

韓國老年學研究

Korean Journal of Research in Gerontology

2004, Vol. 13, 5-22

## 아포지단백 E 유전자형 검사를 통한 치매 고위험군의 유형별 분포: 건강한 농촌지역주민을 대상으로

공은숙

예수간호대학교

박상호 · 신동진

대한가족보건복지협회 전북지회

가족보건의원 모자보건센터

허영란

한국DNA벨리

한오순 · 허남연

전북완주군보건소

(요약) 본 연구는 현재 치매증상이 전혀 나타나지 않은 정상적인 농촌지역 주민들을 대상으로 치매유전자 검사를 실시하여 알츠하이머성 치매에 노출될 수 있는 위험집단과 혈관성치매에 노출될 수 있는 위험집단을 유형별로 분류하는 것이었다. 본 연구의 대상자는 전형적인 농촌지역인 전라북도 W군에 거주하는 주민 중 35세 이상 200명이었으며, 치매유전자 검사방법은 APOE의 유전자형 검사방법을 사용하였다. 검사결과 일차적으로 알츠하이머형 치매의 발병 가능성이 높은 APOE-E4 유전자를 가진 대상자가 32명으로 나타났으며, 이 중 1명은 알츠하이머형 치매의 발병률이 가장 높은 APOE

---

이 논문에 관한 일체의 서신왕래는 (우) 560-714 전라북도 전주시 완산구 중화산동 1가 168-1번지 예수간호대학교 공은숙 교수 앞으로 하시기 바랍니다. 저자의 e-mail 주소는 eun@mpu.ac.kr입니다.

E4/E4 유전형을 소지한 자로 밝혀졌다. 또 APOE-E4 유전자를 가지고 있으면서 고혈압을 가진 대상자는 7명이고 당뇨병을 가진 대상자는 5명이었는데, 이들은 알츠하이머성 치매나 혈관성 치매의 발병 가능성이 있는 위험집단이므로 각 위험집단에 적합한 다양한 수준의 관리방안을 모색해야 할 필요가 있다. 본 연구의 결과는 앞으로 치매의 발병률을 낮추거나 발병이 되지 않도록 각 유형에 적합한 간호 관리방법들을 모색하는 데 큰 도움이 될 것으로 사료된다.

[Key words: 아포지단백, 알츠하이머성 치매, 유전자 검사, 혈관성 치매]

## 서론

우리나라의 65세 이상 노인인구는 2000년에 7.2%로 이미 고령화 사회에 진입했으며, 2019년에는 14%를 넘어 고령사회 그리고 2026년에는 20%이상의 초 고령사회로 진입할 것으로 예측되고 있다 (통계청, 1996, 2001). 특히 80세 이상의 초 고령 노인들의 수가 가장 빠르게 증가하고 있는데, 이들은 노인의 특성상 나타나는 각종 만성 및 난치성 질환으로 인해 심각한 인지 및 신체적 장애를 경험하고 있다. 이러한 노인병은 개인의 삶의 질을 저하시키고, 가족관계를 와해시키고, 사회에 커다란 경제적 부담을 주는 원인이 되고 있어 노인병 관리에 대한 요구도가 급증하고 있다.

노년층에서 가장 흔히 관찰되는 퇴행성 뇌 질환인 노인성 치매는 심장병, 암, 뇌졸중에 이어 4대 주요사인에 속함과 동시에 가장 대표적인 신경정신장애에 해당되기도 한다. 치매는 뇌의 신경세포가 손상되어 기억이나 판단능력 및 사회생활 전반에 걸쳐 장애가 생기는 것인데, 여러 가지 원인에 의해 뇌의 신경조직이 손상되는 병이다. 치매는 다른 노인성 질환에 비해 치료가능성이 매우 낮으며, 집중적이고 장기적인 간호와 수발을 필요로 한다. 치매노인의 부양부담은 암환자를 부양하는 것보다 부양부담이 더 크다는 연구결과(Brody, 1985)를 보더라도 치매는 환자 자신은 물론 그 가족들의 삶의 질을 가장 심하게 황폐화시키는 질환이므로 국민 복지를 위하여 최우선으로 해결해야 할 보건문제이다.

한국보건사회연구원(1998)에 의하면, 우리나라의 치매인구는 급증

## 아포지단백 E 유전자형 검사와 치매 고위험군 유형

---

하는 추세를 보이고 있다. 즉, 1995년도의 치매 유병률은 65세 이상 노인의 8.3%이었는데, 장차 우리나라의 중추적 역할을 담당하고 있는 중·장년층이 노인이 될 2020년경에는 전체 인구의 15-16%가 치매환자가 될 수 있다고 전망될 정도이다. 특히 농촌지역의 65세 이상 노인을 대상으로 한 역학적 연구의 결과는 이미 1990년도 초에 11.2%로 나타난 것으로 보고되고 있고 (박종한·고효진, 1991), 앞으로의 농촌 노인의 치매 유병률은 더욱 심각할 것으로 예측되고 있다. 치매는 발병하기 전에 예방하는 것이 최선의 방법이며, 발병하더라도 조기에 발견하여 치매상태가 진전되는 속도를 늦추거나 증상악화를 줄이는 것이 차선의 방법이다.

