원 저

대한신경과학회지 20(6):618~623, 2002 ISSN 1225-7044

# 치매 환자에서 Closing-in현상의 임상적 의의

곽용태 한일우 김대훈

**용인 효자병원 신경과**

## Clinical Implication of "Closing-in" in Patients with Dementia

**Yong Tae Kwak, M.D.*, Il-Woo Han, M.D., Dae-Hoon Kim, M.D.**

*Department of Neurology, Hyoja Geriatric Hospital*

**Background** : "Closing-in" phenomenon is defined as a tendency to close in the model while copying tasks. This unique phenomenon is one of the constructional apraxia often observed in dementia, especially in Alzheimer's disease (AD). The aim of this study is to investigate the usefulness of "closing-in" in the differential diagnosis of AD and subcortical vascular dementia, and to clarify what the associated factors to this phenomenon are. **Methods** : Based on copying data of alternating square and triangle in younger control, we operationally defined "closing-in". "Closing-in" in copied figure was classified into three types: overlap, adherent and near types. With this criteria, we analyzed the incidence of "closing-in" in younger control (N=30), elderly control (N=22), AD (N=64), and subcortical vascular dementia (N=31). **Results** : Compared with subcortical vascular dementia, AD patients had a significantly higher occurrence of "closing-in" phenomenon. Among "closing-in" type, overlap and adherent type was exclusively occurred in AD. A discriminant analysis, calculated by combining results obtained by AD, showed that symptom onsets with age. Korean Mini-Mental State Examination, Clinical Dementia Rating Scale, Rey-Osterrieth Complex Figure Test were significantly correlated with "closing-in". In EEG mapping, though AD patients with apraxia had significantly lower alpha spectra power in all fields, there is no statistical difference between patients with closing-in and those without. **Conclusions** : This study suggests that "closing-in" phenomenon was a phase- and AD-specific useful tool for differential diagnosis with subcortical vascular dementia. Moreover, overlap and adherent subtypes of "closing-in" was highly specific in AD, so further clinical study may be promising.

J Korean Neurol Assoc 20(6):618~623, 2002

**Key Words** : Closing-in, Alzheimer's disease, Subcortical vascular dementia, Spectra power

## 서 론

치매의 원인 질환 중에 알쯔하이머병과 혈관성치매가 가장 많을 뿐 아니라, 알쯔하이머병에 특이적인 약물들이 개발되고 있고 혈관성치매도 그 치료에 따라서 질병의 자연경과에 영향을 줄 수 있기 때문에[1,2] 이를 정확하게 감별 진단하는 것이 중요하다.

최근에 알쯔하이머병에 대해서 많은 연구가 진행되어 이 병의 병태생리적 기전에 대하여 많이 규명되었지만, 이 병에 특이한 표식 인자가 발견되지 않아 알쯔하이머병의 진단은 아직도 임상적인 진단 기준에 의하여서만 진단되고 있다. 그러나 알쯔하이머병의 초기에는 다른 종류의 치매와 감별이 어려운 경우가 많을 뿐 아니라,[3] 특히 피질하 혈관성 치매와 같이 소혈관 병변에 의한 혈관성 치매의 경우에는 알쯔하이머병과 감별이 매우 어렵다.[4] 따라서 알쯔하이머병과 다른 치매를 감별할 수 있는 진단 표식 인자를 찾기 위하여 뇌영상진단, 아포지단백 E 유전자형, 뇌척수액검사 등 여러 가지 보조적인 검사들이 제시되고 있다.

진단적 검사가 임상에서 유용하려면 민감도와 특이도가 높아야 할 뿐 아니라 비침습적이어서 살아있는 환자에서 유용해야 하고 경제적이어야 한다. 하지만 최근까지 알쯔하이머병에서 이러한 조건을 모두 만족하는 실용적인 검사가 없기 때문에 보조적인 진단 검사로서 기억장애나 언어장애 등에 대한 신경인지기능검사가 연구되었지만 그 진단적 가치에 대해서는 논란의 여지가 있다.[5-7] 그런데 알쯔하이머병이 기억장애나 언어장애 외에도 특징적으로 시공간 분석 장애가 많이 나타나므로[8] 기존 인지기능검사의 대안으로서 이것이 임

