

지역사회 거주 노인의 인지장애에 따른 우울장애 빈도

강원대학교병원 정신건강의학과,¹ 의생명연구원,³ 강원대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,² 분당서울대학교병원 정신건강의학과,⁴ 서울대학교 의과대학 정신과학교실,⁵ 서울대학교 자연과학대학 뇌인지과학과,⁶ 동국대학교 경주병원 정신건강의학과,⁷ 경상대학교 의과대학 정신건강의학교실,⁸ 순천향대학교 부천병원 정신건강의학과,⁹ 충남대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹⁰ 건국대학교 의학전문대학원 충주병원 정신건강의학교실,¹¹ 제주대학교병원 정신건강의학과,¹² 경기도 노인전문 용인병원 정신건강의학과,¹³ 서울대학교병원 정신건강의학과,¹⁴ 인제대학교 상계백병원 정신건강의학과,¹⁵ 단국대학교병원 정신건강의학과,¹⁶ 고려대학교 의과대학 고려대학교구로병원 정신건강의학교실,¹⁷ 연세대학교 원주세브란스기독병원 정신건강의학과¹⁸

조경화¹ · 권성옥³ · 한지원⁴ · 김기웅^{4,5,6} · 광경필⁷ · 김봉조⁸ · 김신겸⁹
김정란¹⁰ · 문석우¹¹ · 박준혁¹² · 윤종철¹³ · 이동영^{5,14} · 이동우¹⁵ · 이석범¹⁶
이정재¹⁶ · 정현강¹⁷ · 김태희¹⁸ · 박재영⁴ · 정 현⁴ · 유승호¹¹ · 주진형^{1,2}

Frequency of Depressive Disorders According to Cognitive Continuum in the Elderly Living in the Community

Kyung Hwa Jo, MD,¹ Song Ok Kwon, PhD,³ Ji Won Han, MD, PhD,⁴ Ki Woong Kim, MD, PhD,^{4,5,6}
Kyung Phil Kwak, MD,⁷ Bong-jo Kim, MD, PhD,⁸ Shin Gyeom Kim, MD,⁹ Jeong Lan Kim, MD, PhD,¹⁰
Seok Woo Moon, MD, PhD,¹¹ Joon Hyuk Park, MD, PhD,¹² Jong Chul Youn, MD, PhD,¹³
Dong Young Lee, MD, PhD,^{5,14} Dong Woo Lee, MD, PhD,¹⁵ Seok Bum Lee, MD, PhD,¹⁶
Jung Jae Lee, MD, PhD,¹⁶ Hyun-Ghang Jeong, MD, PhD,¹⁷ Tae Hui Kim, MD,¹⁸ Jae Young Park, MD,⁴
Hyeon Jeong, MD,⁴ Seung-Ho Ryu, MD, PhD,¹¹ and Jin Hyeong Jhoo, MD, PhD^{1,2}

Department of Psychiatry,¹ Biomedical Research Institute,³ Kangwon National University Hospital, Chuncheon,

Department of Psychiatry,² Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon,

Department of Neuropsychiatry,⁴ Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam,

Department of Psychiatry,⁵ Seoul National University College of Medicine, Seoul,

Department of Brain and Cognitive Science,⁶ Seoul National University College of Natural Sciences, Seoul,

Department of Psychiatry,⁷ Dongguk University Gyeongju Hospital, Gyeongju,

Department of Psychiatry,⁸ Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju,

Department of Neuropsychiatry,⁹ Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon,

Department of Psychiatry,¹⁰ School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon,

Department of Psychiatry,¹¹ School of Medicine, Konkuk University, Konkuk University Chungju Hospital, Chungju,

Department of Neuropsychiatry,¹² Jeju National University Hospital, Jeju,

Department of Neuropsychiatry,¹³ Kyunggi Provincial Hospital for the Elderly, Yongin,

Department of Neuropsychiatry,¹⁴ Seoul National University Hospital, Seoul,

Department of Neuropsychiatry,¹⁵ Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul,

Department of Psychiatry,¹⁶ Dankook University Hospital, Cheonan,

Department of Psychiatry,¹⁷ Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul,

Department of Psychiatry,¹⁸ Yonsei University Wonju Severance Christian Hospital, Wonju, Korea

Objective: We investigated the frequency of depressive disorders in the elderly with normal cognition (NC), mild cognitive impairment (MCI) and dementia patients living in the community to find out the association between cognitive disorders and depressive disorders in the community dwelling elderly.

This study was supported by a grant from the Korean Health Technology R&D Project, Ministry for Health and Welfare, Korea [grant no. HI09C1379 (A092077)].

접수일자: 2019년 9월 19일 / 심사완료: 2019년 12월 29일 / 게재확정일: 2020년 1월 5일

Address for correspondence

Jin Hyeong Jhoo, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Kangwon National University Hospital, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea
Tel: +82.33-258-2310, Fax: +82.33-258-9091, E-mail: jhoojh@kangwon.ac.kr

Methods: 6,262 baseline study subjects from November 2010 through October 2012 were enrolled based on the Korean longitudinal study on cognitive aging and dementia which is the first nationwide multi-center population based prospective cohort study in Korea. Diagnosis of MCI, dementia, major depressive disorder (MDD), minor depressive disorder (mDD) and subsyndromal depression (SSD) was made by psychiatrists with expertise in dementia based on the appropriate diagnostic criteria.

Results: 4,303 NC, 1,737 MCI, 222 dementia were enrolled. The frequency of MDD, mDD, SSD were highest in dementia and lowest in NC and showed significant difference among three groups. The odds ratio also increased significantly in MCI and dementia compared with NC showing highest odds ratio in dementia.

Conclusion: Our findings propose that MCI and dementia in the community dwelling elderly were significantly associated with various types of depressive disorders showing highest association tendency in dementia.

KEY WORDS: Depression · Dementia · Mild cognitive impairment · Community.

