

백질 고신호 병변이 경도인지장애 환자의 인지영역 기능 저하에 미치는 영향

구본대 · 박기정*

관동대학교 의과대학 의학과 신경과학교실
경희대학교 의학전문대학원 의학과
신경과학교실*

Received : November 30, 2010
Revision received : March 16, 2011
Accepted : March 16, 2011

Address for correspondence

Bon D. Ku, M.D.
Department of Neurology, Myongji Hospital,
697-24 Hwajeong-dong, Deogyang-gu, Goyang
412-270, Korea
Tel: +82-31-810-5407
Fax: +82-31-969-0500
E-mail: neurodasan@paran.com

*This study was supported by a grant of the
Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health
& Welfare, Republic of Korea (A050079).

The Influences of White Matter Hyperintensities on the Specific Cognitive Decline in the Patients with Mild Cognitive Impairment

Bon D. Ku, M.D., Key Chung Park*, M.D.

Department of Neurology, Kwandong University College of Medicine, Goyang; Department of Neurology*,
KyungHee University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: It is still unclear that white matter hyperintensities (WMH) would affect the specific cognitive decline of the patients with mild cognitive impairment (MCI). We explored whether WMH influence the specific cognitive decline to the patient with MCI. **Methods:** Patients with MCI were recruited from August 2005 to February 2009. We evaluated the degree of WMH by the combination of deep and periventricular WMH. Patients with MCI were divided into groups with minimal (Group I), moderate (Group II) and severe (Group III) hyperintensities by the degree of WMH. Being regarded as subcortical vascular MCI, the patients in the Group III were excluded. According to the affected cognitive domain, patients were divided into amnesic single, amnesic multiple, non-amnesic single and non-amnesic multiple MCI. **Results:** A total of 156 patients were recruited (118 in Group I and 38 in Group II). Mean score of MMSE was 24.9 ± 3.1 and that of CDR was 0.5 ± 0.1 . The most frequent subtype was amnesic multiple MCI (67.9%). There were no differences in the affected cognitive domains and distribution of the MCI subtype between Group I and Group II. However, the frontal cognitive function declined significantly, in proportion to the increasing periventricular WMH. **Conclusions:** These results suggest that increasing of periventricular WMH may affect to the frontal cognitive decline in patients with MCI.

Key Words: White matter hyperintensities, Mild cognitive impairment, Periventricular white matter, Deep white matter, Cognitive domain

서 론

백질 고신호 병변은 장기간에 걸친 뇌 허혈로 추정하고 있으며 인지기능저하의 중요한 원인인자 중 하나이다[1]. 지역사회 정상 노인을 대상으로 한 추적관찰 연구에서 백질 고신호 병변은 치매 위험성을 1.6배 높이는 인자로 확인되어[2] 알츠하이머병 환자에서 해마 위축과 함께 인지기능을 저하시키는 요인이다[3-5].

경도인지장애(mild cognitive impairment)는 기억력 저하의 유무에 따라 기억상실형(amnesic) 및 비기억상실형(non-amnesic) 경도인지장애와 저하된 인지 영역의 수에 따라 단일영역(single domain) 및 다영역(multiple domain) 경도인지장애로 구분된다[6]. 그러나 아직까지 백질 고신호 병변이 경도인지장애 환자의 하부 인지영역 기능에 미치는 영향에 대한 연구는 많지 않다[3, 7].

본 연구는 경도인지장애 환자에서 백질 고신호 병변 정도가 경도인지장애 환자의 하부인지영역 기능에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다. 또 백질 고신호 병변을 심부백질(deep white matter, DWM) 병변과 뇌실주변백질(periventricular white matter, PWM) 병변으로

