

# 건강한 성인에서 대뇌 백질 변성과 호모시스테인 농도의 연관성

허욱, 강현구\*

조선대학교의과대학 신경과학 교실

## Relationship between White Matter Changes and Homocysteine Concentration in Healthy Adults

Wook Hur, Hyun Goo Kang\*

Department of Neurology, Chosun University School of Medicine

**요약** 본 연구는 뇌졸중, 치매 병력이 없는 50-75세 건강한 성인을 대상으로 뇌 CT를 통해 대뇌 백질 변성과 뇌혈관 위험 인자들이 상관성이 있는지 분석하고자 하였다. 2016년과 2017년에 일개 병원에서 건강 검진을 받은 900명 중 722명을 대상으로 연구를 진행하였으며 의무기록을 토대로 후향적으로 조사하였고, SPSS를 이용하여 카이제곱검정, 독립표본 t검정, 단변량 로지스틱 회귀분석을 이용하여 분석하였다. 대뇌 백질 변성이 있는 집단과 없는 집단으로 나누어 연구 대상자 특성을 확인하였는데, 대뇌 백질 변성이 있는 군이 없는 군보다 평균 연령과 고혈압, 당뇨 유병률이 높았고, 교육 기간은 짧았으며, 호모시스테인 농도가 높았다. 대뇌 백질 변성이 있는 군에서는 호모시스테인 농도가 증가함에 따라 백질 변성군 내에서 차지하는 비율도 증가했다. 호모시스테인 농도를 4분위하여 가장 낮은 집단(Q1)을 기준으로 상대적 위험도를 비교하였을 때, 나이[p<0.001], 고혈압[p<0.001], 고호모시스테인혈증(Q4)[p=0.021]이 대뇌 백질 변성의 위험인자임을 확인하였다. 이는 건강한 사람에게서 고혈압, 고호모시스테인혈증과 같은 대뇌 백질 변성의 조절 가능한 위험 인자를 확인했다는데 임상적으로 의의가 있다. 하지만 지금까지 고호모시스테인혈증의 일으키는 원인별 위험성에 대한 보고가 없고, 고호모시스테인혈증과 대뇌 백질 변성에 대해 한국인을 대상으로 한 연구가 알려지지 않아 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

**Abstract** This study was conducted to analyze the correlation between changes in white matter and homocysteine concentration through brain computed tomography of healthy 50-75 year old subjects without stroke or dementia history. We studied 722 out of 900 patients who underwent health screening at one hospital from 2016 to 2017. Based on the medical records, retrospective studies were conducted and analyzed using SPSS. A chi-square test, T-test and univariate logistic regression analysis were used for analysis. After the subjects were divided into the group with and without white matter changes, the population characteristics were analyzed. The mean age, homocysteine concentration and prevalence of hypertension and diabetes were higher and the duration of education was shorter in the group with white matter changes. In the group with white matter changes, the population increased as homocysteine concentration increased. When the odds ratio was compared based on the lowest group (Q1), age [p<0.001], hypertension [p<0.001] and hyperhomocysteinemia [p=0.021] were risk factors for white matter changes. We also identified modifiable risk factors such as hypertension and hyperhomocysteinemia to prevent complications of white matter changes. However, there has been no report of risk for the each causes of hyperhomocysteinemia and relationship between white matter changes and homocysteine concentration in Koreans. Therefore, large scale prospective studies are needed to better understand this topic.

**Keywords :** Age, Computed tomography, Homocysteine, Hypertension, Risk factor, White matter

\*Corresponding Author : Hyun Goo Kang(Chosun Univ.)

Tel: +82-62-220-3182 email: naroo12@chosun.ac.kr

Received May 31, 2018

Revised (1st June 5, 2018, 2nd June 25, 2018, 3rd June 30, 2018)

