, M.A.* , Go-Woon Kim, M.A.* , Seong H. Choi, M.D.†, Jee H. Jeong, M.D.‡,
Hae R. Na, M.D.§, Jung E. Kim, M.D.‡, Duk L. Na, M.D.¶, Chang Hee Hong, Ph.D.**,
Eun-Joo Kim, M.D.*

Department of Neurology*, Pusan National University School of Medicine and Medical Research Institute, Busan;
Department of Neurology†, Inha University School of Medicine, Incheon; Department of Neurology‡, Ewha Womans
University School of Medicine and Ewha Medical Research Institute, Seoul; Department of Neurology§, Bobath
Memorial Hospital, Seongnam; Department of Neurology¶, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung
Medical Center, Seoul; Department of Psychology**, Pusan National University, Busan, Korea

Background: Cognitive intervention (CI) is a nonpharmacological approach used to compensate for cognitive impairment. It is categorized into cognitive training, cognitive stimulation and cognitive rehabilitation. Several studies showed that CI could induce cognitive enhancement and reduction of risk for future cognitive decline in patients with brain injury. We investigated effects of CI on cognitive functions and brain glucose metabolism based on serial cognitive assessments and [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in a patient with carbon monoxide (CO) intoxication. **Methods:** A 40-year-old man presented with memory impairment and abnormal behaviors such as apathy, indifference, and perseveration 2-month after CO intoxication. Brain magnetic resonance image (MRI) demonstrated high signal changes in the bilateral basal ganglia, hippocampus and the subcortical white matter on T2 weighted images. FDG-PET also showed glucose hypometabolism in the bilateral hippocampus, basal ganglia, and the subcortical white matter. A detailed neuropsychological evaluation revealed multiple cognitive impairments in memory, language and frontal functions. He received twice a week sessions of 60-minute group-based cognitive intervention for 12 weeks. Several neuropsychological examinations and FDG-PETs were conducted at baseline and after CI. **Results:** After CI, he showed improvements in memory and frontal functions compared with baseline performances. These cognitive improvements persisted by the 7-month follow-up. The extent of glucose hypometabolism was decreased 1-month after CI, however increased 8-month after CI. **Conclusions:** This case study suggested that CI could enhance cognitive functions and improve glucose metabolism in a patient with CO intoxication. Also, the effects of CI on cognitive functions seem to be last at least 7-month after training.

Key Words: Neuroplasticity, Neuropsychology, Cognitive intervention, Carbon monoxide intoxication, FDG-PET

서론

인지기능은 정보의 저장과 인출을 담당하는 학습과 기억, 습득한 정보를 재조직하는 사고, 그리고 정보를 의사 소통하거나 행위를 표현하는 모든 기능을 통합적으로 일컫는다[1]. 이러한 고차원적인 인지기능은 주로 뇌의 겉질에서 이루어지고, 겉질 부위에 따라 담당하는 고유 인지기능은 다르다. 따라서 신경퇴행성 뇌질환, 뇌졸중, 외상성 사고 등으로 인해 뇌 겉질 손상을 입은 환자들은 뇌

손상 부위에 따라 해당 인지기능에 장애가 발생하고 이로 인한 일상생활수행에 어려움을 겪는다[2].

최근 대다수의 연구에 따르면 손상된 뇌는 학습과 기억 같은 비침습적인 외부자극에 의해 변화가 가능하고, 이러한 구조적이고 기능적인 변화를 신경가소성(neuroplasticity)이라 한다[3, 4]. 신경가소성을 전제로 손상된 뇌의 회복을 유도하기 위해서 인지기능에 체계적으로 개입하는 치료법을 인지중재(cognitive intervention)라고 한다. 인지중재는 인지자극(cognitive stimulation), 인지훈련(cognitive

training), 인지재활(cognitive rehabilitation)로 구분한다[5]. 인지자극은 전반적 인지기능과 사회적 활동을 증강시킬 목적으로 행하는 일련의 집단 혹은 그룹 활동을 일컫고, 토론과 레저 활동을 포함한다. 인지훈련은 구체적인 인지기능을 최적화하기 위해 인지기능획득에 관한 전략과 기술을 이론적 배경을 바탕으로 가르치는 것이다. 예컨대, 삽화적 기억을 향상시키기 위해서 사물을 의미화, 형상화하는 방법을 훈련시키는 것을 말한다. 인지재활은 인지장애를 가지고 있는 환자의 실제 생활환경에서 행해지는 것으로, 보상전략의 주입, 환경 개선 등의 방법을 이용하여 인지기능을 향상시키는 것이다. 이같이 인지자극, 인지재활, 인지훈련은 뚜렷이 구별되는 인지증재의 개별 방법들이지만 문헌 등에서 혼용되고 있는 것이 사실이다. 하지만 신경가소성을 바탕으로 한 인지보유능(cognitive reserve)을 증가시키는 공통점이 있고, 이를 통하여 다양한 뇌신경네트워크를 활성화시키고 뇌세포건강과 건강한 인지능력을 유지하도록 하는 공통된 기능이 있다[5].

