

주관적 기억감퇴를 가진 노인에서 백질 변화와 인지기능 장애의 관련성

순천향대학교부속 부천병원 정신과,¹ 김양래 휴 신경정신과²

신은영¹ · 정한용¹ · 김양래² · 이소영¹ · 김신겸¹

Relationship between White Matter Changes and Cognitive Dysfunction in the Elderly with Subjective Memory Complaint

Eun Young Shin, MD,¹ Han Yong Jung, MD,¹ Yang Rae Kim, MD,² Soyoung Irene Lee, MD,¹ Shin Gyeom Kim, MD¹

¹Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Hospital, Bucheon, Korea

²Psychiatric Office, Kim Yang Rae Hue, Bucheon, Korea

Objectives The purpose of this study is to evaluate the relationship between the severity of white matter changes (WMC), risk factors and cognitive domains, including executive function profiles.

Method Forty nine subjects over 55 years with subjective memory complaints were assessed with MRI and neuropsychological tests. The WMC were assessed by MRI T2-FLAIR images and divided into 3 groups of mild vs. moderate vs. severe and 2 groups of mild-moderate vs. severe by using Mäntylä's criteria and Fazeka's criteria. The risk factors were examined in hypertension, heart disease history and chemistry Lab. Medical conditions which affect to cognitive dysfunction and definite dementia were also excluded.

Results Comparing 3 groups, hypertension was identified as a risk factor of the WMC. Comparing 2 groups, total cholesterol and LDL were identified for as the risk factor of WMC. The severity of WMC was significantly associated with cognitive disturbances and their main effect on cognition was working memory and inhibition.

Conclusion The risk factors of the WMC in the elderly were hypertension, hyperlipidemia. The severity of WMC appears to be associated with executive dysfunction in the elderly.

Key Words White matter changes · Executive function · Cognition · Risk factor.

Received: August 4, 2010 / Revised: August 27, 2010 / Accepted: June 24, 2011

Address for correspondence: Han Yong Jung, MD

Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 1174 Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea

Tel: +82-32-621-5063, Fax: +82-32-621-5018, E-mail: hanyjung@schbc.ac.kr

서 론

대뇌혈관질환(cerebral vascular disease)은 대뇌피질의 허혈과 출혈 등 큰 혈관장애와 피질하 미세혈관질환(small vessel disease, 이하 SVD)을 모두 포함한다. 일반적으로 피질의 뇌졸중 발작(stroke)이 인지기능장애를 초래하는 것으로 알려져 있지만, SVD가 인지기능에 미치는 영향과 그 임상적 중요성은 아직 확립되어 있지 않다. 과거 SVD는 운동기능과의 관련성이 주로 알려져 왔으나, 최근에는 SVD로 인한 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, 이하 MRI) 상 백질 변화와 인지기능장애의 연관성이 주된 관심의 대상이 되고 있다.¹⁻⁴ 뇌 백질 고음영(white matter hyperintensities, 이하

WMHI)과 열공경색(lacunar infarction) 등 SVD는 혈관위험 인자와 밀접하게 연관되어 있으며 혈관성 치매 특히 빈스방거병(Binswanger's disease)을 포함한 피질하(subcortical) 혈관성 치매를 가진 환자에서 자주 발견된다. 한편 알츠하이머병 환자들에서도 뇌백질 변화와 열공경색이 흔하게 관찰되고 있어 아밀로이드반과 신경섬유다발 등과 더불어 SVD가 알츠하이머 병리에 작용할 가능성이 보고되었다.^{5,6}

이전의 여러 연구들을 통해 주관적 기억감퇴는 정상인지기능을 가진 건강한 노인의 약 3분의 1 정도에서 나타나며,⁷⁻¹² 연령에 따라 주관적 기억감퇴의 유병율이 증가하는 것으로 알려져 있다.¹³ 주관적 기억감퇴가 치매 발병의 위험요인인지에 대해서는 논란의 여지가 있지만, 대부분의 장기간 전향적 연구

들에서 주관적 기억감퇴를 호소하는 노인들이 향후 객관적 인지감퇴나 치매 발병의 위험성이 높은 것으로 보고되었다.¹⁴⁾ 근래 알츠하이머병과 같은 퇴행성 뇌질환의 진행을 지연시키는 데 유용한 약물들이 도입되고 개발되고 있는 가운데 치매 발병의 예측인자를 밝히고 조기에 개입함으로써 질병의 진행속도를 최대한 완화할 수 있다는 점에서 주관적 기억감퇴를 가진 노인에게서 나타나는 인지기능의 특징에 대한 관심이 증가하고 있다.

