

치매환자 여부와 혈중 납, 카드뮴, 수은 및 망간 농도와의 상관성

신미혜 · 이승길* · 김경희** · 최재욱***†

고려대학교 안산병원 정신건강의학과, *장안대학교 환경보건과, **고려대학교 환경의학연구소,
***고려대학교 의과대학 예방의학교실

Correlation between Dementia and Lead, Cadmium, Mercury, and Manganese Concentrations in the Blood

Mi Hey Shin, Seung Kil Lee*, Kyong Hee Kim**, and Jae Wook Choi***†

Department of Psychiatry, Korea University Ansan Hospital

**Department of Environment and Public Health, Jangan University*

***Institute for Environmental and Occupational Health, Korea University*

****Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Korea University*

ABSTRACT

Objectives: The causes of dementia have been reported in various ways, but there has been little research on the interrelationship between heavy metals and dementia, and the results also show little consistency. Therefore, it is imperative to compare the levels of heavy metal exposure between the dementia-suffering group and a control group to confirm the correlation between the level of heavy metal exposure and the likelihood of dementia.

Methods: In order to assess the dementia level of the elderly, the Global Deterioration Scale (GDS) and Mini Mental State Examination (MMSE) were applied. To analyze the concentration of heavy metals in the blood, blood was collected from the veins of study subjects and measured using Inductively Coupled Plasma-mass spectrometry (ICP-MS).

Results: There was a statistically significant correlation between lead and manganese concentrations in the blood and the MMSE and GDS. It was found that there was a statistically significant correlation between cadmium concentration in the blood and the GDS, but the MMSE was less relevant. It was found that the blood mercury concentration and the MMSE and GDS were less relevant. The lead concentration in the blood was 0.95 ± 0.74 $\mu\text{g}/\text{dL}$ in the dementia patient group and 0.33 ± 0.22 $\mu\text{g}/\text{dL}$ in the normal group, while cadmium was 0.69 ± 0.37 $\mu\text{g}/\text{L}$ in the dementia group and 0.18 ± 0.10 $\mu\text{g}/\text{L}$ in the normal group. Mercury was 0.81 ± 0.31 $\mu\text{g}/\text{L}$ in the dementia group and 1.16 ± 0.80 $\mu\text{g}/\text{L}$ in the normal group. Manganese was 6.83 ± 2.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ in the dementia group and 4.78 ± 1.59 $\mu\text{g}/\text{L}$ in the normal group. All of these show statistically significant differences.

Conclusions: As the concentration of lead, cadmium and manganese in the blood increases, the MMSE scores and GDS scores were found to worsen, and it was confirmed that there is a correlation between heavy metal exposure and cognitive degradation.

Key words: Lead, Cadmium, Dementia, GDS, MMSE

†Corresponding author: Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Korea University, 73 Incheon-ro Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea, Tel: +82-2-926-4777, E-mail: shine@korea.ac.kr

Received: 1 April 2020, Revised: 28 April 2020, Accepted: 29 April 2020

I. 서 론

2018년 보건복지부 통계에 따르면 65세 이상의 약 8.4%인 40만 명 정도를 치매환자로 추정하고 있으며, 도시와 농촌지역의 표본을 대상으로 한 통계조사에서는 장래추계 결과 2020년에는 73만 명, 2050년에는 195만 명으로 치매환자 수가 증가할 것으로 전망하고 있고, 치매의 유병률은 나이에 따라 급격히 증가하는 양상을 보이고 있다. 전체 65세 이상 인구는 치매 유병률이 7~10%이지만, 75세 이상 연령층에서는 18~20%, 85세 이상 연령층은 35~40%로 증가하는 추세를 나타낸다(MoHW, 2017).¹⁾ 치매는 원인과 임상적 경과가 매우 다양하므로 분류에 있어 신경 병리학적 조건에 의한 분류, 원인에 따른 분류, 병변의 진행에 따른 분류 등으로 다양하게 구분된다(Kim, 2001).²⁾ 치매의 빈도에 따라서 크게 퇴행성 치매(대부분이 알츠하이머 치매이며, 약 50% 정도를 차지), 혈관성 치매(약 20%), 퇴행성 치매와 혈관성 치매의 혼합형(약 10~20%), 기타 치매(약 10~20%) 4가지로 분류할 수 있다(Kim, 2001).²⁾

최근까지 치매 원인에 대해 확실하게 밝혀진 인자는 없으나, 나이, 성별, 그리고 몇 가지의 위험인자가 역학 연구를 통해 밝혀져 왔으며, 이 중 많은 연구에서 가장 강력하고 일관된 위험인자로 보고된 것은 apolipoprotein E genotype epsilon 4 (APOE4)이다(Lee, 2008).³⁾ 다른 위험인자들로는 두부 손상, 엽산 및 비타민B₁₂의 낮은 혈중 농도, 혈장의 증가된 호모시스테인(homocysteine) 농도, 알츠하이머 치매 혹은 치매의 가족력, 낮은 수준의 교육 정도, 낮은 수입 및 직업 상태 등이 포함된다(Cummings et al, 2002).⁴⁾ 이외에도 증거가 일정하지는 않지만 다양한 중금속(납, 카드뮴, 망간 및 수은 등) 및 농약, 유기용제, 전자기장 등이 알츠하이머 치매와 관련하여 논쟁의 대상이 되고 있다(Lee, 2008).³⁾