국내에서도 뇌손상과 뇌질환 환자를 대상으로 다양한 인지증재 치료가 시도되고 있으나, 효과가 명확하게 입증된 치료법이 체계적으로 활용되고 있지 않은 실정이다. 최근 Na 등[6]은 새롭게 개발한 인지증재법을 293명의 기억성 정도인지장애환자를 대상으로 12주간 실시하였다. 그 결과 인지증재를 받은 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 인지증재 직후 인지기능의 향상을 보였고 6개월 후에도 그 효과는 지속되었다. 하지만, Na 등[6]의 인지증재법이 실제 뇌의 어떤 영역을, 생물학적으로 어떻게 변화시켜서 인지기능 향상을 유도하였는지에 대한 연구는 없다.

따라서, 본 연구에서는 일산화탄소중독에 의한 뇌손상 환자에게 인지증재치료를 실시하여 치료 전후의 인지기능변화와 함께 18Fluoro-deoxyglucose 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, 18FDG-PET) 변화를 확인하여, 인지증재 치료에 의한 뇌가소성의 생물학적 근거를 확보해 보고자 하였다.

대상과 방법

연구 대상

40세 고졸 학력의 오른손잡이 남자환자가 내원 2개월 전 발생한 일산화탄소중독 이후, 지속되는 기억력장애와 이상행동으로 부산대학교병원 신경과에 왔다. 일산화탄소 중독 3일째 시행한 뇌자기공명영상 확산강조영상(diffusion-weighted imaging, DWI)과 액체강약반전회복(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상에서 양측 창백핵(globus pallidus), 조가비핵(putamen), 해마, 소뇌, 뇌량팽대(splenium)와 피질하백질에 고신호 강도가 확인되었다(Fig. 1A). 국소 신경학적 이상소견은 없었지만 시간 및 장소에 대한 지남력이 저하

되어 있었고, 본인의 이름 이외에는 질문에 제대로 응답하지 못하는 모습이 관찰되었다. 한국판 간이정신상태검사(Korean version of mini-mental state examination, K-MMSE) [7]는 16점으로 환자의 연령 및 학력을 고려한 정상군과 비교하여 수행이 현저히 떨어졌다. 서울 신경심리검사(Seoul neuropsychological screening battery, SNSB)[8]에서 언어적 기억력 및 시각적 기억력의 저하, 대면이름대기능력, 계산능력을 포함한 언어능력의 저하, 전두엽 기능과 관련한 집행기능의 저하가 시사되었다. 인지장애 외에도 무의지, 정서의 둔함, 말 수의 감소, 판단력 저하, 보속증 등의 성격변화가 두드러져 일상생활과 직업생활이 불가능한 상태였다. 일산화탄소중독 5개월째 시행한 양전자방출단층촬영에서 양측 해마, 기저핵, 그리고 피질하백질의 포도당대사 저하가 관찰되었다(Fig. 1B).

설계

인지증재 실시 전 신경심리검사결과를 바탕으로 인지증재 이후 1개월, 4개월, 7개월이 지난 시점의 추적 평가를 통해서 인지증재 치료의 유효성과 지속 정도를 확인하고자 하였다. 또한 인지증재 전 실시한 양전자방출단층촬영 영상을 기준으로 하여 인지증재 종료 후 1개월과 8개월째 추적 양전자방출단층촬영 영상의 포도당대사변화를 통해 인지증재 치료 효과를 생물학적으로 확인하고자 하였다.

인지증재 프로그램

환자는 1주당 2회씩 총 12주간(24회기) 부산대학교병원 신경과 신경심리실을 방문하여, 매회당 90분 동안 진행되는 Na 등[6]이 만든 인지증재프로그램에 참여하였다. 훈련 영역은 지남력 훈련을 10%, 언어적/시각적 일화기억훈련, 기억전략 교육을 포함하는 기억력 훈련을 50%, 전두엽, 시공간능력과 주의력 훈련, 언어능력과 계산훈련을 포함하는 기억력 외 인지영역훈련을 40%의 비율로 구성하였다. 지남력 훈련은 일상에서 일어나는 일화적 사건의 시간과 장소에 대한 회상과 교육, 기억력 훈련은 언어적 기억의 향상을 위해 단어/문장 기억과제, 일반적인 생활에 관련한 이야기 외우기, 뉴스 기억하기 등으로 구성하였고, 시각적 기억의 향상을 위해 그림 분류하여 기억하기, 색칠하고 기억하기, 위치 기억하기, 지도 기억하기 등으로 구성하였다. 기억 책략에 대한 교육으로 친숙한 노래로 대입하여 외우기, 육하원칙을 사용하기, 메모와 같은 외부 단서 사용하기, 음소 규칙을 사용하여 분류한 후 외우기, 의미덩이짓기(chunking)와 같은 방법들을 익히도록 하였다. 기억력 외 인지 훈련은 전두엽과 관련한 기능으로 계획하기, 범주화하기, 문제해결하기, 추론하기, 유사성 찾기 등으로 구성하였고, 시공간 능력과 관련하여 그리기, 만들기, 길 찾기 등으로 구성하였다. 주의력과 관련한 기