구분하여 각 병변의 정도에 따라 하부인지영역 기능에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 2005년 8월부터 2009년 2월까지 신경과에 내원하여 경도인지장애로 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 경도인지장애의 진단기준은 International Working Group on Mild Cognitive Impairment에서 제시한 기준[8]에 근거하여 1) 본인 또는 보호자에 의한 인지기능저하 호소, 2) 신경심리검사에서 인지기능저하 소견, 3) 일상생활수행능력의 보존을 통하여 이루어졌다. 병력청취를 통한 인지 기능 평가 항목에는 기억력, 언어능력, 시공간능력, 주의력 및 계산 능력, 판단력, 문제해결능력, 추상적 사고 등을 포함하였다. 전반적인 인지 기능 평가는 Korean version of Mini-Mental Status Examina-

tion (K-MMSE) [9]를 사용하였다. 일상생활능력에 대한 평가는 Seoul-Instrumental Activities of Daily Living (S-IADL) [10]을 사용하였다. Clinical Dementia Rating (CDR) [11] 및 신경학적 검사를 실시하였다. 환자의 각 인지기능을 평가하기 위한 신경심리검사는 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)를 실시하였다[12]. 치매의 원인질환을 감별하기 위하여 비타민B₁₂, 엽산, 갑상선 기능검사(free T4, TSH), 매독반응검사(VDRL) 및 뇌 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)을 실시하였다.

2. 백질 고신호 병변 평가

백질 고신호 병변의 평가를 위하여 Gyroscan Intera 1.5 Tesla Nova Dual MRI (Philips, Netherland)기종을 사용하여 6 mm의 간격으로 T1-강조(TR/TE 450/12 msec), T2-강조(TR/TE 40,200/100 msec), FLAIR (fluid attenuated inversion recovery; TR/TE 11,000/140 msec), Gradient echo (TR/TE 63/23 msec) 횡단영상을 얻었고 T1-강조 관상영상을 얻었다.

백질 고신호 병변의 평가는 2명의 신경과 의사가 보건복지부 지정 노인성치매 임상연구센터의 백질 고신호 병변 기준에 따라 실시하였다(www.crcd.or.kr). FLAIR 영상의 횡단면에서 열공경색(lacunar infarction)은 고려하지 않고 DWM과 PWM을 대상으로 하였다. DWM 병변은 병변의 방향에 상관없이 가장 긴 직경을 기준으로 D1: 10

mm 미만, D2: 10-24 mm, D3: 25 mm 이상으로 나누었다. DWM 병변은 PVWM 병변과 구분하기 위하여 뇌실 가쪽벽으로 정상 백질이 존재하여야 하며 마지막 뇌실이 보인 MRI 횡단면의 두 번째 영상 상방부터 측정하였다. PWM 병변은 capping과 banding으로 측정하였는데 capping은 뇌실에 수직 방향으로, banding은 횡단면으로 가장 큰 직경을 측정하였다. Capping과 banding 모두 5 mm 미만인 경우 P1, 둘 중 하나라도 10 mm 이상인 경우엔 P3, 그 사이는 모두 P2로 정하였다. D와 P를 조합하여 경미한 고신호 병변(minimal hyperintensities: D1-P1, D1-P2, D2-P1; Group I), 중등도 고신호 병변(moderate hyperintensities: D1-P3, D2-P2, D2-P3, D3-P1, D3-P2; Group II) 및 중증 고신호 병변(severe hyperintensities: D3-P3; Group III)으로 구분하였다(Table 1) (Fig. 1). 뇌영상에서 피질부위의 영역성 뇌경색이 있거나 피질과 피질하 부위를 포함하는 비소공경색이 있는 경우, 뇌출혈이 동반되어 있는 경우는 배제하였다.

3. 경도인지장애 진단 및 아형 분류

인지기능저하를 호소한 환자의 인지장애 유무는 SNSB의 집중력, 기억력, 시공간능력, 언어능력, 전두엽 기능의 하부 인지기능저하의 결과를 근거로 평가하였다. 인지기능저하는 피검자가 수행한 표준화된 신경심리검사가 교육 수준과 연령을 고려한 퍼센타일(percentile, %ile로 표시) 점수로 16%ile 미만인 경우로 하였다. 기준이 되는 하부 인지기능영역의 검사는 집중력은 Digit span forward, 기억은 Seoul verbal learning test 중 지연 회상 점수로, 언어 기능은 Korean version of Boston naming test 점수로, 시공간 기능은 Rey Complex Figure Test에 따라 그리기 검사 점수를 기준으로 하였다. 전두엽 기능은 1) 운동능력 검사 6가지 중 세 가지 이상이 비정상인 경우, 2) Controlled Oral Word association Test 중에서 1가지라도 16%ile 미만이 있는 경우, 3) Korean version of Color Word Stroop Test에서 색

Table 1. Degree of white matter hyperintensities

	D1 (< 10 mm)	D2 (10-24 mm)	D3 (≥ 25 mm)
P1 (< 5 mm in capping and banding)	Minimal	Minimal	Moderate
P2 (between P1 and P2)	Minimal	Moderate	Moderate
P3 (≥ 10 mm in capping or banding)	Moderate	Moderate	Severe

P, periventricular white matter; D, deep white matter.

