

Alzheimer병의 역학

서울대학교 의과대학 정신과학교실

조맹제 · 함봉진

Epidemiology of Alzheimer's Disease

Maeng-Je Cho, M.D. and Bong-Jin Hahm, M.D.

Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

-Abstract-

Alzheimer's disease(AD) is emerging as a major trouble for the patients and their families as well as community. Epidemiology of AD is the study of the distribution of AD and those factors that influence this distribution. Several findings were derived from reviewing the various epidemiologic studies of AD.

Prevalence estimates of AD rise exponentially with age. Typical estimates for the age groups 60-69 years, 70-79 years, and 80-89 years are about 0.5%, 3%, and 10%, respectively. All studies showed an exponentially increase in the incidence rate with age and several studies found that the proportion of incident dementias is attributable to AD increased with age. Except for age and family history of dementia, no definite risk factors for AD have yet been proven. Survival of AD patients is worse in early-onset cases and in men, and it appears to be related to the initial severity of the disease. Improvement of prognosis through intervention has been unsuccessful until now.

It was shown that methodological variables such as definition of dementia, the design of the study, the characteristics of the sample and methods of assessment and diagnosis might have a significant effect on the results. New epidemiologic approaches to AD should be well designed prospective follow-up studies to provide more accurate information. Epidemiologic studies combined with pathophysiologic findings could be helpful in improvement of prevention and treatment of the AD.

Key Words : Alzheimer's · Disease · Dementia · Epidemiology

1. 서 론

정신 질환의 역학은 정신 질환의 분포와 그 분포에 영향을 주는 요인들에 대해 연구하는 분야이다(MacMahon & Pugh, 1970). 역학은 예방의학과 지역사회의학뿐아니라 임상의학의 기초과학으로서(Roberts, 1977), 전통적인 임상적 접근을 넘

어서 건강과 질병에 대해 사고하는 방법이다 (Morris, 1975). 임상에서 얻는 정보는 흔히 제한된 지역의 인구나 지역사회에서 발생하는 질환을 부분적으로 반영하는 것이므로 역학은 질병에 대한 포괄적인 정보를 제공하여 질병에 대한 임상가의 시각을 보완해주는 기능을 갖는다. 역학적 연구를 통해 미래의 보건 상황을 예측하고 그에 대

비할 수 있으며 보건 정책의 수립에 지침을 제공할 수 있다.

정신 의학에서 역학적 연구는 사례 확인, 정신 질환의 분포, 즉 유병률과 발병률 조사, 정신 질환의 경향 추적, 원인 규명, 그리고 정신보건서비스의 이용 실태 파악 등에 대한 정보를 제공해줌으로써(Morris, 1975) 정신 보건에 기여한다. 또한 역학적 연구를 통해 정신질환의 예후나 치료적 중재의 효과를 관찰함으로써 새로운 치료법의 효과를 평정할 수 있다.

역학적 연구는 일반 인구에 대한 현장 조사, 일차 진료를 받는 사람들로부터 수집한 자료, 사례 등록, 사례 대조군 연구 등의 방법을 통하여 이루어진다.

노인 인구의 비율이 증가하면서 노인의 정신 질환과 노인을 위한 서비스에 대한 연구가 증가하고 있다. 본 논문에서는 AD에 대한 역학적 연구 결과들을 비교분석하고 역학적 인구 문제점이나 한계를 고려하여 향후 과제를 제시하고자 한다.

2. 사례 확인

사례란 정신의학적 관심을 요하는 사람을 의미하며 사례의 확인은 기술 역학의 기초가 된다. 그러나 사례와 비사례(noncase)의 구별이 용이하지 않고 사례의 기준도 연구자의 과학적 또는 임상적 요구에 따라서 달라진다. 연구 목적에 따라서 특정 증상의 존재가 사례의 기준이 되기도 하지만 많은 경우 공통된 정신병리를 갖는 대상을 확인하는 것을 목적으로 한다(Blazer, 1982).

역학적 조사를 통하여 유용한 정보를 얻기 위해서는 진단의 신뢰도와 타당도가 선행되어야 한다. 표준화 또는 조작화된 방법으로 증상을 확인하고 진단기준을 적용함으로써 진단의 신뢰도를 향상 시킬 수 있지만, 종후군의 타당도를 검정할 수 있는 객관적인 표준은 없다.

AD의 진단은 병인에 대한 불충분한 지식, 생물학적 표식자의 부재, 그리고 고유한 임상적 또는 형태학적 특징의 부재 등으로 인하여 어려움을 겪는다. 결국 이 질환은 임상적으로 진단하게 되는데 대부분의 최근 연구들은 DSM-III(APA, 1980)의 Primary degenerative dementia, DSM-III-R

(APA, 1987)의 Primary degenerative dementia of the Alzheimer's type, DSM-IV(APA, 1994)의 Dementia of the Alzheimer's type, 또는 NINCDS-ADRDA(McKhann *et al.*, 1984)의 "possible AD"와 "probable AD"의 진단 기준을 따르고 있다. 이들 기준에 의하면 AD는 치매의 다른 원인들을 배제함으로써 진단이 가능하다. DSM-III와 DSM-IV는 지적 저하가 일상 생활에 장애를 줄 것을 요구하지만 NINCDS-ADRDA는 그렇지 않다는 차이가 있다. 진단의 정확도에 있어서는 NINCDS-ADRDA의 기준과 DSM-III-R의 기준이 전체적으로 비슷하지만, NINCDS-ADRDA의 기준이 보다 민감하고 DSM-III-R의 기준은 보다 특이하다(Kukull *et al.*, 1990). NINCDS-ADRDA의 기준에 따르면 "definite AD"의 진단은 신경병리학적 확인을 요구하지만, AD의 특징적인 신경병리로 알려진 신경반과 신경섬유다발이 이 질환에만 특이하게 나타나는 것은 아니다.

혈관성 치매의 구별은 특히 어렵다. 현재 역학적 연구에서는 혈관성 치매를 단순히 농맥경화성 또는 다발경색치매로 해석하고 그 진단은 주로 허혈성 뇌혈관 질환의 유무에 근거하고 있다. AD와 혈관성 치매를 감별하기 위하여 많이 사용되고 있는 Hachinski 허혈계수(Hachinski *et al.*, 1975)는 진단에 대한 신뢰도와 타당도에 대한 의문이 제기되어왔지만, 배제에 의한 AD의 진단에 유용하게 사용되고 있다. 같은 환자에서 양자가 공존하는 경우 혼합형 치매라는 모순된 진단을 내린다(Henderson & Jorm, 1987). AD의 역학조사에서는 혈관성 치매와 혼합형 치매 모두를 배제하기 때문에 혈관질환의 위험이 높은 인구에서는 AD가 상대적으로 과소 평가된다.

임상적 진단에서 고려해야 할 중요한 요소 중의 하나가 질환의 심한 정도이다. AD는 서서히 발병하여 점진적으로 악화되는 것이 특징으로 정상 노화의 연속으로 표현되기 때문에 심한 경우는 쉽게 인지되지만 경도의 경우 진단은 불안정해진다(Henderson & Huppert, 1984; Mowry & Burvill, 1988). 그 결과 정도의 치매 유병률은 연구에 따라 다양하다(Henderson & Huppert, 1984; Kay *et al.*, 1985). 객관적인 지표가 없는 한, 이러한 난관은 해결하기 어렵겠지만, 진단 기준을 더욱 조작화함

으로써 그 정도를 줄일 수 있을 것이다(Jorm & Henderson, 1985).