현재까지 SVD의 위험인자나 임상적 의미, 특히 백질 변화가 노인의 인지기능에 미치는 영향에 대한 일치된 결론이 없는 상태이다. 치매가 없는 노인을 대상으로 한 일부 연구에서 WMHI와 인지기능장애의 연관성이 보고 되었고,¹⁵⁻¹⁸⁾ 열공경색 환자를 대상으로 한 연구들에서도 인지기능과 연관성이 있는 것으로 나타났으나,¹⁹⁻²⁶⁾ 다른 연구에서는 인지기능과 연관성이 없다고 보고되었다.^{22,23)} 그러나, 이전의 연구들은 전반적인 인지기능만을 평가하거나,^{17,19)} 인지기능의 일부 영역만을 평가하는^{15,16,20,21,23)} 등 인지기능을 포괄적으로 평가하지 않았다.

본 연구에서는 일반적으로 알려져 있는 혈관성 위험인자 중 백질 변화 발생과 관련 있는 혈관성 및 생화학적 위험인자들을 평가하고, 주관적인 기억장애를 호소하는 노인에서 대뇌백질 변화와 인지기능 저하 사이의 연관성을 검증하고자 하였다. 특히 인지기능을 영역별로 분류하여 검사를 시행하고, 백질변화와 연관성이 있는 것으로 알려진 실행기능(executive function)을 보다 세부항목으로 분류하여 연관성을 알아보하고자 하였다.

방 법

연구대상

본 연구에서는 55세 이상의 주관적 기억력감퇴를 주소로 순천향대학교 부천병원 치매 및 건망증센터에 내원한 환자 256명을 대상으로 하여 배제기준을 적용하였다. 배제기준으로 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 내과적인 질환이나 신경학적 질환을 가진 환자와 검사 수행에 영향을 미치는 심한 청력, 시력, 언어 장애를 가진 경우, MRI상 대뇌피질 경색이 관찰되거나 과거 뇌졸중의 병력이 있는 경우, DSM-IV 진단 기준에 근거하여 치매, 주요 우울증 및 기타 주요 정신과적 질환의 현병력이 있는 경우, 알코올남용이나 의존 및 기타 약물 의존의 병력이 있는 경우, 인지기능에 심각한 영향을 미칠 수 있는 약물을 사용하고 있는 경우를 포함하였다. 최종적으로 남자 12명, 여자 37명 총 49명에 대해 본 연구를 위한 신경심리검사와 MRI를 시행하였으며, 본 연구는 순천향대학교 부천병원 임상실험 윤리위원회(Institutional review

board, 이하 IRB)의 심의를 통과하였다.

뇌 MRI 영상 및 백질 변화의 평가

대상자들의 뇌 MRI 영상은 1.5 Tesla SIGNA 스캐너(GE medical systems)를 이용하여 촬영하였다. Spin-echo sequence를 이용하여 23개의 연속적인 T2 강조영상(repetition time = 5,050 ms, echo time = 121 ms, excitation number = 1)과 (fluid-attenuated inversion recovery)FLAIR 영상(repetition time = 8,802 ms, echo time = 124 ms, inversion time = 2,200)을 횡단(axial) 영상으로 획득하여 백질 변화를 평가하였다(slice thickness = 5 mm, interslice gap = 2.5 mm였고, field of view(FOV = 220 × 220 mm, matrix size = 256 × 224). 백질 변화는 Mäntylä 척도²⁷⁾와 Fazeka 척도²⁸⁾를 응용하여 심부백질(deep white matter, 이하 DWM) 변화와 뇌실주변백질(periventricular white matter change, 이하 PVWM) 변화로 구분하여 평가하고, 두 점수를 합하여 백질 변화 정도를 경도(mild), 중등도(moderate), 중증(severe)으로 분류하였다. 경도 백질 변화는 백질 변화가 없는 균을 포함하여 PVWM 고강도가 PVWM에 관계없이 DWM 고강도가 최대 직경 10 mm 미만이거나, DWM 고강도의 최대 직경이 10~25 mm이고 PVWM이 5 mm 이하의 cap 또는 smooth halo인 경우로 정하였다. 중등도 백질 변화는 DWM 고강도가 10~25 mm이고 PVWM이 6 mm 이상이거나, DWM 고강도가 25 mm 이상이고 PVWM 고강도가 10 mm 이하인 경우로, 중증 백질 변화는 DWM 고강도가 25 mm 이상이고 PVWM 고강도가 10 mm 이상인 경우로 정하였다.

본 연구에서는 백질 변화의 심각도를 두 단계로 분류해 평가하였다. 첫 번째는 뇌백질 변화의 심각도에 따라 경도(mild), 중등도(moderate), 중증(severe)의 3군으로 분류하여 평가하였고, 두 번째로 이렇게 나누어진 3군을 다시 경도-중등도군과 중증군으로 나누어 비교하였다.

