

주관적기억장애 환자의 미래계획기억: 예비 연구

윤보라 · 정성우 · 심용수

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Prospective Memory in Patients with Subjective Memory Impairment: Preliminary Study

Bora Yoon, M.D., Sung-Woo Chung, M.D., Yong-Soo Shim, M.D.

Department of Neurology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Subjective memory impairment (SMI), defined by memory complaints with normal age-, gender- and education-adjusted cognitive performance, is a frequent phenomenon in elderly people. According to longitudinal studies, SMI is probably a predictor for future mild cognitive impairment (MCI) and dementia. However, there has been no objective neuropsychological test for evaluating SMI, and previous studies relied solely on patients' subjective complaints. Thus, our goal was to make an objective standard that is useful in distinguishing SMI from normal aging as well as MCI by considering prospective memory (PM) as a higher level of memory. **Methods:** The study participants included seven healthy controls, 25 individuals with SMI and eight patients with amnesic MCI (aMCI). The inclusion criteria for SMI were 1) over 55 yr, 2) sustained subjective memory complaints, 3) normal general cognition, 4) no abnormality (within-1SD) in neuropsychological battery and 5) no depression. aMCI was followed by Pitersen's criteria. To assess prospective memory, the Cambridge Behaviour Prospective Memory Test, which consisted of four time-based and four event-based tasks, was performed. Subsequently, scores from Korean Mini-mental Status Examination (K-MMSE), the 20 min delayed recall Seoul verbal learning test (SVLT), and individual task scores of PM and total PM scores were compared among each group. **Results:** There were no significant group differences in age, education, sex, K-MMSE score and time-based PM among the three groups. However, SVLT scores and total PM scores showed a significant decline in the aMCI group, unlike that for the SMI and control groups. Moreover, event-based PM score was significantly decreased stepwise in both SMI and aMCI groups. **Conclusions:** These findings suggest that PM, especially for event-based tasks, is sensitive for detecting the earliest cognitive changes associated with SMI, and PM tasks seem to be more susceptible to the early cognitive decline than retrospective memory tasks. As PM is a sensitive predictor for future cognitive decline, SMI may be a first manifestation of future dementia in the elderly regardless of depression. Future research will help determine the clinical usefulness of PM tasks.

Key Words: Subjective memory impairment, Prospective memory, Mild cognitive impairment

Address for correspondence

Yong-Soo Shim, M.D.
Department of Neurology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Holy Family Hospital, 2 Sosa-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea
Tel: +82-32-340-2021
Fax: +82-32-340-2669
E-mail: ysshim@catholic.ac.kr

서 론

주관적기억장애(subjective memory impairment, SMI)란 스스로 기억장애를 호소하지만 인지기능검사에서는 객관적인 이상 소견이 관찰되지 않는 경우를 말한다. 우울증 및 스트레스와 관련이 있다는 연구가 제시되어 왔으며[1, 2] 최근에는 SMI를 가지는 사람들이 그렇지 않은 경우보다 치매로 진행될 가능성이 더 높다는 결과도 발표되고 있다[3].

미래계획기억(prospective memory, PM)은 미래에 수행하

기로 계획된 행동을 기억하여 수행하는 것을 말하며, 크게 시간 의존적(time-based) PM과 사건 의존적(event-based) PM으로 나뉜다[4, 5]. 시간 의존적 PM은 특정 시간이나 특정 시간간격 후에 수행해야 하는 행동을 기억하는 것을 말하며, 사건 의존적 PM은 주변에서 어떤 외부 사건이 발생했을 때 수행해야 하는 행동을 기억하는 것을 말한다. PM은 이를 위해 단지 기억뿐 아니라 주의집중 등의 다른 인지기능이 요구되고 인출에 대한 암시가 자발적으로 시작되어야 한다는 점에서 지금까지 기억장애 유무를 검사하는 데 사용되어 왔던 다른 검사들 -주로 후향적 기억

