

알츠하이머병 및 혈관성치매 환자에서 렘난트양지질단백콜레스테롤의 증가: 예비 연구

심용수 · 심동석 · 윤보라* · 신혜은
박상희¹ · 강지민¹ · 양동원

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실
건양대학교 의과대학 신경과학교실*
가톨릭대학교 부천성모병원 임상의학연구소¹
가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실¹

Received : February 23, 2010
Revision received : August 2, 2010
Accepted : August 4, 2010

Address for correspondence

Dong-Won Yang, M.D.
Department of Korea, Seoul St. Mary's Hospital,
The Catholic University of Korea, 505 Banpo-dong,
Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea
Tel: +82-2-590-2089
Fax: +82-2-599-9686
E-mail: neuroman@catholic.ac.kr

*This work was supported by a grant of the Korea
Health 21 R&D Project, Ministry of Health, Welfare,
and Family Affairs, Republic of Korea (A050079)
and by the institute of Clinical Medical Research of
Bucheon St. Mary's Hospital, Research Fund, 2008.

Elevated Remnant Lipoprotein Cholesterol in Patients with Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: A Pilot Study

Yong S. Shim, M.D., Dong-Suk Shim, M.D., Bora Yoon, M.D.*, Hye-Eun Shin, M.D.,
Sang-Hi Park¹, Ji-Min Kang, M.D.¹, Dong-Won Yang, M.D.

Department of Neurology, The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul; Department
of Neurology*, Konyang University School of Medicine, Daejeon; The institute of Clinical Medical
Research of Bucheon St. Mary's Hospital¹, Bucheon; Department of Laboratory Medicine², The
Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Cerebrovascular disease has been suggested as one of the mechanisms to explain the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) as well as vascular dementia (VaD). Although remnant lipoprotein (RLP) is strongly atherogenic and known as an independent risk factor of cardiovascular disease, there are few studies on the role in cerebrovascular disease. We conducted this study to evaluate the association between RLP and dementia, in terms of vascular etiology. **Methods:** Subjects were classified into 3 groups of control, AD and VaD. Plasma RLP cholesterol (RLP-C) concentrations were measured by the immunoseparation method. A total of 173 participants, who were 87 ADs, 28 VaDs, and 58 controls, were analyzed and age-matched. **Results:** RLP-C level was elevated in VaD (11.95 ± 6.67 mg/dL) and AD (10.04 ± 5.90 mg/dL) groups more than in control (6.31 ± 5.18 mg/dL) ($p < 0.001$, ANCOVA). In addition to the control for age, the findings were also independent of the levels of triglyceride (TG), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol. The elevation of RLP-C level in AD and VaD was further distinct in subjects with normotriglyceridemia ($p = 0.001$, ANCOVA). **Conclusions:** Our results demonstrated that RLP-C is elevated in VaD and AD, and can overcome the limitation of TG with heterogenous atherogenic particles. RLP-C might be a useful marker to indicate the cerebrovascular disease with large vessel problem.

Key Words: Dementia, RLP-C, Atherosclerosis

서 론

알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 치매의 가장 흔한 원인 질환으로 전체의 50-60%를 차지하며[1], 혈관성치매(vascular dementia, VaD)는 두 번째로 흔한 치매의 원인이 된다. 또한 혈관성치매, 알츠하이머병의 병리 소견은 서로 동반되어 나타나는 경우가 흔하다. 혈관성치매의 위험인자에는 고혈압, 당뇨, 고콜레스테롤혈증, 흡연 등이 있으며 이것들은 또한 알츠하이머병의 발병기전(pathogenesis)에도 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다[2, 3]. 혈관성치매 및 알츠하이머병과 관련된 이러한 혈관성 위험인자 중 특히 콜레스테롤은 혈관성치매의

위험인자로 작용하는 것은 물론, 알츠하이머병 병인의 특징(hall-mark)이라고 할 수 있는 아밀로이드베타(A β)의 생성과 제거에도 직접적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 대부분의 알츠하이머병 동물실험에서 콜레스테롤 수치가 증가하는 경우 아밀로이드베타의 증가가 관찰되었고, 최근 연구에 의하면 콜레스테롤의 총량뿐 아니라 신경세포 내의 분포도 아밀로이드베타의 생합성에 영향을 미치는 것으로 나타났다[4].

