

알츠하이머병의 위험인자 및 인지기능의 남녀성별차이: 이화치매클리닉

고승아 · 윤지영 · 정지향

이화여자대학교 의과대학 부속목동병원
신경과학교실

Gender Differences in Risk Factor Prevalence and Cognitive Functions in Alzheimer's Disease; Experience of Ewha Dementia Clinic

Seung-Ah Go, R.N., Jiyoung Yun, M.D., Jee H. Jeong, M.D.

Department of Neurology, Cognitive and Neurodegenerative Disorder Clinic, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Background: The gender difference in Alzheimer's disease (AD) is well known but not yet systematically reviewed in Korean dementia population. Our study is a step forward for gender specific hospital cohort for development of future specific treatment plan with regard to gender difference in risk factors prevalence and cognitive functions in the patients with AD. **Method:** Of total 250 Dementia Cohort from October 2002 to July 2005, 65 AD patients were reanalyzed for the study. Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition (DSM-IV) and National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINDS-ADRDA) criteria were used for clinical probable AD. All patients had thorough clinical evaluation, standard neuropsychological tests, laboratory evaluations to rule out other possible cause of dementia and a brain MRI at the time of initial evaluations. The risk factors including age, education, previous head trauma, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, heart disease, previous stroke, heavy alcohol consumption, positive family history were compared in gender groups. **Result:** In 65 AD patient, 18 (27.7%) patient were male with mean ages of 75.6 ± 7.8 and mean education levels were 7.6 ± 4.5 , Mini-Mental State Examination (MMSE) scores was 19.8 ± 5.3 and Clinical Dementia Rating (CDR) was 1.4 ± 0.8 . Forty-seven (73.3%) patient were female with mean ages of 75.7 ± 9.3 and mean education levels were 4.6 ± 3.8 , MMSE scores was 18 ± 5.6 and CDR was 1.3 ± 0.8 . Mean age, MMSE scores, and CDR between genders were similar, but education levels were significantly higher in male gender (p value < 0.05). Hypertension and previous stroke is related to more AD in female gender by Odd Ratio analysis (p value < 0.05). But smoking, alcohol consumption were more prevalent in male patient (p value < 0.05) by chi square analysis. **Conclusion:** The gender difference with regard to risk factor prevalence were demonstrated in this study, but epidemiologic significance awaits further study based on population based cohort.

Key Words: Alzheimer's disease, Gender, Risk factors

Address for correspondence

Jee H. Jeong, M.D.
Department of Neurology, Cognitive and Neurodegenerative Disorder Clinic, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University, School of Medicine, 911-1 Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel: +82-2-2650-2776
Fax: +82-2-2650-2652
E-mail: jjeong@ewha.ac.kr

*This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A050079).

서론

치매는 뇌의 기질적 병변에 의하여 기억력장애를 포함한 언어장애, 행동장애, 성격장애 등 다양한 인지기능이 서서히 악화되는 임상증후군이다[1]. 치매를 유발하는 원인질환은 다양하지만 그 중 알츠하이머병과 혈관성 치매가 80-90%를 차지한다[2].

알츠하이머병의 위험인자는 연령, 여성, 치매가족력, 낮은 교육수준, 고혈압, 음주, 뇌좌상력, 뇌졸중력, Apo E4 allele (+)가 있다[3]. 위험인자 중에서 연령 외에 알츠하이머병의 발생에 가장 큰 영향을 미치는 인자는 성별로써 흔히 여성에게 2배 정도

더 많이 발생한다[3]. 여성이 남성에 비해 발병률이 높은 이유는 여성호르몬의 영향과, 남성에 비해 평균수명이 길고, 낮은 교육수준 및 사회활동을 하기 때문으로 추정하여 설명하고 있으나 명확히 구명된 바는 없다.

여러 역학 연구에서 보고한 것과 같이 알츠하이머병의 특성이 성별에 대한 차이가 있어서 여성에게서 발생이 높은 것이라면 왜 그런 것인지 연구를 하는 것이 필요하다. 그러나 외국에서는 알츠하이머병의 성별영향에 대한 다양한 연구결과가 보고되고 있지만, 한국 치매연구에서는 병원은 기반으로 하여도 성별에 따른 분석을 시도한 연구는 없었다.