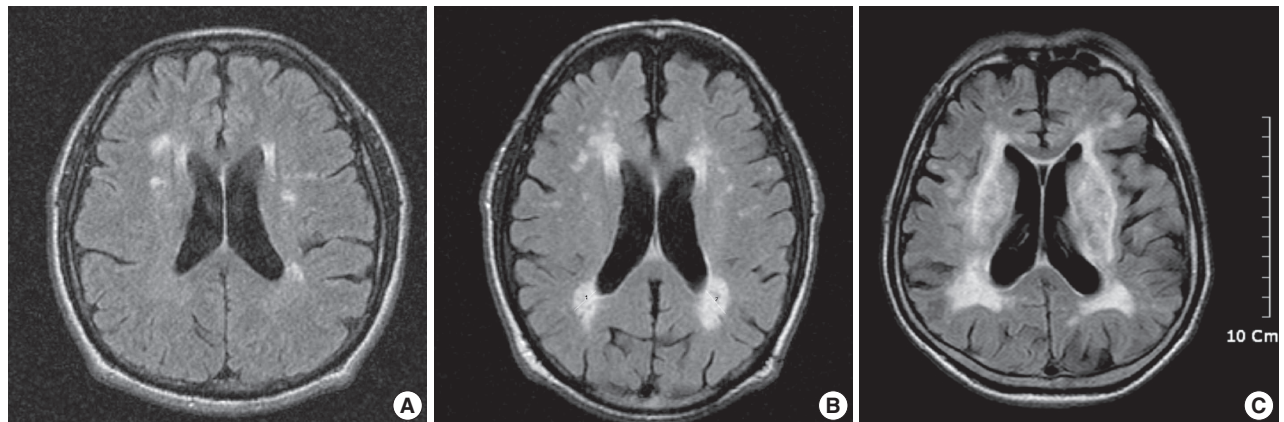


Fig. 1. The example of MRI features of minimal (A), moderate (B) and severe (C) white matter hyperintensities. ($p <$

칼 이름대기의 정반응이 16%ile 미만인 경우 중 2가지 이상이 있는 경우 전두엽기능저하가 있다고 정하였다. 한편, 일상생활수행능력의 저하는 병력에서 ADL의 저하가 관찰되고 S-IADL 현재 실행 점수가 8점 이상인 경우로 정하였다. 그러나 S-IADL 현재 실행 점수가 8점 이상이라 하더라도 그 사람의 생활 환경, 역할 등을 고려하여 일상 생활 수행능력에 장애가 없다고 판단된다면 그러한 임상 판단을 우선하며, 반대로 7점 이하라도 기존의 기능에서 저하를 보인다고 임상적 판단을 하면 그 임상적 판단에 따랐다.

본 연구는 연구윤리위원회의 승인을 받았으며, 연구에 참여하는 모든 대상자에게 검사의 목적을 충분히 설명한 후에 서면 동의를 받았다. 환자 중 내과적, 신경과적, 정신과적으로 질병 자체가 인지 기능에 영향을 줄 수 있는 환자, 임상연구에서 요구하는 사항들의 수행에 지장을 줄 수 있는 장애가 있는 환자는 배제하였다.

4. 통계 분석

백질 고신호 병변 정도를 요인으로 연속변수에 대하여 독립 t 검정을 하였고 일부 범주형 변인에 대해서는 chi-square 검정 혹은 Fisher의 정확한 검정을 하였다. DWM 병변의 정도 및 PWM 병변의 정도와 같은 순위 변수의 증가에 따른 각 인지영역별 기능저하를 보기 위하여 선형대 선형 결합(linear by linear association) 방법을 사용하였고, 선형대 선형 결합에서 통계적 유의성을 보인 인지영역에 대하여 DWM 병변과 PWM 병변의 정도에 따른 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 자료분석을 위한 통계적 검증은 SPSS WIN 13.0을 사용하였으며 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 이하인 경우로 하였다.