납, 카드뮴 및 망간 같은 중금속에 의해 암, 신경계 장애 및 정신이상 등을 비롯한 질병의 발생이 증가하고 있다고 생각되어진다. 이 중 납은 식수 섭취, 페인트의 사용 및 흡연 등의 노출로 납 마비증 같은 질환을 일으킬 수 있다. 특히 이를 취급하는 근로자는 고농도로 노출되어 납중독을 일으킬 수도 있다(Kim, 1991).⁵⁾ 인체에 노출된 납은 매우 천천히 체내 외로 배설되는데 10년 이상의 반감기가 있는

것으로 알려져 있으며, 체내 외 배출 과정이 진행되기 때문에 인체 내 축적이 될 수 있다. 이에 체내에 축적된 납은 인체 내 금속효소의 활성을 저하시키고, 생체 내 필수적인 금속과 비타민의 대사에 관여하여 뼈, 신장 및 간에 급·만성적 중독 증상을 일으킨다(Moon, 2003).⁶⁾ 이에 인간은 납, 카드뮴 및 망간 등 환경오염물질에 매우 다양한 경로로 노출될 수 있는데 대사산물을 활용하면 전반적인 노출수준을 평가하는 것이 유용하다. 이를 위해 혈액 및 소변 등의 체내 대사산물을 활용할 수 있다(Lee, 2012).⁷⁾

중금속 중 납과 치매의 상관성 연구결과는 노인의 인지기능과 혈중 납과의 상관관계가 있다는 연구와 없다는 연구들이 공존하고 있으며, 이 중 혈중 납의 농도가 높아질수록 간이정신상태검사(MMSE; Mini-Mental State Examination 이하 MMSE)의 수행능력이 낮아진다는 유의한 상관관계 연구가 있었으며(Weuve et al., 2006),⁸⁾ 혈중 납의 농도와 수행기능, 언어성 기억, 비언어성 지능 영역의 인지기능과 음의 상관관계가 있다는 연구 결과도 있었다(Schwartz et al., 2005).⁹⁾ 그러나 다른 문헌에서는 알츠하이머형 치매 환자와 비교대조군 사이에 혈청 중 납 농도의 유의한 차이가 없었고(Bocca et al., 2005),¹⁰⁾ 또 다른 문헌에서 알츠하이머형 치매 환자군과 대조군 사이의 뇌척수액 납 농도에 유의한 차이가 없었다(Gerhardsson et al., 2009).¹¹⁾ 또한 다른 연구에서 정도와 중등도 이상의 치매 환자군에서 혈중 납 농도의 유의한 차이는 없다 라는 연구결과도 있었다(Bomboi et al., 2005).¹²⁾ 하지만 납과 상관관계와의 연구결과에 일관성이 없어 좀 더 연구가 꾸준히 진행되어야 할 것으로 생각되어진다. 중금속 중 카드뮴 농도와 인지기능의 연관관계를 본 연구들도 연구결과가 일관되지 않았다.

노인의 경우 카드뮴과 인지기능 저하와의 관련을 조사한 연구 결과는 다음과 같은데 식수 속 카드뮴 농도가 인지기능과 음의 상관관계를 갖는 것으로 조사되었으며(Rondeau et al., 2000),¹³⁾ 알츠하이머형 치매 환자군과 대조군 사이의 뇌척수액 카드뮴 농도에 유의한 차이가 있는 연구 결과도 있었다(Gerhardsson et al., 2009).¹¹⁾ 카드뮴은 타 중금속보다 배설 반감기가 길어 생체에 한번 흡입되면 체내에 장기간 축적된다고 알려져 있다. 체내에 축적된 카드뮴은 각종 금속 효소의 활성을 저하하고, 생체

필수 금속과 비타민의 대사에 관여하여 뼈, 폐, 간과 신장에 급·만성 중독증상을 일으킨다.

수은 연구에서는 치매환자군에서 유의미하게 수은 농도가 높은 연구가 있었으나, 수은 농도의 증가에 따른 인지기능의 저하는 보이지 않는다는 연구도 있었다. 노인의 경우 수은과 인지기능저하와의 관련을 조사한 연구의 결과는 다음과 같았는데 알츠하이머형 치매환자가 비교대조군보다 혈청 수은 농도가 유의미하게 높았으며(Bocca et al., 2005),¹⁰⁾ 다른 연구인 모든 신경인지 검사와 혈중 수은 농도가 유의한 상관관계가 있지는 않았지만, 레이복합도형검사에서는 음의 상관관계를 나타낸다고 한 결과도 있었다(Weil et al., 2005).¹⁴⁾