Accepted August 3, 2018

Published August 31, 2018

## 1. 서론

대뇌 백질 변성(white matter changes)은 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)이나 자기공명영상(magnetic resonance image)을 통해 백질의 변성을 영상학적으로 진단하는 것으로 최근 영상 기술의 발전에 따라 이전보다 잘 관찰할 수 있게 되었으며, 특히 고령이 될 수록 빈번하게 관찰된다[1, 2]. 대뇌 백질 변성은 초기에는 큰 장애를 초래하지 않으나 진행하면서 뇌졸중과 치매의 위험도를 증가시키며[3-5], 기분 장애[6], 보행 장애[7, 8] 등을 유발할 수 있다. 따라서 건강한 성인에서 대뇌 백질 변성으로 인해 중증 질환과 후유증으로 진행하는 것을 막기 위해 조절 가능 위험 인자를 파악하는 것이 매우 중요하다. 현재까지 카다실(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)[9], 유전성 아밀로이드혈관병(cerebral amyloid angiopathy)[10]과 같은 유전성 원인과 죽상경화증이 대뇌 백질 변성의 중요한 요인으로 알려져 있다[11, 12]. 최근 영상의학기술의 발전에 따라 고해상도 자기공명영상이 도입되어 열공 경색(lacunar infarction)이 대뇌 백질 변성으로 진행할 수 있음이 확인되었는데[13], 열공 경색의 발생 기전적인 측면에서 죽상경화증에 의해 유발[14]되므로, 뇌혈관 위험요소가 대뇌 백질 변성에 영향을 미칠 것으로 추정된다. 이에 뇌혈관 위험요소와 대뇌 백질 변성간의 연관성에 대한 연구들이 진행되었으며, 고령, 고혈압은 대뇌 백질 변성과 연관되었다는 보고[1, 15]가 있었다. 이보다 최근에는 고호모시스테인혈증 또한 대뇌 백질 변성과 연관성이 있음을 보고 하였다[16]. 하지만 이전 보고는 뇌졸중 환자만을 대상으로 하였기 때문에 뇌졸중이 없는 사람에게 적용하기에는 제한점이 있다고 판단되며, 건강한 사람에게도 이를 적용시키기 위해서는 뇌졸중, 치매 병력이 없는 건강한 성인을 대상으로 한 연구가 필요한 실정이다. 이에 본 연구에서는 뇌졸중, 치매가 없는 건강한 50세에서 75세의 성인들을 대상으로 뇌혈관 위험인자와 혈중 호모시스테인 농도가 대뇌 백질 변성에 미치는 영향에 대해 조사해 보았다.

## 2. 대상 및 방법

### 2.1 연구 대상 및 자료 수집

연구 대상은 2016년 1월부터 2017년 12월까지 2년 동안 일개 병원 건강검진센터에서 검진을 시행 받은 50세 이상의 건강한 성인들을 대상으로 하였다. 전체 900명 중 뇌졸중과 치매 과거력이 있는 사람 63명은 제외하였으며, 뇌 CT를 시행 받지 않은 사람 92명과 충분한 혈액 검사를 시행 받지 않은 사람 23명 또한 연구 대상에서 제외하였다. 연구에 포함된 722명 중 뇌 CT에서 대뇌 백질 변성이 있는 109명과 변성이 없는 613명을 비교 분석하였다(Fig. 1). 자료 수집에 있어서 뇌혈관 위험인자인 나이, 성별, 고혈압, 당뇨, 흡연 여부, 교육 기간, 과거 뇌졸중 병력을 의무 기록을 바탕으로 후향적으로 수집, 분석하였으며, 콜레스테롤과 호모시스테인 농도는 혈액 검사를 통해 확인하였다.

본 연구는 원광대학교병원 기관생명윤리위원회의 승인에 이루어졌다.(approval number: WKIRB-08-HRE-083)

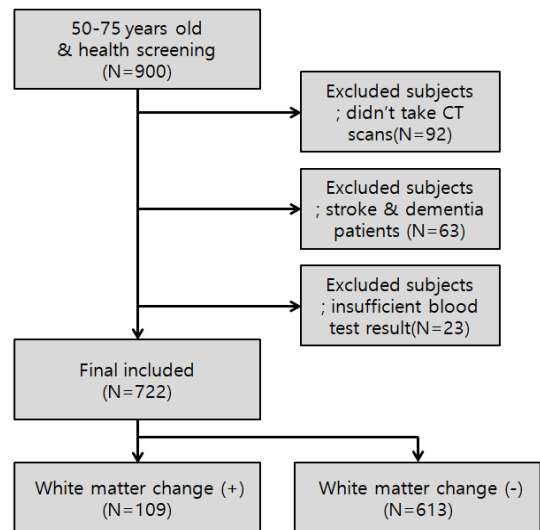


Fig. 1. Selection of the study subjects.

