

피질하 혈관성 치매 환자에서 협착성 뇌혈관 병변의 의의: 자기공명 혈관조영술과 양전자방출단층촬영을 이용한 연구

유경호 · 이병철 · 마효일 · 김윤중
정지향* · 나덕렬[†] · 강연욱[‡]
VADAPET 연구모임[§]

한림대학교 신경과학교실
이화대학교 목동병원 신경과학교실*
성균관대학교 삼성서울병원 신경과학교실[†]
한림대학교 심리학교실[‡]
VADAPET 연구모임[§]

Implication of Cerebral Steno-Occlusive Lesions in Patients with Subcortical Vascular Dementia: MR Angiography and ¹⁸FDG-PET Study

Kyung-Ho Yu, M.D., Byung-Chul Lee, M.D., Hyeo-Il Ma, M.D.,
Yun-Jung Kim, M.D., Jee-Hyang Jeong, M.D.*, Duk L. Na, M.D.[†],
Yeonwook Kang, Ph.D.[‡], VADAPET Study Group[§]

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Anyang; Ewha Womans University, Mokdong Hospital*, Seoul; Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine[†], Seoul; Department of Psychology, Hallym University[‡], Chunchon; Investigators of VADAPET Study Groups are Listed at the Appendix of this Article[§], Korea

Background and Objective: Subcortical vascular dementia (SVD) incorporates small vessel disease as the primary vascular etiology, represents in MRI by lacunar infarct and deep white matter lesions. In clinical practice, a number of SVD patients present with various vascular risk factors for large artery disease (LAD) i.e., old age, hypertension, and diabetes. However the current diagnostic criteria for SVD did not include angiographic findings as a key feature. Therefore we tried to find out the frequency of large artery disease in SVD and to elucidate whether the presence of LAD affects clinico-radiological manifestations of SVD. **Methods:** Thirty three patients fulfilling 'Research criteria for SVD' by Erkinjuntti from 17 study centers were recruited. Of these 33 patients, 21 who underwent comprehensive neuropsychological test battery, MRI, ¹⁸FDG-PET, and MR angiography were classified into two subgroups according to the patterns of MRI abnormality: white matter dominant (WM) type (n=5) and multiple lacunar (LC) type (n=16). Clinical and neuropsychological profile and ¹⁸FDG-PET findings of 21 SVD patients with and without LAD were compared. **Results:** Twelve (57%) of 21 SVD patients had mild stenotic lesions in intracranial large arteries: 4 in middle cerebral artery, 8 in posterior cerebral artery, and 4 in vertebrobasilar artery. There were no differences in vascular risk factors, characteristics of cognitive dysfunctions, and ¹⁸FDG-PET findings between SVD with and without LAD. **Conclusions:** Our results showed that the presence of mild degree of large artery stenosis did not affect the clinical, neuropsychological profile and cerebral metabolisms in PET. Therefore, the current 'Research criteria for SVaD' by Erkinjuntti could be used to diagnose SVD as a homogenous clinical group regardless of angiographic abnormalities.

Key Words: Subcortical Vascular Dementia, PET, Magnetic resonance angiography

Address for correspondence

Kyung-Ho Yu, M.D.
Department of Neurology, Hallym University
Sacred Heart Hospital, 896 Pyungchon-dong,
Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea
Tel: +82-31-380-3743
Fax: +82-31-381-4659
E-mail: ykh1030@hallym.or.kr

*This study supported by a grant from Aisai, Inc. in Korea.

서론

피질하 혈관성 치매(subcortical vascular dementia; SVD)는 피질하부(subcortex)에 국한된 다발성 소공경색이나 심한 백질부 변성을 초래하는 소혈관 질환(small vessel disease)에 의해 발생한다고 알려져 있으나[1-5], 소공성 뇌경색이나 백질부 변

성을 일으키는 허혈 손상의 병리 기전은 다양하다. 소공성 뇌경색의 경우 소혈관 질환 이외에도 내경동맥 협착이나 심인성 색전에 의한 원인이라는 보고가 다수 있다[6-8]. 백질부 변성의 경우 소혈관 질환과의 연관성에 대한 연구가 많으나[1, 2, 5, 9], 근위부 동맥의 협착성 병변에 의한 만성 저관류가 주요한 원인이라는 주장도 있다[10-12].

