



## 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

대기오염과 알츠하이머 치매의 혈액  
바이오마커 간 연관성

연세대학교 대학원

보 건 학 과

염 지 윤

# 대기오염과 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 간 연관성

지도교수 조 재 림

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2024년 12월

연세대학교 대학원

보 건 학 과

염 지 윤

## 염지윤의 석사 학위논문으로 인준함

심사위원	조재림	인
심사위원	김창수	인
심사위원	김경남	인

연세대학교 대학원

2024년 12월

## 차 례

표 차례 .....	iii
그림 차례 .....	v
국 문 요 약 .....	vi
1. 서론 .....	1
1.1. 연구 배경 및 필요성 .....	1
1.1.1. 치매 .....	1
1.1.2. 알츠하이머 치매의 바이오마커 .....	3
1.1.3. 대기오염 .....	4
1.1.4. 대기오염과 알츠하이머 치매 간 연관성 .....	5
1.2. 연구 목표 .....	7
2. 재료 및 방법 .....	8
2.1. 연구 자료 .....	8
2.2. 연구 대상 .....	9
2.3. 대기오염 자료 .....	10
2.4. 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 농도 .....	13
2.5. 대뇌 피질 두께 .....	14
2.6. 신경심리검사 점수 .....	15
2.7. 공변량 .....	17
2.8. 통계 분석 방법 .....	18
2.9. 통계 분석 프로그램 .....	20
2.10. 연구 윤리 .....	21
3. 연구 결과 .....	22
3.1. 연구 대상자의 특성 .....	22
3.2. 대기오염 노출과 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 간 연관성 .....	27
3.3. 대기오염 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에서 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커가 미치는 매개효과 .....	33
3.3.1. 대기오염 노출과 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 간 연관성 .....	33
3.3.2. 대기오염 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성 .....	33
3.3.3. 대기오염 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에 대해 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커가 미치는 매개효과 .....	41
3.4. 대기오염 노출과 신경심리검사 결과 간 연관성에서 알츠하이머 치매의 혈액 바	

이오마커가 미치는 매개효과 .....	45
3.4.1. 대기오염 노출과 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 간 연관성 .....	45
3.4.2. 대기오염 노출과 신경심리검사 점수 간 연관성 .....	45
3.4.3. 대기오염 노출과 신경심리검사 점수 간 연관성에 대해 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커가 미치는 매개효과 .....	51
4. 고찰 .....	55
5. 결론 .....	60
참고 문헌 .....	61
부록 .....	68
ABSTRACT .....	75

## 표 차례

<표 1> 계절별 예측 모델의 설명력 .....	12
<표 2> MRI 스캐너 영상 매개 변수 .....	14
<표 3> 일반화 선형 모델 공변량 구성 .....	19
<표 4> 연구 대상자의 특성 .....	24
<표 5> 연구 대상자의 실외 대기오염물질 노출 농도 .....	26
<표 6> 대기오염 노출과 혈장 A $\beta$ 40 농도 간 연관성 .....	28
<표 7> 대기오염 노출과 혈장 A $\beta$ 42 농도 간 연관성 .....	29
<표 8> 대기오염 노출과 혈장 pTau 농도 간 연관성 .....	30
<표 9> 대기오염 노출과 혈장 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio 간 연관성 .....	31
<표 10> 대기오염 노출과 혈장 pTau/A $\beta$ 42 ratio 간 연관성 .....	32
<표 11> 대기오염 노출과 두뇌 전체 영역 대뇌 피질 두께 간 연관성 .....	35
<표 12> 대기오염 노출과 전두엽 피질 두께 간 연관성 .....	36
<표 13> 대기오염 노출과 두정엽 피질 두께 간 연관성 .....	37
<표 14> 대기오염 노출과 측두엽 피질 두께 간 연관성 .....	38
<표 15> 대기오염 노출과 후두엽 피질 두께 간 연관성 .....	39
<표 16> 대기오염 노출과 대상회 피질 두께 간 연관성 .....	40
<표 17> Mn <sub>10</sub> 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적의 매개효과 .....	42
<표 18> PM <sub>2.5</sub> 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적의 매개효과 .....	43
<표 19> Mn <sub>2.5</sub> 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적의 매개효과 .....	44
<표 20> 대기오염 노출과 RCFT 모사 점수 간 연관성 .....	47
<표 21> 대기오염 노출과 COWAT 범주 유창성 검사 점수 간 연관성 .....	48
<표 22> 대기오염 노출과 COWAT 글자 유창성 검사 점수 간 연관성 .....	49
<표 23> 대기오염 노출과 DSC 점수 간 연관성 .....	50
<표 24> PM <sub>10</sub> 노출과 RCFT 모사 점수 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 축적의 매개효과 .....	52
<표 25> Mn <sub>2.5</sub> 노출과 COWAT 및 DSC 점수 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 축적의 매개효과 .....	53

<표 26> Mn <sub>2.5</sub> 노출과 COWAT 및 DSC 점수 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적의 매개효과 .....	54
<부록 표 1> 대기오염 노출과 K-BNT 점수 간 연관성 .....	68
<부록 표 2> 대기오염 노출과 SVLT-E 즉각회상 점수 간 연관성 .....	69
<부록 표 3> 대기오염 노출과 SVLT-E 지연회상 점수 간 연관성 .....	70
<부록 표 4> 대기오염 노출과 RCFT 지연회상 점수 간 연관성 .....	71
<부록 표 5> 대기오염 노출과 K-TMT-E 점수 간 연관성 .....	72
<부록 표 6> 대기오염 노출과 인지평가 점수 간 연관성 .....	73
<부록 표 7> 대기오염 노출과 간이 정신 상태 검사 점수 간 연관성 .....	74



## 그림 차례

<그림 1> 연구 대상자 선정 과정 .....	9
<그림 2> 미세먼지 측정 기기 .....	10
<그림 3> 크리깅 모형의 구성 및 수식 .....	11
<그림 4> 매개 분석 모형 경로 설계 .....	19

## 국 문 요 약

### 대기오염과 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 간 연관성

**목적:** 미세먼지(PM)와 망간(Mn)을 포함한 대기오염 노출 수준이 알츠하이머 치매의 혈액 기반 바이오마커인 아밀로이드 베타(Amyloid beta, A $\beta$ )와 과인산화 타우 단백질(Phosphorylated tau protein, pTau)의 측정에 미치는 영향을 살펴보고, 혈액 기반 바이오마커의 변화가 뇌 구조적·기능적 변화로 이어지는지 매개효과를 살펴보고자 한다.

**연구방법:** 본 단면연구는 치매, 파킨슨병, 뇌졸중을 포함한 신경성 질환력이 없는 만 50세 이상의 성인을 대상으로 하는 대한민국 지역사회 기반 코호트 참여자를 연구 대상으로 하였다. 대기오염 노출 수준은 입자 직경이 10 $\mu$ m 이하인 미세먼지(PM<sub>10</sub>), 2.5 $\mu$ m 이하인 초미세먼지(PM<sub>2.5</sub>)와 PM<sub>10</sub> 내 Mn<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> 내 Mn<sub>2.5</sub> 자료를 사용하였다. 이는 실외 대기오염 샘플링을 통해 확인한 PM 농도 및 PM 내 Mn 농도 실측값과, 이를 기반으로 공간 모델링을 수행하여 구축한 계절별 연평균 공간 예측 모형을 기반으로 예측되었다. 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커는 혈장 내 A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, pTau 측정 농도와 그 비율(A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio, pTau/A $\beta$ 42 ratio)을 사용하였다. 대기오염 노출과 알츠하이머 치매의 혈장 바이오마커 간 연관성은 일반화 선형 모델(Generalized linear model)을 사용하여 분석하였으며, 유의한 연관성을 가지는 요인에 대하여 대기오염 노출과 뇌 구조적·기능적 변화 간 연관성에 혈장 바이오마커가 미치는 효과에 대한 매개 분석(Causal mediation analysis)을 수행하였다.

**결과:** 본 연구에는 총 370명의 연구 대상자가 포함되었다. 대상자의 실외 PM<sub>2.5</sub> 노출 농도 1  $\mu$ g/m<sup>3</sup> 증가는 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio와 유의미한 역인과관계를 보였으며

( $\beta=-0.002$ ; SE=0.001;  $p=0.014$ ),  $Mn_{2.5}$  농도의  $1 \mu g/m^3$  증가는 pTau ( $\beta=0.026$ ; SE=0.013;  $p=0.039$ ) 및 pTau/A $\beta$ 42 ratio ( $\beta=0.019$ ; SE=0.009;  $p=0.040$ )와 양의 상관관계를 보였다. 대기오염 노출과 대뇌 피질 두께 및 신경심리검사 간 연관성에 대해 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커가 미치는 직접 효과에 대해서는 일부 유의한 연관성을 확인하였으나, 매개효과의 크기는 제한적인 것으로 확인하였다.

**결론:** 본 연구 결과는 국내 노인인구에서 미세먼지와 망간을 포함한 대기오염 노출로 인한 알츠하이머 치매의 주요 바이오마커의 변화 일부를 유의미하게 예측하였으며, 이는 알츠하이머 치매의 진행과 연관성이 있음을 시사한다.

---

**핵심되는 말:** 대기오염, 미세먼지, 망간, 알츠하이머 치매, 아밀로이드 베타, 과산화수소

# 1. 서론

## 1.1. 연구 배경 및 필요성

### 1.1.1. 치매

치매는 신경퇴행성질환 중 가장 대표적인 질환 중 하나로, 기억장애를 포함한 다영역에 걸친 인지기능장애로 일상생활이나 사회생활에 장애를 겪는 상태를 말한다(대한예방의학회, 2021). 치매관리법에서는 치매란 ‘퇴행성 뇌질환 또는 뇌혈관계 질환 등으로 인하여 기억력, 언어능력, 지남력, 판단력 및 수행능력 등의 기능이 저하됨으로써 일상생활에서 지장을 초래하는 후천적인 다발성 장애’(치매관리법 제2조 제1호), 세계보건기구(WHO)의 국제질병분류(ICD)에서는 치매를 ‘만성 또는 진행성 뇌 질환으로 인한 증후군으로 기억력, 사고력, 방향 감각, 이해력, 계산력, 학습 능력, 언어 및 판단력을 포함한 여러 고등 피질 기능에 장애가 있는 질환’으로 규정하고 있다.

치매에는 다양한 원인 질환이 있으나 알츠하이머병(Alzheimer disease)이 전체 원인의 60~70%를 차지한다. 다른 주요 원인으로는 혈관성 치매, 루이소체 치매, 전두측두엽 치매, 파킨슨병 치매 등이 있다(WHO, 2017).

치매는 다양한 인지 영역 전반에 걸쳐 영향을 미치는 장애이기에, 치매 환자 또는 치매가 의심되는 환자를 대상으로 인지기능 평가가 수행된다. 또한, 퇴행성 신경계 질환의 경우, 동일 질환 내에도 초기 및 후기에 영향을 받는 인지기능 영역이 상이하기 때문에 신경심리검사에는 치매 진단 여부뿐만 아니라, 다양한 원인 질환의 감별 진단에 사용될 수 있는 전반적인 인지기능 영역에 대한 평가가 포함된다. 이러한 평가 영역에는 주로 학습과 기억력, 언어능력, 시공간 능력, 문제 해결 능력, 집행기능, 행위 등이 포함된다.

치매의 유병률은 전 세계적으로 급증하여 2019년 5,740만 명에서 2050년 약 1억 5천만 명으로 증가할 것으로 추정된다(GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators., 2022). 특히 국내의 경우 전국 65세 이상 추정치매환자수가 2018년 약 75만명에서 매년 약 5만 명씩 증가하고 있는 추세이며, 2019년 약 79만 명에서 2070년 334만 명으로, 약 3.6배 가량 증가할 것으로 전망되고 있다(이지수 et al., 2024).

치매로 인한 사회경제적 부담은 상당하며, 2023년 기준 65세 이상 치매 환자에 게

소요된 국가 치매관리비용은 약 22.6조 원으로, 2070년에는 약 236.3조 원에 이를 것으로 예상된다(이지수, 2024). 치매는 이환 기간이 길고 장애가 심한 특징을 가지고 있어, 사망에 대한 질병부담보다 장애로 인한 질병부담이 매우 크다. 결과적으로 치매는 높은 사회·경제적 비용 부담의 원인이 되며, 이에 대한 예방적 접근과 위험 요인 관리의 중요성이 더 강조되고 있다.

치매의 발병 원인을 규명하고 조기 진단을 통해 치매를 예방하는 것은 현대사회의 매우 중요한 과제 중 하나이며, 특히 알츠하이머병과 같은 치매는 조기 발견을 통해 치료 효과를 극대화할 수 있으며, 그로 인한 사회적 비용 부담을 줄일 수 있다. 치매의 예방을 위한 주요한 위험 요인으로는 환경적 요인, 유전적 요인 등이 있으며, 이러한 위험 요인을 조기에 관리하는 것이 치매의 발병을 예방하는 데 중요한 역할을 한다.

### 1.1.2. 알츠하이머 치매의 바이오마커

알츠하이머 치매에서 바이오마커는 주로 혈액과 뇌척수액을 통해 측정되며, 이는 질병의 조기 진단, 감별 진단, 경과 추적 및 치료 평가에 중요한 역할을 한다(대한치매학회, 2011). 다양한 선행연구에 따르면, 알츠하이머병의 주요 바이오마커로는 아밀로이드 베타-42 (Amyloid beta-42, A $\beta$ 42), 총 타우(Total tau, t-Tau), 인산화 타우(Phosphorylated tau, pTau) 등이 포함되며, 이러한 바이오마커는 질병의 병리학적 상태를 반영하며, 질병의 진행 상황을 추적하는 데 중요한 지표로 활용된다(Therriault et al., 2024).

아밀로이드 베타 펩타이드(A $\beta$ )는 베타( $\beta$ -) 및 감마( $\gamma$ -) 분비효소에 의한 막관통 단백질인 아밀로이드 전구체 단백질(Amyloid precursor protein, APP)의 단백질 분해 과정을 통해 생성된다. 뇌에서 아밀로이드 베타 펩타이드가 축적되는 것은 알츠하이머 치매 발병 기전에서 초기 독성 발현 과정으로써 확인되며, 알츠하이머 치매는 뇌 내 플라크 엉킴과 관련하여 가장 흔한 치매의 형태이다(Chen et al., 2017).

A $\beta$ 40은 알츠하이머 치매의 초기 단계에서 뇌에 축적되는 것으로 알려져 있으며, A $\beta$ 42의 감소는 인지기능 및 임상적 쇠퇴를 가속화하는 것으로 보고되었다(Abanto et al., 2024). pTau는 신경세포 내 타우 단백질의 비정상적인 변형을 반영하여 알츠하이머 치매의 병리적 상태를 나타내는 것으로, 대뇌 피질 두께의 위축과도 높은 상관 관계를 보이는 지표이다(Schindler et al., 2024). 특히, A $\beta$ 42/40 비율과 pTau/A $\beta$ 42 비율은 알츠하이머 치매의 진행을 더 정확하게 예측할 수 있는 지표로 사용되며, A $\beta$ 42/40 비율이 감소하거나(Green et al., 2023), pTau/A $\beta$ 42 비율이 증가할수록(Apostolova et al., 2010) 알츠하이머 치매 발병 가능성이 높아진다는 연구 결과가 보고되었다.

이러한 단백질체 바이오마커 연구는 알츠하이머 치매의 병리 기전을 더 명확하게 규명할 수 있는 기회를 제공하며, 효과적인 치료 전략을 개발하는 데에도 중요한 연구 대상으로 부상하고 있다.

### 1.1.3. 대기오염

대기오염물질은 입자상 물질과 가스상 물질로 구분되며, 입자상 물질에는 미세먼지(Particulate matter, PM), 분진(Dust), 에어로졸(Aerosol) 등이 포함되며, 입자의 크기에 따라, 지름  $10\mu\text{m}$  이하의 입자는 미세먼지( $\text{PM}_{10}$ )으로,  $2.5\mu\text{m}$  이하의 입자는 초미세먼지( $\text{PM}_{2.5}$ )로 구분된다.  $\text{PM}_{10}$ 은  $\text{PM}_{2.5}$ 와 UFP(초미세 입자)를 포함하여 대기 중에서 상당이 큰 영향을 미친다(Brook RD et al., 2008).

대기오염물질, 특히 초미세먼지와 같은 작은 입자의 물질은 체내에 유입되어 혈뇌장벽(Blood-Brain Barrier, BBB)을 통과해 중추신경계에 도달할 수 있으며, 대기오염물질이 뇌로 유입되면 신경염증과 산화 스트레스가 유발되어 뇌세포 손상을 초래할 수 있다. 또한, 대기오염물질은 혈관 내피세포의 기능을 저하시켜 뇌혈관계 질환을 일으킬 수 있으며, 이는 알츠하이머 치매와 같은 신경퇴행성 질환의 발병 위험을 높인다.

미세먼지의 주요 발생원으로는 자연적인 요인(화산 활동, 바람에 의해 발생하는 소금 입자, 식물의 꽃가루 등)과 인위적인 요인(산업 공정, 자동차 배기가스, 건설 활동 중 발생하는 먼지 등)이 있으며, 이로 인해 발생한 미세먼지는 다양한 화학 반응을 통해  $\text{PM}_{10}$ 은  $\text{PM}_{2.5}$ 으로 변환된다. 이러한 대기오염물질은 호흡기 질환, 심혈관계 질환뿐만 아니라 신경퇴행성 질환과의 연관성까지 보고되며 주목받고 있다.

중금속은 대기 중 미세먼지에 결합하여 인체에 유입될 수 있으며, 그중에서도 망간(Manganese, Mn)은 신경독성 및 생식독성 물질로 잘 알려져 있다. 망간은 지구 지각의 약 0.1%를 구성하며 환경에 풍부하게 존재하는 원소로(Martinez-Finley et al., 2012), 인체 필수 금속이자 혈당 조절 및 칼슘 흡수에 중요한 역할을 하는 물질이다(Bowman et al., 2011). 이러한 영양상 이점에도 불구하고, 망간이 체내로 흡입될 경우 뇌에 축적되어 신경독성을 유발할 수 있다. 특히, 망간이 뇌에 축적되면 파킨슨병과 유사한 증상을 일으키는 망간중독증(Manganism)을 유발할 수 있다는 사실이 보고되었다(Lucchini et al., 2023).

이처럼 대기오염은 다양한 경로를 통해 신경 퇴행성 질환에 기여할 수 있으며, 특히 망간과 같은 중금속 성분의 노출은 알츠하이머 치매의 주요 병리 기전인 아밀로이드 베타 및 타우 단백질의 비정상적인 축적을 촉진할 수 있는 잠재적 위험 요소로 작용할 수 있다. 그러나 기존의 대기오염 건강 영향 연구는 주로 미세먼지( $\text{PM}_{10}$  및  $\text{PM}_{2.5}$ )와 호흡기 및 심혈관계 질환과의 연관성에 집중되어 왔으며, 중금속, 특히 망간과 같은 물질이 신경계에 미치는 영향을 체계적으로 분석한 연구는 매우 제한적이다.

#### 1.1.4. 대기오염과 알츠하이머 치매 간 연관성

프레밍햄 오프스프링 연구, UK 바이오뱅크 등 미국과 유럽의 대규모 전향적 코호트에서는 대기오염 노출에 따른 뇌 MRI 상 대뇌 부피 및 대뇌 피질 두께 감소, 그리고 혈관성 병변 증가 등의 결과가 보고되었다(Chen et al., 2015; Casanova et al., 2016; Wilker et al., 2016; Power et al., 2018; Gale et al., 2020; Crous-Bou et al., 2020). 또한 초미세먼지 노출 증가는 치매나 경도인지장애의 위험을 증가시키고, 건강한 노인의 인지 능력 감소를 가속한다는 연구 결과 또한 보고되었다(Chen et al. 2017; Tzivian et al. 2016).

