

백질의 소혈관 질환

김우준 · 양동원

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Received: September 21, 2012
Revision received: September 25, 2012
Accepted: September 25, 2012

Address for correspondence

Dong Won Yang, M.D.
Department of Neurology, The Catholic University
of Korea College of Medicine, 222 Banpo-daero,
Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
Tel: +82-2-2258-6077
Fax: +82-2-599-9686
E-mail: neuroman@catholic.ac.kr

Micro-vascular Diseases of White Matter

Woojun Kim, M.D., Dong Won Yang, M.D.

Department of Neurology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

White matter hyperintensity (WMH) is commonly observed on the brain MRI of elderly subjects. It has been considered as an important biomarker for the micro-vascular damages of white matter of the brain. Aging, hypertension, diabetes mellitus, and hyperhomocysteinemia have been associated with WMH development. WMH is an important risk factor for the vascular dementia (VD), however it also considered as one of risk factors for conversion of mild cognitive impairment to dementia and progression of Alzheimer's disease (AD). WMH has impact on gait, bladder control, and fine motor coordination. It also has negative effects on memory retrieval, mental flexibility, mental processing speed, and executive function by disconnecting nerve fibers that convey signals for normal cognition. Control of vascular risk factors can delay progression of WMH and this may be beneficial for VD as well as AD with ischemic changes, especially in the early state of diseases. In this paper, we will review clinical significance of WMH and three important diseases, subcortical vascular dementia, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, and cerebral amyloid angiopathy that associated with cerebral micro-vascular damages.

Key Words: White matter hyperintensity, Vascular dementia, Micro-vascular damage, Alzheimer's disease

서 론

뇌혈관질환(cerebrovascular disease, CVD)은 노인에서 인지기능의 저하를 일으키는 중요한 원인 중 하나이다. 최근 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)의 보급이 늘어나고 건강검진이나 진단 목적으로 MRI를 찍는 경우가 많아지면서 60세 이상의 노인에서 증상을 나타내지 않는 뇌백질의 허혈성 뇌병변을 자주 발견한다. T2강조 MRI나 액체감약반전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) MRI에서 발견되는 백질의 고강도 신호를 white matter hyperintensity (WMH)라 하고 이것은 뇌백질의 허혈성 손상이나 부종으로 인하여 생긴다고 생각된다. 한편 혈관의 손상으로 인하여 생기는 백질의 허혈성병변은 피질하혈관치매(subcortical vascular dementia, SVD)에서 단독으로 보이기도 하지만 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)과 같은 신경퇴행성 치매와 같이 존재하여 병의 악화를 가속화시킬 수도 있다. 백질의 허혈성 손상으로 보행장애, 발음장애, 대소변 조절장애 등의 신경학적인 이상이 나타나고, 생각의 속도나 전환이 느려지고, 기억 회상이 떨어지는 등의 인지기능 저하를 일으킬 수 있다. 여기에서는 CVD의 위험요인들과 이로 인한 소혈관의 조직학적인 변화와 이로 인한 백질의 손상 양상, MRI

에서 흔히 볼 수 있는 영상 소견들 그리고 SVD를 일으키는 대표적인 질병들을 알아보려고 한다.

본 론

1. 백질변성의 역할

외국의 코호트 연구들에서 WMH는 70세 이상의 노인들의 92% 이상에서 관찰된다고 하여 WMH가 노화에 따라 흔히 나타나는 변화임을 알 수 있다[1]. 정상 노인에서 WMH를 일으키는 중요한 위험인자들은 노화, 고혈압, 당뇨병, 호모시스테인 증가, 흡연 등으로 알려져 있다[2]. 그 밖에 경동맥의 죽상변화 같은 전신 동맥경화증이나 신장 기능 손상 같은 것들도 원인이 된다. 뇌경색, 뇌출혈, 출혈성 뇌경색, 정상 노인의 11-28%에서 일어나는 무증상 열공경색 같은 CVD와 WMH는 강한 연관이 있다고 알려져 있다[3].

백질 변성은 시간이 지나면서 점점 진행한다고 알려졌는데 건강한 노인들에게도 시간 간격을 두고 MRI를 반복 시행한다면 백질 변성의 부피가 측정 가능할 정도로 충분히 차이가 난다는 사실이

밝혀졌다. Schmidt 등[4]은 273명의 지역사회 거주 노인을 대상으로 하여 3년간 추적한 후 백질 변성의 진행 정도를 시각평가척도(visual rating scale)를 이용하여 측정하여 전체 대상자의 70.9%에서 백질 변성이 진행함을 발견하였다.

2. 백질손상의 위치

뇌소혈관질환(cerebral small-vessel disease)은 혈관의 협착, 폐쇄, 혈관반응성 감소 등의 기전을 통하여 백질의 변화를 일으킨다. 조직 소견에서 WMH를 보이는 부분에 확실한 뇌경색은 보이지 않지만 허혈성 손상이 있을 때 발견되는 hypoxia-inducible factor 1의 활성이 증가되어 있어 허혈손상과 관련이 있을 것으로 생각된다[5]. 대뇌 백질의 혈류 공급은 중뇌동맥의 조가비핵줄무늬동맥(lenticulostriate artery) 같은 관통가지(penetrating branch)와 대뇌 피질에서부터 들어오는 수질동맥(medullary artery)으로부터 받는데 이 두 혈관의 경계부위는 동맥경화증이나 반복되는 저혈압 등으로 인하여 뇌 혈류 공급이 떨어지는 경우에 손상을 잘 받는 곳이고 WMH도 이 곳을 중심으로 가장 흔하고 심하게 나타난다(Fig. 1). 측부뇌실의 수 mm 안쪽의 백질은 맥락막동맥(choroidal artery)으로부터 혈류를 공급 받는데 이보다 떨어진 곳은 혈류공급이 떨어져 허혈병변이 쉽게 발생할 수 있다.

