

치매예방을 위한 다중영역의 중재치료



문소영¹·정지향²·최성혜³

¹아주대학교 의과대학 신경과학교실, ²이화여자대학교 의과대학 신경과학교실, ³인하대학교 의과대학 신경과학교실

Multidomain lifestyle intervention for dementia prevention

So Young Moon, M.D., Ph.D.¹, Jee Hyang Jeong, M.D., Ph.D.², Seong Hye Choi, M.D., Ph.D.³

¹Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, ²Department of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine, ³Department of Neurology, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Recent several studies suggest that multidomain lifestyle intervention can prevent occurrence of dementia in at-risk people. Multidomain lifestyle intervention includes dietary counseling, physical exercise, cognitive training, and vascular and metabolic risk monitoring. However, controversial results from recent large randomized controlled trials pointed at the importance of methodological issues such as selection of at-risk individuals, adequate timing and intensity of the interventions, as well as section of tools able to detect changes in cognition. Therefore, it is still necessary to have high-strength evidence for public health recommendation to encourage people to adopt lifestyle interventions to prevent dementia and to test and adapt a multidomain approach in diverse geographical, economic and cultural settings. Driven by this need, World-Wide FINGERS network was created. In addition, the dementia prevention program named by the SoUth Korean study to PrEvent cognitive impairment and protect BRAIN health through lifestyle intervention in at-risk elderly people (SUPERBRAIN) was developed with the support of the Ministry of Health and Welfare in South Korea and might be expected to be a measure to prevent occurrence of dementia in South Korea

서론

최근 연구들에 의하면 생활습관 다중영역중재가 치매 발생 위험인자를 가진 노인에서 치매를 예방하는데 도움을 줄 수 있다. 이러한 가능성은 애초에 여러 관찰 코호트 연구에 의해 제기되었다. 최근 서양 국가들에서 치매 발생율이 줄어들어가고 있음이 관찰되었고 이는 여러 생활습관인자 개선과 관련된 것으로 여겨지고 있다. ¹⁻⁴ 관련된 생활습관인자는 중년 고혈압, 당뇨, 중년 비만, 신체활동, 우울증, 흡연 및 교육수준을 포함하며 한 메타연구에 의하면 알츠하이머병 발병의 30%에 이 7가지 인자가 관여한다. ⁵ 이러한 관찰연구

결과에 힘입어 최근 10여년간 장기간동안 진행된 몇몇 중재연구들이 결과를 발표하였고 대표적으로 핀란드에서 진행된 Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) 연구는 2년간의 다중영역중재가 인지저하방지에 도움이 됨을 보여 주어 생활습관 다중영역중재가 치매 예방에 도움이 됨에 대한 강력한 증거를 보태 주었다. ⁶ 본 강의에서는 대표적인 생활습관 다중영역중재의 대표적인 연구들의 현황을 소개하고 한국에서 최근에 보건복지부 지원을 받아 개발된 예방 프로그램인 SoUth Korean study to PrEvent cognitive impairment and protect BRAIN health through lifestyle intervention in at-risk elderly people (SUPERBRAIN)도 소개하고자 한다.

Seong Hye Choi, MD, PhD, Professor

Department of Neurology, Inha University Hospital 27

Inhang-rq, Jung-gu, Incheon 22332, Korea

Tel: +82-32-890-3860, FAX: +82-32-890-1140

E-mail: seonghye@inhaac.kr

본문

1. 대표적인 생활습관 다중영역중재 연구의 결과

결과가 발표된 대표적인 연구로는 핀란드의 FINGER,⁶ 프랑스의 Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT),⁷ 그리고 네덜란드의 Prevention of Dementia by Intensive Vascular care (preDIVA)⁸를 들 수 있다. 세 연구 모두 1000명 이상의 치매가 없는 지역사회노인을 대상으로 중재군과 대조군을 포함하는 무작위배정 연구를 시행하였다. 포함기준에서 나이는 다소 차이가 있어서 FINGER 연구는 60-77세, MAPT는 70세 이상, preDIVA는 70-78세가 포함되었다. 추적 기간도 2~6년까지 다양하다. 중재내용은 세 연구 모두 공통적으로 심혈관질환 위험요소 관리, 영양, 운동에 관한 요소를 포함하고 있으나 FINGER나 MAPT와는 달리 preDIVA에서는 인지훈련에 관한 요소가 포함되지 않았다. 결과적으로 FINGER 연구에서만 1차 유효성 평가에서 긍정적인 결과를 보였다. FINGER 연구에서 2년 간의 중재 후에 인지기능점수가 중재군에서 대조군보다 유의하게 개선되었다. MAPT 연구에서는 중재군과 대조군 간에 인지기능변화에 차이가 없었고 preDIVA 연구에서는 두 군 간에 치매유병률에 차이가 없었다. 세 연구의 대표적인 특징들을 표 1에 요약하였다 (Table 1).

2. 왜 FINGER 연구만 성공하였는가?