결 과

1. 연구 대상 선정

연구 기간 동안 내원한 환자는 모두 426명이었고 그중 경도인지 장애로 진단받은 환자는 164명으로 전체의 38.5%였다. 164명의 환자

Table 2. Diagnostic concept of mild cognitive impairment and subcortical vascular mild cognitive impairment on the basis of white matter hyperintensities

	Minimal hyperintensities group (n = 118)	Moderate hyperintensities group (n = 38)	Severe hyperintensities group (n = 8)
Mild cognitive impairment	MCI	MCI	SVMCI

Modified from diagnostic table of clinical research center for dementia (www.crcd.or.kr).

MCI, mild cognitive impairment; SVMCI, subcortical vascular mild cognitive impairment.

중 백질 고신호 병변이 증중에 해당하는 Group III군의 8명은 임상적으로 심한 백질 고신호 병변뿐만 아니라 열공경색이 동반되어 있었고 신경학적 검사에서 국소 신경학적 증상 등이 관찰되어 혈관성 병변에 의한 피질하 혈관성 경도인지장애로 판단되어 제외하였다 (Table 2) [13]. 본 연구는 경미한 고신호 병변을 보인 군(Group I, 118명)과 중등도 고신호 병변을 보인 군(Group II, 38명)을 대상으로 하였다 (Table 3).

2. 연구 대상의 인구학적 특징

156명의 평균 나이는 69.3 ± 7.4 세였으며 남녀 성비는 65:91로 여성이 전체 환자의 58.3%를 차지하였다. 전체 집단의 인구학적 특징은 Table 2에 정리하였다. 두 집단의 연령, 성비, 손잡이, 교육연수, 질병 유병기간에서 유의한 차이가 나지 않았다. 연령에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았지만 Group II (71.1 ± 5.7)가 Group I (68.8 ± 7.7)에 비하여 높은 연령($p = 0.054$)을 보였다 (Table 3).

3. 연구 대상의 전반적 인지기능

전체 환자의 K-MMSE는 24.9 ± 3.1 , CDR은 0.5 ± 0.1 , S-IADL은 6.40 ± 5.1 이었다. Group I과 Group II는 K-MMSE 전체 점수($p = 0.16$) 및 각 세부 항목인 시간 및 장소 지남력, 기억등록, 집중력 및 계산능력, 기억회상, 언어능력과 시공간능력 모두에서도 차이가 없었으며, CDR ($p = 0.370$)에서도 차이가 관찰되지 않아 두 군의 전반적 인지기능 및 인지장애 정도는 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

Table 3. The demographic characteristics and general cognitive level of the Group I and II patients

	Group I (n = 118)	Group II (n = 38)	Total (n = 156)	p
Age (yr)	68.8 ± 7.7	71.1 ± 5.7	69.3 ± 7.4	0.054
Gender (Male)	51	14	65	0.480*
Education (yr)	8.01 ± 4.6	7.53 ± 4.9	7.88 ± 4.7	0.583
Disease duration (months)	23.5 ± 18.2	20.7 ± 18	22.8 ± 18.1	0.445
Height (cm)	159.3 ± 8.4	158.3 ± 8.2	158.9 ± 8.4	0.530
Weight (kg)	59.5 ± 10.5	60.7 ± 9.3	59.8 ± 10.2	0.501
CDR	0.52 ± 0.1	0.51 ± 0.9	0.5 ± 0.1	0.90
CDR-SOB	2.2 ± 1.2	2.36 ± 0.9	2.2 ± 1.1	0.48
HIS	1.9 ± 2.7	3.1 ± 3.1	2.2 ± 2.8	0.03
S-IADL	6.08 ± 4.8	6.97 ± 3.1	6.40 ± 5.1	0.284

Continuous variables are denoted as mean \pm standard deviation. *The statistical analysis between group I and group II was done by the t-test or chi-square.

