



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사학위논문

알츠하이머병 환자에서
뇌실 표면으로부터의 거리에 따른
백질 고음영 신호의 분류와
인지 기능과의 연관성

제주대학교 대학원

의학과 정신과학 전공

송 재 민

2021년 2월



알츠하이머병 환자에서
뇌실 표면으로부터의 거리에 따른
백질 고음영 신호의 분류와
인지 기능과의 연관성

지도교수 박 준 혁

송 재 민

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함

2020년 11월

송재민의 의학박사 학위 논문을 인준함

위원장 김영은
부위원장 정성철
위원 김문득
위원 박준호
위원 홍성철

제주대학교 대학원

2020년 11월

Association between white matter hyperintensities
classified according to the distance from the
ventricular surface and cognitive function in
patients with Alzheimer's disease

Jae Min Song

(Supervised by professor Joon Hyuk Park)

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree
of Doctor of Philosophy

Nov. 2020.

This thesis has been examined and approved.

Department of Medicine

GRADUATE SCHOOL

JEJU NATIONAL UNIVERSITY

초 록

목적 : 우리나라가 고령화 시대에 진입한 이후 노인인구의 삶의 질에 직접적인 영향을 미치는 퇴행성 노인 질환인 치매는 그 중요성이 매우 대두되고 있다. 치매의 예방과 치료를 위하여, 치매 중에서도 가장 유병률이 높은 알츠하이머병(Alzheimer's disease)의 위험인자와 생체지표(biomarker) 등을 파악하고자 하는 노력이 지속되고 있다. 노인의 뇌 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서 관찰되는 백질 고음영 신호(white matter hyperintensities, WMH)의 증가는 알츠하이머병의 발병 및 환자의 인지 기능 저하와 연관이 있다. 최근, 뇌실 표면에서부터 떨어진 거리에 따라 백질 고음영 신호(WMH)의 발생 기전이 다르기 때문에, 위치에 따른 백질 고음영 신호(WMH)가 뇌기능 저하에 미치는 영향이 다를 것이라는 가설이 대두되었다. 백질 고음영 신호(WMH) 위치에 따른 영향의 차이를 규명하고자 많은 연구들이 발표되고 있으나 아직 일관된 결과는 없다. 본 연구는 백질 고음영 신호(WMH) 용적과 뇌실 표면에서부터의 거리에 따라 분류된 백질 고음영 신호(WMH)가 알츠하이머병 환자의 인지 기능에 미치는 영향에 대하여 알아보하고자 한다. 또한 분류된 백질 고음영 신호(WMH)가 알츠하이머병의 예측인자가 될 수 있는지에 대하여 규명하고자 한다.

방법 : 총 283 명이 연구에 참여하였으며, 정상 인지군이 112 명이고 알츠하이머병 환자군이 171 명이었다. 모든 대상자들에게 CERAD 신경심리검사와 뇌 자기 공명 영상(MRI) 검사를 실시하였다. NINCDS-ADRDA

진단 기준에 따라 알츠하이머병 환자군을 선정하였고 알츠하이머병 환자군의 대조군으로 정상 인지군을 선정하였다. 뇌 자기 공명 영상(MRI)에서 백질 고음영 신호(WMH) 용적을 측정하고 뇌실 표면으로부터의 거리에 따라 뇌실결(juxtaventricular), 뇌실주변(periventricular), 심부(deep) 백질 고음영 신호(WMH)로 구분하였다. 뇌실결 백질 고음영 신호(juxtaventricular white matter hyperintensities, JVWMH)는 뇌실 표면에서 3mm 미만의 거리에 위치하고 periventricular caps 와 halo 를 포함하는 부분으로 정의하였다. 뇌실주변 백질 고음영 신호(periventricular white matter hyperintensities, PVWMH)는 뇌실 표면에서 3mm 이상 13mm 미만의 거리에 위치한 부분으로 정의하였으며, 심부 백질 고음영 신호(deep white matter hyperintensities, DWMH)는 뇌실 표면에서 13mm 이상 떨어진 부분에 위치한 백질 고음영 신호(WMH)로 정의하였다. 백질 고음영 신호(WMH) 용적 값을 정규분포 데이터로 변환하기 위하여 log 변환(logarithmic transformation)하였으며, 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적, 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적, 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적도 log 변환(logarithmic transformation)하였다. 알츠하이머병의 연관 요인을 알아보기 위하여 로지스틱 회귀 분석(logistic regression analysis)을 실시하였고, 백질 고음영 신호(WMH) 용적 및 그 위치와 각 신경심리검사 수행 간의 연관성을 알아보기 위하여 다변량 선형 회귀 분석(multivariate linear regression analysis)을 실시하였다.

결과 : 알츠하이머병 환자군의 백질 고음영 신호(WMH) 용적은 평균 $20.7 \pm 18.2\text{ml}$ 로 정상 인지군의 $6.8 \pm 8.1\text{ml}$ 보다 컸다($p < 0.001$, t-test). 알츠하이머병의 연관 요인을 알아보기 위한 로지스틱 회귀 분석(logistic

regression analysis) 결과, 백질 고음영 신호(WMH) 용적 비율 log 값의 승산비(odds ratio)가 5.967(95% confidence interval [CI]=1.550-22.986)로 백질 고음영 신호(WMH) 용적이 10 배씩 증가할수록 알츠하이머병 위험은 5.967 배 증가하였다. 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적 비율 log 값의 승산비(odds ratio)는 4.021(95% CI=1.592-10.156)로 백질 고음영 신호(WMH)와 유사하게 알츠하이머병 위험과 유의한 연관이 있었다. 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적 비율 log 값도 알츠하이머병 위험과 유의한 연관이 있었다(odds ratio=2.873, 95% CI=1.227-6.731). 선형 회귀 분석(linear regression analysis) 결과, 알츠하이머병 환자군의 총 백질 고음영 신호(WMH) 용적은 언어 유창성 검사(p=0.008), 단어 목록 기억 검사(p=0.023)에 유의한 영향을 주었다. 백질 고음영 신호(WMH) 용적을 뇌실 표면으로부터의 거리로 나누어 분석한 결과, 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적은 알츠하이머병 환자군의 언어 유창성 검사(p=0.013), 바로 숫자 외우기 검사(p=0.037)에 유의한 영향을 주었다. 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적은 알츠하이머병 환자군의 언어 유창성 검사(p=0.011)와 단어 목록 기억 검사(p=0.021)에 유의한 영향을 주었다. 심부 백질 고음영 신호(DWMH)는 알츠하이머병 환자군의 인지 기능 검사와 연관성이 없었다.

결론 : 총 백질 고음영 신호(WMH) 용적 그리고 뇌실 표면으로부터의 거리에 따른 분류상 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적과 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적이 알츠하이머병의 발병과 연관성이 있었다. 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호 (PVWMH) 용적은 알츠하이머병 환자군의 실행 기능(executive function), 즉시 기억과 작업

기억(working memory) 등 전두엽(frontal lobe) 기능 저하에 영향을 미쳤다. 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적은 알츠하이머병의 발병과는 연관성이 있었지만, 알츠하이머병 환자군의 세부적인 인지 기능 저하에 유의한 영향을 미치지 않았다. 해마(hippocampus)와는 독립적으로 백질 고음영 신호(WMH)는 알츠하이머병의 발병과 알츠하이머병 환자군의 인지 기능 저하에 영향을 주었고, 백질 고음영 신호(WMH)가 알츠하이머병의 발병과 알츠하이머병 환자군의 인지 기능에 미치는 영향은 뇌실 표면으로부터의 거리에 따라 차이가 있었다.

주요어: 알츠하이머병, 백질 고음영 신호, 뇌실결 백질 고음영 신호, 뇌실주변 백질 고음영 신호, 심부 백질 고음영 신호, 실행 기능, 인지 기능

목 차

초 록	i
목 차	v
표 목차	vii
그림목차	x
I. 서 론	1
1. 노년기 알츠하이머병의 특성	1
2. 백질 고음영 신호	3
3. 알츠하이머병과 백질 고음영 신호	6
II. 연구 목적	8
III. 연구 방법	9
1. 연구 대상자 선정	9
2. 평가 기간	10
3. 평가 방법	10
4. 통계 방법	15

IV. 결과	19
1. 전체 대상자의 인구사회학적 특성 및 임상적 특성	19
2. 정상 인지군과 알츠하이머병 환자군의 특성 비교	20
3. 백질 고음영 신호의 연관 요인	24
4. 알츠하이머병의 연관 요인	26
5. 백질 고음영 신호가 알츠하이머병 환자의 인지 기능에 미치는 영향	28
V. 고찰	69
1. 노년기 알츠하이머병의 특성	69
2. 백질 고음영 신호의 연관 요인	70
3. 알츠하이머병과 백질 고음영 신호	72
4. 백질 고음영 신호의 위치에 따른 기능 차이	75
5. 본 연구의 제한점과 향후 연구 방향	80
VI. 결론	82
참고문헌	83
Abstract	99

표 목차

Table 1.	Demographic and clinical characteristics of all participants	30
Table 2.	Comparison of demographic and clinical characteristics between Normal control group and Alzheimer's disease group	31
Table 3.	Factors correlated with WMH volume of all participants	32
Table 4.	Multivariate linear regression analysis of various factors associated with WMH volume	33
Table 5.	Multivariate linear regression analysis of various factors associated with WMH volume in Normal control group	34
Table 6.	Multivariate linear regression analysis of various factors associated with WMH volume in Alzheimer's disease group	35
Table 7.	Multivariate logistic regression analysis of various factors including WMH volume associated with Alzheimer's disease	36
Table 8.	Multivariate logistic regression analysis of various factors including JVWMH volume associated with Alzheimer's disease	37
Table 9.	Multivariate logistic regression analysis of various factors including PVWMH volume associated with Alzheimer's disease	38
Table 10.	Multivariate logistic regression analysis of various factors including DWMH volume associated with Alzheimer's disease	39

Table 11.	The association between WMH volume and neuropsychological tests in all participants	40
Table 12.	The association between WMH volume and neuropsychological tests in Normal control group	41
Table 13.	The association between WMH volume and neuropsychological tests in Alzheimer's disease group	42
Table 14.	The association between JVWMH volume and neuropsychological tests in all participants	43
Table 15.	The association between JVWMH volume and neuropsychological tests in Normal control group	44
Table 16.	The association between JVWMH volume and neuropsychological tests in Alzheimer's disease group	45
Table 17.	The association between PVWMH volume and neuropsychological tests in all participants	46
Table 18.	The association between PVWMH volume and neuropsychological tests in Normal control group	47
Table 19.	The association between PVWMH volume and neuropsychological tests in Alzheimer's disease group	48
Table 20.	The association between DWMH volume and neuropsychological tests in all participants	49

Table 21.	The association between DWMH volume and neuropsychological tests in Normal control group	50
Table 22.	The association between DWMH volume and neuropsychological tests in Alzheimer's disease group	51
Table 23.	The association between hippocampal volume and neuropsychological tests in all participants	52
Table 24.	The association between hippocampal volume and neuropsychological tests in Normal control group	53
Table 25.	The association between hippocampal volume and neuropsychological tests in Alzheimer's disease group	54

그림 목차

Figure 1. Classification of white matter hyperintensities	55
Figure 2. Histogram of white matter hyperintensities volume and logarithms of white matter hyperintensities volume	56
Figure 3. Histogram of hippocampal volume	57
Figure 4. Boxplots comparing white matter hyperintensities volume between Normal control group and Alzheimer's disease group	58
Figure 5. Boxplots comparing juxtaventricular white matter hyperintensities volume between Normal control group and Alzheimer's disease group	59
Figure 6. Boxplots comparing periventricular white matter hyperintensities volume between Normal control group and Alzheimer's disease group	60
Figure 7. Boxplots comparing deep white matter hyperintensities volume between Normal control group and Alzheimer's disease group	61
Figure 8. Scatter plots of estimated intracranial volume and age comparing male and female	62
Figure 9. Boxplots comparing hippocampal volume between Normal control group and Alzheimer's disease group	63

Figure 10. Scatter plots of hippocampal volume and age comparing Normal control group and Alzheimer’s disease group 64

Figure 11. Scatter plots of white matter hyperintensities volume and age comparing Normal control group and Alzheimer’s disease group 65

Figure 12. Scatter plots of juxtaventricular white matter hyperintensities and age comparing Normal control group and Alzheimer’s disease group..... 66

Figure 13. Scatter plots of periventricular white matter hyperintensities and age comparing Normal control group and Alzheimer’s disease group..... 67

Figure 14. Scatter plots of deep white matter hyperintensities and age comparing Normal control group and Alzheimer’s disease group 68

I. 서론

1. 노년기 알츠하이머병의 특성

우리나라는 빠른 의료기술의 발전과 급속한 출산율 감소로 이미 고령화 사회에 진입하였다. 2020년 우리나라의 65세 이상 노인인구수는 812만 5천명으로 전체 인구의 15.7%를 차지하였으며, 노인인구의 연령별 비율을 살펴보면 65-69세가 전체 인구의 5.1%, 70-74세가 3.8%, 75세 이상 인구가 6.7%를 차지하고 있다.¹⁾ 노인인구의 급증으로 인하여 우리나라뿐만 아니라 전 세계적으로 연령 증가에 따른 퇴행성 질환에 대한 관심이 커지고 있으며,^{2, 3)} 특히, 삶의 질에 큰 영향을 미치는 치매 연구가 중요시 되고 있다. 우리나라의 유형별 치매 환자수는 2018년을 기준으로 가장 많은 유형이 알츠하이머병(Alzheimer's disease)이며, 그 다음이 기타 유형의 치매, 혈관성 치매 순이다.³⁾ 치매는 많은 사회적 비용을 발생시키고 환자 본인과 가족의 삶의 질 저하에 큰 영향을 미치기 때문에, 예방 및 조기 치료 개입이 중요하다. 이런 이유로 알츠하이머병에서 일어나는 뇌의 병태생리학적 변화에 대한 연구의 중요성이 대두되고 있다.

서서히 발병하여 점진적으로 악화되는 알츠하이머병의 진행 과정은 주요 생체지표(biomarker)로 설명할 수 있다.^{4, 5)} 뇌에서의 베타 아밀로이드 단백질(amyloid-beta protein)의 축적, 신경의 퇴화 또는 손상, 뇌척수액의

타우 단백질(tau protein)의 증가, fluorodeoxyglucose(FDG) 양전자 방출 단층 촬영(PET) 검사시 측두-두정엽 피질(temporo-parietal cortex)에서 흡수 감소와 뇌 자기 공명 영상(MRI)에서 측두엽(temporal lobe), 내측 두정엽(medial parietal cortex)의 위축 등이다.⁶⁾

뇌 부피는 정상적인 노화 과정에서 점차 감소한다. 그러나, 알츠하이머병이 발생한 경우에는 뇌 부피가 정상적인 노화 과정과 비교시 더 빠르게 감소하였으며, 뇌 부피 감소 정도가 심할수록 치매 발병 위험율이 높아지고 인지 기능 저하도 심해지는 것으로 나타났다.⁷⁾ 해마(hippocampus)의 신경 세포 소실은 알츠하이머병의 발병과 연관되어 있으며,⁸⁾ 해마 위축(hippocampal atrophy)은 알츠하이머병 진단의 생체지표(biomarker)로 이미 사용되고 있다.⁹⁾ 출혈성 경색(hemorrhagic infarct), 대뇌 피질의 허혈(ischemia)과 뇌 백질의 변화 등을 포함하는 뇌혈관의 변화는 치매 위험성을 증가시키나, 아직까지 정확한 병태생리 기전은 밝혀지지 않았다.

2. 백질 고음영 신호

백질 고음영 신호(WMH)는 노인의 뇌 자기 공명 영상(MRI)의 fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) 영상에서 흔하게 관찰되는 백질 이상 소견으로 주변 백질 보다 명도가 높은 병변이다. 선행 연구들에서 일반인구 집단의 백질 고음영 신호(WMH)의 유병율은 39%에서 96%까지 다양하다.¹⁰⁾ 핀란드에서 실시한 55 세에서 85 세 사이의 코호트 집단(the Helsinki Aging Brain Study)의 유병율은 39%였으며,¹¹⁾ 일반인구에서 무작위로 선발된 60-90 세 사이의 노인 1077 명을 대상으로 한 The Rotterdam Scan Study 는 95%의 유병율을 보고하였다.¹²⁾ 백질 고음영 신호(WMH)는 시간에 따라 증가하는데, The Rotterdam Scan Study 에서 3 년간 추적 조사한 결과, 39%의 대상자에서 백질 고음영 신호(WMH)가 증가하였다.¹³⁾ 유럽의 다기관에서 65-84 세 노인을 대상으로 실시한 LADIS (Leukoaraiosis And DISability) 코호트 연구에서는 백질 고음영 신호(WMH)를 3 년 뒤에 재측정시 394 명의 대상자중 73.6%인 290 명에서 백질 고음영 신호(WMH)가 증가하였다.^{14, 15)}

연령이 증가할수록 뇌 백질의 변화가 서서히 진행되며, 백질 고음영 신호(WMH)는 정상적인 노화 과정에서도 일어난다.¹⁶⁾ 그러나, 연령, 고혈압, 당뇨, 흡연, 열공성 뇌졸중(lacunar stroke) 등의 심혈관 요인이 백질 고음영 신호(WMH)의 위험인자임이 이미 알려졌으며,¹⁷⁻²⁰⁾ 백질 고음영 신호(WMH)가 인지 기능의 저하,^{21, 22)} 우울 장애와 같은 정신장애,²³⁻²⁵⁾ 보행 장애 등의 운동

기능 저하,^{22, 26)} 요실금,²⁷⁾ 퇴행성 신경 질환 및 뇌혈관 질환의 발생과 연관성이 있음이 밝혀졌다.²⁸⁾

백질 고음영 신호(WMH)의 발생 기전에는 여러 병리 과정이 작용하는 것으로 알려져 있으며, 크게 비허혈성(non-ischemic) 병리와 허혈성(ischemic) 병리로 나눌 수 있다.²⁹⁾ 선행 연구들에서는 백질 고음영 신호(WMH)를 일반적으로 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와 심부 백질 고음영 신호(DWMH)로 나누어 비교하는 것이 일반적이었다. 뇌실 표면에서 10mm 이내의 거리에 위치하여 비허혈성(non-ischemic) 병리가 주로 작용하는 백질 고음영 신호(WMH)를 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)로 정하였고, 뇌실 표면에서 10mm 이상 떨어져 있고 미세혈관질환(small vessel disease)과 연관되어 허혈성(ischemic) 병리가 원인이 되는 백질 고음영 신호(WMH)를 심부 백질 고음영 신호(DWMH)로 구분하였다.³⁰⁾

2008 년에 Kim 등³¹⁾은 병인론과 기능적인 면에 근거하여 백질 고음영 신호(WMH)의 새로운 분류를 제안하였다. 백질 고음영 신호(WMH)를 크게 비허혈성(non-ischemic) 백질 고음영 신호(WMH)와 허혈성(ischemic) 백질 고음영 신호(WMH)로 나누고, 뇌실 표면으로부터의 거리에 따라 다시 4 개의 소분류로 구분할 것을 제안하였다. 첫번째 분류는 뇌실결 백질 고음영 신호(juxtaventricular white matter hyperintensities, JVWMH)이다. 뇌실 표면에서 3mm 이내에 위치한 periventricular caps 와 smooth halo 는 비허혈성(non-ischemic) 원인으로 발생하는데 이를 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)로 정의하였다.^{31, 32)} 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)는 뇌실막하 신경교종 (subependymal gliosis)과 연관된 탈수초화 (demyelination)와

뇌실막 내층(ependymal lining)의 불연속성으로 인하여 야기되며, 뇌척수액의 유출과도 관련된다.^{31, 33)} 두번째 분류는 뇌실주변 백질 고음영 신호(periventricular white matter hyperintensities, PVWMH)이다. 뇌실 표면으로부터 3mm 에서 13mm 사이에 위치한 백질 고음영 신호(WMH)로 허혈성(ischemic) 병변이다. 동맥경화 등이 위험인자로, 만성적인 관류저하(hypoperfusion)가 원인이다. 세번째 분류도 허혈성(ischemic) 병변으로, 심부 백질 고음영 신호(deep white matter hyperintensities, DWMH)이다. 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와 피질결 백질 고음영 신호(juxtacortical white matter hyperintensities, JCWMH) 사이에 위치하며, 큰 혈관의 영향보다는 미세혈관질환(small vessel disease)³⁴⁾의 영향을 받는 부분이다. 끝으로, 피질수질 접합부 (corticomedullary junction)로부터 4mm 이내에 위치하는 심부 백질 고음영 신호(DWMH)를 피질결 백질 고음영 신호(JCWMH)로 재분류하였다. 이 부분의 용적은 매우 작지만 긴 연합신경(long association fiber)의 영향을 받는 심부 백질 고음영 신호(DWMH)와는 달리 짧은 고리 모양의 U 신경 섬유(short looped U fiber)가 분포하기 때문에 심부 백질 고음영 신호(DWMH)와 구분하였다.^{31, 35, 36)}

3. 알츠하이머병과 백질 고음영 신호

백질 고음영 신호(WMH)는 인지 기능 저하를 예측하며 알츠하이머병 등 치매 위험성을 증가시킨다.^{10, 24, 37-46)} 인지 기능 저하를 일으키는 기전은 아직 명확하지 않으며, 백질 고음영 신호(WMH)가 기억력에 중요한 두뇌 부위에 직접적인 손상을 가하고, 베타 아밀로이드 단백질(amyloid-beta protein)의 축적을 야기시켜 인지 기능을 저하시킨다는 가설이 제기되었다.⁴⁷⁾ 백질 고음영 신호(WMH)는 그 정도가 심할수록 실행 기능(executive function), 운동 기능, 주의 집중력, 시각 구성 능력 및 전반적 인지 기능을 저하시킨다.^{24, 37)} LADIS(Leukoaraiosis And DISability) 코호트의 종단적 연구 결과, 백질 고음영 신호(WMH)는 치매이든 아니든 상관없이 인지 기능 저하의 강력한 예측인자로 연령이나 교육, 내측 측두엽 위축(medial temporal lobe atrophy)과는 독립적으로 인지 기능 저하에 영향을 미쳤다.^{24, 48)}

백질 고음영 신호(WMH)는 위치에 따라 발생 기전이 다르기 때문에, 뇌실 표면으로부터의 거리에 따라 나누어 그 기능의 차이를 규명하고자 하는 연구들이 계속되었다. 백질 고음영 신호(WMH)를 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와 심부 백질 고음영 신호(DWMH), 두 부위로 구분하여 비교한 선행 연구에서 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적은 전체 백질 고음영 신호(WMH) 보다 더 지속적인 인지 기능 저하를 예측하였다.⁴⁴⁾ 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적은 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와는 달리 우울 증상과 연관이 있었다.^{49, 50)} 백질 고음영 신호(WMH)는 치매 환자에서

질환 발생의 초기에서부터 관찰되기에 알츠하이머병 진단의 생체지표 (biomarker) 및 알츠하이머병의 예측인자로서의 사용 가능성이 지속적으로 대두되어 왔다. 그러나, 아직까지는 그 근거가 불충분한 상태로 더 많은 연구들이 필요한 상황이다.

