

콜린분해효소 억제제의 사용 유무에 따른 소혈관성 치매 환자의 임상 경과

효자병원 신경과, 원광대의과대학 산본병원 신경과^a, 연세대학교신경과 뇌연구소^b

곽용태 한일우 석승한^a 김경환^b

Clinical Course of Small Vessel Dementia Patients According to Cholinesterase Inhibitor Treatment

Yong Tae Kwak, MD, Il-Woo Han, MD, Seung-Han Suk, MD^a, Gyung-Whan Kim, MD^b

Department of Neurology, Hyoja Geriatric Hospital, Yongin, Korea; Department of Neurology, Sanbon Hospital, Wonkwang University College of Medicine^a, Sanbon, Korea; Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Brain Research Institute^b, Seoul, Korea

Background: Small vessel dementia (SVD) is the most frequent cause of vascular dementia and is regarded a distinct clinical entity. However, the data on the natural course of SVD and drug trials specifically aiming SVD have been sparse. The aim of this study was to answer the following three questions: 1) How does SVD progress? 2) Does cholinesterase inhibitor therapy improves cognitive symptoms and daily activity of life (ADL) in SVD? 3) Is there any clinical difference among the subtypes of SVD?

Methods: According to cholinesterase inhibitor medications, patients with SVD were retrospectively analyzed using Hyoja Dementia registry. In this study, effects of treatment were assessed by comparing the scores of Korea version Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating scale (CDR), Functional Independence Measure (FIM) at the base line with those at endpoints.

Results: After 12 months, the mean MMSE, CDR, FIM scores improved significantly in the cholinesterase inhibitor treatment group, compared with that in no-treatment group. In no-treatment group, annual decline of MMSE was 2.7, compared with 0.3 increment in the treatment group. White matter type of SVD showed worst prognosis compared with other types.

Conclusions: This study suggests that SVD has more benign clinical course than previously reported, and cholinesterase inhibitor improves cognitive and ADL functions in SVD. Among the subtypes of SVD, the white matter type may have poor prognosis.

J Korean Neurol Assoc 26(3):209-215, 2008

Key Words: Small vessel dementia, Cholinesterase inhibitor, White matter

서 론

소혈관성 치매(small vessel dementia)는 고령의 환자에서

많이 발병하는 질환이며 혈관인지장애(vascular cognitive impairment; VCI)의 가장 흔한 아형으로 알려져 있다. 흔히 소혈관성 치매는 피질하 혈관성치매(subcortical vascular dementia)와 혼용하여 사용하기도 하지만 엄밀하게 구분하면 피질하 혈관성 치매는 소공성 뇌경색보다 크기가 큰 피질하 뇌경색도 포함한다는 점에서 소혈관성 치매와 차이가 있다. 소혈관성 치매는 다른 혈관성 치매에 비하여 병태 생리, 병변의 위치, 임상 양상 등이 비교적 비슷하기 때문에 중요성이 강조되고 있다.¹

소혈관에 병변을 일으키는 원인은 다양하지만 가장 흔한 것은 죽상경화형(atherosclerotic type)이며, 병태생리로 혈관벽의

Received March 27, 2008 Revised July 3, 2008
Accepted June 9, 2008

* Yong Tae Kwak, MD

Department of Neurology, Hyoja Geriatric Hospital
Sanghari 33, Guseong-myeon, Yongin-si, Gyeonggi-do, 446-512,
Korea

Tel: +82-31-288-0602 Fax: +82-31-288-0539

E-mail: ytkwak@drkwak.com

비후, 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)의 장애, 관류율(perfusion rate)의 감소, 혈관운동반응성(vasomotor reactivity)의 감소, 탈수초(demyelination), 축삭(axon)의 소실과 신경아교증(gliosis) 등이 제시되고 있다.² 고혈압, 나이, 그리고 유전적인 요소가 소혈관성 치매의 위험 인자로 알려져 있다.^{3,4}

소혈관성 치매의 자연경과에 대해서는 정확하게 알려져 있지 않지만 이 병의 발현과 진행은 다른 혈관성 치매와는 달리 급작스럽거나 계단식으로 진행되기보다는 서서히 진행되는 경향이 있다. 이론적으로는 소혈관성 치매 환자도 소공성 뇌경색이 시상(thalamus), 꼬리핵(caudate nucleus) 등과 같이 인지기능에 중요한 부위에 발생하면 다른 혈관성 치매와 마찬가지로 계단식 진행이 나타날 수 있지만 많은 경우에 선형의 진행 양상을 보이는 것으로 알려져 있다. 그러므로 뇌졸중이 재발하지 않았음에도 불구하고 경과를 두고 발생하는 치매나 기존의 치매가 진행되는 경우에는 퇴행성 치매뿐 아니라 소혈관성 치매의 가능성도 고려해야 한다.

