

알츠하이머병 및 경도인지장애 환자에서 갑상선 관련 호르몬과 인지기능과의 상관관계

인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실
박다운 · 김 현 · 이강준

Association between Thyroid-Related Hormones and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment

Da Yun Park, M.D., Hyun Kim, M.D., Ph.D., Kang Joon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

ABSTRACT

Objectives : The association between thyroid-related hormones and cognitive function has been controversial. The purpose of this study is to compare the levels of thyroid-related hormones in patients with Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI). Furthermore, we investigated the relationship between thyroid-related hormones and cognitive function.

Methods : From January 2011 to December 2018, we retrospectively reviewed 105 patients who were diagnosed with AD and MCI by visiting a dementia clinic at Ilsan Paik Hospital. Thyroid-related hormones [triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), and thyroid stimulating hormone (TSH)] was measured using chemiluminescent immunoassay. An independent sample t-test was performed to analyze the mean value of thyroid-related hormones in patients of AD and MCI. To investigate whether thyroid-related hormones correlate significantly with Global deterioration scale (GDS), Clinical dementia rating (CDR) and scores of each The Korean version of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease items, we conducted a partial correlation analysis with geriatric depression scale-Korean version (GDS-K) scores as covariates.

Results : There was no significant difference in the mean serum T3, T4 and TSH levels between patients of the AD and the MCI, but the Construction Praxis Test (CPT) showed a significant positive correlation with the serum TSH concentration (p-value=0.004).

Conclusions : In our study, the positive correlation between serum TSH level and the CPT associated with executive function was found to be helpful in understanding the association between thyroid-related hormones and the pathophysiology of dementia. Prospective studies in regard of the pathophysiology of thyroid-related hormones on cognitive function will be necessary in the future.

KEY WORDS : Thyroid hormones · Alzheimer's disease · Mild cognitive impairment.

Received: April 9, 2019 / Revised: May 28, 2019 / Accepted: June 9, 2019

Corresponding author: Kang Joon Lee, Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea
Tel : 031) 910-7260 · Fax : 031) 910-7268 · E-mail : lkj@paik.ac.kr

서 론

우리나라는 의학기술의 발전과 생활수준의 향상으로 인하여 인구 노령화가 급속히 진행되고 있다. 65세 이상의 노인인구 비율은 1980년 3.8%에서 2005년 9.1%, 2016년 13.2%로 증가하였고, 2025년에는 20%로 초고령 사회에 도달할 것으로 전망되고 있다.¹⁾ 치매는 노년기에 발생하는 대표적인 정신장애로서, 노인인구의 비중이 커지면서 치매가 차지하는 비중 또한 크게 증가하여 이 분야에 대한 연구들이 급격히 증가하고 있다.

치매는 기억력장애를 포함한 전반적인 인지기능의 저하로 정의되는 증후군이다. 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 치매를 유발하는 가장 흔한 퇴행성 신경정신 질환으로서, 전체 치매 원인의 약 55~70%를 차지한다.²⁾ 치매의 진단 단계로 알려진 경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI)는 나이와 교육수준을 고려한 객관적인 기억력 저하와 그에 따른 주관적인 인지장애의 호소가 있지만 일상 생활에 있어 기능수준의 저하는 관찰되지 않으며 전반적인 인지기능이 보존되고 치매의 진단 기준을 만족시키지 않는 상태를 일컫는다.³⁾ 가장 흔한 치매인 알츠하이머병의 발병 위험을 증가시키는 다양한 요인이 밝혀졌는데, 연령의 증가, 치매의 가족력, 낮은 교육수준, 우울증의 과거력, 외상성 뇌손상, 흡연, 아포지단백 E (Apolipoprotein E, 이하 APOE) ε4 대립유전자, 혈관성 위험 요인(고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 비만 등) 등이 그 예이다.

또한, 갑상선 기능 이상 역시 알츠하이머병의 발병을 증가시킬 수 있다는 결과가 발표된 바 있지만,^{4,5)} 아직 그에 대해 일치된 의견은 없는 실정이다. 그러나 갑상선 기능이 인지기능의 발달과 유지에 중요한 역할을 담당하고 있다는 사실은 이미 잘 알려져 있다. 갑상선 기능 저하증의 경우 뇌의 신경전달, 기억, 그리고 고위 뇌기능을 위해 필요한 적절한 포도당 소비 대사과정에 문제를 일으킨다고 알려져 있으며 이는 인지기능의 악화와 관련된다는 연구 결과가 보고되고 있다.^{6,7)} 갑상선 호르몬의 과잉은 산화 스트레스를 유발시켜 신경단위에 손상을 가져올 수 있어 인지기능 저하의 촉진과 연관된다는 연구 결과가 있다.⁸⁾ 현성 갑상선 질환뿐만 아니라 무증상 갑상선질환은 심혈관계 질환 또는 위험요인과 관련이 있으며,⁹⁻¹¹⁾ 여러 역학연구에서 심혈관계 질환의 위험요인은 알츠하이머병의 위험을 증가시키고 그 증상을 악화시킨다고 알려져 있다.^{12,13)}

