

# 최 종 보 고 서

제목: 한국형 치매예방 다중영역 중재프로그램의  
적용가능성을 조사하는 무작위 대조연구

A feasibility randomized controlled study to evaluate  
applicability of Korean multidomain intervention program in the  
South Korea study to prevent cognitive impairment and  
protect brain health through lifestyle intervention  
(SUPERBRAIN study)

연구 단계: 학술연구

연구 시작일: 2018 년 11 월 23 일

연구 종료일: 2020 년 02 월 25 일

보고서 작성일: 2020 년 04 월 21 일

## 연구결과 요약

|         |  |
|---------|--|
| 연구의 명칭  | <p>국문: 한국형 치매예방 다중영역 중재프로그램의 적용가능성을 조사하는 무작위 대조연구</p> <p>영문: A feasibility randomized controlled study to evaluate applicability of Korean multidomain intervention program in the South Korea study to prevent cognitive impairment and protect brain health through lifestyle intervention (SUPERBRAIN study)</p>  |
| 연구 설계   | 연구자 주도, 다기관, 무작위 대조연구  |
| 연구 기간   | 2018년 11월 23일 ~ 2020년 2월 25일   |
| 연구 대상 수 | 152 명  |
| 연구 배경   | <p>FINGER study에서 고위험군 비치매 노인을 대상으로 운동, 식단, 인지훈련, 혈관질환 예방관리의 적극적 다중영역 중재를 시행했을 때 대조군에 비해 24개월 후에 인지기능이 유의하게 개선되었음. 국내의 금메달사업 연구에서도 다중영역 생활습관개선에 대한 교육과 지속적 동기부여 및 적절한 보상을 받은 중재군에서 18개월 후에 대조군에 비하여 유의하게 인지기능이 호전되었음.</p> <p>본 연구자들은 이와 같은 배경하에 2018년 5월부터 한국보건산업진흥원의 지원을 받아 한국형 치매예방 다중영역 중재프로그램을 개발하는 과제를 진행 중임. 본 과제에서 개발한 인지, 운동, 영양, 혈관질환 위험인자 관리, 동기 강화의 다중영역중재프로그램의 노인 대상 적용가능성을 검증하는 무작위 대조 연구(feasibility RCT)를 실시할 필요성이 대두됨.</p>   |
| 연구의 목적  | <p><b>1. 최종 목적</b></p> <p>본 연구의 목표는 식단, 운동, 인지훈련, 사회활동, 혈관질환 예방관리, 동기 강화, 등의 다중 영역으로 구성된 치매 예방 프로그램의 노인 대상 현실 적용 가능성을 조사하는 것이다.</p> <p>본 과제에서 적용가능성의 성공 기준은 다음과 같다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 연구 종료 시점에 retention rate <math>\geq 75\%</math></li> <li>- 순응도(Compliance to the protocol) <math>\geq 75\%</math></li> <li>- 일차 유효성변수에서 대조군과 적어도 차이가 없음.</li> </ul> <p style="padding-left: 40px;">: 일차유효성변수는 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) 임.</p> <p>다중영역중재프로그램의 유효성은 RBANS 로 평가한다.</p> <p><b>2. 2 차 목적</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 중재프로그램의 전반적인 인지기능에 미치는 효과를 평가한다.</li> <li>- 중재프로그램이 미래기억 개선에 미치는 효과를 평가한다.</li> <li>- 중재프로그램이 주관적 기억력 개선에 미치는 효과를 평가한다.</li> </ul> |

|          |   |
|----------|---|
|          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 중재프로그램이 정동 개선에 미치는 효과를 평가한다.</li> <li>- 중재프로그램의 삶의 질 개선에 미치는 효과를 평가한다</li> <li>- 중재프로그램의 일상생활기능 개선에 미치는 효과를 평가한다.</li> <li>- 기관형 및 재가형 중재프로그램의 만족도를 조사한다.</li> <li>- 중재군과 대조군 간의 치매 및 경도인지장애로의 진행을 비교한다.</li> <li>- 중재프로그램이 대사성 및 혈관성위험인자 개선에 미치는 효과를 평가한다.</li> <li>- 중재프로그램이 신체 운동 기능 개선에 미치는 효과를 평가한다.</li> <li>- 중재프로그램이 영양 상태 개선에 미치는 효과를 평가한다.</li> <li>- 중재프로그램이 동기 강화에 미치는 효과를 평가한다.</li> <li>- 중재프로그램의 안전성을 조사한다.</li> </ul> <p><b>3. 기타 탐색적 목적</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 정상인지기능군과 경도인지장애군으로 나누어 중재프로그램의 효과를 조사한다.</li> <li>- 중재프로그램 전후의 액티그래피 상의 신체활동의 변화를 조사한다.</li> <li>- APOE ε4 보유 유무에 따른 중재프로그램의 효과의 차이를 조사한다.</li> <li>- 중재프로그램 전후의 혈액 내 신경영양인자(neurotrophic factors), 신경퇴행인자(neurodegeneration factors), 및 신경염증 관련 인자들(neuroinflammation associated factors)의 변화를 조사한다.</li> <li>- 중재프로그램 전후의 telomere length의 변화를 조사한다.</li> <li>- 중재프로그램의 수면에 대한 영향을 평가한다.</li> <li>- 중재프로그램 전후의 뇌파의 변화를 조사한다.</li> <li>- 중재프로그램 전후의 마이크로바이옴의 변화를 조사한다.</li> <li>- 중재프로그램 전후의 뇌 MRI의 피질의 두께 변화를 조사한다.</li> <li>- 중재프로그램 전후의 뇌의 네트워크 변화를 조사한다.</li> </ul> |
| 선정 제외 기준 | <p><b>&lt;포함기준&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 나이: 만 60-79세</li> <li>2. 다음 중 1가지 이상의 교정 가능한 치매 위험인자에 해당되는 경우             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 고혈압</li> <li>2) 당뇨</li> <li>3) 이상지질혈증</li> <li>4) 비만: BMI <math>\geq 25 \text{ kg/m}^2</math></li> <li>5) 복부비만: 복부둘레가 남자 <math>\geq 90\text{cm}</math>, 여자 <math>\geq 85\text{cm}</math></li> <li>6) 대사증후군</li> <li>7) 흡연</li> <li>8) 학력 <math>\leq 9</math>년</li> <li>9) WHO의 고령자 운동 가이드라인(중정도 강도의 유산소운동을 1주에 150분 이상, 또는 고강도의 유산소운동을 1주에 75분 이상)보다 운동 부족</li> <li>10) 사회 활동이 부족함</li> </ol> </li> </ol>  |

|          |  |
|----------|--|
|          | <p>3. 유의한 일상생활의 기능장애가 없음: K-IADL &lt; 0.4</p> <p>4. 임상가의 판단에 치매가 아니어야 함.</p> <p>5. K-MMSE의 점수가 '나이, 교육을 고려한 정상인의 평균-1.5 SD' 이상</p> <p>6. 글씨를 읽고 쓸 수 있다.</p> <p>7. 환자에 대하여 정확한 정보를 제공할 수 있을 만큼 환자를 잘 알고 있는 보호자가 있음.</p> <p>8. 연구대상자가 연구 참여에 서면 동의함.</p> <p><b>&lt;제외기준&gt;</b></p> <p>1. 주요우울증 등의 정신병이 존재하는 경우</p> <p>2. 치매</p> <p>3. 상당한 인지저하</p> <p>4. 파킨슨병 등의 다른 퇴행성 뇌질환</p> <p>5. K-MMSE의 z-score &lt; -1.5</p> <p>6. 완치 판정을 받지 못한 5년 이내의 악성종양</p> <p>7. 1년 이내에 혈관 재생술이나 스텐트 시술</p> <p>8. 중증이거나 불안정한 증상성 심혈관계 질환</p> <p>9. 그 외 중증이거나 불안정한 신체적 질환의 증거, 즉 급성 및 중증 천식, 활동성 소화성 궤양, 심한 간질환이나 신장투석을 받을 정도의 신장 질환, 그 외의 임상시험을 완료하는 데 방해가 될 수 있는 의학적 상태의 환자.</p> <p>10. 중재 및 유효성 평가를 시행할 수 없을 정도로 심한 시력저하, 심한 청력 저하 또는 의사 소통 장애</p> <p>11. 비문해자</p> <p>12. 임상가의 판단에 임상병리검사에서 인지저하와 관련될 소견이 관찰 (예, 유의한 감상선기능이상, 비타민 B12나 엽산 결핍, 신경매독, 등)</p> <p>13. 연구자의 판단에 연구에 끝까지 협조적으로 참여하기 어렵다고 판단</p> <p>14. 연구자의 판단에 운동 등의 중재에 안전하게 참여하는데 어려움</p> <p>15. 다른 중재연구에 참여하고 있는 경우</p> |
| 연구<br>방법 | <p>- 무작위배정을 통해 대조군, 기관형 중재군, 재가형 중재군에 1:1:1로 배정한다. 무작위배정은 <b>Permuted block randomization</b> 기법으로 <b>SAS macro</b> 프로그램을 이용하여, 센터별로 블록 무작위 배정(block Randomization)을 시행하여 1:1:1 로 배정한다.</p> <p><b>&lt;기관형중재&gt;</b></p> <p>1)운동: 주 3회 60분씩, 5-10명의 그룹, 유산소/근력/균형/유연성 운동시행</p> <p>2)인지훈련/사회활동: 주 2회 60분씩, 5명의 그룹, 테블릿PC를 활용하여 기억력/집행기능/주의력/시공간력/계산력 훈련을 실시, 월 1회 사회활동 시행, 테블릿PC 사용이 어려운 경우는 책자로 수행 가능</p> <p>3)혈관위험인자관리: 책자를 이용한 교육, 4주마다 체중, 혈압, 복위 측정</p> <p>4)영양: 영양사와 1:1 교육 3회, 그룹교육 7회</p> <p>5)동기강화: 임상심리사와 4회의 동기강화 교육, 동기강화 위한 동영상보</p>  |

기

### <재가형중재>

- 재가형 중재군은, 제공하는 테블릿PC를 활용하여 인터넷 기반 중재를 받는 것이 가능하면 그렇게 하고, 테블릿PC를 사용하는 것이 어려우면 책자를 활용하여 중재를 받도록 함.
- 연구대상자가 인터넷 기반 중재를 선택하여 실시해보았으나 무리가 있다고 연구자가 판단한 경우는 책자형으로 바꿀 수 있음.
- 재가형은 9주차부터는 격주로, 내원하지 않는 주에 연구코디네이터가 전화하여 숙제를 잘 하고 있는지, 어려움은 없는 지를 확인하고 동기부여 함.
- 사회활동, 혈관 및 대사 질환 예방관리는 기관형 중재군과 같음.

#### 1) 인터넷기반 재가형 중재

##### (1)운동

가. 0-8주

주 1회 내원하여 60분 그룹운동 +주 2회 테블릿PC 보며 재가 운동

나. 9-24주

2주에 1회 내원하여 60분 그룹운동+주 2-3회 테블릿PC 보며 재가 운동

##### (2) 인지훈련

가. 0-8주

주 1회 내원하여 60분 그룹학습 +주 1회 테블릿PC 활용 재가 학습

나. 9-24주

2주에 1회 내원하여 60분 그룹학습+주 1-2회 테블릿PC 활용 재가 학습

(3) 동기강화: 1회기와 3, 4회기 교육은 내방하여 그룹으로 시행, 2회기는 집에서 테블릿PC 보며 시행

(4) 영양: 개인교육 3회, 그룹교육 4회, 테블릿PC이용 재가교육 3회

#### 2) 책자기반 재가형 중재

인터넷기반 재가형 중재와 같은 스케줄로 진행하나, 테블릿PC를 활용하지 않고 책자를 보며 운동을 하고, 책자를 보며 영양교육 및 동기강화를 하고, 책자형 학습지를 활용하여 인지훈련을 실시함.

#### 1. 임상평가

- 인구학적 및 배경정보, 현재/과거병력, 병용약물 조사
- 키, 체중, 혈압, 맥박, 복부둘레, 이학적 검사, 신경학적 검사
- RBANS: 기억력/시공간구성력/언어/주의력 평가
- K-MMSE: 전반적인 인지기능 평가, 0-30점
- Clinical Dementia Rating (CDR) scale: 전반적 인지기능 평가
- Bayer-ADL(보호자 설문지): 일상생활기능평가, 1-10점
- 미래기억검사(PM-CREDOS): 미래기억을 평가, 0-12점

- 노인우울척도-15항목(연구대상자 설문지): 우울감 평가, 0-15점
- PRMQ (연구대상자, 보호자 설문지): 기억장애 설문지, 16-80점
- Cognitive Complaint Interview (연구대상자): 기억장애 설문지, 0-10점
- QOL-AD (연구대상자, 보호자 설문지): 삶의 질 평가, 0-52점
- 간편 신체 수행 평가(SPPB): 균형검사, 보행속도검사, 하지근력 평가, 0-12점
- 국제신체활동설문지(연구대상자 설문지): 평소 1주일 중정도/고강도 활동조사
- 체력 측정: 악력, 30초간 앉았다 일어나는 횟수, 앉아서 뒷몸 앞으로 굽히기 검사, 2분간 제자리 걷기, 평형성과 협응력 검사
- 노인영양지수(NQ-E, 연구대상자 설문지): 영양소 섭취에 관한 19개 질문
- MNA: 식사량 변화, 체중 변화, BMI, 등을 조사하여 영양 평가함
- 동기강화프로그램설문지(연구대상자 설문지): 변화준비단계, 상황적 동기유형, 자기 효능감, 이익과 장애, 치매예방활동에 대한 믿음에 대해 평가함
- 한국판 피처버그 수면의 질지수: 주관적 수면의 질, 수면 잠복기, 수면 시간, 평소의 수면 효율, 수면 방해, 수면제사용, 주간 활동 장애 조사
- 만족도 설문지: 12주와 24주에 중재군들에서 조사
- 인바디 검사: 체성분분석, 골격근량, 체지방량, 등 측정

## 2. 혈액검사

- CBC, ESR, HbA1c, Admission panel, T3, TSH, Free T4, Triglyceride, HDL-C, LDL-C, hsCRP, LP(a), Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B, Vitamin B12, Folate, 25-Hydroxyvitamin D, C-peptide, Adiponectin, Homocysteine-CLIA(S), VDRL, APOE 유전형, 요검사를 서울의과학연구소에서 검사

3. 순응도 조사: 4주마다 중재프로그램 참여에 대한 순응도 조사

4. 안전성 평가: 4주마다 이상반응 조사

## 5. 기타 탐색적 조사

### 1) 신경영양인자, 신경퇴행단백질, 텔로미어 측정

신경영양인자인 brain derived neurotrophic factor (BDNF)와 vascular endothelial growth factor (VEGF), Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), 신경 퇴행 단백질인 TREM2, YKL-40, neurofilament light chain, neurogranin, 염증인자 Transforming growth factor (TGF)-beta, IL-18, Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), 혈장 아밀로이드베타 단백질, 그리고 텔로미어(telomere) 길이를 측정하여 다영역중재프로그램 전후로 변화를 비교.

2) 액티그래프 검사: 거동기록장치를 허리에 차고 중재프로그램 전후 1주일간 일상생활을 하여 신체활동의 질과 양을 측정.

3) 뇌파검사: 앉아서 3분 동안 눈을 뜨고 각성시 뇌파(waking EEG)를 촬영하고 3분 동안 눈을 감고 각성시 뇌파를 촬영함. 앉아서 검사가 어려

|            |  |
|------------|--|
|            | <p>우면 누워서 시행 가능.</p> <p><b>4) 장내 마이크로바이옴 분석:</b> (주)천랩의 분변 키트를 이용하여 분변 채취</p> <p><b>5) 뇌 MRI:</b> 3D T1 강조영상, 확산강조텐서영상(Diffusion Tensor Imaging), 안정시 뇌기능 자기공명영상(resting state functional MRI) 검사</p>  |
| 연구자료<br>분석 | <p><b>1. 연구대상자 인구학적 및 배경정보</b><br/>배경 특성 및 인구학적 특성을 요약 통계를 이용하여 제시. 그룹간 차이는 연속변수는 ANOVA, 범주형변수는 chi-square 검정으로 조사함.</p> <p><b>2. 다중영역 중재의 tolerability</b><br/>연구 종료 시점의 retention rate (%)로 조사함.</p> <p><b>3. 다중영역 중재의 순응도</b><br/>다중영역중재의 프로그램 참여율을 계산하여 순응도(%)를 산출함.</p> <p><b>4. 다중영역 중재의 유효성 평가</b><br/>다중영역중재 종료 후 RBANS 점수와 기저점수와의 차이를 대조군과 각 중재군 간에, 기점점수를 공변수(covariate)로 보정한 analysis of covariance (ANCOVA)로 비교함. K-MMSE, CDR-SB, Bayer-ADL, PRMQ, CCI, 미래기억검사, GDS-15, QOL-AD, SPPB, 주간 신체 활동량, 노인영양지수, MNA, 동기강화프로그램설문지, 한국판 피쳐버그 수면의 질지수, 혈액검사, 체력 평가 점수 등의 종료평가와 기저점수와의 차이를 대조군과 각 중재군 간에, 기점점수를 공변수로 보정한 ANCOVA로 각각 비교함.</p> <p><b>5. 다중영역 중재의 안전성 평가</b><br/>기관형 및 재가형 다중영역중재군, 대조군의 이상반응을 조사하여 chi-square 검정으로 조사함.</p>   |
| 연구<br>결과   | <p><b>1. 잔존율:</b> 연구를 끝까지 종료한 잔존율은 기관형 88.2%(45명/51명), 재가형 96.1%(49명/51명), 대조군 84.0%(42명/50명)으로 각 군에서 75% 이상이었음.</p> <p><b>2. 순응도:</b> 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서 각 중재 영역의 순응도는 모두 90% 이상이었음. 총 순응도는 기관형 중재군에서 94.5%, 재가형 중재군에서 96.8%로 각 군에서 75% 이상이었음.</p> <p><b>3. 1차 유효성 변수: RBANS</b> 전체 척도 점수는 기관형 중재군에서는 기저시보다 평균 5.46점 향상되었고, 재가형 중재군에서도 평균 5.50점 향상되었고, 대조군에서는 평균 0.74점 감소함. 즉, 대조군에 비하여 유의하게 기관형 중재군과(<math>P=0.002</math>) 재가형 중재군(<math>P=0.002</math>) 각각에서 인지기능평가총집인 RBANS에서 인지기능이 향상된 소견이 관찰됨.</p> <p><b>4. 이차 유효성 변수 분석:</b> 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서, GDS-15로 평가한 우울감과 QOL-AD로 평가한 삶의 질이 유의하게 개선됨. 대조군에 비하여 재가형 중재군에서 PRMQ로 측정된 주관적 기억력과 PSQI로 측정된 수면의 질이 유의하게 개선됨.</p> <p><b>5. 혈관위험인자:</b> 대조군에 비하여 기관형 중재군에서는 유의하게 수축기 혈압이 감소하였고, 재가형 중재군에서는 유의하게 이완기 혈압이 감소</p> |

|    |   |
|----|---|
|    | <p>함. 인바디검사로 측정된 체지방량이 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군에서 각각 유의하게 감소함.</p> <p>6. 영양: 유제품, 달걀, 콩류, 생선류, 채소, 과일, 물 등의 섭취가 증가 했는지를 평가하는 노인영양지수(NQ-E)에서 대조군에 비하여 기관형 중재군(<math>P=0.010</math>)과 재가형 중재군(<math>P=0.003</math>) 각각에서 유의하게 점수가 향상되어 영양 섭취가 개선된 것을 알 수 있음.</p> <p>7. 신체활동: 간편 신체 수행 평가 (SPPB)에서 대조군에 비하여 재가형 중재군에서 유의하게 점수가 호전됨. 2분간 제자리 걷기 보행 수와 목표물 돌아서 오기 및 8자 따라 빠르게 걷기에서 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서 유의하게 점수가 호전됨.</p> <p>7. 동기: 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서 치매 예방활동의 실제적 행동이 증가되었고, 기관형 중재군에서는 필요성을 느끼지 못한다는 숙고 전 단계 점수가 유의하게 감소함. 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서, 치매예방활동을 즐겨워하는 내재적 동기와 뇌건강을 위한 필요한 활동이라는 인지가 유의하게 증가하였고 무동기는 감소함. 기관형 중재군에서는 대조군에 비하여 치매예방활동을 매일 실천하는 자기 효능감이 유의하게 증가하고, 치매예방활동이 어려울 것이라는 믿음은 유의하게 감소하였고, 치매예방활동의 효과에 대한 확신이 유의하게 증가함.</p> <p>8. 안전성 분석: 한 번 이상의 이상반응을 경험한 대상자는 기관형 중재군에서 17명(33.3%), 재가형 중재군에서 20명(39.2%), 대조군에서 12명(24.0%) 으로 통계적인 차이가 관찰되지 않음(<math>P = 0.257</math>). 다중영역중재와 관련된 부작용은 총 3건으로, 기관형 중재군에서 어깨 통증 1건, 재가형 중재군에서 무릎 통증 1건과 복통 1건이 있었음.</p> |
| 고찰 | <p>본 연구에서 기관형 중재군과 재가형 중재군은 각각 프로그램 평균 순응도가 94.5%, 96.8%로 75% 이상이었고, 연구에 탈락하지 않고 끝까지 연구를 마친 잔존율이 각각 88.2%와 96.1%로 75% 이상이었음. 또한 일차 인지 유효성변수인 RBANS 전체 척도 점수에서 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서 대조군보다 유의하게 점수가 호전됨. 따라서 기관형 다중영역중재 프로그램과 재가형 다중영역중재 프로그램은 모두 적용가능성이 우수하며, 인지기능을 개선시키는 유효한 효과가 있음.</p>   |



