



Association between Cerebral Small Vessel and Alzheimer's Disease

알츠하이머병과 뇌소혈관질환의 연관성

Kyung Hoon Lee, MD¹ , Koug Mi Kang, MD^{1,2*} 

¹Department of Radiology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

²Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Cerebral small vessel disease (CSVD) includes vascular lesions detected on brain MRI, such as white matter hyperintensities, lacunar infarctions, microbleeds, or enlarged perivascular spaces. There is accumulating evidence that vascular changes may play an important role in development of Alzheimer's disease (AD), and CSVD lesions detected on brain MRI were reported to be associated with β -amyloid and tau proteins accumulation. As the vascular contribution has therapeutic potential, it is important to understand the association of CSVD with AD and AD biomarkers. This review begins with a brief introduction of AD and AD biomarkers, explains the association between AD and vascular changes, and then details the pathogenesis and MR imaging findings of CSVD. Afterwards, we discuss the association of CSVD with AD and AD biomarkers.

Index terms Cerebral Small Vessel Disease; Alzheimer Disease; Magnetic Resonance

서론

치매는 고령화 사회에서 급격히 증가할 것으로 예상되는 대표적인 노인성 질환이며, 2021년 기준으로 우리나라 65세 이상 노인 인구 10명 중 1명이 치매 환자이다. 알츠하이머성 치매는 치매의 가장 흔한 원인으로 전체 치매의 60%~80%를 차지한다(1). 알츠하이머병(Alzheimer's disease)의 대표적인 신경병리적 변화인 아밀로이드 축적을 타겟으로 한 대부분의 임상 시험에서 유효한 효과를 보지 못함에 따라(2), 아밀로이드 침착으로 인한 비가역적 손상이 일어나기 전에 발생하는 다른 원인들이 큰 주목을 받고 있는데, 특히 혈관성 변화가 알츠하이머병의 발생 및 진행에 중요한 역할을 한다는 증거들이 축적되고 있다(3). 혈관성 변화는 생활 습관 개선이나 약물 치료를 통해 예방과 개선이 가능하기 때문에 뇌혈관 질환에 의한 알츠하이머병 진행의 병태 생리를 연구하는 것이 중요하다.

치매 환자에서는 다른 기질적 원인을 감별하기 위한 임상적 진단 목적으로 뇌자기공명영

Received April 5, 2022

Revised May 15, 2022

Accepted May 16, 2022

*Corresponding author

Koug Mi Kang, MD

Department of Radiology,

Seoul National University Hospital,

Seoul National University

College of Medicine,

101 Daehak-ro, Jongno-gu,

Seoul 03080, Korea.

Tel 82-2-2072-0186

Fax 82-2-747-7418

E-mail we3001@gmail.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Kyung Hoon Lee 

[https://](https://orcid.org/0000-0002-4818-2937)

orcid.org/0000-0002-4818-2937

Koug Mi Kang 

[https://](https://orcid.org/0000-0001-9643-2008)

orcid.org/0000-0001-9643-2008

상을 촬영하게 되는데, 뇌 영상에서 가장 흔히 관찰할 수 있는 혈관성 변화는 뇌소혈관질환(cerebral small vessel disease)과 관련하여 발생한 백질 고신호강도(white matter hyperintensity; 이하 WMH), 뇌미세출혈(cerebral microbleed; 이하 CMB), 열공성 경색(lacune), 혈관주위공간(perivascular space; 이하 PVS) 등이다. 이들은 알츠하이머병을 포함한 전체 치매 환자의 절반 이상에서 쉽게 관찰할 수 있어 알츠하이머병 및 알츠하이머병 생체지표와의 관계에 대한 다양한 연구들이 진행되어 왔다(4, 5). 본 종설에서는 알츠하이머병의 대표적인 생체지표들, 알츠하이머병과 혈관성 변화의 관련성에 대해 축적된 증거들, 뇌소혈관질환의 병태생리를 소개한 다음, 뇌 영상에서 관찰 가능한 뇌소혈관질환의 정의와 알츠하이머병 및 알츠하이머병 생체지표와의 관련성에 대한 기존 연구 결과들을 정리하고자 한다.

알츠하이머병의 개요

알츠하이머병은 세포 외 베타 아밀로이드판(β -amyloid-containing extracellular plaques)의 형성과 세포 내 타우 단백질 주성분인 신경원 섬유매듭(tau-containing intracellular neurofibrillary tangles)의 침착을 특징으로 한다(6). 정확한 발병 원인이 밝혀져 있지는 않으나(7), 독성을 가진 베타 아밀로이드 단백질(beta amyloid peptide; 이하 A β)의 과도한 뇌 침착이 시냅스 항상성과 신경 네트워크 연결에 유해한 영향을 주는 것으로 알려져 있다(6).

알츠하이머병의 진단은 알츠하이머 병리의 임상적 발현 정도를 판단하거나(8-11), 사후 부검을 통해 특징적인 병리조직학적 변화를 확인함으로써 내릴 수 있다. 최근 학문의 발전으로 생체 내 알츠하이머병의 병리를 추정할 수 있는 다양한 신경영상 및 신경화학적 생체지표(biomarker)들이 개발됨에 따라 2018년 새롭게 연구를 위한 알츠하이머병의 분류 체계인 'National Institute on Aging and Alzheimer's Association (이하 NIA-AA) Research Framework'가 제시되었다(12). NIA-AA Research Framework에서는 알츠하이머병 연구를 위해 아밀로이드병증(cerebral beta-amyloidosis; 이하 A), 병적 타우(taupathy; 이하 T), 신경퇴행(neurodegeneration; 이하 N)의 여부를 파악하는 AT(N)의 분류체계를 제안하였다. 각각의 분류는 알츠하이머병의 특징적 병리에 대한 생체지표를 기반으로 한다. 'A'는 뇌실질과 혈관벽의 A β 침착에 대한 지표로 뇌척수액의 A β 42 (또는 A β 42/A β 40 비)의 감소와 아밀로이드 양전자방출단층촬영(이하 PET) 리간드 결합의 영상 소견으로 평가할 수 있다. 'T'는 뇌척수액의 인산화 타우(phosphorylated tau; 이하 p-tau)의 증가와 뇌 피질 타우 PET 리간드 결합의 영상 소견을 이용하여 평가할 수 있다. 'N'은 뇌척수액에서 총 타우 단백질(total tau; 이하 t-tau)의 증가, 자기공명영상에서 관찰되는 뇌 위축 또는 뇌 fluorodeoxyglucose-PET에서의 대사 저하를 확인하여 생체지표로 적용하고 있다.

알츠하이머병과 혈관성 변화의 관련성

알츠하이머병은 다양한 원인을 가지는 복합적인 질환으로 여러 인자가 발병과 진행에 영향을 줄 수 있는데, 특히 혈관성 변화에 주목할 필요가 있다(13, 14). 알츠하이머병의 대표적인 신경병

리적 변화인 아밀로이드 축적을 목표로 한 대부분의 임상 시험에서 유효한 효과를 보지 못함에 따라(2) 아밀로이드 침착으로 인한 비가역적 손상이 일어나기 전에 다른 원인 인자의 조절이 필요하다는 주장이 대두되고 있는데, 혈관성 변화는 생활 습관 개선이나 약물 치료를 통해 예방 및 개선 가능한 요소이기 때문이다. 따라서 다양한 혈관성 문제에 대해 연구 영역을 확장하고, 알츠하이머병 생체지표와의 관련성에 초점을 맞추어 병태 생리를 연구하는 것이 중요하다.

알츠하이머병과 혈관성 변화의 관련성에 대해서는 많은 증거들이 축적되어 있다. 알츠하이머병과 혈관성 변화가 단순히 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연과 같은 혈관성 위험 인자(14)를 공유할 뿐만 아니라(15), 혈관성 변화가 알츠하이머 치매의 위험도를 증가시키는 역할을 한다는 보고들이 있다(16). 2013년 Toledo 등(17)은 다양한 신경퇴행성 질환에서 뇌혈관 질환이 동반된 비율을 조사하였는데, 알츠하이머병 이외의 신경퇴행성 질환들—알파-시누클레인병증(α -synucleinopathies), 전측두엽 변성(frontotemporal lobar degeneration), 프리온병(prion disease) 등—에서는 뇌혈관 질환이 동반된 비율이 알츠하이머병에 비해 절반 이하로 낮았다. Arvanitakis 등(13)이 1143명을 대상으로 한 부검 연구에서는 알츠하이머 치매 환자의 39%에서 중등도 이상의 동맥경화증(arteriosclerosis)을, 35%에서 세동맥경화증(arteriolosclerosis)을 관찰하였고, 중등도 이상의 동맥경화증 및 세동맥경화증을 가질수록 알츠하이머병 위험이 유의하게 높았다. Azarpazhooh 등(18)의 메타분석 연구에서도 알츠하이머 치매 환자의 절반 이상에서 혈관 병변이 함께 관찰되었다. 그뿐만 아니라 blood-brain barrier (이하 BBB) 유지, 뇌미세출혈, 뇌혈관 반응도(cerebrovascular reactivity), 휴지기 뇌혈류(resting cerebrovascular flow), 뇌혈관 저항(cerebrovascular resistance) 증가와 같이 다양한 생체지표를 활용한 여러 연구들에서 뇌혈관 기능의 저하가 알츠하이머병 초기부터 나타난다고 보고하였다(19). 그 결과 뇌혈관 질환에 대한 더욱 분명한 정의와 구성 요소가 정립될 경우, 뇌혈관 질환을 하나의 생물 표지자 'V'로 하여 "A/T/N/V" 체계로 발전시키자는 의견들이 있다(12, 20).

뇌소혈관질환의 병태생리기전

뇌소혈관질환은 뇌실질과 연뇌막의 관통세동맥, 모세혈관, 세정맥의 이상으로 인해 나타나는 병리학적 변화로 영상의학적으로는 WMH, 열공성 경색, CMB 등의 병변을 포함한다. 임상적으로 무증상부터 인지기능 저하, 치매, 우울증, 운동 장애 등의 다양한 증상으로 발현되며, 뇌졸중과 연관된 위험 증가와 예후에 영향을 끼치는 요소로 알려져 있다(4).

병리학적으로 제시된 주요 기전으로는 관통세동맥의 동맥경화, 지방유리질증(lipohyalinosis), 섬유소성괴사(fibrinoid necrosis)가 있다(21). 관통세동맥의 폐쇄뿐만 아니라 협착, 확장 그리고 세정맥이나 모세혈관의 이상도 기전으로 제시되고 있어 복잡한 병태생리가 있을 것으로 예상된다. 다양한 유전적, 혈관성 위험인자가 알려져 있고 고혈압은 대표적인 원인 인자 중 하나이다(4).