렘난트양지질단백(remnant lipoprotein, RLP)은 암죽미립(chylomicron)과 초저밀도지질단백(very low-density lipoprotein, VLDL)의 가수분해(hydrolysis)에 의해 만들어지며[5] 죽종형성(atherogenic)의 가능성이 높은 것으로 알려져 있

다[6]. 전부터 중성지방(triglyceride)의 혈중 농도가 증가할수록 관상동맥질환(coronary artery disease)을 포함한 죽상동맥경화증(atherosclerosis)이 많이 생기는 것으로 보고되고 있으나[7, 8], 중성지방 수치 하나만 가지고 죽종형성의 지표로 단정하기에는 부족한 점이 많다[6, 9-11]. 그 이유의 하나로 트리글리세리드함유리포단백(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)의 이질성을 생각해 볼 수 있다. 중성지방은 바로 이런 TRL을 측정할 값인데, TRL 여러 입자(particle)들 중에서 죽종형성 가능성이 높은 어떤 한 입자만을 검출하는 것이 쉽지 않았으며 중성지방 값으로 그것을 대신한다는 것도 만족스럽지 못했다[12]. 그러나 RLP 동정이 가능해지면서 죽종형성 가능성이 높은 입자들의 측정이 가능해졌다[13, 14]. 특히 RLP 콜레스테롤(RLP cholesterol, RLP-C)을 측정하는 간단한 방법이 개발된 이후, 관상동맥질환과 관련하여 많은 연구가 이루어져 왔으며 죽상동맥경화증의 독립적인 위험인자로 새롭게 인정되고 있다[15, 16]. 다른 지질계수(lipid profile)와 무관하게 독립적으로 관상동맥질환의 위험을 예측할 수 있는 것으로 보고되었고[17], 정상 콜레스테롤 수치의 환자들에서도 관상동맥질환과 관련을 보인다고 한다[18]. 경동맥(carotid artery) 내막중막두께(intima-media thickness)와의 관련성을 입증하지는 못했으나 뇌경색의 독립적인 위험인자로 보고한 연구도 있다[19].

그러나 흔하게 죽상동맥경화증을 가지는 질환임에도 알츠하이머병 및 혈관성치매에서조차 이에 대한 연구는 현재까지 없었다. 따라서 저자들은 알츠하이머병 및 혈관성치매 환자에서 혈중 RLP-C 수치를 측정하여 이것이 임상적·방사선학적 여러 변수들과 어떠한 연관을 보이는지 알아보려 하였다. RLP-C가 죽상동맥경화증 같은 대혈관질환의 위험이 높을 경우 증가한다는 전제하에 과연 알츠하이머병에서 증가되어 있는지 알아보고, 이질적인 혈관성치매 환자들에서도 비교하였다.

대상과 방법

1. 대상

2007년 5월부터 2008년 10월까지 가톨릭대학교 부천성모병원 신경과 치매 및 기억장애 클리닉을 방문하여 알츠하이머병 또는 혈관성치매 진단을 받은 일련의 환자를 대상으로 하였다. 치매의 진단을 위해서는 문진, 신경학적 검사, 혈액학적 검사, 영상검사, 신경심리검사 등이 필요하였으며 알츠하이머병은 National Institute of the Neurological and Communica-

tive Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRD)의 probable (유력한) AD 기준에 근거하여 진단하였고[20], 혈관성치매는 National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)의 probable VaD 기준을 만족하는 경우로 하였다[21]. 알츠하이머병 및 혈관성치매의 진단에서는 과거력에서 우울증, 두부 손상, 약물 남용, 갑상선 기능 이상이나 기타 인지기능에 장애를 줄 수 있는 내과적인 문제가 있는 경우 제외하였다. 또 같은 기간 건강증진 센터를 방문하여 정기 건강검진을 실시한 건강한 사람들을 대상으로 신경과, 신경외과 또는 정신과에서 병을 진단받은 기왕력이 없다고 확인된 지원자 중에서 건강검진 결과 이상소견이 없는 경우 대조군으로 포함하였다. 스타틴 등 지질 계수에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용하는 경우에는 환자 및 대조군 대상에서 제외하였으나, 치료를 받지 않은 de-novo 환자의 경우에는 포함될 수 있었다. 모든 환자에서 한국형간이정신상태검사(Korean version of mini-mental status examination, K-MMSE)[22] 및 치매임상평가척도(clinical dementia rating, CDR)[23]를 시행하였으며, 대조군 11명에서도 K-MMSE를 실시하였다. 이렇게 하여 알츠하이머병 87명, 혈관성치매 28명, 대조군 58명이 연구에 참여하였다. 모든 연구 대상자 및 보호자로부터 연구참여에 대한 동의서를 받았다.

