

한국인 혈관성 우울증 환자의 뇌백질 고강도 신호 위치와 인지기능의 상관관계 분석

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 정신건강의학교실,¹
가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 영상의학교실,² 정신건강의학교실³

이미진¹ · 정원상² · 한창태¹ · 이창욱¹ · 임현국³

A Correlation Analysis between the Location of White Matter Hyperintensities and Cognitive Functions in Korean Vascular Depression Patients

Mijin Yi, MD¹, Wonsang Jung, MD², Changtea Hahn, MD¹,
Chang Uk Lee, MD¹ and Hyun Kook Lim, MD, PhD³

¹Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

²Departments of Radiology, ³Psychiatry, St. Vincent Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Suwon, Korea

Objectives The aim of this study is to investigate correlation between the location of white matter hyperintensities (WMH) and neurocognitive dysfunction in non-demented Korean vascular depression patients.

Methods A total of 148 subjects diagnosed with first major depressive episode after the age of 60 were included in this study. Subjects were divided into the vascular depression group (n=83) and the non-vascular depression group (n=65) according to the degree of WMH. The degree and location of WMH on T2-weighted images were measured using the Scheltens scale. In addition, several clinical features, including cognitive functions and depression severities, were evaluated. Correlation analysis was performed for examination of the relationships between the location of WMH and neuropsychological functions.

Results Capsular frontal periventricular hyperintensities showed correlation with poorer performance of the word list memory test, constructional recall test, and trail making test A and B. Lateral ventricular hyperintensities showed correlation with poorer performance of verbal fluency test, word list recognition test, and trail making test B. Deep WMH, especially parietal and occipital lesions, showed an association with poorer performance on trail making test B. In addition, deep WMH, but not periventricular WMH, showed an association with Hamilton Depression Scale score.

Conclusion Our results suggest that subjects with vascular depression showed significantly poorer performance on neurocognitive tests than those with non-vascular depression. In addition, WMH, depending on their locations, showed different correlations according to details of cognitive dysfunction and severity of depressive symptoms.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2013;52:215-222

KEY WORDS Late life depression · White matter hyperintensities · Vascular depression · Cognitive function.

Received May 16, 2013
Revised May 29, 2013
Accepted June 7, 2013

Address for correspondence

Hyun Kook Lim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
St. Vincent Hospital, The Catholic
University of Korea College of Medicine,
93 Jungbu-daero, Paldal-gu,
Suwon 442-723, Korea
Tel +82-31-249-8038
Fax +82-31-248-6758
E-mail drblues@catholic.ac.kr

서 론

노년기 우울증은 60~65세 이상의 노년층에 발생하는 우울 장애의 한 형태로 다양한 병태 생리와 연관되어 있어, 그 치료 반응 및 예후에 많은 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 이 중, 특히 허혈성 질환을 포함한 대뇌의 혈관성 질환이 노

년기 우울증의 발생 및 관해에 중요한 역할을 하고 있다고 보고되었다.¹⁾ Alexopoulos 등²⁾과 Krishnam 등³⁾은 뇌혈관 이상이나 질환과 연관되어 나타나는 주요 우울증 환자들을 일컬어 혈관성 우울증(vascular depression)에 대한 개념을 제시 하였는데, 그 원인과 임상양상, 치료 방법, 예후 등을 기술하여 우울증의 특수한 아형으로 분류하고자 하였다. 혈관성 우

울증 이론은 고혈압, 당뇨, 관상 동맥 질환을 가진 환자들에게서 우울증이 나타나는 빈도가 높다는 역학 연구들, 노년기 우울증 환자에서 뇌혈관 질환이 흔히 발견된다는 점, 그리고 전두엽-선조체와 같은 뇌의 신경회로가 기분의 조절과 관련되어 있다는 연구들에 근거하고 있다.⁴⁾

현재까지 알려진 혈관성 우울증의 병태생리학적 기전에 관한 가설로는 첫째, 전두엽-변연계와 같은 기분조절에 중요한 신경회로가 뇌혈관 질환으로 인해 직접적으로 손상되면서 혈관성 우울증을 야기할 수 있다는 것이고, 둘째, 작은 혈관성 병변들이 쌓여서 어느 시점이 되면 우울증이 나타날 수 있는 역치에 도달한다는 가설이다.⁵⁾ 첫 번째 이론은 뇌경색 이후 발생하는 우울증 등에 대해 국한해서 적용할 수 있다면 '역치' 이론은 더 광범위한 뇌혈관 이상을 포함한다.⁶⁾ 특히 최근 '뇌백질 고신호 병변(white matter hyperintensity)'에 대한 연구가 많이 이루어졌는데, 이는 T2 강조 뇌자기공명영상(magnetic resonance imaging)에서 보이는 백질의 이상소견으로 그 발병기전은 혈관주위 탈수초(perivascular demyelination), 동맥경화(arteriosclerosis), 허혈(ischemia), 신경교증식증(gliosis), 수초와 축삭의 부분적 소실(partial loss of myelin and axon), 뇌부종(cerebral edema)을 포함하는 광범위한 병리적 과정으로 알려져 있다.^{3,7)} 따라서 뇌백질 고신호 병변의 심각도는 관류저하(hypoperfusion) 및 자기 조절 작용(auto-regulation) 장애의 표지물(marker)이 될 수 있으며, 이와 같은 신경전달 계통의 구조적 손상이 인지기능 저하 및 기분증상에 영향을 미치는 것으로 생각된다.⁸⁾

