

치매에서 심혈관계 자율신경기능 이상

김성래 · 지기환 · 김소현 · 김일곤
송창석 · 최윤재 · 홍창기 · 한임태
윤대현* · 최성혜

인하대학교 의과대학 신경과학교실
서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터
정신과*

Received : February 16, 2010
Revision received : March 17, 2010
Accepted : March 17, 2010

Address for correspondence

Seong Hye Choi, M.D.
Department of Neurology, Inha University School of
Medicine, 7-206 Sinheung-dong 3-ga, Jung-gu,
Incheon 400-711, Korea
Tel: +82-32-890-3659
Fax: +82-32-890-3864
E-mail: seonghye@inha.ac.kr

*This study was supported by grants from the Korean Institute of Medicine and Korean Health 21 R&D Project, Ministry of Health, Welfare & Family Affairs, Republic of Korea (A050079).

Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Dementia

Sung Rae Kim, M.D., Ki-Hwan Ji, M.D., So-Hyun Kim, M.D., Il-Gon Kim, M.D.,
Changseok Song, M.D., Yoonjae Choi, M.D., Chang Gi Hong, M.D., Im Tae Han, M.D.,
Dae Hyun Yoon, M.D.*, Seong Hye Choi, M.D.

Department of Neurology, Inha University School of Medicine, Incheon; Department of Psychiatry*,
Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, Seoul, Korea

Background: There is a need to identify cardiovascular autonomic dysfunction in patients with dementia in order to ensure appropriate management and reduce risk of falls. The objective of this study is to assess cardiovascular autonomic function in patients with Alzheimer's disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB) and subcortical ischemic vascular dementia (SIVD). **Methods:** Twenty-two patients with AD, nine with DLB, seven with SIVD, and 23 healthy elderly controls were recruited for the study. Heart rate responses to standing and deep breathing, Valsalva ratio, change of blood pressure to standing and isometric exercise, and overshoot of systolic blood pressure during phase IV of Valsalva maneuver were assessed with noninvasive beat-to-beat blood pressure monitor, Finometer. Autonomic symptoms were assessed using the Autonomic Symptoms Questionnaire. **Results:** The prevalence of orthostatic hypotension was highest in the patients with DLB (55.6%, $p=0.01$). The patients with DLB and SIVD had decreased heart rate response to standing (30:15 ratio, 1.01 ± 0.05 vs. 1.03 ± 0.06 vs. 1.09 ± 0.05 vs. 1.10 ± 0.09 , $p=0.002$) and small overshoot of systolic blood pressure during phase IV of Valsalva maneuver (11.0 ± 14.9 mmHg vs. 5.9 ± 34.1 mmHg vs. 31.8 ± 19.7 mmHg vs. 21.4 ± 15.3 mmHg, $p=0.03$) in comparison with the controls and AD group. The prevalence of cardiovascular dysautonomia by Ewing's classification was significantly high in the patients with DLB, SIVD and AD compared with the controls (77.8% vs. 71.4% vs. 45.5% vs. 17.4%, $p=0.01$). Atypical dysautonomia with absent or one of the three heart rate tests abnormal and one or both of the blood pressure tests abnormal were frequent in the patient with DLB (55.6%). **Conclusions:** Cardiovascular autonomic dysfunction is prominent in DLB and SIVD. Cardiovascular sympathetic dysfunction is prevalent in DLB. It is important to identify cardiovascular autonomic dysfunction for reducing risk of falls, especially in DLB.

Key Words: Autonomic, Dementia, Lewy bodies, Vascular dementia, Alzheimer disease

서론

나이가 들수록 기립성 저혈압의 유병률이 높아지고[1], 기립성 저혈압을 포함한 소변 실금 등의 자율신경기능 이상은 치매 노인들에서 정상 노인들보다 더 빈번히 관찰된다[2, 3]. 치매 환자들에서 기립성 저혈압으로 인한 어지럼증은 낙상의 위험 증가, 일상생활의 기능 장애, 삶의 질 저하를 초래하고 환자과 보호자들의 고통이 된다[3]. 이러한 자율신경 이상을 조기에 발견하여 적절한 치료를 시행하면 낙상이나 실신의 위험을 경감시

킬 수 있다.

