

## 열공형과 비열공형 피질하 혈관성 치매에서 위험인자의 차이에 관한 비교 연구

배희준 · 정지향 · 유경호  
나덕렬 · 김상윤 · 최경규  
양동원 · 손의주 · 이상도  
김재우 · 박경원 · 김응규  
이재홍 · 박영 · 한일우  
함동석 · 최문성 · 하충건  
최성혜 · 이애영 · 이병철  
한설희

을지대학교 신경과학교실  
이화대학교 목동병원 신경과학교실\*  
한림대학교 신경과학교실†  
성균관대학교 삼성서울병원 신경과학교실‡  
서울대학교 의과대학 신경과학교실§  
가톨릭대학교 성모병원 신경과학교실||  
상무병원 신경과¶  
계명대학교 동산의료원 신경과학교실\*\*  
동아대학교 의과대학 신경과학교실††  
인제의과대학 부산백병원 신경과학교실‡‡  
울산대학교 의과대학 아산병원 신경과학교실§§  
영남대학교 의과대학 신경과학교실|||  
웅인효자병원 신경과¶¶ 메리놀병원 신경과\*\*\*  
인하대학교 의과대학 신경과학교실†††  
충남대학교 의과대학 신경과학교실‡‡‡  
충북대학교 의과대학 신경과학교실§§§

### Address for correspondence

Hee-Joon Bae, M.D.  
Department of Neurology, Eulji University  
School of Medicine, 280-1 Hagae-dong  
Nowon-gu, Seoul, 139-711, Korea  
Tel: +82-2-970-8304  
Fax: +82-2-974-7785  
E-mail: bh1405@eulji.or.kr

## Comparison of Risk Factor Profiles between Lacunar Type and Non-Lacunar Type of Subcortical Ischemic Vascular Dementia

Hee-Joon Bae, M.D., Jee-Hyang Jeong, M.D., Kyung-Ho Yu, M.D.,  
Duk L. Na, M.D., Sang-Yun Kim, M.D., Kyoung-Gyu Choi, M.D.,  
Dong-Won Yang, M.D., Eui-Ju Son, M.D., Sang-Do Yi, M.D., Jae-Woo Kim, M.D.,  
Kyung Won Park, M.D., Eung-Gyu Kim, M.D., Jae-Hong Lee, M.D.,  
Mee-Young Park, M.D., Il-Woo Han, M.D., Dong-Seok Hahm, M.D.,  
Mun-Seong Choi, M.D., Choong-Kun Ha, M.D., Seong-Hye Choi, M.D.,  
Ae-Young Lee, M.D., Byung-Chul Lee, M.D., Seol-Heui Han, M.D.

Departments of Neurology, Eulji University School of Medicine, Ewha Womans University, Mokdong Hospital\*, Hallym University College of Medicine†, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine‡, Seoul National University School of Medicine§, Catholic University of Korea College of Medicine, Sangmoo Hospital¶, Keimyung University School of Medicine\*\*, Dong-A University College of Medicine††, Pusan Paik Hospital, Inje University‡‡, Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine§§, College of Medicine Yeungnam University|||, Yongin Hyeja Genatric Hospital¶¶, Maryknoll General Hospital\*\*\*, College of Medicine, Inha University†††, Chungnam National University College of Medicine‡‡‡, Chungbuk National University College of Medicine§§§, Korea

**Backgrounds and Objectives:** Vascular dementia is a group of dementing disorders arising from various stroke syndrome. Among these, subcortical ischemic vascular dementia (SIVD) is regarded as a relatively distinct clinical entity. However, MRI patterns of SIVD are not homogeneous. In some patients, lacunes are dominant, and in others, subcortical white matter changes are. This study was designed to compare risk factor profiles between SIVD with and without multiple lacunes. **Methods:** We divided 47 subjects (22 males, mean age, 68 years) recruited from VADAPET (Multicenter Trial For Evaluation Of The Changes In the PET Images Of Subcortical Vascular Dementia Patient) study into two groups: one with more than 5 lacunes in deep gray matter (lacune group) and the other with 5 or less (non-lacune group). Clinical characteristics and laboratory findings of two groups were compared. **Results:** Nineteen of 47 patients (40%) belonged to the lacune group. The lacune and non-lacune groups did not differ in the following variables: age, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, heart disease, history of stroke or TIA, history of trauma or major surgery, family history of hypertension, stroke, or dementia, age at diagnosis of dementia, body mass index, white blood cell count, ESR, CRP, fibrinogen, hemoglobin A1C, total cholesterol, LDL cholesterol, creatinine, proteinuria, glucosuria, and microhematuria. However, male sex, smoking, alcohol, hemoglobin, and HDL cholesterol were possibly associated more with lacune group SIVD than with non-lacune group ( $p < 0.1$ ). Multivariate analyses revealed that smoking, hemoglobin, and HDL cholesterol were independent predictors of SIVD with multiple lacunes. **Conclusion:** Our study suggests that SIVD with multiple lacunes may be significantly different in smoking habits, hemoglobin, and HDL cholesterol from SIVD without multiple lacunes.