심혈관계 위험인자

백질 변화의 위험인자로 알려져 있는 고령, 성별, 고혈압, 고지혈증, 심장질환의 유무를 조사하였다. 생화학적 위험인자로는 혈중 호모시스테인, 엽산(folic acid) 및 비타민 B12 농도를 측정하였다. 고혈압은 이미 고혈압으로 치료받고 있거나 2회 이상 측정하여 160/95 이상인 경우로 정하였고 심장질환은 심전도나 심초음파 검사에서 비정상적인 소견을 보인 경우로 정의하였다.

인지기능평가

모든 대상자들은 전반적인 인지기능평가를 위해 한국판

간이신경인지검사(이하 K-MMSE)²⁴⁾를 시행 받았다. 인지 영역을 1) 기억력, 2) 시공간능력, 3) 언어능력, 4) 주의력, 5) 실행기능의 5가지로 분류하였다. 기억력 평가를 위해 Rey complex figure test(이하 RCFT) 및 서울언어학습검사(Seoul verbal learning test, 이하 SVLT)의 지연회상(delayed recall) 검사를 시행하였고, 시공간능력평가는 RCFT 중 따라그리기(copy), 언어능력평가는 한국판 보스턴 이름대기검사(the Korean version of Boston Naming Test, 이하 K-BNT),²⁵⁾ 실행기능평가는 digit span forward-backward, Stroop test²⁶⁾의 interference score, 및 Controlled Oral Word Association Test(이하 COWAT)을 시행하였다. 이외에 digit span forward, digit span backward를 시행하였다.

통계분석

인지기능검사에 대한 각각의 자료는 규준에 따라 대상자의 연령과 학력을 고려하여 보정된 값으로 평균에서 벗어난 표준편차의 정도인 z-score를 산출하였다. 백질 변화가 인지기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 두 군 간의 비교를 위해 t-검정을 이용하였고, 백질 변화의 심각도에 따른 세 군 간의 연속변수에 대해서는 일원배치분산분석(이하 ANOVA)을 사용하였으며, 사후분석으로 Scheffe 방법을 사용하였다. 백질 변화 세 군의 심각도에 따라 여성, 고혈압, 심장질환의 분포를 평가하기 위하여 교차분석을 사용하였다. 모든 통계분석은 SPSS

14.0을 이용하였으며 유의수준은 0.05 미만으로 정하였다.

결 과

백질변화를 경도, 중등도, 중증 세 군으로 분류한 경우

인구학적 변인과 심혈관계 위험인자

본 연구에 포함된 49명의 노인을 대상으로 MRI상 뇌백질 변화의 심각도를 평가한 결과 경도 24명, 중등도 18명, 중증 7명이었다. 경도 백질 변화군 가운데 10명은 뇌 MRI상 백질 변화가 없었다. 인구학적 변인과 관련하여 세 군 사이에 평균 연령, 학력, 전반적인 인지기능(이하 K-MMSE) 및 노인우울척도 점수는 유의한 차이가 없었다. 대상자의 인구학적 및 임상적 특성을 Table 1에 제시하였다. 백질 변화의 심각도가 증가할수록 심혈관계 위험인자 가운데 고혈압을 가진 노인의 비율이 유의하게 증가하는 것으로 나타났다($\chi^2 = 5.03$, $df = 2$, $p = 0.025$). 백질 변화의 위험인자로 알려져 있는 심장질환, 혈중 총콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, 이하 LDL), 중성지방(triglyceride, 이하 TG), 고밀도 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, 이하 HDL), 혈중 호모시스테인, 엽산 및 비타민 B12 농도 등 다른 심혈관계 위험인자의 경우 백질 변화의 심각도에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of groups divided by severity of white matter changes

	Mild	Moderate	Severe	p
All subject, No	24	18	7	
Age, y	68.4 ± 8.7	73.9 ± 7.0	70.4 ± 6.4	0.103*
Female number (%)	16 (66.7%)	14 (77.8%)	7 (100%)	0.078
Education	6.5 ± 3.7	5.7 ± 3.4	6.2 ± 3.9	0.243
K-MMSE	-1.9 ± 2.3 [†]	-2.1 ± 2.5	-2.4 ± 2.9	0.181
GDS	6.3 ± 4.3	5.5 ± 4.7	8.4 ± 3.8	0.336

Values are expressed as mean ± SD unless otherwise indicated. * : Statistically significant at $p < 0.05$. † : z-score. K-MMSE : Korean Version of Mini-Mental Status Examination, GDS : Geriatric Depression Scale

Table 2. Comparison of risk factor among groups divided by severity of white matter changes