3. 피질하소혈관의 조직학적인 변화

뇌소혈관의 혈류 흐름에 영향을 주는 요인들은 다음과 같다. 1) 혈액의 점도, 2) 혈관의 저항, 3) 혈관의 자가조절능력(autoregulation),

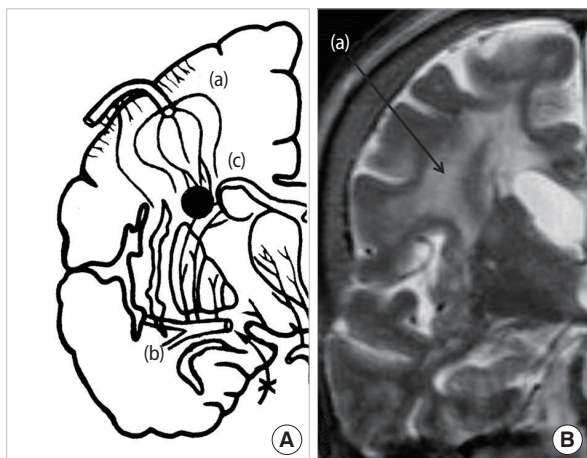


Fig. 1. (A) Blood supply of cerebral white matter (WM) by (a) medullary artery (b) lenticulostriate artery and (c) choroidal artery. Dark circle represents a peneumbra zone of three arteries. (B) Area (a) is the most frequently affected WM regions of the subcortical vascular dementia patients.

4) 혈관내막의 변화, 5) 혈뇌장막(blood-brain barrier). 앞에서 언급한 다섯 가지 인자들이 단독으로 혹은 복합적으로 작용하여 혈류의 흐름에 영향을 미치게 된다[6]. 노화 과정에서 뇌의 소혈관 길이가 늘어나고 비틀림(tortuosity)의 정도가 증가한다. 이런 변화는 혈관 주위의 비르호-로빈공간(Virchow-Robin space)을 늘려 체상태(état criblé)를 만들게 되는데 이렇게 되면 혈관의 벽이 두꺼워지고 소동맥경화(arteriolosclerosis)로 인해 혈관이 좁아져 혈관과 신경세포 사이의 물질이나 산소의 교환을 힘들게 만든다. 체상태는 MRI상 모양이 둥글거나 계란모양이고 경계가 명확하고 부드러우며 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)과 같은 신호강도를 가지고 주로 앞맞교차(anterior commissure)를 중심으로 한 관통혈관의 주행에서 주로 발생한다. 소동맥경화는 노화 과정에서 잘 관찰되는데 40대부터 이미 시작하고 65세 이후가 되면 심해진다고 알려져 있다. 이러한 변화는 전두엽에 심하게 나타나는데 혈관이 길어지고, 비틀리고 좁아지고 석회침착이 되며 혈류량 증가가 필요할 때 팽창이 잘 되지 않는다. 이 같은 변화가 생긴 소동맥으로부터 혈류 공급을 받는 백질에는 만성 허혈병변이나 뇌경색이 잘 생긴다(Fig. 2). 이런 점은 특히 울혈성 심부전이나 심장부정맥, 심한 기립성 저혈압이 있는 노인의 경우 백질 변성이 더 잘 생기는 이유를 설명할 수 있다[6]. 조직학적으로는 수초의 손상, 동맥 혈관 주변부의 확장, 신경아교증(gliosis), 소동맥경화, 지방유리질증(lipohyalinosis) 등을 보인다.

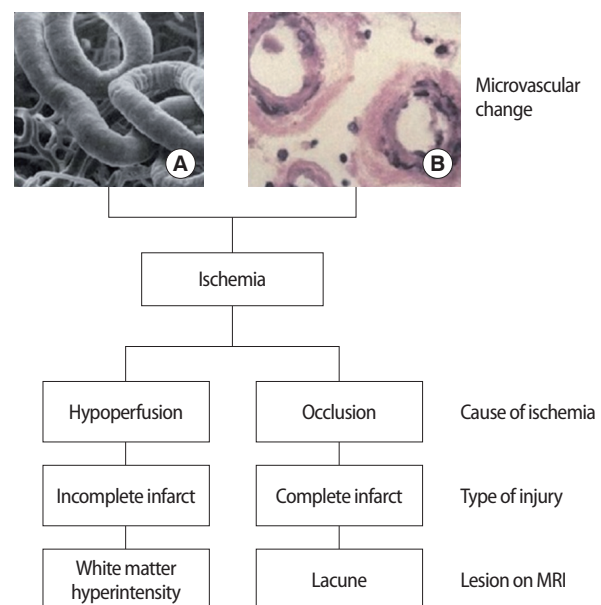


Fig. 2. Microvascular changes of the brain in patients with subcortical vascular ischemic dementia. Toruous and elongated (A) and stenotic (B) changes of arterioles cause complete or incomplete infarcts in the white matter with two different mechanisms of ischemia.