여러 임상연구를 통해 뇌백질의 고신호 병변이 동반된 노년기 우울증 환자들에게서 뇌백질 고신호 병변이 없는 우울증 환자나 정상 대조군에 비해 인지기능의 저하 및 우울증상의 심각도가 더 큰 것으로 보고되었다.⁹⁾ 국내에서도 노년기 우울증 환자를 대상으로 하여 뇌백질의 고강도 신호 병변과 우울증상 및 신경심리학적 기능과의 상관성에 대한 연구가 있었다. 뇌백질 고신호 병변이 있는 경우 실행기능에서 두드러진 저하를 보였고 우울증상에 있어서는 통계적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다.¹⁰⁾ 그러나 뇌백질의 고강도 신호를 뇌실주변(periventricular)과 뇌백질의 깊은 부분(deep white matter)의 두 영역으로만 구분하여 평가하였기 때문에 뇌백질 고강도 신호의 세부적인 위치와 신경심리학적 기능과의 연관성에 대해서는 알 수 없었다는 제한점이 있었다. 따라서 본 연구에서는 기존의 연구에 비해 뇌 영역을 보다 정교하게 구분하고, 뇌백질 고강도 신호 위치에 따른 인지기능 및 우울증상과의 상관분석을 시행하였다. 특정 영역의 백질 다발이 손상되면 이와 연결된 뇌백질이나 회백질 사이의 정보 교환이 차단되면서 관련 임상증상이 생기는 것이라 추정

이 가능하므로¹¹⁾ 본 연구에서는 뇌백질 고강도 신호 위치에 따라 연관된 신경심리학적 기능이 다를 것이라는 가설을 세웠다.

방 법

대 상

본 연구는 가톨릭 의과대학 성빈센트병원 정신건강의학과 외래에서 우울증을 진단받은 환자 148명을 대상으로 하였다. 모든 피험자에게 간이정신상태 평가를 위한 면담(Mini-International Neuropsychiatric Interview)을 시행하여 진단 및 공존질환의 존재 여부, 과거 치료력 등을 확인하였다. 피험자 선정기준은 다음과 같다. 1) 60세 이상의 나이, 2) 60세 이후에 우울증이 첫 발병, 3) 정신장애의 진단 및 통계 편람 4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition)의 주요 우울 장애(major depressive disorder) 진단 기준에 부합, 4) 해밀턴 우울증상 척도(Hamilton Depression Rating Scale, 이하 HAM-D)에서 총 10점 이상인 경우, 5) 한국판 간이 정신상태 검사(the Korean version of the Mini-Mental State Examination, 이하 MMSE)에서 총 26점 이상인 경우, 6) 임상 치매 척도 검사(Clinical Dementia Rating Scale)에서 0점으로 평가된 경우, 7) 신경심리학적 증상에 영향을 줄 가능성이 있는 약물을 복용하지 않은 경우로 하였다. 또한 다른 정신과적 병력이 있거나 치매를 포함한 신경퇴행성 질환, 불안정한 신체적 질환이 공존하는 경우, 심박동기와 같은 급속성 인공물로 인하여 뇌자기공명영상검사를 시행받기 어려운 경우는 제외하였다. 본 연구는 가톨릭대학교 임상윤리위원회의 승인을 받았으며 연구에 참여한 모든 대상자에게 연구의 시행 목적 및 과정에 대해 설명한 뒤 문서로 사전 동의를 받았다.

평가도구

신경심리학적 검사 및 우울증상의 평가

모든 피험자에게 한국판 신경심리평가집(Korean version of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, 이하 CERAD-K)을 통해 인지기능에 대한 구조화된 진단 평가를 시행하였다. CERAD-K에는 언어유창성(verbal fluency test), 보스톤 이름 대기(Boston naming test), 간이 정신상태 검사(MMSE), 단어목록기억(word list memory), 단어목록회상(word list recall), 단어목록재인(word list recognition), 구성실행(constructional praxis), 구성회상(constructional recall), 길 만들기 검사 A와 B(trail making test A and

B)등의 세부 검사가 포함되어 있다. 이 중 길 만들기 검사 A와 B는 평가점수가 낮을수록, 다른 나머지 검사들은 평가점수가 높을수록 더 높은 인지능력을 반영한다.¹²⁾ 또한 해밀턴 우울증상 척도(HAM-D)를 이용하여 피험자들의 우울증상을 평가하였다. 해밀턴 우울증상 척도는 관찰자 평가 척도로 총 17문항으로 이루어져 있으며, 총점을 계산하여 7점 이상이면 우울증이 있다고 판단하고 점수가 높을수록 증상이 심하다고 평가한다.¹³⁾ 모든 검사는 뇌자기공명영상을 촬영한 날에 시행되었으며, 검사장소는 동일하였고 주변 요인에 의해 검사가 도중에 중단되지 않도록 주의하였다.