국내 인구를 기반으로 한 연구에서는, 우리나라 지역사회 기반 전향적 코호트인 EPINEF 연구에서 미세먼지, 초미세먼지, 이산화질소, 다환방향족탄화수소의 노출 증가에 따른 대뇌 피질 두께 감소가 보고된 바 있으며, 실외 공간 노출이 대뇌 피질 위축을 야기할 수 있다는 결과도 보고되었다(Cho et al., 2020; Woo et al., 2023). 또한, 대기오염 노출이 알츠하이머 치매 유사 피질 위축을 유발할 수 있으며, 이러한 효과가 치매가 없는 성인의 인지기능 저하로 이어질 수 있음을 시사하는 결과도 보고되었다(Cho et al., 2023).

최근 대기오염의 신경독성에 대한 연구는 치매의 생물학적 분류인 ATN 프레임워크((A)아밀로이드 병증 - (T)병적 타우 - (N)신경 퇴행)를 반영하여 임상 단계에서 임상 전 단계에 초점을 맞추는 연구로 흐름이 옮겨가고 있다(Hampel et al., 2021). 이러한 흐름에 따라 미세먼지 노출과 A $\beta$  및 Tau 축적 간 연관성에 대한 여러 연구 결과가 보고 되고 있으나, 일부 연구에서는 혼재된 결과를 보고하고 있다.

ALFA (Alzheimer and Families) 코호트 내 인지적으로 건강한 성인 156명을 대상으로 수행된 연구에서는 미세먼지 노출과 혈중 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio 및 pTau 농도 간에 유의미한 연관성이 없었음을 보고하였으며(Aleman et al., 2021), 이와 유사하게 인지적으로 건강한 성인 1,131명을 대상으로 수행된 CABLE (Chinese Alzheimer's Biomarker and Lifestyle) 연구에서는 PM2.5의 노출이 낮은 수준의 뇌척수액 내 A $\beta$  42와 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio 그리고 높은 수준의 pTau/A $\beta$ 42 ratio 간에 유의미한 연관성을 확인하였음을 보고하였다(Ma et al., 2023).

이와는 대조적으로, GEMS (Ginkgo Evaluation of Memory study) 연구에 따르면 PM 노출이 혈중 A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 및 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio의 높은 수치와 연관성이 있는 것으로 보고되었으며(Hajat et al., 2023), EHBS (Emory Healthy Brain Study) 연구에 따르면 1년 간 PM2.5에 노출되는 것은 뇌척수액 내 A $\beta$ 42 농도가 감소되는 것과는



관련 있지만, pTau 및 pTau/A $\beta$ 42 ratio와는 연관성이 없는 것으로 보고되었다(Casey et al., 2024).

이처럼 다양한 선행연구에서 대기오염 노출이 알츠하이머 치매 병리 및 대뇌 구조에 미치는 영향을 보고하고 있으나, 환경유해인자 노출로 인한 ATN 프레임워크의 모든 기전을 설명하기에는 아직 부족함이 있으며, 미세먼지 또는 초미세먼지에 중점을 둔 연구가 대부분이라는 한계점이 있다.

## 1.2. 연구 목표

따라서 본 연구에서는 미세먼지(PM)와 망간(Mn)을 포함한 대기오염 노출 수준이 알츠하이머 치매의 혈액 기반 표지자인 아밀로이드 베타와 타우 단백질의 축적에 미치는 영향을 살펴보고자 한다. 자세한 연구 목표는 다음과 같다.

1. 대기오염 노출과 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 농도 간 연관성을 확인한다.
2. 대기오염 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적의 매개효과를 확인한다.
3. 대기오염 노출과 신경심리검사 결과 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적의 매개효과를 확인한다.

## 2. 재료 및 방법

### 2.1. 연구 자료

본 연구는 횡단면 연구 설계를 기반으로 하며, Environmental-Pollution-Induced Neurological Effects (EPINEF) 연구의 데이터를 사용하여 수행되었다.

EPINEF 코호트는 환경유해인자의 신경학적 영향을 조사하기 위한 다 도시 지역사회 기반 전향적 코호트 연구로, 치매, 파킨슨 병, 뇌졸중을 포함한 신경성 질환력이 없는 50세 이상의 국내 인구를 대상으로 구축된 코호트이다. 본 코호트는 6개의 지역사회 기반 코호트를 기반으로 하며, 서울과 인천을 대상으로 한 도시지역 하위 코호트 3개와 원주, 평창 지역을 기반으로 한 비도시 지역 하위 코호트 2개, 신경과 환자를 대상으로 한 병원 기반 코호트 1개로 구성되어 있다. 본 코호트의 기반조사는 2014년 8월부터 2018년 3월까지 수행되었으며, 모든 대상자는 자발적으로 연구 참여에 동의하였다.

기반조사 기간동안 입적된 모든 대상자에 대해서는 성별, 연령, 교육 수준 등을 포함한 기본적인 인구학적 정보를 기반으로 한 표준화된 설문조사, 신체측정(신장, 체중 등), 혈액 및 소변 검사, 그리고 개인 수준에서의 대기오염 노출 측정이 수행되었다. 이 중 일부 인원에는 뇌 자기공명영상(Magnetic resonance imaging, MRI)검사와 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological screening battery, SNSB)를 통한 신경심리학적 검사가 수행되어 하위 코호트(Neuroimaging 코호트)를 구성하였다.

## 2.2. 연구 대상

본 연구는 2014년 8월부터 2018년 3월까지의 기반 조사 동안 EPINEF 코호트에 처음으로 입적한 연구 대상자 3,775명 중에서 다음과 같은 조건을 가진 대상자는 제외되었다.

1. Neuroimaging 하위 코호트에 해당하지 않는 대상자
2. 알츠하이머 치매 바이오마커 확인을 위한 혈액 검사를 진행하지 않은 대상자
3. 각 독립변수의 무응답 혹은 결측치가 존재하는 대상자

최종적으로 370명이 분석 대상으로 선정되었다(그림 1).

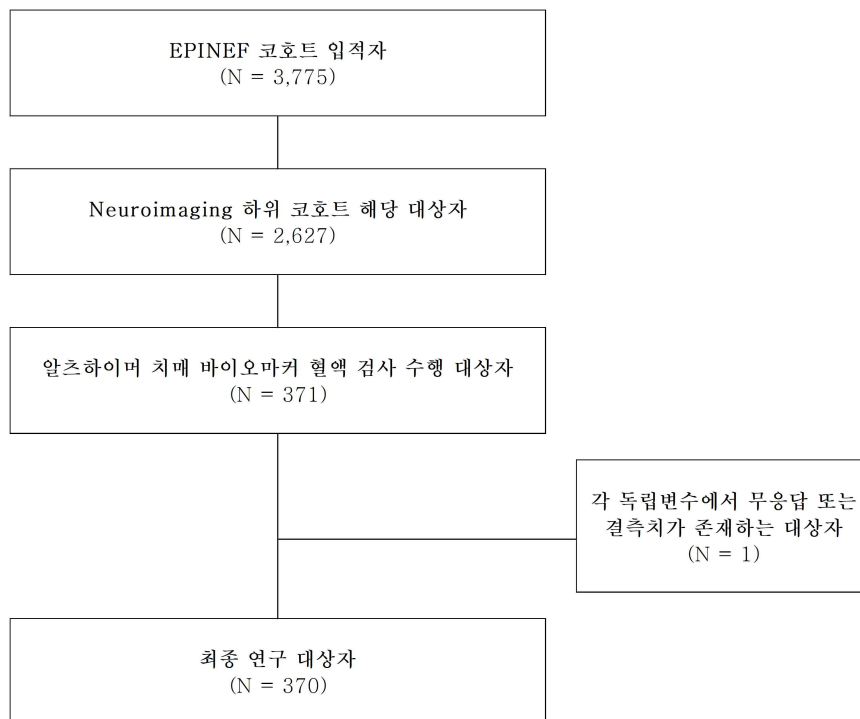


그림 1. 연구 대상자 선정 과정

## 2.3. 대기오염 자료

본 연구는 대기오염물질의 세부 물질로 미세먼지( $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$ )와 각 미세먼지 내 망간( $Mn_{10}$ ,  $Mn_{2.5}$ )을 포함하였다. 대상자 거주지 기반의 연평균 농도 추정을 위해 대기 중 대기오염 농도를 측정하고, 이 자료를 기반으로 예측 모형을 구축하였다.

본 연구는 대기오염물질의 세부 물질로 미세먼지( $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$ ) 및 각 미세먼지 내 망간( $Mn_{10}$ ,  $Mn_{2.5}$ )을 포함하였다. 대상자 거주지 기반의 연평균 농도 추정을 위해 대기 중 대기오염물질 농도를 측정하고, 이 자료를 기반으로 예측 모형을 구축하였다. 자세한 구축 과정은 다음과 같다.

첫 번째로, EPINEF 코호트 일부 대상 지역에서 2016년 가을부터 2017년 여름까지 총 429회 대기 측정을 진행하였고, 이 과정에서  $PM_{10}$ 과  $PM_{2.5}$ 는 429개 관측 수,  $Mn_{10}$ 은 361개,  $Mn_{2.5}$ 는 346개 관측 수를 확보하였다.  $PM_{10}$ 과  $PM_{2.5}$  측정에는 0.45 기공 크기(pore size)의 혼합 셀룰로스 에스테르(Mixed Cellulose Ester, MCE) 필터가 장착된 미니 볼륨 공기 샘플러(Model No. 4.1 Airmetrics Co., USA)가 사용되었으며, 전체 샘플링은 2-7 L/min 용량으로 20시간에 걸쳐 수행되었다.



그림 2. 미세먼지 측정 기기

두 번째로, 위의 대기 실측 자료를 기반으로 공간 모델링을 수행하여 각 대기오염 물질에 대해 계절별 평균 공간 예측 모델을 구축하였다. 모델링 과정에서 각 오염물질 농도의 계절적 변화를 설명하기 위하여 지리적 및 기상적 자료를 통합하였다. PM<sub>10</sub>과 PM<sub>2.5</sub>는 각 관측 지점 근처에 위치한 상시측정망 대기오염 모니터링 자료를 사용하여 계절 보정을 수행함으로써 2014년~2017년에 대한 계절별 연평균 농도 예측 모델을 구축하였고, Mn<sub>10</sub>과 Mn<sub>2.5</sub>에 대해서는 2016년~2017년에 대한 계절별 연평균 농도 예측 모델을 구축하였다.

공간 예측 모델은 대기오염 역학연구의 예측 모델으로 광범위하게 사용되는 크리깅(Krigging) 모델을 이용해 구축하였다. 크리깅 모델은 평균 구조(Mean structure)와 분산구조(Variance structure)로 구성되며(Keller et al. 2016; Kim et al. 2017; Sampson et al 2013), 이를 수식으로 나타내면 다음과 같다(그림 3).

$$PM = \text{Mean structure} + \text{Variance structure}$$

$$Y(s) = \beta_0 + \beta_1 X_1(s) + \beta_2 X_2(s) + \beta_3 X_3(s) + \varepsilon(s)$$

$$\varepsilon(s) \sim N(0, \Sigma(\phi, \sigma^2, \tau^2))$$

**그림 3.** 크리깅 모델의 구성 및 수식

평균 구조는 320개의 지리 변수에 대해 부분최소자승법(Partial least square)을 이용해 선택된 소수의 인자를 예측인자( $X_1, X_2, X_3$ )로 포함하였고, 예측인자의 선택은 부분최소자승법 결과의 교차 검증(참고: Leave-One-Out cross validation; reference) 결과를 이용하였다.

분산구조는 공간적 상관관계를 평가하는 베리어그램(Variogram)을 통해 (1)공간 변이를 가지는 거리, (2)공간 변이 및 (3)비공간 변이를 나타내는 3개의 모수( $\phi, \sigma^2, \tau^2$ )로 구성하였다. 노출예측모델의 평가는 교차 검증(Cross-validation) 검증 통계량인 평균 제곱 오차(Mean square error)와 결정계수( $R^2$ )를 이용하였다.

최종적으로 구축된 각 모델의 설명력은 다음과 같다(표 1). 대체로 봄에 대해서는 높은 설명력을 보여주었으나, 여름과 가을에는 비교적 낮은 설명력을 보여주었다.

**표 1.** 계절별 예측 모델의 설명력

Air pollutants	Spring	Summer	Fall	Winter
PM <sub>10</sub>	55%	28%	58%	68%
PM <sub>2.5</sub>	51%	21%	32%	69%
Mn <sub>10</sub>	85%	42%	31%	38%
Mn <sub>2.5</sub>	65%	46%	49%	28%

**Abbreviations.** PM: Particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter;

## 2.4. 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 농도

알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커로는, 혈장 내  $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$ , pTau,  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio, pTau/ $A\beta_{42}$  ratio의 총 5가지 지표 자료를 사용하였다.

바이오마커 수집을 위한 혈액 검사는 최소 12시간 이상의 금식 이후 공복 상태에서 수행되었으며, 고감도 효소 면역 측정법(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 중 하나인 단일 분자 배열(Single molecule array, SIMOA) 기술이 적용된 SIMOA 키트 (Human Neurology 3-Plex A Assay Services ( $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$ , Tau), prismCDX) 를 사용하여 측정되었다. SIMOA는 기존의 ELISA 방식에서 더 발전된 Sandwich ELISA 방식으로써,  $A\beta_{42}$ 에 대해서는 약 1,400배, Tau에 대해서는 약 3,000배 더 민감한 특성을 가진다. 수집된 혈액 시료는 바이오마커 데이터의 신뢰성과 유효성을 보장하기 위해 엄격한 품질 관리 조치를 통해 중앙 실험실(Seoul Clinical Laboratory, Co., Ltd., Seoul, Korea)에서 분석되었다.

측정 및 수집된  $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$ , pTau 농도는 단일 바이오마커만으로도 알츠하이머 치매의 진단 지표로써 큰 의미가 있지만,  $A\beta_{42}$ 의 경우 다른 퇴행성 뇌질환에 의해서 감소 되는 경우가 보고된 바 있다. 따라서 알츠하이머 치매의 병리학적 특성을 보다 잘 반영하는  $A\beta_{40}$ 과 pTau의 조합을 활용하여  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio와 pTau/ $A\beta_{42}$  ratio를 사용하였다.  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio는  $A\beta_{42}$  농도를  $A\beta_{40}$  농도로 나누어 산출한 값으로, 감소할수록 알츠하이머 치매 발생 확률이 증가하는 것을 의미한다. pTau/ $A\beta_{42}$  ratio는 pTau 농도를  $A\beta_{42}$  농도로 나누어 산출한 값으로, 증가할수록 알츠하이머 치매 발생 확률이 증가하는 것을 의미한다.



## 2.5. 대뇌 피질 두께

본 연구 대상자의 뇌 MRI 촬영 데이터를 기반으로 하여, 각 대상자의 두뇌 영역별 대뇌 피질 두께 자료를 수집하였다. 대뇌의 피질 두께는 대뇌 위축 또는 신경 퇴화를 정의할 수 있는 지표로써, 본 연구에서 사용된 자료는 관심 영역 (region-of-interest, ROI) 기반 분석법을 적용하여 개개인의 자기공명 체적을 기반으로 외부 및 내부 피질 표면 메쉬(mesh)를 구성하였다. 전체 영역(Global (Frontal, Parietal, Temporal, Occipital, Cingulate, Insula 영역의 전체 평균)), 전두엽(Frontal), 두정엽(Parietal), 측두엽(Temporal), 후두엽(Occipital), 대상회(Cingulate), 섬엽(Insula)의 총 6개 영역에 대한 피질 두께를 확인하였으며, 모든 영역은 좌반구와 우반구의 피질 두께의 평균값을 산출하여 사용하였다.

뇌 MRI 촬영에는 Philips 3.0-Tesl Achieva MRI 스캐너 기기가 사용되었으며, 3차원 T1 자화 검사법을 사용하여 영상을 얻었다. 본 연구에서 사용된 MRI 스캐너 영상 매개변수는 표 2과 같다(Cho et al., 2020).

**표 2.** MRI 스캐너 영상 매개 변수

Parameter		Value
반복 시간		1,900 ms
에코 시간		2.93 ms
플립 각도		8°
픽셀 대역폭		170 Hz/pixel
매트릭스 크기		256 x 208
시야각		256 mm
여기 수 (NEX)		1, total acquisition

## 2.6. 신경심리검사 점수

본 연구 대상자의 신경심리검사 평가 자료를 기반으로, 각 대상자의 인지 영역별 신경심리학적 기능에 대한 자료를 수집하였으며, 신경심리검사 도구로는 서울신경심리검사 제2판 (Seoul Neuropsychological Screening Battery 2<sup>nd</sup> Edition, SNSB-II, 휴브알앤씨)가 실시되었다.

SNSB-II는 치매 평가를 목적으로 국내에서 개발된, 종합적인 인지기능을 평가하는 검사 총집으로(대한치매학회, 2020), 10여 년 동안의 SNSB 사용 경험과 학문적·사회적 변화를 반영한 개정판이다. SNSB-II는 주의집중력(Attention), 언어 및 그와 관련된 기능(Language & Related Functions), 시공간 기능(Visuospatial Functions), 기억력(Memory), 전두엽 / 집행기능(Frontal/Executive Functions) 및 기타 지표(Other Index)의 인지 영역을 평가하는 소검사로 구성되어 있다. 이를 구성하는 소검사 중 본 연구의 분석에 포함된 검사 항목은 다음과 같다.

### ① 한국판 보스턴 이름대기 검사(Korean boston naming test, K-BNT)

K-BNT는 난이도 순으로 배열된 총 60문항의 그림으로 구성된 검사로, 제시된 그림을 보고 그 이름을 말하게 함으로써 대면 이름대기(Naming) 능력을 평가한다.

### ② Rey 복합도형검사(Rey complex figure test, RCFT)

RCFT는 주어진 도형을 그대로 따라 그리게 하여 공간 구성 능력을 평가한다. 또한, 회상 조건에 대해 사전 경고 없이 즉각 회상 및 재인 회상을 시행하여 시각 기억 능력을 평가한다.

### ③ 서울언어학습검사-노인용(Seoul verbal learning test-elderly's version, SVLT-E)

SVLT-E는 대상자에게 12개의 단어를 구두로 불러준 후, 즉각 회상, 지연 회상, 재인 검사를 실시하여 언어적 학습과 기억 능력을 평가한다.

### ④ 유창성 검사(Controlled oral word association test, COWAT)

SNSB-II를 구성하는 유창성 검사는 Benton(1968)에 의해 최초로 사용된 COWAT을 국내에 맞게 수정한 것으로, 범주 유창성과 글자 유창성 검사로 구분된다. 두 소검사 모두 1분의 제한 시간 동안 특정 범주 및 글자 조건에 속하는 단어 및 특정 글자로 시작하는 단어를 말하게 함으로써 음소적 단어 유창성을 평가한다.

⑤ 숫자 기호화 검사(Digit symbol coding, DSC)

DSC는 제공된 키를 기반으로 숫자를 해당 기호와 빠르게 일치시키도록 하는 것으로, 주로 인지 처리 속도, 시각적 인식, 주의력, 작업 기억력을 측정하는 검사이다.

⑥ 한국판 노인용 기호 잇기 검사(Korean-trail making test-elderly version, K-TMT-E)

K-TMT-E는 시각 주의력, 시각 탐색, 순서화, 처리 속도, 작업기억, 통제 능력 등을 평가한다. 본 연구에서 사용된 것은 part B에 해당하는 집행기능 평가 항목으로, 숫자와 글자가 섞여 있어 인지적 유연성과 과제 전환 능력 평가 등이 수행된다.

본 연구에서는 인지기능의 영역별 소검사로 이루어진 포괄적 진단검사인 SNSB-II와 더불어, 피검자의 인지적 손상 여부 혹은 전반적인 인지기능 수준을 확인하는 것을 목적으로 하는 선별검사 결과 또한 함께 조사하였다. 한국판 몬트리올 인지 평가(Korean-montreal cognitive assessment, K-MoCA)는 경도인지장애를 선별하는 것을 목적으로 개발된 것으로, 언어 유창성 검사, 추상적 사고력 검사, 다양한 주의력 검사를 포함하고 있다. 한국판 간이 정신 상태 검사(Korean-mini-mental state examination, K-MMSE)는 치매를 선별하기 위한 목적으로 국내외에서 널리 사용되고 있으며, 검사 소요 시간이 20분 내외로 짧은 특징을 가진다.