표 1. 연구 진행 일정표

| 기간                     | 스크리닝       | 베이스라인<br>:무작위배정 |                  |                  |                  |                  |                  | 종료검사                |
|------------------------|------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|
| 방문 차수                  | V1         | V2              | V3               | V4               | V5               | V6               | V7               | V8                  |
| 주 (week)               | D-28<br>~1 | 0               | 4 주<br>±7 일      | 8 주<br>±7 일      | 12 주<br>±7 일     | 16 주<br>±7 일     | 20 주<br>±7 일     | 24 주±28 일<br>(조기종료) |
| 연구대상자 동의서              | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| 연구대상자 선정/제외 기준         | X          | X               |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| 인구학적 및 배경정보            | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| 혈압, 맥박, 체중, 복위, 음주, 흡연 | X          | X               | X <sup>1,2</sup> | X <sup>1,2</sup> | X <sup>1,2</sup> | X <sup>1,2</sup> | X <sup>1,2</sup> | X                   |
| 신장                     | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| 이학적 및 신경학적검사           | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 병용약물                   | X          | X               | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X                   |
| 비문해설문지                 | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| K-MMSE, CDR            | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| K-IADL                 | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| CCI (연구대상자)            |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| RBANS                  |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 미래기억검사                 |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| Bayer ADL (보호자)        | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 노인우울척도-15 항목(연구대상자)    |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| QOL-AD (연구대상자, 보호자)    | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| PRMQ (연구대상자, 보호자)      | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 노인영양지수(연구대상자)          |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| MNA (연구대상자)            |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 동기강화설문지(연구대상자)         |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 피처버그수면의 질지수 (연구대상자)    |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 국제신체활동설문지(연구대상자)       | X          |                 |                  |                  | X <sup>1</sup>   |                  |                  | X                   |
| SPPB                   | X          |                 |                  |                  | X <sup>1</sup>   |                  |                  | X                   |
| 인바디검사                  | X          |                 |                  |                  | X <sup>1</sup>   |                  |                  | X                   |
| 체력 측정                  | X          |                 |                  |                  | X <sup>1</sup>   |                  |                  | X                   |
| 엑티그래피                  | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 혈액검사                   | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 뇌파                     |            | X <sup>3</sup>  |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 분변 채취                  | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 뇌 MRI                  |            | X <sup>3</sup>  |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 다영역중재프로그램 순응도          |            |                 | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>      |
| 안전성 평가                 |            | X               | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X                   |
| 만족도 설문지(연구대상자)         |            |                 |                  |                  | X <sup>1</sup>   |                  |                  | X <sup>1</sup>      |
| 임상시험 완료 서식             |            |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |

<sup>1</sup>중재군만 실시, <sup>2</sup>당뇨가 있는 경우는 혈당 평가 추가, <sup>3</sup>스크리닝에 시행 가능함. Korean MMSE = Mini-Mental State Examination; CDR = Clinical Dementia Rating scale; K-IADL= Korean Instrumental Activities of Daily Living; CCI = Cognitive complaint interview; RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; ADL= activities of daily livings; QOL-AD = Quality of life-Alzheimer's disease; SPPB = Short Physical Performance Battery; PRMQ = Prospective and Retrospective Memory Questionnaire; MNA = Mini Nutritional Assessment

## 목 차

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 1. 연구의 명칭 및 단계 .....             | 12 |
| 1.1 연구의 명칭 .....                 | 12 |
| 1.2 연구의 단계 .....                 | 12 |
| 2. 연구 의뢰자 및 연구책임자 .....          | 12 |
| 3. 공동연구기관 및 공동연구자 .....          | 12 |
| 4. 연구의 배경 .....                  | 14 |
| 5. 연구의 목적 .....                  | 17 |
| 5.1 연구의 가설 .....                 | 17 |
| 5.2 최종 목적 .....                  | 17 |
| 5.3 1 차 목적 .....                 | 17 |
| 5.4 2 차 목적 .....                 | 17 |
| 5.5 기타 탐색적 목적 .....              | 18 |
| 6. 연구 대상 .....                   | 19 |
| 6.1 대상 질환 .....                  | 19 |
| 6.2 목표 연구대상자 수 .....             | 19 |
| 6.3 포함기준 .....                   | 19 |
| 6.4 제외기준 .....                   | 21 |
| 7. 연구방법 .....                    | 22 |
| 7.1 무작위 배정 .....                 | 22 |
| 7.2 연구 디자인 .....                 | 22 |
| 7.3 6 개월 간의 다중영역 중재 .....        | 22 |
| 7.4 훈련자 및 평가자 교육 .....           | 28 |
| 7.5 병용약물 .....                   | 28 |
| 8. 평가 방법 .....                   | 28 |
| 9. 연구대상자 중도탈락기준 .....            | 36 |
| 10. 통계 분석 .....                  | 36 |
| 10.1 분석집단 .....                  | 36 |
| 10.2 연구대상자 인구학적 및 배경정보 .....     | 37 |
| 10.3 다중영역 중재의 tolerability ..... | 37 |
| 10.4 다중영역 중재의 순응도 .....          | 37 |
| 10.5 다중영역 중재의 유효성 평가 .....       | 37 |
| 10.6 다중영역 중재의 안전성 평가 .....       | 37 |
| 10.7 기타 분석 .....                 | 37 |
| 11. 윤리적 고려사항 .....               | 37 |

|      |                        |    |
|------|------------------------|----|
| 11.1 | 관련 법규 및 윤리 원칙 준수 ..... | 37 |
| 11.2 | 연구대상자 동의취득 절차 .....    | 37 |
| 11.3 | 연구계획서의 준수 .....        | 38 |
| 11.4 | 연구 모니터링 .....          | 38 |
| 11.5 | 연구계획서의 변경 .....        | 38 |
| 11.6 | 비밀보장 .....             | 38 |
| 11.7 | 보험과 책임 .....           | 38 |
| 11.8 | 연구자의 문서 관리 .....       | 39 |
| 12.  | 연구결과 .....             | 40 |
| 13.  | 고찰 .....               | 53 |
| 14.  | 참고문헌 .....             | 55 |

## 1. 연구의 명칭 및 단계

### 1.1 연구의 명칭

국문: 한국형 치매예방 다중영역 중재프로그램의 적용가능성을 조사하는 무작위 대조연구

영문: A feasibility randomized controlled study to evaluate applicability of Korean multidomain intervention program in the South Korea study to prevent cognitive impairment and protect brain health through lifestyle intervention (SUPERBRAIN project)

### 1.2 연구의 단계

연구자 주도, 다기관, 무작위 대조연구

## 2. 연구 의뢰자 및 연구책임자

이름: 최성혜

소속: 인하대병원 신경과      직위: 교수

주소: 인천광역시 중구 인항로 27 (신흥동 3가 7-206) 인하대병원 신경과

전화번호: 032-890-3659, 3860 / 010-3120-2947

팩스: 032-890-1140

이메일: [seonghye@inha.ac.kr](mailto:seonghye@inha.ac.kr)

## 3. 공동연구기관 및 공동연구자

### 3.1 인하대병원 연구진

| 이름  | 소속      | 직위    |
|-----|---------|-------|
| 최성혜 | 인하대병원   | 교수    |
| 나혜란 | 인하대병원   | 연구간호사 |
| 이진아 | 인하대병원   | 연구간호사 |
| 권주혜 | 인하대병원   | 연구원   |
| 나해리 | 보바스기념병원 | 센터장   |
| 백준현 | 보바스기념병원 | 신경과장  |

|     |            |       |
|-----|------------|-------|
| 박소희 | 성남시 노인보건센터 | 신경과장  |
| 배정미 | 성남시 노인보건센터 | 간호사   |
| 유인혁 | 성남시 노인보건센터 | 작업치료사 |
| 지혜원 | 보바스기념병원    | 작업치료사 |
| 김지혜 | 보바스기념병원    | 임상심리사 |
| 박세희 | 보바스기념병원    | 임상심리사 |
| 오진아 | 보바스기념병원    | 임상심리사 |
| 윤지영 | 보바스기념병원    | 작업치료사 |
| 방선헌 | 보바스기념병원    | 작업치료사 |
| 곽지수 | 보바스기념병원    | 작업치료사 |
| 탁강희 | 보바스기념병원    | 작업치료사 |
| 윤정원 | 보바스기념병원    | 코디네이터 |

### 3.2 공동연구기관 및 연구자

| 연구실시기관   | 과명      | 기관연구책임자 |
|----------|---------|---------|
| 경희대학교    | 영양학과    | 박유경     |
| 동아대학병원   | 신경과     | 박경원     |
| (주)로완    |         | 한승현     |
| 아주대병원    | 신경과     | 문소영     |
| 아주대병원    | 정신건강의학과 | 홍창형     |
| 이대목동병원   | 신경과     | 정지향     |
| 전남대병원    | 신경과     | 김병채     |
| 체육과학연구원  |         | 송홍선     |
| 한양대병원    | 신경과     | 고성호     |
| 한양대학교    | 전기생체공학부 | 이종민     |
| 서울대학교    | 간호학과    | 강승완     |
| (주)아이메디신 |         | 김대근     |

|             |         |     |
|-------------|---------|-----|
| 마이크로바이옴 연구소 |         | 김병용 |
| 마이크로바이옴 연구소 |         | 곽민정 |
| 인하대학교       | 의학전문대학원 | 서영주 |
| 분당서울대병원     | 신경과     | 김상윤 |

## 4. 연구의 배경

한국은 2000년에 65세 이상 노인 인구의 비율이 전체의 7.2%로 고령화 사회에 진입하였고 2017년에는 14%를 넘어서 고령사회로 진입하였다. 2030년에는 65세 이상 노인 인구 비율이 24.3%에 이르러 초고령사회가 될 것으로 예측된다. 한국의 2010년 노령화 지수는 68.4%로 유년인구 100명당 노령인구는 68명 정도이나, 2017년에는 104.1%, 2030년에는 214%, 2050년에는 429%까지 급격히 상승할 것으로 예측하고 있다.

전 세계 치매 인구는 2010년 약 3,560만명, 2050년에는 약 3배 증가하여 1억 1,540만명에 이를 것으로 예상된다. 우리나라에서도 2005년 인구 센서스 기준 연령, 성별, 교육, 거주지역 표준화 치매 유병률을 기준으로 추산한 향후 연도별 치매 유병률은 2012년에 9.08%, 2020년에 9.74%, 2030년에 9.61%, 2040년에 11.21%, 그리고 2050년에 13.17%로 증가되어 2027년에는 100만명을 초과, 2050년에는 212만명에 이를 것으로 예측된다.

치매의 사회적 비용은 암, 심장질환, 뇌졸중 세 가지 질병을 모두 합한 비용을 초과한다. 우리나라에서 치매로 인한 연간 총 진료비는 2010년 기준 8,100억원으로, 노인성 질환 중 2위이다. 우리나라 1인당 치매 진료비는 연간 310만원으로 5대 만성질환 중 가장 높았다(뇌혈관 204만원, 심혈관 132만원). 우리나라의 국가 총 치매 비용은 연간 8조 7천억원으로 10년마다 두 배씩 증가할 것으로 추정된다.

치매 고위험군을 조기 발견하여 적극적 중재를 통해 치매의 발병을 2년 정도 지연시킬 경우 20년 후에는 치매 유병률이 80% 수준으로 낮아지고 중증도도 감소한다[1]. FINGER study에서 고위험군 비치매 노인을 대상으로 운동, 식단, 인지훈련, 혈관질환 예방관리의 적극적 다중영역 중재를 시행했을 때 대조군에 비해 24개월 후에 인지기능이 유의하게 개선되는 결과를 얻었다[2]. 국내의 금메달사업 연구에서도 다중영역 생활습관 개선에 대한 교육과 지속적 동기부여 및 적절한 보상을 받은 중재군에서 18개월 후에 대조군에 비하여 유의하게 Mini-Mental State Examination (MMSE) 점수가 호전되었다[3].

치매지원센터나 치매통합관리센터에서 치매 고위험군을 대상으로 한 인지훈련이나 운동이 실시되고 있지만 식단과 혈관질환 예방관리까지 포함하여 효과가 규명된 체계적인

프로그램이 시행되지는 못하고 있다. 전국의 350여개 노인복지관에 내원하는 치매 고위험군들을 찾아서 단순한 여가프로그램이 아니라, 치매예방에 효과적인 다중영역 중재 프로그램을 실시하는 것이 필요하다. 또한 병원, 보건소, 및 전국의 252개 치매안심센터에서 치매고위험군 및 초기 치매 환자들을 대상으로 실시할 수 있는 다중영역 중재프로그램이 시급히 필요하다. 지중해식 식단이 치매의 예방에 좋다고 하지만 우리나라 노인들은 이런 식사를 하지 않으므로 서구의 다중영역 중재프로그램을 그대로 한국에 적용하는 것은 무리가 있고 현지화가 필요하다.

경도인지장애와 치매의 경우 다양한 대사적인 변화와 노화로 인한 생리적인 변화 등으로 필요량은 증가하나 섭취량이 감소되면서 체중감소가 많이 나타나고, 이러한 체중감소는 영양불량을 야기하고, 영양불량은 허약과 근 손실 감소를 일으켜 다시 치매와 인지 기능 저하의 위험요인이 된다. 노년기에는 생리적 기능과 소화기능 저하, 치아 상태 불량, 경제적인 어려움, 우울증 등으로 인해 영양섭취가 불량해지며, 이는 면역능력 감소, 치매 등의 질병 증가와 관련된다. 우리나라 노인의 영양섭취는 다른 연령층에 비해 매우 불량하고, 사회경제적 위치가 낮을수록, 신체적 또는 심리적 건강상태가 좋지 않을수록 더 불량하다[4]. 실제로 노인층에서 하루 1회 이상 우유를 마시는 비율은 13%, 하루 1회 이상 과일을 섭취하는 비율은 35%, 고기 등 단백질의 영양섭취 충족률도 50% 수준으로, 노인들의 영양결핍은 심각한 수준으로 일반 성인에 비해 섭취량이 부족하다.

노인복지관이나 치매안심센터에서는 기관에 와서 시행하는 치매예방 다중영역 중재 프로그램을 시행하는 것이 가능하고 필요하다. 기관에서 시행할 수 있는 대상 수에 한계가 있고 내방이 어려운 노인들도 있으므로, 재가형 치매예방 다중영역 중재 프로그램이 개발된다면 더 많은 노인들이 치매예방프로그램의 혜택을 받을 수 있다. 재가형은 병원에서도 시행할 수 있는 모델로서, 노인복지관 등의 기관을 이용하지 않지만 병원을 내원하는 고위험 환자들을 대상으로 약물 치료와 함께 시행하면 치매 예방 효과를 더 극대화할 수 있다. 과학기술정보통신부와 한국인터넷진흥원(2016년)에서 발표한 자료에 의하면 2016년도 조사 당시 65세 이상 노인의 38.4% 에서 인터넷을 이용하고 있었다. 이는 2011년의 742천명에서 2016년 2,636천명으로 3배 이상 증가한 것이다. 65세 이상에서 스마트폰 보유율은 31.7% 이다. 인터넷 상에서 코치에게 관리를 받으며 치매예방 다중영역 중재 프로그램을 수행하는 인터넷 플랫폼 기반 재가형 중재프로그램도 인터넷 사용 노인들에게는 효과적일 수 있다.

치매예방에 도움이 되는 생활습관 교정에 대한 근거는 많다. 정확한 지식을 꾸준히 실천할 수 있는 동기강화 전략 및 프로그램이 필요하다. 넛지이론(Nudge theory) 및 행동

학습이론에 의하면 적은 노력으로 행동변화를 유도할 수 있다. 기존에 사용 중이거나 새롭게 개발될 치매예방프로그램에 적용될 근거중심 동기강화전략 및 프로그램이 함께 필요하다.

본 연구자들은 이와 같은 배경하에 2018년 5월부터 한국보건산업진흥원의 지원을 받아 한국형 치매예방 다중영역 중재프로그램을 개발하는 과제를 진행 중이다(HI18C0479). 본 과제의 개요는 아래의 그림과 같다. 2019년부터 개발한 중재프로그램의 적용가능성을 검증하는 무작위 대조 연구(feasibility randomized controlled trial, RCT)를 실시하려고 한다.

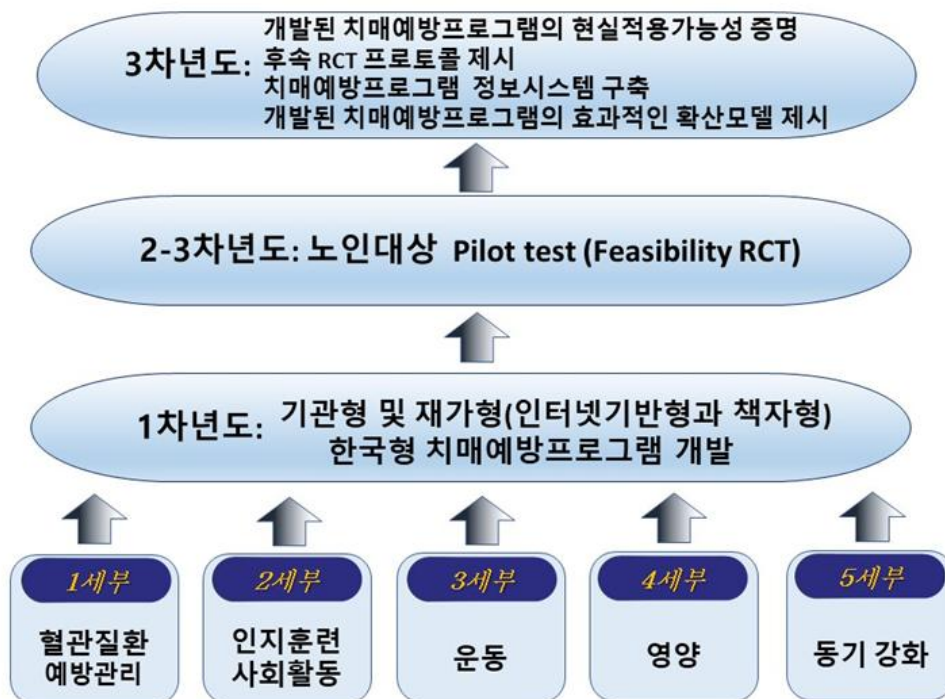


그림 1. 한국형 치매예방 다중영역 중재프로그램 개발 과제의 개요



## 5. 연구의 목적

### 5.1. 연구의 가설

5.1.1 24 주의 중재 이후에 대조군과 기관형중재군의 인지기능에 차이가 있을 것이다.