뇌백질의 고강도 신호 위치 평가

모든 피험자는 성빈센트병원 영상의학과에서 뇌자기공명 영상검사(MAGNETOM Verio 3T, SIEMENS, Erlangen, Germany)를 시행받았으며, T1 강조 삼차원 자화준비고속 경사예코회득 영상(magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo), T2 강조 영상, 액체 감약 반전 회복(fluid attenuated inversion recovery) 영상이 포함되었다. 뇌백질의 고강도 신호 위치에 대한 평가는 피험자의 임상적 정보에 노출되지 않은 숙련된 연구자에 의해 T2 강조 영상에서 이루어졌다. 뇌백질 고강도 신호를 평가하는 시각 평가 척도(visual rating scale)에는 여러 가지가 있으며, 이 중 심부 백질(deep white matter)과 뇌실 주위백질(periventricular white matter)로 분류하여 뇌백질 손상 정도를 측정하는 Fazekas 척도가 비교적 널리 이용된다.¹⁴⁾ 이는 뇌실주위 백질과 심부 백질을 각각 4단계로 평가하였는데, 각 단계를 나누는 백질 변성의 구체적인 크기와 해부학적 분포를 제시하고 있지는 않다. 또한 검사자내(intra-rater) 및 검사자 간(inter-rater) 신뢰도가 높지 않다는 점이 지적되어 왔다. 이에 비해 Scheltens 척도는 보다 세밀한 방법으로 뇌백질의 고신호 병변을 전두엽, 두정엽, 후두엽, 측정엽으로 구분하여 각각 평가하고 크기와 개수에 따라 0에서 6까지의 등급으로 나누었다. 또한 기저핵과 뇌간 및 소뇌 부위의 백질 변성도 따로 측정할 수 있도록 하였다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 뇌백질의 고강도 신호 위치를 반정량적으로 평가하는 Scheltens 척도를 적용하였고, 그 방법은 표 1과 같다.

통계분석

뇌백질 고강도 신호의 유무에 따라 피험자를 두 개의 집단으로 분류하였다. 우울증상과 함께 뇌백질의 고강도 신호 병변이 관찰되는 경우에는 혈관성 우울증 집단으로, 우울증상은 있으면서 뇌백질의 고강도 신호 병변이 없는 경우 비혈관성 우울증 집단으로 분류하였다. 먼저 두 집단 간의 평균 연

Table 1. Visual rating of signal hyperintensities

Periventricular hyperintensities (PVH 0-6)		
Caps. occipital	0/1/2	0=absent
frontal	0/1/2	1= \leq 5 mm
Bands lat. Ventricles	0/1/2	2= $>$ 5 mm and $<$ 10 mm
White matter hyperintensities (WMH 0-24)		
Frontal	0/1/2/3/4/5/6	0=na
Parietal	0/1/2/3/4/5/6	1= $<$ 3 mm, n \leq 5
Occipital	0/1/2/3/4/5/6	2= $<$ 3 mm, n $>$ 6
Temporal	0/1/2/3/4/5/6	3=4-10 mm, n \leq 5
		4=4 mm, n $>$ 6
		5= $>$ 11 mm, n $>$ 1
		6=confluent
Basal ganglia hyperintensities (BG 0-30)		
Caudate nucleus	0/1/2/3/4/5/6	
Putamen	0/1/2/3/4/5/6	
Globus pallidus	0/1/2/3/4/5/6	
Thalamus	0/1/2/3/4/5/6	
Internal capsule	0/1/2/3/4/5/6	
Infra-tentorial foci of hyperintensity (ITF 0-24)		
Cerebellum	0/1/2/3/4/5/6	
Mesencephalon	0/1/2/3/4/5/6	
Pons	0/1/2/3/4/5/6	
Medulla	0/1/2/3/4/5/6	

Semiquantitative rating of signal hyperintensities in separate regions, with the range of the scale, between brackets. n : Number or lesions, na : No abnormalities, WMH : white matter hyperintensities, BG : Basal ganglia, ITF : Infra-tentorial foci of hyperintensities, PVH : Periventricular hyperintensities

령, 교육 수준 등의 인구통계학적 요소와 우울증상의 정도, 신경심리학적 기능의 차이를 알아보기 위해 독립표본 T검정을 실시하였다. 또한 뇌백질의 고강도 신호 위치와 우울증상의 정도 및 신경심리학적 기능의 관련성을 조사하기 위해 상관분석을 시행하였다. 모든 분석에서 통계적 유의수준은 0.05미만으로 하였으며 통계프로그램은 Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) 12.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

두 집단 간 인구학적 특성 및 뇌백질의 고신호 병변의 차이

본 연구에 참여한 148명의 노년기 우울증 환자 중 83명은 뇌자기공명영상검사에서 뇌백질의 고신호 병변이 관찰되어 혈관성 우울증 집단으로 분류하였으며, 나머지 65명은 비혈관성 우울증 집단으로 분류하였다. 두 집단 간 뇌백질 고신호 병변을 비교한 결과 중간뇌, 연수와 같은 천막하 영역에서 유의미한 차이가 발견되지 않았다. 또한 혈관성 우울증

집단과 비혈관성 우울증 집단 간 나이, 교육수준 등을 포함한 인구통계학적 특성의 유의한 차이는 없었다(표 2).

