

# 알츠하이머병 및 경도인지장애 환자에서 인지기능 및 행동심리증상과 백질고강도신호와의 연관성

인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실  
권지웅 · 김 현 · 이강준

## Association between Cognitive Function, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and White Matter Hyperintensities in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment

Ji Woong Kwon, M.D., Hyun Kim, M.D., Ph.D., Kang Joon Lee, M.D., Ph.D.  
Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

### ABSTRACT

**Objectives** : The aim of this study is to investigate correlation between degree of white matter hyperintensities (WMH) and neurocognitive function along with behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Korean patients with Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI).

**Methods** : Participants were 115 elderly subjects diagnosed with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment in this retrospective study. WMH in brain MRI were rated with standardized visual rating scales (Fazekas scales) and the subjects were divided into two groups according to Fazekas scale. Cognitive function was evaluated with Korean version of the consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease (CERAD-K), and BPSD was evaluated with Korean neuropsychiatric inventory (K-NPI). Independent t-test was performed to analyze the relationship between the degree of WMH and neurocognitive functions & BPSD.

**Results** : Especially, the group with high severity of WMH showed significantly lower language fluency ( $p < 0.05$ ). In addition, the group with high severity of WMH showed significantly higher score in K-NPI.

**Conclusions** : There was a significant association between WMH and neurocognitive test related with executive function. Moreover, WMH seems to affect BPSD severity. Evaluation of WMH would provide useful information in clinical settings.

**KEY WORDS** : Alzheimer's disease · Mild cognitive impairment · White matter hyperintensity · Behavioral Psychological symptoms of dementia (BPSD).

### 서 론

최근 우리사회는 경제 발전에 의한 생활 수준의 향상과 의료 기술의 발달로 평균 수명이 연장됨에 따라, 노인 인구

의 비율이 급격히 늘어 고령사회를 넘어 초고령사회로의 진입을 앞두고 있다. 치매는 이러한 노인인구 증가에 따라 그 유병률이 증가하는 질환 중 하나로 그 중요성이 점차 대두되고 있다.

Received: September 12, 2018 / Revised: October 14, 2018 / Accepted: October 17, 2018

Corresponding author: Kang Joon Lee, Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea  
Tel : 031) 910-7260 · Fax : 031) 910-7268 · E-mail : lkj@paik.ac.kr

치매는 만성 및 진행성 뇌질환 증후군으로 뇌병변의 발생 및 진행으로 인해 기억력, 판단력, 실행 능력을 포함한 인지 기능의 장애와<sup>1)</sup> 불안, 초조, 배회, 망상 등과 같은 행동심리 증상(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD)이 함께 나타나는<sup>2)</sup> 기질성 정신장애이다. 다양한 뇌 손상에 의해서 치매가 발병할 수 있으나 가장 대표적인 원인 질환은 알츠하이머 병(Alzheimer's disease, AD)으로 전체 치매 유형 중 71%를 차지하고 있다. 또한 치매의 진단 계로 알려진 경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI)도 관심의 초점이 되고 있다. 경도인지장애는 경도의 인지 기능 저하가 존재하지만 치매의 진단기준을 만족하지 않으며, 기본적인 일상 생활 활동들은 보존되어 있는 상태로 정의된다. 경도인지장애는 노화와 연관된 인지적 변화와 치매를 나타내는 인지적 손상간의 간극을 메우기 위해서 고안된 진단적 범주로 제안되었다.

알츠하이머병의 발병 원인은 아직 정확하게 밝혀지지 않았지만, 베타 아밀로이드 단백질 생산 증가와 배출 감소로 인해 베타 아밀로이드 단백질이 침착되고, 다른 요인과 상호 작용을 통해 광범위한 신경세포 파괴를 일으키기 때문인 것으로 알려져있다.<sup>3)</sup> 이와 같은 신경세포의 파괴는 뇌 구조와 기능상의 변화를 일으키고, 인지기능과 일상 생활 수행능력 장애로 이어지게 된다.<sup>4)</sup>

백질 고강도 신호(white matter hyperintensity, WMH)는 건강한 노인, 경도인지장애 및 알츠하이머병 환자에서 인지 기능 저하의 예측 인자로서 연구되어 왔다.<sup>5)</sup> 정상적인 노화에서 WMH는 지연된 기억, 처리 속도 및 실행 기능의 수행 저하와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>6)</sup> 일부 비치매 연구 기반 연구에서 WMH가 있는 경우 인지기능 감소 확률이 더 높은 것으로 예측되었다.<sup>7)</sup> 알츠하이머병 환자에 대한 일부 연구에서 WMH를 가진 군은 WMH가 없는 군보다 인지 기능이 더욱 저하되었다.<sup>8)</sup> 특히 뇌실 주변 부위에서 WMH는 AD 발병 위험을 증가시킬 수 있고,<sup>9)</sup> 실행 기능 장애와도 관련이 있었다.<sup>10)</sup>