갑상선관련 호르몬 중 혈청 갑상선 자극 호르몬 농도는 갑상선 상태를 가장 잘 나타낸다고 알려져 있다.¹⁴⁾ 갑상선 기능

은 정상이면서 갑상선 자극 호르몬만 감소되어 있는 경우를 무증상 갑상선 기능항진증이라고 하며, 갑상선 기능은 정상이면서 갑상선 자극 호르몬만 증가되어 있는 경우를 무증상 갑상선 기능저하증이라고 한다. 노인 연령의 0.4%정도에서 현증을 보이는 갑상선 기능항진증이 발견되지만 무증상인 경우는 이보다 훨씬 많아 거의 6.5%에 이르는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 노인에서의 갑상선 기능저하증은 임상에서 가장 흔히 접하게 되는 내분비 질환의 하나로, 연령의 증가에 따라 갑상선 기능 이상의 빈도가 높아져 60세 이상 여성의 경우 거의 20%에서 무증상 갑상선 기능저하증이 나타난다.¹⁶⁾

갑상선 기능과 치매의 인지기능에 관한 연구는 지난 수십 년간 광범위하게 이루어졌다. 현재 현성 갑상선 질환은 알츠하이머병의 발생과 관련이 없다고 일반적으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 무증상 갑상선 기능 이상에서 갑상선관련 호르몬은 알츠하이머병과 관련이 있다는 보고가 종종 발표되고 있으나 아직 일치된 의견이 없어 현재까지도 논란이 지속되고 있는 상황이다. 몇몇 연구에서 갑상선자극호르몬의 증가가 알츠하이머병과 유의한 상관관계 있다는 연구결과가 있었던 반면,^{18,19)} TSH가 증가 또는 감소된 군과 정상군의 비교 연구에서 우울 및 인지기능이 혈청 TSH 농도와 유의한 상관관계를 갖지 않는다는 보고도 있었다.²⁰⁾ 이와 같이 아직까지 TSH가 알츠하이머병을 일으키거나 보호하는지 혹은 인지기능의 어떤 영역에 영향을 미치는지에 대한 정확한 정보가 없는 실정이다. 또한 최근 관심의 초점이 되고 있는 경도인지장애가 갑상선관련 호르몬과 어떠한 연관성을 갖는지에 대한 연구 결과도 거의 발표된 바가 없다.

본 연구는 이전에 거의 연구되지 않은 경도인지장애군을 대상으로 포함시켜 알츠하이머병과 경도인지장애에서 갑상선관련 호르몬 농도에 차이가 있는지를 비교해 보았다. 나아가 갑상선관련 호르몬 농도가 인지기능의 어떠한 영역과 관련이 있는지에 대해 연구해보고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

본 연구는 2011년 1월부터 2018년 12월까지 기억력 저하를 주소로 일산백병원 정신건강의학과 치매클리닉을 방문하여 뇌자기공명 영상검사, 정신상태검사, 신체검사, 신경인지기능검사를 시행한 환자들 중 알츠하이머병(NINCDS-ADRDA 진단기준²¹⁾)과 경도인지장애(Petersen 진단기준²²⁾)로 진단된 환자를 대상으로 한 후향적 연구이다. 다음에 해당하는 환자는 연구 대상에서 제외하였다 : 1) 알츠하이머병

이외의 다른 원인에 의한 치매로 진단 받은 경우, 2) 두부 외상 또는 뇌손상의 과거력이 있는 경우, 3) 파킨슨병, 헌팅턴 병 등 기타 신경퇴행성 질환이 있는 경우, 4) 약물 남용의 과거력이 있는 경우, 5) 인지 기능에 장애를 줄 수 있는 기질적인 문제, 특히 갑상선 질환의 과거력이 있는 경우.

총 120명의 연구대상자들 중에, 신경인지기능 검사를 실행하지 못한 환자 1명과 갑상선관련 호르몬 검사 시행이 누락된 환자 5명을 제외하였다. 또한 뇌종양으로 진단된 환자 2명, 뇌수종으로 진단된 환자 1명, 파르병(Fahr's disease)으로 진단된 환자 1명, 갑상선 질환의 과거력이 있는 환자 5명도 제외하여 105명이 이 연구에 포함되었다. 본 연구는 인제의대 일산백병원 임상연구 윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인(2018-09-019)을 받았다.

2. 갑상선관련 호르몬의 측정

삼요오드티로닌(Triiodothyronine, 이하 T3), 티록신(Thyroxine, 이하 T4), 갑상선 자극 호르몬(Thyroid stimulating hormone, 이하 TSH)은 인제의대 일산백병원 임상검사실에서 화학발광면역측정법을 사용하여 검사하였으며 혈액 채취는 아침 공복 상태에서 시행하였다. 인제의대 일산백병원 검사실의 정상 기준은 T3 0.80~2.00ng/mL, T4 5.1~14.1 ug/dL, TSH 0.27~4.20mIU/L이었다.