4. 백질손상의 계량화

백질손상은 T2 강조영상보다는 FLAIR 영상에서 잘 볼 수 있다. 백질손상을 연구하기 위해서는 백질손상의 정도를 계량화하는 방법을 사용해야 하는데 컴퓨터 프로그램을 이용하여 백질의 부피를 측정하는 방법과 육안으로 손상 정도를 측정하는 방법이 있다. 컴퓨터 프로그램을 이용한 부피측정 방법은 전문 프로그램과 이를 위한 특별한 MRI 영상이 필요하므로 일반적으로 사용하기 힘들어 시각평가척도를 이용하여 부피를 정량화하는 방법을 많이 사용한다. 시각평가척도는 숙련된 검사자가 뇌 MRI 영상을 눈으로 보면서 백질변성의 정도를 측정하는 방법으로 영상 인공물(artifacts)로부터 자유로울 수 있고, 측정 방법이 쉽고 간단하기 때문에 대규모의

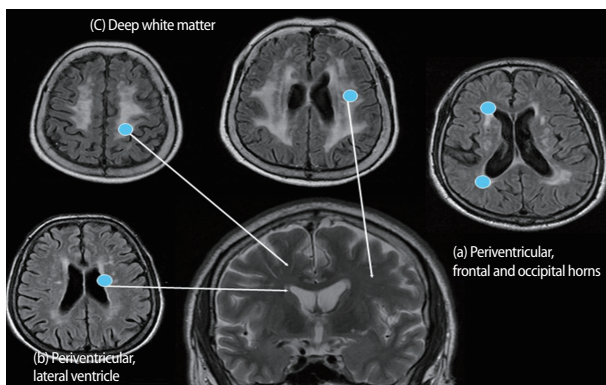


Fig. 3. Visual rating scale of the white matter hyperintensities (WMH). Severity of WMH can be measured in the (a) periventricular area around the frontal and occipital horns of lateral ventricle (b) periventricular area along the lateral ventricle (c) deep white matter area.

Table 1. The rating scale for white matter changes on MRI by Erkinjuntti et al. [8]

Periventricular lesions around frontal or occipital horns	
0	Absence of white matter hyperintensity
1	Small cap (≤ 5 mm)
2	Large cap (6-10 mm)
3	Extending cap (> 10 mm)
Periventricular lesions along the bodies of lateral ventricles	
0	Absence of white matter hyperintensity
1	Thin lining (≤ 5 mm)
2	Smooth halo (6-10 mm)
3	Irregular halo (> 10 mm)
Deep white matter hyperintensity	
0	Absence of white matter hyperintensity
1	Small focal hyperintensity (≤ 5 mm)
2	Large focal hyperintensity (6-10 mm)
3	Focal confluent hyperintensity (11-25 mm)
4	Diffusely confluent hyperintensity (> 25 mm)
5	Extensive white matter changes

역학 연구에 적합하다. 하지만 측정 방법이 주관적이므로 검사자간 (inter-rater), 검사자내 (intra-rater) 신뢰도에 문제가 있고, 이는 특히 추적검사에 더욱 문제가 된다. 천장효과로 인해 부피 변화가 생겨도 이를 더 이상 계량화하지 못하고, 변화는 있지만 일정 이상의 변화가 나타나지 않으면 상위 척도로 올라가지 않아 변화량을 측정하지 못하는 단점이 있다[7].

수기용적측정(manual volumetry)은 숙련된 검사자가 컴퓨터 프로그램을 이용하여 이미지를 보면서 원하는 부위를 그린 후 컴퓨터가 전체 부피를 계산하는 방법으로 가장 고전적인 방법에 해당한다. 백질 변성의 범위를 지정하는 데 있어 검사자의 주관이 개입되므로 어느 정도의 신호 강도를 가지는 부위를 백질변성으로 할 것인지에 대하여 잘못된 판단을 할 수 있기 때문에 검사자내 신뢰도에 문제가 생길 수 있으며 시간이 많이 소요된다는 단점이 있다. 이를 어느 정도 보완해주는 것이 강도히스토그램(intensity histogram)을 이용하는 방법이다. 컴퓨터가 자동적으로 뇌조직의 화소강도 그래프를 그리고 일정 역치(threshold) 이상의 신호 강도를 백질변성으로 인식하게 하여 부피 계산을 하는 것으로 반자동(semi-automatic) 방법에 해당한다.

시각평가척도에는 여러 가지 방법이 있으나 기본적으로는 심부백질(deep white matter)과 뇌실주위백질(periventricular white matter)에서의 변성 정도를 각각 측정한다. Erkinjuntti 등[8]이 제시한 방법에서는 뇌실주위백질의 전각과 후각, 측부뇌실의 측면, 심부백질의 세 영역에서의 변성 정도를 각각 4-6단계의 등급으로 평가하였다 (Fig. 3, Table 1). Fazekas 등[9]은 보다 간단한 방법을 사용하여, 뇌실주위백질과 심부백질 변성의 정도를 각각 4단계로 평가하였는데, 각 단계를 나누는 백질변성의 구체적인 크기를 제시하고 있지는 않다 (Table 2). 보다 복잡한 방법으로는 Scheltens scale이 있는데 심부백질 변성을 전두엽, 두정엽, 후두엽, 측두엽 부위별로 각각 계산하고 0에서 6까지의 등급으로 나누었으며 척도에 해당하는 구체적인 크기와 개수를 지정하였다. 한편 기저핵과 뇌간 및 소뇌부위의 백질 변성도 따로 측정하게 해서, 자세한 평가를 할 수 있는 장점이 있긴 하지만 다른 시각평가척도 방법보다 많은 시간이 소요된다[10].