## 2.7. 공변량

본 연구에서는 사용된 공변량은 크게 인구사회학적 변수와 건강 행태적 변수로 분류하여 사용하였다. 인구사회학적 변수는 성별, 연령, 교육 수준으로 구분되며, 건강 행태적 변수는 흡연 및 음주 행태, 체질량지수, 고혈압 및 당뇨병 질환력, ApoE-ε4 (Apolipoprotein E ε4) 유전자형 보유 여부로 구분하였다.

인구사회학적 변수에서 성별은 남성과 여성으로 구분하였으며, 교육 수준은 각 대상자의 최종 학력을 기준으로 최종 누적 교육 연수를 사용하였다.

건강 행태적 변수에서 흡연 행태는 설문조사를 바탕으로, 비흡연자, 과거에는 피웠으나 현재에는 피우지 않는 과거 흡연자, 현재 흡연자로 구분하였으며, 음주 행태는 설문조사 당시 현재 음주 여부를 기준으로 비음주자와 음주자로 구분하였다. 체질량지수의 경우 신체 측정 자료(체중 및 신장)를 활용하여 산출한 값으로, 저체중( $18.5 \text{ kg/m}^2$  미만), 정상 체중( $18.5 \text{ kg/m}^2$  이상 ~  $23 \text{ kg/m}^2$  미만), 과체중( $23 \text{ kg/m}^2$  이상 ~  $25 \text{ kg/m}^2$  미만), 비만( $25 \text{ kg/m}^2$  이상)의 4개 범주로 구분하였다. 고혈압 및 당뇨병 질환력은 의사 진단을 받은 적이 있는지를 기준으로 각 질환에 대해 해당, 비해당으로 구분하였다. ApoE-ε4 유전자형 보유 여부는 아포지질단백질(Apolipoprotein) 검사 결과를 기반으로 ε4 대립 유전자를 한 개 이상 보유하고 있는 경우 ApoE-ε4 보유 군, 아닌 경우를 ApoE-ε4 미보유 군으로 구분하였다.

위의 변수에서 연령과 교육 수준은 연속형 독립변수로 포함되었다.

## 2.8. 통계 분석 방법

본 연구에서는 연구 대상자의 일반적인 특성과 분포를 파악하기 위해서 인구사회학적 요인 및 건강 행태적 요인에 대하여 기술 통계를 수행하였다. 범주형 변수는 빈도와 백분율로 나타내었고, 연속형 변수는 정규분포인 경우 평균과 표준편차로 나타내고, 비정규분포인 경우 중앙값과 IQR(Interquartile range)로 표현하였다. 개인 간 특성 차이의 유의성을 검정하기 위해서는 연속형 변수의 경우 정규성 여부에 따라 독립 T-검정(Independent T-test)과 맨-휘트니 U 검정(Mann-Whitney U test)을 수행하였으며, 범주형 변수의 경우 카이제곱 검정(Chi-square test)을 수행하였다.

연구 대상자에서 대기오염 노출과 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커(A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, pTau, A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio, pTau/A $\beta$ 42 ratio) 간 연관성을 확인하기 위해 일반화 선형 모델(Generalized linear model)을 사용하여 각 대기오염물질의 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  증가 당 회귀계수(Beta,  $\beta$ )와 표준오차(Standard error, SE)를 추정하였다. 대기오염 노출 수준에 대해서는 각 대기오염물질 농도를 연속형 및 삼분위수로 나눈 범주형으로 포함하여 분석을 수행하였으며, 분위 수 증가에 따른 추세는 p for trend를 산출하여 확인하였다. 이러한 연관성을 확인하기 위하여 일반화 선형 모델에서 사용된 통계 모델의 구성은 표 3과 같다.

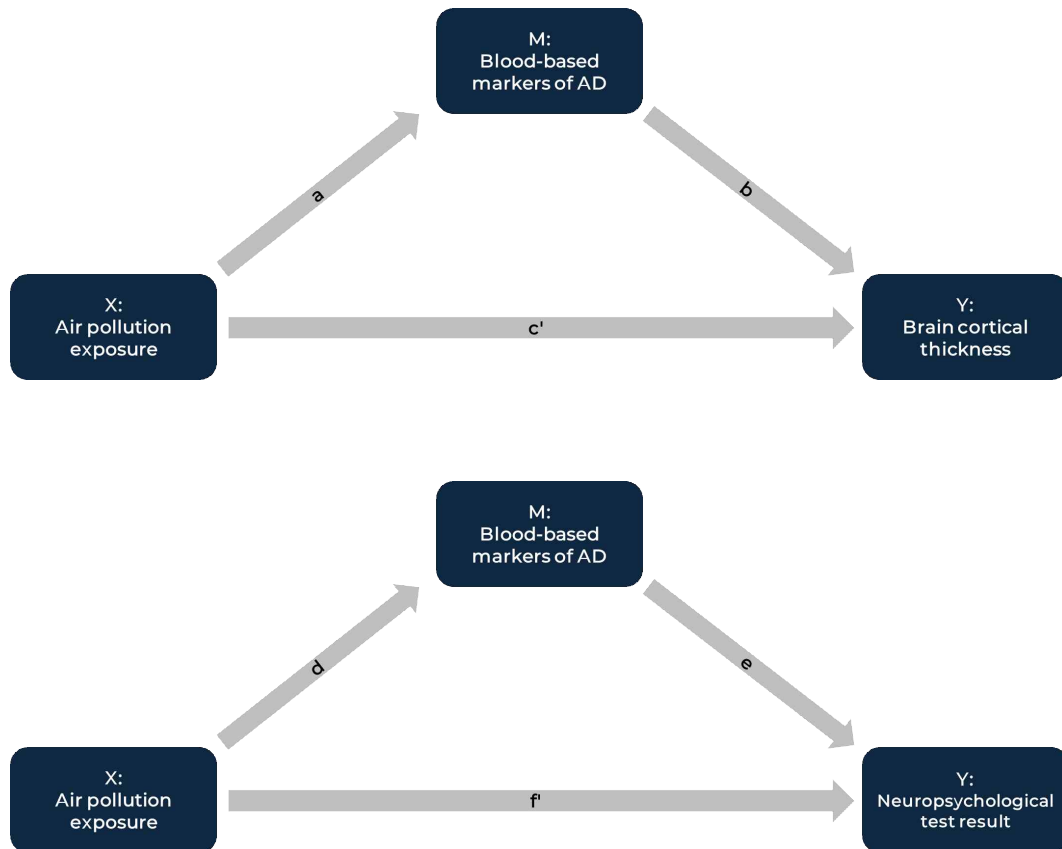
추가적으로, 대기오염 노출과 대뇌 피질 두께 및 신경심리검사 점수 간 연관성에 대해서 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커가 미치는 매개효과를 살펴보기 위한 (Causal mediation analysis)을 수행하였다. 매개효과의 경우, 바론 앤 케니(Baron & Kenny) 방법론을 적용하여 그림 4와 같이 총 3단계의 회귀분석을 설계 및 수행하여 확인하였다.

첫 번째로, 대기오염 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에 대해 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 축적이 미치는 매개효과를 조사하기 위해 a 경로( $X \rightarrow M$ )의 통계적 유의성을 검정하고, c' 경로( $X \rightarrow Y$ ) 통계적 유의성을 검정한 다음, 최종적으로 5,000번의 시뮬레이션을 통한 부트스트래핑을 수행하여 a와 b의 연속적인 경로( $X+M \rightarrow Y$ )에 대한 통계적 유의성을 검정하였다. 두 번째로, 대기오염 노출과 신경심리검사 점수 간 연관성에 대해 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 축적이 미치는 매개효과를 조사하기 위해 d 경로( $X \rightarrow M$ )의 통계적 유의성을 검정하고, f' 경로( $X \rightarrow Y$ ) 통계적 유의성을 검정한 다음, 최종적으로 5,000번의 시뮬레이션을 통한 부트스트래핑을 수행하여 d와 e의 연속적인 경로( $X+M \rightarrow Y$ )에 대한 통계적 유의성을 검정하였다.

모든 통계 분석 과정에서 비정규 분포를 보이는 변수는 로그 변환 후 활용되었다.

**표 3.** 일반화 선형 모델 공변량 구성

구분	공변량
Model 1	성별, 연령, 교육 수준
Model 2	성별, 연령, 교육 수준, 흡연 행태, 음주 행태, 체질량지수, ApoE-ε4 유전자형 보유 여부
Model 3	성별, 연령, 교육수준, 흡연력, 음주력, 체질량지수, ApoE-ε4 유전자형 보유 여부, 고혈압 질환력, 당뇨병 질환력



**그림 4.** 매개 분석 모형 경로 설계

## 2.9. 통계 분석 프로그램

모든 통계 분석은 SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)와 R statistical software (version 4.3.2, R Foundation)을 이용하여 수행되었으며, R의 경우 mediations pacakage를 사용하여 통계 분석을 수행하였다.

각 모델의 유의확률(p-value)이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 연관성을 보이는 것으로 평가하였다.

## 2.10. 연구 윤리

본 연구는 연세의료원 연구심의 위원회 (Institutional Review Board, IRB) 심의에서 IRB 면제심의 승인을 받았다 (IRB number: 4-2024-1362). 본 연구에서 사용한 EPINEF 코호트 자료는 모든 대상자로부터 사전에 설문 및 검사 관련 동의서 취득하였으며, 조사에 사용된 도구 및 과정은 연세의료원 연구심의 위원회 IRB 심의와 승인을 받았다 (IRB number: 4-2014-0359, 4-2022-0418).



### 3. 연구 결과

#### 3.1. 연구 대상자의 특성

본 연구는 EPINEF 코호트 내 Neuroimaging 하위 코호트 대상자 중 최종 연구 대상자 370명을 선정하였으며, 성별에 따라 구분한 연구 대상자의 일반적인 특성은 표 4와 같다. 남성은 151명(40.8%), 여성은 219명(59.2%)이다. 전체 대상자의 평균 연령은 72.7( $\pm 5.8$ )세로, 남성의 평균 연령은 73.3( $\pm 6.3$ )세, 여성의 평균 연령은 72.3( $\pm 5.4$ )세이었다. 전체 대상자의 교육 수준(연수) 평균값은 11.2( $\pm 4.1$ )년이었다.

건강 행태적 변수에서는 전체 대상자에서 비흡연자가 253(68.4%)명, 남성에서는 과거 흡연자가 99(65.6%)명으로 가장 많았으며, 여성의 경우 218(99.5%)명이 비흡연자였다. 음주 행태의 경우, 음주자라고 답한 사람이 전체 대상자에서 138(37.3%)명, 남성에서 85(56.3%)명, 여성에서 53(24.2%)명이었다. 흡연 및 음주 행태는 모두 성별 간 유의미한 차이를 보였다( $p < 0.001$ ). 체질량지수의 경우, 비만( $25\text{kg/m}^2$  이상)인 대상자가 전체에서 151(40.8%)명, 남성에서 60(39.37%)명, 여성에서 91(41.6%)명으로 가장 많았다. 전체 대상자에서 고혈압 질환력이 있는 대상자는 185(50.0%)명이었으며, 당뇨병 질환력이 있는 대상자는 74(20.0%)명이었다. 당뇨병 질환력의 경우, 성별 간 유의미한 차이를 보였다( $p=0.004$ ). ApoE- $\epsilon 4$  유전자형 보유 대상자는 전체 대상자에서 59(15.9%)명이었으며, 남성에서 18(11.9%)명, 여성에서 41(18.7%)명이었다.

본 연구에서 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커로 사용된 각 혈장 지표의 중앙값은 A $\beta 40$  농도가 169.91(149.56–198.23)pg/mL, A $\beta 42$  농도가 6.61(5.60–7.64)pg/mL, pTau 농도가 3.15(2.53–3.95)pg/mL이었다. 이를 기반으로 산출된 A $\beta 42$ /A $\beta 40$  ratio의 중앙값은 0.04(0.03–0.04), pTau/A $\beta 42$  ratio의 중앙값은 0.48(0.38–0.61)이었다.

두뇌 영역별 대뇌 피질 두께의 경우, 전체 연구 대상자에서 전체 영역의 대뇌 피질 두께의 평균값이 2.34( $\pm 0.09$ )mm, 전두엽 2.14( $\pm 0.10$ )mm, 두정엽 2.45( $\pm 0.10$ )mm, 측두엽 2.66( $\pm 0.11$ )mm, 후두엽 1.84( $\pm 0.11$ )mm, 대상회 2.43( $\pm 0.14$ )mm, 섬엽 2.81( $\pm 0.16$ )mm이었다.

본 연구에서 사용된 신경심리검사 항목의 표준화 점수 평균값의 경우 K-BNT 0.53( $\pm 0.89$ )점, RCFT 모사 -0.05( $\pm 1.16$ )점, SVLT-E 즉각회상 0.09( $\pm 1.19$ )점, SVLT-E 지연회상 -0.03( $\pm 1.31$ )점, RCFT 지연회상 0.12( $\pm 1.17$ )점, COWAT 범주 유창성 검사 -0.03( $\pm 1.07$ )점, COWAT 글자 유창성 검사 0.13( $\pm 1.11$ )점, DSC 0.88( $\pm 1.17$ )점, K-TMT-E part B 0.34( $\pm 1.14$ )점이었다.

본 연구 대상자의 실외 대기오염물질 노출 농도는 표 5와 같다. 대기오염물질 변수로 포함된  $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$ ,  $Mn_{10}$ ,  $Mn_{2.5}$ 는 일반화 선형 회귀 모델에 연속형 형태와 삼분위수(Tertile) 형태로 각각 포함하여 분석을 수행하였으며,  $PM_{10}$ 의 평균 농도는  $46.319(\pm 2.125) \mu g/m^3$ ,  $PM_{10}$  내  $Mn_{10}$ 의 평균 농도는  $12.548(\pm 2.519) \mu g/m^3$ 이었다.  $PM_{2.5}$ 의 평균 농도는  $26.193(\pm 0.637) \mu g/m^3$ 이었으며,  $PM_{2.5}$  내  $Mn_{2.5}$ 의 평균 농도는  $10.366(\pm 1.773) \mu g/m^3$ 이었다.

**표 4.** 연구 대상자의 특성 (계속)

Characteristics	Total (n=370)	Men (n=151)	Women (n=219)	<i>p</i> -value
<b>Age (years), [Mean(SD)]</b>	72.7 (5.8)	73.3 (6.3)	72.3 (5.4)	
<b>Education level (years), [Mean(SD)]</b>	11.2 (4.1)	12.6 (4.0)	10.2 (3.9)	
<b>Smoking status, N(%)</b>				<0.001
Never smoker	253 (68.4)	35 (23.2)	218 (99.5)	
Former smoker	100 (27.0)	99 (65.6)	1 (0.5)	
Current smoker	17 (4.6)	17 (11.3)	0 (0.0)	
<b>Alcohol consumption, N(%)</b>	138 (37.3)	85 (56.3)	53 (24.2)	<0.001
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>), N(%)</b>				0.947
Underweight	5 (1.4)	2 (1.3)	3 (1.4)	
Normal weight	116 (31.4)	50 (33.1)	66 (30.1)	
Overweight	98 (26.5)	39 (25.8)	59 (26.9)	
Obesity	151 (40.8)	60 (39.7)	91 (41.6)	
<b>History of disease, N(%)</b>				
Hypertension	185 (50.0)	78 (51.7)	107 (48.9)	0.597
Diabetes mellitus	74 (20.0)	41 (27.2)	33 (15.1)	0.004
<b>ApoE-ε4 allele carriership, N(%)</b>	59 (15.9)	18 (11.9)	41 (18.7)	0.079
<b>Blood-based markers of AD (pg/mL), [Median(IQR)]</b>				
Aβ40	169.91 (149.56–198.23)	173.04 (148.02–203.62)	168.82 (149.99–193.35)	0.140
Aβ42	6.61 (5.60–7.64)	6.42 (5.46–7.72)	6.66 (5.68–7.60)	0.948
pTau	3.15 (2.53–3.95)	3.27 (2.55–4.09)	3.04 (2.50–3.85)	0.520
Aβ42/Aβ40 ratio	0.04 (0.03–0.04)	0.04 (0.03–0.04)	0.04 (0.03–0.04)	0.048
pTau/Aβ42 ratio	0.48 (0.38–0.61)	0.51 (0.40–0.63)	0.46 (0.37–0.60)	0.617
<b>Cortical thickness (mm), [Mean(SD)]</b>				
Global	2.34 (0.09)	2.32 (0.10)	2.35 (0.08)	<0.001
Frontal	2.14 (0.10)	2.1.. (0.11)	2.17 (0.09)	<0.001
Parietal	2.45 (0.10)	2.43 (0.11)	2.47 (0.09)	<0.001
Temporal	2.66 (0.11)	2.64 (0.13)	2.68 (0.10)	0.001
Occipital	1.84 (0.11)	1.86 (0.13)	1.84 (0.10)	0.091
Cingulate	2.43 (0.14)	2.39 (0.14)	2.46 (0.13)	<0.001
Insula	2.81 (0.16)	2.81 (0.16)	2.81 (0.16)	0.882

표 4. 연구 대상자의 특성

Characteristics	Total (n=370)	Men (n=151)	Women (n=219)	p-value
<b>Neuropsychological test results (z-score), [Mean(SD)]</b>				
K-BNT	0.53 (0.89)	0.63 (0.88)	0.48 (0.89)	0.182
RCFT: copy	-0.05 (1.16)	-0.21 (1.16)	0.04 (1.15)	0.086
SVLT-E: immediate recall	0.09 (1.19)	-0.42 (1.14)	0.35 (1.13)	<0.001
SVLT-E: delayed recall	-0.03 (1.31)	-0.59 (1.36)	0.26 (1.18)	<0.001
RCFT: delayed recall	0.12 (1.17)	0.21 (1.28)	0.07 (1.11)	0.324
COWAT: category / semantic fluency test	-0.03 (1.07)	-0.12 (1.16)	0.01 (1.02)	0.359
COWAT: letter / phonemic fluency test	0.13 (1.11)	-0.07 (1.09)	0.27 (1.10)	0.015
DSC	0.88 (1.17)	0.57 (1.14)	1.04 (1.15)	0.001
K-TMT-E: part B	0.34 (1.14)	0.26 (1.19)	0.38 (1.12)	0.405
<b>Cognitive assessment score, [Mean(SD)]</b>	24.88 (3.48)	25.11 (2.93)	24.77 (3.73)	0.405
<b>MMSE score, [Mean(SD)]</b>	28.04 (2.33)	28.16 (1.82)	27.97 (2.56)	0.486

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; ApoE-ε4: apolipoprotein E4; Aβ42: Amyloid beta-42; Aβ40: Amyloid beta-40; pTau: Phosphorylated tau protein; K-BNT: Korean-boston naming test; RCFT: Rey complex figure test; SVLT-E: Seoul verbal learning test-elderly's version; COWAT: Controlled oral word association test; DSC: Digit symbol coding; K-TMT-E: Korean-trail making test-elderly's version; MMSE: Mini mental state examination; SD: Standard deviation; IQR: Interquartile range;

**Footnotes:** Significance of sex difference based on Chi-squared test (for categorical variables) and t-test (for continuous variables). The sample size for the neuropsychological test results differs from the total sample size due to incomplete data availability for a subset of participants (n = 278). The statistical analyses for this section were performed on the reduced sample.

