

보험 및 장애평가 대상으로서 무증상 뇌경색과 뇌미세출혈의 의미

순천향대학교 의과대학 신경과학교실

정재훈, MD., PhD.

Review of silent lacunar infarct and cerebral microbleeds : in the aspect of insurance medicine
and independent medical examiners

Jae hoon Jung, MD., PhD.

Department of neurology, Soonchunhyang university college of medicine

■ ABSTRACT

It is common to find cerebral infarct and hemorrhage without definite neurologic signs but with lesions on neuroimaging. These lesions are called silent lacunar infarct and cerebral microbleed. Silent lacunar infarct are frequently seen in the elderly and are associated with clinically apparent stroke and vascular dementia. Known stroke risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, smoking, hypercholesterolemia and heart problems may increase the risk of silent lacunar infarct. Metabolic syndrome, homocysteinemia, renal failure and intima media thickness(IMT) are also other risk factors of the silent lacunar infarct. Cerebral microbleed, lacunar infarct and intracerebral hemorrhage(ICH) have similar pathology and pathogenesis. So, cerebral microbleed are coexisted with lacunar infarct, leukoaraiosis, hypertensive ICH and vascular dementia. Cerebral microbleed are associated with volume and recurrence of ICH. Also cerebral microbleed may reflect baseline status of blood brain barrier disruption. Silent lacunar infarct and cerebral microbleed are very important to clinical management, but in the aspect of insurance medicine and independent medical examiners, these lesions are not subject of evaluation for handicap.

Key Words : silent lacunar infarct, cerebral microbleed, insurance medicine, independent medical examiners

서론

무증상 뇌경색(silent brain infarct)과 뇌미세출혈(cerebral microbleed)이란 뇌기능의 장애를 의미하는 임상적 소견은 보이지 않으나 MRI 등의 뇌 촬영 상에 뇌경색과 뇌출혈을 시사하는 소견을 보이는 것을 의미 한다.⁽¹⁾⁽¹⁷⁾ 신경과 외래에서 두통, 어지러움 등의 증상만을 호소하는 환자들에게 MRI 검사를 시행 하였을 때 흔히 열공성 뇌경색의 형태와 미세출혈의 양상으로 우연히 발견된다. 뇌경색과 뇌출혈은 대개 심각한 신체기능

의 장애를 유발하는 질환으로 인식되고 있음에도 명확한 임상 증상이 없는 무증상 뇌경색과 뇌미세출혈에 대한 연구자들의 관심은 뇌 영상기술의 현저한 발전을 보인 1980년대에 와서야 관심이 높아지게 되어 이에 대한 임상적 의미, 위험인자, 유전적 요인, 및 혈액관계 질환과의 연관성 등에 대한 많은 연구가 진행되고 있다.

본론

1. 무증상 뇌경색

무증상 뇌경색이 발견될 확률은 뇌전산화단층촬영으로는 11~42%, 뇌자기공명촬영으로는 70~84% 등이라고 보고되었다.⁽²⁾ Rotterdam Scan Study에 의하면 60~90세 건강한 성인의 20%에서 무증상 뇌경색이 발견 된다고 하였다.⁽³⁾ 열공성 뇌경색을 유발시키는 기전과 동일하다고 생각되며 1) Microatheroma, 2) Lipohyalinosis, 3) Fibrinoid necrosis, 4) Charcot-Bouchard aneurysm 등의 혈관병인들이 있다. microatheroma는 가장 흔한 열공성 뇌경색의 동맥협착 기전으로 알려져 있다.⁽⁴⁾ Microatheroma, Lipohyalinosis, fibrinoid necrosis는 만성적인 고혈압상태에서 혈관내 동맥경화증의 병리학적변화로 생각되어지며 이러한 전구인자의 결과물이 Charcot-Bouchard aneurysm으로 생각하고 있다. 열공성 뇌경색의 의미는 대뇌동맥의 가지동맥에서 발생하는 일차적인 동맥질환으로 작은 직경으로 뇌실부에 위치하는 것을 말한다. 지금까지 보고된 바에 의하면 무증상 뇌경색은 대부분 크기가 작고 위치상 백질부(Internal capsule, Corona radiata, Centrum semiovale, Subcortical fronto-temporal lobes)에 2/3정도가 분포하며 기저핵(Basal ganglia)과 시상(Thalamus)에 1/5정도 위치하고 있다.⁽⁵⁾