3. 유병률

유병률 연구의 목적은 지역사회 보건 정책 수립을 위한 자료를 제공하고, 시설과 대상을 달리하여 특성 질환의 유병률을 산출함으로써 질환의 원인에 대한 단서를 제공하는 것이다. AD의 유병률은 일정 연령 이상 전체 노인에서의 유병률을 조사한 연구와 연령군별로 유병률을 조사한 연구들이 있다. 지역에 따라 평균 수명이나 인구 구조에 차이가 있기 때문에 연령군별 유병률이 보다 유용한 자료를 제공하지만, 차례 중 AD의 유병률을 DSM-III-R 또는 NINCDS-ADRDA를 이용하여 연령군별로 조사한 연구는 많지 않은 편이다 (Table 1).

1) 유럽 : Roeca *et al.*(1991a)은 1980년부터 1990년까지 유럽에서 발표된 6개의 연구 자료들을 모아 재분석을 시행하였다. 그 결과 연령군별 유병률이 남녀에서 각각 60-90세에서는 0.3%와 0.4%, 70-79세에서는 2.5%와 3.6%, 그리고 80-89세에서는 10.0%와 11.2%였다.

2) 미국 : Rochester 연구(Kokmen *et al.*, 1989)는 유럽의 연구 결과와 비슷한 유병률을 제시하였다. East Baltimore 연구(Folstein *et al.*, 1991)의 결과는 다소 낮은 수준인 반면 East Boston (Evans *et al.*, 1989)의 결과는 가장 높은 유병률을 보이고 있다. California(Pfeffer *et al.*, 1987) 연구의 결과는 다소 높은 수준이지만 "questionable AD"를 제외하면 85세 이상 연령군을 제외한 나머지 연령군에서는 유럽이나 Rochester의 결과와 유사하다.

3) 일본 : Shibayama *et al.*(1986)의 연구에서는 AD의 유병률이 2.4%, 다발경색증의 유병률은 2.8%였고, AD는 여자에게 더 많고 다발경색증은 남자에게서 더 많았다. AD의 유병률을 연령군별로 조사한 두 연구는 다른 지역에 비해 유병률이 가장 높았다(Hasegawa *et al.*, 1986; Fukunishi *et al.*, 1991).

4) 중국 : Li *et al.*(1989)이 북경에서 1,331명을 대상으로 DSM-III의 기준을 적용하여 산출한 AD의 유병률은 0.37%, 다발경색증은 0.83%였

다. Kua(1991)가 Beijing과 Singapore에 거주하는 65세 이상 중국인 612명을 대상으로 ICD-9의 기준을 적용하여 산출한 AD의 유병률은 남자 0.6%, 여자 1.5%, 그리고 전체 1.1%였고 다발경색증은 남녀 모두 0.7%였다.

5) 한국 : 한국에서도 노인의 인지기능장애에 대한 역학조사들이 실시되었고(이호영과 신승철, 1989; 박종현과 고효진, 1991; 조맹제 등, 1994; 우종인 등, 1997) 그 중 두 편이 연령군별로 AD의 유병률을 보고하였다. 박종현과 고효진의 연구에서는 영일군 이는 면지역의 65세 이상 전체 노인의 AD의 유병률이 남자는 2.9%, 여자는 11%로 보고되었다. 혼합형을 포함한 연령군별 유병률은 남녀에서 각각 65-69세에서는 1.2%와 2.3%, 70-74세에서는 3.0%와 2.4%, 75-79세에서는 4.1%와 18.8%, 그리고 80세 이상에서는 13.9%와 42.4%였고, 전체적으로는 남자가 3.5%, 여자가 12.5%였다. 그러나 AD의 연령군별 유병률이 세시되지 않았기 때문에 다른 연구의 결과와 비교하기는 어렵다. 경기도 연천군에서 시행된 우종인 등(1997)의 연구에서는 AD의 유병률은 4.5%였고, 연령군별로는 65-69세, 70-74세, 75-79세, 80세 이상, 그리고 전체에서 각각 남자는 1.2%, 2.3%, 6.4%, 11.1%, 그리고 3.2%였고, 여자는 1.3%, 2.7%, 9.6%, 16.0%, 그리고 5.3%였다. 이 결과는 유럽이나 미국에 비해 다소 높은 수준이고 같은 동양권인 중국과 일본에 비해서는 매우 높은 것이다.

그러나 이러한 역학 연구 결과들을 올바르게 이해하기 위해서는 연구 지역 및 대상의 특성, 연구 설계 등 연구 방법상 고려해야 할 점들이 있다. 역학연구는 연구 대상의 특성에 따라 영향을 받을 수 있다. 지역사회에 비해 주용시설에서 AD의 유병률이 높기 때문에 수용된 사람을 제외하면 유병률이 과소 평가된다. East Baltimore(Folstein *et al.*, 1991)와 일본(Hasegawa *et al.*, 1986; Fukunishi *et al.*, 1991)의 연구들이 이러한 영향으로 유병률이 비교적 낮게 평가되었을 가능성이 있다(Breteler *et al.*, 1992).

대부분의 연구들은 AD의 유병률이 여성에서 더 높은 것으로 보고하고 있으나 Sweden (Rorsman *et al.*, 1986)에서는 남녀에서 비슷하였고,

Table 1. Age-specific prevalence of dementia of the Alzheimer's type(percent).

Site	Sample size	Diagnostic criteria	Range of age(years)						
			60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90<
Europe									
Finland, total country (Sulkava et al. 1985)	8,000 (≥30 years)	DSM-III and NINCDS-A DRDA	0.3		2.5	5.1	11.9		
Italy, Appignano (Rocca et al. 1990)	778	DSM-III and NINCDS-A DRDA	0.6		2.0		10.2		
Spain, Zaragoza (Lobo et al. 1990)	334	DSM-III and NINCDS-A DRDA		0.0	2.8		12.1		
Sweden, Lundby (Rorsman et al. 1986)	3,563	DSM-III-R	0.3		2.5		10.9		
UK, Cambridge (O'Connor et al. 1989)	2,311	DSM-III and NINCDS-A DRDA			2.3	8.0	16.0	28.8	
Spain, Zaragoza (Lobo et al. 1995)	1,134	DSM-III-R		0.7	2.3	2.7	11.5	8.5	25
United States									
East Baltimore (Folstein et al. 1991)	1,230	DSM-III		0.3		3.7		8.2	
East Boston (Evans et al. 1989)	4,485	DSM-III-R and NINCDS-A DRDA		3.0		18.7		47.2	
California (Pfeffer et al. 1987)	1,367	NINCDS-A DRDA	0.8	1.2	3.7	8.2		31.7	
Rochester (Kokmen et al. 1989)	23,000	DSM-III and NINCDS-A DRDA	0.4	1.1	3.8	7.0		12.7	
Washington state * (Graves et al. 1996)	1,985	DSM-III-R					14	36	58
Canada									
Canadian Study of Health and Aging(1994)	10,263	DSM-III-R and NINCDS-A DRDA		1.0		6.9		26	
Japan									
Kanagawa (Hasegawa et al. 1986)	1,800	DSM-III	0.2	0.5	0.8	4.0		8.3	
Miki town (Fukunishi et al. 1991)	3,754	DSM-III-R	0.2	0.6	1.5	3.9		7.1	
Korea									
Yunchon Gun (Woo et al. 1997)	2,145	DSM-III-R and NINCDS-A DRDA	1.2	2.3	6.4		11.1		

* Japanese Americans who were of at least 50% Japanese heritage

고, Spain(Lobo *et al.*, 1990)과 California(Pfeffer *et al.*, 1987)의 연구에서는 남자에서 더 높았다. 성별에 따른 수명의 차이가 유병률에 영향을 줄 수 있기 때문에 남녀간에 유병률의 차이를 해석할 때 이 점을 고려해야 한다. AD환자들 중에는 남자가 여자보다 생존이 불량한 것으로 보고되고 있는데 (Barclay *et al.*, 1985a; Diesfeldt *et al.*, 1986; Heyman *et al.*, 1987) 이러한 요인이 부분적으로 성별 유병률의 차이를 설명할 수도 있다. California 연구에서 유병률이 남자에서 더 높은 것은 초기 질환의 남자들이 지나치게 많이 포함된 결과이다(Pfeffer *et al.*, 1987).