유전자공학, 생명공학이나 분자생물학 등 건강문제에 관련된 학문 영역에서는 건강한 상태에서 만성퇴행성 질환의 유전적인 성향을 밝혀내는 각종 유전자 검사방법들이 개발되고 있다. 인간 유전자 지도가 완성되면서 여러 가지 질환을 유발하는 유전자의 위치나 구조 등이 파악되고 있고, 또 이를 이용한 치료제의 개발도 이루어지고 있다. 아울러 유전자 자체의 이상뿐만 아니라 환경적 위험인자와 유전자의 상호 작용에 관한 지식도 많이 축적되고 있어, 이는 단일 유전자의 변환에 따라 나타나는 그동안 치료가 불가능했던 3000종 이상이 넘는 유전질환으로 인해 고통 받는 수백만의 환자들에게 질병을 예방하거나 발현을 지연시킬 수 있는 방안이 되고 있다 (한설희, 2001).

특히 퇴행성 신경질환의 유전학적 정보는 초보적인 수준이기는 하지만 수년 사이에 치매를 유발하는 대표적인 질환인 알츠하이머병 (Alzheimer's disease, AD)의 유전적 원인에 관한 연구 분야에서 괄목할만한 발전을 이루고 있다 (방오영·곽용태, 2000; 한설희, 2001). 현재 알츠하이머형 치매의 발병 및 질병의 진전은 유전인자와 관련되어 있다고 알려지고 있으며 또 치매의 진전단계에 따라 다른 유전적 요인들이 관여되어 있는데, 발병초기 단계에 있어서는 14번 염색체에 존재하는 Presenilin-1과 Presenilin-2의 이상 변이에 의하여 유발된다. 또한 치매의 후기 단계에 관련된 유전적 요인으로서는 일반적으로 신경세포를 발달시키고 혈류에서 cholesterol 운반체로서의 역할을 한다고 알려진 19번 염색체에 존재하는 Apolipoprotein E(이하 Apo E) 유

전자이다.

ApoE는 2, 3, 그리고 4의 세 종류가 존재하는데, 그중 ApoE4는 beta-amyloid을 축적시키며 neurofibrillary tangles을 형성시키면서 치매를 유발하는 역할을 한다. 곧 치매환자의 약 40%가 ApoE4를 가지고 있는 것으로 알려져 있는데, 현재의 치매연구는 그 특성을 밝혀내는데 초점을 맞추고 있다. Apolipoprotein은 지방 운반 물질에 해당되는데, 이는 중추 및 말초 신경계가 손상된 후에는 지방 대사를 조절할 때 핵심적 역할을 한다 (Boyles, Zoellner, Anderson, Kosik, Pitas, & Weisgraber 1989; Poirier, Aubert, & Bertrand. 1994; Poirier, Hess, May, & Finch, 1991).

이와 같은 Apolipoprotein을 암시하는 ApoE 유전자에는 다형성 (polymorphysim)이 존재하는데, 이 유전자의 다형성은 알츠하이머 병의 유병율에 영향을 준다고 보고되고 있다. 서양에서는 알츠하이머 환자의 약 70%에서 최소한 하나의 ApoE4 대립유전자를 갖고 있다고 보고되었고 (Roses, 1996), 또 ApoE4/E4 유전자형을 가진 치매환자의 94%가 병리학적으로 알츠하이머병이라고 진단된다 (Roses, 1995). 이러한 연구결과는 ApoE 유전자형 검사가 알츠하이머병의 임상적 진단에 도움이 될 수 있으며, 그 진단적 가치와 더불어 감별 진단적 가치를 지니고 있는 것으로 보고되고 있다 (방오영 · 곽용태, 2000).

또한 유전공학의 발달은 질병 발생의 가능성을 예측할 수 있으며, 유전자 치료가 가능하다면 질병의 발생을 억제할 수도 있다 (한설희, 2001). 그러나 현재까지는 치매의 치료율이 매우 낮으므로 질병의 발생을 억제할 수 있는 관리방안들을 개발하는 것이 더 시급한 일이다. 특히 치매에 있어서 유전자 검사는 알츠하이머성 치매 발병의 가능성 파악에 도움이 되므로, 혈관성 치매나 기타 원인으로 치매가 발병될 위험인자를 소지하고 있는 자들의 유형을 구분할 수 있을 때에는 이들을 보다 더 체계적으로 관리할 수 있게 된다.

