

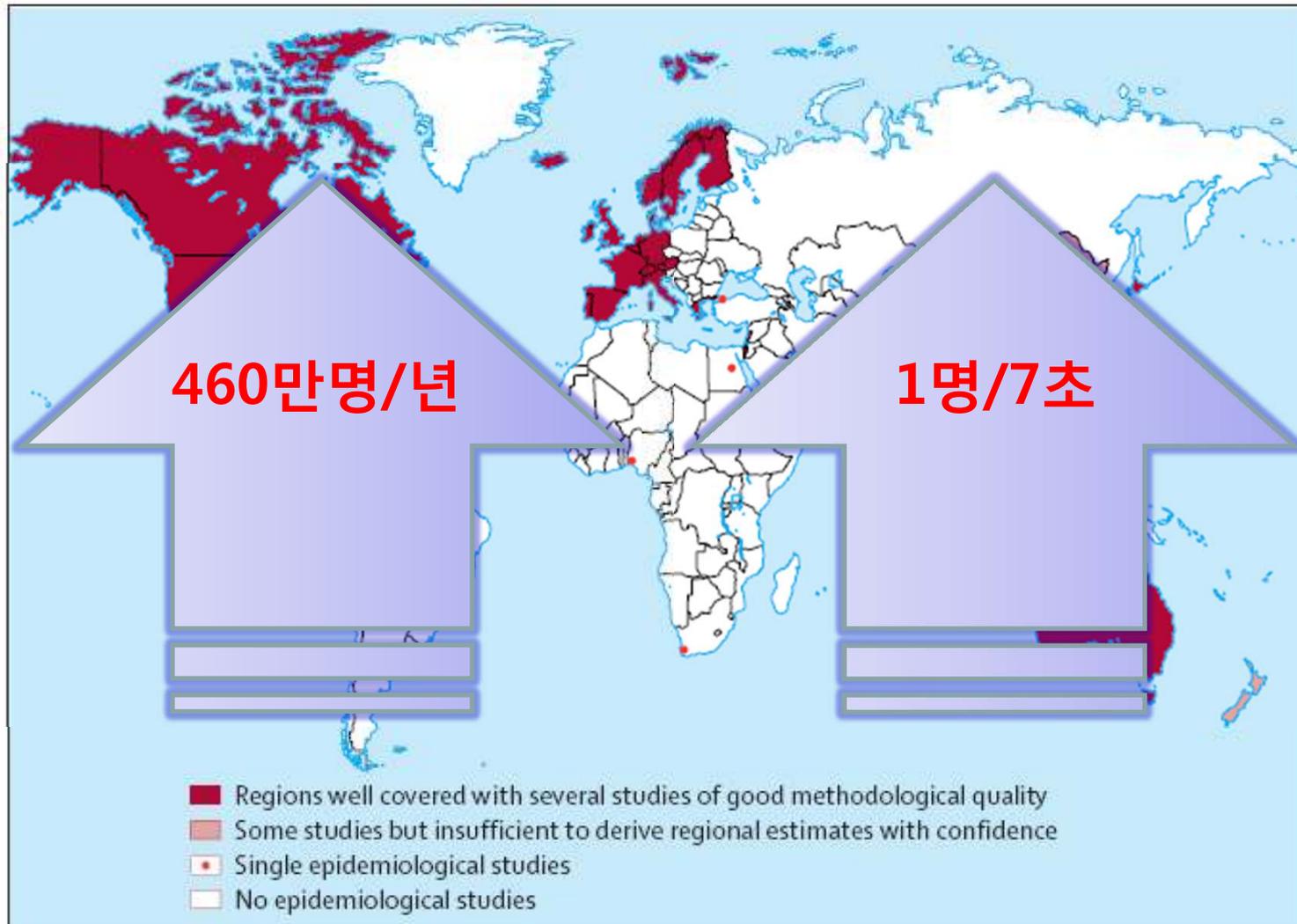
# 한국노인의 치매

2013년 5월 9일

제주대학교 병원 정신건강의학과

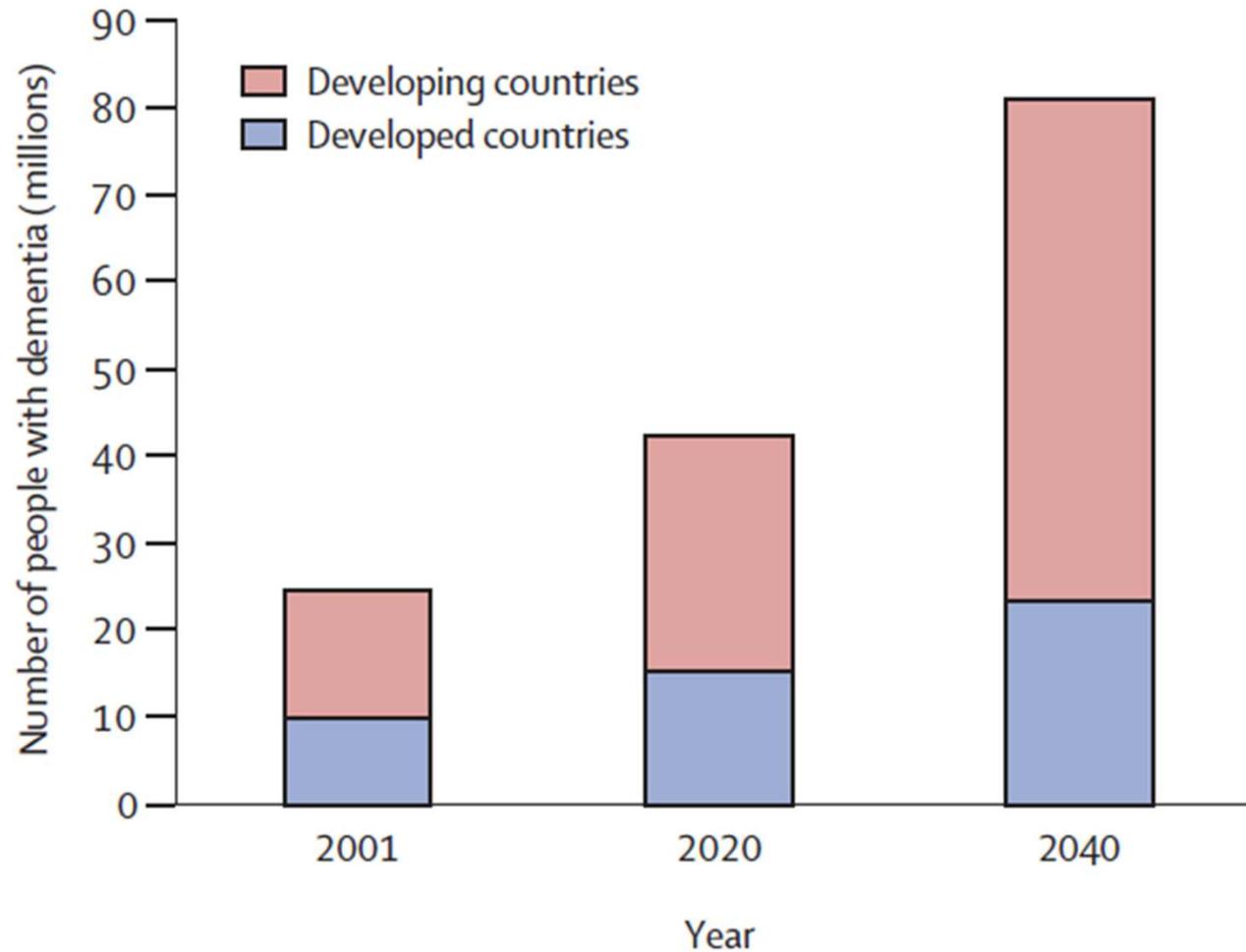
박준혁

# Delphi consensus study

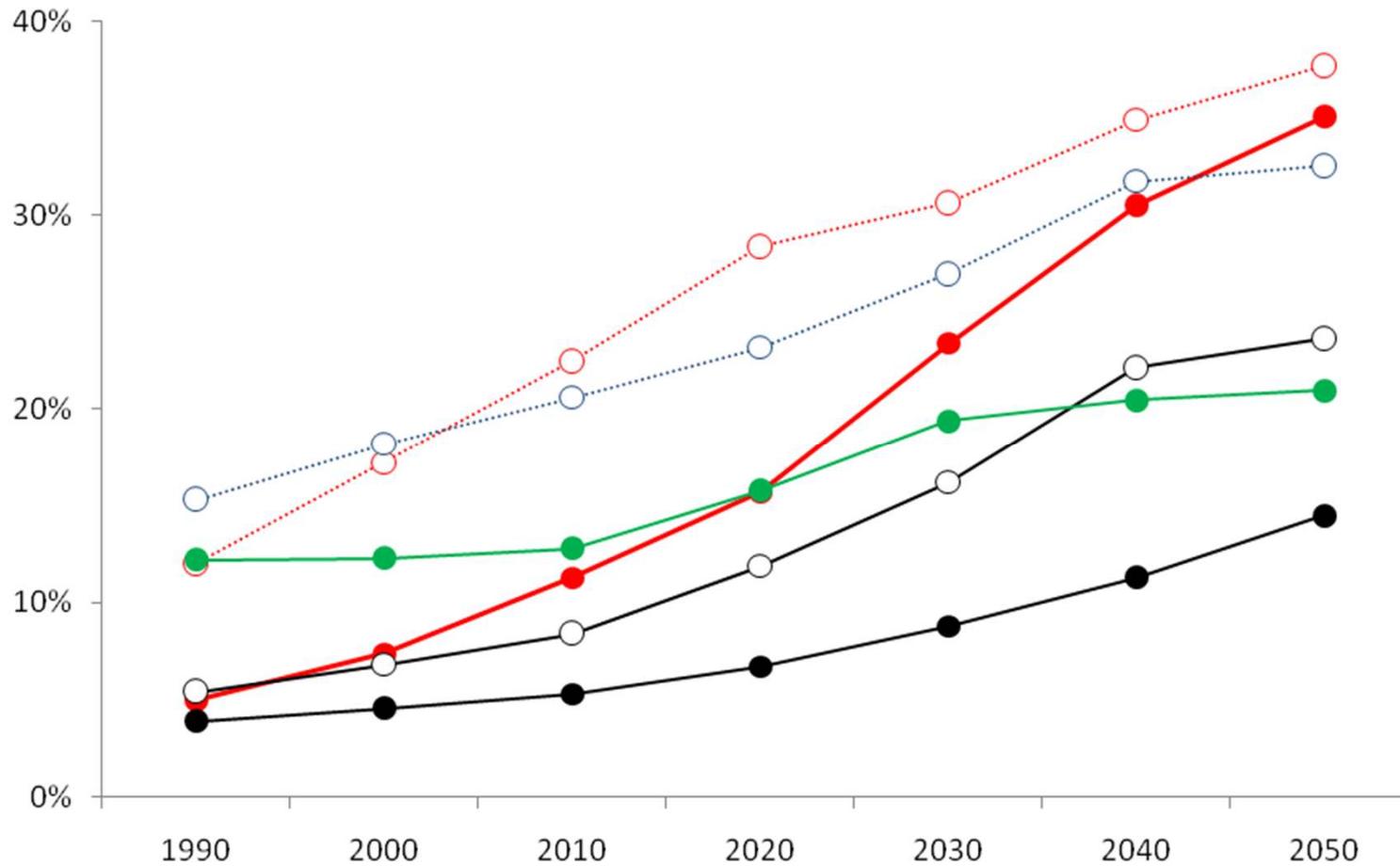


(Ferri et al. Lancet 2005;366:2112-17)

# Delphi consensus study



# 노인 인구 비율 증가 비교



World Population Prospects: The 2006 Revision Population Database. United Nations; 2006. <http://esa.un.org/unpp/index.asp>. Accessed <http://esa.un.org/unpp/index.asp>.