5.1.2 24 주의 중재 이후에 대조군과 재가형중재군의 인지기능에 차이가 있을 것이다.

### 5.2. 최종 목적

본 연구의 목표는 식단, 운동, 인지훈련, 사회활동, 혈관질환 예방관리, 동기 강화, 등의 다중 영역으로 구성된 치매 예방 프로그램의 노인 대상 현실 적용 가능성을 조사하는 것이다.

본 과제에서 적용가능성의 성공 기준은 다음과 같다 [5].

- 연구 종료 시점에 **retention rate**  $\geq 75\%$
- 순응도(**Compliance to the protocol**)  $\geq 75\%$
- 일차 유효성변수에서 대조군과 적어도 차이가 없음

다중영역중재프로그램의 유효성은 **RBANS** 로 평가한다.

### 5.3. 1 차 목적

- 연구 종료 시점에 기관형 및 재가형 중재군 각각에서 **retention rate** 가 75% 이상인지 조사한다.
  - 연구 종료 시점에 기관형 및 재가형 중재군 각각에서 순응도가 75% 이상인지 조사한다.
  - 일차 유효성변수에서 대조군보다 못하지 않은지 조사한다
- : 일차유효성변수는 **Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)** 임.

### 5.4. 2 차 목적

- 5.4.1 다중영역중재프로그램의 전반적인 인지기능에 미치는 효과를 평가한다.
- 5.4.2 중재프로그램이 미래기억 개선에 미치는 효과를 평가한다.
- 5.4.3 중재프로그램이 주관적 기억력 개선에 미치는 효과를 평가한다.
- 5.4.4 중재프로그램이 정동 개선에 미치는 효과를 평가한다.
- 5.4.5 중재프로그램의 삶의 질 개선에 미치는 효과를 평가한다
- 5.4.6 중재프로그램의 일상생활기능 개선에 미치는 효과를 평가한다.

- 5.4.7 기관형 및 재가형 중재프로그램의 만족도를 조사한다.
- 5.4.8 중재군과 대조군 간의 치매 및 경도인지장애로의 진행을 비교한다.
- 5.4.9 중재프로그램이 대사성 및 혈관성위험인자 개선에 미치는 효과를 평가한다.
- 5.4.10 중재프로그램이 신체 운동 기능 개선에 미치는 효과를 평가한다.
- 5.4.11 중재프로그램이 영양 상태 개선에 미치는 효과를 평가한다.
- 5.4.12 중재프로그램이 동기 강화에 미치는 효과를 평가한다.
- 5.4.13 중재프로그램의 안전성을 조사한다.

#### <2 차 유효성변수>

- 1) Korean MMSE (K-MMSE)
- 2) Clinical Dementia Rating scale-Sum of Boxes (CDR-SB)
- 3) 미래기억검사(Prospective Memory-CREDOS, PM-CREDOS)
- 4) Cognitive Complaint Interview (CCI)
- 5) Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ)
- 6) Geriatric Depression Scale-15 items (GDS-15)
- 7) Quality of life-Alzheimer's disease (QOL-AD)
- 8) Bayer ADL
- 9) 노인용 영양지수
- 10) Mini Nutritional Assessment (MNI)
- 11) Short Physical Performance Battery (SPPB)
- 12) 체력 측정
- 13) 인바디
- 14) 국제신체활동설문지
- 15) 동기강화프로그램설문지
- 16) 치매, 경도인지장애 진행
- 17) 참여자들의 만족도 조사

## 5.5. 기타 탐색적 목적

- 5.5.1 정상인지기능군과 경도인지장애군으로 나누어 중재프로그램의 효과를 조사한다.
- 5.5.2 중재프로그램 전후의 액티그래피 상의 신체활동의 변화를 조사한다.
- 5.5.3 APOE ε4 보유 유무에 따른 중재프로그램의 효과의 차이를 조사한다.  
: APOE ε4는 알츠하이머치매의 위험인자임. 알츠하이머치매의 예방이

궁극적으로 중요하므로, 알츠하이머치매의 위험 가능성이 큰 대상자들에서 중재프로그램의 효과를 추가적으로 분석하고자 함.

- 5.5.4 치매예방 다중영역 중재프로그램 전후의 혈액 내 신경영양인자(neurotrophic factors), 신경퇴행인자(neurodegeneration factors), 및 신경염증 관련 인자들(neuroinflammation associated factors)의 변화를 조사한다.
- 5.5.5 치매예방 다중영역 중재프로그램 전후의 telomere length의 변화를 조사한다.
- 5.5.6 중재프로그램의 수면에 대한 영향을 평가한다.
- 5.5.7 치매예방 다중영역 중재프로그램 전후의 뇌파의 변화를 조사한다.
- 5.5.8 치매예방 다중영역 중재프로그램 전후의 마이크로바이옴의 변화를 조사한다.
- 5.5.9 치매예방 다중영역 중재프로그램 전후의 뇌 MRI의 피질의 두께 변화를 조사한다.
- 5.5.10 치매예방 다중영역 중재프로그램 전후의 뇌의 네트워크의 변화를 조사한다.

## 6. 연구대상

### 6.1 대상 질환

정상인지기능 또는 경도인지장애 고령자

### 6.2 목표 연구대상자 수

본 연구의 목적이 순응도와 retention rate를 조사하는 것이므로, 대상수는 95% 신뢰구간을 고려하여 계산하였다. National Institute for Health Research의 적용가능성 조사 연구의 대상수 계산 지침에 따라, 대상수가 50명일 때,  $\pm 12\%$ 의 95% 신뢰구간에서 75%의 순응도와 retention rate를 추정할 수 있다[8]. 세 군이므로 총 대상수는 150명이다.

### 6.3 포함기준

1. 나이: 만 60-79세
2. 다음 중 1가지 이상의 교정 가능한 치매 위험인자에 해당되는 경우[9, 10]
  - 1) 고혈압: WHO-International Society of Hypertension (1999)의 진단기준에[11] 따라 수축기 혈압  $\geq 140$  mmHg 또는 이완기혈압  $\geq 90$  mmHg 또는 고혈압약을 복용하는 경우
  - 2) 당뇨: Expert Committee on the Diagnosis and Classification of DM(1997)의 기준에[12] 따라 8시간 공복 혈당  $\geq 126$  mg/dl 또는 당뇨의 증상(다음, 당뇨,

체중감소)이 있으면서 평상시 혈당  $\geq 200$  mg/dl 또는 HbA1c  $\geq 6.5\%$  또는 인슐린이나 경구용 혈당강하제로 치료받고 있는 경우

- 3) 이상지질혈증: National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (2002)의 기준에[13] 따라 총콜레스테롤  $\geq 200$  mg/dl 또는 LDL-C  $\geq 130$  mg/dl 또는 HDL-C  $< 40$  mg/dL 또는 중성지방  $\geq 150$  mg/dL 또는 혈중지질을 낮추는 약을 복용하고 있는 경우
  - 4) 비만: Asia-Pacific guidelines에 따라[14] 신체비만지수(Body Mass Index, BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> 인 경우
  - 5) 복부비만: 복부둘레의 한국인 기준에 따라[15], 남자  $\geq 90$ cm, 여자  $\geq 85$ cm
  - 6) 대사증후군: 아시아인 기준을 적용[16] 하여 다음 중 세가지 이상에 해당됨.
    - (1) 복부둘레: 남자  $\geq 90$ cm, 여자  $\geq 85$ cm
    - (2) 공복혈당  $\geq 100$ mg/dl 또는 당뇨약 복용 중
    - (3) 혈압  $\geq 130/85$ mmHg 또는 고혈압약 복용 중
    - (4) 중성지방  $\geq 150$ mg/dl 또는 중성지방약 복용 중
    - (5) HDL-C: 남자  $< 40$ mg/dl, 여자  $< 50$ mg/dl 또는 이상지질혈증약 복용 중
  - 7) 흡연: 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서 정의하고 있는 흡연자의 규정에 근거하여, 일생 동안 최소 100개비 이상의 담배를 피웠고 지난 한 달 동안 한 개비 이상의 흡연을 시행[17].
  - 8) 학력  $\leq 9$ 년
  - 9) World Health Organization (WHO)[18]의 고령자 운동 가이드라인에 따라, 중정도 강도의 유산소운동을 1주에 150분 이상, 또는 고강도의 유산소운동을 1주에 75분 이상 시행해야 하나, 이보다 유산소 운동이 부족한 경우
  - 10) 사회 활동이 부족함: 보건복지부-한국보건사회연구원의 노인실태조사 설문지의 친목단체 (계모임, 동창회, 동기회, 향우회, 종친회, 노인정 등), 문화활동 단체 (합창단, 그리기, 연극, 영화 감상, 등), 스포츠레저단체 (산악회, 조기축구회 등), 봉사단체 (자원봉사활동 등), 학습단체 (노인대학, 노인교실, 복지관/주민센터/종교기관 등의 교육프로그램 등) 등의 활동에 주 2회 미만 참여하는 경우[19, 20].
3. 유의한 일상생활의 기능장애가 없음.

: Korean-Instrumental Activities of Daily Living (K-IADL)에서 0.4 이하[21]

4. 임상가의 판단에 치매가 아니어야 함.
5. K-MMSE의 점수가 '나이, 교육을 고려한 정상인의 평균-1.5 SD' 이상[22]
6. 글씨를 읽고 쓸 수 있다.  
: 비문해판단 설문지[23]를 소리 내서 읽고, 빈칸에 문맥에 맞는 내용을 적으면 문해로 판단한다. 약간의 철자 오류가 있어도 적은 내용을 이해할 수 있으면 쓸 수 있는 것으로 판단한다.
7. 환자에 대하여 정확한 정보를 제공할 수 있을 만큼 환자를 잘 알고 있는 보호자가 있음.
8. 연구대상자가 연구 참여에 서면 동의함.

## 6.4 제외기준

1. 주요우울증 등의 정신병이 존재하는 경우
2. 치매
3. 상당한 인지저하
4. 파킨슨병 등의 다른 퇴행성 뇌질환
5. MMSE의 z-score < -1.5
6. 완치 판정을 받지 못한 5년 이내의 악성종양
7. 1년 이내에 혈관 재생술이나 스텐트 시술
8. 중증이거나 불안정한 증상성 심혈관계 질환
9. 그 외 중증이거나 불안정한 신체적 질환의 증거, 즉 급성 및 중증 천식, 활동성 소화성 궤양, 심한 간질환이나 신장투석을 받을 정도의 신장질환, 그 외의 임상시험을 완료하는데 방해가 될 수 있는 의학적 상태의 환자
10. 중재 및 유효성 평가를 시행할 수 없을 정도로 심한 시력저하, 심한 청력 저하 또는 의사 소통 장애
11. 비문해자
12. 임상가의 판단에 임상병리검사에서 인지저하와 관련될 이상 소견이 관찰되는 경우  
(예, 유의한 갑상선기능이상, 비타민 B12나 엽산 결핍, 신경매독, 등)
13. 연구자의 판단에 연구에 끝까지 협조적으로 참여하기 어렵다고 판단되는 경우
14. 연구자의 판단에 운동 등의 중재프로그램에 안전하게 참여하는데 어려움이 있음
15. 다른 중재연구에 참여하고 있는 경우

## 7. 연구방법

### 7.1 무작위 배정

연구대상은 인하대병원 신경과, 보바스기념병원, 성남시노인보건센터를 내원한 환자들 중에서 각각 15명씩 선정하여 무작위 배정을 통해 대조군, 기관형 중재군, 재가형 중재군에 각 기관에서 1:1:1로 배정하여 각 기관에서 중재를 실시한다. 무작위배정은 Permuted block randomization 기법으로 SAS macro 프로그램을 이용하여, 센터별로 블록 무작위 배정(block Randomization)을 시행하여 1:1:1로 배정한다.

### 7.2 연구디자인

전반적인 연구의 흐름은 그림 1에 제시하였다. 대조군, 기관형 및 재가형 다중영역 중재군 모두에게 ‘치매 예방 관리 9대 생활 수칙’의 교육책자를 나누어준다.

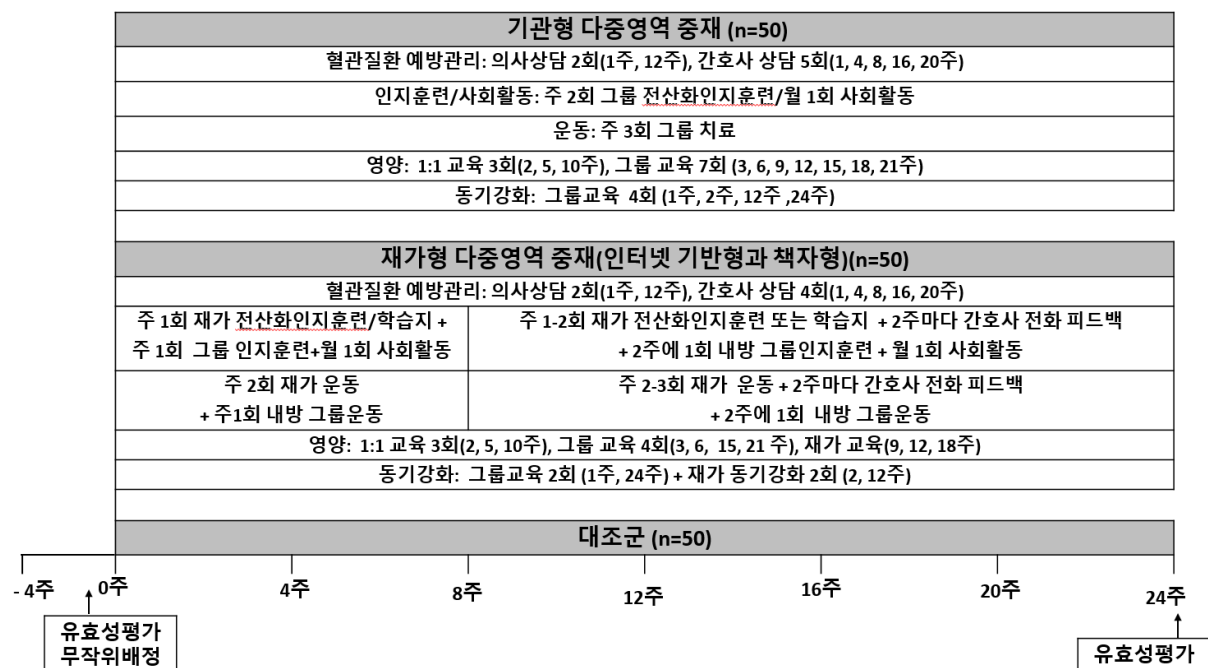


그림 2. 연구 디자인

### 7.3 6개월 간의 다중영역 중재

#### 7.3.1 기관형 중재

##### 1) 운동

- 주 3회 60분씩, 5-10명의 그룹으로 실시

- 유산소, 근력, 균형, 유연성 운동을 기관에 내방하여 운동치료사의 지도 하에 시행  
인하대병원, 보바스기념병원, 성남시노인보건센터에서 각각 기관형 중재를 시행할 것임.

## 2) 인지훈련/사회활동

- 주 2회 60분씩, 5-10명의 그룹으로 테블릿PC를 활용한 전산화인지훈련을 실시, 인지훈련의 내용은 기억력, 집행기능, 주의력, 계산력, 시공간력 영역의 훈련임.
- 일기쓰기 숙제 시행
- 한 달에 1회의 그룹 여가 사회활동 시행
- 전산화인지훈련이 어려운 경우는 책자를 활용하여 인지훈련을 실시

## 3) 영양

- 영양사와 개별 교육 3회 (2주, 5주, 10주, 각각  $\pm 7$ 일), 그룹 교육 7회 (3, 6, 9, 12, 15, 18, 21주, 각각  $\pm 7$ 일) 실시
- 영양교육의 프로그램은 다음과 같음.

|            | 횟수              | 시간    | 인원    | 내용  |
|------------|-----------------|-------|-------|---|
| 영양<br>상담   | 2, 5, 10주       | 30분   | 1:1   | 인바디, HRV(자율신경균형지표) 측정<br>결과분석,<br>식사 애로점, 식사지지와 격려,<br>질문과 답변 |
| 전화<br>상담   | 2회 혹은<br>필요에 따라 | 5-10분 | 1:1   | 식사 애로점, 식사지지와 격려,<br>질문과 답변                                   |
| 그룹<br>영양교육 | 3주              | 30분   | 5~10인 | 주제-뇌 건강을 돕는 지중해 밥상 만나기  |
|            | 6주              |       |       | 주제 - 영양소에 대하여   |
|            | 9주              |       |       | 주제 - 한 접시 지중해 밥상 차리기<br>[뇌 건강 식단 시연 1- 참치 깻잎지짐]               |
|            | 12주             |       |       | 주제 - 물 마시기 연습하기   |
|            | 15주             |       |       | 주제 - 단백질에 대한 중요성  |
|            | 18주             |       |       | 주제 - 지중해 샐러드 맛보기<br>[뇌건강 식단 시연 2- 강황 고등어구이 샐러드]               |

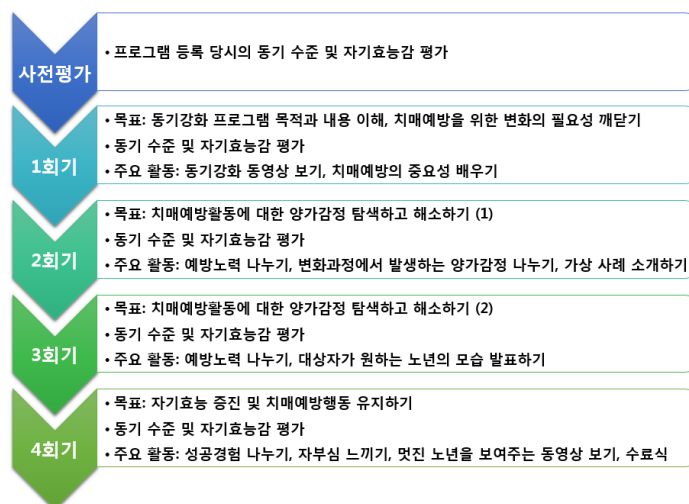
|  |     |  |  |                     |
|--|-----|--|--|---------------------|
|  | 21주 |  |  | 주제: 지중해 밥상 차리기 경진대회 |
|--|-----|--|--|---------------------|

#### 4) 혈관 및 대사 질환 예방관리

- 의사 상담 2회: 1주( $\pm 7$ 일), 12주( $\pm 7$ 일)에 실시
- 간호사 상담 5회 실시: 1주( $\pm 7$ 일), 4주( $\pm 7$ 일), 8주( $\pm 7$ 일), 16주( $\pm 7$ 일), 20주( $\pm 7$ 일)에 실시
- 1주( $\pm 7$ 일)에 치매 예방 관리 9대 생활 수칙 및 연구대상자가 가지고 있는 혈관 및 대사 위험인자에 대하여 교육책자를 활용하여 교육을 실시.
- 매번 혈압, 맥박, 체중, 복위, 음주, 흡연을 평가하고 목표 관리 점검을 통한 동기부여 실시
- 혈관 및 대사 위험인자의 개선이 없는 대상자(2회 이상 목표 수치 미달)는 12주에 한번 더 교육책자를 활용한 교육을 시행.

