

피질하 혈관성 치매와 호모시스테인 및 MTHFR C677T 유전자 다형성의 상관관계

김희진 · 김지영 · 김숙희 · 김원기*
김용성[†] · 최병옥

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실
약리학교실*, 경남대학교 화학교[†]

Association of Subcortical Ischemic Vascular Dementia with Homocysteine and MTHFR C677T Polymorphism

Hee-Jin Kim, M.D., Jee Young Kim, M.D., Suuki Kim, M.D.,
Won-Ki Kim, Ph.D.*, Yongseong Kim, Ph.D.[†], Byung-Ok Choi, M.D.

Departments of Neurology, and Pharmacology*, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul; Department of Chemistry[†], Kyungnam University, Masan, Korea

Background: Subcortical ischemic vascular dementia (SIVD) frequently causes dementia in elderly people, and elevated plasma homocysteine concentrations have been reported to be associated with vascular dementia. Although the homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene can induce hyperhomocysteinemia, the association between MTHFR C677T polymorphism and SIVD has not been studied. Therefore, we examined the association of SIVD with plasma homocysteine concentration and MTHFR C677T polymorphism. **Methods:** We enrolled 58 patients with vascular dementia (VaD), 43 patients with SIVD, 69 lacunar infarct patients without vascular dementia (LOD), and 232 healthy individuals and checked their fasting plasma homocysteine levels and analyzed the C677T polymorphism in the MTHFR gene. **Results:** The mean plasma homocysteine level in VaD, SIVD, and LOD patients were significantly higher than that in healthy controls ($p < 0.01$). The odds ratio adjusted with age, sex, hypertension, diabetes mellitus, and smoking were significantly higher in VaD (OR, 2.74; 95% CI, 1.04 to 7.23) and SIVD (OR, 3.12; 95% CI, 1.09 to 8.96) than that in controls. Compared with LOD, it was significantly higher in SIVD, but not in VaD (OR, 4.50; 95% CI, 1.05 to 19.26). In SIVD patients, the OR of plasma homocysteine level was higher in the TT genotype than those in the CC genotype (OR, 1.59; 95% CI, 1.01 to 2.49). **Conclusions:** Our findings suggest that elevated plasma homocysteine concentration and the MTHFR 677TT genotype are associated with SIVD.

Key Words: Dementia, MTHFR, Gene, Homocysteine, Risk factor

Address for correspondence

Byung-Ok Choi, M.D.
Department of Neurology, College of Medicine,
Ewha Womans University, Dongdaemun Hospital,
70 Jongno 6-ga, Jongno-gu, Seoul 110-783, Korea
Tel: +82-2-760-5257
Fax: +82-2-760-5008
E-mail: bochoi@ewha.ac.kr

*본 연구는 한국 과학 재단 목적 기초 연구(R01-2003-000-10716-0) 지원으로 수행되었음.

서 론

혈관성 치매(vascular dementia, VaD)와 알츠하이머 치매(Alzheimer dementia)는 노인 인구에서 치매를 일으키는 중요한 원인 질환으로 알려져 있다[1]. 이중 혈관성 치매는 뇌졸중이 주된 원인이 되므로 그 잠재적인 치료와 예방 가능성 때문에 초기에 진단하는 것이 반드시 필요하다고 할 수 있다[2, 3]. 혈관성 치매 중에서 가장 높은 빈도로 발생하며 동질적인 아형은 피질하 혈관성 치매(Subcortical ischemic vascular dementia, SIVD)로 알려져 있다[4]. 피질하 혈관성 치매의 원인은 소혈관성 질환이나, 저혈류(hypoperfusion) 등으로 보고되어 있으며, 병리학적 기전은 소동맥의 폐색에 의한 소공성 뇌경색과 다발성 수질 소동맥(medullary arteriole)의 저혈류로 알려져 있고 임상

양상은 전두엽-피질하 순환로의 장애로 인한 사고능력 및 수행능력의 저하, 망각 증세 등으로 알려져 있다[4-6].