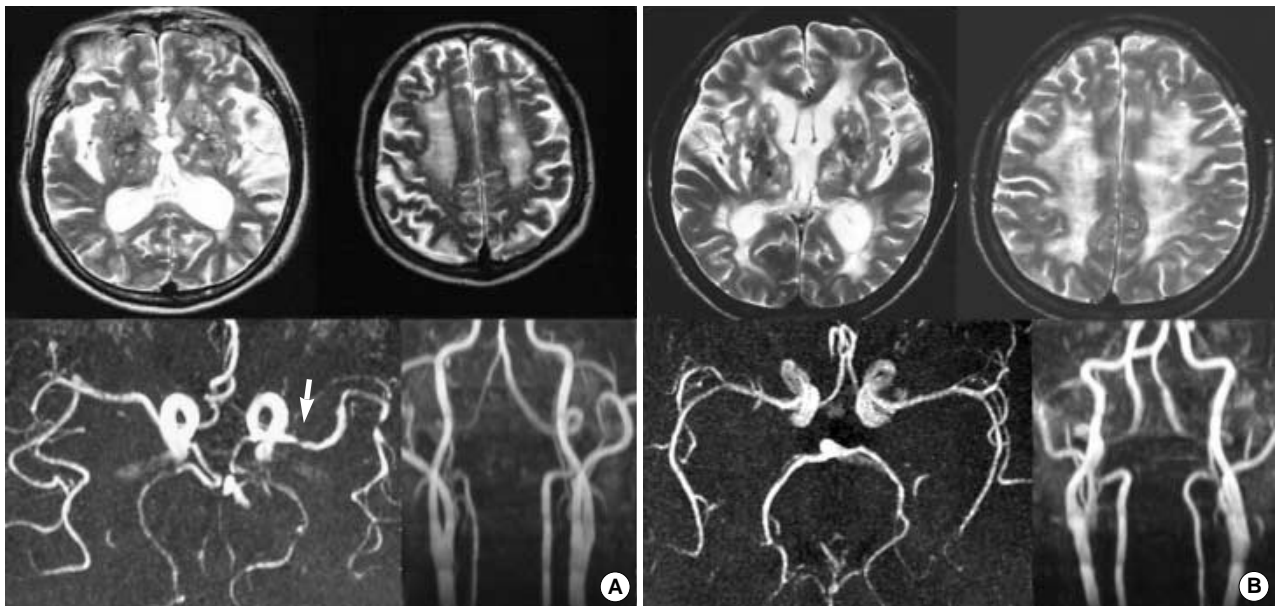


Fig. 1. Examples of 3D time-of-flight magnetic resonance angiogram (MRA) in patients with subcortical vascular dementia. MRA shows focal stenotic lesion (arrow) on left proximal middle cerebral artery in (A). Normal findings of MRA have been shown in (B).

혈관성 치매의 임상 연구에 있어 가장 어려운 문제는 그 원인 질환이 매우 다양한 일종의 증후군이라는 점이다. 이에 대해 Erkinjuntti 등[3, 4]은 혈관성 치매 중 동질한 아형 집단을 선별할 수 있도록 비교적 엄격한 임상-방사선학적 기준을 적용한 SVD의 개념과 진단기준을 제시한 바 있다. 그런데 이러한 기준을 적용하여 임상 증상과 뇌 자기공명영상(MRI) 소견에 의거해 SVD로 진단된 환자들의 자기공명조영술(magnetic resonance angiography: MRA)에서 뇌혈관의 협착성 병변을 드물지 않게 관찰할 수 있다(Fig. 1). 뇌혈관의 협착성 병변은 뇌관류를 저하시킴으로 인지 기능에 장애를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으나[13-15] 현재까지 제시되는 엄격한 SVD의 진단기준에는 뇌혈관의 협착성 병변이 제외 기준으로 고려되지는 않는다.

본 연구는 SVD 환자에서 동반되는 뇌혈관의 협착-폐쇄성 병변의 임상적 의의를 알아보고자 MRA를 이용해 병변의 위치와 협착 정도를 분석하였다. 또한 뇌혈관의 협착성 병변에 따라 뇌졸중의 위험요인 질환, 신경심리검사 소견 및 ^{18}F Fluoro-deoxyglucose 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography: ^{18}F FDG-PET)을 이용한 뇌 포도당 대사 정도를 비교 분석 하였다.

대상 및 방법

SVD 환자는 DSM-IV와 NINDS-AIREN의 'possible' 진단 기준을 만족하는 혈관성 치매 환자들 중, MRI에서 Erkinjuntti 등[3]이 제시한 다발성 소공경색이나 뚜렷한 백질부 변성이 확인된 환자들을 대상으로 선별하였다. 이들 중 나이가 55세 이상 75세 미만이면서 K-MMSE 점수가 10-24점 사이이고 신경

심리검사에서 치매에 합당한 인지기능의 장애를 보인 환자를 선정하였다. 환자 선정에 사용된 MRI는 최종 연구에 포함되기 전 적어도 6개월 이내에 찍은 것을 평가하였다. 환자들은 적어도 연구 시작 3개월 이내에 잘 조절되지 않는 고혈압의 기왕력은 없었고, 2개월 이내에 아세틸콜린분해효소 억제제를 복용하지 않았다. 연구 시작 3개월 이내에 심근경색, 뇌졸중, 또는 간질 발작의 병력이 있었던 환자들은 대상에서 제외하였다. 또한 최근 10년 이내에 약물이나 알코올 중독증의 기왕력이 의심되거나, 뇌 외상으로 1시간 이상의 의식 소실의 병력이 있는 경우, 임상병리검사에서 인지기능의 이상을 초래할 수 있는 비정상 소견을 보였거나 다른 퇴행성 뇌질환, 정신병의 병력을 가지고 있었던 환자들도 제외하였다. 병용 금기 약물을 복용하고 있거나 환자의 보호자가 연구의 내용을 이해하지 못하고 문맹인 경우, 지팡이나 손을 잡고 외래 방문을 통한 평가를 받을 수 없을 정도의 장애가 있는 경우도 제외하였다.

전국 17개 병원에서 모집된 선정 및 제외 기준에 부합되는 총 33명의 환자들을 대상으로 뇌졸중의 위험 요인을 포함한 과거 병력, 신체 및 신경학적 진찰을 하였다. 또한 임상병리검사, 흉부 X선 촬영, 심전도 및 심장 초음파 검사, 신경심리 검사, MRA 및 ^{18}F FDG-PET을 시행하였다. 이 중 11명은 MRA 영상 질이 나빠 판독이 불가능함으로 제외되고, 최종 21명의 SVD 환자들만이 본 연구의 대상이 되었다.

뇌졸중의 위험요인은 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심장질환, 흡연력, 뇌졸중 과거력의 유무를 조사하였다. 고혈압은 수축기 140 mmHg, 이완기 90 mmHg 이상이거나 항고혈압제를 복용했던 과거력이 있는 경우로 정하였다. 당뇨는 공복 혈당 140 mg/dL 이상이거나 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상일 경우로 하였

다. 고지혈증은 공복기 혈중 총-콜레스테롤 수치가 220 mg/dL 이상인 경우, 심장 질환은 심근경색증이나 협심증, 부정맥의 과거력이나 심전도의 이상을 보였던 경우로 정하였다.

