

정상 성인에서 무증상 뇌경색의 유병률과 위험인자 -단일 기관 연구-

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실, 방사선학교실^a

심동석 박성경 김중석 유지연 김범수^a 정소령^a 이광수 김영인

Prevalence and Risk Factors of Silent Cerebral Infarction in Normal Adults — Single Institute Study —

Dong-Suk Shim, M.D., Soung-Kyung Park, M.D., Joong-Seok Kim, M.D.,

Ji-Youn Yoo, M.S.N., Bum-Soo Kim, M.D.^a, So-Lyung Jung, M.D.^a, Kwang-Soo Lee, M.D.,

Yeong-In Kim, M.D.

Departments of Neurology and Radiology^a, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Silent cerebral infarcts (SCI) are commonly seen in the elderly and are associated with clinically apparent stroke and vascular dementia. Known cardiovascular risk factors, such as arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, hypercholesterolemia and heart disease may increase the risk of SCI. We investigated the prevalence of, and risk factors for, SCI in an apparently normal adult population.

Methods: Two hundred eighty seven neurologically normal adults (mean age, 51.3±10.4; 145 men) underwent brain magnetic resonance imaging (MRI) at the Center for Health Promotion at Kangnam St. Mary Hospital and cardiovascular risk factors were assessed by interview and physical examination. We performed chi-square test and 2-sample t-test for univariate analysis and multiple logistic regressions for multivariate analysis to evaluate the prevalence and risk factors of SCI.

Results: SCI lesions were observed in 84 subjects (29.8%). Univariate analysis showed that old age, hypertension and abnormal pulmonary function tests were associated with SCI. Old age (over 55) (OR 4.521; 95%CI, 2.631~7.768), and an abnormal pulmonary function test (OR, 3.100; 95%CI, 1.267~7.587) were demonstrated to be independent risk factors for SCI on multivariate analysis.

Conclusions: Silent brain infarcts commonly affect the elderly, especially those over 55. Old age, hypertension, and abnormal pulmonary function tests are associated with SCI.

J Korean Neurol Assoc 23(3):303-306, 2005

Key Words: Silent cerebral infarct, Vascular risk factor, Prevalence

서 론

무증상 뇌경색은 이전에 일과성뇌허혈발작을 포함한 허혈성 뇌졸중의 과거력이 없는 상태에서, 건반사의 변화나 치매 등 신

경학적 징후가 보이지 않고 뇌 CT나 MRI에서 뇌 실질에 허혈성 병변이 보이는 상태로 정의할 수 있다.¹

건강한 장년층에서 무증상 뇌경색은, 대부분의 경우 임상적으로 뇌경색을 의심할 만한 증상은 없지만 실제로 자세히 검사해보면 인지기능의 저하나 경미한 보행장애 등의 신경학적 이상을 보여, 향후 치매 및 심각한 중후성 뇌경색의 발생을 증가시킬 수 있는 위험인자로 알려져 있다.²⁻⁵

무증상 뇌경색의 유병률은 10~38%로 다양하게 보고되고 있다. 이와 연관된 위험인자는 고령과 고혈압, 당뇨(당 불내성, 당

Received October 20, 2004 Accepted December 1, 2004

* Yeong-In Kim M.D,

Department of Neurology, Kangnam St. Mary's Hospital

505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul, 137-701, Korea

Tel: +82-2-590-2093 Fax: +82-2-599-9686

E-mail: nuyikim@cmc.cuk.ac.kr

화적혈구 A1c 증가), 부정맥, 관상동맥 질환,⁶⁻¹³ 흡연,¹⁴ 이상 폐기능¹⁵⁻¹⁶ 등 전통적인 심혈관계 위험인자 등이 있고, 드물게 겸상적혈구증,¹⁷ 고호모시스테인혈증, 여러 유전형질의 다형성 등과의 관련성도 제기되고 있다.¹⁸⁻²² 그럼에도 불구하고, 무증상 뇌경색은 증후성 뇌경색에 비하여 위험인자가 명확하게 밝혀져 있지 않다.

