

인지장애 변증평가도구의 신뢰도와 타당도 평가: 임상연구 프로토콜

이지윤, 김 환, 서영경, 강형원*, 강위창[†], 정인철

대전대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실, 원광대학교 산본병원 한방신경정신과*, 대전대학교 리버럴아츠칼리지 통계학과[†]

A Research to Evaluate the Reliability and Validity of Pattern Identifications Tool for Cognitive Disorder: A Clinical Study Protocol

Ji-yoon Lee, Hwan Kim, Young Kyung Seo, Hyung Won Kang*, Wee-Chang Kang[†], In Chul Jung

Department of Oriental Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Daejeon University, *Department of Korean Neuropsychiatry Medicine, Wonkwang University Sanbon Hospital, [†]Department of Statistics, H-Liberal Arts College, Daejeon University

Received: November 24, 2018

Revised: December 13, 2018

Accepted: December 24, 2018

Correspondence to

In Chul Jung
Department of Oriental
Neuropsychiatry, College of Oriental
Medicine, Daejeon University,
Yongun-dong, Dong-gu, Daejeon,
Korea.

Tel: +82-42-470-9129

Fax: +82-42-470-9005

E-mail: npjeong@dju.kr

Acknowledgement

This study was supported by a grant of the Traditional Korean Medicine R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea. (HB16C0044 & HI15C0006).

Objectives: The objective of this study was to evaluate the reliability and validity of Pattern Identifications Tool for Cognitive Disorders (PIT-C) and verify the correlation with other related scales.

Methods: The study in this protocol is a single group, prospective, observational one. The subjects of the study were men and women between the ages of 45 and 85, diagnosed with neurocognitive disorders by Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (fifth Edition) criteria (n=60, Clinical Dementia Rating (CDR)=0.5, Korean Version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-K) ≤ 22). The reliability of PIT-C was evaluated as test-retest and inter-rater reliability. And correlation between PIT-C and other related scales was also assessed.

Results: This study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of Dunsan Korean Medicine Hospital of Daejeon University and registered in the Clinical Research Information Service (CRIS), and was made public in advance to ensure transparency of the research process and conduct ethical clinical trials.

Conclusions: The results of this study can be used to classify neurocognitive disorders as Korean medicine and PIT-C will be helpful tool for primary health care.

Key Words: Dementia, Neurocognitive Disorders, Pattern Identifications Tool, PIT-C, Korean medicine, Oriental medicine.

I. 서론

치매(痴呆, Dementia)는 퇴행성 뇌질환 또는 뇌혈관계 질환 등으로 인하여 기억력, 언어능력, 지남력(指南力), 판단력 및 수행능력 등의 기능이 저하됨으로써 일상생활에서 지장을 초래하는 후천적인 다발성 장애로¹⁾, 정신질환의 진단 및 통계 편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fifth Edition; 이하 DSM-5)에서는 신경인지장애(Neurocognitive disorder; 이하 NCD)에 포함된다²⁾.

치매 유병률은 최근 노인 인구의 지속적 증가에 따라 함께 증가하고 있다. 중앙치매센터에서 제공하는 치매유병현황자료에 따르면 인구 고령화와 치매인구의 폭발적 증가로 2020년 우리나라의 치매 환자 수는 약 84만 명으로 추산되고, 2030년과 2050년에는 각각 127만 명, 271만 명까지 증가할 것으로 전망된다³⁾.

건강보험심사평가원의 2007년부터 2017년까지 총 11년간 전국민 진료내용을 바탕으로 한 치매질환 진료현황 분석에 따르면, 치매질환 수진자수와 진료건수는 각각 3.6배, 5.5배 증가하였으며, 진료비 증가율은 7.3배로 전체 진료비 증가율 3.4배보다 큰 폭으로 증가한 것으로 나타났다⁴⁾. 또한 치매질환 중 알츠하이머 치매는 2017년 전체 질병중 요양급여비용 총액 1위를 차지하며, 이는 2위 질환인 뇌경색증 진료비의 약 1.4배에 달하는 수치이다. 부양자의 부담과 삶의 질에 대한 분석에서도 치매노인 부양자가 일반노인 부양자보다 전반적으로 스트레스가 많았으며, 심리 상태 역시 상대적으로 좋지 않은 것으로 나타나 사회적 부담과 부양자의 삶의 질에 큰 영향을 끼치는 질환이라 할 수 있다.

치매는 조기 진단을 통해 회복 가능한 신경인지장애를 감별하거나, 진단 후 적절한 치료를 통해 병의 증상을 완화하고, 진행을 지연시키거나 중지시킴으로써 사회적 비용과 부양자 부담을 경감시킬 수 있다. 또한 치매 환자 본인에게도 대부분의 인지기능개선제들이 초기에 투여할수록 효과적이므로 조기진단 및 선별검사, 정밀검사를 위한 방법, 진단도구 등이 중요하다고 할 수 있다⁵⁾.

한의학에서는 신경인지장애에서 나타나는 기억력 저하 및 인지기능장애, 정서행동 문제, 인격 변화의 임상증후를 치매(痴呆), 매병(呆病), 건망(健忘), 전광(癲狂), 허로(虛勞) 등의 범주에서 다루고 있다⁶⁾.

한의학에서는 변증(變證, Pattern identification; PI)이라는 특징적인 진단방법을 사용한다. 변증이란 병의 증상과 신체적 특징, 소증을 연결시켜 해석함으로써, 임상진단 및 치료방법을 확정하는 한의학에서 활용되는 핵심적 진단기술로^{7,8)}, 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 환자의 주관적 증상과 객관적 징후의 포괄적 분석을 통해 질병의 원인과 치료법을 결정하고자 하는 진단행위로 규정하고 있다⁹⁾.

국내에서 연구된 치매 한의변증평가도구에는 대표적으로 간신음허(肝腎陰虛), 기체혈어(氣滯血瘀), 기혈양허(氣血兩虛), 화열치성(火熱熾盛), 담탁조구(痰濁阻竅), 비신양허(脾腎陽虛)의 6가지 변증(辨證) 유형과 각각의 임상 지표로 이루어진 기혈진액(氣血津液), 장부(臟腑) 변증(辨證)평가도구와 팔강변증(八剛辨證) 중 한열허실(寒熱虛實)을 변별하는 평가도구가 있으나¹⁰⁾, 객관화와 표준화가 아직 확보되지 않아 임상에서 표준화된 진단도구로서 활용하기에 무리가 있다.

이에 이 등¹¹⁾은 문헌고찰과 전문가 의견 조사를 바탕으로 인지장애의 임상증후를 기허(氣虛), 음허(陰虛), 화열(火熱), 담음(痰飲) 등 4개의 변증으로 평가할 수 있는 척도를 마련하고 임상연구를 통해 도구의 타당도, 신뢰도를 확인하였다.