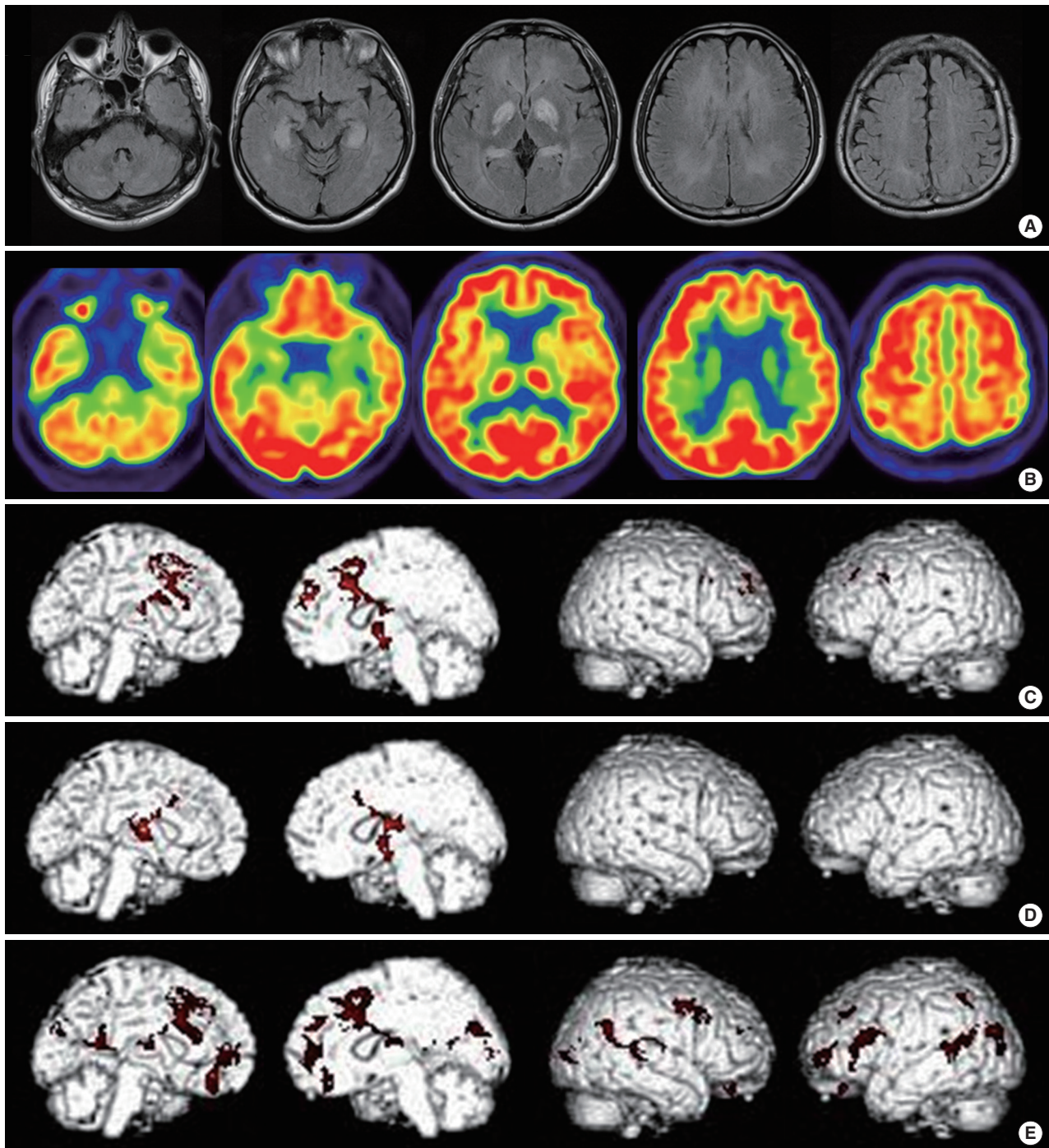


Fig. 1. Fluid-attenuated inversion recovery axial images (A) 3 days after CO intoxication show high signal intensities in the bilateral globus pallidus, putamen, hippocampus, cerebellum, and subcortical white matter. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) axial images taken 5 months after onset (baseline) showed glucose hypometabolism in the bilateral hippocampus, basal ganglia, and the subcortical white matter. Hypometabolic regions were examined using statistical parametric mapping PET analysis before (C), and 1 month (D) and 8 months (E) after cognitive intervention (CI) which were compared with those of 3 age-matched healthy controls. The extent of hypometabolic regions was decreased in 1 month after CI, whereas that in 8 months after CI was increased compared to that before CI (uncorrected, $p < 0.001$).