이에 저자들은 신경학적 증상이 없는 정상 성인을 대상으로 무증상 뇌경색의 유병률과 위험인자에 대해 살펴보고자 한다.

대상과 방법

2002년 1월 1일부터 2002년 12월 31일까지 강남성모병원 건강검진센터를 방문한, 이전에 신경학적 이상의 병력이 없고 내원 당시 신경학적검사에서 정상인 287명의 성인을 대상으로, 문진과 검사 결과에 기초하여 무증상 뇌경색의 유병률과 연관된 위험인자에 대하여 조사하였다. 무증상 뇌경색은 임상적으로 국소적 신경 증상과 증후가 없는 상태에서 방사선학적으로 뇌 MRI T2 강조영상에서 3 mm 이상의 신호 증가를 보이고 T1, FLAIR 영상 신호와 부합되는 병변으로 정의하였다.

1. 심혈관계 위험인자에 대한 평가

건강검진에서 확인된 소견을 통하여 검사 대상의 심혈관계 위험인자는 다음의 기준으로 정하였다. 고혈압은 기존에 고혈압을 진단 받고 치료 중이거나, 검사 당시 30분 간격으로 측정된 수축기 혈압이 160 mmHg, 이완기 혈압이 95 mmHg 이상인 경우로,²³ 당뇨병은 기존에 당뇨병을 진단 받고 약물, 운동, 식이 등의 방법으로 치료 중이거나, 공복 시 혈당이 126 mg/dl 이상인 경우로, 비만도는 (실측체중-표준체중)/표준체중×100으로 계산하여 비만도 10% 미만을 정상군으로, 비만도 10~19%를 과체중으로, 20% 이상을 비만으로 정의하였다. 이상지혈증은 일반적으로 건강 진단을 받는 사람들이 정확한 정보를 가진 경우가 적어 이전에 이상지혈증을 진단 받아 치료 받고 있는 사람들과 총 콜레스테롤이 220 mg/dl 이상이거나, 중성지방이 150 mg/dl 이상, HDL 콜레스테롤이 40 mg/dl 이하인 경우로 정하였고, 흡연 습관은 문진 당시의 흡연 여부에 따라 흡연자와 금연자로 나누어 분류하였다. 심장 질환은 임상적으로 심근경색이나, 협심증, 심부전, 뇌졸중의 위험인자로 알려진 부정맥이 있거나, 심전도와 심장초음파에서 이에 합당한 소견이 있는 경우로 정의하였고, 폐기능검사를 통하여 정상군과 제한성 폐병변군, 폐색성 폐병변군으로 나누어 조사하였다. 그 밖에 혈액검사를 통한 실험실 결과를 분석하였다.

2. 통계적 방법

뇌 MRI에서 무증상 뇌경색을 가진 군과 그렇지 않은 군에 대하여 단일 변수 분석을 위하여 범주변수에 대해서는 카이제곱 검정을, 연속변수에 대해서는 2-샘플 t 검정을 이용하여 분석하였고, 다변수 분석을 위해서 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하여 위험률을 계산하였다. 통계 프로그램은 SPSS window version 11.0을 사용하였으며, 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

본 연구에 참여한 정상 성인 287명의 평균 연령은 51.3±10.4세였고, 남자가 145명, 여자 142명이었다.

MRI에서 허혈성 병변이 관찰된 사람은 84명(29.3%)이었고, 이러한 이상은 환자의 연령과 유의한 관계가 있었다(정상군, 49.1±9.7세, 무증상 뇌경색군 56.5±10.0세, $P < 0.0001$ by 2-sample t test). 이들을 연령별로 분류하여 보면 나이가 많아짐에 따라 MRI에서 무증상 뇌경색이 보이는 비율이 높아지는

Table 1. The prevalence of silent cerebral infarction according to age group.