이는 장 등¹²⁾의 한의변증 설문지 개발 절차(Table 1)에 따르면 이 등의 연구는 8단계, 즉 1차 신뢰도 및 타당도 평가까지 진행한 것으로 볼 수 있다. 이후 연구결과를 분석하여 내적일치도가 낮은 문항에 대해 전문가 검토 및 자문을 통해 문항을 개선하여 인지장애 변증평가도구(Pattern Identifications Tool for Cognitive Disorders, 이하 PIT-C) 버전 2.1을 만들었다. 2차 신뢰도 및 타당도 평가를 위해 임상연구를 계획, 수행 중에 있다.

Table 1. Pattern Identifications Tool Development Process

- ① Composition of Research Member
- ② Set up of the Aim
- ③ Review for advanced research
- ④ Finding an Important Index
- ⑤ Review of Item Validity
- ⑥ Advice from Linguist and Psychologist
- ⑦ Draft of Questionnaire
- ⑧ 1st Survey of Reliability and Validity
- ⑨ Revision and Correction of Item
- ⑩ 2nd Survey of Reliability and Validity
- ⑪ Completion and Application

본 프로토콜은 표준화된 인지장애 변증평가도구를 개발하기 위한 일련의 과정으로, 수정된 PIT-C (ver 2.1)의 신뢰도와 타당도를 평가하고 인지장애 관련 검사와의 상관성을 확인하는 연구를 수행하기 위해 작성하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구설계

본 연구에 참여할 것을 서면으로 동의한 후 선정기준에 부합하는 연구대상자를 대상으로, 인지장애 변증평가도구를 한의사 A, B가 각각 시행한다. 약 7일 간격(±3일)으로 재방문 후 한의사 A가 인지장애 변증평가도구를 재실시하여 진단도구에 대한 신뢰도와 타당도를 평가한다(Fig. 1).

본 연구는 단일군, 전향적, 관찰연구로, 참여를 신청한 지원자를 대상으로 스크리닝(Screening) 방문시 서면동의서를 취득하고 인구학적 정보 조사, 병력 및 약물 투여력 조사, 임상검사실 검사(혈액학적 검사, 혈액화학적 검사, 뇨화학 시험지검사, 뇨검경검사), 활력징후(혈압, 맥박, 체온)를 측정한다. 대상자 선정 및 제외 기준에 적합한지 평가하여 적합하다고 판단되는 자에게 대상자 식별코드를 부여한다. 이어서 스크리닝과 같은 날 방문 1 (visit 1)을 통하여 인지장애 변증평가도구를 한의사 A, B가 각각 시행한다.

이후 방문 1로부터 약 7일±3일 후 방문 2 (visit 2)를 통하여 한의사 A가 인지장애 변증평가도구를 재실시하고, 치매 한의진단 평가도구, 한열허실 변증척도, 신경정신 행동 검사-간편형(Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire, 이하 NPI-Q), 한국형 도구적 일상생활활동 측정도구(Korean version of Instrumental Activity of Daily Living, 이하 K-IADL), 치매 선별용 한국어판 간이정신상태검사(Korean version of Mini Mental State Examination for Dementia Screening, 이하 MMSE-DS)를 시행하고 설진, 맥진, 체성분측정, 뇌파, 뇌산소포화도 등 검사를 수행하고 이상반응을 확인한다.

2. 대상자 선정

1) 선정기준

한국에 거주하는 만 45세 이상 85세 미만 남녀 성인 중 DSM-5 기준에 의해 주요 또는 경도신경인지장애로 진단되는 자로, 한국판 몬트리올 인지평가(Korean version of Montreal Cognitive Assessment, 이하 MoCA-K) 22점 이하이면서 임상치매척도(Clinical Dementia Rating, 이하 CDR)점수 0.5 혹은 1에 해당하는 것을 기준으로 한다. 또한 환자 본인이나 환자를 돌보는 주보호자 혹은 간병인이 설문

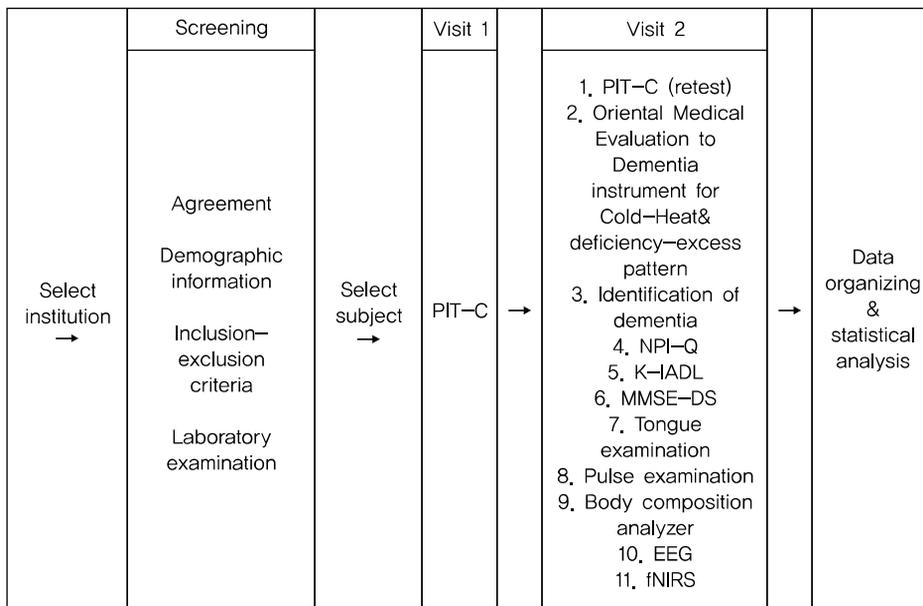


Fig. 1. Study design.

지 문항의 내용을 이해하며, 환자 본인 또는 법정 대리인이 임상연구동의서에 자발적으로 서면 동의한 경우 선정한다.

2) 제외기준

내분비, 감염 등의 전신적 질환으로 인한 치매인 자(갑상선 기능 저하증, 티아민, 비타민 B12 결핍증, 신경매독, 사 람면역결핍바이러스, 뇌염 등), DSM-5에 의해 진단된 정신과적 장애, 즉 정신분열병, 망상장애, 양극성장애 알코올 혹은 물질남용장애 등 주요 정신과적 장애 과거력이 있는 자, 심각하게 불안정한 의학적 상태인 자(임상실험실 검사, 활 력징후 등의 결과를 바탕으로 한 담당의사의 판단에 의한 다.), 완치 판정을 받지 못한 악성 종양 환자, 1시간 이상의 의식소실을 일으킬만한 두부 손상의 기왕력이 있는 자, 외 상성 뇌출혈, 뇌종양, 지주막하출혈의 기왕력이 있는 자, 자 살의 위험이 있는 자, 대상자 본인 또는 법정 대리인이 동의 서를 이해 못하거나, 연구를 수행하기 어려운 자, 그 외의 연구자의 판단에 따라 본 임상연구에 참가가 적합하지 않은 자, 본 연구 참여 이전 1개월 이내에 다른 임상연구에 참여 했거나 시험 기간 중에 다른 임상연구에 참가할 계획이 있 는 자는 제외한다.