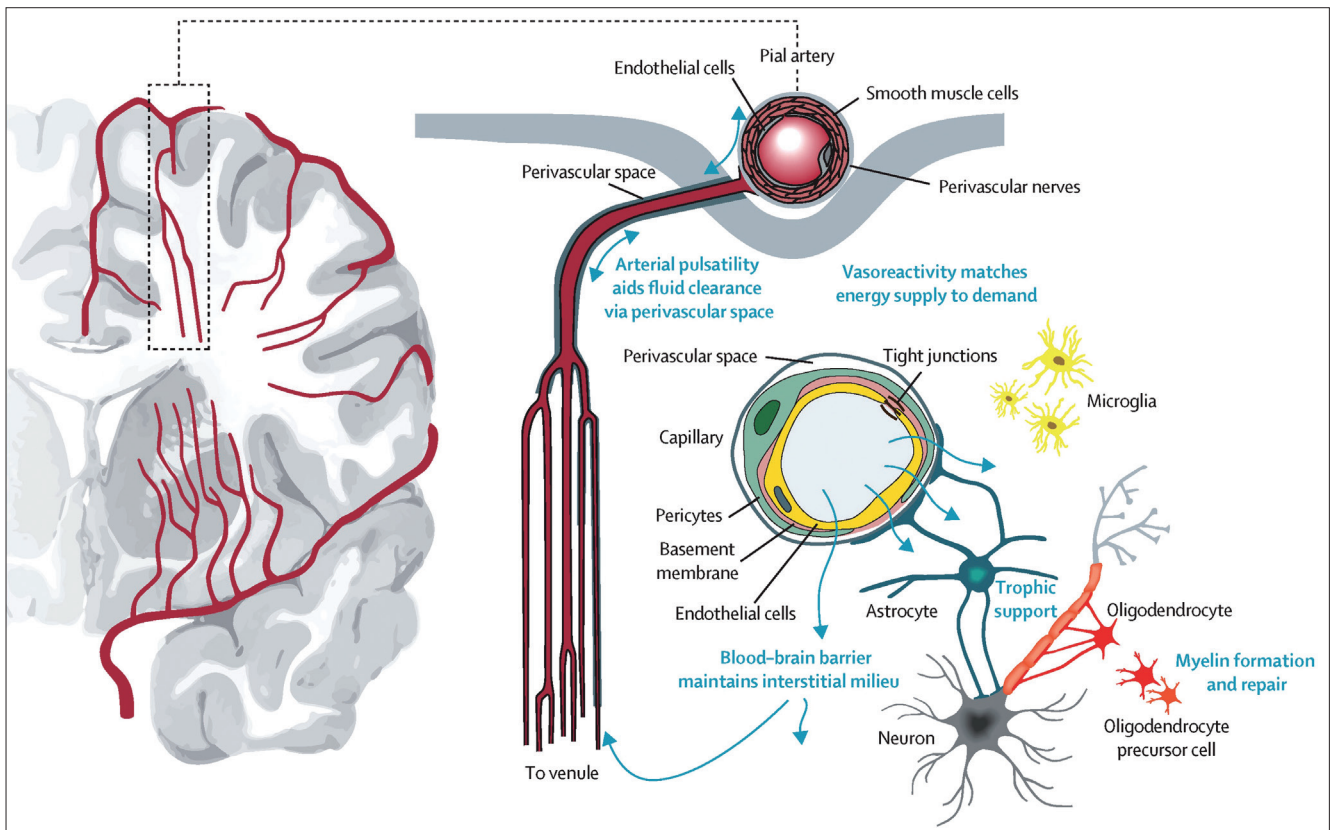
뇌소혈관질환의 발병 기전이 확정된 것은 아니나 신경혈관단위(neurovascular unit) 혹은 신경신경교혈관 단위(neuroglivascular unit)의 기능 이상이 중요 가설로 제시되고 있다(22). 신경혈관단위 단위는 모세혈관의 내피세포(capillary endothelium), 혈관주위세포(pericyte), 별아교세포

포(astrocyte), 희소돌기아교세포(oligodendrocyte), 신경 세포와 세포 외 기질로 구성되는 기능적 단위로 간질내 수분, 영양 공급과 노폐물 배출 등의 역할을 한다(4).

각 구성 세포의 기능을 살펴보면, 혈관내피세포는 다른 세포들과의 상호작용을 통해 뇌혈류, 대사물 운반, 수분 제거의 기능에 영향을 주고, 희소돌기아교세포 전구 세포의 성숙에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 별아교세포의 경우 신경과 모세혈관을 연결하며 혈관내피세포의 바깥쪽을 감싸서 혈류나 에너지 공급의 신호를 주거나 종말단추(end-feet)에 존재하는 수분 통로 단백질(water channel protein)인 Aquaporin-4를 이용해 간질액 균형 유지에 관여하기도 한다. 희소돌기아교세포는 축삭(axon) 주위의 수초(myelin)를 형성하고 유지하며 에너지나 영양 공급의 역할을 한다. 위의 구성 세포 중 혈관 내피세포, 기저막, 혈관주위세포, 별아교세포의 종말단추(end-feet)는 BBB를 형성해서 세포 간질 환경(interstitial milieu)을 유지하는 역할을 하는데, 이러한 BBB의 기능 저하나 혈관내피세포의 손상은 간질액, 유해 단백질 증가의 과정 등을 통해 신경혈관단위 세포의 기능을 저해하는 것으로 알려져 있다. 또한 혈관내피세포의 기능 저하는 혈관 경직도를 증가시키는데, 이는 PVS를 통한 액체의 이동이 원활하지 못하게 하고, 이 과정 또한 세포 손상의 악순환에 영향을 끼친다. 이런 다양한 단계에서의 과정이 뇌소혈관질환의 병리 기전의 출발점으로 작용할 수 있을 것으로 예상된다(Fig. 1) (4, 21, 23).

위와 같은 기전에 의해 발생하는 뇌소혈관질환은 자기공명영상에서 정상 소견으로 보이기도 하

Fig. 1. Key constituents of the vascular-glio-neuronal unit and possible entry points for disease mechanisms in cerebral small vessel disease. Adapted from Wardlaw et al. Lancet Neurol 2019;18:684-696, with permission of Elsevier (4).



고 관찰 가능한 병변으로 나타나기도 한다. 고식적 영상에서 보이는 뇌소혈관질환의 소견과 연결 지어보면, 별아교세포의 손상으로 Aquaporin-4가 혈관 내피 방향에서 바깥 방향으로 재배치되는 경우, BBB 기능 저하로 유발된 희소돌기아교세포의 성숙 저하로 인한 탈수초화(demyelination), 축삭돌기 소실(axonal loss), 신경아교증(gliosis)은 WMH로 관찰될 수 있다(24). 관통세동맥이 동맥경화로 인해 폐쇄되는 경우에는 작은 허혈성 또는 출혈성 경색으로 진행하는데, 이는 열공성 경색이나 CMB로 관찰된다(21). 또한 고식적 영상에서 이상 소견을 보이지 않더라도 높은 해상도나 더 민감도가 높은 기법을 이용하면 관찰 가능한 병변으로 나타날 수 있어 뇌소혈관질환으로 인한 보이지 않는 병리적 변화도 있음을 고려해야 한다(4).

알츠하이머병의 대표적인 발병 기전인 뇌내 A β 의 비정상적인 축적에서 A β 의 제거 기능 감소의 중요성이 대두되고 있다. A β 의 제거에는 혈관주위 기저막을 통해 간질액이 뇌척수액으로 대량으로 이동하며 생기는 과정, 소교세포의 식세포작용 그리고 BBB를 통한 제거 등이 주로 역할을 하는 것으로 알려져 있는데(25), 이를 통한 과정이 원활하지 않을 때 알츠하이머병 진행이 촉진된다고 알려져 있다(26). 이렇게 축적된 A β 판은 뇌의 소혈관 내경을 감소시키고(27), 이로 인한 만성적인 뇌의 허혈 상태도 A β 의 뇌 침착을 악화시킬 수 있다. BBB 손상과 만성 뇌 관류저하(cerebral hypoperfusion)는 뇌소혈관질환의 주요 발생 기전이기도 하여 결국 뇌소혈관질환과 A β 축적의 악순환 고리(vicious cycle)가 병의 진행을 촉진할 것으로 추정된다(28, 29).

자기공명영상에서 관찰되는 뇌소혈관질환

뇌소혈관질환에 대한 신경영상의학적 분류는 2006년 US National Institute of Neurological Disorders and Stroke와 Canadian Stroke Network에 의해 처음 제안되었으나, 2013년 Wardlaw 등(30)에 의해 합의된 용어가 발표되기 전에는 다양한 용어와 정의로 진행되어 뇌소혈관질환을 평가하고 연구하기가 힘들었다(31). 2013년도 Standards for Reporting Vascular changes on Neuroimaging (이하 STRIVE)에서 뇌소혈관질환의 자기공명영상을 이용한 연구에서 사용할 수 있는 영상의학적 표준 지침을 제시하였고, 이를 토대로 뇌소혈관질환 구성요소들인 WMH, CMB, 열공성 경색, PVS 확장에 대해 널리 연구가 진행되었다(4, 21, 30). 뇌소혈관질환의 영상의학적 정의, 병태생리, 알츠하이머병 진단 및 생체지표와의 연관성은 다음과 같다.

뇌백질 고신호강도(WMH)

WMH는 주로 고령에서 뇌의 양측성 혹은 대칭적 T2 강조영상에서의 관찰되는 고신호강도 병변으로, T1 강조영상에서는 동신호 또는 저신호강도로 나타난다. 병리적으로는 혈관벽 두께 증가, 혈관 주위 공간의 증가, 혈관 밀도 감소 및 비틀림 증가에 동반되는 변화로 알려져 있다. 원인으로 만성 허혈, BBB 손상, 희소돌기아교세포의 기능 이상, 정맥 교원질증(venous collagenosis)가 제시되고 있다. 수초, 축삭의 손상, 신경아교증, 소동맥경화, 지방유리질증에 의한 변화로도 보고된 바 있으며, BBB 기능 장애와 비례하는 것으로 알려져 있다(4, 21).

