

신경과 노인 환자의 Apolipoprotein E ε4와 우울[†]

전 보 경	신 혜 은	안 이 서	이 장 한 [‡]
가톨릭대학교 부천성모병원 신경과 임상심리사	가톨릭대학교 부천성모병원 신경과 임상교수	(주)더봄_뇌건강 신경심리센터/ 인지재활연구소 대표	중앙대학교 심리학과 교수

아포지질단백질 E(Apolipoprotein E [APOE]) ε4는 치매의 주요 유전적 위험 요인으로 잘 알려져 있으며, 우울과의 연관성도 연구되어 왔다. 그러나 APOE ε4, 우울, 그리고 인지기능저하 수준 간의 관계는 아직 명확히 규명되지 않았다. 노화가 진행됨에 따라 치매 발병률과 노년기 우울 유병률이 높아지는 점에 주목하여, 본 연구는 만 65세 이상 노인을 대상으로 하였다. 연구 대상인 신경과 내원 환자 514명을 APOE ε4 보유 유무에 따라 두 집단으로 분류하고, 인지기능 수준은 DSM-5진단 기준에 근거하여 주관적 인지저하, 경도인지장애, 치매의 세 범주로 분류하였다. 인지기능 평가는 SNSB-II, 우울 점수 평가는 노인우울척도인 GDepS를 사용하였다. 연구 방법은 다음과 같다. APOE ε4 보유 여부에 따른 우울 점수의 차이, 인지기능저하 수준에 따른 우울 점수의 차이, 그리고 두 변인 간 상호작용을 검토하였다. 연구결과, APOE ε4를 보유한 노인은 그렇지 않은 노인에 비해 상대적으로 높은 수준의 우울감을 보였으며, 이는 일부 선행 연구 결과와 일치하는 것으로 나타났다($p=.032$). 또한, 인지기능저하 수준에 따라 우울 점수의 유의한 차이가 있는 것을 확인하였으며($p=.018$), 인지기능저하 집단 간 사후 검증 결과, 치매 집단이 경도인지장애 집단보다 우울 점수가 유의하게 높은 것으로 나타났다. 한편, 각각의 주효과는 유의하였으나 상호작용은 유의하지 않았다. 결론적으로, 본 연구는 APOE ε4를 보유한 노인들에게는 인지기능 저하가 뚜렷하지 않더라도 우울 증상에 대한 정기적인 모니터링과 선제적인 정신건강 개입이 필요함을 시사한다. 또한 우울의 유전적 위험 요인을 반영한 맞춤형 정신건강 관리 모델 개발의 기초 자료가 될 수 있을 것으로 예상된다.

주요어: Apolipoprotein E ε4, APOE 유전자, 인지기능저하 수준, 주관적 인지저하, 경도인지장애, 치매, 우울, 노인

[†] 이 논문은 제 1저자 전보경의 2023년 석사학위 청구논문을 수정 및 정리한 것임.

[‡] 교신저자(Corresponding author): 이장한, (06974) 서울시 동작구 흑석로 84, 중앙대학교 심리학과 교수, Tel: 02-820-5751, E-mail: clipsy@cau.ac.kr



Copyright ©2025, The Korean Health Psychological Association. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

세계보건기구(World Health Organization [WHO])에 따르면, 전 세계 치매 환자는 약 5,500만 명에 이르며, 2030년에는 7,800만 명, 2050년에는 1억 3,900만 명까지 증가할 것으로 예측된다(Shin, 2022). 이는 치매가 전 세계적으로 심각한 보건 문제로 떠오르고 있음을 의미하며, 시간이 지남에 따라 그 영향력이 더욱 커질 것으로 예상된다(Hao & Chen, 2025). 치매 환자의 급격한 증가는 단순히 개인의 건강 문제에 국한되지 않고, 사회적·경제적 부담을 가중시키는 요인이 될 수 있다. 특히 의료 시스템과 복지 정책 측면에서도 치매 환자의 증가에 대비한 체계적인 준비가 필요하며, 이를 해결하기 위한 국가적 차원의 대책 마련이 중요하다(Nandi et al., 2024).

치매는 나이가 들수록 발생 위험이 높아지는 것으로 알려져 있으며, 기대 수명의 증가로 인해 가까운 미래에 치매 인구가 더욱 증가할 것으로 예상된다(Byers & Yaffe, 2011). 고령층에서 치매 발병률이 급격히 높아지는 것은 여러 연구를 통해 밝혀진 사실이며, 이는 신체의 노화 과정과 밀접한 관련이 있다(Corrada et al., 2010). 노화로 인해 뇌 기능이 점진적으로 저하되면서 신경세포 손상이 누적되고, 결국 치매로 이어질 가능성이 커진다. 이에 따라 평균 수명이 늘어날수록 치매 환자의 수도 자연스럽게 증가하게 되며, 이는 국가적으로 중요한 보건 문제로 부각되고 있다(Liu et al., 2024). 치매 환자의 증가에 대비하기 위해서는 효과적인 예방 전략과 치료법 개발이 필수적이며, 치매 유발 요인에 대한 깊이 있는 연구가 더욱 절실히 요구된다.

국내에서도 65세 이상 인구 중 약 10%가 치매를 앓고 있어, 10명 중 1명꼴로 치매를 진단받고

있는 상황이다(Baek et al., 2022). 이는 고령화가 빠르게 진행되고 있는 한국 사회에서 치매 문제가 점점 더 심각해지고 있음을 보여준다. 또한, 치매는 환자 본인뿐만 아니라 가족 구성원에게도 상당한 영향을 미치는 질환으로, 돌봄 부담과 경제적 부담이 크게 증가하는 경향이 있다. 치매 환자가 증가함에 따라 장기 요양 서비스, 재활 프로그램, 보호 시설의 수요도 함께 증가하고 있으며, 이에 따른 사회적 비용 역시 꾸준히 상승하는 추세다(Han et al., 2021). 따라서 치매 예방 및 관리 대책을 강화하고, 조기 진단과 치료 접근성을 높이는 것이 중요한 과제로 떠오르고 있다.

치매는 인지기능저하 수준에 따라 주관적 인지저하(Subjective Cognitive Decline [SCD]), 경도 인지장애(Mild Cognitive Impairment [MCI]), 치매(Dementia) 단계로 구분된다. 주관적 인지저하는 본인이 기억력이나 인지기능저하를 자각하지만 객관적인 신경심리 검사에서는 정상 범위를 보이는 단계이며, 경도인지장애는 일상생활에 큰 지장을 주지 않지만 객관적인 검사에서 경미한 인지 저하가 확인되는 단계이다. 마지막으로 치매 단계는 인지기능저하가 심각해져 독립적인 일상생활 수행이 어려운 상태를 의미한다(Jessen et al., 2020).

연구에 따르면, SCD와 MCI 단계의 환자들은 연간 최대 20%가 치매로 진행되며, 이 과정에서 우울증이 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다(Kleineidam et al., 2022). 특히, 인지기능저하와 우울증 사이의 상호작용은 치매로의 진행 과정에 중요한 영향을 미칠 수 있다. 경미한 우울 증세조차 인지기능저하를 촉진할 수 있으며(Borza et al., 2019), 우울증이 지속되거나 악화될 경우 신경

세포의 기능이 저하되고 뇌의 구조적 변화가 가속화될 가능성이 있다. 이는 인지기능저하를 더욱 심화시키는 요인으로 작용할 수 있으며, 노년기 우울증은 단순한 감정적 변화가 아니라 인지기능 저하 수준과 밀접하게 연관된 신경생물학적 변화를 동반할 가능성이 높다(Szymkowicz et al., 2023). 따라서 치매 고위험군을 대상으로 우울 증상을 조기에 평가하고 적절히 개입하는 것이 중요하며, 이를 통해 인지 저하의 속도를 늦추거나 치매로의 진행을 방지할 수 있다.