# 국내외 알쯔하이머 병 유병률

연구자	지역	연령	대상자 수	유병률(%)		알쯔하이머병 / 전체치매 (%)
				전체	알쯔하이머병	
Kalaria 등 (2008)*	16개 개발도상국	65+	179,020*	5.5	3.4	61.8
Plassman 등 (2007)	미국	71+	856	13.9	9.7	69.8
Dong 등 (2007)*	중국 15개 지역	60+	87,761	2.8	1.6	57.1
Lobo 등* (2000)*	8개 유럽국가	65+	31,032	6.4	4.4	68.8
주진형 등 (2008)	성남	65+	714	6.3	4.8	76.2
서국희 등 (2003)	연천	65+	1,037	6.8	4.2	61.8
이동영 등 (2002)	서울	65+	953	8.2	5.4	65.9
신일선 등 (2002)	광주	65+	1,134	9.7	5.2	53.6
김동현 등 (1999)	광명	65+	946	13.0	5.3	40.8
우종인 등 (1998)	연천	65+	1,674	9.5	4.5	47.4
박종한 등 (1994)	영일	65+	766	10.8	6.5	60.0

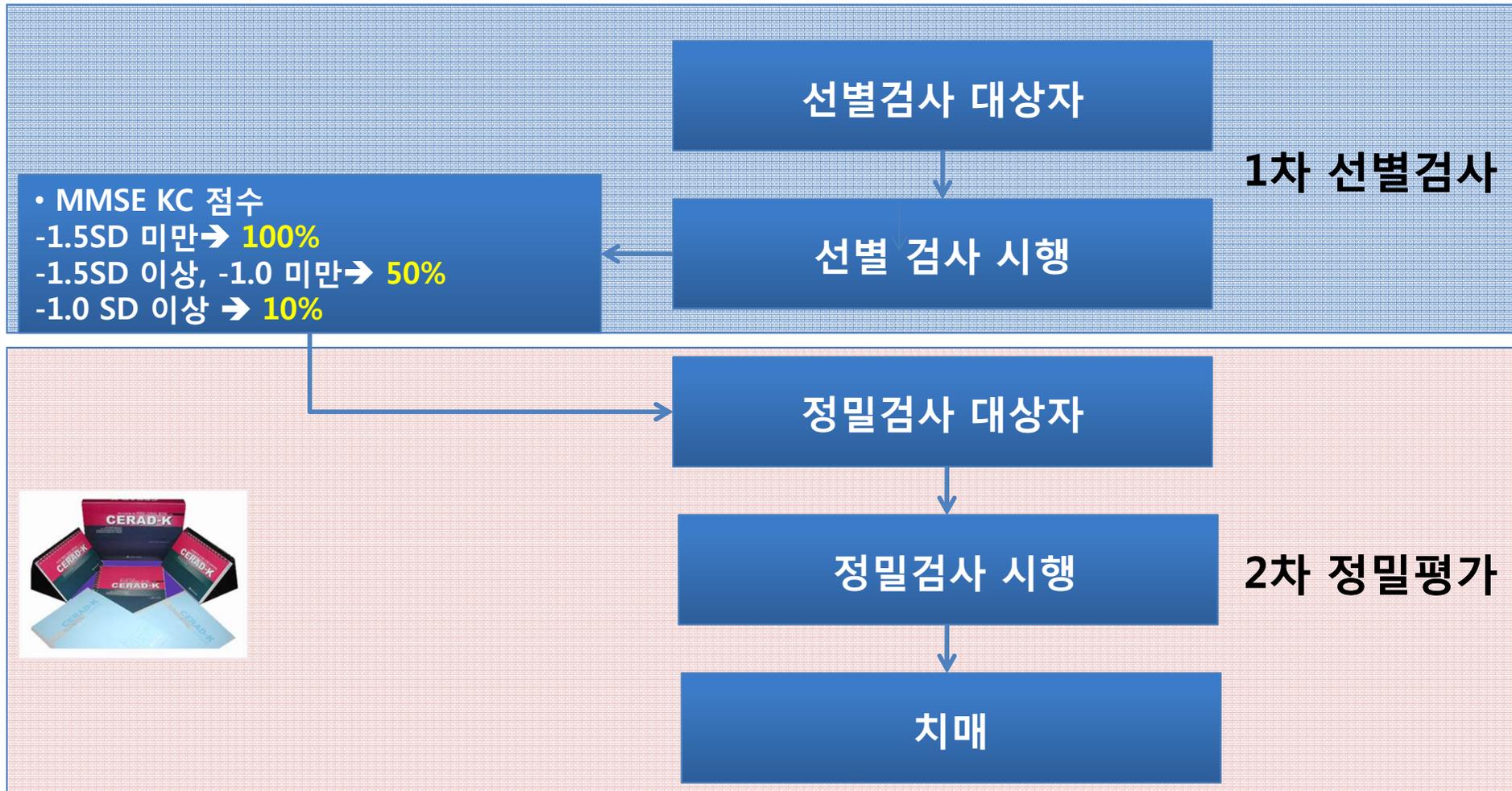
# 국내 치매 유병률의 연구의 문제점

- 치매 유병률의 편차: 6.3%~13%
  - 연구 대상의 특성
  - 적은 표본수
  - 선별검사의 종류
  - 치매진단기준
  - 구조적 진단 평가도구
  - 참여 연구원의 전문성
  - 알쯔하이머 치매, 혈관성 치매의 유병률
- 새로운 치매 역학 연구의 필요성
  - 대규모 표본
  - 동일한 선별검사
  - 표준화된 진단평가도구,
  - 동일한 진단적 역치

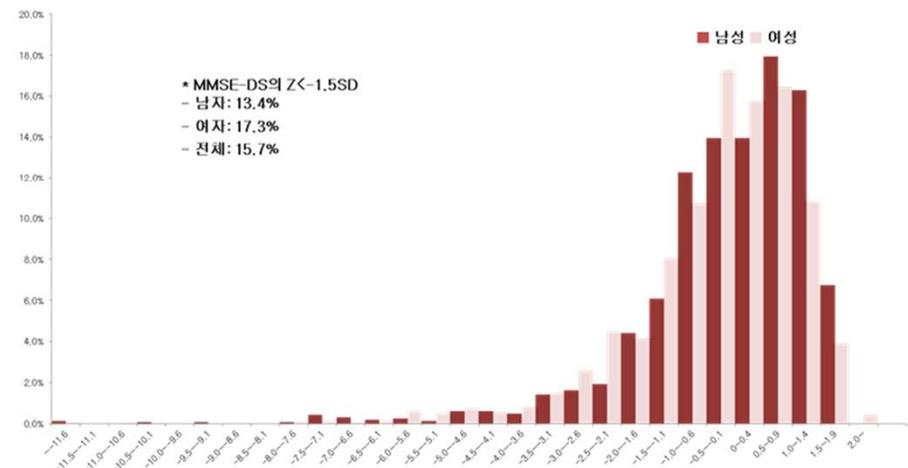
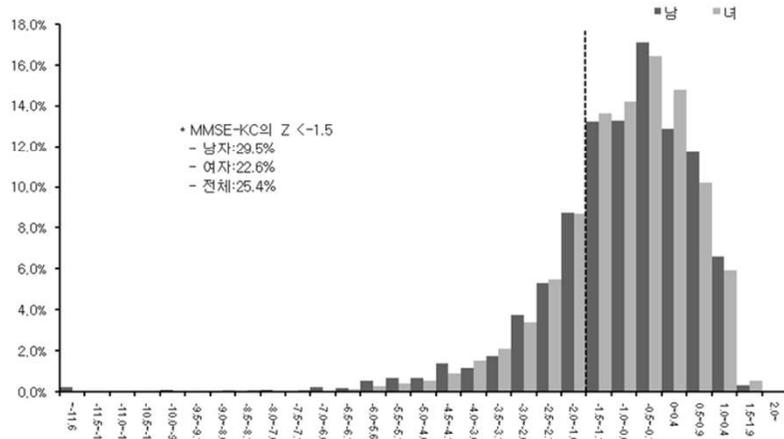
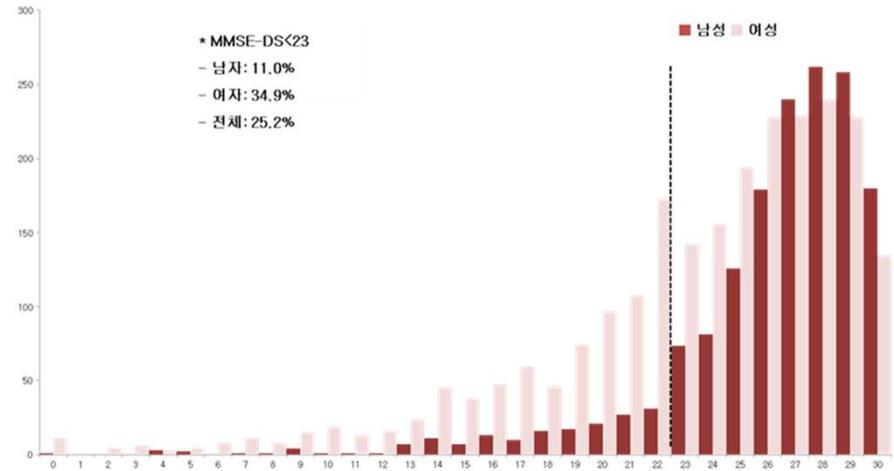
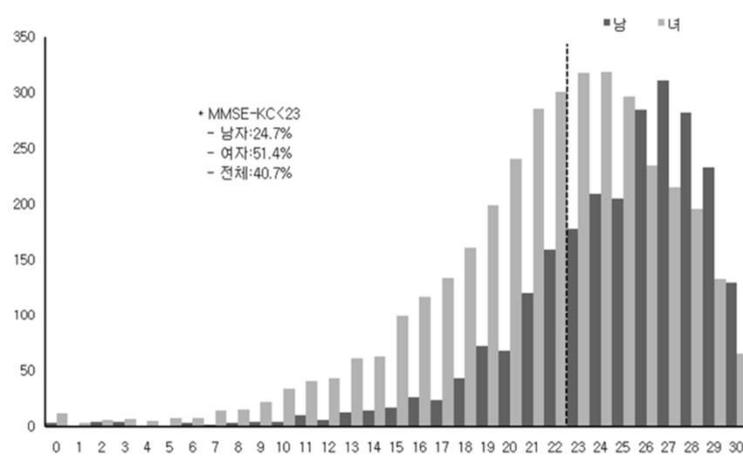
# 국내 전국 대규모 역학조사의 필요성

- 급격한 고령화
  - 우리나라의 급격한 고령화
  - 노인 부양 지수의 급격하게 증가
  - 노인에 대한 지지 기반의 취약
- 치매환자의 급증
  - 치매환자수 40만 → 77만 (2020년)
  - 국가경제의 부담
  - 치매가족의 심리적, 신체적, 경제적 부담
- 치매 인식 부족
  - 전체 치매 환자의 2/3이인 단순보호 또는 방치
  - 치료의 적기를 놓쳐 가정과 사회에 심리적, 경제적 부담
- 치매관련 정책
  - 2008년 9월 정부의 치매와의 전쟁
  - 2008년 7월 노인장기요양보험제도 도입
  - 한국 노인의 치매 관련 기초 통계 자료 확보를 통해 국가의 합리적인 치매 관련 정책 수립과 효율적 집행

# 전국치매역학조사(2008년, 2012년)



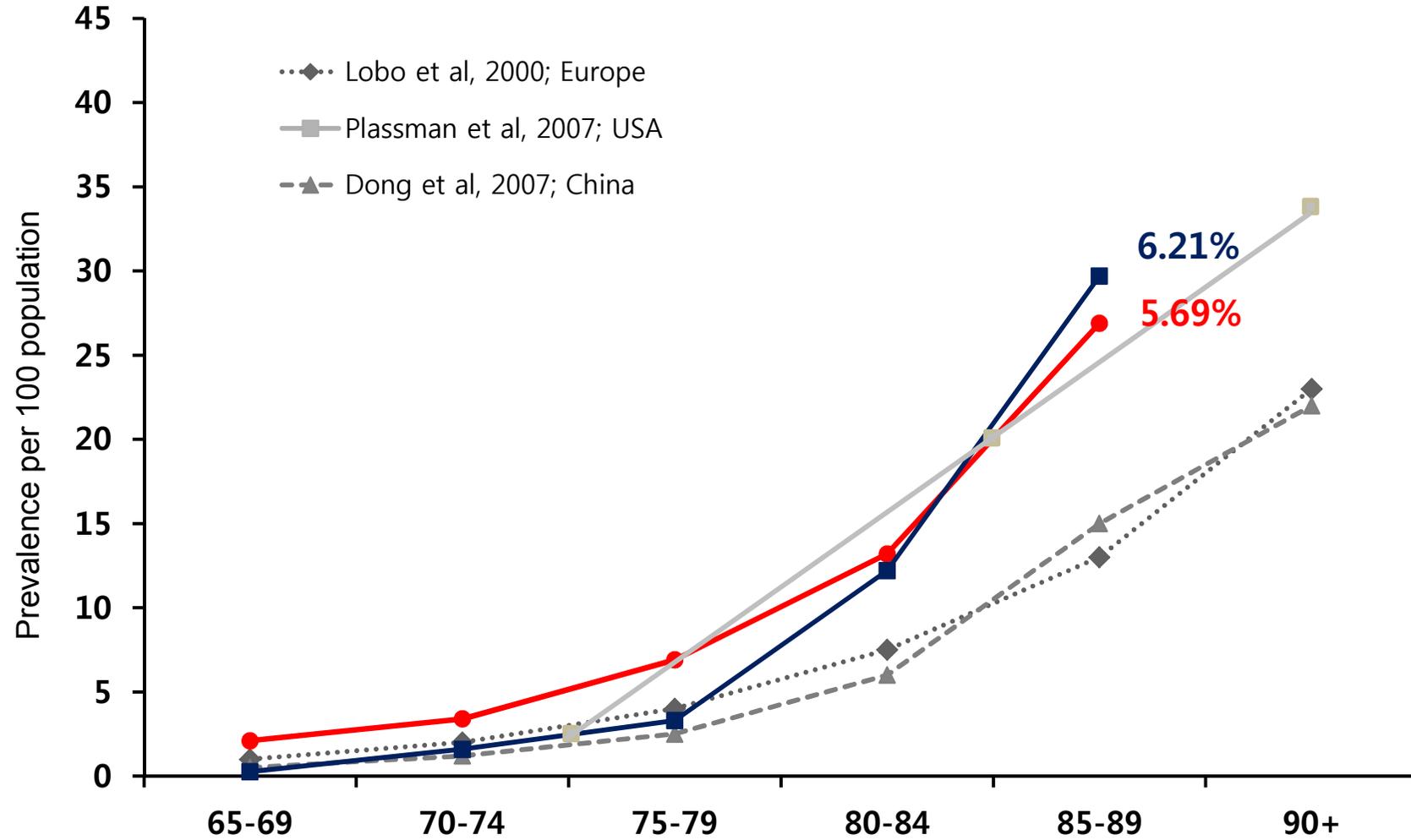
# 선별검사 대상자의 MMSE-KC 점수 Z 값의 분포



2008년 치매 역학조사

2012년 치매 역학조사

# 알쯔하이머 병 유병률



# A Nationwide Survey on the Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in South Korea

Ki Woong Kim<sup>a,b</sup>, Joon Hyuk Park<sup>c</sup>, Myoung-Hee Kim<sup>d</sup>, Moon Doo Kim<sup>e</sup>, Bong-Jo Kim<sup>e</sup>, Shin-Kyum Kim<sup>f</sup>, Jeong Lan Kim<sup>g</sup>, Seok Woo Moon<sup>h</sup>, Jae Nam Bae<sup>i</sup>, Jong Inn Woo<sup>b,j</sup>, Seung-Ho Ryu<sup>k</sup>, Jong Chul Yoon<sup>l</sup>, Nam-Jin Lee<sup>m</sup>, Dong Young Lee<sup>b,j</sup>, Dong Woo Lee<sup>n</sup>, Seok Bum Lee<sup>o</sup>, Jung Jae Lee<sup>p</sup>, Jun-Young Lee<sup>b,q</sup>, Chang-Uk Lee<sup>r</sup>, Sung Man Chang<sup>p</sup>, Jin Hyeong Jho<sup>s</sup> and Maeng Je Cho<sup>b,j,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