Manuscript received May 10, 2002
Accepted in final form June 28, 2002
* Address for correspondence
**Yong Tae Kwan, M.D.**
Department of Neurology, Yong-in Hyoja Hospital
33 Sangha-ri, Guseong-myeon, Yongin-shi, 449-910, Korea
Tel : +82-31-288-0602 Fax : +82-31-288-0539
E-mail : ytkwak1@kornet.net


Copyright 2002 by the Korean Neurological Association

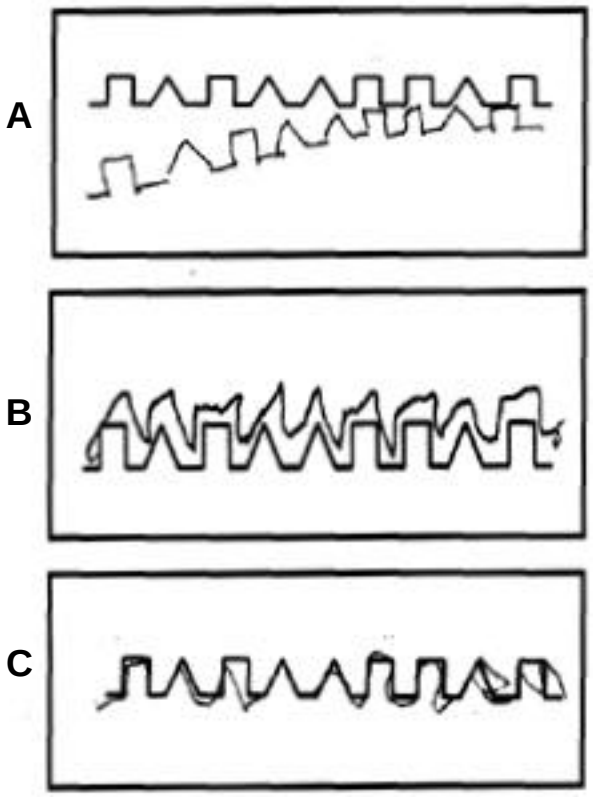


**Figure 1.** Examples of subtypes of "closing-in" are shown, **A.** near type, **B.** adherent type, **C.** overlap type.

상적으로 어떤 의미를 가지는지 검토할 필요가 있다.

1935년 Mayer[7]가 기억력장애를 보이는 환자에서 모사 작업을 할 때 원그림에 접근하거나 중첩하는 현상을 발견하고 이를 "closing-in" 현상이라고 처음으로 명칭 하였고 시공간분석장애의 한 현상으로 보고하였다.[8] 이 현상이 관찰된 환자는 대부분 실행증을 보이는 치매 환자였기 때문에 이 현상이 치매와 밀접하게 연관되어 있을 것으로 생각하였다. 초기에 저자가 보고한 환자들 중 3명은 국소적인 증상이 동반되어 있으므로 현재 치매 진단 기준 중 어떤 병에 해당하는지는 정확하지 않았지만 이후 이 현상이 알쯔하이머병과 연관되어 있는 것이 보고되었다. 그러나 아직도 이 현상의 병태생리적 원인, 진단적 가치에 대해서는 체계적인 접근이 미흡하므로 본 연구는 치매의 원인 질환 중에 가장 많이 관찰되는 알쯔하이머병과 피질하 혈관성치매를 대상으로 "closing-in" 현상의 임상적 의의에 대해 체계적인 규명을 하려고 한다.