(retrospective memory)의 평가-에 비해 보다 복합적인 인지 기능을 포함하는 기억력으로서 한층 상위의 기능이 요구된다고 할 수 있다. 여기에는 기억을 주로 담당하는 측두엽 외에도 전두엽과도 관련이 깊다는 사실이 알려져 있으며[6, 7], 신경 영상 연구들에서도 PM 검사 수행 시 특히 외측 전전두엽 피질(lateral prefrontal cortex)과 입쪽 전두엽 피질(rostral frontal cortex, 브로드만 영역 10)까지 활성화된다는 것이 밝혀져 있다[8].

따라서 본 연구자들은 SMI를 호소하는 사람들에서 PM의 장애가 관찰될 수 있다는 가설하에, 정상인, SMI 환자 그리고 기억 상실성 경도인지장애(amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 환자들 간에 PM 차이를 비교하여, PM 검사가 SMI 환자들에서 어떠한 차이를 보이는지 알아보고자 하였다. 또한 이를 통해 추후 경도인지장애 및 치매로의 진행 여부를 예측할 수 있는 객관적 자료로 사용될 수 있을지 알아보고자 한다.

대상과 방법

1. 대상

2007년 5월부터 2008년 2월까지 신경과 기억장애 클리닉에 내원하여 SMI로 진단받은 환자 25명, aMCI로 진단받은 환자 8명, 정상 대조군 7명을 대상으로 하였다. 대상자는 모두 55세 이상으로 하였고 PM 검사 수행의 어려움을 고려해 6년 이상의 학력인 경우만 포함하였다. SMI의 진단은 주관적으로 기억력 장애를 호소하나 서울신경심리선별검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)의 모든 인지기능 영역에서 나이, 학력을 고려한 참조 평균값의 -1표준편차 이내의 수행을 보인 경우로 하였고, aMCI 환자들은 Petersen 등이 제시한 경도 인지장애 진단기준을 참고로 하여[9] 기억력 장애를 호소하였고, SNSB에서 최소한 서울언어학습검사(Seoul Verbal Learning Test, SVLT)를 통한 기억력 검사에서 20분 지연회상 점수가 연령과 교육수준을 고려한 참조 평균값의 1표준편차 이하의 값을 보였으며, 가정과 사회에서 일상생활 수행 능력이 유지되고 있는 경우로 하였다. 정상 대조군은 Christensen이 정한 인지기능에 영향을 미치는 28가지의 질환이 없고[10], 환자나 보호자에 의하여 기억장애나 기타 인지기능 저하가 없다고 확인된 7명의 건강한 자원자를 대상으로 하였다. 정상 대조군 및 SMI에서 한국판간이정신상태검사(Korean Mini-mental Status Examination, K-MMSE)는 27점 이상인 경우로 하였으며 기억등록 및 기억회상에서 이상이 있는 경우는 제외하였다. aMCI 환자들

에서도 K-MMSE 점수가 나이, 학력을 고려해 참조 평균값의 1SD 이하인 경우는 제외하였다. SMI 환자들이 우울증, 스트레스 등과 연관이 많다는 이전 연구들과, 이로 인해 인지기능에 영향을 줄 수 있다는 점을 고려해서 노인우울척도검사(Geriatric Depression Scale, GDS)에서 17점 이하로 우울증이 없다고 판단된 경우, 한국어판 Brief Encounter Psychosocial Instrument-Korean version (BEPPI)에서 1.6 이하로 중등도 이상의 스트레스가 없는 경우만을 포함하였다.

모든 대상자들에서 뇌 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)을 시행하여 인지기능에 영향을 줄 수 있는 병변의 유무를 확인하였다. 뇌위축, 열공성 뇌경색, 백질 변성을 제외한 피질부 뇌경색이나 다른 뇌병변이 있는 경우는 제외하였으며 과거력에서 우울증, 두부 손상, 약물 남용, 갑상선 기능 이상이나 기타 인지기능에 장애를 줄 수 있는 내과적 문제가 있는 경우도 제외하였다. 이 모든 연구는 피험자 동의서 획득 후에 이루어졌다.