서론

우리나라는 2000년에 고령화 사회에 진입한 이후 17년 만에 고령사회로 진입하였다. 이는 OECD 국가 중 전례를 찾기 어려울 만큼 빠른 속도이며, 노인인구가 증가할수록 사회적 부담은 커진다.¹⁾ 우울장애와 치매는 대표적인 노년기 정신장애이며, 이로 인한 사회적 비용 또한 증가하는 추세이다.^{2,3)} 인지감퇴의 정도를 기반으로 노인을 진단군별로 분류해 보면 정상 노인, 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI) 환자, 치매환자로 구분할 수 있다. 각 군별로 우울 증상의 유병률에 대하여 보고한 연구들도 적지 않으며, 연구 방법에 따라 결과에 차이가 존재하나,^{4,5)} 정상 노인에서 우울 증상은 4.2~10.6%, MCI 노인에서는 11.0~42.2%, 치매환자에서 3.9~46.3%의 유병률이 보고되고 있다.³⁻⁸⁾ 지역사회 노인을 대상으로 진행된 연구에서는 병원을 기반으로 한 연구에 비해서 우울 증상의 유병률이 낮은 것으로 보고되고 있다.^{3,4)}

인지장애의 유무와 무관하게 노인의 우울 증상은 정상적인 노화 과정이나 내과적 문제로 간과되는 경우가 많아 적절한 시기에 진단과 치료가 이루어지기가 어렵다.⁹⁾ 또한 노인에서 우울은 Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders-4th edition(DSM-IV)의 주요우울장애의 진단 기준을 5개 이상 충족하지 못하거나, 원발성 우울증과는 다른 특징을 보이며, 2주 이상의 거의 매일이라는 시간적인 요소를 충족하지 못하는 경우가 더 많다.^{10,11)} 선행연구에서는 노인 우울장애에서 보이는 이런 아중후군적인 특성이 적극적인 진단과 치료를 방해한다고 보고하고 있다.³⁾

치매는 인지감퇴 이외에도 불안, 우울, 초조, 무감동 등의 정서장애를 동반하는 경우가 흔하고 수면장애나 망상, 환각까지 일으키는 경우가 많다.^{12,13)} 이와 같은 증상들 중 우울 증상은 유병률이 높고,¹⁴⁾ 다른 증상들과 비교하여 치매 발병 초기에도 나타나기 쉽다.¹⁵⁾ 우울 증상은 치매환자의 삶의 질 저하와 더불어 조호자의 심리사회적 부담을 증가시키고¹⁶⁾ MCI 환자에서는 알츠하이머 치매로 전환의 위험인자라는 연구도 있다.^{17,18)} 반면에 우울 증상이나 우울장애는 약물 치료나 정신사회적 중재에 비교적 반응하여 예후를 개선하는 것이 용이

하다.¹⁹⁾

우울 증상과 인지감퇴의 연관성에 관하여 보고한 연구는 적지 않으나, 인과관계나 생물학적 기전은 아직 불분명하다. 다만 노인에서 우울 증상과 인지감퇴는 다른 연령대에 비해 매우 긴밀하게 연관되어 있을 것으로 추정된다.²⁰⁾ Lee 등²¹⁾은 한국 노인을 대상으로 인지감퇴의 정도에 따른 진단군별로 우울장애의 유병률을 확인하였고, 정상 노인에서 알츠하이머 병으로 갈수록 경우우울장애의 빈도가 유의하게 상승하나 주요우울장애의 빈도는 유의한 차이 없다고 보고하였다. 그러나 병원을 방문한 대상자를 기반으로 한 연구와 지역사회 거주민을 대상으로 빈도를 측정한 연구에는 차이가 있을 수 있다. 또한 국내에는 지역사회 노인을 대상으로 인지감퇴에 따른 진단군별로 우울장애의 빈도에 대하여 발표한 보고는 없는 실정이다.

이상을 바탕으로 본 연구에서는 지역사회에 거주하는 노인들을 대상으로 정상인지 노인, MCI 및 치매군으로 분류한 뒤에 각 군별로 주요우울장애, 경우우울장애, 아중후우울장애의 빈도에 차이가 있는지를 확인하고자 하였고 인지장애가 각각의 우울장애의 발생에 미치는 영향도 조사하였다.

대상 및 방법

연구 대상

본 연구는 ‘한국인의 인지 노화와 치매에 대한 전향적 연구’(Korean longitudinal study on cognitive aging and dementia, KLOSCAD)에 참여한 지역주민을 대상으로 실시하였다.²²⁾ KLOSCAD는 한국인을 위한 표준 치매 예방 및 관리 지침과 모델의 개발을 위해 실시된 대규모 지역사회 다기관 코호트 연구로, 대상자는 전국 13개 지역에 거주하는 60세 이상의 지역주민을 표본 추출하여 선정하였다. 2010년 11월~2012년 10월까지 시행된 기저조사에는 6,818명이 등록되었는데 이 중에서 정상인지, MCI, 치매 외의 다른 인지 진단을 받았거나, Mini-Mental State Examination(MMSE), Korean version of the Geriatric Depression Scale(GDS-K)과 Clinical Dementia Rating(CDR)을 시행하지 않은 사람과 우울장애에 대

한 평가가 누락된 556명을 제외한 6,262명을 최종 연구 대상으로 선정하였다.

KLOSCAD는 분당서울대학교병원 연구윤리위원회의 승인을 받았으며(no.B-0912/089-010), 연구 참여 전 모든 대상자들은 연구의 목적과 방법에 대해 충분한 설명을 들은 후 자발적으로 동의서에 서명하였다.

인지 기능 평가 및 진단

훈련된 연구간호사나 임상심리사에 의해 인지기능에 대한 평가가 수행되었다. 이들은 인지기능 평가도구로 주관적 기억 감퇴 설문지, 한국어판 단축형 노인의 인지기능 저하에 대한 정보제공자 설문지, 숫자 외우기 검사, 시계 그리기, 전두엽 기능 평가, 중증인지감퇴평가 척도와 함께 Lee 등²³⁾이 개발한 Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet(CERAD-K) 신경심리평가집(CERAD-K-N)을 사용하였다. CERAD-K-N은 언어유창성 검사, 보스턴 이름대기 검사, MMSE, 단어 목록 기억 검사, 구성 행동 검사, 단어 목록 회상 검사, 단어 목록 재인 검사, 구성 회상 검사, 길만들기 검사 A/B로 구성되었다.

치매 및 인지저하에 대한 진단은 치매 연구에 전문성을 갖춘 정신건강의학과 전문의들이 CERAD-K 임상평가집(CERAD-K-C)을 이용해 수행한 구조화된 임상평가를 통해 이루어졌다. 최종 진단은 각 센터 전문의들의 임상평가를 바탕으로, 정신건강의학과 전문의로 구성된 연구자 패널에서 이루어졌다. 패널을 통해 치매는 DSM-IV 기준으로 진단이 되었고 치매의 유형 중 알츠하이머병은 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association 기준에 의해, 혈관성 치매는 National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences 기준에 의해 진단하였고 다른 유형의 치매에 대한 진단도 국제적으로 통용되는 기준을 근거로 수행되었다. MCI는 Consensus Criteria from the International Working Group on MCI를 이용하여 진단하였는데 객관적인 인지감퇴는 대상자의 인지기능 평가 점수 중에서 연령, 성별, 교육을 보정한 정상기준을 기준으로 1.5 표준편차 미만으로 저하된 점수가 존재하는 경우에 인정하였다. 그리고 치매의 심각도에 대한 평가를 위해서 CDR을 적용하였다.