알츠하이머병과 그 다음으로 흔한 퇴행성 치매인 루이체치매(Dementia with Lewy Bodies, DLB)는 임상적으로 감별이 어려운 경우가 있다[4, 5]. 최근에 루이체치매 환자들에서 meta-iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) scintigraphy상 심장의 교감신경 기능 이상이 관찰되어, 알츠하이머병과의 감별진단에 매우 유용하게 사용될 수 있음이 보고되었다[6]. 그러나 사이클로트론이 없는 의료기관에서는 ^{123}I -MIBG scintigraphy의 시행이 어렵다.

루이체치매 환자들에서 기립성 저혈압 검사나 자세나 호흡에 의한 맥박의 변화 등을 조사하는 비교적 간단한 심혈관계 자율신경기능 검사에서도 이상이 관찰된다는 보고가 있다[7]. 혈관성치매 환자들에서도 알츠하이머병 환자들에 비하여 자율신경기능 이상이 빈번히 관찰된다는 연구결과가 있는데[2], 이 연구에서는 혈관성치매의 아형들을 모두 포함하였다. 그러나 국내에서는 치매 환자들에서 심혈관계 자율신경기능 이상에 대하여 조사한 연구가 없으며, 피질하 혈관성치매에 국한하여 심혈관계 자율신경기능 이상을 조사한 연구는 아직 없다.

본 연구의 목적은 치매의 흔한 원인질환들인 알츠하이머병, 루이체치매, 피질하 혈관성치매 환자들에서 상대적으로 적용이 용이한 심혈관계 자율신경기능 검사를 시행하여 자율신경계 이상 여부를 알아보고 환자의 치료 및 진단에 필요한 기초 자료를 얻는 것이다.

대상과 방법

1. 대상

2008년 1월 20일부터 6월 30일까지 인하대병원 신경과 치매 클리닉을 내원한 38명의 치매환자들과 23명의 정상대조군을 연구 대상으로 하였다. 환자군은 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NI-NCDS-ADRD)[8]에 의한 "probable" 알츠하이머병으로 진단된 22명, Erkinjuntti 등[9]이 제안한 피질하 혈관성치매의 진단기준에 부합하는 7명, 그리고 루이체치매 컨소시엄의 진단기준[10]에 의해 진단된 9명의 환자들로 구성되었다. 23명의 정상대조군은 환자의 보호자나 치매가 아닌 기타 질환으로 내원한 환자들 중에서, 주관적 기억장애를 호소하지 하지 않고 독립적인 일상생활이 가능하며, Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) [11]에서 정상인 평균의 1.5 표준 편차 이상인 경우에 선정하였다.

부정맥이 있어서 정확하게 심혈관계 자율신경 검사를 시행할 수 없거나, 자율신경 기능의 이상을 초래할 수 있는 당뇨병, 요독증과 같은 내과적 질환을 가지고 있거나[12], 신체적 장애가 심하여 기립이 불가능한 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 본 연구는 인하대병원 연구윤리심의위원회의(Institutional Review of Board, IRB)에 의해 승인되었다.

2. 심혈관계 자율신경 검사 방법

자율신경계에 변화를 가져올 수 있는 베타차단제나 칼슘채널 길항제, 항콜린제 등은 최소 24시간 이상 복용하지 않은 상태에서 자율신경 검사를 시행하였으며, 자율신경검사는 매회의 맥박마다 비침습적으로 혈압을 측정할 수 있고 심전도상의 R파와 R파 사이의 간격(RR 간격)을 측정할 수 있는 Finometer (Finapres medical system, Netherlands) 기계를 사용하여 시행하였다. 심혈관계 교감신경 기능은 기립성 저혈압 검사, 등척성 운동(Isometric exercise) 시의 이완기혈압 변화, 발살바법(Valsalva maneuver) 4단계에서의 수축기 혈압 변화를 측정하여 조사하였고, 부교감신경의 기능은 발살바법 시의 맥박 변화, 기립 시 맥박 변화, 심호흡 시의 맥박 변화를 측정하여 조사하였다. 피험자가 따라하기 어려운 검사는 최대 3번까지 재시행하여 가장 좋은 결과를 사용하였다.