또한 WMH는 고령자의 인지 기능 저하 및 치매의 위험 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>11)</sup> 몇몇 전향적 연구들에서 자기공명영상(Magnetic resonance imaging, MRI)의 백질 고강도 신호 크기가 노인에서 인지기능 감퇴의 예측인자임이 보고되었다.<sup>12)</sup> Taylor 등의 연구<sup>13)</sup>에서는 치매 환자의 MRI T1 및 Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상에서 뇌실주변 및 심부백질 고강도 신호를 관찰할 수 있으며, WMH 크기가 증가할수록, 전반적인 인지 기능이 유의미하게 감소하는 것으로 나타났다.

반면, 일부 연구에서는 WMH의 크기가 증가하는 것과 인지기능 척도 간의 상관 관계를 확인할 수 없었다.<sup>14)</sup> 또 다른 연구에서도 AD 환자의 WMH와 인지 기능 저하 사이의 연관성을 발견하지 못하였다.<sup>15)</sup> 다양한 연구 대상에서 여러 임상 단계 또는 서로 다른 방법들로 WMH에 대한 평가를 하였기 때문에 일치하지 않은 결과들이 나타난 것으로 보인다. 몇몇 연구들은 WMH가 AD의 초기 단계에서 인지 기능에 영향을 줄 수 있지만 후기 단계에서는 영향을 미치지 못한다고 제안하였다.<sup>15,16)</sup> 이것이 사실이라면 WMH는 MCI 환자의 인지적 능력에 더 큰 영향을 줄 수도 있을 것이다.

WMH를 평가하기 위해 촬영한 MRI에서, 뇌 영상 검사의 결과를 분석 전용 소프트웨어를 통해 수치화하여 평가하는 것은 진단적 가치를 높여줄 수 있지만, 분석에 장시간이 소요되고, 전문 인력이 필요하다는 점에서 아직까지 임상 현장에서 적용하는 데 어려움이 있다. 반면 뇌 영상 검사 결과에 대한 시각 기반 정성적 평가는 연구 목적으로 초기에 개발된 척도를 바탕으로 시행되고 있는데, 적절한 훈련 뒤에 임상에서 간편하게 적용이 가능한 장점을 갖고 있다. 이와 같은 시각 기반 척도를 이용하면 알츠하이머병 환자 개개인별로 변화의 정도를 손쉽게 평가할 수 있으며, 임상 의사간 뇌 영상 결과에 대해서 합의된 틀을 가질 수 있다. 또한 시각 기반 척도는 복셀 기반 형태 계측(Voxel-based morphometry)과 같은 정량적 평가와 유사한 진단적 정확도를 보이고,<sup>17)</sup> 평가자의 반복적 훈련으로 진단적 정확도를 높일 수 있다는 점에서,<sup>18)</sup> 유용하다고 할 수 있다. 보통 정상군, MCI군 및 AD군에서 Fazekas척도와 같은 시각 기반 척도를 이용하여 WMH를 측정할 수 있다.<sup>19)</sup>

많은 AD 환자는 인지기능장애 뿐만 아니라 BPSD를 보인다.<sup>20)</sup> AD환자에서 BPSD의 유병률은 75~90% 정도로 높게 보고되고 있다.<sup>21)</sup> 무감각, 우울, 불안 및 이상 운동 등은 흔하게 나타나는 증상들 중 일부이다.<sup>22)</sup> Berlow 등<sup>23)</sup>은 BPSD의 일부 증상(불안, 야간 행동 장애 및 비정상적 운동)이 WMH의 크기가 커지는 것과 연관이 있다는 것을 발견하였다. 반면, 탈억제는 WMH의 크기가 낮아지는 것과 연관이 있었다. 이러한 예상치 못한 결과는 탈억제된 행동의 발생에서 백질 변화와 관계없이 나타나는 또 다른 신경퇴행 과정인 전두엽 회백질 변성의 중요성을 반영한 결과 때문인 것으로 생각되고 있다.<sup>24)</sup> WMH와 BPSD간의 연관성에 대한 연구가 많지 않아, 향후 지속적인 연구가 더 필요한 실정이다.