**Key Words:** Subcortical ischemic vascular dementia, Risk factors, Lacunar

## 서론

혈관성 치매는 알츠하이머병에 이어 두 번째로 흔한 치매의

유형이며[1], 이 중에서도 피질하 허혈성 혈관성 치매(subcortical ischemic vascular dementia (SIVD), 이하 피질하 혈관성 치매)[2]는 뇌의 소동맥폐색 및 열공성 뇌경색이나 속질 동

맥(medullary artery)의 협착 및 관류저하에 의한 광범위한 백색질(white matter) 부위의 불완전 경색(incomplete infarction)을 발병기전으로 하면서, 다른 유형의 혈관성 치매와는 달리 비교적 균일한 임상상과 병태생리로 최근 주목 받고 있는 질병이다. 그러나 이러한 관심에도 불구하고 다른 혈관성 치매와 마찬가지로 아직 피질하 혈관성 치매의 발병기전, 위험인자, 자연력, 예후인자 등에 관해 우리가 알고 있는 것은 많지 않으며, 따라서 적절한 예방법이나 치료법 등에 관한 확실한 지침을 가지고 있지 못하다. 특히 고혈압이나 노령과 관련이 많아[2], 조절되지 않은 고혈압 환자가 많으면서 인구의 노령화 추세가 급속히 진행되고 있는 우리나라의 입장에서는 더욱 그 중요성이 부각된다고 할 것이다.

피질하 혈관성 치매의 개념은 과거의 "lacunar state (état lacunaire)"와 "Binswanger's disease"의 개념을 신경병리학적, 그리고 임상적으로 통합한 것이다[2]. 따라서 대부분의 환자에서 두 가지 기전이 모두 작용하고 있고, 진단기준에도 두 가지 병리 소견이 혼재되어야 함을 규정하고 있으며[3], 둘이 위험인자의 많은 부분을 서로 공유하고 있는 점은 사실이다[2]. 그럼에도 불구하고 열공성 뇌경색은 뇌기저부 주요 동맥에서 비롯된 관통 동맥(penetrating artery)이 주된 혈관병증의 발생 장소인데 비하여 대뇌 백색질부의 불완전 경색은 속질 동맥의 병리가 문제라는 점(즉, 주된 발생장소가 다르다), 열공성 뇌경색은 혈관의 폐색에 의한 괴사가 기전인데 비해, 불완전 뇌경색은 소혈관의 병리적 변화에 의한 자동조절능력(auto-regulation)의 손상과 병발되는 뇌관류 저하로 인해 국소 뇌혈류가 역치 이하로 감소하여 일어난다는 점(즉, 병태생리가 다르다)에서 차이를 보이며, 임상적으로도 둘 중에 어느 한 쪽 기전이 뚜렷하게 우세한 경우가 적지 않다.

어떠한 질환이 서로 다른 두 가지 발병기전을 가지고 있을 때 적절한 치료 및 예방책의 수립을 위해서는 둘을 분리하여 접근하는 것도 유효한 수단 중 하나이다. 하나의 치료법이 둘 중 어느 한 기전에만 유효할 때 치료법에 반응하지 않은 기전이 우세한 환자를 중심으로 임상시험을 시행한다면 시험이 위음성이 나올 가능성이 그만큼 증가할 것이다. 그러나 이와 같이 서로 공유하는 것이 많은 두 실체를 분리하여 파악하는 것은 쉽지가 않다. 열공성 뇌경색이나 백질부의 불완전 경색 또한 각각 하나의 질병으로 볼 수 있고 이 경우 서로의 위험인자를 비교해 보는 것이 둘을 구별하여 이해하는 데 출발점이 될 수 있을 것이다.