2. RLP-C 분석

채혈은 전주정맥(antecubital vein)에서 8시간 금식 후 시행되었으며, 채혈 후 10분 이내에 원심분리를 한 후에 -70°C 냉장고에 혈청을 보관하였다. RLP-C는 RLP-C 측정 키트(JIMRO-II; Japan Immunoresearch Laboratories, Japan)를 사용한 면역분리법(immunoseparation)으로 분리되는데, 세파로스(sepharose) 겔에 결합된 항사람아포A-I와 항사람아포B-100 마우스모노클로날항체의 친화성(affinity) 겔로 이루어진 RLP 분획시약 300 μL 에 혈장 5 μL 을 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 RLP 전용 믹서(RLP Mixer J-100A, Photol, Otsuka Electronics, Japan)로 진탕반응을 하였고, 반응 후 정치하여 분획한 상청의 비결합 지질단백을 취하여 RLP-C 값의 측정을 하였다.

3. 백질변성의 심한 정도 분석

뇌 자기공명영상검사(magnetic resonance imaging, MRI)

에서 보이는 백질변성의 심한 정도에 따라 RLP-C 값이 관련을 보이는지 알아보기 위해 노인성치매임상연구센터(clinical research for clinical dementia, CRCDD)에서 사용하고 있는 CR-CD-D 표에 따라 백질변성의 심한 정도를 뇌실주변백질변성(periventricular hyperintensities, PVH) 및 심부백질변성(deep white matter hyperintensities, DWMH)으로 나누어 평가하였다[24](Table 1). 알츠하이머병 환자들 및 MRI를 실시한 10명의 대조군에서도 함께 실시하였다.

4. 통계분석

대조군, 알츠하이머병 및 혈관성치매의 군으로 나누어 비교하였다. RLP-C 외에도 중성지방, 총 콜레스테롤, 저밀도지질단백(low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤 및 고밀도지질단백(high-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤 등 지질계수 각각의 차이를 비교하였다. 나이에 따른 영향을 보정하였고, RLP-C값의 비교에서는 중성지방, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 등 또한 혼란변수로 하여 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)을 실시하였으며, 사후검정으로 Scheffe법을 이용한 다중비교(multiple comparison)를 사용하였다. 알츠하이머병 및 일부의 대조군에서 RLP-C 수치와 K-MMSE, CDR 및 MRI에서의 PVH, DWMH 간에 상관

관계를 알아보았다(Pearson correlation analysis). 통계분석을 위한 프로그램은 SPSS 13.0판을 이용하였고, $p<0.05$ 일 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

연구에 참여한 대상자들의 평균 나이는 69.91 ± 8.63 세였으며, 대조군이 63.25 ± 6.87 세로 알츠하이머병 73.80 ± 6.86 세, 혈관성치매 71.86 ± 8.73 세에 비해 적었다($p<0.001$). 성별의 차이는 보이지 않았으나 학력에서는 대조군의 평균 학력이 9.17 ± 3.51 년으로 알츠하이머병 4.39 ± 4.22 년, 혈관성치매 4.42 ± 5.14 년과 차이가 있었다($p=0.002$). K-MMSE, CDR 점수는 알츠하이머병 및 혈관성치매 두 군에서 비교하였으며 치매군 간에 차이가 없었다. 당뇨, 고혈압, 심장질환 등의 콜레스테롤 외에 다른 혈관성 위험인자도 세 군 간 분포에 차이가 없었다(Table 1).