이에 본 연구는 앞서 살펴본 바와 같이 치매 발생 원인은 다양하게 보고되고 있으나, 중금속과 치매와의 상호 관련성에 대해서는 의외로 연구가 적으며, 그 결과 또한 일관성이 거의 없게 나타나고 있다. 그 중에서도 비교적 연구가 활발하고, 선행연구결과가 존재하며, 대표적 중금속이라 할 수 있는 납, 카드뮴, 수은 및 망간을 연구대상 물질로 선정하게 되었으며, 치매 발생 집단들과 대조군 집단사이에서의 중금속 노출 수준을 비교함으로써 중금속 체내노출 수준과 치매 발생가능성에 상호 관련성을 확인하여야 할 필요가 절실히 요구되고 있다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 중금속 노출에 의한 노인성 치매의 상관성을 알아보기로 2018년 11월부터 2019년 05월까지 경기도 K병원에 치매진단을 받은 40명 및 대조군 40명을 대상으로 연구를 수행하였다. 환자대상자들은 치매를 제외한 알콜성 치매, 대사질환으로 인한 치매 및 외상성 치매 등 중금속 체내 흡수에 따른 치매 유발성 치매와 관련이 없는 치매 진단 환자는 본 연구 대상에서 제외하였으며, 추가적으로 신경적 및 정신적 질병에 대한 병력이 없는지도 확인하였다. 또한, MMSE 및 경도인지장애(GDS; Global Deterioration Scale 이하 GDS) 과제를 수행하고, 지시를 따르는 데 필요한 청각과 시각능력을 가지고 있는 것을 조건으로 연구대상자를 선정하였다. 연령에 대한 조건은 65세 이상으로 하였으며, GDS 및

MMSE를 수행할 수 있는 정도에 따라 연령 상한을 따로 정하지는 않았다. 성별은 대조군과 일대일 조건을 맞추기 위해 남녀 인원을 거의 비슷하게 선정하였으며, 그 외 직업력 등에 대해서는 고려하지 않았다. 대조군은 신경적 및 정신적 질병에 대한 병력이 없는 사람으로 MMSE 및 GDS 과제 수행 결과 인지기능 저하군이 아닌 대상으로 하였으며, 연령은 치매환자군과 동일하게 65세 이상으로 하였다. 성별은 환자군 40명에 대한 인구사회학적 조사가 완료된 후 환자군과 대조군 간의 일대일 매칭이 될 수 있도록 비슷하게 선정하였고, 환자군과 동일하게 직업력 등에 대해서는 따로 고려하지 않았다. 치매노인의 치매정도를 평가하기 위해 전반적 퇴행척도(GDS) 및 MMSE를 이용하여 평가하였다. 이 연구는 K병원 기관연구윤리심의를 거쳤으며, 연구 시작시에 모든 피시험자에게 연구에 대하여 설명하였고, 서면으로 작성된 동의서를 받았다(기관 IRB 승인번호: 2018A S0269).

2. 연구방법

혈중 중금속 농도를 분석하기 위해 연구대상자의 정맥에서 혈액을 채취하여 납, 카드뮴 및 망간 농도는 유도결합플라즈마-질량분석기(Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry, ICP-MS) Agilent 7900, Japan 장비로 정량적 평가를 수행하였으며, 수은은 흑연로-원자흡광광도계(Graphite furnace- atomic absorption spectrometer)를 이용하여 측정하였다. 분석절차는 1 L 용량 플라스크에 증류수를 반쯤 채운 후 Triton X-100 500 µL와 내부 표준물질 30 µL를 주입한 후 증류수로 표선을 채운 후 5분간 sonication 하여 사용하였다. 검체 전처리에는 15 mL conical 튜브에 calibrator, 표준물질(QC), 1% HNO₃ 및 샘플을 분주하였다. 이후 검체에 modifier 3 mL씩 가하여 vortex mixer하여 ICP-MS에 장착하였다. 혈중 중금속 분석은 연 2회 독일 정도관리 프로그램에 참여함으로써 분석의 신뢰성을 확보하였다. 또한, 개별 중금속의 검출한계(Limit of detection; LOD)와 정량한계(Limit of quantitation; LOQ)는 다음과 같이 확인되었다. 납의 LOD는 0.09 µg/dL, LOQ는 0.29 µg/dL이며, 카드뮴은 LOD 0.05 µg/L, LOQ는 0.16 µg/L이다. 수은은 LOD 0.08 µg/L, LOQ 0.25 µg/L이며, 망간은 LOD 0.15 µg/L, LOQ 0.49 µg/L이다.

3. 통계분석

GDS, MMSE 값과 중금속별 농도값의 통계학적 분석은 SPSS 프로그램을 사용하여 Pearson 상관분석을 통해 인지기능과 중금속 농도 간의 유의성을 알아보았다. 우선 정규성을 검정하기 위한 수단으로 왜도와 첨도를 분석하여 정규분포를 따르는 것을 확인하였으며, 치매 진단에 영향을 미치는 중금속 요인을 확인하기 위해서 치매환자군 40명, 대조군 40명에 대해서 납, 카드뮴, 망간을 독립변수로 투입한 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 변수의 선택은 독립변수에 따른 종속요인의 변화를 알아보기 위한 연구 설계로 설정하였으며, 독립변수는 치매노인의 중금속 농도수준이며, 종속변수는 치매의 정도이다. 본 자료의 분석은 SPSS 22.0 프로그램을 이용하여, 일반적 특성의 빈도분석과 주요 연구변수들의 기술통계치를 산출하였다. 연구 대상자의 일반적, 의학적 특성은 일표본 분산분석(One-Way ANOVA), 연구 변수 간 상관관계는 Pearson의 적률상관관계와 이분형 로지스틱 회귀분석을 수행하였고, 연구 모형은 경로분석을 통해 검증하였다. 모든 통계적 유의수준은 .05 이하로 하였다.