#### 5) 동기 강화

- 동기 강화는 임상심리사와 함께 총 4회기, 5-10명의 그룹으로 실시.  
: 1주( $\pm 7$ 일), 2주( $\pm 7$ 일), 12주( $\pm 7$ 일), 24주( $\pm 7$ 일)에 실시
- 동기강화프로그램의 진행 개요는 다음과 같음.



- 첫번째 그룹 중재일에 연구파트너들이 내원하여 임상심리사를 만나서 연구대상자의 가족이나 지인으로써 연구대상자가 치매예방프로그램에 참여하는 것을 격려하고 응원하는 것의 중요성에 대한 동영상을 시청하고 교육을 받음. 또한 연구파트너나 연구대상자와 가까운 가족이나 지인이 대상자의 치매예방프로그램 참여를 응원하는 격려의 말을 담은 1-2분의 동영상을 제작하는 방법과 전달에 대해서도 교육 받음.



- 매주 첫 번째 인지훈련 시행 직전에 테블릿 PC 상에서 연구대상자는 본인의 가족이나 지인의 응원동영상을 보고, 지난 주의 중재프로그램 참여에 대해 본인 스스로 평가를 시행하여 금메달과 은메달 중에서 어디에 해당하는지 탭을 누름. 이는 순응도에 반영함.

### 7.3.2 재가형 중재

- 재가형 중재군은, 제공하는 테블릿PC를 활용하여 인터넷 기반 중재를 받는 것이 가능하면 그렇게 하고, 테블릿PC를 사용하는 것이 어려우면 책자를 활용하여 중재를 받도록 함. 집에서 숙제를 시행하지 않았을 시에는 내원하여 시행하는 것이 가능함.
- 인터넷 기반 중재군에서 자택 내에 와이파이가 설치되어 있지 않은 경우는 LTE 서비스를 지원할 예정임.
- 연구대상자가 인터넷 기반 중재를 선택하여 실시해보았으나 무리가 있다고 연구자가 판단한 경우는 책자형으로 바꿀 수 있음.
- 재가형은 9주차부터는 격주로 내원하지 않는 주에 연구코디네이터가 전화를 하여 숙제를 잘 시행하고 있는지, 어려움은 없는 지 등을 확인하는 동기 강화를 실시.
- 사회활동, 혈관 및 대사 질환 예방관리는 기관형 중재군과 같음.
- 운동 순응도 확인의 객관적 데이터를 얻기 위하여 **wearable device(Fitbit)**을 대상자가 손목에 착용하여 생활할 수 있도록 한다. 부작용이나 거절하지 않는 한 4주이상 착용하여 데이터를 수집하도록 한다. 수집되는 생체정보는 운동량, 운동강도, 보행속도, 보행량, 수면량, 수면패턴으로 해당정보를 통해 운동여부를 확인 할 수 있도록 한다. 해당 정보는 어플리케이션을 통해 동기화되어 저장된다.

#### 7.3.2.1 인터넷기반 재가형 중재

##### 1) 운동

##### 가. 0-8주

- 주 1회 내원하여 60분 동안 5-10명의 그룹으로 유산소, 근력, 균형, 유연성 운동을 실시, 집에서 테블릿PC를 보며 혼자서 운동하는 법을 교육 받음.  
또 집에서 시행 시 어려운 점들을 확인하여 해결하고 동기 부여함.
- 주 2회는 그룹운동에서 배운 내용들을 집에서 테블릿PC를 보면서 60분 동안 운동함.

##### 나. 9-24주

- 2주에 1회 내원하여 60분 동안 5-10명의 그룹으로 유산소, 근력, 균형, 유연성 운동을 실시. 집에서 잘 시행했는지와 어려운 점들을 확인하여 해결해주고

동기 부여함.

- 주 3회 그룹운동에서 배운 내용들을 집에서 테블릿PC를 보면서 60분 동안 운동함. 내원하여 그룹으로 시행한 주는 집에서 2회 실시.

## 2) 인지훈련

### 가. 0-8주

- 주 1회 내원하여 60분 동안 5-10명의 그룹으로 테블릿PC를 활용한 전산화인지 훈련을 실시, 테블릿PC를 활용하여 인지훈련을 하는 법을 배우고, 또 집에서 시행 시 어려운 점들을 확인하여 해결하고 동기 부여함.
- 주 1회는 집에서 30분씩 테블릿PC를 활용한 전산화인지훈련을 실시.

### 나. 9-24주

- 2주에 1회 내원하여 60분 동안 5-10명의 그룹으로 테블릿PC를 활용한 전산화 인지훈련을 실시. 집에서 잘 시행했는지와 어려운 점들을 확인하여 해결해주고 동기 부여함.
- 주 2회 집에서 30분씩 테블릿PC를 활용한 전산화인지훈련을 실시.  
내원하여 그룹으로 시행한 주는 집에서 1회 실시.

## 3) 영양

### 가. 0-8주

- 개인 교육 2회(2주±7일, 5주±7일), 그룹교육 2회(3주±7일, 6주±7일)의 영양교육을 하며, 개인교육은 대상자의 영양 인지 정도에 따라 수준을 변형하여 교육하며, 집에서 사용할 테블릿PC 사용법을 교육함

### 나. 9-24주

- 테블릿PC로 영양동영상을 시청하며 재가교육 3회(9주±7일, 12주±7일, 18주±7일), 내원하여 개인 교육 1회(10주±7일), 그룹교육 2회(15주±7일, 21주±7일) 실시

## 4) 동기강화

- 1회기(1주±7일)와 3회기(12주±7일), 4회기(24주±7일)는 내방하여 5-10명의 그룹으로 임상심리사와 함께 실시(기관형과 같음). 또한 2회기를 집에서 테블릿PC를 보면서 시행하는 법을 배움.
- 2회기(2주±7일) 는 집에서 테블릿PC를 보면서 시행
- 매주 응원동영상 시청 후 금/은메달 평가는 기관형과 같음.

### 7.3.2.2 책자기반 재가형 중재

#### 1) 운동

가. 0-8주

- 주 1회 내원하여 60분 동안 5-10명의 그룹으로 유산소, 근력, 균형, 유연성 운동을 실시, 집에서 책자의 사진을 보며 혼자서 운동하는 법을 교육받음.  
또 집에서 시행 시 어려운 점들을 확인하여 해결하고 동기 부여함.
- 주 2회는 그룹운동에서 배운 내용들을 집에서 책자를 보면서 60분 동안 운동함.

나. 9-24주

- 2주에 1회 내원하여 60분 동안 5-10명의 그룹으로 유산소, 근력, 균형, 유연성 운동을 실시. 집에서 잘 시행했는지와 어려운 점들을 확인하여 해결해주고 동기 부여함.
- 주 3회 그룹운동에서 배운 내용들을 집에서 책자를 보면서 60분 동안 운동함. 내원하여 그룹으로 시행한 주는 집에서 2회 실시.

2) 인지훈련

가. 0-8주

- 주 1회 내원하여 60분 동안 5-10명의 그룹으로 학습지형 책자를 활용한 인지훈련을 실시, 학습지형 책자를 활용하여 인지훈련을 하는 법을 배우고, 또 집에서 시행 시 어려운 점들을 확인하여 해결하고 동기 부여함.
- 주 1회는 집에서 30분씩 학습지형 책자를 활용한 인지훈련을 실시.

나. 9-24주

- 2주에 1회 내원하여 60분 동안 5-10명의 그룹으로 학습지형 책자를 활용한 인지훈련을 실시. 집에서 잘 시행했는지와 어려운 점들을 확인하여 해결해주고 동기 부여함.
- 주 2회 집에서 30분씩 학습지형 책자를 활용한 인지훈련을 실시.  
내원하여 그룹으로 시행한 주는 집에서 1회 실시.

3) 영양

가. 0-8주

- 개인 교육 2회(2주±7일, 5주±7일), 그룹교육 2회(3주±7일, 6주±7일)의 영양교육을 하며, 개인교육은 대상자의 영양 인지 정도에 따라 수준을 변형하여 교육하며, 집에서 사용할 책자 안내 및 교육.

나. 9-24주

- 책자를 활용하여 재가교육 3회(9주±7일, 12주±7일, 18주±7일), 내원하여 개인 교육 1

회(10주±7일), 그룹교육 2회(15주±7일, 21주±7일) 실시

#### 4) 동기강화

- 1회기(1주±7일)와 3회기(12주±7일), 4회기(24주±7일)는 내방하여 5-10명의 그룹으로 임상심리사와 함께 실시(기관형과 같음). 또한 2회기를 집에서 책자를 보면서 시행하는 법을 배움.
- 2회기(2주±7일) 는 집에서 집에서 책자를 보면서 시행
- 지난주의 중재 참여에 대한 연구대상자 스스로의 금은메달 평가는 금메달 또는 은메달 스티커를 제공한 책자에 붙이는 것으로 함.

## 7.4 훈련자 및 평가자 교육

- 워크샵을 시행하여 각 연구기관의 운동치료사들, 인지훈련자들, 연구코디네이터들에게 다중영역중재프로그램, 연구 방법, 스케줄 관리, E-CRF 작성법, 등에 대해 교육
- 공통된 매뉴얼을 배포하고 동영상을 활용하여 표준화된 중재가 이루어지도록 함.
- 워크샵을 시행하여 각 연구기관의 평가자들을 교육.

## 7.5 병용약물

- 기저 평가 전 8주 이상 아세틸콜린에스테라제 저해제 용량에 변화 없이 안정적으로 유지하고 있는 경우이거나, 이 약물들을 사용하지 않는 경우 모두 참여할 수 있다. 단, 24주 연구의 종료 시점까지 상기 약물의 복용 여부 및 용량을 변경하지 않는다.
- 기저 평가 전 8주 이상 안정적 용량으로 복용해온 항우울제, 항불안제는 24주의 연구의 기간 동안 용량의 변경 없이 지속적으로 복용한다. 만약 연구 시작 전에 끊고자 하는 경우는 기저 평가 2주 전에 끊도록 한다.

## 8. 평가 방법

표 1 에 모든 평가항목을 나열하였으며 해당 평가가 수행될 방문에 'X'자 표시가 되어 있다. 연구대상자는 지정된 날 또는 지정된 날의 7 일 이전부터 7 일 이후인 14 일 이내에 모든 방문에 출석한다.

어떤 사유로든 베이스라인 이후에 조기에 시험에서 중도 탈락한 연구대상자는 가능한 빨리 방문 일정을 재조정하여 최종 방문 시 예정되었던 모든 평가를 실시한다.

- **스크리닝 방문:** 연구대상자동의서, 임상연구파트너 동의서, 선정/제외기준, 인구학적 및 배경정보, 현재/과거병력, 병용약물, 활력 징후, 신장, 체중, 복위, 이학적 검사, 신경학적검사, 문맹설문지, K-MMSE, CDR, K-IADL, 국제신체활동설문지, 혈액검사, 인바디검사, 체력 측정, 액티그래피, Bayer ADL, PRMQ, QOL-AD, 분변채취를 시행한다.
- **베이스라인 방문:** 선정/제외기준, 혈압, 맥박, 체중, 복위, 병용약물, RBANS (A형), 미래기억검사(A형), GDS-15, SPPB, CCI, 노인영양지수, MNA, 동기강화프로그램설문지, 피쳐버그 수면의 질지수, 뇌파, 뇌 MRI를 실시한다. 뇌파와 뇌 MRI는 스크리닝에 시행이 가능하다.
- **4주, 8주, 16주, 20주 방문:** 그룹 및 재가형 중재군에서만 실시하고, 혈압, 맥박, 체중, 복위, 음주, 흡연, 병용약물, 다영역중재프로그램 순응도, 안전성을 조사한다. 당뇨가 있는 경우는 혈당을 평가한다.
- **12주 방문:** 혈압, 맥박, 체중, 복위, 병용약물, 인바디검사, 국민체력 100 체력 측정, GPAC, 동기강화프로그램설문지, 만족도설문지, 다영역중재프로그램 순응도를, 안전성을 조사한다.
- **종료방문 (24주의 다중영역중재프로그램 종료 후 4주 이내) 및 조기종료 시 평가방문:** 혈압, 맥박, 체중, 복위, 병용약물, K-MMSE, CDR, RBANS (D형), 미래기억검사(C형), Bayer ADL, GDS-15, QOL-AD, PRMQ, CCI, SPPB, 인바디검사, 국민체력 100 체력 측정, GPAC, 액티그래피, 노인영양지수, MNA, 동기강화프로그램설문지, 한국판 피쳐버그 수면의 질지수, 뇌파, 분변채취, 뇌 MRI, 혈액검사, 다영역중재프로그램 순응도를 평가한다. 안전성을 조사한다. 만족도설문지는 재가 및 그룹 중재군만 시행한다.

**예정되지 않은 방문:** 예정되지 않은 방문의 원인과 관련된 평가를 수행한다.

## 1) RBANS

기억력은 단어목록 학습과 이야기회상, 시공간구성력은 도형그리기와 선 지남력으로 구성되어 있으며, 언어능력은 그림 이름대기와 의미 유창성으로 구성, 주의력은 숫자 따라 외우기와 기호쓰기로 구성되어 있음. 30분 정도 소요되며 점수가 높을수록 인지기능이 우수함. 베이스라인과 종료 평가시 실시함.

## 2) K-MMSE

시간 및 장소 지남력, 3세단 기억, 연속해서 100-7, 오각형 겹쳐그리기, 명령수행, 읽기, 쓰기, 따라말하기, 이름대기로 구성됨(0-30점). 전반적인 인지기능을 반영하며

점수가 높을 수록 인지기능이 우수함. 스크리닝과 종료 평가시 실시함.

### 3) CDR scale

전반적인 인지기능을 반영하며 기억력, 지남력, 판단력과 문제해결능력, 사회활동, 집안생활과 취미, 위생 및 몸치장의 6항목을 평가. Global CDR (0-3점)과 6항목의 점수를 모두 합한 CDR-SB (0-18점)의 점수가 산출됨. 점수가 높을수록 인지기능이 나쁨. 스크리닝과 종료 평가시 실시함.

### 4) 노인우울척도(Geriatric Depression Scale-15 items, GDS-15)

연구대상자가 15가지 우울증상에 관한 질문지를 읽으면서 '예' 또는 '아니오'에 표시. 0-15점의 점수 영역으로 점수가 높을수록 우울증을 시사함. 한국판의 타당도 연구에서는 8점 이상에서 우울증을 의심할 수 있었음. 베이스라인과 종료 평가시 실시함.

### 5) Bayer ADL (보호자 설문지)

25개의 항목으로 구성되어 있고, 보호자가 읽으며 연구대상자의 해당사항에 표시한다. 각 항목은 1-10점 척도로 되었다. 점수가 높을수록 일상생활기능장애가 심하다. 스크리닝과 종료 평가 시 실시함.

### 6)QOL-AD (연구대상자, 보호자 설문지)

연구대상자에게 묻고, 보호자에게 연구대상자의 삶의 질에 대해 또 물어본다. 0-52점의 점수 분포를 갖는다. 점수가 높을수록 삶의 질이 높다. 스크리닝과 종료 평가시 실시함.

### 7) PRMQ (연구대상자, 보호자 설문지)

16개의 문항으로 구성되어 있다. 8개는 미래기억항목이고, 8개는 과거기억에 관한 항목이다. 각 항목은 1-5점 척도로 되어있어, 총점은 16-80점의 분포를 갖는다. 점수가 높을수록 기억장애가 심하다. 스크리닝과 종료 평가시 실시함.

### 8) 미래기억검사 (PM-CREDOS)

단기상황미래기억검사, 단기시간미래기억검사, 장기시간미래기억검사, 장기상황미래기억검사의 네 가지로 구성된다. 0-12점의 점수분포를 갖으며 점수가 높을수록 미래기억이 우수하다. 베이스라인과 종료 평가시 실시함.

### 9) K-IADL

도구적 일상생활능력을 평가하는 검사 도구로서 11항목으로 구성됨(0-3점). 0.4점 이상이면 치매를 의심할 수 있음. 스크리닝 시 실시함.

### 10) Cognitive Complaint Interview (CCI)

10개의 항목으로 구성되어 있으며 주관적 인지장애를 평가함(0-10점). 점수가 높을수록 인지 장애가 심함. 베이스라인과 종료 평가시 실시함.

#### 11) 간편 신체 수행 평가 (SPPB, Short Physical Performance Battery)

균형검사, 보행속도검사, 하지근력 평가로 의자 일어서기 검사를 실시함(0-12점). 점수가 높을수록 신체기능이 우수함. 스크리닝과 종료 평가시 실시함. 중재군은 12주에 한번 더 실시함.

#### 12) 국제신체활동설문지 (Global Physical Activity Questionnaire, GPAQ)

평소 1주일 동안 일과 관련된 활동, 장소 이동시 활동, 여가 활동, 앉아서 하는 활동 등을 중강도, 고강도 활동으로 나누어 어느 정도 하는지 조사하는 설문지임. 스크리닝과 종료 평가시 실시함. 중재군은 12주에 한번 더 실시함.

#### 13) 체력측정 검사

좌우 악력 측정, 30초간 의자에서 앉았다 일어나는 횟수, 앉아서 윗몸 앞으로 굽히기 검사, 2분 제자리 걷기 몇 회 하는가 측정, 평형성과 8자 보행으로 협응력 검사 실시. 스크리닝과 종료 평가시 실시함. 중재군은 12주에 한번 더 실시함.

#### 14) 액티그래피

1회차 중재프로그램 시행 직전 1주, 24주의 다중영역중재 직후 1주일간 매일 아침에 일어나서 밤에 수면시간 전까지 목욕/수영과 같은 수상활동을 제외한 모든 시간 동안 오른쪽 허리에 액티그래프가 부착되도록 착용함.

#### 15) 인바디검사

체성분분석, 골격근량, 체지방량, 복부지방률, 체내 수분, 신체균형 등을 측정한다. 스크리닝과 종료 평가시 시행한다. 중재군은 12주에 한번 더 시행한다.

#### 16) 노인영양지수

평소 영양소 섭취에 관한 19개 질문으로 구성됨. 연구대상자가 읽으면서 해당사항에 표시함. 점수가 높을수록 영양 상태가 양호함. 베이스라인과 종료 평가시 실시함.

#### 17) Mini Nutritional Assessment

식사량 변화, 체중 변화, BMI, 등을 조사하여 영양에 대하여 평가함(0-14점). 점수가 높을수록 영양상태가 양호함. 베이스라인과 종료 평가 시 실시함.

#### 18) 동기강화프로그램 설문지

성격 5요인 척도, 변화준비단계, 상황적 동기유형, 자기 효능감, 이익과 장애, 치매예방활동에 대한 믿음에 대해 평가함. 베이스라인과 종료 평가시 실시함. 중재군은 첫 회기 중재

시와 12주에 2번 더 평가함.

#### 19) 한국판 피처버그 수면의 질지수

주관적 수면의 질, 수면 잠복기, 수면 시간, 평소의 수면 효율, 수면 방해, 수면제 사용, 주간 활동 장애의 7개 하위 항목으로 구성되어 있다. 7개의 하위 항목들은 각각의 기준에 따라 0-3점으로 배점되어 하위 항목들의 값을 모두 합하면 최저 0점, 최고 21점이 된다. 총점 8점 이하는 수면의 질이 좋은 상태, 9점 이상은 수면의 질이 나쁜 상태를 의미함. 베이스라인과 종료 평가시 실시함.

#### 20) 만족도 설문지

12주와 24주에 중재군들에서 프로그램에 대한 만족도를 조사한다.