혈중 호모시스테인 농도의 증가는 노인 인구에서 흔히 발견되며 엽산 및 비타민 B12 결핍의 민감한 지표로써 뇌혈관 및 심장혈관을 포함하는 혈관성 질환의 중요한 위험인자로 알려져 있다[7, 8]. 그리고 mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T 유전자의 돌연변이에 의한 MTHFR 효소 활성도의 감소가 고호모시스테인혈증을 일으키는 강력한 원인으로 보고되어 있으며 이러한 혈중 호모시스테인 농도의 상승은 엽산 등의 섭취에 의해 감소되는 것으로 알려져 있다[9-11].

그런데 한국인 피질하 혈관성 치매 환자들을 대상으로 하여 혈중 호모시스테인의 농도와 MTHFR 유전자의 다형성을 비교한 논문은 없었다. 이에 저자들은 피질하 혈관성 치매 환자군에

서 혈중 호모시스테인 및 MTHFR C677T 유전자 다형성을 측정하여 혈중 호모시스테인 농도의 상승 및 MTHFR 677TT 유전자형이 피질하 혈관성 치매의 위험인자에 해당하는지를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2003년 1월부터 2004년 1월까지 이화여자대학교 의과대학병원에서 혈관성 치매 및 피질하 혈관성 치매로 진단된 환자들을 본 연구의 대상으로 하여 hospital based case-control study를 시행하였다.

혈관성 치매의 진단기준으로는 National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)의 진단기준(probable & possible)을 적용하였다[12]. 피질하 혈관성 치매의 선정기준으로는 혈관성 치매로 진단된 환자 중에서 NINDS-AIREN의 진단기준 중 possible criteria 및 Erkinjuntti의 피질하 혈관성 치매의 뇌영상 진단기준을 충족시키는 환자들로 하였고, K-MMSE 상 점수가 10-24인 환자로 하였다[13]. 제외 기준으로는 다른 퇴행성 뇌질환이나 정신 질환이 있는 경우, 3개월 이내에 뇌졸중, 간질, 심근경색증 등이 있었던 경우, 혹은 약물 중독의 기왕력이 있는 경우로 하였다. 혈관성 치매가 없는 열공성 뇌경색(lacunar infarct patients without vascular dementia, LOD) 환자는 뇌자기공명촬영 상 지름이 1.5 cm 이하인 병변을 가진 열공성 뇌경색 환자 중에서 NINDS-AIREN의 진단기준 상 혈관성 치매는 없는 것으로 확인된 경우로 하였다.

모든 연구 대상에서는 뇌자기공명촬영을 시행하였다. 뇌자기공명촬영은 1.5T 초전도 자석형 기기(Siemens Magnetom Symphony)를 사용하여 전체 뇌를 검사하였으며 slice 두께는 7 mm였고, sagittal image는 2 mm 간격으로, 그리고 axial image는 3 mm 간격으로 각각 16개씩의 영상을 만들었다. MRI 영상은 T2-weighted spin echo (TR/TE=4700/120 ms), T1-weighted spin echo (TR/TE=550/12 ms), Proton (TR/TE=3700/22 ms), FLAIR (TR/TE=8000/119 ms, inversion time 2000 ms)로 하였다.

정상 대조군은 같은 기간에 건강검진을 위해 내원한 사람들로, 뇌혈관성, 심장혈관성 및 말초혈관성 질환을 가지지 않았을 뿐만 아니라, 과거력상 뇌졸중 및 피질하 혈관성 치매의 질병력이 없으며, 뇌자기공명촬영상 뇌경색의 병변이 없는 건강한 사람들을 대상으로 하였다. 그 외의 기준은 환자군과 동일하게 적용하였다. 연구 대상군에서의 고혈압, 당뇨 및 고지혈증 등의 진단은 검사를 시행할 당시의 상태를 기준으로 하였다.

2. 생화학적 분석

채혈 전 12시간 이상 공복 후 아침에 환자의 상박에서 정맥 채혈을 하였다. 전혈은 citrate salts가 포함된 vacutainer tube에 담아, 얼음으로 냉각 후 즉시 2,000 rpm으로 5분 동안 원심 분리하여 혈장을 0-4°C로 냉장 보관하였다. 혈중 호모시스테인치의 정량은 혈장 내 호모시스테인치를 IMx kit (Abbott Laboratories)를 사용하여 형광편광면역검사법(fluorescencepolarization immunoassay, FPIA)으로 측정하였다. 엽산(folate)과 비타민 B12는 같은 혈액에서 채취하여 자동화학발광분석기인 ACS:180 (Bayer)을 이용하여 경쟁적 면역검사(competitive immunoassay)의 원리로 측정하였다.