**표 5.** 연구 대상자의 실외 대기오염물질 노출 농도

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Mean	SD	Min	Percentile			Max
				25%	50%	75%	
PM <sub>10</sub>							
Continuous	46.319	2.125	40.276	44.783	46.955	47.982	50.474
Tertile 1	43.749	1.458	40.276	42.415	44.092	44.783	45.951
Tertile 2	46.877	0.495	45.963	46.398	46.955	47.320	47.644
Tertile 3	48.327	0.496	47.651	47.982	48.259	48.601	50.474
PM <sub>2.5</sub>							
Continuous	26.193	0.637	23.516	25.786	26.263	26.666	28.379
Tertile 1	25.482	0.438	23.516	25.321	25.613	25.786	25.925
Tertile 2	26.258	0.172	25.932	26.114	26.263	26.409	26.538
Tertile 3	26.839	0.268	26.543	26.666	26.786	26.911	28.379
Mn <sub>10</sub>							
Continuous	12.548	2.519	4.100	10.954	12.617	14.328	18.938
Tertile 1	9.765	1.483	4.100	8.620	10.193	10.954	11.499
Tertile 2	12.615	0.664	11.501	12.030	12.617	13.256	13.708
Tertile 3	15.263	1.143	13.737	14.328	15.092	15.915	18.938
Mn <sub>2.5</sub>							
Continuous	10.366	1.773	4.809	9.111	10.068	11.686	13.898
Tertile 1	8.541	0.793	4.809	8.204	8.735	9.111	9.472
Tertile 2	10.105	0.383	9.482	9.808	10.068	10.408	10.829
Tertile 3	12.454	0.954	10.834	11.686	12.394	13.406	13.898

**Abbreviations.** PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SD: Standard deviation; Min: Minimum; Max: Maximum;

### 3.2. 대기오염 노출과 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 간 연관성

실외 대기오염물질 노출 농도의 경우 연속형, 그리고 삼분위수 구간으로 나누어 분위수에 따른 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커의 연관성을 살펴보았다. 삼분위수 증가에 따른 추세를 살펴보고자 p for trend를 산출하였으며, 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 추세가 있다고 판단하였다. 대기오염 노출과 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 농도 간 연관성을 살펴본 일반화 선형 모델 분석 결과는 다음과 같다(표 6-10).

Model 2를 기준으로 보았을 때,  $PM_{2.5}$  노출에 대해서는  $1 \mu g/m^3$  증가 당  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio는  $-0.002$  ( $SE=0.001$ ;  $p=0.014$ )만큼 감소하는 것으로 나타났으며, 저농도(Tertile 1)에 노출된 군에 비해 고농도(Tertile 3)에 노출된 경우  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio는  $-0.002$  ( $SE=0.001$ ;  $p=0.042$ )만큼 감소하고( $p$  for trend  $<0.05$ ),  $pTau/A\beta_{42}$  ratio는  $0.087$  ( $SE=0.038$ ;  $p=0.023$ )만큼 증가하는 것으로 나타났다.

$Mn_{2.5}$  노출에 대해서는  $1 \mu g/m^3$  증가 당  $pTau$  농도는  $2.6\%$  ( $\beta=0.026$ ;  $SE=0.013$ ;  $p=0.039$ )만큼 증가,  $pTau/A\beta_{42}$  ratio는  $0.019$  ( $SE=0.009$ ;  $p=0.040$ )만큼 증가하는 것으로 나타났으며, 저농도(Tertile 1)에 노출된 군에 비해 고농도(Tertile 3)에 노출된 경우  $pTau$  농도는  $10.6\%$  ( $\beta=0.106$ ;  $SE=0.054$ ;  $p=0.049$ )만큼 증가하고,  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio는  $-0.002$  ( $SE=0.001$ ;  $p=0.036$ )만큼 감소하는 것으로 나타났다( $p$  for trend  $<0.05$ ).

Model 3를 기준으로 보았을 때,  $Mn_{10}$  저농도(Tertile 1) 노출군에 비해 중간 농도(Tertile 2)에 노출된 군에서  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio가  $-0.002$  ( $SE=0.001$ ;  $p=0.049$ )만큼 감소하는 것으로 나타났으며( $p$  for trend  $<0.05$ ),  $PM_{2.5}$   $1 \mu g/m^3$  증가 당  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio가  $-0.002$  ( $SE=0.001$ ;  $p=0.007$ ) 감소하고,  $Mn_{2.5}$   $1 \mu g/m^3$  증가 당  $pTau$  농도가  $2.6\%$  ( $\beta=0.026$ ;  $SE=0.013$ ;  $p=0.042$ )만큼 증가하는 것으로 나타났다.

이 외에는 통계적으로 유의한 연관성을 확인하지 못하였다.

표 6. 대기오염 노출과 혈장 Aβ40 농도 간 연관성

Air pollutants (μg/m <sup>3</sup> )		Blood-based AD markers: Aβ40* (pg/mL)					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		β (SE)	p-value	β (SE)	p-value	β (SE)	p-value
PM <sub>10</sub>	Continuous	-0.001 (0.007)	0.927	-0.001 (0.007)	0.900	-0.001 (0.007)	0.887
	Tertile 2 vs 1	-0.039 (0.034)	0.249	-0.047 (0.035)	0.175	0.013 (0.034)	0.710
	Tertile 3 vs 1	-0.009 (0.035)	0.798	-0.010 (0.035)	0.772	-0.021 (0.033)	0.515
	p for trend	0.004		0.040		<0.001	
PM <sub>2.5</sub>	Continuous	0.0043 (0.021)	0.840	0.006 (0.022)	0.795	0.017 (0.021)	0.411
	Tertile 2 vs 1	-0.021 (0.033)	0.513	-0.017 (0.033)	0.602	-0.025 (0.033)	0.448
	Tertile 3 vs 1	0.006 (0.034)	0.870	0.011 (0.034)	0.753	-0.026 (0.033)	0.436
	p for trend	0.005		0.060		<0.001	
Mn <sub>10</sub>	Continuous	0.000 (0.006)	0.951	0.001 (0.006)	0.869	0.003 (0.006)	0.609
	Tertile 2 vs 1	-0.038 (0.033)	0.258	-0.046 (0.034)	0.178	0.021 (0.034)	0.542
	Tertile 3 vs 1	-0.025 (0.034)	0.459	-0.023 (0.035)	0.502	-0.016 (0.033)	0.622
	p for trend	0.004		0.043		<0.001	
Mn <sub>2.5</sub>	Continuous	0.008 (0.008)	0.347	0.010 (0.008)	0.248	0.011 (0.008)	0.175
	Tertile 2 vs 1	0.051 (0.033)	0.117	0.053 (0.033)	0.108	-0.059 (0.035)	0.089
	Tertile 3 vs 1	0.049 (0.035)	0.159	0.054 (0.036)	0.128	-0.009 (0.034)	0.787
	p for trend	0.002		0.028		<0.001	

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM ≤ 10 μm in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM ≤ 2.5 μm in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn ≤ 10 μm in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn ≤ 2.5 μm in aerodynamic diameter; Aβ40: Amyloid beta-40; SE: standard error;

**Footnotes:** Beta(β) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE-ε4 allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

\* Log-transformed

표 7. 대기오염 노출과 혈장 Aβ42 농도 간 연관성

Air pollutants (μg/m <sup>3</sup> )		Blood-based AD markers: Aβ42 (pg/mL)					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		β (SE)	p-value	β (SE)	p-value	β (SE)	p-value
PM <sub>10</sub>	Continuous	0.058 (0.045)	0.199	0.058 (0.046)	0.206	0.057 (0.045)	0.210
	Tertile 2 vs 1	0.032 (0.222)	0.884	0.000 (0.226)	1.000	-0.242 (0.226)	0.284
	Tertile 3 vs 1	0.251 (0.227)	0.271	0.262 (0.229)	0.254	-0.193 (0.216)	0.373
	p for trend	0.101		0.123		0.005	
PM <sub>2.5</sub>	Continuous	-0.201 (0.140)	0.151	-0.171 (0.141)	0.226	-0.110 (0.140)	0.432
	Tertile 2 vs 1	-0.298 (0.215)	0.166	-0.285 (0.217)	0.190	0.092 (0.220)	0.678
	Tertile 3 vs 1	-0.243 (0.220)	0.269	-0.174 (0.222)	0.435	-0.102 (0.216)	0.637
	p for trend	0.079		0.126		0.005	
Mn <sub>10</sub>	Continuous	0.045 (0.037)	0.218	0.051 (0.037)	0.170	0.062 (0.037)	0.091
	Tertile 2 vs 1	-0.029 (0.219)	0.894	-0.068 (0.222)	0.760	-0.251 (0.224)	0.263
	Tertile 3 vs 1	0.204 (0.225)	0.364	0.227 (0.227)	0.318	-0.260 (0.215)	0.227
	p for trend	0.107		0.119		0.004	
Mn <sub>2.5</sub>	Continuous	-0.006 (0.054)	0.905	0.004 (0.055)	0.945	0.0130 (0.054)	0.810
	Tertile 2 vs 1	0.401 (0.214)	0.062	0.404 (0.214)	0.061	-0.043 (0.228)	0.852
	Tertile 3 vs 1	-0.015 (0.228)	0.948	0.008 (0.232)	0.973	0.362 (0.223)	0.105
	p for trend	0.028		0.058		0.002	

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM ≤ 10 μm in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM ≤ 2.5 μm in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn ≤ 10 μm in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn ≤ 2.5 μm in aerodynamic diameter; Aβ42: Amyloid beta-42; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta(β) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE-ε4 allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.



표 8. 대기오염 노출과 혈장 pTau 농도 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Blood-based AD markers: pTau* (pg/mL)					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	p-value	$\beta$ (SE)	p-value	$\beta$ (SE)	p-value
PM <sub>10</sub>	Continuous	-0.006 (0.011)	0.546	-0.010 (0.011)	0.353	-0.010 (0.011)	0.370
	Tertile 2 vs 1	-0.044 (0.052)	0.392	-0.044 (0.052)	0.398	0.038 (0.053)	0.473
	Tertile 3 vs 1	-0.030 (0.053)	0.575	-0.040 (0.053)	0.453	0.004 (0.051)	0.933
	p for trend	0.240		0.129		0.125	
PM <sub>2.5</sub>	Continuous	0.013 (0.032)	0.689	0.016 (0.033)	0.628	0.018 (0.033)	0.580
	Tertile 2 vs 1	-0.013 (0.050)	0.792	-0.029 (0.050)	0.563	-0.101 (0.051)	0.051
	Tertile 3 vs 1	0.095 (0.051)	0.063	0.100 (0.051)	0.051	-0.126 (0.050)	0.013
	p for trend	0.044		0.022		0.022	
Mn <sub>10</sub>	Continuous	0.008 (0.009)	0.370	0.005 (0.009)	0.585	0.005 (0.009)	0.567
	Tertile 2 vs 1	-0.011 (0.051)	0.828	-0.014 (0.052)	0.780	-0.00001 (0.053)	1.000
	Tertile 3 vs 1	0.022 (0.052)	0.677	0.002 (0.053)	0.967	-0.015 (0.051)	0.765
	p for trend	0.266		0.155		0.141	
Mn <sub>2.5</sub>	Continuous	0.024 (0.012)	0.058	<b>0.026 (0.013)</b>	<b>0.039</b>	<b>0.026 (0.013)</b>	<b>0.042</b>
	Tertile 2 vs 1	0.020 (0.050)	0.684	0.011 (0.050)	0.818	-0.104 (0.054)	0.054
	Tertile 3 vs 1	0.093 (0.053)	0.081	<b>0.106 (0.054)</b>	<b>0.049</b>	-0.099 (0.052)	0.059
	p for trend	0.096		0.045		0.042	

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; pTau: Phosphorylated tau protein; SE: standard error; **Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

\* Log-transformed

표 9. 대기오염 노출과 혈장 Aβ42/Aβ40 ratio 간 연관성

Air pollutants (μg/m <sup>3</sup> )		Blood-based AD markers: Aβ42/Aβ40 ratio					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		β (SE)	p-value	β (SE)	p-value	β (SE)	p-value
PM <sub>10</sub>	Continuous	0.0004 (0.0002)	0.061	0.0004 (0.0002)	0.050	0.0004 (0.0002)	0.052
	Tertile 2 vs 1	0.002 (0.001)	0.123	0.002 (0.001)	0.102	-0.002 (0.001)	0.081
	Tertile 3 vs 1	0.002 (0.001)	0.108	0.002 (0.001)	0.080	-0.0004 (0.0010)	0.674
	p for trend	0.071		0.059		0.021	
PM <sub>2.5</sub>	Continuous	<b>-0.002 (0.001)</b>	<b>0.008</b>	<b>-0.002 (0.001)</b>	<b>0.014</b>	<b>-0.002 (0.001)</b>	<b>0.007</b>
	Tertile 2 vs 1	-0.002 (0.001)	0.129	-0.002 (0.001)	0.102	0.002 (0.001)	0.030
	Tertile 3 vs 1	<b>-0.002 (0.001)</b>	<b>0.027</b>	<b>-0.002 (0.001)</b>	<b>0.042</b>	0.0004 (0.0010)	0.701
	p for trend	0.034		0.045		0.011	
Mn <sub>10</sub>	Continuous	0.0002 (0.0002)	0.177	0.0002 (0.0002)	0.154	0.0002 (0.0002)	0.182
	Tertile 2 vs 1	0.001 (0.001)	0.217	0.001 (0.001)	0.171	<b>-0.002 (0.001)</b>	<b>0.049</b>
	Tertile 3 vs 1	0.002 (0.001)	0.062	0.002 (0.001)	0.053	-0.0007 (0.0010)	0.482
	p for trend	0.062		0.055		0.017	
Mn <sub>2.5</sub>	Continuous	-0.0004 (0.000)	0.105	-0.0004 (0.0003)	0.080	-0.0004 (0.0003)	0.077
	Tertile 2 vs 1	0.0003 (0.0010)	0.762	0.0003 (0.0010)	0.797	0.002 (0.001)	0.037
	Tertile 3 vs 1	<b>-0.002 (0.001)</b>	<b>0.044</b>	<b>-0.002 (0.001)</b>	<b>0.036</b>	0.003 (0.001)	0.011
	p for trend	0.021		0.025		0.006	

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM ≤ 10 μm in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM ≤ 2.5 μm in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn ≤ 10 μm in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn ≤ 2.5 μm in aerodynamic diameter; Aβ42: Amyloid beta-42; Aβ40: Amyloid beta-40; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta(β) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE-ε4 allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

표 10. 대기오염 노출과 혈장 pTau/Aβ42 ratio 간 연관성

Air pollutants (μg/m <sup>3</sup> )		Blood-based AD markers: pTau/Aβ42 ratio					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		β (SE)	p-value	β (SE)	p-value	β (SE)	p-value
PM <sub>10</sub>	Continuous	-0.011 (0.008)	0.180	-0.013 (0.008)	0.107	-0.013 (0.008)	0.116
	Tertile 2 vs 1	-0.021 (0.039)	0.591	-0.018 (0.039)	0.655	0.049 (0.040)	0.218
	Tertile 3 vs 1	-0.044 (0.040)	0.266	-0.052 (0.040)	0.192	0.031 (0.038)	0.414
	p for trend	0.460		0.151		0.101	
PM <sub>2.5</sub>	Continuous	0.022 (0.024)	0.367	0.021 (0.024)	0.395	0.015 (0.025)	0.540
	Tertile 2 vs 1	0.035 (0.037)	0.344	0.026 (0.037)	0.491	-0.079 (0.039)	0.041
	Tertile 3 vs 1	<b>0.091 (0.038)</b>	<b>0.018</b>	<b>0.087 (0.038)</b>	<b>0.023</b>	-0.062 (0.038)	0.105
	p for trend	0.104		0.056		0.044	
Mn <sub>10</sub>	Continuous	0.001 (0.006)	0.825	-0.001 (0.006)	0.890	-0.002 (0.006)	0.757
	Tertile 2 vs 1	-0.012 (0.038)	0.756	-0.011 (0.039)	0.773	0.017 (0.039)	0.663
	Tertile 3 vs 1	0.001 (0.039)	0.978	-0.013 (0.039)	0.735	-0.001 (0.038)	0.979
	p for trend	0.616		0.227		0.140	
Mn <sub>2.5</sub>	Continuous	<b>0.018 (0.009)</b>	<b>0.049</b>	<b>0.019 (0.009)</b>	<b>0.040</b>	0.018 (0.009)	0.054
	Tertile 2 vs 1	-0.008 (0.037)	0.826	-0.013 (0.037)	0.717	-0.070 (0.040)	0.084
	Tertile 3 vs 1	0.067 (0.040)	0.091	0.074 (0.040)	0.064	-0.086 (0.039)	0.028
	p for trend	0.169		0.055		0.038	

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM ≤ 10 μm in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM ≤ 2.5 μm in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn ≤ 10 μm in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn ≤ 2.5 μm in aerodynamic diameter; pTau: Phosphorylated tau protein; Aβ42: Amyloid beta-42; SE: standard error;

**Footnotes:** Beta(β) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE-ε4 allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

### 3.3. 대기오염 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에서 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커가 미치는 매개효과

대기오염 노출이 대뇌 피질 두께 변화에 미치는 영향에 대하여 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커가 미치는 매개효과를 조사하기 위해 바론 앤 케니 방법론에 따른 매개 분석을 수행한 결과는 다음과 같다.

#### 3.3.1. 대기오염 노출과 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 간 연관성

대기오염 노출이 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 변화에 미치는 영향을 확인하기 위해 설계된 ‘경로 a’에 대한 통계적 유의성을 검정한 결과는 앞의 분석 결과(표 6-10)과 같다.

#### 3.3.2. 대기오염 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성

대기오염 노출이 대뇌 피질 두께 변화에 미치는 영향을 확인하기 위해 설계된 ‘경로 c’에 대한 통계적 유의성을 검정한 결과는 다음과 같다(표 11-17).

일반화 선형 회귀 모델에 대기오염물질 농도를 연속형으로 포함한 경우, Model 3를 기준으로 보았을 때,  $PM_{10}$  1  $\mu g/m^3$  증가 당 두뇌 전체 영역에서의 대뇌 피질 두께는 -0.005 mm (SE=0.0002; p=0.018), 두정엽에서 -0.007 mm (SE=0.003; p=0.008), 측두엽에서 -0.007 mm (SE=0.003; p=0.018), 후두엽에서 -0.025 mm (SE=0.003; p < 0.001)만큼 감소하는 것으로 나타났다.  $Mn_{10}$  노출에 대해서도 동일한 영역에서 대뇌 피질 두께가 감소하는 것으로 나타났으며, 통계적으로 유의하였다.

Model 3를 기준으로 실외 대기오염물질 농도를 삼분위수 구간으로 나누어 포함하

였을 때,  $PM_{2.5}$  저농도(Tertile 1) 노출군에 비해 중간 농도(Tertile 2)에 노출된 경우 후두엽 피질 두께가  $-0.059$  mm (SE=0.014;  $p < 0.001$ )만큼, 고농도(Tertile 3)에 노출된 경우  $-0.033$  mm (SE=0.013;  $p=0.016$ )만큼 감소하는 것으로 나타났다( $p$  for trend  $< 0.001$ ).  $Mn_{2.5}$ 의 경우, 저농도(Tertile 1) 노출군에 비해 중간 농도(Tertile 2) 노출군에서 후두엽 피질 두께가  $-0.105$  mm (SE=0.013;  $p < 0.001$ )만큼, (Tertile 3)에 노출된 경우  $-0.093$  mm (SE=0.013;  $p < 0.001$ )만큼 감소하는 것으로 나타났으며 그 추세 또한 통계적으로 유의하였다( $p$  for trend  $< 0.001$ ).