우울 증상 평가 및 진단

우울 증상에 대한 평가도구는 훈련된 연구간호사에 의해 시행되었다. Kim 등²⁴⁾이 한국어로 번역한 한국형 노인우울척도(GDS-K)와 한국형 신경정신 증상 목록(Korean version of

the Neuropsychiatric Inventory, NPI-K), 수면장애 목록(Korean version of the Sleep Disorder Inventory, SDI-K)을 평가도구로 활용하였다.

우울장애에 대한 임상평가는 한국형 Mini International Neuropsychiatric Interview(MINI-K)를 활용하여 치매 연구에 전문성을 갖춘 정신건강의학과 전문의들이 수행하였고 최종 진단은 정신건강의학과 전문의로 구성된 연구자 패널에서 이루어졌다. 주요우울장애는 DSM-IV 기준을 근거로 진단하였고 경우우울장애는 DSM-IV의 appendix B에서 제시한 연구 기준을 근거로 주요우울장애의 A criteria에 제시된 증상 중 2개 이상, 5개 미만으로 존재하는 경우에 진단하였다. 아중후우울장애는 과거 발표된 논문의 진단 기준을 활용하였는데 주요우울장애나 경우우울장애에 해당되지 않으면서 우울감 또는 무관심을 포함하여 DSM-IV 주요우울장애의 A criteria에 제시된 2개 이상의 우울 증상이 2주일 동안 1주 이상 또는 하루 중 반 일 이상 지속되고 이로 인해 직업 또는 사회 생활에 장애가 유발되는 경우에 진단하였다.

통계 분석

모든 자료의 통계처리는 SAS 9.4(SAS Institute, Cary, NC, USA)를 이용하였다. 변수의 특성에 따라서 평균, 빈도 등의 기술통계로 제시하였으며, 인지장애 진단군에 따른 인구통계학적 요인 및 우울 증상을 살펴보기 위해 범주형 변수는 교차분석을, 연속형 변수는 일반선형모형을 시행하였다. 인지장애 중증도가 중증 및 경증 우울증에 미치는 영향을 알아보기 위하여 우울증을 종속변수로 인지저하 중증도를 독립변수로 하여 다항 로지스틱 회귀분석을 수행하여 교차비(odds ratio)를 제시하였다. 분석모형은 교란변수를 보정하지 않은 모형과 연령, 성별, 교육 연한의 인구통계학적 특징을 보정한 두 가지 모형이다. 모든 결과의 통계적인 유의성은 $p < 0.05$ 를 기준으로 검정하였다.

결 과

인구통계 및 임상 특성

연구 대상자의 인구통계 및 임상 특성은 Table 1과 같다. 전체 대상자 6,262명 중 여자는 3,539명(56.5%)이었고 평균 연령은 70.1세였으며 교육 연수의 평균은 8.1년이었다. MMSE 점수의 평균과 표준편차는 25.5점과 3.8점이었고 GDS 점수의 평균과 표준편차는 10.1점과 6.6점이었다.

MCI로 진단된 대상자는 1,737명(27.7%)이었으며, 치매로 판정된 대상자는 222명(3.5%)이었다. Table 1에서 부분적으로 적시하였는데, 치매환자 중 알츠하이머병 환자는 166명(74.8%)이었고 혈관성 치매환자는 32명(14.4%)이었고 알츠하이머병과 혈관성 치매의 혼합성 치매가 10명(4.5%)이었으며 기타 다

른 유형의 치매환자가 14(6.3%)명이었다. 정상인지 노인군의 평균 연령이 69.0세인 것과 비교하여 MCI군의 평균 연령은 71.8세, 치매환자의 평균 연령은 78.4세로 세 군의 연령에는 유의한 차이가 존재하였다. 교육 연수도 정상인지 노인, MCI군, 치매군별로 각각 8.9년, 6.8년, 4.1년으로 유의한 차이가 존재하였고, 특히 0~3년의 저학력 군의 경우 군별로 17.7%, 27.5%, 51.4%를 차지해 치매군에서 월등히 높은 비율이 관찰되었다. MMSE 평균 점수는 정상인지 노인군 26.6±2.7점, MCI군 24.0±3.9점, 치매군 16.3±5.6점으로 통계적으로 유의한 차이가 존재하였고(p<0.0001) GDS-K의 평균 점수도 각 군별로 각각 9.1±6.2점, 11.7±6.7점, 16.2±7.4으로 유의한 차이가 존재하였다(p<0.0001).

알츠하이머병 환자와 비알츠하이머 치매환자의 성별, 나이, 교육, MMSE, GDS-K도 정상인지 및 MCI군에 비해 유의한 차이가 존재하였다. CDR이 0.5인 매우 경증 치매환자는 100명(45.0%)이었고 1인 경증 치매환자는 85명(38.3%), 2이상인 중등도 이상의 치매환자는 37명(16.7%)이었다.

인지장애 진단 및 치매 심각도에 따른 우울장애의 빈도

Table 2에 각 인지장애 진단군별로 평가된 주요우울장애, 경우우울장애, 아중후우울장애의 빈도를 제시하였다. 전체 대상자 6,262명 중 주요우울장애의 빈도는 2.1%, 경우우울장애의 빈도는 1.6%, 아중후우울장애의 빈도는 9.1%였다. 주요우울

장애 빈도는 정상인지 노인에서 1.4%였고 MCI군에서 3.1%였으며 치매군에서 9.0%로 세 군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 존재하였다(p<0.001). 경우우울장애 빈도는 정상인지 노인에서 1.1%였고 MCI군에서 2.5%였으며 치매군에서 4.1%로 세 군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 존재하였다(p<0.001). 아중후우울장애 빈도도 정상인지 노인에서 6.7%였고 MCI군에서 13.6%였으며 치매군에서는 21.2%로 세 군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 존재하였다(p<0.001). 주요 우울장애, 경우우울장애, 아중후우울장애의 빈도 전체가 정상인지 노인군에서 MCI군을 거쳐 치매군으로 갈수록 뚜렷하게 증가하는 양상이 관찰되었다.

치매를 유형에 따라 알츠하이머군과 비알츠하이머 치매군으로 구분하여 비교하였을 때에도 두 군 모두에서 정상인지 노인 및 MCI군에 비하여 주요우울장애, 경우우울장애, 아중후우울장애의 빈도가 유의하게 높게 관찰되었다.