Table 2. The rating scale for white matter changes on MRI by Fazekas et al. [8]

Periventricular hyperintensity	
0	Absence
1	Caps or pencil thin lining
2	Smooth halo
3	Irregular white matter hyperintensity extending into deep white matter
Deep white matter hyperintensity	
0	Absence
1	Punctate foci
2	Beginning confluence of foci
3	Large confluent area

5. 백질손상의 임상적 중요성

인지기능이나 운동기능이 정상인 노인에서 MRI 검사상 백질변성이 발견되는 경우가 종종 있다. 정상 노인에서 발견되는 WMH가 반드시 인지기능의 저하와 관련되는 것은 아니다. 이것은 정상인에게 어느 정도 백질의 손상을 보상하는 기전이 있기 때문으로 생각된다. 하지만 이런 사람들을 추적 관찰하면 WMH의 양이 많은 경우 인지기능의 손상이 빠르고 심하게 일어남을 관찰할 수 있어 나이에 따른 WMH는 인지기능에 위험요소로 작용함을 알 수 있다. MRI상에 발견되는 증상이 없는 열공경색이나 백질 변성은 이후 인지기능저하나 치매를 일으키는 중요한 원인이 된다고 한다[11]. WMH의 정도가 심하면 심할수록 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)에서 AD로 전환되는 위험이 높아진다고 알려져 있다[12]. 백질 변성 단독으로 MCI에서 치매로 이행시킬 것인지에 관해서는 이견이 많다. 뇌 회백질의 위축이 동반되지 않고 백질 손상만으로는 치매를 일으키는데 충분치 않다는 연구가 있다. 백질의 병변은 정상 노화에서 인지기능의 저하와 인지예비력(cognitive reserve)의 감소를 일으키고 회백질을 침범하는 AD 같은 병이 생길 때 치매를 더 잘 일으키게 하는 요소로 작용한다고 생각된다[11]. 실제로 AD에서 혈관성 병변이 자주 발생하고 SVD에서도 AD의 조직 소견이 자주 발견된다는 사실이 이를 뒷받침한다.

Cardiovascular health study group에서 실시한 5년 추적 MRI 연구에서 연구 시작 시점에 전체 대상자의 28%에서 백질 변성이 발견되었는데, 백질 변성이 있는 군에서 5년 후 인지기능이 더 많이 저하되었으며[13], 백질 변성의 정도는 혈관성 위험인자들과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 치매가 없는 노인에서 뇌실주위 백질변성 부피가 정신처리속도(mental processing speed)의 감소와 관련이 있다고 알려졌다[14].

한편 백질 변성을 가진 알츠하이머병 환자를 대상으로 고혈압, 당뇨, 고지질혈증 등의 혈관성 위험인자를 적극적으로 조절하였을 때 백질 변성의 정도가 줄어드는 것을 발견하여 조기에 적극적인 혈관성 위험인자의 조절은 치매의 진행을 느리게 할 것이라는 예측을 가능하게 한다[15].

6. AD에서의 백질변성

AD가 진행하면 뇌신경세포의 손상과 열공경색 또는 백질의 변성이 동시에 온다. 연구에 따라 다르지만 AD 환자의 뇌조직에서 혈관손상은 25-80%에서 관찰할 수 있다[16]. AD에서 흔히 관찰되는 백질의 병변은 불완전뇌경색(incomplete infarction)이다. 피질하 열공경색이 있으면 치매가 발생할 확률이 4배 증가하고 작업 기억이 저하된다[17]. 하지만 진행된 AD의 경우 소혈관 병변이 인지기능의

진행에 미치는 영향은 미미하다. 그러므로 CVD에서 인지기능에 주로 영향을 미치는 것은 AD의 조직변화라고 생각된다.

AD에서 백질의 병변을 일으킬 수 있는 원인은 세 가지로 생각된다. 첫째, 대뇌 아밀로이드혈관병(cerebral amyloid angiopathy, CAA)이 AD의 98%에서 발견되는데 이는 미세혈관의 변형을 일으켜 백질의 허혈성 손상과 열공경색을 일으킨다. 베타아밀로이드 단백질의 침착이 혈관에 일어나면 혈관벽을 손상시켜 뇌출혈을 일으킬 수 있고 혈관을 막아 뇌경색을 일으킬 수도 있다. AD에서 보이는 CAA의 정도와 인지기능 저하는 관련이 있다고 알려져 있다. 둘째, AD와 SVD를 일으키는 공통된 원인으로 CVD의 위험인자들이 작용할 것이라는 가설이다. 하지만 고혈압, 당뇨, 고지질혈증 등의 위험인자들이 두 질환에서 동시에 나타나는 것은 서로 원인이 되기 때문이 아니고, 단순히 노인에서 잘 나타나는 질환이기 때문이라는 반론도 있다. 셋째, AD에서 발견되는 백질변성은 피질의 피라미드 신경세포의 손상으로 인한 왈러변성(Wallerian degeneration)의 결과로 발생된다는 가설이다. 확산강조영상(diffusion tensor imaging)을 이용한 연구에서 AD 환자의 양쪽 피질을 연결시키는 뇌량(corpus callosum)에서 백질 변성이 발견된다는 것이 이를 뒷받침해 준다. 이러한 신경섬유 연결 차단이 AD와 혼합형 치매에서 인지기능에 나쁜 영향을 미칠 것으로 보인다[17].