무증상 뇌경색의 임상적 중요성에 대하여 Caplan은 혈관성 사망, 뇌졸중, 심근경색 같은 혈관사고의 발생이 높다고 하였다.⁽¹⁾ Framingham 연구에서는 다발성 뇌경색으로 인한 혈관성 치매와 같이 축적 효과가 있다면 인지능력과 지적능력에 손상을 줄 것이라고 예상 하고 있으며⁽⁶⁾, 최근에는 무증상 뇌경색 환자에서 인지기능의 저하는 일반적이고⁽⁷⁾ 특히 전두엽의 백질 부 병변에서 현저함이 보고되었다.⁽⁸⁾ 무증상 뇌경색환자는 임상영역에서 흔하게 접할 수 있는 경우로 두통, 어지러움 등의 비특이적 일반 증상만을 호소하면서 내원하여 뇌자기공명촬영 등으로 진단 된 이후에 다른 위험인자들에 대한 검사를 통하여 심혈관계 질환의 위험 인자 등을 밝혀내는 경우도 흔하다.

무증상 뇌경색과 연관 있는 위험인자들은 고혈압, 고연령, 당뇨병, 고지혈증, 심혈관계 질환, 흡연과 같은 일반적인 뇌졸중 위험인자들을 거의 모두 포함하며 최근에는 대사증후군, 혈중 크레아티닌(creatinine)의 상승, 심한 신부전, 혈중 호모시스테인(homocysteine)상승과 유전적 요인, 경동맥의 협착정도(Intima-media thickness, IMT) 등에 관심이 모이고 있다.⁽⁵⁾

고혈압은 인종과 연령에 무관하게 가장 일반적인 무증상 뇌경색의 위험인자이다.⁽³⁾ Okada 등은 고혈압성 뇌출혈 환자의 89%에서 MRI상 열공성 뇌경색이 있음을 보고하였고 이는 MRI상 발견되는 무증상 뇌경색이 임상적으로 의미 있는 뇌졸중을

유발 위험인자라고 하였다.⁽⁹⁾ 고령으로 갈수록 유병률은 증가하여 60~64세는 8%, 85~90세는 35% 까지 증가 할 수 있다고 보고 하였다.⁽³⁾ 심혈관계 질환은 전통적인 뇌졸중의 위험인자로 인지되고 있으며 특히 최근에 관상동맥질환, 말초 혈관 질환, 복부 대동맥류 환자에서 무증상 뇌경색과의 관련성이 보고 되었다.⁽⁵⁾ 대사증후군은 심혈관 질환의 위험인자로 인지되면서 무증상 뇌경색과의 연관성에 대하여 많은 연구들이 시도 되고 있다. 대사성 증후군은 혈중 중성지방의 상승, 낮은 HDL, 고혈압, 공복혈당장애(Impaired fasting glucose), 복부비만의 5 가지 요소로 정의되며 특히 공복혈당장애는 무증상 뇌경색 발현에 크게 영향을 미치는데 이는 당뇨병과 대사증후군의 강한 연관성 때문이라고 예상하고 있다.⁽¹⁰⁾ 혈중 크레아티닌 상승은 고혈당 및 고혈압 등으로 인하여 손상 된 신장기능 장애에 대한 표지 인자이며 Cardiovascular Health Study에서 그 관련성이 보고되었다.⁷ 고호모시스테인혈증이 죽상동맥경화증 및 혈전성 질환의 중요 위험인자로 알려지면서 무증상 뇌경색의 위험요소로도 고려되고 있다.⁽¹¹⁾ 특히 혈중 호모시스테인의 농도가 정상보다 증가하면 무증상 뇌경색의 발생빈도가 2.5~4.5배 증가 할 수 있다고 하였다.⁽³⁾ 또한 호모시스테인의 대사과정의 관여 물질인 Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T 유전자와 MTHFR과 호모시스테인 대사과정 중 경쟁적으로 작용하는 Thymidylate synthase 유전자의 enhancer 부위(Thymidylate synthase enhancer region, TSER)의 유전자 다형성이 무증상 뇌경색의 위험인자라고 생각되고 있다.⁽¹²⁾ IMT는 동맥경화증의 위험인자이고 무증상 뇌경색과도 의미 있는 연관성을 보인다.⁽⁷⁾ 동맥경화증 자체는 고혈압 다음으로 무증상 뇌경색의 중요한 위험인자이다.