능으로 선택적 주의력, 지속적인 주의력, 조건 주의력을 기르는 과제들로 구성하였고, 언어 및 계산 능력으로 물건 값, 교통비 계산하기, 단어 분류하기, 단어 유창성 기르기, 문장 만들기 등을 포함하였다. 각 회기 별로 언급한 주요 인지영역들을 포함하여 총 24회기를 구성하였다. 환자가 집에서 지낼 때에도 인지증재 치료의 흐름을 이어갈 수 있도록 보호자의 협조 아래 일주일에 3차례 이상 일기를 쓰도록 회기 간 과제를 권유하였다. 일기에 포함되는 내용은 시간과 장소에 대한 지남력, 환자가 하루 동안 했던 일과 만났던 사람, 쓴 돈과 그 내역 등을 적도록 하여 일화적 기억력, 계산능력, 주의력 및 집행기능이 사용되도록 하였다.

임상적 평가

환자의 인지기능을 평가하기 위해 서울신경심리검사(Seoul neuropsychological screening battery, SNSB)를 실시하여 언어적 기억력 및 시각적 기억력, 언어능력과 관련 기능, 시공간 능력, 전두엽 기능 항목들을 평가하였다. 한국판 간이정신상태검사와 임상치매척도(clinical dementia rating, CDR)와 각 항목의 합(CDR-sum of boxes, CDR-SB) [9], 전반적 퇴행척도(global deterioration scale, GDS) [10]를 사용하여 전체적인 환자 상태의 변화 정도를 측정하고자 하였고, 성격변화 및 이상행동을 평가하기 위해 보호자가 작성하는 신경정신행동검사(caregiver-administered neuropsychiatric inventory, CGA-NPI) [11]와 전두엽행동검사(frontal behavioral inventory, FBI) [12]를 사용하였다. 기초적 일상생활 능력의 척도로는 한국어판 바텔지표(Korean version of Barthel activities of daily living index, K-BADL) [13]를, 복합적인 일상생활 수행 능력을 평가하기 위해 서울도구일상생활능력(Seoul-instrumental activities of daily living, S-IADL) [14]을 사용하였다. 환자의 주관적 우울을 측정하기 위해 노인우울척도(geriatric depression scale, GDS) [15]를 사용하였다. 서울신경심리검사를 주의력, 언어능력, 시공간능력, 기억력, 전두엽집행기능으로 구분하여, 각 항목을 점수화한 후 환자의 인지기능 변화를 도식화하였다 [16].

양전자방출단층촬영 영상 및 Statistical Parametric Mapping 분석

양전자방출단층촬영 영상은 Phillips JEMINI TF TOF 64 PET scanner를 통해 얻었다. 환자의 양전자방출단층촬영 영상을 Matlab version 6.0 과 statistical parametric Mapping 2 (SPM 2)를 이용하여 정상인 3명(남1명, 여2명, 평균연령: 40.3세 \pm 4.0)과 비교하였다. 모든 영상을 동일한 영상공간인 입체정위 공간에 변환하여 공간정규화(spatially normalization)한 후 평편화(smoothing)시켰다. 두 집단에서 대사 감소 부위를 추적하기 위한 감산분석을 위하여 환자와 대조

군의 영상을 화소 대 화소(voxel-by-voxel) 수준에서 compared population two sample t-test를 적용하여 분석하였다. 이때 통계적인 의미는 uncorrected, $p < 0.001$ 범위에서 비교 분석하였다.