1) 기립성 저혈압

누워 있는 자세와 기립 후 3분 내의 혈압과 맥박을 측정하여 기립 30초 이후의 수축기 혈압이, 누운 상태의 기립 직전 20번째 박동 시 혈압에 비하여 20 mmHg 이상 감소하거나 이완기 혈압이 10 mmHg 이상 감소하는 경우 이상이 있다고 평가하였다[2, 13].

2) 등척성 운동

앉은 자세에서 디지털 악력계를 이용하여 최대 악력을 측정한다. 최대 악력 측정 직전 앉은 상태의 안정 시의 20번째 박동 시 혈압과 맥박으로 돌아온 후, 최대 악력의 1/3의 힘으로 5분간 일정하게 악력을 유지하도록 한다. 최대 악력 검사 직전 안정 시 20번째 박동 시 이완기 혈압보다, 등척성 운동 5분간의 최대 이완기 혈압 상승이 15 mmHg보다 작을 경우 비정상적으로 판단하였다[2, 14].

3) 발살바법 4단계의 최고 수축기 혈압

발살바법은 15초 동안 40 mmHg의 압력으로 일정하게 Manometer를 볼도록 하였으며 1분간 혈압과 맥박의 변화를 측정하였다. 발살바법 4단계의 최고 수축기 혈압을 측정하였고 검사 시행 전 20번째 심장박동 시의 혈압과의 차이를 계산하였다[2].

4) 기립 시 맥박변화

기립성 저혈압 검사와 동시에 진행되었다. 기립한 후에 1분간의 맥박 변화를 측정하였으며 기립한 후의 15번째 부근의 가장

짧은 RR간격과 30번째 부근의 가장 긴 RR간격을 측정하여 '30:15 비'를 구하였다[2, 14].

5) 심호흡에 따른 맥박변화

1분간 6회의 심호흡을 하도록 하였으며, 이 중 가장 빠른 맥박수와 가장 낮은 맥박수의 차이를 계산하였다. 흡기 시의 맥박이 가장 빠르고 호기 시의 맥박이 가장 느리기 때문에 흡기 시 최대 맥박과 호기 시의 최저 맥박을 구하였다[2, 14].

6) 발살바비

발살바법(Valsalva ratio) 4단계의 가장 긴 RR 간격을 2단계의 가장 짧은 RR 간격으로 나누어 발살바비를 구하였다[2, 14].

7) Baroreceptor reflex sensitivity (BRS)

발살바법 4단계에서 가장 높은 수축기 혈압의 5번째 이전 맥박부터 가장 높은 수축기 혈압의 맥박까지의 혈압의 변화에 따른 RR 간격의 변화의 기울기를 선형회귀분석(linear regression analysis)을 이용하여 계산하고, 이를 BRS IV라고 하였다[15, 16]. 발살바법 2단계에서 혈압이 떨어지기 시작하는 가장 높은 수축기 혈압의 맥박부터 이후 5번째 맥박까지의 혈압의 변화에 따른 RR간격의 변화의 기울기를 BRS II라고 하였다[15, 16].

3. Ewing 분류

발살바비, 기립 시 맥박 변화, 심호흡에 따른 맥박 변화의 세 가지 부교감신경 검사와 기립성 저혈압, 등척성 운동의 두 가지 교감신경 검사의 결과를 가지고 Ewing 분류를 하였다. 기립 시 맥박 변화, 심호흡 시의 맥박 변화, 발살바비는 대조군의 평균에서 표준편차를 뺀 값보다 작으면서 평균에서 표준편차의 1.5 배를 뺀 값과 같거나 큰 경우는 경계선으로 분류하였고, 평균에서 표준편차의 1.5배를 뺀 값보다도 작은 경우는 비정상적으로 판단하였다.