3) 대상자 수

국내 치매에 대한 한의진단 평가도구에 대한 연구가 부족 하여^{13,14)}, 기존 연구들에서 평가도구의 신뢰도와 타당도 검 증에 필요한 통계적 검증, 검사-재검사 신뢰도, 평가자간 신 뢰도, 하위 변인들 간의 상관관계, 기개발 치매 관련 진단도 구와의 상관관계(수렴 타당도) 등에 대한 검증이 이뤄지지 않았다. 이로 인해 기초적인 대상자 인원 산출에 필요한 효 과크기, 상관관계 등에 대한 계수들을 얻기 어려운 상황이다.

따라서 본 연구는 탐색적 성격의 예비임상연구로 시험 목적을 충족시키는 한도 내에서 최소한의 대상자 수로 진행 한다. 연구기간 동안 모집 가능한 연구대상자 수와 예상탈 락률, 통계분석, 윤리적 고려를 감안하였다. 정규성 검정(Z 분포)을 사용할 수 있고 변증유형의 비율을 1:1:1:1로 같다는 전제하에 연구기간동안 모집 가능한 최소빈도 변증의 목 표 인원을 12명으로 예측하였다. 전체 목표대상자 수는 48 명으로 계산되었고, 연구기간 동안 탈락률을 20%로 예상하 여 최종 대상자 수를 60명으로 정하였다.

$$n^* = \frac{n}{(1-\omega)} = \frac{48}{0.80} = 60$$

4) 대상자 모집

대상자는 둔산한방병원 원내 전단지, 배너 및 대전광역시 지하철 광고, 지역신문 등을 통해 모집한다. 연구자는 연구 기관을 직접 방문한 대상자에게 연구에 대한 충분한 설명을 하고, 연구 내용에 자발적으로 서면 동의한 대상자에게 스 크리닝을 실시한다.

3. 연구기간

각 기관 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, 이하 IRB) 승인일로부터 12개월로 한다.

4. 임상연구 일정

각 방문당 일정은 Table 2와 같다(Table 2).

5. 관찰항목

관찰항목은 스크리닝과 방문 1, 방문 2에 측정하는 PIT-C, 치매 한의진단 평가도구, 한열허실 변증 척도, MoCA-K, CDR, NPI-Q, K-IADL, MMSE-DS, 설진 검사, 맥진 검사, 체성분 분석 검사, 뇌파 검사, 뇌산소포화도 검사 의 점수를 이용한다.

1) PIT-C

PIT-C는 인지장애의 임상증후를 기허(氣虛), 음허(陰虛), 화열(火熱), 담음(痰飲) 등 4개의 변증으로 평가할 수 있는 척도로, 한의변증 설문지 개발 절차에 따라 인지장애 변증 평가도구(ver 1.0)를 개발하였다. 1차 신뢰도 및 타당도 평 가 연구를 진행한 결과, 몇 가지 문항들로 인해 검사자간 신뢰도가 낮아지고 변증간 유사한 임상증상의 표현으로 인 해 변증내 문항들의 내적 일치도가 높지 않은 한계를 고려 하여 한의학 문헌 검토를 통해 문항을 수정 및 재선택하여 인지장애 변증평가도구 수정판(ver 2.1)을 제작하였다. 세 부 수정사항은 Table 3와 같다(Table 3).

2) 치매 한의진단 평가도구(Korean diagnostic tool of dementia)¹¹⁾

치매 한의진단 평가도구는 간신음허(肝腎陰虛), 기체혈어

Table 2. Clinical Trial Schedule

Visit	Screening & 1 (Day 0)	2 (Day 7±3)
Obtain informed consent of participants	●	
Check demographic information	●	
Check past history and other medications	●	●
Clinical laboratory examination	●	
Vital signs measurement	●	●
CDR*	●	
MoCA-K †	●	
Screen potential subjects by inclusion and exclusion criteria	●	
Provide subjects with registration number	●	
PIT-C ‡	●	●
Oriental Medical Evaluation to Dementia		●
Instrument for Cold-Heat & Deficiency-Excess Pattern Identification of Dementia		●
NPI-Q §		●
K-IADL ¶		●
MMSE-DS ††		●
Tongue Examination		●
Pulse Examination		●
Body composition analyzer		●
Electroencephalography		●
fNIRS**		●
Check adverse event		●
Guide the visit schedule	●	

*Clinical Dementia Rating. †Montreal Cognitive Assessment-Korean version. ‡Pattern Identifications Tool for Cognitive Disorders. §Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire ¶Korean version of Instrumental Activity of Daily Living. ††Korean version of Mini Mental State Examination for Dementia Screening. **Functional Near-Infrared Spectroscopy.

(氣滯血瘀), 담탁조규(痰濁阻礙), 비신양허(脾腎陽虛), 기혈양허(氣血兩虛), 화열치성(火熱熾盛)의 6가지 변증으로 치매를 진단하는 평가도구이다.

3) 한열허실 변증 척도(Pattern identification inventory of Cold, Heat, Deficiency and Excess)¹⁰⁾

기존의 기혈진액(氣血津液), 장부(臟腑) 변증(辨證)평가 도구 외 한열허실(寒熱虛實)으로 인지장애를 변별하는 평가 도구로, 한(寒) 6문항, 열(熱) 6문항, 허(虛) 10문항, 실(實) 4문항의 총 26개 문항으로 구성되어 있으며 치매의 질환적 특성을 고려하여 보호자 설문 형식으로 수정하여 개발된 척도로 각각 리커드 척도 5점으로 구성된 척도이다.

4) MoCA-K (Korean Version of Montreal Cognitive Assessment, 한국판 몬트리올 인지평가)¹⁵⁾

MoCA는 MMSE로 정상소견을 보이는 경도인지장애를

검진하기 위하여 개발된 도구이다. 단기 기억검사(5점), 시공간 구성 기능을 위한 시계그리기(3점)와 3차원 블록 그리기 검사(1점), 수행력에 대한 검사로 trail-making test-B (TMT-B, 1점), 언어유창성검사(1점)와 2-item verbal abstraction task (2점), 집중력영역 검사로 집중력 유지검사(1점), 숫자 차례로 빼기(3점), digit span forward & backward (2점), 동물이름대기 (3점)와 복잡한 문장 따라 말하기 (2점), 그리고 시간 장소에 대한 지남력(6점) 검사로 총 30 점 만점으로 구성되어 있다. 우리나라에서는 2008년 표준화되었다¹⁶⁾.