표 11. 대기오염 노출과 두뇌 전체 영역 대뇌 피질 두께 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Brain cortical thickness: Global (mm)					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	<b>-0.006 (0.002)</b>	<b>0.010</b>	<b>-0.006 (0.002)</b>	<b>0.017</b>	<b>-0.005 (0.002)</b>	<b>0.018</b>
	Tertile 2 vs 1	-0.018 (0.011)	0.117	-0.018 (0.011)	0.124	0.019 (0.012)	0.092
	Tertile 3 vs 1	-0.021 (0.011)	0.069	-0.020 (0.012)	0.084	0.001 (0.011)	0.960
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.007 (0.007)	0.294	0.007 (0.007)	0.357	0.005 (0.007)	0.495
	Tertile 2 vs 1	-0.007 (0.011)	0.508	-0.007 (0.011)	0.507	-0.009 (0.011)	0.447
	Tertile 3 vs 1	0.013 (0.011)	0.228	0.011 (0.011)	0.325	-0.019 (0.011)	0.095
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	<b>-0.004 (0.002)</b>	<b>0.037</b>	<b>-0.004 (0.002)</b>	<b>0.038</b>	<b>-0.004 (0.002)</b>	<b>0.025</b>
	Tertile 2 vs 1	-0.020 (0.011)	0.068	-0.018 (0.011)	0.102	0.021 (0.011)	0.068
	Tertile 3 vs 1	-0.021 (0.011)	0.064	-0.020 (0.011)	0.080	0.001 (0.011)	0.951
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.006 (0.003)	0.029	0.005 (0.003)	0.058	0.005 (0.003)	0.071
	Tertile 2 vs 1	0.009 (0.011)	0.391	0.010 (0.011)	0.380	-0.019 (0.012)	0.105
	Tertile 3 vs 1	0.022 (0.012)	0.056	0.020 (0.012)	0.089	-0.010 (0.011)	0.405
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

표 12. 대기오염 노출과 전두엽 피질 두께 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Brain cortical thickness: Frontal (mm)					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	0.003 (0.003)	0.323	0.003 (0.003)	0.275	0.003 (0.003)	0.261
	Tertile 2 vs 1	0.017 (0.013)	0.195	0.017 (0.013)	0.212	-0.013 (0.013)	0.329
	Tertile 3 vs 1	0.012 (0.013)	0.376	0.012 (0.013)	0.361	0.003 (0.013)	0.826
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	-0.013 (0.008)	0.110	-0.014 (0.008)	0.102	-0.016 (0.008)	0.060
	Tertile 2 vs 1	<b>-0.027 (0.012)</b>	<b>0.034</b>	-0.025 (0.013)	0.051	0.020 (0.013)	0.118
	Tertile 3 vs 1	-0.016 (0.013)	0.211	-0.017 (0.013)	0.186	-0.008 (0.013)	0.545
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	-0.0003 (0.002)	0.876	0.000 (0.002)	0.901	-0.001 (0.002)	0.783
	Tertile 2 vs 1	-0.003 (0.013)	0.827	-0.003 (0.013)	0.822	0.002 (0.013)	0.856
	Tertile 3 vs 1	-0.003 (0.013)	0.843	-0.001 (0.013)	0.912	-0.003 (0.013)	0.845
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	-0.004 (0.003)	0.183	-0.005 (0.003)	0.148	-0.005 (0.003)	0.120
	Tertile 2 vs 1	0.009 (0.013)	0.480	0.010 (0.013)	0.447	0.016 (0.014)	0.246
	Tertile 3 vs 1	-0.013 (0.013)	0.341	-0.015 (0.014)	0.286	0.025 (0.013)	0.061
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon$ 4 allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

표 13. 대기오염 노출과 두정엽 피질 두께 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Brain cortical thickness: Parietal (mm)					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	<b>-0.007 (0.003)</b>	<b>0.006</b>	<b>-0.007 (0.003)</b>	<b>0.007</b>	<b>-0.007 (0.003)</b>	<b>0.008</b>
	Tertile 2 vs 1	-0.016 (0.012)	0.202	-0.017 (0.013)	0.184	0.027 (0.013)	0.037
	Tertile 3 vs 1	<b>-0.027 (0.013)</b>	<b>0.032</b>	<b>-0.027 (0.013)</b>	<b>0.034</b>	0.009 (0.012)	0.449
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.010 (0.008)	0.200	0.009 (0.008)	0.236	0.008 (0.008)	0.302
	Tertile 2 vs 1	-0.010 (0.012)	0.419	-0.010 (0.012)	0.396	-0.010 (0.013)	0.418
	Tertile 3 vs 1	0.014 (0.012)	0.249	0.012 (0.012)	0.333	-0.023 (0.012)	0.069
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	<b>-0.004 (0.002)</b>	<b>0.034</b>	<b>-0.005 (0.002)</b>	<b>0.028</b>	<b>-0.005 (0.002)</b>	<b>0.021</b>
	Tertile 2 vs 1	-0.019 (0.012)	0.121	-0.018 (0.012)	0.151	0.021 (0.013)	0.098
	Tertile 3 vs 1	-0.021 (0.013)	0.100	-0.020 (0.013)	0.109	0.002 (0.012)	0.885
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.007 (0.003)	0.023	0.006 (0.003)	0.039	0.006 (0.003)	0.047
	Tertile 2 vs 1	0.014 (0.012)	0.258	0.014 (0.012)	0.262	-0.021 (0.013)	0.115
	Tertile 3 vs 1	0.023 (0.013)	0.073	0.021 (0.013)	0.102	-0.007 (0.013)	0.570
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon$ 4 allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.



표 14. 대기오염 노출과 측두엽 피질 두께 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Brain cortical thickness: Temporal (mm)					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	<b>-0.007 (0.003)</b>	<b>0.008</b>	<b>-0.007 (0.003)</b>	<b>0.018</b>	<b>-0.007 (0.003)</b>	<b>0.018</b>
	Tertile 2 vs 1	-0.026 (0.013)	0.051	-0.025 (0.014)	0.067	0.021 (0.014)	0.135
	Tertile 3 vs 1	-0.023 (0.014)	0.090	-0.021 (0.014)	0.123	-0.007 (0.013)	0.572
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.013 (0.008)	0.134	0.011 (0.009)	0.196	0.008 (0.009)	0.341
	Tertile 2 vs 1	0.003 (0.013)	0.828	0.002 (0.013)	0.908	-0.012 (0.013)	0.359
	Tertile 3 vs 1	0.021 (0.013)	0.123	0.016 (0.013)	0.224	-0.015 (0.013)	0.246
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	<b>-0.005 (0.002)</b>	<b>0.041</b>	<b>-0.005 (0.002)</b>	<b>0.044</b>	<b>-0.005 (0.002)</b>	<b>0.023</b>
	Tertile 2 vs 1	<b>-0.028 (0.013)</b>	<b>0.035</b>	-0.024 (0.013)	0.077	0.029 (0.014)	0.035
	Tertile 3 vs 1	<b>-0.029 (0.014)</b>	<b>0.034</b>	<b>-0.027 (0.014)</b>	<b>0.046</b>	0.002 (0.013)	0.889
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.008 (0.003)	0.018	0.006 (0.003)	0.055	0.006 (0.003)	0.071
	Tertile 2 vs 1	0.007 (0.013)	0.571	0.007 (0.013)	0.567	-0.021 (0.014)	0.142
	Tertile 3 vs 1	0.026 (0.014)	0.058	0.022 (0.014)	0.118	-0.013 (0.014)	0.347
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

표 15. 대기오염 노출과 후두엽 피질 두께 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Brain cortical thickness: Occipital (mm)					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	-0.025 (0.003)	<0.001	-0.025 (0.003)	<0.001	-0.025 (0.003)	<0.001
	Tertile 2 vs 1	-0.098 (0.013)	<0.001	-0.098 (0.013)	<0.001	0.097 (0.013)	<0.001
	Tertile 3 vs 1	-0.098 (0.013)	<0.001	-0.097 (0.013)	<0.001	-0.001 (0.013)	<0.001
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.041 (0.009)	<0.001	0.039 (0.009)	<0.001	0.039 (0.009)	<0.001
	Tertile 2 vs 1	0.028 (0.013)	0.037	0.027 (0.013)	0.046	-0.059 (0.014)	<0.001
	Tertile 3 vs 1	0.064 (0.013)	<0.001	0.059 (0.014)	<0.001	-0.033 (0.013)	0.016
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	-0.013 (0.002)	<0.001	-0.013 (0.002)	<0.001	-0.013 (0.002)	<0.001
	Tertile 2 vs 1	-0.051 (0.013)	0.0001	-0.046 (0.014)	0.001	0.063 (0.014)	<0.001
	Tertile 3 vs 1	-0.064 (0.014)	<0.001	-0.062 (0.014)	<0.001	0.016 (0.013)	0.245
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.028 (0.003)	<0.001	0.027 (0.003)	<0.001	0.027 (0.003)	<0.001
	Tertile 2 vs 1	0.013 (0.012)	0.307	0.013 (0.012)	0.304	-0.105 (0.013)	<0.001
	Tertile 3 vs 1	0.108 (0.013)	<0.001	0.105 (0.013)	<0.001	-0.093 (0.013)	<0.001
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon$ 4 allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

표 16. 대기오염 노출과 대상회 피질 두께 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Brain cortical thickness: Cingulate (mm)					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	0.012 (0.004)	0.001	0.012 (0.004)	0.001	0.012 (0.004)	0.001
	Tertile 2 vs 1	0.051 (0.017)	0.003	0.051 (0.018)	0.004	<b>-0.047 (0.018)</b>	<b>0.009</b>
	Tertile 3 vs 1	0.046 (0.018)	0.009	0.047 (0.018)	0.009	0.002 (0.017)	0.919
	<i>p for trend</i>	0.002		0.003		<0.001	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	-0.020 (0.011)	0.075	-0.019 (0.011)	0.086	-0.021 (0.011)	0.065
	Tertile 2 vs 1	-0.013 (0.017)	0.455	-0.012 (0.017)	0.501	0.023 (0.018)	0.192
	Tertile 3 vs 1	-0.023 (0.017)	0.184	-0.022 (0.018)	0.219	0.010 (0.017)	0.585
	<i>p for trend</i>	0.001		0.024		0.030	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	0.004 (0.003)	0.158	0.004 (0.003)	0.143	0.004 (0.003)	0.160
	Tertile 2 vs 1	0.023 (0.017)	0.187	0.022 (0.018)	0.221	-0.030 (0.018)	0.100
	Tertile 3 vs 1	0.029 (0.018)	0.107	0.030 (0.018)	0.102	-0.009 (0.017)	0.618
	<i>p for trend</i>	0.0003		0.016		0.021	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	<b>-0.014 (0.004)</b>	<b>0.001</b>	<b>-0.014 (0.004)</b>	<b>0.001</b>	<b>-0.014 (0.004)</b>	<b>0.001</b>
	Tertile 2 vs 1	-0.012 (0.017)	0.484	-0.011 (0.017)	0.505	0.055 (0.018)	0.003
	Tertile 3 vs 1	<b>-0.055 (0.018)</b>	<b>0.002</b>	<b>-0.055 (0.018)</b>	<b>0.003</b>	0.045 (0.018)	0.013
	<i>p for trend</i>	<0.001		0.002		0.002	

**Abbreviations.** AD: Alzheimer's disease; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon$ 4 allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

### 3.3.3. 대기오염 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에 대해 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커가 미치는 매개효과

대기오염 노출과 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 간 연관성에 대한 ‘경로 a ( $X \rightarrow M$ )’ 그리고 대기오염 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에 대한 ‘경로 c’ ( $X \rightarrow Y$ )’에 대한 통계적 유의성을 확인한 결과를 토대로, ‘경로 a’와 ‘경로 b’의 연속적인 경로 ( $X+M \rightarrow Y$ )에 대해 통계적 유의성을 검정한 결과는 다음과 같다(표 17-19).

Mn<sub>10</sub> 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에서 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio 및 pTau/Aβ<sub>42</sub> ratio가 미치는 매개효과를 조사한 결과는 표 17과 같다. Mn<sub>10</sub> 노출과 대뇌 전체 영역 평균( $\beta = -0.004$ ; 95% CI: -0.0074, -0.0001;  $p = 0.035$ ), 두정엽( $\beta = -0.004$ ; 95% CI: -0.00836, -0.000104;  $p = 0.032$ ), 측두엽( $\beta = -0.005$ ; 95% CI: -0.0089, -0.0003;  $p = 0.039$ ), 후두엽( $\beta = -0.013$ ; 95% CI: -0.017, -0.008;  $p < 0.001$ ) 피질 두께 간 연관성에서 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio 및 pTau/Aβ<sub>42</sub> ratio가 미치는 총 효과는 통계적으로 유의하였으나, 두 혈장 바이오마커의 매개효과는 제한적인 것으로 확인하였다. 총 효과에서 매개효과가 차지하는 비율인 매개효과 비율은 1~5% 정도로 낮게 나타났으며, 모든 영역에서 통계적으로 유의하지 않았다.

Mn<sub>2.5</sub> 노출과 후두엽 및 대상회 피질 두께 간 연관성에서 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio 및 pTau/Aβ<sub>42</sub> ratio가 미치는 매개효과를 조사한 결과는 표 19와 같으며, Mn<sub>2.5</sub> 노출과 대상회 피질 두께 간 연관성에서 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio( $\beta = -0.014$ ; 95% CI: -0.022, -0.007;  $p = 0.001$ )와 pTau/Aβ<sub>42</sub> ratio( $\beta = -0.014$ ; 95% CI: -0.022, -0.007;  $p = 0.001$ )이 미치는 총 효과는 유의한 결과를 보였고, Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio의 매개효과 비율은 2.1%로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $p = 0.465$ ).

이 외에는 통계적으로 유의한 연관성을 확인하지 못하였다.

표 17. Mn<sub>10</sub> 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적의 매개효과

Mediator	Exposure to Mn <sub>10</sub>					
	Outcome: Global		Outcome: Parietal		Outcome: Temporal	
	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
<b>Aβ42/Aβ40 ratio</b>						
Mediation effect	-0.0001 (-0.0006, 0.0001)	0.631	-0.0001 (-0.0006, 0.0002)	0.697	-0.0001 (-0.0008, 0.0002)	0.646
Direct effect	-0.004 (-0.00737, -0.00003)	0.038	-0.004 (-0.00829, -0.00002)	0.034	-0.004 (-0.0088, -0.0002)	0.043
Total effect	-0.004 (-0.0074, -0.0001)	0.035	-0.004 (-0.00836, -0.00004)	0.032	-0.005 (-0.0089, -0.0003)	0.039
Proportion Mediated, %*	1.7 (-4.7, 40.6)	0.639	1.3 (-5.0, 39.5)	0.701	1.7 (-5.1, 44.5)	0.653
	Outcome: Occipital		Outcome: Cingulate		Outcome: Insula	
	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
<b>pTau/Aβ42 ratio</b>						
Mediation effect	-0.0004 (-0.0013, 0.0001)	0.222	0.0002 (-0.0002, 0.0012)	0.416	-0.0001 (-0.0013, 0.0004)	0.707
Direct effect	-0.012 (-0.016, -0.007)	<0.001	0.004 (-0.002, 0.010)	0.177	-0.006 (-0.0120, 0.0004)	0.088
Total effect	-0.013 (-0.017, -0.008)	<0.001	0.004 (-0.002, 0.010)	0.154	-0.006 (-0.0121, 0.0003)	0.083
Proportion Mediated, %*	3.4 (-1.0, 11.2)	0.219	5.0 (-7.2, 201.3)	0.474	1.6 (-8.5, 78.1)	0.713

**Abbreviations.** Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn ≤ 10 μm in aerodynamic diameter; Aβ-42: Amyloid beta-42; Aβ-40: Amyloid beta-40; pTau: Phosphorylated tau protein; CI: Confidence interval;

**Footnotes:** Beta(β) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from causal mediation models with bootstrapping (5,000 iterations). Mediation models were adjusted for age, sex, and education levels.

\* Proportion mediated = Beta(β) coefficient of mediation effect / Beta(β) coefficient of total effect x 100.

표 18. PM<sub>2.5</sub> 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적의 매개효과

Mediator	Exposure to PM <sub>2.5</sub>					
	Outcome: Occipital		Outcome: Cingulate		Outcome: Insula	
	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
<b>Aβ42/Aβ40 ratio</b>						
Mediation effect	0.003 (0.001, 0.007)	0.069	-0.001 (-0.005, 0.002)	0.407	0.001 (-0.003, 0.007)	0.569
Direct effect	0.038 (0.023, 0.054)	<0.001	-0.018 (-0.039, 0.003)	0.096	-0.007 (-0.032, 0.017)	0.581
Total effect	0.041 (0.026, 0.057)	<0.001	-0.020 (-0.040, 0.001)	0.072	-0.006 (-0.030, 0.019)	0.634
Proportion Mediated, %*	7.1 (1.2, 20.0)	0.080	6.7 (-13.2, 81.5)	0.449	-16.9 (-5,484.1, 12.6)	0.716
<b>pTau/Aβ42 ratio</b>						
Mediation effect	0.001 (-0.001, 0.003)	0.445	0.0002 (-0.0007, 0.0029)	0.739	0.001 (-0.001, 0.005)	0.476
Direct effect	0.040 (0.026, 0.056)	<0.001	-0.020 (-0.040, 0.001)	0.069	-0.007 (-0.031, 0.018)	0.595
Total effect	0.041 (0.026, 0.057)	<0.001	-0.020 (-0.040, 0.001)	0.072	-0.006 (-0.030, 0.019)	0.634
Proportion Mediated, %*	1.4 (-1.4, 9.2)	0.446	-0.9 (-59.7, 5.1)	0.744	-11.4 (-4,573.0, 2.0)	0.698

**Abbreviations.** PM: particulate matter; PM<sub>2.5</sub>: PM ≤ 2.5 μm in aerodynamic diameter; Aβ-42: Amyloid beta-42; Aβ-40: Amyloid beta-40; pTau: Phosphorylated tau protein; CI: Confidence interval;

**Footnotes:** Beta(β) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from causal mediation models with bootstrapping (5,000 iterations). Mediation models were adjusted for age, sex, and education levels.

\* Proportion mediated = Beta(β) coefficient of mediation effect / Beta(β) coefficient of total effect x 100.

표 19. Mn<sub>2.5</sub> 노출과 대뇌 피질 두께 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적의 매개효과

Mediator	Exposure to Mn <sub>2.5</sub>		Outcome: Cingulate	
	Outcome: Occipital			
	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i> -value	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i> -value
<b>A<math>\beta</math>42/A<math>\beta</math>40 ratio</b>				
Mediations effect	0.001 (0.000, 0.002)	0.167	-0.0003 (-0.0016, 0.0004)	0.456
Direct effect	0.028 (0.022, 0.034)	<0.001	<b>-0.014 (-0.022, -0.006)</b>	<b>0.001</b>
Total effect	0.028 (0.022, 0.035)	<0.001	<b>-0.014 (-0.022, -0.007)</b>	<b>0.001</b>
<i>Proportion Mediated, %*</i>	2.3 (-0.1, 6.8)	0.164	2.1 (-2.8, 14.1)	0.465
<b>pTau/A<math>\beta</math>42 ratio</b>				
Mediations effect	0.0002 (-0.0002, 0.0013)	0.460	0.0003 (-0.0004, 0.0016)	0.547
Direct effect	0.028 (0.022, 0.034)	<0.001	<b>-0.015 (-0.022, -0.007)</b>	<b>0.001</b>
Total effect	0.028 (0.022, 0.035)	<0.001	<b>-0.014 (-0.022, -0.007)</b>	<b>0.001</b>
<i>Proportion Mediated, %*</i>	0.9 (-0.7, 4.7)	0.461	-1.9 (-11.7, 3.1)	0.553

**Abbreviations.** Mn: Manganese; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq$  2.5  $\mu$ m in aerodynamic diameter; A $\beta$ -42: Amyloid beta-42; A $\beta$ -40: Amyloid beta-40; pTau: Phosphorylated tau protein; CI: Confidence interval;

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from causal mediation models with bootstrapping (5,000 iterations). Mediation models were adjusted for age, sex, and education levels.

\* Proportion mediated = Beta( $\beta$ ) coefficient of mediation effect / Beta( $\beta$ ) coefficient of total effect  $\times$  100.

### 3.4. 대기오염 노출과 신경심리검사 결과 간 연관성에서 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커가 미치는 매개효과

대기오염 노출이 신경심리검사 결과 변화에 미치는 영향에 대하여 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커가 미치는 매개효과를 조사하기 위해 바론 앤 케니 방법론에 따른 매개 분석을 수행한 결과는 다음과 같다.