1. RLP-C 및 지질계수 비교

1) 대조군, 알츠하이머병 및 혈관성치매에서의 비교

대조군, 알츠하이머병 및 혈관성치매 세 군에서 RLP-C 수치는 대조군 6.31 ± 5.18 mg/dL, 알츠하이머병 10.04 ± 5.90 mg/dL, 혈관성치매 11.95 ± 6.67 mg/dL로 차이를 보였다. 알츠하이머병 및 혈관성치매 모두 대조군에 비해 높게 나타났다($p<0.001$). 그러나 중성지방 수치에서는 대조군 134.71 ± 60.60 mg/dL, 알츠하이머병 147.35 ± 72.10 mg/dL, 혈관성치매 120.31 ± 71.97 mg/dL로 나타났다($p=0.113$). 총 콜레스테롤(대조군: 195.90 ± 35.29 mg/dL, AD: 185.14 ± 40.33 mg/dL, VaD: 202.00 ± 49.23 mg/dL) 및 LDL 콜레스테롤(대조군: 116.73 ± 32.40 mg/dL, AD: 107.65 ± 29.66 mg/dL, VaD: 118.66 ± 40.42 mg/dL), HDL 콜레스테롤(대조군: 53.98 ± 13.76 mg/dL, AD: 58.34 ± 33.69 mg/dL, VaD: 49.33 ± 13.95 mg/dL) 수치 모두 세 군 간에 차이가 없었다(Fig. 1).

2) 중성지방 수치에 따른 차이(triglyceride>200 mg/dL)

중성지방 수치가 200 mg/dL 이상인 경우 고중성지방 집단으로 분류를 하여 대상자들을 고중성지방 집단 및 정상중성지방 집단 둘로 나누어 위의 분석을 재시행하였다(Table 2). 고중성지방 집단에서는 대조군 및 알츠하이머병, 혈관성치매 환자들의 RLP-C 및 지질계수들의 차이가 나타나지 않았으나($p=0.064$ on RLP-C), 정상중성지방 집단에서는 RLP-C 수치가 대조군

Table 1. Demographic data

	Control (n=58)	AD (n=78)	VaD (n=28)
Clinical characteristics			
Age (yr)*	63.25 ± 6.87	73.80 ± 6.86	71.86 ± 8.73
Gender (M:F) [†]	21:37	31:47	8:20
Education (yr)*	9.17 ± 3.51	4.39 ± 4.22	4.42 ± 5.14
K-MMSE [‡]	28.18 ± 1.25 (n=11)	17.37 ± 5.68	16.57 ± 6.48
CDR [‡]	0.00 ± 0.00 (n=11)	1.16 ± 0.63	1.44 ± 0.77
DM	6 (10.34%)	9 (11.11%)	7 (25%)
Hypertension	16 (27.59%)	31 (39.74)	15 (53.57)
Cardiac disease	1 (1.72%)	2 (2.56)	2 (7.14%)
On MRI			
PVH	4:2:4	15:24:48	2:4:22
DWMH	6:2:2	59:24:4	7:13:8

Data presented are mean \pm SD, or number of cases.

Statistical analysis was performed by analysis of covariance (ANCOVA) after controlling for age.

* $p<0.05$ for the difference among groups of control, AD, and VaD; [†]not significant for the difference among groups of control, AD, and VaD; [‡]not significant for the difference among AD and two groups of VaD.

AD, Alzheimer's disease; VaD, vascular dementia; K-MMSE, Korean version of mini-mental state examination; CDR, clinical dementia rating; DM, diabetes mellitus; MRI, magnetic resonance imaging; PVH, periventricular hyperintensities; DWMH, deep white matter hyperintensities.