백질 고음영 신호(WMH)를 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와 심부 백질 고음영 신호(DWMH), 두 부위로 구분하여 백질 고음영 신호(WMH)가 인지 기능에 미치는 영향을 비교한 선행 연구들은 있었으나 세 부위로 구분한 선행 연구는 아직 없다. 본 연구에서는 병인론과 기능 차이에 근거하여 백질 고음영 신호(WMH)를 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH), 심부 백질 고음영 신호(DWMH)로 나누어 알츠하이머병의 발병과 알츠하이머병 환자의 세부적인 인지 기능에 미치는 영향을 비교하고자 하였다.

II. 연구 목적

1. 백질 고음영 신호의 위험인자를 규명한다.
2. 백질 고음영 신호와 알츠하이머병과의 연관성을 규명한다.
3. 백질 고음영 신호 용적과 위치가 알츠하이머병 환자의 인지 기능에 미치는 영향을 조사한다.

III. 연구 방법

1. 연구 대상자 선정

연구 대상자는 대한민국 제주도에 거주하는 60 세 이상 노인인구 중에서 선정하였다. 알츠하이머병 환자군(Alzheimer's disease group, AD)은 제주대학교 병원 정신건강의학과 치매 클리닉에 다니는 알츠하이머병 환자를 대상으로 하였다. 정상 인지군(Normal control group, NC)은 한국인의 인지 노화와 치매에 대한 전향적 연구(Korean Longitudinal Study on Cognitive Aging and Dementia, KLOSCAD)⁵¹⁾에 참여하는 제주도 거주자를 대상으로 하였다.

모든 대상자에게 기본적인 인구 사회학적 정보를 조사하였고, 지원자 중 심각한 청각 손상이나 시각 손상이 있는 경우, 뇌출혈 등의 신경장애가 있는 경우, 조현병 등의 주요 정신장애가 있는 경우, 심한 심혈관계 질환 등 신체 질환이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 모든 대상자들에게 자발적 참여에 대한 동의를 받았으며, 제주대학교 병원 임상 연구 윤리 위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다.

2. 평가 기간

2018 년 1 월부터 2020 년 1 월까지 지원자를 모집하여 연구 대상자를 선정하였다.

3. 평가 방법

1) 임상 평가 및 진단

모든 연구 대상자에게 한국형 CERAD (Korean Version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, CERAD-K) 신경심리검사⁵²⁾를 실시하였다. CERAD 신경심리검사는 세계적으로 사용되는 치매진단검사의 하나로, 임상 평가, 신경심리평가, 문제행동평가가 포함되어 있으며 치매 진단과 원인 질환 감별이 가능하다. 본 연구에서는 한국 노인에게 적절하게 표준화된 한국형 CERAD 신경심리검사를 사용하였다. 검사결과를 토대로 두 명의 정신건강의학과 전문의가 알츠하이머병 여부를 진단하였으며, 결과에 영향을 미칠 수 있는 주요 정신장애 및 신체 질환 등의 동반 여부와 과거력을 평가하여 연구 대상자에서 제외하였다. 진단은 2011 년에 발표된 가장 최신판의 NINCDS-ADRDA(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria, NINCDS-ADRDA) 진단 기준⁴⁾을

사용하였으며, 임상치매평가척도(Clinical dementia rating, CDR)⁵³⁾를 실시하였다. NINCDS-ADRDA 진단 기준으로 가능 알츠하이머병(probable Alzheimer's Disease), 유력 알츠하이머병(possible Alzheimer's Disease)으로 진단된 경우를 알츠하이머병 환자군으로 선정하였다. 정상 인지군은 CERAD 신경심리검사 평가에서 인지 기능 저하가 없고 임상치매평가척도(CDR) 결과 0 점으로 평가되며 독립적인 일상 생활이 가능한 대상자로 정의하였다.

모든 연구 대상자들에게 뇌 자기 공명 영상(MRI)검사를 실시하였으며, CERAD 신경심리검사에 더하여 추가적인 인지 기능 검사를 실시하였다. 또한, 치매 등의 가족력을 조사하였으며, ApoE4 변이 유전자 유무를 검사하였다. 인지 기능에 영향을 미칠 수 있는 다른 요인들을 파악하기 위하여, 단축형 노인우울척도검사(Korean version of the short form of Geriatric Depression Scale, SGDS-K)^{54, 55)}로 우울 정도를 평가하였으며, 찰슨 동반상병 지표(Charlson comorbidity index, CCI)⁵⁶⁾로 동반 질환의 심각도를 평가하였다.

2) 뇌 자기 공명 영상

모든 뇌 자기 공명 영상(MRI) 검사는 3.0T Philips Intera scanner 를 사용하여 제주대병원에서 실시하였고, 3D T1 강조 영상(three-dimensional T1-weighted anatomical image)과 3D FLAIR 영상(three-dimensional fluid attenuation inversion recovery images)을 구하였다.

3D FLAIR 영상에서 백질 고음영 신호(WMH) 용적은 자동화된 정량적 측정법(automated quantification methods)을 이용하여 다음과 같이 계산하였다.

자기 공명 영상(MRI)들은 MATLAB(Mathworks, Natwick, MA, USA)과 Statistical Parametric Mapping version 12 (SPM12; The Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)에서 제공된 함수들을 이용하여 처리되었다. 모든 자기 공명 영상(MRI)을 의료 영상 표준 형식인 Digital Imaging and Communication in Medicine(DICOM) 파일 형식으로 제공 받아 SPM12 에서 3D 뇌 자기 공명 영상(MRI) 파일의 확장 표준인 Neuroimaging Informatics Technology Initiative(NIFTI) 파일 형식으로 변환하였다. MATLAB 과 SPM12 를 이용하여 3D FLAIR 영상을 3D T1 강조 영상에 등록하였고 the Lesion Segmentation Toolbox(www.applied-statistics.de/1st.html)의 the Lesion Prediction Algorithm⁵⁷⁾을 이용하여 3D FLAIR 영상에서 백질 고음영 신호(WMH)를 구분하였다. 백질 고음영 신호(WMH)를 뇌실 표면으로부터의 거리에 따라 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH), 심부 백질 고음영 신호(DWMH)로 재분류하였다.

본 연구의 분류 기준은 2008 년에 Kim 등³¹⁾이 제시한 백질 고음영 신호(WMH) 분류를 참고하여 정하였다. 뇌실 표면에서 3mm 미만의 거리에 위치하고 periventricular caps 와 halo 를 포함하는 부분을 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)로 정의하였다. 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)는 뇌실 표면으로부터 3mm 에서 13mm 사이에 위치한 부분으로 정의하였으며, 13mm 이상 떨어진 부분의 백질 고음영 신호(WMH)는 심부 백질 고음영 신호(DWMH)로 정의하였다. 본 연구에서는 피질결 백질 고음영 신호 (JCWMH)는

용적이 매우 작아 분류하지 않았으며 심부 백질 고음영 신호(DWMH)에 포함하였다(Figure 1).

백질 용적(white matter volume), 두개 내 용적(estimated intracranial volume, eICV), 전체 대뇌 용적(total brain volume, TBV), 해마 용적(hippocampal volume, HV) 등의 뇌 부분 용적은 뇌 자기 공명 영상(MRI)을 분석하는 프리서퍼(FreeSurfer) 소프트웨어 프로그램을 이용하여 구하였다.⁵⁸⁾

3) 신경심리검사

알츠하이머병 환자군의 인지 기능 평가를 위하여 CERAD 신경심리검사 평가 항목에 포함된 소검사 9 개에 더하여, 추가 인지 검사를 시행하였다. CERAD 신경심리검사 소검사 9 개 항목은 언어 유창성 검사(categorical verbal fluency), 보스톤 이름 대기 검사(Boston naming test), 간이 정신상태 검사(MMSE-KC), 단어 목록 기억 검사(word list memory), 구성 행동 검사(constructional praxis), 단어 목록 회상 검사(word list recall), 단어 목록 인식 검사(word list recognition), 구성 회상 검사(constructional recall), 길 만들기 검사 A(trail making test A), 길 만들기 검사 B(trail making test B) 등 9 개로 구성되어 있다.⁵²⁾

언어 유창성 검사는 언어 생성, 어의 기억, 실행 기능(executive function)의 영역을 평가하며, 전두엽(frontal lobe) 기능을 반영한다. 보스톤 이름 대기 검사는 명명 능력을 평가하는 검사 항목이며, 간이 정신상태 검사는 지남력을 포함한 주의 집중력, 언어 능력 등을 평가하는 포괄적인 인지 검사

항목이다. 단어 목록 기억 검사는 즉시 기억, 학습 능력 등을 평가한다. 단어 목록 회상 검사는 지연 회상 능력을 평가하며, 단어 목록 인식 검사는 재인 기억 능력을 평가한다. 구성 회상 검사는 시공간 기억력 검사 항목이며, 구성 행동 검사는 시공간 구성 능력을 평가한다. 길 만들기 검사 A와 길 만들기 검사 B는 전두엽(frontal lobe) 기능을 반영하는 검사 항목으로 주의 집중력, 실행 기능(executive function)을 평가한다.

추가 검사로 바로 숫자 외우기 검사(digit span test forward), 거꾸로 숫자 외우기 검사(digit span test backward),⁵⁹⁾ 단어 스트룹 검사(stroop word), 색깔 스트룹 검사(stroop color), 단어 색깔 스트룹 검사(stroop word and color),⁶⁰⁾ 전두엽 기능 검사(frontal assessment battery)⁶¹⁾ 등을 실시하였다. 숫자 외우기 검사는 웨슬러 성인 지능검사 4판(Wechsler Adult Intelligence Scale-4th Edition, WAIS-IV)의 소검사 항목으로 작업 기억(working memory) 영역을 측정한다.⁵⁹⁾ 스트룹 검사는 인지적 간섭을 억제하는 능력을 측정하도록 고안된 검사이며 주의력, 과제 수행 속도, 인지적 유연성, 작업 기억(working memory) 등을 측정할 수 있다.⁶⁰⁾ 전두엽 기능 검사는 여섯 개의 소검사로 구성된 검사 도구로 전두엽(frontal lobe) 기능을 평가한다.⁶²⁾

4. 통계 방법

정상 인지군과 알츠하이머병 환자군의 인구사회학적인 정보 중 연령 등과 같은 연속형 변수에 대해서는 독립표본 T 검정(t-test)을 이용하여 비교하였으며, 성별 등의 범주형 변수는 카이 제곱 검정(chi-square test)으로 분석하였다. 뇌 자기 공명 영상(MRI)으로부터 백질 고음영 신호(WMH) 용적, 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적, 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적, 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적, 두개 내용적(eICV), 전체 대뇌 용적(TBV)과 해마 용적(HV)을 구하여 전체 평균값과 표준편차를 구하였으며 독립표본 T 검정(t-test)으로 집단간 차이를 비교하였다. 백질 고음영 신호(WMH) 용적, 두개 내용적(eICV), 해마 용적(HV) 등은 연령, 성별 등의 다른 변인들의 영향을 받을 수 있기 때문에, 집단간 차이에 영향을 미칠 수 있는 공변량들을 통제하여 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였다.

백질 고음영 신호(WMH) 용적을 정규분포 데이터로 변환하기 위하여 log 변환(logarithmic transformation)하였으며, 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적, 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적, 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적의 경우도 마찬가지로 log 변환(logarithmic transformation)을 하였다.

백질 고음영 신호(WMH) 용적과 연령, 임상치매척도검사(CDR) 점수, 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적, 뇌실주변 백질 고음영

신호(PVWMH) 용적, 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적, 해마 용적(HV), 두개 내 용적(eICV), 전체 대뇌 용적(TBV)과의 상관관계를 알아보기 위하여 Pearson 상관계수(r)를 사용하였다.

백질 고음영 신호(WMH) 용적과 연관된 요인들을 밝히기 위하여 선형 회귀 분석(linear regression analysis)을 실시하였으며, 백질 고음영 신호(WMH) 용적에 영향을 줄 수 있는 연령, 성별, 교육 연수, ApoE4 변이 유전자 유무, 두개 내 용적(eICV), 전체 대뇌 용적(TBV), 해마 용적(HV), 찰슨 동반상병 지표(CCI), 노인우울척도검사(SGDS-K) 점수, 임상치매척도검사 박스총점(Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes, CDR-SOB)을 독립변수로 정하고, 백질 고음영 신호(WMH) 용적의 log 값을 종속변수로 정하여 분석하였다.

알츠하이머병의 연관 요인을 알아보기 위하여 로지스틱 회귀 분석(logistic regression analysis)을 실시하였으며, 연령, 성별, 교육 연수, ApoE4 변이 유전자 유무, 치매 가족력, 해마 용적(HV), 백질 고음영 신호(WMH) 용적, 찰슨 동반상병 지표(CCI), 노인우울척도검사 점수(SGDS-K)등의 연관 요인을 분석하였다. 분석을 위하여 백질 고음영 신호(WMH) 용적을 두개 내 용적(eICV)에 대한 백질 고음영 신호(WMH) 용적 비율로 변환하였다. 백질 고음영 신호(WMH) 용적이 두개 내 용적(eICV)으로 인한 영향을 받을 수 있기 때문에, 두개 내 용적(eICV)에 대한 백질 고음영 신호(WMH) 용적의 비율을 구하였다. 비율 값을 정규분포 데이터로 만들기 위하여 log 변환(logarithmic transformation)한 값을 백질 고음영 신호(WMH) 용적 비율로 정의하였다. 백질 고음영 신호(WMH)

용적뿐만 아니라, 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH), 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적도 용적 비율을 구하여 log 변환(logarithmic transformation)하였다. 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH), 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적 비율 각각을 독립변수로 정하여 알츠하이머병과의 연관성을 분석하기 위한 로지스틱 회귀 분석(logistic regression analysis)을 반복하였다.

백질 고음영 신호(WMH) 용적이 인지 기능에 미치는 영향을 조사하기 위하여 다변량 선형 회귀 분석(multivariate linear regression analysis)을 실시하였다. 선형 회귀 분석(linear regression analysis)에서도 두개 내 용적(eICV)에 대한 백질 고음영 신호(WMH) 용적의 비율을 구하여, log 변환(logarithmic transformation)한 값을 백질 고음영 신호(WMH) 용적 비율로 정의하였다. 모든 대상자를 대상으로 분석시 집단, 성별, 연령 집단, 교육 연수, 해마 용적(HV), 찰슨 동반상병 지표(CCI), 노인우울척도검사 점수(SGDS-K)와 백질 고음영 신호(WMH) 용적 비율을 독립변수로 하고, CERAD 신경심리검사의 소검사를 포함한 인지 기능 검사 16개 각각을 종속변수로 정하여 분석하였다. 선형 회귀 분석시 연령 집단은 5개 집단으로 정의하였으며, 70세 이하, 70에서 75세 미만, 75세부터 80세 미만, 80에서 85세 미만, 85세 이상 총 5 집단으로 분류하였다. 백질 고음영 신호(WMH)를 위치에 따라 분류한 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH), 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적이 인지 기능 검사에 미치는 영향을 조사하기 위하여 각각을 독립변수로 하여 선형 회귀 분석

(linear regression analysis)을 실시하였다. 또한, 정상 인지군과 알츠하이머 병 환자군의 인지 기능에 미치는 백질 고음영 신호(WMH) 영향의 차이를 알기 위하여 각각의 집단에 대하여 선형 회귀 분석(linear regression analysis)을 실시하였다.

모든 통계 분석은 STATA v15.1(StataCorp., Texas, USA)을 사용하고 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

IV. 결 과

1. 전체 대상자의 인구사회학적 특성 및 임상적 특성

총 연구 대상자는 총 283명으로 평균 연령은 77.8 ± 6.9 세, 평균 교육 연수는 6.8 ± 5.5 년이었다(Table 1). 백질 고음영 신호(WMH) 용적은 평균 15.2 ± 16.4 ml 였고, 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적은 평균 6.9 ± 5.3 ml, 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적은 평균 7.5 ± 10.3 ml이며, 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적의 평균은 0.8 ± 2.0 ml였다. 정규분포 데이터로 변환하기 위하여 log 변환(logarithmic transformation)된 백질 고음영 신호(WMH) 용적의 log 값은 평균 3.9 ± 0.5 였다(Figure 2). 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적의 log 값은 평균 3.6 ± 0.4 , 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적의 log 값은 평균 3.4 ± 0.7 이었고, 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적의 log 값은 평균 2.4 ± 0.7 이었다. 해마 용적(HV)은 평균 5.7 ± 1.0 ml였다. 해마 용적(HV)은 정규분포를 따랐기 때문에 log 변환(logarithmic transformation)하지 않았다(Figure 3). 전체 대뇌 용적(TBV)은 평균 1027.8 ± 103.4 ml 였으며, 두개 내 용적(eICV)의 평균 크기는 1524.6 ± 169.6 이었다. 찰슨 동반상병 지표(CCI) 평균값은 4.0 ± 1.4 였으며, 노인우울척도검사(SGDS-K) 결과는 평균 5.8 ± 4.4 점이였다.

2. 정상 인지군과 알츠하이머병 환자군의 특성 비교

총 연구 대상자 중 정상 인지군은 112명, 알츠하이머병 환자군이 171명이었다(Table 2). 알츠하이머병 환자군의 평균 연령은 80.7세로 정상 인지군의 73.4세보다 높았다($p < 0.001$, t-test). 두 집단의 성별을 비교했을 때, 알츠하이머병 환자군의 여성비율이 70.8%으로 정상 인지군의 51.8%보다 높았다($p = 0.001$, chi-square test). 알츠하이머병 환자군의 평균 교육 연수는 4.6년이고 정상 인지군의 교육 연수는 10.2년으로 알츠하이머병 환자군의 교육 수준이 정상 인지군보다 낮았다($p < 0.001$, t-test).

알츠하이머 환자군의 백질 고음영 신호(WMH) 용적은 평균 20.7 ± 18.2 ml로 정상 인지군의 6.8 ± 8.1 ml 에 비하여 컸다($p < 0.001$, t-test). 알츠하이머병 환자군의 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적은 평균 8.9 ± 5.5 ml로 정상 인지군의 3.7 ± 3.0 ml보다 컸으며($p < 0.001$, t-test), 알츠하이머병 환자군의 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적도 평균 10.6 ± 1.2 ml이고 정상 인지군의 용적이 2.8 ± 5.0 ml으로 알츠하이머병 환자군의 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적이 컸다($p < 0.001$, t-test). 심부 백질 고음영 신호(DWMH)의 용적 또한, 알츠하이머병 환자군의 평균 용적이 1.3 ± 2.4 ml로 정상 인지군의 0.4 ± 0.6 ml보다 컸다($p < 0.001$, t-test).

알츠하이머병 환자군의 백질 고음영 신호(WMH) 용적 log 값은 평균 4.1 ± 0.4 로 정상 인지군의 3.6 ± 0.4 보다 컸다($p < 0.001$, t-test) (Figure 4). 뇌실 표면으로부터의 거리에 따라 분류된 백질 고음영 신호(WMH) 용적 log 값을 비교

시, 알츠하이머병 환자군의 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적 log 값은 평균 3.8 ± 0.4 로 정상 인지군 3.4 ± 0.4 에 비하여 컸으며($p < 0.001$, t-test)(Figure 5), 알츠하이머병 환자군의 뇌실주변 백질 고음영 신호 용적(PVWMH) log 값이 평균 3.7 ± 0.6 으로 정상 인지군의 2.9 ± 0.7 보다 컸다($p < 0.001$, t-test)(Figure 6). 정상 인지군의 심부 백질 고음영 신호(DWMH) log 값이 평균 2.1 ± 0.7 이고 알츠하이머병 환자군은 2.7 ± 0.7 로 알츠하이머병 환자군의 심부 백질 고음영 신호(DWMH) log 값이 컸다($p < 0.001$, t-test)(Figure 7).