#### 3.4.1. 대기오염 노출과 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 간 연관성

대기오염 노출이 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 변화에 미치는 영향을 확인하기 위해 설계된 ‘경로 d’에 대한 통계적 유의성을 검정한 결과는 앞의 분석 결과(표 6-10)과 같다.

#### 3.4.2. 대기오염 노출과 신경심리검사 점수 간 연관성

대기오염 노출이 신경심리검사 점수 변화에 미치는 영향을 확인하기 위해 설계된 ‘경로 e’에 대한 통계적 유의성을 검정한 결과 중 유의한 연관성을 보인 것은 다음과 같다(표 20-23).

Model 3를 기준으로 보았을 때,  $PM_{10}$   $1 \mu g/m^3$  증가 당 RCFT 모사 점수는  $-0.172$  점 ( $SE=0.057$ ;  $p=0.003$ )만큼 감소하는 것으로 나타났다.  $Mn_{2.5}$ 의 경우,  $1 \mu g/m^3$  증가 당 COWAT 범주 유창성 검사 점수  $-0.127$ 점 ( $SE=0.053$ ;  $p=0.018$ ), COWAT 단어 유창성 검사 점수  $-0.132$ 점 ( $SE=0.054$ ;  $p=0.016$ ), DSC 점수  $-0.172$ 점 ( $SE=0.053$ ;  $p=0.001$ )만큼 감소하는 것으로 나타났다.

대기오염물질 농도를 삼분위수 구간으로 나누어 범주형으로 포함한 경우, Model 2를 기준으로 보았을 때,  $PM_{10}$  저농도(Tertile 1) 노출군에 비해 고농도(Tertile 3)에 노



출된 경우 RCFT 모사 점수가 - 0.444점 (SE=0.172;  $p=0.010$ )만큼 감소하고, Mn<sub>10</sub> 저농도(Tertile 1) 노출군에 비해 고농도(Tertile 3)에 노출된 경우 RCFT 모사 점수가 - 0.355점 (SE=0.173;  $p=0.041$ )만큼 감소하는 것으로 나타났다. 두 연관성에 대한 추세는 모두 통계적으로 유의하였다( $p$  for trend=0.025;  $p$  for trend=0.029).

이 외에 K-BNT, SVLT-E, K-TMT-E 등의 세부 검사 항목과 인지 평가 및 간이정신 상태 검사 등에서는 통계적으로 유의한 연관성을 확인하지 못하였다(부록 표 1-7).

표 20. 대기오염 노출과 RCFT 모사 점수 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Neuropsychological test results: RCFT copy					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	<b>-0.174 (0.056)</b>	<b>0.002</b>	<b>-0.176 (0.057)</b>	<b>0.002</b>	<b>-0.172 (0.057)</b>	<b>0.003</b>
	Tertile 2 vs 1	-0.091 (0.170)	0.592	-0.068 (0.173)	0.696	0.437 (0.172)	0.011
	Tertile 3 vs 1	<b>-0.454 (0.169)</b>	<b>0.008</b>	<b>-0.444 (0.172)</b>	<b>0.010</b>	0.347 (0.170)	0.042
	<i>p</i> for trend		0.008		0.025		0.022
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	-0.058 (0.106)	0.582	-0.061 (0.107)	0.569	-0.097 (0.108)	0.372
	Tertile 2 vs 1	0.093 (0.170)	0.585	0.101 (0.171)	0.556	0.238 (0.172)	0.168
	Tertile 3 vs 1	-0.193 (0.170)	0.256	-0.186 (0.171)	0.278	0.310 (0.173)	0.074
	<i>p</i> for trend		0.060		0.107		0.065
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	-0.050 (0.032)	0.113	-0.049 (0.032)	0.132	-0.057 (0.032)	0.080
	Tertile 2 vs 1	0.100 (0.170)	0.557	0.106 (0.171)	0.535	0.379 (0.173)	0.030
	Tertile 3 vs 1	<b>-0.382 (0.170)</b>	<b>0.026</b>	<b>-0.355 (0.173)</b>	<b>0.041</b>	0.454 (0.171)	0.008
	<i>p</i> for trend		0.005		0.029		0.018
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.023 (0.057)	0.679	0.038 (0.057)	0.505	0.028 (0.058)	0.631
	Tertile 2 vs 1	-0.016 (0.170)	0.924	0.022 (0.171)	0.899	-0.132 (0.174)	0.451
	Tertile 3 vs 1	0.110 (0.172)	0.523	0.146 (0.173)	0.400	-0.121 (0.172)	0.482
	<i>p</i> for trend		0.136		0.180		0.134

**Abbreviations.** RCFT: Rey complex figure test; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

표 21. 대기오염 노출과 COWAT 범주 유창성 검사 점수 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Neuropsychological test results: COWAT Category / Semantic fluency test					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	0.038 (0.053)	0.480	0.031 (0.054)	0.570	0.035 (0.054)	0.510
	Tertile 2 vs 1	0.107 (0.161)	0.508	0.111 (0.164)	0.497	-0.007 (0.162)	0.967
	Tertile 3 vs 1	0.024 (0.160)	0.884	0.001 (0.163)	0.996	0.078 (0.161)	0.630
	<i>p for trend</i>		0.924		0.836		0.537
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.016 (0.099)	0.874	-0.007 (0.100)	0.948	-0.048 (0.101)	0.638
	Tertile 2 vs 1	0.109 (0.159)	0.495	0.103 (0.161)	0.522	0.152 (0.161)	0.346
	Tertile 3 vs 1	-0.066 (0.159)	0.680	-0.086 (0.160)	0.593	0.217 (0.162)	0.181
	<i>p for trend</i>		0.834		0.780		0.417
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	-0.004 (0.030)	0.886	-0.008 (0.030)	0.801	-0.018 (0.030)	0.562
	Tertile 2 vs 1	0.049 (0.161)	0.763	0.075 (0.162)	0.643	0.147 (0.164)	0.369
	Tertile 3 vs 1	-0.115 (0.161)	0.478	-0.116 (0.164)	0.479	0.189 (0.161)	0.243
	<i>p for trend</i>		0.847		0.775		0.446
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	<b>-0.111 (0.053)</b>	<b>0.036</b>	<b>-0.111 (0.053)</b>	<b>0.039</b>	<b>-0.127 (0.053)</b>	<b>0.018</b>
	Tertile 2 vs 1	0.166 (0.158)	0.292	0.208 (0.159)	0.193	0.158 (0.162)	0.328
	Tertile 3 vs 1	-0.124 (0.159)	0.439	-0.121 (0.161)	0.452	0.335 (0.159)	0.036
	<i>p for trend</i>		0.509		0.524		0.255

**Abbreviations.** COWAT: Controlled oral word association test; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

표 22. 대기오염 노출과 COWAT 글자 유창성 검사 점수 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Neuropsychological test results: COWAT Letter / Phonemic fluency test					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	0.064 (0.054)	0.236	0.054 (0.055)	0.324	0.055 (0.055)	0.316
	Tertile 2 vs 1	0.271 (0.161)	0.095	0.244 (0.165)	0.140	-0.113 (0.165)	0.494
	Tertile 3 vs 1	0.135 (0.161)	0.400	0.111 (0.164)	0.499	0.127 (0.164)	0.439
	<i>p for trend</i>	0.001		0.026		0.056	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	-0.009 (0.099)	0.932	-0.029 (0.101)	0.776	-0.038 (0.103)	0.713
	Tertile 2 vs 1	-0.010 (0.160)	0.952	-0.022 (0.162)	0.891	0.164 (0.165)	0.320
	Tertile 3 vs 1	-0.135 (0.160)	0.399	-0.149 (0.162)	0.359	0.133 (0.165)	0.420
	<i>p for trend</i>	0.003		0.038		0.073	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	-0.016 (0.030)	0.585	-0.019 (0.030)	0.530	-0.021 (0.031)	0.492
	Tertile 2 vs 1	0.083 (0.161)	0.609	0.068 (0.164)	0.679	0.164 (0.167)	0.327
	Tertile 3 vs 1	-0.134 (0.162)	0.410	-0.158 (0.166)	0.341	0.224 (0.164)	0.174
	<i>p for trend</i>	0.002		0.028		0.058	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	<b>-0.137 (0.053)</b>	<b>0.010</b>	<b>-0.128 (0.054)</b>	<b>0.018</b>	<b>-0.132 (0.054)</b>	<b>0.016</b>
	Tertile 2 vs 1	-0.033 (0.159)	0.836	-0.027 (0.161)	0.865	0.238 (0.166)	0.152
	Tertile 3 vs 1	-0.237 (0.161)	0.141	-0.230 (0.163)	0.159	0.204 (0.163)	0.211
	<i>p for trend</i>	0.001		0.025		0.051	

**Abbreviations.** COWAT: Controlled oral word association test; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

표 23. 대기오염 노출과 DSC 점수 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Neuropsychological test results: DSC					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	0.074 (0.053)	0.163	0.069 (0.054)	0.201	0.073 (0.054)	0.175
	Tertile 2 vs 1	0.394 (0.159)	0.014	0.373 (0.163)	0.022	-0.115 (0.162)	0.476
	Tertile 3 vs 1	0.124 (0.159)	0.437	0.108 (0.162)	0.506	0.239 (0.160)	0.138
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	-0.085 (0.099)	0.390	-0.107 (0.100)	0.285	-0.140 (0.101)	0.167
	Tertile 2 vs 1	0.090 (0.159)	0.571	0.063 (0.161)	0.695	0.213 (0.162)	0.189
	Tertile 3 vs 1	-0.145 (0.159)	0.364	-0.169 (0.160)	0.292	0.252 (0.162)	0.121
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	0.008 (0.030)	0.781	0.003 (0.030)	0.920	-0.003 (0.030)	0.925
	Tertile 2 vs 1	0.317 (0.159)	0.047	0.314 (0.161)	0.052	0.087 (0.163)	0.592
	Tertile 3 vs 1	-0.048 (0.160)	0.765	-0.070 (0.163)	0.669	0.375 (0.161)	0.021
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	<b>-0.158 (0.052)</b>	<b>0.003</b>	<b>-0.161 (0.053)</b>	<b>0.003</b>	<b>-0.172 (0.053)</b>	<b>0.001</b>
	Tertile 2 vs 1	-0.081 (0.157)	0.609	-0.083 (0.159)	0.601	0.369 (0.162)	0.024
	Tertile 3 vs 1	-0.326 (0.159)	0.042	-0.354 (0.161)	0.029	0.274 (0.160)	0.087
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	

**Abbreviations.** DSC: Digit symbol coding; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

### 3.4.3. 대기오염 노출과 신경심리검사 점수 간 연관성에 대해 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커가 미치는 매개효과

대기오염 노출과 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 간 연관성에 대한 ‘경로 d ( $X \rightarrow M$ )’ 그리고 대기오염 노출과 신경심리검사 점수 결과 간 연관성에 대한 ‘경로 f’ ( $X \rightarrow Y$ )’에 대한 통계적 유의성을 확인한 결과를 토대로, ‘경로 d’와 ‘경로 e’의 연속적인 경로( $X+M \rightarrow Y$ )에 대해 통계적 유의성을 검정한 결과는 다음과 같다.

PM<sub>10</sub> 노출과 RCFT 모사 항목 결과 점수 간 연관성에서 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio가 미치는 총 효과는 -0.174 (95%CI: -0.286, -0.063; p=0.002)로 유의하였으나, 매개효과( $\beta = -0.003$ ; 95% CI: -0.023)와 매개효과 비율(2.0%; 95% CI: -9.2, 13.4)은 모두 제한적인 것으로 나타났다(표 24).

Mn<sub>2.5</sub> 노출과 COWAT 및 DSC 결과 점수 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적이 미치는 매개효과를 조사한 결과는 다음과 같다(표 25, 26). Mn<sub>2.5</sub> 노출과 COWAT 범주 유창성 항목 점수 간 연관성에서 Aβ<sub>40</sub>( $\beta = -0.111$ ; 95% CI: -0.207, -0.009; p=0.033), Aβ<sub>42</sub>( $\beta = -0.111$ ; 95% CI: -0.207, -0.009; p=0.033), pTau( $\beta = -0.111$ ; 95% CI: -0.206, -0.010; p=0.034), pTau/Aβ<sub>42</sub> ratio ( $\beta = -0.111$ ; 95% CI: -0.209, -0.009; p=0.033)이 미치는 총 효과는 유의한 것으로 나타났으나, 매개효과와 매개효과 비율에서는 유의한 결과를 확인하지 못하였다. Mn<sub>2.5</sub> 노출과 COWAT 글자 유창성, DSC 항목 점수 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적이 미치는 효과 또한 이와 동일하게 총 효과 및 직접 효과에서는 유의한 연관성을 보였으나, 매개효과 및 매개효과 비율에서는 통계적으로 유의한 연관성을 확인하지 못하였다.

표 24. PM<sub>10</sub> 노출과 RCFT 모사 점수 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 축적의 매개효과

Mediator	Exposure to PM <sub>10</sub>	
	Outcome: RCFT: copy	
	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i> -value
<b>A<math>\beta</math>42/A<math>\beta</math>40 ratio</b>		
Mediation effect	-0.003 (-0.023, 0.012)	0.635
Direct effect	<b>-0.170 (-0.279, -0.063)</b>	<b>0.002</b>
Total effect	<b>-0.174 (-0.286, -0.063)</b>	<b>0.002</b>
<i>Proportion Mediated, %*</i>	2.0 (-9.2, 13.4)	0.639

**Abbreviations.** RCFT: Rey complex figure test; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; A $\beta$ -42: Amyloid beta-42; A $\beta$ -40: Amyloid beta-40; CI: Confidence interval;

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from causal mediation models with bootstrapping (5,000 iterations). Mediation models were adjusted for age, sex, and education levels.

\* Proportion mediated = Beta( $\beta$ ) coefficient of mediation effect / Beta( $\beta$ ) coefficient of total effect  $\times 100$ .

표 25. Mn<sub>2.5</sub> 노출과 COWAT 및 DSC 점수 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 축적의 매개효과

Mediator	Exposure to Mn <sub>2.5</sub>					
	Outcome: COWAT: Category / Semantic fluency test		Outcome: COWAT: Letter / Phonemic fluency test		Outcome: DSC	
	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
<b>Aβ40*</b>						
Mediations effect	-0.001 (-0.013, 0.003)	0.734	-0.001 (-0.015, 0.004)	0.720	-0.0003 (-0.0101, 0.0043)	0.825
Direct effect	-0.110 (-0.206, -0.008)	0.034	-0.136 (-0.245, -0.039)	0.009	-0.157 (-0.260, -0.054)	0.002
Total effect	-0.111 (-0.207, -0.009)	0.033	-0.137 (-0.247, -0.038)	0.008	-0.158 (-0.258, -0.054)	0.002
Proportion Mediated, %**	0.8 (-3.8, 35.1)	0.735	0.9 (-3.4, 15.6)	0.720	0.2 (-3.2, 8.8)	0.826
<b>Aβ42</b>						
Mediations effect	-0.005 (-0.024, 0.006)	0.460	-0.012 (-0.032, -0.001)	0.169	-0.002 (-0.018, 0.010)	0.771
Direct effect	-0.106 (-0.203, -0.004)	0.043	-0.126 (-0.235, -0.026)	0.016	-0.156 (-0.259, -0.054)	0.003
Total effect	-0.111 (-0.207, -0.009)	0.033	-0.137 (-0.247, -0.038)	0.008	-0.158 (-0.258, -0.054)	0.002
Proportion Mediated, %**	4.6 (-7.2, 43.5)	0.482	8.6 (0.4, 40.9)	0.208	1.2 (-7.4, 16.3)	0.771

**Abbreviations.** COWAT: Controlled oral word association test; DSC: Digit symbol coding; Mn: Manganese; Mn<sub>2.5</sub>: Mn ≤ 2.5 μm in aerodynamic diameter; Aβ-40: Amyloid beta-40; Aβ-42: Amyloid beta-42; CI: Confidence interval;

**Footnotes:** Beta(β) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from causal mediation models with bootstrapping (5,000 iterations). Mediation models were adjusted for age, sex, and education levels.

\* Log-transformed

\*\* Proportion mediated = Beta(β) coefficient of mediation effect / Beta(β) coefficient of total effect x 100.



표 26. Mn<sub>2.5</sub> 노출과 COWAT 및 DSC 점수 간 연관성에서 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 축적의 매개효과

Mediator	Exposure to Mn <sub>2.5</sub>		Outcome: COWAT: Letter / Phonemic fluency test		Outcome: DSC	
	Outcome: COWAT: Category / Semantic fluency test					
	$\beta$ (95% CI)	p-value	$\beta$ (95% CI)	p-value	$\beta$ (95% CI)	p-value
<b>pTau*</b>						
Mediations effect	-0.006 (-0.027, 0.004)	0.390	-0.004 (-0.026, 0.009)	0.545	-0.001 (-0.019, 0.015)	0.910
Direct effect	-0.105 (-0.200, -0.003)	0.045	-0.133 (-0.238, -0.036)	0.011	-0.157 (-0.259, -0.055)	0.003
Total effect	-0.111 (-0.207, -0.009)	0.033	-0.137 (-0.247, -0.038)	0.008	-0.158 (-0.258, -0.054)	0.002
Proportion Mediated, %**	5.5 (-5.1, 69.9)	0.422	3.0 (-8.8, 23.3)	0.555	0.5 (-12.0, 15.5)	0.910
<b>pTau/A<math>\beta</math>42 ratio</b>						
Mediations effect	0.0002 (-0.011, 0.015)	0.968	-0.006 (-0.026, 0.003)	0.383	-0.001 (-0.016, 0.012)	0.904
Direct effect	-0.111 (-0.206, -0.010)	0.034	-0.132 (-0.242, -0.032)	0.012	-0.157 (-0.258, -0.054)	0.003
Total effect	-0.111 (-0.209, -0.009)	0.033	-0.137 (-0.247, -0.038)	0.008	-0.158 (-0.258, -0.054)	0.002
Proportion Mediated, %**	-0.2 (-25.5, 14.6)	0.968	4.1 (-2.5, 32.8)	0.404	0.4 (-9.5, 13.9)	0.904

**Abbreviations.** COWAT: Controlled oral word association test; DSC: Digit symbol coding; Mn: Manganese; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; pTau: Phosphorylated tau protein; A $\beta$ -42: Amyloid beta-42; CI: Confidence interval.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from causal mediation models with bootstrapping (5,000 iterations). Mediation models were adjusted for age, sex, and education levels.

\* Log-transformed

\*\* Proportion mediated = Beta( $\beta$ ) coefficient of mediation effect / Beta( $\beta$ ) coefficient of total effect  $\times 100$ .

## 4. 고찰

본 연구는 단면연구 설계를 바탕으로 환경유해인자의 신경학적 영향을 조사하기 위해 구축된 EPINEF 코호트 자료를 활용하여, 만 50세 이상의 국내 성인 370명에서 대기오염, 특히  $PM_{2.5}$ 와  $Mn_{2.5}$  노출이 알츠하이머 치매의 주요 혈액 바이오마커( $A\beta_{42}$ ,  $A\beta_{40}$ , pTau 등)과 대뇌 피질 두께 및 신경심리검사 결과에 미치는 영향을 규명하는 것을 목표로 하였다. 특히, 알츠하이머 치매의 초기 단계를 나타내는 데 주요한 인자로 여겨지는 주요 바이오마커에 초점을 맞추었다.

본 연구는 대기오염의 주요 성분 중 하나인 망간이 알츠하이머 치매 병리와 두뇌의 구조적 변화 및 기능적 변화에 미치는 영향에 대해 분석하였으며, 기존 연구에서 간과된 환경적 요인과 병리학적 메커니즘을 조명하고자 하였다.