Group I, mild cognitive impairment with minimal white matter hyperintensities; Group II, mild cognitive impairment with moderate white matter hyperintensities. K-MMSE, Korean version of mini-mental status examination; CDR, Clinical Dementia Rating Scale; CDR-SOB, CDR sum of boxes; HIS, Hachinski ischemic scale; S-IADL, Seoul-Instrumental Activities of Daily Living.

4. 연구 대상의 경도인지장애 아형 유형

전체 집단에서 가장 흔한 경도인지장애 하부유형은 기억상실형 다영역(amnestic, multiple domain) 경도인지장애로 전체의 67.9%에 해당되는 106명이었다. 그 뒤를 이어 비기억상실형 단일영역(non-amnestic, single domain) 경도인지장애(17.9%), 비기억상실형 다영역(non-amnestic, multiple domain) 경도인지장애(12.2%), 기억상실형 단일영역(amnestic, single domain) 경도인지장애(2.0%)의 순으로 관찰되었다(Table 4).

5. 백질 고신호 병변의 정도에 따른 인지영역 기능저하와 경도인지장애 아형분포

Group I과 Group II 두 군 간의 이환된 인지영역의 수에 차이가 없었으며 단일영역(Group I: 18.6%, Group II: 23.7%)과 다영역(Group I: 81.4%, Group II: 76.3%)의 분포에서도 차이가 관찰되지 않았다. Group I과 Group II 각각의 경도인지장애 하부유형분포에서도 모두 기억상실형 다영역 경도인지장애가 가장 많이 관찰되었고(각각 68.6%, 65.8%), 경도인지장애 하부유형의 분포도 차이가 없었다(Table 4).

6. DWM 병변의 정도에 따른 경도인지장애 아형분포와 인지영역 기능 저하

D1 (115명), D2 (31명), D3 (10명)군의 경도인지장애 하부유형은 D3 군에서 D1군 및 D2군과 달리 비기억상실형 단일영역 경도인지장애가 가장 흔하게 관찰되었으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.081$). 그러나 D3군은 D1이나 D2군에 비하여 비기억상실형 단일영역 및 비기억상실형 다영역 경도인지장애환자군이 유의하게 낮았다(D1: 66.4%, D2: 21.1%, D3: 2.1%, $p=0.013$, Fisher's exact test). DWM 병변이 증가함에 따라 이환된 인지영역 수의 증가는 관찰되지 않았으며 집중력, 기억력, 언어능력, 시공간능력 및 전두엽 기능 등의 인지영역 기능저하도 관찰되지 않았다(Table 5).

Table 4. The distribution of MCI subtype in the Group I and II patients

	Group I (n = 118)	Group II (n = 38)	Total (n = 156)
Amnestic single MCI	3 (2.5%)	0 (0%)	3 (1.9%)
Amnestic multiple MCI	81 (68.6%)	25 (65.8%)	106 (67.9%)
Non-amnestic single MCI	19 (16.1%)	9 (23.7%)	28 (17.9%)
Non-amnestic multiple MCI	15 (12.7%)	4 (10.5%)	19 (12.2%)
Total	118	38	156

The statistical analysis was done by the Fisher's exact test ($p=0.812$). Group I, mild cognitive impairment with minimal white matter hyperintensities; Group II, mild cognitive impairment with moderate white matter hyperintensities. MCI, mild cognitive impairment.

7. PWM 병변의 정도에 따른 경도인지장애 아형분포와 인지영역 기능 저하

P1 (97명), P2 (41명), P3 (18명)군 간의 경도인지장애 하부유형은 차이가 없었다. PWM 병변이 증가함에 따라 이환된 인지영역 수의 증가도 관찰되지 않았고 집중력, 기억력, 언어능력 및 시공간능력의 저하가 증가되지는 않았다. 그러나 PWM 병변이 증가함에 따라 전두엽 기능의 저하가 관찰되었다($p=0.006$, linear by linear association) (Table 6). 로지스틱 회귀분석을 실시하여 전두엽 기능에 대한 PWM 병변의 영향 정도를 구하면 P1을 기준으로 PWM 병변이 P3가 되면 P1에 비하여 57% ($1-0.43 \times 100$) 전두엽 장애가 증가되는 소견을 보였으나 P2가 될 경우 전두엽 장애의 의미 있는 증가는 관찰되지 않았다.