## 대상과 방법

### 1. 대상군과 임상 척도

1997년 11월부터 2002년 3월까지 용인효자병원에 내원한 환자 중에 NINCDS-ADRDA[9] 진단 기준에 의거한 probable AD 환자 64명과 Erkinjuntti 등[10]의 기준에 의거한 피질하 혈관성치매(subcortical vascular dementia) 31명, 정상 노인대조군 22명, 40세 이하의 정상 비노인대조군 30명을 대상으로 하였으며 약물 중독의 경력, 과거나 현재 치매와 관계없는 신경과적, 정신과적, 신경외과적 질환이나 두부 외상의 경력이 있는 환자는 제외하였다. 정상 노인대조군은 연구 분석에 참여하지 않은 신경과 전문의에 의하여 병력이나 신경학적 검사 및 신경인지기능검사에서 치매가 없는 사람 만을 대상으로 하였다. 환자들의 인지기능 평가로서 Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE),[11] 일상생활 수행능력으로서 Barthel index,[12] 우울증 척도로서 Geriatric Depression Scale(GDS)[13]을 이용하였고, 시공간 분석 능력을 보기 위하여 Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT)[14,15]를 하였으며, 치매의 진행 정도를 파악하기 위하여 Clinical Dementia Rating Scale (CDR)[16]을 시행하였다. 뇌종양, 외상과 같이 알쯔하이머병이나 피질하 혈관성 치매 이외의 다른 기질적 병변을 배제하기 위해 모든 환자에서 뇌자기공명영상(MRI)을 촬영하였고 "closing-in"현상의 해부학적 국소화 및 전기생리적 변화를 확인하기 위하여 정량적 뇌파검사를 하였으며, 이외에도 아포지단백 E 유전자형 검사를 하였다.

### 2. 방법

#### 1) 모사 대상 및 방법

① 원저자는 쓰기, 그리기, 손가락자세에 대한 모방, 모자이크 그림의 모사 등 다양한 행동을 포함하여 "closing-in" 현상으로 명명하였다. 그러나 일반적으로는 그림을 모사하는 부분에서 이 용어를 사용하므로 본 저자는 이 분야에 국한하여 "closing-in" 현상에 대한 조작적 정의를 하였다. 모사 대상으로서는 Alternating square and triangle[17] 모사검사를 이용하였으며 검사는 신경심리사가 하였다. 신경심리사는 모사 과정을 설명하였으나 연구대상군이 자유롭게 그림을 모사 할 수 있도록 그 모사의 순서나 시작점 및 종착점에 대해서는 어떠한 암시도 하지 않은 상태로 하였다. 모사가 끝나면 원그림에 대한 모사도의 시작점 차이 및 원그림에 대한 모사도의 시작점과 종착점 간의 차이를 구하여 기록하였다.

② "Closing-in" 현상의 조작적 정의

"Closing-in" 현상을 조작적으로 정의하기 위하여 40세 이하의 정상 비노인대조군에서 alternating square and triangle을 모사하여 원그림에 대한 모사도의 시작점 차이 및 원그림에 대한 모사도의 시작점과 종착점 간의 차이를 구하여 기록하였다. "closing-in" 현상을 세분화하여 1)원그림 위에 그리는 것을 중첩형(overlap type), 2)정상 비노인대조군의 표준편차 3배 이상으로 시점부터 종착점까지 원그림에 붙여서 그리는 것을 접촉형(adherent type), 3)시점에서는 정상 비노인대조군의 범위에서 시작하였으나 종점이 원그림에 가까워져 원그림에 대한 시점과 종점의 차이가 정상 비노인대조군의 표준편차 3배의 범위보다 클 때 접근형으로 정의하였다(near type)(Fig. 1).

#### 2) 뇌파 기록 및 스펙트럼 분석

뇌파검사에서 전극은 귀를 기준으로 하고 10~20 system에 의하여 고정하였으며 교류저항(impedance)은 10 kΩ 이하로 하였으며 Band pass filter는 1~64 Hz이고 60 Hz의 notch filter를 이용하였다. 뇌파 신호는 128 sample/sec간

**Table 1.** General characteristics of patients (mean±standard deviation)

| Groups | Younger control (N=30) | Elderly control (N=22) | Alzheimer's disease (N=64) | Vascular dementia (N=31) | P-value* |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex (M:F) | 8:22 | 14:8 | 22:42 | 15:16 | 0.15 |
| Age | 29.48±5.90 | 67.30±8.46 | 72.26±8.01 | 73.32±5.36 | NS |
| Age of onset | – | – | 68.19±8.95 | 66.76±9.96 | NS |
| Duration | – | – | 33.83±23.93 | 28.99±21.72 | NS |
| Education | 14.57±0.98 | 10.43±6.58 | 7.06±5.23 | 6.94±4.87 | NS |
| K-MMSE | 29.10±1.21 | 28.12±1.64 | 14.38±5.91 | 18.13±5.19 | 0.03 |
| Barthel index | 19.81±0.21 | 19.11±1.21 | 17.41±4.49 | 11.09±6.90 | 0.00 |
| CDR | – | – | 1.81±0.78 | 1.73±0.69 | 0.66 |
| GDS | – | – | 15.98±7.39 | 19.71±6.50 | 0.04 |