피질하 혈관성 치매의 뇌자기공명영상 진단 기준[3]

SVD는 주된 병변에 따라 백질부 변성 위주의 경우와 다발성 소공경색 위주의 경우로 구분하였다. 백질부 변성 위주의 SVD는 측뇌실 주변과 심부 백질의 변성이 함께 있고, 최소 2개 이상의 소공경색이 기저핵이나 백질부에 동반되어야 한다. 다발성 소공경색 위주의 SVD는 최소 5개 이상의 소공경색이 기저핵 주변에 있으면서 중등도의 백질부 변성을 동반하는 경우로 정의하였다.

백질부 변성은 T2-강조영상이나 FLAIR 영상에서 뇌실 주변과 심부 백질부의 고신호 강도를 평가하였다. 뇌실 주변의 백질부 변성은 측뇌실의 전각 또는 후각에 장축과 평행한 방향으로 10 mm 이상의 'extended cap'을 보이거나 측뇌실의 측벽에 인접하여 10 mm 이상의 불규칙한 'halo' 형태를 보이는 경우이고, 심부 백질부 변성은 장방경의 길이가 25 mm 이상의 미만성 융합성, 또는 심한 확장성 고신호 강도 병변을 보이는 경우로 정의하였다. 측뇌실 주변 백질부 변성이나 심부 백질부 변성 중 1가지만 나타나는 경우를 중등도의 백질부 변성이라 하였다. 소공경색은 심부 회백질이나 백질부 관통동맥 영역에 T1-강조영상에서는 저신호 강도, T2-강조영상에서 고신호 강도를 보이는 둥근 형태의 0.3-1.5 cm의 병변으로 단, 대뇌 피질부의 뇌경색을 동반하지 않아야 한다. MRI에서 뇌출혈 후 변성된 열공 형태의 병변이나 혈관 주변부 공간(Virchow-Robin space)이 의심되는 경우도 소공경색으로 포함하였다. 그러나 피질 경색이나 비열공성 피질하 뇌경색, 경계대 뇌경색, 뇌출혈, 정상압 수두증 및 다발성 경화증 등의 뇌 백질 변성을 보일 수 있는 질환을 가진 경우는 제외하였다. 연구 대상은 각기 다른 6명의 신경과 의사들이 위와 같은 MRI 진단기준에 따라 임상정보 없이 영상을 판독한 후 모두 일치하는 경우에만 선정하였다.

뇌혈관의 협착-폐쇄성 병변의 판정 기준

뇌혈관의 이상 소견은 임상에서 비침습적으로 용이하게 적용할 수 있는 MRA를 이용하였고 전국의 17개 병원에서 각각 3D-TOF (time-of flight) 기법을 이용해 시행되었다. 뇌혈관 병변의 판정은 두개외(extracranial) 내경동맥과 척추동맥, 그리고 두개내(intracranial) 동맥인 전뇌동맥, 중뇌동맥 및 후뇌동맥에서 조사하였다. MRA를 이용해 뇌혈관의 협착 또는 폐쇄 소견을 판정할 때 영상 인공물에 의해 위양성 반응이 높은 것으로 알려져 있는 두개내 내경동맥의 싸이폰(siphon) 부위와 혈관 내경이 좁아 협착 유무를 구분하기 어려운 전뇌동맥, 중뇌동맥 및 후뇌동맥의 피질부 분지의 말단 부위는 분석에서 제외하였다[16]. 협착 정도의 평가는 정상, 경도(mild), 그리고 중증도 및 폐쇄

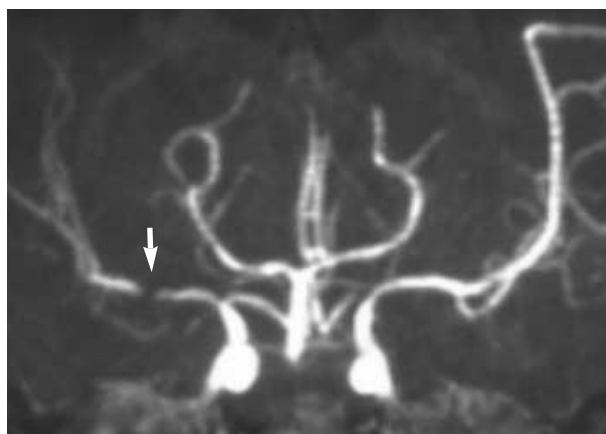


Fig. 2. 3D time-of-flight magnetic resonance angiogram depicted severe stenotic lesion (arrow) at right proximal middle cerebral artery.

(severe to occlusion)의 3단계로 구분하였다[17]. 경도는 MRA에서 혈관 직경의 50% 미만의 협착이 관찰될 경우이고, 중증도 협착은 50% 이상 혈관 협착이나 MRA의 혈관 영상 신호가 일부 단락되어 보이는 경우로 정하였다(Fig. 2). 뇌혈관의 협착 정도 두 명의 신경과 의사가 임상정보 없이 평가하여 모두 동의한 경우로 정하였다.

