



최 성 혜

인하대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Management of Cerebral Small Vessel Disease

Seong Hye Choi, MD

Department of Neurology, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

There are only a few specific clinical studies targeting therapies for cerebral small vessel disease (SVD), making it difficult to choose treatments for this group of patients. The treatment to prevent progression of cerebral SVD is reviewed here. The recent results of the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) trial support that in patients with recent lacunar stroke, the use of a systolic-blood-pressure target of less than 130 mmHg is likely to be beneficial. However, targeting low blood pressure levels in older patients is still controversial. The use of antiplatelet therapy is recommended based on the presence of lacunar strokes. Dual antiplatelet therapy is not recommended in cerebral SVD because it may increase the risk of major bleeding and death. There is scarce evidence for the use of antiplatelet therapy in patients with isolated white matter hyperintensities (WMHs) in the absence of clinical or radiological strokes. It is important to avoid antiplatelet therapy in patients without symptomatic stroke or transient ischemic attack and with amyloid angiopathy that could carry a higher risk of intracerebral hemorrhage. The use of statin in patients with WMHs is reasonable when they have a clinical or radiological strokes and a low density lipoprotein >100 mg/dL.

Key Words: Cerebral small vessel disease; Antiplatelet agents; Hypertension

서 론

뇌 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)에서 관찰되는 대뇌소혈관질환에 의한 뇌병변은 백질변성(white matter changes, WMCs), 열공경색(lacunar infarction), 미세출혈(microbleed), 뇌위축, 등이다.¹ 열공경색은 반신마비 등의 급작스러운 신경학적 징후를 유발하고, 백질변성은 서서히 진행되는 인지기능의 저하, 보행장애, 소변실금, 우울증, 일상생활능력저하, 뇌졸중 후 사망, 뇌경색 재발, 등과 관련된다.² LADIS (Leukoaraiosis And DISability) study를 포함한 여러 연구들에서 백질변성 정도가 심할수록 인지

기능 저하, 보행장애, 일상생활능력저하, 소변실금, 우울증 등이 심하게 나타남을 보고하였다.^{3,5}

대뇌소혈관질환에 의하여 뇌병변이 발생하는 기전은 소혈관의 협착에 의한 만성 저관류로 백질변성이 발생하고 소혈관의 급성 폐쇄에 의하여 열공경색이 발생한다.⁶ 그 외에 뇌혈관자동조절기능(auto regulation)이 파괴되고 혈관내피세포의 손상 등에 의하여 혈관-뇌 장벽(blood brain barrier)이 손상되어 만성적으로 뇌백질로 혈액이나 혈장이 누출되어 미세출혈이나 백질변성이 발생한다.¹ 대뇌의 큰동맥 폐색에 의한 뇌경색은 주로 큰동맥의 동맥경화증, 심장성색전증이나 동맥대동맥색전증(artery-to-artery embolism)에 의한 경우 많다. 대뇌소혈관질환과 큰동맥질환은 병리기전이 다르고 대뇌소혈관질환은 미세출혈이나 뇌출혈을 유발할 수 있어서, 소혈관질환과 큰동맥질환의 치료에 차이가 있을 가능성이 있다. 본론에서는 대뇌소혈관질환의 치료에 대해 기술하도록 하겠다.

Seong Hye Choi MD, PhD

Department of Neurology, Inha University Hospital, 7-206 3-ga, Shinheung-dong, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
TEL: +82-32-890-3860 FAX: +82-32-890-3864
E-mail: seonghye@inha.ac.kr