CDR를 근거로 한 치매의 심각도를 기준으로 각 우울장애들의 빈도를 비교하였을 때에도 CDR이 0.5인 매우 경증 치매, 1인 경증 치매, 2이상인 중등도 이상의 치매 모두에서 정상인지노인 및 MCI군에 비하여 주요우울장애, 경우우울장애, 아중후우울장애의 빈도가 유의하게 높게 관찰되었다(Table 3).

우울장애에 대한 인지장애의 기여도

Table 4에 주요우울장애, 경우우울장애, 아중후우울장애에

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study subjects

	All	NC	MCI	Dementia	AD	Non-AD	p-value ¹	p-value ²	p-value ³
n	6,262 (100.0)	4,303 (68.7)	1,737 (27.7)	222 (3.5)	166 (2.7)	56 (0.9)			
Sex									
Male	2,723 (43.5)	1,964 (45.6)	686 (39.5)	73 (32.9)	49 (29.5)	24 (42.9)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Female	3,539 (56.5)	2,339 (54.4)	1,051 (60.5)	149 (67.1)	117 (70.5)	32 (57.1)			
Age (year)	70.1±6.8	69.0±6.2	71.8±6.9	78.4±7.8	79.6±7.3	74.9±8.2	<0.0001	<0.0001	<0.0001
≤69	3,233 (51.6)	2,500 (58.1)	699 (40.2)	34 (15.3)	16 (9.6)	18 (32.1)			
70-79	2,415 (38.6)	1,539 (35.8)	791 (45.5)	85 (38.3)	62 (37.3)	23 (41.1)			
≥80	614 (9.8)	264 (6.1)	247 (14.2)	103 (46.4)	88 (53.0)	15 (26.8)			
Education (year)	8.1±5.3	8.9±5.3	6.8±4.9	4.1±4.5	3.8±4.3	5.2±4.9	<0.0001	<0.0001	<0.0001
0-3	1,354 (21.6)	763 (17.7)	477 (27.5)	114 (51.4)	88 (53.0)	26 (46.4)			
4-6	1,650 (26.4)	1,088 (25.3)	509 (29.3)	53 (23.9)	43 (25.9)	10 (17.9)			
7-12	2,115 (33.8)	1,491 (34.7)	578 (33.3)	46 (20.7)	29 (17.5)	17 (30.4)			
≥13	1,143 (18.2)	961 (22.3)	173 (10.0)	9 (4.1)	6 (3.6)	3 (5.4)			
MMSE	25.5±3.8	26.6±2.7	24.0±3.9	16.3±5.6	16.1±5.7	17.1±5.3	<0.0001	<0.0001	<0.0001
GDS-K	10.1±6.6	9.1±6.2	11.7±6.7	16.2±7.4	15.7±7.6	17.9±6.5	<0.0001	<0.0001	<0.0001
CDR									
0	3,807 (60.8)	3,549 (82.5)	258 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
0.5	2,330 (37.2)	754 (17.5)	1,476 (85.0)	100 (45.0)	79 (47.6)	21 (37.5)			
1	88 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.2)	85 (38.3)	59 (35.5)	26 (46.4)			
≥2	37 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (16.7)	28 (16.9)	9 (16.1)			

Data are mean ± standard deviation for continuous variables and n (%) for categorical variables. p-value¹ for comparison between 3 groups (NC, MCI, and dementia), p-value² for comparison between 3 groups (NC, MCI, and AD), p-value³ for comparison between 3 groups (NC, MCI, and non-AD). NC: The elderly with normal cognition, MCI: Mild cognitive impairment, AD: Alzheimer's disease, Non-AD: Non-Alzheimer's disease-related dementia, MMSE: Mini-Mental Status Examination, GDS-K: Korean version of the Geriatric Depression Scale, CDR: Clinical Dementia Rating

대한 MCI와 치매의 기여도를 분석한 로지스틱 회귀 분석 결과를 제시하였다. 공변량변수를 보정하지 않은 1번 모형에서 MCI군과 치매군의 주요우울장애에 대한 교차비는 각각 2.51, 8.93이었고 경우우울장애에 대한 교차비는 2.66, 5.36이었으며 아증후우울장애 교차비는 2.28, 4.37이었다. 세 가지 우울장애 모두에서 MCI와 치매가 통계적으로 유의한 위험요인이었으며 특히 치매에서 교차비가 가장 높게 관찰되었다. 연령, 성별, 교육 연수를 보정한 2번 모형에서도 MCI군과 치매군의 주요우울장애에 대한 교차비는 각각 2.48, 9.26이었고 경우우울장애에 대한 교차비는 2.75, 6.22였으며 아증후우울장애 교차비는 2.20, 4.05로 1번 모형과 유사한 결과가 확인되었다.

치매의 유형을 고려했을 때 공변량변수를 보정하지 않은 모델과 보정한 모델 모두에서 주요우울장애의 교차비는 비알츠하이머 치매에서 각각 14.90과 15.08로 알츠하이머 치매의 7.05와 7.24에 비해 두 배 이상 높게 관찰되었다.

치매의 심각도를 고려했을 때에도 세 가지 우울장애 모두에서 매우 경증 치매, 경증 치매, 중등도 이상의 치매 모두가 통계적으로 유의한 위험요인이었으나 경우우울장애의 경우 중등도 이상의 치매에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 주요우울장애에 대한 교차비는 공변량변수를 보정하지 않은 경우와 보정한 경우 모두에서 경증 치매의 경우 각각 13.79와 12.80으로 매우 경증 치매의 4.79, 4.92에 비해 두 배 이상 높

Table 2. Frequency of depressive disorders in the elderly according to cognitive continuum and types of dementia

	All (n=6,262)	NC (n=4,303)	MCI (n=1,737)	Dementia (n=222)	AD (n=166)	Non-AD (n=56)	p-value ¹	p-value ²	p-value ³
Frequency of depressive disorders									
MDD	134 (2.1)	60 (1.4)	54 (3.1)	20 (9.0)	12 (7.2)	8 (14.3)	<0.001	<0.001	<0.001
mDD	97 (1.6)	45 (1.1)	43 (2.5)	9 (4.1)	6 (3.6)	3 (5.4)	<0.001	<0.001	<0.001
SSD	571 (9.1)	288 (6.7)	236 (13.6)	47 (21.2)	37 (22.3)	10 (17.9)	<0.001	<0.001	<0.001

p-value¹ for comparison between 3 groups (NC, MCI, and dementia), p-value² for comparison between 3 groups (NC, MCI, and AD), p-value³ for comparison between 3 groups (NC, MCI, and non-AD). NC: The elderly with normal cognition, MCI: Mild cognitive impairment, AD: Alzheimer's disease, Non-AD: Non-Alzheimer's disease-related dementia, MDD: Major depressive disorder, mDD: Minor depressive disorder, SSD: Subsyndromal depression

