

치매 최신지견: 치매 일차예방(알츠하이머병)



박 기 정

경희대학교 의과대학 신경과학교실

Dementia Update: Primary Prevention in Dementia (Alzheimer's Disease)

Key-Chung Park, MD, PhD

Department of Neurology, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Dementia becomes not only an important public health concern but also a big societal issue worldwide. Recently several interventional studies for modifiable risk factor of dementia suggest that high level of cardiovascular health lower incidence of the cognitive impairment. Attention for earlier detect and control of risk factors before older age may be particularly important.

Key Words: Dementia, Modifiable risk factor, Primary prevention

서 론

전세계적으로 2050년에는 60세 이상의 인구가 전체의 22%에 해당하는 12억 5천명으로 예상되고 치매 환자의 수는 2010년 (약 35.6백만 명) 이후 매 20년마다 대략 2배씩 급속히 증가하여 2050년경에는 115.4 백만 명에 이를 것으로 예상된다.¹ 2015년에 발표된 한국보건산업진흥원 보고에서도 2010년 8조 7천억의 사회경제적 비용이 2050년에 135조원으로 기하급수적으로 늘어날 것으로 전망된 바 있다. 하지만 1980년대부터 지금까지 약 30년간 진행된 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD) 치료제 개발의 결과는 일부 대증적 치료제만 승인되고 대부분에서 실패하였다. 최근에는 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영과 같은 생물표지자를 이용해 보다 조기에 진단하여 경도인지장애나 전구단계 AD를 대상으로 한 연구가 진행 중이다.² 현시점에서 치매의 발병을 줄이기 위한 일차 예방에 대한 이해가 절실할 것으로 생각된다.

Key-Chung Park

Department of Neurology, Kyung Hee Medical Center, Kyung Hee University College of Medicine, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-872, Korea

Tel : +82-2-958-8447 Fax: +82-2-958-8490

E-mail: kcpark@khu.ac.kr

본 문

1. Epidemiology

AD의 일차예방을 위해 교정할 수 있는 위험인자들로 당뇨병, 중년기 고혈압, 중년기 비만, 낮은 신체 활동성(physical activity; PA), 우울증, 흡연, 낮은 교육수준 등이 있다.³ 전세계적으로 2010년 기준 AD에 기여하는 모집단기인위험도(population attributable risk)는 낮은 교육수준(19.1%), 흡연(27.4%), 낮은 PA (17.7%), 우울증(13.2%), 중년고혈압(8.9%), 당뇨병(6.4%), 중년비만(3.4%)이다. 미국이나 서구 유럽과 같은 선진국에서는 낮은 PA (31-34%)가 가장 높은 비중을 차지한다. 이러한 위험인자들이 모두 조절된다면 AD의 약 30%까지 예방가능하고, 각각의 위험인자를 매 10년마다 10%씩 줄일 수 있다면 2050년 예상되는 AD의 유병률을 8.3%, 그리고 20%씩 줄인다면 15.3%까지 줄일 수 있을 것으로 예상되었다.³ 최근에 발표된 흥미로운 역학조사 결과로 영국의 세 지역에서 65세 이상의 치매 발병률에 관하여 1989년부터 1994년까지의 1차 연구와 2008년부터 2011년 사이의 2차 연구를 진행하였다. 1차 연구의 치매 발병률은 8.3%이었으나 2011년 발병률은 6.5%로 약 20%가 감소되었다. 이러한 발병률의 저하로 전체 유병률은 급격히 늘어날 것이라는 이

전의 예상과는 달리 안정적으로 유지된다고 보고되었다. 특히 전 연령에 걸쳐 남성에서 감소가 두드러졌다.⁴ 이러한 결과는 대증의 뇌 건강이 세대에 따라 변화한다는 사실을 보여주고 있다. 치매와 관련된 여러 위험인자들에 대한 개선이 필요하고 특히 공공의료시스템, 교육, 아동기의 영양상태 등이 취약한 환경에 노출된 상황이라면 앞의 보고와 같은 안정적인 유병률을 기대하기는 어려울 것으로 보인다.