* Statistical significance is tested between Alzheimer disease and vascular dementia. K-MMSE; Korean Mini-Mental State Examination, GDS; Geriatric Depression Scale, CDR; Clinical Dementia Rating Scale

**Table 2.** Frequency of "closing-in" phenomenon among study groups.

| Groups | Younger control (N=30) | Elderly control (N=22) | Alzheimer's disease* (N=64) | Vascular dementia* (N=31) |
|---|---|---|---|---|
| Closing-in (–) | 30 | 20 | 23 | 18 |
| Closing-in (+) | | | | |
| Overlap | 0 | 0 | 6 | 0 |
| Adherent | 0 | 0 | 4 | 0 |
| Near | 0 | 2 | 19 | 6 |
| Deformed | 0 | 0 | 12 | 7 |

*Statistical significance was found between Alzheimer's disease and vascular dementia (p-value; 0.043).

격으로 구하였으며 이를 12-bit analog-to-digital conversion 한 후에 환자의 진단명을 모르는 신경과 전문의가 2초 간격의 적절한 뇌파 20 epoch를 선택하여 자료를 분석하였다. 선택된 epoch에 대하여 spectral density function인 W(f)를 구하여 1~4 Hz (delta), 4~8 Hz (theta), 8-13 Hz (alpha), 13~30 Hz (beta)의 네 가지 주파수 영역을 분석하였다. 자료를 정상 분포화 하기 위하여 상대값(relative value)을 로그 변환한 후 다음과 같이 세 영역으로 분류하여 이들의 평균값을 이용하여 분석하였다.

전부(Anterior field); F3, F4, F7, F8

중심측두부(Centrotemporal field); C3, C4, T3, T4

후부(Posterior field); T5, T6, P3, P4, O1, O2

3) "closing-in" 현상의 진단적 가치 및 발현에 영향을 주는 요인 분석

"closing-in" 현상이 알쯔하이머병과 혈관성치매 환자의 감별 진단 도구로서의 민감도와 특이도를 구하고 알쯔하이머병 환자에서 "closing-in" 현상과 연관된 요인에 대해서 분석을 하였다.

4) 통계 처리

통계 처리는 SPSS 8.0 for Window를 이용하여 Chi-square test, independent T-test, one-way ANOVA test, Discriminant analysis 등을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상군의 인구학적 분포

정상 비노인대조군이 30명, 정상 노인대조군이 22명, 알쯔하이머병 환자 64명이며 피질하 혈관성치매가 31명이었다. 입원 당시 알쯔하이머병 환자의 평균 나이는 72.26세로 피질하 혈관성치매의 73.32세와 유의한 차이는 없었고 병의 진행 정도인 CDR 역시 유의한 차이가 없었다. 그러나 알쯔하이머병에서 피질하 혈관성치매에 비하여 K-MMSE 점수와 GDS는 유의하게 떨어져 있고 반면 일상생활 수행 능력 기능은 알쯔하이머병에서 유의하게 높은 것을 알 수가 있었다(Table 1).

### 2. 각 연구 대상군에서 "closing-in" 발현의 차이

상당수의 환자에서는 분석이 가능할 정도의 적절한 형태의 그림을 그리지 못하였지만(deformed), 알쯔하이머병이 피질하 혈관성치매에 비하여 "closing-in" 발현이 통계적으로 의의 있게 높았다(p-value; 0.043). 특히 "closing-in" 아형 중에 중첩형 및 접촉형은 알쯔하이머병에만 나타나고 피질하 혈관성치매에서는 관찰되지 않아 알쯔하이머병과 피질하 혈관성치매의 감별 진단에 유용한 것을 알 수가 있었다(Table 2).