#### 21) 혈액검사

- 혈액은 스크리닝 시에는 총 35cc, 연구종료 시에는 총 33 cc를 채혈한다.
- 10cc EDTA 튜브에 10cc, 2개의 SST 튜브에 각각 5cc씩 담아서 '22) 신경영양인자, 신경퇴행단백질, 텔로미어 측정' 및 '23) 유전자검사'를 위해 사용된다.
- 15cc는 서울의과학연구소에 전달하여 검사가 실시된다.
- 2개의 EDTA 튜브에 각각 3cc, 2cc 채혈해서 흔들어서 냉장보관(5-8도) 한다. 2개의 SST 튜브에 5cc씩 채혈하여 30분간 상온에 방치한 후 원심분리(3000rpm, 10분)하여서 냉장보관(5-8도)한다. 소변은 8cc 이상 튜브에 담아서 냉장보관(5-8도) 한다. 서울의과학연구소(Seoul Clinical Laboratories, SCL)에서 당일에 수거해서 CBC, ESR, HbA1c, Admission panel, T3, TSH, Free T4, Triglyceride, HDL-C, LDL-C, hsCRP, LP(a), Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B, Vitamin B12, Folate, 25-Hydroxyvitamin D, C-peptide, Adiponectin, Homocysteine-CLIA(S), RPR 정밀 검사, APOE 유전형과 기본 요검사를 실시한다.
- 스크리닝과 종료평가 시 시행함. 단, 종료평가 시에는 T3, TSH, Free T4, APOE 유전형, RPR 정밀 검사는 실시하지 않는다.
- 서울의과학연구소에서 검사 후 남은 검체는 즉시 폐기된다.

#### 22) 신경영양인자, 신경퇴행단백질, 텔로미어 측정

- 2 개의 SST 튜브(빨간 뚜껑 튜브)에 5ml 씩 혈액을 채취하여 serum 분석에 사용하고 EDTA 튜브(연보라색 뚜껑 튜브)에 10cc 담아서 plasma 분석에 사용함. 스크리닝과 종료 평가시 시행함.
- Serum: SST 튜브에 담긴 혈액은 직립 상태로 보관하여 상온에서 30 분간 응고되도록 기다린 뒤에 상온에서 3000rpm 으로 15 분간 원심분리를 시행함. 모든



원심분리까지의 단계는 혈액 검체 채취 1 시간 이내에 이루어짐. SCL 에서 상층부의 serum 은 transfer pipette 를 사용하여 500uL 씩 1.5ml e-tube 로 분주 이후 바로 -70 도 이하 냉동고에 보관함.

- Plasma: 10cc EDTA 튜브에 담긴 혈액은 부드럽게 5-6 회 튜브를 뒤집어서 잘 섞어 준 뒤 SCL 에 보내고, SCL 에서 상온에서 3000rpm 으로 10 분간 원심분리를 시행하여, 상층부에서 얻어지는 plasma 는 transfer pipette 를 사용하여 500ul 씩 1.5ml e-tube 로 옮겨 담음. 바로 -70 도 이하 냉동고에 보관함.
- SCL 에서 plasma 를 걸어내고 남은 Buffy coat 는 분리하여 1.5ml e-tube 에 옮겨 담아 동결 보관함. 이것은 텔로미어 길이 측정에 사용될 것임.
- 혈장, 혈청, DNA 분석은 한양대학교 신경과 고성호교수와 협업을 시행할 것임.  
신경영양인자인 brain derived neurotrophic factor (BDNF)와 vascular endothelial growth factor (VEGF), Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), 신경퇴행 단백질인 TREM2, YKL-40, neurofilament light chain, neurogranin, 염증인자 Transforming growth factor (TGF)-beta, IL-18, Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), 그리고 텔로미어(telomere) 길이를 측정하여 다중영역중재프로그램 전후로 변화를 비교할 예정임. 분당서울대학교병원 신경과 김상윤교수와 협업을 통해 혈장 아밀로이드베타 단백질을 중재프로그램 전후로 측정할 것임. 한양대학교와 분당서울대학교병원으로 보내어진 혈액 중 상기 검사 후 남은 것은 연구대상자가 인체유래물 연구동의서에 명시한 기간까지만 보존하고 폐기할 것임.

### 23) 유전자 검사

- APOE 유전형은 서울의과학연구소에서 1회만 검사('21) 혈액검사' 참조)
- 목적: APOE ε4 유무에 따라 중재프로그램의 효과가 다른지 세부 분석을 통해 조사한다.

### 24) 뇌파검사

- 실시 목적: 치매예방다중영역 중재군에서 대조군과 비교하여 중재 이후에 뇌의 파형 및 네트워크에 이로운 변화가 발생하는지 조사하기 위함.
- 시행 방법: 앉아서 3 분 동안 눈을 뜨고 각성시 뇌파(waking EEG)를 촬영하고 3 분 동안 눈을 감고 각성시 뇌파를 촬영함. 앉아서 검사가 어려우면 누워서 시행 가능. 베이스라인과 중재 종료 후 2 주 이내, 총 2 회 검사하여 결과를 (주)아이메디신에서 개발한 프로그램을 활용하여 비교 분석함 (공동연구자: 서울대학교 강승완교수, (주)아이메디신의 김대근).

- 베이스라인(또는 스크리닝)과 종료평가지 시행

## 25) 장내 마이크로바이옴 분석

- 실시 목적: 노년기 한국인의 장내 마이크로바이옴 데이터를 확보하고, 치매 예방 프로그램 전후의 장내 마이크로바이옴에 이로운 변화가 발생하는지 조사하고자 함.
- 방법:
  1. 분변 샘플은 (주)천랩이 제공하는 분변 키트를 이용하여 차순가락 반정도의 분변을 스크리닝과 중재 후 2 주 이내에 채취함
  2. 분변 샘플은 상온 1 주일 이내 혹은 -20 도에 보관하고 (주)천랩에 전달함
  3. 분변에서 direct PCR 을 통해 16S rRNA 유전자를 증폭하고, MiSeq sequencer 를 통해 서열을 해독함
  4. 시퀀싱 결과는 (주)천랩의 분석 파이프라인을 이용해 마이크로바이옴을 분석함  
(공동연구자: 마이크로바이옴 연구소 김병용, 곽민정)

- 스크리닝과 종료평가지 시행

## 26) 뇌 MRI 실시

- 실시 목적: 치매예방프로그램 중재군에서 대조군에 비하여 중재 이후에 뇌피질의 두께가 두터워지는지 조사하고, 뇌신경 네트워크의 효율성 증가 등의 이로운 변화가 발생하는지 조사하고자 함.
- 방법: 3D T1 강조영상, 확산강조텐서영상(Diffusion Tensor Imaging), 안정시 뇌기능 자기공명영상(resting state functional MRI) 검사를 베이스라인, 중재 종료 후 2 주 이내에 시행함. 뇌 MRI 영상 분석은 한양대학교 전기생체공학과 이종민교수 연구실에서 시행될 예정임.
- 인하대병원, 이대목동병원, 아주대병원 신경과의 일부 기관에서만 베이스라인(또는 스크리닝)과 종료평가지 시행

표 1. 연구 진행 일정표

| 기간                     | 스크리닝       | 베이스라인<br>:무작위배정 |                  |                  |                  |                  |                  | 종료검사                |
|------------------------|------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|
| 방문 차수                  | V1         | V2              | V3               | V4               | V5               | V6               | V7               | V8                  |
| 주 (week)               | D-28<br>~1 | 0               | 4 주<br>±7 일      | 8 주<br>±7 일      | 12 주<br>±7 일     | 16 주<br>±7 일     | 20 주<br>±7 일     | 24 주±28 일<br>(조기종료) |
| 연구대상자 동의서              | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| 연구대상자 선정/제외 기준         | X          | X               |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| 인구학적 및 배경정보            | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| 혈압, 맥박, 체중, 복위, 음주, 흡연 | X          | X               | X <sup>1,2</sup> | X <sup>1,2</sup> | X <sup>1,2</sup> | X <sup>1,2</sup> | X <sup>1,2</sup> | X                   |
| 신장                     | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| 이학적 및 신경학적검사           | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 병용약물                   | X          | X               | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X                   |
| 비문해설문지                 | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| K-MMSE, CDR            | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| K-IADL                 | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                     |
| CCI (연구대상자)            |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| RBANS                  |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 미래기억검사                 |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| Bayer ADL (보호자)        | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 노인우울척도-15 항목(연구대상자)    |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| QOL-AD (연구대상자, 보호자)    | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| PRMQ (연구대상자, 보호자)      | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 노인영양지수(연구대상자)          |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| MNA (연구대상자)            |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 동기강화설문지(연구대상자)         |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 피처버그수면의 질지수 (연구대상자)    |            | X               |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 국제신체활동설문지(연구대상자)       | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| SPPB                   | X          |                 |                  |                  | X <sup>1</sup>   |                  |                  | X                   |
| 인바디검사                  | X          |                 |                  |                  | X <sup>1</sup>   |                  |                  | X                   |
| 체력 측정                  | X          |                 |                  |                  | X <sup>1</sup>   |                  |                  | X                   |
| 엑티그래피                  | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 혈액검사                   | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 뇌파                     |            | X <sup>3</sup>  |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 분변 채취                  | X          |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 뇌 MRI                  |            | X <sup>3</sup>  |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |
| 다영역중재프로그램 순응도          |            |                 | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>      |
| 안전성 평가                 |            | X               | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X <sup>1</sup>   | X                   |
| 만족도 설문지(연구대상자)         |            |                 |                  |                  | X <sup>1</sup>   |                  |                  | X <sup>1</sup>      |
| 임상시험 완료 서식             |            |                 |                  |                  |                  |                  |                  | X                   |

<sup>1</sup>중재군만 실시, <sup>2</sup>당뇨가 있는 경우는 혈당 평가 추가, <sup>3</sup>스크리닝에 시행 가능함. Korean MMSE = Mini-Mental State Examination; CDR = Clinical Dementia Rating scale; K-IADL= Korean Instrumental Activities of Daily Living; CCI = Cognitive complaint interview; RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; ADL= activities of daily livings; QOL-AD = Quality of life-Alzheimer's disease; SPPB = Short Physical Performance Battery; PRMQ = Prospective and Retrospective Memory Questionnaire; MNA = Mini Nutritional Assessment

## 9. 연구대상자 중도 탈락 기준

연구 참여를 지속하는 것이 연구대상자에게 유의한 안전성의 위험을 초래할 것으로 연구자가 판단한 경우, 해당 연구대상자는 연구참여를 중단해야 한다. 다음 상황에서는 연구자 판단에 따라 연구대상자는 연구에서 중도 탈락된다.

- 연구 참여를 지속하는 것이 연구대상자의 복지에 해가 될 것으로 연구자가 판단한 경우
- 연구대상자 동의 철회
- 언제든지 어떤 사유로든 중도탈락이 연구대상자에게 최선일 것으로 연구자가 판단한 경우

계획서 위반은 연구대상자의 안전성에 유의한 위험에 해당되지 않는 한, 연구대상자 중도탈락으로 이어지지는 않는다. 연구대상자는 언제든지 어떤 사유로든 자발적으로 연구참여를 중단할 수 있다. 참여 중단 의사를 밝히거나, 방문에 내원하지 않거나, 또는 기타 어떤 사유로든 추적관찰에 실패한 연구대상자는 중도탈락으로 간주될 수 있다.

연구의 진행 과정 중에 연구대상자가 알츠하이머병으로 진행했다고 판단이 되는 경우에도 연구대상자가 거부하지 않으면 훈련이나 추적을 24주까지 지속한다. 이는 연구 탈락의 기준이 되지 않는다. 그러나 연구대상자를 위하여 아세틸콜린에스테라제 억제제나 메만틴을 중간에 추가하거나 변경하게 되면 증례기록서의 병용약물란에 이 내용을 기록하여야 한다.

조기 탈락이 발생하는 경우, 연구자는 연구대상자의 연구 조기 탈락의 주요 사유를 평가하여 증례기록서의 연구완료(Study Completion) 란에 해당 정보를 기재한다. 참여중단 의사를 밝히지 않고 방문에 출석하지 않아서 현재 상태가 불분명한 연구대상자의 경우에 연구자는 연구대상자와 전화통화를 시행하여 탈락의 주요 사유를 파악하도록 한다.

## 10. 통계분석

### 10.1 분석 집단

배정된 대로(ITT) 집단은 다중영역 중재를 적어도 1 회 이상 받았고 최소한 베이스라인 및 베이스라인 후 평가를 실시한 모든 연구대상자로 구성된다.

계획서 순응(Per Protocol) 집단은 주요 계획서 위반이 보고되지 않은 ITT 집단의 모든 연구대상자로 구성된다.

## 10.2 연구대상자 인구학적 및 배경정보

배경 특성 및 인구학적 특성을 요약 통계를 이용하여 제시함. 그룹간 인구학적 및 배경 정보에 차이가 있는지를 연속변수는 ANOVA test, 범주형변수는 chi-square 검정으로 조사함.

## 10.3 다중영역 중재의 tolerability

다중영역중재의 tolerability 를 연구 종료 시점의 retention rate (%)로 조사함.

## 10.4 다중영역 중재의 순응도

기관형과 재가형 각각 다중영역중재의 프로그램 참여율을 계산하여 순응도(%)를 산출함.

## 10.5 다중영역 중재의 유효성 평가

다중영역중재 종료 후 RBANS 점수와 기저점수와의 차이를 대조군과 각 중재군 간에, 기점점수를 공변수(covariate)로 보정한 analysis of covariance (ANCOVA)로 비교함. K-MMSE, CDR-SB, Bayer-ADL, PRMQ, CCI, 미래기억검사, GDS-15, QOL-AD, SPPB, GPAC, 노인영양지수, MNA, 동기강화프로그램설문지, 한국판 피처버그 수면의 질지수, 혈액검사, 신체기능평가, 등의 종료평가와 기저점수와의 차이를 대조군과 각 중재군 간에, 기점점수를 공변수로 보정한 ANCOVA 로 각각 비교함.

## 10.6 다중영역 중재의 안전성 평가

기관형 및 재가형 다중영역중재군, 대조군의 이상반응을 조사하여 chi-square 검정으로 조사함.

# 11. 윤리적 고려사항

## 11.1 관련 법규 및 윤리 원칙 준수

본 연구는 헬싱키선언에 기술된 윤리 원칙을 준수하고, 'ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice'에 의거하여 설계되었으며 이들 원칙을 준수하여 수행되고 보고될 것이다.

## 11.2 연구대상자 동의 취득 절차

선정기준에 적합한 연구대상자에 한하여 IRB 승인을 받은 동의서에 연구대상자가 서명 동의한다. 동의서 취득은 시험의 연구계획서에 서술된 모든 절차가 시행되기 전에 실시한다.

### 11.3 연구계획서의 준수

연구자는 계획서 위반이 발생하지 않도록 의무를 충실히 이행한다.

### 11.4 연구 모니터링

연구대상자의 권리와 복지 보호, 보고된 연구 관련 자료가 근거 문서와 대조하여 정확하고 완전하며, 검증이 가능한지 여부 확인, 연구가 승인된 계획서, 의약품 연구 관리기준 및 해당 지역 법률 및 윤리원칙에 따라 연구가 수행되는지의 여부 확인을 위하여 모니터링을 실시한다. 연구 모니터링은 다기관 연구책임자가 지정한 모니터가 임상시험 관리기준(GCP)과 임상연구계획서 및 적용 가능한 규정 등에 따라 정기적인 연구기관방문 및 방문 전 eCRF에 의한 사전 모니터링 등을 통해서 이루어 질 것이다. 방문 시 모니터는 기본적으로 환자기록 원본, 연구파일 등을 확인한다. 또한 모니터는 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 연구자와 상의한다. 이들 방문의 적절한 시간은 연구자와 모니터가 협의하여 결정한다. 연구자는 모니터가 증례기록서에 기입된 자료들을 확인할 수 있는 연구대상자의 원 자료들을 볼 수 있도록 한다.

### 11.5 연구계획서의 변경

연구계획서의 모든 변경 및 추가는 개정계획서를 서면으로 제출하여 IRB의 승인을 취득한다. 연구대상자 안전을 위하여 필요한 변경 사항들에 한하여 IRB의 승인을 받기 전에 시행될 수 있다. 연구대상자의 안전을 위하여 필요한 경우에는 계획서를 위반하는 것일지라도 연구자는 즉각적인 조치를 취하여야 한다. 이러한 경우 근무일 10일 이내에 이 조치를 책임연구기관의 IRB에 알린다.

### 11.6 비밀보장

모든 연구대상자명은 비밀을 유지하고 연구 도중 부여한 번호에 의해 기록 및 평가 시 연구대상자를 확인한다. 연구대상자에게 모든 시험 자료가 컴퓨터에 저장되고 엄격히 비밀사항으로 다루어 진다는 것을 알려준다. 서명을 받은 연구대상자 동의서는 연구책임자가 보관한다. 본 계획서에 서명함으로써 연구책임자는 연구에 참가하는 연구대상자로부터 올바르게 동의서를 획득하기로 동의한 것이며 요청이 있는 경우 실사를 받는 데에도 동의한 것이다. 연구책임자는 연구대상자번호 및 연구대상자명이 기록된 리스트를 갖추어 놓아 나중에 기록을 찾을 수 있도록 한다. 연구대상자 동의서와 연구대상자 리스트는 3년간 보관한다.

### 11.7 보험과 책임

의뢰자는 본 계획서에 근거한 연구의 위험과 관련하여 전체 연구 기간에 걸쳐 대상자를 위한 보험에 가입한다. 연구 참여로 인한 상해 또는 장애가 발생하는 경우 대상자는 치료 담당의사에게 즉각적으로 통보하여야 한다.

### **11.8 연구자의 문서 관리**

연구 수행과 관련하여 얻어진 자료들은 관련규정에 따라 연구 종료 후 3년간 보관 후 폐기한다.

## 12. 연구결과

### 12.1 연구 진행 상황

2019.5-2019.8까지 153명에서 스크리닝이 실시 되었다. 1명은 제외기준에 해당되어 탈락하였다. 총 152명이 무작위 배정을 통해 51명은 기관형 중재군, 51명은 재가형 중재군, 50명은 대조군에 배정되었다(Figure 1). 기관형 중재군에서는 6명이 탈락하였는데, 2명은 동의철회, 2명은 이주, 2명은 부작용으로 인하여 탈락하였다. 탈락하게 된 부작용은 1명은 안면마비, 1명은 낙상이었고 연구 참여와는 관계 없는 것으로 판단되었다. 재가형 중재군에서는 2명이 탈락하였는데, 1명은 동의철회, 1명은 이주로 인하여 탈락하였다. 대조군에서는 8명이 탈락하였는데, 7명은 동의철회, 1명은 독감의 부작용으로 인하여 탈락하였고 연구와 관련되지 않는 것으로 판단하였다.

끝까지 연구에 참여하여 연구를 마친 연구대상은 기관형 중재군, 재가형 중재군, 대조군에서 각각 45명, 49명, 42명 이었다. 탈락된 연구대상자들 중에서 종료평가를 실시한 대상자들을 포함한 modified intention-to-treat (mITT) 대상자는 기관형 중재군, 재가형 중재군, 대조군에서 각각 48명, 50명, 42명 이었다.