III. 연구결과

1. 연구대상자의 일반적 특성

1.1. 대상자의 인구 사회학적 특성

80명의 연구대상자 중 치매환자군은 40명, 정상군은 40명이었다. 치매환자군에서 여자 33명(82.5%), 남자 7명(17.5%)이었고, 정상군에서 여자 32명(80.0%), 남자 8명(20.0%)이었다. 치매환자군 및 정상군 간의 성별 차이는 유의하지 않았다. 평균연령은 치매환자군에서 76.88±7.0세, 정상군이 75.65±4.0세이었다. MMSE 점수는 치매환자군에서 16.50±6.93점 이었으며, GDS 점수는 치매환자군에서 3.87±1.07점으로 조사되었다. 정상군에서는 MMSE 점수가 27.0점 이상, GDS 점수는 1.0점 이하로 치매환자군과 정상군간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(p<0.001). 혈중 납 농도는 치매환자군에서 0.95±0.74 µg/dL, 정상군에서 0.33±0.22 µg/dL이었고, 납의 일반인 참고범위 검출농도는 ≤1.7 µg/dL이다. 혈중 카드뮴 농도는 치매환자군에서 0.69±0.37 µg/L, 정상군에서 0.18±0.10 µg/L이었고, 카드뮴의 일반인 참고범위 검출농도는 ≤0.9 µg/L이다. 혈중 수은

Table 1. General characteristics and clinical findings of study subjects

Variables		Cases (%)	Controls (%)	P-value
Sex	Male	7(17.5)	8(20.0)	0.778*
	Female	33(82.5)	32(80.0)	
Age (years, mean±standard deviation)		76.88±7.0	75.65±4.0	
Smoking	Current Smoker	5(12.5)	11(27.5)	<0.001*
	Ex-smoker	1(2.5)	7(17.5)	
	Non-smoker	34(85.0)	22(55.0)	
Drinking	Yes	10(25.0)	22(55.0)	<0.001*
	No	30(75.0)	18(45.0)	
Educational level	0~6 years	36(90.0)	32(80.0)	<0.001*
	7~9 years	0(0.0)	2(5.0)	
	≥10 years	4(10.0)	6(15.0)	
Blood Lead [mean±standard deviation (µg/dL)]		0.95±0.74	0.33±0.22	<0.001**
Blood Cadmium [mean±standard deviation (µg/L)]		0.69±0.37	0.18±0.10	<0.001**
Blood Manganese [mean±standard deviation (µg/L)]		6.83±2.01	4.78±1.59	<0.001**
Blood Mercury [mean±standard deviation (µg/L)]		0.81±0.31	1.16±0.80	<0.001**
GDS (mean±standard deviation)		3.87±1.07	1.00±0.00	<0.001**
MMSE-K (mean±standard deviation)		16.50±6.93	27.00±0.00	<0.001**

*Statistical analysis by chi-square test

**Statistical analysis by Pearson correlation analysis

농도는 치매환자군에서 $0.81 \pm 0.31 \mu\text{g/L}$, 정상군에서 $1.16 \pm 0.80 \mu\text{g/L}$ 이었으며, 수은의 일반인 참고범위 검출농도는 $\leq 3.0 \mu\text{g/L}$ 이다. 혈중 망간 농도는 치매환자군에서 $6.83 \pm 2.01 \mu\text{g/L}$, 정상군에서 $4.78 \pm 1.59 \mu\text{g/L}$ 이었으며, 망간의 일반인 참고범위 검출농도는 $\leq 4.7 \sim 18.3 \mu\text{g/L}$ 이다. 중금속 별 치매환자군과 정상군에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p < 0.001$, Table 1).

1.2. 치매 환자군과 혈액 중 납 농도와의 관련성

혈액 중 납이 인지기능과 연관되어 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위해 혈액 중 납 농도를 이용하여 GDS와 MMSE간의 상관분석을 실시한 결과는 다음과 같다. 통계적으로 유의하게 혈액 중 납 농도가 증가할수록 GDS 점수가 상승하는 것으로 나타났으며($p=0.001$), MMSE 점수는 낮아지는 것으로 관찰되었다($p=0.004$). 이는 납 농도와 GDS 및 MMSE 값의 상관관계가 있는 것으로 분석되었다(Table 2).