지역간의 유병률의 차이를 이해하기란 매우 어렵다. 중국과 일본에서는 유럽이나 미국과는 다른 두 가지 상이한 특징이 있는 결과들을 보고하였다. 첫째는 치매의 유병률이 낮다는 것이고 (Hasegawa *et al.*, 1986; Li *et al.*, 1989; Kua, 1991; Fukunishi *et al.*, 1991; Jorm 1991), 둘째는 AD보다 혈관성 치매가 차지하는 비율이 높다는 것이다 (Hasegawa *et al.*, 1986; Shibayama *et al.*, 1986; Fukunishi *et al.*, 1991; Jorm 1991). 중국의 Li *et al.*(1989)과 Kua(1991)의 연구에서 유병률이 다른 지역에 비해 매우 낮은 것은 Beijing과 Singapore의 인구 구조의 영향에 의한 것이었다. 치매의 유병률은 연령에 따라 급격히 증가하는데 이를 지역에서는 전체 인구에서 75세 이상의 고령군이 차지하는 비중이 매우 적었다. Li *et al.*(1989)은 이를 지적하면서 중국의 연령군별 유병률을 1984년 미국의 인구를 기준으로 보정하였을 경우 3.2%에 이른다고 하였다. 한편 Zhang *et al.*(1990)의 Shanghai 연구에서는 중국의 다른 연구 결과와는 달리 치매의 유병률이 높고 전체 치매의 64.7%가 AD이고 26.8%가 혼합형 치매를 포함한 혈관성 치매로 분류되었다. 저자들은 이러한 차이가 자신들의 연구에서 미국식 교육을 받은 정신과 의사가 진단을 내린 결과로 보고 결국 진단 기준의 차이가 유병률의 차이를 설명해 줄지도 모른다고 했다(Zhang *et al.*, 1990). 같은 동양권에 속하는 한국에서는 혈관성 치매보다 AD가 많은 것으로 보고되었고(박종한과 고효진, 1991; 우종인 등, 1997), Kua(1991)의 연구에서도 AD의 유병률이 다발경색치매보다 더 높았다. Folstein *et al.* (1985)

의 연구에서는 AD의 유병률이 2.0%, 다발경색치매가 2.8%로 미국내의 다른 연구들과도 차이가 나는데 이런 현상에 대해 흑인이 차지하는 비율이 비교적 높다는 사실로 설명하고자 하였다. 몇몇 연구자들의 이러한 보고는 연구 결과들의 차이가 연구 방법의 차이에 의한 것임을 시사한다. 그러나 일본계 미국인을 대상으로 한 두 편의 연구 결과는 또 다른 가능성을 시사한다. White *et al.* (1996)은 AD의 유병률이 일본의 결과보다 높고 혈관성 치매는 일본에서보다는 높고 유럽에서보다는 낮음을 보고하였고, Graves *et al.*(1996)은 치매의 유병률이 일본의 결과들보다 다소 높고 치매의 유형별 분포도 이전의 일본에서 나온 결과보다 유럽이나 북미지역의 결과와 좀 더 유사하다고 보고하였다. 이 두 편의 연구가 적절한 방법으로 이루어졌다면 이들의 결과는 인종적 차이와 환경적 차이를 어느 정도 반영한 것일 수도 있다.

Breteler *et al.*(1992)은 역학적 연구에서 연구방법이 비슷할수록 그 결과가 유사한 것으로 보아 (Kokmen *et al.*, 1989; Rocca *et al.*, 1991a) 연구 결과들 간의 차이는 실제의 차이가 아닌 연구 방법상의 차이에 의한 것이라고 주장하였다. 그러나 연구 결과들간의 불일치는 연구 방법상의 문제와 환경적, 유전적 요인 등이 복합적으로 작용할 가능성이 높기 때문에 그 원인을 밝히기 위해서는 적절한 방법을 이용한 다양한 역학적 연구들이 필요하다.

4. 발병률

발병률은 생존율의 차이에 의해 영향을 받지 않으므로 발병률의 비교는 질환의 원인에 대한 중요한 단서를 제공한다. 그러나 알쓰하이머형 치매의 연령군별 발병률을 보고한 연구들은 몇 편에 불과하다(Table 2).

유럽의 연구들은 연령에 따라 발병률이 지수함수적으로 증가하는 것을 보여준다(Table 2). 새로 발병하는 치매 환자 중 AD의 비율은 연령에 따라 증가한다. Rochester 연구(Kokmen *et al.*, 1988)에서 모든 치매 발병률 중 AD의 발병률이 차지하는 비율이 60-69세, 70-79세, 그리고 80세 이상에서 각각 47%, 66%, 그리고 80%였다. 남녀간에 발병

Table 2. Age-specific incidence of dementia of the Alzheimer's type
(per 100,000 person-years).

Site	Sample size	Length of study(years)	Onset of disease	Range of age(years)				
				60-64	65-69	70-74	75-79	80-84
Europe								
France, Bordeaux (Dartigues et al. 1992)	4,134	8	Diagnosis		106		868	3,333
Sweden, Gothenburg (Nilsson 1984)	652	10	Diagnosis			358	1,326	
Sweden, Lundby (Rorsman et al. 1986)	3,563	≥53	Diagnosis	115		600		2,230
United Kingdom, Liverpool (Copeland et al. 1992)	1,070	6	First symptom		187		824	2,424
United states								
Rochester, MN (Schoenberg et al. 1987)	18,991 (≥30 years)	5	First symptom	96		530		1,432
Rochester, MN (Kokmen et al. 1988)	22,976 (≥30 years)	10	First symptom	66		409		1,480

률 차이는 연구들간에 일정하지가 않다. 남자보다 여자에서 위험이 높다고 제시한 연구들도 있고 (Rorsman et al. 1986; Kokmen et al. 1988), 남자에서 위험이 더 높은 것으로 보고한 연구들도 있다(Nilsson, 1984; Schoenberg et al. 1987).

발병률 연구에서는 유병률에서 언급한 것 외에도 고려해야 할 방법상의 문제들이 있다. Cohort 연구에서는 필연적으로 추적 과정에서 탈락이 생긴다. 탈락이 무작위로 나타나지 않은 경우 발병률은 영향을 받게된다. 또한 발병 시점의 정의와 추적 조사의 간격이 결과에 영향을 줄 수 있다. AD는 서서히 발병하기 때문에 발병 시점을 정하는 것이 어렵다. 연구 기간이 짧은 연구에서 긴 연구에 비해 발병률이 더 낮게 평가된다(Morrison, 1985).

지금까지 발표된 연구는 소수에 불과하고 대부분 제한된 지역에서 시행되었고 일부는 추적기간도 짧기 때문에 현재까지의 연구결과들로부터 대상인구들간의 발병률의 차이에 대한 결론을 내리기는 어렵다.

5. 위험인자

AD의 위험 인자에 대한 사례-대조군에서 여러 위험 인자들이 제시되었지만 많은 경우에서 정보가 불확실하였고 기존의 환자와 새로 발병한 환자를 혼합하였기 때문에 통계적 의미는 약하다 (Breteler et al. 1992). 따라서 앞으로 제시될 위험 인자들은 질환이 발병하기 전부터 폭로 상태를 평가하고 새로 발병하는 사례를 대상으로 한 연구로 확인이 되어야 할 것들이다. EURODEM에서는 11개의 사례-대조군 연구를 함께 재분석하여 다음과 같은 요인들이 위험 인자일 가능성을 제시하였다(van Duijn et al. 1991a).

1) 치매의 가족력

치매의 가족력은 연령과 함께 AD의 확립된 위험 인자 중의 하나이다. 대부분의 연구들이 치매 환자의 친척들에서 AD의 위험성이 높다고 보고하였다(Soininen & Heinonen, 1982; Heyman et al. 1984; Amaducci et al. 1986; Chandra et al.