<sup>b</sup>Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>c</sup>Department of Neuropsychiatry, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea

<sup>d</sup>Health Equity Research Center, People's Health Institute, Seoul, Korea

<sup>e</sup>Department of Psychiatry, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea

<sup>f</sup>Department of Neuropsychiatry, Gwangju Inkwang Dementia Hospital, Gwangju, Korea

<sup>g</sup>Department of Psychiatry, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

<sup>h</sup>Department of Psychiatry, Konkuk University Chungju Hospital, Chungju, Korea

<sup>i</sup>Department of Psychiatry, Inha University Hospital, Incheon, Korea

<sup>j</sup>Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

<sup>k</sup>Department of Neuropsychiatry, Konkuk University Hospital, Seoul, Korea

<sup>l</sup>Department of Neuropsychiatry, Kyunggi Provincial Hospital for the Elderly, Yongin, Korea

<sup>m</sup>Department of Psychiatry, Jeonju City Welfare Hospital for the Elderly, Jeonju, Korea

<sup>n</sup>Department of Neuropsychiatry, Inje University Snaggye Paik Hospital, Seoul, Korea

<sup>o</sup>Department of Psychiatry, Dankook University Hospital, Cheonan, Korea

<sup>p</sup>Department of Psychiatry, Kyungbook National University Hospital, Daegu, Korea

<sup>q</sup>Department of Psychiatry, Seoul National University Boramae Hospital, Seoul, Korea

<sup>r</sup>Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

<sup>s</sup>Department of Neuropsychiatry, Kangwon National University Hospital, Chuncheon, Korea

Subtypes	
Vascular dementia	Other dementia
1.2 (0.6–1.9)	0.3 (0.0–0.6)
1.6 (0.9–2.3)	0.2 (0.0–0.4)
3.7 (1.6–5.7)	0.8 (0.1–1.4)
3.5 (0.0–7.1)	1.1 (0.1–2.0)
3.6 (1.3–5.8)	n.a.
2.5 (1.7–3.3)	0.4 (0.1–0.7)
2.1 (1.2–3.1)	0.4 (0.2–0.7)
3.5 (1.7–5.2)	0.5 (0.1–0.9)
1.5 (0.8–2.2)	0.2 (0.0–0.5)
1.1 (0.6–1.7)	0.3 (0.0–0.5)
2.4 (1.5–3.3)	0.3 (0.1–0.5)
2.1 (1.2–2.9)	0.7 (0.2–1.1)
2.3 (1.6–2.9)	0.4 (0.2–0.6)
2.0 (1.3–2.6)	0.4 (0.2–0.6)

ljusted based on the 2005 National Census;

# 65세 이상 한국 노인의 치매 유병률 (2008년 치매 역학조사)

	유병률 (95% 신뢰구간)			
	알츠하이머 치매	혈관성 치매	기타 치매	전체치매
<b>나이</b>				
65~69	2.09%(1.20%-2.98%)	1.23%(0.58%-1.89%)	0.31%(0.00%-0.62%)	3.64%(2.45%-4.82%)
70~74	3.35%(2.23%-4.48%)	1.63%(0.91%-2.35%)	0.21%(0.00%-0.44%)	5.19%(3.77%-6.61%)
75~79	6.92%(4.75%-9.09%)	3.66%(1.62%-5.70%)	0.76%(0.13%-1.38%)	11.33%(8.09%-14.58%)
80~84	13.21%(8.28%-18.14%)	3.54%(0.00%-7.11%)	1.05%(0.09%-2.01%)	17.80%(11.59%-24.01%)
85+	26.93%(19.19%-34.66%)	3.56%(1.34%-5.79%)	-	30.49%(22.05%-38.93%)
전체	6.49%(5.53%-7.45%)	2.26%(1.60%-2.93%)	0.42%(0.22%-0.63%)	9.18%(7.94%-10.41%)
<b>성별</b>				
남	5.08%(3.81%-6.34%)	2.50%(1.65%-3.34%)	0.39%(0.07%-0.71%)	7.96%(6.32%-9.60%)
녀	7.33%(5.99%-8.68%)	2.12%(1.18%-3.05%)	0.44%(0.19%-0.70%)	9.90%(8.18%-11.62%)
<b>교육</b>				
무학	11.52%(9.23%-13.82%)	3.47%(1.70%-5.24%)	0.51%(0.12%-0.90%)	15.5%(12.46%-18.54%)
1-6년	4.47%(2.88%-6.06%)	1.50%(0.83%-2.18%)	0.22%(0.00%-0.46%)	6.19%(4.39%-7.98%)
7년 이상	2.56%(1.64%-3.48%)	1.14%(0.56%-1.71%)	0.26%(0.00%-0.51%)	3.96%(2.80%-5.12%)
<b>도시</b>				
나이, 성별 표준화*	5.78%(4.76%-6.80%)	2.21%(1.38%-3.04%)	0.30%(0.10%-0.50%)	8.29%(6.90%-9.68%)
나이, 성별, 교육 표준화*	5.64%(4.60%-6.68%)	2.04%(1.12%-2.97%)	0.21%(0.03%-0.38%)	7.89%(6.46%-9.33%)
<b>농촌</b>				
나이, 성별 표준화*	5.94%(4.18%-7.69%)	1.95%(1.17%-2.72%)	0.68%(0.22%-1.15%)	8.57%(6.49%-10.64%)
나이, 성별, 교육 표준화*	5.78%(4.20%-7.35%)	1.84%(1.06%-2.62%)	0.78%(0.20%-1.35%)	8.39%(6.43%-10.35%)
<b>전체</b>				
나이, 성별, 지역 표준화*	5.83%(4.93%-6.73%)	2.12%(1.51%-2.73%)	0.43%(0.23%-0.64%)	8.39% (7.23%-9.54%)
나이, 성별, 교육, 지역 표준화*	5.69%(4.82%-6.56%)	1.97%(1.31%-2.63%)	0.41%(0.18%-0.64%)	8.07% (6.91%-9.22%)

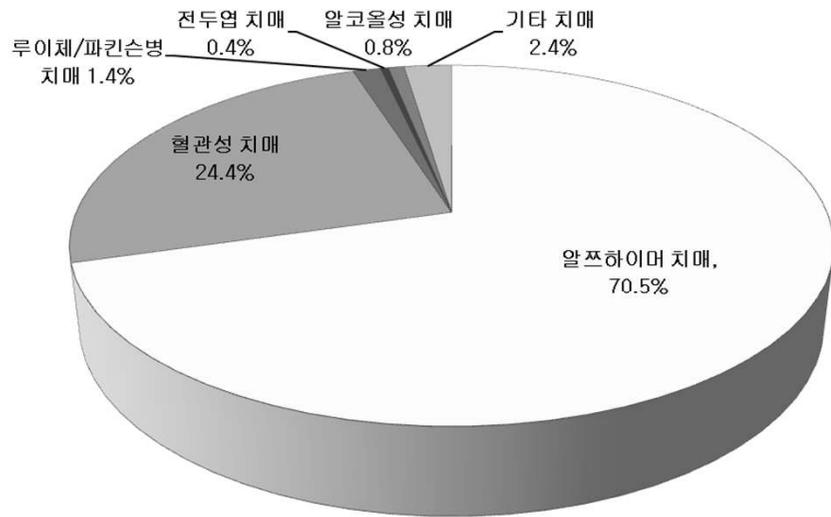
\*2005년 인구센서스 기준

# 65세 이상 한국 노인의 치매 유병률 (2012년 치매 역학조사)

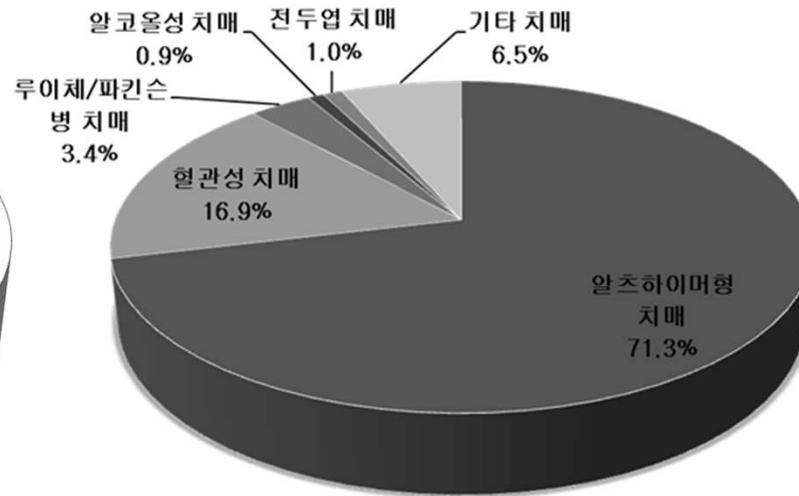
	유병률 (95% 신뢰구간)			
	알츠하이머 치매	혈관성 치매	기타 치매	전체치매
나이				
65~69	0.26(0.00-0.62)	0.65(0.00-1.35)	0.39(0.00-0.84)	1.31(0.39-2.23)
70~74	1.62(0.00-3.67)	0.71(0.10-1.32)	0.43(0.00-0.86)	2.77(0.57-4.96)
75~79	3.26(1.72-4.81)	1.02(0.34-2.33)	0.46(0.00-0.99)	4.74(2.79-6.69)
80~84	12.18(4.87-19.49)	3.51(0.00-8.37)	1.06(0.00-2.12)	16.48(7.77-25.18)
85+	29.69(19.27-40.11)	2.04(0.00-4.11)	2.75(0.00-5.64)	33.9(22.40-45.39)
전체	4.89(3.56-6.23)	1.22(0.49-1.95)	0.59(0.28-0.89)	6.71(5.14-8.27)
성별				
남	1.45(0.72-2.18)	1.13(0.48-1.78)	0.81(0.29-1.32)	3.39(2.23-4.55)
녀	7.39(5.79-9.65)	1.28(0.12-2.45)	0.50(0.06-0.79)	9.10(6.51-11.69)
교육				
무학	15.45(10.01-20.88)	3.69(0.69-6.69)	1.07(0.00-0.12)	20.21(13.91-26.50)
1-6년	2.73(1.79-3.92)	0.32(0.00-0.69)	0.43(0.00-0.85)	3.47(2.11-4.84)
7년 이상	1.06(0.40-1.68)	0.60(0.13-1.07)	0.46(0.08-0.84)	2.13(1.24-3.02)
도시				
나이, 성별 표준화*	4.12(2.59-5.65)	0.79(0.34-1.24)	0.58(0.13-1.04)	5.49(3.81-7.18)
나이, 성별, 교육 표준화*	5.44(3.40-7.48)	1.32(0.29-2.36)	0.75(0.08-1.42)	7.51(5.14-9.88)
농촌				
나이, 성별 표준화*	6.71(4.15-9.28)	2.04(0.00-4.08)	0.94(0.21-1.67)	9.69(6.27-13.11)
나이, 성별, 교육 표준화*	7.76(4.83-10.68)	1.81(0.00-3.64)	1.66(0.00-3.44)	11.23(7.34-15.12)
전체				
나이, 성별, 지역 표준화*	4.98(3.66-6.31)	1.21(0.47-1.95)	0.70(0.31-1.09)	6.89(5.30-8.48)
나이, 성별, 교육, 지역 표준화*	6.21(5.29-9.29)	1.48(0.56-2.40)	1.05(0.31-1.79)	8.74(6.70-10.78)