Age group (yrs)	No. of silent cerebral infarction (%)
20-29	1/13 (7.7)
30-39	3/23 (13.0)
40-49	22/109 (20.2)
50-59	33/88 (37.5)
60-69	18/46 (39.1)
70-	7/8 (87.5)

Table 2. Risk factors profile of the study subjects

	Silent cerebral infarct group (n=84)	Normal MRI group (n=203)	P
Mean age (yrs)	56.5±10.0	49.1±9.7	<0.001
Sex, male	43 (51.2)	102 (50.2)	0.884
Hypertension	28 (33.3)	39 (19.2)	0.05
Diabetes mellitus	13 (15.5)	27 (13.3)	0.628
Heart disease	9 (9.5)	16 (7.9)	0.648
Smoking	14 (16.9)	55 (27.1)	0.05
Hyperlipidemia	11 (13.1)	26 (12.8)	0.281
BMI>20 Kg/m ²	27 (32.1)	58 (28.6)	0.663
Abnormal PFT	15 (17.9)	12 (5.9)	0.01

Values represent number of patients with percentages in parenthesis. The two groups were compared by two-sample t-test for continuous variables and chi-square test for nominal variables. BMI; body mass index, PFT; pulmonary function test

고찰

Table 3. Multivariate analysis of the risk factors of silent cerebral infarction using multiple logistic regression test

Risk factors	Odd ratio	95% Confidence interval
Age (≥55)	4.521	2.631-7.768
Sex (male)	0.893	0.503-1.586
Hypertension	1.611	0.842-3.080
Diabetes mellitus	0.867	0.373-2.012
Heart disease	0.773	0.273-2.187
Obesity	1.017	0.501-2.061
Hyperlipidemia	0.934	0.394-2.210
Smoking	1.121	0.684-2.143
Abnormal PFT	3.1	1.267-7.587

PFT; pulmonary function test

것이 관찰되었고(Table 1), 이를 55세 미만, 55세 이상인 군으로 나누어 관찰하였을 경우 55세 미만 군이 190명 중 35명(18.4%)에서 무증상 뇌경색이 보인 반면, 55세 이상 군에서는 총 97명 중 49명(50.5%)에서 관찰되어 55세 이상의 연령 증가가 무증상 뇌경색의 위험인자가 되는 것을 확인하였다($p < 0.001$; OR, 4.521; 95% confidence interval, 2.631~7.768, Table 3).

정상 혈압군에서는 220명 중 56명(25.5%)이 무증상 뇌경색을 보였고, 고혈압군에서는 67명 중 28명(41.8%)에서 관찰되어 단일변수 분석에서는 유의한 의의를 보였지만($p < 0.05$, Table 2), 다변수 분석에서는 유의성이 없었다($p > 0.05$; OR, 1.611, Table 3).

당뇨군과 정상군은 각각 40명 중 13명(32.5%), 247명 중 71명(28.7%)이 이상 소견을 보였고, 양 군 사이의 차이는 없었지만, HbA1C의 검사치는 뇌병변이 있는 경우가 없는 경우보다 유의하게 높았다(정상군, $5.67 \pm 0.83\%$; 무증상 뇌경색 군, 5.90 ± 1.01 ; $p < 0.05$ by 2-sample t test, Table 2)

이전에 알려진 뇌졸중의 위험인자 중 남성, 고지혈증, 심장 질환, 음주는 본 연구에서 무증상 뇌경색과 연관성이 없었다. 흡연은 오히려 흡연자군(69명 중 14명, 20.3%)에서 비흡연자군(총 210명 중 69명, 32.9%)보다 허혈성 뇌병변이 적게 보였다(Table 2).