5) CDR (Korean Version of Expanded Clinical Dementia Rating, 한국판 치매임상평가척도)¹⁷⁾

환자 및 보호자와의 면담을 통하여 환자의 인지 및 사회 기능을 평가하는 도구이다. 기억력, 지남력, 판단력과 문제 해결능력, 사회활동, 집안생활과 취미, 그리고 위생 및 몸치장의 여섯 가지 세부항목으로 구성되어 있으며 각 항목마다 0에서 5의 척도를 사용한다.

Table 3. Comparison of Pattern Identifications Tool for Cognitive Disorders ver 1.0 and ver 2.1 Questions

PI	Original Question (ver 1.0)	Modified Question (ver 2.1)
D1	I feel heavy sensation such as wrapping my head. (머리가 싸면 것처럼 무겁다.)	My head is heavy and unclear. (머리가 무겁고 맑지 않다.)
D2	There are a lot of thick saliva in my mouth. (입안에 걸쭉한 침이 많이 고인다.)	There are frequent spit in the mouth and sputum in the neck. (콧물이나 가래가 잦다.)
D4	I have a piercing sound on my stomach, or trim and nausea. (배에서 꼬르륵 소리가 나거나, 트림이나 구역질이 잘 난다.)	There is a loud noise in the belly, or I feel sick and nausea. (속이 메스거리거나 트림이 잘 난다.)
E1	My body becomes sluggish. (몸이 수척해진다.)	My body is close to slender type. (몸이 수척한 편이다.)
E2	I feel burning sensation at m palms and soles. (손발바닥이 후끈거린다.)	When I am tired, I feel buring sensation in my chest or face. (열이 올랐다 내렸다 한다.)
E3	My mouth is dry-My mouth is dry, but I do not get cold water. (입이마르다-입이마르지만 찬물을 벌컥벌컥 들이키지는 않는다.)	My mouth is dry, but I do not get cold water fast. (입이 마르지만, 찬물을 벌컥벌컥 들이키지 않는다.)
E4	Around the clown is bulging. (광대 주위가 발그스레하다.)	I hear such as cicada's crying or 'chii-' sounds. (귀에서 우는 소리가 난다.)
E5	Constipation - stool is dry and stiff. (변비-대변이 마르고 굳어있다.)	My stool is less watery and stiff. (눈이 침침하거나 뻑뻑하다.)
H1	I am easily excited (or impatient, angry, or irritable). (쉽게 흥분한다. (또는 성격이 조금하거나, 화를 잘 내거나, 짜증이 많다.))	I get easily angry or irritable. (화를 잘 내거나 짜증이 많다.)
H2	I do not stay in one place and keep going outside. (한 곳에 머무르지 못하고 자주 나가려고 한다.)	I am quiet, but suddenly I get aggressive. (때때로 공격적인 행동을 한다.)
H3	I hate hot places or I like cold water more. (더운 곳을 싫어하거나 찬물을 더 좋아한다.)	I hate hot places and I prefer cool places. (더운 곳을 싫어하고 서늘한 곳을 더 좋아한다.)
H4	My mouth is dry - my mouth and throat are dry. I have a lot of thirst and drink lots of water. (입이 마르다-입안, 목구멍이 건조하다 갈증이 나서 물을 많이 마신다.)	The urine is dark. (소변색이 진하다.)
H5	Most part of my face is red. (얼굴이 전체적으로 붉다.)	My eyes are congested. (눈이 충혈되어 있다.)
K5	I lost my appetite. (입맛이 없다.)	I feel breathing not so well. (숨이 차다.)

6) NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire, 신경정신행동검사-간편형)¹⁸⁾

NPI-Q는 치매노인들에게 흔하게 나타나는 12가지의 이상 행동심리증상들을 평가하며 동시에 그에 따른 간호제공자의 고통 정도를 평가하는 척도이다¹⁹⁾. 망상, 환각, 초조/공격성, 우울/낙담, 불안, 다행감/기분의 들뜸(euphoria/elation), 무감동/무관심(apathy/indifference), 탈억제(disinhibition), 과민/불안정(irritability/lability), 비정상적인 반복행동(aberrant motor behavior), 야간의 행동(night-time behavior), 식욕/식습관의 변화(appetite/eating change)의 12가지 이상행동을 평가한다.

7) K-IADL (Korean Instrumental Activities of Daily Living, 한국형 도구적 일상생활활동 측정도구)

도구적 일상생활 활동(Instrumental Activities of Daily

Living; IADL)은 독립적인 생활을 하는데 필요한 보다 높은 차원의 기능을 말한다. 이는 1969년에 Lawton과 Brody에 의해 처음 개발되었고 1978년 듀크 대학에서 수정하여 개발되었다. 원 등²⁰⁾은 한국 노인에 알맞게 문항을 수정하여 K-IADL을 개발하였고, 타당도와 신뢰도를 검증하였다. 현재 인지기능이 정상인 경우 도구적 일상생활수행능력의 제한은 향후의 인지기능 장애를 예측할 수 있는 유용한 도구이다.

8) MMSE-DS (Mini-Mental State Examination-Dementia Screening, 치매 선별용 한국어판 간이정신상태검사)²¹⁾

Mini Mental State Examination (MMSE, 간이정신상태 검사)은 가장 널리 사용하고 있는 치매선별검사의 하나이다. 기존 한글판 MMSE들은 문항 및 시행방법 차이가 있어 동일한 대상자라도 도구에 따라 점수에 차이가 발생하는 문제점을 해결하기 위하여 MMSE-KC와 K-MMSE의 세부항목을

바탕으로 MMSE-DS가 개발되었다. 가장 최근에 개발되었고 현재 전국 보건소에서 공통으로 사용되고 있어 본 연구의 도구로 선정하였다.

9) 설진 검사(Tongue Diagnosis Examination)

설 영상 촬영장치(TAS-4000)를 사용한다. 의료가 아닌 일반인 설 영상 촬영장치로, 식품의약품안전처로부터 확인 받았으며, 설 영상으로부터 설질과 설태의 색상(CIE Lab) 및 설태량, 치흔 정도(치흔의 유무)를 획득한다.

10) 맥진 검사(Pulse Diagnosis Examination)

맥파분석기(DMP-LIFE)를 사용한다. 맥 건강(부침, 지삭, 활삭, 유무력), 혈관 건강, 순환 건강, 혈압 건강(최고 및 최저혈압, 박동 수, 맥압) 등의 정보를 획득한다.