1987; Shalat *et al.*, 1987; Broe *et al.*, 1990; Ferini-Strambi *et al.*, 1990; Graves *et al.*, 1990a). 원인이 아직 밝혀지지는 않았지만 유전적 요인이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 일부 연구에서는 상염색체를 제시한 반면(Breitner & Folstein 1984; Mohs *et al.*, 1987; Huff *et al.*, 1988; Martin *et al.*, 1988; Zubenko *et al.*, 1988), 유전적 요인과 환경적인 요인을 함께 고려한 보다 복잡한 가선을 주장하는 연구들도 있다(Farrer *et al.*, 1989; Sadovnick *et al.*, 1989; Farrer *et al.*, 1990). 후자의 주장에 대해서 AD의 가족적 응집의 정도가 발병 연령에 따라 다를 수 있고, 가족적 응집이 조기 발병에 특이하다는 소견이 제시되기도 했지만(Heston *et al.*, 1981; Wright & Whalley, 1984; Barclay *et al.*, 1985b; Chandra *et al.*, 1987; Thal *et al.*, 1988), 다른 연구들에서는 그렇지 않았다(Heyman *et al.*, 1983; Chui *et al.*, 1985; Fitch *et al.*, 1988). van Duijn *et al.*(1991b)은 기존의 연구들을 재분석하여 치매의 가족력은 조발성 뿐 아니라 만발성 AD와도 유관하다고 했다.

2) Down증후군

AD와 Down증후군 사이에는 매우 밀접한 관계가 있다. Down증후군 환자에서 AD의 신경병리를 관찰한 연구들이 있었다(Yates *et al.*, 1980; Wisniewski *et al.*, 1985; Oliver & Holland, 1986). Down증후군의 가족력과 AD의 관련성을 보고한 연구들도 있으며(Heston *et al.*, 1981; Heyman *et al.*, 1984; Broe *et al.*, 1990), Down증후군 환자들의 가족들에서 AD의 위험이 유의하게 증가하였다(Heyman *et al.*, 1984; Amaducci *et al.*, 1986; Chandra *et al.*, 1987; Hofman *et al.*, 1989; Broe *et al.*, 1990; van Duijn *et al.*, 1991).

3) Parkinson병

AD와 Parkinson병은 몇 가지 신경병리를 공유한다. 후자에서 특징적인 Lewy 소체가 AD에서 흔히 관찰되고, AD의 병리가 진행된 Parkinson병 환자에서 흔히 관찰된다(Price *et al.*, 1986; Ditter & Mirra, 1987). 이러한 소견으로부터 AD와 Parkinson병이 공통된 원인을 가질 수 있다는 가설이 제기되었다(Calne *et al.*, 1986). 역학적 조사

에서도 Parkinson병의 가족 중에서는 대조군에 비해서 AD가 더 많았다(van Duijn, 1991b). 이러한 소견들은 AD와 Parkinson병이 동일한 병인을 가지고 있으며, 그것은 유전적으로 결정되어 있다는 것을 시사한다.

4) 부모의 연령

출생시 부모의 연령이 AD에 미치는 영향에 대해서는 분명치 않다. 출생시 어머니의 고령과 유관하다는 보고도 있고(Cohen *et al.*, 1982; Whalley *et al.*, 1982; Amaducci *et al.*, 1986; Rocca *et al.*, 1991b), 아버지의 연령이 적은 것과 반발성 AD와 관련이 있다는 보고도 있다(Farrer *et al.*, 1991).

5) 두부 외상의 병력

반복적인 두부외상을 경험하는 권투 선수들에서 dementia pugilistica(punch-drunk syndrome)가 빈발하고(Merz, 1989), 이런 환자에서 보이는 신경섬유다발은 AD에서 보이는 것과 구별이 되지 않는다는 연구에서(Roberts, 1988) 두부 외상이 AD의 발생과 유관하다는 가설이 제기되었다. 의식 상실을 동반한 두부 외상 환자에 대한 사례-대조군들의 자료를 모아 재분석한 결과 유의한 관련성이 관찰되었다(Mortimer *et al.*, 1991). 발병하기 10년 이내의 두부 외상이 더 높은 관련성을 보였지만, 그 이전의 두부 외상 환자들에서도 위험성이 유의하게 증가하였다. 그러나 이 연구에서 AD와 두부외상의 연관은 남자에서만 관찰되었다. 역학적 연구에서는 양자간의 관련성이 일관되게 보고되지만, Chandra *et al.*(1989)의 전향적 연구에서는 위험성의 증가가 유의한 수준은 아니었으며, 사례-대조군에서는 회상 왜곡의 기회가 많다. 또한 발병에 가까이 발생한 두부 외상의 경우 두부 외상이 초기 치매의 증상으로 인한 사고임 가능성을 배제할 수 없다.

6) 갑상선기능저하증

AD와 갑상선기능저하증 사이의 연관을 제시한 연구들이 있었지만(Shalat *et al.*, 1987; Kokmen *et al.*, 1988; Broe *et al.*, 1990) 상반되는 결과들이 있었고 갑상선 질환의 유형의 분류가 문제로 제기된다.

7) 우울장애의 병력

Jorm *et al*(1991)은 치료받은 우울증의 병력이 AD, 특히 만발성 AD의 위험 인자로 보고하였다. Rochester 연구(Kokmen *et al*, 1988)에서는 병력을 의무기록을 근거로 하였기 때문에 회상 왜곡(recall bias)이 없었고, 우울증 삼화가 AD 발병 10년 이전에 있었기 때문에 AD의 초기 증상이 아닌 인과 관계로 추정하였다.

8) 알루미늄(Aluminum)

알루미늄이 신경반의 아밀로이드 중심과 신경 섬유다발을 험유한 신경원에서 발견되기 때문에 (Edwardsen *et al*, 1986) 알루미늄이 AD의 위험 인자일 가능성은 있지만, 역학적 연구들은 방법상의 문제점들이 있기 때문에 결론적으로 말하기는 곤란하다.

9) 교육

교육 수준이 높은 사람들에서 치매의 위험성이 낮다는 보고들이 있고, 그에 대한 설명으로 높은 교육 수준으로 인한 치매의 발견이 어렵거나 아니면 교육을 통한 뇌의 인지기능 용량의 증가가 임상 증상의 출현을 연기시킨다는 가설이 제시되었다(Zhang *et al*, 1990; Stern, 1994). 또한 지적 자극의 부족이 신경원의 소실이나 AD의 위험성을 증가시킬지도 모른다(Swaab, 1991). 아니면 교육 수준이 AD와 유관한 사회 경제적 상태, 생활양식, 그리고 고위험도 직업과 관련이 있을 수 있다. 그러나 인지기능을 평가하는 진단도구들이 피검자의 교육 수준에 부분적으로 영향을 받을 수 있기 때문에 교육과 인지기능의 감퇴의 인관을 해석할 때 평가 왜곡의 가능성을 고려해야 한다.

10) 흡연

니코틴이 AD환자에서 정보 처리 과정과 주의 집중을 증진시킨다는 임상 시험에서 흡연의 보호 역할이 제기되었다(Newhouse *et al*, 1988; Sahakian *et al*, 1989). 장기 흡연으로 인한 니코틴 수용체의 감소가 11 기전으로 생각된다(London *et al*, 1989; Perry *et al*, 1989). 그러나 아직은 결론을 내리기는 이르다. 흡연이 AD의 위험을 높인다

는 보고도 있지만(Shalat *et al*, 1987; Joya *et al*, 1990), 반대로 줄인다는 보고도 있기 때문이다(Grossberg *et al*, 1989; Ferini-Strambi *et al*, 1990; van Duijn & Hofman, 1991). Graves *et al*(1991a)은 사례-대조군 연구의 자료들을 모아 재분석하여 흡연이 AD의 위험성을 유의하게 감소시킨다고 했다. 그러나 흡연과 관련된 사망률로 인한 선택 왜곡의 효과를 배제할 수 없다.