Table 3. Frequency of depressive disorders in the elderly according to severity of dementia

	All (n=6,262)	NC (n=4,303)	MCI (n=1,737)	Dementia (n=222)	CDR 0.5 (n=100)	CDR 1 (n=85)	CDR ≥2 (n=37)	p-value ¹	p-value ²	p-value ³
Frequency of depressive disorders										
MDD	134 (2.1)	60 (1.4)	54 (3.1)	20 (9.0)	5 (5.0)	11 (12.9)	4 (10.8)	<0.001	<0.001	<0.001
mDD	97 (1.6)	45 (1.1)	43 (2.5)	9 (4.1)	5 (5.0)	3 (3.5)	1 (2.7)	<0.001	<0.001	<0.001
SSD	571 (9.1)	288 (6.7)	236 (13.6)	47 (21.2)	22 (22.0)	19 (22.4)	6 (16.2)	<0.001	<0.001	<0.001

p-value¹ for comparison between 3 groups (NC, MCI, and dementia with CDR 0.5), p-value² for comparison between 3 groups (NC, MCI, and dementia with CDR 1), p-value³ for comparison between 3 groups (NC, MCI, and dementia with CDR ≥2). NC: The elderly with normal cognition, MCI: Mild cognitive impairment, CDR: Clinical Dementia Rating, MDD: Major depressive disorder, mDD: Minor depressive disorder, SSD: Subsyndromal depression

Table 4. Independent contribution of MCI, dementia and types of dementia to depressive disorders

	MDD		mDD		SSD	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Model 1						
NC	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
MCI	2.51 (1.73–3.64)	<0.001	2.66 (1.74–4.06)	<0.001	2.28 (1.90–2.74)	<0.001
Dementia	8.93 (5.24–15.20)	<0.001	5.36 (2.57–11.17)	<0.001	4.37 (3.08–6.20)	<0.001
AD	7.05 (3.69–13.47)	<0.001	4.70 (1.96–11.24)	<0.001	4.53 (3.06–6.69)	<0.001
Non-AD	14.90 (6.63–33.46)	<0.001	7.45 (2.21–25.11)	0.001	3.88 (1.90–7.91)	<0.001
Model 2						
NC	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
MCI	2.48 (1.69–3.63)	<0.001	2.75 (1.78–4.25)	<0.001	2.20 (1.82–2.66)	<0.001
Dementia	9.26 (5.11–16.79)	<0.001	6.22 (2.81–13.80)	<0.001	4.05 (2.78–5.89)	<0.001
AD	7.24 (3.53–14.85)	<0.001	5.64 (2.20–14.46)	<0.001	4.16 (2.73–6.33)	<0.001
Non-AD	15.08 (6.53–34.83)	<0.001	8.34 (2.42–28.67)	<0.001	3.75 (1.82–7.71)	<0.001

A multinomial logistic regression model was used to calculate ORs for depressive disorders. Model 1 showed crude OR, model 2 included age, sex, and years of education as covariates. NC: The elderly with normal cognition, MCI: Mild cognitive impairment, AD: Alzheimer's disease, Non-AD: Non-Alzheimer's disease-related dementia, MDD: Major depressive disorder, mDD: Minor depressive disorder, SSD: Subsyndromal depression, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

Table 5. Independent contribution of dementia to depressive disorders according to severity of dementia

	MDD		mDD		SSD	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Model 1						
NC	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
MCI	2.51 (1.73–3.64)	<0.001	2.66 (1.74–4.06)	<0.001	2.28 (1.90–2.74)	<0.001
Dementia (CDR=0.5)	4.79 (1.87–12.31)	0.001	6.39 (2.46–16.60)	<0.001	4.39 (2.68–7.21)	<0.001
Dementia (CDR=1)	13.79 (6.86–27.72)	<0.001	5.01 (1.51–16.65)	0.008	4.96 (2.89–8.50)	<0.001
Dementia (CDR≥2)	10.03 (3.39–29.62)	<0.001	3.34 (0.44–25.17)	0.241	3.14 (1.28–7.68)	0.012
Model 2						
NC	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
MCI	2.43 (1.66–3.57)	<0.001	2.78 (1.80–4.29)	<0.001	2.19 (1.81–2.65)	<0.001
Dementia (CDR=0.5)	4.92 (1.85–13.06)	0.001	7.70 (2.85–20.79)	<0.001	4.15 (2.49–6.92)	<0.001
Dementia (CDR=1)	12.80 (5.98–27.43)	<0.001	5.60 (1.60–19.53)	0.007	4.43 (2.53–7.76)	<0.001
Dementia (CDR≥2)	10.69 (3.42–33.38)	<0.001	3.95 (0.50–30.86)	0.191	2.75 (1.10–6.85)	0.030

A multinomial logistic regression model was used to calculate ORs for depressive disorders. Model 1 showed crude OR, model 2 included age, sex and years of education as covariates. NC: The elderly with normal cognition, MCI: Mild cognitive impairment, CDR: Clinical Dementia Rating, MDD: Major depressive disorder, mDD: Minor depressive disorder, SSD: Subsyndromal depression, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

게 관찰되었고 중등도 이상의 치매에서도 10.03과 10.69로 두 배 이상 높게 관찰되었다. 경우우울장애와 아증후우울장애의 경우에는 이러한 경향성이 뚜렷하게 관찰되지는 않았다(Table 5).

고 찰

한국의 지역사회 노인을 대상으로 진행한 본 연구에서 인지장애와 우울장애 사이에는 명확한 연관성이 존재한다는 사실이 확인되었다. MCI환자와 치매환자에서 정상 노인에 비해 유의하게 높은 우울장애의 빈도가 관찰되었다. 주요우울장애, 경우우울장애, 아증후우울장애 모두가 치매환자에서 가장 높은 빈도를 보였고 MCI환자에서도 정상 노인에 비해 유의하게 높은 우울장애의 빈도가 관찰되었다.