백질 고음영 신호(WMH) 용적 log 값이 집단간 차이가 나지만, 정상 인지군과 알츠하이머병 환자군 간에 나이, 성별, 교육 수준 등도 통계적으로 유의한 차이가 나기 때문에 연령, 성별, 교육, ApoE4 변이 유전자 유무, 두개 내 용적(eICV), 전체 대뇌 용적(TBV), 해마 용적(HV)을 공변량으로 통제하여 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였다. 그 결과 연령, 성별, 교육, ApoE4 변이 유전자 유무, 두개 내 용적(eICV), 전체 대뇌 용적(TBV), 해마 용적(HV)을 공변량으로 통제한 경우에도 백질 고음영 신호(WMH) 용적 log 값은 정상 인지군과 알츠하이머병 환자군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($F=17.24$, $p < 0.001$, ANCOVA). 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) log 값도 연령, 성별, 교육, ApoE4 변이 유전자 유무, 두개 내 용적(eICV), 전체 대뇌 용적(TBV), 해마 용적(HV)을 통제하여 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였으며, 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적 log 값은 정상 인지군과 알츠하이머병 환자군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($F=9.64$, $p=0.002$, ANCOVA). 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) log 값의 경우에도 연령, 성별, 교육, ApoE4 변이 유전자 유무, 두개 내 용적(eICV), 전체 대뇌 용적(TBV), 해마 용적(HV)을 공변량으로

로 통제하여 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였으며, 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적 log 값도 정상 인지군과 알츠하이머병 환자군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($F=20.63$, $p<0.001$, ANCOVA). 정상 인지군과 알츠하이머병 환자군 간의 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적 log 값의 차이 또한 연령, 성별, 교육, ApoE4 변이 유전자 유무, 두개 내 용적(eICV), 전체 대뇌 용적(TBV), 해마 용적(HV) 등의 공변량을 통제하고도 통계적으로 유의하였다($F=9.38$, $p=0.003$, ANCOVA).

전체 대뇌 용적(TBV)을 집단간 비교해 보면, 알츠하이머병 환자군의 전체 대뇌 용적(TBV)은 평균 994.7 ± 97.8 ml로 정상 인지군의 1078.4 ± 90.9 ml보다 작았다($p<0.001$, t-test). 그러나, 연령, 성별, 교육, ApoE4 변이 유전자 유무, 두개 내 용적(eICV), 해마 용적(HV), 백질 고음영 신호(WMH) log 값을 통제하여 공분산분석(ANCOVA)을 실시한 결과, 두 집단간의 전체 대뇌 용적(TBV) 차이는 없었다($F=0.00$, $p=0.957$, ANCOVA). 알츠하이머병 환자군의 두개 내 용적(eICV)은 1495.7 ± 171.0 ml로 정상 인지군의 1569.2 ± 157.8 ml보다 작았다($p<0.001$, t-test). 두 집단간의 두개 내 용적(eICV) 차이가 통계적으로 유의하지만, 연령, 성별, 교육, ApoE4 변이 유전자 유무, 전체 대뇌 용적(TBV), 해마 용적(HV), 백질 고음영 신호(WMH) log 값을 공변량으로 통제하여 공분산분석(ANCOVA)을 실시한 결과, 두 집단간 두개 내 용적(eICV) 차이가 나지 않았다($F=0.29$, $p=0.591$, ANCOVA). 이는 집단간 차이보다는 알츠하이머병 환자군의 여성 비율이 높기 때문에 나타난 두개 내 용적(eICV)의 성별 차이라고 볼 수 있다($F=35.16$, $p<0.001$) (Figure 8).

해마 용적(HV)도 집단간에 유의한 차이가 있었다. 알츠하이머병 환자군의

해마 용적(HV)이 평균 $5.1 \pm 0.8\text{ml}$ 이고 정상 인지군의 해마 용적(HV)이 평균 $6.5 \pm 0.7\text{ml}$ 로 알츠하이머병 환자군의 해마 용적(HV)이 정상 인지군보다 작았다 ($p < 0.001$, t-test) (Figure 9). 연령, 성별, 교육, ApoE4 변이 유전자 유무, 전체 대뇌 용적(TBV), 두개 내 용적(eICV), 백질 고음영 신호(WMH) log 값을 공변량으로 통제하여 공분산분석(ANCOVA)을 실시한 결과, 해마 용적(HV)의 집단간 차이는 통계적으로 유의하였다($F=44.59$, $p < 0.001$, ANCOVA). 또한, 해마 용적(HV)은 정상 인지군과 알츠하이머병 환자군 모두에서 연령이 증가함에 따라 점차 용적이 줄어드는 경향을 보였다(Figure 10).

알츠하이머병을 야기시키는 ApoE4 변이 유전자를 가진 대상자들은 알츠하이머병 환자군이 58명(43.0%)으로 정상 인지군의 22명(27.5%)보다 많았다 ($p=0.016$, chi-square test). 연령, 성별, 교육, 전체 대뇌 용적(TBV), 두개 내 용적(eICV), 해마 용적(HV), 백질 고음영 신호(WMH) log 값을 공변량으로 통제하여 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였을 때에도 알츠하이머병 환자군이 정상 인지군보다 ApoE4 변이 유전자를 가진 대상자의 비율이 높았다($F=4.22$, $p=0.041$, ANCOVA). 정상 인지군의 찰슨 동반상병 지표(CCI) 평균값은 4.1 ± 1.3 이고, 알츠하이머병 환자군의 지표 평균값은 3.9 ± 1.4 로 두 집단간 차이는 없었다($p=0.496$, t-test). 노인우울척도검사(SGDS-K) 결과를 두 집단간 비교 시 정상 인지군의 점수는 평균 6.1 ± 4.6 점이고, 알츠하이머병 환자군은 평균 5.6 ± 4.1 로 유의한 차이는 없었다($p=0.414$, t-test).

3. 백질 고음영 신호의 연관 요인

백질 고음영 신호(WMH) log 값은 연령($r=0.5857$, $p<0.001$)과 양의 상관관계가 있었다(Table 3). 백질 고음영 신호(WMH) log 값과 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH), 심부 백질 고음영 신호(DWMH) log 값과의 상관관계를 알아보았으며, 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) log 값($r=0.9579$, $p<0.001$), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) log 값 ($r=0.9700$, $p<0.001$), 심부 백질 고음영 신호(DWMH) log 값 ($r=0.7605$, $p<0.001$)과 양의 상관관계가 있었다. 두개 내 용적(eICV)과는 양의 상관관계가 있었으나($r=0.1233$, $p=0.038$), 해마 용적(HV)과는 음의 상관관계가 있었고($r=-0.3741$, $p<0.001$), 전체 대뇌 용적(TBV)과도 음의 상관관계가 있었다 ($r=-0.1672$, $p=0.005$). 임상치매척도검사 박스점수(CDR-SOB)와는 양의 상관관계가 있었다($r=0.5315$, $p<0.001$). 백질 고음영 신호(WMH) 용적은 알츠하이머병 환자군에서 더 크고, 정상 인지군과 알츠하이머병 환자군 모두에서 연령이 증가함에 따라 증가하는 모습을 보였다(Figure 11). 백질 고음영 신호(WMH) 용적을 뇌실로부터의 거리에 따라 나누어 비교시에도 이러한 경향성은 지속되었다. 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와 심부 백질 고음영 신호 용적(DWMH) 모두에서 알츠하이머병 환자군의 용적이 컸으며, 용적은 연령이 증가함에 따라 증가하며 특히 알츠하이머병 환자군에서 연령에 따라 더 많이 증가하는 모습을 보였다(Figure 12, Figure 13, Figure 14).

백질 고음영 신호(WMH) 용적과 연관된 요인을 알아보기 위하여, 선형 회

귀 분석(linear regression analysis)을 실시한 결과, 백질 고음영 신호(WMH) 용적의 log 값은 연령($p < 0.001$), 두개 내 용적(eICV, $p < 0.001$), 임상치매척도 검사 점수(CDR-SOB, $p < 0.001$)와 연관성이 있었다(Table 4). 연령이 높아질수록, 두개 내 용적(eICV)이 클수록, 임상치매척도검사 박스총점(CDR-SOB)이 높을수록, 백질 고음영 신호(WMH) 용적이 증가한다. 백질 고음영 신호(WMH) 용적과 성별, 교육 연수, ApoE4 변이 유전자, 전체 대뇌 용적(TBV), 해마 용적(HV), 찰슨 동반상병 지표(CCI), 노인우울척도검사(SGDS-K) 결과는 연관성이 없었다. 정상 인지군 내에서 백질 고음영 신호(WMH) 용적의 log 값은 연령($p = 0.002$), 두개 내 용적(eICV, $p = 0.044$)과 연관성이 있었으며(Table 5), 연령이 증가할수록 두개 내 용적(eICV)이 클수록 백질 고음영 신호(WMH)의 용적이 증가했다. 알츠하이머병 환자군의 경우는 연령($p < 0.001$), 두개 내 용적(eICV, $p < 0.001$), 전체 대뇌 용적(TBV, $p = 0.049$)과 연관성이 있었으며, 연령이 증가할수록, 두개 내 용적(eICV)이 클수록, 전체 대뇌 용적(TBV)이 작을수록 백질 고음영 신호(WMH)의 용적이 증가했다(Table 6).

4. 알츠하이머병의 연관 요인

알츠하이머병의 연관 요인을 알아보기 위하여 로지스틱 회귀 분석(logistic regression analysis)을 실시하였으며, 그 결과는 다음과 같다. 연령, 성별, 교육 연수, ApoE4 변이 유전자 유무, 치매 가족력, 해마 용적(HV), 백질 고음영 신호(WMH) 용적, 찰슨 동반상병 지표(CCI), 노인우울척도검사 점수(SGDS-K) 등을 공변인으로 분석한 결과, 연구 대상자의 교육 연수의 승산비(odds ratio)가 0.796(95% CI=0.699-1.135)으로 교육 연수가 높을수록 알츠하이머병 위험은 감소했다(Table 7). 해마 용적(HV)이 감소할수록 알츠하이머병 위험은 증가하였으며(odd ratio=0.998, 95% CI=0.997-0.999), 백질 고음영 신호(WMH) 용적 비율 log 값의 승산비(odds ratio)가 5.967(95% CI=1.550-22.986)로 백질 고음영 신호(WMH) 용적이 10배씩 증가할수록 알츠하이머병 위험은 5.967배 증가하였다. 연령, 성별, ApoE4 변이 유전자 유무, 치매 가족력, 찰슨 동반상병 지표(CCI), 노인우울척도검사(SGDS-K) 점수는 알츠하이머병 위험과 연관성이 없었다. 백질 고음영 신호(WMH) 용적 비율 log 값 대신에 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적 비율 log 값을 공변인에 포함하여 로지스틱 회귀 분석(logistic regression analysis)을 실시하였으며(Table 8), 그 결과 교육 연수가 높을수록 알츠하이머병 위험은 감소하고 (odd ratio=0.793, 95% CI=0.697-0.902), 해마 용적(HV)이 감소할수록 알츠하이머병 위험이 증가하였다 (odd ratio=0.998, 95% CI=0.997-0.999). 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적 비율 log 값은 백질 고음영 신호(WMH)와는 다르게 알츠하이

머병 위험과 유의한 연관이 없었다($p=0.058$). 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적 비율 log 값을 공변인에 포함하여 로지스틱 회귀 분석(logistic regression analysis)한 결과(Table 9)를 살펴보면, 교육 연수가 높을수록 알츠하이머병 위험은 감소하고 (odd ratio=0.789, 95% CI=0.691-0.901), 해마 용적(HV)이 감소할수록 알츠하이머병 위험이 증가하였다 (odd ratio=0.998, 95% CI=0.997-0.999). 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적 비율 log 값은 백질 고음영 신호(WMH)와 유사하게 알츠하이머병 위험과 유의한 연관이 있었다($p=0.003$). 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적 비율 log 값의 승산비(odds ratio)가 4.021(95% CI=1.592-10.156)로 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적이 10배씩 증가할수록 알츠하이머병의 위험은 4.021배 증가하였다. 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적 비율 log 값을 공변인에 포함하여 로지스틱 회귀 분석(logistic regression analysis)한 결과(Table 10)에서도 교육 연수가 높을수록 알츠하이머병 위험은 감소하고 (odd ratio=0.789, 95% CI=0.694-0.897), 해마 용적(HV)이 감소할수록 알츠하이머병 위험이 증가하였다 (odd ratio=0.998, 95% CI=0.997-0.999). 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적 비율 log 값도 백질 고음영 신호(WMH)와 유사하게 알츠하이머병 위험과 유의한 연관이 있었다($p=0.015$). 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적 비율 log 값의 승산비(odds ratio)가 2.873(95% CI=1.227-6.731)로 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적이 10배씩 증가할수록 알츠하이머병의 위험은 2.783배 증가하였다.

5. 백질 고음영 신호가 알츠하이머병 환자의 인지 기능에 미치는 영향

백질 고음영 신호(WMH) 용적이 모든 대상자의 인지 기능에 미치는 영향을 조사하기 위해서 선형 회귀 분석(linear regression analysis)을 실시하였다. 분석 결과, 백질 고음영 신호(WMH) 용적은 모든 대상자의 단어 목록 기억 검사($p=0.013$), 길 만들기 검사 B($p=0.017$)의 수행 저하와 연관성이 있었다(Table 11). 정상 인지군에서 백질 고음영 신호(WMH) 용적은 길 만들기 검사 B($p=0.022$)와만 연관성이 있었다(Table 12). 알츠하이머병 환자군에서는 언어 유창성 검사($p=0.008$), 단어 목록 기억 검사($p=0.023$)과 연관성이 있었다(Table 13).

뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적과 인지 기능과의 연관성에 대한 분석 결과는 다음과 같다. 모든 대상자의 경우, 보스톤 이름 대기 검사($p=0.021$), 단어 목록 기억 검사($p=0.023$), 길 만들기 검사 B($p=0.005$)와 유의한 연관성이 있었다(Table 14). 정상 인지군에서는 길 만들기 검사 B($p=0.015$)와 연관성이 있었고(Table 15), 알츠하이머병 환자군에서는 언어 유창성 검사($p=0.013$), 바로 숫자 외우기 검사($p=0.037$)와 연관성이 있었다(Table 16).

뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적과 인지 기능과의 연관성에 대한 분석 결과, 모든 대상자의 경우(Table 17), 단어 목록 기억 검사와 연관성이 있었고($p=0.020$), 정상 인지군에서는 모든 인지 검사 목록과 연관성이 없었다(Table 18). 반면에 알츠하이머병 환자군에서는 언어 유창성 검사($p=0.011$)와

단어 목록 기억 검사($p=0.021$)가 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적과 연관이 있었다(Table 19).

심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적은 모든 대상자의 인지 기능 검사와 유의한 연관성이 없었다(Table 20). 정상 인지군에서만 길 만들기 검사 B($p=0.039$)와 연관성이 있었고(Table 21), 알츠하이머병 환자군에서도 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적은 모든 인지 기능 검사와 연관성이 없었다(Table 22).

해마 용적(HV)이 알츠하이머병 환자의 인지 기능에 영향을 미치는 것은 이미 밝혀진 사실이며, 해마 위축(hippocampal atrophy)은 알츠하이머병의 생체지표(biomarker)로 이미 이용되고 있다. 백질 고음영 신호(WMH)가 인지 기능 저하에 미치는 영향과 해마 용적(HV)이 인지 기능 저하에 미치는 영향을 비교하기 위하여, 해마 용적(HV)의 선형 회귀 분석(Multivariate linear regression analysis) 결과를 살펴보았다. 모든 대상자의 해마 용적(HV)은 간이 정신 검사($p<0.001$), 단어 목록 회상 검사($p=0.002$), 단어 목록 재인 검사($p<0.001$), 구성 회상 검사($p=0.005$), 길 만들기 검사 A($p=0.006$), 길 만들기 검사 B($p=0.006$)와 연관성이 있었다(Table 23). 정상 인지군의 해마 용적(HV)은 언어 유창성 검사($p=0.002$), 간이 정신 검사($p=0.043$), 구성 회상 검사($p=0.007$), 길 만들기 검사 B($p<0.001$), 바로 숫자 외우기 검사($p=0.001$)에 유의한 영향을 주었다(Table 24). 알츠하이머병 환자군의 해마 용적(HV)은 간이 정신 검사($p=0.001$), 단어 목록 회상 검사($p=0.006$), 단어 목록 재인 검사($p<0.001$), 길 만들기 검사 A($p=0.028$), 전두엽 기능 검사($p=0.032$)에 유의한 영향을 주었다(Table 25).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of all participants

	N=283	
	Mean	SD
Age, year	77.8	6.9
Education, year	6.8	5.5
WMH, ml	15.2	16.4
JVWMH	6.9	5.3
PVWMH	7.5	10.3
DWMH	0.8	2.0
Log WMH	3.9	0.5
Log JVWMH	3.6	0.4
Log PVWMH	3.4	0.7
Log DWMH	2.4	0.7
TBV, ml	1027.8	103.4
eICV, ml	1524.6	169.6
HV, ml	5.7	1.0
Charlson CI	4.0	1.4
SGDS-K	5.8	4.4

Abbreviation: WMH=White matter hyperintensities; JVWMH=Juxtaventricular white matter hyperintensities; PVWMH=Periventricular white matter hyperintensities; DWMH=Deep white matter hyperintensities; TBV=Total brain volume; eICV=estimated intracranial volume; HV=hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index; SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

Table 2. Comparison of demographic and clinical characteristics between Normal control group and Alzheimer's disease group

	NC (N=112)	AD (N=171)	<i>p</i>
Age, year	73.4±4.6	80.7±6.6	<0.001**
Sex, female	58 (51.8)	121 (70.8)	0.001**
Education, year	10.2±4.9	4.6±4.6	<0.001**
WMH, ml	6.8±8.1	20.7±18.2	<0.001**
JVWMH	3.7±3.0	8.9±5.5	<0.001**
PVWMH	2.8±5.0	10.6±1.2	<0.001**
DWMH	0.4±0.6	1.3±2.4	<0.001**
Log WMH	3.6±0.4	4.1±0.4	<0.001**
Log JVWMH	3.4±0.4	3.8±0.4	<0.001**
Log PVWMH	2.9±0.7	3.7±0.6	<0.001**
Log DWMH	2.1±0.7	2.7±0.7	<0.001**
eICV, ml	1569.2±157.8	1495.7±171.0	<0.001**
TBV, ml	1078.4±90.9	994.7±97.8	<0.001**
HV, ml	6.5±0.7	5.1±0.8	<0.001**
ApoE4	22 (27.5)	58 (43.0)	0.016*
Charlson CI	4.1±1.3	3.9±1.4	0.496
SGDS-K	6.1±4.6	5.6±4.1	0.414

Data are mean ±SD values or N (%). An Independent sample t-test was performed for continuous data. A chi-square test was performed for categorical data.