3. 신경인지기능 평가

신경인지기능 평가는 임상심리전문가에 의해 시행되었다. 신경인지기능 평가는 갑상선 관련 호르몬의 측정과 비슷한 시기에 시행되었으며, 두 검사 간 평균 일수 차이는 1.06 ± 2.52 일이었다.

한국형 임상치매평가척도(The Korean version of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, 이하 CERAD-K)는 CERAD 신경심리평가집에 포함 되어 있는 10가지 신경심리검사인 간이정신상태 검사(Mini-Mental state Examination in the Korean version of the CERAD assessment packet, 이하 MMSE-KC), 단어목록기억 검사(Word list memory test, 이하 WLMT), 단어목록회상 검사(Word list recall test, 이하 WLRT), 단어목록재인 검사(Word list recognition test, 이하 WLRcT), 언어 유창성 검사(Verbal fluency test, 이하 VFT), 단축형 보스턴 이름대기 검사(Boston naming test, 이하 BNT), 구성행동 검사(Construction praxis test, 이하 CPT), 구성회상 검사(Construction recall test, 이하 CRT), 길 만들기 검사(Trail making test, 이하 TMT) A, B, 스트룹 검사(Stroop test, 이하 ST) 등의 검사를 한국어로 번안하고 신뢰도와 타당도 검증을 거

친 심리 평가 방법이다.²³⁾

MMSE-KC는 MMSE의 한국판으로 CERAD-MMSE의 질문 내용 및 방법, 채점 기준 등을 충실히 번안하되, 일부 문항의 경우 기존에 한국에서 널리 사용되어온 MMSE-K를 참고하였다.²⁴⁾ 시간 지남력, 공간 지남력, 기억등록, 기억회상, 주의집중 및 계산, 언어 기능, 이해 및 판단 등의 7개 항목, 총 30문항으로 구성되었다.

치매임상평가척도(Clinical dementia rating, 이하 CDR)는 환자와 보호자의 면담을 통해 환자의 인지 기능과 사회 기능을 측정하는 도구이다. 기억력, 지남력, 사회활동, 판단력과 문제해결능력, 집안생활과 취미, 위생 및 몸치장의 항목을 포함한다. 이러한 6개의 세부 항목을 각각 0, 0.5, 1, 2, 3점의 네 단계로 나타내고 이를 바탕으로 전체 점수를 결정한다.²⁵⁾

전반적 퇴화 척도(Global deterioration scale, 이하 GDS)는 인지 기능뿐 아니라 행동 이상과 일상생활 정도를 측정하는 평가 도구로 치매의 임상단계를 7단계로 나누었다. 7단계로 갈수록 인지 저하의 정도가 증가하는 것으로 보았다.²⁶⁾

노인우울척도(Geriatric depression scale)는 1983년에 개발된 우울증 평가도구로, 고령 인구를 대상으로 특화 되어 있으며, 노년기 우울증의 정신운동속도의 지연, 인지기능 검사의 빈약한 수행 등을 고려한 평가 항목이다. 국내에서는 2004년 30문항의 한국판 노인우울척도(Geriatric depression scale-Korean version, 이하 GDS-K)로 번역 되었다.²⁷⁾

4. 통계학적 분석

알츠하이머병군과 경도인지장애군 간의 갑상선관련 호르몬의 평균치 분석을 위하여 독립 표본 t-검정(independent sample t-test)을 시행하였다. 갑상선관련 호르몬과 CERAD-K의 각 항목 별 점수들과 유의한 상관성이 있는지 알아보기 위하여 GDS-K를 통제변수로 하여 편상관분석(partial correlation analysis)을 시행하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 를 기준으로, 모든 통계 분석은 SPSS (18.0 version, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 사용하였다.

결 과

1. 인구통계학적 정보

본 연구 대상으로 등록된 총 105명의 환자 중 알츠하이머병군은 74명, 경도인지장애군은 31명이었다. 평균 연령은 76.61세이었으며, 남성 36명(34.3%), 여성 69명(65.7%)이었다. 알츠하이머병군의 평균 연령은 77.94세이었으며, 남성 26명(35.1%), 여성 48명(64.9%)이었고, 경도인지장애군의

평균 연령은 73.45세이었으며, 남성 10명(32.3%), 여성 21명(67.7%)이었다. 알츠하이머병군이 경도인지장애군보다 통계적으로 유의하게 평균 연령이 높았다($p=0.007$).