따라서 본 연구자들은 알츠하이머병에서 성별에 따른 위험인자, 인지기능 및 병원으로 내원하는 비율 등에 차이가 있다면 추가적인 역학적 연구, 향후 치매예방교육, 치료나 관리시스템 설정, 합병증 예방계획수립 등에 도움을 줄 수 있을 것으로 판단하여 알츠하이머병의 빈도와 위험인자에 대한 남녀차이를 알아보기 위한 연구를 계획하였다.

대상과 방법

2002년 10월부터 2005년 7월까지 병원 인지기능 및 퇴행성 뇌질환클리닉을 방문한 250명의 환자 중에서 치매로 진단받은 155명의 환자, 그 중 알츠하이머병으로 진단된 65명을 대상으로 하여 위험인자의 남녀 성별차이를 분석하였다. 임상적 알츠하이머병 진단은 DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition)와 NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)의 진단기준을 사용하였다[6, 7].

알츠하이머병 외에 다른 치매의 가능한 원인을 배제하기 위해 모든 대상자들에게 신체 및 신경학적 검사, 실험실 검사, 뇌자기 공명영상촬영을 시행하였다. 또한 나이, 학력, 뇌좌상력, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심질환, 뇌졸중력, 과량의 음주자, 가족력을 포함한 위험인자와 운동, 사회활동과 같은 보호인자를 확인하기 위해 환자 및 보호자와의 면담과 의무기록확인을 실시하였다.

일반적인 인지기능 평가로써 한국형 간이정신상태검사(Korean version of Mini-Mental State Examination, K-MMSE), 치매임상평가척도(Clinical Dementia Rating, CDR), 허친스키 허혈지수(Hachinski Ischemic Scale, HIS), 일상생활수행능력 평가(Korean version of Instrumental Activities of Daily Living, IADL), 노인우울척도(Geriatric Depression Scale, GDS)를 이용하였다. 표준화된 신경심리검사로 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)를 시행하였다

Table 1. Demographic findings

| | Male | Female | p value |
|---------------------|-----------|-----------|---------|
| Total No (%) | 18 (27.7) | 47 (73.3) | 0.016 |
| Age (yr) | 75.6±7.8 | 75.7±9.3 | 0.664 |
| Education (yr) | 7.6±4.5 | 4.6±3.8 | 0.008 |
| Risk Factors | | | |
| Hypertension (%) | 6 (33.3) | 24 (51.1) | 0.199 |
| DM (%) | 4 (22.2) | 12 (25.5) | 0.782 |
| Hyperlipidemia (%) | 1 (5.6) | 2 (4.3) | 0.823 |
| Heart Disease (%) | 2 (11.1) | 3 (6.4) | 0.522 |
| Smoking (%) | 4 (22.2) | 2 (4.3) | 0.025 |
| Alcohol (%) | 7 (38.9) | 0 | 0.000 |
| Head Trauma (%) | 1 (5.6) | 3 (6.4) | 0.474 |
| Previous Stroke (%) | 1 (5.6) | 7 (14.9) | 0.305 |
| Family History (%) | 2 (11.1) | 5 (10.6) | 0.899 |

[6-12].

연령과 교육, 일반적인 인지기능은 평균과 표준편차를 산출하여 비교하였고, 위험인자는 남녀 대상자에 대한 비율과 위험도를 구하여 비교하였다. 신경심리검사는 점수에 대한 평균과 표준편차를 산출하여 비교하였고, 언어와 연관된 능력은 K-BNT (Korean-Boston Naming Test)를 제외한 10개의 검사 중 5개 이상이 비정상인 경우 비정상이라고 하였고, 전두엽 집행기능은 COWAT (Controlled Oral Word Association Test)와 K-CWST (Korean Color-Word Stroop Test)를 제외한 7개의 검사 motor impersistence, contrasting program, go-no-go, fist-edge-palm, alternation hand movement, alternation square & triangle, luria loop 중 4개 이상이 비정상인 경우 비정상이라고 하여 남녀 대상자에 대한 비율을 구하여 비교하였다. 또한 치매 환자용 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery for Dementia, SNSB-D)에 따라 점수화된 5가지 영역 attention, language & related function, visuospatial function, memory, frontal/executive function에 대한 평균과 표준편차를 산출하여 비교하였다.