모든 검사가 정상이거나 한 가지 심박수 검사에서 경계선인 경우 '정상'으로, 세 가지 심박수 검사 중에서 한 가지가 비정상이거나 두 가지가 경계선인 경우 'early involvement'로, 세 가지 심박수 검사 중에서 2가지 이상이 비정상일 경우는 'definite involvement', 2가지 이상의 심박수 검사에서 이상소견이 보이면서 혈압검사에서 한 가지 또는 두 가지 검사에서 이상소견 또는 두 가지 검사 모두 경계선인 경우는 'severe involvement', 이외의 모든 다른 조합은 'atypical pattern'으로 분류하였다[17].

4. 자율신경계 이상증상 설문지

연구자들이 자율신경계 이상증상 설문지(Autonomic Symptoms Questionnaire)를 제작하였다. 설문지는 기립 시 어지럼증, 빈뇨, 요실금, 야간뇨, 대변실금, 변비, 땀분비 장애, 구갈/안구건조증, 발기부전에 대한 질문들로 구성되어 있고, 질문에 '예/아니요'로 대답하도록 하였다(Appendix). 설문지는 검사가 검사 시행 이전에 직접 질문에 대해 설명하며 작성하였고, 대상자가 인지기능 저하로 설문지 작성이 어려운 경우에는 동거하는 보호자에게 질문하였다.

5. 통계 분석

알츠하이머병, 루이체치매, 피질하 혈관성치매, 정상대조군 간의 성별, 고혈압과 고지혈증 및 심장 질환의 기왕력, 기립성 저혈압 빈도, 자율신경계 이상증상 설문지 상의 증상의 빈도, Ewing 분류에 의한 이상의 차이는 Fisher's Exact test로 조사하였다. 나이, 치매의 유병기간, K-MMSE 점수, 발살바법 4단계의 수축기혈압 상승, 등척성 운동 시의 이완기혈압 상승, BRS II, BRS IV, 발살바비, '30:15 비', 심호흡 시 최대최소 맥박수의 차이, 자율신경계 이상증상 설문지 상에서 이상이 있는 항목 수는 Kruskal Wallis 분석으로 조사하였다. 통계분석은 SPSS 13.0을 사용하였고, p value가 0.05 이하를 보일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 연구 대상의 인구학적 변인 비교

연구 대상의 나이, 성별, 고혈압과 고지혈증 및 심장질환의 기왕력, 치매의 유병기간, K-MMSE 점수는 Table 1에 제시하였다. 알츠하이머병, 루이체치매, 피질하 혈관성치매, 대조군 간에 나이, 성별, 고혈압과 고지혈증 및 심장질환의 기왕력에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았고, 치매군 간에 치매의 유병기간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 대조군에 비하여 치매군에서 K-MMSE점수가 낮았다($p=0.001$).

2. 심혈관계 자율신경검사 결과

연구 대상군들의 심혈관계 자율신경기능 검사 결과는 Table 2

Table 1. Clinical characteristics of the controls and patients with Alzheimer's disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB) and subcortical ischemic vascular dementia (SIVD)

	Controls	AD	DLB	SIVD	<i>p</i>
Number of subjects	23	22	9	7	
Age, yr	70.2±6.1	73.6±7.3	72.0±5.4	73.3±7.1	0.26*
Men:women	5:18	9:13	4:5	4:3	0.26†
Hypertension	14 (60.9%)	11 (50.0%)	4 (44.4%)	5 (71.4%)	0.65†
Hyperlipidemia	8 (34.8%)	7 (31.8%)	4 (33.3%)	3 (28.6%)	0.90†
Heart disease	0 (0%)	2 (9.1%)	0 (0%)	2 (28.6%)	0.08†
K-MMSE	24.6±3.1	16.9±3.6	16.2±6.9	17.7±7.7	0.001*
Duration of dementia, months		35.8±23.0	20.4±12.3	31.7±17.2	0.23*

*Kruskall Wallis test; †Fisher's Exact test. K-MMSE, Korean Mini-Mental State Examination.