2. 신경심리검사(neuropsychological assessments)

전반적인 인지기능의 상태 측정은 K-MMSE를, 자세한 인지기능의 상태는 SNSB를 이용하여 평가하였다. PM은 The Cambridge Behaviour Prospective Memory Test (CBPMT) [11]를(부록 1) 사용하여 실시하였다. CBPMT는 각각 4가지의 시간 의존적 항목(task)과 사건 의존적 항목으로 구성되어 있으며 정확히 수행한 경우 1점, 일부 또는 부정확하게 수행한 경우를 0.5 점, 수행하지 못한 경우를 0점으로 하여 각 항목마다 채점하였다.

3. 통계분석

SMI군, 정상대조군, aMCI 환자군 간에 K-MMSE 점수, SVLT의 20분 지연회상 점수 및 PM 검사 점수(시간 의존적 PM 점수, 사건 의존적 PM 점수 및 총 PM 점수) 값을 비교하였다. 세군 간의 비교는 비모수적 방법으로 Kruskal-Wallis Test를 사용하였는데 다중비교(multiple comparisons)를 통해 각 군 간의 차이를 알아보기 위해 ANOVA (Analysis of Covariance) 후 사후 검정으로 Schaffe 방법도 이용하였다. 통계분석은 SPSS 13.0 판을 사용하였고 통계학적 유의성은 유의 확률 0.05 이하인 경우로 정의하였다.

결 과

SMI 환자는 25명으로 남자 6명(25%), 여자 19명(75%)이고,

Table 1. Group demographics

	Control	SMI	aMCI	p value
Number (male/female)	7 (3/4)	25 (6/19)	8 (2/6)	0.508
Age (yr)	65.20 ± 5.01	64.32 ± 8.29	66.25 ± 5.14	0.426
Education (yr)	10.66 ± 5.46	11.52 ± 3.62	9.83 ± 6.21	0.679
K-MMSE score	28.42 ± 1.71	28.32 ± 1.31	27.63 ± 1.06	0.154

SMI, subjective memory impairment; aMCI, amnesic mild cognitive impairment; K-MMSE, Korean version of Mini-mental State Examination.

Values are expressed as mean ± standard deviation.

Kruskal-Wallis Test was done among three groups.

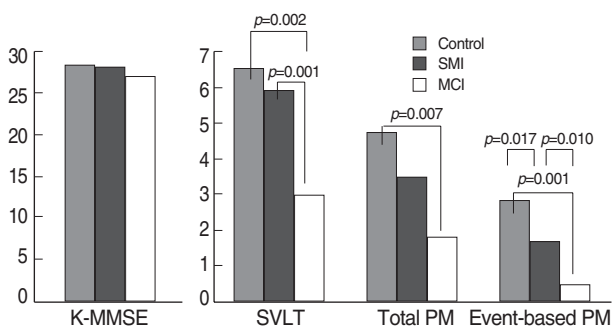


Fig. 1. Comparisons of the K-MMSE, delayed recall of SVLT and prospective memory tests among three groups.

There was no difference of the K-MMSE score among three groups. By using the SVLT, aMCI could be distinguished from control and SMI. In addition, the distinction of control and SMI became apparent by using the prospective memory test, especially event-based prospective memory tasks.

평균 연령은 64.3±8.3세, 교육 기간은 11.5±3.6년이였다. Table 1에서와 같이 세 집단 사이에 나이, 학력, 성비, K-MMSE 점수의 유의한 차이는 없었다.