소혈관성 치매는 백질 병변의 유무에 따라서 소혈관성 치매를 분류하는데 뇌실주위백질병변(periventricular white matter lesion)을 보이는 군(백질부 변성형; white matter type), 기저핵, 시상 등에 소혈관성 뇌경색이 있는 군(다발성 열공성 경색형; lacunar type), 혼합형(mixed) 세 가지로 나눌 수가 있다. 이들은 공통적으로 이마엽-겉질밑회로(fronto-subcortical circuit)에 손상이 있기 때문에 비슷한 임상 양상을 보이지만 일부 연구에서는 이 군들 사이에 공통점 외에 신경인지기능에서 다소간의 차이를 보고하였다.⁵ 하지만 과연 그 차이가 이들을 다른 질환으로 분류해야 할 만큼 질적인 차이가 있는지에 대해서는 의문이 있으며 연구자들은 이러한 의문을 해결하기 위해서는 소혈관성 치매를 세 군으로 소분류하고 시간적 자연 경과를 관찰하였다.

최근 혈관성 치매 환자의 치료에 알쯔하이머병 치료 약물인 galantamine, donepezil과 memantine 등을 시도하였는데, 인지기능 향상은 모든 약물에서 나타났고 일부 약물은 일상생활 수행 능력의 호전을 보였다.⁶⁻¹¹ 하지만 이 연구들은 소혈관성 치매 이외에도 다양한 종류의 혈관성 치매 환자가 포함되어 있기 때문에 이런 근거만으로 이 약물들이 소혈관성 치매에 효과가 있다고 단정하기는 어렵다.

본 연구는 노인병원에 내원한 환자 중 1년 이상 추적이 가능하였던 소혈관성 치매 환자의 의무 기록을 바탕으로 소혈관성 치매 환자의 특징과 자연 경과를 관찰함과 동시에 콜린분해효소 억제제가 소혈관성 치매 환자에게 효과적인지, 이런 효과가 아형에 따라 다른 양상으로 나타나는지 알아보려고 하였다.

대상과 방법

1. 대상과 임상 척도

2000년 3월부터 2007년 3월까지 효자병원에 내원하였던 소혈관성 치매 환자 117명 중 1년 이상 추적이 가능한 50명 환자의 효자병원 치매 환자 등록체계(registry)를 대상으로 하였다. 이 중 30명의 환자는 콜린분해효소억제제를(donepezil 17명, donepezil과 memantine 동시 복용 9명, rivastigmine 3명, galantamine 1명) 투약한 환자이며 20명의 환자는 콜린분해효소 억제제를 사용하지 않은 환자였다. 소혈관성 치매 환자의 진단은 Erkinjuntti 등¹²의 기준을 따랐다. 치매 환자의 등록체계에는 인지기능 평가로서 Korea version Mini-Mental State Examination (K-MMSE),¹³ 일상생활동작(ADL)을 측정하기 위하여 Functional Independence Measure (FIM),^{14,15} 치매의 진행 정도를 파악하기 위하여 Clinical Dementia Rating Scale (CDR)¹⁶을 기록하였다.

2. 방법

1) 1년 이상 추적이 가능한 50명의 환자들을 콜린분해효소 억제제를 사용한 군과 사용하지 않은 군으로 분류하여 효자병원 치매 환자 등록체계에 따라서 입원 직후, 입원 1개월 후, 3개월 후, 6개월 후, 12개월 후 시행한 임상 척도를 확인하였다. 일부 측정이 빠진 경우에는 두 시기 중간값으로 정의하였다.

2) 117명의 환자 중 탈락된 67명의 경우에는 탈락 원인에 대해서 분석하였다. 연구 대상군 환자에서 약물 이외에도 영향을 미칠 수 있는 요소에 대하여 분석하였으며 12개월 이상부터 48개월까지 추적하였던 환자는 통계처리하는 하지 않았으나 그 결과를 제시하였다.