Table 2. Sympathetic and parasympathetic cardiovascular autonomic function tests in the dementia and control groups

	Control	AD	DLB	SIVD	<i>p</i> *
Number of subjects	23	22	9	7	
Orthostatic hypotension	1 (4.3%)	5 (22.7%)	5 (55.6%)	2 (28.6%)	0.01†
Mean change in diastolic blood pressure on isometric exercise (mmHg)	23.5±12.1	18.5±11.2	19.6±8.3	13.7±7.7	0.13
Mean change in systolic blood pressure during phase IV of Valsalva maneuver (mmHg)	31.8±19.7	21.4±15.3	11.0±14.9	5.9±34.1	0.03
Mean Valsalva ratio	1.33±0.17	1.21±0.15	1.25±0.14	1.23±0.15	0.07
Mean change in heart rate during deep breathing	11.3±4.4	11.8±6.5	8.1±3.9	13.6±8.5	0.41
Mean heart rate response to standing (30:15 ratio)	1.09±0.05	1.10±0.09	1.01±0.05	1.03±0.06	0.002
BRS II (ms/mmHg)	1.49±4.45	0.85±15.39	1.58±4.22	1.77±1.70	0.44
BRS IV (ms/mmHg)	3.34±3.01	2.51±2.33	3.53±2.58	1.70±1.29	0.38

*Kruskall Wallis test; †Fisher's Exact test.

AD, Alzheimer's disease; DLB, dementia with Lewy bodies; SIVD, subcortical ischemic vascular dementia; BRS II, baroreceptor reflex sensitivity during phase II of Valsalva maneuver; BRS IV, baroreceptor reflex sensitivity during phase IV of Valsalva maneuver.

에 제시하였다. 루이체치매군에서 기립성 저혈압의 유병률이 55.6%으로 가장 높았으며, 알츠하이머병과 피질하 혈관성치매군에서도 대조군에 비하여 기립성 저혈압의 유병률이 높았다 ($p=0.01$). 대조군과 알츠하이머병 환자들에 비하여 루이체치매군과 피질하 혈관성치매군에서 발살바법 4단계의 수축기혈압 상승이 낮았다($p=0.03$). 등척성 운동 시의 이완기혈압 상승은 모든 치매군들에서 대조군보다 낮았고 피질하 혈관성치매군에서 가장 낮았으나, 통계적인 차이는 관찰되지 않았다. 루이체치매와 피질하 혈관성치매 환자들은 대조군 및 알츠하이머병 환자와 비교하여 '30:15 비'가 작았고($p=0.002$), 알츠하이머병, 루이체치매, 피질하 혈관성치매 환자군들은 대조군에 비하여 발살바법이 작았다($p=0.07$). 심호흡 시의 맥박의 변화, BRS II, BRS IV는 정상 대조군 및 치매군 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

3. Ewing 분류에 의한 분석

Ewing 분류를 이용하여 분석한 결과 모든 치매군들에서 대조군에 비하여 유의하게 심혈관계 자율신경이상의 유병률이 높

Table 3. Autonomic dysfunction by Ewing's classification

	Controls	AD	DLB	SIVD
Number of subjects	23	22	9	7
Normal	19 (82.6%)	12 (54.5%)	2 (22.2%)	2 (28.6%)
Early involvement	2 (8.7%)	4 (18.2%)	2 (22.2%)	3 (42.9%)
Atypical involvement	2 (8.7%)	6 (27.3%)	5 (55.6%)	2 (28.6%)

AD, Alzheimer's disease; DLB, dementia with Lewy bodies; SIVD, subcortical ischemic vascular dementia.

았다($p=0.01$). 특히 알츠하이머병 환자들에서는 45.5%에서만 이상이 있었으나, 루이체치매군에서는 77.8%, 피질하 혈관성치매군에서도 71.4%로 심혈관계 자율신경이상의 유병률이 높게 관찰되었다. 루이체치매군에서는 'atypical pattern'의 이상이 55.6%에서 높게 관찰되었고, 피질하 혈관성치매군에서는 'early involvement'의 이상을 보이는 경우들이 많았다(Table 3).