1.3. 치매 환자군과 혈액 중 카드뮴 농도와의 관련성

혈액 중 카드뮴이 인지기능과 연관되어 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위해 혈액 중 카드뮴 농도를 이용하여 GDS와 MMSE간의 상관분석을 실시한

결과는 다음과 같다. 혈액 중 카드뮴 농도가 증가할수록 GDS점수가 상승하는 것으로 나타났으며($p=0.021$), MMSE 점수는 낮아지는 것으로 관찰되었다($p=0.093$). 이는 카드뮴 농도와 GDS 값에는 통계적으로 유의한 상관관계가 있는 것으로 분석되었지만, MMSE 값에는 통계적으로 상관관계가 없는 것으로 분석되었다(Table 2).

1.4. 치매 환자군과 혈액 중 수은 농도와의 관련성

혈액 중 수은이 인지기능과 연관되어 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위해 혈액 중 수은 농도를 이용하여 GDS와 MMSE간의 상관분석을 실시한 결과는 다음과 같다. 혈액 중 수은 농도가 증가할수록 GDS 점수가 하락하는 것으로 나타났으며($p=0.449$), MMSE 점수 역시 하락하는 것으로 관찰되었지만($p=0.106$), 이는 수은 농도와 GDS 및 MMSE 값에는 통계적으로 유의한 상관관계가 없는 것으로 분석되었다(Table 2).

1.5. 치매 환자군과 혈액 중 망간 농도와의 관련성

혈액 중 망간이 인지기능과 연관되어 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위해 혈액 중 망간 농도를 이용하여 GDS와 MMSE간의 상관분석을 실시한 결과는 다음과 같다. 통계적으로 유의하게 혈액 중 망간 농도가 증가할수록 GDS 점수가 상승하는 것으로 나타났으며($p=0.002$), MMSE 점수는 낮아지는 것으로 관찰되었다($p=0.006$). 이는 망간 농도와 GDS 및 MMSE 값의 상관관계가 있는 것으로 분석되었다(Table 2).

1.6. 치매 요인 분석 결과

치매 진단에 영향을 미치는 중금속 요인을 확인하기 위해 치매환자군 40명, 대조군 40명에 대해 납, 카드뮴 및 망간을 독립변수로 투입한 이분형 로지스

Table 2. The relationship between blood Lead, Cadmium, Mercury & Manganese concentration and GDS (n=40)

	Pearson correlation coefficient	
	GDS	MMSE
Lead	0.681*	-0.446*
Cadmium	0.363*	-0.269
Mercury	-0.123	-0.260
Manganese	0.475*	-0.426*

* $p < 0.050$

Table 3. The dementia factor analysis results

	Odds ratio	Significance level	Odds ratio 95% C.I.		Multicollinearity	
			Lower limit	Upper limit	Tolerance limit	VIF
Lead	0.327	0.516	0.011	9.536	0.307	3.256
Cadmium	10.39×10^5	<0.001	84.95×10	12.71×10^8	0.316	3.134
Manganese	0.917	0.727	0.566	1.487	0.516	1.939

$\chi^2 (3) = 61.844$, $p < 0.001$ -2LL=49.059, Nagelkerke $R^2 = 0.718$

Table 4. Identification of the effects of lead, cadmium & manganese on the diagnosis of dementia

Variables	Categories	Odds ratio	Odds ratio 95% C.I.		p-value
			Lower limit	Upper limit	
Sex	Male	0.006	0.000	73.81×10	0.391
	Female	1.000			
Age	Continuous	1.051	0.829	1.332	0.682
Educational level	≥10 years	0.120	0.000	49.92×10 ³	0.748
	≤9 years	1.000			
Marriage	No	0.161	0.010	2.511	0.193
	Yes	1.000			
Drinking	Yes	0.408	0.052	3.205	0.394
	No	1.000			
Smoking	Yes	1.624×10 ⁴	0.000	61.066	0.176
	Ex-smoker	1.716×10 ⁴	0.000	10.23×10 ⁴	
	Non-smoker	1.000			
	Lead	0.379	0.007	19.688	0.630
	Cadmium	13.63×10 ⁶	64.45×10	28.85×10 ¹⁰	0.001
	Manganese	0.750	0.377	1.491	0.412
$\chi^2(10)=77.601, p<0.001$ -2LL=33.302, Nagelkerke $R^2=0.828$					

틱 회귀분석을 시행하였다. 중금속 요인 중 수은은 피어슨 상관분석에서 GDS, MMSE간의 연관성에서 기대하지 않은 방향성을 보여주었기 때문에 치매 진단 결정요인분석에서 제외하였다. 공선성을 확인하기 위해 공차한계와 VIF를 산출한 결과 기준값 공차한계는 0.1과 VIF는 10에 근접할수록 공선성 위험을 말하는데 납, 카드뮴 및 망간은 큰 위험은 없는 것으로 나타났다. 결과는 다음과 같다(Table 3).