Abbreviation: NC=Normal control group; AD=Alzheimer's disease group; WMH=White matter hyperintensities; JVWMH=Juxtaventricular white matter hyperintensities; PVWMH=Periventricular white matter hyperintensities; DWMH=Deep white matter hyperintensities; TBV=Total brain volume; eICV=estimated intracranial volume; HV=hippocampal volume; ApoE4=apolipoprotein E ε 4 allele; Charlson CI=Charlson comorbidity index; SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale
p*<0.05, *p*<0.01

Table 3. Factors correlated with WMH volume of all participants

	WMH	Age	JVWMH	PVWMH	DWMH	HV	eICV	TBV	CDR-SOB
WMH	1.000								
Age	0.5857**	1.0000							
JVWMH	0.9579**	0.5872**	1.0000						
PVWMH	0.9700**	0.5574**	0.8863**	1.0000					
DWMH	0.7605**	0.3722**	0.6291**	0.7759**	1.0000				
HV	-0.3741**	-0.5088**	-0.3968**	-0.3477**	-0.2025**	1.0000			
eICV	0.1233*	-0.1224**	0.1322**	0.1135	0.1064	0.4724**	1.0000		
TBV	-0.1672**	-0.3817**	-0.1602*	-0.1508*	-0.1006*	0.6476*	0.8376**	1.0000	
CDR-SOB	0.5315**	0.5173**	0.5150**	0.5209**	0.3482**	-0.6203**	-0.1650**	-0.3701**	1.0000

Abbreviation: WMH= logarithms of white matter hyperintensities; Pearson (r)=Pearson correlation coefficient; JVWMH= logarithms of juxtaventricular white matter hyperintensities; PVWMH= logarithms of periventricular white matter hyperintensities; DWMH= logarithms of deep white matter hyperintensities; TBV=Total brain volume; eICV=estimated intracranial volume; HV= hippocampal volume; CDR-SOB=Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 4. Multivariate linear regression analysis of various factors associated with WMH volume

Factors	Coef.	S.E	β	t	p
Age	0.027	0.005	0.368	5.55	<0.001**
Sex	0.092	0.080	0.089	1.16	0.249
Education	-0.004	0.006	-0.040	-0.62	0.539
ApoE4	0.015	0.056	0.014	0.26	0.791
eICV	0.000	0.000	0.549	4.77	<0.001**
TBV	-0.000	0.000	-0.201	-1.69	0.092
HV	-0.000	0.000	-0.052	-0.65	0.518
Charlson CI	0.019	0.020	0.055	0.99	0.323
SGDS-K	0.007	0.007	0.055	1.02	0.307
CDR-SOB	0.048	0.012	0.296	4.14	<0.001**

Abbreviation: WMH volume=logarithms of white matter hyperintensities volume; Coef.=regression coefficient; S. E=standard error; β =standardized regression coefficient; ApoE4=apolipoprotein E ϵ 4 allele; eICV=estimated intracranial volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index; SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale; CDR-SOB=Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 5. Multivariate linear regression analysis of various factors associated with WMH volume in Normal control group

Factors	Coef.	S.E	β	t	p
Age	0.035	0.011	0.355	3.18	0.002**
Sex	0.229	0.150	0.244	1.53	0.132
Education	0.014	0.012	0.139	1.17	0.246
ApoE4	0.086	0.108	0.084	0.80	0.429
eICV	0.000	0.000	0.547	2.06	0.044*
TBV	0.000	0.000	0.053	0.22	0.826
HV	-0.000	0.000	-0.168	-1.31	0.196
Charlson CI	0.030	0.038	0.082	0.79	0.431
SGDS-K	0.005	0.011	0.047	0.46	0.649
CDR-SOB	0.473	0.428	0.117	1.10	0.273

Abbreviation: WMH volume=logarithms of white matter hyperintensities volume; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; ApoE4=apolipoprotein E ϵ 4 allele; eICV=estimated intracranial volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index; SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale; CDR-SOB=Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 6. Multivariate linear regression analysis of various factors associated with WMH volume in Alzheimer's disease group

Factors	Coef.	S.E	β	t	p
Age	0.021	0.005	0.331	3.88	<0.001**
Sex	0.060	0.094	0.066	0.64	0.522
Education	-0.011	0.008	-0.121	-1.43	0.156
ApoE4	-0.045	0.068	-0.052	-0.65	0.514
eICV	0.000	0.000	0.589	3.93	<0.001**
TBV	-0.000	0.000	-0.300	-1.99	0.049*
HV	0.000	0.000	0.095	1.03	0.307
Charlson CI	0.008	0.023	0.029	0.38	0.707
SGDS-K	0.012	0.008	0.107	1.42	0.157
CDR-SOB	0.027	0.014	0.154	1.97	0.051

Abbreviation: WMH volume=logarithms of white matter hyperintensities volume; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; ApoE4=apolipoprotein E ϵ 4 allele; eICV=estimated intracranial volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index; SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale; CDR-SOB=Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 7. Multivariate logistic regression analysis of various factors including WMH volume associated with Alzheimer's disease

	OR	(95% CI)	<i>p</i>
Age	1.022	(0.920–1.135)	0.685
Sex	0.370	(0.088–1.550)	0.174
Education, year	0.796	(0.699–1.135)	0.001**
ApoE4	1.990	(0.660–6.007)	0.222
FHx of dementia	2.716	(0.829–8.895)	0.099
HV	0.998	(0.997–0.999)	<0.001**
WMH volume	5.967	(1.550–22.986)	0.009**
Charlson CI	1.169	(0.830–1.131)	0.371
SGDS–K	0.989	(0.864–1.131)	0.865

Abbreviation: WMH=white matter hyperintensities; OR=Odds ratio; 95% CI=95% Confidence interval; ApoE4=apolipoprotein E ε 4 allele; HV=hippocampal volume; WMH volume=Logarithms of ratio of WMH volume to eICV; eICV=estimated intracranial volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index; SGDS–K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 8. Multivariate logistic regression analysis of various factors including JVWMH volume associated with Alzheimer's disease

	OR	(95% CI)	<i>p</i>
Age	1.040	(0.939–1.153)	0.451
Sex	0.344	(0.085–1.388)	0.134
Education, year	0.793	(0.697–0.902)	<0.001**
ApoE4	2.092	(0.707–6.190)	0.182
FHx of dementia	2.549	(0.811–8.011)	0.109
HV	0.998	(0.997–0.999)	<0.001**
JVWMH volume	4.801	(0.948–24.330)	0.058
Charlson CI	1.167	(0.830–1.641)	0.375
SGDS–K	1.002	(0.880–1.151)	0.976

Abbreviation: JVWMH=juxtaventricular white matter hyperintensities; OR=Odds ratio; 95% CI=95% Confidence interval; ApoE4=apolipoprotein E ε 4 allele; HV=hippocampal volume; JVWMH volume= Logarithms of ratio of WMH volume to eICV; eICV=estimated intracranial volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index; SGDS–K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 9. Multivariate logistic regression analysis of various factors including PVWMH volume associated with Alzheimer's disease

	OR	(95% CI)	<i>p</i>
Age	1.014	(0.911–1.128)	0.802
Sex	0.360	(0.845–1.530)	0.166
Education, year	0.789	(0.691–0.901)	<0.001**
ApoE4	1.950	(0.634–5.980)	0.243
FHx of dementia	2.930	(0.865–9.921)	0.084
HV	0.998	(0.997–0.999)	<0.001**
PVWMH volume	4.021	(1.592–10.156)	0.003**
Charlson CI	1.192	(0.844–1.684)	0.318
SGDS–K	0.970	(0.844–1.115)	0.669

Abbreviation: PVWMH=periventricular white matter hyperintensities; OR=Odds ratio; 95% CI=95% Confidence interval; ApoE4=apolipoprotein E ε 4 allele; HV=hippocampal volume; PVWMH volume= Logarithms of ratio of PVWMH volume to eICV; eICV=estimated intracranial volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index; SGDS–K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 10. Multivariate logistic regression analysis of various factors including DWMH volume associated with Alzheimer's disease

	OR	(95% CI)	<i>p</i>
Age	1.052	(0.953–1.161)	0.318
Sex	0.335	(0.813–1.377)	0.129
Education, year	0.789	(0.694–0.897)	<0.001**
ApoE4	1.852	(0.616–5.570)	0.273
FHx of dementia	2.193	(0.686–7.004)	0.185
HV	0.998	(0.997–0.999)	<0.001**
DVMH volume	2.873	(1.227–6.731)	0.015*
Charlson CI	1.126	(0.800–1.584)	0.496
SGDS–K	0.997	(0.873–1.140)	0.965

Abbreviation: DWMH=deep white matter hyperintensities; OR=Odds ratio; 95% CI=95% Confidence interval; ApoE4=apolipoprotein E ε 4 allele; HV=hippocampal volume; DWMH volume= Logarithms of ratio of DWMH volume to eICV; eICV=estimated intracranial volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index; SGDS–K=Korean version of the short from geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 11. The association between WMH volume and neuropsychological tests in all participants

	Coef.	S.E	β	p
Categorical verbal fluency	-1.210	0.622	-0.102	0.053
Boston naming test	-0.763	0.387	-0.092	0.050
MMSE-KC	-0.881	0.646	-0.060	0.174
Word list memory	-1.429	0.571	-0.111	0.013*
Constructional praxis	-0.492	0.328	-0.085	0.135
Word list recall	-0.018	0.239	-0.003	0.094
Word list recognition	-0.361	0.370	-0.050	0.331
Constructional recall	0.060	0.316	0.008	0.851
Trail making A	5.841	12.594	0.023	0.643
Trail making B	31.513	13.140	0.148	0.017*
Digit span test forward	-0.277	0.257	-0.074	0.282
Digit span test backward	-0.054	0.243	-0.020	0.824
Stroop word	0.036	4.541	0.001	0.994
Stroop color	-1.418	2.940	-0.039	0.630
Stroop word and color	2.160	2.411	0.080	0.371
Frontal assessment battery	-0.138	0.778	-0.015	0.859

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of WMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by diagnosis, sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: WMH=white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 12. The association between WMH volume and neuropsychological tests in Normal control group

	Coef.	S.E	β	p
Categorical verbal fluency	-0.171	1.04	-0.016	0.870
Boston naming test	-0.681	0.535	-0.122	0.206
MMSE-KC	-0.689	0.489	-0.136	0.162
Word list memory	-0.681	0.956	-0.071	0.478
Constructional praxis	-0.124	0.314	-0.036	0.695
Word list recall	-0.251	0.455	-0.056	0.582
Word list recognition	-0.036	0.320	-0.012	0.910
Constructional recall	0.430	0.620	0.070	0.490
Trail making A	4.451	10.193	0.038	0.663
Trail making B	46.886	20.190	0.186	0.022*
Digit span test forward	-0.046	0.319	-0.013	0.887
Digit span test backward	-0.165	0.385	-0.054	0.670
Stroop word	2.138	7.195	0.038	0.767
Stroop color	0.196	4.100	0.005	0.962
Stroop word and color	0.297	3.558	0.010	0.934
Frontal assessment battery	0.352	1.122	0.034	0.754

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of WMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: WMH=white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 13. The association between WMH volume and neuropsychological tests in Alzheimer's disease group

	Coef.	S.E	β	p
Categorical verbal fluency	-2.012	0.748	-0.212	0.008**
Boston naming test	-0.751	0.554	-0.091	0.177
MMSE-KC	-0.508	0.985	-0.034	0.607
Word list memory	-1.641	0.716	-0.161	0.023*
Constructional praxis	-0.576	0.512	-0.078	0.263
Word list recall	0.221	0.255	0.072	0.386
Word list recognition	-0.684	0.586	-0.094	0.245
Constructional recall	-0.192	0.319	-0.048	0.548
Trail making A	4.719	20.258	0.016	0.816
Trail making B	16.529	13.060	0.120	0.209
Digit span test forward	-0.549	0.395	-0.122	0.168
Digit span test backward	0.268	0.315	0.082	0.398
Stroop word	-0.726	5.840	-0.012	0.901
Stroop color	-4.187	4.319	-0.084	0.335
Stroop word and color	3.484	3.508	0.097	0.323
Frontal assessment battery	-0.594	1.119	-0.046	0.596

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of WMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: WMH=white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 14. The association between JVWMH volume and neuropsychological tests in all participants

	Coef.	S.E	β	<i>p</i>
Categorical verbal fluency	-1.490	0.762	-0.102	0.052
Boston naming test	-1.100	0.474	-0.108	0.021*
MMSE-KC	-1.177	0.790	-0.065	0.138
Word list memory	-1.609	0.701	-0.101	0.023*
Constructional praxis	-0.464	0.403	-0.065	0.251
Word list recall	0.101	0.293	0.015	0.731
Word list recognition	-0.250	0.454	-0.028	0.583
Constructional recall	0.107	0.388	0.012	0.784
Trail making A	-0.922	15.393	-0.003	0.952
Trail making B	47.334	16.864	0.174	0.005**
Digit span test forward	-0.574	0.309	-0.128	0.064
Digit span test backward	-0.011	0.296	-0.003	0.970
Stroop word	0.337	5.820	0.006	0.954
Stroop color	-0.920	3.763	-0.020	0.807
Stroop word and color	2.185	3.089	0.065	0.480
Frontal assessment battery	0.521	0.991	0.043	0.600

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of JVWMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by diagnosis, sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: JVWMH=juxtaventricular white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 15. The association between JVWMH volume and neuropsychological tests in Normal control group

	Coef.	S.E	β	p
Categorical verbal fluency	-0.452	1.270	-0.345	0.723
Boston naming test	-0.816	0.654	-0.119	0.215
MMSE-KC	-0.647	0.601	-0.104	0.284
Word list memory	-0.881	1.168	-0.076	0.452
Constructional praxis	0.117	0.384	0.028	0.760
Word list recall	0.336	0.557	-0.061	0.547
Word list recognition	-0.275	0.390	-0.076	0.482
Constructional recall	0.471	0.758	0.063	0.536
Trail making A	-0.248	12.470	-0.002	0.984
Trail making B	60.800	24.588	0.197	0.015*
Digit span test forward	-0.159	0.390	-0.037	0.684
Digit span test backward	-0.202	0.463	-0.054	0.663
Stroop word	2.790	8.579	0.041	0.746
Stroop color	-0.973	4.989	-0.022	0.846
Stroop word and color	-0.522	4.345	-0.015	0.905
Frontal assessment battery	0.326	1.345	0.026	0.809

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of JVWMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: JVWMH=juxtaventricular white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 16. The association between JVWMH volume and neuropsychological tests in Alzheimer's disease group

	Coef.	S.E	β	<i>p</i>
Categorical verbal fluency	-2.333	0.924	-0.203	0.013*
Boston naming test	-1.177	0.682	-0.118	0.087
MMSE-KC	-0.849	1.208	-0.047	0.483
Word list memory	-1.686	0.888	-0.136	0.060
Constructional praxis	-0.683	0.634	-0.076	0.283
Word list recall	0.582	0.311	0.136	0.063
Word list recognition	-0.336	0.726	-0.038	0.644
Constructional recall	-0.134	0.395	-0.279	0.735
Trail making A	-6.110	24.885	-0.017	0.806
Trail making B	29.940	18.148	0.161	0.102
Digit span test forward	-0.986	0.467	-0.188	0.037*
Digit span test backward	0.431	0.385	0.110	0.266
Stroop word	-1.119	8.149	-0.014	0.891
Stroop color	-3.911	5.935	-0.059	0.511
Stroop word and color	4.545	4.807	0.095	0.347
Frontal assessment battery	0.386	1.550	0.022	0.804

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of JVWMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: JVWMH=juxtaventricular white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 17. The association between PVWMH volume and neuropsychological tests in all participants

	Coef.	S.E	β	<i>p</i>
Categorical verbal fluency	-0.543	0.398	-0.0697	0.173
Boston naming test	-0.351	0.248	-0.065	0.157
MMSE-KC	-0.580	0.414	-0.060	0.162
Word list memory	-0.853	0.365	-0.100	0.020*
Constructional praxis	-0.320	0.209	-0.084	0.127
Word list recall	-0.019	0.152	-0.005	0.903
Word list recognition	-0.170	0.236	-0.036	0.472
Constructional recall	0.043	0.202	0.009	0.833
Trail making A	6.344	8.010	0.038	0.429
Trail making B	13.474	8.255	0.098	0.104
Digit span test forward	-0.043	0.162	-0.018	0.792
Digit span test backward	-0.018	0.139	-0.010	0.909
Stroop word	0.693	2.864	0.022	0.809
Stroop color	-0.753	1.846	-0.032	0.684
Stroop word and color	1.230	1.515	0.070	0.418
Frontal assessment battery	-0.303	0.490	-0.050	0.538

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of PVWMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by diagnosis, sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: PVWMH= periventricular white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 18. The association between PVWMH volume and neuropsychological tests in Normal control group

	Coef.	S.E	β	p
Categorical verbal fluency	0.211	0.616	0.329	0.733
Boston naming test	-0.213	0.319	-0.064	0.506
MMSE-KC	-0.423	0.290	-0.139	0.149
Word list memory	-0.354	0.567	-0.062	0.534
Constructional praxis	-0.108	0.186	-0.052	0.562
Word list recall	-0.143	0.269	-0.534	0.597
Word list recognition	0.120	0.189	0.068	0.528
Constructional recall	0.233	0.367	0.063	0.527
Trail making A	4.985	6.022	0.070	0.410
Trail making B	21.079	12.098	0.139	0.085
Digit span test forward	0.077	0.189	0.038	0.683
Digit span test backward	-0.021	0.237	-0.011	0.930
Stroop word	1.821	4.207	0.054	0.666
Stroop color	0.827	2.438	0.037	0.735
Stroop word and color	0.372	2.114	0.022	0.861
Frontal assessment battery	0.204	0.672	0.033	0.762

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of PVWMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: PVWMH= periventricular white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 19. The association between PVWMH volume and neuropsychological tests in Alzheimer's disease group

	Coef.	S.E	β	p
Categorical verbal fluency	-1.321	0.514	-0.201	0.011*
Boston naming test	-0.454	0.380	-0.080	0.234
MMSE-KC	-0.363	0.681	-0.034	0.594
Word list memory	-1.144	0.491	-0.161	0.021*
Constructional praxis	-0.342	0.352	-0.067	0.333
Word list recall	0.090	0.175	0.042	0.606
Word list recognition	-0.541	0.401	-0.107	0.180
Constructional recall	-0.173	0.218	-0.063	0.429
Trail making A	5.110	13.901	0.024	0.714
Trail making B	8.796	8.660	0.095	0.312
Digit span test forward	-0.262	0.273	-0.084	0.340
Digit span test backward	0.131	0.220	0.056	0.553
Stroop word	-0.503	3.936	-0.012	0.899
Stroop color	-3.067	2.85	-0.093	0.284
Stroop word and color	1.782	2.324	0.075	0.445
Frontal assessment battery	-0.721	0.748	-0.083	0.337

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of PVWMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: PVWMH= periventricular white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 20. The association between DWMH volume and neuropsychological tests in all participants

	Coef.	S.E	β	p
Categorical verbal fluency	-0.120	0.370	-0.014	0.747
Boston naming test	-0.068	0.230	-0.012	0.767
MMSE-KC	0.047	0.386	0.005	0.902
Word list memory	-0.387	0.343	-0.043	0.261
Constructional praxis	-0.304	0.195	-0.075	0.120
Word list recall	-0.080	0.142	-0.020	0.577
Word list recognition	-0.132	0.221	-0.026	0.551
Constructional recall	0.096	0.189	0.020	0.610
Trail making A	6.600	7.473	0.038	0.378
Trail making B	11.371	7.838	0.077	0.148
Digit span test forward	0.095	0.157	0.036	0.546
Digit span test backward	0.007	0.139	0.004	0.962
Stroop word	1.055	2.634	0.032	0.689
Stroop color	-0.153	1.721	-0.006	0.929
Stroop word and color	1.297	1.412	0.070	0.360
Frontal assessment battery	-0.446	0.432	-0.070	0.303

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of DWMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by diagnosis, sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: DWMH= deep white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 21. The association between DWMH volume and neuropsychological tests in Normal control group

	Coef.	S.E	β	p
Categorical verbal fluency	0.399	0.613	0.060	0.516
Boston naming test	0.030	0.311	0.009	0.924
MMSE-KC	-0.352	0.277	-0.118	0.205
Word list memory	-0.366	0.572	-0.061	0.523
Constructional praxis	-0.284	0.183	-0.133	0.125
Word list recall	-0.127	0.274	-0.044	0.645
Word list recognition	0.140	0.188	0.076	0.459
Constructional recall	0.240	0.373	0.061	0.523
Trail making A	4.872	5.952	0.068	0.415
Trail making B	25.507	12.204	0.159	0.039*
Digit span test forward	0.125	0.192	0.057	0.514
Digit span test backward	0.071	0.211	0.040	0.737
Stroop word	3.558	4.035	0.104	0.381
Stroop color	2.152	2.389	0.092	0.371
Stroop word and color	0.671	2.094	0.037	0.750
Frontal assessment battery	0.204	0.618	0.032	0.743

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of DWMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: DWMH= deep white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 22. The association between DWMH volume and neuropsychological tests in Alzheimer's disease group

	Coef.	S.E	β	p
Categorical verbal fluency	-0.634	0.448	-0.104	0.159
Boston naming test	-0.150	0.328	-0.028	0.649
MMSE-KC	0.492	0.580	0.051	0.398
Word list memory	-0.399	0.428	-0.061	0.353
Constructional praxis	-0.231	0.303	-0.053	0.408
Word list recall	-0.102	0.150	-0.052	0.498
Word list recognition	-0.223	0.347	-0.048	0.521
Constructional recall	-0.069	0.188	-0.027	0.714
Trail making A	6.299	11.836	0.033	0.595
Trail making B	-0.970	7.515	-0.011	0.898
Digit span test forward	-0.030	0.248	-0.010	0.904
Digit span test backward	-0.001	0.185	-0.001	0.995
Stroop word	0.065	3.392	0.002	0.985
Stroop color	-1.326	2.455	-0.043	0.590
Stroop word and color	2.109	1.977	-0.096	0.289
Frontal assessment battery	-0.737	0.607	-0.098	0.227

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; Logarithms of ratio of DWMH volume to eICV is an independent variable; Analyses were adjusted by sex, year group, years of education, HV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: DWMH= deep white matter hyperintensities; Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, eICV= estimated intracranial volume; HV: hippocampal volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 23. The association between hippocampal volume and neuropsychological tests in all participants

	Coef.	S.E	β	p
Categorical verbal fluency	0.000	0.000	0.060	0.295
Boston naming test	0.000	0.000	0.069	0.185
MMSE-KC	0.001	0.000	0.196	<0.001**
Word list memory	0.001	0.000	0.094	0.055
Constructional praxis	0.000	0.000	0.105	0.095
Word list recall	0.000	0.000	0.148	0.002**
Word list recognition	0.001	0.000	0.273	<0.001**
Constructional recall	0.000	0.000	0.142	0.005**
Trail making A	-0.019	0.007	-0.155	0.006**
Trail making B	-0.020	0.007	-0.200	0.006**
Digit span test forward	0.000	0.000	0.107	0.167
Digit span test backward	-0.001	0.000	-0.108	0.268
Stroop word	0.000	0.002	0.010	0.924
Stroop color	-0.000	0.002	-0.016	0.855
Stroop word and color	0.001	0.001	0.101	0.319
Frontal assessment battery	0.001	0.000	0.125	0.160