### 3. 알쯔하이머병에서 "closing-in" 현상을 보이는 환자와 보이지 않는 환자의 임상적 차이

알쯔하이머병 환자에서 "closing-in" 현상과 연관된 요인을 알기 위하여 판별 분석을 시행하였다. 판별 분석의 결과 성, 교육의 정도, Barthel 지수, GDS 점수, 아포지단백 E 유전자형 등은 "closing-in" 현상과 차이가 없었고, 조기 발병 유무, K-MMSE 점수, CDR 점수, ROCFT 점수 등은 "closing-in" 현상과 유의한 연관성을 보였다(Table 3).

### 4. 알쯔하이머병에서 "closing-in" 현상 발현 유무와 뇌파 스펙트럼과의 관계

**Table 3.** Clinical differences between Alzheimer patients with “closing-in” and without “closing-in” (mean±standard deviation).

| Variables | Closing-in (–) (N=23) | Closing-in (+) (N=29) | Deformed (N=12) | p-value* |
|---|---|---|---|---|
| Sex Male | 6 | 11 | 4 | 0.905 |
| Female | 17 | 18 | 8 | |
| Education (year) | 6.88±5.24 | 7.39±5.13 | 5.22±5.35 | 0.240 |
| Age at onset ≤65 | 1 | 7 | 5 | 0.046 |
| >65 | 22 | 22 | 7 | |
| Apolipoprotein E 4 ≥1 | 4 | 3 | 3 | 0.983 |
| E 4 < 1 | 11 | 7 | 8 | |
| Symptom duration (month) | 28.5±22.9 | 35.7±23.0 | 44.67±22.67 | 0.234 |
| K-MMSE† | 17.62±5.12 | 13.92±4.35 | 10.80±4.02 | 0.001 |
| GDS | 16.80±7.90 | 15.68±6.20 | 13.80±10.38 | 0.70 |
| Barthel index | 18.23±5.23 | 17.50±3.76 | 16.67±4.06 | 0.664 |
| CDR† | 1.42±0.66 | 1.86±0.70 | 2.20±0.63 | 0.01 |
| ROCFT‡ | 18.00±10.11 | 7.94±7.82 | 1.90±1.71 | 0.000 |

* Statistical test is done by discriminant function analysis. †Statistical significance is found between patients with “closing-in” and deformed.‡ Statistical significance is found among study groups. K-MMSE; Korean Mini-Mental State Examination, GDS; geriatric depression scale, CDR; clinical dementia rating scale, ROCFT; Rey-Osterrieth Complex Figure Test

**Table 4.** Difference of relative value of qEEG between Alzheimer patients with “closing-in” and without “closing-in”.

| | | Closing-in (-) (N=21) | Closing-in (+) (N=20) | Deformed (N=12) | p-value* |
|---|---|---|---|---|---|
| Anterior field | Delta | 1.00±0.13 | 1.09±0.16 | 1.05±0.13 | 0.446 |
| | Theta | 1.09±0.12 | 1.11±0.17 | 1.14±0.13 | 0.591 |
| | Alpha† | 1.13±0.12 | 1.10±0.08 | 1.01±0.08 | 0.009 |
| | Beta | 1.38±0.08 | 1.36±0.08 | 1.34±0.07 | 0.317 |
| Centrotemporal field | Delta | 0.95±0.14 | 1.00±0.17 | 1.01±0.13 | 0.489 |
| | Theta | 1.09±0.13 | 1.11±0.16 | 1.13±0.13 | 0.672 |
| | Alpha† | 1.15±0.12 | 1.12±0.09 | 1.01±0.08 | 0.004 |
| | Beta | 1.38±0.07 | 1.36±0.08 | 1.01±0.08 | 0.545 |
| Posterior field | Delta | 0.94±0.14 | 0.98±0.18 | 1.01±0.14 | 0.446 |
| | Theta | 1.10±0.13 | 1.13±0.15 | 1.14±0.13 | 0.636 |
| | Alpha† | 1.20±0.13 | 1.18±0.12 | 1.03±0.09 | 0.001 |
| | Beta | 1.37±0.07 | 1.35±0.08 | 1.34±0.07 | 0.679 |

* One-way ANOVA test, †Statistical significance was found between deformed and other groups.