11) 체성분 분석 검사(Bioelectrical Impedance Analyzer)

임피던스 체지방측정기(InBody S-10)를 사용한다. 각 신체부위의 임피던스, 저항, 리액턴스, phase 각도 등 생체 임피던스 값과 체성분 분석을 위해 측정한다. 호놀룰루 아시아 노화 연구(Honolulu-Asian Aging Study, HAAS)에서는 2000명을 대상으로 한 연구에서 치매 발병군의 체질량 지수(Body Mass Index, BMI)가 정상군에 비해 유의하게 낮았다는 연구 결과를 제시한 바 있다²²⁾. 또한, 인지장애의 변증 중 하나인 음허(陰虛) 증상과 체성분분석과의 상관관계를 분석한 연구에서 저음허군과 고음허군 사이에 BMI, 비만도, 허리엉덩이비율의 차이가 보고되었다²³⁾.

12) 뇌파 검사(Electroencephalography)

뇌파계(neuroNicle FX2)를 사용한다. 좌, 우뇌 뇌파 파형(EEG-CH1, EEG-CH2), 맥파 파형(PTG), 가속도 맥파(SDPTG), 심박펄스(Pulse), 심박간격(peak_Interval), 뇌파 파워스펙트럼, 심박간격 히스토그램 등의 정보를 획득한다.

13) 뇌산소포화도 검사(Brain oxygen saturation test)

fNIRS (Functional near-infrared spectroscopy, 휴대용 근적외선 뇌 영상 장치)로 품목명은 펄스옥시미터(NS1-H20AM)이다. 비침습적으로 뇌의 혈중 산소포화도를 지속

적으로 모니터링하기 위하여 사용한다.

6. 통계분석방법

1) 통계분석방법

진단도구에 대한 신뢰도와 타당도를 평가하기 위해 사전-사후 검사 모두를 완료한 전체 대상자 60명을 대상으로 검사-재검사 신뢰도(Test-retest reliability, TRR) 등의 신뢰도 평가를 시행하고 이중 최소 50명 이상을 대상으로 평가자 간 신뢰도(Inter-rater reliability, IRR) 등의 신뢰도 평가를 시행한다. 본 연구의 구체적인 통계분석방법은 다음과 같다.

(1) 통계 분석은 SAS[®] Version 9.4 (SAS institute. Inc., Cary, NC)를 이용한다.

(2) 본 임상연구 참가자들의 인구학적 자료 파악을 위해 범주형 자료는 빈도표를 제시, 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최소·최대치 등을 제시한다. 이를 위해 기술 통계(Descriptive Statistics)와 빈도 분석(Frequency Analysis)를 실시한다.

(3) 대상자군의 치매 관련 측정도구들의 주요 변수들에 대한 평균, 표준편차, 정규성, 적합성(왜도 등) 등의 사전 검정을 시행한다. 기존의 기준 점수 자료가 있을 경우 단일표본 T 검정(One sample T-test)를 통해 차이를 검증한다.

(4) 두 시점에서 관측된 측정 점수의 변화를 척도에 따라 대응표본 T 검정(Paired t-test) 혹은 윌콕슨 부호순위 검정(Wilcoxon signed rank test)를 실시하여 비교한다.

(5) 대상자들의 분포 차이(종교, 학력, 성별, 과거력 등)에 따라 변증 등 주요 진단 평가 도구들의 점수에 차이가 있는지를 검증하기 위해 스튜던트 T 검정(Student T-test), 분산 분석(Analysis of Variance, ANOVA) 등의 모수적 방법과, 카이제곱 검정(Chi-squared test), 맨-휘트니 검정(Mann-Whitney test), 크루스칼-왈리스 검정(Kruskal-Wallis test), 콜모고로프-스미르노프 검정(Kolmogorov-Smirnov test) 등의 비모수적 방법을 사용한다.

(6) 본 연구에서 측정된 주요 연속형 변수들 간의 관계성에 대해 피어슨 적률 상관계수(Pearson's product moment correlation coefficient)를 통해 분석(PIT-C, 치매 한의진단 평가도구, 한열허실 변증 척도, MMSE-DS, CDR, K-IADL, MoCA-K, NPI-Q). 척도의 종류(명명, 서열, 등간, 비

을)에 따른 적합한 상관관계 분석 방법을 사용한다. 상관계수들 간의 차이가 있는지를 검증해야 할 경우엔 Fisher의 Z-검정(Fisher's Z Transformation)을 실시한다.

(7) 각 진단 평가도구의 신뢰도는 크론바흐 알파(Cronbach's alpha)계수, 상관계수, 카파(Kappa)계수 등을 이용하여 평가하고, 타당도(수렴타당도, 판별타당도)는 하위 요인들 간의 상관분석, 요인분석 등을 이용하여 평가한다. 신뢰도를 저해하는 문항이 있는지 'Scale if item deleted'를 활용하여 판단한다.

(8) 모든 유의성은 $p\text{-value} < 0.05$ 로 검정한다.

7. 이상반응

1) 이상반응의 정의

이상반응(Adverse Event, 이하 AE)이란 임상연구 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 아니한 징후(예: 실험실적 검사치의 이상), 증상 또는 질병을 말한다. 연구 전 존재하던 의학적 상태 또는 질환은 치료를 시작한 후에 악화된 경우에만 이상반응으로 판정된다.

2) 중대한 이상반응의 정의

중대한 이상반응(Serious AE)이란 임상연구에 중 발생한 이상반응 또는 이상반응 중 다음에 해당하는 경우이다: 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우, 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우, 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우, 선천성 기형 또는 이상을 초래하는 경우, 기타 의학적으로 중요한 상황을 초래하는 경우.

3) 반응의 기록

연구책임자 혹은 연구의사는 임상연구 중 발생한 모든 이상반응을 기록하여야 한다. 그리고 연구담당자가 관찰하거나, 대상자가 보고한 증상 및 징후에 대한 용어를 정확히 근거문서에 기록한다. 증례기록지(Case Report Form, 이하 CRF)에는 이상반응의 증상 및 징후, 발현일 및 소실일, 이상반응의 정도 및 결과, 이상반응과 관련하여 취해진 조치, 임상연구와의 인과관계, 중대한 이상반응의 여부 등에 관하여 자세히 기록한다.

4) 이상반응의 보고

임상연구책임자와 담당자는 연구 기간 중 발생한 모든 중대한 이상반응을 연구약 투약과의 관련성 여부와 상관없이 발생을 인지한 후 24시간 이내에 혹은 늦어도 다음 근무일까지 IRB에 보고하도록 한다. 이외에도 연구담당자가 중대하다고 간주하거나, 투약과 연관 지을 수 있는 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사하는 사건 등도 중대한 이상반응으로 증례기록지에 기록한다. 최종 보고 시에는 가능하다면 다음의 정보가 제공되어야 한다: 발생시간, 정도, 처치, 경과, 치료와의 인과관계 등에 대한 정보를 중대한 이상반응 보고서에 기록하여야 한다.