4. 자율신경계 이상증상 설문지 분석

기립 시 어지럼증은 루이체치매와 피질하 혈관성치매 환자들

Table 4. The prevalence of autonomic symptoms in the Autonomic Symptoms Questionnaire by diagnosis

	Control	AD	DLB	SIVD	p*
Number of subjects	23	22	9	7	
Orthostatic dizziness	4 (17.4%)	5 (22.7%)	5 (55.6%)	4 (57.1%)	0.048
Frequent urination	6 (33.3%)	10 (47.6%)	4 (50.0%)	4 (57.1%)	0.68
Urinary incontinence	1 (5.6%)	2 (9.5%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	0.85
Nocturia	11 (61.1%)	6 (35.3%)	7 (100.0%)	4 (80.0%)	0.03
Fecal incontinence	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Constipation	3 (16.7%)	6 (28.6%)	6 (75.0%)	3 (42.9%)	0.03
Sweat loss	5 (27.8%)	4 (20.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.26
Dry eye or dry mouth	6 (33.3%)	15 (75.0%)	4 (50.0%)	3 (42.9%)	0.11
Erectile dysfunction in man	0 (0%)	5 (62.5%)	2 (100.0%)	3 (60.0%)	0.02

*Fisher's Exact test. AD, Alzheimer's disease; DLB, dementia with Lewy bodies; SIVD, subcortical ischemic vascular dementia.

에서 빈번하게 관찰되었다($p=0.048$). 기립 시 어지럼증을 호소하는 루이체치매 환자들의 60%에서 자율신경검사에서 기립성 저혈압이 확인되었다. 피질하 혈관성치매 환자들에서는 기립 시 어지럼증이 있다고 대답한 경우의 25%에서만 기립성 저혈압이 확인되었다. 알츠하이머병 환자들에서는 기립 시 어지럼증이 있다고 대답한 경우가 22.7%로 높지 않았지만 그 환자들의 60%에서 기립성 저혈압이 확인되었다. 야간뇨는 루이체치매군과 피질하 혈관성치매군에서 빈번하게 관찰되었고, 변비와 성기능장애의 유병률은 대조군에 비하여 모든 치매군에서 높았고 특히 루이체치매군에서 가장 높았다(Table 4). 대조군에서는 평균적으로 2.0 ± 1.5 개 항목에서 자율신경이상 증상이 있다고 답하였고, 알츠하이머병에서는 2.5 ± 1.4 개, 루이체치매군에서는 3.5 ± 1.8 개, 피질하 혈관성치매군에서는 3.1 ± 1.8 개 항목에서 자율신경기능 이상이 있다고 답하였으나 네 군 간에 통계적인 차이는 없었다.

고 찰

본 연구에서 알츠하이머병, 루이체치매, 피질하 혈관성치매 환자들에서 정상 인지기능을 가진 노인들에 비하여 심혈관계 자율신경기능 이상이 빈번하게 관찰되는 것을 알 수 있었다. 기존의 연구에서도 루이체치매나 파킨슨병치매뿐만 아니라 알츠하이머병, 혈관성치매 환자들에서도 심혈관계 자율신경기능 이상이 정상 노인들보다 빈번하게 관찰되었다[2]. 모든 치매군들에서 대조군에 비하여 기립성 저혈압의 유병률이 높게 관찰되었는데, 특히 루이체치매군에서 가장 높았다. 기존의 연구에서도 알츠하이머병 환자들에 비하여 루이체치매 환자들에서 기립성 저혈압의 유병률이 높았다[18].