양전자방출 단층촬영 및 영상 분석

PET 영상은 GE AdvanceTM (Milwaukee, WI, USA) PET scanner로 얻었다(평면 해상력 4.9 mm Full-width half maximum: FWHM, 종축 해상력 3.9 mm FWHM). 피험자들은 안정상태에서 눈을 뜨게 하고 배후 소음에 노출 시킨 채로 스캐너 테이블에 눕힌 후 안와-외이공 선(orbito-meatal line)에 평행하게 단층영상이 얻어지도록 PET 스캐너 갠트리(gantry)를 조정하고 머리를 고정하였다. [18 Fluoro]deoxyglucose는 30초에 걸쳐서 4.8 MBq/kg를 정맥 주사하고 30분 후 영상을 얻었다. PET 영상은 3D 형태로, 영상면과 횡단면의 해상도가 각각 4.9 및 3.9 mm FWHM인 35개의 횡단면 영상으로 얻어졌다(slice thickness=4.5 mm). 얻은 영상들은 Hanning filter (cut-off frequency=4.5 mm)를 통과하여 재구성되었고 128×128 matrix (pixel size=1.95×1.95 mm with a slice thickness of 4.25 mm)에 다시 보내진 후, 일정한 attenuation coefficient ($\mu=0.096$ cm $^{-1}$)로 correction을 시행하였다.

최종 21명 환자의 18 FDG-PET 영상은 Matlab version 6.0 (Mathworks, Inc., Natick, MA)과 Statistical Parametric Mapping 2 (SPM2: Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK)을 이용하여 20명의 정상인과 비교하였다. SPM 분석을 위해 GE Advance PET camera (General Electric, Milwaukee, WI)로 얻어진 영상을 Analyze (Mayo Foundation, Rochester, MN, USA) 포맷으로

로 변환하는데 영상 기질의 크기(matrix size)는 $128 \times 128 \times 35$ 이고, x와 y축의 화소 크기(voxel size)는 각각 1.95 mm, 절편(slice)의 두께는 4.25 mm였다. 환자와 정상인의 모든 영상들은 SPM2 내에 있는 automated spatial normalization function을 이용하여 PET template (Montreal Neurological Institute, McGill University, Canada)로 변형시키고 이렇게 정규화된 영상들을 16 mm FWHM의 Gaussian kernel을 이용하여 평평화(smoothing)시켰다. 이때 각 화소의 계수는 소뇌를 기준으로 정규화(normalization)되었다. 집단 간에 대사 감소 부위를 확인하기 위한 감산 분석은 각 집단과 대조군, 또는 MRA에 이상을 동반한 군과 정상인 군의 PET 영상을 화소-대-화소(voxel-by-voxel) 수준에서 compare-population two sample t-test를 이용하여 분석하였다. 이렇게 얻은 화소별 T 값을 gaussian 정규분포에 따라 다시 Z 값으로 바꾼 후, 통계적 기준에 맞는 화소가 연속하여 50개 이상인 경우 유의한 cluster로 제시하였다. 최종 영상은 SPM의 통계적 결과를 평균 MR template (Montreal Neurological Institute, McGill University, Canada)에 투사하여 횡단면으로 제시하였다. 통계적인 의미는 corrected p -value <0.05 범위에서 비교 분석하였고, 뇌 표준 지도 위에 덧씌워진 결과들의 정확한 해부학적인 위치는 각 화소의 x, y, z 값을 Talairach Daemon Database 소프트웨어를 이용해 각 영역의 해부학적 위치와 Brodmann 영역들을 구하였다.

신경심리검사

21명의 대상 환자들은 모두 동일한 신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery: SNSB)를 시행하였다. SNSB는 주의력(Digit span, Letter cancellation test), 언어 및 관련 기능(스스로 말하기, 알아듣기, 따라 말하기, 이름대기 (Korean-Boston Naming Test)[18], 쓰기, 읽기, 계산, 좌우 지남력, 신체부위인지검사, 실행증 검사), 시공간 능력(오각형 겹쳐 그리기, 레이-복합 도형), 언어적 기억력(Seoul Verbal Learning Test 중 즉각회상, 지연회상, 재인회상 검사), 비언어적 기억력(레이-복합 도형에 대한 즉각회상, 지연회상, 재인회상 검사), 전두엽기능(Contrasting program, Go-no-go test, Fist-edge-palm, Alternating hand movement, Alternating square & triangle, Luria loop, 통제 단어 연상 검사, Stroop 검사)에 관한 검사로 구성되었다. 한국형 간이신경검사(Korean-Mini Mental Status Examination: K-MMSE)를 비롯한 모든 신경심리검사의 검사 결과는 나이와 연령 및 학력을 보정한 국내 기준을 사용하여 정상과 비정상인 환자수를 산출하여 비교 분석하였다[19].

통계적 분석

전체 대상 환자를 MRA가 정상인 SVD와 MRA에 이상 소

견을 동반한 SVD 환자군으로 구분하여 뇌혈관 질환의 위험인자와 신경심리 검사, 그리고 ^{18}F FDG-PET의 포도당 뇌대사를 비교하였다. 연속 변수는 비모수 검정인 Mann-whitney test를 시행해 두 군간의 차이를 검정하였고, 이항변수는 카이-제곱 검정을 이용하였다. 신경심리검사는 국내 표준화 자료 결과에 따라 각 검사 항목마다 비정상 범위에 속한 환자 수를 두 군간에 카이-제곱 검정을 이용해 비교하였다. 통계 프로그램은 SPSS (version 10.0)을 사용하였고 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

1. 피질하 혈관성 치매 환자의 MRA 이상 소견

전체 21명의 대상 환자들 중 모두 12명(57%)에서 MRA의 뇌혈관 협착성 병변을 보였다. 협착성 병변이 중뇌동맥에 있었던 환자는 4명, 후뇌동맥은 8명, 두개내 척추 또는 기저동맥에 있었던 환자는 4명이었다. 이중 중뇌동맥에 병변이 있었던 2명과 후뇌동맥에 병변이 있었던 2명은 각각 두개내 척추 및 기저동맥 병변을 함께 가지고 있었다. 그러나 두개내(intracranial) 혈관에 완전 폐쇄를 보인 환자나, 두개외(extracranial) 내경동맥이나 척추동맥에 협착-폐쇄성 병변은 가지고 있었던 환자는 한 명도 없었다. 21명의 SVD 환자를 MRI 소견에 따라 다발성 열공경색 위주의 환자군(5명)과 백질 변성 위주의 환자군(16명)으로 구분해 보았을 때, MRA의 협착성 병변은 다발성 열공경색 환자군에서 3명(33.3%), 백질 변성 환자군의 9명(56.3%)에서 관찰되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