치매 결정요인으로서 납, 망간의 효과는 유의하지 않은 반면에 카드뮴은 유의한 강한 효과를 보여주었다(OR=10.39×10⁵, p<0.001). 따라서 카드뮴이 증가할수록 치매에 걸릴 확률은 상당히 커진다고 할 수 있다. 또한 치매에 영향을 줄 수 있는 인구학적 특성인 성별, 연령, 교육수준, 결혼여부와 인지여부에 영향을 미칠 수 있다고 보여지는 음주여부, 흡연여부를 조정하여 중금속 요인인 납, 카드뮴 및 망간이 치매 진단에 어떠한 영향을 미치는지 확인하였다. 다중 로지스틱 분석은 인구학적 특성을 통제된 상태에서 납, 카드뮴 및 망간이 치매발병여부에 미치는 효과를 확인하기 위해서 변수 선정방식이 아닌 모든 변수를 투입하여 유의성 여부를 판단하였다. 결과는 다음과 같다(Table 4). 성별, 결혼, 교육, 음주여부,

흡연여부로 보정한 결과 보정전과 마찬가지로 치매 결정요인으로서 납, 망간의 효과는 유의하지 않은 반면에 카드뮴은 유의한 강한 효과를 보여주었다(OR=13.63×10⁶, p<0.001). 따라서 노인의 성별, 결혼, 교육, 음주, 흡연과 상관없이 카드뮴이 증가할수록 치매에 걸릴 확률이 상당히 커진다고 볼 수 있다.

IV. 고 찰

본 연구는 노인성 치매 환자의 체내 중금속 농도와 인지기능 저하의 양상을 파악하고 치매 증상이 있는 노인들에게서 체내 중금속 노출수준이 직접적으로 인지기능 감퇴에 영향이 있는지 알아보려고 하였다.

환경오염물질 중 중금속의 체내 축적에 따른 인지기능 장애 문제는 최근 자주 거론되고 있으며, 특히 노인 인구에서 인지기능 장애가 더 문제가 많은 것으로 알려져 있다(Kang et al., 2011).¹⁵⁾ 알츠하이머병 환자의 20% 정도가 체내 중금속 노출에 따른 인지기능 장애가 나타난다고 보고된 바도 있으며, 이는 치매가 체내 중금속 노출 수준과 관련이 있다고 추측할 수 있다(Kang et al., 2011).¹⁵⁾

2006년 Weuve 등⁸⁾이 납의 농도가 높아질수록 MMSE의 수행능력이 낮아진다는 유의한 연구결과가 있었으며, 2005년 Bocca 등¹⁰⁾이 알츠하이머형 치매 환자가 비교대조군보다 혈청 카드뮴 및 수은 농도가 유의미하게 높다는 연구결과를 발표하였다. 이는 중증 인지기능 장애 환자에서 기억력이나 다른 인지 증상들이 나타나기 전에 체내 혈중 중금속 농도가 증가할 수 있다는 것이며, 체내 높은 중금속 농도는 중증 인지기능 장애의 발병을 예측할 수 있다는 것을 추정할 수 있다.

따라서 체내 중금속 노출량이 치매의 조기 발견에 도움을 주고, 일상생활에서 중금속 체내 흡수 관리가 치매에 대한 예방에도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각할 수 있다. 하지만, 노령인구의 체내 중금속 농도와 치매와의 상관성 연구결과 중금속과 노인의 인지기능과는 상관관계가 없다는 결과들도 공존하고 있다.

본 연구결과 혈중 납 농도는 치매환자군이 정상군보다 높게 나타났으며, 혈중 카드뮴 농도 역시 치매환자군이 정상군보다 높은 것으로 분석되었다. 또한, 혈중 망간 농도 역시 치매환자군이 정상군보다 높게 나타났으나, 혈중 수은 농도는 치매환자군보다 대조군에서 보다 높게 분석되었다. 즉 혈중 납, 카드뮴 및 망간 농도가 상승함에 따라 MMSE 점수와 GDS 점수가 악화되는 것으로 분석되어 중금속 노출과 인지기능저하와의 상관성이 있는 것으로 확인되었다.

이는 2008년 Gao⁶⁾ 등이 중국 시골 지역의 노령인구를 대상으로 한 연구에서 혈중 카드뮴 농도가 높은 군에서 인지기능이 낮게 평가되었고, Yi-bin 등¹⁸⁾의 2009년 연구에서 평소의 식사 중에 카드뮴, 납, 구리 및 칼슘 섭취가 많은 인구군에서 인지기능이 낮게 나왔다고 보고한 연구와 일치하였다. 하지만 2005년 Bocca 등¹⁰⁾의 연구에서 알츠하이머형 치매 환자와 대조군 사이에 혈액 중 납 농도의 통계적으로 유의한 차이가 없었다고 한 결과와는 상이한 결과를 보였으며, 2009년 Gerhardsson¹¹⁾ 연구에서도 알츠하이머형 치매 환자군과 대조군 사이의 뇌척수액 납 농도에 통계적으로 유의한 차이가 없었다고 한 연구결과와도 다른 결과를 보이고 있었다.

그 외 2005년 Bomboi 등¹²⁾의 연구에서도 경도와 중등도 이상의 치매 환자군에서 혈중 납 농도의 유

의한 차이는 없었다고 하였다. 본 연구에서 측정된 혈중 납 농도는 치매 환자군에서 $0.95 \pm 0.74 \mu\text{g/dL}$, 정상군에서 $0.33 \pm 0.22 \mu\text{g/dL}$ 이었으며, 혈중 카드뮴 농도는 치매 환자군에서 $0.69 \pm 0.37 \mu\text{g/L}$, 정상군에서 $0.18 \pm 0.10 \mu\text{g/L}$ 이었다.