한편, 치매는 다인자적 요인에 의해 발생하는 질환으로, 유전적 요인과 환경적 요인이 복합적으로 작용하여 발병 위험을 조절한다. 이 중 Apolipoprotein E(APOE) 유전자는 치매 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되며, 특히 알츠하이머병(Alzheimer's disease [AD])과의 연관성이 지속적으로 연구되고 있다. APOE 유전자는 신경세포의 기능 유지 및 신경 퇴행성 변화와 밀접한 관계가 있으며, 특히 뇌에서 아밀로이드 베타(Aβ)와 타우(Tau) 단백질의 축적을 조절하는 역할을 한다. Aβ와 Tau 단백질의 비정상적인 축적은 알츠하이머병의 주요 병리적 특징으로 여겨지며, 이러한 단백질이 과도하게 축적될 경우 신경세포 손상 및 신경 연결망 약화가 발생할 가능성이 크다(Chen et al., 2025). 따라서 APOE 유전자가 정상적으로 기능하지 않거나 특정 변이를 가지는 경우, 이러한 단백질이 효과적으로 제거되지 못하고 뇌에 축적되면서 치매 발병 위험이 증가할 수 있다.

APOE 유전자는 세 가지 주요 유형의 변이(APOE ε2, APOE ε3, APOE ε4)로 구성되며, 이는 각각 치매 발병 위험에 서로 다른 영향을 미

친다. 사람은 부모로부터 각각 하나의 APOE 유전자를 물려받아 두 개의 조합을 형성하게 되는데, 이로 인해 여섯 가지 조합(APOE ε2/APOE ε2, APOE ε2/APOE ε3, APOE ε2/APOE ε4, APOE ε3/APOE ε3, APOE ε3/APOE ε4, APOE ε4/APOE ε4)으로 구분된다(Li et al., 2020). 일반적으로 가장 흔한 유전자형은 APOE ε3/APOE ε3이며, 이는 전체 인구에서 중립적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, APOE ε4 변이를 하나 이상 보유한 경우 치매 발생 위험이 크게 증가하는 경향을 보인다. 특히 APOE ε4/APOE ε4를 가진 개인은 알츠하이머병의 발병 확률이 상당히 높은 것으로 보고되며, 이러한 유전자형을 가진 사람들은 노화 과정에서 Aβ 축적이 더욱 빠르게 진행될 가능성이 있다(Raulin et al., 2022).

반면, APOE ε2 변이는 신경 보호 효과를 가지고 있어, 치매 발생 위험을 낮추는 역할을 할 가능성이 제기되고 있다. 즉, APOE ε2 대립유전자를 보유한 경우 Aβ 축적이 상대적으로 적게 일어날 수 있으며, 이는 신경세포 보호 및 신경 손상 지연과 관련될 가능성이 있다(Li et al., 2020). 이러한 연구 결과는 치매의 유전적 요인을 보다 깊이 이해하는 데 기여하고 있으며, 향후 APOE 유전자를 기반으로 한 개인 맞춤형 치매 예방 및 치료 전략 개발의 가능성을 시사하고 있다.

최근 연구에 따르면, APOE ε4는 알츠하이머병 뿐만 아니라 루이소체 치매(Dementia with Lewy Bodies [DLB]) 및 혈관성 치매(Vascular Dementia)와도 연관이 있는 것으로 밝혀졌다(Martens et al., 2022). 이는 APOE ε4가 특정한 유형의 치매뿐만 아니라 다양한 형태의 신경퇴행성 질환과도 깊은 관계를 맺고 있음을 시사한다.

알츠하이머병은 A β 와 Tau 단백질의 축적이 주요 원인으로 알려져 있지만, 루이소체 치매는 루이소체(Lewy bodies)라고 불리는 비정상적인 단백질 응집체의 형성과 관련이 있으며, 혈관성 치매는 뇌혈류 감소와 혈관 손상에 의해 발생한다. 이러한 점을 고려할 때, APOE ϵ 4가 치매의 다양한 병리 기전에 영향을 미칠 가능성이 높으며, 단순히 한 가지 형태의 치매 발병 요인으로 작용하는 것이 아니라 여러 유형의 치매와 관련된 신경 생물학적 과정에 영향을 미칠 수 있음을 보여준다. 따라서 APOE ϵ 4 변이를 가진 사람들은 특정 유형의 치매뿐만 아니라 다양한 신경퇴행성 질환에 대한 취약성을 가질 수 있으며, 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

또한, APOE ϵ 4는 치매 발생뿐만 아니라 질병의 진행 속도에도 영향을 미쳐, 동일한 인지기능 저하를 겪더라도 APOE ϵ 4 보유자의 경우 더욱 빠르게 악화될 가능성이 높다(Tung et al., 2022). 즉, APOE ϵ 4를 보유한 환자는 치매 증상이 처음 나타난 이후 상대적으로 짧은 기간 내에 인지 기능이 급격히 저하될 위험이 크며, 이는 질병의 진행 과정에서 신경세포 손상이 가속화될 가능성을 의미한다. 이러한 특성은 치료 및 관리 전략을 수립하는 데 있어 중요한 고려 사항이 될 수 있으며, 특히 조기 개입이 필수적임을 시사한다. APOE 유전자형을 조기에 분석하는 것은 치매 예방 및 관리에 있어 중요한 요소로 작용할 수 있으며, 이를 통해 개인 맞춤형 치료 및 예방 전략을 수립하는 데 기여할 수 있다(Rajić Bumber et al., 2025). 예를 들어, APOE ϵ 4 보유자를 대상으로 한 정기적인 신경심리 평가 및 조기 진단 프로그램은 강화함으로써 치매 발병 위험을 보다

효과적으로 관리할 수 있다.

치매와 함께 흔히 동반되는 정신건강 문제 중 하나가 우울증이다. 노년기 우울증은 단순한 기분 장애를 넘어, 인지기능저하 및 치매 발병과도 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 우울증이 지속적으로 진행될 경우 인지기능저하를 촉진할 수 있으며, 이는 치매 발병 위험을 증가시키는 요인으로 작용할 가능성이 있다(Linnemann & Lang, 2020). 결과적으로, 치매의 진행 과정에는 인지기능저하, 우울증, 그리고 유전적 요인이 복합적으로 작용하며, 이러한 요인들이 상호작용하면서 질병의 경과를 결정짓는다. 이에 따라 치매 예방 및 치료 전략을 수립할 때, 인지기능저하와 우울 증상의 조기 평가뿐만 아니라 APOE 유전자와 같은 생물학적 요인의 역할을 고려하는 것이 필수적이다.

기존 연구들은 APOE ϵ 4 유전자가 치매 발병과 밀접한 관련이 있음을 반복적으로 보고해 왔으나, 우울과의 관계에 대해서는 일관된 결과를 제시하지 못하였다. 일부 연구에서는 APOE ϵ 4 보유자가 비보유 집단보다 더 높은 수준의 우울을 보였다고 보고하였으며(Kim et al., 2010), 장기적 추적 연구에서도 이러한 경향이 확인되었다(Burns et al., 2020). 반면, APOE ϵ 4와 우울 간의 유의미한 연관성이 관찰되지 않았다는 결과도 제시되었다(Iveson et al., 2022). 또한, 인지기능저하 수준이 우울에 미치는 영향에 대해서도 다양한 결과가 보고되었다. 예컨대, 우울 환자들이 주의집중, 기억, 집행기능 등 여러 인지 영역에서 중등도 수준의 결함을 보인다는 메타분석 결과가 보고된 바 있다(Rock et al., 2014). 이러한 상반된 결과는 연구대상자의 연령, 임상 집단 특성, 인지기능저하

수준 구분 방식, 문화적 배경 차이 등에서 비롯된 것일 수 있으며, 향후 연구에서 이를 체계적으로 검토할 필요가 있다. 따라서 본 연구의 목적은 APOE ε4 보유 여부에 따른 우울 점수의 차이를 규명하고, 나아가 이러한 차이와 인지기능저하 수준과의 관계를 함께 검토하는 것이다.