2. 뇌혈관의 협착성 병변 유무에 따른 임상 특성 및 혈관성 위험인자 분포

MRA에서 두개내, 외의 큰 동맥에 협착-폐쇄성 병변을 보였

Table 1. The vascular risk factor profiles in patients with and without MRA abnormalities

	SVD with MRA abnormalities (N=12)	SVD without MRA abnormalities (N=9)	p-value
Age	70.81 \pm 5.32	65.11 \pm 5.48	0.04
Sex, male	7 (58.3%)	4 (44%)	NS
Vascular Risk			
Hypertension	9 (75%)	7 (78%)	NS
Diabetes	3 (25%)	2 (22%)	NS
Hyperlipidemia	1 (8.3%)	0	NS
Cardiac Disease	0	1 (11%)	NS
Smoking	5 (41.7%)	3 (33%)	NS

p values are calculated by chi-square and Mann-Whitney test (age). SVD indicated subcortical vascular dementia.

던 SVD 환자와 정상인 SVD 환자군 간의 혈관성 위험인자 질환의 분포를 비교해 보면, 협착성 병변을 동반한 환자들의 나이

Table 2. Neuropsychological characteristics in patients with and without MRA abnormalities

	SVD with MRA abnormalities (N=12)	SVD without MRA abnormalities (N=9)	p-value
Korean-MMSE	1	2	NS
Attention			
Digit Span Forward	7	6	NS
Backward	6	6	NS
Letter Cancellation	8	7	NS
Language and Related Function			
Korean-Boston Naming Test	4	4	NS
Finger Naming	9	8	NS
Rt-Lt Orientation	11	7	NS
Body Part Identification	11	7	NS
Praxis	6	5	NS
Calculation	6	3	NS
Visuospatial Function			
Interlocking Pentagon	4	5	NS
Rey Complex Figure Test: Copy	4	0	NS
Memory			
Seoul-Verbal Learning Test			
Immediate Recalls	2	0	NS
Delayed Recall	1	0	NS
Recognition	3	1	NS
Rey Complex Figure Test			
Immediate Recalls	3	0	NS
Delayed Recall	3	0	NS
Recognition	3	2	NS
Frontal/Executive Function			
Contrasting Program	6	5	NS
Go-No-Go	4	5	NS
Fist-Edge-Palm (normal/abnormal)	4	1	NS
Alternating Hand Movement	2	2	NS
Alternating Square & Triangle	7	7	NS
Luria Loop	6	8	NS
Controlled Oral Word Association Test			
Animal	3	3	NS
Supermarket	2	1	NS
Phonemic fluency	2	1	NS

All Data were represented by the number of patients with abnormal score. p values are calculated by chi-square test. NS indicated non significant at $p < 0.05$.

가 MRA가 정상인 환자들 보다 유의하게 많았다(MRA 이상군 나이: 70.8 ± 5.3 세, MRA 정상군 나이: 65.1 ± 5.4 세). 그 외 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심장질환, 흡연의 병력 등은 양군 간에 유의한 차이가 없었다(Table. 1).

3. 신경심리 검사

SVD 환자들 중, MRA에서 협착성 병변을 보인 군과 정상인 군 간에 인지기능의 차이가 있는지 알아보기 위해 두 군의 신경심리검사 결과를 나이, 연령 및 학력을 보정한 국내 정상 규준을 적용한 후 비정상인 환자수를 제시하여 비교, 분석하였다(Table 2). 양 군 모두 대부분의 환자들에서 주의 집중력이 저하되어 있었고 전두엽/집행기능과 언어 기능에 장애를 보였다. MRA가 정상이었던 SVD 환자에서 시공간 능력을 측정하는 레이-복합 도형의 복사와 언어적 및 비언어적 기억력의 즉각 및 지연회상 항목이 비정상이었던 환자는 한 명도 없었으나 환자수가 적어 양 군간에 통계적 유의성은 없었다. 그 외 다른 인지 기능 항목도 MRA의 이상 유무에 따른 유의한 차이는 보이지 않았다.

4. ^{18}F FDG-PET을 이용한 뇌 포도당 대사의 SPM 분석

21명의 대상 환자들 중 MRA에서 보이는 혈관 질환의 유무에 따라 두 군으로 구분하고, 각각 20명의 정상인 ^{18}F FDG-PET 영상과 비교 분석해 보았다. 두 군 모두 좌측 하전두회(Left inferior frontal gyrus)에서 정상인에 비해 감소된 포도당 대사를 보였다. 그 외에도 MRA에서 협착성 병변을 동반한 환자들은 정상인에 비해 우측 하전두회(Right inferior frontal gyrus)와 우측 중전두회(Right middle frontal gyrus)에서 국소 뇌대사의 감소를 보였고, 협착성 병변이 없었던 환자들은 좌측 배내측 시상핵(Left dorsomedial thalamic nuclei)에서도 뇌대사의 감소가 관찰되었다(Fig. 3, Table 3).