3) MRI 진단 기준

모든 소혈관성 치매 환자에서 MRI를 시행하여 백질부 변성형, 다발성 열공성 경색형, 혼합형 세 가지로 구분하였다. 백질부 변성은 T2-강조영상에서 주로 뇌실 주변의 백질부 변성과 심부 백질부의 고신호 강도가 있는 경우이다. 구체적으로 정의하면 뇌실 주변의 백질부 변성은 측뇌실의 전각 또는 후각에 장축과 평행한 방향으로 10 mm 이상의 'extended cap'을 보이거나 측뇌실의 측벽에 인접하여 10 mm 이상의 불규칙한 'halo' 형태를 보이는 경우이고, 심부 백질부 변성은 장방경의 길이가 25 mm 이상의 미만성 융합성(diffuse confluent hyperinten-

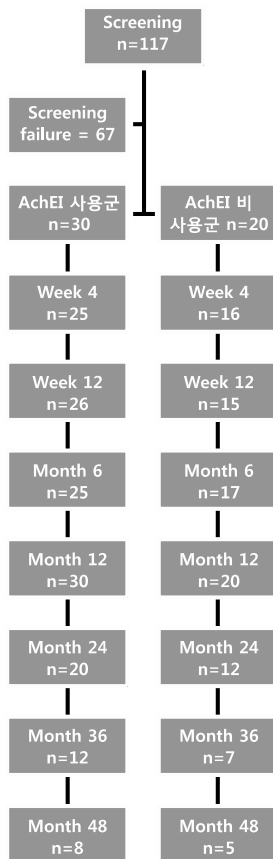


Figure 1. Flow diagram of patient inclusion and timing of assessment.

sities), 또는 심한 확장성 고신호 강도 병변(extensive hyper-intensity)을 보이는 경우로 하였다. 백질부 변성형은 측뇌실 주변과 심부 백질의 변성이 함께 있고, 기저핵이나 백질부에 열공성 경색은 5개 이하인 경우로 정의하였다.¹⁷ 다발성 열공성 경색형은 최소 6개 이상의 열공성 경색이 기저핵 주변에 있는 경우로 정의하였다. 혼합형은 측뇌실 주변과 심부 백질의 변성이 함께 있으면서 열공성 경색은 6개 이상인 경우로 정의하였다. 이 기준에 따라 환자의 정보를 모르는 방사선과 의사가 모든 환자의 MRI를 평가하여 소혈관성 치매를 백질부 변성형, 다발성 열공성 경색형, 혼합형의 3군으로 분류하였다. 이 분류 기준에 의거하여 각 아형의 임상 경과 및 약물 치료 반응에 대하여 분석하였다.

3. 통계처리

통계처리로는 SPSS 11.0 통계 프로그램을 이용하여 소혈관성 치매 환자군의 시간 경과에 따른 임상 척도의 변화는 repeated measure of ANOVA test를 이용하고, 환자의 임상 경과에 영향을 미치는 요인에 대해서는 multiple regression analysis, Pearson correlation analysis를 사용하였다.

Table 1. Patient's demographic and clinical characteristics by treatment (mean±standard deviation)

	ChEI-treated group	Control group	p value ^a
Numbers	30	20	
Sex			
Male	9	4	NS
Female	21	16	
Age (year)	76.1±5.2	74.5±7.5	NS
Type			
Lacunar	11	3	NS
White matter	6	6	
Mixed	13	11	
Duration (month)	46.8±27.7	42.0±27.5	NS
Education	7.1±5.3	7.2±5.4	NS
K-MMSE	15.1±5.1	17.4±5.4	NS
CDR			
0.5	3	4	NS
1	8	4	
2	14	8	
3	5	4	
GDS			
≥ 18	16	11	NS
< 18	14	9	
Barthel index	12.7±6.4	10.9±8.0	NS
FIM (total)	59.3±21.0	51.3±13.0	NS
Follow up duration (month)	43.3±28.3	33.6±28.0	NS

CDR; clinical dementia rating scale, ChEI; cholinesterase inhibitor, FIM; functional independence measure, GDS; geriatric depression scale, K-MMSE; Korean mini-mental state examination.

^aIndependent T-test, Chi-square test was done.