연구 방법이나 대상에 있어 우리의 연구와 차이가 존재하기는 하나 과거의 연구에서도 정상 노인에 비해서 MCI환자와 치매환자에서 우울장애의 빈도가 증가한다는 보고들이 존재하였다.^{3,21,25)} 하지만 대규모 지역사회 노인을 대상으로 정상인지 노인, MCI환자, 치매환자로 분류하고 주요우울장애, 경우우울장애, 아증후우울장애 모두에 대한 빈도를 보고한 연구는 많지 않았고²⁶⁾ 한국의 지역사회 거주 노인을 대상으로 보고한 연구는 최초로 판단된다. 최근 병원을 방문한 한국 노인을 대상으로 Lee 등²¹⁾이 정상 노인, MCI, 알츠하이머병 환자로 분류하고 우울장애의 빈도를 보고하였는데 경우우울장애의 경우 우리 연구와 유사하게 정상 노인에 비해 MCI나 알츠하이머병 환자에서 우울장애의 빈도가 유의하게 증가하는 결과를 보고했으나 주요우울장애에서는 이러한 경향성을 관찰하지 못했다. 병원 방문 대상자와 지역사회 노인이라는 차이가 존재하지만 주요우울장애에 대해서는 서로 다른 결과가 관찰된 것이다. 우리 연구 대상군 중 치매군은 알츠하이머병 외

에 혈관성 치매를 포함한 다른 유형의 치매환자들도 모두 포괄하고 있어 이러한 차이로 인해 결과의 차이가 발생할 수도 있었을 것이다.²⁷⁾ 하지만 경우우울장애와 아증후우울장애가 모두 인지감퇴에 따라 증가하는데 주요우울장애에서만 유사한 경향성이 존재하지 않는다는 것은 해석에 어려움이 있을 수 있다. 인지장애가 존재하는 노인들에게서 관찰되는 우울 증상이 젊은 연령대에서 관찰되는 우울 증상과 구분되는 차이가 존재할 수 있기 때문에⁹⁻¹¹⁾ 노인에서의 주요우울장애는 경증의 우울장애와 구분되는 일정한 독립적인 특성을 지닌 질환으로 추정해 볼 수도 있겠으나 추가적인 근거가 확보되어야 할 것이다.

또한 치매를 유형과 심각도에 따라 구분하여 분석을 했을 때도 모두 정상군 및 MCI군에 비해 유의하게 높은 우울장애 빈도가 관찰되어 치매 유형이나 심각도에 차이가 있더라도 주요우울장애, 경우우울장애, 아증후우울장애가 모두 유의하게 증가할 수 있다는 사실을 제시하였다.

그리고 본 연구에서 로지스틱 회귀 분석을 통해 인지장애가 우울장애의 발생에 영향을 미치는 정도를 측정할 교차비에서 치매와 주요우울장애가 관련된 교차비가 가장 높게 측정되어 치매와 주요우울장애 사이에는 뚜렷한 연관성이 존재할 것으로 추정된다. 치매는 경우우울장애나 아증후우울장애의 발현에도 유의한 영향을 주는 것으로 관찰되었으며 MCI도 모든 우울장애의 발현에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다. 치매환자에서는 다양한 정신행동 증상이 존재하는 것으로 보고되었고 우울감, 무관심, 위축, 불면 등과 같이 우울장애에서 흔한 증세도 자주 관찰되고 있어 본 연구의 결과는 기존의 보고들과 부합하는 것으로 판단된다.^{12,13)} MCI환자의 정신행동 증상에 대한 21개의 연구를 분석한 논문에서는 정신행동 증상이 지역사회 거주하는 MCI환자에서 상당히 관찰

되고 특히 우울감, 수면 문제, 무감동 같은 증상이 좀 더 많이 관찰되었다고 보고하였다.²⁸⁾ 이러한 보고는 본 연구의 MCI환자에서 유의하게 증가하는 우울장애의 빈도와 부합한다고 할 것이다.

인지장애가 있는 환자에서 우울장애가 증가하는 이유에 대해서는 명확하지는 않지만 인지감퇴에 따라 일상생활능력이나 사회적 활동의 감퇴 및 위축이 발생하여 수반되는 심리적인 측면을 고려해 볼 수 있을 것이다.²⁹⁾ 심리적인 측면과 함께 노화에 동반하여 증가하는 허혈성 뇌혈관 질환이 인지감퇴와 우울 증상의 공통요인이 될 수 있다는 주장도 있다.³⁰⁾ 대뇌에 존재하는 신경전달물질의 변화도 영향을 줄 것으로 추정된다. 우울 증상과 관련이 높을 것으로 판단되는 세로토닌 운반체가 경도인지장애 환자에서 대뇌 피질의 위축이나 국소 대뇌 혈류 감소에 비해서 보다 크게 줄어드는 것이 관찰되었다.³¹⁾ 치매 발병 전 단계부터 세로토닌계의 이상이 발생하는 것이다. 또한 기억력을 포함한 인지 기능에 있어 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는 아세틸콜린이 인지감퇴뿐만 아니라 정동 증상에도 간여하는 것으로 보고되기도 하였다.^{32,33)} 치매가 발생하면 인지 및 정동에 작용하는 다양한 신경전달물질이 모두 감소할 수 있기 때문에 인지감퇴와 우울 증상이 신경전달물질의 변화에 따라 비슷한 시기에 함께 저하되는 것을 가정해 볼 수 있을 것이다.

그리고 비알츠하이머 치매의 경우 알츠하이머 치매에 비해 주요우울장애에 대한 교차비가 두 배 이상 높은 수치를 보였는데 비알츠하이머 치매의 경우 혈관성 치매가 다수 포함되어 있고 혈관성 치매의 경우 우울 증상과의 관련성³⁴⁾이 높은 것으로 보고되어 이러한 특성이 반영되었을 것으로 추정된다. 또한 매우 경증 치매에 비해 경증이나 중등도 이상의 치매에서 주요우울장애의 교차비가 두 배 이상 증가하였는데 이는 치매가 진행될수록 정신행동 증상이 증가할 수 있다고 보고한 과거 연구와 부합된다고^{31,35)} 할 것이다.