알츠하이머병군과 경도인지장애군 간의 GDS, CDR, GDS-K 차이를 비교하기 위하여 독립 표본 t-검정을 시행하였다. 그 결과 알츠하이머병군이 경도인지장애군에 비해 통계적으로 유의하게 GDS, CDR이 높았다. 반면 GDS-K는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

알츠하이머병군과 경도인지장애군 간의 CERAD-K 신경심리검사의 10가지 항목 중 8가지 항목(MMSE-KC, WLMT, WLRT, WLRcT, VFT, BNT, CPT, CRT) 차이를 비교하기 위하여 독립 표본 t-검정을 시행한 결과 알츠하이머병군이 경도인지장애군에 비해 통계적으로 유의하게 MMSE-KC, WLMT, WLRT, WLRcT, VFT, CRT가 낮았다. 반면 BNT, CPT는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2. 경도인지장애군과 알츠하이머병군 간의 갑상선관련 호르몬 차이

알츠하이머병군의 T3, T4, TSH 농도의 평균은 각각 0.90 ng/mL, 6.75ug/dL, 2.40mIU/L 이었다. 경도인지장애군의 T3, T4, TSH 농도의 평균은 각각 0.94ng/mL, 7.14ug/dL, 2.35mIU/L 이었다.

갑상선관련 호르몬의 평균치 비교를 위하여 독립 표본 t-

검정(independent sample t-test)을 시행한 결과, 알츠하이머병군과 경도인지장애군 간 혈청 T3, T4, TSH 농도의 평균은 모두 유의한 차이가 없었다(Table 3).

3. 갑상선관련 호르몬과 GDS, CDR, CERAD-K의 각 척도별 점수들과의 상관 관계

갑상선관련 호르몬과 인지기능 사이의 상관 관계를 알아보기 위해 GDS, CDR 및 CERAD-K 신경심리검사의 10가지 항목 중 8가지 항목(MMSE-KC, WLMT, WLRT, WLRcT, VFT, BNT, CPT, CRT)과 혈청 T3, T4, TSH 농도 사이의 관계를 분석하였다. 인지기능과 연관된 연령, 교육 년수, GDS-K 중, 연령 및 교육 년수는 CERAD-K에서 표준화된 점수로 나타내어졌기 때문에 GDS-K만을 통제변수로 하여 편상관분석(partial correlation analysis)을 시행하였다. 그 결과, CPT만 혈청 TSH 농도와 유의한 양의 상관 관계를 보였다($p=0.004$) (Table 4).

고 찰

본 연구는 갑상선 호르몬이 신경의 발생과 성숙 그리고 인지기능과 연관된다는 보고를 근거로, 알츠하이머병 및 경도인지장애군을 대상으로 갑상선관련 호르몬(T3, T4, TSH)의 차이 및 갑상선관련 호르몬과 인지기능과의 상관 관계를

Table 1. Clinical characteristics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment group

	Participants, n (%)	male, n (%)	Age, Years*	Years of education*	MMSE-KC*	GDS*	CDR*	GDS-K*
AD	74 (70.5)	26 (35.1)	77.94 (7.25)	7.09 (5.15)	18.66 (5.26)	4.52 (2.88)	0.89 (0.42)	15.33 (7.38)
MCI	31 (29.5)	10 (32.3)	73.45 (8.30)	7.64 (4.83)	24.48 (3.62)	2.96 (0.71)	0.45 (0.19)	13.87 (7.20)
p-value			0.007†	0.612	<0.001†	0.004†	<0.001†	0.352

* : Independent t-test (mean±SD), † : Significant at $p<0.05$. AD : Alzheimer's disease, MCI : Mild cognitive impairment, CDR : Clinical dementia rating, GDS : Global deterioration scale, GDS-K : Geriatric depression scale-Korean version

Table 2. CERAD-K scores in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment group

	MMSE-KC*	WLMT*	WLRT*	WLRcT*	VFT*	BNT*	CPT*	CRT*
AD	18.66 (5.26)	9.76 (4.85)	1.47 (1.76)	4.95 (3.31)	7.74 (3.60)	7.55 (3.38)	7.86 (2.02)	1.26 (1.82)
MCI	24.48 (3.62)	14.16 (4.51)	3.65 (2.18)	7.68 (2.30)	10.61 (4.29)	8.81 (2.73)	8.58 (2.02)	3.10 (2.74)
p-value	<0.001†	<0.001†	<0.001†	<0.001†	0.001†	0.071	0.101	0.001†

* : Independent t-test (mean±SD), † : Significant at $p<0.05$. AD : Alzheimer's disease, MCI : Mild cognitive impairment, MMSE-KC : Mini-Mental state Examination in the Korean version of CERAD assessment packet, WLMT : Word List Memory Test, WLRT : Word List Recall Test, WLRcT : Word List Recognition Test, VFT : Verbal Fluency Test, BNT : Boston Naming Test, CPT : Construction Praxis Test, CRT : Constructional Recall Test

Table 3. T3, T4, TSH level in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment group

