

대뇌 백질변성의 임상적 의미와 위험인자 분석

이애영 · 손은희 · 김태우

충남대학교 의과대학 신경과학교실

Clinical Significance and Risk Factor Analysis of Cerebral White Matter Changes

Ae-Young Lee, M.D., Eun-Hee Sohn, M.D., Tae-Woo Kim, M.D.

Department of Neurology, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

Background: Cerebral white matter changes can be observed frequently in Alzheimer's disease or healthy elderly as well as vascular dementia. The clinical significance and injury mechanism of cerebral white matter changes have not been clarified. **Objectives:** To evaluate the significance of cerebral white matter changes in elderly patients. **Methods:** We assessed cognitive function and radiological features in patients with white matter changes to evaluate the effect of cerebral white matter changes and cortical and central brain atrophy on cognition. Grading of white matter changes was measured by the Scheltens scale. The cortical atrophy was graded with visual inspection by two independent neurologists and the central atrophy was assessed with ventricular indices. The cognitive status was evaluated with Mini-Mental State examination and the modified Mini-Mental State examination. **Results:** Identified risk factors for white matter changes were older age, hypertension, and female gender. The degree of cerebral white matter changes was significantly associated with cognitive disturbances and their main effect on cognition was fluency and attention deficits. There was no difference in the severity of cortical atrophy between the two groups. Visual rating for cortical atrophy and measurement of ventricular indices showed good intra- and inter-observer reliability. **Conclusion:** Our results support the hypothesis that cerebral white matter changes contribute to cognitive disturbances, especially frontal lobe dysfunctions in elderly irrespective of cortical brain atrophy.

Key Words: White matter changes, Scheltens scale, Cortical atrophy

Address for correspondence

Ae-Young Lee, M.D.
Department of Neurology, Chungnam National University, 640 Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-440-7801
Fax: +82-42-252-8654
E-mail: aelee@cnu.ac.kr

서 론

백질변성(white matter changes, WMC)은 뇌자기공명 T1 강조영상에서 뇌실 주위나 심부 백질에 좌우 대칭적으로 보이는 저음영 소견이다. 일반적으로 백질변성은 뇌백질에 만성적인 허혈성 손상 때문이라고 알려져 있으나[1, 2] 명확한 기전에 대한 근거는 불충분하다. 허혈성 뇌경색이 있는 경우에 백질변성이 자주 동반되며, 특히 혈관성 치매에서 빈도가 높지만 알츠하이머병이나 신경학적 이상이 없는 건강한 노인에서도 관찰되는 경우가 있다[3-7]. 이런 백질변성의 위험인자나 임상적 의미, 특히 백질변성이 노인의 인지기능에 미치는 영향에 대한 일차원 결론이 없는 상태이다. 따라서 저자들은 백질변성이 갖는 임상적 의미를 알아보고 일반적으로 알려져 있는 혈관성 위험인자 중 백질변성 발생과 관련있는 요인들을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상과 방법

1. 연구대상

연구대상은 2001년 3월부터 9월까지 충남대학교병원 신경과에 내원하였던 50세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자에게 뇌자기공명 촬영(1.5T)과 인지기능 검사를 시행하였다. 의식장애가 있거나 실어증이 있어서 인지기능 평가가 어려운 경우, 대뇌 피질에 손상을 주어 고위 대뇌기능에 영향을 줄 수 있는 동맥분지 경색이나 분수영역(watershed) 경색, 의식소실을 초래할 정도의 두부 손상을 입은 적이 있는 환자, 정신과적 질환이 있거나 이에 대한 약물을 복용 중인 환자들은 순수하게 백질변성에 따른 인지기능의 손상을 평가하는 데 부적절하므로 대상에서 제외하였다. 총 72명의 환자가 선택되었고 남자가 39명 여자가 33명이었으며 평균 연령은 64.8 (±8.9)세였다.

2. 연구방법

1) 위험인자의 분석

백질변성의 위험인자로 알려져 있는 고령, 성별, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심장질환, 흡연의 유무를 조사하였다. 고혈압은 이미 고혈압으로 치료받고 있거나 2회 이상 측정하여 160/95 mmHg 이상인 경우로 하였다. 당뇨는 내원시 이미 당뇨병으로 치료받고 있거나 공복시 채취한 혈당이 140 mg/dL 이상이면 진단하였다. 심장질환은 심전도나 심초음파 검사에서 비정상적인 소견을 보인 경우로 하였다.