이에 본 논문에서는 전라북도 W군에 거주하는 주민 200명을 대상으로 미국이나 다른 선진국에서 실시되고 있는 ApoE의 유전자형 검사를 실시하여, 치매 고위험군의 유형을 분석하고자 한다. 이러한 연구를 통해 알츠하이머성 치매에 대한 위험집단, 고혈압이나 당뇨병

## 아포지단백 E 유전자형 검사와 치매 고위험군 유형

을 가지고 있으면서 알츠하이머성 치매에 대한 위험집단, 나아가 위험 인자를 소지한 대상자들을 예측하여 치매의 유병율을 낮추기 위한 적절한 관리방안을 제안하는 것이 가능하다. 알츠하이머 치매 관련 유전자 검사를 통한 치매 조기 발견 및 치매 예방을 위한 관리대책은 노년기 삶의 질을 향상시키는 데 도움이 될 것이다. 곧 본 연구의 궁극적 목적은 유전자 검사를 바탕으로 건강하거나 증상이 나타나지 않은 개인을 대상으로 한 유전질환에 대한 질환 위험도를 예측하고, 적절한 간호관리를 제공함으로써 예측할 수 없는 미래의 삶에 대한 막연한 불안감이나 두려움을 줄이고 삶의 안정을 꾀하며, 행복한 삶을 살 수 있도록 돕는데 있다.

## 연구 방법

본 연구는 치매유전자 검사를 통하여 그 결과에 따른 대상자의 유전자 유형을 분류하여 서술하는 서술적 연구이다. 본 연구의 대상자 선정은 전형적인 농촌지역인 전라북도 W군에 거주하는 주민으로 35세 이상이며, 전문인으로부터 치매 유전자 검사에 대한 전반적인 설명을 듣고 충분히 이해할 수 있으며, 검사를 받고자 본인이 승낙서에 서명을 한 사람을 대상으로 하였다. W군은 도청소재지인 J시의 외곽둘레를 에워싸고 있는 2개의 읍지역과 11개의 면지역으로 구성되어 있다. 총 인구는 약 85,000명이며, 신생아에서 18세까지는 약 21,000명이고, 19세에서 29세까지는 약 23,100명이며, 30세에서 64세까지는 약 31,000명, 그리고 65세 이상은 약 10,000명이었다. 이번 연구에서는 35세 이상 약 40,000명을 대상으로 2개의 면지역과 2개의 읍지역에 거주하고 있으며, 자발적으로 검사를 받고자 지원한 사람들 중 200명을 편의로 추출하였다.

연구절차는 치매 유전자 검사에 앞서 연구 대상자들이 알츠하이머병을 유발시킬 수 있는 기타요인을 가지고 있는지 알아보기 위하여 개인면담을 실시하였다. 두 명의 숙련된 연구원들이 생년월일, 성별, 주거가족, 친구유무, 취미유무 등에 대한 일반적인 인구학적 자료, 치매 가족력의 유무에 대한 자료, 질환유무에 대한 자료 등 각 개인 상

황에 대한 자료들을 수집하였다. 또 치매유전자 검사방법은 아래에 서술할 APOE의 유전자형 검사방법을 사용하였다.

#### *APOE 검사방법*

APOE 검사는 검사 대상자로부터 머리카락의 모근 다섯 가닥을 채취하여 샘플 보관용기에 담아 실험실로 옮긴 후 Chelex 100과 proteinase K를 처리하여 genomic DNA를 분리하여 실행하였다. 추출된 genomic DNA는 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction; PCR)을 시행하였다 (Wenham, Price, & Blundell, 1991). 중합효소 연쇄반응에 의해 생성된 물질을 37℃에서 5시간 동안 제한 효소인 10U *HhaI*과 같이 반응시킨 후, 이를 한천 겔 전기영동 (agarose gel electrophoresis)을 시행한 후 ethidium bromide로 염색하여 형광램프에서 대립유전자를 식별하였다.

### 연구결과 및 논의

#### *검사 대상자의 일반적 특성*

치매유전자 검사를 받은 대상자는 면지역의 주민 103명과 읍지역의 주민 97명이었으며, 그들의 일반적 특성은 <표 1>과 같다. 여성은 총 127명, 남성은 총 73명으로 여성의 참여자 수가 더 많았다. 연령대별로 보면 35세에서 39세까지는 1.5%, 40세에서 49세까지는 23.5%, 50세에서 59세까지는 48.5%, 60세에서 69세까지는 19.5%, 70세에서 79세까지는 6%, 그리고 80세 이상은 1%로 나타나 50대가 치매 유전자 검사에 가장 관심이 높은 것으로 나타났고, 다음으로 40대, 60대 순이었다. 50대에 들어서면서 기억력의 감퇴나 신체적 기능의 감퇴 등을 현실적으로 경험하기 때문에 자신의 건강에 관심도가 높아지는 것으로 분석된다. 또한 검사대상자들은 검사에 대한 설명을 듣고 이해할 수 있었으며, 독립적인 생활에 장애가 거의 없었다.