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; HV is an independent variable; Analyses were adjusted by diagnosis, sex, year group, years of education, logarithms of ratio of WMH volume to eICV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, HV=hippocampal volume; WMH=white matter hyperintensities; eICV= estimated intracranial volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 24. The association between hippocampal volume and neuropsychological tests in Normal control group

	Coef.	S.E	β	p
Categorical verbal fluency	0.002	0.001	0.307	0.002**
Boston naming test	0.000	0.000	0.099	0.303
MMSE-KC	0.001	0.000	0.198	0.043*
Word list memory	0.001	0.001	0.182	0.071
Constructional praxis	0.000	0.000	0.087	0.338
Word list recall	0.000	0.000	0.173	0.091
Word list recognition	0.000	0.000	0.030	0.781
Constructional recall	0.001	0.000	0.276	0.007**
Trail making A	-0.010	0.006	-0.129	0.136
Trail making B	-0.052	0.013	-0.322	<0.001**
Digit span test forward	0.001	0.000	0.309	0.001**
Digit span test backward	-0.000	0.000	-0.161	0.183
Stroop word	-0.001	0.005	-0.028	0.820
Stroop color	-0.004	0.003	-0.167	0.126
Stroop word and color	-0.001	0.002	-0.055	0.651
Frontal assessment battery	-0.001	0.001	-0.090	0.386

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; HV is an independent variable; Analyses were adjusted by sex, year group, years of education, logarithms of ratio of WMH volume to eICV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: Coef. = regression coefficient; S.E = standard error; β = standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, HV=hippocampal volume; WMH=white matter hyperintensities; eICV= estimated intracranial volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

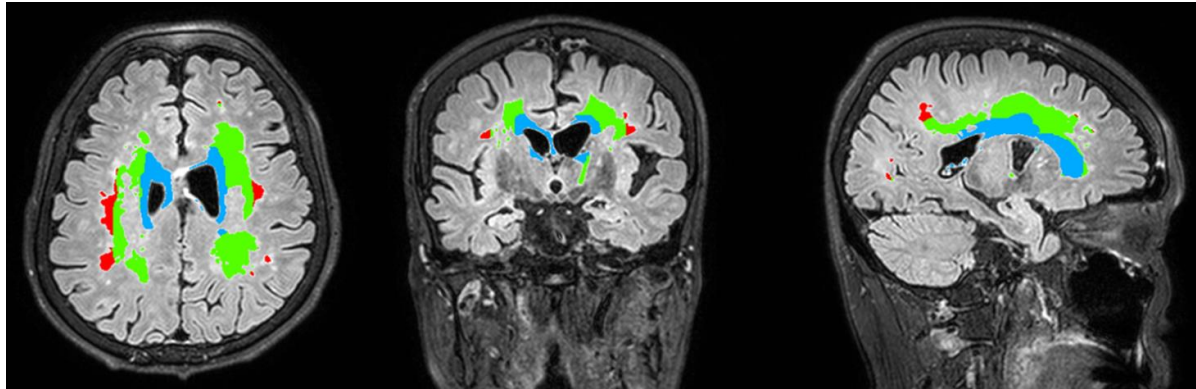
Table 25. The association between hippocampal volume and neuropsychological tests in Alzheimer's disease group

	Coef.	S.E	β	<i>p</i>
Categorical verbal fluency	-0.000	0.000	-0.054	0.502
Boston naming test	0.000	0.000	0.062	0.358
MMSE-KC	0.002	0.000	0.213	0.001**
Word list memory	0.000	0.000	0.052	0.463
Constructional praxis	0.000	0.000	0.073	0.297
Word list recall	0.000	0.000	0.233	0.006**
Word list recognition	0.001	0.000	0.404	<0.001**
Constructional recall	0.000	0.000	0.127	0.118
Trail making A	-0.022	0.010	-0.150	0.028*
Trail making B	-0.002	0.007	-0.025	0.796
Digit span test forward	-0.000	0.000	-0.038	0.670
Digit span test backward	-0.000	0.000	-0.053	0.583
Stroop word	0.002	0.003	0.094	0.361
Stroop color	0.002	0.002	0.089	0.346
Stroop word and color	0.002	0.002	0.154	0.149
Frontal assessment battery	0.001	0.001	0.198	0.032*

P value ($p < 0.05$) was obtained by multivariate linear regression analysis; HV is an independent variable; Analyses were adjusted by sex, year group, years of education, logarithms of ratio of WMH volume to eICV, Charlson CI, SGDS-K

Abbreviation: Coef. =regression coefficient; S.E =standard error; β =standardized regression coefficient; MMSE-KC: Korean version of mini-mental state examination, HV=hippocampal volume; WMH=white matter hyperintensities; eICV= estimated intracranial volume; Charlson CI=Charlson comorbidity index, SGDS-K=Korean version of the short form geriatric depression scale

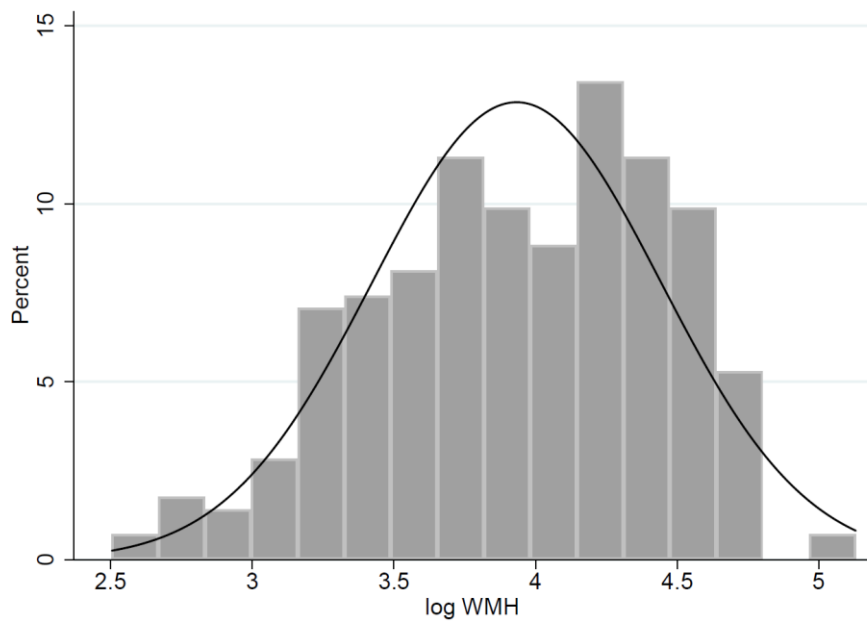
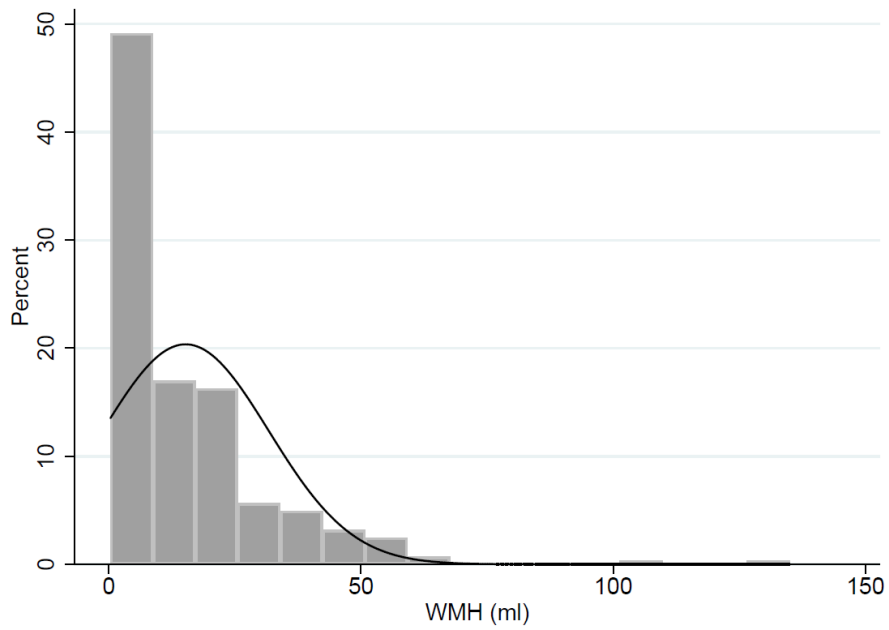
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$



JVWMH=within 3 mm from ventricular surface (blue) ; PVWMH=from 3 mm to 13 mm from the ventricular surface (light green) ; DWMH=13 mm or farther from the ventricular surface (red)

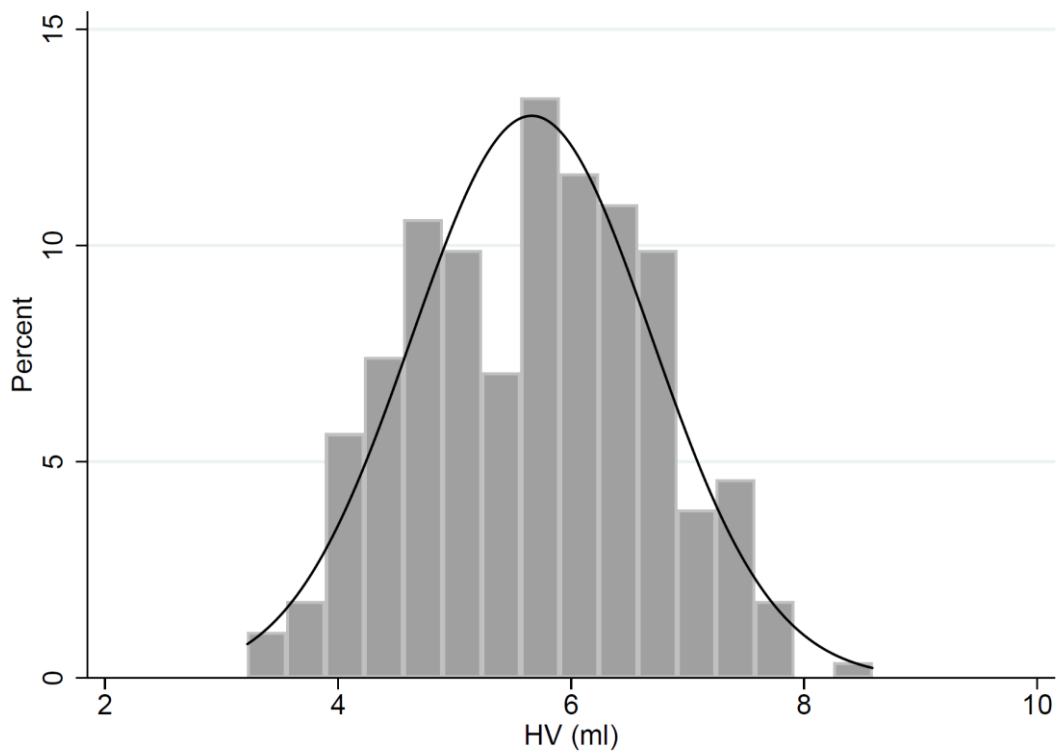
Abbreviation: JVWMH=juxtaventricular white matter hyperintensities; PVWMH=periventricular white matter hyperintensities; DWMH=deep white matter hyperintensities

Figure 1. Classification of white matter hyperintensities



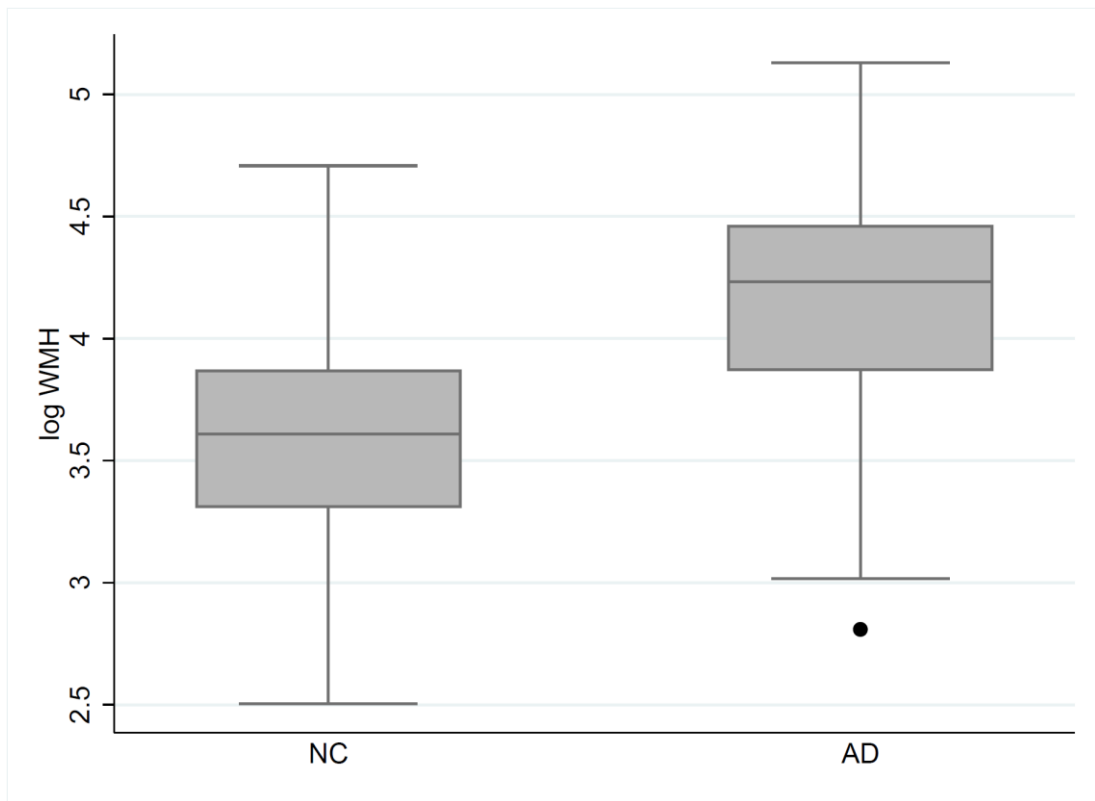
Abbreviation: WMH=white matter hyperintensities; log WMH= logarithms of white matter hyperintensities volume

Figure 2. Histogram of white matter hyperintensities volume and logarithms of white matter hyperintensities volume



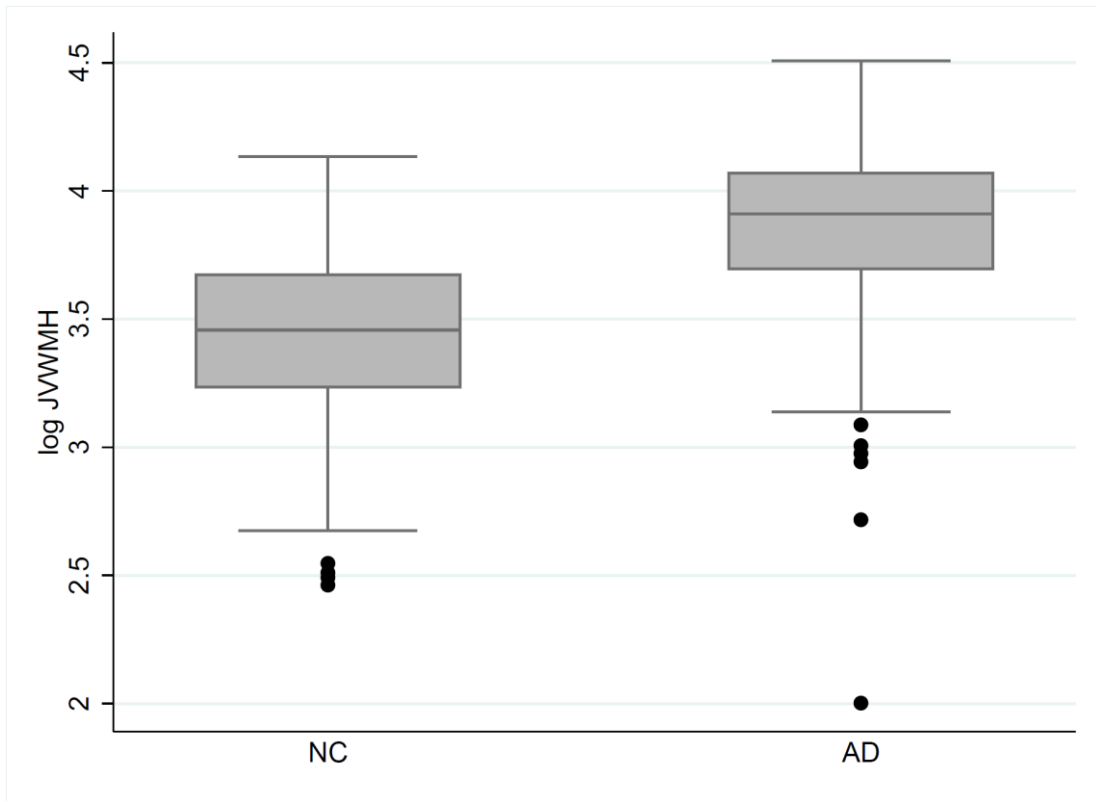
Abbreviation: HV= hippocampal volume

Figure 3. Histogram of hippocampal volume



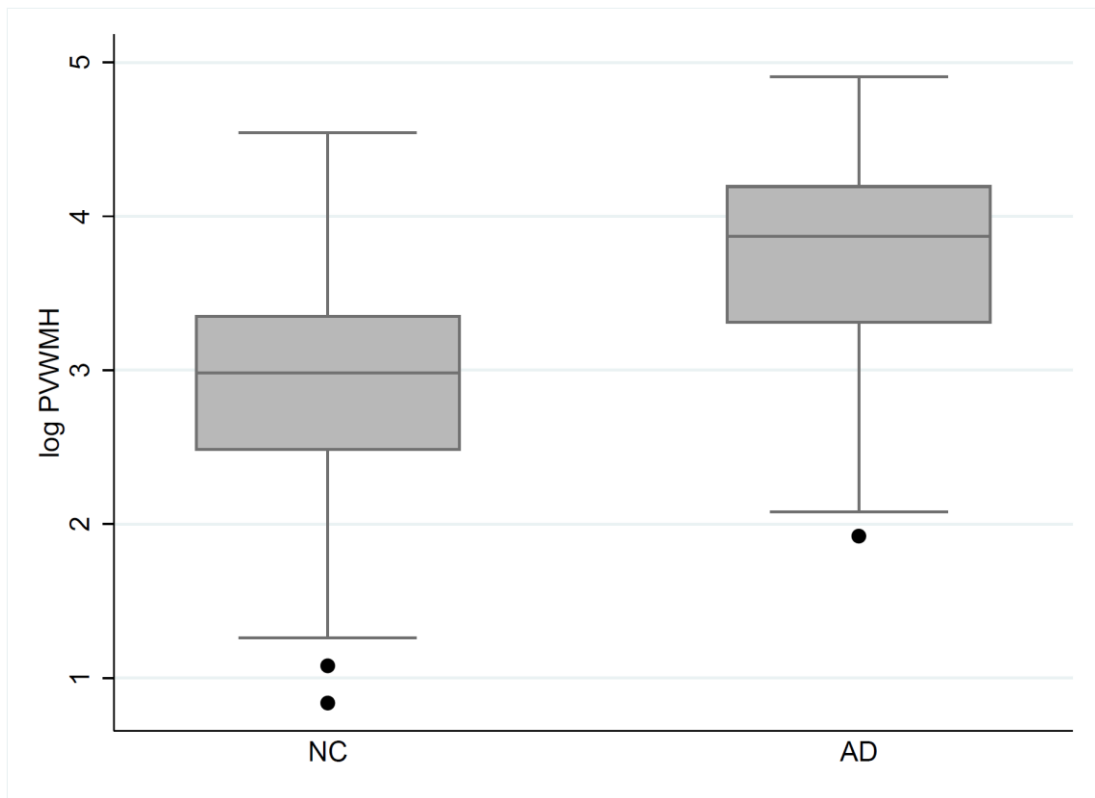
Abbreviation: log WMH= logarithms of white matter hyperintensities; NC=Normal control group; AD=Alzheimer's disease group

Figure 4. Boxplots comparing white matter hyperintensities volume between Normal control group and Alzheimer's disease group