본 연구에서는 AD 및 MCI 환자들의 MRI에서 나타나는 대뇌백질병변을 시각 기반 척도로 측정 후 인지기능 및 BPSD와의 연관성을 알아보았다.

## 방 법

### 1. 대 상

본 연구는 2011년 1월부터 2017년 12월까지 기억력 저하를 주소로 일산백병원 정신건강의학과 치매클리닉을 방문하여 뇌자기공명 영상검사, 정신상태검사, 신체검사, 신경인지기능검사를 시행한 환자들 중 알츠하이머병(NINCDS-ADRDA 진단기준<sup>25</sup>)상 Probable AD로 진단된 환자)과 경도인지장애(Petersen 진단기준<sup>26</sup>)로 진단된 120명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구이다.

알츠하이머형 치매 이외에 다른 원인에 의한 치매로 진단 받았거나, 두부 외상 또는 뇌 손상의 과거력, 파킨슨병이나 헌팅턴병 등의 신경퇴행성 질환, 약물 남용의 과거력이 있거나 기타 인지기능에 장애를 줄 수 있는 내과적 문제가 있는 환자 및 동반된 정신병적 혹은 기분 장애가 있는 환자는 연구에서 제외하였다. 본 연구는 인제의대 일산백병원 임상연구 윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다.

### 2. 자기공명영상 및 대뇌백질병변 평가

모든 피험자는 일 대학병원에서 뇌자기공명영상검사(MAGNETOM Avanto 1.5T, SIEMENS, Erlangen, Germany)를 시행 받았다. 뇌의 퇴행성 변화를 평가하기 위해 대상자의 임상 정보를 모르는 2명의 정신건강의학과 의사가 다음 표준화된 시각 기반 척도를 이용하여 백질 고강도 음영을 평가하였다. 각 척도의 점수에 따라 두 군으로 나누어 통계적 분석을 실시하였다.

WMH는 T2-강조 축면 영상(Axial view)에서 WMH를 시각적으로 평가하기 위해 고안된 척도인 Fazekas 척도를 사용하였으며 심부백질 고강도 정도를<sup>27</sup> 0 (Absence) ; 1 ("Caps" or pencil thin lining) ; 2 (Smooth halo) ; 3 (Irregular periventricular hyperintensity)으로 평가하였다.<sup>28</sup> 백질 고강도 신호의 정도에 따른 인지기능의 비교를 위하여 경도의 고강도 신호군(Fazekas 0~1)과 중등도 이상의 고강도 신호군(Fazekas 2~3)의 두 군으로 분류하였다.

### 3. 신경인지기능 평가

한국형 임상치매평가척도(The Korean version of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, CERAD-K)는 CERAD 신경심리평가집에 포함 되어 있는 10가지 신경심리검사인 언어 유창성 검사(Verbal fluency test), 단축형 보스턴 이름대기 검사(Boston naming test), 간이정신상태 검사, 단어목록기억 검사(Word list memory),

구성행동 검사(Construction praxis), 단어목록회상 검사(Word list recall), 단어목록재인 검사(Word list recognition), 구성회상 검사(Construction recall), 길만들기 검사, 스트룹 검사 등의 검사를 한국어로 번안하고 신뢰도와 타당도 검증을 거친 심리 평가 방법이다.<sup>29</sup>

한국판 간이정신상태검사(Mini-Mental state Examination in the Korean version of the CERAD assessment packet, MMSE-KC)는 MMSE의 한국판으로 CERAD-MMSE의 질문 내용 및 방법, 채점 기준 등을 충실히 번안하되, 일부 문항의 경우 기존에 한국에서 널리 사용되어온 MMSE-K를 참고하였다.<sup>30</sup> 시간 지남력, 공간지남력, 기억등록, 기억회상, 주의집중 및 계산, 언어 기능, 이해 및 판단 등의 7개 항목, 총 30문항으로 구성되었다.