폐기능검사를 통해 정상인 경우 259명 중 68명(26.3%), 제한성 폐병변을 갖고 있는 경우 19명 중 10명(52.6%), 그리고 폐색성 폐병변을 갖고 있는 경우 8명 중 5명(62.5%)에서 무증상 뇌경색이 관찰되어 폐기능의 이상은 뇌 허혈성 병변의 위험인자로 판단되었다($p < 0.01$; OR, 3.100; 95% confidence interval, 1.267~7.587, Table 3).

본 연구에서는 정상 성인에서 무증상 뇌경색의 유병률이 29.3%였고, 이러한 유병률은 연령이 증가될수록 높아져 55세 이상에서는 57.1%에서 병변이 관찰되었다. 이전의 MRI를 사용한 대규모로 이루어진 주민 대상 연구에서 보인 11~28%의 무증상 뇌경색의 유병률⁶⁻¹¹과 비교하면 본 연구의 전체 유병률은 비슷한 수준이지만, 장년층의 유병률은 훨씬 높게 나타났다. 이러한 분포의 차이는 단일 기관 연구로서 피할 수 없는 선택 편재에 의한 것으로 생각되지만, 이러한 유병률의 분포가 일본의 연구⁷와 유사하여 우리 나라에서도 다기관 연구나 주민 대상 연구를 통하여 유병률과 위험인자, 다른 생활 조건에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이전의 대부분의 연구에서 제시되었듯이 본 연구에서도 심혈관계 질환의 위험인자 중에서 고령과 고혈압은 무증상 뇌경색의 위험인자로 확인되었다. 폐기능의 이상 또한 무증상 뇌경색의 독립적인 위험인자로 관찰되었는데, 일부 연구에서 폐기능의 이상이 심근경색이나 대뇌 허혈성 병변과의 연관성이 기술되어 있지만,¹⁵ 아직까지 연관성은 명확하지 않다. 일반적으로 폐기능 저하를 보이는 환자는 산화성 손상(oxidative stress)에 노출되기 쉽고, 비만, 지질대사 이상, 고인슐린혈증이 많으며, 섬유소 용해능(fibrinolytic activity)이 저하되어 있어 허혈성 손상의 위험도가 높은 것으로 추정하고 있다.¹⁵ 이러한 폐기능의 이상 중, 폐기능검사의 한 지표인 1초간 강제 호기량(FEV1; forcibly expelled volume)의 감소는 직접적으로 체내의 인슐린 저항성을 높여 당뇨병 발생을 증가시키고, 당뇨 자체를 악화시켜 이차적으로 허혈성 심질환의 위험성이 증가되는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 하지만, 이러한 연관성 외에도 뇌기능 저하에 의한 이차 증상으로 폐기능 저하를 보일 가능성을 배제할 수 없다.

본 연구에서 당뇨병과 무증상 뇌경색 간의 연관성을 발견할 수 없었으나, 무증상 뇌경색군에서 당화혈색소 A1c의 수치가 유의하게 높은 현상이 나타났다. 당화혈색소 A1c는 최근 2~3개월 전의 적혈구 내 당 농도를 반영하는 것으로, 당뇨의 진단에 도움을 주고 치료가 적절히 되고 있는지 판정하는 기준으로 사용된다. 만약 당뇨병의 진단 유무가 아닌, 꾸준한 혈당 조절 여부를 무증상 뇌경색의 좀더 중요한 위험인자로 고려한다면, 본 연구의 참여자들 중에는 기존에 당뇨병을 진단 받은 후 약물, 운동, 식이 등의 방법으로 적절하게 치료 받고 있는 환자들 이 많아서 당뇨병 환자일지라도 무증상 뇌경색의 발생이 증가하지 않았을 가능성을 배제할 수 없다.