5) 이상반응의 추적 관찰

연구책임자, 연구담당자 또는 연구 간호사는 이상반응이 나타난 대상자에 대해 증상이 안정되고 비정상적인 임상 검사치가 기준으로 변할 때까지 추적 관찰하여야 하고 보고하여야 한다.

8. 자료관리 및 모니터링

연구간호사는 프로토콜에서 요구하는 정보가 담긴 증례기록지(Case Report Form, CRF)를 작성한다. CRF를 포함한 모든 문서는 대전대학교 둔산한방병원에 위치한 기록 보관소에 3년간 보관한다. 연구를 통해 얻은 모든 정보는 연구책임자의 허락없이 공표하지 아니한다.

모니터링(Monitoring)은 연구 진행 과정을 감독하고, 해당 연구가 계획서, 표준작업지침서, 임상시험 관리기준 및 관련규정에 따라 실시·기록되는지 여부를 정기적으로 검토·확인한다. 연구에 대한 모니터링은 모니터링 담당자의 정기적인 시험자 방문과 전화를 통해서 이루어지도록 한다. 방문시 모니터는 시험대상자 기록 원본, 자료보관(연구파일) 등을 확인한다. 또한 모니터는 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다.

연구책임자를 포함한 연구팀은 연구계획서를 정확히 숙지하며, 연구책임자는 예기치 않은 이상반응의 출현에 대한 충분한 대처와 필요시의 보고, 참여 팀에 대한 충분한 교육 등 사전 예비 조치를 취한다. 본 연구 도중 위험한 상황이 발생하는 경우에는 적절한 조치를 취한다. 즉, 중대하고 예상하지 못한 모든 이상반응의 발생시 해당 기관의 IRB에 24

시간 이내에 보고한다.

이상반응 등에 대해 필요한 검사 및 치료는 의학적으로 알려진 요법에 준하여 시행하며, 응급상황 발생 시 해당 기관의 “응급상황 대처방안”에 준하여 조치한다. 의뢰자는 본 연구로 인하여 대상자가 위해를 입은 경우 의뢰자가 이를 보상규약에 따라 보상한다.

9. 윤리적 문제

본 임상시험 프로토콜은 각 기관의 IRB의 승인을 받았으며(대전대학교 둔산한방병원 승인번호: DJDSKH-17-BM-29, 원광대학교 산본병원: IRB 승인 예정, 원광대학교 전주한방병원 승인번호: WUJKMH-IRB-2018-0004) 모든 적용 가능한 규정^{24,25)}을 준수하여 수행한다.

본 임상연구 프로토콜은 질병관리본부 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS)에 등록하여(예비번호: PRE20181016-002) 사전 공개함으로써 연구과정의 투명성을 확보하고 윤리적인 임상시험을 수행한다.

연구책임자는 임상시험계획서의 수정이 필요한 경우 각 기관 IRB에 이를 알린다.

시험대상자 동의(Patient Informed Consent)는 시험대상자가 시험과 관련된 임의의 모든 절차를 시작하기 전에 서면을 통하여 이루어진다.

시험대상자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 시험대상자의 신원을 비밀상태로 유지한다. 본 시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 시험대상자의 기록을 열람할 수 있다. 증례기록지 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 시험대상자 이름이 아닌 시험대상자 식별코드(일반적으로 시험대상자 아니셜)로 기록하고 구분한다.

III. 고찰 및 결론

DSM-5에서 제시한 신경인지장애(neurocognitive disorder, NCD)는 모든 연령에서 다양한 원인에 의해 발생한 후천적인 인지저하를 의미한다²⁶⁾. 신경인지장애는 주요신경인지장애(major neurocognitive disorder, Major NCD)와 경도신경인지장애(mild neurocognitive disorder, Mild

NCD)로 분류되며 그 구분은 인지기능 저하가 기능적인 장애를 초래할 정도로 심한지에 따라 결정된다.

한의학에서는 신경인지장애에서 나타나는 특징적인 기억력 저하 및 인지기능장애, 심리행동 문제, 인격 변화의 임상증후를 치매(痴獸), 매병(呆病), 건망(健忘), 전광(癲狂), 허로(虛勞) 등의 범주에서 설명한다²⁷⁾.

한의학은 서양의학의 질환 접근 개념과 달리, 질환의 증상을 통한 진단 뿐 아니라 신체적 특징, 소증 등을 결합한 변증(辨證)이라는 특징적인 진단방법을 사용해 왔다. 이를 토대로 독자적인 한의학 변증도구를 개발하고자 노력을 기울이고 있다. 특히, 설문을 이용해서 진단평가도구를 개발하는 연구가 꾸준히 진행되어왔다. 한의병명에 따른 설문이나 한의병증에 따른 설문, 체질병증 및 기타 변증시스템 관련한 설문지 등이 그것이다²⁸⁻³¹⁾.

그중에서도 PIT-C는 문헌고찰과 전문가 의견 조사를 바탕으로 치매를 비롯한 인지장애의 임상증후를 기허(氣虛), 음허(陰虛), 화열(火熱), 담음(痰飲) 등 4개의 한의학적 변증으로 평가할 수 있는 척도를 마련하기 위해 제작되었다. 이후 한의변증 설문지 개발 절차에 따라 인지장애 변증평가도구(ver 1.0)의 1차 신뢰도 및 타당도 평가 연구를 진행한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다. ① 한의학 병리적 노화 척도의 총점은 치매군과 일반군 사이에 1차 평가와 2차 평가 모두 유의한 차이가 없었다. ② 한의학 병리적 노화척도의 내적일치도는 0.6정도로 나타났다. ③ 한의학 병리적 노화척도 총 문항의 검사-재검사 Pearson 상관계수는 $r=0.631$ ($p=.000$)이었다. ④ 한의학 병리적 노화척도 총 문항의 검사자간 Pearson 상관계수는 $r=0.430$ ($p=.011$)이었다. ⑤ 치매변증진단은 치매군이 일반군에 비해 기허로 변증된 경우가 유의하게 많았다. ⑥ 치매변증진단 총문항 내적일치도는 0.574이었고, 기허는 0.743, 담음은 0.578, 화열은 0.131, 음허는 -0.173이었다. ⑦ 치매변증진단 검사-재검사 신뢰도는 $\kappa=.800$ ($p<.000$)이었다. ⑧ 치매변증진단 검사자간 신뢰도는 $\kappa=.733$ ($p=.000$)이었다.