### 2.2 뇌 영상 분석

뇌 CT 결과는 2명의 신경과 의사가 대상자의 의학적 상태와 혈액 검사 결과를 알 수 없는 상태에서 평가하였다. 만약 2명의 의사가 서로 다른 판단을 할 경우, 이에 대한 정보를 알리지 않고 제 3의 신경과 의사에게 판단하도록 하였으며, 그에 따른 결과를 적용하였다. 대뇌 백질 변성의 평가는 Blennow 등이 사용한 방법을 이용하여 대뇌 백질 변성의 등급을 0에서 3등급으로 나누었다. 0은 대뇌 백질 변성이 전혀 없음, 1은 가쪽뇌실의 전각

(anterior horn)과 후두각(occipital horn)에 저음영, 2는 가쪽뇌실 주변으로 퍼져있는 저음영, 3은 백질에 뚜렷한 저음영을 나타내는 경우로 하였다[17].

**2.3 용어 정의**

1. 교육기간은 초등학교부터 최종 학력까지의 기간으로 정의하였다.
2. 고혈압은 휴식 시에 측정된 혈압이 수축기 140mmHg 혹은 이완기 90mmHg이상인 경우와 항고혈압제를 복용하는 경우로 정의하였다.
3. 당뇨병은 식후 2시간 후 혈당이 200mg/dL이상인 경우와 공복 시 126mg/dL이상인 경우, 당뇨약을 복용 중인 경우로 정의하였다.
4. 고콜레스테롤혈증은 공복을 12시간 이상 유지하고 나서 채혈하였을 때 혈중 콜레스테롤 농도가 240mg/dL이상인 경우로 정의하였다.
5. 흡연자는 현재 흡연을 하고 있다고 밝힌 자로 정의하였다.
6. 뇌졸중 병력은 과거 뇌경색, 뇌출혈로 병원에서 진단받은 자로 정의하였다.

**2.4 통계 분석**

자료의 분석은 대뇌 백질 변성이 있는 군과 없는 군으로 나누어 인구 통계학적 속성과 병력 및 혈액 검사 결과를 비교 분석하였다. 또한 호모시스테인 농도와 대뇌 백질 변성의 상대적 위험도를 분석하기 위해 호모시스테인 농도는 4분위수(quartile)로 나누어 평가하였다. 기존에 보고된 논문들에 따르면 상대적 위험도를 분석하기

위해 다양하게 3분위, 4분위로 나누어 연구를 진행하였다[16, 18]. 본 연구에서는 통계학적으로 n수를 고려하여 호모시스테인 수치를 분류한 뒤 분석하였다. 기본적으로 범주형일 경우 각 군 간 카이제곱검정으로 비교하였으며, 연속형 자료에 대해서는 독립표본 t검정을 이용하였고, 대뇌 백질 변성과 관련된 인자를 찾기 위해 단변량 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 본 연구에서 모든 분석은 SPSS 21.0 version (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

**3. 결과**

**3.1 연구 대상의 일반적인 특성**

대뇌 백질 변성이 있는 군과 없는 군과의 비교에서는 백질 변성이 있는 군의 평균 연령이 더 높았고[p<0.001], 성별 간 차이는 보이지 않았으며, 교육 기간은 상대적으로 더 짧았다[p<0.001]. 뇌혈관 위험인자들의 비교에서는 백질 변성이 있는 군에서 고혈압[p<0.001]과 당뇨[p=0.001]의 유병률이 더 높았으나, 그 밖에 고지혈증 및 흡연 여부에 있어서는 차이를 보이지 않았다. 호모시스테인은 백질 변성이 있는 군에서 평균값이 더 높았으며[p<0.001], 백질 변성이 있는 군에서는 호모시스테인 농도가 높아질수록 백질 변성 내에서 차지하는 비율도 증가했다(Table 1. and Fig. 2.).

Table 1. Characteristics of the study population

	Normal (N=613)		WMC (N=109)		p-value
Age, years	58.5 ± 7.1		68.0 ± 7.8		<0.001
Male, N(%)	276(45.0)		45(41.3)		0.530
Education, years	9.6 ± 4.4		7.5 ± 5.1		<0.001
Hypertension, N(%)	307(50.1)		94(86.2)		<0.001
Diabetes mellitus(%)	103(16.8)		34(31.2)		0.001
Hypercholesterolemia	199(32.5)		40(36.7)		0.380
Current smoking, N(%)	106(17.3)		19(17.4)		1.000
Homocysteine	11.29 ± 3.70		12.89 ± 3.53		<0.001
Q1 < 9.21	169	(27.6)	10	(9.2)	<0.001
Q2 ≥ 9.21, <10.8	160	(26.1)	21	(19.3)	(Linear .001)
Q3 ≥ 10.8, <13.1	147	(24.0)	34	(31.2)	
Q4 ≥ 13.1	137	(22.3)	44	(40.4)	