본 연구는 기존 연구와 비교하여 몇 가지 차별성을 지닌다. 첫째, 선행연구들이 주로 APOE ε4와 우울, 혹은 APOE ε4와 인지기능 간의 관계를 개별적으로 검토한 것과 달리, 본 연구는 APOE ε4와 인지기능저하 수준을 독립변수로 동시에 고려하여 우울에 대한 각각의 독립적 차이를 규명하였다. APOE ε4 보유 여부와 인지기능저하 수준은 각각 독립적으로 우울과 관련될 수 있으나, 두 요인의 상호작용을 고려할 때 그 효과가 증폭되거나 완화될 가능성이 있다. 따라서 본 연구에서는 APOE ε4와 인지기능저하 수준 간 상호작용 효과를 탐색적으로 검증하였다. 둘째, 인지기능저하의 연속선상에 있는 주관적 인지저하(SCD), 경도인지장애(MCI), 치매의 세 집단을 구분하여 분석함으로써, APOE ε4 보유 여부에 따른 우울 점수의 차이를 보다 세밀하게 탐색하였다. 셋째, 많은 연구가 서구 노인을 대상으로 이루어진 것과 달리, 본 연구는 한국 노인 집단을 대상으로 하여 APOE ε4 보유에 따른 우울 점수의 차이를 확인하였다. 이는 유전적 배경, 생활습관, 문화적 요인이 다른 집단에서도 APOE ε4가 노년기 우울의 취약 요인으로 작용함을 보여준다. 마지막으로, 본 연구는 횡단적 연구 설계를 바탕으로 비교적 큰 규모의 환자 표본을 분석하여, APOE ε4가 노인의 우울에 미치는 독립적 관련성을 규명하였다는 점에서 의의가 있다.

선행연구에서는 APOE ε4 대립유전자가 우울증의 재발 위험에 미치는 영향을 종단적으로 검증하여, APOE ε4 보유자가 우울증 호전 이후에도 재발 가능성이 높음을 보고하였다(Obinata et al., 2021). 그러나 해당 연구는 재발 여부에만 초점을 두었기 때문에 인지기능저하 수준이나 전반적 인지기능과의 관계는 충분히 검토되지 않았다. 이에 본 연구는 신경과를 내원한 만 65세 이상 노인을 대상으로, APOE ε4 보유 여부와 인지기능저하 수준에 따른 우울 점수의 차이를 확인하고, APOE ε4가 노년기 우울의 독립적인 위험요인으로 작용할 가능성을 규명하고자 한다. 이는 우울의 병태생리에 대한 이해를 확장하는 동시에, 유전적 요인과 인지기능저하 수준을 고려한 노인 우울 선별 및 중재 전략 수립에 기초 자료를 제공한다. 이 점에서 의의가 있다. 또한 한국 노인 집단을 대상으로 한 연구 결과는 서구 중심의 기존 문헌을 보완하고, 문화적·환경적 맥락에서 APOE ε4 보유 여부에 따른 차이를 이해하는 데 중요한 시사점을 제공한다.

본 연구의 가설은 다음과 같다. 첫째, APOE ε4 보유자는 비보유자보다 더 높은 수준의 우울을 보일 것이다. 둘째, 인지기능저하가 심할수록 우울 수준도 높을 것이다. 셋째, APOE ε4와 인지기능저하 수준 간의 상호작용 효과는 유의하지 않을 것이다.

방 법

연구 대상

본 연구는 가톨릭대학교 부천성모병원 임상연

구심사위원회의 승인을 받아 진행되었으며, 후향적 의무기록 자료 분석 방식으로 환자 동의서가 면제되었다(HC23RISI0045). 2020년 8월 1일~2023년 3월 31일까지 경기도 부천시에 소재한 가톨릭대학교 부천성모병원 신경과에 내원한 환자들을 대상으로 하였다. 연구 진행과 관련하여 대상자의 개인정보는 연구에 필요한 최소한의 정보만을 수집하였다. 개인식별정보인 주민등록번호나 병록번호는 사용하지 않고 연구코드를 부여하여 익명화하였으며, 성명은 이니셜로 기록하고 성별, 나이 등 연구에 필요한 최소한의 정보만 수집하였다.

내원 후 Apolipoprotein E 유전자(Apolipoprotein E [APOE]), 노인 우울 척도(Geriatric Depression Scale [GDepS]), 한국판 간이정신상태검사 2판(Seoul Neuropsychological Screening Battery 2nd Edition [SNSB-II]), 한국판 도구적인 일상생활 기능 척도(Korean-Instrumental Activities of Daily Living [K-IADL]), 한국판 간이정신상태검사 2판(Korean-Mini Mental state Examination 2nd Edition [K-MMSE-2]), 치매 임상 평가척도(Clinical Dementia Rating [CDR])를 모두 시행한 환자들의 의무기록을 확인하여 총 514명의 자료를 선별하였다. 환자들의 주요 진단명은 구분하지 않고 실시하였으며, 참가자 중 남성은 180명(35%), 여성은 334명(65%)이었고, 연령 범위는 65~92세였다($M=78.19$, $SD=6.53$). 교육연수는 0년~18년이었다($M=6.77$, $SD=4.62$).

모든 환자는 신경심리검사 결과를 바탕으로 주관적 인지저하(SCD), 경도인지장애(MCI), 치매(Dementia) 세 집단으로 구분하였다. 집단 구분은 DSM-5의 진단기준을 중심으로 하였으며, 인지 영역은 복합적 주의, 집행기능, 학습과 기억,

언어, 지각-운동, 사회인지로 나누어 평가하였다. 인지기능저하의 객관적 기준은 SNSB-II 기준 점수를 활용하였으며 언어, 시공간, 언어 및 시각 기억력, 전두엽/집행기능 점수를 확인하고 하위 16%ile를 저하로 판단하였다(강연옥 외, 2012). SCD 집단은 모든 인지영역에서 정상 수행을 보였으나, 환자 본인이나 보호자가 인지기능저하를 호소하는 경우로 분류하였다. MCI 집단은 하나 이상의 인지영역에서 저하가 관찰되지만, 일상생활의 독립적 수행에는 지장이 없는 경우로 분류하였다. 치매 집단은 하나 이상의 인지영역에서 이전 수준에 비해 뚜렷한 저하가 나타나며, 이러한 인지 결손이 일상생활의 독립성을 저해하는 경우로 분류하였다.

APOE 유전자를 총 2가지 집단으로 나누었다. 총 6가지 APOE 유전자 중 치매 유발 유전자와 치매 보호 유전자가 함께 있는(APOE ϵ 2/APOE ϵ 4)는 제외되었으며 (APOE ϵ 2/APOE ϵ 2), (APOE ϵ 2/APOE ϵ 3), (APOE ϵ 3/APOE ϵ 3)와 같이 APOE ϵ 4를 전혀 가지지 않은 APOE ϵ 4(-) 집단과 (APOE ϵ 3/APOE ϵ 4), (APOE ϵ 4/APOE ϵ 4)와 같이 APOE ϵ 4를 적어도 1개 이상 가지는 APOE ϵ 4(+) 집단으로 분류하였다.

연구 대상자의 평가는 신경과 전문의 2인과 신경심리학 박사 1인, 다수의 임상심리사와 임상병리사가 진행하였다. 2인의 신경과 전문의 소견 하에 신경심리학적 검사들이 처방되었으며, 신경심리검사는 임상심리사에 의해 SNSB-II, GDepS, K-IADL, K-MMSE-2, CDR 검사가 시행되었다. 혈액검사인 Apolipoprotein E 유전자형 검사는 임상병리사에 의해 실시되었다.

초기에 수집한 1,055개 데이터에서 표본으로

514개 데이터를 선별하였으며 표본 선별 시 제외 기준은 다음과 같다. 첫째, 우울 검사 진행 시 환자가 비협조적이거나 문장을 이해하지 못했던 50개의 데이터를 제외하였다. 둘째, 인지기능저하 수준이 모호하여 MCI에서 dementia로 넘어가는 단계에서 두 단계의 인지장애 진단을 모두 받은 4개의 데이터를 제외하였다. 셋째, 횡단적 연구를 위해 표본 수집 기간 내에 동일 피검인이 재검사를 하였을 경우 1차 검사 데이터만 사용하고 나머지 308개의 데이터는 제외하였다. 넷째, 중립 유전자인 (APOE ε2/APOE ε4)를 보유한 8개의 데이터를 제외하였다. 다섯째, 노인의 우울을 보고자 하였기 때문에 65세 미만 환자의 87개 데이터를 제외하였다. 여섯째, SNSB-II의 검사 결과와 K-IADL의 점수에 따라 인지기능 수준(SCD, MCI, Dementia)을 나누었으므로 K-MMSE-2 검사만 시행하고 SNSB-II 검사를 시행하지 않은 환자는 인지기능 선별에 있어 불분명함이 있을 가능성이 있기 때문에 84개 데이터를 제외하였다.