\*2010년 인구센서스 기준

# 치매 유형별 분포

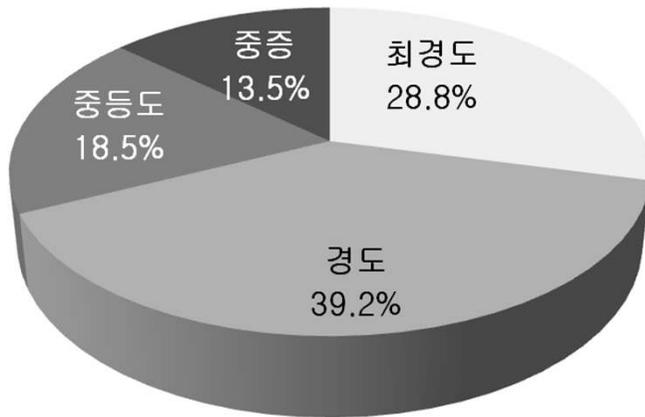
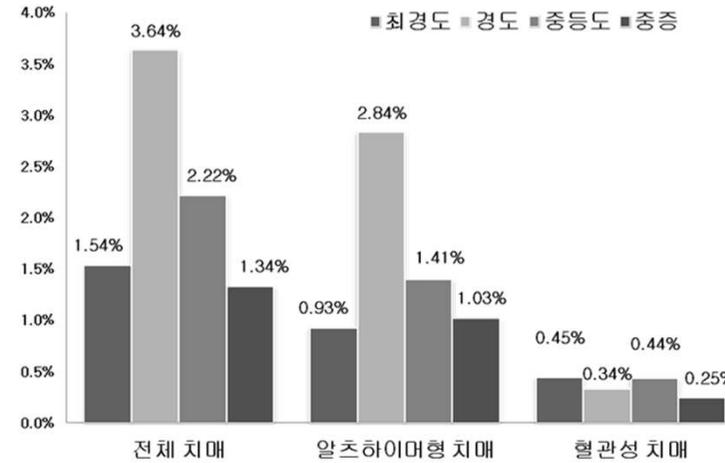
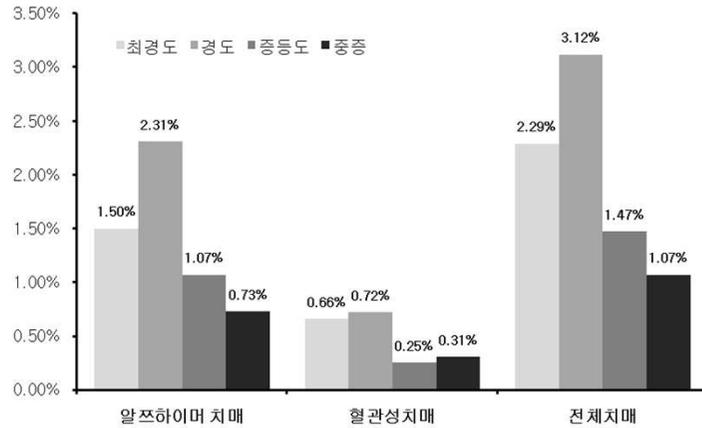


2008년 치매 역학조사

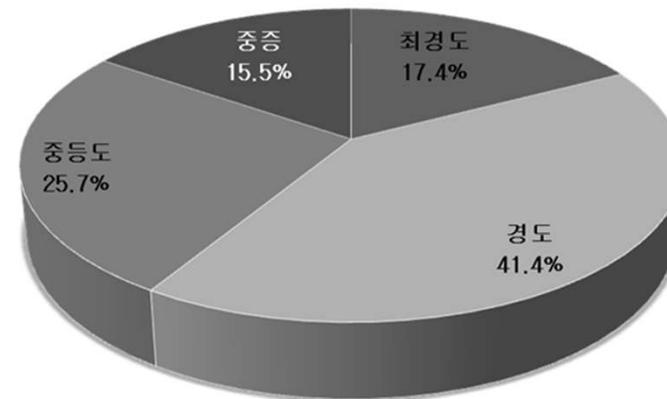


2012년 치매 역학조사

# 치매의 중등도별 유병률

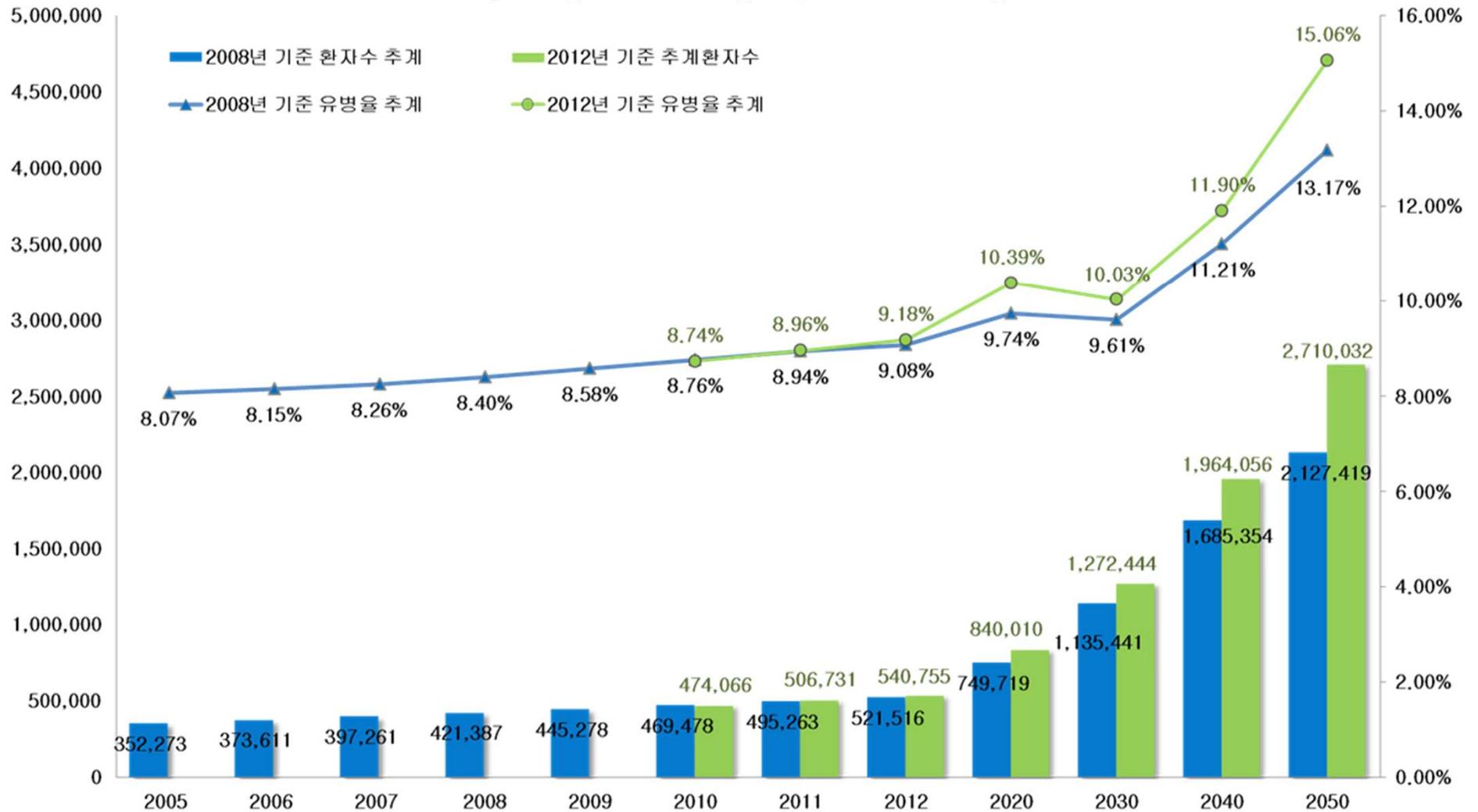


2008년 치매 역학조사



2012년 치매 역학조사

# 65세 이상 한국 노인의 치매 유병률 및 치매 환자수 추이



# 알쯔하이머 병의 위험인자

- **사회학적 인구학적 위험인자**
  - **연령: 가장 일관되고 강력한 위험인자**
    - 알쯔하이머병의 발병 위험이 85세 이상에서 65-69세 보다 약 10배
  - **여성: 여성이 알쯔하이머병의 발병 위험성 더 높음**
    - 첫째, 여성이 평균 수명이 높고, 둘째, 남자들이 뇌 외상, 직업적으로 독성물질노출 같은 다양한 위험인자를 더 많이 갖기 때문에 남자에서 치매가 더 일찍 발병하기 때문이고, 셋째, 노인 여성에서 에스트로겐의 농도가 낮기 때문이라고 설명
  - **교육수준: 낮은 교육 수준과 치매와 연관이 있다는 사실**
    - 인지 보유고(cognitive reserve)는 치매가 뇌에 미치는 영향을 완충시킬 수 있는 인지능력 비축능력으로서 인지보유고가 클수록 치매증상이 나타나기 위해서 더 많은 병변이 필요함 (Wilson, 2003)
    - 무학은 알쯔하이머병의 발병 위험을 1.5 배 정도 높였고, 특히 문맹의 경우에는 교육수준과 별도로 5.7배 높였다

# 알츠하이머 병의 위험인자

## ■ 유전적 위험인자

### ■ 치매가족력

- 알츠하이머병 환자의 직계 가족은 다른 사람에 비해 알츠하이머병에 걸릴 가능성이 2-4배 높고, 직계 가족 내에 2명 이상의 알츠하이머병 환자가 있을 경우, 위험성은 현저히 증가
- 알츠하이머병에 걸릴 확률은 부모나 형제 중 한 사람이 산재성 알츠하이머병 환자일 경우에는 15-19%, 이란성 쌍둥이 형제가 환자일 경우는 40%, 일란성 쌍둥이 형제가 환자일 경우에는 84%

### ■ 유전자 돌연변이

- 상염색체 우성으로 유전되는 유전성 알츠하이머병 : 21번 염색체에 위치한 아밀로이드 전구단백 유전자, 14번 염색체에 위치한 Presenilin 1 유전자, 1번 염색체에 위치한 Presenilin 2 유전자에 돌연변이가 있을 경우, **주로 40-50대에 발병하며, 알츠하이머병의 2-5%**

# 알츠하이머 병의 위험인자

## ■ 유전적 위험인자

### ■ 19번 염색체에 아포지단백(APOE) 유전자의 다형성

- $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$  등 세가지 대립유전자를 갖는데,  $\epsilon 4$  대립유전자가 용량의존적 (dose dependent)으로 알츠하이머병의 발병의 위험을 높이고 일찍 발병
- $\epsilon 4$  대립유전자의 알츠하이머병 발병 위험효과는 연령에 증가함에 따라 약해 지지만, 알츠하이머병 발병의 약 15-20%는  $\epsilon 4$  대립유전자에 기인
- $\epsilon 4$  대립유전자에 의한 영향은 인종, 연령, 성별에 따라 차이를 보여서, 사하라 사막 이남의 아프리카에서는  $\epsilon 4$  대립유전자가 알츠하이머병의 발병 위험을 높이지 않았고, 또 카리브해의 라틴계 사람과 자마이타 출신의 흑인에서는 그 영향은 미미.

### ■ 다운증후군

- 비록 모든 환자가 임상적으로 알츠하이머병이 되는 것은 아니지만, 40세까지 생존하는 다운증후군 환자의 대부분이 뇌에서 알츠하이머병의 특징적인 병리소견을 보임 (Hyman et al., 1992)

# Gene variants associated with Alzheimer disease

Gene	Main alteration	Presumed mechanism
Amyloid precursor protein ( <i>APP</i> )	Mutation	Autosomal dominant, mostly early onset
Presenilin 1 ( <i>PSEN1</i> )	Mutation	Autosomal dominant, mostly early onset
Presenilin 2 ( <i>PSEN2</i> )	Mutation	Autosomal dominant, mostly early onset
Apolipoprotein-E ( <i>APOE</i> )	Common variant	Familial and sporadic, late onset
Sortilin-related receptor, L(DLR class) A repeats-containing ( <i>SORL1</i> )	Common variant	Familial and sporadic, late onset
Clusterin ( <i>CLU</i> )	Common variant	Sporadic, late onset
Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein ( <i>PICALM</i> )	Common variant	Sporadic, late onset
Complement component (3b/4b) receptor 1 ( <i>CR1</i> )	Common variant	Sporadic, late onset
Bridging integrator 1 ( <i>BIN1</i> )	Common variant	Sporadic, late onset

# 한국인의 아포지단백 유전자형에 따른 치매 위험도

	Alzheimer' s disease	Vascular dementia
Genotype		
$\epsilon 2/\epsilon 3$	referent group	referent group
$\epsilon 2/\epsilon 4$	0.74 (0.18–3.09)	1.78 (0.61–5.17)
$\epsilon 3/\epsilon 3$	1.50 (0.20–11.04)	1.09 (0.15–7.97)
$\epsilon 3/\epsilon 4$	3.00 (1.52–5.94)	1.12 (0.53–2.35)
$\epsilon 4/\epsilon 4$	7.21 (1.51–34.39)	0.52 (0.05–5.90)
$\epsilon 4$ allele		
Absent	referent group	referent group
Present	3.33 (1.79–6.20)	1.00 (0.51–1.97)

Jhoo JH, Kim KW, Suh YJ, et al. The gender- and age-dependency of the risk for Alzheimer's disease conferred by apolipoprotein E polymorphism in Koreans. *Psychiatr Invest.* Aug 2004;1(1):56-60.

# 알쯔하이머 병의 위험인자

- 환경적 위험인자

- 흡연

- 최근 19개의 치매 역학 연구에 대한 메타 분석에서는 흡연은 알쯔하이머병의 위험성을 1.79배, 혈관성 치매의 위험성을 1.78배 높이는 것으로 분석 (Anstey et al., 2007)
    - 알쯔하이머병을 포함한 치매의 위험성을 2배 가량 높이는 것으로 확인 (Ott et al., 1998, Reitz et al., 2007)

- 음주

- 23개의 역학 연구에 대한 메타분석에서 소량의 음주는 주종에 관계없이 치매의 위험성을 0.63배, 알쯔하이머병의 위험성을 0.57배 수준으로 낮추나, 혈관성 치매의 위험이나 인지감퇴의 위험에는 긍정적인 효과가 없음(Peters et al., 2008)
    - 음주와 치매 발병위험성과의 관계는 뇌졸중의 경우와 마찬가지로 J형 또는 U형으로, 과도한 음주는 오히려 치매의 발병 위험성을 증가 (Thomas et al., 2001)
    - 2008년 국내의 전국치매 역학 연구에서도 소량의 음주는 알쯔하이머병과의 연관성이 0.3-0.7배 수준

# Lifestyle variables

TABLE 4. Association of specific lifestyle variables with risk of Alzheimer's disease, Canadian Study of Health and Aging, 1996–1997

Variable	Cases exposed/total (no.)	Controls exposed/total (no.)	Odds ratio*	95% confidence interval
Smoking	68/182	1,983/3,791	0.82	0.57, 1.17
At least weekly consumption of				
Beer	25/187	738/3,809	0.84	0.51, 1.41
Wine	15/186	668/3,789	0.49	0.28, 0.88
Spirits	35/186	1,059/3,797	0.78	0.52, 1.19
Alcohol (any type)	51/186	1,588/3,799	0.68	0.47, 1.00
Daily consumption of				
Coffee	107/188	2,878/3,831	0.69	0.50, 0.96
Tea	141/186	2,673/3,815	1.12	0.78, 1.61
Regular physical activity (yes/no)	108/188	2,728/3,831	0.69	0.50, 0.96
Regular use of antiperspirants	100/179	2,689/3,786	0.77	0.55, 1.08

\* Adjusted for age, sex, and education.