연구 결과,  $Mn_{10}$  및  $PM_{2.5}$ ,  $Mn_{2.5}$  노출과  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio 간에 유의미한 역관계를 확인할 수 있었다. 이는 뇌 내에서 비정상적인 아밀로이드 플라크 축적을 유발할 가능성을 제시한다. 아밀로이드 플라크의 축적은 알츠하이머 치매의 초기 병리적 단계로 잘 알려져 있으며, 본 연구는  $PM_{2.5}$  및  $Mn_{2.5}$ 가 이러한 축적 과정에 영향을 미칠 수 있음을 강조하였다. 특히,  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio의 감소는 인지기능 저하 및 치매의 위험 증가와 관련이 있다는 기존 연구 결과와도 일치한다. 또한 본 연구는  $PM_{2.5}$  및  $Mn_{2.5}$  농도 증가와 pTau/ $A\beta_{42}$  ratio 상승이 유의미한 연관성을 보이는 것을 확인하였다. 타우 단백질의 과인산화는 신경섬유 엉킴 형성과 관련이 있으며, 이는 알츠하이머 치매의 진행 과정에서 중요한 역할을 한다. 본 연구는 대기오염물질 내 중금속 성분, 특히 망간이 이러한 병리적 기전에 기여할 가능성을 제시한 연구 중 하나로, 실외  $Mn_{2.5}$  노출이 알츠하이머 치매의 주요 병리 단계 중 하나인 타우 축적에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

대뇌 피질 두께와 관련하여  $Mn_{10}$ 와  $Mn_{2.5}$  노출은 특정 두뇌 영역에서 피질 두께 위축에 대해 유의미한 연관성을 나타냈다.  $Mn_{10}$  노출은 두뇌 전체 영역, 두정엽, 측두엽,

후두엽 피질 두께를 감소시키고,  $Mn_{2.5}$  노출은 후두엽 피질 두께 감소시키는 것으로 나타났다. 이러한 연관성에 대하여  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio와 pTau/ $A\beta_{42}$  ratio를 매개변수로 설정하여 그 매개효과를 분석한 결과, 총 효과 및 직접 효과에서는 유의미한 연관성을 보였으나, 유의한 간접적 경로는 관찰되지 않았다. 매개효과 비율 또한 매우 미미한 수준으로 나타났다. 이는 대기오염 노출이 바이오마커를 통해 간접적으로 영향을 미치기보다는 대뇌 피질 위축에 직접적으로 영향을 미칠 가능성이 높음을 시사하며, 대기오염이 두뇌의 구조적 변화에 영향을 미친다는 여러 선행연구와 일치한다.

두뇌의 기능적 변화와 관련하여,  $Mn_{10}$  및  $Mn_{2.5}$  노출은 신경심리검사의 특정 항목(RCFT, COWAT, DSC)에 대해서만 유의미한 역관계를 보였다. 이는 망간의 신경독성이 특정 인지 기능 영역에 선택적으로 영향을 미칠 가능성을 나타낸다. 특히 RCFT 소검사 중 모사 항목 점수의 저하는 시공간 기능에 대한 인지 저하를 반영하며, 두정엽과 관련된 인지 영역의 손상을 시사한다. COWAT과 DSC는 전두엽 / 집행 기능에 대한 인지 저하를 의미하며, 전두엽과 관련된 인지 영역의 손상을 시사한다. 이러한 결과는 Mn 노출이 특정 인지 기능 영역에 선택적으로 영향을 미칠 가능성을 뒷받침한다. 그러나 이러한 연관성에 대하여 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 농도( $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$ , pTau, pTau/ $A\beta_{42}$  ratio)가 미치는 매개효과를 분석한 결과, 총 효과 및 직접 효과에서는 유의한 연관성을 확인할 수 있었으나, 매개효과 및 매개효과 비율 등 간접적 경로에 대한 통계적 검정 결과는 유의하지 않았다.

대기오염이 인지기능과 신경퇴행성 질환에 미치는 영향은 많은 연구에서 보고되었지만, 그 결과는 인구 특성, 노출 평가 방법, 분석 모델에 따라 다양하게 나타났다. 특히, 대기오염과 알츠하이머 치매의 바이오마커 간의 연관성을 평가한 주요 선행연구는 미세먼지( $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$ ) 노출이 기억력, 집행기능 등 특정 인지 기능 영역에 영향을 미칠 가능성을 제시해 왔다.

ALFA 코호트 연구에서는  $PM_{2.5}$ 과 뇌척수액  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio 간 연관성을 확인하지 못하였으나(Alemany et al., 2021), GEMS 연구 결과에서는  $PM_{2.5}$ 가 혈장  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio의 증가와 관련이 있는 것으로 보고하였다. 이러한 모순적인 관계는 연구 대

상자의 인구 특성에서 기인할 수 있다. 특히 GEMS 연구의 참가자는 75세 이상으로 구성되어 있어, 45세~75세의 연령대를 보이는 ALFA 코호트 대상자보다 전체적인 연령대가 높았다. 또한, ApoE-ε4 유전자형 보유자 비율은 GEMS 연구에서는 22%를 보인 반면, ALFA 코호트 구성 인구에서는 49%로 훨씬 높은 비율을 보였다. 그러나 국내 성인을 대상으로 한 본 연구에서는 PM<sub>2.5</sub> 노출이 혈장 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio의 감소와 관련이 있었고, 중국의 CABLE 연구 결과에서도 뇌척수액 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio의 감소와 연관이 있는 것으로 보고되었다(Ma et al., 2023). 비정상적인 아밀로이드 플라크 축적을 의미하는 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio의 감소는 치매가 없는 사람에서 인지기능 저하와 관련 있는 것으로 알려져 있다(Yaffe, K., et al., 2011). 따라서 본 연구에서 PM<sub>2.5</sub>와 혈장 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio 간 역관계가 관찰된 것은 PM<sub>2.5</sub> 노출이 뇌 내 비정상적인 아밀로이드 플라크 축적을 유발할 수 있음을 나타낸다. 위의 여러 연구 결과를 고려할 때, 한국(본 연구에서의 평균 PM<sub>2.5</sub> 농도: 26 µg/m<sup>3</sup>)과 중국(CABLE 연구에서의 PM<sub>2.5</sub> 농도: 41 µg/m<sup>3</sup>)과 같이 상대적으로 대기오염의 정도가 높은 지역에서 이러한 역 연관성이 존재할 수 있다(Ma et al., 2023). 반면 본 연구에서는 PM<sub>2.5</sub> 노출과 pTau/Aβ<sub>42</sub> ratio 간에 유의미한 연관성을 확인할 수 없었다. 이러한 결과는 EHBS 연구 결과와 일치하지만(Casey et al., 2024), 향후 추가적인 연구가 필요하다고 사료 된다. 지금까지 대다수의 연구에서는 미세먼지(PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> 등) 노출로 인한 건강 영향만을 평가하였으며, 망간과 같은 중금속 흡입 노출이 아밀로이드 및 타우 단백질의 축적에 미치는 영향에 대한 근거는 부족한 실정이다. 본 연구에서는 처음으로 Mn<sub>2.5</sub> 노출이 pTau/Aβ<sub>42</sub> ratio의 증가와 유의미한 연관성을 가짐을 보였으며, 이는 망간 흡입 노출이 뇌 내 pTau 축적에 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

현재까지 국내외에서 수행된 연구 중 아밀로이드 베타 및 타우 단백질을 매개변수로 설정하여 대기오염과 알츠하이머 치매 간 관계를 조사한 사례는 드물다. 중국의 CABLE 연구 결과에 따르면, PM<sub>2.5</sub> 장기 노출이 아밀로이드 병증을 악화시키고, 이 경로가 MMSE 점수의 감소 즉, 인지기능의 저하로 이어짐을 의미하는 여러 매개 경로를 발견하였다고 보고하였다. 해당 매개 경로에서 유의한 효과를 보인 지표는 뇌척

수액 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio (16.95%), pTau/A $\beta$ 42 ratio (21.64%), Ttau/A $\beta$ 42 ratio (21.49%)이었으며, 타우 병증을 나타내는 지표의 경우 민감도 분석에서 통계적으로 유의미한 연관성을 보이지 않았다고 보고하였다(Ma et al., 2023). 수컷 마우스를 대상으로 수행된 동물실험 연구에서는 오존(O<sub>3</sub>) 노출이 아밀로이드 플라크의 수와 크기, A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio에 영향을 미쳐 미세아교세포의 플라크 제한 기능과 A $\beta$  처리 과정을 변화시킨다는 결과를 보고하였다. 이는 대기오염물질이 플라크를 제한하는 메커니즘의 손상을 통해 알츠하이머 치매 병리를 악화시킬 수 있음을 시사한다(Greve et al., 2022). 알츠하이머 치매의 바이오마커의 매개효과를 조사한 연구는 아니나, 독일의 6개 주요 도시를 대상으로, 75세 이상이고 치매가 없는 건강인을 대상으로 하는 AgeCoDe 코호트 연구 결과에 따르면, pTau, NfL, GFAP의 수치가 높을수록, A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio가 낮을수록 인지기능 저하 속도가 빨라지면서 알츠하이머 치매의 진행 위험도가 높아짐을 보고하였다. 특히, MMSE 점수 27점 이하의 인지기능 저하군에서 바이오마커를 결합하여 평가하면 알츠하이머 치매의 조기 진단에 도움이 될 수 있다고 보고하였다(Martino-Adami et al., 2024).

이러한 연구들은 대기오염이 아밀로이드 및 타우 병리와 연관될 수 있음을 시사하지만, 망간과 같은 대기오염물질 내 중금속 노출과 알츠하이머 치매 관련 인자를 직접적으로 분석한 연구는 여전히 제한적이다. 본 연구에서 Mn<sub>10</sub> 및 Mn<sub>2.5</sub> 노출과 뇌의 구조적·기능적 변화 간 연관성에 대해 혈장 아밀로이드 베타 및 타우 농도가 미치는 영향을 조사한 결과, 유의미한 매개 경로를 확인하지는 못하였으나 향후 심층적인 연구의 수행을 통한 탐색이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구 결과 해석 시에는 몇 가지 한계점을 고려할 필요가 있다. 첫 번째로, 본 연구의 단면적 특성으로 인해 대기오염과 혈중 알츠하이머 치매의 바이오마커 간 시간적 관계를 추론하는 데에 한계가 있을 수 있으나, 대기오염 노출 기간(PM의 경우 2014년~2017년, Mn의 경우 2016년~2017년)에 이어 혈중 바이오마커 수집(2022년~2024년)이 진행되었다. 두 번째로, 연구 대상자의 거주지 주소를 기반으로 한 노출 평가는 개개인의 시간 활동 패턴을 고려하지 않기 때문에 잘못된 분류를 초래할 수 있다. 그

러나 노년층의 특성상 일일 활동 공간의 크기가 작을 가능성이 높기 때문에, 이러한 점을 고려하여 본 연구의 결과가 왜곡되지 않았을 수 있다(McInnes, L., et al., 2020). 셋째, 본 연구의 대상자인 EPINEF 코호트는 입적 기준이 만 50세 이상이며 치매가 없는 건강인인 점, 그리고 EPINEF 코호트 내 일부 대상 지역만을 확인하였기에, 본 연구 결과를 국내의 다른 지역을 포함하여 일반화할 수 없다. 넷째, 본 연구에서 적용된 공변량은 주요 혼란 요인을 통제하기 위한 목적이었으나, 여전히 미측정 혼란 요인이 존재할 가능성을 배제할 수 없다.

이러한 한계점에도 불구하고, 본 연구는 대기오염과 신경퇴행성 질환의 병리학적 지표 간 연관성을 밝히고, 특히, 망간과 같은 중금속의 역할을 조명한 점에서 의의가 있다.

## 5. 결론

본 연구는 대기오염물질, 특히  $PM_{2.5}$  및  $Mn_{2.5}$  노출이 국내 노인인구를 대상으로 알츠하이머병 관련 바이오마커에 미치는 영향, 그리고 그 연관성이 대기오염 노출과 뇌의 구조적·기능적 변화에 미치는 영향을 평가한 첫 번째 연구로서, 대기오염이 신경퇴행성 질환의 병리 기전에 미치는 영향을 다각적으로 분석하였다. 연구 결과,  $PM_{2.5}$ 와  $Mn_{2.5}$  노출은  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio 및  $pTau/A\beta_{42}$  ratio와 같은 주요 바이오마커의 변화 일부를 유의미하게 예측하였으며, 이는 알츠하이머 치매의 진행과 연관성이 있음을 시사한다. 특히 망간은 대기오염물질 중에서도 신경독성이 강한 물질로, 본 연구에서 알츠하이머 치매의 혈액 바이오마커 축적과의 연관성이 확인되었다.

## 참고 문헌

대한예방의학회 편찬위원회. (2021). 예방의학과 공중보건학(제4판) (pp. 533). 서울: 계축문화사.

치매관리법 [시행 2024. 7. 3.] [법률 제19904호, 2024. 1. 2., 일부개정] . (2024). <https://www.law.go.kr/LSW/lsInfoP.do?lsId=011442#0000>.

World Health Organization. (2017). Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025 (pp. 2). Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services.

GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. Public health, 7(2), e105 - e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)

이지수, 윤혜원, 조현성, 서지원, 고임석. (2024). 대한민국 치매현황 2023(보고서 번호: NMC-2024-0044-10). 서울: 중앙치매센터.

Murray, Christopher J. L, Lopez, Alan D, World Health Organization, World Bank & Harvard School of Public Health. (1996). The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 : summary (pp. 6-13). United Kingdom: Harvard University Press.

대한치매학회. (2020). 치매 임상적 접근 (pp. 160-173). 서울: 대한의학(대한의학서적).

Therriault, J., Schindler, S. E., Salvadó, G., Pascoal, T. A., Benedet, A. L., Ashton, N. J., Karikari, T. K., Apostolova, L., Murray, M. E., Verberk, I., Vogel, J.



W., La Joie, R., Gauthier, S., Teunissen, C., Rabinovici, G. D., Zetterberg, H., Bateman, R. J., Scheltens, P., Blennow, K., Sperling, R., ... Rosa-Neto, P. (2024). Biomarker-based staging of Alzheimer disease: rationale and clinical applications. *Nature reviews. Neurology*, 20(4), 232 - 244. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00942-2>

Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta pharmacologica Sinica*, 38(9), 1205 - 1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>

Abanto, J., Dwivedi, A. K., Imbimbo, B. P., & Espay, A. J. (2024). Increases in amyloid- $\beta$ 42 slow cognitive and clinical decline in Alzheimer's disease trials. *Brain : a journal of neurology*, 147(10), 3513 - 3521. <https://doi.org/10.1093/brain/awae216>

Schindler, S. E., Petersen, K. K., Saef, B., Tosun, D., Shaw, L. M., Zetterberg, H., Dage, J. L., Ferber, K., Triana-Baltzer, G., Du-Cuny, L., Li, Y., Coomaraswamy, J., Baratta, M., Mordashova, Y., Saad, Z. S., Raunig, D. L., Ashton, N. J., Meyers, E. A., Rubel, C. E., Rosenbaugh, E. G., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Biomarkers Consortium Plasma A $\beta$  and Phosphorylated Tau as Predictors of Amyloid and Tau Positivity in Alzheimer's Disease Project Team (2024). Head-to-head comparison of leading blood tests for Alzheimer's disease pathology. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 10.1002/alz.14315. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/alz.14315>

Green, Z. D., Kueck, P. J., John, C. S., Burns, J. M., & Morris, J. K. (2023). Blood Biomarkers Discriminate Cerebral Amyloid Status and Cognitive Diagnosis

when Collected with ACD-A Anticoagulant. *Current Alzheimer research*, 20(8), 557 - 566. <https://doi.org/10.2174/0115672050271523231111192725>

Apostolova, L. G., Hwang, K. S., Andrawis, J. P., Green, A. E., Babakchianian, S., Morra, J. H., Cummings, J. L., Toga, A. W., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Jack, C. R., Jr, Petersen, R. C., Aisen, P. S., Jagust, W. J., Koeppe, R. A., Mathis, C. A., Weiner, M. W., Thompson, P. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010). 3D PIB and CSF biomarker associations with hippocampal atrophy in ADNI subjects. *Neurobiology of aging*, 31(8), 1284 - 1303. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.003>

Pope, C. A., 3rd, Turner, M. C., Burnett, R. T., Jerrett, M., Gapstur, S. M., Diver, W. R., Krewski, D., & Brook, R. D. (2015). Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality. *Circulation research*, 116(1), 108-115. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305060>

Martinez-Finley, E. J., Chakraborty, S., Fretham, S. J., & Aschner, M. (2012). Cellular transport and homeostasis of essential and nonessential metals. *Metallomics : integrated biometal science*, 4(7), 593 - 605. <https://doi.org/10.1039/c2mt00185c>

Bowman, A. B., Kwakye, G. F., Herrero Hernández, E., & Aschner, M. (2011). Role of manganese in neurodegenerative diseases. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 25(4), 191 - 203. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2011.08.144>

Lucchini, R., & Tieu, K. (2023). Manganese-Induced Parkinsonism: Evidence from Epidemiological and Experimental Studies. *Biomolecules*, 13(8), 1190. <https://doi.org/10.3390/biom13081190>

- Chen, J. C., Wang, X., Wellenius, G. A., Serre, M. L., Driscoll, I., Casanova, R., McArdle, J. J., Manson, J. E., Chui, H. C., & Espeland, M. A. (2015). Ambient air pollution and neurotoxicity on brain structure: Evidence from women's health initiative memory study. *Annals of neurology*, 78(3), 466 - 476. <https://doi.org/10.1002/ana.24460>
- Casanova, R., Wang, X., Reyes, J., Akita, Y., Serre, M. L., Vizuete, W., Chui, H. C., Driscoll, I., Resnick, S. M., Espeland, M. A., & Chen, J. C. (2016). A Voxel-Based Morphometry Study Reveals Local Brain Structural Alterations Associated with Ambient Fine Particles in Older Women. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 495. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00495>
- Wilker, E. H., Martinez-Ramirez, S., Kloog, I., Schwartz, J., Mostofsky, E., Koutrakis, P., Mittleman, M. A., & Viswanathan, A. (2016). Fine Particulate Matter, Residential Proximity to Major Roads, and Markers of Small Vessel Disease in a Memory Study Population. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 53(4), 1315 - 1323. <https://doi.org/10.3233/JAD-151143>
- Power, M. C., Lamichhane, A. P., Liao, D., Xu, X., Jack, C. R., Gottesman, R. F., Mosley, T., Stewart, J. D., Yanosky, J. D., & Whitsel, E. A. (2018). The Association of Long-Term Exposure to Particulate Matter Air Pollution with Brain MRI Findings: The ARIC Study. *Environmental health perspectives*, 126(2), 027009. <https://doi.org/10.1289/EHP2152>
- Gale, S. D., Erickson, L. D., Anderson, J. E., Brown, B. L., & Hedges, D. W. (2020). Association between exposure to air pollution and prefrontal cortical volume in adults: A cross-sectional study from the UK biobank. *Environmental research*, 185, 109365. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109365>

- Crous-Bou, M., Gascon, M., Gispert, J. D., Cirach, M., Sánchez-Benavides, G., Falcon, C., Arenaza-Urquijo, E. M., Gotsens, X., Fauria, K., Sunyer, J., Nieuwenhuijsen, M. J., Luis Molinuevo, J., & ALFA Study (2020). Impact of urban environmental exposures on cognitive performance and brain structure of healthy individuals at risk for Alzheimer's dementia. *Environment international*, 138, 105546. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105546>
- Chen, H., Kwong, J. C., Copes, R., Hystad, P., van Donkelaar, A., Tu, K., Brook, J. R., Goldberg, M. S., Martin, R. V., Murray, B. J., Wilton, A. S., Kopp, A., & Burnett, R. T. (2017). Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: A population-based cohort study. *Environment international*, 108, 271 - 277. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.08.020>
- Tzivian, L., Dlugaj, M., Winkler, A., Weinmayr, G., Hennig, F., Fuks, K. B., Vossoughi, M., Schikowski, T., Weimar, C., Erbel, R., Jöckel, K. H., Moebus, S., Hoffmann, B., & Heinz Nixdorf Recall study Investigative Group (2016). Long-Term Air Pollution and Traffic Noise Exposures and Mild Cognitive Impairment in Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environmental health perspectives*, 124(9), 1361 - 1368. <https://doi.org/10.1289/ehp.1509824>
- Cho, J., Noh, Y., Kim, S. Y., Sohn, J., Noh, J., Kim, W., Cho, S. K., Seo, H., Seo, G., Lee, S. K., Seo, S., Koh, S. B., Oh, S. S., Kim, H. J., Seo, S. W., Shin, D. S., Kim, N., Kim, H. H., Lee, J. I., & Kim, C. (2020). Long-Term Ambient Air Pollution Exposures and Brain Imaging Markers in Korean Adults: The Environmental Pollution-Induced Neurological Effects (EPINEF) Study. *Environmental health perspectives*, 128(11), 117006. <https://doi.org/10.1289/EHP7133>