그러나 21명의 환자들을 MRA에서 협착성 병변이 보였던 군(12명)과 정상이었던 군(9명)으로 나누어 두 집단 간 SPM 분석을 시행한 경우, 양 군간에 국소 포도당 대사의 유의한 차이를 보이는 영역은 전혀 보이지 않았다($p < 0.05$, corrected, $K > 50$; $p < 0.001$, uncorrected, $K > 100$; $p < 0.05$, corrected, $K > 100$)

Table 3. Region, Brodmann areas and T-values of the significant clusters with decreased glucose metabolism in patients with subcortical vascular dementia compared with 20 normal controls from SPM ($p < 0.05$, corrected, $k = 50$)

	Region of decreased metabolism than normal controls	Brodmann's cortical area	Stereotatic coordinates (X, Y, Z) mm	T-value
SVD with MRA abnormalities (N=12)	Left inferior frontal gyrus	47	-48, 16, -2	6.12
	Right inferior frontal gyrus	47	50, 20, -8	5.47
	Right middle frontal gyrus	6	32, 18, 58	5.45
SVD without MRA abnormalities (N=9)	Left inferior frontal gyrus	47	-44, 20, -8	6.69
	Left dorsomedial thalamic Nucleus	-	-8, -16, 10	5.98

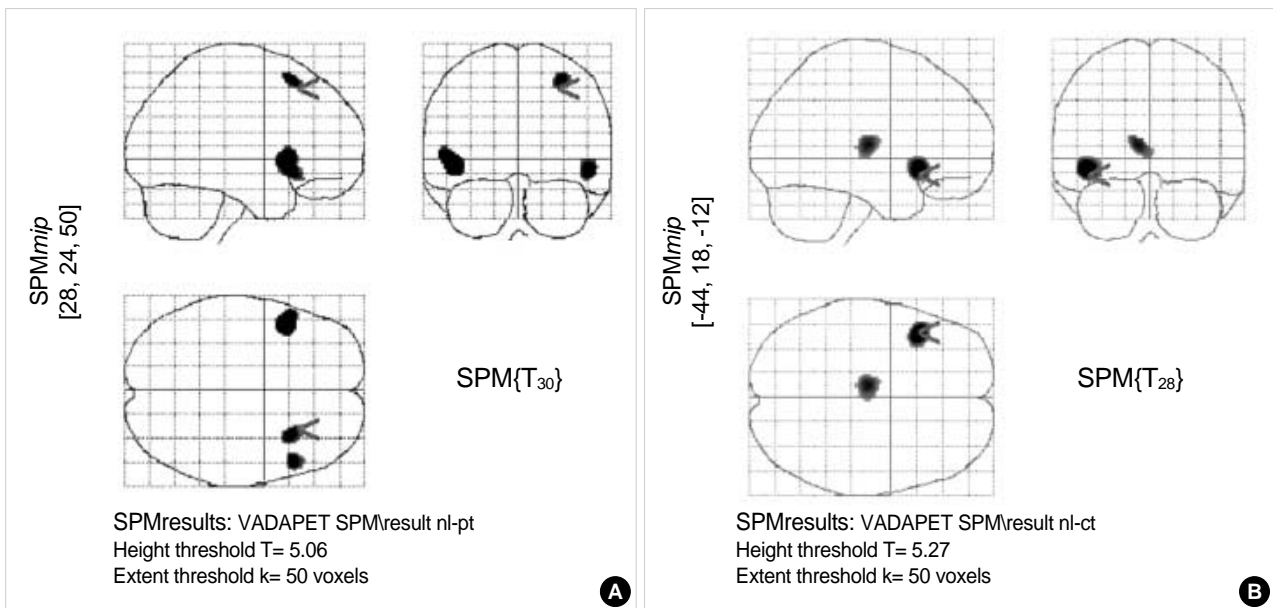


Fig. 3. Statistical parametric mapping analysis of patients with subcortical vascular dementia (SVD). 3-way-glass brain view showed the region of hypometabolism in SVD patient with (A) and without steno-occlusive lesions (B) compared with 20 normal controls.

고 찰

뇌혈관의 협착성 병변은 뇌허혈 손상에 의한 뇌경색을 초래함은 물론, 뇌 대사의 변화로 인해 인지기능의 장애를 일으킬 수 있다[13, 14]. 뇌관류 변화에 의한 인지기능의 장애는 아직까지 논란이 있으나, 경동맥 내막절제술 전후의 인지기능에 관한 연구에 의하면 대부분 뇌관류의 개선에 따라 인지기능도 호전된다는 보고가 많다[15]. 그러므로 SVD에서 뇌혈관에 협착-폐쇄성 병변이 동반된 경우 환자의 인지기능에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되나 이에 대한 연구는 미흡하다. 저자들은 SVD 환자의 뇌혈관 협착성 병변의 임상적 의의를 MRA를 이용해 평가해 보았다. 연구 결과, 임상 소견 및 신경심리검사, MRI 소견으로 SVD로 진단한 전체 21명 중 12명인 약 57% 환자에서 협착성 병변이 동반됨을 관찰할 수 있었다. MRA에서 이상 소견이 있었던 환자와 정상이었던 환자 간의 임상적 특징을 비교한 결과, 나이를 제외하고는 다른 혈관질환의 위험요인이나 신경심리검사 소견 및 ^{18}F FDG-PET의 뇌대사에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러므로 Erkinjuntti 등이 제시한 엄격한 방사선학적 진단기준을 적용하여 SVD 환자를 선택할 경우, 동반되는 뇌혈관 병변에 상관없이 동질한 임상적 특성을 가진 환자 군을 선별하는 데 도움이 될 수 있을 것이라 생각한다.