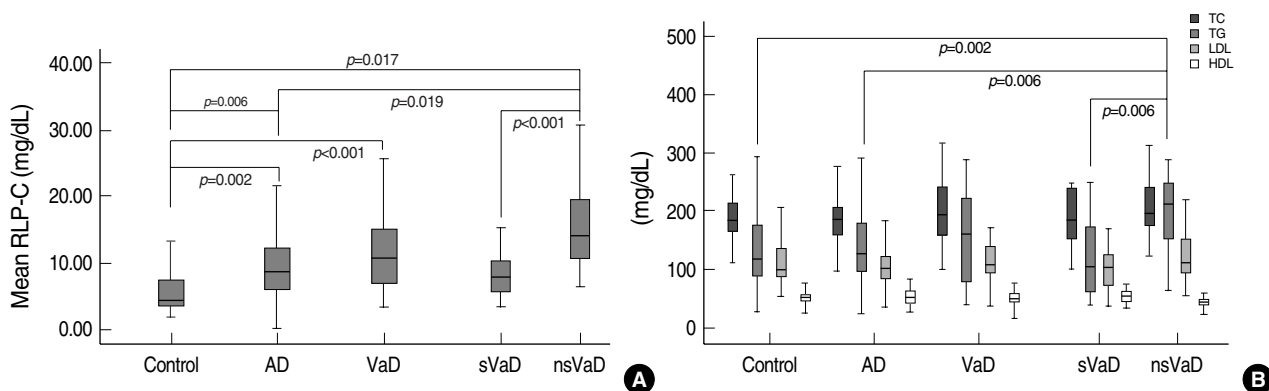


Fig. 1. Comparison of RLP-C and general lipid profile among groups of control, Alzheimer's disease, and vascular dementia which is further divided into small vessel dementia and non-small vessel dementia. (A) The serum level of RLP-C is highest in VaD, especially in ns-VaD. Patients with AD also have higher RLP-C levels than controls. (B) TG levels are different when they are compared among 4 groups of control, AD, sVD, and nsVaD. Statistical analyses were performed by using analysis of covariance (ANCOVA) and Scheffe method as *post hoc* for multiple comparison. Age and other lipid profile than RLP-C (A) were adjusted.

AD, Alzheimer's disease; VaD, vascular dementia; nsVaD, non-small vessel dementia; sVaD, small vessel dementia; RLP-C, remnant lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

Table 2. Comparisons after dividing into hypertriglyceridemia and normotriglyceridemia

	Control	AD	VaD	p value
In hyperTG	n=11	n=15	n=13	
RLP-C	11.61±3.28	17.79±7.75	16.96±6.33	0.064
TG	234.70±35.55	260.87±65.35	257.08±56.63	0.422
LDL-C	108.08±46.10	114.03±24.77	126.60±46.06	0.511
In normoTG	n=47	n=63	n=15	
RLP-C	5.21±4.91	8.20±3.43	7.61±2.84	0.001
TG	112.98±39.13	120.32±40.39	104.53±47.92	0.210
LDL-C	113.16±32.70	103.00±33.22	103.09±38.19	0.270

Data presented are mean ± SD.

Statistical analysis was performed by using analysis of covariance (ANCOVA).

AD, Alzheimer's disease; VaD, vascular dementia; hyperTG, hypertriglyceridemia; normoTG, normotriglyceridemia; RLP-C, remnant lipoprotein cholesterol; TG, triglyceridemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

에서 5.21 ± 4.91 mg/dL, 알츠하이머병 8.20 ± 3.43 mg/dL, 혈관성치매 7.61 ± 2.84 mg/dL로 차이를 보였다($p=0.001$).

2. RLP-C 수치와 임상적 및 방사선 소견들의 연관성

RLP-C 수치는 대상자들의 나이와 연관을 보였다. 나이가 많을수록 RLP-C 수치가 증가하는 것이 관찰되었다($r=0.180$, $p=0.009$). 알츠하이머병 환자들 및 일부의 대조군에서 RLP-C는 K-MMSE, CDR 및 PVH, DWMH의 뇌 백질변성 정도와 연관을 보이지 않았다. 즉, 백질변성의 정도가 심하다고 해서 RLP-C값이 증가하지는 않았다.

고 찰

알츠하이머병, 혈관성치매에서 RLP-C값은 대조군에 비해 높게 나타났다. RLP-C값은 특히 중성지방 수치가 정상인 경우에 대조군, 알츠하이머병, 혈관성치매군 간에 차이를 더 명확히 보이고 있었다. RLP-C값은 나이가 많을수록 증가하였으며, 그 외 K-MMSE, CDR 및 MRI의 뇌 백질변성과는 무관하게 나타났다.

RLP는 죽상동맥경화증의 독립적인 위험인자로서 새롭게 인정되고 있는 지질단백이다[6, 15-19]. HDL 콜레스테롤이나 LDL 콜레스테롤에 무관하게 심혈관질환을 예측할 수 있는 것으로 알려져 있다[17]. 전부터 고지혈증, 특히 LDL 콜레스테롤 및 중성지방의 혈중 농도 증가는 관상동맥질환을 포함한 죽상동맥경화증과 밀접한 연관을 가지는 것으로 알려져 왔었다[7-10, 25, 26]. 그러나 아무리 중성지방이나 LDL 콜레스테롤 수치가 높다 하더라도 일부에서는 관상동맥질환을 잘 일으키지 않은 것으로 알려져 있다[27]. 한편으로는 관상동맥질환 환자의 반 이상에서 혈중 총 콜레스테롤 수치가 200 mg/dL 이하였으며[10], 혈관 조영을 통해 관상동맥질환의 진행 여부를 관찰했던 한 연구에서는 LDL콜레스테롤, 중성지방 어느 것도 병소의 진행이나 임상증상 발현과 연관을 보이지 못했다[11]. 이렇게 연구 결과가 일관되지 않았던 이유로 TRL의 이질성을 생각해 볼 수 있다. 중성지방은 TRL을 종합적으로 측정한 값이다. 이 TRL은 너무나 이질적이어서 중성지방 수치로는 TRL의 여러 아형을 구분할 수 없었고, 죽종형성 가능성이 높은 어떤 한 입자를 검출하