결 과

1. 연구 대상의 인구학적 특징 및 자연 경과

그림 1에서 보는 바와 같이 연구 기간 중 소혈관성 치매 환자는 117명이며 이 중 1년 이상 추적이 가능한 환자는 50명이었고 약물을 복용한 환자가 30명, 약물을 복용하지 않은 환자가 20명이었다. 표 1에서 보는 바와 같이 콜린분해효소 억제제를 사용한 군과 사용하지 않은 군 사이에 남녀, 나이 질병의 발병 기간, 소혈관성 치매의 아형 등 인구학적 차이가 관찰되지 않았다. 또한 약물 복용군과 약물을 복용하지 않은 군 사이에 MMSE, CDR, FIM score, GDS와 같은 치매 및 우울증 척도도 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

선별에서 제외시킨 환자들의 경우, 원인을 알 수가 없는 경우가 가장 많으며(22.4%) 이 외에 치료는 하였으나 여러 가지 이유로 인지기능이나 일상생활 수행능력 등을 병원에서 확인하지 않은 경우(19.4%), 병원에 불만이 있어서 옮긴 경우(19.4%), 경제적 문제로 퇴원(10.4%), 치료 중 사망(10.4%), 치매 이외에 다른 병이 발견되어 전원한 경우(7.5%), 진단만 하고 치료하지 않은 경우(6%), 가족 문제(4.5%) 등이 있었다(Table 2).

소혈관성 치매로 치료받던 중 첫 1년 사이에 사망한 경우는 7명(5.98%)이었으며 원인으로서는 폐렴(2명), 원인 불명(2명), 심부전(1명), 패혈증(1명) 순이었으며 이 중 콜린분해효소 억제제를 사용하였던 환자는 2명이었지만 약물과의 연관성은 없는 것으로 생각된다.

2. 콜린 분해효소 억제제 사용 후 MMSE, CDR, FIM 점수의 변화

콜린분해효소 억제제로 사용된 약물 중 donepezil이 가장 많았으며 이외에 콜린분해효소 억제제와 memantine과 병용한 경우, rivastigmine, galantamine 순서이다. 약물을 사용한 군에서는 약물을 사용하지 않은 군에 비하여 MMSE, CDR, FIM 점수가 유의하게 호전되었다. 약물을 사용한 군에서 MMSE와

Table 2. The reason for screening failure

Cause of death	Number of patients	Percent
Unknown	15	22.4%
No data	13	19.4%
Unsatisfaction for hospital	13	19.4%
Economical problem	7	10.4%
Death	7	10.4%
Refer due to other disease	5	7.5%
Diagnosis only	4	6.0%
Family problem	3	4.5%
Total	67	100%

CDR 점수가 연구 기간(1년)까지 기저치보다 호전되어 있었고 FIM 점수는 6개월까지 호전된 양상을 보였다. 반면 약물을 사용하지 않았던 군에서는 지속적으로 MMSE, CDR, FIM 점수가 악화되었다. 통계처리는 하지 않았지만 48개월까지 추적이 가능하였던 환자들에서 MMSE 점수와 CDR의 점수는 두 군 사이에서 비슷해지는데 반하여 FIM 점수는 약물을 사용한 군에서 지속적으로 높은 점수를 보였다(Table 3, Fig. 2,3,4).

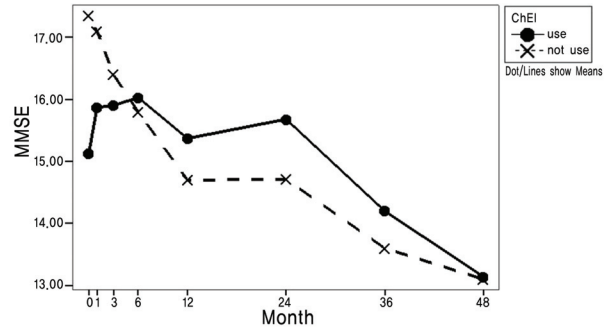


Figure 2. The mean MMSE score at each followed time. MMSE; mini-mental state examination.

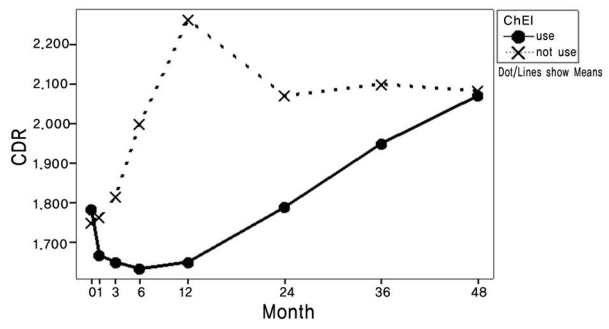


Figure 3. The mean CDR score at each followed time. CDR; clinical dementia rating scale.