WMH의 영상 평가 척도로는 WMH의 정도를 4단계로 나눈 파제카스 척도(Fazekas scale)가

주로 사용되어 왔다(32). WMH는 위치에 따라 병태생리가 다르다고 알려져 있는데, 뇌실주위백질의 병변의 경우 뇌실막의 소실이나 정맥 울혈과 같은 비허혈성 병태생리에 의해 나타나는 반면, 심부백질의 경우 허혈성 변화로 인해 주로 나타난다고 한다. 따라서 WMH가 관찰되는 위치에 따라 뇌실주위백질 및 심부백질로 나누어 구분하고 있다(33). 뇌실주위백질 병변의 경우 고신호강도가 측뇌실벽까지 직접 연결되거나(34) 측뇌실벽에서 1 cm 이내에 관찰되는 경우를 의미한다(35). 파제카스 척도를 살펴보면 뇌실주위백질의 병변은 WMH가 없는 경우(0단계), 마개 또는 연필 모양의 가는 선 모양이 존재하는 경우(1단계), 매끄러운 뇌실주위의 무리가 보이는 경우(2단계), 경계가 불분명하고 심부백질까지 연결되는 경우(3단계)로 나누어진다. 심부백질의 병변은 병변이 없는 경우(0단계), 점상으로 존재하는 경우(1단계), 병소들이 합쳐지기 시작하는 경우(2단계), 넓게 융합되어 있는 경우(3단계)로 구분된다(Fig. 2). 임상적으로는 뒤의 3단계를 경도, 중등도, 중증도로 기술하는 방법이 주로 쓰인다(33). 뇌실주위백질과 심부백질 모두 허혈 손상에 취약하나, 고혈압과 같은 공통된 위험인자 외의 병인과 위험요소, 임상 결과가 다르다는 연구들이 있어 구분의 필요성이 제시되고 있다(36).

WMH와 알츠하이머병 진단의 연관성

WMH와 알츠하이머병과의 관련성에 대해서는 일반인 집단 혹은 경도인지장애 집단을 대상으로 하여 횡적 혹은 종적 설계의 여러 연구들이 시행되었다. 2003년 Kuller 등(37)이 Cardiovascular Health Cognition Study의 일반인 집단 3375명을 대상으로 8년간 추적한 종적 연구에서는 WMH 단계가 높은 경우 알츠하이머병의 위험도가 증가함을 보고 했다. 2019년 Ye 등(38)이 인지 기능이 정상인 2626명의 고령의 인구 집단을 대상으로 한 종적 연구에서도 WMH가 알츠하이머병의 발병 위험도를 높인다고 보고하였다. 그리고 알츠하이머병이 발병한 군의 41.2%에서 WMH가 있던 반면, 발병하지 않은 군의 경우 31.3%에서만 WMH를 보여 알츠하이머병에서 유의하게 WMH의 발생이 높음을 보고 하였다. 하지만 2016년 Miwa 등(39)이 803명의 일본인을 대상으로 시행한 종적 연구에서는 WMH가 혈관성 치매의 발생과는 유의한 관계를 보인 반면, 알츠하이머병의 발생률과는 상관이 없었다고 발표하였다. 다른 두 개의 종적 연구에서도 WMH와 알츠하이머병 사이에 유의한 연관 관계가 없는 것으로 보고하였다(40, 41). 이와 같이 일반인 집단을 대상으로 한 여러 연구들에서 일관적이지 않은 결과를 보였는데, 대상 집단별 특성과 보정 인자가 연구마다 다른 것이 원인으로 추정된다. 이를 보완하여 2021년 Hu 등(42)이 시행한 메타분석 연구에서는 36개 연구에 포함된 19040명을 대상으로 조사한 결과, WMH는 알츠하이머병 위험도를 25% 높이는 것으로 보고하였다.

경도인지장애 집단을 대상으로 조사한 연구들 중, Tosto 등(43)이 169명을 대상으로 3년간 진행한 종적 연구에서 두정엽의 WMH가 알츠하이머병의 임상적, 병리적인 진행에 모두 유의한 영향을 끼친다고 보고하였다. 2015년 Clinical Research Center for Dementia of South Korea Study (44)에서도 622명의 경도인지장애 집단에서 중증도의 뇌실주위 WMH를 보일 경우 알츠하이머병 진행률이 86% 증가한다고 보고했고, 심부 WMH의 경우는 오히려 알츠하이머병의 진행 위험을 감소시킨다고 보고하였다. Kim 등(44)에 의한 연구뿐 아니라 같은 해에 발표된 다른 연구에서도

WMH와 알츠하이머병의 진행 위험성 증가에 대한 비슷한 결과를 보고하였다(45). 하지만 Nolze-Charron 등(46)이 310명을 대상으로 진행한 3년간의 관찰 연구에서 WMH의 정도는 알츠하이머병의 진행과 유의한 관계가 없으며, 실행기능(executive function)이 저하된 환자군에서 중등도 이상의 WMH를 보일 경우 알츠하이머병으로의 진행 위험이 오히려 감소함을 보고 했다. Gothenburg MCI Study (47)에서 경도인지장애 73명을 분석한 결과 신경심리검사와 A β 42, t-tau의 뇌척수액 생체지표의 경우 알츠하이머병으로의 진행과 관련이 있었으나, WMH는 알츠하이머병으로의 진행과 관련이 없음을 보고 했다. 그 외 다른 여러 연구들에서도 경도인지장애에서 WMH와 알츠하이머병 위험도의 관련성 여부에 대해서 일관되지 않는 결과를 보고하였다(48-50).

종합적으로 일반인 집단에서 WMH와 알츠하이머병의 진단은 유의하게 관련되어 있을 가능성이 많고, 경도인지장애 집단에서는 아직 일관된 결론이 내려지지 않은 것으로 판단할 수 있다.

WMH와 A β 침착과의 연관성

A β 의 초기 침착과 백질 손상을 함께 설명하는 병리적 가설은 아밀로이드 소중합체(oligomer)로 인한 희소돌기아교세포의 기능 이상과 탈수초화(51) 또는 아밀로이드와 연관된 미세아교세포의 활성화로 인한 축삭돌기의 퇴행이다(52). BBB 기능이상으로 인한 아밀로이드 제거 기전의 손상 또한 중요한 관련이 있을 것으로 예상된다(53, 54).

알츠하이머병의 진단과 WMH의 연관성에 대한 연구와는 달리 A β 축적과 WMH의 연관성에 대한 연구는 대부분 횡적 연구로 진행되었다. 아밀로이드 PET를 이용한 연구들의 대부분(55-60)과 뇌척수액 A β 를 이용한 연구들의 상당수(61-64)에서 WMH와 A β 축적은 유의하게 관련 있음을 보고 했다. 두 생체지표를 모두 이용해서 정상 인지기능, 경도인지장애, 주관적 인지장애, 알츠하이머병 군을 개별적으로 분석한 연구에서도 알츠하이머병 환자군에서의 WMH와 A β 축적 사이의 유의한 연관성을 보고하여 이를 뒷받침한다(65). 하지만 일부 뇌척수액 A β 를 이용해 시행된 연구들에서 뇌척수액 A β 와 WMH 사이에 유의한 관련이 없음 보고하기도 하였다(46, 66-68). 종적 연구들 중 뇌척수액 A β 에 관한 연구(67, 68)는 WMH의 연관성을 없다는 결론을 제시한 반면, 아밀로이드 PET를 이용한 두 연구(69, 70)는 유의한 양적 상관관계를 보고 했다. 2018년 Liu 등(5)이 뇌척수액 A β (63, 66) 및 아밀로이드 PET를 이용한 연구들을(43, 71) 대상으로 시행한 메타분석 연구에서 WMH와 병적 A β 간의 유의한 관련성을 보고하였다.

WMH와 A β 침착과의 연관성에 대한 기존 연구의 결과를 종합해 보면, 뇌척수액 A β 를 이용한 연구들의 경우 결과의 일관성이 부족하나, 아밀로이드 PET를 이용한 연구들에서는 비교적 일관되게 WMH와 A β 침착 사이에 유의한 연관성이 있는 것으로 보고하고 있다.

WMH와 타우 단백질 침착과의 연관성

WMH와 타우 단백질 침착과의 관련성에 관한 연구들은 대부분 횡적 연구로 진행되었고, 다양한 결과를 제시하고 있다. 뇌척수액 생체지표를 이용한 10개의 연구 중 7개의 연구(46, 61, 66, 68, 72-74)에서 WMH와 타우 단백질 침착은 유의한 관련성이 없음을 보고 했고, 3개의 연구(43, 48, 75)에서는 유의한 관련성이 있음을 보고 했다. 하지만 유의한 연관성을 보고한 연구에서도 Goos 등(75)

은 뇌척수액 p-tau가 높을 경우 WMH가 적다는 결과를 도출한 반면, Tosto 등(43)은 뇌척수액 t-tau가 높을수록 두정엽 및 후두엽의 WMH가 많았음을 보고 했다. 타우 PET를 생체지표로 분석했을 때도 McAleese 등(76)은 타우 단백질 침착 정도와 WMH의 사이의 양의 상관관계를 보고한 반면, Graff-Radford 등(59)의 연구에서는 유의한 관련성을 찾지 못했다고 보고하였다.

뇌척수액 생체지표를 이용한 대부분의 연구에서 WMH와 타우 단백질 침착과의 연관성이 없다고 보고하였으나, 타우 PET를 이용한 연구의 경우 수가 적어 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

뇌미세출혈(CMB)

영상의학적으로는 T2* 강조 경사 회복 에코(*gradient-recalled echo*) 또는 자화율 강조 순서열 (*susceptibility-weighted sequence*)과 같은 상자성 민감 자기공명영상에서 작은 저신호강도로 보이는 병변을 의미하며, 주로 피질-피질하 경계, 심부 회백질, 대뇌반구 백질, 뇌간과 소뇌에 위치한다. 보통 2-5 mm에서 최대 10 mm까지 크기의 신호 소실성 병변으로 보인다(30). 상자성 민감 자기공명영상에서 번짐허상(*blooming artifact*)을 동반하며, T1, T2 강조영상에서 고신호강도를 보이지 않는 것이 특징이다. 또한 둥글거나 타원형 모양을 보이고, 병변의 절반 이상의 부분이 뇌 실질에 둘러싸여 있어야 한다. 철이나 칼슘 침착, 혈류로 인한 신호소실(*signal void*)과 혼동될 수 있어 구분이 필요하다(77).

병리적으로는 작은 관통 혈관 주변의 혈철소-탐식 대식세포(*hemosiderin-laden macrophage*) 또는 미세출혈(*microhemorrhage*) 병변으로 관찰된다. 출혈 없이 다양한 정도의 조직 손실, 신경아교증을 동반한 혈관 박리, 미세동맥류와 같은 혈관병증만이 원인인 경우도 있다(21). 해부학적 위치에 따라 CMB의 발병 기전이 다른데, 심부백질이나 천막하부의 CMB는 고혈압과 관련된 혈관 주변의 혈철소 유출로 발생하며(78), 엽성이나 피질 및 피질하 영역의 CMB는 A β 가 혈관벽 침착하여 발생하는 아밀로이드 혈관병증과 관련되어 있다고 알려져 있다(79).