2. 뇌미세출혈

뇌미세출혈(cerebral microbleed)은 무증상의 뇌경색에서 처럼 특정 신경학적 이상 징후를 보이지 않으면서 gradient echo MRI 영상에서 확인할 수 있고⁽¹⁴⁾ 그 모양이 비교적 둥근모양의 5mm이하의 크기로 정의된다.⁽¹⁵⁾ 뇌미세출혈은 고혈압성 뇌내출혈(intracerebral hemorrhage), 열공성 뇌경색, 백색질변성(leukoaraiosis)와 연관성이 있고 동반되는 경우가 많다.⁽¹⁶⁾

뇌미세출혈의 발생은 뇌백질부의 변화정도와 연관되어 있고⁽¹⁷⁾ 이는 열공성 뇌경색을 포함한 소혈관질환(small vessel disease)와 뇌내출혈의 병리학적 측면에서의 유사함을 시사하며⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ 또한 뇌내출혈환자에서 blood-brain barrier(BBB)의 손상정도와의 연관성이 있음을 보고하고 있다.⁽²⁰⁾

뇌미세출혈은 50-80세의 정상 성인에서 5% 정도 발생하며 나이가 들어감에 따라 빈도와 숫자가 증가하고⁽²¹⁾⁽²²⁾ 일차적 뇌내출혈(primary intracerebral hemorrhage)의 54-71%에서 뇌

미세출혈이 발견된다.⁽²³⁾ 뇌미세출혈의 위험인자로 만성적인 고혈압병력, cerebral amyloid angiopathy, CADASIL(Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), 낮은 혈중 콜레스테롤 등이 관련되어 있다.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

뇌미세출혈을 동반한 뇌경색 환자들에게 항혈소판제, 항응고제, 혈전용해제의 사용이 치료와 관련된 출혈 부작용을 증가시킬 수 있다는 주장에 대해서 여전히 논쟁의 여지가 있으나 무증상의 뇌미세출혈이 있는 경우에 아스피린 처방으로 인한 뇌내출혈 발생시 위험인자로 작용할 수 있음을 시사하는 보고도 있었다.⁽²⁶⁾

뇌미세출혈을 동반한 환자는 일차적 뇌내출혈시 출혈양이 동반하지 않은 환자에 비해 2-3배 정도 증가함과 반복적 뇌내출혈의 발생과도 연관되어 있음을 보고하였다.⁽²⁷⁾