7. 백질 손상으로 인한 인지기능의 저하

WMH는 정보의 처리속도와 집행기능에 가장 많은 영향을 끼치고, 기억력에는 영향을 덜 끼쳐 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 같이 기억력에 중점을 둔 검사에서는 이상이 쉽게 감지되지 않는다. 백질 손상으로 인한 기억력 장애에서는 기억의 저장보다는 인출에 더 많은 장애를 보이므로, 힌트를 주는 재인 검사에서는 기억력 점수가 좋아지는 것을 볼 수 있다. 이는 해마의 손상으로 기억의 저장 장애를 일으켜 재인 검사에서 기억 점수가 좋아지지 않는 AD와는 다른 양상이다. 백질손상과 관련된 인지기능의 장애는 백질 다발의 손상으로 뇌 회백질 사이의 정보 교환이 차단되어 생기는 것으로 여겨진다. 인지기능 저하와 관련해서는 뇌실주위 백질변성이 심부백질변성보다 중요하다고 알려졌는데, 이는 인지기능에 중요한 뇌연결망이 뇌실주위를 지나기 때문으로 생각된다[18-20]. 전두엽의 WMH는 집행능력과, 측두엽의 WMH는 기억력과 관련이 있고, 전전두엽의 백질 변성은 배측전전두엽의 활동 저하와 관련이 있음이 밝혀졌다. WMH가 치매나 정상 노인에서 우울증과 관련이 있다는 보고가 있는데 우울증이 있는 경우 WMH가 4배 더 많이 발생한다고 한다[21].

백질변성 위치와 회백질 위축 부위의 관계 연구에서 뇌실주위 백질의 변성은 전두엽의 회백질 위축과 관련이 있고, 심부백질의 변성

은 특정 부위의 회백질 위축과 관련성이 없으며, 뇌실주위 백질의 변성 정도와 전두엽 기능 손상의 정도가 관련되어 있다는 것이 보고되었다[22]. 하지만 회백질의 위축 정도는 뇌실주위 백질의 변성보다 심부백질 변성의 정도와 더 관련성이 크다는 연구도 있다[23].

인지기능 저하가 백질 손상으로 인해 직접적인 영향을 받아 발생하기도 하지만 뇌 활동에 중요한 신경전달물질인 아세틸콜린계의 장애로 인해 발생한다는 증거도 있다. WMH가 주로 생기는 부위가 바닥전뇌(basal forebrain)에서 뇌 전체로 콜린성 축삭이 지나가는 통로여서 이들 신경을 차단하면서 발생하는 아세틸콜린 감소가 인지장애와 뇌혈류 감소를 일으킨다고 한다[24]. Bocti 등에 의해 제시된 cholinergic pathways hyperintensities scale (CHIPS)은 MRI 상에서 백질 병변에 의해 발생하는 콜린성 섬유 손상의 정도를 측정하는 방법이고, AD에서도 인지기능의 정도와 CHIPS 점수 사이에 관련성이 있음이 밝혀졌다[25]. 한편 콜린성 섬유의 손상은 순수한 혈관성 치매의 대표적인 질환인 CADASIL과 빈스방거병(Binswanger disease) 환자에서도 나타난다.

8. WMH와 관련된 신경행동 증상

특정 위치의 백질 변성과 특정 신경 행동 이상에 대한 연구는 많지 않다. 그 이유는 많은 경우에 백질과 회백질의 손상이 함께 발생하기 때문이다. 속섬유막(internal capsule)의 앞다리(anterior limb)나 무릎(genu)의 손상과 관련되어 나타나는 무시증후군, 뇌 이차체성 감각영역 아래의 백질 손상으로 인한 가상시상(pseudothalamic) 통증, 마르키아파바-비냐미병(Marchiafava-Bignami disease)에서 뇌량 손상으로 나타나는 전두엽성 행동이상, 뇌활(fornix) 손상으로 나타나는 기억장애, 좌측후두엽 백질 손상과 뇌량의 팽대부(splenium) 손상이 같이 올 때 나타나는 실독증(alexia without agraphia), 베르니케(Wernike) 영역의 피질하 백질 손상으로 나타나는 언어장애 등이 백질의 손상으로 나타나는 신경행동장애의 예들이다[3].

9. 허혈성 백질 손상을 일으키는 대표적 질환

허혈성 백질 손상을 일으키는 대표적인 질환에는 SVD, CADASIL, CAA 등이 있다.

1) 피질하혈관치매(Subcortical Vascular Dementia)

피질하 소혈관의 손상으로 인하여 발생하는 치매에는 하나의 작은 뇌경색으로 갑자기 치매가 발생하는 전략적뇌경색치매(strategic infarct dementia)와 SVD가 있다. 전략적뇌경색치매는 시상의 앞쪽 핵이나 내측핵, 속섬유막무릎, 해마, 꼬리핵머리(caudate nucleus

head), 띠이랑(cingulate gyrus) 등의 혈관이 막히는 경우 갑자기 발생한다. SVD는 작은 뇌경색과 백질의 손상이 축적되면서 치매가 발생하는 것인데 열공경색은 많으나 백질 변성은 심하지 않은 열공상태(lacunar state)와 백질 변성이 심하고 열공경색은 없거나 적은 빈스방거증후군(Binswanger's syndrome)이 있다[8].