흔하게 사용되는 기억력 검사인 SVLT 20분 지연회상 점수를 비교한 결과, 진단 기준에서 이미 알 수 있듯이 정상 대조군과 SMI군에 비해 aMCI군에서만 유의한 저하를 보였다. PM 검사의 경우는, 시간 의존적 PM 검사 점수는 세 집단 간의 통계적 유의성이 발견되지 않은 반면, 사건 의존적 PM 검사 점수는 정상 대조군에 비해 SMI군에서, 또 SMI군에 비해 aMCI군에서 통계적으로 유의하게 낮은 점수를 보였다. 두 가지 PM 검사 합산점수에서는 SMI군과 정상 대조군 비교 시에 의미 있는 차이를 보이지 않았으나, aMCI군은 정상 대조군에 비해 의미 있는 저하가 관찰되었다(Table 2, Fig. 1).

고 찰

aMCI의 경우 MMSE와 같은 간단한 인지 검사로는 정상 대조

Table 2. Memory performances among three groups

	Control	SMI	aMCI	p value
K-MMSE	28.42 ± 1.71	28.32 ± 1.31	27.63 ± 1.06	0.154
SVLT 20 min delayed recall	6.57 ± 1.51	5.96 ± 1.48	3.00 ± 2.61	<0.001
Time-based PM	1.93 ± 0.88	1.90 ± 1.21	1.31 ± 1.53	0.485
Event-based PM	2.86 ± 0.80	1.69 ± 1.01	0.50 ± 0.46	<0.001
Total PM	4.79 ± 1.55	3.59 ± 1.72	1.81 ± 1.83	0.006

SMI, subjective memory impairment; aMCI, amnesic mild cognitive impairment; K-MMSE, Korean version of Mini-mental State Examination; PM, prospective memory test.

Values are expressed as mean ± standard deviation.

Kruskal-Wallis Test was done among three groups.

군이나 SMI 환자와 구별이 힘들 수 있지만 SNSB와 같은 자제 한 인지기능 검사를 시행할 경우 구별이 가능하며 현재 이들 검사의 도움으로 진단을 내리고 있다. 그러나 SMI의 경우는 아직 정확한 객관적인 검사 및 진단 기준이 확립되지 않은 상태이며 MMSE, SNSB 모두 정상 대조군과 차이가 없다. 그러나 적지 않은 SMI 환자들에서 치매로의 관련이 보고되어 있어 이들 SMI 환자들에서 과연 어떤 환자들이 치매로 진행을 하게 되는지, 또는 단순히 우울증 및 스트레스로 인해 주관적인 인지기능의 저하를 호소하게 되는지 관심이 많아지고 있다. 저자들은 우울증 및 스트레스가 뚜렷하지 않은 몇 명의 SMI 환자들을 경험하였고, SNSB에 포함된 후향적 기억력 검사가 아닌 더 복합적인 인지기능을 요구하는 PM 검사가 기존에 SMI로 분류되었던 환자들에서 객관적인 인지기능 이상을 확인하는데 도움이 될 수 있을 것이라는 가설하에 본 연구를 고안하여 진행하였다.

SMI가 우울증과 관련되어 나타난다는 보고가 있었으나[2], 본 연구에서는 우울증 및 스트레스의 정도를 GDS, BEPSI-K 등의 설문지를 통해 어느 정도는 배제하였다고 보며 SMI를 우울증만으로 설명하기는 어렵다고 생각된다. 또한, SMI군에서 시간 의존적 PM 검사는 비교적 정상 수준을 유지한 데 반해, 사건 의존적 PM 점수는 정상 대조군에서 SMI, aMCI로 갈수록 낮아지는 경향을 보였고 세 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. 이와 같은 차이를 보인 기전을 정확히 설명하기는 어렵지만, 이는 두 가지 PM이 서로 다른 신경망(neural networks)에 의해 연계되고 이러한 신경망의 선택적 변화 때문으로 생각할 수 있다. Okuda 등은 사건 의존적 PM 검사 수행 시 양전자단층촬영(Positron emission tomography, PET)에서 우측 복외측 전전두엽 부분(ventrolateral prefrontal area)과 좌측 이마극(frontal pole)이 활성화되어 연관성을 밝혔고[12], Harrington 등은 시간지각검사(time perception task)에서 과정을 시간적으로 모니터링하는데 우측 아래 두정엽(inferior parietal lobe)과 우측 중