## 아포지단백 E 유전자형 검사와 치매 고위험군 유형

<표 1> 연령대별 검사 대상자 비율

| 연령대    | n (남/여)    | 비율 (%) |
|--------|------------|--------|
| 35~39세 | 3 (1/2)    | 1.5    |
| 40~49세 | 47 (16/31) | 23.5   |
| 50~59세 | 97 (31/66) | 48.5   |
| 60~69세 | 39 (19/20) | 19.5   |
| 70~79세 | 12 (5/7)   | 6.0    |
| 80세    | 2 (1/1)    | 1.0    |
| 계      | 200        | 100.0  |

심혈관계질환 및 당뇨병을 지닌 대상자

치매 유전자 검사에 앞서 조사한 고혈압과 관련된 질환을 가진 대상자는 54명으로 전체의 약 27%를 차지하였고, 이들은 <표 2>에 나타난 바와 같이 50~59세에서 48.2%로 빈도수가 가장 높고, 다음이 60~69세로 22.2%, 다음이 40~49세로 18.6%로 나타났다. 또한 당뇨병 질환을 가진 대상자는 25명으로 12.5%를 차지하였으며, 연령별 분포도를 보면 50대에서 56%, 40대와 70대는 각각 16%, 다음이 40~49세로 16%, 60대가 12%로 아래 <표 3>과 같다.

<표 2> 혈압관련 질환을 가진 대상자의 연령별 분포

| 연령대    | n (남/여)    | 비율 (%) |
|--------|------------|--------|
| 35~39세 | 1 (0/1)    | 1.8    |
| 40~49세 | 10 (4/6)   | 18.6   |
| 50~59세 | 26 (7/19)  | 48.2   |
| 60~69세 | 12 (6/6)   | 22.2   |
| 70~79세 | 5 (2/3)    | 9.2    |
| 계      | 54 (19/35) | 100.0  |

<표 3> 당뇨 관련 질환을 가진 대상자의 연령별 분포

| 연령대    | n (남/여)    | 비율 (%) |
|--------|------------|--------|
| 35~39세 | 0 (0/0)    | 0.0    |
| 40~49세 | 4 (2/2)    | 16.0   |
| 50~59세 | 14 (4/10)  | 56.0   |
| 60~69세 | 3 (2/1)    | 12.0   |
| 70~79세 | 4 (2/2)    | 16.0   |
| 계      | 25 (10/15) | 100.0  |

#### 유전자 유형별 분포

본 연구의 검사 대상자 200명 중 APOE 유전자의 분석 결과는 아래 <표 4>와 같다. APOE-E4 유전자를 가진 대상자는 총 32명으로 16%이었으며, APOE-E4/E4 유형을 가진 대상자는 1명으로 0.5%를 나타냈다.

알츠하이머성 치매의 대부분을 차지하는 산발성 후기 치매의 경우 apolipoprotein E(apoE)의 유전형질 구성에 따라 발병율이 달라진다고 보고되었다 (방오영 · 곽용태, 2000). 즉, APOE 유전자는 산발적

<표 4> 유전자 유형별 분석표

| 유전자 결과 타입 | 총검사 인원에 대한 비율(%) |
|-----------|------------------|
| E3/E3     | 154 (77.0)       |
| E2/E3     | 14 (7.0)         |
| E3/E4     | 28 (14.0)        |
| E2/E4     | 3 (1.5)          |
| E4/E4     | 1 (0.5)          |

## 아포지단백 E 유전자형 검사와 치매 고위험군 유형

인 퇴행성 알츠하이머 질환의 위험인자인 유전인자이다. 또한 apoE 단백질은 299개의 아미노산으로 이루어져 있으며 콜레스테롤과 트리글리세라이드 대사에 중요한 역할을 한다. 이를 암호화하는 APOE 유전자는 19q12-q13염색체에 존재하며 E2, E3, E4의 3가지 대립 유전자 형태를 취한다. APOE-E4 대립유전자는 알츠하이머병 위험인자로 작용하여 발병 가능성을 높이고 (Saunders, Strittmatter, Schmechel, George-Hyslop, Pericak-Vance, & Joo, 1993), 한국인의 알츠하이머성 치매 환자에서도 APOE-E4의 빈도가 정상 노인에 비해 높다는 연구들이 보고되었다 (방오영 · 곽용태, 2000; Kim, Jhoo, Lee, Lee, Lee, & Youn, 1997).

