

경도인지장애에서 길찾기장애의 임상적 의의

문소영 · 박다혜 · 이상미 · 김소영

아주대학교 의과대학 신경과학교실

Received : May 20, 2009
Revision received : May 22, 2009
Accepted : September 1, 2009

Address for correspondence

So Young Moon, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, School of Medicine,
Ajou University, San 5 Woncheon-dong,
Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5175
Fax: +82-31-219-5178
E-mail: symoon.bv@gmail.com

*This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health, Welfare, and Family Affairs, Republic of Korea (A050079) and Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2009-0067133).

Clinical Significance of Topographical Disorientation in Mild Cognitive Impairment

So Young Moon, M.D., Ph.D., Da Hye Park, B.Sc, Sang Mi Lee, B.Sc,
So Young Kim, M.A.

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: To evaluate the prevalence of topographical disorientation (TD) in mild cognitive impairment (MCI) and compare demographic features, neuropsychological findings between MCI patients who complained of TD and did not. **Methods:** We defined MCI according to the revised Petersen's criteria. Patients with MCI were divided into two groups depending on the presence of TD. **Results:** Out of 41 patients with MCI (age, 69.0 ± 6.8 ; men:women, 12:29) in this study, seventeen patients (41.5%) admitted that they had TD. Patients with TD showed no difference in age, sex distribution, education, and their neuropsychological findings as compared to those of patients who did not complain of TD. However, instrumental activities of daily living in patients with TD were worse than those in patients without TD (7.3 ± 4.8 vs. 4.8 ± 2.5 , $p < 0.05$). **Conclusions:** This study suggests that patients with MCI who complain of TD may be on the side closer to Alzheimer disease in the cognitive spectrum. A further longitudinal study is needed to validate this speculation. In addition, objective measures to assess the TD are necessary in the dementia clinic.

Key Words: Topographical disorientation, Mild cognitive impairment

서 론

길찾기장애(Topographical disorientation, TD)는 자신이 움직이고 있는 공간에서 길을 찾지 못하는 현상을 일컫는다[1]. 임상적인 측면에서 현재까지 이 현상에 대한 대규모 연구는 없었고, 대부분 뇌경색이나 뇌출혈 후 발생한 TD를 소개한 증례 보고였다. 그 보고들에 의하면 뒤쪽 마루엽 피질(posterior parietal cortex) [2], 뒤쪽 띠이랑(posterior cingulate gyrus) [3], 혀이랑(lingual gyrus) [4], 또는 해마주위이랑(parahippocampal gyrus) [5]의 병변이 TD를 일으킨다. 흥미롭게도 이 영역들은 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)으로 진행되는 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)군에서 뇌위축이나 뇌대사저하가 발견되는 것으로 알려진 곳이다[6-9]. 그러므로, MCI 환자 중에서 AD로 진행할 가능성이 높은 환자군에서 TD를 호소할 것으로 유추할 수 있다. 여러 연구에 의하면 AD로 진행할 가능성이 높은 MCI군은 그렇지 않은 MCI환자에 비해 일상생활능력이 더 떨어지는 것으로 보고된다[10-12]. 따

라서 TD를 호소하는 MCI 환자들은 그렇지 않은 환자에 비해 일상생활능력이 더 떨어질 것으로 예상된다. 현재까지 MCI 환자에서 실제 일상생활에서의 TD 경험여부를 조사한 연구는 없었다. 그리고 TD 여부에 따른 일상생활능력의 차이를 관찰하여 TD를 호소하는 군이 그렇지 않은 군에 비해 그 능력이 더 저하되어 있는지를 조사한 연구는 없었다. MCI 환자를 대상으로 한 TD 관련연구들은 연구를 위해 고안된 가상현실(virtual reality) 등의 컴퓨터 검사나 병원 및 실험실의 환경을 이용한 실험을 통해 환자들이 공간항법(spatial navigation)에 문제가 있다고 기술하였다[13, 14]. 그러나 이런 검사들을 임상에서 활용하는데 한계가 있다. 그리고 기존의 한 연구는 흔히 사용되는 대부분의 신경심리검사가 TD를 반영하지 못하는 곳으로 보고하였다[15]. 따라서 이번 연구에서 저자들은 첫째, MCI환자에서 TD가 어느 정도 존재하는지를 조사하였다. 둘째, MCI 환자에서 TD 경험의 유무에 따라 일상생활능력의 차이가 있는지를 살펴보고자 하였다. 마지막으로 TD를 경험한 MCI군과 경험하지 않은 MCI군 간의 신경심리검사 결과에 차이가 있는지를 분석하였다.