간, 위 이마이랑(middle, superior frontal gyri)이 결정적인 역할을 한다고 발표했는데[13], 이러한 결과들은 두 가지 PM가 서로 다른 신경망에 의해 연계된다는 사실을 뒷받침해준다. 또한 aMCI의 경우 사건 의존적 PM 검사와 PM 검사 총점의 저하가 뚜렷했는데 이는 aMCI 환자군에서 PM가 떨어진다는 최근 결과와는 일치하지만 시간 의존적 PM가 더 많이 저하된다는 결과[14]와는 차이를 보였는데 이는 사건 의존적 PM보다 시간 의존적 PM가 정상 노화에 상대적으로 더욱 취약함을 보이기 때문에[15] 세 군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았을 가능성이 높다. 본 연구의 SMI 환자의 경우 사건 의존적 PM을 연계하는 신경망의 변화가 가장 먼저 나타난다고 유추해볼 수 있고, aMCI 환자로 갈수록 PM과 관련 신경망의 선택적 변화가 더 진행되고 할 수 있겠다. 한편, Maylor에 따르면 AD 환자에서는 사건 의존적, 시간 의존적 PM 검사 모두에서 낮은 수행 능력을 보인다고 보고하였는데[16], 이는 SMI에서부터 AD로 진행되는 과정에서 PM과 관련된 피질 부위의 기능저하가 더 광범위하게 진행됐을 것으로 짐작해볼 수 있다.

본 연구의 제한점은, 첫째, 각 군의 대상자 수가 적어서 본 연구의 결과를 바로 일반화해서 생각하기 어렵다는 점이다. 그러나, 예비연구인 점을 감안할 때 대상자 수를 늘려서 연구를 진행한다면 일반화시킬 수 있는 결과를 얻을 수 있을 것이다. 둘째, SMI에 대한 기준이 명확히 확립되어 있지 않다는 점이며 향후 SMI 진단에 대한 기준이 더 명확히 정해진다면 이에 대한 연구에 많은 도움이 될 수 있을 것이다. 셋째, SNSB에 포함되지 않은 전두엽 기능검사, 특히 기호잇기검사(trail making A, B), digit symbol, Iowa gambling test 등을 추가로 시행하지 못하였는데, SNSB에 포함된 전두엽 기능 검사를 모두 시행했기 때문에 전두엽 기능을 대부분 다변할 수 있었다고 생각되며 다양한 전두엽 기능 검사를 통해서 PM과의 상관 관계를 파악해보는 것은 향후 추가해야 할 사항이라고 하겠다. 넷째, PM 검사에 대한 표준 연구가 없는 점을 들 수 있는데, 외국에서도 표준 연구 없이 대상군 간의 검사 결과를 비교한 점을 고려할 때 이에 대해서는 추후 보완 및 표준 연구가 진행되는 것이 바람직하다고 생각된다.

결과적으로, 본 연구를 통해 SMI 환자에서 PM, 특히 사건 의존적 PM가 정상인과 차이를 나타냄을 확인하였고, PM 검사가 K-MMSE나 SNSB에서 차이를 보이지 않는 SMI 환자들 중에서 가장 초기의 미세한 인지기능 변화(earliest cognitive changes)를 알아보는 데 더 민감한 검사가 될 수 있을 것이다. 궁극적으로는 향후 PM 검사가 SMI 환자들에서 이상 유무를 확인할 수 있는 객관적인 척도검사로도 일반화될 수 있는지 확인하고 이에 영향을 미치는 인자들과 원인 기전에 대한 지속적인 전향적 연

구가 필요하겠다.