그러므로 일차적으로 APOE-E4 유전자 검사대상자 200명 중에서 32명은 알츠하이머병 유발의 가능성을 배제할 수 없으므로 E4 대립유전자를 가진 32명에 대한 치매예방 및 관리프로그램을 개발하고, 참여를 유도시켜 지속적으로 관리해줄 필요성이 있다. 또한 APOE E4/E4 유형에 해당된 1명은 치매가 발생할 가능성이 94% 정도에 해당되므로 (Roses, 1995), 그 대상자에 대한 집중적인 관리가 필요하다. 그 이유는 APOE 유전자 다형성에 관한 meta-analysis 연구에 의하면, 알츠하이머 발병 위험에 APOE gene dose 효과가 있음을 시사해주기 때문이다. 즉, APOE-E4 대립 유전자를 가지지 않은 사람과 비교할 때 알츠하이머성 치매의 발병위험이 APOE E4/E4 동형접합 대립 유전자형을 지닌 자는 12.5배 그리고 이형접합 대립 유전자형을 지닌 자는 2.7배정도 높아지기 때문이다.

### *APOE-E4 유전자의 연령별 분포*

APOE-E4 유전자를 소유한 대상자들의 연령별 분포를 분석한 결과는 <표 5>와 같은데, 30대는 1명(33.3%), 40대는 7명(14.9%), 50대는 18명(18.6%), 60대는 2명(19.5%), 그리고 70대는 4명(33.3%)으로 나타났다. 일반적으로 알츠하이머병의 발병연령은 매우 다양한데 65세 이전에 발병하면 조기 발현형 알츠하이머병(early-onset Alzheimer's disease, EOAD), 65세 이후에 발병하면 후기 발현형 알츠하이머병

(late-onset Alzheimer's disease, LOAD)으로 구분한다. 그러나 한 가지 주목하여야 할 사항은 알츠하이머병 환자의 90% 이상은 65세 이후에 발병한다는 점이다. 따라서 본 연구에서 APOE-E4를 소유한 전체 32명중 60세 이상의 6명은 인지 능력 유지 및 향상을 위한 적극적인 관리가 필요하므로 이들을 위한 치매예방 및 관리프로그램이 개발되어야 한다.

#### 가족력 분포

APOE-E4 유전자를 소지한 32명 중 가족 중에 치매를 앓고 있거나 치매를 앓다가 돌아가신 가족력을 가진 대상자는 6.25%( $n = 2$ )로 나타났다. 알츠하이머성 치매의 발병에 있어 유전적 소인의 중요성은 역학연구에서 밝혀지기 시작했는데, 환자의 약 30%가 가족력이 있으며 환자의 형제는 일반 사람에 비하여 치매의 위험성이 2배 높다고 알려져 있다. 따라서 본 연구에서 가족력이 있는 것으로 나타난 2명에 대해서도 적극적인 예방관리를 해야 한다.

<표 5> APOE-E4 유전자의 연령별 분석표

| 연령대    | $n$ (남/여)  | ApoE 소유<br>인원 (남/여 ) | 비율 (%) |
|--------|------------|----------------------|--------|
| 35~39세 | 3 (1/2)    | 1(1/0)               | 33.3   |
| 40~49세 | 47 (16/31) | 7(2/5)               | 14.9   |
| 50~59세 | 97 (31/66) | 18(7/11)             | 18.6   |
| 60~69세 | 39 (19/20) | 2(0/2)               | 19.5   |
| 70~79세 | 12 (5/7)   | 4(2/2)               | 33.3   |
| 80세    | 2 (1/1)    | 0                    | 0.0    |

## 아포지단백 E 유전자형 검사와 치매 고위험군 유형

### 심혈관계 질환 소유자 중 APOE-E4 유전자 분포

고혈압이나 뇌졸중, 심장질환을 가지고 있어 약을 복용하고 있는 대상자 중 APOE-E4 유전자를 소유한 대상자는 7명으로 분포도는 <표 6>과 같다.

APOE-E4가 알츠하이머성 치매를 증가시키는 기전은 Amyloid precursor 단백질(protein)이 대사에 관여한다는 가설(Racchi, Baetta, Salvietti, Lanna, Franceschini, & Paoletti R, 1997)을 비롯하여, 베타-아밀로이드 축적의 증가에 의한다는 가설(Koudinov, Berezov, & Koudinov, 1996), 신경세포 손상 후 회복기능의 저하에 의한다는 가설(Poirier, 1994), choline-acetyl-transferase 활성도의 변화를 유도한다는 가설(Poirier, Delisle, Quirion, Aubert, Farlow & Lahiri, 1995), 그리고 APOE -E4가 콜레스테롤 대사에 영향을 미친다는 가설(Jarvik, Wijsman, Kukull, Schellenberg, Yu & Larson, 1995) 등 다양하게 제시되고 있다. 또한 E4 대립 유전자를 가진 사람들은 E3 유전자를 가진 사람에 비해 총콜레스테롤 및 저밀도 콜레스테롤의 혈중 농도가 높으며 E4 대립유전자를 가진 사람들은 가지지 않은 사람에 비해 관상동맥 질환의 위험성이 높은 것으로 알려져 있다 (손의주 · 김재민 · 김