	Mild	Moderate	Severe	p
Hypertension	9 (37.5%)	10 (55.6%)	6 (85.7%)	0.025*
Heart disease	17 (29.2%)	12 (33.3%)	2 (28.6%)	0.930
Total cholesterol	177.71 ± 35.68	199.06 ± 39.61	200.17 ± 68.04	0.257
LDL	108.50 ± 23.35	125.35 ± 35.43	131.40 ± 56.25	0.218
TG	142.70 ± 86.15	182.41 ± 106.21	160.33 ± 68.67	0.547
HDL	55.00 ± 12.95	52.53 ± 13.78	47.83 ± 10.26	0.495
Homocysteine	9.83 ± 4.25	11.85 ± 5.75	9.83 ± 2.41	0.408
Folic acid	9.50 ± 4.48	7.78 ± 4.63	7.53 ± 2.96	0.395
Vitamin B12	753.28 ± 308.87	754.44 ± 354.29	904.38 ± 446.28	0.712

Values are expressed as mean ± SD unless otherwise indicated. * : Statistically significant at $p < 0.05$. LDL : low density lipoprotein, TG : triglyceride, HDL : high density lipoprotein

인지영역

백질 변화의 심각도에 따라 분류한 세 군 간 인지기능평가 결과를 Table 3에 제시하였다. RCFT 지연회상 검사와 COWAT에서 세 군 간에 유의한 차이를 보였으나 중증군이 중등도군보다 높은 점수를 나타내어 백질 변화의 심각도에 따른 인지 기능저하를 반영하지 못하는 것으로 추정되었다. Stroop test-interference score는 경도(-1.20 ± 1.96)와 중등도(-3.57 ± 3.42), 중증(-5.39 ± 7.02)의 세 군 간에 유의한 차이가 있었고(F = 3.732, df = 2, p = 0.035), Digit Span Backward에서도 경도(-0.64 ± 1.00)와 중증도(-1.48 ± 1.43) 및 중증(-2.63 ± 1.92) (F = 6.620, df = 2, p = 0.003) 세 군 간에 유의하게 차이를 나타냈다. 사후 검정에서 Digit span Backward의 경우 경도군과 중증군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였으나(p = 0.001), 경도군과 중등도군 및 중등도군과 중증군 사이에는 유의한 차이가 없었다. Stroop test-interference score의 경우 경도군과 중증군 사이에 통계적으로 유의하지는 않지만 차이의 경향성을 나타냈다(p = 0.067).

백질변성을 경도-중등도와 중증 두 군으로 분류한 경우

인구역학변수 및 위험요인비교

경도-중등도군과 중증군의 두 군 간의 비교에서 고혈압의 경우 중증군에서 더 높은 분포의 경향을 보였다(p = 0.098). 혈중 총콜레스테롤(t = -0.682, p = 0.015) 및 LDL 농도(t = -0.941, p = 0.017)의 경우 두 군 간에 유의한 차이를 나타냈다. TG, HDL, 혈중 호모시스테인, 엽산 및 비타민 B12 농도는 두 군 간에 차이가 없었다(Table 4).

인지영역

경도-중등도군 및 중증군의 두 군 사이에 Stroop Test Interference score(t = 1.776, p = 0.009), Digit span Backward(t = 1.776, p = 0.009)에서 유의한 차이를 나타냈다. 이외의 다른 인지기능평가에서는 유의한 차이가 없었다(Table 5).

고찰

본 연구는 일반적으로 알려져 있는 혈관성 위험인자 중 백질 변화 발생과 관련 있는 혈관성 위험인자 및 생화학적 위험인자들을 평가하고, 주관적인 기억장애를 호소하는 노인에서 대뇌 백질 변화와 인지기능 저하 사이의 연관성을 검증하고자 하였다.

본 연구 결과 백질 변화의 심각도가 증가함에 따라 고혈압을 가진 대상자들의 비율이 유의하게 증가하였다. 백질 변화의 위험인자와 관련하여 이전 연구들에서 연구대상 및 방법의 차이에 따라 다른 결과가 보고되기도 하였으나 고혈압과 고령은 대부분의 연구에서 일치하는 위험인자이다.¹⁵⁾²⁹⁻³²⁾ 심부백질 및 뇌실 주변 백질에 혈액을 공급하는 혈관들의 경우 연령이 증가함에 따라 사행성 변화(tortuosity) 및 연장(elongation) 등 변형이 발생하고, 고혈압의 경우 세동맥경화증(arteriolosclerosis)을 초래하여 백질에 대한 혈액 공급을 방해하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 백질 변화를 세 군으로 분류한 경우 총콜레스테롤, LDL, HDL, TG의 혈중 농도는 유의한 차이를 보이지 않았으나 경도-중등도 및 중증의 두 군으로 나누는 경우 중증 군에서 혈중 총콜레스테롤과 LDL농도가 유의하게 높았다. 지역사회 인구집단을 기반으로 한 대규모 연