SVD의 인지기능 장애는 주로 기억력, 시상과 전두엽 부위를 연결하는 백질 통로의 손상으로 발생하는 전두엽 기능의 저하와 관계된다. 전두엽이 손상되면 추상적 사고, 복잡한 문제의 해결, 일의 계획성, 상황의 변화에 따른 적응(유연성), 연속된 일련의 행동을 수행하는 능력, 목표한 행동을 위해 중요하지 않은 일을 억제하는 기능의 손상을 보여 기억력은 비교적 좋아도 직업이나 사회생활에 적응을 하지 못하는 경우가 발생한다. 인지기능의 손상뿐 아니라 신경증상도 나타나는데, 서서히 진행되는 보행장애, 대소변 조절장애, 하지에서 주로 나타나는 경직이나 떨림과 같은 추체외로증상(extrapyramidal signs)이 나타나 정상압수두증(normal pressure hydrocephalus)과 감별이 힘든 경우도 많다.

피질하 혈관손상에서 나타나는 열공경색이나 WMH 중 어느 것이 인지기능 저하와 더 밀접한 관련이 있는가에 대해서는 논란이 있다[26]. 정상 노인을 6년간 추적한 Austrian stroke prevention study에서 뇌 부피의 감소와 백질 병변의 증가는 기억력, 개념화 능력, 집중력, 수행속도, 인지기능의 저하와 관련이 있고 백질 병변의 정도보다는 전반적 뇌 부피 감소가 인지 저하에 더 큰 영향을 준다고 하였다[27]. Leukoaraiosis and Disability (LADIS) 연구에서는 MMSE 점수는 백질 병변의 정도 및 내측 측두엽의 위축 정도와 모두 관련이 있다고 하였다[28]. 또한 백질병변이 인지기능의 손상에 영향을 주지만, 백질의 뇌경색보다 시상이나 기저핵의 뇌경색이 인지기능 손상에 더 큰 영향을 미친다[29].

2) Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

CADASIL은 19번 염색체에 있는 Notch3 유전자의 문제로 혈관의 손상을 일으키는 상염색체 우성 유전질환이다. 전세계적으로 약 500가족이 보고되었고 우리나라에서는 주로 제주도에서 발생한다. 주로 소동맥 또는 중동맥을 침범하는데 연수막동맥(leptomeningeal artery)과 관통동맥(penetrating artery)을 주로 침범하여서 백질이나 피질하 회백질에 손상을 일으키고 피질은 잘 침범하지 않는 것이 특징이다. MRI에서는 일반적으로 SVD에서 보이는 전두엽, 두정엽의 백질변성뿐 아니라 측두엽의 앞쪽, 뇌량, 담장(claustrum)의 백질 변성이 특징이다[30]. 이 밖에도 다발성 피질하 열공성 뇌경색과 미세출혈(microbleeding)이 31-69%의 환자에서 보인다. 미세출혈은 기울기예코(gradient echo, GRE) 영상에서 뚜렷한 경계를 보이는 원형의 저음영 병소로 보이는데, GRE 영상에서 저음영을 보이는 것은

혈액파괴산물(blood-breakdown products)이나 혈철소(hemosiderin)의 상자성효과(paramagnetic effect) 때문이라고 한다. 임상적으로는 뇌경색(80%), 진행성 피질하혈관성 치매(50%), 편두통(40%), 우울증 등의 정동장애(30%), 경련(10%)을 일으켜 평균 65세에 사망한다. 신경학적 임상양상은 SVD와 유사하다. 진단은 Notch3 단일클론 항체를 이용한 면역염색법으로 유전자 검사를 하거나 피부 생검을 통해서 피하 세동맥과 모세관에서 특징적인 비아밀로이드, 비죽상경화성 미세혈관병변을 확인한다. 전자현미경에서는 퇴행된 평활근 세포 사이나 비후된 기저막(basal lamina)에 과립 형태의 오스뮴친화성 침착물(granular osmophilic material, GOM)을 확인함으로써 이루어진다[31]. 유전 검사에서 CADASIL로 진단된 경우에도 피부 생검을 통한 혈관검사에서 이상이 발견되지 않는 경우가 있어서 진단에 신중을 요한다. 뇌 손상의 기전으로는 GOM이 혈관 평활근 세포나 그 주위에 주로 침착되는 것이 주된 원인이라고 생각된다. 평활근세포의 손상은 섬유화를 유도하여서 벽이 두꺼워지고 약해지면서 이로 인한 혈관의 협착, 폐쇄, 벽의 손상으로 인한 백질의 허혈 손상이나 뇌경색 또는 뇌출혈이 생기는 것으로 알려져 있다.