통계적 방법은 SPSS 12.0을 이용하여 성별 간의 위험인자차이는 chi-square test, 알츠하이머병의 위험인자 간의 질병위험도는 odds ratio, 인지기능검사결과는 independent sample paired t-test를 시행하여 분석하였다.

결 과

인지기능 및 퇴행성 뇌질환클리닉에 내원한 환자 중 치매로 진단받은 환자는 총 155명이었고, 그 중 남성이 69명(44.5%), 여성은 86명(55.5%)이었다. 전체 치매환자의 연령은 남성이 71±12세, 여성은 71±10세였고, 평균학력은 남성이 10±4.7년, 여성은 5.9±4.5년이었다.

155명의 치매환자 중 임상적 알츠하이머병으로 진단 내려진 환자는 총 65명으로 41.9%였고 이 중 남성은 18명(27.7%), 여성은 47명(73.3%)이었다(Table 1). 알츠하이머병을 가진 대상자의 평균 연령은 남성이 75.6±7.8세, 여성은 75.7±9.3세로 남

Table 2. General cognitive function test

| | Male | Female | p value |
|--------|-----------|-----------|---------|
| K-MMSE | 19.8±5.3 | 18±5.6 | 0.475 |
| CDR | 1.4±0.8 | 1.3±0.8 | 0.813 |
| HIS | 3.8±1.6 | 1.2±3.1 | 0.549 |
| K-IADL | 1.2±0.9 | 1.2±0.6 | 0.191 |
| NPI | 32.6±32.4 | 17.8±22.5 | 0.066 |
| GDS | 17.3±6.4 | 20.7±5.6 | 0.224 |

K-MMSE, Korean version of Mini-Mental State Examination; CDR, Clinical Dementia Rating; HIS, Hachinski Ischemic Scale; K-IADL, Korean version of Instrumental Activities of Daily Living; NPI, Neuropsychiatric Inventory; GDS, Geriatric Depression Scale; Ns, Non-significant.

Table 3. Neuropsychological findings

| | Male | Female | p value |
|------------------------|------------|------------|---------|
| Digit span forward | 4.8±1.6 | 4.1±1.4 | 0.091 |
| Digit span backward | 2.3±0.8 | 1.7±1.3 | 0.061 |
| Language | 3 (16.7%) | 8 (17.0%) | 0.973 |
| K-BNT | 32.4±14.5 | 26.2±11.1 | 0.070 |
| Orientation-Time | 2.4±1.8 | 2.1±1.5 | 0.589 |
| Orientation-Place | 3.7±1.2 | 3.7±1.1 | 0.951 |
| 3 word registration | 2.8±0.4 | 2.6±0.7 | 0.453 |
| 3 word recall | 0.9±1.1 | 0.6±0.9 | 0.181 |
| SVLT-Immediate recalls | 7.7±4.0 | 8±4.9 | 0.845 |
| SVLT-Delayed recall | 0.3±0.6 | 0.9±1.8 | 0.184 |
| SVLT-Recognition | 2.3±2.7 | 3.8±3.4 | 0.102 |
| RCFT-Copy | 22.3±10.9 | 14.9±12.0 | 0.027 |
| RCFT-Immediate recall | 3.8±4.3 | 3.0±3.9 | 0.514 |
| RCFT-Delayed recall | 2.1±3.5 | 2.5±3.8 | 0.716 |
| RCFT-Recognition | 3.1±3.1 | 3.6±2.6 | 0.569 |
| Frontal Function | 13 (72.2%) | 34 (72.3%) | 0.893 |
| COWAT-Semantic | 11.3±5.9 | 13.2±6.8 | 0.297 |
| COWAT-Phonemic | 5.76±6.2 | 4.52±6.8 | 0.519 |
| KCWST-Word reading | 82.3±31.7 | 74.3±29.2 | 0.380 |
| KCWST-Color reading | 24.7±22.0 | 34.6±22.2 | 0.149 |

KBNT, Korean Boston naming test; SVLT, Seoul Verbal Learning Test; RCFT, Rey Complex Figure Test; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; KCWST, Korean Color Word Stroop Test.