11) 유전적 요인과 환경적 요인의 상호 작용

유전적 위험 요인과 환경적 위험 요인과의 상호 작용에 대해서는 거의 알려진 것이 없다. Ottman(1990)이 몇 가지 모형을 가설로 제시하였다. 두 가지 요인들이 상호 독립적으로 AD의 위험성을 높일 수 있고, 어느 한 요인이 다른 요인의 효과를 촉진시키거나 또는 두 가지 요인이 동시에 작용하여 위험성을 증가시킬 수도 있다. Down증후군이나 Parkinson병의 가족력, 출생시 어머니의 연령, 두부 외상의 병력, 그리고 우울증의 병력 등은 치매의 가족력과 상관없이 AD와 유관하고 치매의 가족력은 다른 위험 요인과 상관없이 AD와 연관이 있다(van Duijn *et al*, 1992). 이러한 소견은 두 가지 요인들이 상호 독립적으로 AD의 위험성을 증가시킬 수 있음을 시사한다. AD와 흡연간의 역 상관(negative correlation)은 치매의 가족력이 있는 경우에만 관찰되는데, 이 경우 흡연이 유전적으로 이미 결정된 어떤 과정과 특이하게 상호작용 할 수 있음을 시사한다(van Duijn *et al*, 1992).

12) 유전 역학

Sakoda *et al*(1994)은 1,127명을 대상으로 한 연구에서 Apolipoprotein(ApoE) ε4 대립형질이 AD의 위험성을 증가시키고 만발성 ApoE AD의 발병 연령을 저하시키는 것으로 보고하였다. AD에 대한 ε4의 민감도는 48%내지 75%로 높지 않지만 양성 예측치는 99%-100%로 보고되고 있다(Kakulas *et al*, 1996; Roses, 1996; Saunders *et al*, 1996; Smith *et al*, 1996). 따라서 인지기능 장애 환자들의 경우 ApoE genotyping을 통해 확인된 ε4 양성군은 거의 모두가 AD로 진단할 수 있고, ε4 음성군은 일부를 제외하고 대부분이 AD가 아니라고 할 수 있다. ApoE의 유전형과 치료와의

관계에 대한 연구들도 있다. Poirier *et al*(1995)이 AD환자들을 tacrine으로 30주간 치료하였을 때 ε4 음성군은 80% 이상이 호전을 보인 반면, ε4 양성군은 60% 이상이 오히려 악화되었다고 보고하였고, 그외에도 ε4 양성군은 tacrine치료가 도움이 되지 않는다는 연구들이 있었다(Mirra *et al*, 1991; Reikin *et al*, 1996). 한편 muscarine M1 수용체 agonist를 투여하였을 때 ε4/ε4 유전형을 갖는 환자는 인지기능 감소가 계속되었으나 ε4/non-ε4 유전형을 갖는 환자들의 경우에는 인지기능 감소가 둔화되었다는 보고와(Saunders *et al*, 1996) S12024이 ε4 양성 AD의 진행을 늦추었다는 보고도 있다(Khachaturian, 1985).

Presenilin 1(PSr1) 및 Presenilin 2(PSr2) 유전자의 돌연변이가 조발성 가족형 AD의 원인이 된다고 알려져 있다(Tanzi *et al*, 1996; Wragg *et al*, 1996). 그러나 이런 돌연변이를 가진 가족 중 일부는 조발성이 아니라 만발성 AD를 보인다고 한다(Shellenberg *et al*, 1993). 따라서 PSr1 혹은 PSr2 유전자의 경우도 다형성이 있으면 ApoE 유전자나 alpha-1-antichymotrypsin 유전자의 경우와 마찬가지로 만발성 AD와 관련을 보일 가능성이 있다. 이런 가능성은 Wragg *et al*(1996)이 PSr1 유전자의 exon 8에 연결된 intron 3' 부위의 다형성중 대립유전자 1형의 동형접합체가 만발성 AD의 발병위험을 두 배로 증가시킨다고 보고함으로써 확인되었고, Kehoe *et al*(1996)과 Higuchi *et al*(1996)의 연구에서도 확인되었다. 그러나 이러한 소견은 연구 대상을 잘못 선택했고 잘못된 통계를 적용했기 때문이라는 반박이 있고(Skott *et al*, 1996a,b,), Wragg *et al*(1996)의 연구에서 백인과는 달리 혼인에서는 유의한 관련성이 확인되지 않아 인종에 따른 차이가 있을 가능성이 있다.

6. 예 후

AD환자의 수명이 일반 인구에 비해 짧다는 증거들이 많다(Maule *et al*, 1984; ; Mölsa *et al*, 1984; ; Rorsman *et al*, 1985; ; Treves *et al*, 1986; Kokmen *et al*, 1988). 병원 환자들이나 병이 진행된 환자를 대상으로 한 연구들은 병의 정도에 차이가 있기 때문에 해석하는데 어려움이 있다. 발

병환자를 대상으로 두 편의 연구가 있었다. Treves *et al*(1986)은 60세 이전에 발병한 71명의 조발성 AD의 생존을 연구하여 생존 연수의 중앙치가 8.1년으로 일반 인구에서와 비교해 유의하게 감소함을 보고하였다. Kokmen *et al*(1988)도 296명의 만발성 AD의 생존 연수의 중앙치가 남자는 6년, 여자는 5년으로 예상 수명에 비해 짧음을 관찰하였다. 이 연구들은 진단 또는 입원한 시점으로부터의 생존을 연구하였다. 이러한 결과들은 보건 정책에 보다 유용하지만, 발병 연령으로부터의 생존은 질환의 경과를 이해하는데 중요하다.

아직까지 AD의 임상 경과를 변경할 수 있는 치료는 없다. 가장 흔한 사인은 호흡기 질환이기 때문에(Schoenberg *et al*, 1981) 감염 질환의 치료가 발전하면 AD환자들의 수명이 증가할 가능성이 있다. 이를 뒷받침하는 것으로 Lundby 연구(Rorsman *et al*, 1985; Rorsman *et al*, 1986)에서 1962년 이후에 비해 이전의 생존이 더 불량한 것으로 보고되었다.

진단 후 생존 기간은 다양하다. 진단 당시 질병의 심한 정도와 연관이 있고(Maule *et al*, 1984; Rorsman *et al*, 1985), 일반 인구에서 남자의 사망률이 높은 것을 보정하였을 때 여자환자들의 생존이 더 양호한 것으로 보고되었다(Barclay *et al*, 1985a; Diesfeldt *et al*, 1986; Heyman *et al*, 1987). 조발성이 만발성에 비해 예후가 나쁜 것으로 제시되었고(Bondareff, 1983), 만발성의 생존이 불량하게 나온 자료도 나아예 따른 예상 수명을 보정하면 조발성의 생존이 더 불량하다(Go *et al*, 1978; Seltzer & Sherwin, 1983; Barclay *et al*, 1985a; Diesfeldt *et al*, 1986). 아직까지 인종적 차이가 생존에 영향을 준다는 증거는 없다(Treves *et al*, 1986). 불량한 예후와 관련된 임상 징후들은 추체외로 증상, 실어증, 정신병, 간질, 그리고 수전증 등이다(Seltzer & Sherwin, 1983; Mayeux *et al*, 1985).