본 론

1. 혈압 조절

혈압조절은 뇌졸중의 일차예방과 이차예방에 모두 도움이 된다. 열공경색도 혈압조절에 의해 예방이 가능하다. 그러나 목표 혈압을 어느 정도로 조절해야 하는지에 대해서는 아직도 논란이 있다. 최근에 작은 피질하뇌경색의 이차예방을 위한 목표 혈압에 대한 연구인 'Secondary Prevention of Small Subcortical Stroke trial (SPS3 trial)'의 결과가 발표되었다.⁷ 3,020명의 작은 피질하뇌경색 환자들을 대상으로 무작위배정을 시행하여 수축기혈압을 130-149 mmHg으로 조절하는 군과 130 mmHg 미만으로 조절하는 군으로 나누어 3.7년 동안 뇌졸중의 발생을 추적하여 비교하였다. 수축기혈압 130 mmHg 미만 조절군에서 130-149 mmHg 조절군보다 약간 뇌졸중의 발생이 적은 경향성을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 뇌내출혈(intracerebral hemorrhage)의 경우는 130 mmHg 미만 조절군에서 유의하게 적었다. SPS3 Trial에서는 유의하지는 않았지만 열공경색에서 뇌졸중의 재발 방지를 위해서 수축기혈압을 130 mmHg 미만으로 조절하는 것이 유익하다고 결론을 내렸다.

단면연구에서 고혈압은 뇌백질변성과 연관되고, 종적연구(longitudinal study)에서 조절되지 않은 고혈압은 뇌백질변성의 진행과 관련되었다.⁸ 현재까지 뇌백질변성의 진행에 대한 고혈압 치료의 효과를 연구한 것으로 두 개의 무작위배정, 위약대조군 연구가 있는데, 'Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)',⁹와 'Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS)' 연구가 그것이다.¹⁰ PROGRESS 연구에서 perindopril과 indapamide의 병용치료 또는 perindopril 단독치료군에서 위약대조군에 비해 수축기 혈압은 11.2 mmHg, 이완기혈압은 4.3 mmHg 낮았고, 뇌백질변성의 증가도 유의하게 적었다. 그에 반하여 PROFESS 연구에서는 Telmisartan를 복용한 군에서 위약대조군보다 평균혈압이 3.0/1.3 mmHg로 약간 낮았고, 뇌 MRI에서 두 군간에 백질변성의 진행 정도에 차이가 없었다. 이 연구들을 통해 적극적인 고혈압 치료가 뇌경색 환자에서 뇌백질변성의 진행을 억제하는데 도움이 된다는 것을 알 수 있다.

결론적으로 혈압을 낮추어 뇌졸중 발생, 백질변성의 진행, 혈관성인지장애(Vascular cognitive impairment, VCI)의 위험도를 줄이는 것이 젊은 사람들에서는 매우 효과적이거나, 고령의 환자들에서는 지난친 혈압 조절은 실신이나 분수계

경색증(watershed infarction)을 가져올 수 있어서 주의가 필요하다.

2. 항혈소판제

열공경색에서도 항혈소판제의 사용이 추천된다. SPS3 임상시험에서 6개월 이내에 증상성 열공경색이 있었던 환자들 3,020명을 무작위 배정하여 아스피린 325 mg 단독치료군과 clopidogrel 75 mg과의 병용치료군으로 나누어 3.7년을 추적하였다. 두 군간에 허혈성뇌졸중의 위험도에는 유의한 차이가 없었으나, 병용치료군에서 아스피린 단독치료군보다 유의하게 출혈의 위험도와 사망 위험도가 높았다.¹¹ 따라서 열공경색의 이차 예방을 위하여 두 가지 항혈소판제의 병용치료는 추천되지 않는다.

임상적 뇌경색이나 뇌영상에서 열공경색이나 뇌경색의 증거가 없이 뇌백질변성만 관찰되는 환자들에서 항혈소판제를 사용하는 것이 유익하다는 과학적 증거가 부족하다. 뇌 MRI에서 뇌백질변성이 관찰되는 사람들에서 뇌졸중의 발생 위험도는 3배 높다.¹² 이런 빙스방거병은 뇌내출혈의 위험도 크므로, 아스피린을 사용해서 뇌경색의 일차예방이 되는 정도와 뇌내출혈 발생 위험의 상승 중에서 어느 것이 더 큰지는 알려지지 않았다. 임상적으로 허혈성뇌졸중이나 일과성허혈발작(Transient Ischemic Attack, TIA)이 없고 뇌영상에서도 아밀로이드 혈관병증이 관찰되는 환자들은 뇌출혈의 위험이 커서 항혈소판제를 사용하지 않는 것이 좋다.