2) 인지기능 검사

환자의 전반적인 지능 평가를 위하여 Mini-Mental State Examination (MMSE)[8]과 modified MMSE (3MS)[9]를 시행하였다. 각 검사의 총점과 함께 3MS 검사 중에서 일차기억(immediate recall, M1), 이차기억(delayed recall, M2), 유창성(fluency, FLU), 주의집중력(attention, ATT), 구성능력(visual construction, CON), 그리고 언어기능(language, LA)과 같은 세부검사와 백질변성과의 관련성을 알아 보았다.

3) 뇌공명 영상소견의 평가

백질변성, 대뇌위축 정도, 그리고 뇌실확장을 알아보기 위하여 모든 환자에게 1.5T 뇌자기공명 촬영(GE)을 시행하였다. 백질변성은 Scheltens scale을 이용하여 평가하였고[10] T2와 proton강조영상을 이용하였다. 이 평가방법은 백질을 뇌실주변 백질변성(periventricular hyperintensity, PVH), 심부백질변성(deep white matter changes, DWC), 그리고 기저핵변성(basal ganglia hyperintensity, BGH)의 3부분으로 나누어 평가한다. 뇌실주변 백질변성은 0-2점(0, 정상; 1, 5 mm \geq 2, 5 mm < & <10 mm)으로 평가하고 측뇌실의 전두엽각(frontal horn)과 후두엽각(occipital horn)의 caps과 bands의 부분을 따로 평가하여 총 6점이 된다. 심부백질과 기저핵변성은 변성의 크기에 따라 0-6점으로 점수를 주며 심부백질은 다시 전두엽, 측두엽, 두정엽, 그리고 후두엽 영역으로 구분하여 총 24점이 되고 기저핵변성은 미상핵, 피각, 담창구, 그리고 시상의 4부분으로 나누어 24점이 된다.

Table 1. Vascular risk factors

Variables	Total (n=72)
Age (years)	64.8 (\pm 13.8)
Sex (M:F)	1.4:1
Education (years)	6.2 (\pm 4.3)
Hypertension (n)	45 (62.5%)
Diabetes (n)	39 (54.2%)
Heart disease (n)	32 (44.4)
Hyperlipidemia (n)	31 (43.0%)
Smoking (n)	24 (33.3%)

대뇌위축의 정도는 시각적 평가방법(visual rating)으로 전두엽(frontal atrophy, FA), 측두엽(temporal atrophy, TA), 두정엽(parietal atrophy, PA), 후두엽(occipital atrophy OA), 그리고 해마(hippocampal atrophy, HA)를 위축이 없는 경우(0), 경도위축(1), 중등도 위축(2), 그리고 중증 위축(3)으로 평가하였다[11].

뇌실확장은 전각지수(frontal horn index, FH)와 삼뇌실지수(third ventricular index, TV), 그리고 측뇌실지수(lateral ventricular index, LV)를 구하였다.

4) 통계

백질변성이 인지기능에 미치는 영향을 알아 보기 위하여 백질변성군과 비변성군의 각 변수를 t-검정을 이용하여 비교하였고 인지손상군과 비손상군에서도 같은 비교를 시행하였다. 각 변수와 백질변성과 상관관계를 알아 보기 위하여 Pearson상관계수를 구하여 관련성을 알아보았다. 뇌자기공명 소견에 대한 시각적 계측의 신뢰도를 알아 보기 위하여 intra-rater & inter-rater reliability를 구하였다. *p*값이 0.05 이하를 의미 있는 경우로 해석하였다.

결 과

연구대상은 72명의 환자였고 남녀비는 1.4:1이었다. 연령은 51세부터 82세까지 분포하였고 평균연령은 64.8세이었다. 대상 환자 모두 오른손잡이였고 평균 교육정도는 6.2년(\pm 4.3)이었다. 고혈압이 45명(62.5%)에서 있었고 당뇨는 39명(54.2%)이었으며 나머지 위험인자에 대한 분포는 Table 1과 같다.