7. 공공 정신보건

AD는 치매의 가장 중요한 원인으로 환자와 가족뿐 아니라 공공 보건에서도 주요 문제로 대두되고 있다. AD의 발병률은 과거 수십 년간 변하지

않고 있지만 노인 인구의 증가와 보다 발전된 의료를 통한 치매 환자의 수명연장으로 유병률은 증가하고 있다(Breteler *et al.*, 1992). 치매 환자의 관리는 환자의 특성상 사회 경제적 부담이 크기 때문에 가족 등의 개인적 지지 체계와 함께 지역사회나 국가 등의 공공 부분이 참여해야 한다. 지역 조사는 치매 환자의 장애의 정도, 서비스에 대한 수요 및 요구, 그리고 서비스의 이용 실태 등과 같은 정신보건 정책의 개발과 운영에 중요한 자료를 제공한다. 환자 관리를 위한 정책 개발은 고립되어 있거나 다른 문제로 정신의학적 장애가 차폐되어 있는 경우, 그리고 정신보건 서비스를 적극적으로 찾지 않는 노인들에게 특히 필요하다. 예방, 조기 발견, 치료 및 관리를 위해서는 여러 자원을 효율적으로 운영할 수 있는 조직과 체제가 필요하다. 또한 정신보건 서비스가 효율적으로 운영되기 위해서는 다른 서비스와의 통합이 이루어져야 한다. 치매 환자를 위한 공공보건의 정착에는 정신과 의사와 포함한 다양한 전문가들의 참여와 국가와 지방 자치단체의 관심과 지원이 관건이 될 것이다.

8. 역학적 연구의 문제점과 향후 과제

역학적 연구에는 시간과 비용이 많이 소요되기 때문에 많은 다양한 역학적 연구는 어렵다. 역학적 연구에서는 경비를 절감하기 위해서 비전문가에 의한 검색 단계를 거친 후 전문가가 진단을 내리는 두 단계 방법을 흔히 사용하고 있다. 검색 단계에서 검색 도구의 민감도, 절단점의 수준, 그리고 검사자의 농기나 태도 등이 연구 결과에 영향을 주게된다. 역학적 조사에서 검색 도구는 민감도가 충분히 보장되어야 사실을 왜곡시키지 않지만 민감도를 높이기 위하여 특이도를 희생한다면 진단적 검사의 대상에 비사례(noncase)가 많이 포함되어 비용대비 효과가 감소한다. 절단점을 적정 수준으로 정하는 것도 매우 중요하다. 가령 인지 기능 장애를 선별하기 위한 절단점을 높게 잡은 연구에서는 낮게 잡은 연구에 비해 위음성률이 높아지고 그 결과 유병률이 실제보다 과소 평가될 것이다. 또한 검색 도구들은 흔히 교육이나 사회 문화적인 요인에 의하여 영향을 받는다. 진단의

기준은 대개 DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, NINCDS-ADRDA를 이용하지만 그 기준을 적용하는 과정에서 연구들간에 차이가 있을 수 있다. 역학적 연구는 규모가 방대하고 많은 인력이 참여하기 때문에 여러 부분에서 오류가 발생할 소지가 있다. 바람직한 역학연구는 철저한 준비 단계를 거쳐 적절한 계획을 수립하고 각 과정에 대한 평가가 포함되어야 한다. 그러나 지역적 특성과 연구진의 능력에서 차이가 있기 때문에 연구의 방법도 다양할 수밖에 없는 것이 현실이다. 따라서 연구 결과를 올바르게 이해하기 위해서는 역학에 대한 지식을 가지고 연구내용을 충분히 검토해야 한다.

한국에서는 유병률에 대한 연구는 있지만 발병률이나 위험 인자에 대한 연구는 전무한 상태이다. 한국에서도 AD의 예후, 환자의 기능, 서비스 이용 실태 등에 대한 조사들이 시급히 이루어져야 할 과제이다.

9. 결 론

최근의 역학적 연구들은 AD의 진단을 DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV 혹은 NINCDS-ADRDA의 기준을 근거로 임상적으로 진단을 내린다. 대부분의 연구들은 표본집단에 대해 다단계 접근의 방법을 사용한다. 역학적 연구는 연구 방법상의 문제로 해석상에 많은 주의를 요한다.

유병률은 일반적으로 65세 이상 인구에서 2~4%수준이며 연령에 따라 지수 함수적으로 증가하여 연령군별로는 65세에서 0.5%, 75세에서는 3%, 그리고 85세에서는 10%정도로 추산되고 있다. 위험 인자로는 연령과 치매의 가족력을 제외하고는 아직 확립된 것은 없지만, Parkinson병이나 Down증후군의 가족력, 우울증의 병력, 심한 두부 외상, 그리고 흡연이 관련 요인으로 제기되고 있다. 예후는 조발성과 남자에서 불량하고 병의 심한 정도와도 연관이 있는 것으로 보인다. 치료적 중재를 통한 예후의 개선은 아직 성공적이지 못하다.

치매 환자로 인한 사회 경제적 부담의 증가로 인하여 치매 환자 관리에 개인적 지지 체계뿐 아니라 공공 정신보건 서비스의 역할이 요구된다.

10. 참고문헌

- 박종한, 고효진 : 경북 영인군 어느 면지역 노인들에서 치매의 원인적 분류 및 주요 치매의 상대적 유병률. *신경정신의학* 1991 ; 30(5) : 885-891.
- 우종인, 이정희, 유근영 외 : 한국의 한 농촌 지역에 거주하는 노인에서의 치매의 유병률. *신경정신의학* 1997 ; 36(1) : 92-102.
- 이호영, 신승철 : 일 농촌지역(강화도) 노인 정신장애의 역학적 연구(3). *신경정신의학* 1989 ; 28(4) : 617-631.
- 조맹재, 주진형, 배재남 외 : 도시지역 노인들의 우울증 및 일기기능장애 역학연구. *대한신경정신의학회 출판학술제 회고록* 1994.
- Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, et al : Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian population. *Neurology* 1986 ; 36 : 922-931.
- American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*, 3rd ed. · Washington, DC, 1980.
- American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*, 3rd ed. Revised · Washington, DC, 1987.
- American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*, 4th ed. · Washington, DC, 1994.
- Barclay LI, Kheyfets S, Zemcov A, et al : Risk factors in Alzheimer's disease. *Adv Behav Biol* 1985b ; 29 : 141-146.
- Barclay LI, Zemcov A, Blass JP, et al : Factors associated with duration of survival in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1985a ; 20 : 86-93.
- Blazer DG : The epidemiology of late life depression. *J Am Geriatr Soc* 1982 ; 30 : 587-592.
- Bondareff W : Age and Alzheimer disease. *Lancet* 1983 ; 1 : 1447.
- Breitner JCS, Folstein MF : Familial Alzheimer dementia: a prevalent disorder with specific clinical features. *Psychol Med* 1984 ; 14 : 63-80.
- Breteler MMB, Claus JJ, van Duijn CM, Launer LJ, Hofman A : Epidemiology of Alzheimer's Disease. *Epidemiologic Reviews* 1992 ; 14 : 59-82.
- Broe GA, Henderson AS, Creasy H, et al : A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990 ; 40 : 1698-1707.
- Calne DB, Eisen A, McGeer EM, et al : Alzheimer's disease, Parkinson's disease and motoneurone disease: abiotrophic interaction between ageing and environment? *Lancet* 1986 ; 2 : 1067-1070.
- Canadian Study of Health and Aging Working Group : Canadian Study of Health and Aging : Study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 1994 ; 150(6) : 899-913.
- Chandra V, Kokmen E, Schoenberg BS, et al : Head trauma with loss of consciousness as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology* 1989 ; 39 : 1576-1578.
- Chandra V, Philipose V, Bell PA, et al : Case control study of late onset "probable Alzheimer's disease." *Neurology* 1987 ; 37 : 1295-1300.
- Chui HC, Teng EL, Henderson VW, et al : Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985 ; 35 : 1544-1550.
- Cohen D, Eisendorf C, Leverenz J : Alzheimer's disease and maternal age. *J Am Geriatr Soc* 1982 ; 30 : 656-659.
- Copeland JRM, Davidson IA, Dewey ME, et al : Alzheimer's disease, the other dementias, depression and pseudodementia: prevalence, incidence and three-year outcome in Liverpool: GMS-HAS AGECAT. *Br J Psychiatry* 1992 ; 161 : 230-239.
- Dartigues J-F, Gagnon M, Barberger-Gateau P, et al : The Paquid epidemiological program