2. Biomarker and cognitive reserve in aging

AD의 연구에서 진단기준으로 아밀로이드증(amyloidosis)와 신경퇴행(neurodegeneration)을 시사하는 생물표지자를 이용한다.⁵ 이 기준에 따라 분류하면 아밀로이드증 양성(A+) 또는 음성(A-) 그리고 신경퇴행 양성(N+) 또는 음성(N-)으로 나눌 수 있다. 결국 A-N-, A+N-, A-N+, A+N+의 네 군으로 분류된다.⁶ 이러한 생물표지자를 이용한 연구에서 50세부터 89세까지 인지기능이 정상인 985명에서 A-N-은 50대에서는 100%였으나 89세에 이르면 17%로 줄었고, A+N-은 60세 이후에 나타나기 시작해 74세에 이르러 28%였으나 89세에는 17%로 줄었고, A+N+는 60세부터 증가해서 89세에 24%로 계속 증가하는 경향을 보였고, A+N+는 65세부터 증가하여 89세에 42%에 관찰되었다.⁷ 이러한 결과에서 보는 것처럼 인지기능이 정상인 노화과정에서도 60세 이상의 뇌에서는 아밀로이드증과 신경퇴행이 시작되고 점차 고령이 될수록 급격하게 진행되는 것을 알 수 있다. 하지만 이러한 병리적 소견과는 달리 정상 뇌기능을 유지하는 이유는 뇌 예비능(brain reserve; BR, 신경세포나 시냅스와 같은 다소 구조적인 개념) 그리고 인지 예비능(cognitive reserve; CR, 다소 기능적인 개념) 이론으로 설명한다. 이러한 BR이나 CR의 개인에 따른 차이가 조정자로 작용하여 병에 의한 뇌의 변화와는 다른 임상증상의 발현을 초래한다는 주장이다.⁸ 교육이나 직업, 여가 활동 등에 따라 치매 발병의 위험도에서 차이를 보이는 역학소견이나 정상 노인이나 경도인지장애 환자의 기능적 자기공명영상연구에서 대뇌 후두부의 저활동성과 default mode 망의 불충분한 억제를 보상하기 위해 전전두엽 영역의 과활동성이 관찰되는 소견 등이 CR 이론을 뒷받침한다.⁹⁻¹¹

3. Modifiable risk factors in dementia

BR이나 CR 가운데 지능이나 학력 등은 대부분 청년기 전에 결정되므로 중년기 이후에 치매 예방을 위해 영향을 미치는

조정 가능한 인자들에 관한 연구를 살펴볼 필요가 있겠다. 2005년부터 모집된 정상인지(normal cognition; NC)를 유지하다가 사망한 노인을 대상으로 혈관위험인자와 뇌 부검 AD 병리소견(AD Neuropathology, ADNP)와의 관계에 대한 전향적 종적 연구에서 노년기에 낮은 평균 체질량 지수(body mass index, BMI), 낮은 평균 심박수(Heart rate; HR)는 ADNP의 위험도를 높였다. 또한 BMI, HR의 매년 증가되는 경향은 ADNP 위험도를 증가시킨다. 반면에 맥압의 변화, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 등의 병력과 ADNP 사이에 유의한 관계는 관찰되지 않았다.¹² 노년에 내측측두엽, 후각망울(olfactory bulb)의 ADNP는 체중조절, 미각, 식욕 등에 영향을 미쳐 인지기능의 변화 이전에 먼저 체중변화 등의 영향을 미칠 수 있다.¹² 낮은 안정 HR은 뇌졸중 후 치매나 심혈관 위험인자 환자에서의 인지저하와 관계가 있다.¹³⁻¹⁴ 또한 안정 HR의 매년 상승은 뇌섬피질(insula cortex) 등에 축적된 ADNP의 영향으로 일어날 수 있다.¹⁵

반면에 네덜란드에서 시행된 70-78세 NC자들을 대상(총 3526명)으로 6년에 걸쳐 심혈관 위험인자를 보다 적극적으로 모니터링하고 교육하는 군과 일반적인 관리를 받도록 한 후에 치매의 발병률을 연구한 preDIVA 연구에서는 두 군 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 그 이유로 네덜란드의 의료시스템하에 1차 의료기관의 일반적인 관리 수준이 상당히 높아 천정효과 때문에 유의한 차이를 보이지 않았다고 설명한다.¹⁶