VADAPET (Multicenter Trial For Evaluation Of The Changes In the PET Images Of Subcortical Vascular Dementia Patient) Study(피질하 혈관성 치매의 양전자 단층촬영(FDG-PET) 소견에 대한 다기관 임상연구)는 피질하 혈관성 치매환자에서의 대뇌 대사의 특징을 양전자단층촬영(FDG-PET)을 이용하여 파악하기 위해 조직된 다기관 임상연구이다[4]. 2002년 1월부터 6월까지 전국 17개 병원에서 피질하 혈관성 치매 환자를 모집하여 양전자단층촬영을 비롯하여 각종 임상

검사를 시행하였다. 본 연구는 VADAPET Study를 위해 모집된 환자를 대상으로 열공성 뇌경색이 우세한 유형과 그렇지 않은 유형 두 가지로 이분하여 둘 사이의 위험인자의 차이를 봄으로써 피질하 혈관성 치매의 두 가지 발병기전의 차이를 이해하는데 출발점으로 삼고자 하였다.

## 대상 및 방법

본 연구는 VADAPET Study를 위해 모집되어 양전자단층촬영이 시행되었고 각종 임상자료가 수집된 총 47명(남자, 22명(46.8%); 나이,  $68.3 \pm 5.6$ 세)을 대상으로 시행되었다. VADAPET Study의 모집기준 및 제외기준을 간단히 소개하면 아래와 같다.

### 1. 선정기준

- 1) 55세 이상 75세 이하의 환자(실제나이)
- 2) DSM-IV에 의한 혈관성 치매로 진단된 환자[5]
- 3) 뇌자기공명촬영상 Erkinjuntti에 의한 피질하혈관성치매로 진단된 환자[3]
- 4) NINDS-AIREN criteria중 possible criteria를 충족시키는 환자[6]
- 5) K-MMSE 상 점수가 10-24인 환자[7]
- 6) 신경심리검사 상 치매에 합당한 인지기능장애를 보이는 환자
- 7) 선별기간을 포함하여 6개월 이내에 찍은 뇌자기공명촬영이 있는 환자
- 8) 선별 기간 동안 혈압이 잘 조절되고, 최근 3개월이 내에 조절되지 않은 고혈압의 기왕력이 없는 환자( $<160/100$  mmHg)
- 9) 지팡이나 손을 잡고 외래에 방문할 수 있는 환자
- 10) 본인 및 보호자가 피험자동의서에 서명한 환자
- 11) 시험시작 전 적어도 2개월 이상 아세틸콜린 분해효소억제제를 복용하지 않은 환자

### 2. 제외기준

- 1) 시험 시작 전 3개월 이내에 뇌졸중의 기왕력이 의심되는 환자
- 2) 시험 시작 전 3개월 이내에 간질이 발생된 환자
- 3) 다른 퇴행성 뇌질환이나 정신병환자
- 4) 뇌 외상으로 1시간 이상의 의식소실의 기왕력이 있는 환자
- 5) 최근 10년 내에 약물이나 알코올 중독의 기왕력이 의심되는 환자
- 6) 시험 시작 전 3개월 이내에 심근경색증이 있었던 환자
- 7) 임상병리 검사상 임상연구자의 판단상 인지기능의 이상을 초래할 수 있는 소견이 있는 환자
- 8) 병용금기약물을 복용하고 있는 환자
- 9) 환자나 보호자가 시험의 내용을 잘 따를 수 없는 경우