대상과 방법

1. 대상

2007년 3월부터 2008년 6월까지 본원 신경과 기억장애클리닉에 신환으로 내원한 모든 환자들 중 MCI로 진단된 환자들을 대상으로 하였다. 경도인지장애의 진단은 Petersen 등이 제시한 다음의 진단기준을 근거하였다[16]: 1) 환자나 그 보호자가 호소한 주관적인 인지기능장애, 2) 전반적인 인지기능은 정상, 3) 임상적으로 그리고 일상생활능력 평가척도로도 정상적으로 판단된 일상생활능력, 4) 신경심리검사에서 16%ile 이하로 저하된 인지기능 및 5) 치매가 아님.

모든 환자들은 병력청취, 신경학적 검사, 신경심리검사, 혈액 검사 및 뇌 MRI 검사를 받았다. 인지기능은 표준화된 신경심리검사 도구인 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)로 평가하였고[17], 환자의 이상행동 및 일상생활능력을 평가하기 위해 반구조화된 설문지인 Caregiver-Administered Neuropsychiatric Inventory (CGA-NPI)와 Seoul Instrumental ADL (S-IADL)를 이용하였다. 이를 바탕으로 임상치매척도(Clinical Dementia Rating)를 완성하였다. S-IADL은 15개의 항목으로 구성되어 있으며[18], 각 항목은 0점에서 3점까지 점수가 매겨질 수 있는데, 점수가 높을수록 환자의 기능이 떨어지는 것을 의미한다. 인지기능장애의 이차적인 원인을 배제하기 위해 전체혈구계산(complete blood count), 혈액화학검사(blood chemistry), vitamin B₁₂/folate, 매독혈청반응검사 및 갑상선검사를 포함하였다. 뇌 MRI를 촬영하여 대뇌동맥영역의 뇌경색, 뇌종양 및 혈관기형을 배제하였다. 이 결과들을 바탕으로 이 연구에 참여할 MCI 환자들을 선정하였다.

2. 방법

보건복지가족부지정 치매연구센터(Clinical REsearch center for Dementia Of South Korea, CREDOS 연구)가 제안한 공통프로토콜 내의 의뢰진 설문지 중 시공간능력에 관한 항목을 통해 TD의 유무를 확인하였다. 1명의 신경심리사가 검사를 진행하였고, 환자가 외래에 내원하였을 때 신경과 의사가 이를 다시 확인하였다. 시공간능력에 대한 항목은 크게 4가지 질문으로 구성되어 있다. 첫 번째 질문은 “환자의 방향감각이나 시공간능력에 장애가 있습니까? 구체적인 내용을 말씀해주십시오.”였다. 이 질문에 대해 본원에서는 TD의 유무를 확인하기 위

해 “환자가 자신이 이동하는 공간에서 목적지로 향하거나 또는 집으로 돌아올 때 적절한 방향이나 길을 찾지 못하고 헤맨 적이 있는지를 묻는 것”으로 부연 설명하였다. TD를 보고하는 환자에서는 환자나 보호자가 기억하는 구체적인 상황에 대해 기술하도록 하였다. 두 번째 질문은 “익숙하지 않은 곳에서 길을 잃었습니까?”였다. 세 번째 질문은 “동네에서 길을 잃은 적이 있습니까? 아파트에서 자기 동이나 호수를 찾지 못한 적이 있습니까?”였다. 네 번째 질문은 “집 안에서 화장실을 찾지 못하는 정도입니까?”였다. 두 번째, 세 번째 그리고 네 번째 질문에 대한 반응은 “예”, 혹은 “아니요”로 하도록 하였다. 익숙하지 않은 공간은 지난 한 해 동안 1-2번 정도 다닌 길로 정의하였다. 이 연구를 환자들과 보호자에게 설명하였으며, 동의 서명을 받았다. 이 연구는 본원의 기관윤리심의기구에 의해 승인을 받았다.