3) Cerebral amyloid angiopathy (CAA)

CAA는 피질과 수막의 작은 혈관의 중간막(media)과 외막(adventitia)에 아밀로이드가 침착되는 것을 특징으로 한다. 정상인의 CAA의 소동맥에서 발견되는 아밀로이드는 AD의 노인판(amyloid plaque)에서 주로 발견되는 42개의 아미노산을 가진 A β 42가 아니고, 40개의 아미노산을 가진 A β 40이다. CAA에서 아밀로이드가 침착되는 원인은 A β 40의 생산이 증가되거나 제거 기능이 저하되기 때문으로 알려져 있다. 신경세포에서 생성된 A β 40가 제거되는 중요한 통로인 혈관주위 간질공간(interstitial space)이 노화나 혈관손상으로 인하여 좁아지면서 A β 40가 빠져나가지 못하여 뇌혈관에 축적되는 것으로 생각된다[32, 33]. CAA 환자들은 인지기능의 저하와 반복되는 뇌출혈을 보인다. MRI에서 심한 WMH가 관찰된다. CAA에서는 주로 피질에 출혈이 발생하는데, 이는 시상이나 조감핵 등 고혈압에 의한 출혈이 주로 발생하는 부위와는 차이가 있다. 임상적 혈관기형이나 혈액 응고 기능의 이상 없이 뇌의 여러 곳에서 반복적으로 발생하는 엽상(lobar) 출혈은 CAA를 강하게 의심할 수 있게 한다. MRI에서 GRE 사진을 촬영하면 엽상출혈과 피질이나 피질-피질하 경계 부위에 주로 존재하는 미세출혈을 확인할 수 있다. 조직 소견에서는 초기에 소동맥의 기저막(basement membrane)과 평활근세포에 아밀로이드가 침착되다가 심해지면 평활근세포의 대부분이 손상되면서 아밀로이드로 대체된다. 하지만 혈관내피세포는 유지되는 것이 보통이다. 유전 형질 중 ApoE ϵ 4는 AD 발병의 위험인자인데 ApoE ϵ 4가 있는 경우에 치매의 발병을 앞당기고 진행을 빠르게 한다고 알려져 있다. ApoE ϵ 4를 가지는 경우에 혈관에 아밀로

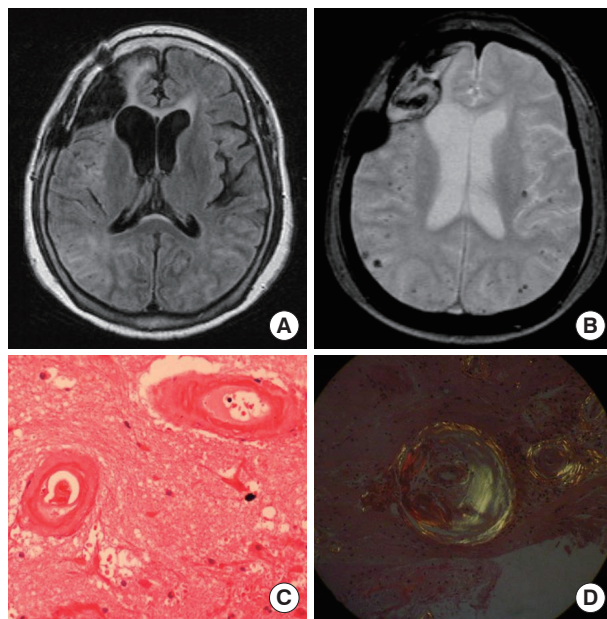


Fig. 4. MRI and histopathologic features of the 72-year-old female with dementia and recurrent lobar hemorrhages. FLAIR axial MRI shows periventricular white matter hyperintensity and cortical lobar hemorrhage in the right frontal area (A). On gradient echo MRI, there are numerous microbleedings mostly on the cortex (B). Thickened homogeneous pink material is noted in the H&E stain (C). Apple-green birefringence of amyloid deposits is proved under the polarized light on Congo red stain (D).

이드 침착을 증가시킨다고 하지만 환자들에게 나타나는 피질의 엽상출혈은 ApoE ϵ 2와 관련되어 있다[34].

CAA에서 인지기능의 저하를 볼 수 있는데 이것은 엽상 출혈이 없는 환자에서도 나타나고 출혈의 정도나 유무와는 무관하게 발생한다. 또한 CAA에서 동반될 수 있는 AD 조직 소견의 심한 정도를 보정한 뒤에도 유의한 인지 저하 소견이 확인된다. 이것은 CAA에서 나타나는 인지기능의 저하가 환자들에서 보이는 백질변성이나 허혈손상과 관련이 있음을 시사한다[35]. CAA에서 보이는 WMH는 CADASIL처럼 특징적이지는 않고 SVD에서 볼 수 있는 일반적인 패턴을 보인다. WMH는 CAA에서 병의 심한 정도나 진행을 알 수 있는 생체표지자(biomarker)로 알려져 있는데, WMH가 심한 경우 증상을 동반하는 엽상출혈과 무증상의 미세출혈이 잘 동반된다. 한 예로, 반복되는 뇌출혈과 치매 증상을 보여서 내원한 72세 여자 환자의 MRI 영상과 뇌조직 사진(Fig. 4)에서, 우측 전두엽의 엽상출혈과 피질에 국한된 작은 검은 점으로 보이는 많은 미세출혈을 볼 수 있다. 세 번째 출혈시 혈중 제거를 위해 수술을 하였는데 이때 얻은 뇌 조직 검사에서 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin) 염색상 소동맥에 침착된 붉은 색의 아밀로이드가 보였고, 콩고레드 염색 후 편광현미경 사진에서 녹색으로 보이는 편광 물질이 관찰되어 CAA가 확진되었다. CAA에서는 백질의 변성이 아밀로이드가 변성을 일

으킨 혈관으로부터 떨어져 있는 부분에서 더 심하게 나타난다고 하여서 혈관 손상으로 인한 뇌혈류 저하와 백질 변성이 관련된 것으로 생각된다[3].