두 집단 간의 신경심리학적 기능 및 우울증상의 비교

혈관성 우울증 집단과 비혈관성 우울증 집단으로 분류하여 비교한 결과 혈관성 우울증 집단에서는 비혈관성 우울증 집단에 비해 언어유창성 검사, 보스톤 이름 대기 검사, 간이 정신 상태 검사, 단어목록기억검사, 단어목록회상검사, 구성

회상검사, 길 만들기 검사 B의 수행이 유의미하게 저하되어 있었다. 한편, 우울증상에 있어서는 두 집단 간 해밀턴 우울 척도의 총 점수 및 세부 항목 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(표 3).

뇌백질 고강도 신호 위치와 신경심리학적 기능과의 상관성

Scheltens 척도에 따라 분류한 뇌백질 고강도 신호 위치와 신경심리학적 검사 각 세부항목 간의 상관성을 분석한 결과,

Table 2. Demographic data and white matter hyperintensities scale of the subjects

	Vascular depression group (n=83), mean (SD)	Non-vascular depression group (n=65), mean (SD)	p-value
Age	75.1 (5.4)	74.0 (3.8)	0.130
Education (year)	4.6 (3.7)	5.6 (4.7)	0.115
Scheltens score (total)	13.6 (8.12)	0.02 (0.12)	0.000
Periventricular hyperintensities (total)	3.16 (1.90)	0 (0)	0.000
Capsular occipital	0.92 (0.89)	0 (0)	0.000
Capsular frontal	1.30 (0.72)	0 (0)	0.000
Bands lateral ventricle	0.91 (0.68)	0 (0)	0.000
White matter hyperintensities (total)	7.77 (5.00)	0 (0)	0.000
Frontal	3.34 (1.77)	0 (0)	0.000
Parietal	3.22 (2.26)	0 (0)	0.000
Occipital	0.45 (1.45)	0 (0)	0.000
Temporal	0.57 (1.52)	0 (0)	0.001
Basal Ganglia hyperintensities (total)	2.44 (3.53)	0 (0)	0.000
Caudate nucleus	0.54 (1.31)	0 (0)	0.000
Putamen	0.94 (1.57)	0.15 (0.12)	0.000
Globus pallidus	0.13 (0.43)	0 (0)	0.007
Thalamus	0.62 (1.17)	0 (0)	0.000
Internal capsule	0.18 (0.78)	0 (0)	0.039
Infra-tentorial foci of hyperintensities (total)	0.14 (0.71)	0 (0)	0.070
Mesencephalon	0.06 (0.36)	0 (0)	0.133
Pons	0.08 (0.38)	0 (0)	0.052

SD : Standard deviation

Table 3. Clinical characteristics of the subjects

	Vascular depression group (n=85), mean (SD)	Non-vascular depression group (n=65), mean (SD)	p-value
Verbal fluency test	9.5 (3.5)	11.9 (3.4)	0.000*
Boston naming test	7.4 (2.8)	9.0 (2.1)	0.000*
MMSE-K	19.9 (4.7)	22.4 (3.7)	0.001*
Word list memory	11.4 (4.3)	12.9 (3.5)	0.026*
Word list recall	7.1 (2.3)	8.1 (2.0)	0.012*
Word list recognition	3.0 (1.9)	3.6 (1.9)	0.089
Constructional praxis	7.1 (2.3)	7.5 (2.1)	0.289
Constructional recall	2.9 (2.5)	4.1 (2.7)	0.008*
Trail making test A	111.7 (50.6)	124.6 (56.9)	0.285
Trail making test B	279.9 (47.7)	220.8 (57.8)	0.000*
HAM-D total	20.2 (6.9)	18.6 (6.7)	0.158

* : p<0.05. MMSE : Mini-Mental State Examination, SD : Standard deviation, HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale

전두엽쪽 마개모양(capsular)의 뇌실주위 백질 고신호 병변은 단어목록기억검사($r=-0.492, p=0.032$), 구성행동회상검사($r=-0.645, p=0.003$), 길 만들기 검사 A($r=0.455, p=0.050$), 길 만들기 검사 B($r=0.483, p=0.036$)와 상관성이 있었으며, 측 뇌실쪽 고신호 병변은 언어유창성 검사($r=-0.506, p=0.027$), 단어목록재인검사($r=-0.629, p=0.004$), 길 만들기 검사 B($r=$

$0.632, p=0.004$)와 상관성이 있었다. 두정엽($r=0.596, p=0.007$), 후두엽($r=0.544, p=0.016$)의 심부 백질 고신호 병변은 길 만들기 검사 B와 정적인 상관관계를 보였다. 또한 시상 부위의 백질 고신호 병변은 MMSE-K($r=-0.617, p=0.005$), 단어목록재인검사($r=-0.490, p=0.033$)와의 상관성을 보였으며, 소뇌, 연수 등의 천막하 부위 백질 고신호 병변은 인지기능과의

Table 4. Correlation analysis of white matter hyperintensities, neuropsychological function, depression severity