고 찰

신경영상은 경도인지장애 환자의 예후를 예측하는 데 중요한 도

Table 5. The change of cognitive domain according to the increment of the deep white matter hyperintensities increment

		D1 (n = 115)	D2 (n = 31)	D3 (n = 10)	p
Attention	Normal	79	17	9	0.438
	Abnormal	36	14	1	
Language	Normal	27	8	3	0.915
	Abnormal	88	23	7	
Visuospatial	Normal	83	23	9	0.251
	Abnormal	32	9	1	
Memory	Normal	39	8	8	0.147
	Abnormal	76	23	3	
Frontal	Normal	58	10	6	0.507
	Abnormal	57	21	5	

D means deep white matter hyperintensities (D1: < 10 mm, D2: 10-24 mm, and D3: ≥ 25 mm). The statistical analysis was done by the linear by linear association.

Table 6. The change of cognitive domain according to the increment of the periventricular white matter hyperintensities

		P1 (n = 97)	P2 (n = 41)	P3 (n = 18)	p
Attention	Normal	69	28	8	0.129
	Abnormal	28	13	10	
Language	Normal	24	11	3	0.103
	Abnormal	73	30	15	
Visuospatial	Normal	73	28	14	0.105
	Abnormal	24	13	4	
Memory	Normal	33	16	7	0.410
	Abnormal	64	25	11	
Frontal	Normal	54	16	4	0.006
	Abnormal	43	25	14	

P means periventricular white matter hyperintensities (P1: < 5 mm, P2: 5-9 mm, and P3: ≥ 10 mm). The statistical analysis was done by the linear by linear association.

구이며 진단 당시에 동반된 백질 고신호 병변의 정도는 향후 환자의 인지 기능 변동에 영향을 미치는 요인이 될 가능성이 크다[1, 3]. 따라서 경도인지장애 환자의 첫 평가에서부터 동반된 백질 고신호 병변을 정확히 평가하는 것이 필요하다. 본 연구는 경도인지장애 환자를 대상으로 백질 고신호 병변이 경도인지장애의 하부 인지영역에 어떤 영향을 미치는지 알아본 연구이다. 백질의 고신호 병변을 Group I과 Group II로 나누어 비교했을 때 두 Group 간에 경도인지장애 하부 인지기능저하 및 유형 분포에 별다른 차이를 보이지 않았다. 그러나 백질 고신호 병변을 DWM 병변과 PWM 병변으로 구분하여 비교할 경우 DWM 병변이 증가함에 따른 하부 인지기능의 저하는 관찰되지 않았으나 PWM 병변이 증가함에 따라 하부 인지기능 중 전두엽 기능의 저하가 점차 증가되는 양상을 보였다($p=0.006$, 선형대 선형 결합). PWM에는 서로 멀리 떨어진 대뇌 피질 영역을 연결하는 연관섬유(association fiber)들이 주행하고, DWM에는 상대적으로 가까운 대뇌 피질 영역을 연결하는 U 섬유(U-fiber)들이 주행한다[14, 15]. 특히 전두엽 기능은 뇌실 주위를 지나는 전두-피질 회로(fronto-subcortical circuit)의 영향을 받아 PWM 병변이 증가함에 따라 기능저하가 두드러진 것으로 생각된다[16].