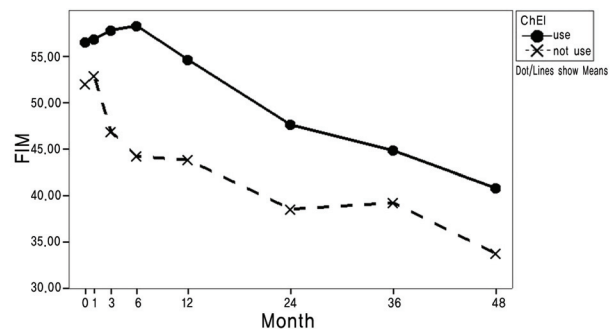


Figure 4. The mean FIM score at each followed time. FIM; functional independence measure.

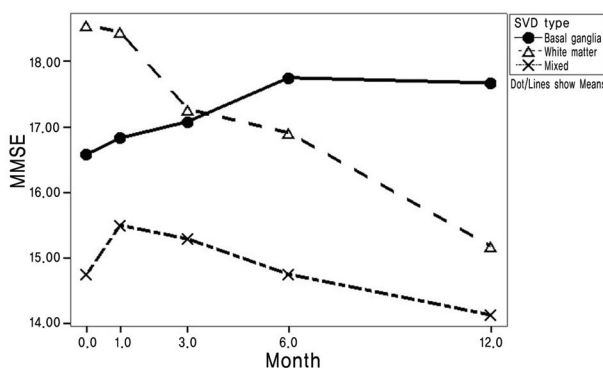
3. 소혈관성 치매 아형에 따른 MMSE 점수의 변화

약물의 사용 여부와 관계 없이 다발성 열공성 경색형이 백질부 변성형이나 혼합형보다 호전되었다. 백질부 변성형의 경우 추적 과정 중에 지속적으로 악화되었으며, 혼합형의 경우에는 초기에는 소공성뇌경색 형과 마찬가지로 호전을 보였으나 이후에는 백질형과 같이 악화되는 경과를 보였다(Fig. 5).

고찰

혈관성 치매 환자에서도 알츠하이머병과 같이 콜린신경계 감소가 보고되는데 이는 소혈관에 의하여 혈류공급을 받는 바닥전뇌콜린성핵(basal forebrain cholinergic nuclei)이 고혈압에 손상이 잘될 뿐 아니라 해마 역시 허혈에 매우 취약한 것 등과 연관 있다.¹⁸ 또한 혈관성 치매 환자에서 피질, 해마 등의 콜린아세틸 전환효소(choline acetyl transferase) 활성도가 감소되어 혈관성 원인 외에도 콜린신경계의 퇴행이 병태생리와 연관되어 있음을 시사한다.¹⁹ 따라서 혈관성 치매도 알츠하이머병과 마찬가지로 콜린신경계의 감소가 중요한 병태생리 기전 중 하나이며 이를 교정하면 혈관성 치매의 증상이 호전될 가능성이 있다.

일반적으로 혈관성 치매 연구에서 사용되는 NINDS-AIREN 진단 기준은 혈관성 치매가 이질적이고 다양하게 존재하는 것을 강조하는 기준이기 때문에 배타적이(exclusive)보다는 포괄적(inclusive)인 기준이다. 그러므로 약물 연구에서 같은 혈관성 치매 진단 기준을 사용할지라도 대상군의 차이로 인하여 결과에서 차이가 있을 수 있다.^{7,8} 하지만 지금까지의 대부분 혈관성 치매의 연구에서는 NINDS-AIREN 진단 기준만을 적용하였고 소군 분석을 하지 않았기 때문에 혈관성 치매의 자연 경과, 약물 반응 등에 대해서 혼란스러운 점이 있다. 본 연구에서는 이 문제점을 극복하기 위하여 혈관성 치매 환자 중에 비교적 동질적인 소군인 소혈관성 치매 환자만을 대상으로 하였으며, 이를 좀 더 정확하게 하기 위하여 소혈관성 치매를 다발성 열공성 경



Drug related within subject effects $p=0.036$

Figure 5. The mean MMSE score according to small vessel subtype. MMSE; mini-mental state examination, SVD; small vessel disease.