	VFT	BNT	MMSE	WLMT	WLRT ¹	WLRT ²	CPT	CRT	TMTA	TMTB	HAM-D
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
	(p-value)	(p-value)	(p-value)	(p-value)	(p-value)	(p-value)	(p-value)	(p-value)	(p-value)	(p-value)	(p-value)
Scheltens total	-0.028 (0.909)	-0.230 (0.343)	-0.218 (0.371)	-0.369 (0.120)	0.008 (0.974)	-0.271 (0.262)	-0.125 (0.611)	-0.359 (0.132)	0.095 (0.697)	0.671 (0.002)*	0.585 (0.008)*
PVH total	-0.338 (0.157)	-0.314 (0.206)	-0.028 (0.909)	-0.602 (0.006)*	-0.288 (0.231)	-0.376 (0.113)	-0.293 (0.224)	-0.601 (0.007)*	0.457 (0.049)*	0.587 (0.008)*	0.266 (0.270)
Cap. occipital	-0.093 (0.704)	0.018 (0.940)	-0.005 (0.983)	-0.306 (0.203)	-0.079 (0.749)	-0.100 (0.684)	-0.188 (0.442)	-0.351 (0.140)	0.111 (0.650)	0.249 (0.305)	0.108 (0.659)
Cap. frontal	-0.175 (0.474)	-0.291 (0.226)	-0.306 (0.202)	-0.492 (0.032)*	-0.253 (0.296)	-0.161 (0.511)	-0.143 (0.560)	-0.645 (0.003)*	0.455 (0.050)*	0.483 (0.036)*	0.280 (0.246)
Lat. ventricle	-0.506 (0.027)*	-0.283 (0.240)	-0.361 (0.129)	-0.556 (0.013)	-0.289 (0.231)	-0.629 (0.004)*	-0.291 (0.227)	-0.371 (0.118)	0.303 (0.208)	0.632 (0.004)*	0.250 (0.301)
WMH total	0.279 (0.247)	-0.205 (0.400)	-0.062 (0.800)	-0.146 (0.550)	0.057 (0.817)	-0.020 (0.935)	-0.043 (0.862)	-0.245 (0.311)	0.054 (0.826)	0.564 (0.012)*	0.626 (0.004)*
Frontal	-0.086 (0.726)	-0.013 (0.958)	-0.063 (0.798)	-0.233 (0.337)	0.134 (0.585)	-0.184 (0.450)	-0.152 (0.533)	-0.369 (0.120)	-0.101 (0.680)	0.403 (0.087)	0.491 (0.033)*
Parietal	0.203 (0.404)	-0.179 (0.463)	-0.038 (0.879)	-0.240 (0.323)	0.074 (0.763)	-0.043 (0.860)	-0.044 (0.858)	-0.324 (0.176)	0.069 (0.780)	0.596 (0.007)*	0.584 (0.009)*
Occipital	0.300 (0.211)	-0.309 (0.198)	-0.153 (0.532)	-0.141 (0.564)	-0.253 (0.297)	-0.089 (0.718)	0.164 (0.502)	-0.089 (0.718)	0.290 (0.228)	0.544 (0.016)*	0.509 (0.026)*
Temporal	0.283 (0.240)	-0.059 (0.811)	-0.048 (0.844)	0.174 (0.477)	0.110 (0.655)	0.002 (0.993)	0.130 (0.596)	0.205 (0.401)	-0.248 (0.307)	-0.061 (0.804)	0.088 (0.719)
BG total	-0.300 (0.212)	-0.084 (0.733)	-0.290 (0.229)	-0.363 (0.127)	0.105 (0.670)	-0.316 (0.187)	-0.202 (0.406)	-0.266 (0.270)	-0.032 (0.896)	0.520 (0.022)*	0.429 (0.067)
Caudate	-0.007 (0.976)	0.227 (0.350)	0.145 (0.552)	-0.130 (0.596)	0.145 (0.554)	-0.105 (0.670)	0.155 (0.526)	0.221 (0.363)	-0.347 (0.145)	-0.101 (0.680)	0.259 (0.284)
Putamen	-0.325 (0.174)	-0.018 (0.941)	-0.272 (0.260)	-0.194 (0.426)	-0.198 (0.417)	-0.120 (0.625)	-0.022 (0.928)	0.022 (0.929)	0.231 (0.341)	0.193 (0.429)	-0.088 (0.720)
Globus pallidus	-0.051 (0.835)	0.189 (0.437)	0.095 (0.698)	-0.207 (0.395)	0.176 (0.470)	-0.189 (0.439)	-0.177 (0.469)	-0.077 (0.755)	-0.208 (0.393)	0.121 (0.621)	0.072 (0.771)
Thalamus	-0.326 (0.174)	-0.155 (0.525)	-0.617 (0.005)*	-0.372 (0.116)	-0.210 (0.387)	-0.490 (0.033)*	-0.408 (0.083)	-0.367 (0.122)	0.018 (0.942)	0.426 (0.069)	0.289 (0.230)
Internal capsule	-0.033 (0.894)	-0.189 (0.439)	0.197 (0.418)	0.054 (0.826)	0.336 (0.159)	-0.091 (0.710)	-0.078 (0.752)	-0.196 (0.420)	-0.113 (0.645)	0.178 (0.466)	0.146 (0.550)
ITF total	-0.329 (0.168)	0.221 (0.364)	-0.244 (0.315)	-0.420 (0.074)	-0.187 (0.444)	-0.193 (0.429)	-0.202 (0.408)	-0.356 (0.134)	-0.042 (0.866)	0.140 (0.568)	0.310 (0.197)
Mesencephalon	-0.329 (0.168)	0.221 (0.364)	-0.244 (0.315)	-0.420 (0.074)	-0.187 (0.444)	-0.193 (0.429)	-0.202 (0.408)	-0.356 (0.134)	-0.042 (0.866)	0.140 (0.568)	0.310 (0.197)
Pons	-0.329 (0.168)	0.221 (0.364)	-0.244 (0.315)	-0.420 (0.074)	-0.187 (0.444)	-0.193 (0.429)	-0.202 (0.408)	-0.356 (0.134)	-0.042 (0.866)	0.140 (0.568)	0.310 (0.197)