측정도구

Apolipoprotein E 유전자형 검사 (Apolipoprotein E [APOE]). 본 연구는 APOE 유전자 존재 여부를 판별하기 위하여 Apolipoprotein E 유전자형 검사를 사용하였다. 환자의 임상 정보를 알지 못하는 상태에서 유전자형 검사를 시행하였다. 멸균 처리된 면봉을 이용하여 환자의 구강상피세포를 채취하였다. 이후, 면봉 머리만 1.5ml 마이크로 원심분리기 튜브에 담아 4℃에서 보관하였으며 DNA 추출 방법의 하나인 페놀-클로로포름 추출법을 이용하였다. 식별 방법은

BioCore社에서 제공한 유전형 판독의 기준인 APOE PCR 전기영동 결과를 참고하였다(김광재 외, 2020).

노인 우울척도(Geriatric Depression Scale [GDepS]). 본 연구는 우울의 정도를 평가하기 위하여 Yesavage 등이 개발하고, 정인과 등(1997)이 번안한 노인 우울척도를 사용하였다. 비교적 짧은 시간 안에 검사할 수 있으며 피검자가 ‘예/아니오’로 응답하는 양분척도로서 30개의 문항으로 이루어져 있다. GDepS 점수가 높을수록 우울감이 증가한다는 것을 의미한다. GDepS의 번안은 정신과 의사와 임상심리전문가로 구성된 4명이 각 문항의 의미를 충분히 살리면서 우리나라 노인들의 정서에 맞고 이해가 쉬운 어휘로 일상적인 표현을 사용해야 한다는 점을 기준으로 잡았다. 본 연구에서의 내적 합치도(Cronbach's α)는 0.88이었다.

서울신경심리검사 2판 (Seoul Neuropsychological Screening Battery 2nd Edition [SNSB-II]). 본 연구는 치매 진단검사로 사용하기 위하여 서울신경심리검사 2판을 활용하였다. 이것은 신경 심리검사 총집으로 주의집중력, 언어기능, 시공간 기능, 시각적/언어적 기억력, 전두엽/집행기능의 5개 인지 영역을 측정하는 다양한 검사들과 치매 심각도를 평정하는 척도로 구성되어 있으며 재검사 신뢰도는 0.90, 내적 합치도(Cronbach's α)는 0.80이었다(강연옥 외, 2012).

한국형 도구일상생활능력(Korean version of Instrumental Activities of Daily Living

[K-IADL]). 본 연구는 인지기능저하로 인하여 발생한 일상생활 지장 정도를 평가하는 한국판 도구일상생활능력을 이용하였다. Lawton's ADL을 한국판으로 표준화하였으며 내적 합치도(Cronbach's α)는 0.86이었다(Kang et al., 2002). 시장 보기, 교통수단 이용, 돈 관리, 집안일 하기, 기구 사용, 음식준비, 전화사용, 약 복용, 최근 기억, 취미 생활, 텔레비전 시청 및 집안 수리하기의 11개 항목에 대하여 보호자가 지난 1개월 동안 환자가 어떻게 기능하였는지 각각 평가하였다. 0점은 “혼자 가능”, 1점은 “약간 도움이 필요”, 2점은 “많은 도움이 필요”, 3점은 “불가능”으로 평가하고 발병하기 전부터 하지 않았던 활동이나 신체적 장애로 인해서 할 수 없는 활동은 “해당 없음”으로 평가하였다. 최종 점수는 해당 없음 항목을 제외한 문항들 점수의 평균이다. 점수가 높을수록 도구일상생활능력의 큰 어려움이 있다. 절단점은 0.4점이며, 0.4점 미만은 경도인지장애, 0.4점 이상은 치매로 판단하였다.

한국판 간이정신상태검사 2판 (Korean-Mini Mental State Examination, 2nd Edition [K-MMSE~2]). 본 연구는 노인과 뇌가 손상된 환자의 인지기능을 평가하기 위하여 한국판 간이정신상태검사 2판을 활용하였다. K-MMSE~2는 단축형, 표준형, 확장형으로 개발되었으며 본 연구에서 사용된 표준형은 총 7개 영역인 기억등록, 시간 지남력, 장소 지남력, 기억회상, 주의집중 및 계산, 언어, 그리기이며 11문항으로 구성되어 있다. 각 문항 점수의 합으로 총점을 산출하였고 최저점수는 0점, 최고점수는 30점으로 이루어졌다. 결과는 대상자의 연령과 교육수준을 고려하여 총점의

수준을 비교하여 해석하였다. K-MMSE~2 표준형의 검사-재검사 신뢰도는 0.69이며 내적 합치도(Cronbach's α)는 0.99이었다(Folstein et al., 2020).

치매임상평가척도(Clinical Dementia Rating [CDR]). 본 연구는 치매 정도를 평가하기 위하여 세계적으로 널리 사용되고 있는 치매임상평가척도를 활용하였다. CDR은 인지 수준과 일상생활 기능 정도를 모두 평가하여 전반적인 치매 심각도를 평정하는 척도이다. 환자와 보호자의 면담을 통하여 “기억력”, “지남력”, “판단력과 문제해결 능력”, “사회활동”, “집안 생활과 취미”, “위생 및 몸치장”의 6개 영역을 7점 척도로 평가하며 내적 합치도(Cronbach's α)는 0.88이었다. CDR 점수는 기억력 점수를 기준으로 하는 특정 방법에 따라서 결정되며 6개 영역 각각의 점수를 모두 더한 총점으로도 표시된다. 전자의 방법으로 산출된 점수를 CDR 점수(Clinical Dementia Rating [CDR])로 나타내며 후자의 방법으로 산출된 점수를 CDR 박스 총점(Sum of Boxes [CDR-SB])으로 불린다. CDR은 0부터 5까지 7단계로 평가되며 경도인지장애는 대부분 0.5로 분류하였다(최성혜 외, 2001).

자료 분석

본 연구에서 수집한 데이터 분석을 위해 윈도우형 SPSS 31.0.0.0버전의 프로그램이 사용되었다. 첫째, 기술통계분석을 하여 연구 대상의 인구통계학적 특성 및 심리적 특성을 파악하였다. 둘째, 주요변인간 관계를 확인하기 위해 Pearson 상관분석을 실시하였다. 셋째, APOE $\epsilon 4$ 유전자 존재 여부

에 따라 APOE ε4(+)와 APOE ε4(-) 두 집단으로 구분하였으며, 인지기능저하 수준에 따라 SCD, MCI, 치매로 나누어 우울 점수 차이를 분석하였다. 각 독립변수가 종속변수인 우울 정도에 영향을 미치는지 확인하기 위하여 연령과 교육연수를 공변량으로 넣은 후 이원공변량분석을 실시하였다. 넷째, 인지기능저하 집단 간 우울점수 차이를 구체적으로 확인하기 위하여 사후검증을 실시하였다. 다섯째, APOE ε4(+)와 APOE ε4(-) 집단의 차이를 자세히 확인하기 위해 K-MMSE~2와 K-IADL의 추가 분석을 실시하였다. 연령과 교육연수를 공변량으로 넣은 후 일원공변량분석을 실시하였다.

결 과

집단에 따른 인구통계학적 및 심리적 특성

본 연구에 참여한 환자의 연령, 성별, 교육연수,

우울 점수의 차이를 비교하기 위하여 기술통계분석을 하였다(표 1 참조). 참가자 중 남성은 180명(35%), 여성은 334명(65%)이었고, 연령 범위는 65에서 92세 사이였다($M=78.19$, $SD=6.53$). 교육연수는 0년부터 18년 사이였다($M=6.77$, $SD=4.62$).