본 연구에서는 뇌혈관의 협착성 병변을 동반한 환자군과 정상인 환자 군간의 임상적 차이를 알아보기 위해 모든 환자에서 광범위한 신경심리검사를 시행하였고 뇌대사의 정량적 평가를 위해 ^{18}F FDG를 이용한 PET을 시행하였다. 아직까지 본 연구와 같이 SVD 환자들을 대상으로 뇌혈관의 협착성 병변과 인지기능

및 PET을 통한 뇌대사의 정량적 평가를 체계적으로 비교 분석한 연구는 없었다. 1999년 Kwan 등[20]이 피질하 뇌경색 환자를 대상으로 PET을 시행한 연구는 있었으나 인지기능의 평가와 치매의 분류, PET 데이터의 분석이 미흡하였고, 동반되는 뇌혈관 질환에 관한 고려는 분석 대상에 포함되지 못하였다. 특히 본 연구에서는 PET 데이터를 statistical parametric mapping 기법을 이용해 분석함으로써 region-of interest를 이용한 단순 비교 분석이 가지고 있는 통계적 오류와 제한점을 극복하여 좀더 객관화된 분석이 가능하였다[21].

혈관성 치매 환자들의 국소 뇌혈류나 포도당 대사에 관한 기능적 신경방사선 연구는 최근 많이 수행되어 왔고, Kwan 등[20]의 연구에서는 배외 전전두엽(dorsolateral prefrontal lobe) 부위의 국소 포도당 대사 저하가 피질하 뇌경색 환자의 인지기능의 저하와 관련이 있다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 뇌혈관의 협착성 병변 유무에 따라 21명의 환자들을 구분하여 정상인 20명과 대뇌 포도당 대사를 비교한 결과, 양 군 모두 좌측 하전두회(Left inferior frontal gyrus)에서 국소 포도당 대사의 감소가 관찰되었다. 그러나 두 군을 직접 비교한 결과 통계적으로 유의한 포도당 대사의 차이를 보이는 영역은 관찰되지 않았다. 이는 대상 환자들의 신경심리학적 검사의 소견에서도 같은 결과를 보임으로서 기능적 뇌영상 소견과 신경심리학적 소견이 밀접한 연관성이 있다는 기존의 보고들과 같은 결과를 확인할 수 있었다[5, 20, 22].

SVD 환자에서 뇌혈관의 협착-폐쇄성 병변이 비교적 흔하게 관찰되는 이유는 SVD의 임상적 특성 상 대부분 고령이고, 고혈압 및 당뇨 등 혈관성 위험요인 질환의 유병률이 높은 것도 한

원인일 수 있다. 본 연구에서도 고혈압과 당뇨가 각각 전체 대상 환자의 76.2%와 23.8%를 차지하였다. 그러나 MRA에서 뇌혈관의 협착성 병변이 있었던 환자와 정상이었던 환자 간에 위험인자 질환 분포의 통계적 유의성은 없었다. 다만 나이의 경우는 뇌혈관의 협착성 질환을 보였던 환자에서 좀 더 많았다($p=0.04$).

뇌혈관의 협착성 병변은 대부분 두개내 윌리씨환(Willi's circle) 주변부의 큰 동맥에서 관찰되었고 일부 환자에서 다발성의 병변을 보이기도 하였다. 그러나 두개의 내경동맥이나 척추동맥에 병변을 동반한 환자는 21명의 대상 환자들 중 한 명도 없었다. 병변의 협착 정도를 평가해 보면 모두 경도의 협착을 보였고, 중증도 이상의 심한 협착이나 완전 폐쇄를 보였던 환자는 없었다. 이와 같이 두개의 동맥의 병변이나 동맥의 완전 폐쇄를 보인 환자가 한 명도 없었던 것은 본 연구의 전체 대상 환자 수가 적었던 것이 주요한 원인으로 생각된다. 그러나 한편으로 본 연구의 대상 선정기준이었던 Erkinjuntti 등의 엄격한 방사선 진단기준을 적용할 경우, 근위부 동맥의 심한 협착성 병변을 동반한 환자가 처음부터 제외되었을 수도 있다고 생각된다. Erkinjuntti 등의 SVD의 방사선학적 기준을 살펴보면, 피질 또는 피질하의 비열공성 영역형(non-lacunar, territorial) 뇌경색이나 경계대(watershed) 뇌경색이 의심되는 경우는 SVD에서 제외하도록 하였다. 즉, 피질하에 국한된 뇌경색 병변이라도 근위부 중뇌동맥 같은 큰 혈관의 협착에 의한 비열공성의 뇌경색이나 근위부 내경동맥의 심한 협착에 의한 대뇌피질 부위의 경계대 뇌경색을 동반한 환자를 제외할 경우, 뇌혈관 조영 소견에 대한 구체적 제외기준을 제시하지 않더라도 자연히 큰 뇌혈관의 협착-폐쇄성 병변을 가진 SVD 환자들만 제외될 수 있을 것이다.

본 연구는 모든 대상환자에게 18 FDG-PET과 심도있는 신경심리검사를 시행 했음에도 불구하고 몇가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 대상 환자가 55세 이상 75세 미만이고, K-MMSE 점수가 10-24점 사이면서 병원을 직접 내원할 수 있는 SVD 환자들로 국한되어 있다. 따라서 본 연구 대상 환자들 SVD 질환의 특성을 완전히 대변할 수 없으므로 60%에 육박하는 뇌혈관의 협착성 병변의 유병률을 해석함에 유의해야 할 것이다. 둘째, 뇌혈관의 협착-폐쇄성 병변을 평가함에 있어 MRA를 이용하였으므로 일반 혈관조영술에 비해 병변의 판별력이 낮을 수 밖에 없고 머리의 움직임 등에 의한 인공물의 가능성이 협착 병변의 평가에 제한점으로 작용하였을 수 있다. 실제 33명의 SVD 환자에서 MRA를 시행하였음에도 불구하고 12명 환자들의 MRA 영상은 판정하기에 부적합하여 제외되었다. 그러나 최근 MR 영상 기법의 발전으로 협착성 병변의 MRA의 민감도, 특이도가 93-98%까지 보고되고 있음으로[23] 본 연구의 영상 분석에 심각한 오류가 있지는 않을 것으로 생각된다. 끝으로 대상 환자수가 적어 뇌혈관 병변을 충분히 설명하지 못했을 수 있다. 앞서 언급한 바와 같이 완전 폐쇄 병변이나 두개의 내경동맥에 협착성 병변을 보인 환자가 한 명도 없었던 것은 이러한 제한점을 시사하는 소견일 수 있다.