3. 유전자 분석

MTHFR의 유전자 변이는 다음과 같은 방법으로 검사하였다. 먼저 DNA 분리는 DNA 추출 kit (extraction column, QIAmp blood kit, Qiagen)에 의해 제조자의 프로토콜에 따라 환자의 혈액에서 추출한 백혈구로부터 분리하였다. 분리한 DNA 표본은 시발체 세트(primer set)인 sense primer (5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3')와 antisense primer (5'-AGGACGGTGCCTGAGAGTC-3')를 사용하여 GeneAmp PCR machine (Perkin Elmer 9600)으로 증폭시켰다. 198 bp 생성물을 증폭시키기 위해 95°C에서 60초 동안 변성시킨 후 62°C에서 90초 동안 시발체를 아닐링(annealing)한 다음 72°C에서 60초 동안 시발체 연장 반응을 시행하는 과정을 35회 반복하였다. 증폭된 단편들에서 677C→T 변이를 인식할 수 있는 제한효소 *HinfI* (10 unit/reaction mixture)으로 37°C에서 3-4시간 동안 분해하였다. A (Ala) 대립유전자(allele)에서 얻어진 198 bp 단편은 *HinfI*로 분해되지 않은 반면에 V (val) 대립유전자에서 얻어진 같은 길이의 단편들은 175 bp와 23 bp 단편으로 분해되었다. 이후 *HinfI*로 처리한 단편들은 2.5% agarose gel로 전기 영동한 후 ethidium bromide로 염색하여 유전자형을 관찰하였다.

4. 통계 분석

통계 패키지는 SPSS for windows, version 11.0 통계 프로그램을 이용하여 자료를 분석하였으며 환자군과 대조군의 일반적인 특성을 알아보기 위하여 기술 통계량을 구하였다. 대조군과 각 질환군간에 유전자형이나 대립 유전자의 빈도차이는 chi-square 검정을 하여 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. 연속형 자료(혈중 호모시스테인 농도)에는 two-sample t-test를 사용하였다. MTHFR 유전자 다형성에 따른 질환군과 대조군에서 호모시스테인과의 관련성을 알아보기 위하여 다변량 분석을 위해서 로지스틱 회귀분석을 하였고 각각의 성별, 연령, 고혈압, 당뇨병 및 흡연 등 교란인자들에 대해서는

Table 1. Baseline characteristics in study populations

	Controls (n=232)	LOD (n=69)	VaD (n=58)	SIVD (n=43)
Clinical findings				
Age (mean \pm SD)	64.32 \pm 8.22	64.29 \pm 10.93	68.10 \pm 6.82	68.07 \pm 6.67
Male (ratio)	113 (48.7%)	34 (49.3%)	27 (46.6%)	21 (48.8%)
Hypertension	70 (30.2%)	47 (68.1%) [†]	41 (70.7%) [†]	31 (72.1%) [†]
DM	31 (13.4%)	20 (29.0%)*	17 (29.3%)*	13 (30.2%) [†]
Smoking	17 (7.3%)	11 (15.9%)*	10 (17.2%)*	9 (20.9%) [†]
Blood biochemistry				
Homocysteine	9.36 \pm 3.44	12.68 \pm 5.73 [†]	13.85 \pm 4.45 [†]	14.36 \pm 4.66 [†]
Folate	10.51 \pm 7.10	9.03 \pm 4.51	9.00 \pm 5.01	8.99 \pm 4.48
Vitamine B12	615.43 \pm 255.37	557.29 \pm 272.54	561.37 \pm 269.51	558.76 \pm 281.32
Total cholesterol	208.67 \pm 39.20	212.31 \pm 40.51	211.21 \pm 40.14	212.55 \pm 41.54
Triglyceride	140.18 \pm 88.19	148.89 \pm 86.15	147.27 \pm 87.24	149.76 \pm 89.24
HDL-Cholesterol	49.65 \pm 13.21	47.21 \pm 12.39	47.07 \pm 12.76	46.91 \pm 12.59
LDL-Cholesterol	127.11 \pm 30.69	128.56 \pm 31.96	128.21 \pm 33.79	129.39 \pm 35.22
BUN	16.31 \pm 4.32	15.45 \pm 4.41	15.71 \pm 4.26	15.56 \pm 4.76
Creatinine	0.96 \pm 0.18	0.96 \pm 0.20	0.95 \pm 0.21	0.95 \pm 0.19

Chi-square test for the categorical data, and two-sample t-test for the continuous data.