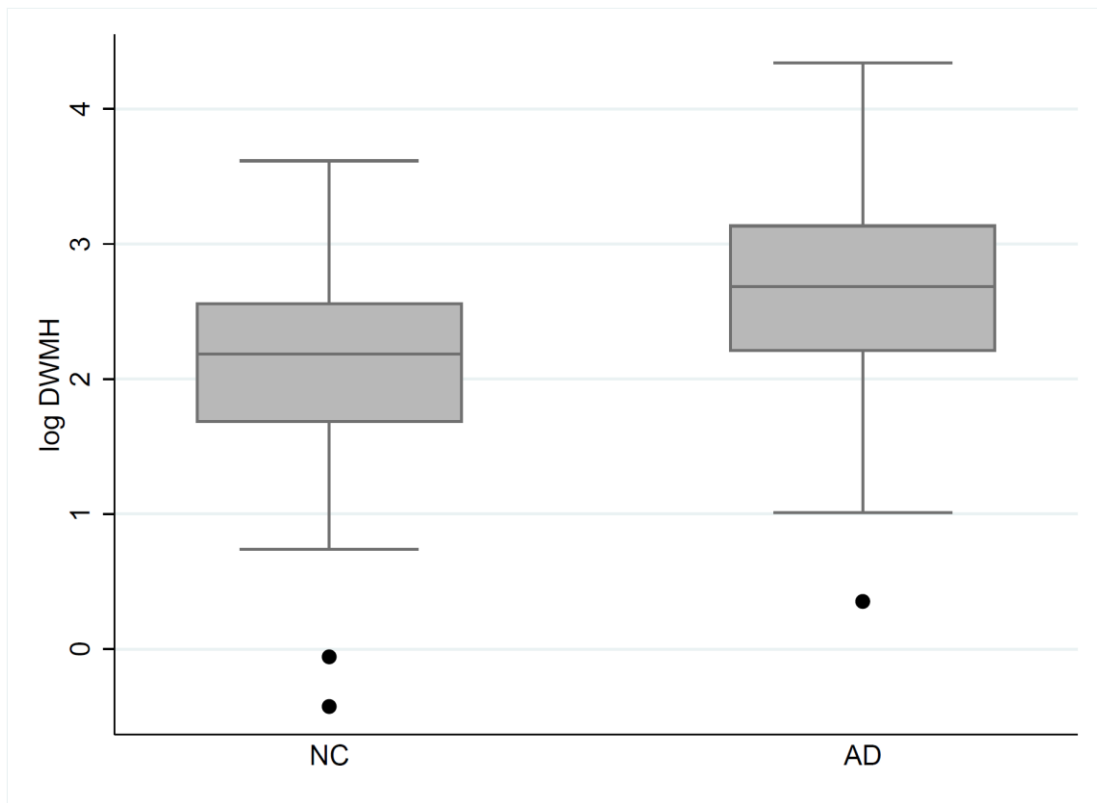
Abbreviation: Log JVWMH= logarithms of juxtaventricular white matter hyperintensities; NC=Normal control group; AD=Alzheimer's disease group

Figure 5. Boxplots comparing juxtaventricular white matter hyperintensities volume between Normal control group and Alzheimer's disease group



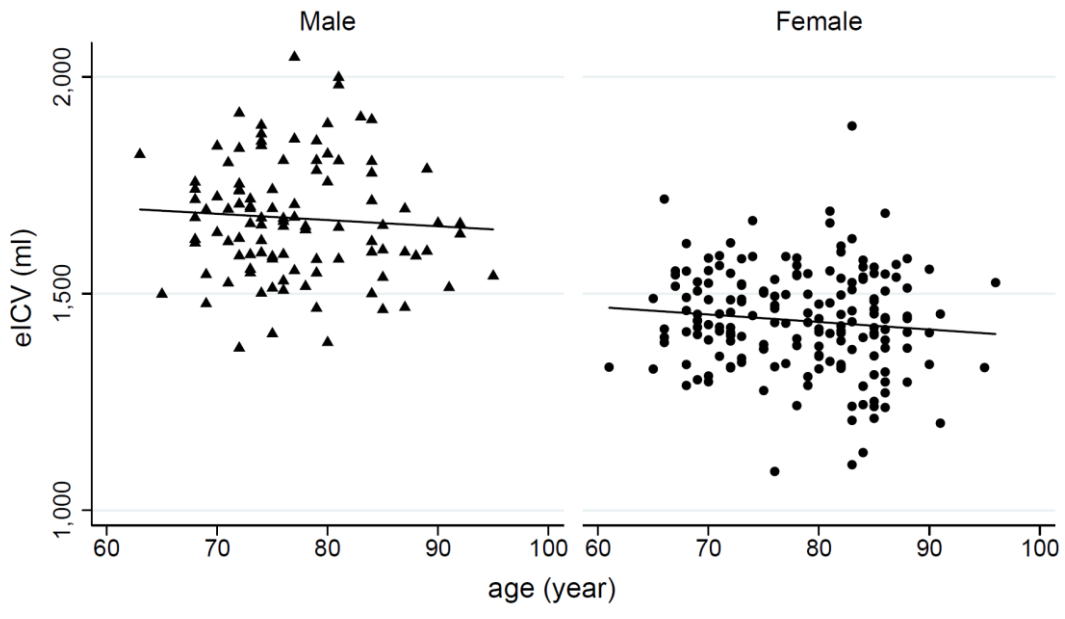
Abbreviation: Log PVWMH= logarithms of periventricular white matter hyperintensities; NC=Normal control group; AD=Alzheimer's disease group

Figure 6. Boxplots comparing periventricular white matter hyperintensities volume between Normal control group and Alzheimer's disease group



Abbreviation: Log DWMH= logarithms of deep white matter hyperintensities; NC=Normal control group; AD=Alzheimer's disease group

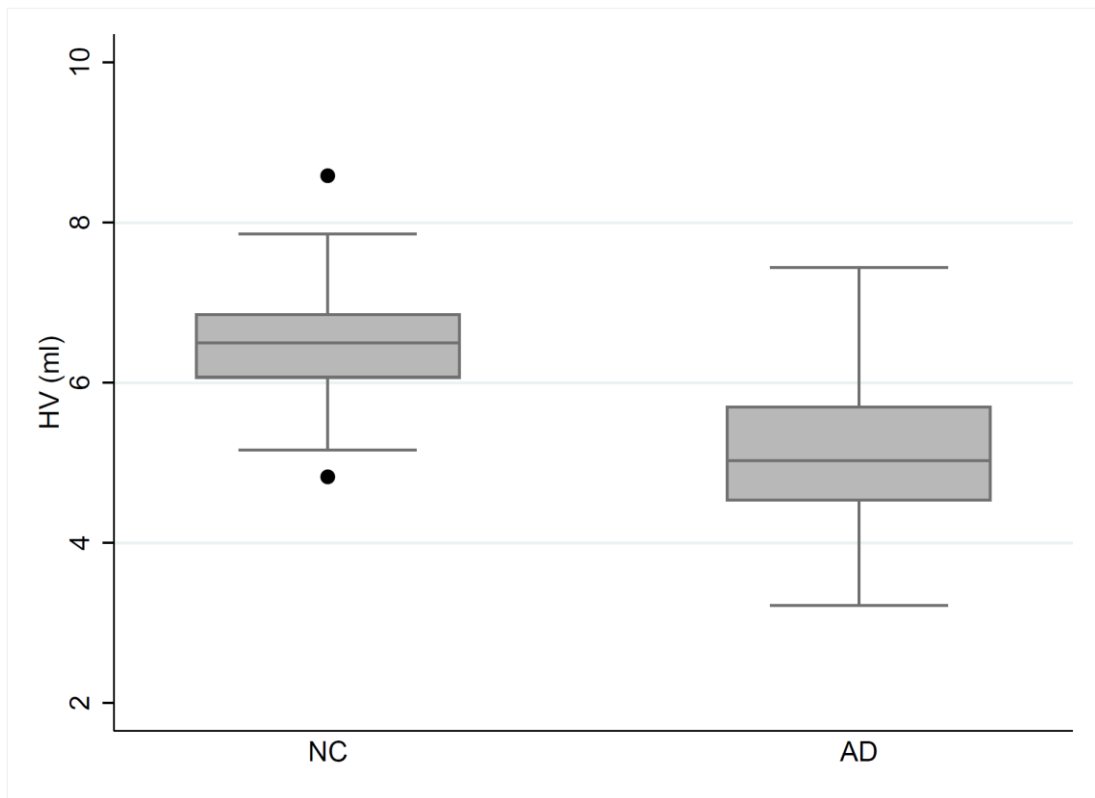
Figure 7. Boxplots comparing deep white matter hyperintensities volume between Normal control group and Alzheimer's disease group



▲=male ●=female

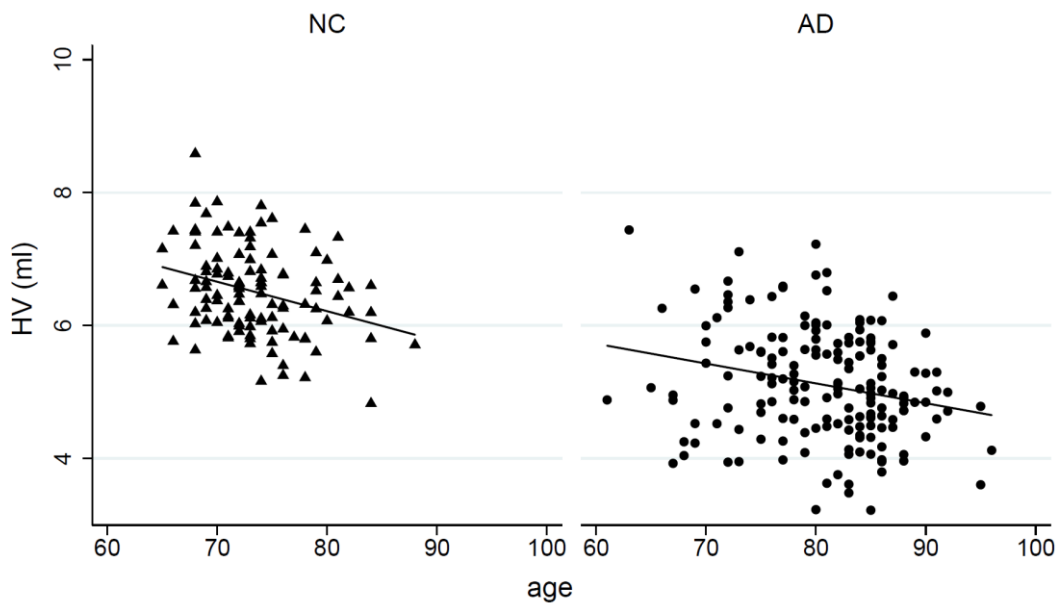
Abbreviation: eICV=estimated intracranial volume

Figure 8. Scatter plots of estimated intracranial volume and age comparing male and female



Abbreviation: HV=hippocampal volume; NC=Normal control group; AD=Alzheimer's disease group

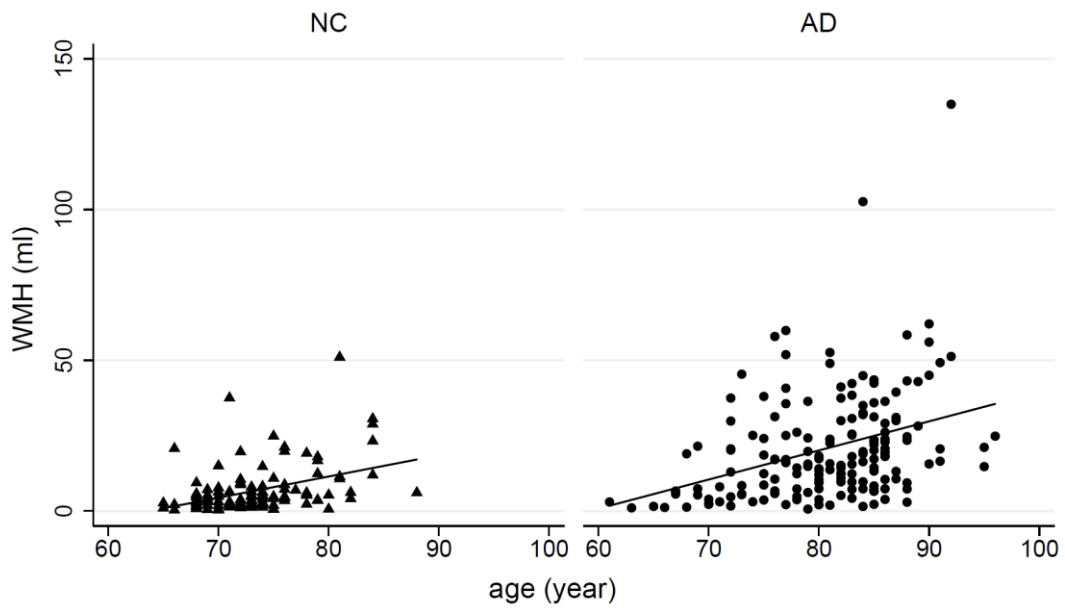
Figure 9. Boxplots comparing hippocampal volume between Normal control group and Alzheimer's disease group



▲ = Normal control group ● = Alzheimer's disease group

Abbreviation: HV=hippocampal volume; NC=Normal control group; AD=Alzheimer's disease group

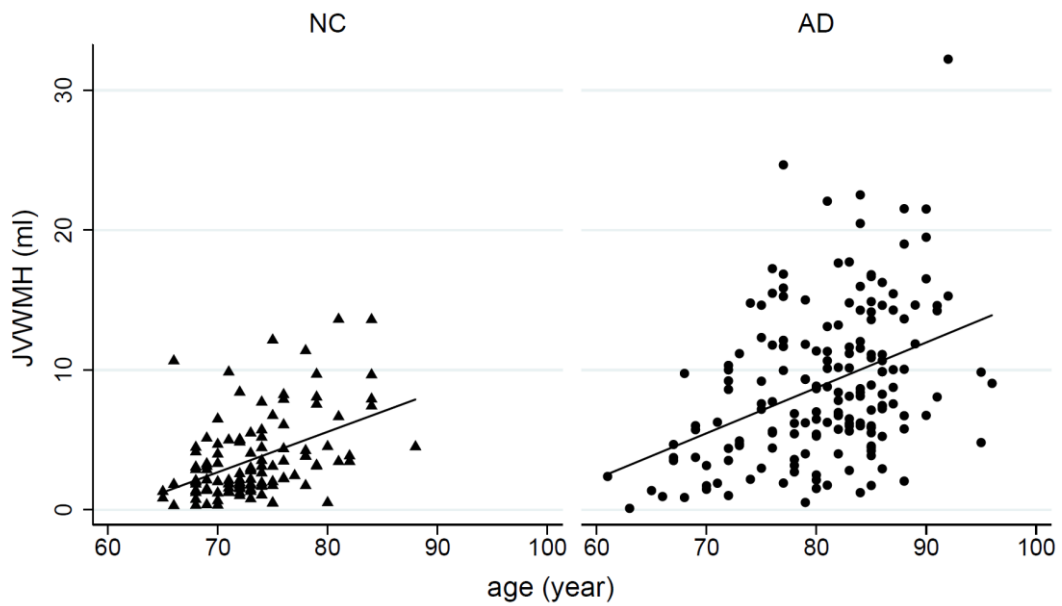
Figure 10. Scatter plots of hippocampal volume and age comparing Normal control group and Alzheimer's disease group



▲ = Normal control group ● = Alzheimer's disease group

Abbreviation: WMH=white matter hyperintensities; NC=Normal control group; AD=Alzheimer's disease group

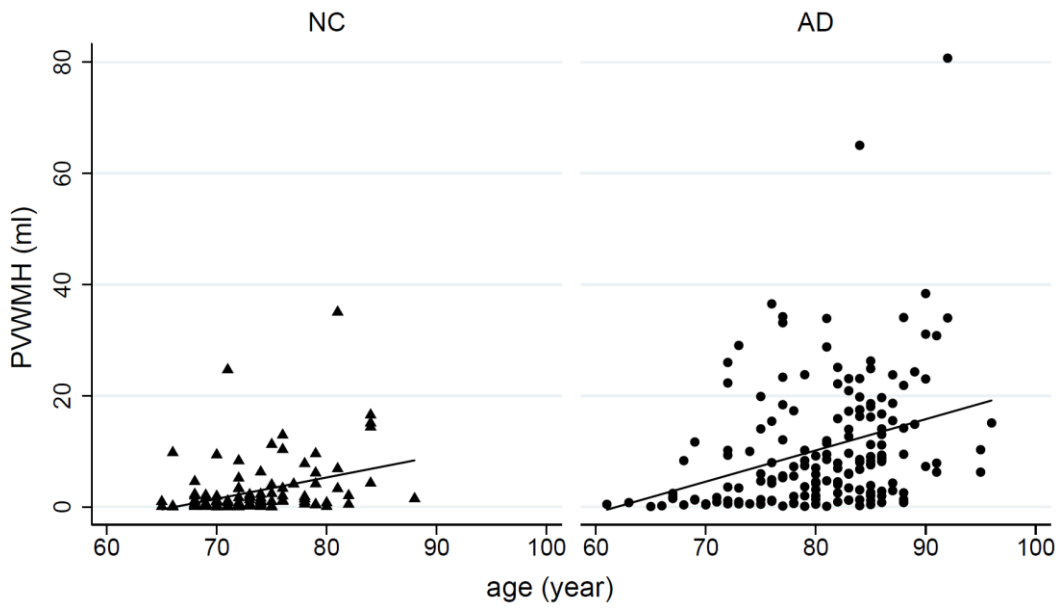
Figure 11. Scatter plots of white matter hyperintensities volume and age comparing Normal control group and Alzheimer's disease group



▲ = Normal control group ● = Alzheimer's disease group

Abbreviation: JVWMH=juxtaventricular white matter hyperintensities; NC=Normal control group; AD=Alzheimer's disease group

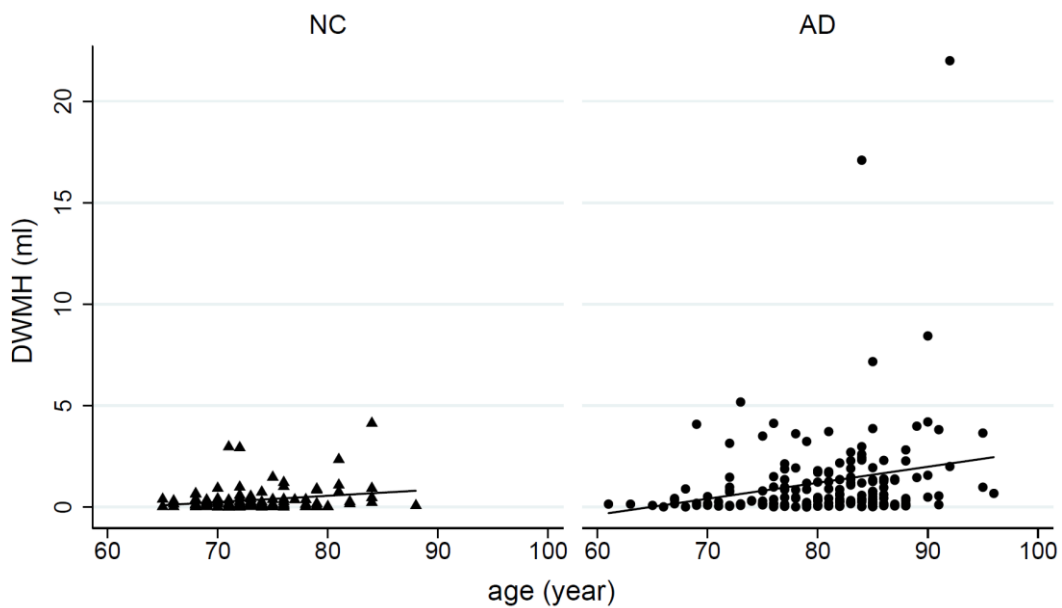
Figure 12. Scatter plots of juxtaventricular white matter hyperintensities and age comparing Normal control group and Alzheimer's disease group



▲ = Normal control group ● = Alzheimer's disease group

Abbreviation: PVWMH=periventricular white matter hyperintensities; NC=Normal control group; AD=Alzheimer's disease group

Figure 13. Scatter plots of periventricular white matter hyperintensities and age comparing Normal control group and Alzheimer's disease group



▲ = Normal control group ● = Alzheimer's disease group

Abbreviation: DWMH=deep white matter hyperintensities; NC=Normal control group; AD=Alzheimer's disease group

Figure 14. Scatter plots of deep white matter hyperintensities and age comparing Normal control group and Alzheimer's disease group

V. 고찰

1. 노년기 알츠하이머병의 특성

본 연구에서 알츠하이머병 환자군의 평균 연령은 80.7세로 정상 인지군의 평균 연령인 73.4세보다 높았으며($p < 0.001$, t-test), 알츠하이머병 환자군의 여성 비율(70.8%)이 정상 인지군(51.8%)보다 높았다($p = 0.001$, t-test). 정상 인지군의 평균 교육 연수는 10.2년이고, 알츠하이머병 환자군의 교육 연수는 4.6년으로 알츠하이머병 환자군의 교육 수준이 낮았다($p < 0.001$, t-test). 고령, 여성, 낮은 교육 수준은 이미 많은 선행 연구들에서 알츠하이머병의 위험인자로 밝혀진 것들이며, 본 연구 결과와 일치한다.^{63, 64)} 여성이 남성보다 알츠하이머병의 발병률이 높은 이유는 여성의 경우 알츠하이머병 발병과 연관이 있는 ApoE4 변이 유전자의 영향을 더 크게 받는다는 선행 연구 결과로 설명할 수 있다.^{65, 66)} 본 연구에서도 알츠하이머병 환자군의 여성 비율이 높았으며, ApoE4 변이 유전자를 가진 대상자도 더 많았다.