치매임상평가척도(Clinical dementia rating, CDR)는 환자와 보호자의 면담을 통해 환자의 인지 기능과 사회 기능을 측정하는 도구이다. 기억력, 지남력, 사회활동, 판단력과 문제해결능력, 집안생활과 취미, 위생 및 몸치장의 항목을 포함한다. 이러한 6개의 세부 항목을 각각 0, 0.5, 1, 2, 3점의 네 단계로 나타내고 이를 바탕으로 전체 점수를 결정한다.<sup>31</sup>

전반적 퇴화 척도(Global deterioration scale)는 인지 기능뿐 아니라 행동 이상과 일상생활 정도를 측정하는 평가 도구로 치매의 임상단계를 7단계로 나누었다. 7단계로 갈수록 인지 저하의 정도가 증가하는 것으로 보았다.<sup>32</sup>

신경정신행동검사(Neuropsychiatric inventory, NPI)는 미국의 Cummings 등이 개발하여<sup>33</sup> 전세계적으로 가장 널리 사용되는 BPSD 평가 도구이며 한국판이 개발된 바 있다. K-NPI는 망상, 환각 등 12개 행동영역에 대한 선별질문에서 이상이 있는 경우 심각도와 빈도를 평가하여 두 값을 곱한 후 총점을 합산한다.

노인우울척도(Geriatric depression scale)는 1983년에 개발된 우울증 평가도구로, 고령 인구를 대상으로 특화 되어 있으며, 노년기 우울증의 정신운동속도의 지연, 인지기능 검사의 빈약한 수행 등을 고려한 평가 항목이다. 국내에서는 2004년 30문항의 한국판 노인우울척도(Korean version of geriatric depression scale, GDS-K)로 번역 되었다.<sup>34</sup>

### 4. 통계학적 분석

백질 고강도 신호 정도에 따라 전체 대상을 Fazekas 0~1군, Fazekas 2~3군으로 분류하고 성별과 나이에 따른 차이가 있는지 분석을 시행하였다. 각 군의 성별에 따른 차이는 카이제곱검정(Chi-square test)를 통해 시행하였고 나이는 독립표본 t-test를 사용하였다. 백질 고강도 신호에 따

라 나는 두 군의 CERAD-K 세부검사결과 차이와 NPI 점수 차이에 대한 분석에도 독립표본 t-test를 사용하였다. 통계적 유의성은  $p < 0.05$ 를 기준으로 하고, 모든 통계 분석은 SPSS (18.0 version, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 사용하였다.

## 결 과

### 1. 인구통계학적 정보

본 연구의 대상으로 선정된 120명중, 5명이 제외되었다(뇌종양 1명, 뇌수종 1명, 파르병 Fahr's disease 1명, 뇌수막종 1명, 신경인지기능검사 시행 불가 1명). 총 115명의 환자중 AD 환자는 84명, MCI 환자는 31명이었으며 평균 연령은 76.5세이었다. 백질 고강도 신호 정도에 따라 77명이 Fazekas 0~1군으로[AD 환자 54명(70.1%), MCI 환자 23명(29.9%)], 38명이 Fazekas 2~3군[AD환자 30명(78.9%), MCI환자 8명(21.1%)]으로 분류되었다. Fazekas 0~1군의 평균 연령이 75.2세, Fazekas 2~3군의 평균 연령이 79.3세로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다( $p < 0.05$ ). 반면 두 군 사이에서 교육 연수, 한국판 간이정신상태검사, 치매임상평가척도, 전반적 퇴화 척도, 노인우울척도는 유의미한 차이를 보이지 않았다. Table 1에 115명의 환자에 대한 기본적인 특

성을 제시하였다.

### 2. 백질 고강도 신호 정도에 따른 영역별 인지기능과 정신 행동 증상의 차이

CERAD-K 검사상의 각 항목을 Fazekas 0~1군과 Fazekas 2~3군에서 비교하였을때, 통계적으로 유의한 차이를 보인 항목은 언어 유창성 검사가 유일하였으며( $p < 0.05$ ), 이외의 단어목록기억 검사, 단어목록회상 검사, 단어목록재인 검사, 보스틴 이름대기 검사, 구성행동 검사, 구성회상 검사 항목에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. NPI 점수는 Fazekas 2~3군이 Fazekas 0~1에 비해 유의미하게 높게 나타나, Fazekas 점수와 NPI간에 유의한 관계가 있음을 시사하였다(Table 2).

## 고 찰

본 연구는 알츠하이머병 및 경도인지장애 노인군을 대상으로 뇌에서 나타나는 퇴행성 변화인 대뇌백질병변의 정도를 표준화된 시각 기반 척도를 사용하여 평가하고, 퇴행성 변화의 정도와 세부적인 인지영역별 기능 저하 간의 관계를 알아보고자 하였다. 또한 대뇌백질병변의 중증도와 치매의 행동심리증상 간의 관계도 확인해보고자 하였다.