따라서 몇 가지 문항들로 인해 검사자간 신뢰도가 낮아지고 변증간 유사한 임상증상의 표현으로 인해 변증내 문항들의 내적 일치도가 높지 않은 한계를 고려하여 한의학 문헌 검토를 통해 몇 가지 문항을 수정 및 재선택하여 인지장애 변증평가도구 수정판(ver 2.1)을 제작하고, 2차 신뢰도, 타당도 평가 임상연구를 실시하기 위해 본 프로토콜을 작성하

였다.

본 연구의 대상자 선정기준은 한국에 거주하는 만 45세 이상 85세 미만 남녀 성인 중 DSM-5 기준에 의해 주요 또는 경도신경인지장애로 진단되는 자로, 한국판 몬트리올 인지평가(Korean version of Montreal Cognitive Assessment, 이하 MoCA-K) 22점 이하이면서 임상치매척도(Clinical Dementia Rating, 이하 CDR)점수 0.5 혹은 1에 해당하는 것을 기준으로 한다. 또한 환자 본인이나 환자를 돌보는 보호자 혹은 간병인이 설문지 문항의 내용을 이해하며, 환자 본인 또는 법정 대리인이 임상연구동의서에 자발적으로 서면 동의한 경우 선정한다. PIT-C의 특성상 중등도 이상의 인지저하로 인하여 답변의 일관성 및 판단의 객관성을 확보할 수 없는 대상자는 신뢰도와 타당도 검증결과를 왜곡할 수 있기 때문에 이번 연구의 선정기준에 부적절하여 포함하지 않기로 하였다. 향후 개정판에서는 이러한 면접자 평가 방식의 한계를 해결하기 위해 중등도 이상의 인지장애를 가진 대상자 역시 객관적으로 평가할 수 있는 도구를 개발할 수 있도록 평가방식, 평가항목 등에 있어 보완이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구의 평가 항목은 PIT-C, 치매 한의진단 평가도구, 한열허실 변증 척도, MoCA-K, CDR, NPI-Q, K-IADL, MMSE-DS, 설진 검사, 맥진 검사, 체성분 분석 검사, 뇌파검사, 뇌산소포화도 검사이며, 이들을 시행하여 측정된 값을 평가 변수로 사용한다. PIT-C는 인지장애의 임상증후를 기허(氣虛), 음허(陰虛), 화열(火熱), 담음(痰飲) 등 4개의 변증으로 평가할 수 있는 척도로 현재 1차 신뢰도 및 타당도 평가 연구를 진행한 후 문항을 수정하여 ver2.1이 개발되었다. 치매 한의진단 평가도구는 인지장애를 간신음허(肝腎陰虛), 기체혈어(氣滯血瘀), 담탁조구(痰濁阻竅), 비신양허(脾腎陽虛), 기혈양허(氣血兩虛), 화열치성(火熱熾盛)의 6가지 변증으로 진단할 수 있는 도구이다. 한열허실 변증 척도는 기존의 기혈진액(氣血津液), 장부(臟腑) 변증(辨證)평가도구의 한열허실(寒熱虛實)으로 인지장애를 변별하는 평가도구이다. MoCA-K는 MMSE로 정상소견을 보이는 경도인지장애를 검진하기 위하여 개발된 도구이다. CDR은 기억력, 지남력, 판단력과 문제해결능력, 사회활동, 집안생활과 취미, 그리고 위생 및 몸치장 등의 여섯 가지 세부항목으로 구성되어 환자 및 보호자와의 면담을 통하여 환자의 인지 및 사회 기능을 평가하는 도구이다. NPI-Q는 인지장애 환자의 망상,

환각, 초조/공격성, 우울/낙담, 불안, 다행감/기분의 들뜸(euphoria/elation), 무감동/무관심(apathy/indifference), 탈억제(disinhibition), 과민/불안정(irritability/lability), 비정상적인 반복행동(aberrant motor behavior), 야간의 행동(night-time behavior), 식욕/식습관의 변화(appetite/eating change)의 12가지 이상행동을 보호자가 평가할 수 있는 설문지이다. K-IADL은 도구적 일상생활수행능력을 측정하는 도구로, 향후의 인지기능 장애를 예측할 수 있는 유용한 도구이다. MMSE-DS는 치매선별검사로 가장 널리 사용하고 있는 MMSE의 한국판 중 하나이다. 설진 검사는 설 영상 촬영장치를 통해 설질과 설태의 색상(CIE Lab) 및 설태량, 치흔 정도(치흔의 유무)를 획득한다. 맥진 검사는 맥파분석기를 사용하여 맥 건강(부침, 지삭, 활삼, 유무력), 혈관 건강, 순환 건강, 혈압 건강(최고 및 최저혈압, 박동수, 맥압)등의 정보를 획득한다. 체성분 분석 검사는 각 신체 부위의 임피던스, 저항, 리액티스, phase 각도 등 생체 임피던스 값을 측정하고 체성분을 분석 할 수 있는 도구로, 체질량 지수와 인지장애의 상관관계를 밝힌 기존의 연구를 반영하였다. 뇌파검사는 뇌파계를 사용하며, 좌, 우뇌 뇌파 파형(EEG-CH1, EEG-CH2), 맥파 파형(PTG), 가속도 맥파(SDPTG), 심박펄스(Pulse), 심박간격(peak_Interval), 뇌파 파워스펙트럼, 심박간격 히스토그램 등의 정보를 획득할 수 있다. 뇌산소포화도 검사는 fNIRS를 사용하여 인지장애 환자에서의 뇌의 혈중 산소포화도를 지속적으로 모니터링한다.

분석은 신뢰도와 타당도 분석으로 나누어진다. 신뢰도 분석의 경우 각 변증별 그리고 전체 문항들의 내적 일치도는 크론바 알파계수로 평가한다. 변증도구의 각 변증별 혹은 전체 점수의 검사-재검사 신뢰도는 피어슨 적률 상관계수로 평가한다. 검사자내, 검사자간(평가자간) 결정된 변증유형의 신뢰도의 경우 단순카파계수, 가중카파계수를 사용한다. 혹은 일치도로 평가할 경우 기준을 80%로 한다.

타당도 분석의 경우 변증 도구에 대한 탐색적 요인분석(exploratory factor analysis)을 실시한다. Eigen value 값 1을 기준으로 하거나 변증의 수를 기준으로 분석을 실시한다. 변증 도구 외에 다른 치매 측정 도구들 간에 상관 계수의 수준을 검증하여 변증 도구의 중 수렴 타당도를 검증한다. 특히 기존의 한의학 기반 도구들과의 상관과 다른 도구들 간의 상관 계수에 차이가 있는지를 파악해본다. 변증과 관

련이 없는 측정 변인간의 상관관계의 수준을 파악하여 변별 타당도를 검증한다.

본 임상연구 프로토콜은 질병관리본부 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS)에 등록하여(예비번호: PRE20181016-002) 사전 공개함으로써 연구과정의 투명성을 확보하고 윤리적인 임상시험을 수행하고자 하였다.