알쯔하이머병에서 “closing-in 현상을 보이는 환자와 보이지 않는 환자와의 차이를 확인하기 위하여 정량적 뇌파검사를 시행하였다. 정량적 뇌파검사 결과 “closing-in 현상을 보이는 환자의 델타파와 세타파의 스펙트럼 상대값이 “closing-in 현상을 보이지 않는 환자에 비하여 증가되어 있는 경향이 있고, 알파파와 베타파의 스펙트럼 상대값은 감소되어 있는 경향을 보였다. 그림을 그리지 못하는 (deformed) 군이 다른 군에 비하여 알파파의 스펙트럼 상대값이 다른 군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (Table 4).

## 고 찰

존재하는 모든 것은 필연적으로 공간 안에 존재하고, 시각을 통한 원근법적 전망을 이용하여 해석되는데[1,9] 인간 역시 공간 속에 존재하므로 시공간 분석은 인간의 행동에 많은 영향을 미치게 된다. 그러므로 알쯔하이머병에서 특징적으로 관찰되는 시공간분석장애 현상은 이 병의 병리적인 구조 및 환자의 세계를 이해하는 데 중요하며, “closing-in 현상이 알쯔하이머병 환자의 시공간분석장애와 연관성이 있을 것으로 생각된다.

“Closing-in 현상에 대한 병리해부학적인 위치나 원인, 그리고 왜 알쯔하이머병에서 많이 보고되는지에 대해서는 아직도 완전히 규명되어 있지 않다. Mayer가 관찰한 환자는 대부분 실행증을 보이는 치매 환자였기 때문에 그는 이 현상이 활성화된 공간(active space)에서 손의 최대작업(maximal performance)을 감소시키기 위한 시공간분석장애의 한 현상인 구성실행증(constructional apraxia)의 일종으로 생각하였다.[8] 원저자는 결과론적으로 치매가 진행함에 따라서 어떤 형태를 모사하는 것이 어려워짐에 따라서 그 형태에 점차 근접하여 모사하게 되고, 치매가 더

욱 진행하게 되면 그 형태에 매우 근접하거나 위에 중첩하여 그리는 감각과 운동기능이 일치하는 형태(sensory-motor pattern)를 보이며, 목적론적으로는 활성화되고 충만한 공간에 대한 치매 환자의 공포로 생각하였다.

알쯔하이머병에서 "closing-in" 현상이 중요한 것은 인지기능검사 중에 이전에 많이 사용된 기억력이나 언어 영역과는 달리 알쯔하이머병에서 쉽게 관찰될 수 있는 시공간 분석 검사로서 진단적 가치가 있을 가능성이 있기 때문이다.

이전의 연구에 의하면 "closing-in" 현상이 정상 대조군에서는 관찰되지 않고, 알쯔하이머병과 다발성 뇌경색의 진단에 있어서 95.7%의 높은 특이도와 30%의 민감도를 가지고 있어 감별 진단에 유용하며[20,21] 치매의 초기 보다 진행된 경우에 더 많이 관찰 된다고 알려져 있다.[19]

본 연구에서는 "closing-in" 현상의 유무가 알쯔하이머병 진단에 높은 민감도를 보이지 않아(55.8%, 29/52) 진단 도구로서는 한계가 있지만 특이도는(75.0%, 18/24) 높기 때문에 감별진단에는 도움이 될 수가 있음을 알 수가 있었다. 또한 이러한 "closing-in" 현상을 세분화하여 비교하여 보면, 그림을 모사하면서 점차 원 그림에 접근하는 접근형은 혈관성치매에서도 많이 발견되지만 원 그림 위에 덧붙여 그리거나 거의 가까이 붙여 그리는 접촉형은 알쯔하이머병에서만 관찰되는 것을 알 수가 있다(Table 2).

이전 연구에서는 정상 노인대조군에서 "closing-in" 현상이 관찰되지 않았지만[21] 본 연구에서는 나이가 "closing-in" 현상과 밀접한 관계가 있을 것이라는 가정 속에 40세 이하의 정상 비노인대조군의 결과를 기준으로 "closing-in" 현상을 정의하였다. 그 결과 정상 노인대조군에서도 접근형의 "closing-in" 현상이 관찰되었는데(9.1%, 2/22) 이는 "closing-in" 현상이 나이와 밀접하게 연관된 생리적, 혹은 병리적 변화를 반영하기 때문인 것으로 생각된다. 이전 연구에서 정상 노인대조군에서 이 현상을 관찰하지 못한 것은 본 연구의 정상 노인대조군(67.3)과 이전 연구대상군(62.9)의 연령 차이와 "closing-in" 현상의 조작적 정의 차이 때문이라고 생각된다.