색형, 백질부 변성형, 혼합형 세 가지로 세분하여 비교하였다.

소혈관성 치매의 자연 경과에 대해서는 정확하게 알려져 있지 않지만 본 연구를 통하여 추정해 볼 수 있다. Ballard 등이 possible과 probable 혈관성치매 환자에서 1년에 MMSE 감소가 4.5점이라고 보고하였으나²⁰ 이 연구에서 소혈관성 치매를 별도로 분류하고 평가하지 않았기 때문에 소혈관성 치매 자체의 경과라고 볼 수 없다. 또 다른 간접적인 연구로 소공성 뇌경색 환자에서 2.7년이 지나면 70%만 생존해 있고, 4.3년이 되면 단지 50%만 생존하며 생존해 있는 환자들도 2.6년이 지나면 심각한 기능 상실을 겪었다. 특히 백질 병변이 미래 기능상실과 밀접하게 연관되어 있었다.²¹ 본 연구에서 약물을 복용하지 않은 환자에서 1년 후 MMSE 점수가 2.7점 감소되어 Ballard 등이 보고한 4.5점 보다는 양호한 결과를 보였다. 하지만 추적이 불가능한 환자에서 치료가 만족스럽지 못하거나, 심각한 장애가 있는 환자가 포함되었을 가능성이 있어 결과가 일부 과장되었을 가능성도 있다. 또한 이전 보고보다는 낮지만 첫 1년 사망률이 10.4% 정도로 심각한 병변이 있는 환자가 사망하고 그 결과가 제외된 것도 전체적인 결과에 영향을 주었을 것이라고 생각된다. 하지만 알츠하이머병과의 대조 연구가 아니기 때문에

Table 3. Follow up parameters according to cholinesterase inhibitor treatment (mean±standard deviation)

		0 month	1 month	3 month	6 month	12 month
MMSE	No ChEI	17.4±5.4	17.1±5.9	16.4±5.9	15.8±5.9	14.7±5.4
	ChEI	15.1±5.1	15.9±4.9	15.9±4.5	16.3±5.1	15.4±4.6
CDR	No ChEI	1.8±1.0	1.8±1.0	1.8±1.0	2.0±1.0	2.3±1.2
	ChEI	1.8±1.0	1.7±1.0	1.7±0.9	1.6±0.7	1.7±0.9
FIM	No ChEI	52.1±13.1	52.9±16.2	46.9±12.4	44.2±12.1	43.9±13.0
	ChEI	56.6±19.3	56.9±22.0	57.9±22.7	58.3±23.0	54.7±23.7

CDR; clinical dementia rating scale, ChEI; cholinesterase inhibitor, FIM; functional independence measure, MMSE; mini-mental state examination.

정확하게 비교할 수는 없지만 치료받지 않은 알츠하이머병 환자에서 일 년에 MMSE 점수가 약 3-4점 감소하는 것으로 보고 되는 것을 고려하면²² 소혈관성 치매 환자의 예후가 알츠하이머병 환자보다 나쁘지는 않을 것으로 생각된다. 혈관성 치매가 알츠하이머병 치매보다 예후가 안 좋을 것이라는 이전의 연구는²³ 소혈관성 치매 이외에 다른 큰 혈관의 뇌경색이나 치명적인 뇌출혈 등에 의해 야기되는 혈관성 치매가 포함되어 이들 혈관성 질환의 예후가 일부 반영되었거나 이 병에 동반될 수 있는 심각한 상태를 모두 포함한 것이 이유 중 하나일 것으로 생각한다.

또한 연구 대상의 숫자가 적어서 해석하기는 어렵지만 일부 환자에서는 48개월까지 추적이 가능하였는데 콜린분해효소 약물을 복용하였던 환자들에서 일상생활 수행능력은 지속적으로 개선되지만, 인지기능을 반영하는 MMSE, CDR 점수가 약을 사용하지 않은 군에 비하여 점차 비슷해지는데 이는 알츠하이머병 환자에서 약물 치료군이 장기간 추적하여도 위약군에 비하여 호전된다는 보고와는 차이가 있다.²⁴ 이는 알츠하이머병에서는 콜린분해효소 억제제가 병 자체의 자연 경과를 변화시킬 가능성이 있는 것에 비하여 소혈관성 치매에서는 자연 경과의 변화보다는 증상 완화 효과를 보인 것으로 생각한다. 즉 알츠하이머병에서는 콜린신경의 변화가 주 병리 기전인데 반하여 소혈관성 치매에서는 콜린계 병변이 주 병리 기전이 아닐 가능성이 있을 것으로 생각한다. 반면 일상생활 수행 능력은 지속적으로 호전되는 경향을 보여 콜린신경계 이외의 병변에서는 병의 진행에 영향을 줄 가능성이 있을 것으로 생각한다.