LOD, lacunar infarct patients without vascular dementia; VaD, vascular dementia patients; SIVD, subcortical ischemic vascular dementia patients.

* $p < 0.05$, [†] $p < 0.01$.

Table 2. Genotype and allele ratio of the MTHFR C677T polymorphism in each study population

MTHFR (%)	Controls (n=232)	LOD (n=69)	VaD (n=58)	SIVD (n=43)
Genotype				
677 CC	86 (37.1)	23 (33.3)	14 (24.1)	9 (20.9)
677 CT	116 (50.0)	35 (50.7)	31 (53.5)	22 (51.2)
677 TT	30 (12.9)	11 (15.9)	13 (22.4)	12 (27.9)
Allele ratio				
677 C	0.62	0.59	0.51	0.47
677 T	0.38	0.41	0.49	0.53
OR (CI)*, CC vs CT	1.00	1.72 (0.87-3.37)	2.05 (0.92-4.59)	2.01 (0.79-5.10)
CC vs TT	1.00	1.60 (0.65-3.92)	2.74 (1.04-7.23) [§]	3.12 (1.09-8.96) [§]
OR (CI) [†] , CC vs CT		1.00	2.41 (0.95-6.07)	1.50 (0.55-4.07)
CC vs TT		1.00	2.79 (0.80-9.69)	4.50 (1.05-19.26) [§]
OR (CI) [‡] , CC vs CT			1.00	1.73 (0.52-5.74)
CC vs TT			1.00	1.28 (0.29-5.67)

LOD, lacunar infarct patients without vascular dementia; VaD, vascular dementia patients; SIVD, subcortical ischemic vascular dementia patients; OR (CI)*: the odds ratio (95% confidence intervals) compared with controls, which was adjusted for age, sex, hypertension, diabetes mellitus, and smoking. OR (CI)[†]: the odds ratio (95% confidence intervals) compared with LOD, which was adjusted for age, sex, hypertension, diabetes mellitus, and smoking. OR (CI)[‡]: the odds ratio (95% confidence intervals) compared with VaD, which was adjusted for age, sex, hypertension, diabetes mellitus, and smoking, [§] $p < 0.05$.

조정을 하여 odds ratio와 95% 신뢰구간을 구하였다. 모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다.

결 과

혈관성 치매 환자군(VaD)은 58명이었고, 이중 피질하 혈관성 치매 환자군(SIVD)은 모두 43명이었다. 그리고 혈관성 치매가 없었던 열공성 뇌경색 환자군(LOD)은 69명이었으며 정상 대조군은 232명이었다. 이들의 임상적 및 혈액학적 검사 특성은 Table

1에 나타나 있다. VaD, SIVD 및 LOD에서 정상 대조군에 비해서 고지혈증을 제외하고는 다른 전통적인 혈관성 위험인자인 고혈압, 당뇨병, 흡연에서 유의하게 높은 수치를 보였다. 고지혈증은 환자군과 대조군에서는 유의한 차이를 보이지 않았으며, 환자군과 대조군의 나이와 성별을 조정하였을 경우에도 역시 차이를 보이지 않았다. 혈액학적 검사상 호모시스테인 농도는 VaD와 SIVD, LOD에서 정상 대조군과 비교할 때 모두 유의하게 높은 차이를 보였다($p < 0.01$).