시험대상자 모집은 2018년 9월부터 시작하였고 2019년 8월 이내에 완료 예정이며 결과는 수 개월 이내에 정리하여 발표할 계획이다.

본 프로토콜을 바탕으로 상기와 같은 검사들이 완료되면 인지장애 변증평가도구의 신뢰도 및 타당도 확보 자료로 활용될 뿐 아니라 향후 신경인지장애에 대한 한약치료와 관련 생물학적 인자, 삶의 질 등과의 상관관계에 대한 연구에도 도움이 될 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Ministry for Health, Welfare and Family Affairs. Dementia Management Act. 2015.
2. Lee SW, Seo WS, Cheon EJ, Kim HG, Lee YJ, Bai DS, Lee DY, Koo BH. Characteristics of Neurocognitive Function and Factors Affecting the Severity of Neurocognitive Disorders Classified according to Subtypes. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry*. 2016;22(3):196-203.
3. Available from:URL:https://www.nid.or.kr/
4. Jung MH. Analysis of trends in Dementia medical care. *Health Insurance Review & Assessment Service*. 2018; 12(4):78-85.
5. Oh BH. Early detection and risk factor management of Dementia. *Proceedings of the Korean acad of Clin Geri 2008 Autumn Conference*. 2008;9(3):354-360.
6. Park MS, Kim YM. Study on Syndrome Differentiation of Dementia. *J of Oriental Neuropsychiatry*. 2014;28(3):251-62.
7. Giovanni M. The foundations of Chinese medicine : a comprehensive text for acupuncturists and herbalists. 2nd ed. Churchill Livingstone. 1989:3-229.
8. Cha WS, Oh JH, Park HJ, Ahn SW, Hong SY, Kim NI. Historical difference between traditional Korean medicine and traditional Chinese medicine. *Neurological Research*. 2007;29(1):5-9.
9. World Health Organization. Western Pacific Region. WHO international Standard Terminologies on Traditional Medicine in the Western Pacific region. 1st ed. World Health Organization. 2007:13.
10. Heo EJ, Kang HW, Jeon WK. Preliminary Research for Development of Instrument for Cold-Heat & Deficiency-Excess Pattern Identification of Dementia. *J Physiol & Pathol Korean Med*. 2013;27(5):553-562.
11. Lee GE, Moon KS, Kim NK, Chung SY, Jung IC, Kang HW. Preliminary Study to Develop the Korean Medical Pathologic Aging Scale and Korean Medical Pattern Identification for Dementia. *J Korean Med*. 2017;38(3): 111-123.
12. Jang ES, Lee EJ, Yun YG, Park YC, Jung IC. Suggestion of Standard Process in Developing Questionnaire of Pattern Identification *J Physiol & Pathol Korean Med* 2016;30(3):190-200.
13. Ryu CH, Jung IC, Cho SH, Hwang WW, Kang WC, Lee SR. Preliminary Study to Develop the Instrument of Oriental Medical Evaluation for dementia. *J of Oriental Neuropsychiatry*. 2010;21(4):123-135.
14. Kim KN, Bae HS, Hwang WW, Cho SH. Study on the Application of Oriental Medical Evaluation to Dementia. *J of Oriental Neuropsychiatry* 2014;25(4):383-388.
15. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699.
16. Lee JY, Lee DW, Cho SJ, Na DL, Jeon HJ, Kim SK, Lee YR, Youn JH, Kwon M, Lee JH, Cho MJ. Brief screening for mild cognitive impairment in elderly outpatient clinic: validation of the Korean version of the Montreal Cognitive Assessment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21(2): 104-110.
17. Choi SH, Na DL, Lee BH, Hahm DS, Jeong JH, Yoon SJ, Yoo KH, Ha CK, Han IW. Estimating the validity of the Korean version of expanded Clinical Dementia Rating (CDR) Scale. *J Korean Neurol Assoc*. 2001;19(6):585-591.
18. Cummings JL. The neuropsychiatric inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997; 48(6):10-16.
19. Song JA, Park JW. Effects of an Institution-based Group Walking Program (IGWP) to Manage Wandering Behavior of Persons with Dementia Residing in Nursing Homes:A Pilot Study. *J Korean Gerontol Nurs*. 2011;13(1):37-47.
20. Won JW. Application of K-IDL(Korean Activities of Daily Living) and K-IADL(Korean Instrumental Activities of Daily Living). *J Korean Acad Farm Med*. 2002;23(4):188-197.
21. Han JW, Kim TH, Jhoo JH, Park JH, Kim JL, Ryu SH, Moon SW, Choo IH, Lee DW, Yoon JC, Do YJ, Lee SB, Kim MD, Kim KW. A Normative Study of the Mini-Mental State Examination for Dementia Screening (MMSE-DS) and Its Short form (SMMSE-DS) in the Korean Elderly. *J Korean Geriatr Psychiatry*. 2010;14(1):27-37.
22. Stewart R, Masaki K, Xue QL, Peila R, Petrovitch H, White LR, Launer LJ. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 2005;62(1):55-60.

23. Yoo SY, Lee JM, Park YJ, Oh HS, Park YB. Correlation and Comparison Between Yin-Deficiency Questionnaire Score and Biofunctional signals. *J Korean Oriental Med.* 2012;33(1):68-78.
24. Ministry of Government Legislation. Bioethics and Safety Act. 2011.
25. Korean Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki –Seoul revision : Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *J Korean Med Assoc.* 2010;53(9):739-742.
26. Mary G. Can the DSM-5 framework enhance the diagnosis of MCI?. *Neurology* 2013;81(23):2045-2050.
27. Jung IC, Lee SY. A literature review of Dementia. *J of Oriental Neuropsychiatry.* 1996;7(1):77-94.
28. Lee EJ, Ko BH, Song IB. The Study on The Validity of "Questionnaire of Sasang Constitution Classification (I)". *J Sasang Constitut Med.* 1995;7(2):89-100.
29. Kang KW, Moon JS, Kim BY, Choi SM. The Comparison of Pattern Identification Diagnosis According to Symptom Scale Based on Obesity Pattern Identification Questionnaire. *J Korean Med Obes Res.* 2009;9(1):37-44.
30. Koo BS, Lee SJ, Han CH, Kim HJ, Park SH. The Basic Study for building the Depression Prescription Guideline of Gamiguibi-Tang -The Evaluation of Reliability and Validity of the Depression Pattern-Identification Questionnaire-. *J of Oriental Neuropsychiatry.* 2009;20(4):1-13.
31. Kim MJ, Lee IS, Jo HS, Yeum YK, Yu JH, Lee YT, Ji GY, Kim GG. Reliability Study of Diagnos System of Oriental Medicine. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2005;19(5): 1146-1153.