Table 3. Comparison of cognitive test performance among groups divided by severity of white matter changes

	Mild	Moderate	Severe	df	F	p
K-BNT	-0.61 ± 2.23 [†]	-1.14 ± 0.71	-1.31 ± 1.05	2	0.281	0.758
RCFT copy score	-1.68 ± 2.60 [†]	-3.06 ± 3.26	-3.32 ± 1.04	2	1.762	0.183
SVLT_delayed_recall	-1.40 ± 1.98 [†]	-1.75 ± 1.03	-1.59 ± 0.84	2	0.253	0.778
RCFT_delayed_recall	-0.78 ± 1.35 [†]	-1.90 ± 0.89	-1.68 ± 0.87	2	5.346	0.008
Stroop test_ Interference score	-1.20 ± 1.96 [†]	-3.57 ± 3.42	-5.39 ± 7.02	2	3.732	0.035*
Digit span Forward	-0.87 ± 1.39 [†]	-1.00 ± 0.59	-1.40 ± 1.62	2	0.520	0.598
Digit span Backward	-0.64 ± 1.00 [†]	-1.48 ± 1.43	-2.63 ± 1.92	2	6.620	0.003*
Digit span Forward-Backward	-0.30 ± 1.35 [†]	-0.15 ± 0.89	-0.27 ± 1.31	2	0.970	0.387
COWAT animal	-1.25 ± 1.28 [†]	-1.81 ± 1.10	-2.00 ± 1.49	2	1.531	0.227
COWAT supermarket	-0.68 ± 0.86 [†]	-1.81 ± 1.32	-0.86 ± 1.16	2	5.642	0.007 [†]
COWAT ㄱ	-0.91 ± 0.88 [†]	-1.80 ± 0.63	-1.69 ± 0.94	2	6.008	0.005 [†]
COWAT ㅅ	-0.80 ± 0.83 [†]	-1.64 ± 0.51	-1.12 ± 0.73	2	5.821	0.006 [†]
COWAT ㅈ	-1.02 ± 1.10 [†]	-1.63 ± 0.77	-1.66 ± 0.41	2	2.124	0.134
COWAT phonetics	-1.12 ± 0.99 [†]	-2.00 ± 0.61	-1.60 ± 0.81	2	4.486	0.019 [†]

* : Statistically significant at p < 0.05, † : statistical significant but mean of moderate SVD group is lower than that of severe group, ‡ : z-score. K-BNT : Korean version Boston Naming Test, RCFT : Rey Complex Figure Test, SVLT : Seoul Verbal Learning Test COWAT, Controlled Oral Word Association Test : ㄱ : Korean alphabet for "K", ㅅ : Korean alphabet for "O", ㅈ : Korean Alphabet for "S"

Table 4. Comparison of demographic variables and risk factor between mild-moderate and severe group

	Mild-moderate	Severe	p
All subject, No	42	7	
Age, y	70.69 ± 8.40	70.43 ± 6.40	0.644
Female number (%)	30 (71.4%)	7 (100%)	0.171
Education	6.32 ± 3.68	6.15 ± 3.86	0.868
K-MMSE	-1.93 ± 1.64 [†]	-2.38 ± 2.87	0.456
Hypertension	19/23 (45.2%)	1/6 (85.7%)	0.098
Heart disease	13/29 (31.0%)	2/5 (28.6%)	0.892
Total cholesterol	187.26 ± 38.50	200.17 ± 68.04	0.015*
LDL	116.24 ± 30.31	131.40 ± 56.25	0.017*
TG	160.95 ± 111.96	160.33 ± 68.67	0.280
HDL	53.68 ± 13.21	47.83 ± 10.26	0.477
Homocysteine	10.65 ± 4.94	9.83 ± 2.41	0.233
Folic acid	8.75 ± 4.57	7.53 ± 2.96	0.295
Vitamin B12	753.78 ± 389.32	904.38 ± 446.28	0.231

Values are expressed as mean ± SD unless otherwise indicated. * : Statistically significant at $p < 0.05$, † : z-score. LDL : low density lipoprotein, TG : triglyceride, HDL : high density lipoprotein