# 알쯔하이머 병의 위험인자

## ■ 환경적 위험인자

### ■ 영양

- 산화작용이 알쯔하이머병의 발병기전에 매우 중요한 역할을 하기는 하지만 항산화작용이 큰 비타민 C, E 등이 알쯔하이머병을 방어할 수 있는 지에 대해서는 아직 논란이 많음
- 육식을 주로 하는 사람들은 채식을 주로 하는 사람들에 비해 치매가 발생할 위험성이 높으며, 높은 혈중 지질 총량, 포화 지방, 콜레스테롤이 치매 발병 위험성을 2배 이상 높인다는 보고 (Kalmijn et al., 2000)

### ■ 사회적 지지망 및 활동

- 미혼, 독거, 사회적으로 고립된 노인들은 그렇지 않은 노인들에 비해 알쯔하이머병의 발병위험성이 높았고, 사회적인 활동이 활발하지 못하거나 여가활동을 즐기지 않는 노인의 경우도 역시 알쯔하이머병의 위험이 높았음 (Helmer et al., 1999)
- 2008년 국내의 전국치매 역학 연구에서 운동량을 일주일 동안의 운동량을 대사활동량 (MET: metabolic equivalent tasks)으로 환산하여, 저강도, 중강도, 고강도의 3단계로의 신체 활동으로 구분하였을 때 중강도의 신체 활동은 알쯔하이머병과의 연관성이 0.5배 수준으로 낮았음

# 알쯔하이머 병의 위험인자

## ■ 신체적 정신건강상태

### ■ 심혈관 질환

- 뇌혈관질환의 가장 중요한 위험인자인 고혈압은 인지기능 저하 및 혈관성 치매의 중요한 위험인자이다. 호놀룰루-아시안 노화 연구(Honolulu-Asia aging study)에서도 치료 받지 않은 중년기의 고혈압은 치매 발생 위험을 4.8배 증가시켰고, 이런 효과는 혈관성 치매뿐만 아니라 알쯔하이머병에 대해서도 관찰
- 네덜란드의 로테르담 연구에서는 심한 죽상동맥경화증을 앓고 있는 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 3배 이상 알쯔하이머병의 위험이 높음
- APOE ε4 대립유전자를 한 개라도 가지고 있다면 알쯔하이머병의 위험이 20배 가량 높음
- 호모시스테인은 혈관성 치매뿐 아니라 알쯔하이머병의 위험인자일 가능성이 높은 것으로 보고 (Miller et al, 2002, McIlroy et al., 2002)

# Vascular Factors

**Table 4** Hazard ratios and 95% CIs relating specific individual clusters of diabetes (DM), hypertension (HTN), heart disease (HEART), and current smoking (SMOKE) to Alzheimer disease (AD)

Risk profile	At risk	Probable and possible AD, n = 246			Probable AD, n = 176		
		Cases (%)	Model 1	Model 2	Cases	Model 1	Model 2
No risk factors	303	41 (13.5)	1.0	1.0	30 (9.9)	1.0	1.0
DM only	36	11 (30.6)	3.6 (1.8, 7.1)	3.8 (1.8, 8.2)	8 (22.2)	3.8 (1.7, 8.5)	4.8 (1.9, 11.6)
HTN only	306	48 (15.7)	1.4 (0.9, 2.1)	1.5 (0.9, 2.4)	33 (10.8)	1.4 (0.8, 2.3)	1.5 (0.9, 2.6)
HEART only	47	10 (21.3)	1.7 (0.8, 3.3)	1.0 (0.4, 2.6)	7 (14.9)	1.6 (0.7, 3.7)	1.2 (0.4, 3.5)
SMOKE only	41	9 (21.9)	2.2 (1.1, 4.7)	2.2 (1.0, 4.9)	8 (19.5)	2.9 (1.3, 6.3)	2.7 (1.2, 6.3)
DM + HTN	82	26 (31.7)	3.3 (1.9, 5.4)	3.3 (1.9, 5.9)	19 (23.2)	3.5 (1.9, 6.3)	3.3 (1.7, 6.4)
DM + HEART	12	5 (41.7)	3.5 (1.4, 9.0)	3.7 (1.2, 11.1)	1 (8.3)	0.9 (0.1, 7.2)	0.6 (0.1, 5.7)
DM + SMOKE	3	1 (33.3)	13.7 (1.8, 101.7)	7.4 (0.5, 108.9)	1 (33.3)	18.5 (2.4, 140.6)	22.2 (0.8, 592.9)
HTN + HEART	154	48 (31.2)	2.3 (1.5, 3.5)	2.3 (1.4, 3.7)	37 (24.0)	2.5 (1.5, 4.1)	2.7 (1.5, 4.7)
HTN + SMOKE	33	8 (24.2)	2.2 (1.0, 4.7)	2.7 (1.2, 6.1)	7 (21.2)	2.7 (1.2, 6.2)	2.9 (1.2, 7.3)
HEART + SMOKE	4	1 (25.0)	3.1 (0.4, 22.5)	5.9 (0.7, 46.9)	0 (0)	0 (0, -)	0 (0, -)
Three or four risk factors	117	38 (32.5)	3.8 (2.4, 5.9)	3.4 (2.1, 5.7)	25 (21.4)	3.5 (2.0, 6.1)	3.4 (1.8, 6.3)

The reference group is individuals without risk factors. Model 1 is adjusted for age and sex, and Model 2 is adjusted for age, sex, ethnic group, education, and *APOE*- $\epsilon$ 4 allele. Analyses for Model 2 are on a sample of 1,012 subjects (126 subjects had missing *APOE* genotyping).

# 알쯔하이머 병의 위험인자

- 신체적 정신건강상태

- 우울증

- 우울증은 횡단적 연구에서만 아니라 전향적 연구에서도 알쯔하이머병의 발병위험성을 증가 (Modrego et al., 2004, Buntinx et al., 1996)
    - 치매 발병 위험성을 2배 이상 증가시키는 것으로 분석
    - 2008년 전국치매역학 조사에서는 우울증은 알쯔하이머병과의 연관성이 3배

## Depression in Vascular Dementia Is Quantitatively and Qualitatively Different from Depression in Alzheimer's Disease

J.H. Park<sup>a</sup> S.B. Lee<sup>a</sup> T.J. Lee<sup>a</sup> D.Y. Lee<sup>d,e</sup> J.H. Jhoo<sup>f</sup> J.C. Youn<sup>c</sup> I.H. Choo<sup>d</sup>  
E.A. Choi<sup>a</sup> J.W. Jeong<sup>a</sup> J.Y. Choe<sup>a</sup> J.I. Woo<sup>d,e</sup> K.W. Kim<sup>a,b,e</sup>

**Table 2.** Frequencies of MDD and MnDD in the VaD and AD patients

	MDD <sup>1</sup>		MnDD	
	VaD (n = 108)	AD (n = 108)	VaD (n = 108)	AD (n = 108)
<b>Severity of dementia</b>				
Very mild (CDR = 0.5, n = 78)	8 (20.5)	4 (10.3)	7 (17.9)	6 (15.4)
Mild (CDR = 1, n = 84)	10 (23.8)	4 (9.5)	7 (16.7)	7 (16.7)
Moderate (CDR = 2, n = 30)	3 (20.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (26.7)
Severe (CDR = 3, n = 24)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0
<b>Gender</b>				
Female (n = 110)	16 (14.5)	5 (4.5)	12 (10.9)	9 (8.2)
Male (n = 106)	6 (5.7)	6 (5.7)	5 (4.7)	8 (7.5)
<b>Total (n = 216)</b>	<b>22 (20.4)</b>	<b>11 (10.2)</b>	<b>17 (15.7)</b>	<b>17 (15.7)</b>

Figures in parentheses are percentages.

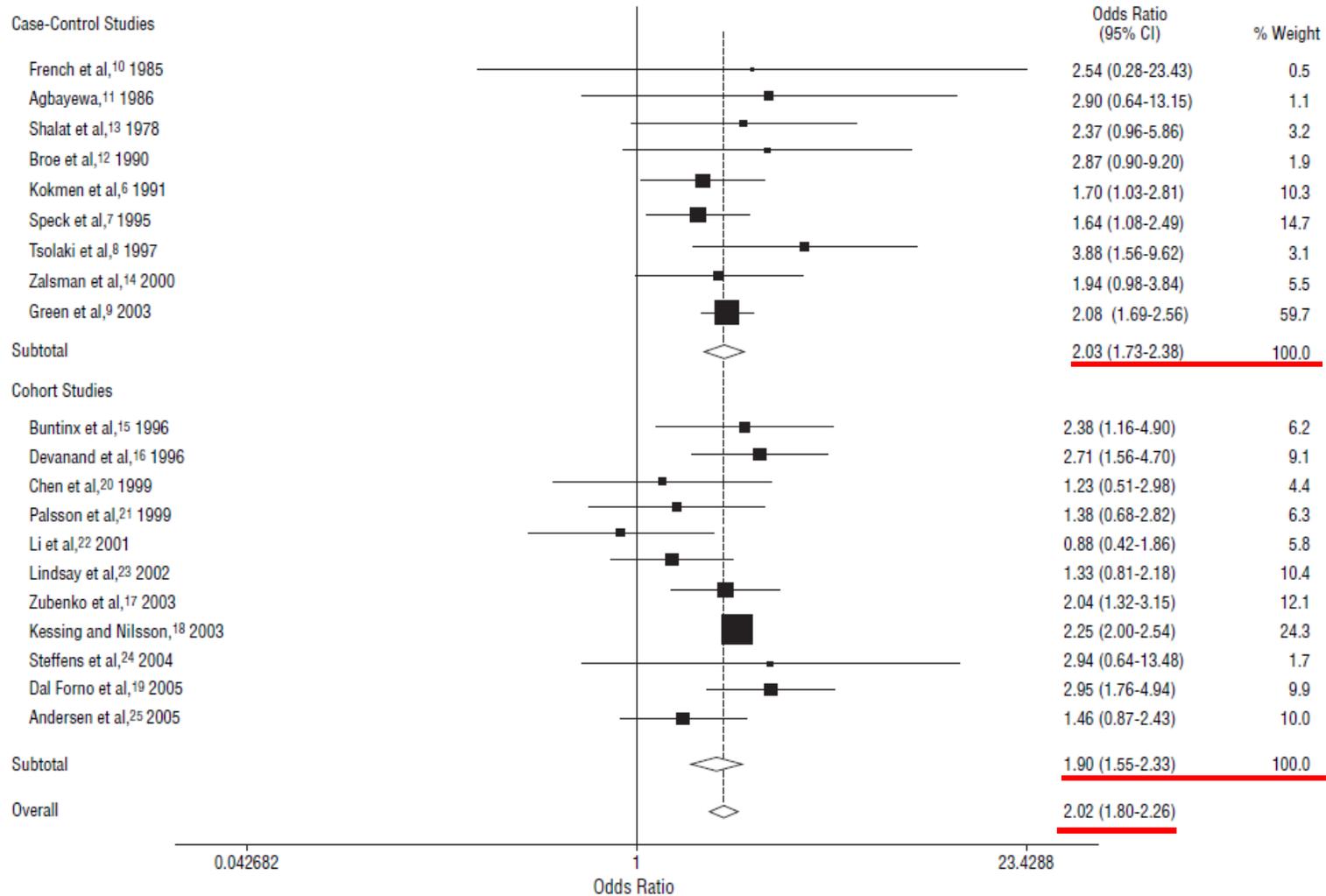
<sup>1</sup>  $\chi^2 = 4.45$ ,  $p = 0.04$ , CMH test adjusting for severity of dementia and gender.

# Depression as a risk factor for dementia

- Hyperactivity of the HPA axis in depression
  - Prolonged exposure to glucocorticoids with repeated depressive episode
  - Hippocampal atrophy and development of AD
- Lower hippocampal volume in depressed patients  
(Steffens et al., 2000, Bell-McGinty et al., 2002, Lloyd et al., 2004)
- Recurrent depression and longer duration of depressive episodes → volume loss in hippocampus  
(Sheline et al., 1996, Sheline et al., 1999, Sheline et al., 2003)
- Greater reduction in Lt. hippocampal volumes and subsequent change in MMSE score in the depressed group over 2 years (Steffens et al., 2011)

# Depression and Risk for Alzheimer Disease

## - Forest plots for random-effects meta-analysis-



# Depressive symptoms and risk of dementia

## -The Framingham Heart Study over a 17-year follow-up period-

**Table 3** Association between depressive symptoms and the risk of dementia and Alzheimer disease among participants without possible cognitive impairment at baseline: The Framingham Heart Study

	Dementia						AD only					
	Model 1 (106/882) <sup>a</sup>			Model 2 (89/680) <sup>b</sup>			Model 1 (88/882) <sup>a</sup>			Model 2 (73/680) <sup>b</sup>		
Cases/N	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
CES-D ≥16	2.03	1.23-3.37	0.006	2.10	1.16-3.81	0.014	2.11	1.21-3.65	0.008	2.18	1.14-4.16	0.019
CES-D ≥16 or antidepressant prescription <sup>c</sup>	1.87	1.14-3.05	0.013	1.95	1.11-3.43	0.020	1.85	1.08-3.19	0.026	1.91	1.02-3.57	0.042
Continuous CES-D <sup>d</sup>	1.41	1.14-1.75	0.002	1.50	1.16-1.93	0.002	1.35	1.06-1.72	0.016	1.41	1.05-1.88	0.022

Abbreviations: AD Alzheimer disease; CES-D Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CI confidence interval; HR hazard ratio.