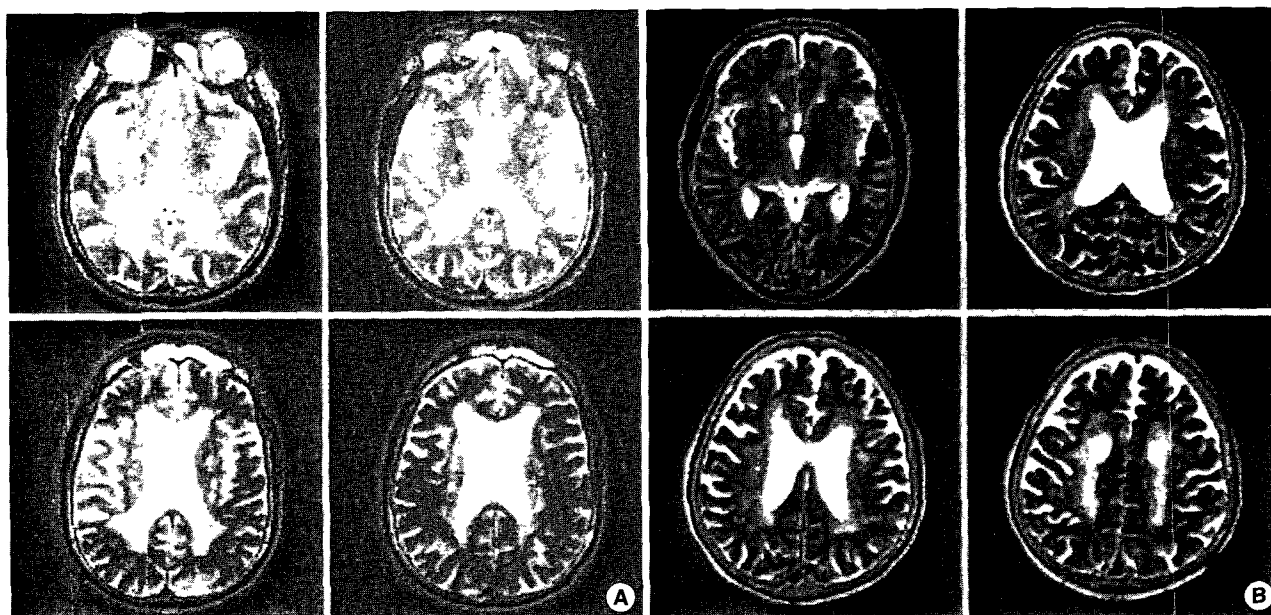


Fig. 1. Typical cases of lacunar type (A) and non-lacunar type (B) subcortical ischemic vascular dementia (SIVD)

#### 10) 문맹인 환자

상술한 기준에 부합되는 환자들을 대상으로 각 센터별로 과거 병력, 활력징후, 체중, 신장, 심음 및 경동맥 청진, 신경학적 검사, 신경심리검사, 임상병리검사, 흉부X선 촬영, 심전도, 심장초음파검사, 양전자단층촬영 등이 시행되었다. 본 연구는 전술한 바와 같이 수집된 자료를 이용하여 행하여졌다.

다음 모집된 피질하 혈관성 치매 환자들을 열공성 뇌경색의 숫자가 5개를 초과하는 열공형(lacunar type)과 5개이거나 그 미만인 비열공형(nonlacunar type)으로 이분하였다. Erkinjunttu 등이 뇌자기공명촬영상의 피질하 혈관성 치매 진단 기준에서 "lacunar cases"를 열공성 뇌경색이 5개를 초과하는 경우로 정의하였고[3] 본 연구에서도 이에 근거하여 열공형과 비열공형의 구분을 열공성 뇌경색 5개를 기준으로 하였다. 열공성 뇌경색은 뇌자기공명촬영 중 T2강조영상을 이용하였고 심부 회색질(deep gray matter)에서 뇌척수액과 같은 강도로 관찰되는 3-20 mm 사이의 원형 혹은 타원형 공동으로 정의하였다. 전방 맞고차(arterior commissure)나 조가비핵(putamen) 하부에서 관찰되는 공동들은 혈관주위 공간(perivascular space, état criblé)으로 간주하여 무시하였다. 열공형과 비열공형의 전형적인 예를 Fig. 1에 제시하였다. 수집된 자료 중 위험인자로 볼 수 있는 것들의 분포가 양 군 사이에 차이가 있는 지 조사하였다. 분석대상이 된 변수는 연령, 성별, 흡연, 음주, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심장병, 뇌졸중이 일과성뇌허혈의 과거력, 외상이나 주요한 수술의 과거력, 고혈압/뇌졸중/치매의 가족력, 치매진단 시 연령, BMI (body mass index), 일반혈액검사, ESR (erythrocyte sedimentation rate), CRP (C-reactive protein),

섬유소원(fibrinogen), 혈당치, HbA1C (hemoglobin A1C), 혈중 지질치, 크레아티닌(creatinine), 비타민 B12, 염산, 요산, 단백뇨, 당뇨, 혈뇨 등이다. 범주형 변수는 유무로 이분화하였다. 연속형 변수는 나이의 경우 70세를 경계로 이분화하였고, 다른 변수는 숫자가 큰 경우가 혈관성 치매의 위험인자가 될 것으로 예상될 때는 75퍼센타일을 경계로, 적을수록 혈관성 치매의 발병 가능성을 높일 것으로 예상되는 경우에는 25퍼센타일을 경계로 이분화하여 범주화 하였다.

통계분석은 우선 조사한 잠재적 위험인자의 분포가 열공형과 비열공형에서 차이가 있는지 Pearson chi-square test나 Fisher's exact test를 이용하여 조사하였고 단변량 분석에서  $p$ 값이 0.1 미만인 변수들에 대해 로지스틱 회귀분석을 이용하여 다변량 분석을 시행하였다. 통계프로그램으로는 SPSS (version 10.0)을 사용하였고 유의수준은 0.05로 하였다.