여러 원인질환의 치매 환자들에서 기립성 저혈압을 조사한

연구들은 있으나[2, 7, 18], 어지럼증의 증상과 기립성 저혈압과의 관련성을 조사한 연구는 없었다. 본 연구에서 자율신경 기능 이상 설문지에서 어지럼증을 호소하는 루이체치매 환자들의 상당수에서 기립성저혈압이 확인되었다. 알츠하이머병에서는 기립성 저혈압의 유병률은 높지 않았으나 기립 시 어지럼증을 호소하는 경우에는 반수 이상에서 기립성 저혈압이 관찰되었다. 따라서 루이체치매나 알츠하이머병 환자들이 어지럼증을 호소할 경우에는 기립성 저혈압으로 인한 가능성이 크므로, 우선적으로 기립성 저혈압 검사가 필요하겠다. 그에 비하여 피질하 혈관성치매 환자들에서는 어지럼증을 호소하는 경우가 57.1%로 루이체치매와 유사한 빈도로 높게 관찰되었지만, 검사에서는 이 환자들의 25%에서만 기립성 저혈압이 확인되었다. 따라서 피질하 혈관성치매 환자들이 어지럼증을 호소할 때는 기립성 저혈압에 의한 경우 외에도 소뇌나 뇌간의 허혈성 손상에 의한 경우 등의 다른 원인들도 고려해야 할 것으로 생각된다. 그런데 본 연구에서 자율신경계 이상을 초래할 수 있는 당뇨나 요독증이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였고 기립성 저혈압을 유발할 수 있는 항고혈압제는 중단하고 검사를 시행하였다. 피질하 혈관성치매 환자들은 당뇨나 신장질환이 동반되는 경우가 많고 항고혈압제 등의 약물을 빈번하게 복용하므로[19], 실제로 임상에서 피질하 혈관성치매 환자들이 이차적인 원인에 의하여 기립성 저혈압을 경험할 가능성은 본 연구의 결과보다 클 것으로 생각된다.

루이체치매와 피질하 혈관성치매에서는 대조군이나 알츠하이머병에 비하여 부교감신경기능에서도 더 저하되는 소견이 관찰되었다. Ewing 분류에 의하면 루이체치매 환자들은 교감신경계 이상이 일찍 동반되는 'atypical pattern' 이 많았고, 피질하 혈관성치매에서는 부교감신경계의 이상이 먼저 나타나는 'Early involvement' 가 많았다. 루이체치매에서 피질하 혈관성치매에 비하여 기립성 저혈압 등의 교감신경 이상이 빈번하

므로 질병 자체의 자율신경기능 이상으로 인한 낙상 위험은 루이체치매에서 더 크다고 하겠다.

루이체치매에서 교감신경의 이상은 연수(medulla)에서 관찰되는 루이체와 관련되기보다는, 심장의 교감신경절이후 신경섬유의 변성과 소실 및 뒤이어 발생하는 교감신경절의 신경세포 소실과 관련될 것으로 생각되며[20], 부교감신경의 이상은 뇌간의 등쪽 미주핵(dorsal vagal nucleus)을 포함한 뇌간에서 관찰되는 루이체의 병리적 소견과 관련된다고 한다[21].

자율신경계 이상증상 설문지 분석에서 루이체치매와 피질하 혈관성치매 환자들에서 대조군이나 알츠하이머병 환자들에 비하여 변비, 야뇨증, 발기부전도 빈번하게 관찰되었는데, 특히 루이체치매군에서 가장 높았다. 이는 서구에서 시행되었던 연구결과와도 매우 유사하다[3].

본 연구는 자율신경검사를 일정한 프로토콜을 가지고 동일한 사람이 시행하여 일관성 있는 결과를 얻을 수 있었다. 그러나 연구대상 수가 적어서 검사상의 수치의 차이는 커보이지만 통계분석에서 유의한 차이가 없는 경우들이 많았다는 것은 한계점이며, 연구 대상 환자들이 인지기능 저하로 인해 검사의 지시를 완전히 이해하지 못하거나 인지기능 장애로 정확한 검사가 시행되지 못했을 가능성이 있다.

향후 치매의 원인 질환별로 더 많은 환자들을 대상으로 심혈관계 자율신경기능 이상에 대한 충분한 연구가 이루어져야 하겠고, 치매의 원인질환을 감별하는데 민감한 자율신경기능 검사에 대한 연구가 필요하다. 본 연구에서는 기립성 저혈압의 유무만을 조사했는데, 최근의 한 연구에서는 기립 시 저혈압에서 회복되는 시간에 루이체치매와 알츠하이머병 사이에 차이가 있다고 보고하였다[22]. 또 심혈관계 자율신경기능 외에 배뇨, 배변, 성기능 등의 자율신경기능 이상에 대한 연구도 필요하겠다. 본 연구에 사용된 자율신경계 이상증상 설문지는 임상에서 자율신경기능 이상의 선별검사도구로 유용하게 게 사용될 가능성이 있으나 타당도 검사가 우선적으로 필요하다.