기도 어려웠다[12]. 그러나 최근 RLP-C의 간단한 동정방법이 개발되어[13], 죽종형성 가능성이 높은 TRL 내의 입자들의 측정이 가능해짐에 따라 특히 관상동맥질환과 관련하여 많은 연구가 이루어져 왔다. 그러나, 뇌혈관질환과 관련하여서는 아직 많은 연구가 이루어지지 않았다. 최근 RLP값이 뇌경색의 독립적인 위험 인자가 된다는 연구 결과가 발표되었으며[19], RLP는 산화스트레스(oxidative stress)[28], 혈관내피기능장애(endothelial dysfunction)[29] 및 평활근세포증식(smooth muscle cell proliferation)[30] 등의 기전을 통해 죽상경화를 일으키는 것으로 알려져 있다. 혈소판의 응집반응 또한 RLP에 의해 활성화된다고 한다[31].

알츠하이머병의 발병기전을 설명할 때 혈관성이론(vascular hypothesis)은 이제 주요한 가설의 하나로 인정받고 있다[32]. 특히 대혈관질환인 윌리슨(circle of Willis)의 죽상동맥경화증과 아밀로이드판(amyloid plaque), 신경섬유종축색(neurofibrillary tangle) 같은 알츠하이머병의 신경병리 소견 간에 관련성이 보고되면서 알츠하이머병에서 소혈관질환뿐 아니라 대혈관의 문제도 야기될 수 있음을 시사하였다[33-36]. 콜레스테롤의 증가는 관상동맥질환이나 경동맥 죽상동맥경화증의 중요한 위험인자로 인식되고 있으며, 경동맥 죽상동맥경화증은 결국 뇌내 저관류나 색전을 통해 인지기능의 저하를 일으키게 되어 죽상동맥경화증이 알츠하이머병의 위험성을 높일 수 있는 것으로 보고되고 있다[37]. 만성적인 혈관의 저관류는 산화스트레스(oxidative stress)나 뇌에너지상실(brain energy failure)을 유도할 수 있으며 결국 신경세포사멸(neuronal death)로 알츠하이머병의 뇌 병리와 인지기능 저하를 일으키게 되는 것이다 [38, 39].

이질적인 혈관성치매를 원인에 따라 대혈관성 혹은 소혈관성으로 나누려는 시도가 있어왔다[40]. 비록 본 연구 대상자들에서 자기공명혈관조영술(MR angiography, MRA) 같은 혈관에 대한 충분한 검사가 이뤄지지는 않았으나, 혈관성치매 환자들 중에서 Erkinjuntti 등의 피질하허혈성혈관치매의 영상 진단기준에 만족하는 경우로서 MRI에서 뇌출혈, 뇌피질 또는 피질하비열공성의 뇌경색 등이 없는 경우[41] 소혈관성치매(small vessel dementia, sVaD)로, 그렇지 않은 환자들을 비소혈관성치매(nsVaD)로 재분류하여 대조군, 알츠하이머병 및 sVaD와 nsVaD 네 군에서 전과 같은 비교를 하였을 때, nsVaD 환자들의 중성지방 값은 226.36 ± 85.35 mg/dL로 sVaD 환자들 120.31 ± 71.97 mg/dL에 비해 높은 수치를 보였고, 알츠하이머병 및 대조군에 비해서도 높게 나타났다($p=0.004$). RLP-C값에 있어서도 nsVaD 환자들은 15.61 ± 7.12 mg/dL로서 sVaD