흥미로운 것은 "closing-in" 현상이 치매 환자뿐만 아니라 정상적으로 발달하는 2~3세 유아가 사물을 모방하는 첫 단계에서 치매 환자와 매우 유사한 발현 빈도와 양상을 보이며, 이 현상은 나이가 들어가면서 점차 감소한다.[19] 따라서 노인성 치매에서 관찰되는 "closing-in" 현상이 유아에서 볼 수 있는 grasping reflex, 빨기반사(sucking reflex), 반향언어증(echolalia), 반향동작증(echopraxia)과 같이 원시적인 반사 행동양식인 "magnetic reaction" 의 일종으로 생각된다.[22,23] 이러한 반사 행동 양식은 그 경직성 때문에 진화나 성장함에 따른 뇌의 고도의 통합기능이 형성되면 억제되는데 나이가 들면 통합기능이 소실되고 다시 이러한 행동 양식이 나타나게 되는 것으로 생각된다.[19] 이는 어떤 원인인지 확실하지는 않지만 인간에 있어서 성장에 의한 통합 과정과 치매에 의한 해체 과정이 유사할 수가 있음을 보여주고 있다.

이와 같이 "closing-in" 현상이 나이와 밀접하게 연관된 생리적 혹은 병리적 변화의 한 축으로 이해될 수는 있지만 그것이 어떤 해부학적인 위치와 연관되어 있는지는 아직 밝혀지지 않았다. 주로 전두엽기능의 이상을 보이는 혈관성치매 보다는 알쯔하이머병을 포함한 전반적인 뇌기능의 소실을 보이는 환자와 연관성을 보이는 것으로 보아 광범위한 부위의 장애와 연관성이 있을 것으로 생각된다. 이를 분석하기 위하여 다시 알쯔하이머병 내에서 "closing-in" 현상과 연관된 요인에 대해서 판별 분석을 시행하였다. 그 결과 조기 발병 유무, K-MMSE 점수, CDR 점수, Rey-Osterrieth Complex Figure Test 점수 등이 이 현상과 유의하게 연관되어 있었다.

이들 요인은 대부분 해부학적인 위치를 시사하기 보다는 질병의 경과에 더 특이적인 요인들로서 "closing-in" 현상의 병리해부학적인 이해에는 어려운 점이 있다. 다만 "closing-in" 현상이 Rey-Osterrieth Complex Figure Test와 매우 밀접하게 연관되어 있는데 이 검사는 주로 시각기억(visual memory), 계획(planning), 구성기술(organizational skill) 등 시공간적 구성 능력(visuospatial constructional performance)을 보는 검사이며 이러한 기능은 전두엽과 두정엽의 종합적인 기능을 보는 검사이므로[24] "closing-in" 현상도 이 부분과 모두 관계 있을 것으로 생각된다. 또한 조기 발병한 환자에서 더 많이 발병하는 것은 조기 발병한 환자에서 전두엽을 포함한 양측성 측두정엽기능장애가 많이 나타나므로[25] 이 부분이 관계가 있지 않을까 생각된다. 기능적 검사로서 시행한 정량적 뇌파검사에서도 전반적으로 알파파의 power가 실행증 환자에서 다른 환자군에 비하여 유의한 차이가 나지만 "closing-in" 현상 유무에 따른 통계적인 차이나 어떤 특정 해부학적인 부분을 시사하고 있지는 않다.