이는 2009년 국민건강영양조사에서 조사된 60세 이상의 혈중 카드뮴 남자 평균 $1.06 \mu\text{g/L}$, 여자 평균 $1.33 \mu\text{g/L}$, 전체 평균 $1.21 \mu\text{g/L}$ 보다 다소 낮은 결과를 보여주었으며, 2018년 제3기 국민환경보건 기초조사와 비교해 보면 혈중 납 평균농도 $1.60 \mu\text{g/dL}$ (남자 $1.87 \mu\text{g/dL}$, 여자 $1.37 \mu\text{g/dL}$), 혈중 수은 평균농도 $2.75 \mu\text{g/L}$ (남자 $3.29 \mu\text{g/L}$, 여자 $2.30 \mu\text{g/L}$) 보다 낮은 결과를 보여주었다.

혈중 납, 카드뮴 및 망간 농도와 치매 증증도에 상관성이 확인되었으며, 실험군에서 납 농도가 다소 증가함에 따라 MMSE 점수는 내려가고, GDS 점수는 상승하는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과는 여성과 초등학교 이하의 교육수준을 보이는 집단에서 더욱 두드러지게 MMSE 점수는 내려가고, GDS 점수는 상승하는 것으로 나타나는데 이는 사회경제적으로 취약한 집단에서 중금속 농도 수준에 따라 인지 기능 저하에 더욱 민감하게 반응한다고 해석할 수 있다.

또한 담배를 피지 않는 군과 술을 마시지 않는 군에서도 혈중 납 농도 증가에 따른 MMSE 및 GDS 등급의 악화 정도가 나타났는데 이는 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 다른 교란 변수의 영향을 적게 받는 군에서 보다 유의한 상관성을 나타내는 것으로 판단된다. 이러한 결과는 Kang¹⁵⁾의 연구에서 혈중 카드뮴 농도가 $1.0 \mu\text{g/L}$ 증가함에 따라 MMSE 점수가 약 0.74점 하락하였고, K-FAQ 점수가 0.75점 상승하는 결과와 유사하였으며, 이러한 결과도 사회경제적으로 취약한 인구집단에서 카드뮴에 의한 인지 기능 저하에 더욱 민감하게 영향을 받는다고 해석한 연구결과와도 유사하였다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 중금속 노출지표로서 장기간의 체내 축적 정도를 더 잘 반영하는 요중 중금속 분석을 같이 측정하지 못하고, 혈중 중금속 농도만을 지표로 사용한 것을 들 수 있다. 중금속 중 카드뮴은 반감기가 15년 이상으로 매우 긴 것으로 알려져 있는데 특히, 요중 카드뮴은 한 번의 노출 후에도 매우 느린 속도로 농도가 감소하는 것에 비하여 혈액에서의 농도는 비교적 빠른 시간에

농도가 줄어들게 된다(ACGIH, 2007).¹⁷⁾ 그러므로 혈중 및 요중 중금속 농도를 함께 사용하여 노출적 특성이 만성적인지, 급성적인지를 해석하여 평가하여야 한다.

둘째, 연구대상에 대학병원 정신건강의학과 내원 치매환자를 실험군으로 포함하고, 일부 지역 동일 생활권을 가지고 있는 비슷한 연령군을 대조군으로 선택하여 이를 일반적 노인인구로 확대해서 적용하는데 어려움이 있을 수 있는 점도 이 연구의 제한점으로 볼 수 있다. 하지만 정신건강의학과 외래 방문 시 이미 치매로 진단 받은 사람은 모두 배제하고, 알콜성 치매, 약물성 치매 등을 모두 제외하여 연구를 진행하였고, 대조군 선택 시 연령, 성별 및 일반적 생활습관을 실험군과 비슷하게 조절하는 등 다소나마 선택편견의 가능성을 줄이려고 노력하였다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 중앙치매센터의 '2018 대한민국 치매현황 보고서'의 2017년 치매유병율 10.0%를 감안했을 때 노령인구에서의 인지기능 저하의 원인을 찾는 것은 보건연구 및 사회학적으로 절대적으로 필요로 하는 것임을 들 수 있고, 이 연구에서는 중금속의 환경적 노출에 대해 혈중 중금속이란 생물학적 모니터링 방법을 이용하였으므로 기존 음용수의 중금속 농도 측정, 식사 습관에 따른 설문조사 등의 방법으로 수행된 중금속 노출 보다 신뢰할 수 있는 데이터를 얻었다는 점에서 연구의 가치가 평가될 수 있을 것이다.