성별, 연령, 고혈압, 당뇨병 및 흡연 등 교란인자들을 조정하고 odds ratio와 95% 신뢰구간을 구하였을 때, MTHFR 677TT

Table 3. Association between plasma homocysteine concentration and MTHFR C677T polymorphism in SIVD patients

MTHFR genotype	677 CC vs CT	677 CC vs TT
Crude OR (95% CI)	1.32 (0.93-1.85)	1.41 (1.03-1.94) [†]
Model 1	1.30 (0.91-1.86)	1.40 (1.02-1.93)*
Model 2	1.28 (0.92-1.78)	1.42 (1.02-1.98)*
Model 3	1.73 (0.98-2.98)	1.45 (1.03-2.04) [†]
Model 4	1.29 (0.93-1.80)	1.40 (1.02-1.92)*
Model 5	1.35 (0.94-1.93)	1.43 (1.04-1.97) [†]
Model 6	1.26 (0.89-1.79)	1.42 (1.01-1.98)*
Model 7	1.91 (0.91-4.02)	1.57 (1.02-2.40)*
Model 8	1.86 (0.89-3.87)	1.59 (1.01-2.49)*

Model 1 was the adjusted odds ratio (95% confidence intervals) which was adjusted for age; model 2, for sex; model 3, for hypertension; model 4, for diabetes mellitus; model 5, for smoking; model 6, for age+sex; model 7, for hypertension+diabetes mellitus+smoking; model 8, for age+sex+hypertension+diabetes mellitus+smoking.

* $p < 0.05$, [†] $p < 0.01$.

유전자형의 빈도는 VaD (OR, 2.74; 95% CI, 1.04-7.23) 및 SIVD (OR, 3.12; 95% CI, 1.09-8.96)에서 정상 대조군에 비해 유의하게 높았으나 LOD에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그런데 MTHFR 677TT 유전자형을 LOD와 비교하였을 경우에 VaD에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나 SIVD에서는 유의하게 높은 빈도를 보였다(OR, 4.50; 95% CI, 1.05-19.26). 그러나 VaD와 SIVD를 비교하였을 경우에는 두군 간에 유의한 차이가 없음을 알 수 있었다(Table 2).

SIVD 환자군에서 호모시스테인의 농도를 각각의 MTHFR 유전자형에 따라서 비교해 보았다. MTHFR C677T 유전자 다형성 중 동형접합성 변이형인 TT 유전자형은 정상형인 CC 유전자형에 비해서 혈중 호모시스테인의 농도가 유의하게 높았으며, 이것은 각각의 성별, 연령, 고혈압, 당뇨병 및 흡연 등 교란인자를 조정하지 않은 것과 각각을 조정한 경우에도 모두 같은 결과를 보였다. 그러나 이형접합성 변이형인 CT 유전자형의 경우에는 정상 유전자형에 비해서 혈중 호모시스테인의 농도가 유의하게 높지 않았다(Table 3).

또한 SIVD 환자군과 정상 대조군을 대상으로 MTHFR C677T 유전자 다형성을 비교해 보았다. 교란인자를 조정하지 않은 것과 각각을 조정한 경우를 Table 4에 나타내었다. 동형접합성 변이 유전자형과 정상 유전자형의 비교에서 교란인자를 조정하지 않은 것과 이들을 조합하여 조정한 model을 제시하였는데 모든 경우에서 유의한 차이가 있음을 보여주었다. 그러나 이형접합성 변이 유전자형과 정상 유전자형간의 비교에서는 모든 경우에서 유의한 차이가 없었다.

고 찰

저자들은 혈관성 치매 환자군 및 피질하 혈관성 치매 환자군에서 정상 대조군에 비해서 혈중 호모시스테인의 농도가 유의하

Table 4. Association between MTHFR C677T polymorphism and subcortical ischemic vascular dementia

MTHFR genotype	677 CC vs CT	677 CC vs TT
Crude OR (95% CI)	1.81 (0.80-4.13)	3.82 (1.47-9.97) [†]
Model 1	1.61 (0.70-3.71)	3.26 (1.22-8.72)*
Model 2	1.82 (0.80-4.16)	3.85 (1.47-10.08) [†]
Model 3	2.19 (0.92-5.25)	4.08 (1.53-10.82) [†]
Model 4	2.07 (0.88-4.85)	3.86 (1.48-10.12) [†]
Model 5	1.90 (0.83-4.37)	3.41 (1.28-9.08)*
Model 6	1.62 (0.70-3.76)	3.39 (1.26-9.09)*
Model 7	2.26 (0.93-5.53)	3.77 (1.37-10.40)*
Model 8	2.01 (0.79-5.10)	3.12 (1.09-8.96)*

Model 1 was the adjusted odds ratio (95% confidence intervals) which was adjusted for age; model 2, for sex; model 3, for hypertension; model 4, for diabetes mellitus; model 5, for smoking; model 6, for age+sex; model 7, for hypertension+diabetes mellitus+smoking; model 8, for age+sex+hypertension+diabetes mellitus+smoking.