* : $p < 0.05$. PVH : Periventricular hyperintensities, WMH : White matter hyperintensities, BG : Basal ganglia, ITF : Infra-tentorial foci of hyperintensities, VFT : Verbal fluency test, BNT : Boston naming test, MMSE : Mini-Mental State Examination, WLMT : Word list memory test, WLRT¹ : Word list recall test, WLRT² : Word list recognition test, CPT : Constructional praxis test, CRT : Constructional recall test, TMTA : Trail making test A, TMTB : Trail making test B, HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale

상관성이 관찰되지 않았다. 한편, 측두엽을 제외한 전두엽($r=0.491$, $p=0.033$), 두정엽($r=0.584$, $p=0.009$), 후두엽($r=0.509$, $p=0.026$) 부위의 심부 백질 고신호 병변은 해밀턴 우울 척도의 점수와 정적 상관성을 보였다(표 4).

고 찰

현재까지 뇌의 혈관성 질환들이 노년기 우울증의 중요한 요인이 될 수 있다는 증거들이 제시되면서 이와 동반되는 인지기능의 변화에 대해서도 많은 연구들이 진행되어져 왔다.¹⁶⁾ 백질 내 고신호 병변을 가진 환자들이 그러한 병소가 없는 우울증 환자나 정상 대조군에 비해 실행기능, 지연 회상 등의 과제에서 더 큰 장애를 보인다는 등의 연구결과를 바탕으로 본 연구에서는 뇌백질 고강도 신호 위치에 따라 연관된 신경심리학적 기능도 다를 것이라는 가설을 세웠다.

먼저 전두엽쪽 마개모양의 뇌실주위 백질 고신호 병변은 단어목록기억검사, 구성행동회상검사, 길 만들기 검사 A와 B의 낮은 수행과 상관성이 있었다. 또한 측뇌실쪽 백질 고신호 병변은 언어유창성, 단어목록재인검사, 길 만들기 검사 B의 낮은 수행과의 상관성이 발견되었다. 이는 과거에 시행된 연구 결과와 일치하는 소견을 보인다. Cook 등¹⁷⁾은 정상 노인인구를 대상으로 한 추적연구에서 뇌실주위 백질 고신호 병변의 진행이 언어 유창성과 추상적 추론 과제(abstract reasoning task)의 수행에 영향을 준다는 것을 보고하였다. 백질 고신호 병변의 위치와 회백질 위축 부위의 관계 연구에서 뇌실주위 백질의 고신호 병변은 전두엽 기능 손상의 정도와 관련되어 있다는 것이 보고된 바 있다.¹⁸⁾ 또한 노인인구를 대상으로 뇌백질 변성과 인지기능의 관련성에 대해 종적으로 연구한 결과 뇌실주위 백질 고신호 병변은 심부 백질에 비해 실행기능 및 집중력, 정신처리속도(mental processing speed)와 유의미한 관련성이 있었다.¹⁹⁾ 뇌실주위 백질의 변성이 심부 백질에 비해 인지기능의 저하와 더 큰 관련성이 있다는 결과는 본 연구에서도 발견되었다. 심부 백질의 고신호 병변은 길 만들기 검사 B 외에 다른 신경심리학적 검사와는 통계적으로 유의한 상관성을 보이지 않았다. 이에 대해 De Groot 등⁹⁾은 멀리 떨어진 뇌영역을 연결하는 긴 연합 신경(long association fiber)으로 구성되어 있는 뇌실주위 백질에 비해, 심부 백질은 인접한 뇌회(gyrus)를 연결하는 아치형의 짧은 연합 신경(short looped U-fiber)이 주로 분포하기 때문일 것이라고 하였다. 즉 심부 백질에 고강도 신호 병변이 생기면 가까운 피질과 피질 사이의 연결에 손상을 받는 반면, 뇌실주위 백질에 병변이 생기면 긴 연합 신경이 손상을 받아 줄무늬체(striatum)등의 광범위한 영역의 피질까지도

손상을 받게 된다.²⁰⁾

또한 길 만들기 검사 B는 뇌실주위 백질 고신호 병변과 심부 백질 고신호 병변 모두에서 상관성이 발견되었으며 백질 내 고강도 신호를 반정량적으로 측정된 Scheltens 척도의 총점과도 정적 상관성을 보였다. 이 과제는 복잡한 실행기능을 평가하는 것으로 대뇌의 일부 영역이 아닌 다양한 부위가 함께 관여하는 것이라 생각해 볼 수 있다. 그러나 심부 백질을 세분하여 살펴보면 후두엽, 두정엽과의 상관성은 있었지만 전두엽과 측두엽에서는 상관성이 발견되지 않았다. 보통 전두엽이 실행기능을 관장하는 데 큰 역할을 하고 있다고 알려져 있는 것과²¹⁾ 상이한 결과로, 이는 대상자의 수가 크지 않은 본 연구의 제한점 때문으로 생각해 볼 수 있겠다.