## 결 과

총 47예의 연구대상 중 19명(40.4%)이 열공형이었고 28명(59.6%)이 비열공형이었다. 열공형과 비열공형의 피질하 혈관성 치매 환자들 사이에 임상적인 변수의 분포를 비교해 보았다. 열공형에서 13명(68.4%)이 남자인데 비하여 비열공형에서는 9명(32.1%)이 남자여서 둘 사이에 통계적으로 의미있는 차이가 있었다( $p=0.01$  on Pearson chi-square test). 흡연자가 열공형에서 11명(57.9%)이었는데 비하여 비열공형에서는 5명(17.9%)으로 통계적으로 의미 있는 차이가 있었고( $p=0.004$  on Pearson chi-square test), 음주 역시 열공형에서는 9명(47.4%)인

Table 1. Comparison of Clinical Parameters between lacunar type &amp; nonlacunar type SIVD

	Lacunar	Nonlacunar	<i>p</i> *		Lacunar	Nonlacunar	<i>p</i> *
Age ≥ 70	41.1%	50.0%	0.60	Hx of TIA/stroke	47.4%	46.4%	0.95
Male Sex	68.4%	32.1%	0.01	FHx of HTN	15.8%	35.7%	0.13
Smoking	57.9%	17.9%	<0.01	FHx of stroke	36.8%	42.9%	0.68
Alcohol	47.4%	10.7%	<0.01	FHx of dementia	15.8%	21.4%	0.72
HTN	73.7%	82.1%	0.50	Age at dx of dementia ≥ 70 <sup>†</sup>	26.3%	35.7%	0.50
DM	21.1%	19.7%	1.00	Hx of trauma	5.3%	3.6%	1.00
HL	10.5%	10.7%	1.00	Hx of major surgery	15.8%	25.0%	0.72
HD	5.3%	3.6%	1.00				

Values given are percentage of patients with investigated factors among patients with lacunar type and nonlacunar type subcortical ischemic vascular dementia (SIVD). HTN indicates hypertension, DM, diabetes mellitus; HL, hyperlipidemia; HD, heart disease, Hx, history; FHx, family history, and Dx, diagnosis. \**p* values are calculated by Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. <sup>†</sup>Seventy-year in age at diagnosis of dementia correspond to 75 percentile.

Table 2. Comparison of Laboratory Parameters between lacunar type &amp; nonlacunar type SIVD

	Lacunar	Nonlacunar	<i>p</i> *		Lacunar	Nonlacunar	<i>p</i> *
SBP ≥ 75 percentile	15.8%	32.1%	0.31	TC ≥ 75 percentile	31.6%	21.4%	0.51
DBP ≥ 75 percentile	21.1%	35.4%	0.28	LDL ≥ 75 percentile	36.8%	25.0%	0.38
BMI ≥ 75 percentile	31.6%	39.3%	0.59	HDL < 25 percentile	36.8%	10.7%	0.07
WBC ≥ 75 percentile	26.3%	25.0%	1.00	CR ≥ 75 percentile	36.8%	25.0%	0.38
Hb ≥ 75 percentile	47.4%	14.3%	0.01	Proteinuria	42.1%	21.4%	0.13
ESR ≥ 75 percentile	21.1%	25.0%	0.73	Glucosuria	26.3%	10.7%	0.24
CRP ≥ 75 percentile	31.6%	21.4%	0.51	Hematuria	42.1%	21.4%	0.13
FRB ≥ 75 percentile	21.1%	25.9%	1.00	Folate ≥ 75 percentile	11.8%	34.8%	0.15
Glucose ≥ 75 percentile	26.3%	25.0%	1.00	UA ≥ 75 percentile	26.3%	23.1%	1.00
HbA1C ≥ 75 percentile	27.8%	23.1%	0.74	VitB12 ≥ 75 percentile	23.5%	26.9%	1.00

Values given are percentage of patients with investigated factors among patients with lacunar type and nonlacunar type subcortical ischemic vascular dementia (SIVD). \**p* values are calculated by Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. SBP indicates systolic blood pressure, DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index, WBC, white blood cell, Hb, hemoglobin; FRB, fibrinogen; TC, total cholesterol; LDL, LDL cholesterol; HDL, HDL cholesterol; CR, creatinine, UA, uric acid; VitB12, vitamin B12.