환자들의 RLP-C 8.29 ± 3.60 mg/dL 및 알츠하이머병, 대조군의 값보다 높게 나타났으며 알츠하이머병의 값은 대조군에서보다 높았다($p<0.001$) (Fig. 1). 본 연구에 포함된 nsVaD 환자들은 다발경색치매 6명, 전략뇌경색치매 2명, 출혈성 병변에 의한 치매 2명 및 혼합형 치매 4명으로 분류할 수 있으며, 이들은 대부분 대혈관성치매에 속하는 것으로 생각된다[40]. 물론 피질하허혈성혈관치매라 하더라도 대동맥에 대한 충분한 검사없이 죽상동맥경화증이 없다고 단정할 수는 없으며, 또한 대혈관성 뇌경색이 없었던 사람에서도 죽상동맥경화증을 발견할 수 있을 것이다. 본 연구 대상에서는 대조군 10명 및 일부 피질하허혈성 혈관치매 환자의 MRA에서 대혈관질환이 없음을 확인할 수 있었다. 또한 MRI만을 가지고도 어느 정도는 대혈관성 및 소혈관성치매로 나눌 수 있을 것으로 기대된다[40]. 따라서 본 연구에서도 RLP 값이 대동맥성 동맥경화증의 독립적인 위험인자라는 기존의 많은 연구 결과들을 임상적으로 뒷받침할 수 있었다고 생각된다. nsVaD 환자들이 모두 대혈관질환을 갖고 있다고 할 수는 없겠으나 소혈관질환에 의한 피질하허혈성혈관치매를 제외한 나머지 혈관성치매 환자들의 집단으로서 상대적으로 다른 군에 비해 대혈관질환이 많을 것으로 예측할 수 있을 것이다. 알츠하이머병에서 대혈관질환과의 관련성에 대해서는 많이 보고되어 왔다[37, 42].

RLP-C값은 다른 연구들에서와 마찬가지로 LDL 콜레스테롤, 중성지방 등의 다른 지질계수와 무관하게 군 간 차이를 보였으며, 특히 정상 수치의 중성지방을 가진 환자들만을 비교했을 때 비교군 간에 분명한 차이가 나타났다. K-MMSE 및 CDR 점수와 관련이 없는 것으로 보아 알츠하이머병에서 치매가 진행하면서 죽상동맥경화증이 심할 것으로 생각되지는 않는다. 그러나 추후 진행할 연구에서는 뇌 자기공명혈관조영, 경동맥도플러(transcranial doppler) 및 경동맥 초음파 등을 통해 환자들의 혈관 협착 정도를 측정하여 RLP-C값과의 관련성을 보여야 이번 연구의 결과를 충분히 입증할 수 있을 것이다. 또한 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 외에도 Lipoprotein(a) 및 Apolipoprotein 등도 추가로 평가하고, 범위를 넓혀 대사성증후군(metabolic syndrome) 측면에서 평가해 보면 더 좋은 결과를 이끌어낼 수도 있을 것이다.

몇 가지 제한점이 있었으나 이번 연구를 통해 알츠하이머병 및 혈관성치매 환자들에서 중성지방 및 다른 콜레스테롤 수치와 무관하게 RLP-C값에 차이가 난다는 것을 알 수 있었고, 특히 중성지방 등의 다른 지질계수가 정상이어서 우리가 쉽게 간과할 수 있는 경우에도 치매 군에서의 RLP-C 차이는 더욱 명확하게 나타났다. 중성지방 수치로 측정되는 TRL의 이질적인