* $p < 0.05$, [†] $p < 0.01$.

게 높음을 알 수 있었다. 이전의 연구 결과에서 혈관성 치매 환자군에서 혈중 호모시스테인 농도가 정상 대조군에 비해 유의하게 높다는 것은 알려져 있었으나, 혈중 호모시스테인 농도와 혈관성 치매의 한 아형인 피질하 혈관성 치매와의 상관관계를 조사한 보고는 없었다[4, 14]. Rotterdam scan study [15]에서는 의식 기능(cognitive function)의 저하도 혈중 호모시스테인 농도와 상관관계가 있다고 보고하였으며, Lehmann 등[16]은 호모시스테인의 농도가 치매의 조기 진단 표지자(marker)가 될 수 있다고 주장하였다. 저자들은 본 연구에서 혈관성 치매의 아형인 피질하 혈관성 치매에서도 호모시스테인의 혈중 농도와 유의한 상관관계를 가진다는 사실을 새로이 발견하였다.

이와 함께 혈중 호모시스테인 농도를 증가시키는 중요한 원인 인자가 되는 MTHFR 677TT 유전자형과의 관계를 조사하였다. 저자들은 정상 대조군 뿐만 아니라 혈관성 치매가 없는 LOD를 또 다른 대조군으로 사용해서 VaD 및 SIVD 환자군들과 비교해 보았다. 이는 소혈관 질환이 있는 뇌경색 환자들 중 치매가 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우에 MTHFR 유전자 다형성이 관계되는 지를 알아보려고 한 것이다. 이 결과 677TT 유전자형의 빈도는 VaD와 LOD 사이에서는 유의한 차이가 없었으나, SIVD에서는 LOD에 비하여 유의하게 높음을 알 수 있었다. 그러므로 열공성 뇌경색이 발생한 환자들에서 MTHFR 677TT 유전자형은 혈관성 치매로 이행될 수 있는 위험인자일 수 있다고 생각된다.

혈관성 치매 환자에서는 호모시스테인의 농도가 유의하게 높았지만 MTHFR 677TT 유전자형의 빈도는 높았다는 보고도 있었고 그렇지 않았다는 보고도 있었다[14, 17, 18]. 이러한 이유는 아마도 혈관성 치매라는 질환자체가 동질적이지 않고 여러 가지 이질적인 질환들, 예를 들어 다발성 뇌경색 치매(multi infarct dementia), 주요부위 뇌경색 치매(strategic infarct dementia) 등이 모인 하나의 질환군이었기 때문일 수 있다고 생각된다[19-21]. 본 연구에서 VaD 및 SIVD 환자군은 정상 대조

군에 비해서는 혈중 호모시스테인의 농도 및 677TT 유전자형이 유의하게 높았다. 그런데 유사한 뇌혈관 질환인 LOD와의 비교에서 동형접합성 유전자형의 빈도는 단지 SIVD에서만 유의하게 증가하였다. 이것은 SIVD는 VaD 중의 한 아형으로 비교적 동질적이기 때문으로 생각된다. 그러므로 혈관성 치매에 대한 연구를 시행할 때에는 각각의 아형으로 구분하여 하는 것이 보다 효율적인 것으로 생각된다.