녀 간의 유의한 차이는 없었다. 평균학력은 남성이 7.6±4.5년, 여성은 4.6±3.8년으로 남성이 유의미하게 높은 것으로 나타났다.

위험인자를 비교한 결과 뇌좌상력, 당뇨병, 고지혈증, 가족력에는 별다른 차이를 보이지 않았지만, 평균학력, 고혈압, 흡연, 음주, 뇌졸중력 등은 통계적 차이를 보였다.

알츠하이머병 관련 질병위험도분석을 위한 위험인자의 위험도 비교결과 고혈압, 뇌졸중력에서 여성에 대한 위험도가 남성에 비해 두 배가 높은 것으로 나타났다(p value <0.05). 그 외의 성별 간의 위험인자빈도차이는 고혈압은 남성이 33.3% (18명 중 6명), 여성이 51.1% (47명 중 24명), 흡연의 경우 남성 22.2% (18명 중 4명) 및 여성 4.3% (47명 중 2명), 음주는 남성이 38.9% (18명 중 7명) 및 여성은 0%, 뇌졸중력은 남성이 5.6% (18명 중 1명), 여성이 14.9% (47명 중 7명)으로 통계적 유의 있는 빈도차이를 보였다(Table 1).

일반적 인지기능평가를 비교한 결과 K-MMSE, CDR, HIS, IADL은 남녀의 차이가 없었다. 반면 NPI는 남성이 32.6±32.4, 여성은 17.8±22.5점으로 남성에서 더 높았고 노인우울척도는 남성이 17.3±4.4점, 여성이 20.7±5.6점으로 통계적 차이는 없었으나 여성에서 평균점수가 높았다(Table 2).

신경심리학적 검사결과에서는 남녀 간의 유의한 차이를 보인 것은 시공간기능검사(Rey figure copy)로써 남성이 여성에 비해 점수가 유의미하게 높았다(Table 3). SNSB-D 점수로 산출된 신경심리학적 검사결과에서는 주의집중력, 언어 및 관련능력, 시공간기능검사에서 남성이 여성에 비해 점수가 유의미하게 높았다(Table 4).

Table 4. SNSB-D Score subanalysis

| | Male | Female | p value |
|-----------------------------|-----------|-----------|---------|
| Attention | 7.17±2.0 | 5.9±2.2 | 0.029 |
| Language & related function | 15.8±6.3 | 11.4±5.7 | 0.009 |
| Visuospatial function | 20.3±11.7 | 13.4±12.2 | 0.043 |
| Memory | 20.4±14.1 | 24.2±16.6 | 0.404 |
| Frontal/executive function | 21.2±9.8 | 20.2±11.2 | 0.728 |
| Total score | 84.9±36.3 | 75.0±40.0 | 0.362 |

SNSB-D, Seoul Neuropsychological Screening battery for dementia.

고 찰

본 연구는 지역사회에서 치매발병률 조사, 치매예방프로그램 고안 및 치매 진단 후의 인지재활치료를 했을 경우에 고려해야 할 사항들을 확인하기 위한 예비조사로 고안되었다.

본 연구의 의의는 한 개의 대학병원 특수클리닉을 토대로 한 치매분포도 조사에서도 알츠하이머병의 남녀 발생빈도, 위험인자의 빈도차이, 학력의 차이, 행동장애 등이 이전에 외국에서 보고된 바와 동일하다는 점이 있다. 즉 남성과 여성의 빈도차이 있어서 여성의 발생이 높을 수 있다는 점[13, 14], 인지기능의 차이와 관계없이 남성의 학력이 높다는 점[14], 본 연구에서는 통계적 차이는 없었지만 임상치매척도의 정도(severity of Clinical Dementia Rating)와 상관없이 남성에서 행동장애가 많다는 점[15]을 확인하였다. 이러한 점들은 고혈압과 뇌졸중의 발생률이 남성보다 여성이 더욱 높다는 점에서 혈관성위험인자 또는 허혈성뇌병변이 남성보다 여성의 알츠하이머병 발생에 더 영향을 끼치는지에 대한 의문을 제기한다.