주요 변인 간 상관분석

주요 변인인 교육연수, 나이, 우울, K-MMSE~2, K-IADL 간의 관계를 파악하기 위해 Pearson 상관분석을 실시하였다(표 2 참조). 분석 결과, K-MMSE~2 점수는 교육연수($r=.374$, $p<.001$)와 유의미한 양의 상관관계를, 나이($r=-.350$, $p<.001$)와는 유의미한 음의 상관관계를 나타냈다. 이는 교육연수가 높을수록, 나이가 적을수록 K-MMSE~2 점수가 높아지는 경향이 있음을 의미한다. 또한, K-MMSE~2 점수는 K-IADL($r=-.533$, $p<.001$) 및 우울($r=-.219$,

표 1. 집단에 따른 참가자들의 인구통계학적 및 심리적 특성

	APOE ε4 (+) (N=140)			APOE ε4 (-) (N=374)		
	(1) SCD (N=11)	(2) MCI (N=49)	(3) Dementia (N=80)	(4) SCD (N=28)	(5) MCI (N=163)	(6) Dementia (N=183)
연령	70.45 (4.52)	76.18 (6.48)	77.71 (6.43)	74.64 (6.22)	77.86 (6.04)	80.23 (6.39)
성별(남/여)	3/8	14/35	29/51	9/19	59/104	66/117
교육연수	8.27 (2.28)	6.47 (4.90)	6.45 (3.94)	5.93 (4.73)	6.86 (4.65)	6.95 (4.89)
CDR	0.50 (0.00)	0.50 (0.00)	1.19 (0.52)	0.50 (0.00)	0.50 (0.04)	1.16 (0.56)
K-MMSE~2	28.18 (1.25)	21.94 (4.29)	18.24 (4.29)	26.29 (3.34)	23.16 (4.68)	17.77 (4.38)
우울	16.18 (8.24)	14.45 (8.61)	16.40 (9.01)	11.29 (7.13)	13.20 (7.50)	15.59 (7.83)

주. M(SD); APOE ε4(+): 있음, APOE ε4(-): 없음; SCD: 주관적 인지저하, MCI: 경도인지장애 Dementia: 치매

$p<.001$)와도 유의미한 음의 상관관계를 보였다. 이는 K-MMSE~2 점수가 높을수록 일상생활 수행 능력(K-IADL)과 우울 점수가 낮아지는 경향이 있음을 의미한다. K-IADL 점수는 나이($r=.237$, $p<.001$)와 유의미한 양의 상관관계를, K-MMSE~2($r=-.533$, $p<.001$)와는 유의미한 음의 상관관계를 보였다. 이는 나이가 많을수록, K-MMSE~2 점수가 낮을수록 일상생활 수행 능력이 감소하는 경향이 있음을 의미한다. 우울 점수는 교육연수($r=-.158$, $p<.001$) 및 K-MMSE~2($r=-.219$, $p<.001$)와 유의미한 음의 상관관계를 보였다. 이는 교육연수와 K-MMSE~2 점수가 높을수록 우울 점수가 낮아지는 경향이 있음을 의미한다. 종합적으로, 분석된 주요 변인들은 서로 유의미한 상관관계를 가지는 것으로 나타났다. 특히, K-MMSE~2는 연구 변수 중 가장 다양한 변수들과 유의미한 관계를 보였다.

APOE ε4(+)와 APOE ε4(-)의 인지기능저하 수준에 따른 우울 점수 차이 분석

그림 1과 표 3에 제시되어 있듯 APOE ε4(+)의 각 SCD, MCI, 치매와 APOE ε4(-)의 각 SCD, MCI, 치매 집단은 우울 점수에 유의한 상호작용을 보이는지 확인하기 위해 연령과 교육연수를

공변량으로 넣은 후 이원공변량분석을 실시하였다. 분석 결과는 다음과 같다. 첫째, 인지기능저하 수준에 따른 APOE ε4(+)와 APOE ε4(-)는 우울함에 유의한 차이가 없었다($F(2, 514)=1.306$, $p=.272$, $\eta^2=.005$). 따라서 대립가설이 기각되었고 귀무가설이 채택되었다. 이는 APOE 유전자와 인지기능저하 사이에 상호작용은 없는 것을 의미한다. 둘째, APOE ε4의 주 효과로, 인지기능저하 수준과 상관없이 APOE ε4유무에 따라 우울 점수의 유의한 차이가 있는 것을 확인하였다($F(1, 514)=4.604$, $p=.032$, $\eta^2=.009$). 또한 APOE ε4(+) 집단은 APOE ε4(-) 집단에 비해 우울감이 높은 것을 확인하였다(표 4 참조). 마지막으로 인지기능저하 수준에 따른 주 효과로, APOE ε4(+)와 APOE ε4(-)에 상관없이 인지기능저하 수준에 따라 우울 점수의 유의한 차이가 있는 것을 확인하였다($F(2, 514)=4.035$, $p=.018$, $\eta^2=.016$).

인지기능저하 집단간 우울점수 차이

각 집단(SCD, MCI, Dementia)의 우울 점수에 대한 등분산성 가정을 확인하기 위해 Levene의 등분산 검정을 실시하였다. 검정 결과, 분산은 동일한 것으로 나타났다($F(2,511)=1.261$, $p=.284$). 이는 유의확률이 유의수준($p=.05$)보다 크므로 등분

표 2. 주요 변인 간 상관분석 ($N=514$)

	1	2	3	4	5
1. 교육연수	-				
2. 나이	-.161***	-			
3. 우울	-.158***	.022	-		
4. K-MMSE~2	.374***	-.350***	-.219***	-	
5. K-IADL	-.014	-.237***	.113*	-.533***	-

* $p<.05$, *** $p<.001$.

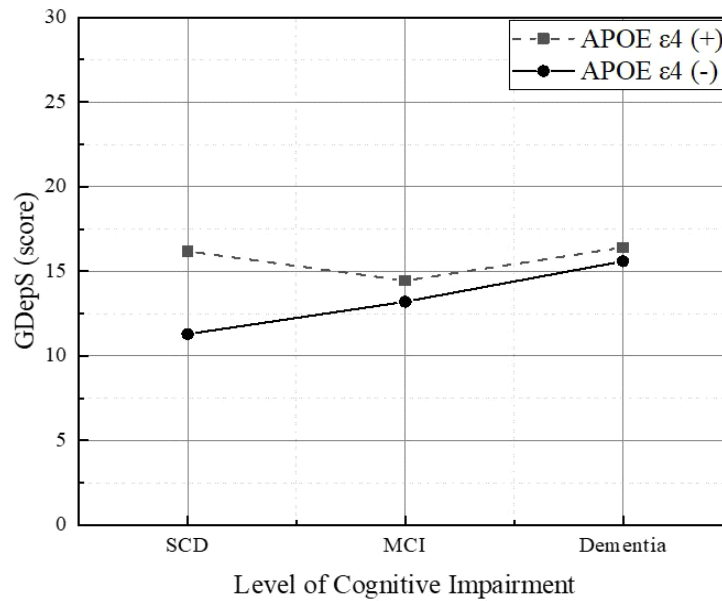


그림 1. APOE ε4(+/-)와 인지기능저하 수준에 따른 우울 점수

주. GDepS: 우울 점수; APOE ε4(+): 있음, APOE ε4(-): 없음;
SCD: 주관적 인지저하, MCI: 경도인지장애, Dementia: 치매

표 3. APOE ε4(+)와 APOE ε4(-)의 인지기능저하 수준에 따른 우울 점수 차이 분석

변량원	df	F	partial η^2	p
연령	1, 514	0.447	.001	.504
교육연수	1, 514	14.593	.028	<.001
APOE ε4(+/-)	1, 514	4.604	.009	.032
인지기능저하 수준	2, 514	4.035	.016	.018
APOE ε4(+/-)*인지기능저하 수준	2, 514	1.306	.005	.272

표 4. APOE ε4(+/-)에 따른 우울 점수 차이

측정도구	APOE ε4 (+) (N=140)	APOE ε4 (-) (N=374)
우울	15.70 (8.80)	14.22 (7.75)

주. M(SD); APOE ε4(+): 있음, APOE ε4(-): 없음

표 5. 인지기능저하 집단간 우울 점수 사후비교 (Scheffe 사후검증)