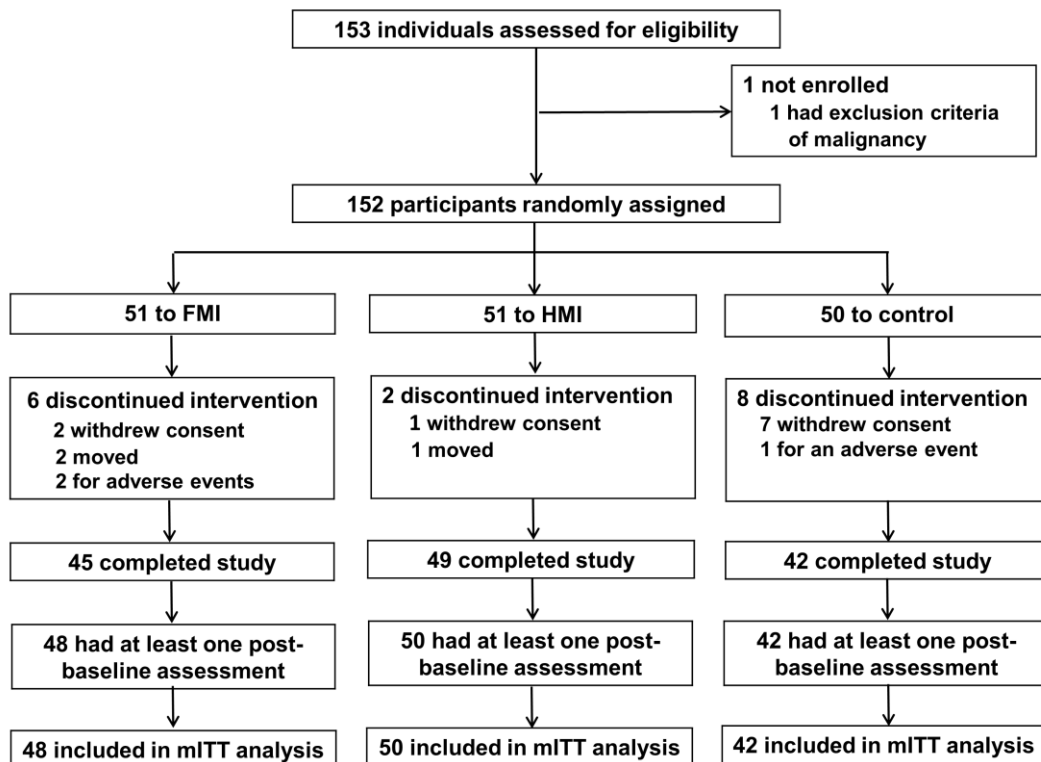


Figure 1. Trial profile

FMI=facility-based multidomain intervention; HMI=home-based multidomain intervention; mITT=modified intention-to-treat.



## 12.2 대상자들의 인구학적 변인과 기저 특징

무작위배정된 전체 대상자들의 군간 인구학적변인, 동반질환, 혈관위험인자, 인지기능 등을 비교하였는데 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1). 아포지단백 ε4 보유자의 비율은 재가형 중재군에서 대조군이나 기관형 중재군보다 높았다. 현재 흡연을 하는 대상자가 세 군에서 모두 2명 이하로 매우 낮았다.

Table 1. Baseline characteristics of all randomized participants

|   | FMI group<br>(n = 51) | HMI group<br>(n = 51) | Control group<br>(n = 50) | <i>P</i> * |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------------|------------|
| <b>Demographic characteristics</b>      |                       |                       |                           |            |
| Age at baseline visit, years            | 71.6 (4.7)            | 71.0 (4.9)            | 70.6 (4.8)                | 0.576      |
| Number of women                         | 37 (72.5%)            | 37 (72.5%)            | 39 (78.0%)                | 0.770      |
| Education, years                        | 10.2 (4.8)            | 9.9 (5.2)             | 10.5 (4.8)                | 0.820      |
| <b>Medical history</b>                  |                       |                       |                           |            |
| Hypertension                            | 24 (47.1%)            | 28 (54.9%)            | 29 (58.0%)                | 0.524      |
| Diabetes Mellitus                       | 11 (21.6%)            | 13 (25.5%)            | 18 (36.0%)                | 0.246      |
| Dyslipidemia                            | 30 (58.8%)            | 33 (64.7%)            | 33 (66.0%)                | 0.727      |
| Cardiac disease                         | 3 (5.9%)              | 2 (3.9%)              | 3 (6.0%)                  | 0.870      |
| History of stroke                       | 3 (5.9%)              | 3 (5.9%)              | 5 (10.0%)                 | 0.655      |
| Mild Cognitive Impairment               | 17 (33.3%)            | 14 (27.5%)            | 12 (24.0%)                | 0.574      |
| <b>Vascular factors</b>                 |                       |                       |                           |            |
| Systolic blood pressure, mmHg           | 127.1 (16.1)          | 127.0 (13.0)          | 130.7 (16.3)              | 0.379      |
| Diastolic blood pressure, mmHg          | 73.3 (10.6)           | 74.5 (10.1)           | 73.4 (9.0)                | 0.818      |
| Total cholesterol, mg/dl                | 183.0 (40.2)          | 189.7 (35.7)          | 176.7 (44.0)              | 0.271      |
| LDL-cholesterol, mg/dl                  | 102.7 (37.5)          | 111.0 (32.9)          | 99.1 (35.9)               | 0.225      |
| Triglyceride, mg/dl                     | 137.9 (71.4)          | 142.3 (78.0)          | 150.5 (109.4)             | 0.768      |
| HDL-cholesterol, mg/dl                  | 53.6 (12.3)           | 53.7 (14.5)           | 52.2 (12.8)               | 0.835      |
| Fasting plasma glucose, mg/dl           | 105.2 (32.2)          | 110.0 (33.4)          | 109.5 (38.8)              | 0.752      |
| Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>      | 23.8 (2.2)            | 24.3 (3.1)            | 24.7 (3.0)                | 0.273      |
| Abdominal circumference, cm             | 82.6 (7.4)            | 84.5 (8.8)            | 84.9 (8.2)                | 0.328      |
| Apolipoprotein E ε4 carrier             | 6 (11.8%)             | 15 (19.6%)            | 5 (10.0%)                 | 0.018      |
| <b>Lifestyle factors</b>                |                       |                       |                           |            |
| Current smokers                         | 2 (3.9%)              | 1 (2.0%)              | 1 (2.0%)                  | 0.779      |
| At-risk alcohol drinking                | 7 (13.7%)             | 6 (11.8%)             | 2 (2.0%)                  | 0.224      |
| Physical activity, MET minutes per week | 2449 (2719)           | 2773 (4594)           | 2302 (2655)               | 0.782      |
| <b>Cognition</b>                        |                       |                       |                           |            |
| Mini-Mental State Examination           | 28.1 (1.7)            | 27.9 (1.9)            | 27.2 (2.4)                | 0.078      |
| Total scale index score of RBANS        | 101.2 (19.0)          | 100.5 (17.8)          | 99.8 (19.8)               | 0.937      |
| Geriatric Depression Scale-15 items     | 4.5 (4.0)             | 4.2 (4.2)             | 4.0 (3.4)                 | 0.753      |

FMI = Facility-based multidomain intervention; HMI = Home-based multidomain intervention  
 LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein; RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. \*Chi-square test for categorical variables and Analysis of variance for continuous variables. †four drinks or more during a day, or more than seven drinks a week.

중도 탈락이 되었어도 베이스라인 이후에 한번 이상의 유효성평가가 시행된 대상자들을 포함한 modified ITT 대상자들의 군간 인구학적변인, 동반질환, 혈관위험인자, 인지기능 등을 비교하였는데 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 2).

Table 2. Baseline characteristics of the modified ITT population

|   | FMI group<br>(n = 48) | HMI group<br>(n = 50) | Control group<br>(n = 42) | <i>P</i> * |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------------|------------|
| <b>Demographic characteristics</b>      |                       |                       |                           |            |
| Age at baseline visit, years            | 71.6 (4.8)            | 70.9 (5.0)            | 70.1 (4.6)                | 0.358      |
| Number of women                         | 35 (72.9%)            | 36 (72.0%)            | 33 (78.6%)                | 0.745      |
| Education, years                        | 9.8 (4.7)             | 10.1 (5.0)            | 10.3 (4.7)                | 0.915      |
| <b>Medical history</b>                  |                       |                       |                           |            |
| Hypertension                            | 23 (47.9%)            | 27 (54.0%)            | 25 (59.5%)                | 0.544      |
| Diabetes Mellitus                       | 9 (18.8%)             | 13 (26.0%)            | 14 (33.3%)                | 0.287      |
| Dyslipidemia                            | 29 (60.4%)            | 32 (64.0%)            | 30 (71.4%)                | 0.541      |
| Cardiac disease                         | 3 (6.3%)              | 2 (4.0%)              | 2 (4.8%)                  | 0.875      |
| History of stroke                       | 3 (6.3%)              | 3 (6.0%)              | 5 (11.9%)                 | 0.507      |
| Mild Cognitive Impairment               | 17 (35.4%)            | 13 (26.0%)            | 9 (21.4%)                 | 0.314      |
| <b>Vascular factors</b>                 |                       |                       |                           |            |
| Systolic blood pressure, mmHg           | 127.8 (16.1)          | 126.7 (13.0)          | 132.1 (16.6)              | 0.216      |
| Diastolic blood pressure, mmHg          | 73.8 (10.4)           | 74.3 (10.2)           | 74.8 (8.3)                | 0.889      |
| Total cholesterol, mg/dl                | 184.9 (39.7)          | 190.6 (35.5)          | 174.3 (41.2)              | 0.137      |
| LDL-cholesterol, mg/dl                  | 103.9 (37.5)          | 111.7 (32.9)          | 95.8 (32.8)               | 0.095      |
| Triglyceride, mg/dl                     | 139.5 (72.9)          | 143.1 (78.6)          | 154.0 (117.9)             | 0.740      |
| HDL-cholesterol, mg/dl                  | 53.9 (12.6)           | 53.8 (14.7)           | 52.5 (13.5)               | 0.860      |
| Fasting plasma glucose, mg/dl           | 102.7 (29.9)          | 110.2 (33.7)          | 110.0 (39.9)              | 0.488      |
| Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>      | 23.8 (2.1)            | 24.3 (3.1)            | 25.1 (2.8)                | 0.065      |
| Abdominal circumference, cm             | 82.7 (7.1)            | 84.5 (8.9)            | 85.6 (8.4)                | 0.227      |
| Apolipoprotein E ε4 carrier             | 6 (12.5%)             | 14 (28.0%)            | 5 (11.9%)                 | 0.070      |
| <b>Lifestyle factors</b>                |                       |                       |                           |            |
| Current smokers                         | 2 (4.2%)              | 1 (2.0%)              | 1 (2.4%)                  | 0.793      |
| At-risk alcohol drinking <sup>†</sup>   | 7 (14.6%)             | 6 (12.0%)             | 1 (2.4%)                  | 0.132      |
| Physical activity, MET minutes per week | 2160 (1787)           | 2820 (4628)           | 2203 (2693)               | 0.548      |
| <b>Cognition</b>                        |                       |                       |                           |            |
| Mini-Mental State Examination           | 28.1 (1.8)            | 28.0 (1.8)            | 27.2 (2.5)                | 0.110      |
| Total scale index score of RBANS        | 100.7 (19.3)          | 101.5 (16.3)          | 101.0 (19.9)              | 0.975      |
| Geriatric Depression Scale-15 items     | 4.5 (3.8)             | 4.2 (4.2)             | 4.2 (3.4)                 | 0.893      |

ITT = intention-to-treat; FMI = Facility-based multidomain intervention; HMI = Home-based multidomain intervention; LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein; RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. \*Chi-square test for categorical variables and Analysis of variance for continuous variables. †four drinks or more during a day, or more than seven drinks a week.

### 12.3 잔존율(retention rate)

대조군에서는 8 명, 기관형에서는 6 명, 재가형에서는 2 명이 탈락하여 통계적인 차이가 관찰되지 않았다( $p=0.133$ ). 연구를 끝까지 종료한 잔존율은 기관형 88.2%(45 명/51 명), 재가형 96.1%(49 명/51 명), 대조군 84.0%(42 명/50 명)으로 각 군에서 75% 이상이였다.

### 12.4. 순응도(Adherence rate)

기관형과 재가형 중재군 각각에서 순응도를 산출하였다. 혈관 및 대사 위험인자 관리, 인지훈련, 사회활동, 운동, 영양교육, 동기강화의 각 중재 영역에서 순응도를 산출하였고 모든 중재를 합산하여 총 순응도를 산출하였다. 중도 탈락된 대상자들은 탈락 시점까지의 순응도를 산출하였다. 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서 각 중재 영역의 순응도는 모두 90% 이상이였다(Table 3). 총 순응도는 기관형 중재군에서 94.5%, 재가형 중재군에서 96.8%로 각 군에서 75% 이상이였다.

Table 3. Adherence rate in each intervention group

|  | FMI                 | HMI                 |
|--|---------------------|---------------------|
|  | (n = 51)            | ( n = 51)           |
| Management of vascular risk factors (6 sessions) | 98.0 (14.0) %       | 100.0 (0.0) %       |
| Cognitive training (48 sessions)                 | 97.4 (7.5) %        | 97.6 (5.0) %        |
| Social activity (5 sessions)                     | 95.9 (20.0) %       | 100.0 (0.0) %       |
| Physical exercise (72 sessions)                  | 91.0 (14.0) %       | 95.0 (7.6) %        |
| Nutritional guidance (10 sessions)               | 94.2 (15.3) %       | 94.4 (11.5) %       |
| Motivational enhancement (28 sessions)           | 97.7 (11.8) %       | 99.4 (1.5) %        |
| <b>Total</b> (169 sessions)                      | <b>94.5 (11.0)%</b> | <b>96.8 (4.7) %</b> |

FMI = Facility-based multidomain intervention; HMI = Home-based multidomain intervention

## 12.5 일차 유효성 평가 변수 분석

RBANS 전체 척도 점수(Total scale index score of the RBANS)는 기관형 중재군에서는 기저 시보다 평균 5.46 점 향상되었고, 재가형 중재군에서도 평균 5.50 점 향상되었고, 대조군에서는 기저 시보다 평균 0.74 점 감소하였다(Table 4). 기저 점수를 공변량으로 보정한 ANCOVA 분석에서 대조군에 비하여 유의하게 기관형 중재군과( $P=0.002$ ) 재가형 중재군( $P=0.002$ ) 각각에서 RBANS 전체 척도 점수가 호전되어, 두 중재군에서 대조군에 비하여 인지기능이 개선된 것을 알 수 있었다.

Table 4. Mean changes in the total scale index score of the RBANS from baseline to study end in the participants receiving multidomain intervention and controls

|                                  | Baseline scores |                 |                   | Changes from baseline to study end |                |                   | <i>P value</i> *   |                    |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------------------------|----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|                                  | FMI<br>(n=48)   | HMI<br>(n=50)   | Control<br>(n=42) | FMI<br>(n=48)                      | HMI<br>(n=50)  | Control<br>(n=42) | FMI vs.<br>Control | HMI vs.<br>Control |
| Total scale index score of RBANS | 100.7<br>(19.3) | 101.5<br>(16.3) | 101.0<br>(19.9)   | 5.46<br>(7.50)                     | 5.50<br>(8.14) | -0.74<br>(11.51)  | 0.002              | 0.002              |

FMI=Facility-based multidomain intervention; HMI=Home-based multidomain intervention; RBANS=Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. \*Analysis of covariance with each baseline score as a covariate.

RBANS의 인지영역별 지표점수를 비교하였을 때 시공간구성력이 두 중재군에서 각각 대조군보다 유의하게 점수가 호전되었다(Table 5). 기관형 중재군에서 지연기억에서, 재가형 중재군에서는 주의력이 대조군에 비하여 유의하게 호전되었다.

Table 5. Mean changes in the Index scores of cognitive domains of the RBANS

| Index score       | Baseline scores |                 |                   | Changes from baseline to study end |                 |                   | <i>P value</i> *   |                    |
|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|                   | FMI<br>(n=48)   | HMI<br>(n=50)   | Control<br>(n=42) | FMI<br>(n=48)                      | HMI<br>(n=50)   | Control<br>(n=42) | FMI vs.<br>Control | HMI vs.<br>Control |
| Immediate memory  | 101.3<br>(13.9) | 99.3<br>(14.7)  | 100.7<br>(15.4)   | 5.33<br>(9.652)                    | 3.56<br>(12.53) | 2.02<br>(10.85)   | 0.106              | 0.617              |
| Visuoconstruction | 93.3<br>(16.7)  | 94.5<br>(15.5)  | 91.5<br>(16.0)    | 0.75<br>(14.00)                    | 0.90<br>(14.45) | -6.36<br>(14.20)  | <b>0.010</b>       | <b>0.003</b>       |
| Language          | 104.0<br>(15.8) | 108.2<br>(13.3) | 106.3<br>(13.9)   | 1.60<br>(12.50)                    | 1.98<br>(12.59) | -0.67<br>(12.02)  | 0.569              | 0.121              |
| Attention         | 104.3<br>(17.9) | 103.2<br>(16.8) | 101.8<br>(18.2)   | 0.12<br>(8.34)                     | 2.46<br>(9.46)  | -2.05<br>(12.13)  | 0.192              | <b>0.018</b>       |
| Delayed memory    | 94.3<br>(16.1)  | 94.6<br>(14.9)  | 98.2<br>(17.2)    | 10.08<br>(10.16)                   | 9.06<br>(12.03) | 4.43<br>(10.20)   | <b>0.018</b>       | 0.106              |

FMI=Facility-based multidomain intervention; HMI=Home-based multidomain intervention; RBANS=Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. \*Analysis of covariance with each baseline score as a covariate.

## 12.6 이차 유효성 평가 변수 분석

대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서, GDS-15 로 평가한 우울감과 QOL-AD 로 평가한 삶의 질이 유의하게 개선되었다 (Table 6). 또한 대조군에 비하여 재가형 중재군에서 PRMQ 로 측정한 주관적 기억력과 PSQI 로 측정한 수면의 질이 유의하게 개선되었다 (Table 6). 그 외에 전반적인 인지기능을 평가하는 MMSE, CDR-SB 와 미래기억검사, 보호자가 평가하는 PRMQ, 주관적 기억력 설문지인 CCI 에서는 대조군과 중재군 간에 각각 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

Table 6. Mean changes in the secondary outcome measures from baseline to study end in the participants receiving multidomain intervention and controls

|                      | Baseline scores |                |                   | Changes from baseline to study end |                 |                   | <i>P value</i> *   |                    |
|----------------------|-----------------|----------------|-------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|                      | FMI<br>(n=48)   | HMI<br>(n=50)  | Control<br>(n=42) | FMI<br>(n=48)                      | HMI<br>(n=50)   | Control<br>(n=42) | FMI vs.<br>Control | HMI vs.<br>Control |
| MMSE                 | 28.1<br>(1.8)   | 28.0<br>(1.8)  | 27.2<br>(2.5)     | 0.04<br>(1.92)                     | 0.18<br>(1.79)  | -0.24<br>(2.94)   | 0.370              | 0.280              |
| CDR-SB               | 0.46<br>(0.56)  | 0.49<br>(0.60) | 0.38<br>(0.43)    | 0.03<br>(0.53)                     | -0.09<br>(0.46) | 0.50<br>(2.50)    | 0.199              | 0.102              |
| PMT                  | 9.1<br>(2.6)    | 8.8<br>(2.7)   | 9.3<br>(2.6)      | 0.24<br>(2.56)                     | 0.48<br>(2.98)  | 0.15<br>(2.71)    | 0.885              | 0.999              |
| PRMQ                 | 34.3<br>(10.6)  | 34.0<br>(11.2) | 32.0<br>(11.6)    | -2.46<br>(9.87)                    | -3.72<br>(9.98) | 0.90<br>(6.79)    | 0.108              | <b>0.014</b>       |
| PRMQ by<br>caregiver | 31.1<br>(10.5)  | 29.1<br>(9.3)  | 26.4<br>(10.3)    | -3.58<br>(8.49)                    | -2.12<br>(8.16) | 2.17<br>(13.74)   | 0.163              | 0.194              |
| CCI                  | 4.4<br>(2.0)    | 4.2<br>(2.1)   | 3.8<br>(2.4)      | -1.31<br>(2.20)                    | -1.12<br>(1.75) | -0.61<br>(1.91)   | 0.277              | 0.238              |
| GDS-15               | 4.5<br>(3.8)    | 4.2<br>(4.2)   | 4.2<br>(3.4)      | -1.35<br>(3.45)                    | -1.24<br>(3.09) | 0.12<br>(2.60)    | <b>0.030</b>       | <b>0.013</b>       |
| Bayer-ADL            | 1.76<br>(1.11)  | 1.51<br>(0.63) | 1.64<br>(1.02)    | -0.30<br>(0.90)                    | -0.13<br>(0.66) | 0.11<br>(1.12)    | 0.062              | 0.140              |
| QOL-AD               | 33.8<br>(5.6)   | 33.2<br>(5.3)  | 32.5<br>(6.1)     | 2.03<br>(5.27)                     | 3.01<br>(4.03)  | 0.74<br>(4.49)    | <b>0.036</b>       | <b>0.001</b>       |
| PSQI                 | 6.5<br>(3.7)    | 7.2<br>(3.6)   | 7.4<br>(4.1)      | 0.06<br>(3.69)                     | -0.76<br>(3.54) | 0.51<br>(3.30)    | 0.239              | <b>0.035</b>       |

MMSE = Mini-Mental State Examination; CDR-SB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes; PMT = Prospective Memory Test; PRMQ = Prospective Retrospective Memory Questionnaire; CCI = Cognitive Complaint Interview; GDS-15 = Geriatric Depression Scale-15 items; ADL = Activities of Daily Living; QOL-AD = Quality of Life in Alzheimer's disease; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index. \*Analysis of covariance with each baseline score as a covariate. Higher scores suggest better performance in MMSE, PMT, and QOL-AD, and lower scores suggest better performance in CDR-SB, PRMQ, CCI, GDS-15, Bayer-ADL, and PSQI.