CMB와 알츠하이머병 진단의 연관성

2016년 Akoudad 등(80)이 3257명의 Rotterdam Study의 지역사회 일반 집단을 대상으로 평균 1.4년간 관찰한 종적 연구에서 CMB의 유무가 알츠하이머 치매를 포함한 전체 치매의 위험도를 높이지만, 아포지단백E ϵ 4를 보정한 결과에서는 유의한 영향이 없는 것으로 보고 했다. Miwa 등(81)의 연구에서도 CMB가 전체 치매 위험도를 높이지만 알츠하이머병과는 연관성이 없다고 보고하였고, 경도인지장애군을 대상으로 한 Staekenborg 등(50)의 연구에서도 CMB와 알츠하이머병 사이에 유의한 관련성이 없다고 보고하였다. 2018년 Liu 등(5)이 위 3개의 종적 연구 결과를 대상으로 한 메타분석에서도 CMB는 알츠하이머병과 연관성이 없다고 보고했다. 현재까지 진행된 연구들을 종합했을 때, CMB가 전체 치매 위험도를 높이지만 알츠하이머병과의 특이한 연관성은 없는 것으로 보인다.

CMB와 A β 침착과의 연관성

대부분의 연구에서 CMB와 A β 침착은 서로 관련되어 있다고 보고 했다(Table 1). 2014년 Kester 등(66)이 보고한 Amsterdam Dementia Cohort에서는 주관적인 인지기능 저하를 호소하는 대조군, 알츠하이머병군, 혈관성 치매군을 대상으로 하여 전체 CMB의 유무를 비교했을 때, 알츠하이머병군과 혈관성 치매군에서 CMB의 존재가 뇌척수액 A β 의 감소와 유의한 연관이 있음을 보고하였다. Goos 등(82)도 알츠하이머병 환자에서 CMB가 있는 군과 없는 군을 비교하였을 때 CMB가 있는 군에서 뇌척수액 A β 가 더 낮음을 보고하였다.

뇌내 CMB의 분포에 따른 관련성을 살펴보면, 엽성 CMB의 경우 뇌척수액 A β 의 감소 및 아밀로이드 PET에서의 피질 A β 침착 모두에서 양의 상관관계를 보인 반면(29, 83, 84), 심부 CMB는 뇌 A β 침착과 관련이 없었다(29, 83). 엽성 CMB 중에서도 특히 전두엽 혹은 두정엽에 위치한 CMB와 A β 침착 증가와 관련이 있다는 연구 보고들이 있다(84, 85). 최근 Rauchmann 등(86)은 전향적, 횡적, 종적 연구를 시행하였는데, 전체 CMB의 수가 뇌 피질 전반의 A β 침착량의 증가 및 뇌척수액 A β 감소와 유의한 관련성을 보였고, 지역적 분석에서는 특히 전두엽에서 동일한 관련성이 관찰되었음을 보고 했다. 또한 CMB가 여러 개 있는 사람들이 하나만 있는 사람들에 비해 A β 침착량이 많았고, 5년간 CMB 수가 증가한 경우 뇌 전반 및 두정엽의 A β 침착량이 증가함을 보고 했다. 아밀로이드 혈관병증 환자를 대상으로 한 연구에서 아밀로이드 PET에서 관찰되는 A β 의 침착 정도가 엽성 CMB와 가까운 위치일수록 높다고 보고하였는데(87), 이는 엽성 CMB의 A β 침착이 아밀로이드 혈관병증과 밀접하게 관련이 있음을 시사한다.

CMB와 타우 단백질 침착과의 연관성

Kester 등(66)과 van der Vlies 등(88)의 연구에서는 CMB와 뇌척수액 타우 단백질 결과 사이에 유의한 관련성을 발견하지 못했던 반면, Shams 등(63)은 CMB가 많은 알츠하이머병군에서 CMB가 없을 경우에 비해 뇌척수액 t-tau와 p-tau 수치가 낮았다고 보고하였다. Rauchmann 등(86)의 연구에서도 전체 CMB의 수와 타우 단백질 침착량 사이에 유의한 양의 상관관계를 보고하였다.

CMB를 위치에 따라 엽성 CMB와 심부 또는 천막하부 CMB로 나누어 타우 단백질 침착과의 관련성을 분석한 연구들이 있는데, 이들 역시 일관되지 않은 결과를 보고하고 있다. 엽성 CMB의 경우 Goos 등(82)은 CMB가 있는 알츠하이머병군에서 없는 경우에 비하여 뇌척수액 t-tau, p-tau 수치가 높았다고 보고한 반면, Shams 등(89)은 뇌척수액 타우 단백질과 엽성 CMB 간의 유의한 관련성을 찾지 못했다. 심부 또는 천막하부 CMB와 타우 단백질 침착과의 관계 또한 일관되지 않은 결과를 보여주고 있는데, Chiang 등(83)은 심부 또는 천막하부 CMB가 뇌척수액 타우 단백질과 관련이 없다고 보고한 반면, Shams 등(89)은 유의한 관련성을 보고 했다(Table 2).

열공성 경색

영상의학적으로는 등글거나 타원형 또는 관 모양의 피질하 병변 중 뇌척수액과 비슷한 신호 강도를 보이는 3 mm에서 15 mm 크기의 공동성 병변을 뜻한다. 액체감쇠역전회복(fluid attenuated inversion recovery; 이하 FLAIR) 영상에서 병변의 중심부에 뇌척수액과 같은 저신호강도를

Table 1. Association of WMH with AD Risk and A β and Tau Biomarkers

Biomarker		WMH	Relationship	Author	Year	Reference	
AD risk			Yes	Kuller et al.	2003	(37)	
			Yes	Hertze et al.	2013	(48)	
			Yes	Brickman et al.	2015	(113)	
			Yes	Lindemer et al.	2015	(45)	
			Yes	Tosto et al.	2015	(43)	
			Yes	Ye et al.	2019	(38)	
		PVWM	Yes	Kim et al.	2015	(44)	
		DWM	Yes*	Nolze-Charr et al.	2015	(46)	
			Yes*	Nolze-Charr et al.	2015	(46)	
			No	Meguro et al.	2007	(41)	
			No	Rosano et al.	2007	(40)	
			No	Tapiola et al.	2008	(49)	
			No	Staekenborg et al.	2009	(50)	
			No	Eckerstrom et al.	2015	(47)	
			No	Miwa et al.	2016	(39)	
AD biomarker	A β	CSF	A β 40, A β 42	Negative	van Westen et al.	2016	(65)
			A β 42	Negative	Al-Janabi et al.	2018	(62)
			A β 42	Negative	Wei et al.	2019	(64)
			A β 42	Negative	Shams et al.	2016	(63)
			A β 42	Negative	Hoy et al.	2017	(114)
			A β 42	Negative	Weaver et al.	2019	(61)
			A β 42	No	Walsh et al.	2020	(74)
			A β 42	No	Lo et al.	2012	(67)
			A β 42	No	Kester et al.	2014	(66)
			A β 42	No	Nolze-Charron et al.	2015	(46)
			A β 42	No	Soldan et al.	2020	(68)
		PET	Cortical A β	Positive	Grimmer et al.	2012	(69)
			Cortical A β	Positive	Glodzik et al.	2014	(60)
			Cortical A β	Positive	Zhou et al.	2015	(56)
			Cortical A β	Positive	Kandel et al.	2016	(55)
			Cortical A β	Positive	van Westen et al.	2016	(65)
			Cortical A β	Positive	Yi et al.	2018	(57)
			Cortical A β	Positive	Graff-Radford et al.	2019	(59)
			Cortical A β	Positive	Caballero et al.	2020	(58)
			Cortical A β	Positive	Moscoso et al.	2020	(70)
	Tau	CSF	t-tau	Significant [†]	Tosto et al.	2015	(43)
			t-tau/p-tau	Negative	Goos et al.	2009	(75)
			p-tau	Negative	Hertze et al.	2013	(48)
			p-tau	No	Kester et al.	2014	(66)
			p-tau	No	Weaver et al.	2019	(61)
			p-tau	No	Soldan et al.	2020	(68)
			t-tau	No	Nolze-Charron et al.	2015	(46)
			t-tau/p-tau	No	Stefani et al.	2005	(72)

Table 1. Association of WMH with AD Risk and Aβ and Tau Biomarkers (Continued)

Biomarker			WMH	Relationship	Author	Year	Reference
			t-tau/p-tau	No	Jonsson et al.	2010	(73)
			t-tau/p-tau	No	Walsh et al.	2020	(74)
PET	Cortical p-tau			Positive	McAleese et al.	2015	(76)
			Cortical tau	No	Graff-Radford et al.	2019	(59)

*Decreased risk of AD.

† WMH predict the increase in CSF tau over time, but not vice versa.

AD = Alzheimer's disease, Aβ = beta-amyloid peptide, CSF = cerebrospinal fluid, DWM = deep white matter, PVWM = periventricular white matter, WMH = white matter hyperintensity

Table 2. Association of CMB with AD Risk and Aβ and Tau Biomarkers

Biomarker				CMB	Relationship	Author	Year	Reference
AD risk					No	Staekenborg et al.	2009	(50)
					No	Miwa et al.	2014	(81)
					No	Akoudad et al.	2016	(80)
AD biomarker	Aβ	CSF	Aβ42		Negative	Goos et al.	2009	(75)
			Aβ42		Negative	Goos et al.	2012	(82)
			Aβ42		Negative	van der Vlies et al.	2012	(88)
			Aβ42		Negative	Kester et al.	2014	(66)
			Aβ42		Negative	Shams et al.	2016	(63)
			Aβ40, Aβ42	Cortical, subcortical Deep, infratentorial	Negative No	Noguchi-Shinohara et al.	2017	(29)
			Aβ	Lobar	Negative	Chiang et al.	2015	(83)
			Aβ	Deep infratentorial	No			
			Aβ42	Lobar	Negative	Shams et al.	2017	(89)
			Aβ42	Deep infratentorial	Positive			
			Aβ42		No	Mendes et al.	2018	(115)
			Aβ	Deep	No	Zhou et al.	2015	(56)
		PET	Cortical Aβ		Positive	Kantarci et al.	2013	(84)
			Cortical Aβ	Parietal lobe	Positive	Lim et al.	2020	(85)
			Cortical Aβ	All, frontal lobe	Positive	Rauchmann et al.	2020	(86)
	Tau	CSF	t-tau		No	Kester et al.	2014	(66)
			p-tau	Lobar	Abnormal*	Chiang et al.	2015	(83)
			p-tau	Deep, infratentorial	No			
			p-tau		No	Mendes et al.	2018	(115)
			t-tau/p-tau	Lobar	Positive	Goos et al.	2012	(82)
			t-tau/p-tau		No	van der Vlies et al.	2012	(88)
			t-tau/p-tau		Negative	Shams et al.	2016	(116)
			t-tau/p-tau	Lobar	No	Shams et al.	2017	(89)
			p-tau	Deep, infratentorial	Negative			
		PET	Cortical tau		Positive	Rauchmann et al.	2020	(86)