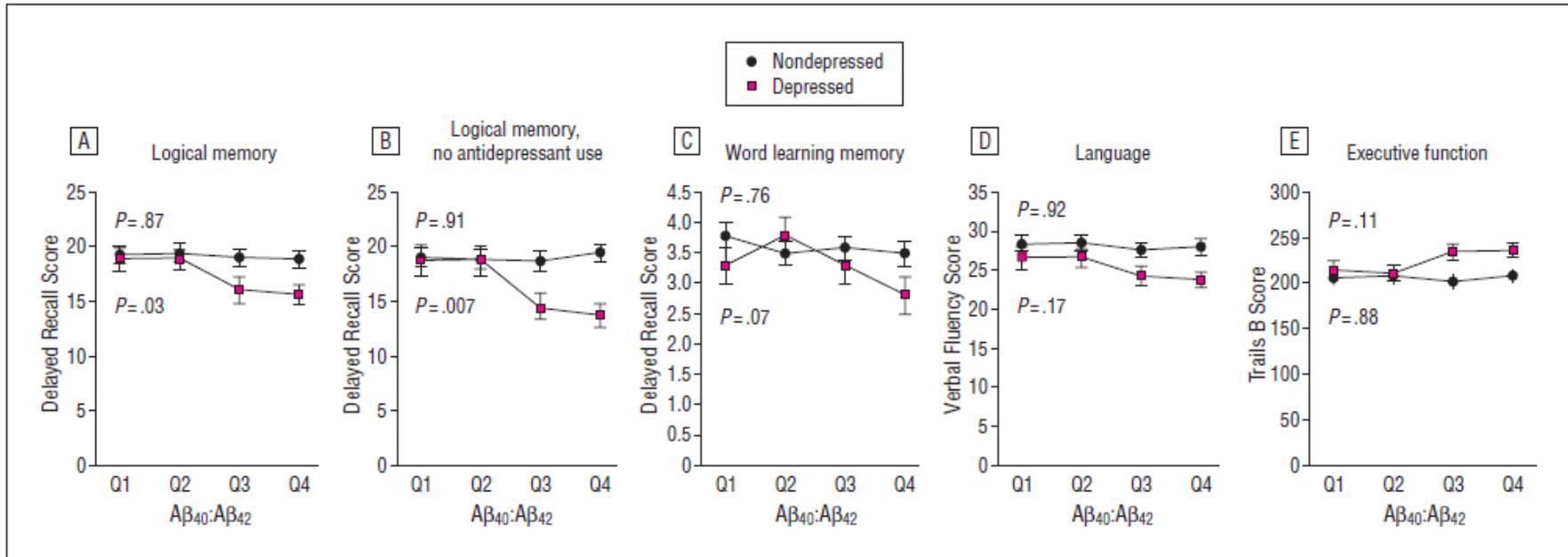
a Model 1 adjusted for age and sex.

b Model 2 adjusted for age, sex, education, homocysteine, and APOE 4.

c Definition of depression based on CES-D score 16 or use of antidepressant medications.

d CES-D score examined in 10-point increments.

# Prodromal depression of AD



**Figure.** Quartiles (Q1-Q4) of the ratio of plasma amyloid- $\beta$  peptide 40 to amyloid- $\beta$  peptide 42 ( $A\beta_{40}:A\beta_{42}$ ) and cognitive function among those with and without depression. Different cognitive domains are shown in each  $A\beta_{40}:A\beta_{42}$  quartile among those with and without depression. Values are shown as mean [SE]. *P* values are for comparisons among the 4 quartiles in those with and without depression.

- Amyloid-associated depression
  - Presence of depression and a high plasma  $A\beta_{40}:A\beta_{42}$  ratio
  - Greater impairment in memory, visuospatial ability, and executive function;

# 알츠하이머 병의 위험인자

## ■ 신체적 정신건강상태

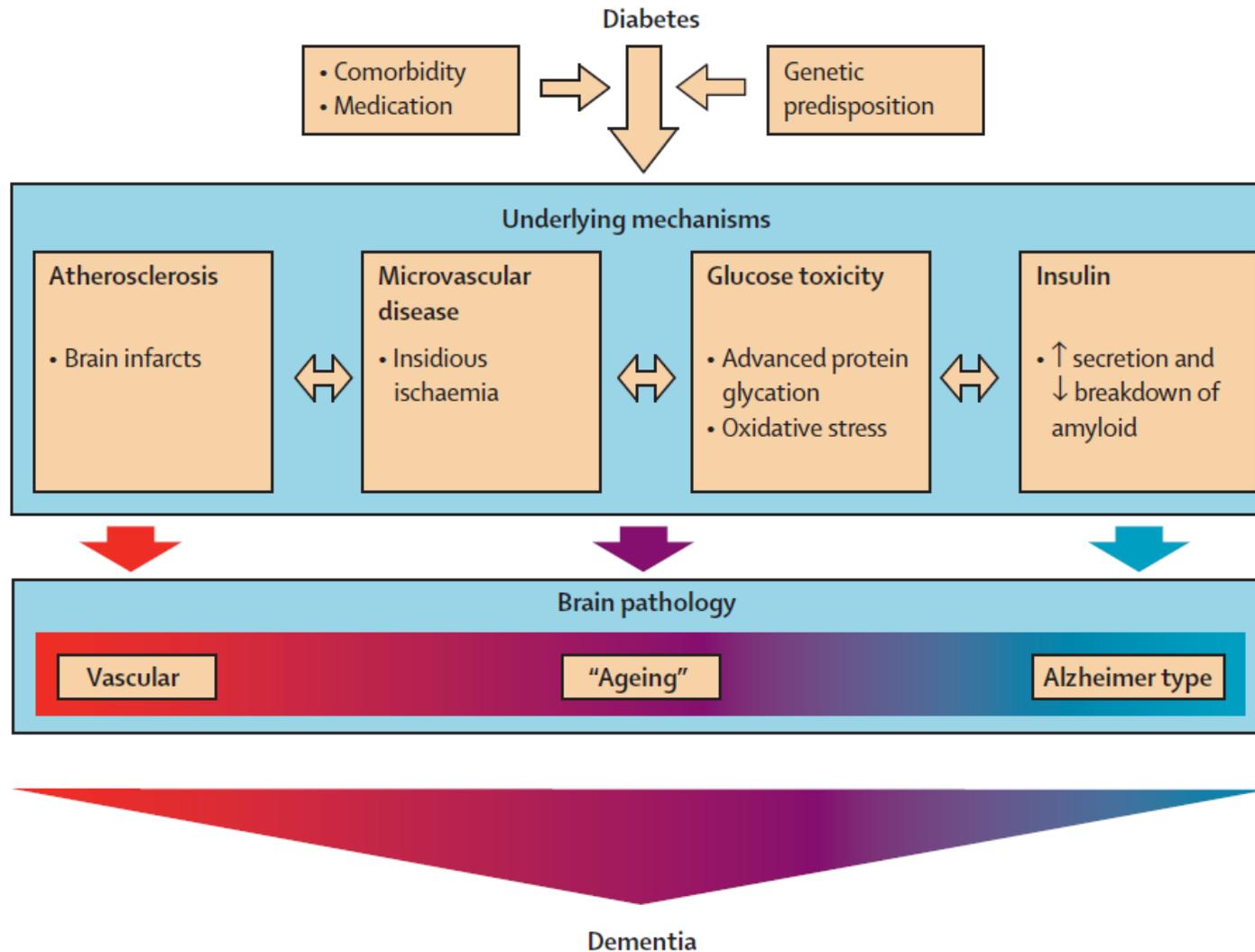
### ■ 뇌외상

- 여러 횡단적 및 후행적 연구에서 뇌외상의 병력과 알츠하이머병 발병위험성과 유의한 연관성이 보고되었지만, 전향적 연구에서는 이 둘 사이의 연관성이 확인되지 않음
- 2008년 전국치매역학 조사에서는 10분 이상의 의식손상이 뇌외상은 알츠하이머병과 연관성이 1.9배 높았음

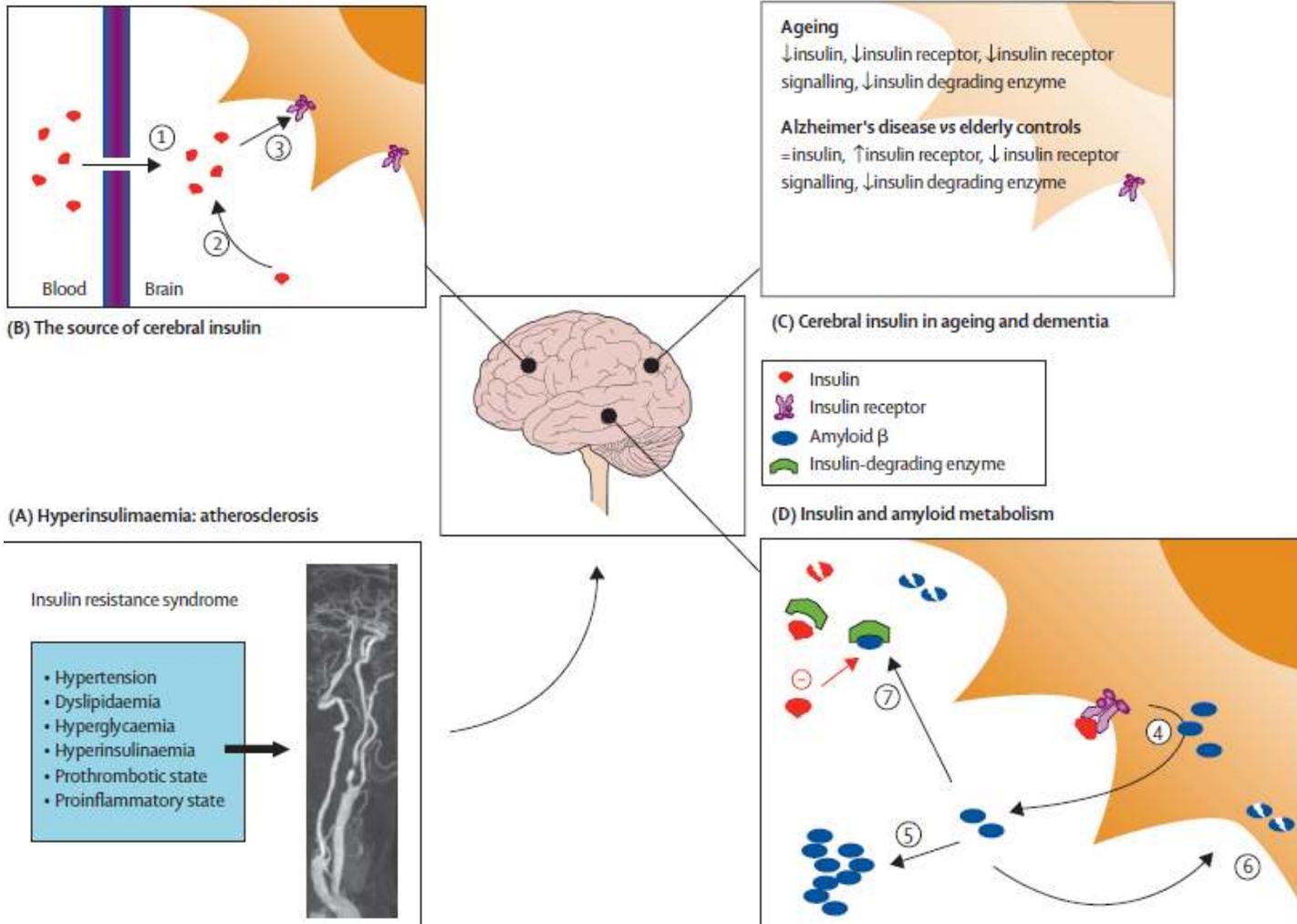
### ■ 당뇨병

- Flamingham Study에는 알츠하이머병의 발병 위험성과 연관성이 없었으나, Cardiovascular Health Study에서는 APOE ε4와 함께 알츠하이머병 및 혼재성치매의 위험성을 증가