혈관위험인자와 대뇌 백질변성의 관련성을 알아보고 인지기능에 미치는 영향을 분석하기 위하여 대상환자를 백질변성군과 비변성군으로 분류하였다. 백질변성군은 Scheltens scale 6점이 상으로 하였다[12]. 32명(44.4%)이 백질변성군에 속하였고 비변성군과 비교한 결과는 Table 2와 같다. 백질변성군은 비변성

Table 2. Comparison of risk factors & cognition between WMC (-) & WMC (+)

Variables	WMC (-) (n=40)	WMC (+) (n=32)	<i>p</i> value
Age (years)	61.8 (\pm 10.8)	66.9 (\pm 7.5)	<0.01
Sex (M:F)	1.2:1	1:1.5	<0.01
Education (years)	6.2 (\pm 4.3)	6.0 (\pm 5.5)	ns
Hypertension	17/40 (42.5%)	28/32 (87.5%)	<0.01
Diabetes	21/40 (52.5%)	18/32 (56.3%)	ns
Heart disease	18/40 (45.0%)	14/32 (43.8%)	ns
Hyperlipidemia	17/40 (42.5%)	14/32 (43.8%)	ns
Smoking	14/40 (35.0%)	10/32 (31.3%)	ns
MMSE	23.9 (\pm 4.9)	20.1 (\pm 7.5)	<0.01
3 MS	77.2 (\pm 15.1)	68.3 (\pm 19.5)	<0.01

군과 비교하여 평균 연령이 많았고 여성의 비율이 높았으며 고혈압 환자가 더 많았다. MMSE와 3MS 평균점수가 백질변성군에서 통계적으로 의미있게 낮았다.

성별과 연령에 따른 백질변성의 정도를 Scheltens score로 표시하였다(Fig. 1). 백질변성이 여성에서 더 심하고 연령이 높을수록 심해지는 것을 알 수 있다. 백질변성군의 전반적인 인지수준이 비변성군과 비교하여 저하되었고 3MS검사상의 소검사 결과도 차이를 보였다(Fig. 2). 또한 백질변성군은 주의집중력과 유창성이 의미있게 저하된 반면, 기억력, 언어능력, 그리고 구성능력은 비변성군과 차이가 없었다.

환자들의 임상자료를 알지 못하는 2명의 신경과 의사가 독립적으로 대뇌 피질 위축과 뇌실확장의 정도를 시각 측정(visual rating)한 결과 검사자간 신뢰도(interobserver agreement)와 동일 검사자에 대한 신뢰도를 알아 보았다. 검사자간 κ 값은 0.85이었고 일주일의 시간간격을 두고 동일한 검사자가 측정한 시각측정에 대한 κ 값은 0.83이었다.

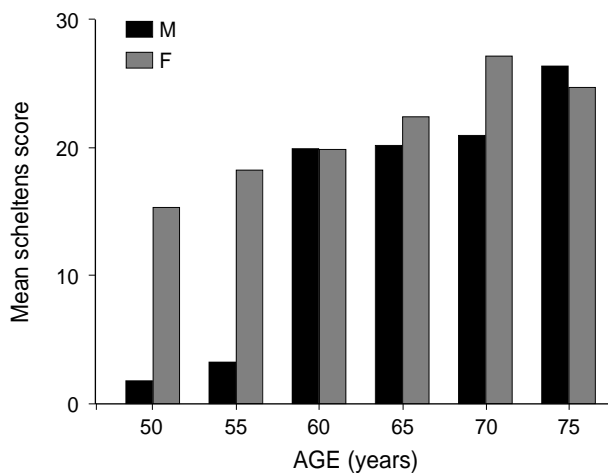


Fig. 1. Distributions of WMC according to age & sex.