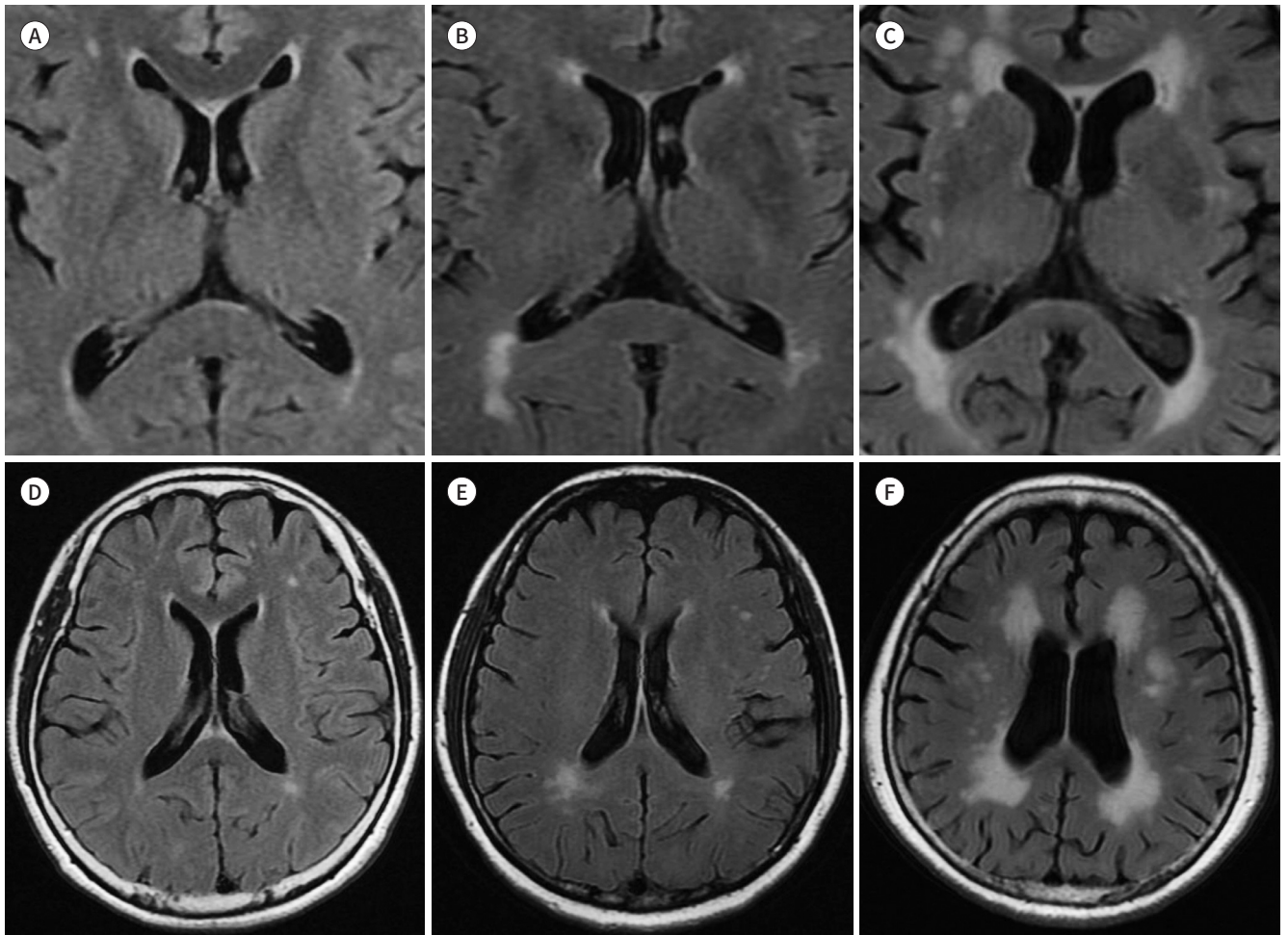
*There was a significant association with the abnormal CSF p-tau level only when there was one lobar CMB.

AD = Alzheimer's disease, Aβ = beta-amyloid peptide, CMB = cerebral microbleed, CSF = cerebrospinal fluid

Fig. 2. Fazekas scale for WMH grading on FLAIR images.

- A. Grade 1 PVWML.
- B. Grade 2 PVWML.
- C. Grade 3 PVWML.
- D. Grade 1 DWML.
- E. Grade 2 DWML.
- F. Grade 3 DWML.

DWML = deep white matter lesion, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, PVWML = periventricular white matter lesion, WMH = white matter hyperintensity



보이며, 테두리 고신호강도를 보이는 것을 특징으로 한다. 일부 FLAIR 영상에서의 신호 억제가 불완전할 경우에는 전체가 고신호강도로 보일 수도 있다(30). 뇌 안의 PVS와 구분해야 하는 경우가 많은데, 3 mm보다 크고 둥글거나 관 모양에 테두리 고신호강도를 보이는 경우, PVS보다는 열공성 경색으로 판단할 수 있다(Fig. 3) (90).

병태 생리는 죽상동맥경화증, 지방유리질증 등으로 인해 단일 관통동맥이 막혀 생기는 작은 경색으로(91), 만성적이거나 치유된 상태에서 특징적인 모양을 나타내는 것으로 알려져 있다(92). 조직학적으로 수초와 축삭의 소실, 신경아교증으로 둘러싸여 수분으로 채워진 불규칙한 모양의 공동 소견을 보인다(93).

Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE) 연구(30)에서는 열

Fig. 3. Magnified view of CMB (A, B) and PVS (C, D).

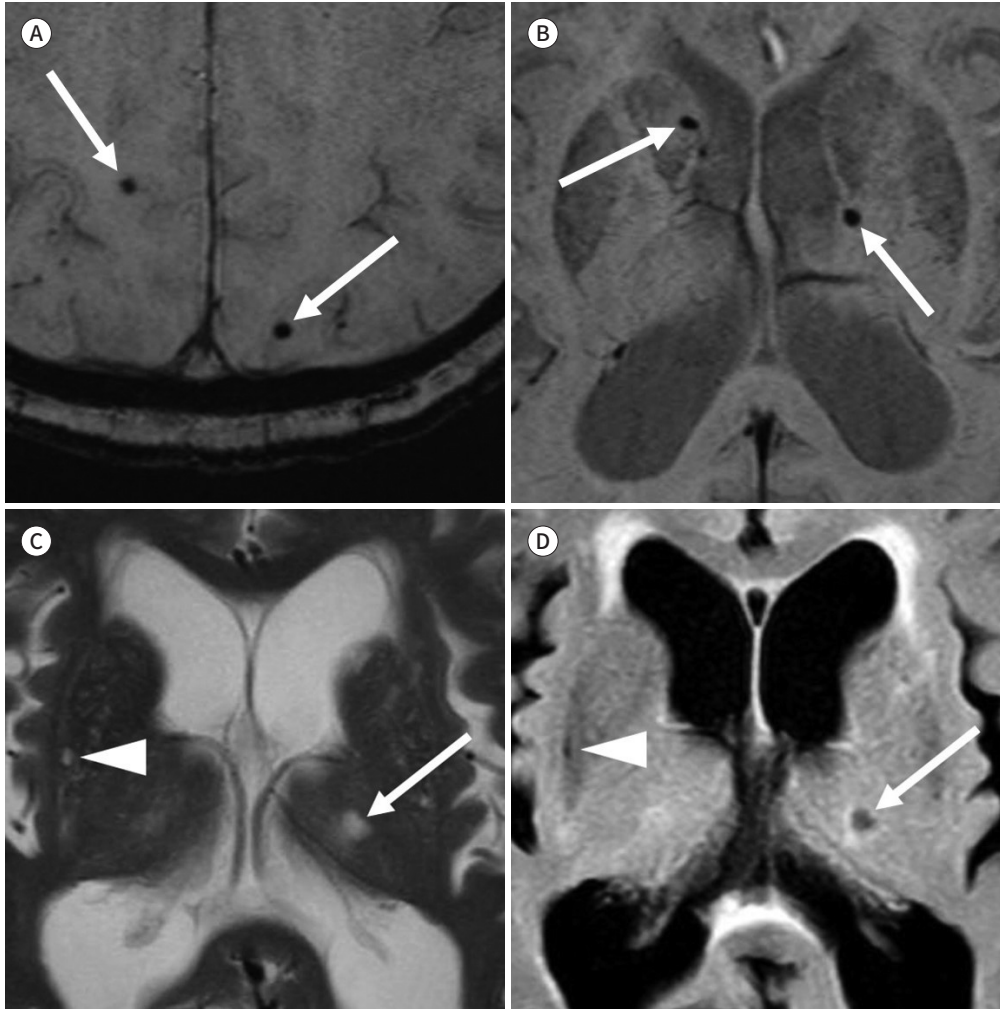
A. Lobar CMB (arrows) on SWI.

B. Deep CMB (arrows) on SWI.

C. PVS (arrowhead) and lacune (arrow) on T2 weighted image.

D. PVS (arrowhead) and lacune (arrow) on FLAIR image.

CMB = cerebral microbleed, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, PVS = perivascular space, SWI = susceptibility weighted image



공성 경색을 최근의 작은 피질하 경색(recent small subcortical infarcts)와 혈관 기원의 병변으로 생각되는 열공(lacunae of presumed vascular origin)으로 분리해서 제시했지만, 전자의 경우 확산조영강조영상에서 보이는 병변을 뜻하기 때문에 본 종설에서는 만성 병변에 해당하는 후자를 열공성 경색으로 기술하였다.

열공성 경색과 알츠하이머병의 진단의 연관성

2016년 Arvanitakis 등(13)이 노인 1143명을 대상으로 한 부검 연구에서 미세경색(microinfarct)이 알츠하이머병 치매의 위험에 미치는 유의한 영향이 없음을 보고 하였다. Miwa 등(39)이 평균 7.5년간 추적관찰한 종적 연구에서도 열공성 경색은 알츠하이머병 치매의 진행과 관련이 없

었다. 반면 2018년 Liu 등(5)이 시행한 메타분석에서는 열공성 경색이 알츠하이머병 위험도를 높임을 보고하였다.