## 12.7 혈관 및 대사 위험인자 변화

기관형 중재군에서 대조군에 비하여 유의하게 수축기 혈압과 C-peptide 수치가 감소하였다(Table 7). 재가형 중재군에서는 대조군에 비하여 유의하게 이완기 혈압이 감소하였다. BMI와 공복시 혈당이 기관형 중재군에서 대조군에 비하여 감소하는 경향성이 관찰되었다. 재가형 중재군에서 대조군에 비하여 복위가 감소하는 경향성이 관찰되었다. 인바디검사로 측정된 체지방량이 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군에서 각각 유의하게 감소하는 소견이 관찰되었다

Table 7. Mean changes of vascular and metabolic factors from baseline to study end in each groups

|                             | Baseline scores |                 |                   | Changes from baseline to study end |                   |                    | <i>P value</i> *   |                    |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                             | FMI<br>(n=48)   | HMI<br>(n=50)   | Control<br>(n=42) | FMI<br>(n=48)                      | HMI<br>(n=50)     | Control<br>(n=42)  | FMI vs.<br>Control | HMI vs.<br>Control |
| Systolic BP, mmHg           | 127.8<br>(16.0) | 126.7<br>(13.0) | 132.1<br>(16.6)   | -1.54<br>(18.49)                   | 0.02<br>(14.96)   | 0.44<br>(17.12)    | <b>0.026</b>       | 0.083              |
| Diastolic BP, mmHg          | 73.8<br>(10.4)  | 74.3<br>(10.2)  | 74.8<br>(8.3)     | -1.54<br>(12.53)                   | -4.06<br>(10.26)  | 0.68<br>(8.77)     | 0.130              | <b>0.006</b>       |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>      | 23.8<br>(2.1)   | 24.3<br>(3.1)   | 25.1<br>(2.8)     | -0.18<br>(0.98)                    | 0.03<br>(0.65)    | 0.08<br>(0.75)     | <b>0.051</b>       | 0.726              |
| Body fat mass, kg           | 18.6<br>(4.9)   | 19.4<br>(5.6)   | 20.9<br>(4.8)     | -0.19<br>(1.67)                    | -0.22<br>(2.11)   | 0.68<br>(2.41)     | <b>0.009</b>       | <b>0.019</b>       |
| Waist circumference,<br>cm  | 82.7<br>(7.1)   | 84.5<br>(8.9)   | 85.6<br>(8.4)     | -1.07<br>(4.07)                    | -1.97<br>(4.28)   | -0.53<br>(4.63)    | 0.181              | <b>0.097</b>       |
| Binge drinking per<br>month | 0.6<br>(2.9)    | 0.7<br>(2.9)    | 0.1<br>(0.3)      | -0.33<br>(1.48)                    | -0.28<br>(0.95)   | -0.05<br>(0.31)    | 0.579              | 0.533              |
| Total cholesterol,<br>mg/dl | 184.9<br>(39.7) | 190.6<br>(35.5) | 174.3<br>(41.2)   | -7.25<br>(38.53)                   | -6.69<br>(32.32)  | -0.51<br>(36.27)   | 0.893              | 0.852              |
| LDL-cholesterol,<br>mg/dl   | 103.9<br>(37.5) | 111.7<br>(32.9) | 95.8<br>(32.8)    | -5.54<br>(32.27)                   | -4.53<br>(31.16)  | 0.44<br>(28.08)    | 0.704              | 0.673              |
| HDL-cholesterol,<br>mg/dl   | 53.9<br>(12.6)  | 53.8<br>(14.7)  | 52.5<br>(13.5)    | 3.44<br>(7.56)                     | 2.14<br>(8.34)    | 3.44<br>(9.16)     | 0.892              | 0.599              |
| Triglyceride, mg/dl         | 139.5<br>(72.9) | 143.1<br>(78.6) | 154.0<br>(117.9)  | -20.92<br>(69.87)                  | -13.14<br>(73.04) | -26.51<br>(120.96) | 0.464              | 0.875              |
| LP(a), mg/dl                | 16.5<br>(19.1)  | 23.4<br>(21.3)  | 25.4<br>(27.8)    | 2.47<br>(24.61)                    | -0.08<br>(29.33)  | -2.10<br>(21.33)   | 0.898              | 0.747              |
| Apolipoprotein A1,<br>mg/dl | 156.0<br>(24.8) | 153.3<br>(25.8) | 156.4<br>(27.0)   | 8.83<br>(16.59)                    | 8.20<br>(19.67)   | 10.05<br>(19.62)   | 0.753              | 0.501              |
| Apolipoprotein B,<br>mg/dl  | 92.1<br>(27.4)  | 99.7<br>(24.9)  | 88.7<br>(26.5)    | -3.13<br>(24.36)                   | -0.82<br>(20.28)  | 1.13<br>(24.29)    | 0.592              | 0.462              |
| Fasting glucose,<br>mg/dl   | 102.7<br>(29.9) | 110.2<br>(33.7) | 110.0<br>(39.9)   | -10.85<br>(25.09)                  | -14.04<br>(30.91) | -7.13<br>(43.00)   | <b>0.074</b>       | 0.174              |
| HbA1c, %                    | 5.87<br>(0.74)  | 5.90<br>(0.73)  | 6.11<br>(0.77)    | -0.09<br>(0.35)                    | -0.02<br>(0.63)   | -0.09<br>(0.35)    | 0.482              | 0.856              |
| C-peptide, ng/mL            | 2.02<br>(1.59)  | 2.52<br>(2.11)  | 2.04<br>(1.60)    | -0.42<br>(1.36)                    | -0.50<br>(1.83)   | 0.17<br>(1.75)     | <b>0.040</b>       | 0.160              |

|                    |                |                |                |                 |                 |                 |       |       |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|-------|
| ESR, mm/hr         | 10.8<br>(9.0)  | 14.0<br>(11.2) | 12.2<br>(10.4) | 4.25<br>(12.60) | 2.47<br>(8.53)  | 3.64<br>(9.73)  | 0.857 | 0.717 |
| CRP, mg/dl         | 0.94<br>(0.93) | 1.63<br>(2.74) | 2.81<br>(7.67) | -0.13<br>(1.25) | -0.57<br>(3.08) | -1.82<br>(7.63) | 0.633 | 0.670 |
| Adiponectin, ug/ml | 9.01<br>(4.83) | 8.32<br>(4.94) | 8.39<br>(5.36) | 0.37<br>(1.70)  | 0.02<br>(2.30)  | 0.04<br>(1.97)  | 0.368 | 0.994 |

BP = blood pressure; BMI = body mass index; LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein; LP = lipoprotein; HbA1c = Hemoglobin A1c; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein. \*Analysis of covariance with each baseline score as a covariate.

본 연구에 참여한 대상자들에서 현재 흡연가는 기관형 중재군에서 2명, 재가형 중재군에서 1명, 대조군에서 1명으로 적었다. 대조군 대상자는 중도 탈락하였다. 기관형과 재가형 중재군에서 금연을 하지는 않았으나 1달에 피우는 담배 수는 각각 감소하였다(Table 8). 연구 기간 중에 새로이 흡연을 시작한 대상자는 없었다.

Table 8. Change of the amount of cigarettes smoked per month in groups

|                      | Baseline scores  |              |                  | Changes from baseline to study end |              |                  |
|----------------------|------------------|--------------|------------------|------------------------------------|--------------|------------------|
|                      | FMI<br>(n=2)     | HMI<br>(n=1) | Control<br>(n=1) | FMI<br>(n=2)                       | HMI<br>(n=1) | Control<br>(n=0) |
| Cigarettes per month | 320.0<br>(339.4) | 140          | 7                | -40<br>(56.6)                      | -110         |                  |

## 12.8 영양 상태의 변화

유제품, 달걀, 콩류, 생선류, 채소, 과일, 물 등의 섭취가 증가 했는지를 평가하는 NQ-E 에서 대조군에 비하여 기관형 중재군( $P=0.010$ )과 재가형 중재군( $P=0.003$ ) 각각에서 유의하게 점수가 향상되어 영양 섭취가 개선된 것을 알 수 있었다(Table 9). MNA 점수의 변화에는 대조군과 각 중재군 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 비타민 B12, 비타민 D, 엽산, 호모시스테인, 헤모글로빈, 단백질, 알부민, 요산 수치의 변화에는 대조군과 각 중재군 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

Table 9. Mean changes of nutritional factors from baseline to study end in each groups

|                         | Baseline scores    |                    |                    | Changes from baseline to study end |                    |                     | <i>P value</i> *   |                    |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
|                         | FMI<br>(n=48)      | HMI<br>(n=50)      | Control<br>(n=42)  | FMI<br>(n=48)                      | HMI<br>(n=50)      | Control<br>(n=42)   | FMI vs.<br>Control | HMI vs.<br>Control |
| MNA<br>(range 0-14)     | 12.0<br>(2.1)      | 11.9<br>(2.1)      | 12.1<br>(2.3)      | 0.56<br>(2.24)                     | 0.78<br>(2.48)     | -0.02<br>(2.40)     | 0.273              | 0.142              |
| NQ-E<br>(range 0-100)   | 64.5<br>(10.5)     | 64.9<br>(9.7)      | 64.9<br>(9.4)      | 5.67<br>(8.93)                     | 6.00<br>(7.77)     | 1.41<br>(8.12)      | <b>0.010</b>       | <b>0.003</b>       |
| Vitamin B12,<br>pg/ml   | 687.83<br>(305.21) | 717.18<br>(326.20) | 771.20<br>(336.07) | 460.11<br>(2913.12)                | -47.13<br>(415.70) | 635.41<br>(3061.06) | 0.970              | 0.158              |
| Folate, ng/ml           | 16.05<br>(16.70)   | 17.50<br>(14.18)   | 15.21<br>(10.67)   | -1.87<br>(17.11)                   | 2.48<br>(18.96)    | 4.16<br>(17.25)     | 0.132              | 0.807              |
| Vitamin D,<br>ng/ml     | 20.98<br>(11.95)   | 23.17<br>(11.06)   | 21.57<br>(11.24)   | 2.47<br>(8.74)                     | 5.39<br>(11.93)    | 4.86<br>(9.69)      | 0.233              | 0.665              |
| Homocysteine,<br>μmol/l | 12.49<br>(2.35)    | 12.90<br>(2.74)    | 13.00<br>(3.56)    | 1.30<br>(2.50)                     | 1.48<br>(3.73)     | 0.21<br>(3.40)      | 0.148              | 0.104              |
| Hemoglobin,<br>g/dl     | 13.44<br>(1.23)    | 13.06<br>(1.04)    | 13.27<br>(0.95)    | 0.17<br>(0.76)                     | 0.31<br>(0.74)     | 0.27<br>(0.66)      | 0.628              | 0.840              |
| Protein, g/dl           | 6.66<br>(0.36)     | 6.76<br>(0.34)     | 6.81<br>(0.37)     | 0.09<br>(0.34)                     | 0.08<br>(0.33)     | -0.04<br>(0.40)     | 0.511              | 0.168              |
| Albumin, g/dl           | 4.36<br>(0.22)     | 4.37<br>(0.22)     | 4.45<br>(0.20)     | 0.07<br>(0.22)                     | 0.12<br>(0.21)     | 0.02<br>(0.28)      | 0.957              | 0.221              |
| Uric acid,<br>mg/dl     | 4.63<br>(1.09)     | 4.83<br>(1.31)     | 4.68<br>(1.07)     | -0.19<br>(0.54)                    | -0.19<br>(0.78)    | -0.15<br>(0.62)     | 0.755              | 0.888              |

FMI = Facility-based multidomain intervention; HMI = Home-based multidomain intervention; MNA = Mini Nutritional Assessment; NQ-E = Nutrition Quotient for Elderly. \*Analysis of covariance with each baseline score as a covariate.



## 12.9 신체 기능의 변화

균형 및 하지 근력 등을 반영하는 간편 신체 수행 평가 (SPPB, Short Physical Performance Battery)에서 대조군에 비하여 재가형 중재군에서 유의하게 점수가 호전되는 소견이 관찰되었다(Table 10). 2 분간 무릎을 직각으로 올려서 제자리 걷기 보행 수와 목표물 돌아서 오기 및 8 자 따라 빠르게 걷기에서 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서 유의하게 점수가 호전되는 소견이 관찰되었다(Table 11).

Table 10. Mean changes of physical function parameters from baseline to study end in each groups

|  | Baseline scores    |                    |                    | Changes from baseline to study end |                   |                   | <i>P value</i> *   |                    |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|  | FMI<br>(n=48)      | HMI<br>(n=50)      | Control<br>(n=41)  | FMI<br>(n=48)                      | HMI<br>(n=50)     | Control<br>(n=41) | FMI vs.<br>Control | HMI vs.<br>Control |
| SPPB<br>(range 0-12)                       | 11.4<br>(1.2)      | 11.3<br>(1.2)      | 11.1<br>(1.3)      | 0.33<br>(1.17)                     | 0.52<br>(1.20)    | 0.33<br>(1.37)    | 0.235              | <b>0.033</b>       |
| Physical activity,<br>MET minutes per week | 2160.4<br>(1786.8) | 2820.0<br>(4628.1) | 2216.6<br>(2725.0) | 527.7<br>(2373.9)                  | 235.4<br>(5092.2) | 557.1<br>(2251.7) | 0.956              | 0.928              |
| Skeletal muscle mass, kg                   | 21.5<br>(4.5)      | 21.7<br>(4.7)      | 20.9<br>(3.9)      | 0.02<br>(1.50)                     | 0.28<br>(1.51)    | 0.78<br>(4.94)    | 0.367              | 0.592              |

FMI = Facility-based multidomain intervention; HMI = Home-based multidomain intervention; SPPB = Short Physical Performance Battery. \*Analysis of covariance with each baseline score as a covariate.

Table 11. Mean changes of Korean national physical performance evaluation program from baseline to study end in each groups

|  | Baseline scores |                 |                   | Changes from baseline to study end |                 |                   | <i>P value</i> *   |                    |
|--|-----------------|-----------------|-------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|  | FMI<br>(n=46)   | HMI<br>(n=49)   | Control<br>(n=40) | FMI<br>(n=46)                      | HMI<br>(n=49)   | Control<br>(n=40) | FMI vs.<br>Control | HMI vs.<br>Control |
| Left grip power, kg                                | 24.0<br>(8.7)   | 23.9<br>(7.4)   | 20.7<br>(5.5)     | 0.63<br>(2.89)                     | 1.30<br>(3.19)  | 0.93<br>(2.59)    | 0.951              | 0.430              |
| Right grip power, kg                               | 25.2<br>(9.3)   | 25.5<br>(7.4)   | 23.6<br>(5.8)     | 0.46<br>(2.84)                     | 0.99<br>(3.24)  | 0.29<br>(2.63)    | 0.471              | 0.223              |
| Bending upper body<br>forward, cm                  | 13.0<br>(9.2)   | 11.4<br>(11.4)  | 10.6<br>(10.6)    | 0.96<br>(5.26)                     | -0.21<br>(5.01) | -0.34<br>(5.13)   | 0.056              | 0.808              |
| Sit-to-stand for 30<br>seconds                     | 17.7<br>(5.9)   | 18.0<br>(5.0)   | 17.4<br>(6.7)     | 4.57<br>(6.51)                     | 3.73<br>(5.42)  | 2.12<br>(8.06)    | 0.077              | 0.140              |
| Walking in one place for<br>2 minutes              | 99.5<br>(27.3)  | 107.9<br>(20.4) | 97.8<br>(27.5)    | 16.15<br>(28.28)                   | 9.75<br>(21.87) | 0.54<br>(23.22)   | <b>0.001</b>       | <b>&lt;0.001</b>   |
| Walking to the target and<br>then coming back, sec | 6.53<br>(1.64)  | 6.50<br>(1.49)  | 6.55<br>(1.78)    | -0.18<br>(1.84)                    | -0.17<br>(1.47) | 0.54<br>(2.46)    | <b>0.023</b>       | <b>0.012</b>       |
| Fast walking along a<br>figure-of-eight, sec       | 27.34<br>(5.50) | 28.59<br>(6.04) | 27.82<br>(5.36)   | -0.40<br>(5.95)                    | -2.42<br>(5.95) | 2.23<br>(7.54)    | <b>0.012</b>       | <b>&lt;0.001</b>   |

FMI = Facility-based multidomain intervention; HMI = Home-based multidomain intervention; SPPB = Short Physical Performance Battery. \*Analysis of covariance with each baseline score as a covariate.

## 12.10 동기의 변화

변화준비단계척도에서 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서 치매예방활동의 실제적 행동이 증가된 소견이 관찰되었고, 기관형 중재군에서는 필요성을 느끼지 못한다는 숙고 전 단계 점수가 유의하게 감소하였다(Table 12). 상황적 동기유형 척도에서는 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서, 치매예방활동을 즐겨워하는 내재적 동기와 뇌건강을 위한 필요한 활동이라는 인지의 확인된 조절 동기가 유의하게 증가하였고 무동기는 감소하였다(Table 12). 기관형 중재군에서는 대조군에 비하여 치매예방활동을 매일 실천하는 자기 효능감이 유의하게 증가하고, 치매예방활동이 어려울 것이라는 믿음은 유의하게 감소하였고, 치매예방활동의 효과에 대한 확신이 유의하게 증가하였다.