	Participants, n (%)	T3 (ng/mL)*	T4 (ug/dL)*	TSH (mIU/L)*
AD	74 (70.5)	0.90 (0.18)	6.75 (1.40)	2.40 (1.80)
MCI	31 (29.5)	0.94 (0.16)	7.14 (1.21)	2.35 (1.88)
p-value		0.285	0.182	0.895

* : Independent t-test (mean±SD), † : Significant at $p<0.05$. AD : Alzheimer's disease, MCI : Mild cognitive impairment

Table 4. Correlation analysis between T3, T4, TSH level and CERAD-K scores*

	MMSE-KC	CDR	GDS	WLMT	WLRT	WLRcT	VFT	BNT	CPT	CRT
T3										
r	0.112	-0.078	0.038	0.122	0.146	0.011	0.141	-0.024	0.035	0.074
p-value	0.259	0.434	0.706	0.219	0.141	0.911	0.155	0.809	0.729	0.455
T4										
r	0.104	-0.067	-0.004	0.125	0.105	-0.027	0.146	0.041	0.030	0.087
p-value	0.295	0.499	0.967	0.207	0.292	0.787	0.141	0.681	0.767	0.381
TSH										
r	0.078	0.128	-0.020	0.037	-0.089	-0.085	-0.072	0.003	0.281	-0.106
p-value	0.432	0.196	0.840	0.707	0.370	0.396	0.471	0.978	0.004†	0.285

* : The statics were analyzed using partial correlation analysis (GDS-K scores were adjusted as covariates), † : Significant at $p < 0.05$. r : partial correlation coefficient, MMSE-KC : Mini-Mental state Examination in the Korean version of CERAD assessment packet, CDR : Clinical dementia rating, GDS : Global Deterioration Scale, WLMT : Word List Memory Test, WLRT : Word List Recall Test, WLRcT : Word List Recognition Test, VFT : Verbal Fluency Test, BNT : Boston Naming Test, CPT : Construction Praxis Test, CRT : Constructional Recall Test

살펴보고자 하였다.

본 연구에서 알츠하이머병군과 경도인지장애군 간의 혈청 T3, T4, TSH는 유의한 차이가 없었다. Quinlan 등²⁸⁾은 경도인지장애군과 정상 대조군을 대상으로 각종 갑상선관련 호르몬 농도를 비교하였을 때, 유의한 차이가 없다고 발표한 바 있다. 또한, Hu 등²⁹⁾은 정상 대조군과 알츠하이머병군 간에 free T3의 유의한 차이가 있었으나 정상 대조군과 경도인지장애군 및 경도인지장애군과 알츠하이머병군 간에는 유의한 차이가 없었다고 발표하였다. 비록 정상 대조군을 포함하지 않았지만 본 연구 결과를 Quinlan 등²⁸⁾ 및 Hu 등²⁹⁾의 연구 결과와 병리소견을 참조하여 갑상선관련 호르몬 측면에서 다음과 같이 설명할 수 있겠다. 이전 연구에서 갑상선관련 호르몬의 증가는 알츠하이머병의 베타아밀로이드 침착과 신경질내 신경반 수 증가와 관련있다는 보고가 있었는데,^{30,31)} 경도인지장애군 역시 알츠하이머병과 유사하게, 내측두엽 베타아밀로이드 침착과 신경반이 진행되고 있는 병리 소견을 보이므로³²⁾ 본 연구에서 두 군간에 갑상선관련 호르몬의 유의한 차이가 나타나지 않은 것으로 보인다. 전향적 연구에서 Glussekloo 등³³⁾과 Roberts 등³⁴⁾은 혈청 TSH, free T4 농도와 인지기능 사이에 유의한 상관관계가 없다는 결과를 발표하였고, de Jong³¹⁾ 및 Annerbo 등³⁵⁾은 TSH와 인지기능 간에 연관성이 없다고 보고하였다. 반면, 인지장애와 갑상선관련 호르몬이 유의한 연관이 있다고 발표한 논문도 있었다. Kim 등³⁶⁾의 연구에서는 치매군이 정상 대조군에 비하여 TSH 농도가 감소된 경우가 상대적으로 많았으며, 감소된 TSH를 가진 집단에서 치매에 대한 교차비(odd ratio)가 유의하게 증가하였다. 이와 유사하게 Ceresini 등³⁷⁾은 낮은 혈청 TSH 농도를 보인 노인군에서 인지기능 저하를 보이는 사람이 유의하게 더 많음을 발표하였으며, Kalmijn 등³⁸⁾

은 낮은 혈청 TSH 농도를 보인 노인군에서 치매의 위험이 높아진다는 연구결과를 보고하였다.