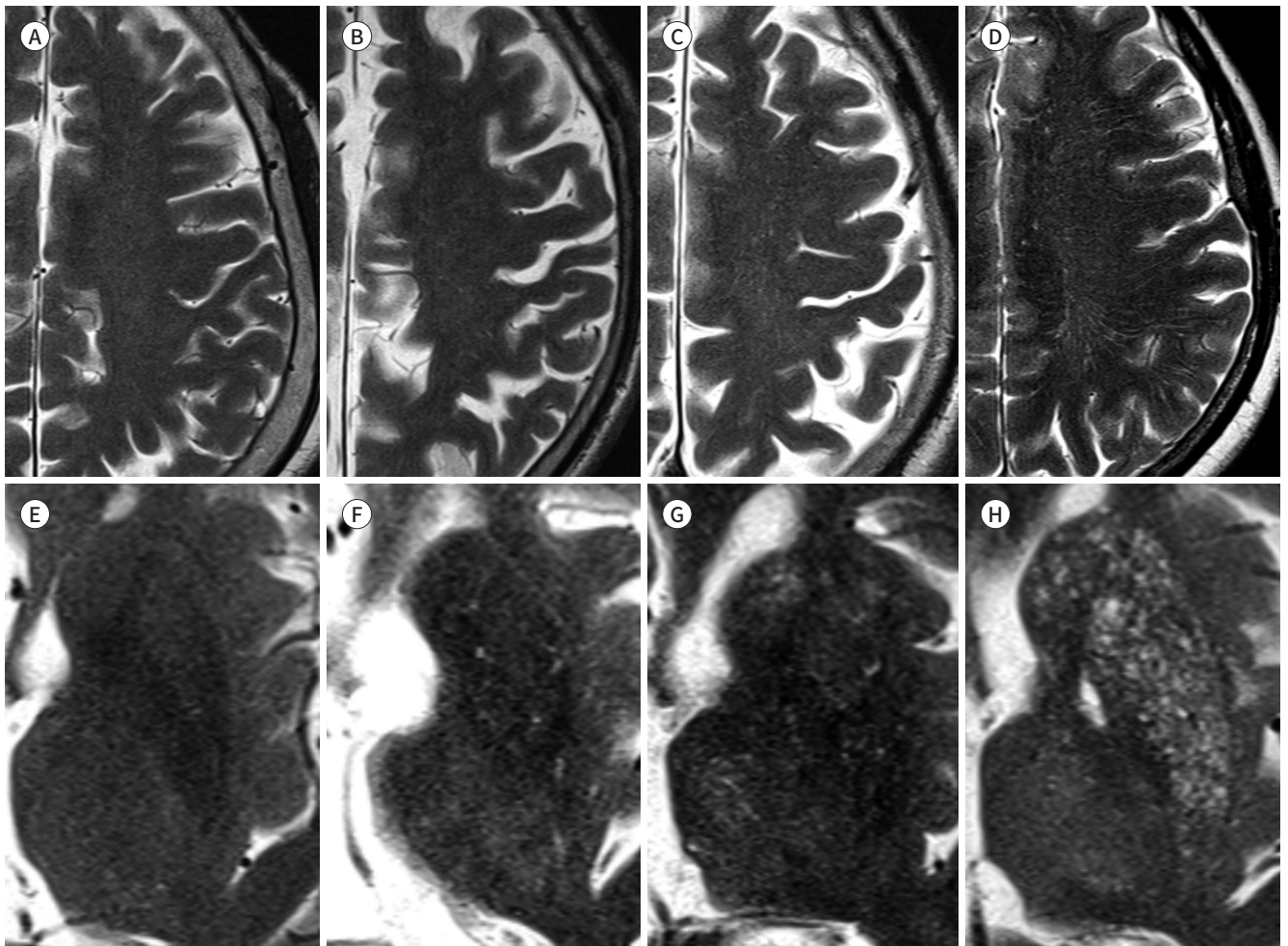
열공성 경색과 알츠하이머병 생체지표와의 연관성

WMH, CMB에 비해 열공성 경색과 알츠하이머병 생체지표의 연관성을 분석한 연구는 많지 않다. Kester 등(66)은 알츠하이머병에서 열공성 경색의 유무가 뇌척수액 Aβ 및 t-tau와 통계적으로 유의한 관련성이 없다고 보고 하였다. van Westen 등(65)이 발표한 연구에서도 정상 인지기능, 경도인지장애, 주관적 인지장애군을 개별적으로 분석했을 때, 열공성 경색과 뇌척수액 Aβ 및 아밀

Fig. 4. Magnified view of EPVS grading scale on T2-weighted image.

- A. Grade 1: 1–10 EPVS in CSO.
- B. Grade 2: 11–20 EPVS in CSO.
- C. Grade 3: 21–40 EPVS in CSO.
- D. Grade 4: ≥ 40 EPVS in CSO.
- E. Grade 1: 1–10 EPVS in BG.
- F. Grade 2: 11–20 EPVS in BG.
- G. Grade 3: 21–40 EPVS in BG.
- H. Grade 4: ≥ 40 EPVS in the BG.

BG = basal ganglia, CSO = centrum semiovale, EPVS = enlarged perivascular spaces



로이드 PET 결과 사이의 유의한 연관성을 찾지 못했다.

혈관주위공간(PVS)

혈관주위공간, 즉 비르호-로빈 공간(Virchow-Robin space)은 작은 뇌혈관의 경로를 따라 분포하는 직경이 3 mm보다 작은 액체 저류 공간으로 뇌척수액과 비슷한 신호 강도로 나타난다. 원형, 타원형 또는 선형의 모양으로 보이며, 난형중심(centrum semiovale; 이하 CSO), 기저핵(basal ganglia; 이하 BG), 중뇌에서 주로 관찰된다(94). 대개 3 mm 이하의 작은 크기이지만 BG 하부에서는 10-20 mm까지 크게 보일 수도 있는 것으로 알려져 있다(Fig. 4). 임상적인 의미와 역할이 잘 규명되지 않은 상태이기 때문에 영상 검사상 보인다고 해서 병적으로 늘어난 상태로 정의할 수 없다. 위에서 언급한 열공성 경색과 감별이 필요할 경우가 많으며 T2 고신호강도 테두리의 부재, 작은 크기 또는 고해상도 검사에서 늘어난 PVS의 중심부에 혈관 구조물이 관찰될 경우 열공성 경색과 감별하는데 도움이 된다(30).

해부학적으로 뇌 바깥에 위치하는 동맥, 세동맥, 정맥, 세정맥이 표면에서 뇌실질로 들어오면서 생기는 공간이기 때문에 뇌 바깥의 액체 저류 공간과 연장선 상에 있는 것으로 여겨진다(30, 94). 최근 글림프경로의 일부로서 주목받고 있으며 뇌의 간질액 이동을 통한 노폐물 제거의 통로로 기능하여, 알츠하이머병의 핵심 병리 단백질인 A β 및 타우의 제거에 중요한 역할을 할 것으로 예상된다(24). 병적으로 늘어난 PVS에 대한 기전으로는 뇌조직 위축으로 인한 변화(95), BBB 투과율의 증가(96), 염증 반응(97) 등이 원인이 제시되고 있으며, 고혈압에 의한 동맥벽의 경화로 인한 글림프경로 손상이 알려져 있다(98). PVS가 확장되는 기전으로 글림프 경로와의 연관성이 대두되고 있는데, 뇌의 세포 폐기물(brain debris)이 PVS에 축적되며 생기는 이차적인 글림프 경로의 확장이 주요 가설로 제시되고 있다. 하지만 PVS의 확장이 글림프의 저류나 기능 이상 때문인지 또는 노폐물 제거 용량이 늘어나며 생기는 부수적인 변화인지에 대한 정립된 이론은 부족한 상태이다(99).

PVS와 알츠하이머병의 진단의 연관성

기존 연구들에 따르면 PVS는 확장된 위치에 따라 다른 의미를 가질 수 있는 것으로 알려져 있다(100, 101). 2015년 Ramirez 등(102)의 연구에서 기저핵 혈관주위공간(basal ganglia perivascular space; 이하 BG-PVS)은 알츠하이머병과 관련이 없었던 반면, 난형중심 혈관주위공간(centrum semiovale perivascular space; 이하 CSO-PVS)은 알츠하이머병과 유의한 연관성을 보였다. 2017년도 Banerjee 등(103) 연구에서도 BG-PVS의 확장은 혈관성 인지장애와 관련되어 있었던 반면, CSO-PVS 확장은 알츠하이머병과 유의하게 관련되어 있었다.

대부분의 연구에서 BG-PVS와 CSO 혹은 뇌백질의 PVS로 분리하여 연관성을 분석했다. CSO-PVS의 경우 8개의 연구 중 5개의 연구(102-106)에서 알츠하이머병의 위험도와 유의한 연관이 있음을 보고 했고, 나머지 3개의 연구(107-109)에서는 유의한 연관성이 없음을 보고 했다. BG-PVS의 경우, 알츠하이머병과의 연관성을 조사한 6개의 연구 중 2개(105, 108)에서만 유의한 연관성을 보고 했고, 나머지 대부분의 연구(102, 103, 107, 109)에서는 알츠하이머병과의 관련을 찾지 못했다.

PVS와 알츠하이머병 생체지표와의 연관성

PVS와 알츠하이머병 생체지표와의 연관성은 아직 분명하게 밝혀지지 않은 상태이다. Charidimou 등(110)과 Shams 등(109)의 연구에서는 CSO-PVS의 확장과 A β 침착 사이 양의 상관관계를 보고하였으나, 또 다른 3개의 연구에서는 그러한 관련성을 관찰하지 못하였다(103, 111, 112). PVS 확장과 타우 단백질 침착 간의 관계를 연구한 보고는 더욱 드물다. 최근 인지기능 정상군을 대상으로 한 연구에서는 CSO-PVS 확장과 타우 단백질 침착이 유의하게 연관되어 있고, BG-PVS 확장은 타우 침착과 관련이 없다고 보고한 반면(111), 인지기능 정상군과 저하군을 모두 대상으로 한 다른 연구에서는 CSO-PVS 확장과 BG-PVS 확장 모두 타우 단백질 침착과 관련이 없다고 보고하였다(112).