북부 맨하튼에 거주하는 50세 이상의 NC 대상자를 6년간 관찰한 결과, 이상적으로 관리된 심혈관 위험인자(흡연, BMI, PA, diet, 혈압, 콜레스테롤, 혈당)의 수에 따라 0-1, 2, 3, 4-7의 네 군으로 나누었을 때 초기 검사에서 이상적으로 관리되는 개수가 많을수록 처리속도(processing speed)가 우수하였고 이후에 저하되는 정도가 적었으며 특히 비흡연과 이상적인 공복혈당이 의미가 있었다. 이러한 효과는 2-3개 정도의 혈관인자를 이상적으로 관리하였을 때도 관찰되었다. 또한 집행기능과 삽화 기억이 시간이 지나도 덜 악화되었다.¹⁷

핀란드에서 이루어진 60-77세 NC 1260명을 대상으로 연령, 성별, 교육, 수축기혈압, BMI, 총 콜레스테롤, PA 등에서 6점 이상인 치매 위험군을 대상으로 2년간 식이, 운동, 인지훈련과 혈관인자 등을 적극적으로 관리하였을 때 전반적인 인지기능, 특히 집행기능, 처리속도에서 유의한 차이를 보였고 BMI, PA, 식습관에서 개선된 소견을 보였다.¹⁸

위에 언급된 주로 60세 이상을 대상으로 한 연구들과 달리 18-30세 사이의 정상인 2932명을 대상으로 앞의 7개의 심혈관 위험인자를 관리하면서 7년과 25년 이후 인지검사(처리 속도, 집행기능, 기억)를 시행하였다. 이상적으로 관리되는 혈관인자가 많을수록 중년에서의 인지기능 개선이 관찰되었고 특히 처리속도와 집행기능이 관련성이 높았다.¹⁹

최근에 시행된 미국심장협회 주관(Life's Simple 7)의 심혈관 건강인자와 인지기능 저하의 연구도 의미가 크다. NC 인 45 세 이상 17761명이라는 대규모 연구에서 7개의 인자에 각 2점을 가산하여 총 14점 가운데 중간 수준인 7, 8점 군과 9-14 점 군에서 4년 이후의 인지저하의 위험도를 35-37%까지 낮추었다. 두 군간에는 dose-dependent effect 는 관찰되지 않아 중간 정도의 심혈관 건강상태만 유지하여도 의미가 있었다.²⁰

결론

지난 30여년 동안 AD 치료제 개발에서 뚜렷한 성과를 거두지 못하고 앞으로 수십 년에 걸쳐 급격하게 늘어날 것으로 예상되는 환자와 사회경제적 과급효과가 우려되는 상황에서 최근 교정 가능한 위험인자들에 대한 외국의 여러 연구들의 여러 성과를 고려하면 국내에서도 이와 같은 연구와 함께 체계적인 공중 보건관리가 더욱 필요할 것으로 생각한다.

References

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9:63-75.
2. Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med* 2014; 275:251-83.
3. Norton S, Matthews F, Barnes D, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014;113: 788-94.
4. Matthews F, Stephan BC, Robinson L, et al. A two-decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Nat Commun* 2016 19;11398.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614-29.
6. Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, et al. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2012;71:765-7.
7. Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Age-specific population frequencies of cerebral beta-amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2014;13:997-1005.
8. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11: 1006-12.
9. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:1004-10.
10. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2236-42.
11. Reuter-Lorenz P, Park DC. Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2010;65:405-15.
12. Besser LM, Alosco ML, Ramirez Gomez L, et al. Late-Life Vascular Risk Factors and Alzheimer Disease Neuropathology in Individuals with Normal Cognition. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;75:955-62.
13. Böhm M, Cotton D, Foster L, et al. Impact of resting heart rate on mortality, disability and cognitive decline in patients after ischaemic stroke. *Eur Heart J* 2012;33:2804-12.
14. Böhm M, Schumacher H, Leong D, et al. Systolic blood pressure variation and mean heart rate is associated with cognitive dysfunction in patients with high cardiovascular risk. *Hypertension* 2015;65:651-61.
15. Collins O, Dillon S, Finucane C, et al. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2012;33:2324-33.
16. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings L et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:797-805.
17. Gardener H, Wright CB, Dong C, et al. Ideal Cardiovascular Health and Cognitive Aging in the Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc* 2016 Mar 16;5:e002731.
18. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9984):2255-63.
19. Reis JP, Loria CM, Launer LJ et al. Cardiovascular Health through Young Adulthood and Cognitive Functioning in Midlife. *Ann Neurol* 2013;73: 170-9.
20. Thacker EL, Gillett SR, Wadley VG et al. The American Heart Association Life's Simple 7 and Incident Cognitive Impairment: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *J Am Heart Assoc* 2014;e000635.