경도인지장애의 아형은 여러 가지 기준에 의하여 분류할 수 있지만 최근에는 기억력 저하의 여부와 침범된 인지영역의 수에 따라서 기억상실형 단일영역, 기억상실형 다영역, 비기억상실형 단일영역, 비기억상실형 다영역 경도인지장애의 4가지로 분류한다[6]. 이러한 4가지 하부유형이 어떻게 분포하는지에 대한 체계적인 연구는 아직 없으나 기억상실형 다영역 경도인지장애가 가장 흔한 아형으로 보고되고 있다[3, 17-19]. 본 연구에서도 전체집단 및 Group I과 Group II군 모두에서 백질 고신호 병변의 정도에 관계없이 가장 흔한 경도인지장애 하부유형은 기억상실형 다영역 경도인지장애였다. 그러나 기존의 보고와 달리 기억상실형 단일영역 경도인지장애가 적게 관찰되었는데 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 국내 경도인지장애 환자를 아형별로 분류한 연구에서는 경도인지장애의 아형을 기억상실형 경도인지장애, 비기억상실형 단일영역 경도인지장애, 다영역 경도인지장애로 분류하였다[8, 20]. 이 연구에서 기억상실형 경도인지장애는 21.6%, 비기억상실형 단일영역 경도인지장애는 40%, 다영역 경도인지장애는 38.4%로 나타났다[21]. 경도인지장애 진단기준에 차이가 있어 직접적인 비교는 어렵지만 본 연구에 비하여 기억상실형 경도인지장애가 적게 나타났고 비기억상실형 단일영역 경도인지장애가 높게 나타난 것이 특징이다. 2008년 보건복지부에서 실시한 치매 유병률 조사에서는 기억상실형 다영역 경도인지장애가 43%, 기억상실형 단일영역 경도인지장애가 40%, 비기억상실형 다영역 경도인지장애가 3%, 비기억상실형 단일영역 경도인지장애가 14%로 나타났다[21]. 기억상실형 다영역 경도인지장애가 가장 흔한 아형으로 나온 것은 본 연구와 일치하는 소견이나 기억

상실형 단일영역 경도인지장애에서는 큰 차이를 보였다.

본 연구에서 DWM 병변이나 PWM 병변이 증가함에 따른 경도인지장애의 하부유형 분포는 차이가 없었다. 다만 통계적 유의성을 보이지는 않았지만 DWM 병변이 증가함에 따라 비기억상실형 단일영역 경도인지장애가 점차 증가하는 경향이 관찰되었다($p=0.081$). 그러나 이러한 결과는 10명의 제한된 D3군을 통하여 얻은 결과로 D3군의 경도인지장애 아형분포가 다른 군과 차이가 있는지의 여부는 좀 더 많은 환자를 대상으로 추가적인 분석을 하는 것이 필요하다.

170명의 경도인지장애 환자를 3.8년간 추적 조사한 연구에서 백질 고신호 병변 특히 PWM 병변의 확장은 경도인지장애 환자의 인지기능저하의 진행 정도와 밀접한 관련을 보였고 이러한 현상은 경도인지장애의 아형에 관계없이 전두엽 집행기능에서 관찰되었다[22]. 본 연구에서도 PWM 병변이 증가함에 따라 전두엽기능의 저하가 관찰되었다. 일부 연구에서는 경도인지장애 환자에서 백질 고신호 병변이 PWM의 후방이나 뇌량까지 확장될 경우 더 심한 인지기능장애를 보인다고 보고하기도 하였다[23]. 최근에는 컴퓨터 프로그램을 이용하여 자동화된 백질 고신호 병변을 측정하는 방법을 사용하기도 하는데 기존의 시각적 측정 방법(visual rating scale)과 좋은 상관관계를 보였다[24].

본 연구는 여러 가지 제한점을 갖고 있다. 가장 큰 제한점은 퇴행성 질환의 전 단계로 생각되는 경도인지장애 환자군의 범위를 결정하기가 어려웠다. 백질 고신호 병변의 정도에 따른 인지기능저하 변화를 관찰하기 위해서는 경도인지장애로 진단된 모든 환자를 대상으로 백질 고신호 병변의 증가에 따른 연속적인 분석이 필요하다. 그러나 전체 경도인지장애 환자군 중 임상적으로 인지장애의 원인이 상당히 이질적이라고 생각되는 군이 있다면 제외시키는 것이 타당하다고 판단되었다. 특히 Group III에 속하는 8명의 환자는 심한 백질의 고신호 병변뿐만 아니라 열공경색이 동반되어 있었고 혈관성 병변만으로도 현재의 인지장애가 충분히 설명될 수 있는 피질하 혈관성 경도인지장애 집단이다[14]. 저자들은 이 집단을 분석에서 제외시킴으로써 상대적으로 퇴행성 질환의 전 단계로서의 경도인지장애 환자군을 대상화할 수 있었다. 두 번째 제한점은 알츠하이머병의 전 단계로서의 경도인지장애환자를 정확히 대상화하기 어려웠다는 점이다. Group I이나 Group II의 환자들 중 비기억상실형 경도인지장애 환자에서는 전두측두치매나 루이체 치매 등의 퇴행성 치매의 초기 환자도 포함될 수 있다. 이를 보완하기 위해서는 Group III 환자를 포함한 전체 경도인지장애 환자 중 기억상실형 경도인지장애 환자만을 대상으로 백질 고신호 병변의 정도에 따른 인지기능저하 변화를 관찰하는 것이 필요하지만 본 연구에서는 피질하 혈관성 경도인지장애 환자를 배제하는 것을 우선적으로 실시하여 실시하지 못하였다. 따라서 추후에 기억상실형 경도인지장애 환자만을 대상으로 추가연구를 실시하는 것이 필요하다. 그 외에도