결론

뇌소혈관질환은 뇌 영상에서 흔히 관찰 가능한 혈관성 변화로, 뇌소혈관질환의 발생에는 BBB 장애 및 만성 뇌 관류저하가 관여하는데, 이들은 알츠하이머병의 대표 병리인 A β 및 타우 단백질의 침착의 원인 중 하나로도 보고된 바가 있다. 뇌소혈관질환과 알츠하이머병 진단의 위험도, 알츠하이머병 생체지표인 A β 및 타우 단백질 침착과의 관계에 대한 연구의 결과는 다음과 같이 요약된다. WMH가 많을수록 알츠하이머병 진단 위험이 높아진다. CMB의 경우 전체 치매의 위험과는 관련이 있으나 알츠하이머병과는 유의한 관련이 없었다. 뇌소혈관질환과 알츠하이머병 생체지표의 관계를 조사한 다수의 연구에서 WMH가 많을수록, 또 엽성 CMB가 많을수록 A β 침착량이 증가한다고 보고하였다. WMH 및 CMB와 타우 단백질 침착의 관계에 대해서는 일관되지 않은 다양한 결과가 보고되었다. 열공성 경색과 PVS는 알츠하이머병 위험 및 생체지표와의 관계를 연구된 바가 적다.

혈관성 변화는 생활 습관 개선이나 약물 치료를 통해 예방과 개선이 가능하기 때문에 알츠하이머병과 혈관성 변화의 관련성에 대해 많은 연구가 시행되었고, 관련성이 있다는 증거가 축적되어 왔다. 뇌소혈관질환은 뇌 영상에서 비교적 흔히 관찰할 수 있는 혈관성 변화이기 때문에 알츠하이머병과 뇌소혈관질환과의 연관성에서도 여러 연구가 시행되었지만 아직은 정립되지 않은 상태로 향후 더 많은 연구가 필요하다.

Author Contributions

Conceptualization, all authors; data curation, K.K.M.; formal analysis, K.K.M.; funding acquisition, K.K.M.; investigation, K.K.M.; methodology, all authors; project administration, K.K.M.; resources, K.K.M.; supervision, all authors; validation, K.K.M.; visualization, all authors; writing—original draft, all authors; and writing—review & editing, all authors.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

Funding

This study was supported by grants from the SNUH Research Fund (No. 0420210750), the Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health & Welfare, the Ministry of Food and Drug Safety) (No. 9991006735, KMDF_PR_20200901_0062), and the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. 2021R1C1C1006407). The funding source

had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, writing of the manuscript, or decision to submit it for publication.

REFERENCES

1. Wiley J. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2021;17:327-406
2. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimers Dement (N Y)* 2019;5:272-293
3. Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's disease and vascular aging: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:942-951
4. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol* 2019;18:684-696
5. Liu Y, Braidly N, Poljak A, Chan DKY, Sachdev P. Cerebral small vessel disease and the risk of Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2018;47:41-48
6. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Ch  telat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:33
7. Li X, Sundquist J, Z  ller B, Sundquist K. Dementia and Alzheimer's disease risks in patients with autoimmune disorders. *Geriatr Gerontol Int* 2018;18:1350-1355
8. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:257-262
9. 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;7:263-269
10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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;7:270-279
11. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292
12. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-562
13. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2016;15:934-943
14. Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73:674-680
15. Iadecola C, Gottesman RF. Cerebrovascular alterations in Alzheimer disease. *Circ Res* 2018;123:406-408
16. Lee DY, Fletcher E, Martinez O, Zozulya N, Kim J, Tran J, et al. Vascular and degenerative processes differentially affect regional interhemispheric connections in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. *Stroke* 2010;41:1791-1797
17. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain* 2013;136(Pt 9):2697-2706
18. Azarpazhooh MR, Avan A, Cipriano LE, Munoz DG, Sposato LA, Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement* 2018;14:148-156
19. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, Nation DA, Schneider LS, Chui HC, et al. Vascular dysfunction—The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2019;15:158-167
20. Sachdev PS. Developing robust biomarkers for vascular cognitive disorders: adding 'V' to the AT(N) research framework. *Curr Opin Psychiatry* 2020;33:148-155
21. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013;12:483-497

22. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron* 2017;96:17-42
23. Wong SM, Jansen JFA, Zhang CE, Hoff EI, Staals J, van Oostenbrugge RJ, et al. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease. *Neurology* 2019;92:e1669-e1677
24. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol* 2018;17:1016-1024
25. Yoon SS, Jo SA. Mechanisms of amyloid- β peptide clearance: potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Biomol Ther (Seoul)* 2012;20:245-255
26. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:723-738
27. Pluta R, Amek MU. Brain ischemia and ischemic blood-brain barrier as etiological factors in sporadic Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:855-864
28. Kim HW, Hong J, Jeon JC. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease: a review. *Front Neurol* 2020;11:927
29. Noguchi-Shinohara M, Komatsu J, Samuraki M, Matsunari I, Ikeda T, Sakai K, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds and cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017;55:905-913
30. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822-838
31. Potter GM, Marlborough FJ, Wardlaw JM. Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging. *Stroke* 2011;42:359-366
32. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1987;8:421-426
33. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry* 2008;64:273-280
34. de Leeuw FE, de Groot JC, Bots ML, Witteman JC, Oudkerk M, Hofman A, et al. Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study. *J Neurol* 2000;247:291-296
35. Wen W, Sachdev P. The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60- to 64-year-old individuals. *Neuroimage* 2004;22:144-154
36. Sachdev P, Wen W. Should we distinguish between periventricular and deep white matter hyperintensities? *Stroke* 2005;36:2342-2343; author reply 2343-2344
37. Kuller LH, Lopez OL, Newman A, Beauchamp NJ, Burke G, Dulberg C, et al. Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiology* 2003;22:13-22
38. Ye S, Dong S, Tan J, Chen L, Yang H, Chen Y, et al. White-matter hyperintensities and lacunar infarcts are associated with an increased risk of Alzheimer's disease in the elderly in China. *J Clin Neurol* 2019;15:46-53
39. Miwa K, Okazaki S, Sakaguchi M, Mochizuki H, Kitagawa K. Interleukin-6, interleukin-6 receptor gene variant, small-vessel disease and incident dementia. *Eur J Neurol* 2016;23:656-663
40. Rosano C, Aizenstein HJ, Wu M, Newman AB, Becker JT, Lopez OL, et al. Focal atrophy and cerebrovascular disease increase dementia risk among cognitively normal older adults. *J Neuroimaging* 2007;17:148-155
41. Meguro K, Ishii H, Kasuya M, Akanuma K, Meguro M, Kasai M, et al. Incidence of dementia and associated risk factors in Japan: the Osaki-Tajiri Project. *J Neurol Sci* 2007;260:175-182
42. Hu HY, Ou YN, Shen XN, Qu Y, Ma YH, Wang ZT, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;120:16-27
43. Tosto G, Zimmerman ME, Hamilton JL, Carmichael OT, Brickman AM. The effect of white matter hyperintensities on neurodegeneration in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2015;11:1510-1519
44. 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;27:2069-2077
45. Lindemer ER, Salat DH, Smith EE, Nguyen K, Fischl B, Greve DN. White matter signal abnormality quality differentiates mild cognitive impairment that converts to Alzheimer's disease from nonconverters. *Neurobiol Aging* 2015;36:2447-2457

46. Nolze-Charron G, Mouiha A, Duchesne S, Bocti C. White matter hyperintensities in mild cognitive impairment and lower risk of cognitive decline. *J Alzheimers Dis* 2015;46:855-862
47. Eckerström C, Olsson E, Klasson N, Berge J, Nordlund A, Bjerke M, et al. Multimodal prediction of dementia with up to 10 years follow up: the Gothenburg MCI study. *J Alzheimers Dis* 2015;44:205-214
48. Hertz J, Palmqvist S, Minthon L, Hansson O. Tau pathology and parietal white matter lesions have independent but synergistic effects on early development of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2013;3:113-122
49. Tapiola T, Pennanen C, Tapiola M, Tervo S, Kivipelto M, Hänninen T, et al. MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurobiol Aging* 2008;29:31-38
50. Staekenborg SS, Koedam EL, Henneman WJ, Stokman P, Barkhof F, Scheltens P, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy. *Stroke* 2009;40:1269-1274
51. Collins-Praino LE, Francis YI, Griffith EY, Wiegman AF, Urbach J, Lawton A, et al. Soluble amyloid beta levels are elevated in the white matter of Alzheimer's patients, independent of cortical plaque severity. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:83
52. Liddelov SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 2017;541:481-487
53. Yamazaki Y, Kanekiyo T. Blood-brain barrier dysfunction and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2017;18:1965
54. Tarantini S, Tran CHT, Gordon GR, Ungvari Z, Csiszar A. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Exp Gerontol* 2017;94:52-58
55. Kandel BM, Avants BB, Gee JC, McMillan CT, Erus G, Doshi J, et al. White matter hyperintensities are more highly associated with preclinical Alzheimer's disease than imaging and cognitive markers of neurodegeneration. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016;4:18-27
56. Zhou Y, Yu F, Duong TQ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. White matter lesion load is associated with resting state functional MRI activity and amyloid PET but not FDG in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease patients. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:102-109
57. Yi HA, Won KS, Chang HW, Kim HW. Association between white matter lesions and cerebral A β burden. *PLoS One* 2018;13:e0204313
58. Caballero MÁA, Song Z, Rubinski A, Duering M, Dichgans M, Park DC, et al. Age-dependent amyloid deposition is associated with white matter alterations in cognitively normal adults during the adult life span. *Alzheimers Dement* 2020;16:651-661
59. Graff-Radford J, Arenaza-Urquijo EM, Knopman DS, Schwarz CG, Brown RD, Rabinstein AA, et al. White matter hyperintensities: relationship to amyloid and tau burden. *Brain* 2019;142:2483-2491
60. Glodzik L, Kuceyeski A, Rusinek H, Tsui W, Mosconi L, Li Y, et al. Reduced glucose uptake and A β in brain regions with hyperintensities in connected white matter. *Neuroimage* 2014;100:684-691
61. Weaver NA, Doeven T, Barkhof F, Biesbroek JM, Groeneveld ON, Kuijff HJ, et al. Cerebral amyloid burden is associated with white matter hyperintensity location in specific posterior white matter regions. *Neurobiol Aging* 2019;84:225-234
62. Al-Janabi OM, Brown CA, Bahrani AA, Abner EL, Barber JM, Gold BT, et al. Distinct white matter changes associated with cerebrospinal fluid amyloid- β 1-42 and hypertension. *J Alzheimers Dis* 2018;66:1095-1104
63. Shams S, Granberg T, Martola J, Li X, Shams M, Fereshtehnejad SM, et al. Cerebrospinal fluid profiles with increasing number of cerebral microbleeds in a continuum of cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:621-628
64. Wei K, Tran T, Chu K, Borzage MT, Braskie MN, Harrington MG, et al. White matter hypointensities and hyperintensities have equivalent correlations with age and CSF β -amyloid in the nondemented elderly. *Brain Behav* 2019;9:e01457
65. van Westen D, Lindqvist D, Blennow K, Minthon L, Nägga K, Stomrud E, et al. Cerebral white matter lesions - associations with A β isoforms and amyloid PET. *Sci Rep* 2016;6:20709
66. Kester MI, Goos JD, Teunissen CE, Benedictus MR, Bouwman FH, Wattjes MP, et al. Associations between cerebral small-vessel disease and Alzheimer disease pathology as measured by cerebrospinal fluid biomarkers. *JAMA Neurol* 2014;71:855-862