결론

지금까지 미세혈관 손상으로 허혈성 백질 변성이 잘 일어나는 부위와 원인, 발생 기전, 행동 및 인지기능에 미치는 영향, 백질 변성을 일으키는 대표적 소혈관 질환들의 특징을 알아보았다. 백질의 허혈성 병변은 정상 노화 과정에서 흔히 발견되는 소견으로 심해지면 인지장애나 치매를 일으키는 위험인자로 작용한다. 백질에서 소혈관 질환으로 인해 허혈성 변성을 일으키는 위험 인자는 노화, 고혈압, 당뇨, 흡연으로 알려져 있고 이들은 또한 뇌경색이나 뇌출혈을 일으키는 위험인자이기도 하다. 그러므로 이들 뇌졸중의 위험인자들을 적극적으로 조절하는 것은 백질 변성의 발생을 줄이고 진행을 억제하여 혈관치매를 예방하고 나아가서는 AD의 발병을 지연시키는 데 도움을 줄 것으로 생각된다.

참고문헌

- de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 9-14.
- Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Massaro J, Seshadri S, D'Agostino RB, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. *Stroke* 2004; 35: 1857-61.
- Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM. Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1142: 266-309.
- Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 1999; 53: 132-9.
- Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, et al. MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006; 37: 1391-8.
- Roman GC. Brain hypoperfusion: a critical factor in vascular dementia. *Neurol Res* 2004; 26: 454-8.
- Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Ader 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: 441-5.
- Erkinjuntti T. Subcortical ischemic vascular disease and dementia. *Int Psychogeriatr* 2003; 15 Suppl 1: 23-6.
- 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: 351-6.
- 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.
- Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. Cognitive decline and dementia related to cerebrovascular diseases: some evidence and concepts. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 Suppl 1: 191-6.
- Prasad K, Wiryasaputra L, Ng A, Kandiah N. White matter disease independently predicts progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in a clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 316: 431-4.
- Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2005; 36: 56-61.
- 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 non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 149-53.
- Richard E, Gouw AA, Scheltens P, van Gool WA. Vascular care in patients with Alzheimer disease with cerebrovascular lesions slows progression of white matter lesions on MRI: the evaluation of vascular care in Alzheimer's disease (EVA) study. *Stroke* 2010; 41: 554-6.
- Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002; 109: 813-36.
- Jellinger KA. Morphologic diagnosis of "vascular dementia" - a critical update. *J Neurol Sci* 2008; 270: 1-12.
- 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: 335-41.
- 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 non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 149-

- 53.
20. Park KH, Lee JY, Na DL, Kim SY, Cheong HK, Moon SY, et al. *Different associations of periventricular and deep white matter lesions with cognition, neuropsychiatric symptoms, and daily activities in dementia.* J Geriatr Psychiatry Neurol 2011; 24: 84-90.
21. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. *White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 619-24.
22. 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: 1156-67.
23. Wen W, Sachdev PS, Chen X, Anstey K. *Gray matter reduction is correlated with white matter hyperintensity volume: a voxel-based morphometric study in a large epidemiological sample.* Neuroimage 2006; 29: 1031-9.
24. Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrish TB, Mesulam MM. *Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain.* Brain 1998; 121 (Pt 12): 2249-57.
25. Bocti C, Swartz RH, Gao FQ, Sahlas DJ, Behl P, Black SE. *A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia.* Stroke 2005; 36: 2126-31.
26. Reed BR, Eberling JL, Mungas D, Weiner M, Kramer JH, Jagust WJ. *Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function.* Arch Neurol 2004; 61: 1545-50.
27. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. *MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study.* Neurology 1999; 53: 132-9.
28. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Ferro JM, Pantoni L, Basile AM, et al. *Medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities are associated with mild cognitive deficits in non-disabled elderly people: the LADIS study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1497-500.
29. Gold G, Kovari E, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Michel JP, et al. *Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia.* Stroke 2005; 36: 1184-8.
30. van Den Boom R, Lesnik Oberstein SA, van Duinen SG, Bornebroek M, Ferrari MD, Haan J, et al. *Subcortical lacunar lesions: an MR imaging finding in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.* Radiology 2002; 224: 791-6.
31. Viitanen M, Kalimo H. *CADASIL: hereditary arteriopathy leading to multiple brain infarcts and dementia.* Ann N Y Acad Sci 2000; 903: 273-84.
32. Smith EE, Greenberg SM. *Beta-amyloid, blood vessels, and brain function.* Stroke 2009; 40: 2601-6.
33. Weller RO, Nicoll JA. *Cerebral amyloid angiopathy: pathogenesis and effects on the ageing and Alzheimer brain.* Neurol Res 2003; 25: 611-6.
34. McCarron MO, Nicoll JA. *Apolipoprotein E genotype and cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage.* Ann N Y Acad Sci 2000; 903: 176-9.
35. Chen YW, Gurol ME, Rosand J, Viswanathan A, Rakich SM, Groover TR, et al. *Progression of white matter lesions and hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy.* Neurology 2006; 67: 83-7.