본 연구에서 WMH의 중증도가 높은 군이, 실행기능을

**Table 1.** Demographic and clinical variables of patients(n=115)

Variables	Total (n=115)	Fazekas < 2 (n=77)	Fazekas ≥ 2 (n=38)	p-value
Female, n (%)	76 (66.1)	55 (72.4)	21 (55.3)	0.085
Age, mean (SD)	76.5 (8.0)	75.2 (8.3)	79.3 (6.5)	0.004*
Education, mean (SD)	7.3 (5.0)	6.9 (4.9)	8.1 (5.3)	0.260
CDR, mean (SD)	0.8 (0.4)	0.7 (0.4)	0.9 (0.4)	0.068
GDS, mean (SD)	4.0 (2.5)	4.1 (3.0)	4.0 (0.8)	0.691
GDS-K, mean (SD)	14.7 (7.2)	14.0 (7.6)	16.1 (6.1)	0.116

\* : Significant at  $p < 0.05$  by Chi-square test or independent t-test. MMSE-KC : Mini-Mental state Examination in the Korean version of CERAD assessment packet, CDR : Clinical dementia rating, GDS : Global deterioration scale, GDS-K : Koren verion of Geriatric depression scale

**Table 2.** Comparison of CERAD-K subtest performance and K-NPI according to the degree of WMH

	Fazekas < 2 (n=77)	Fazekas ≥ 2 (n=38)	p-value
Word list memory	11.25 (4.84)	10.29 (5.73)	0.379
Word list recall	2.19 (2.20)	1.74 (1.91)	0.254
Word list recognition	5.82 (3.26)	5.11 (3.47)	0.294
Verbal fluency test	9.36 (4.19)	7.18 (3.56)	0.005*
Boston naming test	8.26 (2.94)	7.18 (3.73)	0.095
Construction praxis	8.22 (2.09)	7.84 (2.16)	0.375
MMSE-KC	20.71 (5.19)	19.16 (6.25)	0.190
K-NPI	15.34 (14.68)	30.11 (14.44)	0.001*

\* : Data are presented as mean (SD). Significant at  $p < 0.05$ . MMSE-KC : Mini-mental state examination in the Korean version of CERAD assessment packet, K-NPI : Korean neuropsychiatric inventory

확인할 수 있는 언어 유창성이 낮다는 결과를 나타내었다. Michaela 등<sup>35)</sup>의 연구는 WMH가 존재하면 시간이 갈수록 실행 기능에 부정적인 영향을 끼칠 수 있음을 시사하였다. Ogawa 등<sup>36)</sup>의 연구에서는 WMH의 중증도가 높은 군이 낮은 군보다 언어 유창성 검사 결과가 낮게 나와, 본 연구 결과와 유사한 결과를 보였다.

한편 본 연구에서, WMH 중증도에 따른 기억기능의 차이는 유의하지 않았다. Miranda 등<sup>37)</sup>의 연구 및 Prins,<sup>38)</sup> Jokinen 등<sup>39)</sup>의 연구에서도 WMH의 중증도와 기억력 저하와는 연관성을 찾을 수 없다고 보고된 바 있다. WMH의 중증도가 높을시, Ogawa 등의 연구에서도 실행기능 영역은 영향을 받았지만, 기억 영역과는 연관이 없다는 결과가 나타나,<sup>36)</sup> 본 연구와 일치하는 결과를 보였다. 한편 일부 연구에서는 WMH와 기억력 저하 간의 유의미한 연관성이 보고된 바 있다.<sup>40)</sup>