결 과

임상적 결과

인지증재 치료 1개월 후 실시한 신경심리검사에서 각 인지영역 점수는 증재치료 전보다 향상되었고, 이는 4개월과 7개월 이후의 추적 검사에서도 동일하게 유지되었다(Table 1). 한국판 간이정신상태검사의 점수, 언어적 기억력, 시각적 기억력, 계산능력, 생성 이름 대기 검사에서 음소 유창성, 스트룹 과제에서의 수행 향상이 관찰되었다. 환자의 연령 및 학력을 고려할 때, 임상치매척도는 정상 집단과 비교하여 크게 저조한 양상이나 면담을 통해 확인한 환자의 일화적 기억력이 인지증재 훈련 이후 호전되었고, 환자의 기억력에

Table 1. Neuropsychological evaluations before and after cognitive intervention (CI)

	Before CI	1 M after CI	4 M after CI	7 M after CI
Attention				
Digit span forward (9)/ backward (8)	6/ 6	8/ 3	8/ 3	9/ 3
Language & Related Function				
K-BNT (60)	44	44	58	48
Calculation (12)	9	9	8	10
Visuospatial Function				
RCFT copy (36)	33	35	33	33
Memory				
SVLT IR (36)/ DR (12)/ REC (12)	13/ 0/ 4	15/ 0/ 7	17/ 1/ 5	16/ 15/ 5
RCFT IR (36)/ DR (36)/ REC (12)	0/ 0/ -1	5.5/ 7/ 4	6.5/ 6/ 4	8.5/ 4.5/ 4
Frontal/Executive Function				
Semantic Fluency (animal/market)	8/ 6	12/ 5	11/ 6	13/ 6
Phonemic Fluency (ㄱ/ㅇ/ㅏ/ㅑ)	5/ 6/ 6	9/ 7/ 8	9/ 5/ 10	8/ 11/ 10
Stroop color reading (112)	57	82	93	93
General Index				
K-MMSE (30)	16	22	23	20
CDR/ CDR-MS/ CDR-SB	2/ 2/ 10	1/ 1/ 5.5	1/ 1/ 5	1/ 1/ 5
GDS	5	5	5	5
G Dep S (30)	26	28	29	26
K-BADL (20)	20	20	20	20
S-IADL (45)	32	11	10	10
CGA-NPI (144)	19	8	4	4
FBI (72)	24	11	10	11
SNSB-D score (300)	122	161.5	161.5	162

M, month; K-BNT, Korean-Boston naming test; RCFT, Rey complex figure text; SVLT, Seoul verbal learning test; IR, immediate recall; DR, delay recall; REC, recognition; K-MMSE, Korean-mini mental state examination; CDR, clinical dementia rating; MS, memory scale; SB, clinical dementia rating-sum of boxes; GDS, global deterioration scale; G dep S, Global depression Scale; K-IADL, Korean version of Barthel activities of daily living index; S-IADL, Seoul-instrumental activities of daily living; CGA-NPI, caregiver-administered neuropsychiatric inventory; FBI, frontal behavioral inventory; SNSB-D, Seoul neuropsychological screening battery-dementia version.

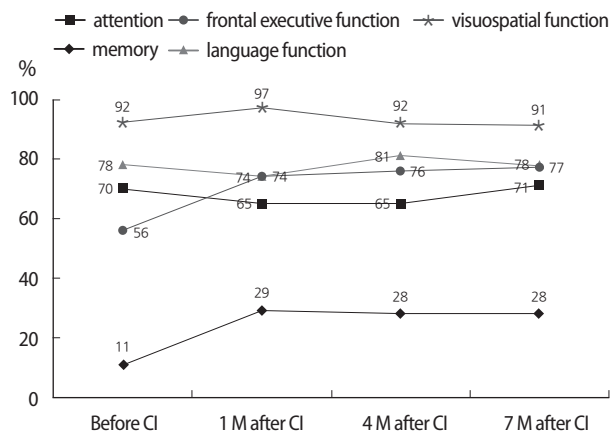


Fig. 2. Changes of performance in each cognitive domain: before and after CI. A percentage of raw score in each cognitive domain is plotted with 7 months follow-up.

관한 주관적 호소 역시 줄어들었다. 각 하부인지영역의 변화를 살펴보고자 하부인지영역 원점수를 백분율 단위로 환산하였고, 그 결과 기억력과 전두엽집행기능의 향상이 뚜렷하였다(Fig. 2). 집중력은 인지증재 후 1개월째 다소 수행이 저하되었다가 이후 추적 검사에서 증재 전의 상태와 동일해졌고, 언어 관련 기능은 인지증재 후 4개월째 수행의 향상을 보이다가 이후의 추적 검사에서는 증재 전의 상태와 동일해졌다. 시공간 기능은 증재 전의 상태에서도 수행이 양호하였는데 이는 인지증재 후 추적 검사에서도 잘 유지되었다. 인지증재치료 전 수행 정도가 가장 낮은 기억력과 전두엽집행기능은 인지증재 후 1개월째부터 수행이 2배 가량 향상을 보였고, 이후의 추적 검사에서도 효과가 유지되었다(Fig. 2). 인지증재 전 환자가 보였던 무의지, 정서적 둔마, 게으름, 보속증 등의 성격변화도 호전되었다. 그러나 환자의 우울함은 별 다른 호전이 관찰되지 않았다. 일상생활 수행에서도 병전만큼은 아니지만 대인관계의 회복, 농사일을 비롯한 새로운 생산활동 등의 향상이 보호자로부터 보고되었다.