한편 우울증상의 심각도는 뇌실주위 백질 고신호 병변과 통계적으로 유의한 상관성은 없었지만, 심부 백질 고신호 병변과의 상관성은 비교적 강한 것으로 발견되었다. 이는 혈관성 우울증에서 뇌백질 고신호 병변의 국부적 특이성(regional specificity)을 지지해 준다. 특히 전전두엽 피질(prefrontal cortex)은 우울증에서 자주 손상되는 감각, 정서, 신경 내분비 기능을 통합하는 부위로 알려져 있으며 따라서 전전두엽-피질 하 회로(prefrontal subcortical circuits)에 영향을 주는 혈관성 병변에 의해 우울증이 유발될 수 있을 것이라고 생각해 볼 수 있다.^{5,22)} 전전두엽-피질 하 회로는 다음과 같은 세 가지의 경로로 우울증상을 일으킬 수 있는데, 먼저 안와 전두 피질 회로(orbitofrontal cortex)는 탈억제화, 이자극성, 사회적 민감도 저하와 관련이 있고 ; 둘째, 전측 대상회(anterior cingulate) 회로의 손상은 무감동과 자발성 감소를 유발하며 ; 셋째, 배외측전전두피질 회로(dorsolateral prefrontal cortex)의 손상은 실행기능 장애와 연관이 있는 것으로 알려져 있다.²³⁾ 이는 여러 임상적 연구를 통하여 제시된 혈관성 우울증 환자들의 특징인 정신 운동 지연 및 전두엽 기능의 심한 손상, 감정적인 무관심 등의 증상과도 임상해부학적 상관관계(clinical-anatomic correlation)를 가지고 있다.^{5,22,24)} 또한 이전의 몇몇 연구들에서도 우울증상이 전두엽의 백질 고신호 병변과 관련되어 있다는 결과를 보여주었다.²⁵⁾ 특히 갈고리 다발(uncinate fasciculus), 위세로다발(superior longitudinal fasciculus)의 백질 고신호 병변은 노년기 우울증상의 심각도와 관련 있다는 보고가 있었다.²⁶⁾ 본 연구에서 우울증상의 심각도는 전두엽, 두정엽, 후두엽 쪽의 심부 백질 변성과 관련성이 있는 것으로 발견되었다. 하지만, 이전의 다른 연구들과는 다르게 기저핵, 시상, 뇌교 등의 백질 변성과의 관련성은 발견되지 않았다.²⁷⁾

시상의 경우 MMSE-K, 단어목록재인검사와의 상관성이 관찰되었는데, 시상은 정보가 대뇌피질로 전달되는 과정에

거처가는 중간 경로로서 후각을 제외한 모든 감각신경회로와 소뇌, 기저핵, 변연계 등에서 받는 정보와 피질을 연결한다.²⁸⁾ 본 연구에서 시상을 제외한 다른 기저핵 부위와 천막하 부위의 백질 고신호 병변은 인지기능과의 상관성이 발견되지 않았는데, 이 역시 대상자의 집단이 크지 않기 때문으로 생각해볼 수 있다. 특히 천막하 부위 중 소뇌와 연수의 백질 고신호 병변은 본 연구의 전체 대상자에게서 발견되지 않았으며, 중간뇌와 교뇌의 백질 고신호 병변은 혈관성 집단과 비혈관성 집단에서 유의한 차이가 없었다.

이 외에도 본 연구에서는 몇 가지의 제한점이 있었는데, 본 연구는 노년기 우울증 환자를 뇌백질의 고강도 신호 유무에 따라 두 집단으로 분류하여 비교하였으며 우울증상이 없는 정상 대조군과의 비교는 실시하지 않았다. 노년기 우울증에서 인지기능의 저하는 우울증상의 일부일 수 있기 때문에, 정상 대조군을 포함한 연구는 노년기 우울증에서의 인지기능 저하가 우울증상으로 인한 것인지 혹은 뇌백질 변성으로 인한 것인지 구분하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

또한 본 연구에서는 육안으로 뇌백질 고강도 신호를 평가하였는데 이로 인하여 검사자 간(inter-rater) 혹은 검사자내(intra-rater) 신뢰도에 문제가 있을 수 있다. 그러나 본 연구에서는 한 명의 숙련된 연구자에 의해 뇌백질의 손상 정도가 평가되어 검사자 간 신뢰도의 문제는 줄일 수 있었다. 또한 기존에 많이 사용되던 Fazekas 척도에 비해 분류 기준이 보다 구체적인 Scheltens 척도를 이용하여 뇌백질 고신호 병변을 평가하여 검사자내 신뢰도의 문제를 보완하고자 하였다.^{27,29)} 하지만 과거 여러 연구들에서 좌측 전두엽 병변이 우울증상의 높은 유병률이나 심각도와 관련이 높다는 등의 보고가 있듯이³⁰⁾ 편측화(lateralization)와 같은 대뇌의 특성을 고려해 보았을 때³¹⁾ 백질 고강도 신호의 위치를 좌, 우로 분류하여 평가한다면 뇌백질의 고신호 병변의 위치와 신경심리학적 기능의 연관성에 대해 더욱 정확한 정보를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