Table 3. Results of Multivariate Analyses

Variables	Odds Ratio (OR)	95% CI of OR	<i>p</i> value*
Hb ≥ 75 percentile	10.45	1.49–73.49	0.02
HDL < 25 percentile	20.03	2.46–163.15	<0.01
Male sex	1.37	0.25–7.41	0.72
Smoking	8.45	1.25–57.30	0.03

Hb indicates hemoglobin, and HDL, HDL cholesterol.

\**p* values are calculated by Wald's test.

데 비하여, 비열공형에서는 3명(10.7%)으로 차이가 있었다( $p=0.007$  on Fisher's exact test). 연령, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심장병, 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈의 과거력, 고혈압/뇌졸중/치매의 가족력, 치매진단 시 연령, 외상이나 주요 수술의 과거력은 양 군에서 차이가 없었다. 임상적인 변수의 분포와 분석 결과는 Table 1에 제시하였다.

검사실 소견 역시 열공형과 비열공형 간에 비교를 시행하였다. 일반혈액 검사상의 혈색소치가 75퍼센타일을 경계로 이분하였을 때 열공형에서 의미 있게 높았으며( $p=0.013$  on Pearson chi-square test), HDL 콜레스테롤은 25퍼센타일을 경계로 이분하였을 때 낮은 군의 비율이 역시 비열공형에 비해 열공형에

서 높았고(36.8% in lacunar vs. 10.7% in nonlacunar) *p*값도 0.066으로 0.1 미만이었어서 최종 모델에 포함되었다. 수축기 및 이완기 혈압, BMI, 백혈구, ESR, CRP, 섬유소원, 혈당치, HbA1C, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 크레아티닌, 단백뇨, 당뇨, 혈뇨, 염산, 요산, 비타민 B12 등은 범주화 하여 비교하였을 때 양 군 사이에 의미 있는 차이가 없었다. 검사실 소견의 분포와 분석결과는 Table 2에 제시되어있다.

임상변수 중 열공형과 상관성이 있는 것으로 나타난 남성, 흡연, 음주는 변수들 상호간에도 관련성이 높아( $p<0.01$  on Pearson chi-square test or Fisher's exact test) 회귀분석 과정에서 다중 공선성이 발생할 가능성이 우려되었고 분석결과 다중공선성에 가장 크게 간여하는 것으로 판단된 음주가 최종분석에서 제외되었다.

음주를 제외한 성별, 흡연, 혈색소, HDL 콜레스테롤을 가지고 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 3차까지 교호작용(interaction)을 보기위한 변수들을 생성하였고 상술한 4변수에 교호작용을 보기위한 변수를 합친 모델을 출발점으로 모델링을 시행하였다. 후향소거법을 사용하여 Wald's test에서 *p*값이 0.1 이상인 변수는 제외하는 방식을 이용하였다. 분석과정에서 모든 교

호작용 변수들은 제거되었고 최종결과는 Table 3과 같다. 혈색소, HDL 콜레스테롤, 흡연이 피질하 혈관성 치매에서 열공형을 시사하는 독립적이면서 통계적으로 의미 있는 예측인자였다.

## 고 찰

열공성 뇌경색의 위험인자로는 나이, 남성, 고혈압, 당뇨병, 허혈성 심장질환, 일과성 뇌허혈, 흡연 등이 잘 알려진 것들이고 이외에도 고지혈증, 적혈구 용적율의 상승, 하지의 파행(claudication) 등이 가능성이 있는 것들이다[8]. 백색질의 불완전 경색은 방사선허학적으로는 leukoaraiosis의 형태로 나타나는 데[9, 10], 위험인자로는 고혈압, 연령, 심부전, 저혈압, 당뇨병, 뇌졸중이나 심근경색의 과거력, 섬유소원, 적혈구증가증, 고지혈증, 신경매독 등도 위험인자로 거론된 바 있다[10, 11]. 전술한 것처럼 둘 사이에 위험인자의 상당부분이 중복되는 것을 알 수 있다. 그러나 근본적으로 전자는 혈관의 폐색에 의한 뇌조직의 괴사이고 후자는 소혈관의 협착내지는 기능부전으로 관류압 저하에 대비하는 능력이 떨어진 상태에서 만성 혹은 아급성의 관류저하로 인한 신경세포나 퓌지교세포(oligodendrocyte)의 선택적 손상이므로 큰 줄기는 다르다고 할 것이다. 따라서 전자의 경우 혈전형성을 촉진하는 요인들이 흔하게 위험인자로 작동할 것이고 후자의 경우 심부전이나 저혈압, 부정맥 등이 흔히 위험인자로 작용할 수 있을 것이다. 그러나 아직 대규모의 전향적 연구로 양자간의 차이를 규명한 연구는 아직 없다.