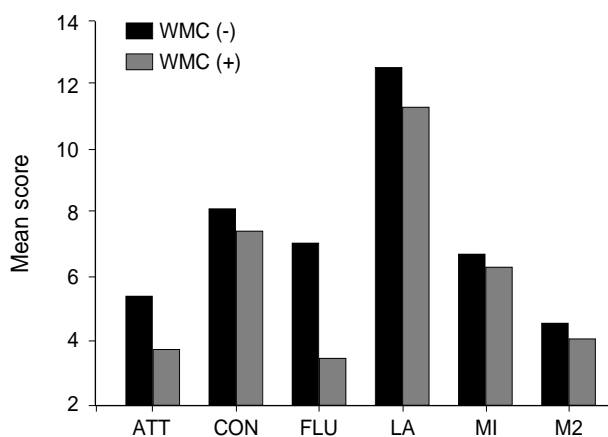


Fig. 2. Comparison of subtest results of 3MS.

대뇌피질의 위축은 백질변성군과 비변성군 사이에 차이가 없었지만 측뇌실의 전두엽각과 측뇌실 크기는 백질변성군에서 유의하게 커져 있었다(Fig. 3).

고 찰

백질변성의 위험인자로 고혈압[13-16], 고령[13, 17, 18] 당뇨[6, 19], 흡연[13, 20], 여성[13], 심장질환[6, 21] 등이 알려져 있고 연구대상이나 방법에 따라 결과에 차이가 있지만 고혈압과 고령은 대부분의 연구에서 일치하는 위험인자이다. 본 연구에서도 고령, 고혈압, 그리고 여성인 경우 백질변성의 위험도가 높아지는 것을 알 수 있었다.

대뇌백질의 혈액순환을 담당하는 혈관의 해부학적 특징이 상기 위험인자와 백질변성의 관련성을 잘 설명해 준다. 심부백질은 뇌의 표면에 위치한 연막망상혈관(pial network)에서 혈액공급을 받으며 부행혈관이 많지 않다. 뇌실 주변 백질은 상의하동맥(subependymal arteries)에서 나온 혈관에 의하여 혈액공급을 받는다[2]. 100-200 μ m 크기의 이 혈관들은 고령화에 따른 사행성 변화(tortuosity)와 연장(elongation)이 잘 생긴다[22]. 고혈압으로 인한 세동맥경화증(arteriolosclerosis)은 백질의 혈액순환을 방해한다[2]. 따라서 연령이 많아지거나 혈압 조절이 적절하지 못하면 백질에 허혈성 손상을 주게 된다. 연령과 성별은 조절이 불가능하지만 고혈압에 대한 적극적인 치료를 통하여 백질변성을 예방하거나 진행을 방지할 수 있을 것이다[16].

백질변성과 인지기능 사이의 관련성에는 논란이 있지만 일반적으로 백질변성이 있는 경우 인지기능 저하가 더 자주 동반되며 특히 정보처리 속도가 저하된다는 견해가 받아들여 지고 있다[23, 24]. 백질변성이 있는 경우 뇌졸중 발생 전이나 뇌졸중 후 치매의 위험률이 더 높을 뿐 아니라[25] 치매의 정도는 아니더라도 주관적으로 환자가 인지기능이 저하된다고 느끼는 경우

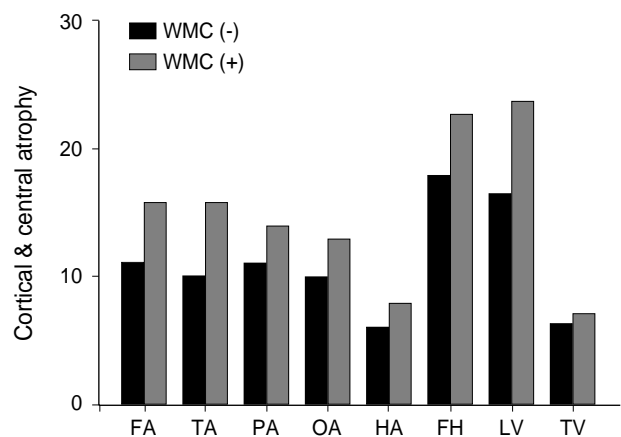


Fig. 3. Comparison of cortical and central atrophy in WMC (-) & WMC (+) groups.