67. Lo RY, Jagust WJ. Vascular burden and Alzheimer disease pathologic progression. *Neurology* 2012;79:1349-1355
68. Soldan A, Pettigrew C, Zhu Y, Wang MC, Moghekar A, Gottesman RF, et al. White matter hyperintensities and CSF Alzheimer disease biomarkers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2020;94:e950-e960
69. Grimmer T, Faust M, Auer F, Alexopoulos P, Förstl H, Henriksen G, et al. White matter hyperintensities predict amyloid increase in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:2766-2773
70. Moscoso A, Rey-Bretal D, Silva-Rodríguez J, Aldrey JM, Cortés J, Pías-Peleteiro J, et al. White matter hyperintensities are associated with subthreshold amyloid accumulation. *Neuroimage* 2020;218:116944
71. Hedden T, Mormino EC, Amariglio RE, Younger AP, Schultz AP, Becker JA, et al. Cognitive profile of amyloid burden and white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *J Neurosci* 2012;32:16233-16242
72. Stefani A, Bernardini S, Panella M, Pierantozzi M, Nuccetelli M, Koch G, et al. AD with subcortical white matter lesions and vascular dementia: CSF markers for differential diagnosis. *J Neurol Sci* 2005;237:83-88
73. Jonsson M, Zetterberg H, van Straaten E, Lind K, Syversen S, Edman A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions - cross-sectional results from the LADIS study. *Eur J Neurol* 2010;17:377-382
74. Walsh P, Sudre CH, Fiford CM, Ryan NS, Lashley T, Frost C, et al. CSF amyloid is a consistent predictor of white matter hyperintensities across the disease course from aging to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2020;91:5-14
75. Goos JD, Kester MI, Barkhof F, Klein M, Blankenstein MA, Scheltens P, et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke* 2009;40:3455-3460
76. McAleese KE, Firbank M, Dey M, Colloby SJ, Walker L, Johnson M, et al. Cortical tau load is associated with white matter hyperintensities. *Acta Neuropathol Commun* 2015;3:60
77. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165-174
78. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130(Pt 8):1988-2003
79. Werring DJ. *Cerebral microbleeds: pathophysiology to clinical practice*. Cambridge: Cambridge University Press 2011
80. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol* 2016;73:934-943
81. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Yagita Y, Sakaguchi M, Mochizuki H, et al. Multiple or mixed cerebral microbleeds and dementia in patients with vascular risk factors. *Neurology* 2014;83:646-653
82. Goos JD, Teunissen CE, Veerhuis R, Verwey NA, Barkhof F, Blankenstein MA, et al. Microbleeds relate to altered amyloid- β metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:1011.e1-e9
83. Chiang GC, Cruz Hernandez JC, Kantarci K, Jack CR Jr, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebral microbleeds, CSF p-tau, and cognitive decline: significance of anatomic distribution. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:1635-1641
84. Kantarci K, Gunter JL, Tosakulwong N, Weigand SD, Senjem MS, Petersen RC, et al. Focal hemosiderin deposits and β -amyloid load in the ADNI cohort. *Alzheimers Dement* 2013;9(5 Suppl):S116-S123
85. Lim EY, Ryu SY, Shim YS, Yang DW, Cho AH. Coexistence of cerebral microbleeds and amyloid pathology in patients with cognitive complaints. *J Clin Neurol* 2020;16:83-89
86. Rauchmann BS, Ghaseminejad F, Mekala S, Pernecky R. Cerebral microhemorrhage at MRI in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease: association with tau and amyloid β at PET imaging. *Radiology* 2020;296:134-142
87. Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, Jeng J, Nandigam RN, Becker JA, et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2010;68:545-548
88. van der Vlies AE, Goos JD, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM. Microbleeds do not affect rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2012;79:763-769
89. Shams S, Granberg T, Martola J, Charidimou A, Li X, Shams M, et al. Cerebral microbleeds topography and cerebrospinal fluid biomarkers in cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:1006-1013
90. Benjamin P, Trippier S, Lawrence AJ, Lambert C, Zeestraten E, Williams OA, et al. Lacunar infarcts, but not perivascular spaces, are predictors of cognitive decline in cerebral small-vessel disease. *Stroke* 2018;49:586-593

91. Regenhardt RW, Das AS, Ohtomo R, Lo EH, Ayata C, Gurol ME. Pathophysiology of lacunar stroke: history's mysteries and modern interpretations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:2079-2097
92. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. 1965. *Neurology* 1998;50:841
93. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:126-135
94. Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, Zlokovic BV, Mestre H, Lee H, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nat Rev Neurol* 2020;16:137-153
95. van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arterio-sclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain* 1991;114(Pt 2):761-774
96. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol* 2009;65:194-202
97. Maggi P, Macri SM, Gaitán MI, Leibovitch E, Wholer JE, Knight HL, et al. The formation of inflammatory demyelinated lesions in cerebral white matter. *Ann Neurol* 2014;76:594-608
98. Mortensen KN, Sanggaard S, Mestre H, Lee H, Kostrikov S, Xavier ALR, et al. Impaired glymphatic transport in spontaneously hypertensive rats. *J Neurosci* 2019;39:6365-6377
99. Troili F, Cipollini V, Moci M, Morena E, Palotai M, Rinaldi V, et al. Perivascular unit: this must be the place. the anatomical crossroad between the immune, vascular and nervous system. *Front Neuroanat* 2020;14:17
100. Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Dumas AP, Auriel E, Halpin A, Quimby M, et al. Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort. *Neurology* 2013;80:1551-1556
101. Charidimou A, Meegahage R, Fox Z, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Enlarged perivascular spaces as a marker of underlying arteriopathy in intracerebral haemorrhage: a multicentre MRI cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:624-629
102. Ramirez J, Berezuk C, McNeely AA, Scott CJ, Gao F, Black SE. Visible Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease patients and normal elderly from the Sunnybrook Dementia Study. *J Alzheimers Dis* 2015;43:415-424
103. Banerjee G, Kim HJ, Fox Z, Jäger HR, Wilson D, Charidimou A, et al. MRI-visible perivascular space location is associated with Alzheimer's disease independently of amyloid burden. *Brain* 2017;140:1107-1116
104. Roher AE, Kuo YM, Esh C, Knebel C, Weiss N, Kalback W, et al. Cortical and leptomeningeal cerebrovascular amyloid and white matter pathology in Alzheimer's disease. *Mol Med* 2003;9:112-122
105. Chen W, Song X, Zhang Y. Assessment of the Virchow-Robin spaces in Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging, using high-field MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1490-1495
106. Cai K, Tain R, Das S, Damen FC, Sui Y, Valyi-Nagy T, et al. The feasibility of quantitative MRI of perivascular spaces at 7T. *J Neurosci Methods* 2015;256:151-156
107. Patankar TF, Mitra D, Varma A, Snowden J, Neary D, Jackson A. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1512-1520
108. Hansen TP, Cain J, Thomas O, Jackson A. Dilated perivascular spaces in the basal ganglia are a biomarker of small-vessel disease in a very elderly population with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:893-898
109. Shams S, Martola J, Charidimou A, Larvie M, Granberg T, Shams M, et al. Topography and determinants of magnetic resonance imaging (MRI)-visible perivascular spaces in a large memory clinic cohort. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006279
110. Charidimou A, Hong YT, Jäger HR, Fox Z, Aigbirhio FI, Fryer TD, et al. White matter perivascular spaces on magnetic resonance imaging: marker of cerebrovascular amyloid burden? *Stroke* 2015;46:1707-1709
111. Wang ML, Yu MM, Wei XE, Li WB, Li YH. Association of enlarged perivascular spaces with A β and tau deposition in cognitively normal older population. *Neurobiol Aging* 2021;100:32-38
112. Gertje EC, van Westen D, Panizo C, Mattsson-Carlgren N, Hansson O. Association of enlarged perivascular spaces and measures of small vessel and alzheimer disease. *Neurology* 2021;96:e193-e202
113. Brickman AM, Zahodne LB, Guzman VA, Narkhede A, Meier IB, Griffith EY, et al. Reconsidering harbingers of dementia: progression of parietal lobe white matter hyperintensities predicts Alzheimer's disease incidence. *Neurobiol Aging* 2015;36:27-32
114. Hoy AR, Ly M, Carlsson CM, Okonkwo OC, Zetterberg H, Blennow K, et al. Microstructural white matter al-

terations in preclinical Alzheimer's disease detected using free water elimination diffusion tensor imaging. *PLoS One* 2017;12:e0173982

115. Mendes A, Bertrand A, Lamari F, Colliot O, Routier A, Godefroy O, et al. Cerebral microbleeds and CSF Alzheimer biomarkers in primary progressive aphasia. *Neurology* 2018;90:e1057-e1065
116. Shams S, Wahlund LO. Cerebral microbleeds as a biomarker in Alzheimer's disease? A review in the field. *Biomark Med* 2016;10:9-18

알츠하이머병과 뇌소혈관질환의 연관성

이경훈¹ · 강경미^{1,2*}

뇌소혈관질환은 뇌 자기공명영상에서 흔히 관찰되는 혈관성 변화로 뇌백질 고신호강도, 뇌 미세출혈, 열공성 경색, 혈관주위공간 등을 포함한다. 이러한 혈관성 변화가 알츠하이머병 (Alzheimer's disease; 이하 AD)의 발병 및 진행과 관련되어 있고, 대표 병리인 베타 아밀로이드 및 타우 단백질의 침착과도 연관되어 있다는 증거들이 축적되고 있다. 혈관성 변화는 생활 습관 개선이나 약물 치료를 통해 예방과 개선이 가능하기 때문에 뇌소혈관질환과 AD 및 AD 생체지표의 관련성을 연구하는 것이 중요하다. 본 종설에서는 AD와 AD 생체지표에 대해 간략히 소개하고, AD와 혈관성 변화의 관련성에 대해 축적된 증거들을 제시한 다음, 뇌소혈관질환의 병태 생리와 MR 영상 소견을 설명하고자 한다. 또 뇌소혈관질환과 AD 진단의 위험도 및 AD 생체지표와의 관련성에 대한 기존 연구 결과들을 정리하고자 한다.

¹서울대학교병원 영상의학과,

²서울대학교 의과대학 영상의학교실