본 연구에서 혈청 TSH 농도가 낮아질수록 CPT 점수가 낮아지는 유의한 선형 관계가 있음이 확인되었다. CPT는 피검자의 시공간 기능(visuospatial function)을 반영한다. Grigorova 등³⁹⁾은 인지기능 장애나 갑상선 질환이 없는 정상군을 대상으로 한 연구에서 정상범위 내에 존재하는 혈청 free T3 농도와 길 만들기 검사(Trail making test) A, B, 런던타워검사(Tower of London Test)를 실행하는 데에 걸린 총 시간 사이에 유의한 양의 상관관계가 있음을 보고하였다. 이는 정상범위 내에서라도 높은 갑상선기능 상태가 집행기능(executive function) 및 처리 속도의 저하와 연관되어 있다는 점을 보여주는 것이다. 또한 Lee 등⁴⁰⁾의 CDR 0.5의 치매 의심군으로 분류된 65세 이상의 노인을 대상으로 한 연구에서 TSH 농도가 낮아질수록 인지기능, 그 중에서도 집행 기능을 반영하는 VFT의 점수가 낮아지는 유의한 선형 상관 관계가 있음을 확인 하였다. Whalin 등⁴¹⁾이 75세에서 93세 사이의 노인을 대상으로 우울증상에 관련된 인지 변화를 배제한 TSH와 인지수행의 연관성을 6년에 걸쳐서 연구한 결과, TSH 농도의 하강과 동시에 언어적 유창성(verbal fluency)과 시공간 능력이 저하됨을 보고 하였다. 본 연구에서 전반적인 집행 기능을 반영하는 CERAD-K 신경심리검사는 갑상선관련 호르몬과 연관이 없었으나 정상범위 내에서라도 높은 갑상선 기능 상태, 즉, TSH 농도 감소 및 free T3 증가는 집행 기능과 연관된 시공간 기능의 저하와 관련 있을 것이라고 추측할 수 있겠다. 다양한 인지 기능을 포함하는 집행 기능이 전두엽과 연관되고, 시공간 기능을 전두엽과 두정엽의 운동 영역 및 그 피질하 구조들에서 담당하며,⁴²⁾ 시공간 기능 검사가 사지 운동 수행, 주의 지속 능력, 실행 능력(praxis)

등의 집행 기능을 동시에 필요로 하기 때문이다.

TSH 농도의 감소와 알츠하이머병과의 관련성에 대한 가설의 근거는 다음과 같다. 첫째, 신경퇴행으로 인해 갑상선 자극분비호르몬(thyroid releasing hormone, TRH)의 분비가 감소되고, 그 결과 갑상선 자극호르몬이 감소할 수 있다.¹⁹⁾ 또한, TRH가 아세틸콜린의 생성과 분비를 증가시키므로 TRH의 감소는 아세틸콜린의 상대적인 결핍을 가져올 수 있다.⁴³⁾ 둘째, TSH 농도의 감소는 T3, T4 농도의 증가를 의미할 수 있는데, 증가된 갑상선 호르몬은 산화 스트레스의 증가,⁴⁴⁾ 과사성 신경 세포 사멸을 유발⁴⁵⁾하여 알츠하이머병과 연관을 가질 수 있다. 이는 로테르담 연구³⁸⁾에서 치매로 진행된 사람들에게 있어 T4 농도가 높게 측정되었던 결과로 뒷받침 된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 치매가 아닌 정상 대조군이 포함되지 않아 갑상선관련 호르몬이 인지 기능에 미치는 영향을 밝히는 데에 제한이 있었다. 둘째, 인지기능과 관련 있을 것이라고 생각되는 GDS-K는 통제하였지만 그 밖의 알츠하이머병의 위험요인인 흡연, APOE ε4, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 비만 등은 통제하지 못하였다는 점이다. 셋째, 결합 단백질 농도의 영향을 받지 않는, 갑상선 기능의 좀 더 신뢰할 만한 지표로 여겨지는 free T3, free T4 대신 T3, T4 농도를 이용하였다는 점이다. 넷째, CERAD-K의 열 가지 항목 중 길 만들기 검사(Trail making test), 스트룹 검사 Stroop test)는 완성한 대상자가 적었고 분석상의 어려움으로 포함시키지 못했다는 점이다. 다섯째, 연구에서 모집된 환자들이 모두 하나의 치매 클리닉에서 모집되었기 때문에, 연구 결과가 편향되었을 수 있다는 점이다. 여섯째, 갑상선관련 호르몬과 GDS, CDR, CERAD-K의 각 척도 별 점수들과의 상관 관계 분석에서 다중비교(multiple comparison)가 높을 것으로 생각되나 이를 보정하지 못하였다.

본 연구는 노인에서 흔한 갑상선 기능 이상과 인지기능 저하의 관련성에 대하여 알아보았으며, 이전에는 거의 연구되지 않은 경도인지장애군을 대상에 포함시켰다는 데에 의의가 있다. 갑상선 기능 이상과 인지기능 저하가 연관성이 있다는 보고가 발표되어 왔으나 지금까지 그 결과는 일관되지 않았다. 또한, 국내에서 인지기능 저하 환자들에서 갑상선관련 호르몬과 인지기능과의 연관성을 밝힌 연구도 거의 없었기 때문에 본 연구에서 도출된, 시공간 구성 능력을 나타내는 CPT와 TSH와의 유의한 연관성은 갑상선관련 호르몬과 치매의 병태생리와의 관련성에 대한 접근에 도움을 줄 수 있다고 생각한다.