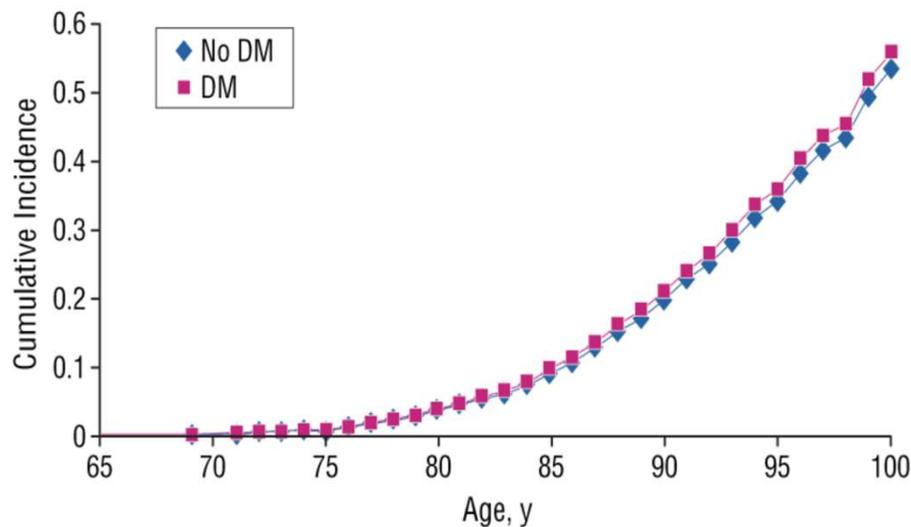
# Proposed pathophysiological mechanisms linking diabetes to changes in the brain and dementia



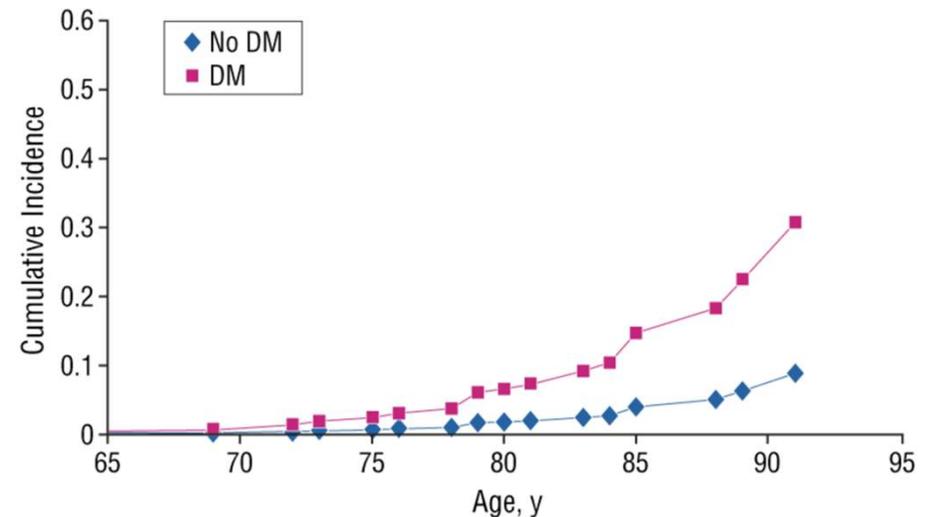
# The potential role of insulin in the pathogenesis of dementia



# Diabetes Mellitus and Risk of Developing Alzheimer Disease: Results From the Framingham Study



Cumulative incidence of Alzheimer disease in entire sample: comparison of groups with and without diabetes mellitus (DM), adjusted for age and sex.



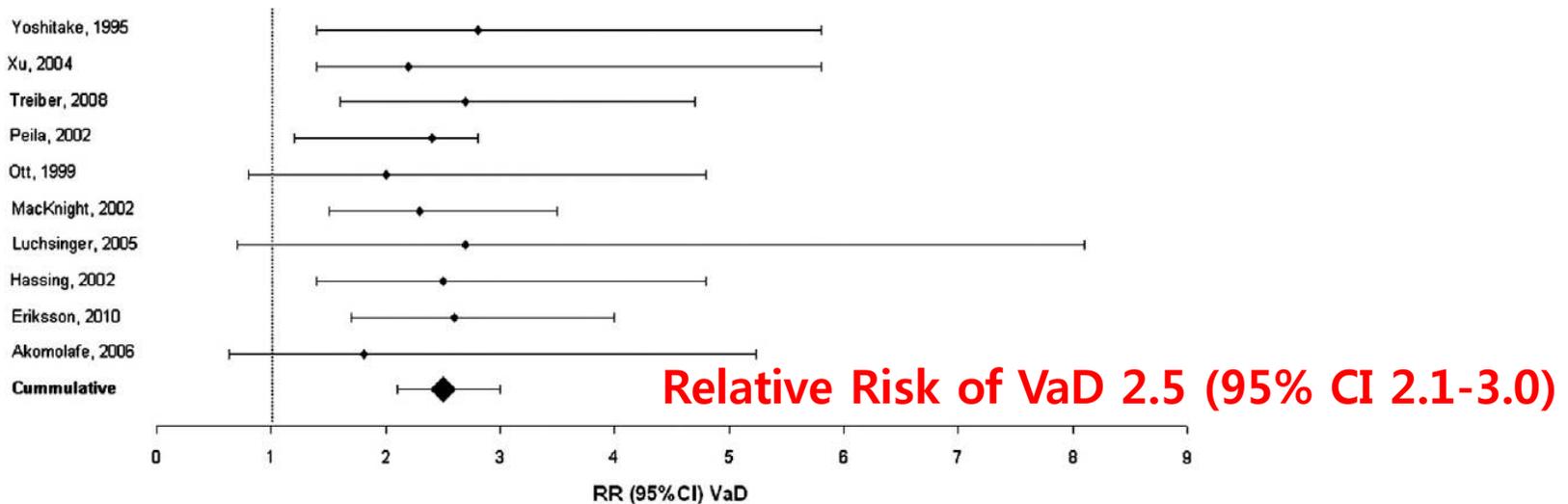
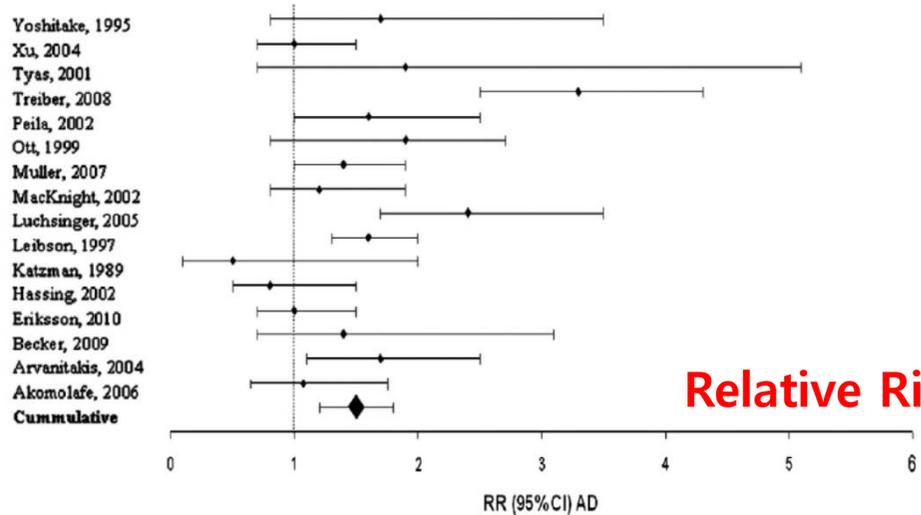
Cumulative incidence of Alzheimer disease in low-risk group: comparison of persons with and without diabetes mellitus (DM), adjusted for age and sex.

## Figure Legend:

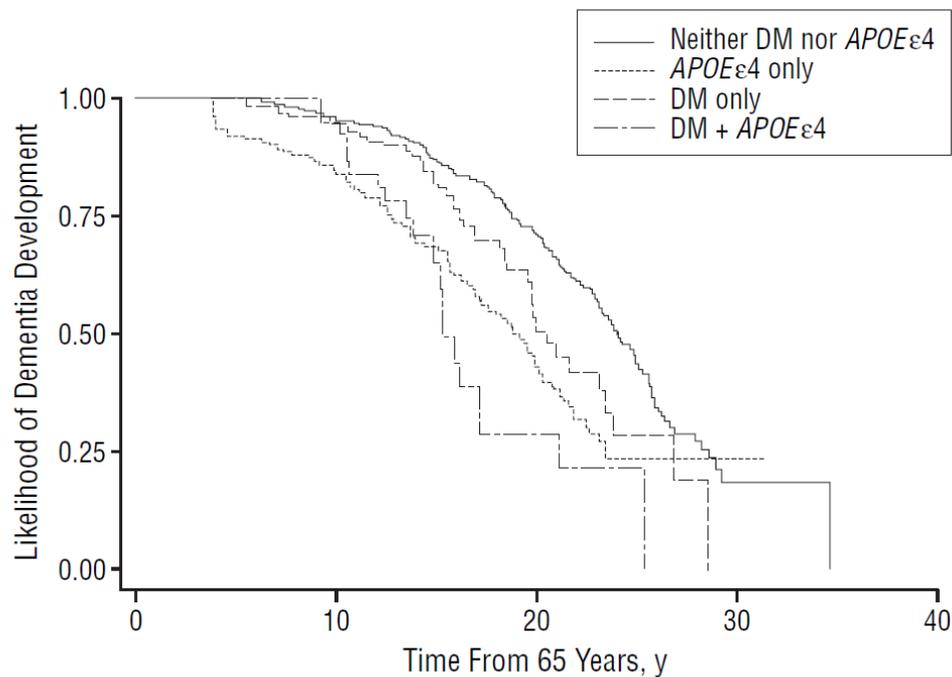
# Risk of dementia in diabetes mellitus

	Reference	Quality rating	Results (95% CI)	Additional adjustment for vascular risk factors
Any dementia	Ott <sup>18</sup>	9	1.9 (1.3–2.8)	
	Brayne <sup>17</sup>	7	OR 2.6 (0.9–7.8)	
	Peila <sup>22</sup>	7	1.5 (1.0–2.2)	1.5 (1.0–2.2)
	MacKnight <sup>23</sup>	7	1.2 (0.9–1.7)	1.3 (0.9–1.8)
	Xu <sup>27</sup>	7	HR 1.5 (1.1–2.1)	HR 1.5 (1.0–2.1)
	Leibson <sup>16</sup>	6	SMR 1.6 (1.3–2.0)	
	Hassing <sup>21</sup>	4		1.2 (0.8–1.7)
Alzheimer's disease	Ott <sup>18</sup>	9	1.9 (1.2–3.1)	
	Brayne <sup>17</sup>	7	OR 1.4 (1.1–17.0)	
	Yoshitake <sup>15</sup>	7	2.2 (1.0–4.9)	
	Peila <sup>22</sup>	7	1.7 (1.0–2.8)	1.8 (1.1–2.9)
	MacKnight <sup>23</sup>	7	1.2 (0.8–1.8)	1.3 (0.8–2.0)
	Xu <sup>27</sup>	7	HR 1.3 (0.8–1.9)	HR 1.3 (0.9–2.1)
	Leibson <sup>16</sup>	6	SMR 1.6 (1.3–2.0)	
	Luchsinger <sup>28</sup>	6	HR 2.4 (1.8–3.2)	HR 2.0 (1.4–2.9)
	Arvanitakis <sup>25</sup>	6	HR 1.7 (1.1–2.5)	
	Katzman <sup>14</sup>	5	OR 0.5 (0.1–2.3)	
Hassing <sup>21</sup>	4		0.8 (0.5–1.5)	
Vascular dementia	Ott <sup>18</sup>	9	2.0 (0.7–5.6)	
	Yoshitake <sup>15</sup>	7	2.8 (2.6–3.0)	
	Peila <sup>22</sup>	7	2.2 (1.1–4.7)	2.3 (1.1–5.0)
	MacKnight <sup>23</sup>	7	2.2 (1.3–3.6)	2.0 (1.2–3.6)
	Xu <sup>27</sup>	7	HR 2.2 (1.1–5.0)	HR 2.6 (1.2–6.1)
	Luchsinger <sup>20</sup>	6	HR 4.2 (2.2–8.3)	HR 3.4 (1.7–6.9)
	Hassing <sup>21</sup>	4		2.5 (1.4–4.8)

# Risk of dementia in diabetes mellitus



# Enhanced Risk for Alzheimer Disease in Persons With Type 2 Diabetes and *APOE* 4



Dementia Status	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	
	Model 1 <sup>a</sup>	Model 2 <sup>b</sup>
Total dementia (n=2547) <sup>c</sup>		
Diabetes only	1.42 (1.02-1.97)	1.44 (1.03-2.01)
<i>APOE</i> ε4 only	2.07 (1.66-2.60)	2.06 (1.65-2.58)
Both	3.32 (2.06-5.33)	3.24 (2.00-5.25)
AD (n=2343) <sup>c,d</sup>		
Diabetes only	1.45 (0.89-2.37)	1.62 (0.98-2.67)
<i>APOE</i> ε4 only	2.61 (1.93-3.54)	2.50 (1.84-3.40)
Both	4.53 (2.47-8.30)	4.99 (2.70-9.20)
Mixed AD (n=2268) <sup>c,d</sup>		
Diabetes only	1.81 (1.05-3.10)	1.75 (1.00-3.04)
<i>APOE</i> ε4 only	2.37 (1.59-3.53)	2.35 (1.57-3.52)
Both	4.83 (2.07-11.29)	4.23 (1.76-10.14)
VaD (n=2194) <sup>c,e</sup>		
Diabetes only	0.96 (0.38-2.41)	0.80 (0.30-2.09)
<i>APOE</i> ε4 only	0.95 (0.47-1.95)	1.02 (0.51-2.06)
Both	1.11 (0.15-8.15)	0.64 (0.08-4.92)

# Severe hypoglycemic episodes was associated with a greater risk of dementia.

Hazard Ratio (95% Confidence Interval)

No. of Hypoglycemic Episodes <sup>b</sup>	No. of Dementia Cases	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)		
		Adjusted for Age (as Time Scale), BMI, Race/Ethnicity, Education, Sex, and Duration of Diabetes	Additionally Adjusted for Comorbidities <sup>c</sup>	Additionally Adjusted for 7-Year Mean HbA <sub>1c</sub> Level, Diabetes Treatment, and Years of Insulin Use
1 or more	250	1.68 (1.47-1.93)	1.48 (1.29-1.70)	1.44 (1.25-1.66)
1	150	1.45 (1.23-1.72)	1.29 (1.10-1.53)	1.26 (1.10-1.49)
2	57	2.15 (1.64-2.81)	1.86 (1.42-2.43)	1.80 (1.37-2.36)
3 or more	43	2.60 (1.78-3.79)	2.10 (1.48-2.73)	1.94 (1.42-2.64)

Abbreviations: BMI, body mass index; HbA<sub>1c</sub>, glycated hemoglobin.

a Analyses combined using Cox proportional hazard models.

bThe 1 or more group was compared to 0 and 1, 2, and 3 or more groups were simultaneously compared to 0.

c Adjustment made using a comorbidity composite scale.

# Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus : 7-year follow-up study

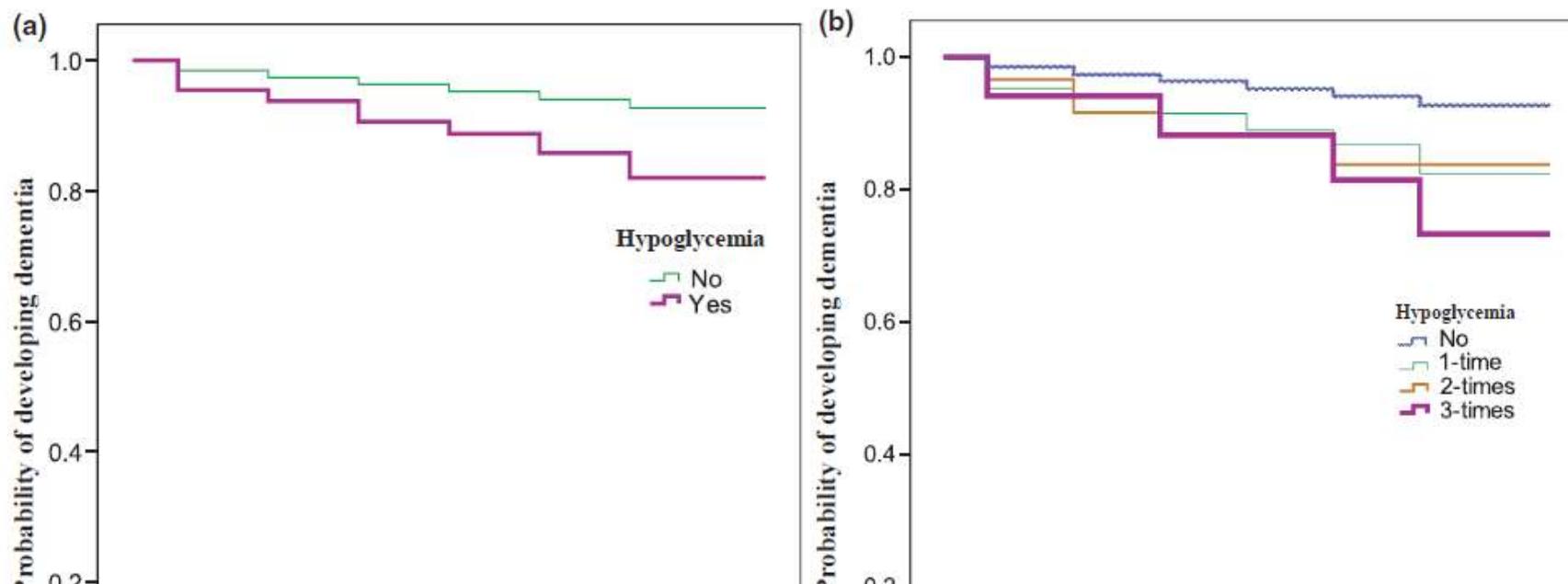


Table 2 Incidence rate and hazard ratio (95% CI) of dementia by hypoglycaemic status

Hypoglycaemic episodes	Without dementia		With dementia		Incidence rate of dementia		Age- and gender-adjusted hazard ratio	
	(n = 14 298)	(n = 1106)	(per 1000 person-years)	Rate (95% CI)	Crude hazard ratio	P-value	RR (95% CI)	P-value
Yes	242 (83.7)	47 (16.3)	29.9 (22.1–39.2)	2.76 (2.06–3.70)	<0.001	1.60 (1.19–2.14)	0.003	
1	178 (84.0)	34 (16.0)	29.3 (20.5–40.3)	2.49 (1.77–3.50)	<0.001	1.47 (1.04–2.07)	0.003	
2	51 (85.0)	9 (15.0)	31.3 (15.0–56.3)	2.54 (1.32–4.89)	0.005	1.41 (0.73–2.71)	0.311	
≥3	13 (76.5)	4 (23.5)	44.9 (14.0–104.4)	3.74 (1.40–9.97)	0.009	2.60 (0.97–6.92)	0.056	
Without diabetes	238 997 (97.4)	6485 (2.6)	3.9 (3.8–4.0)	0.35 (0.33–0.37)	<0.001	0.50 (0.47–0.53)	<0.001	

RR, rate ratio.

# 알쯔하이머 병의 위험인자

- 신체적 정신건강상태

- 에스트로젠

- 에스트로젠 대체 요법(estrogen replacement therapy; ERT)이 폐경 후 여성에서 알쯔하이머병 발병 위험성을 낮춘다는 보고들이 있었지만, 최근 미국 국립 보건원의 지원을 받아 실시된 대규모 전향적 역학 연구에서 ERT가 폐경기 여성의 인지기능을 호전시키지 못할 뿐만 아니라, 경도인지손상과 치매의 위험성을 오히려 증가시키는 것으로 확인됨

- 진통소염제

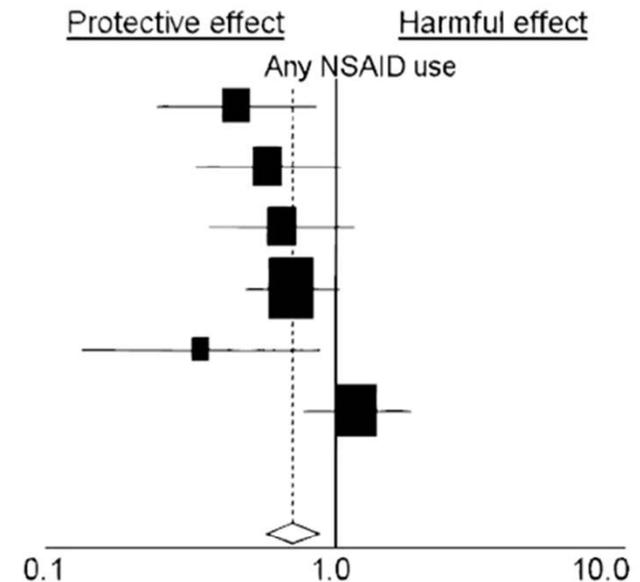
- 염증 반응이 알쯔하이머병의 중요한 뇌 병리 소견이기는 하지만, 알쯔하이머병에 대한 비스테로이드성 진통소염제(NASID)의 예방 및 치료 효과에 대한 연구는 일관된 결과를 얻지 못함

**Figure 1**

## Forest plot of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer dementia

Study	aHR (95% CI)*	AD cases		Total N
		Exposed	Unexposed	
BLSA	0.52 (0.31-0.88)	21	60	1,686
CCS	0.64 (0.40-1.03)	22	79	3,188
CSHA	0.70 (0.43-1.13)	20	132	3,244
CHS	0.75 (0.55-1.02)	56	175	3,008
FHS	0.41 (0.19-0.90)	7	71	1,001
MoVIES	1.16 (0.82-1.63)	52	125	1,372
Combined†	0.76 (0.64-0.91)	178	642	13,499

Q<sub>(5)</sub> = 10.92, p = 0.05



BLSA = Baltimore Longitudinal Study of Aging; CCS = Cache County Study; CSHA = Canadian Study of Health and Aging; FHS = Framingham Heart Study; MoVIES = Monongahela Valley Independent Elders Study; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs

(Szekely et al. Neurology 2008;70:2291-2298)

## Factors associated with the risk of dementia in a multivariate logistic regression model

Variable	Level	Dementia		Alzheimer's disease		Vascular dementia	
		Odds ratio	95% CI	Odds ratio	95% CI	Odds ratio	95% CI
Age (years)	65–69	1.00	–	1.00	–	1.00	–
	70–74	1.39	(1.00–1.94)	1.54	(1.03–2.30)	1.21	(0.66–2.24)
	75–79	2.86	(2.06–3.98)	2.95	(1.98–4.40)	3.06	(1.73–5.43)
	80–84	4.79	(3.39–6.77)	6.07	(4.02–9.17)	3.68	(1.94–6.97)
	≥85	6.71	(4.51–9.97)	9.77	(6.21–15.38)	2.21	(0.98–4.97)
Gender	Men	1.00	–	1.00	–	1.00	–
	Women	0.42	(0.31–0.55)	0.45	(0.32–0.63)	0.30	(0.18–0.49)
Residence	Urban	1.00	–	1.00	–	1.00	–
	Rural	1.17	(0.93–1.47)	1.17	(0.90–1.53)	0.99	(0.64–1.53)
Economic status	Not disadvantaged	1.00	–	1.00	–	1.00	–
	Disadvantaged*	1.27	(0.94–1.70)	1.20	(0.85–1.68)	1.45	(0.85–2.48)
Education (years)	≥7	1.00	–	1.00	–	1.00	–
	1–6	1.23	(0.90–1.68)	1.08	(0.74–1.56)	1.95	(1.07–3.54)
	0	1.87	(1.32–2.63)	1.55	(1.03–2.32)	4.38	(2.29–8.38)
Illiteracy	No	1.00	–	1.00	–	1.00	–
	Yes	4.68	(3.57–6.15)	5.68	(4.20–7.70)	2.15	(1.28–3.63)
Smoking	No	1.00	–	1.00	–	1.00	–
	Yes	1.91	(1.42–2.56)	2.05	(1.46–2.89)	1.83	(1.06–3.17)
Alcohol (standard units/day)	0	1.00	–	1.00	–	1.00	–
	≤1	0.69	(0.50–0.95)	0.60	(0.41–0.89)	0.68	(0.39–1.20)
	≤2	0.22	(0.10–0.46)	0.30	(0.14–0.66)	n.a.	–
	≥3	0.47	(0.31–0.72)	0.53	(0.33–0.87)	0.27	(0.11–0.65)
Exercise (MET)	Mild	1.00	–	1.00	–	1.00	–
	Moderate	0.49	(0.39–0.61)	0.50	(0.39–0.66)	0.40	(0.26–0.62)
	Severe	0.99	(0.55–1.75)	0.88	(0.44–1.76)	0.35	(0.07–1.67)
Head trauma†	No	1.00	–	1.00	–	1.00	–
	Yes	2.26	(1.69–3.00)	1.88	(1.33–2.66)	2.68	(1.65–4.35)
Depression‡	No	1.00	–	1.00	–	1.00	–
	Yes	3.08	(2.50–3.81)	3.14	(2.46–4.01)	2.46	(1.67–3.62)

# 알츠하이머병의 위험인자와 예방인자 요약

원인	위험인자와 예방인자	역학적 근거
유전적 원인	위험인자: APOE $\epsilon$ 4, 가족력	뚜렷함
혈관성 원인	위험인자: 중년기 고혈압, 당뇨, 높은 체질량 지수, 심혈관 질환, 담배 예방인자: 소량의 음주, 고혈압치료	중등도 또는 충분함
심리사회적	방어인자: 높은 교육수준, 뇌 자극 활동, 다양한 사회적 지지망, 사회적, 신체적 활동	중등도 또는 충분함
영양과 식사	위험인자: folate 부족, 비타민 B12 부족, 항산화제(vitamin A, E, C) 부족 예방인자: 생선(오메가-3), 야채	불충분 또는 제한적/혼합
기타	위험인자: 외상성 뇌 손상, 직업상 독성물질/전자기장 노출, 우울증, 호르몬 대체 치료 예방인자: NSAID	불충분 또는 제한적/혼합

# 요약

1. 세계적으로 노인인구의 증가, 고령화로 인해서 치매 유병률과 환자수는 지속적으로 증가할 것이다.
2. 특히 우리나라는 급속한 고령화로 인해서 치매 유병률과 환자수의 증가속도가 다른 나라보다 훨씬 빠를 것이다.
3. 2012년 치매 유병률은 9.18%이며, 환자수는 540,755명(남성 155,955명, 여성 384,800명)으로 추정됨.
4. 2012년 알츠하이머 치매 유병률이 6.54%로 전체 치매의 71.3%를 차지하였고, 혈관성 치매가 1.55%로 전체 치매의 16.9%를 차지함. 기타 치매의 유병률은 1.08%로 전체 치매의 11.8%였음.
5. 급속한 고령화로 우리나라 65세 이상 노인 인구의 치매 유병률은 계속 상승할 것으로 전망되었으며, 환자수도 매 20년 마다 약 2배씩 증가할 것으로 추산됨(2012년 약 54만 명, 2030년 약 127만 명, 2050년에는 약 271만 명).
6. 고령, 여성, 저학력자가 치매 위험이 높았음.
7. 치매 위험 증가와 연관된 인자: 배우자 부재(사별, 이혼, 별거, 미혼 등), 두부외상 과거력, 우울증
8. 치매 위험 감소와 연관된 인자: 소량의 음주, 중강도 이상의 규칙적 운동
9. 중년기 고혈압, 당뇨병, 심혈관 질환, 우울증, 외상성 뇌 손상, 담배는 알츠하이머병의 발병 위험을 높인다.