Table 5. Comparison of cognitive domains between mild-moderate and severe group

	Mild-moderate	Severe	†	p
K-BNT	-0.78 ± 1.88 [†]	-1.31 ± 1.05	0.471	0.492
RCFT copy score	-2.27 ± 2.95 [†]	-3.32 ± 1.04	0.925	0.055
SVLT_Delayed_recall	-1.55 ± 1.62 [†]	-1.59 ± 0.84	0.058	0.235
RCFT_delayed_recall	-1.27 ± 1.29 [†]	-1.68 ± 0.87	0.815	0.409
Stroop Test Interference score	-2.16 ± 2.85 [†]	-5.39 ± 7.02	1.776	0.009*
Digit span Forward	-0.92 ± 1.11 [†]	-1.40 ± 1.62	0.986	0.241
Digit span Backward	-1.00 ± 1.26 [†]	-2.63 ± 1.92	2.922	0.022*
Digitspan Forward-Backward	-0.10 ± 1.18 [†]	-0.27 ± 1.31	0.749	0.420
COWAT animal	-1.50 ± 1.22 [†]	-2.00 ± 1.49	0.988	0.211
COWAT supermarket	-1.18 ± 1.21 [†]	-0.86 ± 1.16	-0.634	0.716
COWAT ㄱ	-1.28 ± 0.90 [†]	-1.69 ± 0.94	0.937	0.921
COWAT ㅅ	-1.16 ± 0.82 [†]	-1.12 ± 0.73	-0.094	0.939
COWAT ㅈ	-1.28 ± 1.01 [†]	-1.66 ± 0.41	0.738	0.167
COWAT phonetics	-1.52 ± 0.94 [†]	-1.60 ± 0.81	0.161	0.821

* : Statistically significant at $p < 0.05$, † : z-score. K-BNT : Korean version Boston Naming Test, RCFT : Rey Complex Figure Test SVLT, Seoul Verbal Learning Test COWAT : Controlled Oral Word Association Test : ㄱ : Korean alphabet for "K", ㅅ : Korean alphabet for "O", ㅈ : Korean Alphabet for "S"

구를 포함하여 대부분의 연구¹⁵⁾³³⁾³⁴⁾에서 총콜레스테롤을 포함한 혈관 위험인자는 백질 변화와 연관이 있는 것으로 보고된 바 있어 본 연구 결과와 일치하였다. 백질 변화의 생화학적 위험인자의 경우 호모시스테인 및 호모시스테인 대사에 관여하는 엽산 및 비타민 B12 등의 혈중농도가 백질 변화의 심각도에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다. 이전 연구들에서는 고호모시스테인 혈중과 백질 변화 사이의 연관성과 관련하여 일관된 결과를 보이지 않았다.³⁵⁾³⁶⁾

백질 변화가 인지기능에 미치는 영향과 관련하여 본 연구에서는 백질 변화의 심각도가 증가함에 따라 Stroop test-interference score 및 digit span backward에서만 유의한 차이를 보여 백질 변화가 여러 인지영역 가운데 실행기능에

영향을 미치는 것으로 나타났다. 앞에서 설명한 바와 같이 여러 연구들에서 백질 변화와 인지기능 감퇴의 연관성이 일치하지 않았다. 그러나 연관성이 없는 것으로 나타난 연구 가운데 한 연구는 전반적 인지기능과 기억력만을 평가하였고,²³⁾ 다른 연구의 경우 뇌졸중의 과거력이 있는 환자를 대상으로 기억력, 주의력에 대해서만 평가하는²²⁾ 등 본 연구와 연구대상 및 인지기능 검사 영역 등에서 차이가 있었다.

본 연구의 결과는 치매가 아닌 노인 환자에서 SVD를 시사하는 백질변화와 실행기능의 장애가 연관성이 있다는 기존의 연구결과들을 지지한다. 본 연구에서는 실행기능을 평가할 때 3가지 세부영역을 평가하였다. 억제능력을 보기 위해 Stroop test-interference score를 사용하였고, 작업기억을 평가하기

위해 digit span backwards를, 단어 생성 능력을 평가하기 위해 COWAT을 시행한 결과 백질 변화의 중증도가 증가함에 따라 실행기능 중에서도 억제 및 작업기억 수행에서 유의한 저하가 나타났다. 본 연구와 같이 치매가 없는 노인을 대상으로 WMHI와 인지기능장애의 연관성을 조사한 연구들을 살펴보면, Garde 등¹⁶⁾은 백질 변화의 심각도와 동작성 지능(performance IQ)과의 연관성을 보고하였으나 지능검사의 세부항목과의 연관성 여부는 평가하지 않았다. De Groot 등¹⁷⁾은 PVWM의 심각도가 증가할수록 MMSE로 평가한 인지기능 감퇴 속도가 증가한다고 보고하였다. Prins 등¹⁸⁾의 연구에서는 PVWM의 심각도에 따라 작업기억이 저하되는 것으로 나타났으나 억제의 경우 뇌실주변 및 심부 백질 변화 정도와 유의한 차이가 없었다.