Table 12. Mean changes of Motivational Enhancement Program Questionnaire from baseline to study end in each groups

|                    | Baseline scores  |                  |                   | Changes from baseline to study end |                 |                   | <i>P value</i> *   |                    |
|--------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|                    | FMI<br>(n=48)    | HMI<br>(n=50)    | Control<br>(n=42) | FMI<br>(n=48)                      | HMI<br>(n=50)   | Control<br>(n=42) | FMI vs.<br>Control | HMI vs.<br>Control |
| <b>변화준비단계척도</b>    |                  |                  |                   |                                    |                 |                   |                    |                    |
| 숙고 전 단계            | -3.56<br>(3.56)  | -3.52<br>(3.42)  | -2.83<br>(3.35)   | -1.33<br>(3.67)                    | -0.60<br>(3.73) | -0.68<br>(2.67)   | <b>0.033</b>       | 0.524              |
| 숙고 단계              | 1.94<br>(2.96)   | 2.64<br>(2.60)   | 2.56<br>(2.82)    | 0.27<br>(3.34)                     | 0.20<br>(2.86)  | 0.37<br>(2.39)    | 0.377              | 0.795              |
| 행동 단계              | 3.38<br>(4.24)   | 3.20<br>(3.30)   | 2.46<br>(4.91)    | 2.12<br>(4.03)                     | 2.78<br>(3.02)  | 1.02<br>(3.53)    | <b>0.010</b>       | <b>&lt;0.001</b>   |
| <b>상황적 동기유형 척도</b> |                  |                  |                   |                                    |                 |                   |                    |                    |
| 내재적 동기             | 18.06<br>(5.64)  | 17.30<br>(6.18)  | 16.98<br>(6.94)   | 2.77<br>(6.08)                     | 4.02<br>(5.74)  | -0.27<br>(6.62)   | <b>0.002</b>       | <b>&lt;0.001</b>   |
| 확인된 조절/통제          | 16.67<br>(3.65)  | 16.24<br>(3.80)  | 15.59<br>(3.92)   | 1.27<br>(3.27)                     | 1.96<br>(3.61)  | 0.10<br>(3.75)    | <b>0.005</b>       | <b>&lt;0.001</b>   |
| 외부적 조절/통제          | 14.27<br>(4.29)  | 14.04<br>(3.80)  | 12.95<br>(3.78)   | 0.52<br>(5.30)                     | 0.28<br>(4.90)  | 0.20<br>(4.05)    | 0.172              | 0.318              |
| 무동기                | 8.90<br>(5.05)   | 9.62<br>(5.02)   | 10.46<br>(6.76)   | -1.92<br>(5.04)                    | -2.48<br>(5.95) | -0.63<br>(4.11)   | <b>0.011</b>       | <b>0.012</b>       |
| 자기 효능감             | 17.21<br>(2.36)  | 17.12<br>(2.69)  | 17.05<br>(2.20)   | 1.17<br>(2.98)                     | 0.78<br>(3.43)  | 0.41<br>(2.04)    | <b>0.032</b>       | 0.397              |
| <b>이익과 장애</b>      |                  |                  |                   |                                    |                 |                   |                    |                    |
| 이익                 | 4.71<br>(0.71)   | 4.60<br>(0.61)   | 4.56<br>(0.63)    | 0.17<br>(0.75)                     | 0.26<br>(0.63)  | 0.15<br>(0.53)    | 0.243              | 0.147              |
| 장애                 | 3.33<br>(1.17)   | 3.48<br>(0.97)   | 3.68<br>(0.93)    | -0.56<br>(2.02)                    | -0.62<br>(1.48) | -0.24<br>(1.02)   | <b>0.029</b>       | 0.051              |
| 치매예방활동에 대한 믿음      | 80.73<br>(13.53) | 79.20<br>(19.78) | 76.46<br>(15.90)  | 8.12<br>(15.22)                    | 5.90<br>(20.99) | 2.44<br>(17.82)   | <b>0.002</b>       | 0.061              |

FMI = Facility-based multidomain intervention; HMI = Home-based multidomain intervention.

\*Analysis of covariance with each baseline score as a covariate.

## 12.11 치매나 경도인지장애로의 진행

6개월의 중재 기간 동안에 치매로 진행한 경우는 대조군에서 한 건이 관찰되었다. 해당 대상자는 베이스라인에서는 경도인지장애로 진단하였는데 급성뇌경색이 발생하면서 치매로 진행하였고, 진단명은 뇌경색을 동반한 알츠하이머치매에 해당하였다. 6개월의 중재 기간 동안에 정상인지기능에서 기억성 경도인지장애로 진행한 경우는 기관형 중재군에서 한 건이 관찰되었다. 치매나 경도인지장애로 진행한 분율에 있어서 군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다( $P = 0.565$ )

## 12.12 중재군에서의 만족도 분석

다중영역중재 프로그램에 대한 만족도를 10개의 항목으로 구성된 설문지(범위, 0-20)로 조사하였다. 각 항목은 ‘아니다=0 점, 약간 그렇다=1 점, 매우 그렇다=2 점’으로 채점하였다. 기관형과 재가형 중재군 각각에서 모든 항목에서 ‘약간~매우 만족한다’의 평균 점수가 관찰되었다. 기관형과 재가형 중재군 모두, 가장 점수가 높은 항목은 “8. 다른 사람에게도 치매예방프로그램을 추천하시겠습니까?”이었고, 가장 점수가 낮은 항목은 “9. 치매예방프로그램을 받은 후 주변 사람들로부터의 평가가 더 좋아졌습니까?”이었다(Table 13).

Table 13. Satisfaction Questionnaire scores in the intervention groups

|  | FMI        | HMI        | <i>P</i> value* |
|--|------------|------------|-----------------|
| 1. 치매예방프로그램이 재미있었습니까?                      | 1.9 (0.4)  | 1.7 (0.5)  | 0.091           |
| 2. 치매예방프로그램을 통해 생활습관이 건강에 좋게 바뀌었습니까?       | 1.8 (0.4)  | 1.6 (0.5)  | 0.242           |
| 3. 치매예방프로그램을 통해 신체가 더 건강해졌습니까?             | 1.7 (0.6)  | 1.5 (0.6)  | 0.075           |
| 4. 치매예방프로그램 참여 전보다 인지 기능이 더 좋아졌다고 생각하십니까?  | 1.4 (0.6)  | 1.3 (0.7)  | 0.464           |
| 5. 치매예방프로그램 참여 후 기분이 더 즐거워졌습니까?            | 1.8 (0.4)  | 1.6 (0.5)  | 0.242           |
| 6. 치매예방프로그램이 일상생활기능 수행에 도움이 되었습니까?         | 1.6 (0.5)  | 1.7 (0.5)  | 0.742           |
| 7. 치매예방프로그램이 다시 시행된다면 참석하시겠습니까?            | 1.7 (0.6)  | 1.7 (0.6)  | 0.693           |
| 8. 다른 사람에게도 치매예방프로그램을 추천하시겠습니까?            | 2.0 (0.1)  | 1.9 (0.3)  | 0.187           |
| 9. 치매예방프로그램을 받은 후 주변 사람들로부터의 평가가 더 좋았었습니까? | 1.2 (0.7)  | 1.3 (0.7)  | 0.524           |
| 10. 치매예방프로그램이 힘들지 않았다                      | 1.6 (0.6)  | 1.7 (0.5)  | 0.507           |
| 총 점  | 16.6 (2.9) | 16.0 (3.5) | 0.368           |

### 12.13 안전성분석

한 번 이상의 이상반응을 경험한 대상자는 기관형 중재군에서 17 명(33.3%), 재가형 중재군에서 20 명(39.2%), 대조군에서 12 명(24.0%) 으로 통계적인 차이는 관찰되지 않았다( $P = 0.257$ ). Table 14 에는 3 건 이상 발생한 부작용을 정리하였다. 다중영역중재와 관련된 부작용은 총 3 건으로, 기관형 중재군에서 어깨 통증 1 건, 재가형 중재군에서 무릎 통증 1 건과 복통 1 건이 있었다.

Table 14. Adverse events

|                             | FMI group  | HMI group  | Control group | $P^*$ |
|-----------------------------|------------|------------|---------------|-------|
| Any adverse event           | 17 (33.3%) | 20 (39.2%) | 12 (24.0%)    | 0.257 |
| Upper respiratory infection | 6 (11.8%)  | 4 (7.8%)   | 5 (10.0%)     | 0.802 |
| Musculoskeletal pain        | 3 (5.9%)   | 5 (9.8%)   | 2 (4.0%)      | 0.486 |
| Dizziness                   | 2 (3.9%)   | 2 (3.9%)   | 2 (4.0%)      | 1.000 |
| Contusion                   | 4 (7.8%)   | 1 (2.0%)   | 0 (0.0%)      | 0.070 |
| Dyspepsia                   | 2 (3.9%)   | 2 (3.9%)   | 1 (2.0%)      | 0.823 |
| Fracture                    | 2 (3.9%)   | 1 (2.0%)   | 2 (4.0%)      | 0.808 |
| Diarrhea                    | 2 (3.9%)   | 2 (3.9%)   | 0 (0.0%)      | 0.365 |
| Ligament injury             | 1 (2.0%)   | 1 (2.0%)   | 1 (2.0%)      | 0.989 |
| Fall                        | 2 (3.9%)   | 1 (2.0%)   | 0 (0.0%)      | 0.367 |

\*Chi-square test or Fisher's Exact test

심각한 이상반응은 총 5 건이 발생하였는데, 기관형 중재군에서는 전립선비대증 1 건과 골절 수술 1 건이 있었고, 대조군에서 급성뇌경색 1 건, 골절 수술 1 건, 전신 쇠약 1 건이 있었다 (Table 15). 군간에 심각한 이상반응 발생률에 유의한 차이는 관찰되지 않았고 ( $P=0.228$ ), 다중영역중재와 관련된 심각한 이상반응은 한 건도 관찰되지 않았다.

Table 15. Serious adverse events

|                             | FMI group | HMI group | Control group |
|-----------------------------|-----------|-----------|---------------|
| Any serious adverse event   | 2 (3.9%)  | 0 (0.0%)  | 3 (6.0%)      |
| Acute cerebral infarction   |           |           | 1 (2.0%)      |
| Benign prostate hypertrophy | 1 (3.9%)  |           |               |
| General weakness            |           |           | 1 (2.0%)      |
| Fracture operation          | 1 (3.9%)  |           | 1 (2.0%)      |

### 13. 고찰

본 연구에서 기관형 중재군과 재가형 중재군은 각각 프로그램 평균 순응도가 94.5%, 96.8%로 75% 이상이었고, 연구에 탈락하지 않고 끝까지 연구를 마친 잔존율이 각각 88.2%와 96.1%로 75% 이상이었다. 또한 일차 인지 유효성변수인 RBANS 전체 척도 점수에서 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서 대조군보다 유의하게 점수가 호전되는 소견이 관찰되었다. 따라서 기관형 다중영역중재 프로그램과 재가형 다중영역중재 프로그램은 모두 적용가능성이 우수하며, 인지기능을 개선시키는 유효한 효과가 있을 가능성이 크다고 하겠다.

RBANS의 세부 인지영역의 분석에서 대조군에 비하여 중재군에서 시공간 구성력과 자연기억 및 주의력이 유의하게 향상되었다. 따라서 다중영역중재 프로그램이 언어나 측각기억의 개선보다는 자연기억, 시공간력, 주의력 개선에 유효하다는 것을 알 수 있다. 또한 중재군에서 우울척도와 삶의 질 척도가 대조군에 비하여 유의하게 향상되어 다중영역중재 프로그램이 우울감 개선 및 삶의 질 척도를 개선시킨다는 것을 알 수 있었다. 재가형 중재군에서는 대조군에 비하여 주관적 기억평가에서도 개선되는 소견이 관찰되었고 수면의 질도 호전되는 이로온 효과가 관찰되었다.

중재군에서는 대조군에 비하여 혈압도 감소하는 소견이 관찰되었고 신체 지방량도 감소하는 소견이 관찰되어, 다중영역중재 프로그램이 혈관질환 위험인자 개선에 도움이 된다는 것을 알 수 있었다. 또한 균형감 및 하지 근력 등을 반영하는 간편 신체 수행 평가에서 재가형 중재군에서 대조군에 비하여 유의하게 개선되었고, 2분간 무릎을 직각으로 올려서 제자리 걷기 보행 수와 목표물 돌아서 오기 및 8자 따라 빠르게 걷기에서 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서 유의하게 점수가 호전되어, 다중영역중재 프로그램이 운동기능 개선에 도움이 된다는 것을 알 수 있었다. 유제품, 달걀, 콩류, 생선류, 채소, 과일, 물 등의 섭취가 증가 했는지를 평가하는 NQ-E에서 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서 유의하게 점수가 향상되어, 중재군들에서 다중영역중재 프로그램 참여 전보다 식습관이 건강하게 변화된 것을 알 수 있었다.

동기강화설문지에서 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서 치매예방활동의 실제적 행동이 증가된 소견이 관찰되었고, 기관형 중재군에서는 필요성을 느끼지 못한다는 사고가 유의하게 감소하였다. 대조군에 비하여 기관형 중재군과 재가형 중재군 각각에서, 치매예방활동을 즐겨워하는 내재적 동기와 뇌건강을 위한 필요한 활동이라는 동기가 유의하게 증가하였고 무동기는 감소하였다. 기관형

중재군에서는 대조군에 비하여 치매예방활동을 매일 실천하는 자기 효능감이 유의하게 증가하고, 치매예방활동이 어려울 것이라는 믿음은 유의하게 감소하였고, 치매예방활동의 효과에 대한 확신이 유의하게 증가하였다. 동기강화설문지 결과를 보면 기관형 중재군에서 재가형 중재군보다 좀 더 다중영역중재 프로그램 참여에 대한 동기가 강화된 것을 알 수 있었다. 중재 프로그램에 대한 만족도 조사에서도 전반적으로 프로그램 참여를 재미있어 하고 만족한다는 것을 알 수 있었다.

중재프로그램 참여와 관련된 부작용은 전체 중재군 102 명 중에서 3 명으로 적었다. 2 명은 운동프로그램 참여와 관련된 일시적인 관절 통증, 1 명은 견과류 복용과 관련된 복통이었다. 따라서 본 연구에서 개발된 다중영역중재 프로그램은 고령자들에서 시행하기에 안전하다고 하겠다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 이중맹검이 아니고 평가자 맹검이라는 것이다. 연구대상자에게 중재프로그램 참여 여부에 대하여 평가자에게 노출하지 않도록 하였지만 완전한 맹검이 시행되지 않았을 가능성이 있다. 또한 순응도를 평가하는 연구 코디네이터는 연구대상자의 중재프로그램 참여 여부에 대하여 맹검이 아니다. 둘째, 서구의 다중영역중재 프로그램 연구들은 1000 명 이상을 대상으로 2 년 이상 중재프로그램 실시하여 유효성을 평가하였다[2]. 본 연구에서는 150 명을 대상으로 6 개월의 중재프로그램을 시행하여 적용가능성을 조사하는 무작위 대조연구를 실시하여 인지기능이 개선되는 유효한 결과를 얻었지만, 추후 유효성 평가를 위하여 충분한 대상수의 충분한 기간의 중재를 실시하는 대단위 장기간 무작위대조연구가 필요하다고 하겠다. 셋째, 재가형 중재군에서 Fitbit 의 기록과 연구대상자가 기록한 운동일지를 비교하여 운동시행여부의 순응도를 평가하였다. 그러나 손가락과 발가락 운동 및 앉아서 실시하는 근력 운동 등은 Fitbit 으로 시행여부를 파악하기 어렵다. 따라서 재가형 중재군에서는 일부 운동 순응도가 정확하지 못할 가능성이 있다.

결론적으로 본 연구에서 개발한 기관형 및 재가형 다중영역 중재프로그램은 한국의 고령자들에게 적용가능성이 우수하며 인지기능, 우울감, 삶의 질을 개선시키고, 혈압을 낮추고 체지방을 줄이며 신체 운동기능을 개선시키고, 프로그램 참여에 대한 동기를 강화하고, 식습관을 건강하게 바꾸어 준다고 하겠다.

## 14. 참고문헌

1. Jorm AF, Dear KB, Burgess NM. Projection of future numbers of dementia cases in Australia with and without prevention. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(11-12):959-63.
2. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Pajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9984):2255-63.
3. Lee KS, Lee Y, Back JH, Son SJ, Choi SH, Chung YK, Lim KY, Noh JS, Koh SH, Oh BH, Hong CH. Effects of a multidomain lifestyle modification on cognitive function in older adults: an eighteen-month community-based cluster randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2014;83(5):270-8.
4. 권성옥 등. 저소득층 노인에서 식품불안정과 사회경제적 지표, 건강상태, 영양소 섭취와의 관련성. *한국영양학회지* 2007; 40(8):762-8.
5. Richard E, Jongstra S, Soininen H, Brayne C, Moll van Charante EP, Meiller Y, van der Groep B, Beishuizen CR, Mangialasche F, Barbera M, Ngandu T, Coley N, Guillemont J, Savy S, Dijkgraaf MG, Peters RJ, van Gool WA, Kivipelto M, Andrieu S. Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly: the HATICE randomised controlled trial for the prevention of cardiovascular disease and cognitive impairment. *BMJ Open* 2016;6(6):e010806.
6. Lim YY, Hassenstab J, Goate A, Fagan AM, Benzinger TLS, Cruchaga C, McDade E, Chhatwal J, Levin J, Farlow MR, Graff-Radford NR, Laske C, Masters CL, Salloway S, Schofield P, Morris JC, Maruff P, Bateman RJ; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Effect of BDNFVal66Met on disease markers in dominantly inherited Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2018;84(3):424-35.
7. Adamczuk K, De Weer AS, Nelissen N, Chen K, Slegers K, Bettens K, Van Broeckhoven C, Vandenbulcke M, Thiyyagura P, Dupont P, Van Laere K, Reiman EM, Vandenberghe R. Polymorphism of brain derived neurotrophic factor influences  $\beta$  amyloid load in cognitively intact apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 carriers. *Neuroimage Clin* 2013;2:512-20.
8. National Institute for Health Research (NIHR). Justifying sample size for a feasibility

- study (online). Available: <https://www.rds-london.nihr.ac.uk/wpcms/wp-content/uploads/2019/02/Justifying-sample-size-for-feasibility-study-updated-22-Feb-2019.pdf> [Accessed cited Dec 5 2019].
9. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390(10113):2673-734.
  10. Deckers K, van Boxtel MP, Schiepers OJ, de Vugt M, Muñoz Sánchez JL, Anstey KJ, Brayne C, Dartigues JF, Engedal K, Kivipelto M, Ritchie K, Starr JM, Yaffe K, Irving K, Verhey FR, Köhler S. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30(3):234-46.
  11. The Guidelines Subcommittee of the World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH). 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
  12. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
  13. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
  14. Pan WH, Yeh WT. How to define obesity? Evidence-based multiple action points for public awareness, screening, and treatment: an extension of Asian-Pacific recommendations. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17(3):370-4.
  15. 이상엽, 박혜순, 김선미, 권혁상, 김대영, 김대중, 조금주, 한지혜, 김성래, 박철영, 오승준, 이창범, 김경수, 오상우, 김용성, 최웅환, 유형준. 한국인의 복부비만 기준을 위한 허리둘레 분별점. *대한비만학회지* 2006;15(1):1-2.
  16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on



- Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–45.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults—United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:342-6.
  18. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization, 2010.
  19. 문민영, 김병성, 최현립, 원장원, 김선영, 강래연. 한국 노인의 사회적 활동이 인지기능에 미치는 영향. *Korean J Fam Pract* 2015;5(3, suppl. 2):708-13
  20. Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, Dartigues JF, Artero S, Rouaud O, Touchon J, Ritchie K, Berr C. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. *Neurology* 2009;73(11):854-61.
  21. Chin J, Park J, Yang S, Yeom J, Ahn Y, Baek MJ, Ryu HJ, Lee BH, Han NE, Ryu KH, Kang Y. Re-standardization of the Korean-Instrumental Activities of Daily Living (K-IADL): Clinical Usefulness for Various Neurodegenerative Diseases. *Dement Neurocognitive Disord.* 2018;17(1):11-22
  22. Han C, Jo SA, Jo I, Kim E, Park MH, Kang Y. An adaptation of the Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) in elderly Koreans: demographic influence and population-based norms (the AGE study). *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47:302-10.
  23. Choi SH, Shim YS, Ryu SH, Ryu HJ, Lee DW, Lee JY, Jeong JH, Han SH. Validation of the Literacy Independent Cognitive Assessment. *Int Psychogeriatr* 2011;23(4):593-601.