호모시스테인은 설파기를 포함한 비필수 아미노산의 일종으로 음식을 통해서 섭취할 수 없고 필수 아미노산인 메티오닌(methionine)의 대사 과정에 의해 생성되며, 혈중 호모시스테인 농도의 증가는 뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 정맥혈전증 등 다양한 혈관성 질환을 일으키는 독립적 위험 인자로 알려져 있다[22-24]. 이러한 호모시스테인은 재메틸화(remethylation)와 황전환작용(transsulfuration)의 2가지 경로 중 하나를 통해 대사된다[25]. 재메틸화 과정에서 MTHFR 효소가 촉매로 작용하며 이 과정에서 MTHFR 유전자의 이상으로 MTHFR 효소의 기능이 최대 60% 이상 저하되면서 혈중 호모시스테인의 농도가 경도 혹은 중등도로 증가되어 혈관병증을 일으킨다는 것이 보고되어 있다[26-28]. 그러므로 재메틸화 과정에서 작용하는 엽산이나 비타민 등의 섭취에 의해서 호모시스테인 대사를 촉진시키면 혈중 호모시스테인의 농도를 낮추는 것이 가능하다[11]. 또한 MTHFR 677CC, 혹은 677CT보다는 677TT 유전자형에서 더 많은 엽산이 요구되고 또한 엽산의 섭취 등에 의해서 혈중 호모시스테인 농도의 저하가 TT 유전자형에서 유의하게 현저히 감소된다는 것이 보고되어 있다[29].

본 연구 결과에 따르면 피질하 혈관성 치매는 MTHFR 677TT 동형접합성 변이 유전자형 및 혈중 호모시스테인의 농도의 상승과 밀접한 연관을 가진다. 따라서 동형접합성 변이 유전자형과 혈중 호모시스테인의 농도의 증가는 피질하 혈관성 치매 발생이 위험인자로 작용할 가능성이 있다고 사료된다. 그러므로 이 가설은 향후 전향적인 연구를 통해서 입증되어야 하겠지만, MTHFR 677TT 유전자형을 가진 뇌졸중 환자의 경우에 엽산을 비롯한 복합비타민제 섭취는 혈중 호모시스테인 농도를 낮추어 혈관병증의 발생 가능성을 줄임으로서 피질하 혈관성 치매를 예방하는데 효과가 있을 수도 있다고 추정된다.

참고문헌

1. Roman GC. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 7-10.
2. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, Feldman H, Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004; 35: 1010-7.
3. Okamoto K, Tanaka M, Kondo S. Treatment of vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 507-12.
4. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical

- ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 426-36.
5. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke* 1995; 26: 1293-301.
6. Bertsch T, Mielke O, Holy S, Zimmer W, Casarin W, Aufenanger J, et al. Homocysteine in cerebrovascular disease: an independent risk factor for subcortical vascular encephalopathy. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 721-4.
7. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
8. Nilsson K, Gustafson L, Faldt R, Andersson A, Brattstrom L, Lindgren A, et al. Hyperhomocysteinemia-a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Neu* 1996; 26: 853-9.
9. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-3.
10. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 131-8.
11. Clarke R, Frost C, Leroy V, Collins R, for the Homocysteine Lowering Trialists Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894-8.
12. 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.
13. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Limitation of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials, Is a focus on subcortical vascular dementia solution. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 29: 262-9.
14. Yoo JH, Choi GD, Kang SS. Pathogenicity of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase for vascular dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1921-5.
15. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-22.
16. 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.
17. Pollak RD, Pollak A, Idelson M, Bejarano-Achache I, Doron D, Blumenfeld A. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and vascular dementia. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 664-8.
18. McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT, Patterson CC, Passmore AP. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in

- Northern Ireland. *Stroke* 2002; 33: 2351-6.
19. Roman GC. Stroke, cognitive decline and vascular dementia: the silent epidemic of the 21st century. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 161-4.
 20. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, et al. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 931-45.
 21. Roman GC. Stroke, cognitive decline and vascular dementia: the silent epidemic of the 21st century. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 161-4.
 22. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
 23. Eichinger S, Strumpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 80: 566-9.
 24. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001; 81: 645-72.
 25. Miner SE, Evrovdki J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism an update. *Clin Biochem* 1997; 30: 189-201.
 26. Nappo F, De Rosa N, Marfella R, De Lucia D, Ingrosso D, Perna AF, et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999; 281: 2113-8.
 27. Jakubowski H, Zhang L, Bardeguet A, Aviv A. Homocysteine thiolactone and protein homocysteinylation in human endothelial cells: implications for atherosclerosis. *Circ Res* 2000; 87: 45-51.
 28. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-18.
 29. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1009-15.