본 연구를 통해 지역사회 노인에서 인지장애와 우울장애 사이의 연관성이 관찰되었으나 제한점 및 추가적인 연구가 필요한 부분들도 존재하다. 본 연구에서 주요우울장애와 경우울장애의 빈도에 있어 큰 차이가 관찰되지 않았다. 주요우울장애의 빈도는 과거 연구와 유사한 정도이나 경우울장애의 빈도는 상당히 낮게 측정되었다. 경우울장애의 진단 기준이 아직 확정되지 않은 연구 기준에 머물고 있다는 점을 고려해야 할 것 같고 노인들에게 있어서는 주요우울장애 criteria A의 속하는 증상의 개수보다는 최근 2주일 내에 해당 증상이 지속되는 일수나 하루 중에서 지속되는 기간이 우울장애의 심각도를 구분하는 데 있어 보다 큰 중요성을 지니고 있을 수도 있을 것이다. 경우울장애에 대한 진단 기준 설정에 대한 검토 및 추적연구가 필요할 수 있다. 아중후우울장애의 진단 기준에 대해서도 추가적인 조사 및 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 본 연구는 KLOSCAD 기저 연구에 참여했던 지역주민을 대상으로 단면적으로 시행되었고 인지장애와 우울장애 사이의 연관성은 관찰하였으나 장애 발생의 선후 관계를 포함한 보다 자세한 관련성을 확인하는 데 있어서는 한계가 있다. 인지장애와 우울장애에 있어 상호작용의 존재나 영향에 대한 확인도 필요할 것이다. 종적 연구 자료에 대한 추적 및 추가적인 분석이 요구될 수 있다. 또한 본 연구에서 치매환자의 비율은 3.5%였는데 이는 65세 이상 인구의 치매 유병률에 비하여 상당히 낮은 수치이다. 본 연구는 60세 이상을 대상으로 하였고 치매환자의 비율이 높은 시설에 입소했거나 MMSE, GDS, CDR의 점수가 없는 대상자는 제외되어 낮은 치매환자의 비율을 보인 것으로 추정된다.

이런 제한점에도 본 연구는 한국 지역사회 노인을 대상으로 우울장애의 빈도를 확인한 최초의 연구이며 선행연구와 비교하여 큰 표본수를 가지고 있는 장점이 존재한다. 또한 우울장애의 평가를 노인을 전문적으로 진료하는 정신건강의학과 전문의가 수행했다는 점도 강점이라고 할 수 있을 것이다.

우리는 정상인지, MCI, 치매로 분류된 지역사회 다수의 노인들을 대상으로 다양한 우울장애의 빈도를 확인하였다. 인지저하가 진행될수록 모든 유형의 우울장애가 유의하게 증가하였다. 본 연구에서 확인한 인지장애와 우울장애의 연관성은 심리적, 생물학적 요인이 있을 것으로 추정해 볼 수 있을 것이다. 향후 추적 연구를 통해 두 장애 사이의 시간적 우선 순위나 상호작용 등에 대해 확인하는 작업도 연관성의 특성을 이해하는 데 도움이 될 것이다.

중심 단어: 우울장애·치매·경도인지장애·지역사회.

Acknowledgments

None.

ORCIDs

Kyung Hwa Jo	https://orcid.org/0000-0003-1527-5237
Song Ok Kwon	https://orcid.org/0000-0003-0527-1427
Ji Won Han	https://orcid.org/0000-0003-2418-4257
Ki Woong Kim	https://orcid.org/0000-0002-1103-3858
Kyung Phil Kwak	https://orcid.org/0000-0003-4555-0105
Bong-jo Kim	https://orcid.org/0000-0003-2419-7306
Shin Gyeom Kim	https://orcid.org/0000-0001-8196-655X
Jeong Lan Kim	https://orcid.org/0000-0002-6554-4637
Seok Woo Moon	https://orcid.org/0000-0002-1074-8122
Joon Hyuk Park	https://orcid.org/0000-0002-0396-5284
Jong Chul Youn	https://orcid.org/0000-0002-2904-8951
Dong Young Lee	https://orcid.org/0000-0001-8976-8320
Dong Woo Lee	https://orcid.org/0000-0002-6383-1974
Seok Bum Lee	https://orcid.org/0000-0002-5481-4697
Jung Jae Lee	https://orcid.org/0000-0002-0828-3557
Hyun-Ghang Jeong	https://orcid.org/0000-0002-0318-5069
Tae Hui Kim	https://orcid.org/0000-0003-0133-5227
Jae Young Park	https://orcid.org/0000-0001-7008-2011

Seung-Ho Ryu <https://orcid.org/0000-0001-8057-8723>

Jin Hyeong Jhoo <https://orcid.org/0000-0002-8147-5782>

Author Contribution

Conceptualization: Jin Hyeong Jhoo, Kyung Hwa Jo, Song Ok Kwon. Data curation: Ji Won Han, Ki Woong Kim, Kyung Phil Kwak, Bong-jo Kim, Shin Gyeom Kim, Jeong Lan Kim, Seok Woo Moon, Joon Hyuk Park, Jong Chul Youn, Dong Young Lee, Dong Woo Lee, Seok Bum Lee, Jung Jae Lee, Hyun-Ghang Jeong, Tae Hui Kim, Jae Young Park, Hyeon Jeong, Seung-Ho Ryu, Jin Hyeong Jhoo. Formal analysis: Kyung Hwa Jo, Song Ok Kwon, Jin Hyeong Jhoo. Funding acquisition: Ki Woong Kim. Investigation: Ji Won Han, Ki Woong Kim, Kyung Phil Kwak, Bong-jo Kim, Shin Gyeom Kim, Jeong Lan Kim, Seok Woo Moon, Joon Hyuk Park, Jong Chul Youn, Dong Young Lee, Dong Woo Lee, Seok Bum Lee, Jung Jae Lee, Hyun-Ghang Jeong, Tae Hui Kim, Jae Young Park, Hyeon Jeong, Seung-Ho Ryu, Jin Hyeong Jhoo. Methodology: Ji Won Han, Ki Woong Kim, Kyung Phil Kwak, Bong-jo Kim, Shin Gyeom Kim, Jeong Lan Kim, Seok Woo Moon, Joon Hyuk Park, Jong Chul Youn, Dong Young Lee, Dong Woo Lee, Seok Bum Lee, Jung Jae Lee, Hyun-Ghang Jeong, Tae Hui Kim, Jae Young Park, Hyeon Jeong, Seung-Ho Ryu, Jin Hyeong Jhoo. Project administration: Ki Woong Kim. Resources: Ki Woong Kim. Software: Song Ok Kwon. Supervision: Jin Hyeong Jhoo. Validation: Ji Won Han, Ki Woong Kim, Kyung Phil Kwak, Bong-jo Kim, Shin Gyeom Kim, Jeong Lan Kim, Seok Woo Moon, Joon Hyuk Park, Jong Chul Youn, Dong Young Lee, Dong Woo Lee, Seok Bum Lee, Jung Jae Lee, Hyun-Ghang Jeong, Tae Hui Kim, Jae Young Park, Hyeon Jeong, Seung-Ho Ryu, Jin Hyeong Jhoo. Writing—original draft: Kyung Hwa Jo, Song Ok Kwon, Jin Hyeong Jhoo. Writing—review & editing: Kyung Hwa Jo, Song Ok Kwon, Ji Won Han, Jin Hyeong Jhoo.