세 연구 모두 장기간 무작위배정 임상연구를 시행하였으나 결국 FINGER만 긍정적인 결과를 보였다. 요인은 여러 가지가 있을 수 있겠으나 크게 두 가지를 중요 요인으로 꼽을 수 있다. 첫째 선정기준의 차이다. MAPT 연구에서는 포함기준에 허약, 주관적 기억장애 및 보행속도의 저하가 포함되었고 preDIVA에서는 치매가 없는 노인 외에 특이 요건이 없었다. 그에 비해 FINGER 연구에서는 치매발생위험인자 점수를 포함기준에 포함시켰다. FINGER 연구 시작 10년 전에 동일한 연구 그룹에 의해 개발된 치매발생위험인자 점수 체계인 Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia (CAIDE)⁹에서 6점 이상인 대상자만 포함시켰다. CAIDE 점수에는 나이, 교육수준, 성별, 수축기 혈압, Body-mass Index, 콜레스테롤 혈중 농도, 및 신체활동도가 포함되어 총 15점 만점이고 15점의 위험인자를 증년에 가지고 있으면 20년 후 치매 발생 위험이 16.4%, 5점 이하면 1.0%, 6-7점이면 1.9%임을 보인 바 있다. 즉 FINGER 연구에서는 핀란드 국민을 대상으로 한 연구에서 밝혀진 치매 위험인자를 유의하게 가진 대상을 포함시켜 연구를 진행하였다. 그에 비해 preDIVA나 MAPT 연구에서는 포함기준에 위험인자는 고려되지 않았고 MAPT의 경우 현재의 인지기능이나 신체상태를 일부 포함하였다. 흥미로운 것은 MAPT 연구의 추가 분석에서 CAIDE 6점 이상인 군만 다시 분석하였을 때 중재

Table 1. 대표적인 치매예방을 위한 생활습관 다중중재 연구들

	FINGER	PreDIVA	MAPT
연구대상	1260 지역사회 노인	3526 지역사회 노인	1680 지역사회 노인
선정기준	CADIE dementia risk score ≥ 6 와 cognitive performance 평균 이하	치매가 없는 지역사회 노인	허약노인, 주관적기억장애, IADL의 1 항목에 제한, 보행속도 $< 0.8\text{m/s}$
나이	60-77 세	70-78 세	≥ 70 세
연구디자인	다기관, RCT	다기관, 집단 RCT	다기관, RCT
중재내용	1영양지침 2운동 3인지훈련/사회활동 4심혈관질환 위험요소 모니터링	1영양적 충고 운동량 충고 심혈관 위험요소의 모니터링과 의학적 치료	영양적 충고 운동량 충고 인지훈련 심혈관질환케어 $\pm 800\text{mg}$ DHA
대조군	일반 건강 교육	일반 관리	위약제공
기간	2년 + 5년 추적	6년	3년 + 2년 추적
검사지표	인지능력 변화, 치매, 장애, 우울, 심혈관 위험요인, 삶의 질, 건강자원의 활용, 뇌영상	치매유병률, 6년 후 장애점수, 심혈관질환 유병률, 우울증, 인지기능저하, 혈압, BMI, 혈중지질, 당질	기억 기능 변화, 인지기능변화, 우울감, 비용효과분석
결과	1차 유효성 변수인 인지기능점수(composite score)에서 중재군에서 대조군보다 유의하게 개선됨	치매유병률 차이 없음, 사망률이나 심혈관질환, 장애에 영향을 주지 않음	군간에 인지기능변화에 차이가 없음. CADIE ≥ 6 점 이상이나 아밀로이드PET 양성에서 긍정적 효과.

의 유의한 결과를 보여,¹⁰ 중재연구에서 대상자의 포함기준을 신중히 고려해야 하며 특히 대상자들이 치매 위험인자를 가진 그룹일수록 중재가 더 유효하다는 것을 생각할 수 있다.

둘째 중재방식의 차이도 세 연구의 결과에 영향을 미친 주요 요인일 수 있다. MAPT나 preDiVA 연구가 영양과 운동에 대한 충고 수준에서 끝난 것에 비해 FINGER 연구에서는 실제 운동 공간과 기구를 제공하여 운동 중재를 시켰다. 중재의 효과를 내기 위해 중재의 강도도 충분히 고려해야 한다.

3. World-wide FINGERS (WW-FINGERS) 네트워크의 구성

FINGER 연구는 성공하였으나 나머지 두 개의 큰 규모 연구가 긍정적인 효과를 내지 못함에 따라 아직 대중적인 캠페인으로 이어지기에는 증거가 아직 부족한 상태이다. 따라서 미국의 알츠하이머 협회에서는 여러 경제 사회적, 문화적 조건이 다른 다양한 곳에서 FINGER에 기반한 다중영역 중재 프로그램 연구가 시행될 필요가 있다고 판단하여 FINGER 팀과 함께 WW-FINGERS를 2018년에 만들어 전세계적으로 네트워크를 구축해 가고 있다 (<http://wwfingers.com/>). 그 중에서 현재 대표적으로 진행되고 있는 미국, 중국 및 호주의 연구 프로토콜을 표 2에 제시하였다. 2018년에 연구가 시작된 한국의 SUPERBRAIN도 2019년에 WW-FINGERS에 등록이 되어 함께 활동 중이다. 이러한 네트워크 구성을 통해 선정기준, 중재 내용, 평가 기준에 대해 조화를 이뤄 생활습

관 다중영역 중재에 대한 보다 더 강력한 증거를 얻고 사회 및 문화적 요소에 따라 더 고려해야 할 부분들에 대한 정보를 얻어 보다 나은 중재의 시점, 방법, 및 평가법에 대한 답을 얻을 수 있으리라 본다.