도 백질변성이 있을 때 더 자주 나타났으며 특히 인지저하가 점차 진행한다고 느끼는 경우 백질변성은 더욱 심했다[26]. 본 연구에서도 백질변성군은 MMSE와 3MS검사의 총점이 비변성군에 비하여 통계적으로 유의하게 낮아서 기존의 연구와 일치하는 결과를 보였다. 이런 연구결과가 백질변성이 노화나 혈관성 위험인자에 의한 부수현상(epiphenomenon)일 가능성을 완전히 배제해주지는 못하므로 만성적인 허혈성 손상으로 인한 불완전 뇌경색(incomplete infarction)에 대한 동물실험이 필요할 것으로 생각한다.

백질변성이 인지기능 장애를 초래하는 기전으로 열공성 가설(lacunar hypothesis)을 생각해 볼 수 있다. 소혈관 질환(small vessel disease)에 의한 만성 허혈성 손상에 의하여 백질변성이나 열공성 뇌경색이 생긴다[27]. 미상핵두(caudate head), 담창구(globus pallidus), 시상(특히 앞쪽이나 내배측)에 생긴 열공성 경색이나 뇌실 주변의 백질변성에 의하여 전두엽 피질하 경로(frontal subcortical circuit)가 차단됨으로써 전두엽 기능 장애를 주증상으로 하는 인지기능 장애가 초래된다[22, 28]. 백질변성이 있는 환자는 전두엽 기능을 평가하는 신경심리 검사에서 특히 손상이 뚜렷하고 이는 전두엽의 당대사 저하로 확인할 수 있다[29]. 본 연구에서 기억력이나 언어기능은 유지된 반면 주의집중력과 유창성이 저하된 소견은 전두엽 기능저하에 합당한 소견으로 생각한다.

노인의 뇌영상에서 관찰되는 백질변성, 대뇌 위축, 또는 뇌실 확장은 독립적으로 또는 상승작용으로 인지기능을 저하시킬 수 있다. 백질변성이 있는 경우 전체 뇌용적이 저하되고 특히 대뇌 피질 위축이 동반되며[29-31] 백질의 용적은 작아지고 뇌실이 커진다[29]. 본 연구에서 전두엽, 측두엽, 두정엽, 후두엽, 그리고 해마의 시각 계측에 의한 위축은 백질변성과 의미있는 상관관계를 보이지 않았다. 이는 혈액순환의 관점에서 생각할 때 백질변성이 대뇌피질에 영향을 주기보다는 허혈성 손상에 따른 백질변성으로 인하여 백질의 용적이 감소하고 이차적으로 뇌실이 확장된 것으로 설명할 수 있다. 또한 백질변성군과 비변성군 사이에 대뇌 피질 위축의 정도에 차이가 없었으므로 백질변성군의 인지기능 저하는 백질변성이 직접적인 원인으로 해석할 수 있다. 그러나 최근 연구에 의하면 피질하 허혈성 혈관질환이 있는 환자에서 해마와 대뇌 피질의 변화 때문에 인지기능 손상이 초래된다고 하였다[32]. Alzheimer치매 환자에서 백질변성의 임상적 의미에 대한 연구에서는 백질변성의 정도보다는 뇌의 위축 정도가 인지기능 저하나 치매의 정도와 관련이 있다고 보고하여 대상 질환이나 연구방법에 따라 상반되는 결과를 보이고 있다[33]. 향후 대뇌피질의 위축정도나 백질변성을 정확하게 정량화하는 방법을 개발하여 인지손상이 없는 무증상 기간부터 인지손상이 진행되는 과정까지 백질변성이나 대뇌 피질위축이 미치는 영향을 장기적으로 연구함으로써 이러한 논란에 대한 답을 제시할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. van Swieten JC, van den Hout, van den Ketel, Hijdra A, Wokke JHJ, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain* 1991; 114: 761-74.
2. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiaosis. *Stroke* 1997; 28: 652-9.
3. Fazekas F, Alavi A, Chawluk JB, Zimmerman RA, Hackney D, Bilaniuk L, et al. Comparison of CT, MR, and PET in Alzheimer's dementia and normal aging. *J Nucl Med*. 1989; 30: 1607-15.
4. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Bingswanger's report: a review. *Stroke*. 1995; 26: 1293-301.
5. Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, et al. Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly. *Neurology*. 1989; 39: 1470-4.
6. Erkinjuntti T, Gao F, Lee DH, Eliasziw M, Merskey H, Hachinski VC. Lack of difference in brain hyperintensities between patients with early Alzheimer's disease and control subjects. *Arch Neurol*. 1994; 51: 260-8.
7. Wahlund LO, Agartz I, Almqvist O, Baasun H, Forssell L, Saaf J, et al. The brain in healthy aged individuals: MR imaging. *Radiology*. 1990; 174: 675-9.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12: 189-98.
9. Teng EL, Chui HC. The modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry*. 1987; 48: 314-8.
10. Scheltens P, Barkhof F. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on MRI. *J Neurol Sci*. 1993; 114: 7-12.
11. Scheltens P, Pasquier F, Weerts JG. Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI: inter-and intra-observer reproducibility in dementia and normal aging. *Eur Neurol*. 1997; 37: 95-9.
12. Ae-Young Lee, Eun-Hee Sohn. Effects of the cerebral white matter changes on cognition in elderly. Unpublished data.
13. Longstreth WT, 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. *Stroke*. 1996; 27: 1274-82.
14. Schmidt R, Fazekas F, Koch M, Kapeller P, Augustin M, Offenbacher H, et al. Magnetic resonance imaging cerebral abnormalities and neuropsychological test performance in elderly hypertensive subjects: a case-control study. *Arch Neurol*. 1995; 52: 905-10.
15. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly; correlation with ambulatory pressure. *Hypertension*. 1990; 16: 692-9.

16. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Mick R. *Presence and severity of white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: the ARIC study.* *Stroke.* 1996; 27: 2262-70.
17. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. *Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Post-mortem pathological correlations.* *Stroke.* 1986; 17: 1090-7.
18. Bots ML, van Swieten JC, Breteler MMB. *Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study.* *Lancet.* 1993; 341: 1232-7.
19. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, et al. *Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter: a comparative study between stroke patients and normal volunteers.* *Arch Neurol.* 1992; 49: 825-7.
20. Fukuda H, Kitani M. *Cigarette smoking is correlated with the periventricular hyperintensity grade on brain magnetic resonance imaging.* *Stroke.* 1996; 27: 645-9.
21. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout, et al. *Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study.* *Neurology.* 1994; 44: 1246-52.
22. Spangler KM, Challa VR, Moody DM, Bell MA. *Arteriolar tortuosity of the white matter in aging and hypertension: a microradiographic study.* *J Neuropathol Exp Neurol.* 1994; 53: 22-6.
23. Chui H. *Dementia attributable to subcortical ischemic vascular disease.* *The Neurologist.* 2001; 7: 208-19.
24. van Gijn. *White matter: small vessels and slow thinking in old age.* *Lancet.* 2000; 356: 612-3.
25. Paquier F, Hénon H, Leys D. *Relevance of white matter changes to pre- and poststroke dementia.* *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 903: 466-9.
26. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB. *Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: The Rotterdam Scan Study.* *Neurology.* 2001; 56: 1539-45.
27. Román GC. *Senile dementia of the Bingswanger type: a vascular form of dementia in the elderly.* *JAMA.* 1987; 258: 1782-8.
28. Cummings JL. *Frontal-subcortical circuits and human behavior.* *Arch Neurol.* 1993; 50: 873-80.
29. DeCarli C, Murphy DGM, Tranh M, Grady CL, Haxby JV, Gillette JA, et al. *The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults.* *Neurology.* 1995; 45: 2077-84.
30. Mirsen TR, Le DH, Wong CJ. *Clinical correlates of white-matter changes on magnetic resonance imaging scans of the brain.* *Arch Neurol.* 1991; 48: 1015-21.
31. Sullivan P, Pary R, Telang F. *Risk factors for white matter changes detected by magnetic resonance imaging in the elderly.* *Stroke.* 1990; 21: 1424-8.
32. Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, et al. *MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease.* *Neurology.* 2001; 57: 2229-35.
33. Hirano N, Kitagaki H, Kazui H, Hashimoto M, Mori E. *Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease. A quantitative Study.* *Stroke.* 2000; 31: 2182-8.