REFERENCES

- 1) Statistics Korea. 2017 Statistics Korea future population estimate. Available from : https://www.kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/3/index.board?bmode=read&aSeq=370298. Accessed July 1, 2019.
- 2) Park JH, Kim KW, Kim MH, Kim MD, Kim BJ, Kim SK, *et al.* A nationwide survey on the prevalence and risk factors of late life depression in South Korea. *J Affect Disord* 2012;138:34-40.
- 3) Park JH, Lee JJ, Lee SB, Huh Y, Choi EA, Youn JC, *et al.* Prevalence of major depressive disorder and minor depressive disorder in an elderly Korean population: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *J Affect Disord* 2010;125:234-40.
- 4) Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:372-87.
- 5) Luppá M, Sikorski C, Luck T, Ehreke L, Konnopka A, Wiese B, *et al.* Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2012;136:212-21.
- 6) Sjöberg L, Karlsson B, Atti AR, Skoog I, Fratiglioni L, Wang HX. Prevalence of depression: comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *J Affect Disord* 2017;221:123-31.
- 7) Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, Hogan DB, Millikin CP, Schweizer T, *et al.* Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:58-67.
- 8) Johansson L, Guerra M, Prince M, Hörder H, Falk H, Stubbs B, *et al.* Associations between depression, depressive symptoms, and incidence of dementia in Latin America: a 10/66 Dementia Research Group Study. *J Alzheimers Dis* 2019;69:433-41.
- 9) Mitchell PB, Harvey SB. Depression and the older medical patient--when and how to intervene. *Maturitas* 2014;79:153-9.
- 10) Jeong HG, Lee JJ, Lee SB, Park JH, Huh Y, Han JW, *et al.* Role of severity and gender in the association between late-life depression and all-cause mortality. *Int Psychogeriatr* 2013;25:677-84.
- 11) Park JH, Kim KW. Subsyndromal depression. *Korean J Biol Psychiatry* 2011;18:210-16.
- 12) Finkel S. Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15 Suppl 1:S2-4.
- 13) Payne JL, Lyketsos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, *et al.* Relationship of cognitive and functional impairment to depressive features in Alzheimer's disease and other dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:440-7.
- 14) Brodaty H, Draper B, Saab D, Low LF, Richards V, Paton H, *et al.* Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:504-12.
- 15) Spalletta G, Musicco M, Padovani A, Rozzini L, Perri R, Fadda L, *et al.* Neuropsychiatric symptoms and syndromes in a large cohort of newly diagnosed, untreated patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:1026-35.
- 16) Lima-Silva TB, Bahia VS, Carvalho VA, Guimarães HC, Caramelli P, Balthazar ML, *et al.* Neuropsychiatric symptoms, caregiver burden and distress in behavioral-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;40:268-75.
- 17) Gallagher D, Kiss A, Lanctot K, Herrmann N. Depression and risk of Alzheimer dementia: a longitudinal analysis to determine predictors of increased risk among older adults with depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018;26:819-27.
- 18) Van der Musselle S, Franssen E, Struyfs H, Luyckx J, Mariën P, Saeens J, *et al.* Depression in mild cognitive impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: a longitudinal study. *J Alzheimers Dis* 2014;42:1239-50.
- 19) Leyhe T, Reynolds CF III, Melcher T, Linnemann C, Klöppel S, Blennow K, *et al.* A common challenge in older adults: classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimers Dement* 2017;13:59-71.
- 20) Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry* 2002;52:243-52.
- 21) Lee JH, Byun MS, Yi D, Choe YM, Choi HJ, Baek H, *et al.* Frequency of depressive syndromes in elderly individuals with no cognitive impairment, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease dementia in a memory clinic setting. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016;42:135-45.
- 22) Han JW, Kim TH, Kwak KP, Kim K, Kim BJ, Kim SG, *et al.* Overview of the Korean Longitudinal Study on Cognitive Aging and Dementia. *Psychiatry Investig* 2018;15:767-74.
- 23) Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, *et al.* Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:P47-53.
- 24) Kim JY, Park JH, Lee JJ, Huh Y, Lee SB, Han SK, *et al.* Standardization of the Korean version of the Geriatric Depression Scale: reliability, validity, and factor structure. *Psychiatry Investig* 2008;5:232-8.
- 25) Nunes PV, Schwarzer MC, Leite REP, Ferretti-Rebustini REL, Pasqualucci CA, Nitrini R, *et al.* Neuropsychiatric Inventory in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment and dementia. *J Alzheimers Dis* 2019;68:669-78.
- 26) Geiselmann B, Bauer M. Subthreshold depression in the elderly: qualitative or quantitative distinction? *Compr Psychiatry* 2000;41:32-8.
- 27) Kuring JK, Mathias JL, Ward L. Prevalence of depression, anxiety and PTSD in people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2018;28:393-416.
- 28) Köhler CA, Magalhaes TF, Oliveira JM, Alves GS, Knochel C, Oertel-Knöchel V, *et al.* Neuropsychiatric disturbances in mild cognitive impairment (MCI): a systematic review of population-based studies. *Curr Alzheimer Res* 2016;13:1066-82.
- 29) Tough H, Siegrist J, Fekete C. Social relationships, mental health and wellbeing in physical disability: a systematic review. *BMC Public Health* 2017;17:414.
- 30) van Agtmaal MJM, Houben AJHM, Pouwer F, Stehouwer CDA, Schram MT. Association of microvascular dysfunction with late-life depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:729-39.
- 31) Smith GS, Barrett FS, Joo JH, Nassery N, Savonenko A, Sodums DJ, *et al.* Molecular imaging of serotonin degeneration in mild cognitive impairment. *Neurobiol Dis* 2017;105:33-41.

- 32) Zurkovsky L, Taylor WD, Newhouse PA. Cognition as a therapeutic target in late-life depression: potential for nicotinic therapeutics. *Biochem Pharmacol* 2013;86:1133-44.
- 33) Gandelman JA, Newhouse P, Taylor WD. Nicotine and networks: potential for enhancement of mood and cognition in late-life depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;84:289-98.
- 34) Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, *et al.* Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *PLoS One* 2016;11:e0161092.
- 35) Barca ML, Persson K, Eldholm R, Benth JŠ, Kersten H, Knapskog AB, *et al.* Trajectories of depressive symptoms and their relationship to the progression of dementia. *J Affect Disord* 2017;222:146-52.