양전자방출단층촬영 결과

인지증재 전 시행한 양전자방출단층촬영 결과를 정상인과 비교했을 때, 양측 중간 띠다발이랑(middle cingulate gyri), 양측 상전두이랑(superior frontal gyri), 기저핵(basal ganglia)의 포도당대사 저하가 관찰되었다(Fig. 1C). 인지증재 치료 후 1개월째 시행한 양전자방출단층촬영에서도 정상인과 비교해, 양측 중간 띠다발이랑(middle cingulate gyri)과 기저핵(basal ganglia)의 포도당대사 저하가 관찰되었다(Fig. 1D). 하지만 인지증재 전 관찰되던 것에 비해 범위가 확연히 감소되었고, 인지 치료 전 관찰되었던 양측 상전두이랑(superior frontal gyri) 부위의 포도당대사 저하는 없었다. 인지증재 치료 후 8개월째 실시한 양전자방출단층촬영에서는 인지증재 전 확인되던

양측 중간 띠다발이랑과 기저핵의 대사 저하가 좀 더 광범위해졌고, 양측 두정후두엽 부위(parietooccipital region), 양측 배안쪽 전두부위(ventromedial frontal region), 양측 중간 전두이랑(middle frontal gyrus)에도 포도당대사 저하가 관찰되었다(Fig. 1E).

고 찰

본 연구에서는 일산화탄소중독에 의한 뇌손상 환자에게 인지증재를 실시하여 인지증재 전후의 인지기능과 뇌 포도당대사의 변화를 알아보고자 하였다. 그 결과, 인지증재 이후 언어적 기억력과 시각적 기억력, 전두엽집행기능의 호전이 확인되었고, 인지증재 종료 후 7개월까지 치료의 유효성은 지속되었다. 또한, 환자의 복합적인 일상생활수행능력과 감정적 둔마, 게으름, 무의지 등의 이상행동의 호전도 확인되었다. 양전자방출단층촬영의 SPM 분석 결과 인지증재 종료 1개월째는 포도당대사저하부위의 범위가 인지증재 전에 비해 감소되었다. 하지만 인지증재 종료 8개월 후에 실시한 양전자방출단층촬영에서는 인지증재 전 관찰되던 포도당대사 저하의 범위가 오히려 증가되었고 양측 두정후두엽 부위, 양측 배안쪽전두부위, 양측 중간전두이랑에도 포도당대사 저하가 새롭게 관찰되었다.

현재까지 보고된 인지증재 관련 연구들은 주로 경도인지장애(Mild cognitive impairment), 알츠하이머병 환자(Alzheimer's disease), 뇌졸중 환자, 외상 후 뇌손상 환자들, 그리고 건강한 노인들을 대상으로 하였고[17-19], 우리 환자와 같이 일산화탄소 중독에 의한 뇌손상 환자를 대상으로 한 연구는 없었다. 기존의 인지증재에 관한 연구들은 기억력과 같이 특정한 영역을 향상시키는 증재법을 시도하거나, 우리환자에게 적용한 것과 같이 기억력을 포함하여 언어능력, 시공간 능력, 집행기능과 같은 기타의 인지기능 영역을 함께 향상시키기 위한 다중 증재법을 시도하여 그 유효성을 검사하였다. 기억력과 같은 특정한 영역을 향상시키는 증재법의 경우 대개 그 영역의 손상이 주가 되는 환자에게 실시한다. 일화적 기억이나 정보의 인, 출력 과정의 향상을 목표로 하고 다양한 기억 과제나 책략을 학습하는 인지증재를 시도하여, 기억력을 측정하는 객관적 평가에서 그 유효성이 검증되었다[20]. 다중 증재법을 실시한 경우 다양한 인지영역의 객관적 평가에서 효과가 검증되었으나 기억력, 특히 일화적 기억력과 주의력 및 처리 속도, 주관적 평가에서 향상이 두드러진 다[21, 22]. 특정 영역이나 다중 영역에서의 인지증재 이후 추적 유효성 평가상 이와 같은 수행의 향상이 연구마다 일정하지 않지만, 특정 인지 영역에 초점을 맞춘 인지증재보다 다중인지증재법이 전반적인 인지기능 향상에 효과적이었다[23]. 다중 영역에서 인지증재를 시도하였던 우리 환자에서도 기억력을 포함한 전반적인 인지기능 향상 및 주관적 평가에서 향상된 결과를 보였다.

인지증재 치료의 종적 효과를 확인하기 위해 인지증재 후 3개월

혹은 길게는 5년까지 유효성을 추적 관찰한 연구들이 보고되었는데, 유효성이 지속되는 경향성은 있으나, 보고된 연구의 수가 많지 않아 이에 대한 논란은 있다[5, 23]. 하지만, 우리 환자에서는 인지중재 종료 후 7개월의 추적 평가에서도 그 유효성이 유지되었다.