갑상선관련 호르몬과 인지기능과의 연관성에 대한 연구

결과가 일관되지 않았던 이유는 각 연구들마다 혈액 채취 시간 및 측정된 갑상선관련 호르몬 종류가 통일되지 않았다는 점을 생각해볼 수 있겠다. 또한 횡단적 단면 연구로는 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 변수에 대한 통제가 불가능하며, 인과 관계를 규명하기 어렵다. 향후 이러한 제한점을 보완한 대규모 전향적 연구 설계를 통해 갑상선관련 호르몬과 인지기능과의 상관 관계를 알아보는 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 갑상선관련 호르몬이 인지기능에 미치는 병태 생리 기전에 관한 기초 의학 연구들이 더 많이 이루어진다면 갑상선관련 호르몬과 인지기능과의 연관성을 밝히는 데에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- (1) Statistics Korea. Korean Statistical Information Service: Population [Internet]. Daejeon (KR): Statistics Korea; c2017 [cited 2017 Jun 15]. Available from: http://kosis.kr/statisticsList/statisticsList_01List.jsp?vwcd=MT_ZTITLE&parentId=A.
- (2) Henderson AS. Epidemiology of dementia disorders. *Adv Neurol* 1990;51:15-25.
- (3) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
- (4) Tan ZS, Beiser A, Vasani RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP, Wolf PA, Seshadri S. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2008;168:1514-1520.
- (5) Chaker L, Wolters FJ, Bos D, Korevaar TI, Hofman A, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Franco OH, Deeghan A, Vernooij MW, Peeters RP, Ikram MA. Thyroid function and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology* 2016;87:1688-1695.
- (6) Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, Saunders AM, Hardy J. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:284-289.
- (7) Freemantle E, Vandal M, Tremblay-Mercier J, Tremblay S, Blachère JC, Bégin ME, Brenna JT, Windust A, Cunnane SC. Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75:213-220.
- (8) Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE, Brayne C. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:1013-1022.
- (9) Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart* 2000; 84:455-460.
- (10) Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A,

- Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-278.
- (11) Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838-842.
 - (12) Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000;21:153-160.
 - (13) Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322:1447-1451.
 - (14) Bégin ME, Langlois MF, Lorrain D, Cunnane SC. Thyroid function and cognition during aging. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2008;474868.
 - (15) Diez JJ, Molina I, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:480-485.
 - (16) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
 - (17) Lopez O, Huff FJ, Martinez AJ, Bedetti CD. Prevalence of thyroid abnormalities is not increased in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1989;10:247-251.
 - (18) Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biol Psychiatry* 1996;40:714-725.
 - (19) van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology* 2004;62:1967-1971.
 - (20) de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, Kramer MH, Vandenbroucke JP, Dekkers OM. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011;165:545-554.
 - (21) 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;34:939-944.
 - (22) Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-246.
 - (23) Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Lee KH. Development of the Korean version of the consortium to establish a registry for alzheimer's disease (CERAD) Assessment packet (CERAD-K): Clinical and Neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci* 2002;57:47-53.
 - (24) Park JH, Kwon YC. Standardization of Korean Version of Mini-Mental State Examination (MMSE-K) Part I: Development of the Test for the Elderly. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989;28:125-135.
 - (25) Morris JC. The clinical Dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
 - (26) Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration scale (GDS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:661-663.
 - (27) Bae JN, Cho MJ. Development of the Korean version of the Geriatric Depression scale and its form among elderly psychiatric patients. *J psychosom Res* 2004;57:297-305.
 - (28) Quinlan P, Nordlund A, Lind K, Gustafson D, Edeman A, Wallin A. Thyroid hormones are associated with poorer cognition in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:205-211.
 - (29) Hu Y, Wang ZC, Guo QH, Cheng W, Chen YW. Is thyroid status associated with cognitive impairment in elderly patients in China? *BMC Endocr Disord* 2016;16:11.
 - (30) Latasa MJ, Belandia B, Pascual A. Thyroid hormones regulate β -amyloid gene splicing and protein secretion in neuroblastoma cells. *Endocrinology* 1998;139:2692-2698.
 - (31) de Jong FJ, Masaki K, Chen H, Remaley AT, Breteler MM, Petrovitch H, White LR, Launer LJ. Thyroid function, the risk of dementia and neuropathologic changes: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2009;30:600-606.
 - (32) Mitchell TW, Mufson EJ, Schneider JA, Cochran EJ, Nisanov J, Han LY, Bienias JL, Lee VM, Trojanowski JQ, Bennett DA, Arnold SE. Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2002;51:182-189.
 - (33) Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591-2599.
 - (34) Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006;145:573-581.
 - (35) Annerbo S, Kivipelto M, Lökk J. A prospective study on the development of Alzheimer's disease with regard to thyroid-stimulating hormone and homocysteine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:275-280.
 - (36) Kim SH, Choi HJ, Lee HR. Thyroid status and dementia in old age. *J Korean Acad Fam Med* 2007;28:173-178.
 - (37) Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda GP, Morganti S, Usberti E, Chezzi C, Valcavi R, Bandinelli S, Guralnik JM, Cappola AR, Valenti G, Ferrucci L. Thyroid function abnor-