결론적으로 "closing-in" 현상이 초기에서 중기로 넘어가는 치매에서 많이 발생하는 병의 경과에 특이적인(phase-specific) 현상이지만, 이것이 알쯔하이머병에서 주로 나타나는 것으로 보아 이와 병리해부학적으로 관련된 양측 전두엽 두정엽을 포함한 전반적인 뇌기능장애를 보이는 질환에서 나타나는 현상으로 생각된다. 본 연구에서는 증례가 적어서 분석을 하지는 못하였는데 "closing-in" 현상 중에서 중첩형과 접촉형은 알쯔하이머병에서만 나타나고 다른 질환이나 나이든 정상 노인대조군에서는 전혀 관찰되지 않아 이들이 접근형과 병의 시기에 따라 달리 나타나는 동질적인 것인지 아니면 이질적인 것인지는 확실하지는 않다. 다만 많이 관찰되지는 않지만 중첩형 및 접촉형이 알쯔하이머병에만 관찰되므로 감별 진단뿐 아니라 진단 가치로도 유용하게 사용될 수가 있을 것으로 생각되며 향후 이 방면에 더 많은 연구가 되어야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Gorelick PB, Roman G, Mangone CA. Vascular dementia. In: Gorelick PB, Alter MA. *Handbook of Neuroepi-demi - ology*. New York: Marcel Dekker, 1994: 197-214.
2. Gorelick PB. Stroke prevention. *Arch Neurol* 1995;52: 347-355.

3. Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby MS, Hughes JP. The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40(9):1364-1369.
4. O'Brien MD. Vascular dementia is underdiagnosed. *Arch Neurol* 1988;45:797-798.
5. Fuld PA, Katzman R, Davies P, Terry RD. Intrusion as a sign of Alzheimer dementia: chemical and pathological verification. *Ann Neurol* 1982;11:155-159.
6. Loewenstein DA, D'Elia L, Guterman A, Eisdorfer C, Wilkie F, LaRue A, et al. The occurrence of different intrusive errors in patients with Alzheimer's disease, multiple cerebral infarctions, and major depression. *Brain Cogn* 1991;16(1):104-117.
7. Becker JT, Boller F, Saxton J, McGonigle-Gibson KL. Normal rates of forgetting of verbal and non-verbal material in Alzheimer's disease. *Cortex* 1987;23(1):59-72.
8. Mayer GW. Some observations on apraxia. *Proc R Soc Med* 1935;28:1203-1212.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under Auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
10. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:23-30.
11. Kang Y, Na DL, Hahn S. A validity study on the Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15;300-308.
12. Mahoney FT, Barthel DW. Functional evaluation: Barthel index. *Md State Med J* 1965;14:61-65.
13. Jung IK, Kwak DI, Shin DK, Lee MS, Lee HS, Kim JY. A Reliability and Validity Study of Geriatric Depression Scale. *Korean Neuropsychiatr Assoc* 1997;36:103-111.
14. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe. *Arch de Psychologie* 1944;30:206-356.
15. Stern RA, Singer EA, Duke LM. The Boston Qualitative Scoring System for the Rey-Osterrieth Complex Figure: description and interrater reliability. *Clin Neuropsychologist* 1944;8:309-322.
16. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
17. Luria AR. *Human brain and psychological processes*. New York, Harper and Row, 1966.
18. Bendat JS, Piersol AP. *Random Data Analysis and Measurement Procedures.* 2nd ed. New York: Wiley Interscience Press, 1986;121-132.
19. Gainotti G. A quantitative study of the "closing-in" symptom in normal children and in brain-damaged patients. *Neuropsychologia* 1972;10(4):429-436.
20. Gainotti G, Parlato V, Monteleone D, Carlomagno S. Neuropsychological markers of dementia on visual-spatial tasks: a comparison between Alzheimer's type and vascular forms of dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992;14(2): 239-252.
21. Gainotti G, Marra C, Villa G, Parlato V, Chiarotti F. Sensitivity and specificity of some neuropsychological markers of Alzheimer dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12(3):152-162.
22. Ajuriaguerra J, de Muller M, Tissot R. A propos de quelques problemes poses par l'apraxie dans les demences. *Encephale* 1960; 49:375-401.
23. Twitcbell TE. The automatic grasping responses of infants. *Neuropsychologia* 1965;3:247-259.
24. Loring DW, Lee GP, Meador KJ. Revising the Rey-Osterrieth: Rating right hemisphere recall. *Arch Clin Neuropsychology* 1988;3:239-247.
25. Yong Tae Kwak, Il-Woo Han, Jong Sam Baik, Oh Young Bang, Chan H Park, Seung-Han Suk. The factors associated typical pattern of Brain SPECT in Alzheimer's disease. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:496-502.