최근에 발표된 'Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS-2)' 연구와 'Cilostazol in acute ischemic stroke treatment (CAIST trial)' 연구에서 실로스타졸이 뇌경색의 이차예방에 있어서 아스피린보다 열등하지 않은 효과를 보인다는 것이 밝혀졌다.^{13,14} 특히 CSPS-2 연구에서는 대뇌소혈관질환에 의한 뇌경색 환자들, 상당수 포함되어서 대뇌소혈관질환에 의한 뇌경색의 재발 방지에는 실로스타졸이 아스피린보다 우월할 가능성이 제기되었다. 최근에 발표된 Cochrane review를 보면 실로스타졸이 뇌경색의 이차예방에서 아스피린보다 더 효과적인 반면, 출혈성 경향을 포함한 부작용은 더 적은 것으로 보고하였다.¹⁵ 실로스타졸은 phosphodiesterase III억제제로서 세포내의 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)을 증가시킨다. 실로스타졸의 중요한 작용으로는 혈소판 응집 억제, 뇌허혈 상태에서 항혈전 효과, 혈관확장효과, 항염증효과, 혈관의 평활근 증식 억제, 혈관내피세포에 대한 보호효과가 있다.¹⁶ 따라서 대뇌소혈관질환에는 항혈소판 효과만을 가진 약물에 비하여 실로스

타졸이 유효할 가능성이 있다. 최근에 뇌졸중임상연구센터에서 발표한 뇌졸중 진료지침에서도 실로스타졸은 비심인성뇌졸중 환자들에서 추천되며 특히 열공경색의 이차예방과, 심각한 출혈의 위험이 있는 환자들에서 사용이 추천되었다.

3. Statin

스타틴은 뇌졸중의 이차예방에 도움이 된다. 스타틴은 동맥경화증을 줄이고 항염증효과를 가진다. 대뇌소혈관질환에서 혈관염증과 혈관내피세포의 기능 이상을 반영하는 마커들이 상승한다. 최근에 미국심장학회에서는 뇌졸중의 위험도가 높은 사람들에서 뇌졸중의 일차예방을 위해서 스타틴 사용을 추천했다.¹⁷ 그러나 임상적으로나 뇌영상에서 뇌경색이 없고 백질변성만 관찰되는 경우에 스타틴 사용이 유익하다는 과학적 증거가 부족하다. 임상적으로나 뇌영상에서 열공경색이 관찰되는 빙스방거형이고 low density lipoprotein (LDL) >100 mg/dL인 경우는 스타틴을 복용하는 것이 도움이 되겠다.¹⁸ 그러나 스타틴은 소혈관질환에서 뇌출혈의 위험도를 높일 수 있어서, 목표 지질 수치 등에 대한 연구가 필요하다.

4. 당뇨

당뇨는 열공경색의 위험인자이다. SPS3 임상시험에서 당뇨가 있는 열공경색 환자들은 37%이었다. 당뇨가 있는 환자들보다 나이가 젊고 허혈성심장병이나 말초혈관질환의 유병률이 더 높았다. 또한 대뇌 큰동맥의 협착과 뇌간이나 소뇌의 뇌경색이 더 빈번하였으며, 뇌백질변성도 더 광범위하였다. 당뇨가 있는 환자들에서 허혈성뇌졸중의 재발이 약 두 배 더 많았다.¹⁹

5. 기타

고호모시스테인혈증은 대뇌소혈관질환과 뇌졸중의 위험도를 높인다. 그러나 연구들에서 엽산이나 비타민의 복용이 뇌졸중의 재발이나 백질변성의 진행을 억제하거나 인지기능을 개선시키는 결과를 보여주지는 못했다.^{20,21} 대뇌소혈관질환 환자들은 균형감각이 저하되고 파킨슨증상이 동반되는 경우가 많아서 요가나 태극권 및 유산소운동이 좋은 운동으로 추천된다.¹⁸

혈압의 변동성(BP variability), 높은 최고 수축기 혈압은 뇌졸중의 위험도를 높이므로 조절이 필요하다.²² 의식을 혼탁하게 할 수 있는 약물의 사용은 가급적 피하는 것이 좋다.