3. 통계분석

TD의 유무에 따른 MCI 두 군 간의 비교를 위해 종속변수가 연속척도일 경우에는 Mann-Whitney U 검정을 사용하였고, 명목척도일 때는 Chi square 검정이 이용되었다. *p* 변수가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 통계분석은 SPSS (version 12.0)를 이용하여 시행하였다.

결 과

총 41명의 MCI 환자가 이 연구에 참여하였다. 환자들의 기본적인 인구학적 특성을 Table 1에 기술하였다. 전체 환자 중 17명

Table 1. Patients' demographic data, neurological evaluation and frequency of topographical disorientation (TD)

	MCI-TD (n=17)	MCI-noTD (n=24)	<i>p</i> value
Age (yr)	69.3±6.0	68.7±7.4	0.781
Gender, female (%)	13 (72.2%)	16 (64.0%)	0.791
Education (yr)	4.5±3.9	6.6±4.6	0.147
MMSE	22.5±4.5	24.5±3.9	0.159
S-IADL*	7.3±4.8	4.8±2.5	0.047
TD Unfamiliar places, n (%)	14 (82.3%)	-	-
TD Familiar places, n (%)	5 (29.4%)	-	-
TD Home, n (%)	2 (11.7%)	-	-

*Significant difference between the two MCI groups.
MCI-TD, mild cognitive impairment with topographical disorientation; MCI-noTD, mild cognitive impairment without topographical disorientation; MMSE, Mini-Mental State Examination; S-IADL, Seoul instrumental activities of daily living.

(41.5%)이 TD를 경험하였다고 대답하였다. TD를 호소한 17명 중에서 14명(82.3%)의 환자는 익숙하지 않은 곳에서, 5명(29.4%)의 환자는 동네에서 길을 잃었다고 하였다. 동네에서 길을 잃은 적이 있는 5명은 모두 낮은 환경에서도 길을 잃은 적이 있다고 대답하였다. 17명 중 2명(11.7%)의 환자는 집 안에서 화장실을 찾지 못했다고 하였는데, 상세한 문진 결과 2명 모두 자신의 집이 아닌 자식들의 집을 방문하였다가 이 일이 발생하였다고 하였다. 본인의 집 안에서 길을 잃은 환자는 없었다. 첫 번째 질문에서 TD를 경험한 환자에게 구체적인 내용을 기술해 달라고 하였을 때, 환자들은 흔히 골목길, 큰 재래시장, 백화점 또는 아파트 등 뚜렷한 지표가 될 만한 건물이 없으면서 비슷한 풍경들이 연속적으로 펼쳐지는 장소에서 그리고 주로 낮보다는 밤에 흔히 TD를 경험하였다.

TD를 호소한 군과 호소하지 않은 군 간의 연령, 성별 분포, 학력 및 전반적인 인지 능력의 차이는 보이지 않았다. 그러나 TD를 경험한 군이 그렇지 않은 군에 비해 더 심한 IADL의 저하를 보였다(Table 1). 두 군 간의 신경심리검사 결과를 비교하였을 때, 세부적인 검사 중 어떤 것도 두 군 간의 차이를 보이지 않았다(Table 2).

Table 2. Neuropsychological assessment and patients' scores. Performance of patients with TD (MCI-TD), without TD (MCI-no-TD), and controls at the tests included in the neuropsychological evaluation

Neuropsychological tests, means score \pm SD	MCI-TD (n=17)	MCI-noTD (n=24)	<i>p</i> value
Attention			
Digit-span (forward)	5.5 \pm 1.5	5.8 \pm 1.2	0.181
Digit-span (backward)	2.5 \pm 1.2	3.0 \pm 1.3	0.902
Language and related functions			
BNT (60)	33.8 \pm 8.4	37.1 \pm 11.8	0.212
Visuospatial functions			
Copy of RCFT (36)	26.0 \pm 10.7	27.0 \pm 11.9	0.533
Memory functions			
SVLT-IR (12+12+12)	14.1 \pm 3.9	16.3 \pm 3.7	0.904
SVLT-DR (12)	4.0 \pm 2.0	3.8 \pm 2.3	0.288
Recognition (TP-FP)	18.7 \pm 3.1	19.4 \pm 3.0	0.895
RCFT-IR (36)	8.2 \pm 8.2	9.8 \pm 5.9	0.278
RCFT-DR (36)	8.6 \pm 7.4	9.7 \pm 6.3	0.967
Recognition (TP-FP)	18.1 \pm 2.2	18.0 \pm 2.2	0.619
Frontal functions			
COWAT-A	13.5 \pm 3.8	12.3 \pm 4.0	0.799
COWAT-S	14.2 \pm 4.6	13.6 \pm 4.6	0.911
Stroop test_C (112)	70.5 \pm 17.6	60.6 \pm 25.0	0.111

p values refer to the direct comparison between patients with and without TD.