<표 6> 심혈관계 질환 소유자 중 APOE-E4 유전자 분포

| 연령대    | n (남/여)    | ApoE-E4 소유 |
|--------|------------|------------|
| 35~39세 | 1 (0/1)    | 0          |
| 40~49세 | 10 (4/6)   | 1          |
| 50~59세 | 26 (7/19)  | 3          |
| 60~69세 | 12 (6/6)   | 1          |
| 70~79세 | 5 (2/3)    | 2          |
| 80세    | 54 (19/35) | 7          |

요식 · 김병채 · 김명규 · 조기현, 2003). 그리고 고혈압이나 당뇨병, 고콜레스테롤혈증 등과 같은 혈관성 위험 인자들은 혈관성 치매뿐 아니라 알츠하이머성 치매 발병과도 연관성이 있다는 연구보고가 있으므로 (Elias, Beiser, Wolf, White, & D'Agostino, 2000), 본 연구에서 발견된 7명의 대상자들을 계속적으로 관리할 집중 치매예방 및 관리 프로그램의 개발이 필요하다.

#### 당뇨질환 소유자 중 APOE-E4 유전자 분포

당뇨병을 앓고 있거나 장기간 당뇨병으로 인한 안질환 등의 합병증을 앓고 있어 약을 복용하고 있는 대상자 중 APOE-E4 유전자를 소유한 대상자는 5명으로 분포도는 <표 7>과 같다.

지금까지 살펴본 바와 같이 심혈관질환이나 당뇨병을 앓고 있으면서 E4 유전자를 가지고 있는 대상자의 경우에도 혈관성 치매나 알츠하이머성 치매의 유병률이 높으므로 미리 혈당을 조절하고, 치매를 예방할 수 있는 프로그램을 개발해야 한다.

### 결 론

본 연구에서 35세 이상을 대상으로 치매유전자 검사를 한 결과 200명 중 16%에 해당하는 32명이 70%이상의 알츠하이머성 치매의 발

<표 7> 당뇨질환 소유자 중 APOE-E4 유전자 분포

| 연령대    | n (남/여)   | ApoE-E4 소유 |
|--------|-----------|------------|
| 35~39세 | 0 (0/0)   | 0          |
| 40~49세 | 4 (2/2)   | 0          |
| 50~59세 | 14 (4/10) | 3          |
| 60~69세 | 3 (2/1)   | 0          |
| 70~79세 | 3 (2/1)   | 0          |

## 아포지단백 E 유전자형 검사와 치매 고위험군 유형

병가능성을 가지고 있는 것으로 나타났다. 유전자에 따라 이들의 유형은 우선 APOE-E4 대립유전자 하나를 가진 집단( $n = 31$ , 15.5%)과 E4 대립유전자를 둘 다 가진 집단( $n = 1$ , 0.5%)으로 나누었다. 두 집단 중 대립유전자를 둘 다 가진 집단은 하나를 가진 집단보다 치매발현 가능성이 높으므로 더욱 철저한 관리가 필요하다.

또한 본 연구결과를 종합해 보면, 특성에 따라 고위험 집단의 유형을 다음과 같이 나눌 수 있다. 첫째 집단은 E4 유전자를 소유하고 있으면서 치매 가족력이 있는 집단 ( $n = 2$ 명, 1%), 둘째 집단은 E4 유전자를 소유하고 있으면서 심혈관계 질환을 가지고 있는 집단 ( $n = 7$ , 3.3%), 셋째 집단은 E4 유전자를 가지고 있으면서 당뇨병이 있는 집단 ( $n = 5$ , 2.5%) 그리고 넷째 집단은 E4 유전자를 가지고 있으면서 나이가 60세 이상인 집단( $n = 6$ , 3%)이다. 본 연구를 통해서 밝혀진 고위험 집단( $n = 20$ , 10%)은 치매예방을 위한 철저한 관리를 필요로 한다. 우선 첫째와 넷째 집단은 알츠하이머성 치매에 노출될 가능성이 높는데, 그 이유는 알츠하이머성 치매 위험요소인 유전인자를 소지하고 있거나 (Fitch, Cecker, & Heller, 1988), 가족력이 있거나 (Van Duijn, Hofman, & Kay, 1991), 나이가 많아짐에 따라 치매 유병률이 높아지기 때문이다 (Rocca, Bonaiuto, Lippi et. al., 1990).