또한 뇌백질의 고신호 병변은 정적인 것(static process)이 아닌, 진행(progressive)하는 것이므로 이러한 병변의 진행 속도 역시 우울증의 예후를 예측하는 데 중요한 정보를 제공할 것이다. 하지만 본 연구는 횡단적 연구로 향후 뇌백질 고강도 신호 위치에 대한 장기적인 추적조사를 통해 혈관성 우울증의 치료나 예후에 대한 보다 명확한 접근이 가능할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구는 노년기 우울증 환자에서 백질내 고강도 신호 병

변이 있을 때 실행기능, 지연 회상 등의 과제에서 더 큰 장애를 보인다는 등의 연구 결과를 바탕으로 뇌백질 고강도 신호의 위치에 따라 연관되는 신경심리학적 기능 및 우울증상의 심각도가 다를 것이라는 가설을 세웠다. 연구 결과, 뇌실주위 백질의 고신호 병변은 인지기능의 저하와 유의미한 관련성이 발견되었다. 특히 전두엽쪽 마개모양의 뇌실주위 백질 고신호 병변은 단어목록기억검사, 구성행동회상검사, 길 만들기 검사 A와 B의 낮은 수행과 상관성이 있었으며, 측뇌실쪽 백질 고신호 병변은 언어유창성, 단어목록재인검사, 길 만들기 검사 B의 낮은 수행과의 상관성이 발견되었다. 심부 백질의 고신호 병변은 길 만들기 검사 B 외에 다른 인지기능 검사와는 통계적으로 유의한 상관성을 보이지 않았고, 우울증상의 심각도와는 전두엽, 두정엽, 후두엽 부위에서 비교적 강한 상관성이 발견되었다. 본 연구의 결과는 혈관성 우울증 환자의 특징을 이해하는 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 기대되며, 노년기 우울증상의 예방 및 치료 등에 대한 적절한 임상적 활용을 위해서는 보다 더 많은 대상자를 포함하는 전향적 추적조사와 같은 추가연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 노년기 우울증 · 뇌백질 고신호 병변 · 혈관성 치매 · 인지기능.

Acknowledgments

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2012R1A1A2042339).

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:345-357.
- 2) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:915-922.
- 3) Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997;154:497-501.
- 4) Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:619-624.
- 5) Conway CR, Steffens DC. Geriatric depression: further evidence for the 'vascular depression' hypothesis. *Current Opinion in Psychiatry* 1999;12:463-470.
- 6) Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry In Press* 2013.
- 7) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993;43:1683-1689.

- 8) Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Wolters EC, Ravid R, Kamphorst W. Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology* 1995;45:883-888.
- 9) 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.
- 10) Huh HJ, Hahn C, Won WY, Hong SC, Lee CU, Lim HK, et al. Clinical characteristics of vascular depression in Korean elderly people. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2012;51:306-311.
- 11) Smith EE, Salat DH, Jeng J, McCreary CR, Fischl B, Schmahmann JD, et al. Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology* 2011;76:1492-1499.
- 12) Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, et al. Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:P47-P53.
- 13) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- 14) 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.
- 15) Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 1993;114:7-12.
- 16) Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:1280-1287.
- 17) Cook IA, Leuchter AF, Morgan ML, Dunkin JJ, Witte E, David S, et al. Longitudinal progression of subclinical structural brain disease in normal aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:190-200.
- 18) Seo SW, Lee JM, Im K, Park JS, Kim SH, Kim ST, et al. Cortical thinning related to periventricular and deep white matter hyperintensities. *Neurobiol Aging* 2012;33:1156-1167.
- 19) van den Heuvel DM, ten Dam VH, de Craen AJ, Admiraal-Behloul F, Olofsen H, Bollen EL, et al. Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a nondemented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:149-153.
- 20) Filley CM. The behavioral neurology of cerebral white matter. *Neurology* 1998;50:1535-1540.
- 21) Lockwood KA, Alexopoulos GS, van Gorp WG. Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:1119-1126.
- 22) Sheline YI, Price JL, Vaishnavi SN, Mintun MA, Barch DM, Epstein AA, et al. Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors. *Am J Psychiatry* 2008;165:524-532.
- 23) Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:243-250.
- 24) Krishnan KR. Neuroanatomic substrates of depression in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1993;6:39-58.
- 25) Taylor WD, MacFall JR, Steffens DC, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KR. Localization of age-associated white matter hyperintensities in late-life depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:539-544.
- 26) Taylor WD, Zhao Z, Ashley-Koch A, Payne ME, Steffens DC, Krishnan RR, et al. Fiber tract-specific white matter lesion severity Findings in late-life depression and by AGTR1 A1166C genotype. *Hum Brain Mapp* 2013;34:295-303.
- 27) Iidaka T, Nakajima T, Kawamoto K, Fukuda H, Suzuki Y, Maehara T, et al. Signal hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in elderly depressed patients. *Eur Neurol* 1996;36:293-299.
- 28) Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. 3rd ed. New York: Elsevier Science;1991.
- 29) Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Adèr H, Scheltens P, Freidl W, et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke* 2003;34:441-445.
- 30) Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H, Ruderman J. Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry* 1989;154:195-200.
- 31) Tupler LA, Krishnan KR, McDonald WM, Dombeck CB, D'Souza S, Steffens DC. Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *J Psychosom Res* 2002;53:665-676.