V. 결 론

본 연구는 치매 발생 집단과 대조군 집단 사이의 납, 카드뮴, 수은 및 망간 노출 수준을 비교함으로써 중금속 체내 노출 수준과 치매 발생가능성에 상호 관련성을 확인하고자 실시하였다. MMSE 및 GDS는 치매환자군에서 16.50±6.93점, 3.87±1.07점으로 조사되었으며, 정상군에서는 MMSE점수 27.0점, GDS 점수는 1.0점이었다. 납, 망간과 GDS 및 MMSE의 상관성을 분석한 경우에는 유의확률 0.001으로 납과 망간의 농도가 높을수록 GDS 점수는 상승하고, MMSE 점수는 낮아진다고 할 수 있다. 이는 납과 망간의 농도와 인지기능간의 양과 음의 상관성이 있다고 할 수 있으며, 수은의 경우 농도가 높을수록 GDS 점수 및 MMSE 점수가 낮아지지만

통계적으로 유의하지 않아 수은 농도와 인지기능간의 상관성은 없다고 할 수 있다. 카드뮴의 경우 농도가 높을수록 GDS 점수가 상승하여 양의 상관관계가 있다고 할 수 있으며, MMSE 점수는 낮아져 음의 상관관계가 성립되지만 MMSE의 유의확률이 0.093으로 통계적으로 유의하지 않다고 할 수 있다. 또한, 치매 결정요인으로서 납, 망간의 효과는 유의하지 않는 반면 카드뮴은 유의한 강한 효과를 보여주었다. 이는 카드뮴이 증가할수록 치매에 걸릴 확률은 상당히 커진다고 할 수 있다. 따라서 노인인구의 성별, 결혼유무, 음주, 흡연과 상관없이 카드뮴이 증가할수록 치매에 걸릴 확률이 상당히 커진다고 볼 수 있다.

References

1. Ministry of Health and Welfare. Research on the prevalence of Alzheimer's and the elderly; 2017. p. 2-8.
2. Kim H. Estimation of the geometric means and the reference values of normal tissue cadmium levels among Koreans. *Korean J Occup Environ Med.* 1991; 3(1): 76-91.
3. Lee WJ. The roles of mercury and pesticides on Alzheimer's Disease. master's thesis, Pochon CHA university of Korea, Seoul. 2008. p. 2.
4. Cummings JL, Cole G. Alzheimer' disease. *JAMA.* 2002; 287: 2335-2338.
5. Kim TH. A Study on the influence of the senile-old age in social welfare facility on coregiver's life. master's thesis, Kon-Kuk University of Korea, Seoul. 2001. p. 12.
6. Moon CS. Lead and cadmium levels in daily foods, blood and urine in children and their mothers in Korea. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003; 76(76): 282-288.
7. Lee JY. Analysis of Heavy Metal and correlation between Dementia and Dementia in the Blood and Blood cells of Dementia. master's thesis, Korea university of Korea, Seoul. 2012. p. 1.
8. Weuve J, Kelsey KT, Schwartz J, Bellinger D, Wright Ro, Rajan P, et al. Delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism and the relation between low level lead exposure and the Mini-Mental Status Examination in older men: the Normative Aging Study. *Occup Environ Med.* 2006; 63: 746-753.
9. Schwartz BS, Lee BK, Bandeen-Roche K, Stewart W, Bolla K, Links J, et al. Occupational lead expo-

- sure and longitudinal decline in neurobehavioral test scores. *Epidemiology*. 2005; 16: 106-113.
10. Bocca B, Forte G, Petrucci F, Pino A, Marchione F, Bomboi G, et al. Monitoring of chemical elements and oxidative damage in patients affected by Alzheimer's disease. *Annals of the Istituto Superiore Di Sanita*. 2005; 41: 197-203.
 11. Gerhardsson L, Blennow K, Lundh T, Londos E, Minthon L. Concentrations of metals, (beta)-amyloid and tau-markers in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009; 28: 88-94.
 12. Bomboi G, Marchione F, sepa-Monti M, De Carolis A, Bianchi V, Medda E, et al. Correlation between metal ions and clinical findings in subjects affected by Alzheimer's disease. *Annals of the Istituto Superiore Di Sanita*. 2005; 41: 205-212.
 13. Rondeau V, Commenges D. Relation between Aluminum Concentrations in Drinking Water and Alzheimer's Disease: An 8-year Follow-up Study. *American Journal of Epidemiology*. 2000; 152(1): 59-66.
 14. Weil M, Bressler J, Parsons P, Bolla K, Glass T. Blood mercury levels and neurobehavioral function. *JAMA*. 2005; 298: 1875-1882.
 15. Kang MY, Cho SH, Yoo MS, Kim TS, Hong YC et al. Association between Cadmium and Cognitive Function in the Elderly. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. 2011; 23(3): 309-316.
 16. Gao S, Jin Y, Unverzagt F, Ma F, Hall K, Murrell J, Cheng Y, Shen J, Ying B, Ji R. Trace element levels and cognitive function in rural elderly Chinese. *J Geron Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008; 63(6): 635-641.
 17. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienist). Documentation of the Threshold Limit Values Cincinnati, OH: ACGIH, 2007.
 18. Yi Bin C, YinLong J, Feng M. Study on dietary intake of trace elements and cognitive function in some Sichuan rural elderly. *J Environ Health*. 2009; 26(7): 565-568.

<저자정보>

신미혜(간호사), 이승길(교수), 김경희(연구교수),
최재욱(교수)