AD환자에서, MRI상 WMH의 존재는 병변 위치와 관계 없이 손상된 전두엽 기능과 관련이 있다는 보고가 있다.<sup>41)</sup> WMH가 특히 정신운동 처리 속도 및 실행 기능의 저하와 관련이 있다는 사실은, WMH가 전두엽 기능에 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사한다. 본 연구에서도 WMH의 중증도가 심할수록 언어 유창성 검사 결과 점수가 낮게 나타나, 전두엽 기능과 연관된 실행기능이 저하됨을 보였다. 백질 고강도 신호에 의해 피질-피질하 연결이 붕괴되고 회백질의 구조적 결합성이 약해져 결과적으로 인지기능 저하를 유발할 수 있다는 점<sup>42)</sup>이 이러한 실행기능 저하가 생기는 원인일 수 있다. Duffy와 Campbell 등의 연구<sup>43)</sup> 및 Tekin과 Cummings의 연구<sup>44)</sup>에서 뒤가쪽 이마옆앞회로(Dorsolateral prefrontal circuit)의 병변이 실행기능과 주로 연관되는 부위이며, 언어 유창성의 수행과도 연관있다는 보고가 있어, 추후 이 부분에 대한 좀 더 자세한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 WMH의 중증도가 높은 군이, BPSD가 심하다는 결과를 나타내었다. 이러한, WMH와 BPSD 사이의 관련성은 Nagaendran 등<sup>45)</sup>의 연구에서 나이, 인지 장애의 중증도 및 내측측두엽 위축 등을 교정한 뒤에도 유의하게 나타난 바 있다. AD환자에서 WMH의 중증도가 증가될 때, BPSD의 중증도가 더 높게 나타난다는 이전의 연구결과들은,<sup>46,47)</sup> Fazekas 척도 점수가 높은 군에서 NPI 점수가 더 높게 나타난 본 연구에서의 결과와 유사하다. 반면, 이전의 연구 결과들 중에서도 WMH와 BPSD간에 어떠한 연관도 발견하지 못한 연구도 있어,<sup>48)</sup> 차후에 더 큰 표본을 대상으로 좀 더 정교하고 체계화된 연구가 필요할 것이다.

WMH는 뇌 허혈에 대한 신뢰할 수 있는 표지자로 간주되

고 있으며,<sup>49)</sup> Treiber 등의 연구 결과에서도 이전의 뇌졸중 및 고혈압 병력이 있을 때 WMH의 크기가 더 커지고, BPSD가 발생할 위험도가 상당히 높아짐을 보고하였다.<sup>50)</sup> 결과적으로 뇌졸중, 고혈압 등의 혈관성 위험 인자들을 관리하는 것은 결국 WMH를 방지하고 AD 환자의 BPSD를 예방하는데 도움이 될 것이다.

본 연구의 제한점으로는 첫번째로 치매가 없는 정상 대조군이 포함되지 않아 신뢰도나 타당도가 저하되었을 가능성이 있다는 점이다. 둘째, 백질 고강도 신호의 위험인자 중 하나인 인지기능 저하 및 BPSD와 관련 있다고 알려진 고혈압에 대한 조사가 이루어지지 않아, 백질 고강도 신호 및 BPSD 사이의 관계에 영향을 줄 수 있는 변인을 모두 통제하지는 못했다는 점이다. 셋째, Fazekas scale 2~3이상인 군이 Fazekas scale 0~1인 군에 비해 나이가 유의하게 더 많았으며, AD환자의 비율도 높아 인지기능 검사 결과 및 NPI값에 영향을 미쳤을 수 있으나 이를 통제하지 못하였다는 점이다. 넷째, 연구 대상자를 선정할 때 혈관성 치매 환자를 배제하였으나, WMH의 크기가 큰 AD환자 중 일부는 혈관성 치매로 진단될 수 있는 가능성이 있다는 점이다. 다섯째, WMH의 정도를 측정하기 위하여 이 논문에서는 시각 기반 척도를 사용하였으며, 이는 MRI를 통한 정량적 평가 방법보다는 정확도가 낮기 때문에, 근사치를 이용한 방법이라는 점이다. 여섯째, 연구에서 모집된 환자들이 모두 하나의 치매 클리닉에서 모집되었기 때문에, 연구 결과가 편향되었을 수 있다는 점이다.

그럼에도 불구하고, 본 연구는 간편하게 사용할 수 있는 시각 기반 척도를 이용하여 치매 환자에서 나타나는 뇌의 퇴행성 변화와 세부적인 인지영역과의 관계에 대해 확인하고, BPSD와의 연관도 알아보았으며, 이를 통해 치매 증상에 영향을 미칠 수 있는 뇌의 퇴행성 변화를 분석하여 치매의 병리를 밝히는데 도움을 줄 수 있었다고 생각한다. 연구에서 사용된 시각 기반 척도는 시행과 평가가 정량적 검사에 비해 상대적으로 용이하고 간편하면서도, 복잡한 영상기술을 이용한 연구들과도 유사한 진단적 정확도를 나타내어 임상에서 유용하게 사용할 수 있을 것이다. AD 및 MCI 환자의 뇌영상검사를 통한 퇴행성 변화가 특정 인지영역의 저하 및 BPSD의 중증도와 연관 있다는 결과를 임상에 적용한다면, AD 및 MCI 환자증상의 예방, 조기 개입과 치료에 도움을 줄 수 있을 것이다.