본 연구에서 흡연이나 헤모글로빈, HDL 콜레스테롤이 열공형의 예측인자로 나온 것은 생물학적으로 충분히 설명이 가능한 현상으로 사료된다. Microatheroma가 열공성 뇌경색의 주된 혈관병리 중 하나이므로 죽상경화증이 기여하는 비중이 열공형에서 비열공형에 비해 높을 것이고, 따라서 죽상경화증의 주된 위험인자인 HDL 콜레스테롤이나 흡연이 열공형의 예측인자로 나온 것은 충분히 설명가능하다. 또 다른 콜레스테롤 수치로 HDL 콜레스테롤보다도 죽상경화증과의 관련성이 높은 것으로 알려져 있는 LDL 콜레스테롤이 차이를 보이지 않는 것은 표본수가 작음에 따른 모델의 불안정성이나 혹은 실제로 HDL 콜레스테롤이 열공성과 비열공성 사이에 차이를 보이는데 더욱 의미있는 인자일 가능성, 두 가지를 생각해 볼 수 있다. 헤모글로빈의 증가할 때 혈액의 점성이 증가하고 따라서 뇌경색에 기여하는 바가 더 높을 것이라는 것 또한 예상할 수 있는 것이다. 단, 헤모글로빈의 증가가 열공성 뇌경색의 위험인자이기는 하지만[8], 심장병과 비열공형 혈관성 치매 사이에 상관성이 관찰되지 않았으며, 수축기 혈압이나 이완기 혈압의 평균을 비교하거나, 25퍼센타일을 경계로 이분하여 추가로 분석해 보아도 피질하 혈관성 치매의 유형과 관련성을 보이지 않았다. 표본 수가 충분하지 않은 점이나 심장병이나 혈압에 대해 좀 더 철저히 조사가 되지 않은 점 등을 이유로 생각해 볼 수 있다. 앞으로 좀 더 대규모의

전향적인 연구를 통해 모든 환자에게 심초음파와 24시간 심전도, 24시간 휴대 혈압 측정 등이 이루어 진다면 상술한 의문에 답을 줄 수 있을 것이다.

굳이 피질하 혈관성 치매를 두 가지 유형으로 나누어 보려고 하는 주된 이유는 예방과 치료에 가지는 임상적인 한축성 때문이다. 두 가지 유형으로 나누는 것이 타당하고 유형에 따라 발병기전과 질병경과가 다르다면 치료 역시 달라져야 할 것이다. 열공형이라면 뇌경색의 재발을 막기위한 치료로 항혈소판제의 투여가 중심이 되어야 할 것이며 비열공형이라면 뇌의 관류상태를 개선하고 지나친 혈압의 저하를 막기위한 방책이 우선되어야 할 것이다. 그러나 불행하게도 이제까지 혈관성 치매의 치료에 관한 연구는 거의 전적으로 아직까지도 정의나 분류에 논란의 여지가 많은 혈관성 치매 환자 전체를 대상으로 이루어진 것들이며, 이것들조차 혈관성 치매의 이질성과 진단의 어려움 등으로 연구 결과를 그대로 받아들이기에는 문제가 많다[2, 12]. 최근 피질하 혈관성 치매가 부각되고 있는 이유로 비교적 임상적으로 균질하여 진단이 용이하고 비슷한 질병경과를 지닐 것으로 생각되므로 임상시험의 대상이 될 수 있음이다[13]. 현재까지 피질하 혈관성 치매 환자를 대상으로 효과가 입증된 약물은 nimodipine이 유일하며[13] 현재 대규모 임상시험이 진행 중이므로 그 결과를 기대해 보아야 할 것이다.