결론

뇌졸중의 예후를 볼 때 예방과 위험 인자에 대한 관리와 치료라는 측면에서 무증상 뇌경색과 뇌미세출혈 환자에 대한 의학적 관심은 매우 높다고 생각된다. 그러나 인체에 대한 장애를 평가에서는 AMA(American Medical Association)의 5판⁽¹³⁾에서와 같이 “**검사에서 발견된 비정상은 해부학적 또는 생리적으로 장애인 것은 사실이나 일상 활동 수행 기능에 영향을 주지 않을 때에 반드시 장애 등급을 부여하는 것은 아니다.**”라는 개념의 측면에서는 신체감정의 장애평가 대상이라고 확정할 수는 없을 것이라고 예상한다. 이점에서는 보다 여러 차원의 많은 의견들의 합의에 따른 보험 및 장애평가 대상 여부에 대한 관점 정립이 필요 할 것이다. 또한 임상상의 진단서상에 무증상 뇌경색과 뇌미세출혈에 대한 질병분류코드 선택시 코드의 의미를 통합적이고 일반화시키는 시각이 필요하다. 예를 들어 무증상 뇌경색을 I63(뇌경색증)과 I69(뇌경색 후유증)를 혼동되어 사용하는데 이는 지양되어야하고 좀더 다양한 코드의 의미를 이해함이 요구되며 뇌졸중의 여러 가지 상황에 대해 가장 적절한 코드를 부여하는 원칙에 대해서는 다학제적인 논의가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- (1) Caplan LR. Silent brain infarcts. *Cerebrovasc Dis.* 1994;4:32S-39S.
- (2) Yoon SG, Bang CO, Sung KB, Park HK, Shin HG. Silent Brain Infarcts in First-ever Ischemic Stroke Patients: MRI Findings and Stroke Risk Factors. *Korean-J-Neurology* 1996;14(1):42-45
- (3) Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudrk M, Hoffman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2002;33:21-25.
- (4) Fisher CM: Capsular infarcts. *Arch Neurol* 1979;36:65,
- (5) Janneke LP, TheoD. Silent Brain infarcts in patients with manifest vascular disease. *Stroke.* 2004;34:742-746
- (6) Kase CS. Prevalence of silent stroke in patients presenting with intial stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 2002;20:850-852
- (7) Longstreth WT, Bernick C, Monolio TA. Lacunar infarcts defied by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol.* 1998;55:1217-1225.
- (8) Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, Tsunematsu T. Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. *Stroke.* 1990;21:1143-1149
- (9) Okada Y, Sadoshima S, So Y, Ishizuka T, Fujishima M. Asymptomatic cerebrovascular lesions in hypertensive cerebral hemorrhage. *Jpn J Stroke.* 1992;14:187-191.
- (10) Kwon HM, Kim BJ, Lee SH. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke.* 2006;37:466-470.
- (11) Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, RushD, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-2698.
- (12) Kim KK, Kim HS, Koo YH. Genetic Polymorphism of Thymidylate Synthase Enhancer Region (TSER) in Patients with Silent Brain Infarction. *J Korean Neurol Assoc* 2007;25(3):338~343
- (13) AMA. Philosophy, purpose, and appropriate use of guides, The guides to the evaluation of permanent impairment. 5th edition. Chicago, Illinois: American Medical Association 2001.
- (14) Roob G, Kleinert R, Seifert T. Indication of cerebral micro-hemorrhage in MRI: Comparative histological findings and possible clinical significance. *Nervenarzt* 1999;70:1082-1087.

- (15) Fazekas F, Kleinert R, Robb G, Kleinert G, Kapeller P. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient echo T2-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: Evidence of microangiopathy-related microbleeds. *Am J Neuroradiol* 1999;20:637-642.
- (16) Hachinski VC, Potter P, Merskey H: Leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1987;44:21-3.
- (17) Kwa VI, Franke CL, Verbeeten B Jr, Stam J: Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke. Amsterdam Vascular Medicine Group. *Ann Neurol* 1998;44:372-7.
- (18) Jung KH, Jeong SW, Chu K. Primary intracerebral hemorrhage with or without microbleeds on gradient echo T2-weighted MRI: What is different? *Stroke* 2003;34:276-77.
- (19) Alemany M, Stenborg A, Terent A. Coexistence of microhemorrhages and acute spontaneous brain hemorrhage: correlation with signs of microangiopathy and clinical data. *Radiology* 2006;238:240-7.
- (20) Lee SH, Lee JY, Bae HJ. Burden of silent microbleeds is associated with volume of symptomatic lobar hemorrhage. *Stroke* 2005;36:508-512.
- (21) Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Hald JK. Cerebral microbleeds: Prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham study. *Stroke*. 2004;35(8):1831-5.
- (22) Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Takasaki M, Fujita H, Kaneko N, Harada M. Cerebral microbleeds in Binswanger's disease: a gradient echo T2-weighted magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2003;340(3):213-6.
- (23) Roob G, Lechner A, Schmidt R, Flooh E, Hartung HP, Fazekas F. Frequency and location of microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2000;31(11):2665-9.
- (24) Manolio TA, Olson J, Longstreth WT. Hypertension and cognitive function: pathophysiologic effects of hypertension on the brain. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:255-61.
- (25) Lee SH, Bae HJ, Yoon BW. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging study: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions. *Stroke* 2002;33:2845-9.
- (26) KS Wong, YL Chan, JY Liu, S Gao. Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages. *Neurology* 2003;60:511-3.
- (27) SH Lee, BJ Kim, JK Roh. Silent microbleeds are associated with volume of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66(3):430-2.