4. SUPERBRAIN의 개발

FINGER 연구의 성공에 힘입어 한국의 보건복지부 산하 보건산업진흥원에서도 치매 예방연구를 위한 연구비 지원이 진행되었다. SUPERBRAIN 연구는 2018년에서 2020년까지 진행이 예정되어 있는 연구다. 혈관인자관리, 인지 중재 및 사회생활, 영양, 운동이 FINGER와 같이 포함되어 있으며 적극적으로 실제 진행하는 중재로 구성되어 있다.¹¹ 뿐만 아니라, 타 연구와 차별적으로 동기 관리 및 강화가 한 중재 요소로 포함되어 있다. 그리고 기관에 매번 나와서 진행되는 기관형과 함께 집에서 상당부분 진행되는 재가형도 있어서 다양한 환경과 조건에서 사용될 수 있도록 구성하였다. 이 구성된 내용은 2019년 7월 WW-FINGERS 연례 미팅에서 발표되었으며 WW-FINGERS에 등록되었다. 자세한 중재 내용은 이미 출판된 연구 디자인 논문을 통해 확인할 수 있다.¹¹ 2019년 6월부터 2020년 2월까지 150여 명을 대상으로 대조군을 포함하는 무작위배정 연구가 진행되었으며 그 결과는 곧 발표될 예정이다. 이 SUPERBRAIN 프로그램은 추후 연구비 지원이 연계된다면 FINGER 연구와 같이 대규모 임상연구를 통해 그 효과가 더 강력하게 입증될 필요가 있겠고 치매

Table 2. World-wide FINGERS에 포함되어 있는 대표적인 연구들

	U.S. POINTER (USA)	MIND-CHINA (CHINA)	MYB (Australia)
연구대상	2000 지역사회 노인	3500 산동지역 노인	6236 지역사회 노인
선정기준	인지기능이 정상	치매가 아닌 노인	2개 이상의 치매위험요인이 있으나 치매가 없는 노인
나이	60-79 세	60-79 세	55-77 세
연구디자인	다기관, 집단 RCT	다기관, RCT	다기관, RCT
중재내용	1영양지침 2운동 3인지훈련/사회활동 4심혈관질환 위험요소 모니터링	1영양지침 2운동 3인지훈련/사회활동 4심혈관질환 위험요소 모니터링	상호작용하는 인터넷 활용한 심혈관위험요소의 자율관리와 온라인 지지
대조군	자가 중재	일반 건강 교육	일반적 인터넷 정보
기간	2년	2년	3년
검사지표	심혈관질환 유병률, 우울증, 인지기능저하, 혈압, BMI, 혈중지질, 당질, 뇌영상, 수면, 대변검사	치매 발생률, 심혈관질환 유병률, 뇌영상	치매 발생률, 심혈관질환 유병률, 뇌영상, 비용효과
결과	환자 모집 중	중재 진행 중	중재 진행 중

안심센터이나 복지관 및 개인 모임에서도 치매예방을 위해 사용될 수 있을 것이다.

결론

치매 발생을 예방할 수 있는 생활습관 다중영역 중재 프로그램은 보다 더 많은 증거가 확보된다면 일상생활에서도 적극적으로 활용될 수 있다. 추후 WW-FINGERS나 SUPERBRAIN의 결과가 기대되며, 치매 예방이나 발생을 지연시킬 수 있는 약물의 개발과 함께 같이 진행되어야 할 것이다.

Acknowledgements

This study was supported by a grant from the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HI18C0479).

References

1. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, et al. A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med* 2017;177:51-58.
2. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chene G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 2016;374:523-532.
3. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet* 2013;382:1405-1412.
4. Schrijvers EM, Verhaaren BF, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MM. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012;78:1456-1463.
5. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014;13:788-794.
6. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255-2263.
7. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:377-389.
8. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, Hoevenaar-Bloom MP, Vermeulen M, van Gool WA. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:797-805.
9. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006;5:735-741.
10. Chhetri JK, de Souto Barreto P, Cantet C, et al. Effects of a 3-Year Multi-Domain Intervention with or without Omega-3 Supplementation on Cognitive Functions in Older Subjects with Increased CAIDE Dementia Scores. *J Alzheimers Dis* 2018;64:71-78.
11. Park HK, Jeong JH, Moon SY, et al. South Korean Study to Prevent Cognitive Impairment and Protect Brain Health Through Lifestyle Intervention in At-Risk Elderly People: Protocol of a Multicenter, Randomized Controlled Feasibility Trial. *J Clin Neurol* 2020;16:292-303.