인지중재 후 신경생물학적 변화를 확인하기 위하여 대다수 연구에서 뇌자기공명영상을 통한 회백질 부피, 뇌피질 두께, 백질 강도를 측정하여 그 지표로 활용하였다[24]. 하지만 우리 환자의 경우처럼 양전자방출단층촬영을 활용하여 인지중재가 미치는 생물학적 효과를 검증하고자 한 연구는 국내외에서 드문 실정이다.

주관적인 기억력 저하를 호소하는 노인을 대상으로 14일간 장수와 관련한 교육과 인지중재를 함께 실시한 후 대조군과 비교하였을 때, 단어 유창성과 주관적 평가에서의 수행 향상, 스트레스 감소를 보였다. 또한 인지중재 전후로 실시한 양전자방출단층촬영에서 대조군은 아무런 변화가 관찰되지 않은 반면, 인지중재를 받은 실험군에서 인지중재 전과 비교해 좌측 배외측 전전두엽(Left dorsolateral prefrontal cortex)의 활성도가 5% 감소되었다. 이는 작업기억 관련 뇌 영역의 효용성을 반영하고, 단기적인 인지중재도 인지기능과 뇌 대사를 변화시킬 수 있음을 입증하는 연구결과이다[25]. 경도인지장애와 경증의 알츠하이머병 환자 그룹에게 6개월간 주마다 120분의 인지중재를 시도한 결과, 인지중재를 받지 않은 그룹에 비해 종료 후 실시한 간이정신상태검사와 알츠하이머병 평가척도(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-cog)의 수행이 전보다 향상되었다. 또한 인지중재 전 실시한 양전자방출단층촬영에 비해 인지중재 종료 후 실시한 양전자방출단층촬영영상에서 포도당대사저하 부위가 경도인지장애 환자 그룹의 경우 변화가 없었고 알츠하이머병 환자 그룹의 경우 감소되었지만, 인지중재를 받지 않은 환자 그룹에서는 포도당대사저하의 부위가 좀 더 광범위해졌다[26]. 뿐만 아니라 알츠하이머병 환자에서 약물치료와 인지중재가 함께 이루어질 때, 약물치료 단독으로 시행한 경우보다 질환의 치료에 효과가 있음을 양전자방출단층촬영으로 입증한 연구도 있다[27]. 그러나 이들 연구에서 인지중재가 뇌 대사에 미치는 단기적 효과는 입증된 반면 이후의 추적 평가는 이루어지지 않았다[25-27].

우리 환자에서 인지중재 치료 종료 7개월까지 향상된 인지기능은 유지된 반면, 양전자방출단층촬영에서의 국소 포도당 대사는 인지중재 치료 1개월째는 호전되었다가 종료 8개월째 포도당대사저하는 더욱 심해졌다. 이러한 결과는 두 가지로 해석해 볼 수 있다. 첫째, 인지중재 치료가 환자의 인지기능 향상과 뇌 포도당대사 증진 둘 다에 효과가 있는 것은 확실하지만, 그 지속효과 면에서는 차이가 있음을 시사한다. 즉, 외현적인 인지기능 향상에는 7개월 이상 비교적 장기간의 효과를 도출하는 반면, 뇌의 기능적인 변화에는 그보다 짧은 기간 동안 영향을 미침을 알 수 있었다. 하지만, 뇌의 기

능적 변화가 궁극적으로 인지기능 변화를 결정한다고 볼 때, 7개월 이상 향상된 상태에서 유지된 인지기능은 4차례 반복된 신경심리검사의 학습 효과가 어느 정도 반영된 결과로도 해석될 수 있다. 따라서 인지중재 치료의 신경생물학적 효과에 대한 장기간 추적관찰 연구가 필요한 시점이다.

둘째, Small 등이 보고한 바와 마찬가지로, 인지중재를 받은 이후 인지수행은 향상되었지만 인지중재 전과 비교해 더 심한 포도당대사저하를 보였던 우리 환자의 결과는, 인지기능 관련 뇌기능의 효용성을 극대화하기 위해 인지기능 수행에 불필요한 뇌부위 대사를 억제하는 방향으로 뇌기능이 진화했을 가능성으로도 해석해 볼 수 있겠다. 하지만 이 역시, 명확한 결론을 얻기 위해서는 인지치료 후 장기간 인지기능과 포도당대사의 변화 관찰이 필요하다[25].

결론적으로 대다수의 연구 결과 및 우리 환자 사례를 통해 볼 때, 인지중재는 뇌 손상 환자들의 인지장애를 개선하여 일상생활 수행을 최적화하고 궁극적으로 환자 삶의 질을 높이기 위해서 필수적인 치료법 중의 하나이다.