백질 고음영 신호(WMH) 용적을 집단간 비교해 보면, 정상 인지군의 용적은 평균 6.8 ± 8.1 ml였고, 알츠하이머병 환자군의 용적은 20.7 ± 18.2 ml로 정상 인지군보다 알츠하이머 환자군의 용적이 컸다($p < 0.001$, t-test). 이는 백질 고음영 신호(WMH)와 알츠하이머병이 연관이 있다는 선행 연구들과 일치하는 결과이다.^{43, 67, 68)} 알츠하이머병 환자군의 해마 용적(HV)은 정상 인지군과 비교시 더 작은 것으로 나타나($p < 0.001$, t-test), 해마 위축(hippocampal atrophy)이 알츠하이머병과 연관성이 있다는 이전 연구의 결과들^{9, 47, 69)}을 지지한다.

2. 백질 고음영 신호의 연관 요인

본 연구에서는 자동화된 정량적 측정법(automated quantification methods)으로 뇌 영상을 분석하여 백질 고음영 신호(WMH) 용적을 구하였다. 백질 고음영 신호(WMH)를 측정하는 방법은 정성적(qualitative), 반정량적(semiquantitative), 그리고 정량적(quantitative) 방법이 있다. 정성적 방법과 반정량적 방법은 백질 병변의 속성이 제대로 반영되지 않아 일관된 연구 결과를 얻기 어렵다.⁷⁰⁾ 시각적 평정 척도(visual rating scale)을 사용하는 반정량적 방법도 민감도가 떨어져⁷¹⁾ 가장 정확한 방법은 정량적 방법이다. 정량적 측정 방법은 가장 정확하지만 수동으로 직접 측정할 경우 경험이 많은 숙련된 인력이 필요하며, 측정 시간이 많이 걸리는 단점이 있다.⁷²⁾ 본 연구에서는 자동화된 정량적 측정법인 MATLAB과 SPM12 프로그램을 사용하여 백질 고음영 신호(WMH)의 용적을 구하여 정확성을 높였다.

본 연구 결과, 백질 고음영 신호(WMH)는 연령이 증가함에 따라 그 용적이 증가하였으며, 집단간 비교시 알츠하이머병 환자군의 백질 고음영 신호(WMH) 용적이 정상 인지군에 비하여 컸다($p < 0.001$, t-test). 이는 백질 고음영 신호(WMH) 용적이 연령에 따라 증가하며,¹⁹⁾ 알츠하이머병 환자군에서 더 크고, 백질 고음영 신호(WMH) 용적이 클수록 알츠하이머병의 위험을 높인다는 이전 연구 결과^{10, 37, 46, 63)}와 일치한다. 뇌실 표면으로부터의 거리에 따라 백질 고음영 신호(WMH)를 구분하여 집단간 용적 비교를 한 결과도 알츠하이머병 환자군의 용적이 정상 인지군보다 컸다. 백질 고음영 신호(WMH)와 연관 요인들과 상관관계를 살펴보았을 때, 백질 고음영 신호(WMH) 용적은 연령이 증가할수록, 뇌실

결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH), 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적이 증가할수록, 두개 내 용적(eICV)이 증가할수록 증가하였다. 이는 백질 고음영 신호(WMH) 용적을 뇌실 표면으로부터의 거리에 따라 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와 심부 백질 고음영 신호(DWMH)로 구분하였을 때, 두 용적이 서로 상관관계가 있었다는 선행 연구 결과⁷³⁾와 일치한다. 그러나 선행 연구에서는 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)를 뇌실 표면부터 10mm까지의 부위에 위치한 백질 고음영 신호(WMH)로 정의하였고, 본 연구에서는 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)를 뇌실표면에서 3mm이상 13mm미만의 부위로 정의하여 선행 연구와 정의가 정확하게 일치하지는 않는다. 백질 고음영 신호(WMH)는 임상치매척도 박스점수(CDR-SOB)와 양의 상관관계가 있어, 치매 증상이 심할수록 백질 고음영 신호(WMH) 용적이 증가했다. 전체 대뇌 용적(TBV)이 줄어들수록, 해마 용적(HV)이 줄어들수록 백질 고음영 신호(WMH)는 증가하는 경향을 보였다. 본 연구 결과는 백질 고음영 신호(WMH)와 해마 위축(hippocampal atrophy)이 상관관계가 있다는 선행 연구 결과와 일치한다.⁷⁴⁾

3. 알츠하이머병과 백질 고음영 신호

알츠하이머병의 연관 요인을 알아 보기 위한 로지스틱 회귀 분석(logistic regression analysis) 결과, 백질 고음영 신호(WMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적이 클수록 알츠하이머병 위험이 커진다. 선행 연구들을 살펴보면, 해마 위축(hippocampal atrophy)을 포함한 내측 측두엽 위축(medial temporal lobe atrophy)과 동반된 백질 고음영 신호(WMH)가 경도 인지 장애(mild cognitive impairment, MCI) 발병 위험성을 높이고,^{42, 75, 76)} 백질 고음영 신호(WMH)가 경도 인지 장애(MCI)에서 알츠하이머병 발병 위험을 높였다.⁴⁵⁾ 가족성 알츠하이머병을 유발하는 PSEN1, PSEN2, APP 유전자 변이를 가지고 있는 무증상 환자군을 대상으로 한 2016년 연구에서 치매 증상 발현 전 6년 전부터 이미 백질 고음영 신호(WMH) 용적이 증가되어 있었음을 보고하였으며, 백질 고음영 신호(WMH)가 알츠하이머병의 주요 특징(core feature)이 될 수 있음을 제안하였다.⁶⁸⁾ 백질 고음영 신호(WMH)가 알츠하이머병 환자의 인지 기능에 미치는 영향에 대한 최신 연구들에서 백질 고음영 신호(WMH)는 실행 기능(executive function),^{38, 77-82)} 정신운동 속도(psychomotor speed),^{38, 77, 83-86)} 기억력,^{78, 87)} 언어 능력,⁸⁸⁾ 주의력,⁷⁹⁾ 전반적 인지 기능^{43, 89-91)}에 영향을 준다는 것이 밝혀졌다. 연구마다 백질 고음영 신호(WMH)의 영향을 받는 세부 인지 영역의 차이는 있으며, 이는 백질 고음영 신호(WMH)의 정의, 연구 대상, 사용된 인지 측정 도구의 차이 등이 원인일 수 있다. 특히 백질 고음영 신호(WMH)가 실행 기능(executive function), 정신운동 속도(psychomotor speed)에 영향을 미친다는 점은 전두엽(frontal lobe) 기능

저하와 연관이 있음을 시사한다.⁹²⁾ 백질 고음영 신호(WMH)와 포도당 대사 (glucose metabolism)의 연관성을 밝힌 선행 연구에서 백질 고음영 신호(WMH)는 다른 뇌 영역보다 전두엽(frontal lobe)에 많이 분포하였고, 전두엽(frontal lobe)에 분포한 백질 고음영 신호(WMH)뿐만 아니라 뇌 전반의 백질 고음영 신호(WMH)가 실행 기능(executive function) 저하와 연관이 있었다. 백질 고음영 신호(WMH)는 전두엽(frontal lobe) 피질의 대사 저하를 야기시키며, 이는 허혈성(ischemic) 혈관 손상 병리와 연관이 있다고 설명하였다.⁹³⁾ 본 연구에서도 알츠하이머병 환자군의 백질 고음영 신호(WMH) 용적이 실행 기능(executive function)과 관련된 언어적 유창성, 즉시 기억과 작업 기억(working memory)등 전두엽(frontal lobe) 기능 저하와 연관이 있었다.

해마 위축(hippocampal atrophy)은 이미 알츠하이머병의 위험인자로 알려져 있다.⁶⁹⁾ 본 연구에서 해마 용적(HV)은 알츠하이머병 환자군의 인지 기능 저하와 연관성이 있었으며, 백질 고음영 신호(WMH)와는 다른 영역의 인지 기능에 영향을 미쳤는데, 알츠하이머 환자군에서 백질 고음영 신호(WMH) 용적이 영향을 미친 검사 항목과 해마 용적(HV)이 영향을 미친 검사 항목이 각각 달랐으며, 백질 고음영 신호(WMH) 용적과 해마 용적(HV)이 동시에 영향을 미친 검사 항목은 없었다. 해마 용적(HV)은 간이 정신상태 검사, 단어 목록 회상 검사, 단어 목록 재인 검사, 길 만들기 검사 A, 전두엽 평가 검사에 유의한 영향을 미쳤으며, 백질 고음영 신호(WMH) 보다 더 전반적인 인지 기능 저하와, 지연 회상을 포함하는 기억력 저하 및 전두엽(frontal lobe) 기능 저하와 연관이 있었다. 해마 위축(hippocampal atrophy)을 포함한 내측 측두엽 위축(medial temporal lobe atrophy)은 백질 고음영 신호(WMH)와는 달리, 언어 기억, 지연

회상 및 전반적 인지 기능 저하와 연관됨⁹⁴⁾이 이미 밝혀졌다. 2019년 정상 인지의 코호트 집단을 대상으로 한 종단 연구인 The 90+ study에서 백질 고음영 신호(WMH)와 해마 위축(hippocampal atrophy) 사이의 상호작용이 나타나지 않고 각기 독립적으로 인지 기능에 영향을 미침을 보고하였다.⁹⁰⁾ 신경심리검사 점수들의 종단적 변화를 추적한 종단 연구 결과⁹⁵⁾를 보면, 정상 인지에서 처음으로 저하되는 검사가 숫자 외우기 검사였으며, 언어 기억 검사, 길 만들기 검사, 보스톤 이름 대기 검사, 간이 정신상태 검사 순으로 수행이 저하되었다. 경도 인지 장애 전단계(pre-mild cognitive impairment)에서 실행 기능(executive function)의 저하가 먼저 나타남을 보고한 선행 연구도 있었다.⁹⁶⁾ 이러한 결과들을 종합해 볼 때, 알츠하이머병 진행의 초기 단계에 인지 기능의 변화를 민감하게 반영하는 것이 실행 기능(executive function)일 수 있으며, 실행 기능(executive function) 저하와 연관이 있는 백질 고음영 신호(WMH)가 해마 위축(hippocampal atrophy)과는 독립적으로 알츠하이머병 진행의 초기 단계에서 발병 및 인지 기능 저하의 예측인자로 활용될 수 있다. 백질 고음영 신호(WMH)의 예방이 알츠하이머병 발병 감소에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 백질 고음영 신호(WMH)의 위험인자들은 중요하다. 백질 고음영 신호(WMH)의 위험인자들 중 고혈압, 당뇨, 동맥경화와 미세혈관질환(small vessel disease)과 같이 수정 가능한 위험인자들이 이미 밝혀졌다.¹⁰⁾ 고혈압이나 동맥경화와 같은 위험인자들은 약물 치료나 생활 습관 개선 등을 통하여 조절이 가능하다. 이러한 수정 가능한 위험인자들에 대한 조기 개입이 적극적으로 이루어진다면 경도 인지 장애(MCI) 및 알츠하이머병을 포함한 치매 발병을 감소시킬 수 있기 때문에 백질 고음영 신호(WMH)는 임상적으로 매우 중요하다.

4. 백질 고음영 신호의 위치에 따른 기능 차이

백질 고음영 신호(WMH)는 뇌실 표면으로부터의 거리에 따라 그 발생 기전이 다르기 때문에 위치에 따른 기능 차이를 밝히는 연구들이 선행되어 왔다. 그러나, 연구 결과는 아직 일관되지 않으며 결론의 차이가 있다.³⁰⁾ 본 연구는 병인론과 기능적인 면에 근거하여 백질 고음영 신호(WMH)의 새로운 분류를 제안한 Kim 등³¹⁾의 분류를 참고하여 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와 심부 백질 고음영 신호(DWMH)로 나누어 세 부위로 재분류하였다. 본 연구에서 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적은 알츠하이머병의 발병위험을 높였다. 알츠하이머병 환자군의 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)와 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적은 인지 기능 검사 항목과 연관성이 있었으나, 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적과 인지 기능 검사 항목은 유의한 연관성이 없었다.

알츠하이머병 환자군에서 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH) 용적은 언어 유창성 검사($p=0.013$), 바로 숫자 외우기 검사($p=0.037$)와 연관성이 있었다. 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적은 알츠하이머병 환자군의 언어 유창성 검사($p=0.011$)와 단어 목록 기억 검사($p=0.021$)와 연관이 있었다. 언어 유창성 검사는 언어 생성, 어의 기억, 실행 기능(executive function)을 평가하고, 전두엽(frontal lobe) 기능을 반영한다.⁹⁷⁾ 바로 숫자 외우기 검사는 작업 기억(working memory) 영역의 기능 저하를 시사하며, 단어 목록 기억 검사는 즉시 기억과 학습 능력의 저하를 반영한다. 실행 기능(executive function)과 작업 기억(working memory)의 저하 등은 전두엽(frontal lobe) 기능 저하를 시사한다.

실행 기능(executive function)을 포함한 전두엽(frontal lobe) 기능 저하는 선행 연구들의 결과와 일치하며, 초기 즉시 기억이 하부 두정엽(parietal lobe), 전두엽(frontal lobe) 기능과 연관되어 있다는 연구⁹⁸⁾ 결과로 유추해 보면, 백질 고음영 신호(WMH)는 전두엽(frontal lobe) 기능 저하와 연관성이 있다고 볼 수 있다. 그러나, 본 연구에서 백질 고음영 신호(WMH)와 전두엽 기능 검사는 통계적으로 유의한 연관성이 없어 후속 연구가 필요하다.

백질 고음영 신호(WMH)를 뇌실 표면으로부터 10mm를 기준으로 두 부위로 나누어 비교한 선행 연구들에서 두 부위가 병태생리적인 차이가 있기 때문에 인지 기능이나, 우울증 등에 다르게 영향을 미친다고 설명하였다. 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)는 인지 기능 저하에 더 많은 영향을 미치는 데, 이 부위에는 긴 연합 신경이 존재 하는 부위로 백질 고음영 신호(WMH)가 신경 연결을 손상시키는 경우, 보다 광범위한 부위의 피질이 영향을 받게 되기 때문이다.⁹⁹⁾ 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와는 달리, 심부 백질에는 가까운 피질을 연결하는 짧은 고리 모양의 U 신경 섬유가 분포하고 있어 심부 백질 고음영 신호(DWMH)는 가까운 피질 간의 연결을 손상시키기 때문에, 손상 정도가 적으며 인지 기능 저하에 영향을 덜 미친다.⁹⁹⁾ 백질 고음영 신호(WMH)를 두 부위로 나누어 비교한 선행 연구들에서 심부 백질 고음영 신호(DWMH)는 노년기 우울증과 혈관성 치매와의 연관성을 보고하였으며,^{24, 48, 50)} 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)는 알츠하이머병의 위험성을 높이고 인지 기능 저하와 연관이 있었다.^{10, 35, 41, 48)} 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)가 기억력, 실행 기능(executive function), 집중력의 저하에 영향을 미치는 반면에, 심부 백질 고음영 신호(DWMH)는 집중력의 저하에만 영향을 미친 연구도 있었다.¹⁰⁰⁾ 2015년에 발표된 우리나라 연구에서는 뇌실주변 백질 고음영 신호

(PVWMH)를 알츠하이머병뿐만 아니라 다른 종류의 치매도 야기시키는 치매 위험 인자로 제안하였다.³⁰⁾ 본 연구 결과는 백질 고음영 신호(WMH)를 두 부위로 나누어 비교한 선행 연구에서 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)가 알츠하이머병의 발병위험성을 높이고 인지 기능 저하와 연관이 있다는 연구결과와 일치한다.^{10, 41, 48)} 또한, 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와는 달리, 심부 백질 고음영 신호(DWMH)는 알츠하이머병의 인지 기능 저하와는 연관성이 낮다는 선행 연구 결과와 일치한다.^{24, 48)}

뇌실로부터의 거리에 따라 세 부위로 나눈 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH), 심부 백질 고음영 신호(DWMH)는 그 발생 기전이 다르기 때문에 위치에 따라 알츠하이머병의 발병이나 인지 기능에 미치는 영향이 다를 것이라 예상하였다. 결과적으로 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와 심부 백질 고음영 신호(DWMH)는 알츠하이머병 발병의 위험인자로 작용하였으나, 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)는 위험인자로 작용하지 않았다. 인지 기능에 미치는 영향에서 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)가 알츠하이머병 환자군의 실행 기능(executive function), 즉시 기억 과 작업 기억(working memory) 등 전두엽 기능(frontal lobe) 저하와 연관성이 있었으며, 심부 백질 고음영 신호(DWMH)는 알츠하이머병 환자군의 인지 기능과 연관성이 없었다. 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)와 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)는 그 발생 기전이 서로 다르다. 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)는 뇌실 표면에서 3mm 이내에 위치하며 비 허혈성(non-ischemic) 병변이고 뇌척수액의 유출과 관련이 있다. 이와는 달리, 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)는 뇌실 표면에서 3mm 이상 13mm 미만에

위치하는 병변으로 허혈성(ischemic) 병변이고 지속적인 관류저하(hypoperfusion)가 원인이다.³¹⁾ 그러나 본 연구에서 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)와 뇌실표면 백질 고음영 신호(PVWMH)가 알츠하이머병 환자군의 인지 기능에 미치는 영향이 유사하였고 심부 백질 고음영 신호(DWMH)는 인지 기능에 영향을 미치지 않았다. 이는 백질 고음영 신호(WMH)를 두 부위로 나눈 선행 연구 결과로 설명해 볼 수 있는데, 본 연구의 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 부위와 선행 연구의 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 부위가 일정 부분 겹쳐지기 때문에 선행 연구에서 밝힌 긴 연합 신경의 손상으로 인한 광범위한 인지 기능 저하가 야기되었을 것으로 유추할 수 있으며, 선행 연구에서 설명한 짧은 고리 모양의 U 신경 섬유가 분포하는 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 부위가 본 연구에서 정의한 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 부위에 포함되기 때문에 인지 기능 저하와 연관이 적은 것으로 유추해 볼 수 있다.⁹⁹⁾

뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)와 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)의 유사성은 2020 년의 뇌졸중 환자를 대상으로 한 연구¹⁰¹⁾에서 그 원인을 추론할 수 있다. 선행 연구에서 백질 고음영 신호(WMH)를 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH), 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH), 심부 백질 고음영 신호(DWMH)로 나누어 위치에 따른 미세구조의 차이를 알아 보았다. 백질 고음영 신호(WMH) 위치에 따른 미세구조 차이를 살펴본 결과, 심부 백질 고음영 신호(DWMH)는 백질과 유사한(WM-like) 내용물로 관찰되었으나, 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)와 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)는 미세구조가 유사하였으며 자유수(free water)같은 액체와 유사한(CSF-like) 내용물로 관찰되었다. 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)와 뇌실주변 백질 고음영

신호(PVWMH)의 미세구조 유사성으로 본 연구의 결과를 설명해 볼 수 있으나, 두 부위의 유사점과 차이점을 밝히기 위한 더 많은 연구들이 필요하다.

심부 백질 고음영 신호(DWMH)는 알츠하이머병 환자의 인지 기능 저하에는 유의한 영향을 미치지 않았으나 알츠하이머병의 위험인자로 작용하였다. 본 연구에서 알츠하이머병 환자군의 심부 백질 고음영 신호(DWMH)의 용적은 1.3ml 로 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)와 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH)와 비교시 매우 작았으며, 총 백질 고음영 신호(WMH) 용적 20.7ml 의 1/20 정도밖에 되지 않았다. 그러나, 알츠하이머병 환자군의 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적은 정상 인지군의 용적 0.4ml 와 비교시 3 배이상 컸다. 이렇게 정상 인지군과 알츠하이머병 환자군 간의 용적 차이가 크기 때문에 알츠하이머병의 발병에는 유의한 영향을 주지만, 짧은 고리 모양의 U 신경 섬유가 분포하는 심부 백질 고음영 신호(DWMH)의 특징과 심부 백질 고음영 신호(DWMH)의 작은 용적으로 인하여 신경 손상에 미치는 영향이 크지 않을 수 있다. 이러한 이유로 심부 백질 고음영 신호(DWMH)가 알츠하이머병 환자군의 인지 기능에 유의한 영향을 미치지 않은 것으로 유추해 볼 수 있다.

5. 본 연구의 제한점과 향후 연구 방향

본 연구에는 다음의 몇 가지 제한점이 있다.

첫째, 본 연구는 한 지역의 단일기관에서 모집된 지원자만을 대상으로 연구를 실시하였기 때문에 지역적인 특성 등이 반영되었을 수 있어 다기관, 다지역의 대상자가 참여하는 후속 연구가 필요하다.

둘째, 본 연구는 횡단적 연구로 일정한 시점에서 백질 고음영 신호(WMH) 용적과 인지 기능과의 연관성을 밝혔다. 백질 고음영 신호(WMH)는 시간에 따라 증가하며 변화하기 때문에, 횡단적 연구뿐만 아니라 시간의 흐름에 따른 변화를 보는 종단적 연구도 의미가 있다. 본 연구 대상자에게 일정 기간 이후 추적 연구를 실시한다면 시간에 따른 백질 고음영 신호(WMH)의 변화, 알츠하이머병 진행과 인지 기능 저하에 미치는 영향과 정상 인지군에서 알츠하이머병의 발병과의 연관성 등에 대한 정보를 얻을 수 있을 것이다.