(I)집단	(J)집단	평균차(I-J)	표준오차(SE)	p	95% 신뢰구간 (하한, 상한)
Dementia (N=263)	MCI (N=212)	2.351	0.737	.007	0.54, 4.16
	SCD (N=39)	3.170	1.371	.070	-0.20, 6.54
MCI (N=212)	Dementia (N=263)	-2.351	0.737	.007	-4.16, -0.54
	SCD (N=39)	0.819	1.392	.841	-2.60, 4.24
SCD (N=39)	Dementia (N=263)	-3.170	1.371	.070	-6.54, 0.20
	MCI (N=212)	-0.819	1.392	.841	-4.24, 2.60

주. SCD: 주관적 인지저하, MCI: 경도인지장애 Dementia: 치매

산성 가정이 충족되었음을 의미한다. 따라서 후속 분석인 이원공변량분석(Two-way ANCOVA)은 등분산성을 가정하고 진행하였다. 인지기능저하 수준에 따른 우울 점수 차이를 보기 위하여 Scheffe 사후검정을 실시하였다(표 5 참조). 분석 결과는 다음과 같다. 치매 집단이 MCI 집단보다 우울 점수가 유의하게 높았으며($p=.007$), 치매와 SCD, MCI와 SCD 간 차이는 통계적으로 유의하지 않게 나타났다.

APOE ε4(+)와 APOE ε4(-) 집단 간 차이

APOE ε4 유전자 보유 유무에 따른 K-MMSE~2

점수의 기술통계량은 다음과 같다. 전체 연구 대상자($N=514$)의 K-MMSE~2 점수는 ($M=20.63$, $SD=5.28$)이다. 자세히 살펴보면 APOE ε4(+) 집단($N=374$)의 K-MMSE~2 점수는 ($M=20.75$, $SD=5.38$)이고, APOE ε4(-) 집단($N=140$)의 K-MMSE~2 점수는 ($M=20.31$, $SD=5.02$)로 나타났다. 교육연수와 나이를 공변량으로 통제한 후, APOE ε4(+/-)에 따라 K-MMSE~2 점수에 유의한 차이가 있는지 일원공변량분석(One-way ANCOVA)을 통해 확인해 보았다(표 6 참조). 검정한 결과 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다($F(1, 514)=3.722$, $p=.054$, $\eta p^2=.007$). 이는 APOE ε4 유전자 보유 여부가 인지기능저하(K-MMSE~2 점

표 6. APOE ε4(+/-)에 따른 K-MMSE~2 점수 (One-way ANCOVA)

변량원	df	F	partial η^2	P
나이	1, 514	60.456	.106	.001
교육연수	1, 514	66.805	.116	.001
APOE ε4(+/-)	2, 514	3.722	.007	.054

주. APOE ε4(+): 있음, APOE ε4(-): 없음

표 7. APOE ε4(+/-)에 따른 K-IADL 점수 (One-way ANCOVA)

변량원	df	F	partial η^2	p
나이	1, 514	33.277	.061	.001
교육연수	1, 514	0.443	.001	.506
APOE ε4(+/-)	2, 514	3.257	.006	.072

주. APOE ε4(+): 있음, APOE ε4(-): 없음

수)에 영향을 준다고 보기 어렵다는 것을 의미한다. 연령과 교육연수의 영향을 제외하고 분석하였을 때, APOE ε4 유전자를 가진 사람과 가지지 않은 사람의 K-MMSE~2 점수에 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다.

APOE ε4 유전자 보유 유무에 따른 K-IADL 점수의 기술통계량은 다음과 같다. 전체 연구 대상자(N=514)의 K-IADL 점수는 ($M=0.81$, $SD=0.82$)로 나타났다. 자세히 살펴보면 APOE ε4(+) 집단(N=140명)의 평균 K-IADL 점수는 ($M=0.86$, $SD=0.77$)이었고, APOE ε4(-) 집단(N=374)의 K-IADL 점수는 ($M=0.79$, $SD=0.84$)으로 나타났다. 교육연수와 나이를 공변량으로 통제한 후, APOE ε4 유전자 존재 유무에 따라 K-IADL 점수에 유의미한 차이가 있는지 일원공변량분석(One-way ANCOVA)을 실시하였다(표 7 참조). 검정한 결과 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다($F(1, 514)=3.722$, $p=.072$, $\eta p^2=.006$). 이는 연령과 교육연수라는 변수의 영향을 통제한 상황에서, APOE ε4 유전자 보유 여부가 일상생활 수행 능력(K-IADL 점수)에 유의미한 차이를 유발하지 않는다는 것을 의미한다. 즉, 이 연구 대상자들의 경우 APOE ε4 유전자를 가지고 있는지 여부만으로는 일상생활 수행 능력에 영향을 준다고 보기 어렵다.

논 의

본 연구의 주요 결과를 논의하면 다음과 같다. 첫째, APOE ε4 보유 여부는 특정 인지기능저하 수준과 결합하여 우울에 추가적인 영향을 미치기 보다는, 독립적으로 우울과 관련된 요인으로 작용하는 것으로 나타났다. 즉, APOE ε4와 인지기능저하 수준의 각각의 주효과는 유의했으나, 두 변인 간 상호작용 효과는 유의하지 않았다. 실제로 연령과 교육 연수를 통제한 분석에서도, 두 변인의 상호작용은 유의하지 않았다.

둘째, APOE ε4 유전자를 보유한 집단은 ε4 유전자 보유하지 않은 집단과 비교하였을 때 상대적으로 더 높은 수준의 우울감을 보고한 것으로 나타났다. 이는 APOE ε4 유전자가 단순한 치매 위험 인자를 넘어, 인지기능저하가 두드러지지 않은 초기 단계에서도 노년기 우울의 독립적인 유전적 취약성 요인으로 작용할 수 있음을 시사한다. 이러한 결과는 APOE ε4 유전자가 인지 기능과 무관하게 우울의 독립적인 위험 요인임을 밝힌 의 연구와도 일치한다(Burns et al., 2020). 이는 노인 정신건강 평가에 있어 APOE ε4 유전자 검사가 중요한 예측 지표로 활용될 수 있을 것이다.

셋째, 추가적으로 K-MMSE~2 점수를 활용하여 APOE ε4 보유 여부와 인지기능저하 간의 관계를 분석한 결과, 두 변수 간에는 통계적으로

유의한 연관성이 확인되지 않았다. 일반적으로 APOE ε4는 인지기능저하의 위험을 증가시키는 요인으로 널리 보고되어 왔으나, 본 연구에서는 K-MMSE~2 기반 분석에서 이러한 경향이 관찰되지 않았다. 이러한 불일치는 본 연구의 표본 특성이나 사용된 평가 도구의 한계에서 기인했을 가능성이 있다. 특히 K-MMSE~2는 비교적 간단한 간이정신상태검사로서 전반적인 인지 저하 여부를 파악하는 데는 유용하지만, 경도인지장애 수준의 미세한 변화를 정밀하게 탐지하기에는 민감도가 충분하지 않아 실제 차이가 반영되지 않았을 수 있다.

넷째, 인지기능저하 수준에 따른 주 효과에서 치매 집단이 경도인지장애 집단보다 우울 점수가 유의미하게 높게 나타났으며, 이는 치매 단계에서 우울감이 심화된다고 보고한 선행연구의 경향과 일치한다(Piers et al., 2021). 그러나 주관적 인지 저하 집단과 치매 집단 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 인지기능저하가 진행될수록 우울 점수는 단순히 선형적으로 증가한다기보다는, 인지기능저하의 단계에 따라 정서적 반응 양상이 다를 수 있음을 시사한다. 특히 그림 1에서 나타난 바와 같이, APOE ε4 보유자 중 주관적 인지저하 집단의 우울 점수가 상대적으로 높게 나타난 점은 주목할 만하다. 이러한 결과는 APOE ε4와 같은 유전적 위험요인을 지닌 경우, 인지기능저하의 초기 단계에서부터 정서적 취약성이 두드러질 수 있음을 보여준다. 따라서 전반적인 삶의 질을 유지하고 악화를 지연시키기 위해 치매로의 진행 과정에서 우울감과 같은 정서적 변화를 면밀히 평가하는 것은 중요하다.