- on brain ageing. *Neuroepidemiology* 1992 ; 11(suppl 1) : 14-18.
- Diesfeldt HFA, van Houten LR, Moerkens RM : Duration and survival in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1986 ; 73 : 366-371.
- Ditter SM, Mirra SS : Neuropathologic and clinical features of Parkinson's disease and Alzheimer's disease patients. *Neurology* 1987 ; 37: 745-760.
- Edwardson JA, Klinowski J, Oakley AE, et al : Aluminosilicates and the aging brain: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ciba Found Symp* 1986 ; 121 : 160-179.
- Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al : Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA* 1989 ; 262 : 2551-1556.
- Farrer LA, Cupples LA, Connor L, et al : Association of decreased paternal age and late-onset Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991 ; 48 : 599-604.
- Farrer LA, Meyers RH, Cupples LA, et al : Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity. *Neurology* 1990 ; 40 : 397-403.
- Farrer LA, O'Sullivan DM, Cupples L, et al : Assessment of genetic risk for Alzheimer's disease among first degree relatives. *Ann Neurol* 1989 ; 25 : 485-493.
- Ferini-Strambi L, Smirne S, Garancini P, et al : Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease with presenile onset: a case control study. *Neuroepidemiology* 1990 ; 9 : 39-40.
- Fitch N, Becker R, Heller A : The inheritance of Alzheimer's disease: a new interpretation. *Ann Neurol* 1988 ; 23 : 14-19.
- Folstein MF, Anthony JC, Parhad I, et al : The meaning of cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1985 ; 33 : 228-235.
- Folstein MF, Bassett SS, Anthony JC, et al : Dementia: case ascertainment in a community survey. *J Gerontol* 1991 ; 46 : M132-138.
- Fukunishi I, Hayabara T, Hosokawa K : Epidemiological surveys of senile dementia in Japan. *Int J Soc Psychiatry* 1991 ; 37 : 51-56.
- Go RCP, Todorov AB, Elston RC, et al : The malignancy of dementias. *Ann Neurol* 1978 ; 3 : 559-561.
- Graves AB, Larson EB, Edland SD, Bowen JD, McCormick WC, McCurry SM, Rice MM, Wenzlow A, Uomoto JM : Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington state. The Kame Project. *Am J Epidemiol* 1996 ; 144(8) : 760-771.
- Graves AB, White E, Koepsell TD, et al : A case-control study of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1990 ; 28 : 766-774.
- Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, et al : Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991 ; 20(suppl 2) : S48-57.
- Grossberg GT, Nakra R, Woodward V, et al : Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1989 ; 37 : 819.
- Hachinski VC, Hiff LD, Zalkha E, et al : Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975 ; 32 : 632-637.
- Hasegawa K, Homma A, Imai Y : An epidemiological study of age-related dementia in the community. *Int J Geriatr Psychiatry* 1986 ; 1 : 45-55.
- Henderson AS, Huppert FA : The problem of mild dementia. *Psychol Med* 1984 ; 14 : 5-11.
- Henderson AS, Jorm AF : Is case ascertainment of Alzheimer's disease in field surveys practicable? *Psychol Med* 1987 ; 17 : 549-555.
- Heston LL, Mastri AR, Anderson E, et al : Dementia of the Alzheimer type. Clinical

- genetics, natural history and associated conditions. *Arch Gen Psychiatry* 1981 ; 38 : 1085-1090.
- Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ : Early-onset Alzheimer's disease: clinical predictors of institutionalization and death. *Neurology* 1987 ; 37 : 980-984.
- Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, et al : Alzheimer's disease: genetic aspects and associated clinical disorders. *Ann Neurol* 1983 ; 14 : 507-515.
- Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, et al : Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol* 1984 ; 15 : 335-341.
- Higuchi, S., Muramatsu, T., Matsushita, S., Arai, H. and Sasaki, H. : Presenilin-1 polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1996 ; 347 : 1186.
- Hofman A, Schulte W, Tanja TA, et al : History of dementia and Parkinson's disease in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1989 ; 39 : 1589-1592.
- Huff FJ, Auerbach J, Chakrabarti A, et al : Risk of dementia in relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1988 ; 38 : 786-790.
- Jorm AF : Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991 ; 240 : 218-222.
- Jorm AF, Henderson AS : Possible improvements to the diagnostic criteria for dementia in DSM-III. *Br J Psychiatry* 1985 ; 147 : 394-399.
- Jorm AF, van Duijn CM, Chandra V, et al : Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991 ; 20(suppl 2) : 43-47.
- Joya CJ, Pardo CA, Londono JL : Risk factors in clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study in Colombia(South America). *Neurobiol Aging* 1990 ; 11 : 296.
- Kakulas BA, Wilton SD, Fabian VA, Jones TM : Apolipoprotein E genotyping in the diagnosis of Alzheimer's disease in an autopsy confirmed series. *Lancet* 1996 ; 348 : 483.
- Kay DWK, Henderson AS, Scott R, et al : Dementia and depression among the elderly living in the Hobart community: the effect of the diagnostic criteria on the prevalence rates. *Psychol Med* 1985 ; 15 : 771-788.
- Kehoe, P., Williams, J., Lovestone, S., Wilcock, G., Owen, M.J. and the UK Alzheimer's Disease Collaborative Group : Presenilin-1 polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1996 ; 347 : 1185.
- Khachaturian ZS. : Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985 ; 42 : 1097-1105.
- Kokmen E, Beard CM, Offord KP, et al : Prevalence of medically diagnosed dementia in a defined United states population: Rochester, Minnesota, January 1, 1975. *Neurology* 1989 ; 39 : 773-776.
- Kokmen E, Chandra V, Schoenberg BS : Trends in incidence of dementing illness in Rochester, Minnesota, in three quinquennial periods. 1960-1974. *Neurology* 1988 ; 38 : 975-980.
- Kua EH : The prevalence of dementia in elderly Chinese. *Acta Psychiatr Scand* 1991 ; 83 : 350-352.
- Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, et al : The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 1990 ; 40 : 1364-1369.
- Li G, Shen YC, Chen CH, Zhao YW, Li SR, Lu M : An epidemiological survey of age-related dementia in an urban area of Beijing. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 79 : 557-563.
- Lobo A, Saz P, Dia JL, et al : The epidemi-