알츠하이머성 치매의 원인을 설명하는 가설에는 유전인자의 유무뿐 아니라, 신체대사활동, 면역상태, 바이러스성 질환, 그리고 독성물질이나 유해환경 등 여러 가설들이 있는데 (Yi, Abraham, & Holroyd, 1994), 알츠하이머성 치매의 예방이나 지연을 위해서 다른 위험요인들에 노출되지 않도록 관리를 철저히 해야 할 필요성이 있다. 그렇다면 적절한 관리방안이 개발되어야 하는데, 이를 위하여 대상자와 가족들에게 건강교육을 통해 자가관리에 필요한 지식과 기술을 제공하고, 대상자가 만성질환이나 대사성질환, 면역질환 등을 갖지 않도록 모니터링을 해야 하며, 영양이나 수면, 운동량 등을 적절하게 유지시키도록 훈련하고, 인지기능이나 정서기능을 알맞게 자극시키는 다양한 요법을 프로그램화하고, 각 개인에 맞도록 맞춤형서비스를 세분화하여 직접 대상자에게 적용할 수 있도록 해야 한다.

둘째와 셋째 집단은 알츠하이머성 치매에 대한 유전적 위험인자

를 소유하고 있으면서 혈관성 치매를 일으킬 수 있는 심혈관계 질환을 가지고 있으므로 알츠하이머성 치매나 질병과 관련된 혈관성 치매 발병률에 대한 가능성이 훨씬 높다고 할 수 있다. 첫째와 넷째 집단과 마찬가지로 알츠하이머성 치매를 예방하는 관리를 해야 할 뿐만 아니라 동시에 고혈압이나 협심증, 심장질환, 그리고 당뇨병에 대한 치료 관리를 철저히 할 필요성이 있다. 심혈관계 질환에 대한 관리가 소홀한 경우에는 혈관변성이 가속화되고, 합병증이 유발되어 치매가 나타날 수 있기 때문이다.

관리방안으로는 먼저 현재의 심혈관계 질환을 구체적으로 조절하는 프로그램이 필요하다. 즉 대상자들에게 건강교육을 통해 심혈관계 질환을 관리하는데 필요한 지식과 기술을 제공하고, 증상들이 잘 조절되고 있는지 모니터하며, 합병증이 발생되지 않도록 예방하는 관리프로그램을 개발하여 적용한다. 또한 앞서 논의 한 바대로 알츠하이머성 치매를 예방할 관리방안을 병합하여 추진해야 한다. 왜냐하면 이 고위험 집단은 알츠하이머성 치매의 발현에 영향을 주는 유전인자를 가지고 있을 뿐 아니라 혈관성 치매에 노출될 위험요인을 가지고 있기 때문이다.

치매증상이 전혀 없는 정상인을 대상으로 치매유전자 검사를 실시한 경우 대상자나 가족, 의료인들이 얻을 수 있는 최대 이점은 알츠하이머성 치매에 대한 유전적 위험요인의 소지유무를 파악하는 것이고, 이를 토대로 다른 위험요인에 대한 노출을 억제하여 치매발현을 예방하는 것이다. 치매예방은 치매로 인한 대상자나 가족, 그리고 지역사회가 부담해야 하는 여러 가지 간호부담이나 경제부담 등의 고통을 없애는 지름길이다.

치매유전자 검사만을 위한 검사는 대상자나 가족들을 불안하고 두렵게 만들거나 우울증 등을 일으키게 하는 부정적인 면이 나타날 수 있다. 그러나 적절한 치매예방 관리방안이 개발되어 수행된다면 모두에게 희망을 주게 될 것이다. 또한 각 집단별로 특성에 맞는 맞춤형 치매예방 및 관리 프로그램을 개발할 수 있다면 보다 효과적인 관리가 가능해질 것이다. 그렇지만 본 연구에서 도출된 결론을 응용할 때 자원자 중심의 표본이었을 뿐만 아니라 표본의 수도 일반화 가능성이

높지 않다는 점을 유념해야 할 것이다.

### 참 고 문 헌

- 박종한 · 고효진 (1991). 경북 영일군 어느 면지역 노인들에서 치매의 원인적 분류 및 주요 치매의 상대적 유병률. *신경정신의학*, 30, 885-891.
- 방오영 · 광용태. (2000). 알츠하이머병의 진단 및 감별진단에서의 아포지단백E 유전자형 검사의 적용. *대한신경과학회지*, 18 (5), 568-574.
- 손의주 · 김재민 · 김요식 · 김병채 · 김명규 · 조기현 (2003). 알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 유전자형과 혈관성 위험인자와의 관계. *대한신경과학회지*, 21 (1), 41-45.
- 통계청 (1996). *장래인구 추계*. 서울: 통계청.
- 통계청 (2000). *장래인구 추계*. 서울: 통계청.
- 한국보건사회연구원 (1998). *치매노인 실태조사 및 관리대책*. 서울: 한국보건사회연구원.
- 한설희 (2001). 알츠하이머병의 새로운 치료전략. *대한신경과학회지*, 19 (6), 559-565.
- Boyles, J. K., Zoellner, C., Anderson, L., Kosik, L., Pitas, R., & Weisgraber, K. (1989). A role for apolipoprotein E, apolipoprotein A-1, and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration and remyelination of rat sciatic nerve. *Journal of Clinical Investigation*, 83, 1015-1031.
- Brody, E. M. (1985). Parent care as a normative family stress. *The Gerontologist*, 25, 19-29.
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of Neurology*, 57, 808-813.
- Fitch, N., Becker, R., & Heller, A. (1988). The inheritance of