본 연구는 백질 고음영 신호(WMH) 용적을 뇌실 표면으로부터 거리에 따라 재분류하여 세 부위로 나누어 인지 기능과의 연관성을 밝혔는데 그 의의가 있으나, 대뇌 피질을 각각의 엽으로 나누어 분석하지는 않았다. 추후 연구에서는 뇌기능에 따라 전두엽(frontal lobe), 측두엽(temporal lobe), 두정엽(parietal lobe), 후두엽(occipital lobe) 등의 엽에 따라 백질 고음영 신호(WMH) 용적을 분류하고 각각의 엽에서 뇌실결(juxtaventricular), 뇌실주변(periventricular), 심부(deep) 백질 고음영 신호(WMH)로 재분류하여 인지 기능과의 연관성을 밝힌다면 백질 고음영 신호(WMH)의 엽과 뇌실 표면으로부터의 거리에 따른

세밀한 영향의 차이를 규명할 수 있을 것이다. 백질 고음영 신호(WMH)는 인지 기능뿐만 아니라, 우울증과 같은 정신장애, 보행 장애 등과도 연관이 있다. 뇌실 표면으로부터의 거리에 따라 분류된 백질 고음영 신호(WMH)가 알츠하이머병의 인지 기능뿐만 아니라 우울 증상이나 보행 장애 및 삶의 질 등에 미치는 영향에 대한 추후 연구가 필요하며, 백질 고음영 신호(WMH)의 병태생리가 명확하게 밝혀진다면 알츠하이머병 예방과 치료에 도움이 될 것이다.

VI. 결 론

총 백질 고음영 신호(WMH) 용적 그리고 뇌실 표면으로부터의 거리에 따른 분류상 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적과 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적이 알츠하이머병의 발병과 연관성이 있었다. 총 백질 고음영 신호(WMH), 뇌실결 백질 고음영 신호(JVWMH)와 뇌실주변 백질 고음영 신호(PVWMH) 용적은 알츠하이머병 환자군의 실행 기능(executive function), 즉시 기억과 작업 기억(working memory) 등 전두엽(frontal lobe) 기능 저하에 영향을 미쳤다. 심부 백질 고음영 신호(DWMH) 용적은 알츠하이머병의 발병과는 연관성이 있었지만, 알츠하이머병 환자군의 세부적인 인지 기능 저하에 유의한 영향을 미치지 않았다. 해마(hippocampus)와는 독립적으로 백질 고음영 신호(WMH)는 알츠하이머병의 발병과 알츠하이머병 환자군의 인지 기능 저하에 영향을 주었고, 뇌실 표면으로부터 거리에 따라서는 알츠하이머병의 발병과 알츠하이머병 환자군의 인지 기능에 미치는 영향에는 차이가 있었다. 본 연구는 뇌실로부터의 거리에 따라 분류된 세 부위의 백질 고음영 신호(WMH)가 알츠하이머병 발병과 알츠하이머병 환자의 세부 인지 기능에 미치는 영향의 차이점을 밝히고 알츠하이머병의 인지 기능 저하의 예측인자로서의 활용 가능성을 제시하였다는데 의의가 있다.

참 고 문 헌

- 1) 통계청. 2020 고령자 통계. 2020.
- 2) Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2018;25(1):59–70.
- 3) 이지수, 강민지, 남효정, 김유정, 이옥진, 김기웅. 대한민국 치매현황 2019. In: 보건복지부, editor.: 중앙치매센터; 2020.
- 4) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263–269.
- 5) Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer Res* 2017;14(11):1149–1154.
- 6) Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res* 2018;7.
- 7) Sluimer JD, van der Flier WM, Karas GB, Fox NC, Scheltens P, Barkhof F, et al. Whole-brain atrophy rate and cognitive decline: longitudinal MR study of memory clinic patients. *Radiology* 2008;248(2):590–598.
- 8) Lazarov O, Hollands C. Hippocampal neurogenesis: Learning to remember. *Prog Neurobiol* 2016;138–140:1–18.

- 9) de Flores R, La Joie R, Chételat G. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2015;309:29–50.
- 10) Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol* 2015;11(3):157–165.
- 11) Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. *Stroke* 1995;26(7):1171–1177.
- 12) 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(1):9–14.
- 13) van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke* 2008;39(10):2712–2719.
- 14) Schmidt R, Berghold A, Jokinen H, Gouw AA, van der Flier WM, Barkhof F, et al. White matter lesion progression in LADIS: frequency, clinical effects, and sample size calculations. *Stroke*

2012;43(10):2643–2647.

- 15) Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability -- the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology* 2005;24(1–2):51–62.
- 16) Schmidt R, Schmidt H, Kapeller P, Enzinger C, Ropele S, Saurugg R, et al. The natural course of MRI white matter hyperintensities. *J Neurol Sci* 2002;203–204:253–257.
- 17) Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27(8):1274–1282.
- 18) 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(8):825–827.
- 19) Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T, et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(5–6):315–322.
- 20) Sundar U, Manwatkar AA, Joshi AR, Bhandarkar P. The Effect of Hypertension and Diabetes Mellitus on White Matter Changes in MRI

- Brain: A Comparative Study between Patients with Alzheimer's Disease and an Age-matched Control Group. *J Assoc Physicians India* 2019;67(4):14-17.
- 21) van den Berg E, Geerlings MI, Biessels GJ, Nederkoorn PJ, Kloppenborg RP. White Matter Hyperintensities and Cognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Domain-Specific Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2018;63(2):515-527.
- 22) Silbert LC, Nelson C, Howieson DB, Moore MM, Kaye JA. Impact of white matter hyperintensity volume progression on rate of cognitive and motor decline. *Neurology* 2008;71(2):108-113.
- 23) Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(6):619-624.
- 24) Poggesi A. 2001-2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis* 2011;32(6):577-588.
- 25) 박준혁. 지역사회 노년기 우울증의 아형별 유병률과 위험요인 규명을 위한 역학적 연구 서울: 서울대학교 대학원; 2013.
- 26) Rosario BL, Rosso AL, Aizenstein HJ, Harris T, Newman AB, Satterfield S, et al. Cerebral White Matter and Slow Gait: Contribution of Hyperintensities and Normal-appearing Parenchyma. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(7):968-973.
- 27) Wakefield DB, Moscufo N, Guttmann CR, Kuchel GA, Kaplan RF,

- Pearlson G, et al. White matter hyperintensities predict functional decline in voiding, mobility, and cognition in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(2):275–281.
- 28) Vernooij MW, Smits M. Structural neuroimaging in aging and Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2012;22(1):33–55, vii–viii.
- 29) Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, Loitfelder M, Weis S, Cavalieri M, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol* 2011;122(2):171–185.
- 30) Kim S, Choi SH, Lee YM, Kim MJ, Kim YD, Kim JY, et al. Periventricular white matter hyperintensities and the risk of dementia: a CREDOS study. *Int Psychogeriatr* 2015;27(12):2069–2077.
- 31) Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry* 2008;64(4):273–280.
- 32) 지은경, 정인원, 윤탁. 뇌자기공명영상의 노화에 따른 변화. *생물정신의학* 2014;21(1):1–13.
- 33) Fazekas F, Kapeller P, Schmidt R, Offenbacher H, Payer F, Fazekas G. The relation of cerebral magnetic resonance signal hyperintensities to Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1996;142(1–2):121–125.

- 34) Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, Nafe B, Fröschen S, Hennerici M. Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. *Lancet* 1999;353(9164):1586–1587.
- 35) 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(3):335–341.
- 36) Filley CM. The behavioral neurology of cerebral white matter. *Neurology* 1998;50(6):1535–1540.
- 37) Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, Geerlings MI, van den Berg E. Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis. *Neurology* 2014;82(23):2127–2138.
- 38) Alber J, Alladi S, Bae HJ, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimers Dement (N Y)* 2019;5:107–117.
- 39) Salvadó G, Brugulat-Serrat A, Sudre CH, Grau-Rivera O, Suárez-Calvet M, Falcon C, et al. Spatial patterns of white matter hyperintensities associated with Alzheimer's disease risk factors in a cognitively healthy middle-aged cohort. *Alzheimers Res Ther* 2019;11(1):12.
- 40) Puzo C, Labriola C, Sugarman MA, Tripodis Y, Martin B, Palmisano JN, et al. Independent effects of white matter hyperintensities on

- cognitive, neuropsychiatric, and functional decline: a longitudinal investigation using the National Alzheimer's Coordinating Center Uniform Data Set. *Alzheimers Res Ther* 2019;11(1):64.
- 41) Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, Ortega M, Martinez O, Mungas DM, et al. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology* 2006;67(12):2192–2198.
- 42) Smith EE, Egorova S, Blacker D, Killiany RJ, Muzikansky A, Dickerson BC, et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol* 2008;65(1):94–100.
- 43) Heo JH, Lee ST, Kon C, Park HJ, Shim JY, Kim M. White matter hyperintensities and cognitive dysfunction in Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009;22(3):207–212.
- 44) Silbert LC, Howieson DB, Dodge H, Kaye JA. Cognitive impairment risk: white matter hyperintensity progression matters. *Neurology* 2009;73(2):120–125.
- 45) 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;31(6):431–434.
- 46) Meier IB, Manly JJ, Provenzano FA, Louie KS, Wasserman BT, Griffith EY, et al. White matter predictors of cognitive functioning in older adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2012;18(3):414–427.

- 47) Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* 2014;88(4):640–651.
- 48) Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology* 2010;75(2):160–167.
- 49) Krishnan MS, O'Brien JT, Firbank MJ, Pantoni L, Carlucci G, Erkinjuntti T, et al. Relationship between periventricular and deep white matter lesions and depressive symptoms in older people. The LADIS Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21(10):983–989.
- 50) O'Brien JT, Firbank MJ, Krishnan MS, van Straaten EC, van der Flier WM, Petrovic K, et al. White matter hyperintensities rather than lacunar infarcts are associated with depressive symptoms in older people: the LADIS study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(10):834–841.
- 51) Han JW, Kim TH, Kwak KP, Kim K, Kim BJ, Kim SG, et al. Overview of the Korean Longitudinal Study on Cognitive Aging and Dementia. *Psychiatry Investig* 2018;15(8):767–774.
- 52) 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. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*

- 2002;57(1):47–53.
- 53) Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *International psychogeriatrics* 1997;9(S1):173–176.
- 54) Leshner EL, Berryhill JS. Validation of the geriatric depression scale-short form among inpatients. *Journal of clinical psychology* 1994;50(2):256–260.
- 55) Jang Y, Small BJ, Haley WE. Cross-cultural comparability of the Geriatric Depression Scale: Comparison between older Koreans and older Americans. *Aging & Mental Health* 2001;5(1):31–37.
- 56) Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology* 1994;47(11):1245–1251.
- 57) Schmidt P. Bayesian inference for structured additive regression models for large-scale problems with applications to medical imaging: LMU München; 2017.
- 58) Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012;62(2):774–781.
- 59) Ruchinskis R. Wechsler adult intelligence scale-digit span performance in subjective cognitive complaints, amnesic mild cognitive impairment, and probable dementia of the Alzheimer type. *The Clinical Neuropsychologist* 2019;33(8):1436–1444.
- 60) Scarpina F, Tagini S. The stroop color and word test. *Frontiers in*

psychology 2017;8:557.

- 61) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55(11):1621–1626.
- 62) Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M, Hahn–Barma V, Pillon B, Dubois B. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Archives of neurology* 2004;61(7):1104–1107.
- 63) Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology* 2017;61:143–187.
- 64) Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;160:134–147.
- 65) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta–analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997;278(16):1349–1356.
- 66) Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* 2013;9(2):106–118.
- 67) van der Vlies AE, Staekenborg SS, Admiraal–Behloul F, Prins ND,

- Barkhof F, Vrenken H, et al. Associations between magnetic resonance imaging measures and neuropsychological impairment in early and late onset alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013;35(1):169–178.
- 68) Lee S, Viqar F, Zimmerman ME, Narkhede A, Tosto G, Benzinger TL, et al. White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: Evidence from the dominantly inherited Alzheimer network. *Ann Neurol* 2016;79(6):929–939.
- 69) Halliday G. Pathology and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2017;16(11):862–864.
- 70) Mäntylä R, Erkinjuntti T, Salonen O, Aronen HJ, Peltonen T, Pohjasvaara T, et al. Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a poststroke cohort. *Stroke* 1997;28(8):1614–1623.
- 71) van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, Pantoni L, et al. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke* 2006;37(3):836–840.
- 72) Admiraal–Behloul F, van den Heuvel DM, Olofsen H, van Osch MJ, van der Grond J, van Buchem MA, et al. Fully automatic segmentation of white matter hyperintensities in MR images of the elderly. *Neuroimage* 2005;28(3):607–617.

- 73) DeCarli C, Fletcher E, Ramey V, Harvey D, Jagust WJ. Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH): exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden. *Stroke* 2005;36(1):50–55.
- 74) Appel J, Potter E, Bhatia N, Shen Q, Zhao W, Greig MT, et al. Association of white matter hyperintensity measurements on brain MR imaging with cognitive status, medial temporal atrophy, and cardiovascular risk factors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(10):1870–1876.
- 75) 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(11):1497–1500.
- 76) Bangen KJ, Preis SR, Delano–Wood L, Wolf PA, Libon DJ, Bondi MW, et al. Baseline White Matter Hyperintensities and Hippocampal Volume are Associated With Conversion From Normal Cognition to Mild Cognitive Impairment in the Framingham Offspring Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2018;32(1):50–56.
- 77) Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005;128(Pt 9):2034–2041.

- 78) 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(17):1492–1499.
- 79) Shim YS, Youn YC, Na DL, Kim SY, Cheong HK, Moon SY, et al. Effects of medial temporal atrophy and white matter hyperintensities on the cognitive functions in patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2011;66(2):75–82.
- 80) Yamanaka T, Uchida Y, Sakurai K, Kato D, Mizuno M, Sato T, et al. Anatomical Links between White Matter Hyperintensity and Medial Temporal Atrophy Reveal Impairment of Executive Functions. *Aging Dis* 2019;10(4):711–718.
- 81) Birdsill AC, Kosciak RL, Jonaitis EM, Johnson SC, Okonkwo OC, Hermann BP, et al. Regional white matter hyperintensities: aging, Alzheimer's disease risk, and cognitive function. *Neurobiol Aging* 2014;35(4):769–776.
- 82) Langen CD, Cremers LGM, de Groot M, White T, Ikram MA, Niessen WJ, et al. Disconnection due to white matter hyperintensities is associated with lower cognitive scores. *Neuroimage* 2018;183:745–756.
- 83) Junqué C, Pujol J, Vendrell P, Bruna O, Jódar M, Ribas JC, et al. Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental

- processing. Arch Neurol 1990;47(2):151–156.
- 84) Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. Arch Neurol 1993;50(8):818–824.
- 85) Freeze WM, Jacobs HIL, de Jong JJ, Verheggen ICM, Gronenschild E, Palm WM, et al. White matter hyperintensities mediate the association between blood–brain barrier leakage and information processing speed. Neurobiol Aging 2020;85:113–122.
- 86) Sudo FK, Alves CE, Alves GS, Ericeira–Valente L, Tiel C, Moreira DM, et al. White matter hyperintensities, executive function and global cognitive performance in vascular mild cognitive impairment. Arq Neuropsiquiatr 2013;71(7):431–436.
- 87) van der Flier WM, Middelkoop HA, Weverling–Rijnsburger AW, Admiraal–Behloul F, Bollen EL, Westendorp RG, et al. Neuropsychological correlates of MRI measures in the continuum of cognitive decline at old age. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;20(2–3):82–88.
- 88) Park JH, Lee SB, Lee JJ, Yoon JC, Han JW, Kim TH, et al. Depression Plays a Moderating Role in the Cognitive Decline Associated With Changes of Brain White Matter Hyperintensities. J Clin Psychiatry 2018;79(5).
- 89) van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira

- S, Pantoni L, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke* 2005;36(10):2116–2120.
- 90) Legdeur N, Visser PJ, Woodworth DC, Muller M, Fletcher E, Maillard P, et al. White Matter Hyperintensities and Hippocampal Atrophy in Relation to Cognition: The 90+ Study. *J Am Geriatr Soc* 2019;67(9):1827–1834.
- 91) 최린, 주수현, 이창욱, 백인호. 알츠하이머병 환자의 전반적 피질 위축, 내측두엽 위축, 백질 고강도 신호와 인지기능의 연관성. *생물정신의학* 2015;22(3):140–148.
- 92) 권지웅, 김현, 이강준. 알츠하이머병 및 경도인지장애 환자에서 인지 기능 및 행동심리증상과 백질고강도신호와의 연관성. *정신신체의학* 2018;26(2):119–126.
- 93) Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 2004;63(2):246–253.
- 94) Köhler S, Black SE, Sinden M, Szekely C, Kidron D, Parker JL, et al. Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal–gyrus atrophy: an MR volumetry study in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1998;36(9):901–914.
- 95) Bilgel M, Kosciak RL, An Y, Prince JL, Resnick SM, Johnson SC, et al. Temporal Order of Alzheimer's Disease–Related Cognitive Marker

- Changes in BLSA and WRAP Longitudinal Studies. *J Alzheimers Dis* 2017;59(4):1335–1347.
- 96) Seo EH, Kim H, Lee KH, Choo IH. Altered Executive Function in Pre-Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2016;54(3):933–940.
- 97) Quaranta D, Piccininni C, Caprara A, Malandrino A, Gainotti G, Marra C. Semantic Relations in a Categorical Verbal Fluency Test: An Exploratory Investigation in Mild Cognitive Impairment. *Front Psychol* 2019;10:2797.
- 98) Wolk DA, Dickerson BC. Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2011;54(2):1530–1539.
- 99) 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.
- 100) 윤성구, 박두병, 나철, 이영식, 민경준, 한덕현, et al. 알츠하이머병과 경도인지손상 환자에서 백질 고강도와 인지기능장애와의 연관성. *신경정신의학* 2009;48(4):287–293.
- 101) Khan W, Egorova N, Khelif MS, Mito R, Dhollander T, Brodtmann A. Three-tissue compositional analysis reveals in-vivo microstructural heterogeneity of white matter hyperintensities following stroke. *Neuroimage* 2020;218:116869.

Abstract

Association between white matter hyperintensities classified
according to the distance from the ventricular surface and cognitive function
in patients with Alzheimer's disease

Jae Min Song
Department of Medicine
The Graduate School
Jeju National University

Objective: White matter hyperintensities (WMH) in brain magnetic resonance imaging (MRI) are common among the elderly. WMH are associated with increased cognitive impairment and risk of Alzheimer's disease (AD). AD is a critical public health concern in Korea. Hence, determining the biomarkers and risk factors of AD is crucial to its prevention and early-stage treatment. Although WMH contribute to AD pathology, their clinical implications are not fully understood. This study aimed to assess whether WMH predict AD and investigate the association between WMH classified according to the distance from the ventricular surface and cognitive function in AD.

Methods: This study enrolled 283 participants, consisting of 171 patients with AD and 112 subjects with normal cognitive function. AD was diagnosed

according to the NINCDS–ADRDA criteria with probable AD or possible AD. All participants underwent clinical evaluations including brain MRI study, neuropsychological tests using the CERAD–K neuropsychological assessment battery, and a genetic test. In addition, the Clinical Dementia Rating scale, Charlson comorbidity index, the Korean version of the Geriatric Depression Scale short form were administered. WMH volume was calculated using automated quantification method with SPM and MATLAB image processing software. WMH were classified according to the distance from the ventricular surface. WMH located in juxtaventricular areas, within 3 mm from the ventricular surface, were classified as juxtaventricular white matter hyperintensities (JVWMH). WMH located within 3–13 mm or farther than 13 mm from the ventricular surface were classified as periventricular white matter hyperintensities (PVWMH) or deep white matter hyperintensities (DWMH), respectively. WMH volume data were right–skewed. Consequently, WMH volume data were logarithmic transformed.

Results: The AD group had a significantly higher mean WMH volume (20.7 ± 18.2 ml) than the NC group (6.8 ± 8.1 ml; $p < 0.001$, t -test). Logistic regression analysis showed that the log total WMH volume was associated with AD (odds ratio = 5.967, 95% CI = 1.550–22.986). Log PVWMH (odds ratio = 4.021, 95% CI = 1.592–10.156) and log DWMH volume (odds ratio = 2.873, 95% CI = 1.227–6.731) were also linked to AD. However, JVWMH was not. Multivariate linear regression analysis showed that total WMH

volume in AD was associated with poor performance in categorical verbal fluency test ($p = 0.008$) and word list memory test ($p = 0.023$). JVWMH volume in AD was associated with poor performance on categorical verbal fluency test ($p = 0.013$) and digit span test forward ($p = 0.037$). PVWMH volume in AD was associated with poor performance on categorical verbal fluency test ($p = 0.011$) and word list memory test ($p = 0.021$), whereas DWMH volume showed no association with cognitive dysfunction in AD.

Conclusion: Total WMH, PVWMH, and DWMH were significantly associated with AD risk. Total WMH, JVWMH and PVWMH were associated specifically with executive function, immediate memory, and working memory, independently of hippocampal atrophy in AD. WMH were associated with AD risk and cognitive dysfunction differentially according to the distance from the ventricular surface.

Keywords: Alzheimer's disease, white matter hyperintensities, juxtaventricular white matter hyperintensities, periventricular white matter hyperintensities, deep white matter hyperintensities, executive function, cognitive function