본 연구는 1년 동안 동일한 의료기관의 건강검진센터를 이용

한 정상인을 대상으로하여 어느 정도 한 지역사회 특성을 반영한 장점이 있다. 하지만, 일반적으로 이러한 연구가 가지는 여러 선택 편재와 정보 편재로 인하여 해석에는 매우 주의가 필요하다. 우선 대상자를 건강검진센터를 방문한 사람들 중에 선정하였는데, 건강검진에 참여하는 사람들은 자신의 건강에 관심이 많은 사람들로서, 조사 대상이 된 위험인자를 갖고 있는 경우라도 당뇨병과 같이 이미 치료를 받고 있는 경우가 많고, 장년이 되면서 금주와 금연을 하고 있어 선택 편재와 정보 편재가 발생할 수 있다. 본 연구에서 위험인자 중 흡연과 음주가 오히려 무증상 뇌경색 발생을 감소시키는 것처럼 나타난 것은 기존의 의학적 합의에 배치되는 것으로, 사회력에 대한 문진검사에서 이전에 흡연 또는 음주를 하다가 금연, 금주를 한 사람들이 자신들을 비흡연자와 비음주자로 답변하도록 한 정보 편재로 인한 것으로 생각된다.

결과적으로 본 연구에서는 한국인 무증상 뇌경색의 유병률과 위험인자의 분포가 이전에 보고된 것과 유사하게 나타났다. 하지만 이미 지적인 여러 한계로 이후에 전향적인 다기관 협동 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Masuda J, Nabika T, Notsu Y. Silent stroke: pathogenesis, genetic factors and clinical implications as a risk factor. *Curr Opin Neurol* 2001;14:77-82.
- Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965;15:774-784.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-1222.
- Longstreth WT Jr, Dulberg C, Manolio TA, Lewis MR, Beauchamp NJ Jr, O'Leary D, et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2002;33:2376-2382.
- Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1997;28:1158-1164.
- Yoon SK, Bang CO, Sung KB, Park HK, Shin HK. Silent brain infarcts in first-ever ischemic stroke patients: MRI findings and stroke risk factors. *J Korean Neurol Assoc* 1996;14:42-45.
- Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke* 1999;30:378-382.
- Lee SC, Park SJ, Ki HK, Gwon HC, Chung CS, Byun HS, et al. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. *Hypertension* 2000;36:73-77.
- Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT Jr, Manolio T, Beauchamp N, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001;57:1222-1229.
- Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21-25.
- Vermeer SE, den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:392-396.
- Shintani S, Shiigai T, Arinami T. Silent lacunar infarction on magnetic resonance imaging (MRI): risk factors. *J Neurol Sci* 1998;160:82-86.
- Eguchi K, Kario K, Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke* 2003;34:2472-2474.
- Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998;29:913-917.
- Liao D, Higgins M, Brayan NR, Eigenbrodt ML, Chambless LE, Lamar V, et al. Lower pulmonary function and cerebral subclinical abnormalities detected by MRI - the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Chest* 1999;116:150-156.
- Engstrom G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Janzon L. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. *J Intern Med* 2003;253:574-581.
- Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC, Zimmerman RA, Pegelow CH, Ohene-Frempong K, et al. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1999;103:640-645.
- Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002;51:285-289.
- Choi BO, Kim YS, Kim OJ, Seo JH, Kim NK. Hyperhomocysteinemia as an Independent risk factor for silent brain infarction; inverse correlation with folate in patients with MTHFR 677TT genotype. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:134-140.
- Elbaz A, Amarenco P. Genetic susceptibility and ischaemic Stroke. *Curr Opin Neurol* 1999;12:47-55.
- Kohara K, Fujisawa M, Ando F, Tabara Y, Niino N, Miki T et al. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for silent brain infarcts and white matter lesions in the Japanese general population; The NILS-LSA Study. *Stroke* 2003;34:1130-1135.
- Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S, et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2001;32:1116-1119.
- Giele JL, Witkamp TD, Mali WP, van der Graaf Y; SMART Study Group. Silent Brain Infarction in patients with manifest vascular disease. *Stroke* 2004;35:742-746.