Abbreviation: WMC=white matter changes

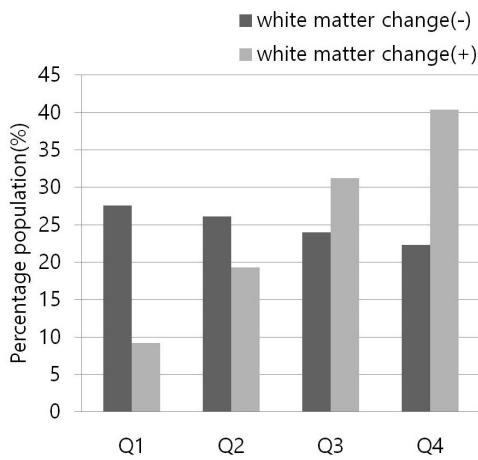


Fig. 2. Percentage population dependent on homocysteine concentration. The two groups were classified according to the presence or absence of white matter changes on brain CT. In group with white matter changes, percentage population increased as homocysteine concentration increases. Total homocysteine level was divided by quartiles: Q1 < 9.21; Q2 ≥9.21, <10.8; Q3 ≥10.8, <13.1; Q4 ≥13.1

### 3.2 대뇌 백질 변성과 관련된 인자

대뇌 백질 변성과 관련이 있는 인자를 찾기 위한 단변량 분석 결과 고령[OR=1.154 (1.114-1.195); p<0.001], 고혈압[OR=3.930 (2.124-7.271); p<0.001], 높은 수치의 호모시스테인(Q4)[OR=2.761 (1.168-6.528); p=0.021]이 의미 있는 결과를 보였다(Table 2).

## 4. 고찰

본 연구는 뇌졸중이나 치매가 없는 건강한 성인들을 대상으로 뇌 CT 를 통해 백질 변성과 뇌혈관 위험인자와의 연관성에 대해 조사해 보았다. 대뇌 백질 변성 유무로 대상자들을 비교 분석하였을 때 나이, 교육기간, 고혈압, 당뇨, 호모시스테인 농도가 유의미한 차이를 보였고 단변량 로지스틱 회귀분석에서는 나이, 고혈압, 고호모시스테인혈증(Q4)만 의미 있는 차이가 있었다. 고호모시스테인혈증이 뇌에 미치는 영향이 완전히 알려져 있지 않지만, 혈관의 염증을 유발하여 혈관 내피를 손상시키고 이로 인해 죽상경화증을 유도[19, 20]하거나, 자체의 독성에 의해 신경 세포를 직접 손상시키는 것으로 알려져 있다[21]. 최근 뇌졸중 환자들을 대상으로 고호모시스테인혈증이 대뇌 백질 변성에 영향을 미치는 지에 대한 연구가 있었는데 뇌졸중이 있는 환자에서 이 둘은 유의한 연관성을 보였다. 또한 나이와 고혈압 역시 대뇌 백질 변성의 위험 인자임을 보고[16, 18]하였는데, 이러한 결과는 본 연구에서도 동일하였다. 호모시스테인 농도를 분류하여 분석하였던 과거 연구들에서 대부분 호모시스테인의 농도를 3분위수와 4분위수로 나누었으며 가장 높은 농도의 집단이 대뇌 백질 변성과 유의한 관계[16, 18]를 보였는데, 본 연구에서도 4분위수 중에서 Q4(13.1 μmol/L 이상)에서 유의한 관계를 보였다. 공통적으로 가장 고농도 호모시스테인 농도를 보인 집단이 통계적으로 유의한 결과를 보이는 하지만 각 연구에서 가장 고농도 집단의 기준치가 10.25μmol/L 초과인 연구에서부터 22.13μmol/L 초과까지 기준치가 약 2배나 차이가 난다.