신경심리학적검사 결과에서도 이전 보고와 마찬가지로 시공간기능검사에서 간이정신상태검사나 임상치매척도의 정도와 상관없이 남성이 여성에 비해 점수가 높아 남녀 간의 유의한 차이를 보였다[16, 17].

본 연구의 단점은 다음과 같다. 첫 번째로 한 지역사회를 기반으로 한 대학병원 특수클리닉을 기반으로 한 조사로써 지역사회를 대상으로 한 전수 조사 또는 무작위 샘플링을 통한 역학적 조사가 아니므로 본 지역에서 또는 한국에서 성별 알츠하이머병의 유병률 차이를 결론지을 수 없다. 또한 여자의과대학이란 점이 여성환자의 선호도에 기인하였을 가능성을 배제할 수 없다. 둘째로는 알츠하이머병의 다른 위험인자인 Apolipoprotein E allele에 대한 조사가 환자들에게 미리 동의를 구하지 못하였기 때문에 시행되지 못하였고, homocysteine의 경우에는 전체 환자군에서 56%에서만 시행되었기 때문에 이번 선행연구에서 제외되어 본 결과에 어떤 영향을 미쳤는지 확인이 불가능하다는 점이다. 세 번째는 혈관성 위험인자 또는 허혈성뇌경색의 유무가 성별 알츠하이머병의 발생에 차이를 유발하는지 확인하기 위해서는 허혈성백질변성도측정(Ischemic White matter Rating)을 통하여 허혈성뇌병변의 심한 정도에 영향을 미쳤는지 비교가 필

요하며 추가적인 혈관성 치매와의 차이가 있는지도 비교가 필요 하겠다.

그 외에 성별 간 알츠하이머병의 진행속도 및 예후, 사망에 이르기까지의 시간 및 사망 원인의 차이유무, 치매 치료약제에 대한 반응도 차이 등도 대규모 다기관 참여 역학조사에서는 추가적으로 분석해보아야 할 사항이라 하겠다.

참고문헌

1. 나덕렬. 치매의 임상적 접근방법. 대한의사협회지 45: 361-7.
2. 박미영, 최문성. 혈관성 치매와 알츠하이머병의 감별. 대한의사협회지 45: 392-400.
3. 최성혜, 이애영, 김상윤. 증례를 통한 알츠하이머병의 이해. 대한의사협회지 45: 368-77.
4. 김동현. 우리나라 치매의 역학. 대한의사협회지 45: 356-60.
5. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM studies. *Neurology* 1999; 53: 1992-7.
6. 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.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Wanshington, DC: American Psychiatric Association 1994; 143-6.
8. 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.
9. Choi SH, La DL, Lee BH, Mahm DS, Jeong JH, Yoon ST, et al. Estimating the validity of the Korean version of Expanded Clinical Dementia Rating (CDR) scale. *J Korean Neurol Assoc* 2001; 19: 585-91.
10. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, SymoL, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-7.
11. Kang SJ, Choi SH, Lee BH, Kwon JC, Na DL, Han SH, et al. The reliability and validity of the Korean Instrumental Activities of Daily Living (K-IADL). *J Korean Neurol Assoc* 2002; 20: 8-14.
12. Jung IK, Kwak DI, Shin DK, Lee MS, Lee HS, Kim JY. A reliability and validity study of geriatric depression scale. *J Korean Neuro psychiatr Assoc* 1997; 36: 103-12.
13. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. *EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. Neurology* 1999; 52: 78-84.
14. 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.
15. Lanctôt KL, Herrmann N, van Reekum R, Eryavec G, Naranjo CA. Gender, aggression and serotonergic function are associated with response to sertraline for behavioral disturbances in Alzheimer's disease *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 531-41.
16. Henderson VW, Buckwalter JG. Cognitive deficits of men and women with Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44: 90-6.
17. Buckwalter JG, Rizzo AA, McCleary R, Shankle R, Dick M, Henderson VW. Gender comparisons of cognitive performances among vascular dementia, Alzheimer disease, and older adults without dementia. *Arch Neurol* 1996; 53: 436-9.