최근의 신경영상학적 연구들에서도 뇌백질 변화와 실행기능과의 연관성을 지지하는 결과들이 보고되었다. Reed 등³⁷⁾은 양전자방출단층촬영(Positron Emission Tomography, 이하 PET)과 MRI 연구를 통해 열공경색과 백질 변화가 배측방전두엽피질(dorsolateral frontal cortex)의 대사량 감소 및 전두엽피질의 위축과 관련이 있으며, 이로 인해 실행기능 장애가 유발된다고 보고하였다. 뇌백질 변화로 인해 전두시상로(frontothalamic tract)가 손상되어 신경전달의 효율성이 감소하고, 결국 피질과의 연결성이 저하됨으로써 전두엽의 대사량의 감소와 전두엽피질의 위축이 발생한다. 전반적 인지기능과 주의력, 시공간능력, 언어기능, 기억력 등은 주로 피질하구조보다는 대뇌피질의 기능과 관련이 되어 있다.²¹⁾ 따라서 본 연구에서도 백질 변화의 중증도가 실행기능을 제외한 다른 인지영역과 연관성을 보이지 않았던 것으로 생각된다.

본 연구에서는 백질 변화의 심각도에 따라 세 군으로 분류한 경우 경도와 중등도 백질 변화군 사이에 실행기능의 유의한 차이는 없었던 반면, 경도와 중증도의 백질 변화군 사이에 실행기능의 유의한 차이를 보였다. 위험인자에 대해서도 혈중 콜레스테롤 농도의 경우 세 군으로 분류했을 때 군간에 유의한 차이가 없었으나 경도-중등도와 중증의 두 군으로 분류했을 때는 군간의 차이가 유의한 것으로 나타났다. Wen 등²¹⁾의 연구에서도 중증의 백질 변화 환자를 제외할 경우 실행기능과 SVD의 연관성이 유의하지 않은 것으로 나타나, 중증의 SVD만이 실행기능장애와 연관되어 있다는 본 연구 결과와 일치하였다. Boone 등³⁸⁾은 실행기능의 장애가 백질 변화의 발생 초기부터 백질 변화 중증도에 비례하여 발생하는 것이 아니라 백질 변화의 정도가 심해져서 실행기능의 장애를 유발할 수 있는 역치(threshold)를 넘어서야 한다고 제안하였다.

본 연구의 결과를 해석하기 위해서는 다음과 같은 제한점들을 고려해야 한다. 첫째, 백질 변화의 심각도에 따라 분류

한 집단의 대상수가 적고 뇌백질 변성에 영향을 미칠 수 있는 당뇨 및 체중, 내장지방 등의 대사 이상환자를 구분하지 않았다. 둘째, 주관적 기억장애를 호소하지 않고, 정상인지기능을 가지고 있는 대조군과의 비교가 이루어지지 않았다. 셋째, 백질 변화의 심각도를 평가하는데 있어서 열공경색의 위치와 양을 고려하지 않고 정도 백질 변화에 포함하여 분석하였다. 이전 연구에서 열공경색이 새로 출현하거나 이미 존재하는 위치가 특히 미상핵의 두부(Head of caudate)나 시상(thalamus) 같은 전략적 위치에 존재한다면 인지장애와 관련이 있다고 보고하였다.³⁹⁾⁴⁰⁾ 향후 열공경색의 위치와 양을 고려한 연구가 필요하다.

요약하면 백질 변화의 위험인자와 관련하여 주관적 기억력 감퇴를 호소하는 노인에서 뇌백질 변화는 고혈압, 고콜레스테롤혈증의 위험인자와 관련된 것으로 나타났다. 인지기능과 관련하여 뇌백질 변화가 여러 인지 영역 중에서도 실행기능 저하에 영향을 미치는 것으로 나타났으며, 특히 억제 및 작업기억 능력과 연관성이 있었다. 본 연구는 백질 변화가 실행기능장애와 연관성이 있다는 이전 연구들을 지지하는 한편, 인지기능을 영역별로 분류하여 보다 포괄적으로 검사를 시행하였고 특히 실행기능(executive function)을 세부적으로 분류하여 연관성을 검증하였다. 향후 장기적인 추적관찰을 통해 인지기능의 시간적 변화와 백질 변화의 연관성을 보다 명확히 평가하고 뇌백질 변화가 인지기능 감퇴를 유발하는 역치를 규명한다면 치매의 조기 발견 및 치료에 도움이 될 것이다.