- Alzheimer's disease: A new interpretation. *Annals of Neurology*, 23, 14-19.
- Jarvik, G. P., Wijsman, E. M., Kukull, W. A., Schellenberg, G. D., Yu, C., & Larson, E. B. (1995). Interaction of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: A case-control study. *Neurology*, 45, 1092-1096.
- Kim, K. W., Jhoo, J., Lee, K., Lee, D., Lee, J., & Youn, J. (1999). Association between apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease in Koreans. *Neuroscience Letters*, 277, 145-148.
- Koudinov, N. V., Berezov, T. T., & Koudinov, A. R. (1996). Multiple inhibitory effects of Alzheimer's peptide A $\beta$ 1-40 on lipid biosynthesis in cultured human HepG2 cells. *FEBS Letters*, 395, 204-206.
- Poirier, J. (1994). Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. *Trends in Neuroscience*, 17, 525-530.
- Poirier, J., Aubert, I., & Bertrand, P. (1994). Apolipoprotein E4 and cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease: A role for the amyloid/apoE4 complex? In E. Giacobini & R. E. Becker (Eds.), *Alzheimer's disease: Therapeutic strategies* (pp. 72-76). Boston: Birkhauser.
- Poirier, J., Delisle, M. C., Quirion, R., Aubert, I., Farlow, M., & Lahiri, D. (1995). Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92, 12260-12264.
- Poirier, J., Hess, M., May, P., & Finch, C. (1991). Astrocytic apolipoprotein E mRNA and GFAP mRNA in hippocampus after entorhinal cortex lesioning. *Brain Research Molecular*

- Brain Research*, 11, 97-106.
- Racchi, M., Baetta, R., Salvietti, N., Lanna, P., Franceschini, G., & Paoletti, R. (1997). Secretory processing of amyloid precursor protein is inhibited by increase in cellular cholesterol content. *Biochemical Journal*, 322, 893-898.
- Rocca, W. A., Bonaiuto, S., Lippi, A. et. al. (1990). Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: A door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology*, 40, 626.
- Roses, A. D. (1995). Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 37, 6-14.
- Roses, A. D. (1996). Apolipoprotein E allele as risk factors in Alzheimer's disease. *Annual Review of Medicine*, 47, 387-400.
- Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D., George-Hyslop, P. H., Pericak-Vance, M. A., & Joo, S. H. (1993). Association of apolipoprotein E allele  $\epsilon$ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 1467-1472.
- Van Duijn, C. M., Hofman, A., & Kay, D. (1991). Risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology*, 20 (Suppl. 2), S1.
- Wenham, P. R., Price, W. H., & Blundell, G. (1991). Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet*, 337, 1158-1159.
- Yi, E. S., Abraham, I. L., Holroyd, S. (1994). Alzheimer's disease and nursing: New scientific and clinical insights. *Nursing Clinics of North America*, 29 (1), 85-99.

공은숙 · 박상호 · 신동진 등

---

**The Classification of Higher Risk Dementia Types  
through the Test of Apolipoprotein E Polymorphism  
among Healthy Rural Population**

|                               |                                  |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Eun Suk Kong                  | Sang Ho Park · Dong Jin Shin     |
| Margaret Pritchard University | Chonbuk Branch Office            |
| Jeonju, Korea 560-714         | Planned Parenthood Fed. of Korea |

|                  |                                   |
|------------------|-----------------------------------|
| Young Ran Hur    | Ou Sun Han · Nam Youn Huh         |
| Korea DNA Valley | Public Health Center in Wanju-Gun |

The purposes of this paper were to classify and describe the types of high risk population through the test of apolipoprotein E among rural populations. The gene for human apolipoprotein E has been found on the long arm of chromosome 19 and exists in three common allelic forms, E2, E3, and E4. The E4 allele is represented in Alzheimer's disease (AD) and is known as genetic risk factor for AD. Data were collected from 200 voluntary participants who aged from 35 up to 80 years. The risk group consists of 32 people (16% of the sample) who have APOE-E4 gene and have over 70% possibility of developing the AD. The higher risk group among the 32 people can be classified into four types: the group with the family history of dementia ( $n = 2$ ), the group with vascular disease ( $n = 7$ ), the group with diabetes mellitus ( $n = 5$ ), and the group who are older than 60 years old ( $n = 6$ ).

(논문접수일: 2004년 9월 24일)

(수정논문접수일: 2004년 10월 27일)

(논문게재승인일: 2004년 11월 10일)