본 연구는 몇가지 한계점을 바탕으로 추후 발

전된 연구를 모색해 볼 수 있다. 첫째, 본 연구는 후향적 의무기록을 기반으로 진행되었기 때문에, 인지기능저하 진단 이전에 발생한 우울증에 대한 세부적인 분류가 이루어지지 않았다. 즉, 우울증이 인지기능저하 발병 이전에 이미 존재했는지, 혹은 인지장애의 진행 과정에서 발생한 것인지에 대한 구체적인 정보를 확인할 수 없었다. 본 연구의 주요 목적은 APOE ε4 유전자가 APOE ε4 보유 여부에 따른 우울 점수의 차이를 규명하는 것이었으므로, 우울증의 원인을 밝히는 데 중점을 두지 않았다. 향후 연구에서는 우울증의 발병 시점과 인지기능저하의 진행 상황을 보다 정확하게 파악할 수 있는 방법을 모색하여, 두 변수 간의 관계를 더 명확히 규명할 필요가 있다.

둘째, 본 연구에서 우울 점수는 자기보고식 척도를 통해 측정되었으며, 이 과정에서 치매 환자 일부는 언어 장애나 인지기능저하로 인해 자신의 우울감을 정확하게 표현하지 못했을 가능성이 있다. 이는 우울 점수가 환자의 실제 상태를 충분히 반영하지 못했을 수 있음을 의미한다. 향후 연구에서는 환자의 자기보고식 평가만이 아니라 보호자 보고, 임상가의 면담 평가, 생리적 지표 등을 함께 활용하여 다각도로 우울을 측정하는 방법이 필요하다. 또한 치매의 진행 정도에 따른 응답 신뢰도를 고려하여, 인지기능저하 수준별로 차별화된 평가 도구를 적용한다면 보다 정확한 결과를 얻을 수 있을 것이다.

셋째, 인지기능저하 집단을 분석할 때 원인 질환에 따른 세부적인 분류를 실시하지 않았다. 즉, 연구에 포함된 환자들이 알츠하이머병, 혈관성 치매, 파킨슨병 치매 등 서로 다른 원인 질환을 가졌을 가능성이 있다. 이로 인해 질환별 우울감의

차이를 명확하게 파악하기 어려웠으며, 이는 결과 해석에 일정한 한계를 초래했을 수 있다. 특히 신경과에는 섬망, 보행장애, 성격 변화, 기억력 저하, 두통, 어지럼증 등 다양한 증상과 질환을 가진 환자들이 내원한다. 본 연구는 횡단적 설계를 바탕으로 각 환자의 최초 진료 데이터를 기준으로 분석하였기 때문에, 감별진단이 완료되지 않은 환자들이 다수 포함되어 주요 진단명을 확정하기 어려운 상황이었다. 이로 인해 질환별 특성을 충분히 반영하지 못한 점은 본 연구의 제한점으로 작용하였다. 따라서 향후 연구에서는 치매의 원인 질환에 따라 환자를 세분화하고, 각 질환별 우울감의 차이를 정밀하게 비교·분석하여 치매 유형에 따른 우울 증상의 발현 양상을 보다 명확히 규명할 필요가 있다.

넷째, 표본 수가 충분하지 않아 효과 크기를 탐지하지 못했을 가능성, 혹은 문화적·환경적 요인들이 상호작용 효과를 약화시켰을 가능성도 고려할 수 있다. 이에 향후 연구에서는 더 큰 표본과 종단적 설계를 통해 APOE ε4와 인지기능저하 수준의 상호작용을 보다 정밀하게 규명할 필요가 있다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 APOE ε4 보유 여부와 인지기능저하 수준이 각각 우울 점수에 유의한 차이를 보였지만, 두 변인 간 상호작용은 나타나지 않음을 보여주었다. 또한 치매 진행에 따라 우울 증상이 증가하는 경향도 확인되었다. 이러한 결과는 노년기 우울이 단순한 심리적 반응을 넘어, 유전적 요인과 인지기능저하 수준이 각각 독립적으로 밀접하게 관련됨을 보여주며, 정신건강과 신경퇴행성 질환 간의 관계를 보다 명확히 이해하는 데 기여한다.

이러한 발견은 선행연구와 비교했을 때 중요한 차별성을 지닌다. 예컨대, Obinata 등(2021)은 APOE ε4 대립유전자가 우울증의 재발 위험을 높인다고 보고하였으나, 연구의 초점이 재발 여부에 국한되어 있어 인지기능저하 수준이나 전반적 인지기능과의 관련성은 충분히 검토되지 않았다. 반면, 본 연구는 APOE ε4 보유 여부와 인지기능저하 수준을 동시에 고려하여 APOE ε4 보유 여부가 노인의 우울에 미치는 독립적인 차이를 규명하였다는 점에서 기존 근거를 확장하고 보완한다. 특히 APOE ε4(+) 집단이 APOE ε4(-) 집단보다 더 높은 수준의 우울을 보였다는 결과는 본 연구의 가장 중요한 발견이다. 이는 APOE ε4 유전자가 단순한 치매 위험 요인에 그치지 않고, 인지기능저하가 뚜렷하지 않은 초기 단계에서도 노년기 우울의 독립적인 유전적 취약 요인으로 작용할 수 있음을 시사한다. 다시 말해, 우울 증상은 치매의 병리적 과정과 별개로 유전적 소인에 의해 독립적으로 나타날 수 있음을 의미하며, 이러한 점에서 APOE ε4 유전자 검사는 노인 정신건강 평가에 있어 우울 위험을 조기에 예측할 수 있는 유용한 지표로 활용될 가능성을 보여준다.

본 연구의 결과는 APOE ε4를 보유한 노인들에게는 우울 증상에 대한 정기적인 모니터링과 선제적인 정신건강 개입이 필요함을 시사한다. 본 연구는 유전적 위험 요인을 반영한 맞춤형 정신건강 관리 모델 개발의 기초 자료가 될 수 있을 것으로 예상된다.

참 고 문 헌

- 강연옥, 장승민, 나덕렬 (2012). 서울신경심리검사 2판 (SNSB-II). 휴브알앤씨.
- 김광재, 노동희, 한승협, 차윤준, 강경운 (2020). 알츠하이머 치매노인의 Apolipoprotein E 유전형에 따른 우울과 기억력의 상관관계. *한국산화기술학회 논문지*, 21(1), 477-486. <https://doi.org/10.5762/KAIS.2020.2>
- 정인파, 곽동일, 신동균, 이민수, 이현수, 김진영 (1997). 노인우울척도(Geriatric Depression Scale)의 신뢰도, 타당도 연구. *신경정신의학*, 36(1), 103-112.
- 최성혜, 나덕렬, 이병화, 함동석, 정지향, 윤수진, 유경희, 하충건, 한일우 (2001). 한국판 Expanded Clinical Dementia Rating (CDR) 척도의 타당도. *대한신경과학회지*, 38(1), 11-16.
- Baek, M. S., Kim, H.-K., Han, K., Kwon, H.-S., Na, H. K., Lyoo, C. H., & Cho, H. (2022). Annual Trends in the Incidence and Prevalence of Alzheimer's Disease in South Korea: A Nationwide Cohort Study. *Frontiers in Neurology*, 13 Article 883549. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.883549>
- Byers, A. L., & Yaffe, K. (2011). Depression and risk of developing dementia. *Nature Reviews Neurology*, 7(6), 323-331. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.60>
- Borza, T., Engedal, K., Bergh, S., & Selbæk, G. (2019). Older people with depression—a three-year follow-up. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 139(16), 1-10. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0968>
- Burns, R. A., Andrews, S., Cherbuin, N., & Anstey, K. J. (2020). Role of Apolipoprotein E epsilon 4 (APOE* ε4) as an independent risk factor for incident depression over a 12-year period in cognitively intact adults across the lifespan. *BJPsych Open*, 6(3), 1-7. <https://doi.org/10.1192/bjo.2020.29>
- Chen, Y., Jin, H., Chen, J., Li, J., Găman, M.-A., & Zou, Z. (2025). The multifaceted roles of apolipoprotein ε4 in Alzheimer's disease pathology and potential therapeutic strategies. *Cell Death & Disease*, 11(1), Article 312. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02600-y>
- Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Paganini-Hill, A., Berlau, D., & Kawas, C. H. (2010). Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: The 90+ Study. *Annals of Neurology*, 67(1), 114-121. <https://doi.org/10.1002/ana.21915>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R., Fan, J., Tang, Y., Zhou, A., & Li, J. (2020). K-MMSE-2 한국판 간이정신상태검사 (2판) [Mini-Mental State Examination (2nd ed.)]. (강연옥, 장승민, 김상윤, 대한치매학회, 역.). 인싸이트. (원전은 2010에 출판). <https://doi.org/10.1002/9780470669600.ch27>
- Han, E.-J., Lee, J., Cho, E., & Kim, H. (2021). Socioeconomic costs of dementia based on utilization of health care and long-term-care services: A retrospective cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), Article 376. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020376>
- Hao, M., & Chen, J. (2025). Trend analysis and future predictions of global burden of Alzheimer's disease and other dementias: A study based on the global burden of disease database from 1990 to 2021. *BMC Medicine*, 23, Article 330. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04169-w>
- Iveson, M. H., Taylor, A., Harris, S. E., Deary, I. J., & McIntosh, A. M. (2022). Apolipoprotein E ε4 allele status and later-life depression in the Lothian Birth Cohort 1936. *Psychological Medicine*, 52(16), 3816-3824. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000623>

- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, 19(3), 271-278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30403-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30403-0)
- Kang, E. H., Lee, S. J., Kim, J. W., & Choi, S. H. (2002). The reliability and validity of the Korean Instrumental Activities of Daily Living (K-IADL). *Journal of the Korean Neurological Association*, 20(1), 8-14. <https://doi.org/10.5681/jkna.2002.20.1.8>
- Kim, J. M., Kim, S. Y., Bae, K. Y., Kim, S. W., Shin, I. S., Yang, S. J., Song, Y. H., & Yoon, J. S. (2010). Apolipoprotein ε4 genotype and depressive symptoms as risk factors for dementia in an older Korean population. *Psychiatry Investigation*, 7(2), 135-140. <https://doi.org/10.4306/pi.2010.7.2.135>
- Kleineidam, L., Wagner, M., Guski, J., Wolfgruber, S., Miebach, L., Bickel, H., König, H. H., Weyerer, S., Lüthmann, D., & Kaduszkiewicz, H. (2022). Disentangling the relationship of subjective cognitive decline and depressive symptoms in the development of cognitive decline and dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 19(5), 2056-2068. <https://doi.org/10.1002/alz.12785>
- Li, Z., Shue, F., Zhao, N., Shinohara, M., & Bu, G. (2020). APOE2: protective mechanism and therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00413-4>
- Linnemann, C., & Lang, U. E. (2020). Pathways connecting late-life depression and dementia. *Frontiers in Pharmacology*, 11, Article 279. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00279>
- Liu, Y., Tan, Y., Zhang, Z., Yi, M., Zhu, L., & Peng, W. (2024). The interaction between ageing and Alzheimer's disease: insights from the hallmarks of ageing. *Translational Neurodegeneration*, 13, Article 7. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00397-x>
- Martens, Y. A., Zhao, N., Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Yang, A. J., Goate, A. M., Holtzman, D. M., & Bu, G. (2022). ApoE Cascade Hypothesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and related dementias. *Neuron*, 110(8), 1304-1317. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.03.004>
- Nandi, A., Counts, N., Bröker, J., Malik, S., Chen, S., Han, R., Klusty, J., Seligman, B., Tortorice, D., Vigo, D., & Bloom, D. E. (2024). Cost of care for Alzheimer's disease and related dementias in the United States: 2016 to 2060. *npj Aging*, 10(1), Article 13. <https://doi.org/10.1038/s41514-024-00136-6>
- Obinata, H., Ikeda, M., Namekawa, Y., Shibuya-Tayoshi, S., Kurita, H., Hirao, K., & Inoue, T. (2021). Apolipoprotein E ε4 allele and recurrence of major depressive disorder: A prospective cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 233, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.06.056>
- Piers, R. J., Liu, Y., Ang, T. F., Tao, Q., Au, R., & Qiu, W. Q. (2021). Association between elevated depressive symptoms and cognitive function moderated by APOε4 status: Framingham Offspring Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(3), 1269-1279. <https://doi.org/10.3233/JAD-200998>
- Rajič Bumber, N., Sladoje-Martinović, B., Konjevod, M., Nikolac Perković, M., Šagud, M., & Pivac, N. (2025). Clinical potential of apolipoprotein E (APOE) genotyping in personalized medicine of Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Medicine*, 14(17), Article 6047. <https://doi.org/10.3390/jcm14176047>
- Raulin, A. C., Doss, S. V., Trotter, Z. A., & Ikezu,

- T. C. (2022). ApoE in Alzheimer's disease: Pathophysiology and therapeutic strategies. *Molecular Neurodegeneration*, 17, Article 72. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00574-4>
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(10), 2029-2040. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
- Shin, J.-H. (2022). Dementia epidemiology fact sheet 2022. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 46(2), 53-59. <https://doi.org/10.5535/arm.22027>
- Szymkowicz, S. M., Santamecchi, E., Ebmeier, K. P., Aizenstein, H. J., Alexopoulos, G. S., Andreescu, C., Butters, M. A., Carter, C. S., Diniz, B. S., Dolcos, F., Espinoza, R., Goveas, J. S., Gould, R. L., Gunning, F. M., Hackett, M., Ho, T. C., Kalin, N. H., Katon, W., Kumar, A., ... Reynolds, C. F. (2023). Biological factors influencing depression in later life: Role of altered brain networks, inflammation, and aging-related processes. *Translational Psychiatry*, 13(1), Article 360. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02464-9>
- Tung, H., Lin, C., Chen, Y., Lee, W., Chien, L., Sun, T., Liao, C., Lin, Y., & Hsiao, T. (2022). Utilizing apolipoprotein E genotypes and associated comorbidities for the assessment of the risk for dementia. *Frontiers In Aging Neuroscience*, 14, Article 927656. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.927656>

원고접수일: 2025년 2월 25일

논문심사일: 2025년 4월 15일

게재결정일: 2025년 9월 29일

Apolipoprotein E ε4 and Depression in Elderly Neurology Patients

Bo-Kyung Jeon

Hae-Eun Shin

Yisuh Ahn

Jang-Han Lee

Department of Neurology, Department of Neurology, TheBOM Brain Health Department of Psychology,
Bucheon St. Mary's Hospital, Bucheon St. Mary's Hospital, Neuropsychology Center Chung-Ang University
The Catholic University The Catholic University
of Korea of Korea

Apolipoprotein E (APOE) ε4 is a recognized genetic risk factor for dementia and has been explored in connection with depression. However, the interplay between APOE ε4, depressive symptoms, and cognitive function remains unclear. Given the rising prevalence of dementia and late-life depression among older adults, this study focused on individuals aged 65 and older. We classified 514 neurology outpatients into two groups based on their APOE ε4 carrier status and categorized cognitive function into three levels—subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia—following DSM-5 diagnostic criteria. Cognitive function was assessed using the Seoul Neuropsychological Screening Battery-II (SNSB-II), while depressive symptoms were measured with the Geriatric Depression Scale (GDepS). We analyzed differences in depressive symptoms based on APOE ε4 carrier status and levels of cognitive impairment, as well as their interaction. The results revealed that APOE ε4 carriers had significantly higher levels of depressive symptoms compared to non-carriers ($p=.032$), aligning with previous research. Additionally, depressive scores varied significantly across cognitive impairment groups ($p=.018$), with post hoc analyses indicating that individuals with dementia reported higher depressive scores than those with mild cognitive impairment. Although the main effects were significant, the interaction effect was not. These findings suggest that older adults carrying the APOE ε4 allele may need regular monitoring and proactive mental health interventions for depressive symptoms, even in the absence of significant cognitive decline. Furthermore, this study provides essential data for developing personalized mental health management models that take genetic risk factors for depression into account.

Keywords: Apolipoprotein E ε4, depression, elderly, level of cognitive impairment, subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, dementia