- ological study of dementia in Zaragoza, Spain. In: Stefaniss CN, Soldatos CR, Rabavilas, eds, *Psychiatry: a world perspective. Proceedings of the VIII World Congress of Psychiatry, Athens, Greece, October 13-19 1989, Amsterdam*, The Netherlands, Elsevier, 1990, 133-137.
- London ED, Ball MJ, Waller B : Nicotinic binding sites in cerebral cortex and hippocampus in Alzheimer's dementia. *Neurochem Res* 1989 ; 14 : 745-750.
- MacMahon B, Pugh TF : *Epidemiology: Principles and Methods*, Boston, Little Brown, 1970.
- Martin RL, Gerteis G, Gabrielli WF : A family-genetic study of dementia of the Alzheimer type. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 894-900.
- Maule MM, Milne JS, Williamson J : Mental illness and physical health in older people. *Age Ageing* 1984 ; 13 : 239-256.
- Mayeux R, Stern Y, Spanton S : Heterogeneity in dementia of the Alzheimer's type: evidence of subgroups. *Neurology* 1985 ; 35 : 453-461.
- McKhaum G, Drachman D, Folstein M et al : 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.
- Merz B : Is boxing a risk factor for Alzheimer's ? *JAMA* 1989 ; 261 : 2597-2598.
- Mirra SS, Heyman D, McKeel et al : The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease(CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991 ; 41 : 479-486.
- Mohs RC, Breitner JCS, Silverman JM, et al : Alzheimer's disease. Morbid risk among first-degree relatives approximates 50% by 90 years of age. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 405-408.
- Morris JN : *Uses of epidemiology*, 3rd ed, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1975.
- Morrison AS : *Screening in chronic disease*, New York, NY, Oxford University Press, 1985, 32.
- Mortimer JA, van Duijn CM, Chandra V, et al : Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991 ; 20(suppl 2) : 28-35.
- Mowry BJ, Burvill PW : A study of mild dementia in the community using a wide range of diagnostic criteria. *Br J Psychiatry* 1988 ; 153 : 328-334.
- Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK : Mortality of patients with dementia. *Acta Neurol Scand* 1984 ; 69 : 230-231.
- Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PN, et al : Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology(Berl)* 1988 ; 95 : 171-175.
- Nilsson LV : Incidence of severe dementia in an urban sample followed from 70 to 79 years of age. *Acta Psychiatr Scand* 1984 ; 70 : 478-486.
- O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, et al : The prevalence of dementia as measured by the Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 79 : 190-198.
- Oliver C, Holland AJ : Down's syndrome and Alzheimer's disease: a review. *Psychol Med* 1986 ; 16 : 307-322.
- Ottman R : An epidemiologic approach to gene-environment interaction. *Genet Epidemiol* 1990 ; 7 : 177-185.
- Perry EK, Smith CJ, Perry RH, et al : Nicotinic (3H-nicotine) receptor binding in human brain: characterization and involvement in cholinergic neuropathology. *Neurosci Res*

- Com 1989 ; 5 : 117-124.
- Pfeffer RI, Afifi AA, Chance JM : Prevalence of Alzheimer's disease in a retirement community. *Am J Epidemiol* 1987 ; 125 : 420-436.
- Poirier J, Delisle MC, Quirion R, et al : Apolipoprotein E as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* 1995 ; 92(26) : 12260-12264.
- Price DL, Whitehouse PJ, Struble RG : Cellular pathology in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1986 ; 9 : 29-33.
- Reikin NR, Tanzi J, Breitner, et al : Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996 ; 347 : 1091-1095.
- Roberts CJ : *Epidemiology for Clinicians*, London, Pitman Medical, 1977.
- Roberts GW : Immunocytochemistry of neurofibrillary tangles in dementia pugilistica and Alzheimer's disease: evidence for common genesis. *Lancet* 1988 ; 2 : 1456-1458.
- Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al : Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol* 1991a ; 30 : 381-390.
- Rocca WA, van Duijn CM, Clayton D, et al : Maternal age and Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991b ; 20(suppl 2) : 21-27.
- Rorsman B, Hagnell O, Lanke J : Prevalence and incidence of senile and multi-infarct dementia in the Lundby study: a comparison between the time periods 1947-1957 and 1957-1972. *Neuropsychobiology* 1986 ; 15 : 122-129.
- Rorsman B, Hagnell O, Lanke J : Prevalence of age psychotics and mortality among age psychotics in the Lundby study. *Neuropsychobiology* 1985 ; 13 : 167-172.
- Roses AD : The predictive value of ApoE genotyping in the early diagnosis of dementia of the Alzheimer type: Data from three independent series. *Proceedings of the Fifth International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*, Osaka, 1996.
- Sadochnick AD, Irwin ME, Baird PA, et al : Genetic studies on an Alzheimer clinic population. *Genet Epidemiol* 1989 ; 6 : 633-643.
- Sahakian B, Jones G, Levy R, et al : The effects of nicotine on attention, information processing, and short term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry* 1989 ; 154 : 797-800.
- Sakoda S, Kuriyama M, Osame M, et al : Apolipoprotein E epsilon 4 [letter comment]. *Neurology* 1994 ; 44(12) : 2420.
- Saunders AM, Hulette C, Welsh KA, et al : Specificity, sensitivity and predictive value of apolipoprotein E genotyping in a consecutive autopsy series of sporadic Alzheimer disease. *Lancet* 1996 ; 348 : 90-93.
- Schoenberg B, Okazaki H, Kokmen E : Reduced survival in patients with dementia: a population study. *Trans Am Neurol Assoc* 1981 ; 106 : 306-308.
- Schoenberg BS, Kokmen E, Okazaki H : Alzheimer's disease and other dementing illness in a defined United States population: incidence rates and clinical features. *Ann Neurol* 1987 ; 22 : 724-729.
- Scott WK, Growdon JH, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA : Presenilin-1 polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1996a ; 347 : 1186-1187.
- Scott WK, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA : Presenilin-1 polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1996b ; 347 : 1560.
- Seltzer B, Sherwin I : A comparison of clinical features in early and late-onset primary degenerative dementia: one entity or two?

- Arch Neurol* 1983 ; 40 : 143-146.
- Shalat SL, Seltzer B, Pidcock C, et al : Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology* 1987 ; 37 : 1630-1633.
- Shellenberg G, Payami H, Wijsman E, et al : Chromosome 14 and late onset familial Alzheimer's disease. *Am J Hum Genet* 1993 ; 53 : 619-628.
- Shibayama H, Kasahara Y, Kobayashi, et al : Prevalence of dementia in a Japanese elderly population. *Acta Psychiatr Scand* 1986 ; 74 : 144-151.
- Smith AD, Jobst KA, Johnston C, Joachim C, Nagy Z : Apolipoprotein E genotyping in diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996 ; 348 : 483-484.
- Soininen H, Heinonen OP : Clinical and etiological aspects of senile dementia. *Eur Neurol* 1982 ; 21 : 401-410.
- Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R : Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994 ; 271 : 1004-1010.
- Swaab DF : Brain aging and Alzheimer's disease, "wear and tear" versus "use it or lose it." *Neurobiol Aging* 1991 ; 12 : 317-324.
- Tanzi RE, Kovacs DM, Kim TW, Moir RD, Guenette SY and Wasco W : The presenilin genes and their role in early-onset familial Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Review* 1996 ; 1 : 90-98.
- Thal LJ, Grundman M, Klauber MR : Dementia: characteristics of a referral population and factors associated with progression. *Neurology* 1988 ; 38 : 1083-1090.
- Treves T, Korczyn AD, Zilber N, et al : Presenile dementia in Israel. *Arch Neurol* 1986 ; 43 : 26-29.
- van Duijn CM, Clayton DG, Chandra V, et al : Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991b ; 20(suppl 2) : 13-20.
- van Duijn CM, Clayton DG, Chandra V, et al : Interaction between genetic and environmental risk factors: a re-analysis of case-control studies of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1992 ; 13(suppl 1) : 115-116.
- van Duijn CM, Hofman A : Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease? *BMJ* 1991 ; 302 : 1491-1494.
- van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A : Risk factors for Alzheimer's disease : A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991a ; 20 : S1-73.
- Whalley LJ, Carother AD, Collyer S, et al : A study of familial factors in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1982 ; 140 : 249-256.
- White L, Petrovitch H, Ross GW, et al : Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1996 ; 276(12) : 955-960.
- Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY : Occurrence of neuropathological changes and dementia of the Alzheimer type in Down's syndrome. *Ann Neurol* 1985 ; 17 : 278-282.
- Wragg M, Hutton M, Talbot C : Alzheimer's Disease Collaborative Group : Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet* 1996 ; 347 : 509-512.
- Wright AF, Whalley LJ : Genetics, ageing and dementia. *Br J Psychiatry* 1984 ; 145 : 20-38.
- Yates CM, Simpson J, Maloney AFJ, et al : Alzheimer-like cholinergic deficiency in Down's syndrome. *Lancet* 1980 ; 2 : 979.
- Zhang MY, Katzman R, Salmon D, et al : The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai China: impact of age, gender, and education. *Ann Neurol* 1990 ; 27 : 428-437.

- Zubenko GS, Huff FJ, Beyer J, et al : Familial risk of dementia associated with a biologic subtype of Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 889-893.