본 연구에서 흥미로운 것은 백질부 변성형의 경우 콜린분해효소 억제제 치료와 관계없이 지속적으로 악화되는데 반하여 소공성 뇌경색 형의 경우에는 초기부터 호전을 보이며 1년 정도 지속되는 것을 볼 수가 있었다. 반면 혼합형의 경우는 초기에는 반응을 보였으나 이후 감소하는 경향을 보여 소공성 뇌경색형과 백질병변형을 합한 것과 유사한 양상을 보였다. 이는 소공성 뇌경색의 경우는 입원 후 뇌졸중 위험 인자를 조절하게 되면 뇌졸중의 재발이 어느 정도 조절되고 소공성 뇌경색 재발에 의한 인지기능의 장애가 나타나기 전까지는 오히려 호전될 수 있음을 보여준다. 반면 백질 병변이 심한 경우는 대부분 허혈성질환에 의한 것이며 이는 뇌졸중 위험 인자의 조절에도 불구하고 진행성이고 예후가 좋지 않다는 보고와 일치한다.²⁵ 그러므로 일부 연구에서는 백질 병변의 진행 유무가 소혈관성 치매 진행에 가장 중요한 표식 인자이고 임상적인 지표 외에도 유용한 일차적 지표가 될 수 있다고 한다.²⁶

혈관성 치매 환자에서 콜린분해효소 약물 치료에 대해서는 몇몇 연구가 있었으나 소혈관성 치매만을 대상으로 한 경우는

거의 없고 또한 이를 아형으로 분류한 경우는 없었다. 다만 이전 연구에서 memantine 연구에서는⁸ 백질의 병변이 있는 경우가 많이 포함되어 있었고, donepezil 연구에서는⁹ 백질의 병변이 있는 경우는 적어서 이를 통하여 혈관성 치매의 아형의 예후를 추정할 수는 있다. memantine 연구에서 위약군에서 급속히 진행되는 양상을 보인 것은 본 연구에서 백질부 변성형 환자군에서 급속히 진행되는 결과와 일치하는 소견이다. 다만 본 연구에서는 표본수가 적기 때문에 백질 병변의 유무가 콜린분해효소 억제제 치료에 어떤 역할을 하는지는 전향적 연구에 의하여 분석해야 할 것으로 생각한다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫 번째 이 연구는 무작위 대조(randomized control) 연구가 아니고 historical control group을 대상으로 한 후향적 비교 연구이기 때문에 오차(bias)가 있을 수 있다. 우선 두 군이 정확하게 비교하기 어려운데 콜린분해효소 억제제를 복용한 군과 복용하지 않은 군 사이에 우울증 척도의 차이는 보이지 않지만 절반 이상이 우울증 증상이 있는데 이는 이전의 보고보다 높은 수치이다.^{27,28} 물론 이들이 소혈관성 치매 환자가 다른 혈관성 치매 환자보다 우울증의 빈도가 높을 수도 있지만 이런 환자들이 우선적으로 내원할 가능성이 있고 따라서 소혈관성 치매 중에서도 특정 환자군만을 대상으로 했을 가능성이 있다(선택오차; selection bias). 또한 연구 진행에 있어서도 콜린분해효소 억제제를 처방받는 환자는 주로 신경과 환자이고 약을 복용하지 않은 군은 주로 가정의학과나 정신과, 재활의학과 환자인 경우가 많고(선택오차), 결과적으로 처방된 약물 및 시행된 재활 치료 등이 다를 수 있다(performance bias). 또한 약물 치료 환자의 경우 약물 부작용으로 추적이 안 될 경우 이 역시 오차의 원인이 될 수 있다. 두 번째로 이 연구가 이중 맹검 연구가 아니기 때문에 약물 치료군의 검사 결과에 효과가 가중될 수 있을 것이다. 하지만 본 연구에서 시행한 검사 결과는 이 연구를 전혀 알지 못하는 제3자에 의해서 평가된 것이므로 그 가능성은 매우 낮을 것으로 생각한다. 세 번째로 이런 연구에서 탈락은 매우 중요한 문제가 될 수 있는데 간단하게 탈락된 환자를 평가에서 제외하면 일반적으로 치료에 유리하게 결과를 왜곡할 수 있다. 하지만 본 연구에서 전향적인 연구가 아님에도 불구하고 1년간 추적이 가능한 환자가 42.7% (50/117)로 비교적 양호한 것으로 생각한다. 또한 본 연구에서는 이를 교정하기 위하여 처음 대상이 되었던 환자 중 포함되지 않은 환자의 경우 그 이유를 다시 분석하였다. 상당 부분의 탈락 환자가 사망 등 원인을 알 수 있었기 때문에 이 연구에서 일부 제한점을 보완하여 해석이 가능할 것으로 생각한다.