SVLT, Seoul verbal learning test; K-BNT, the Korean version of Boston Naming Test; DR, delayed recall; IR, immediate recall; TP, true positive; FP, false positive; RCFT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; COWAT, Controlled Oral Word Association Test.

고 찰

본 연구에 따르면, 41명의 MCI 환자 중 41.5%인 17명의 환자가 TD를 경험하였다. TD의 유무에 따라 전반적인 인지능력의 차이는 보이지 않았고 어떤 신경심리검사항목도 양 군의 차이를 반영하지 못하였다. 그러나 IADL은 TD를 경험한 군이 더 저하되어 있었다.

치매와는 달리 MCI에서는 실생활에서 경험한 TD에 관한 연구가 없었다[19-23]. 그러나 TD를 일으키는 것으로 알려진 병변들의 위치를 고려해볼 때, TD가 MCI에서 흔히 발현하리라는 것을 예상할 수 있다. 예상대로 이 연구에서는 MCI의 40% 이상 환자들이 TD를 호소하였다. 그러나 이보다 더 많은 환자들이 TD를 경험할 수 있다. 대부분의 노인들은 보호 차원에서, 흔히 보호자와 같이 다니고, 친숙한 환경으로만 외출을 하고, 일정한 경로로만 다닌다. 이를 고려한다면 이 연구에서 제시한 숫자보다 훨씬 더 많은 환자들이 TD를 경험할 위험성을 가질 수 있다. 이 연구에서 환자들과의 면담에 의하면, TD 환자 중 80% 이상이 익숙하지 않은 곳에서 길을 잃었다. 이는 TD의 기전 중 해마주위이랑병변 후에는 새로운 길에 대한 학습이 되지 않는 전향방향감각장애(anterograde disorientation)와 관련된 것으로 MCI 환자에서 흔히 침범되는 영역과 관련된 것으로 생각된다.

뒤쪽 마루엽 피질과 뒤쪽 띠이랑은 기억장에 외에 추가적인 인지기능저하를 보이는 MCI 환자들이 기억장애만을 보이는 MCI 환자들보다 뇌위축이 더 되어 있거나 뇌 대사가 저하되어 있는 지역들이다[6, 8]. 또한 뒤쪽 마루엽피질, 뒤쪽 띠이랑, 혀이랑, 또는 해마주위이랑은 훗날 치매로 전환되는 MCI 환자들에서 뇌위축이나 뇌대사저하가 관찰되는 곳이다. 이 영역들은 TD의 원인병변들이 발견되는 위치이므로, 앞의 알려진 연구보고들과 연관지어볼 때, TD를 호소하는 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비해 MCI의 정도가 심하고, 향후 치매로 전환될 가능성이 높을 것으로 예상된다. 이 연구에서는 전반적인 인지능력을 반영하는 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination) 점수는 차이를 보이지 않았으나 IADL에서는 TD를 호소하는 군이 더 저하되어 있어서 앞의 가설을 뒷받침할 수 있을 것으로 생각된다. MMSE는 상대적으로 TD를 반영하는 검사 항목들이 적어서 이런 결과를 보였을 수 있다. TD가 MCI 중 임상적으로 증상의 더 심한 정도를 반영하거나 향후 치매로의 진행 가능성을 시사한다면, 환자가 호소하는 주관적 증상을 뒷받침할 수 있는 객관적 검사를 찾는 것은 중요하다. 그러나 이 연구에서는 한국에서 흔히 사용되는 SNSB상의 어떤 검사도 TD 유무에 따른

MCI 두 군에서 그 수행능력의 차이를 반영하지 못했다. 그러므로, 국내에서도 환자의 TD를 반영할 수 있으면서, 병원에서 부담없이 수행할 수 있는 검사가 개발되어, 치매로 진행될 가능성이 높은 MCI 환자군을 찾아내려는 노력이 필요하다.