#### Acknowledgments

This work was supported by the Inje Research and Scholarship Foundation in, 2007.

**Conflicts of Interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

**REFERENCES**

- (1) Park YS, Suk MS. The improvement plan of social welfare service for advancing family resilience of caring dementias. *J Korean Soc Welf Adm* 2002;6:119-144.
- (2) Kim JM, Shin IS, Yoon JS. Determinants of care burden of caregiver inpatients with dementia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:1006-1013.
- (3) Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1988;2:134.
- (4) Westman E, Simmons A, Muehlboeck JS, Mecocci P, Velias B, Tsolaki M, Kłoszewska I, Soininen H, Weiner MW, Lovestone S, Spenger C, Wahlund LO. AddNeuroMed and ADNI: similar patterns of Alzheimer's atrophy and automated MRI classification accuracy in Europe and North America. *Neuroimage* 2011;58:818-828.
- (5) Burns JM, Church JA, Johnson DK, Xiong CJ, Marcus D, Fotenos AF, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL. White matter lesions are prevalent but differentially related with cognition in aging and early Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005;62:1870-1876.
- (6) Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: A quantitative review. *Neuropsychology* 2000;14:224-232.
- (7) De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* 2002;52:335-341.
- (8) Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease-the nun study. *JAMA* 1997;277:813-817.
- (9) Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal P, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004;61:1531-1534.
- (10) Chen TF, Chen YF, Cheng TW, Hua MS, Liu HM, Chiu MJ. Executive Dysfunction and periventricular diffusion tensor changes in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3826-3836.
- (11) DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666.
- (12) Verdelho A, Madureira S, Molcero C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, Pantoni L, Fazekas F, Visser M, Waldemar G, Wallin A, Hennerici M, Inzitari D. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology* 2010;75:160-167.
- (13) Taylor ME, Lord SR, Delbaere K, Wen W, Jiang J, Brodaty H, Kurrle SE, Stefanie Mikolaizak A, Close JCT. White matter hyperintensities are associated with falls in older people with dementia. *Brain Imaging Behav* 2018;25:1-8.
- (14) O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:724-733.
- (15) Jellinger KA. Small concomitant cerebrovascular lesions are not important for cognitive decline in severe Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:520-521.
- (16) Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnettson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;354:919-920.
- (17) Kang DW, Lim HK. Current Knowledge and Clinical Application of Brain Imaging in Alzheimer's Disease. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2018;57:12-22.
- (18) Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1225-1233.
- (19) Gao FQ, Swartz RH, Scheltens P, Leibovitch FS, Kiss A, Honjo K, Black SE. Complexity of MRI white matter hyperintensity assessments in relation to cognition in aging and dementia from the Sunnybrook Dementia Study. *J Alzheimers Dis* 2011;26:379-388.
- (20) Hart DJ, Craig D, Compton SA, Critchlow S, Kerrigan BM, McIlroy SP, Passmore AP. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:1037-1042.
- (21) Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288:1475-1483.
- (22) Piccininni M, Di Carlo A, Baldereschi M, Zaccara G, Inzitari D. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: frequency and relationship with duration and severity of the disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:276-281.
- (23) Berlow YA, Wells WM, Ellison JM, Sung YH, Renshaw PF, Harper DG. Neuropsychiatric correlates of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:780-788.
- (24) Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain* 2005;128(Pt 11):2612-2625.
- (25) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- (26) Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack

- C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256:240-246.
- (27) Kono I, Mori S, Nakajima K, Nakagawa M, Watanabe Y, Kizu O, Yamada K, Sakai Y. Do white matter changes have clinical significance in Alzheimer's disease? *Gerontology* 2004; 50:242-246.
- (28) 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.
- (29) Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Lee KH. Development of the Korean version of the consortium to establish a registry for alzheimer's disease (CERAD) Assessment packet (CERAD-K): Clinical and Neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci* 2002;57:47-53.
- (30) Kwon YC, Park JH. Korean version of Mini-Mental State Examination (MMSE-K) part I: Development of the test for the elderly. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989;28:125-135.
- (31) Morris JC. The clinical Dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
- (32) Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration scale (GDS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:661-663.
- (33) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory : comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
- (34) Bae JN, Cho MJ. Development of the Korean version of the Geriatric Depression scale and its form among elderly psychiatric patients. *J psychosom Res* 2004;57:297-305.
- (35) Michaela D, Josef M, Eberhard D, Gerog K, Tanja D, Michael S. Impact of White Matter Lesions and Cognitive Deficits on Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013;34: 665-672.
- (36) Ogawa Y, Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Honda K, Yuuki S, Hirai T, Ikeda M. Association of cerebral small vessel disease with delusions in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28:18-25.
- (37) Miranda B, Madureira S, Verdelho A, Ferro J, Pantoni L, Salvadori E, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Hennerici M, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitarion D; LADIS Study. Self-perceived memory impairment and cognitive performance in an elderly independent population with age-related white matter changes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:869-873.
- (38) Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005;128:2034-2041.
- (39) Jokinen H, Gouw AA, Madureira S, Ylikoski R, van Straaten EC, van der Flier WM, Barkhof F, Scheltens P, Fazekas F, Schmidt R, Verdelho A, Ferro JM, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology* 2011;76:1872-1878.
- (40) de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2001;56:1539-1545.
- (41) Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, Weiner MW, Chui HC, Jagust WJ. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 2004;63:246-253.
- (42) Choi L, Joo SH, Lee CU, Paik IH. Association between Global Cortical Atrophy, Medial Temporal Atrophy, White Matter Hyperintensities and Cognitive Functions in Korean Alzheimer's Disease Patients. *Korean J Biol Psychiatry* 2015;22:140-148
- (43) Duffy JD, Campbell JJ 3rd. The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:379-387.
- (44) Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002; 53:647-654.
- (45) Nagaendran K, Russel C, Angeline Z, Cheong CY. Cerebral white matter disease is independently associated with BPSD in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2014;337:162-166.
- (46) Clark LM, McDonald WM, Welsh-Bohmer KA, Siegler IC, Dawson DV, Tupler LA, Krishnan KR. Magnetic resonance imaging correlates of depression in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1998;44:592-599.
- (47) Starkstein SE, Sabe L, Vázquez S, Di Lorenzo G, Martínez A, Petracca G, Tesón A, Chemerinski E, Leiguarda R. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:66-73.
- (48) Harrell LE, Duvall E, Folks DG, Duke L, Bartolucci A, Conboy T, Callaway R, Kerns D. The relationship of high-intensity signals on magnetic resonance images to cognitive and psychiatric state in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991;48: 1136-1140.
- (49) Son SJ, Lee KS, Lee YH, Baek JH, Choi SH, Na DL, Seo SW, Oh BH, Hong CH. Association between white matter hyperintensity severity and cognitive impairment according to the presence of the apolipoprotein E (APOE) ε4 allele in the elderly: retrospective analysis of data from the CREDOS study. (2015). *J Clin Psychiatry* 2012;73:1555-1562.
- (50) Treiber KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Steinberg M, Norton M, Green RC, Rabins P, Stein DM, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC, Tschanz JT. Vascular factors and risk for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Int Psychogeriatr* 2008;20:538-553.

**국문초록**

**연구목적**

본 연구의 목적은 알츠하이머병 및 경도인지장애 환자에서 백질고강도신호 차이에 따른 신경인지 기능 및 행동심리증상(BPSD)을 비교하는 것이다.

**방 법**

본 연구는 후향적 연구로서, 알츠하이머병 및 경도인지장애로 진단받은 115명을 대상으로 하였다. 뇌 자기공명영상의 백질 고강도 신호(white matter hyperintensity, WMH)는 표준화된 시각 기반 척도(Fazekas scales)에 의해 평가되었으며, 참가자들은 Fazekas 척도에 따라 두 그룹으로 분류되었다. 신경인지기능은 임상치매평가 척도(CERAD-K)에 의해, BPSD는 한국형 신경정신행동검사(K-NPI)로 평가되었다. WMH의 심각도에 따른 신경인지기능 및 BPSD의 차이를 분석하기 위해 독립표본 t-test를 시행하였다.

**결 과**

WMH의 중증도가 높은 군은 유의하게 낮은 언어 유창성을 나타내었다( $p < 0.05$ ). 또한 WMH의 중증도가 높은 군은 유의하게 높은 K-NPI 점수를 보였다( $p < 0.01$ ).

**결 론**

WMH와 실행기능과 관련된 신경인지검사 간에는 유의한 연관이 있었다. 또한 WMH는 BPSD의 중증도에 영향을 미치는 것으로 보인다. 임상실제에서 WMH를 알츠하이머 병(Alzheimer's disease, AD) 및 경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI) 환자를 치료하는데 유용한 정보를 제공할 것이다.

**중심 단어** : 알츠하이머병 · 경도인지장애 · 백질고강도신호 · 치매의 행동심리증상.