- Woo, S., Noh, Y., Koh, S. B., Lee, S. K., Il Lee, J., Kim, H. H., Kim, S. Y., Cho, J., & Kim, C. (2023). Associations of ambient manganese exposure with brain gray matter thickness and white matter hyperintensities. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 46(8), 1870 - 1879. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01291-1>
- Cho, J., Jang, H., Park, H., Noh, Y., Sohn, J., Koh, S. B., Lee, S. K., Kim, S. Y., & Kim, C. (2023). Alzheimer's disease-like cortical atrophy mediates the effect of air pollution on global cognitive function. *Environment international*, 171, 107703. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107703>
- Hampel, H., Cummings, J., Blennow, K., Gao, P., Jack, C. R., Jr, & Vergallo, A. (2021). Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nature reviews. Neurology*, 17(9), 580 - 589. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00520-w>
- Casey, E., Li, Z., Liang, D., Ebelt, S., Levey, A. I., Lah, J. J., Wingo, T. S., & Hüls, A. (2024). Association between Fine Particulate Matter Exposure and Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease among a Cognitively Healthy Population-Based Cohort. *Environmental health perspectives*, 132(4), 47001. <https://doi.org/10.1289/EHP13503>
- Hajat, A., Park, C., Adam, C., Fitzpatrick, A. L., Ilango, S. D., Leary, C., Libby, T., Lopez, O., Semmens, E. O., & Kaufman, J. D. (2023). Air pollution and plasma amyloid beta in a cohort of older adults: Evidence from the Ginkgo Evaluation of Memory study. *Environment international*, 172, 107800. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107800>
- Greve, H. J., Dunbar, A. L., Lombo, C. G., Ahmed, C., Thang, M., Messenger, E. J., Mumaw, C. L., Johnson, J. A., Kodavanti, U. P., Oblak, A. L., & Block,

M. L. (2023). The bidirectional lung brain-axis of amyloid- $\beta$  pathology: ozone dysregulates the peri-plaque microenvironment. *Brain : a journal of neurology*, 146(3), 991 - 1005. <https://doi.org/10.1093/brain/awac113>

Martino-Adami, P. V., Chatterjee, M., Kleindam, L., Weyerer, S., Bickel, H., Wiese, B., Riedel-Heller, S. G., Scherer, M., Blennow, K., Zetterberg, H., Wagner, M., Schneider, A., & Ramirez, A. (2024). Prognostic value of Alzheimer's disease plasma biomarkers in the oldest-old: a prospective primary care-based study. *The Lancet regional health. Europe*, 45, 101030. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101030>

## 부록

부록 표 1. 대기오염 노출과 K-BNT 점수 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Neuropsychological test results: K-BNT					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	p-value	$\beta$ (SE)	p-value	$\beta$ (SE)	p-value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	0.040 (0.044)	0.372	0.044 (0.045)	0.329	0.046 (0.045)	0.312
	Tertile 2 vs 1	0.205 (0.133)	0.125	0.239 (0.136)	0.081	-0.111 (0.135)	0.411
	Tertile 3 vs 1	0.090 (0.133)	0.497	0.113 (0.136)	0.406	0.118 (0.134)	0.381
	p for trend		0.335		0.588		0.526
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.019 (0.082)	0.814	0.028 (0.084)	0.738	0.011 (0.085)	0.893
	Tertile 2 vs 1	0.036 (0.132)	0.787	0.052 (0.134)	0.700	0.105 (0.135)	0.441
	Tertile 3 vs 1	-0.084 (0.132)	0.525	-0.068 (0.134)	0.613	0.133 (0.136)	0.326
	p for trend		0.525		0.786		0.669
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	0.017 (0.025)	0.497	0.019 (0.025)	0.447	0.014 (0.025)	0.577
	Tertile 2 vs 1	0.110 (0.133)	0.410	0.113 (0.135)	0.405	-0.016 (0.137)	0.907
	Tertile 3 vs 1	0.008 (0.134)	0.955	0.032 (0.137)	0.815	0.087 (0.135)	0.522
	p for trend		0.523		0.789		0.701
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.031 (0.044)	0.479	0.035 (0.045)	0.429	0.028 (0.045)	0.531
	Tertile 2 vs 1	0.312 (0.130)	0.017	0.339 (0.132)	0.011	-0.152 (0.135)	0.262
	Tertile 3 vs 1	0.160 (0.132)	0.227	0.180 (0.134)	0.178	0.162 (0.133)	0.224
	p for trend		0.108		0.312		0.329

**Abbreviations.** K-BNT: Korean-boston naming test; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon$ 4 allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

부록 표 2. 대기오염 노출과 SVLT-E 즉각회상 점수 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Neuropsychological test results: SVLT-E recall					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	0.111 (0.056)	0.047	0.106 (0.056)	0.061	0.109 (0.056)	0.056
	Tertile 2 vs 1	0.301 (0.168)	0.074	0.323 (0.171)	0.060	-0.267 (0.170)	0.119
	Tertile 3 vs 1	0.270 (0.167)	0.108	0.262 (0.170)	0.124	0.043 (0.169)	0.801
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.234 (0.103)	0.024	0.226 (0.104)	0.0308	0.212 (0.106)	0.0461
	Tertile 2 vs 1	0.091 (0.167)	0.588	0.103 (0.168)	0.540	-0.187 (0.171)	0.273
	Tertile 3 vs 1	0.213 (0.167)	0.204	0.210 (0.168)	0.2116	-0.097 (0.171)	0.572
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		0.0002	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	0.046 (0.031)	0.137	0.046 (0.032)	0.150	0.042 (0.032)	0.189
	Tertile 2 vs 1	-0.145 (0.168)	0.391	-0.137 (0.170)	0.420	-0.079 (0.173)	0.646
	Tertile 3 vs 1	0.080 (0.169)	0.636	0.093 (0.172)	0.588	-0.236 (0.170)	0.167
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		0.0001	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.014 (0.056)	0.799	0.027 (0.056)	0.626	0.021 (0.057)	0.710
	Tertile 2 vs 1	0.261 (0.166)	0.117	0.303 (0.167)	0.070	-0.106 (0.171)	0.538
	Tertile 3 vs 1	0.077 (0.168)	0.646	0.110 (0.169)	0.515	0.195 (0.168)	0.249
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	

**Abbreviations.** SVLT-E: Seoul verbal learning test-elderly's version; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.



부록 표 3. 대기오염 노출과 SVLT-E 지연회상 점수 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Neuropsychological test results: SVLT-E delayed recall					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	0.027 (0.062)	0.664	0.041 (0.062)	0.508	0.047 (0.061)	0.443
	Tertile 2 vs 1	0.218 (0.185)	0.240	0.298 (0.187)	0.111	-0.105 (0.184)	0.570
	Tertile 3 vs 1	0.026 (0.184)	0.887	0.095 (0.186)	0.608	0.159 (0.183)	0.385
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.191 (0.113)	0.093	0.217 (0.114)	0.058	0.172 (0.114)	0.133
	Tertile 2 vs 1	0.029 (0.183)	0.874	0.061 (0.184)	0.741	-0.133 (0.184)	0.472
	Tertile 3 vs 1	0.164 (0.183)	0.372	0.203 (0.183)	0.270	-0.112 (0.185)	0.546
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	0.020 (0.034)	0.553	0.032 (0.034)	0.353	0.021 (0.034)	0.539
	Tertile 2 vs 1	-0.223 (0.185)	0.229	-0.216 (0.185)	0.245	-0.017 (0.186)	0.927
	Tertile 3 vs 1	-0.028 (0.186)	0.880	0.053 (0.187)	0.776	-0.279 (0.183)	0.130
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.023 (0.061)	0.709	0.042 (0.061)	0.491	0.026 (0.061)	0.676
	Tertile 2 vs 1	0.356 (0.181)	0.050	0.403 (0.181)	0.027	-0.047 (0.184)	0.798
	Tertile 3 vs 1	0.015 (0.183)	0.936	0.075 (0.183)	0.682	0.333 (0.181)	0.067
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	

**Abbreviations.** SVLT-E: Seoul verbal learning test-elderly's version; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error;  
**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

부록 표 4. 대기오염 노출과 RCFT 지연회상 점수 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Neuropsychological test results: RCFT delayed recall					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	-0.005 (0.058)	0.933	-0.005 (0.058)	0.927	-0.001 (0.058)	0.993
	Tertile 2 vs 1	0.091 (0.175)	0.602	0.149 (0.176)	0.397	0.045 (0.174)	0.798
	Tertile 3 vs 1	-0.055 (0.174)	0.754	-0.048 (0.175)	0.785	0.165 (0.172)	0.339
	<i>p</i> for trend		0.359		0.126		0.0422
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.007 (0.107)	0.952	0.012 (0.108)	0.915	-0.034 (0.108)	0.755
	Tertile 2 vs 1	0.106 (0.173)	0.541	0.146 (0.172)	0.397	0.202 (0.173)	0.244
	Tertile 3 vs 1	-0.130 (0.173)	0.451	-0.121 (0.172)	0.484	0.299 (0.173)	0.085
	<i>p</i> for trend		0.253		0.098		0.023
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	-0.023 (0.032)	0.481	-0.021 (0.032)	0.512	-0.034 (0.032)	0.300
	Tertile 2 vs 1	0.098 (0.173)	0.570	0.134 (0.173)	0.439	0.300 (0.174)	0.086
	Tertile 3 vs 1	-0.282 (0.174)	0.106	-0.262 (0.175)	0.136	0.399 (0.171)	0.021
	<i>p</i> for trend		0.075		0.041		0.010
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	-0.046 (0.057)	0.421	-0.038 (0.058)	0.516	-0.056 (0.057)	0.335
	Tertile 2 vs 1	0.253 (0.171)	0.140	0.305 (0.171)	0.076	0.052 (0.174)	0.765
	Tertile 3 vs 1	-0.049 (0.173)	0.777	0.003 (0.173)	0.986	0.310 (0.171)	0.071
	<i>p</i> for trend		0.138		0.058		0.018

**Abbreviations.** RCFT: Rey complex figure test; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error.

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

부록 표 5. 대기오염 노출과 K-TMT-E 점수 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Neuropsychological test results: K-TMT-E part B					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	0.005 (0.056)	0.934	0.015 (0.056)	0.785	0.015 (0.056)	0.790
	Tertile 2 vs 1	-0.005 (0.168)	0.976	0.026 (0.171)	0.880	-0.004 (0.170)	0.980
	Tertile 3 vs 1	-0.031 (0.167)	0.853	0.011 (0.170)	0.947	0.021 (0.168)	0.902
	<i>p</i> for trend	0.003		0.038		0.029	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	-0.054 (0.103)	0.597	-0.036 (0.104)	0.727	-0.043 (0.105)	0.686
	Tertile 2 vs 1	0.003 (0.165)	0.983	0.020 (0.167)	0.904	0.158 (0.169)	0.351
	Tertile 3 vs 1	-0.156 (0.165)	0.347	-0.130 (0.167)	0.437	0.159 (0.169)	0.349
	<i>p</i> for trend	0.002		0.029		0.020	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	-0.047 (0.031)	0.128	-0.039 (0.031)	0.212	-0.044 (0.032)	0.167
	Tertile 2 vs 1	-0.071 (0.167)	0.669	-0.078 (0.169)	0.643	0.224 (0.171)	0.192
	Tertile 3 vs 1	-0.241 (0.167)	0.151	-0.211 (0.171)	0.219	0.147 (0.169)	0.383
	<i>p</i> for trend	0.001		0.024		0.017	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	-0.104 (0.055)	0.058	-0.095 (0.056)	0.089	-0.101 (0.056)	0.071
	Tertile 2 vs 1	0.108 (0.163)	0.508	0.109 (0.166)	0.510	0.271 (0.169)	0.111
	Tertile 3 vs 1	-0.249 (0.165)	0.133	-0.221 (0.168)	0.189	0.336 (0.166)	0.045
	<i>p</i> for trend	0.0004		0.011		0.007	

**Abbreviations.** K-TMT-E: Korean-trail making test-elderly's version; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error; **Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

부록 표 6. 대기오염 노출과 인지평가 점수 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Cognitive assessment score					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	0.222 (0.146)	0.130	0.238 (0.148)	0.110	0.245 (0.148)	0.099
	Tertile 2 vs 1	0.046 (0.444)	0.918	0.141 (0.452)	0.755	0.040 (0.449)	0.930
	Tertile 3 vs 1	-0.117 (0.442)	0.792	-0.041 (0.450)	0.927	0.134 (0.445)	0.764
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.021 (0.272)	0.938	0.057 (0.276)	0.837	-0.016 (0.279)	0.955
	Tertile 2 vs 1	0.205 (0.438)	0.640	0.261 (0.442)	0.556	0.341 (0.447)	0.445
	Tertile 3 vs 1	-0.252 (0.438)	0.566	-0.201 (0.442)	0.650	0.517 (0.447)	0.249
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	-0.021 (0.082)	0.793	-0.013 (0.083)	0.877	-0.034 (0.084)	0.687
	Tertile 2 vs 1	-0.014 (0.442)	0.975	-0.023 (0.447)	0.959	0.410 (0.453)	0.366
	Tertile 3 vs 1	-0.416 (0.444)	0.350	-0.344 (0.453)	0.448	0.333 (0.446)	0.456
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	-0.163 (0.145)	0.263	-0.145 (0.148)	0.329	-0.177 (0.148)	0.235
	Tertile 2 vs 1	0.945 (0.432)	0.030	1.016 (0.436)	0.021	-0.103 (0.446)	0.818
	Tertile 3 vs 1	0.117 (0.437)	0.789	0.205 (0.441)	0.643	0.826 (0.439)	0.061
	<i>p for trend</i>	<0.001		<0.001		<0.001	

**Abbreviations.** PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error;

**Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

부록 표 7. 대기오염 노출과 간이 정신 상태 검사 점수 간 연관성

Air pollutants ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		MMSE score					
		Model 1		Model 2		Model 3	
		$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value	$\beta$ (SE)	<i>p</i> -value
<b>PM<sub>10</sub></b>	Continuous	0.200 (0.105)	0.058	0.214 (0.107)	0.046	0.214 (0.107)	0.047
	Tertile 2 vs 1	0.348 (0.318)	0.274	0.373 (0.325)	0.252	-0.486 (0.325)	0.136
	Tertile 3 vs 1	0.463 (0.316)	0.144	0.493 (0.324)	0.130	-0.113 (0.322)	0.726
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	Continuous	0.075 (0.195)	0.703	0.084 (0.199)	0.673	0.083 (0.203)	0.684
	Tertile 2 vs 1	0.474 (0.314)	0.132	0.471 (0.319)	0.141	-0.019 (0.324)	0.952
	Tertile 3 vs 1	0.048 (0.314)	0.878	0.037 (0.319)	0.907	0.439 (0.325)	0.177
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>10</sub></b>	Continuous	0.0212 (0.059)	0.718	0.022 (0.060)	0.718	0.019 (0.061)	0.756
	Tertile 2 vs 1	-0.076 (0.318)	0.811	-0.053 (0.324)	0.870	-0.002 (0.330)	0.994
	Tertile 3 vs 1	0.014 (0.320)	0.966	0.013 (0.328)	0.970	-0.052 (0.325)	0.872
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	
<b>Mn<sub>2.5</sub></b>	Continuous	-0.126 (0.104)	0.228	-0.146 (0.107)	0.171	-0.152 (0.108)	0.158
	Tertile 2 vs 1	0.726 (0.310)	0.020	0.710 (0.315)	0.025	0.030 (0.324)	0.927
	Tertile 3 vs 1	0.040 (0.314)	0.900	0.003 (0.319)	0.993	0.711 (0.319)	0.027
	<i>p</i> for trend	<0.001		<0.001		<0.001	

**Abbreviations.** MMSE: Mini mental state examination; PM: particulate matter; PM<sub>10</sub>: PM  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; PM<sub>2.5</sub>: PM  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn: Manganese; Mn<sub>10</sub>: Mn  $\leq 10 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; Mn<sub>2.5</sub>: Mn  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  in aerodynamic diameter; SE: standard error; **Footnotes:** Beta( $\beta$ ) coefficients (per 1-unit increase in each pollutant) were from generalized linear models. Model 1 was adjusted for age, sex, and education level. Model 2 was adjusted for the Model 1 variables plus smoking status, alcohol consumption, body mass index, ApoE- $\epsilon 4$  allele carriership. Model 3 was adjusted for the Model 2 variables plus history of hypertension and diabetes mellitus.

## ABSTRACT

### Associations of air pollution exposures with blood biomarkers of Alzheimer's disease

Jiyeon Yeom

Department of Public Health

The Graduate School Yonsei University

(Directed by Professor Jaelim Cho)

**Objectives:** To investigate the associations of air pollution exposure including Particulate matter (PM) and Manganese (Mn) with accumulation of amyloid beta(A $\beta$ ) and phosphorylated tau (pTau) protein, key pathologies of Alzheimer's disease (AD), and to investigate whether changes in blood biomarkers of AD mediate structural and functional changes in the brain.

**Methods:** This cross-sectional study included participants from a community-based cohort in South Korea who were aged 50 years or older without history of neurological diseases (dementia, parkinson's disorders, or stroke). Exposures to ambient air pollution were assessed using PM with diameter  $\leq 10 \mu\text{m}$  (PM<sub>10</sub>),  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  (PM<sub>2.5</sub>), Mn with diameter  $\leq 10 \mu\text{m}$  (Mn<sub>10</sub>),  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  (Mn<sub>2.5</sub>). These air pollution exposure levels were based on PM sampling and spatial prediction modeling. Concentrations of blood biomarkers of AD were measured and collected of A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, and pTau and their ratios (A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio, pTau/A $\beta$ 42 ratio) were calculated. The associations between air pollution exposures and blood biomarkers of AD were analyzed using a generalized linear model (GLM), and for factors with significant associations, causal mediation analysis were performed on the

effect on plasma biomarkers on the associations of air pollution exposures with structural and functional changes in the brain.

Results: A total of 370 subjects were included in this study. An increase in  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  of  $\text{PM}_{2.5}$  was inversely associated with  $\text{A}\beta_{42}/\text{A}\beta_{40}$  ratio ( $\beta=-0.002$ ;  $\text{SE}=0.001$ ;  $p=0.014$ ). An increase in  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  of  $\text{Mn}_{2.5}$  was significantly associated with increase in pTau ( $\beta=0.026$ ;  $\text{SE}=0.013$ ;  $p=0.039$ ) and pTau/ $\text{A}\beta_{42}$  ratio ( $\beta=0.019$ ;  $\text{SE}=0.009$ ;  $p=0.040$ ). Although some significant direct effects of blood biomarkers of AD were observed in the associations of air pollution exposures with brain cortical thickness and neuropsychological test results, the mediating effects were limited in magnitude.

Conclusion: The results of this study significantly predicted some of the changes in the key pathologies of AD caused by exposure to ambient air pollution, including  $\text{PM}_{2.5}$  and  $\text{Mn}_{2.5}$  in elderly population in South Korea. These findings suggest that they are associated with the progression of AD.

---

Key words : Air pollution, Particulate matter, Manganese, Alzheimer's disease, Amyloid beta, Phosphorylated tau protein