피질하 혈관성 치매를 열공형과 비열공형으로 비교하여 임상상견이나 검사실에서 얻은 자료를 이용하여 위험인자를 비교해본 연구로는 거의 첫 연구라는 장점에 불구하고 본 연구의 여러 가지 한계점을 지적할 수 밖에 없다. 첫째, 본 연구는 VADAPET Study라는 다기관 임상연구의 부속 연구로써 VADAPET Study를 위해 모집된 환자들만을 대상으로 행하여 졌고 따라서 VADAPET Study의 수행을 위한 제한점을 그대로 수용할 수밖에 없었던 점을 들 수 있다. 결어서 병원에 올 수 있는 환자들만을 대상으로 했다는 점, 최근에 뇌졸중이 있었거나 심근경색이 있었던 환자가 제외된 점, 병용금지약물을 복용 중인 환자가 제외되었다는 점 등이 특히 바이어스로 작용할 수 있을 것이다. 둘째, 연구대상 수가 적다는 점이다. 본 연구와 같이 위험인자나 질병 특성이 유사한 두 질환의 위험인자 비교를 위해서는 교호작용이나 교란 등을 통제하는 것이 매우 중요하고, 특히 다양한 형태의 교호작용은 그 자체가 연구주제가 될 수 있을 것이나 이를 위해서는 충분한 표본 수를 얻는 것이 매우 중요하다. 따라서 연구대상 수가 적은 것은 매우 심각하게 연구의 결과를 일반화하는데 제한점으로 작용할 것이다. 셋째, 제3의 대조군이 없다는 점이다. 이런 종류의 연구에 사용되는 표준적인 방법론 중 하나가 둘 사이의 차이를 보는 것 외에, 제3의 대조군을 두어 대조군과 혈관성 치매의 두 군을 각각 비교해 보는 것이 위험인자의 차이를 분명하는 것인데 본 연구는 VADAPET Study가 시작된 이후에 구상되어 동시 대조군을 구하지 못하였다. 추후, 다른 이유로 병원에 입원하였고 혈관성 치매가 없는 환자를 대조군으로 새로이 모집하여 비교연구를 시행할 계획이나 대조군

과 환자군 모집의 시간적 차이가 연구에 바이어스로 작용할 가능성이 높아 여러모로 아쉬움이 남는다.

저자들은 VADAPET Study의 연구 대상이 된 피질하 혈관성 치매 환자를 열공형과 비열공형으로 분류한 다음 두 군 사이에 임상적 변수 및 실험실 검사 상의 차이를 비교분석하였다. 성별, 음주, 흡연, 헤모글로빈, HDL 콜레스테롤이 단변량 분석에서 차이 있는 경향을 보였고 다중공선성때문에 음주를 제외하고 시행한 다변량 분석에서 변수들간의 교호작용 없이 흡연, 헤모글로빈, HDL 콜레스테롤이 의미 있는 차이를 보였다. 이번 연구에서 제기된 위험인자의 차이를 확인하고 더 나아가 이를 이용하여 피질하 혈관성 치매의 두 유형 사이의 발병기전의 차이를 설명하기 위해서는 많은 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 참고문헌

1. Haque MA, Meyer JS, Rauch GM. *Epidemiology of vascular dementia*. In: Meyer JS, Rauch GM, Lechner H, Loebe C. *Vascular dementia*. 1st ed. Armonk (NY): Futura Publishing Company 2001; 1-18.
2. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. *Subcortical ischemic vascular dementia*. *Lancet Neurol* 2002; 1: 426-36.
3. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. *Research Criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials*. *J Neurol Transm* 2000; 59(Suppl 1): 23-30.
4. Jeong JH, Choi KG, Yang DW, Son EJ, Yi SD, Kim JW, et al. *An SPM analysis of FDG-PET images of Subcortical Vascular Dementia: A multicenter study (VADAPET)*. *J Korean Neurol Assoc* 2002; 21(Suppl 2): 187.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
6. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Gardia JH, et al. *Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies Report of the NINDS-AIREN International Workshop*. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
7. 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: 300-7.
8. Boiten J, Lodder J. *Risk factors for lacunar infarction*. In: Donnan GA, Norrving B, Bamford JM, Bogousslavsky J. *Lacunar and other subcortical infarctions*. 1st ed. Oxford(NY): Oxford University Press Inc 1995; 56-69.
9. Fazekas F, Englund E. *White matter lesions*. In: Erkinjuntti T, Gauthier S. *Vascular cognitive impairment*. 1st ed. London: Martin Dunitz Ltd 2002; 135-43.
10. Caplan LR. *Binswanger's disease-revisited*. *Neurology* 1995; 45: 626-33.
11. Pantoni L, Garcia JH. *The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: A review*. *Stroke* 1995; 26: 1293-301.
12. Rockwood K, Gauthier S, Erkinjuntti T. *Prevention and treatment of vascular dementia*. In: Erkinjuntti T, Gauthier S. *Vascular cognitive impairment*. 1st ed. London: Martin Dunitz Ltd 2002; 587-95.
13. Inzitari D, Erkinjuntti T, Wallin A, del Ser T, Pantoni L. *Is subcortical vascular dementia a clinical entity for clinical drug trials?* *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999; 13(Suppl 3): S66-8.
14. Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, Bianchi C, Beneke M, Erkinjuntti T, Wallin A. *Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial*. *J Neurol Sci* 2000; 175: 124-34.