중심 단어: 백질 변성 · 집행기능 · 인지 · 위험요인.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Erkinjuntti T. Vascular cognitive deterioration and stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;24 Suppl 1:189-194.
- 2) Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997;28:652-659.
- 3) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
- 4) Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004;226:75-80.
- 5) Wolf H, Ecke GM, Bettin S, Dietrich J, Gertz HJ. Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:803-812.
- 6) Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-817.
- 7) O'Connor DW, Pollitt PA, Roth M, Brook PB, Reiss BB. Memory

- complaints and impairment in normal, depressed, and demented elderly persons identified in a community survey. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:224-227.
- 8) Bassett SS, Folstein MF. Memory complaint, memory performance, and psychiatric diagnosis: a community study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1993;6:105-111.
 - 9) Gagnon M, Dartigues JF, Mazaux JM, Dequae L, Letenneur L, Giroire JM, et al. Self-reported memory complaints and memory performance in elderly French community residents: results of the PAQUID Research Program. *Neuroepidemiology* 1994;13:145-154.
 - 10) Tobiansky R, Blizard R, Livingston G, Mann A. The Gospel Oak Study stage IV: the clinical relevance of subjective memory impairment in older people. *Psychol Med* 1995;25:779-786.
 - 11) Jonker C, Launer IJ, Hooijer C, Lindeboom J. Memory complaints and memory impairment in older individuals. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:44-49.
 - 12) Blazer DG, Hays JC, Fillenbaum GG, Gold DT. Memory complaint as a predictor of cognitive decline: a comparison of African American and White elders. *J Aging Health* 1997;9:171-184.
 - 13) Green RC, Cupples LA, Go R, Benke KS, Edeki T, Griffith PA, et al. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:329-336.
 - 14) Iliffe S, Pealing L. Subjective memory problems. *BMJ* 2010;340:c1425. doi:10.1136/bmj.c1425.
 - 15) Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274-1282.
 - 16) Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HB. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. *Lancet* 2000;356:628-634.
 - 17) De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* 2002;52:335-341.
 - 18) Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005;128:2034-2041.
 - 19) Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 1998;55:1217-1225.
 - 20) Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:217-220.
 - 21) Wen HM, Mok VC, Fan YH, Lam WW, Tang WK, Wong A, et al. Effect of white matter changes on cognitive impairment in patients with lacunar infarcts. *Stroke* 2004;35:1826-1830.
 - 22) Sabri O, Ringelstein EB, Hellwig D, Schneider R, Schreckenberger M, Kaiser HJ, et al. Neuropsychological impairment correlates with hypoperfusion and hypometabolism but not with severity of white matter lesions on MRI in patients with cerebral microangiopathy. *Stroke* 1999;30:556-566.
 - 23) Wahlund LO, Almkvist O, Basun H, Julin P. MRI in successful aging, a 5-year follow-up study from the eighth to ninth decade of life. *Magn Reson Imaging* 1996;14:601-608.
 - 24) Kang Y, Na DL, Hahn S. A validity study on the Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:300-308.
 - 25) Kang Y, Kim H, Na DL. Parallel short form of the Korean-Boston Naming Test(K-BNT). *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:144-150.
 - 26) Kim TY, Kim S, Sohn JE, Lee EA, Yoo BG, Lee SC, et al. Development of the Korean stroop test and study of the validity and the reliability. *J Korean Geriatr Soc* 2004;8:233-240.
 - 27) Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O, Pohjasvaara T, Korpelainen M, Peltonen T, et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism of ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:2053-2058.
 - 28) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:351-356.
 - 29) Schmidt R, Fazekas F, Koch M, Kapeller P, Augustin M, Offenbacher H, et al. Magnetic resonance imaging cerebral abnormalities and neuropsychologic test performance in elderly hypertensive subjects. A case-control study. *Arch Neurol* 1995;52:905-910.
 - 30) Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 1996;27:2262-2270.
 - 31) Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke* 1986;17:1090-1097.
 - 32) Bots ML, van Swieten JC, Breteler MM, de Jong PT, van Gijn J, Hofman A, et al. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet* 1993;341:1232-1237.
 - 33) Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994;44:1246-1252.
 - 34) Erkinjuntti T, Ketonen L, Sulkava R, Sipponen J, Vuorio M, Iivanainen M. Do white matter changes on MRI and CT differentiate vascular dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:37-42.
 - 35) Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002;51:285-289.
 - 36) Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S, et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2001;32:1116-1119.
 - 37) Reed BR, Eberling JL, Mungas D, Weiner M, Kramer JH, Jagust WJ. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol* 2004;61:1545-1550.
 - 38) Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehringer CM, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA, et al. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol* 1992;49:549-554.
 - 39) Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology* 1989;39:349-354.
 - 40) Tamemichi TK, Steinke W, Duncan C, Bello JA, Odel JG, Behrens MM, et al. Paramedian thalamopeduncular infarction: clinical syndromes and magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1992;32:162-171.