향후 인지중재치료법은 임상현장에서 인지기능 저하를 호소하는 다양한 환자들에게 약물적 치료와 더불어 필수적인 치료의 하나로 자리매김해야 할 것이다. 동시에 인지중재 치료의 뇌 포도당대사 활성 효과가 8개월 이상 지속되지 않았던 우리 환자 결과를 바탕으로, 한두 번 정도로 그칠 것이 아니라 지속적이고 반복적인 인지중재 치료와 이와 관련된 장기간 뇌기능영상 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Lezak, M. D. *Neuropsychological assessment*. 5th ed. New York : Oxford University Press 2012; 20: 362-3.
2. Mahncke HW, Bronstone A, Merzenich MM. *Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention*. *Prog Brain Res* 2006; 157: 81-109.
3. Komitova M, Johansson BB, Eriksson PS. *On neuronal plasticity, new neurons and the postischemic milieu: an integrated view on experimental rehabilitation*. *Exp Neurol* 2006; 199: 42-55.
4. Berlucchi G. *Brain plasticity and cognitive neurorehabilitation*. *Neuropsychol Rehabil* 2011; 21: 560-78.
5. Buschert V, Bokde AL, Hampel H. *Cognitive intervention in Alzheimer disease*. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 508-17.
6. Na HR, Choi S, Jeong JH, Na D, Park SA, Kim EJ, et al. *A multicenter, randomized trial to assess efficacy of home-based and group cognitive intervention programs in amnesic mild cognitive impairment*. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 495.

7. 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: 300-7.
8. Kang YW, Na DL. *Seoul neuropsychological screening battery*. Incheon: Human Brain Research & Consulting Co., 2003.
9. Morris JC. *The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules*. *Neurology* 1993; 43: 2412-4.
10. 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.
11. Kang SJ, Choi SH, Lee BH, Jeong Y, Hahn DS, Han IW, et al. *Caregiver-Administered Neuropsychiatric Inventory (CGA-NPI)*. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 32-5.
12. Kertesz A, Davidson W, Fox H. *Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia*. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 29-36.
13. Kim SY, Won CW, Rho YG. *The validity and reliability of Korean version of Bathel ADL Index*. *J Korean Acad Fam Med* 2004; 25: 534-41.
14. Ku HM, Kim J-H, 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.
15. Bae JN, Cho MJ. *Development of the Korean version of the Geriatric Depression Scale and its short form among elderly psychiatric patients*. *J Psychosom Res* 2004; 57: 297-305.
16. 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.
17. Reijnders L, van Heugten C, van Boxtel M. *Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review*. *Ageing Res Rev* 2013; 12: 263-75.
18. Li H, Li J, Li N, Li B, Wang P, Zhou T. *Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: a meta-analysis*. *Ageing Res Rev* 2011; 10: 285-96.
19. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, Malec JF, Kalmar K, Fraas M, et al. *Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008*. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011; 92: 519-30.
20. Hampstead BM, Sathian K, Moore AB, Nalisnick C, Stringer AY. *Explicit memory training leads to improved memory for face-name pairs in patients with mild cognitive impairment: results of a pilot investigation*. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 4: 883-9.
21. Cipriani G, Bianchetti A, Trabucchi M. *Outcomes of a computer-based cognitive rehabilitation program on Alzheimer's disease patients compared with those on patients affected by mild cognitive impairment*. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 43: 327-35.
22. Clare L, van Paasschen J, Evans SJ, Parkinson C, Woods RT, Linden DE. *Goal-oriented cognitive rehabilitation for an individual with Mild Cognitive Impairment: behavioural and neuroimaging outcomes*. *Neurocase* 2009; 15: 318-31.
23. Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, Valenzuela M. *Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review*. *BMC Geriatr* 2011; 25: 11-55.
24. Belleville S, Bherer L. *Biomarkers of cognitive training effects in aging*. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep* 2012; 1: 104-10.
25. Small GW, Silverman DH, Siddarth P, Ercoli LM, Miller KJ, Lavretsky H, et al. *Effects of a 14-day healthy longevity lifestyle program on cognition and brain function*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 538-45.
26. Förster S, Buschert VC, Teipel SJ, Frieze U, Buchholz HG, Drzezga A, et al. *Effects of a 6-month cognitive intervention on brain metabolism in patients with amnesic MCI and mild Alzheimer's disease*. *J Alzheimers Dis* 2011; 3: 337-48.
27. Heiss WD, Kessler J, Slansky I, Mielke R, Szekely B, Herholz K. *Activation PET as an instrument to determine therapeutic efficacy in Alzheimer's disease*. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 24: 327-31.