- malities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:89-93.
- (38) **Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM.** Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:733-737.
- (39) **Grigorova M, Sherwin BB.** Thyroid hormones and cognitive functioning in healthy, euthyroid women: a correlational study. *Horm Behav* 2012;61:617-622.
- (40) **Lee SN, Jin HY, Moon SW.** Thyroid Hormones, Cognitive Impairment, Depression and Subjective Memory Complaint in Community-Dwelling Elders with Questionable Dementia in Korea. *Korean J Biol Psychiatry* 2014;21:175-181.
- (41) **Wahlin A, Bunce D, Wahlin TB.** Longitudinal evidence of the impact of normal thyroid stimulating hormone variations on cognitive functioning in very old age. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:625-637.
- (42) **Zec RF.** Neuropsychological functioning in Alzheimer's disease. In: Parks RW, Zec RF, Wilson RS, editors. *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*. New York: Oxford University Press;1993. p.3-80.
- (43) **Kinoshita K, Kawashima K, Kawashima Y, Fukuchi I, Yamamura M, Matsuoka Y.** Effect of TA-0910, a novel thyrotropin-releasing hormone analog, on in vivo acetylcholine release and turnover in rat brain. *Jpn J Pharmacol* 1996;71:139-145.
- (44) **Videla LA, Sir T, Wolff C.** Increased lipid peroxidation in hyperthyroid patients: suppression by propylthiouracil treatment. *Free Radic Res Commun* 1988;5:1-10.
- (45) **Chan RS, Huey ED, Maecker HL, Cortopassi KM, Howard SA, Iyer AM, McIntosh LJ, Ajilore OA, Brooke SM, Sapolsky RM.** Endocrine modulators of necrotic neuron death. *Brain Pathol* 1996;6:481-491.

국문초록

연구목적

갑상선관련 호르몬과 인지기능의 상관 유무는 논란이 되고 있다. 알츠하이머병과 경도인지장애 환자에서 갑상선관련 호르몬 농도에 차이가 있는지 비교해 보고, 나아가 갑상선관련 호르몬 농도가 인지기능의 어떠한 영역과 관련이 있는지에 대해 연구해보고자 하였다.

방 법

2011년 1월부터 2018년 12월까지 기억력 저하를 주소로 일산백병원 정신건강의학과 치매클리닉을 방문하여 알츠하이머병(NINCDS-ADRDA 진단기준)과 경도인지장애(Petersen 진단기준) 으로 진단된 105명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구이다. 갑상선관련 호르몬[삼요오드티로닌(Triiodothyronine, T3), 티록신(Thyroxine, T4), 갑상선 자극 호르몬(Thyroid stimulating hormone, TSH)]의 측정은 화학발광면역측정법을 사용하여 검사하였다. 알츠하이머병군과 경도인지장애군 간의 갑상선관련 호르몬의 평균치 분석을 위하여 독립표본 t-검정을 시행하였다. 갑상선관련 호르몬이 전반적 퇴화 척도(Global deterioration scale, GDS), 치매임상평가척도(Clinical dementia rating, CDR) 및 한국형 임상치매평가척도(The Korean version of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, CERAD-K)의 각 항목 별 점수들과 유의한 상관이 있는지 알아보기 위하여 한국판 노인우울척도(Geriatric depression scale-Korean version, GDS-K)를 통제변수로 하여 편상관분석을 시행하였다.

결 과

총 105명의 환자 중 알츠하이머병군은 74명, 경도인지장애군은 31명이었다. 알츠하이머병군과 경도인지장애군 간 혈청 T3, T4, TSH 농도의 평균은 모두 유의한 차이가 없었으나, CERAD-K 항목 중 구성행동 검사(Construction praxis test, CPT)가 혈청 TSH 농도와 유의한 양의 상관 관계를 보였다(p -value=0.004).

결 론

본 연구에서 실행기능과 연관된 CPT가 혈청 TSH 농도와 유의한 양의 상관 관계를 보인 것은 갑상선관련 호르몬과 치매의 병태생리와 연관성에 대한 이해에 도움을 줄 수 있다고 생각한다. 향후 갑상선관련 호르몬이 인지기능에 미치는 병태생리 기전에 관한 전향적 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 갑상선 호르몬 · 알츠하이머병 · 경도인지장애.