파킨슨증상이 자주 동반되므로 항정신병약물이나 장운동촉진제 사용 시 주의가 요구된다. 뇌백질변성이 심한 경우에는 뇌출혈의 위험이 크므로, 와파린과 같은 항응고제는 심방세동이나 판막질환과 같이 꼭 필요한 경우에만 제한적으로 사용해야 한다.

결론

대뇌소혈관질환에서 열공경색의 이차예방을 위하여 수축기혈압을 130 mmHg 미만으로 유지하는 것이 추천된다. 그러나 고령의 환자들에서는 지난친 혈압조절은 실신이나 분수계경색증이 발생할 수 있어 주의가 필요하다. 또한 혈압의 변동성이나 최고 수축기 혈압이 높으면 뇌졸중의 위험도가 상승하므로 고혈압의 치료 시 주의가 필요하다. 열공경색의 이차예방에 두 가지 이상의 항혈소판제를 사용하는 것은 단독요법보다 허혈성뇌졸중의 위험도를 줄이지 못하면서 심각한 출혈과 사망의 위험도만 올리므로 추천되지 않는다. 임상적으로나 뇌영상에서 뇌경색이 관찰되지 않고 뇌백질변성만 관찰되는 경우에 항혈소판제 사용이 유익하다는 과학적 근거가 부족하며, 이런 경우에 아밀로이드혈관병이 동반되어 있으면 항혈소판제를 사용하지 않는 것이 좋다. 심각한 출혈의 위험성이 큰 경우에는 실로스타졸이 추천된다. 임상적으로나 뇌영상에서 열공경색이 관찰되고 LDL >100 mg/dL인 경우는 스타틴을 복용하는 것을 추천한다.

References

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.
2. Melkas S, Putaala J, Oksala NK, Pohjasvaara T, Oksala A, Kaste M, et al. Small-vessel disease relates to poor post-stroke survival in a 12-year follow-up. *Neurology* 2011;76:734-739.
3. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriot H, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008;70:935-942.
4. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Carlucci G, Barkhof F, Chabriot H, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ* 2009;339:b2477.
5. The LADIS study group, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Fazekas F, Ferro J, et al. 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;32:577-588.
6. Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke* 2007;38:2619-2625.
 7. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507-515.
 8. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension* 2013;61:1354-1359.
 9. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besançon V, Boussier MG, Guillon P, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005;112:1644-1650.
 10. Weber R, Weimar C, Blatchford J, Hermansson K, Wanke I, Möller-Hartmann C, et al. Telmisartan on top of anti-hypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) MRI substudy. *Stroke* 2012;43:2336-2342.
 11. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-825.
 12. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666.
 13. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9:959-968.
 14. Lee YS, Bae HJ, Kang DW, Lee SH, Yu K, Park JM, et al. Cilostazol in acute ischemic stroke treatment (CAIST trial): a randomized double-blind non-inferiority trial. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:65-71.
 15. Kamal AK, Nagvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;19:CD009076.
 16. Lee JH, Park SY, Shin HK, Kim CD, Lee WS, Hong KW. Protective effects of cilostazol against transient focal cerebral ischemia and chronic cerebral hypoperfusion injury. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:143-152.
 17. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-2934.
 18. Huisa BN, Rosenberg GA. Binswanger's disease: toward a diagnosis agreement and therapeutic approach. *Expert Rev Neurother* 2014;14:1203-1213.
 19. Palacio S, McClure LA, Benavente OR, Bazan C 3rd, Pergola P, Hart RG. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. *Stroke* 2014;45:2689-2694.
 20. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006;354:2764-2772.
 21. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAMINS TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855-865.
 22. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905.