본 연구는 적은 수의 환자군을 포함하였고, 환자와 보호자와의 주관적 기술에만 의존하였다는 제한점을 가지고 있다. 이 주관적 호소가 객관적인 검사로도 반영될 수 있는지는 향후 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구는 TD가 MCI에서 흔히 호소되는 증상이고, MCI 군 중에서도 위험군을 반영할 수 있으나, 아직 국내에서 행해지는 신경심리검사로서는 객관적인 이상을 보이지 않아, 향후 이에 대한 검사 개발이 필요할 것을 시사한다고 하겠다.

참고문헌

1. Aguirre GK, D'Esposito M. *Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. Brain* 1999; 122: 1613-28.
2. Stark M, Coslett H, Saffran E. *Impairment of an egocentric map of locations: implications for perception and action. Cogn Neuropsychol* 1996; 13: 481-523.
3. Takahashi N, Kawamura M, Shiota J, Kasahata N, Hirayama K. *Pure topographic disorientation due to right retrosplenial lesion. Neurology* 1997; 49: 464-9.
4. Pallis C. *Impaired identification of faces and places with agnosia for colours. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1955; 18: 218-24.
5. Habib M, Sirigu A. *Pure topographical disorientation: a definition and anatomical basis. Cortex* 1987; 23: 73-85.
6. Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B, Julin P. *Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. BMC Neurol* 2002; 2: 9.
7. Trivedi MA, Wichmann AK, Torgerson BM, Ward MA, Schmitz TW, Ries ML, et al. *Structural MRI discriminates individuals with Mild Cognitive Impairment from age-matched controls: a combined neuropsychological and voxel based morphometry study. Alzheimers Dement* 2006; 2: 296-302.
8. Seo SW, Im K, Lee JM, Kim YH, Kim ST, Kin SY, et al. *Cortical thickness in single-versus multiple-domain amnesic mild cognitive impairment. Neuroimage* 2007; 36: 289-97.
9. Desikan RS, Fischl B, Cabral HJ, Kemper TL, Guttman CR, Blacker D, et al. *MRI measures of temporoparietal regions show differential rates of atrophy during prodromal AD. Neurology* 2008; 71: 819-25.
10. Bidzan L, Pachalska M, Bidzan M. *Predictors of clinical outcome. Med Sci Monit* 2007; 13: CR398-405.
11. Letenneur L, Jacqmin H, Commenges D, Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Salamon R, et al. *Cerebral and functional aging: first results on prevalence and incidence of the Paquid cohort. Methods Inf Med* 1993; 32: 249-51.
12. Bharucha NE, Schoenberg BS, Kokmen E. *Dementia of Alzheimer's type: a case-control study of association with medical conditions and surgical procedures. Neurology* 1983; 33 (Suppl 2): 85.
13. Hort J, Laczó J, Vyhnalek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K. *Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 4042-7.
14. Mapstone M, Steffenella TM, Duffy CJ. *A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. Neurology* 2003; 60: 802-8.
15. Nadolne M, Stringer A. *Ecologic validity in neuropsychological assessment: prediction of wayfinding. J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 675-82.
16. Petersen RC. *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med* 2004; 256: 183-94.
17. Kang Y, Na D. *Seoul Neuropsychological Screening Battery. Incheon: Human Brain Research and Consulting, 2003.*
18. Ku H, Kim J, Kwon E, Kim SH, Lee HS, Ko HJ, et al. *A study on the reliability and validity of seoul-instrumental activities of daily living (S-IADL). J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2004; 43: 189-99.
19. Karner E, Jenner C, Donnemiller E, Delazer M, Benke T. *The clinical syndrome of posterior cortical atrophy. Nervenarzt* 2006; 77: 208-14.
20. Provencher V, Bier N, Audet T, Gagnon L. *Errorless-based techniques can improve route finding in early Alzheimer's disease: a case study. Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23: 47-56.
21. Burgess N, Trinkler I, King J, Kennedy A, Cipolotti L. *Impaired allocentric spatial memory underlying topographical disorientation. Rev Neurosci* 2006; 17: 239-51.
22. Grossi D, Fasanaro AM, Cecere R, Salzano S, Trojano L. *Progressive topographical disorientation: a case of focal Alzheimer's disease. Neurol Sci* 2007; 28: 107-10.
23. Pai MC, Jacobs WJ. *Topographical disorientation in community-residing patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 250-5.