본 연구 결과, 저자들은 피질하 혈관성 치매 환자에서 동반되는 뇌혈관의 협착성 병변은 혈관성 치매의 임상적 특성, 신경심리학적 소견 및 뇌의 포도당 대사에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. 그러므로, Erkinjuntti 등이 제시한 엄격한 SVD의 방사선학적 진단기준을 적용할 경우 비교적 동질한 집단의 혈관성 치매 환자들을 선별할 수 있을 것으로 생각한다.

APPENDIX

The followings participated in the VADAPET:

Kyung-Ho Yu, M.D., Byung-Chul Lee, M.D., Jee-Hyang Jeong, M.D.¹, Duk L. Na, M.D.², Yeonwook Kang, Ph.D.³, Hee-Joon Bae, M.D.⁴, Sang-Yun Kim, M.D.⁵, Jae-Hong Lee, M.D.⁶, Kyoung-Gyu Choi, M.D.¹, Dong-Won Yang, M.D.⁷, Eui-Ju Son, M.D.⁸, Sang-Do Yi, M.D.⁹, Jae-Woo Kim, M.D.¹⁰, Kyung Won Park, M.D.¹⁰, Eung-Gyu Kim, M.D.¹¹, Mee-Young Park, M.D.¹², Il-Woo Han, M.D.¹³, Dong-Seok Hahm, M.D.¹³, Mun-Seong Choi, M.D.¹⁴, Choong-Kun Ha, M.D.¹⁵, Seong-Hye Choi, M.D.¹⁵, Ae-Young Lee, M.D.¹⁶, Seol-Heui Han, M.D.¹⁷

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Ewha Womans University, Mokdong Hospital¹, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine², Department of Psychology, Hallym University³, Eulji University School of Medicine⁴, Seoul National University School of Medicine⁵, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine⁶, Catholic University of Korea College of Medicine⁷, Sangmoo Hospital⁸, Keimyung University School of Medicine⁹, Dong-A University College of Medicine¹⁰, Pusan Paik Hospital, Inje University¹¹, College of Medicine, Yeungnam University¹², Yongin Hyoja Geriatric Hospital¹³, Maryknoll General Hospital¹⁴, College of Medicine, Inha University¹⁵, Chungnam National University College of Medicine¹⁶, Chungbuk National University College of Medicine¹⁷, Korea.

참고문헌

1. Roman GC. From UBOs to binswanger's disease: impact of magnetic resonance imaging on vascular dementia research. *Stroke* 1996; 27: 1269-73.
2. Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, Pohjasvaara T, Korpelainen M, Peltonen TB, et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism of ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 2053-8.
3. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Sheltens P, Rockwood

- K, et al. Reserch criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm* 2000; 59 (Suppl): 23-30.
4. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials: Is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 262-72.
 5. Sabri O, Ringelstein E-B, Hellwig D, Schneider R, Schreckenberger M, Kaiser H-J, 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: 556-66.
 6. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871-6.
 7. Horowitz DR, Tuhim S, Weinberger JM, Rudolph SH. Mechanisms in lacunar infarction. *Stroke* 1992; 23: 325-7.
 8. Bogousslavsky J, Regli F, Maeder P. Intracranial large-artery disease and "lacunar" infarction. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 154-9.
 9. Inzitari D. Leukoaraiosis: An Independent risk factor for stroke? *Stroke* 2003; 34: 2067-71.
 10. Moody DM, Bell MA, CHalla VR. Features of cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: An anatomic study. *Am J Neurorad* 1990; 11: 431-9.
 11. Adachi T, Tagaki M, Hoshino H, Inafuku T. Effect of extracranial carotid artery stenosis and other risk factors for stroke on periventricular hyperintensity. *Stroke* 1997; 28: 2174-9.
 12. 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.
 13. Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2002; 15: 103-7.
 14. Rutgers DR, Osch MJPV, Kappelle LJ, Mali WPTM, Grond Jvd. Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* 2003; 34: 648-52.
 15. Fearn SJ, Hutchinson S, Riding G, Hill-Wilson G, Wesnes K, McCollum CN. Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 529-36.
 16. Uehara T, Mori E, Tabuchi M, Ohsumi Y, Yamadani A. Detection of occlusive lesions in intracranial arteries by three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 365-70.
 17. Heiserman J, Drayer B, Keller P, Fram E. Intracranial vascular stenosis and occlusion: Evaluation with three-dimensional time-of-flight MR angiography. *Radiology* 1992; 185: 667-73.
 18. Kim H, Na DL. Normative data on the Korean version of the boston naming test. *J Clin Exp. Neuropsychol* 1999; 21: 127-33.
 19. Yeonwook K, Na DL. Seoul neuropsychological screening battery: Human brain research & consulting; 2003.
 20. Lawrence T K, Reed BR, Eberling JL, Schuff N, Tanabe J, Norman D, et al. Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. *Arch Neurol* 1999; 56: 809-14.
 21. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frakowiak RSJ. Spatial realignment and normalization of images. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 165-89.
 22. Nagata K, Maruya H, Yuya H, Terashi H, Mito Y, Kato H, et al. Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 252-61.
 23. Uehara T, Tabuchi M, Ohumi Y, Yoneda Y, Mori E. Usefulness of three-dimensional time-of-flight angiography for evaluation of carotid artery bifurcation stenosis. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 199-203.