Group I과 Group II의 환자를 경도인지장애 환자로 Group III를 피질 하혈관성 경도인지장애로 이분법 하고 있다는 점, 열공경색을 제외한 백질 고신호 병변만을 대상으로 하였다는 점, 백질 고신호 병변이 전혀 없는 경도인지장애 환자를 따로 분류하지 않았다는 점 등도 제한점이 될 수 있다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 PWM 병변의 증가가 경도인지장애 환자의 전두엽 기능 저하를 증가시키는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 임상에서 경도인지장애 환자에게 허혈과 같은 뇌실주변 백질 병변의 적극적 예방이 초기부터 필요하다는 점을 시사한다[25-27].

참고문헌

- de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000; 47: 145-51.
- Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004; 61: 1531-4.
- Bombois S, Debette S, Bruandet A, Delbeuck X, Delmaire C, Leys D, et al. Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke* 2008; 39: 2046-51.
- Burns JM, Church JA, Johnson DK, Xiong C, Marcus D, Fotenos AF, et al. White matter lesions are prevalent but differentially related with cognition in aging and early Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1870-6.
- Kono I, Mori S, Nakajima K, Nakagawa M, Watanabe Y, Kizu O, et al. Do white matter changes have clinical significance in Alzheimer's disease? *Gerontology* 2004; 50: 242-6.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment: an Overview. *CNS Spect* 2008; 13: 45-53.
- Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349: 1793-6.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-6.
- 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: 300-8.
- Ku HM, Kim JH, Kwon EJ, Kim WMH, Lee HS, Ko HJ, et al. A study on the reliability and validity of Seoul-Instrumental Activities of Daily Living (S-IADL). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2004; 43: 189-99.
- Choi SH, Na DL, Lee BH, Hahm DS, Jeong JH, Yoon SJ, et al. Estimating the validity of the Korean version of expanded clinical dementia rating (CDR) scale. *J Korean Neurol Assoc* 2001; 19: 585-91.
- Kang Y, Na DL. Seoul neuropsychological screening battery (SNSB). Seoul, Human Brain Research & Consulting Co, 2003.
- Galluzzi S, Sheu CF, Zanetti O, Frisoni GB. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 196-203.
- Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, ParriWMH TB, Mesulam MM. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain* 1998; 121: 2249-57.
- Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Biobehavioral characteristics of nondemented older adults with subclinical brain atrophy. *Neurology* 2000; 54: 2108-14.
- Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *J Psychosom Res* 1998; 44: 627-8.
- Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 714-8.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
- Lim JS, Kim JE, Baek MJ, Park WMH, Kim SY. Subtypes and their clinical characteristics of mild Cognitive Impairment (MCI): cross sectional study. *J Korean Neurol Assoc* 2005; 23: 348-55.
- 보건복지가족부. 치매유병률조사, 2009.
- Debette S, Bombois S, Bruandet A, Delbeuck X, Lepoittevin S, Delmaire C, et al. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke* 2007; 38: 2924-30.
- Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, Ortega M, Martinez O, Mungas DM, et al. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology* 2006; 67: 2192-8.
- Wu M, Rosano C, Butters M, Whyte E, Nable M, Crooks R, et al. A fully

- automated method for quantifying and localizing white matter hyperintensities on MR images. Psychiatry Res* 2006; 148: 133-42.
25. Kuller LH, Lopez OL, Newman A, Beauchamp NJ, Burke G, Dulberg C, *et al.* Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 13-22.
26. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-22.
27. 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: 628-34.