특성 때문에 그동안 죽종형성 가능성이 높은 입자들의 값을 정확하게 측정할 수 없었으나, RLP-C 검사를 통하여 이를 보완할 수 있을 것이며, 또한 혈관성치매뿐 아니라 알츠하이머병에서 하나의 병리 기전인 죽상동맥경화증을 대변하는 생체표지물질(biomarker)로도 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 137-47.
- Decarli C. Vascular factors in dementia: an overview. *J Neurol Sci* 2004; 226: 19-23.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of alzheimer disease. the nun study. *JAMA* 1997; 277: 813-7.
- Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci* 2003; 6: 345-51.
- Seman LJ, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein(a), homocysteine, and remnant-like particles: emerging risk factors. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 186-91.
- Fujioka Y, Ishikawa Y. Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 145-54.
- Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 86: 943-9.
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease. An eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36.
- NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. *JAMA* 1993; 269: 505-10.
- Lavie CJ, Milani RV. National cholesterol education program's recommendations and implications of "missing" high-density lipoprotein cholesterol in cardiac rehabilitation programs. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1087-8.
- Phillips NR, Waters D, Havel RJ. Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events. *Circulation* 1993; 88: 2762-70.
- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84.
- Nakajima K, Saito T, Tamura A, Suzuki M, Nakano T, Adachi M, et al. Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-I immunoaffinity mixed gels. *Clin Chim Acta* 1993; 223: 53-71.
- Cohn JS, Marcoux C, Davignon J. Detection, quantification, and characterization of potentially atherogenic triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2474-86.
- McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas JM, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 229-36.
- Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, Kawano H, Soejima H, Mizuno Y, et al. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 2858-60.
- Imke C, Rodriguez BL, Grove JS, McNamara JR, Waslien C, Katz AR, et al. Are remnant-like particles independent predictors of coronary heart disease incidence? The Honolulu Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1718-22.
- Masuoka H, Kamei S, Wagayama H, Ozaki M, Kawasaki A, Tanaka T, et al. Association of remnant-like particle cholesterol with coronary artery disease in patients with normal total cholesterol levels. *Am Heart J* 2000; 139: 305-10.
- Uchiyama S, Yamazaki M, Iwata M. Remnant lipoprotein and lipoprotein (a) as risk factors for stroke and carotid disease. *Int Congr Ser* 2004; 1262: 478-81.
- 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.
- 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.
- Kang YW, Na DL, Hahn SH. A validity study on the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997; 15: 300-8.
- Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412-4.
- Yoon B, Kim YD, Yang DW, Shim YS. Serum uric acid level according to the severity of white matter changes in Alzheimer's disease. *Dementia*

- and Neurocognitive Disorders 2009; 8: 135-9.
25. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95: 1-4.
 26. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study. *JAMA* 1986; 256: 2835-8.
 27. Brunzell JD, Schrott HG, Motulsky AG, Bierman EL. Myocardial infarction in familial forms of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1976; 25: 313-20.
 28. Shin HK, Kim YK, Kim KY, Lee JH, Hong KW. Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation: prevention by cilostazol. *Circulation* 2004; 109: 1022-8.
 29. Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation* 2000; 102: 670-6.
 30. Kawakami A, Tanaka A, Chiba T, Nakajima K, Shimokado K, Yoshida M. Remnant lipoprotein-induced smooth muscle cell proliferation involves epidermal growth factor receptor transactivation. *Circulation* 2003; 108: 2679-88.
 31. Saniabadi AR, Umemura K, Shimoyama M, Adachi M, Nakano M, Nakashima M. Aggregation of human blood platelets by remnant like lipoprotein particles of plasma chylomicrons and very low density lipoproteins. *Thromb Haemost* 1997; 77: 996-1001.
 32. Snowdon DA. Aging and Alzheimer's disease: lessons from the nun study. *Gerontologist* 1997; 37: 150-6.
 33. Kalback W, Esh C, Castaño EM, Rahman A, Kokjohn T, Luehrs DC, et al. Atherosclerosis, vascular amyloidosis and brain hypoperfusion in the pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2004; 26: 525-39.
 34. Roher AE, Esh C, Kokjohn TA, Kalback W, Luehrs DC, Seward JD, et al. Circle of Willis atherosclerosis is a risk factor for sporadic Alzheimer's disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2055-62.
 35. Roher AE, Esh C, Rahman A, Kokjohn TA, Beach TG. Atherosclerosis of cerebral arteries in Alzheimer disease. *Stroke* 2004; 35: 2623-7.
 36. Roher AE, Kokjohn TA, Beach TG. An association with great implications: vascular pathology and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20: 73-5.
 37. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slieter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997; 349: 151-4.
 38. Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke* 2003; 34: 335-7.
 39. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005; 57: 789-94.
 40. Staekenborg SS, van Straaten ECW, van der Flier WM, Lane R, Barkhof F, Scheltens P. Small vessel versus large vessel vascular dementia: risk factors and MRI findings. *J Neurol* 2008; 255: 1644-51.
 41. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000; 59: 23-30.
 42. Nakamura T, Obata JE, Takano H, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T, et al. High serum levels of remnant lipoproteins predict ischemic stroke in patients with metabolic syndrome and mild carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 202: 234-40.