결론적으로 여러 요인을 고려하면 소혈관성 치매 환자의 자연 경과는 알츠하이머병과 비슷하거나 나을 것으로 생각한다.

소혈관성 치매 환자에서 콜린분해효소 억제제가 환자의 인지기능 및 일상생활 수행 능력에 긍정적인 효과를 보이며 소혈관성 치매의 아형에 따라서 예후에 차이가 있다. 백질의 병변이 있는 경우에는 다발성 열공성 경색형에 비하여 임상적 예후가 나쁘다. 하지만 본 연구는 이중맹검의 전향적인 연구가 아니기 때문에 오차가 있을 수 있다. 이를 위해 향후 대규모 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Inzitari D, Erkinjuntti T, Wallin A, DelSer T, Romanelli M, Pantoni L. Subcortical vascular dementia as a specific target for clinical trials. *Ann NY Acad Sci* 2000;903:510-521.
2. Pantoni L, Simoni M. Pathophysiology of cerebral small vessels in vascular cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2003;15 Suppl 1: 59-65.
3. Launer LJ. Epidemiology of white-matter lesions. *Int Psychogeriatr* 2003;15 Suppl 1:99-103.
4. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002;125:765-772.
5. Ha SW, Ahn HJ, Kwon MS, Lee JH. Risk Factors and Neuropsychological Characteristics According to Subtypes of Subcortical Ischemic Vascular Dementia: Preliminary Study. *Dementia and Neurocognitive Disorders* 2006;5:63-69.
6. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003;34:2323-2330.
7. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Minzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:479-486.
8. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Orette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33:1834-1839.
9. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A, MMM500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500) *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:297-305.
10. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:1283-1290.
11. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology* 2007;69:448-458.
12. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:23-30.
13. Kang Y, Na DL, Hahn S. A validity study on the Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:300-308.
14. Dodds TA, Martin DP, Stolov WC, Deyo RA. A validation of the functional independence measurement and its performance among rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:531-536.
15. Heinemann AW, Linacre JM, Wright BD, Hamilton BB, Granger C. Relationships between impairment and physical disability as measured by the functional independence measure. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:566-573.
16. Stern RA, Singer EA, Duke LM. The Boston Qualitative Scoring System for the Rey-Osterrieth Complex Figure: description and interrater reliability. *Clin Neuropsychologist* 1944;8:309-322.
17. Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T. Clinical features of MRI-defined subcortical vascular disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:236-242.
18. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, et al. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;60:658-659.
19. Gottfries CG, Blennow K, Karlsson I, Wallin A. The neurochemistry of vascular dementia. *Dementia* 1994;5:163-167.
20. Ballard C, O'Brien J, Morris CM, Barber R, Swann A, Neill D, et al. The progression of cognitive impairment in dementia with Lewy bodies, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:499-503.
21. Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 1992;23:1434-1438.
22. Clark CM, Sheppard L, Fillenbaum GG, Galasko D, Morris JC, Koss E, et al. Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 1999;56:857-862.
23. Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1986;74:103-107.
24. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:310-314.
25. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993;43:1683-1689.
26. Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, et al. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2229-2235.
27. Ballard C, Bannister C, Oyebode F. A review - Depression in dementia sufferers. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996;11:507-515.
28. Ballard C, Neill D, O'Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord* 2000;59:97-106.