참고문헌

1. Kim JM, Stewart R, Shin IS, Choi SK, Yoon JS. Subjective memory impairment, cognitive function and depression-A community study in older Koreans. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 218-25.
2. Zandi T. Relationship between subjective memory complaints, objective memory performance, and depression among older adults. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2004; 19: 353-60.
3. Treves TA, Verchovsky R, Klimovitzky S, Korczyn AD. Incidence of dementia in patients with subjective memory complaints. *Int Psychogeriatr* 2005; 17: 265-73.
4. Einstein GO, McDaniel MA, Richardson L, Guynn MJ, Cunfer AR. Aging and prospective memory: examining the influences of self-initiated retrieval processes. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1995; 996-1007.
5. Einstein GO, McDaniel MA. Retrieval processes in prospective memory: theoretical approaches and some new empirical findings. In: Brandimonte M, Einstein GO, McDaniel MA, eds. *Prospective memory: theory and applications*. Mahwah: Erlbaum 1996: 115-41.
6. Cockburn J. Task interruption in prospective memory: A frontal lobe function? *Cortex* 1995; 31: 87-97.
7. Shimamura AP, Janowsky J, Squire LR. What is the role of frontal lobe damage in memory disorder? In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, eds. *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press, 1991: 173-95.
8. Burgess PW, Quayle A, Frith CD. Brain regions involved in prospective memory as determined by position emission tomography. *Neuropsychologia* 2001; 39: 545-55.
9. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia* 2000; 15: 93-101.
10. Christensen KJ, Multhaup KS, Nordstrom S, Voss K. A cognitive battery for dementia: development and measurement characteristics. *Psychol Assess* 1991; 3: 168-74.
11. Groot YC, Wilson BA, Evans J, Watson P. Prospective memory functioning in people with and without brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 6456-654.
12. Okuda J, Fujii T, Ohtake H, Tsukiura T, Umetsu A, Suzuki M, et al. Brain mechanisms underlying human prospective memory. In: Yamadori A, Kawashima R, Fujii T, Suzuki K, eds. *Frontiers of human memory*. Tohoku

University Press, Sandai 79-96.

13. Harrington DL, Haaland KY, Knight RT. *Cortical networks underlying mechanisms of time perception.* *J Neurosci* 1998; 18: 1085-95.
14. Troyer A, Murphy K. *Memory for intentions in amnesic mild cognitive impairment: Time- and event-based prospective memory.* *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 365-9.
15. Einstein GO, McDaniel MA. *Normal aging and prospective memory.* *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1990; 16: 717-26.
16. Maylor EA, Smith G, Della Sala S, Logie RH. *Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: an experimental study.* *Mem Cognit* 2002; 30: 871-84.

(부록 1)

PM 검사 설문지(한국어용 CBPMT)
<i>Time-based prospective memory tasks</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. “15분에 제 열쇠를 (제가) 잊어 버리지 않도록 하라고 (저에게) 알려 주십시오.” 2. “20분에 저에게 신문 한 부를 달라고 요구하십시오.” 3. “첫 번째 puzzle를 20분 시행한 후에 5분 있다가 두 번째 puzzle를 시행하십시오.” “첫 번째 puzzle이 20분 이내에 끝난다면 두 번째 puzzle을 5분 쉬고 난 후 시작하면 됩니다.” 4. “3분이 지나면 하고 있던 puzzle 책을 한 번 덮으십시오.”
<i>Time-based prospective memory tasks</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. “Test (puzzle)가 끝나면 저에게 5가지 물건을 말해 주시고 그것이 어디 숨겨졌는지 말해 주세요.” 2. “Alarm이 울리면(5분 후 울린다) 이 서류가방을 책상 밑으로 내려 놓으세요.” 3. “이 puzzle 7개가 끝나면 pen을 바꾸십시오.” 4. “제가 10분 남았다고 말을 하면 저에게 이 전달봉투를 주세요.” (전달이라고 적힌 봉투)