본 연구에서는 알츠하이머병, 루이체치매, 피질하 혈관성치매 환자들에서 정상 인지기능의 노인들에 비하여 심혈관계 자율신경기능 이상의 유병률이 높다는 것을 알 수 있었다. 특히 루이체치매와 피질하 혈관성치매에서 심혈관계 자율신경기능 이상의 유병률이 높았는데, 기립성 저혈압과 같은 교감신경계 이상은 루이체치매에서 더 심하였다. 치매의 원인 질환 자체에 의한 기립성 저혈압으로 인한 낙상의 위험은 루이체치매에서 가장 크므로, 루이체치매에서는 기립성 저혈압 검사 등의 심혈관계 자율신경기능 검사가 초기부터 추적 조사되어야 하겠다.

참고문헌

1. Harris T, Lipsitz LA, Kleinman JC, Cornoni-Huntley J. Postural change on blood pressure associated with age and systolic blood pressure: the National Health and Nutrition Examination Survey II. *J Gerontol* 1991; 46: 159-63.
2. Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, Davidson AW, McKeith IG, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 671-7.
3. Allan L, McKeith I, Ballard C, Kenny RA. The prevalence of autonomic symptoms in dementia and their association with physical activity, activities of daily living and quality of life. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 230-7.
4. Perry RH, Irving D, Blessed G, Perry EK, Fairbairn AF. Clinically and neuropathologically distinct form of dementia in the elderly. *Lancet* 1989; 1: 166.
5. Jellinger KA. Structural basis of dementia in neurodegenerative disorders. *J Neurol Trans* 1996; 47: 1-29.
6. Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 583-8.
7. Thaisethawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, Sandroni P, Ferman TJ, Petersen R, et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; 62: 1804-9.
8. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman H, 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.
9. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallim A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000; 59: 23-30.
10. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
11. 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.
12. Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med* 2007; 120: 841-7.

13. The consensus committee of the American autonomic society and the American academy of neurology. *Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy*. *Neurology* 1996; 46: 1470.
14. John MR. AAEM minimonograph #48: Autonomic nervous system testing. *Muscle nerve* 1997; 919-37.
15. Oka H, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshioka M, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 241: 59-65.
16. Oka H, Morita M, Onouchi K, Yoshioka M, Mochio S, Inoue K. Cardiovascular autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2007; 254: 72-7.
17. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-8.
18. Andersson M, Hansson O, Minthon L, Ballard CG, Londos E. The period of hypotension following orthostatic challenge is prolonged in dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 192-8.
19. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 426-36.
20. Orimo S, Amino T, Itoh Y, Takahashi A, Kojo T, Uchihara T, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2005; 109: 583-8.
21. Oka H, Yoshioka M, Morita M, Onouchi K, Suzuki M, Ito Y, et al. Reduced cardiac 123I-MIBG uptake reflects cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body disease. *Neurology* 2007; 69: 1460-5.
22. Andersson M, Hansson O, Minthon L, Ballard CG, Londos E. The period of hypotension following orthostatic challenge is prolonged in dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 192-8.

Appendix. 자율신경계 이상증상 설문지

1. 기립 시 어지럼증이나 눈앞이 깜깜해지는 증상이 있습니까?	예/아니요
2. 화장실에 자주 갑니까?	예/아니요
3. 소변을 참지 못하여 기저귀를 사용하거나, 화장실에 가는 중에 참지 못하고 옷에 실수를 합니까?	예/아니요
4. 밤에 자는 도중에 화장실에 가려고 잠에서 깡니까?	예/아니요
5. 대변을 가리지 못하고 옷에 실수를 합니까?	예/아니요
6. 변비가 있거나 혹은 변비약을 복용 중입니까?	예/아니요
7. 땀이 너무 안 나나요?	예/아니요
8. 눈이 건조하거나 입이 건조해서 자주 물을 마십니까?	예/아니요
9. (남자의 경우) 발기 부전이 있습니까?	예/아니요