Table 2. Univariate analysis of risk factors based on Q1

	Crude OR	95% CI		p-value
Age	1.154	1.114-	1.195	<0.001
Male	1.580	0.856-	2.918	0.144
Education	1.002	0.946-	1.060	0.953
Hypertension	3.930	2.124-	7.271	<0.001
Diabetes mellitus	1.644	0.965-	2.802	0.067
Hypercholesterolemia	1.402	0.840-	2.338	0.196
Current Smoking	1.714	0.858-	3.425	0.127
Homocysteine Q2	1.377	0.569-	3.334	0.478
Homocysteine Q3	2.136	0.913-	4.999	0.080
Homocysteine Q4	2.761	1.168-	6.528	0.021

Homocysteine level was divided by quartiles: The lowest quartile was set as a reference, the other quartiles are compared to the lowest quartile. Abbreviation: OR=Odds ratio, CI=confidential interval

이러한 결과는 미국 심장/뇌졸중 협회(American Heart Association/American Stroke Association Council on stroke)에서 고호모시스테인혈증으로 정의한  $10\mu\text{mol/L}$ [22]을 초과하더라도 연구에 따라서는 의미 있는 위험인자가 되지 않을 수 있음을 의미한다. 이는 인종, 유전적 요인, 영양 섭취의 차이로 인한 것으로 보이며, 위험 인자로 적용할 수 있는 고호모시스테인 농도의 기준치를 정립할 수 있는 연구가 보다 필요할 것으로 판단된다. 또한 기존 연구들에서 보고[16, 18]한 바와 같이 건강한 성인에서도 뇌졸중 환자에서와 유사하게 나이와 고혈압은 대뇌 백질 변성의 위험 인자임이 확인되었다.

이번 연구는 몇 가지 제한 점이 있다. 첫 번째는 건강 검진을 받은 사람들만을 대상으로 하여 조사하였기 때문에 중증의 환자들이 분석에서 배제되었다는 점과 조사 대상자들의 수가 많지 않았다는 점이다. 이러한 제한 점들은 본 연구 결과를 모든 대상에게 일반화 시킬 수 없다는 한계가 있다. 두 번째는 대뇌 백질 변성의 관찰에 더 유리한 자기공명영상 대신 CT를 통해 연구가 진행되었다는 점이다. 하지만 대뇌 백질 변성의 진단의 표준검사인 자기공명영상을 통해 확인한 백질 변성 정도와 CT를 통해 확인한 백질 변성의 정도가 뚜렷한 연관성을 보인다는 기존의 보고[23, 24]가 있어 연구에 무리가 없다고 판단하였다. 추가적으로 CT를 통한 연구라는 한계를 보완하기 위해, CT를 이용해서 대뇌 백질 변성을 분석한 보고[17]에서의 기준을 이용하였고, 2명의 신경과 전문의가 오차를 줄이기 위해 각각 따로 영상을 분석하였다. 이에 CT를 통한 연구이지만 의미를 부여할 수 있을 것으로 생각한다. 세 번째로, 검진 환자를 대상으로 연구하였기 때문에, LDL, HDL 콜레스테롤을 구분하여 확인하지 못했다. 그리고 네 번째로는 단변량 로지스틱 회귀 분석으로만 결과 값을 제시하였다는 점이다. 독립적인 요인에 대한 분석은 더 많은 수의 연구 대상자들로 하여 향후 추가적인 분석과 연구를 진행할 계획에 있다. 마지막으로 본 연구는 후향적인 방법으로 연구를 진행하였기 때문에 선택적 편견(selection bias)이 발생할 수 있다는 점이다. 또한 대부분의 자료들은 건강 검진 시 대상자들이 정해진 형식에 표기하는 방법으로 확보된 의무기록을 기반으로 하였기 때문에 심방세동, 심근경색, 경동맥 혈관이상과 같은 다양한 뇌혈관 질환 위험인자들에 대한 정보를 구하기 어려웠다. 그럼에도 불구하고 기존의 연구들은 뇌졸중 환자들을 대상으로 한 보고들이었기 때

에, 저자들은 이전에 연구되지 않은 건강한 성인 대상으로 대뇌 백질 변성의 발생에 영향을 주는 인자에 차이가 있는지 여부를 확인해 보았고, 고혈압, 나이, 고호모시스테인혈증이 대뇌백질변성의 위험인자임을 확인하였다는 데 그 의미가 있다.

## 5. 결론

본 연구는 건강한 성인을 대상으로 뇌 CT를 통해 대뇌 백질 변성과 뇌혈관 위험 인자들이 상관성이 있는 지 분석하고자 하였다. 나이, 고혈압, 고호모시스테인혈증이 대뇌 백질 변성의 위험인자임을 확인하였고 이는 뇌졸중 환자를 조사대상으로 기존의 연구와 유사한 결과를 보였다. 이러한 결과들을 바탕으로 향후 고호모시스테인혈증의 원인별 상대적 위험성에 대한 전향적인 연구 및 인종에 따른 고호모시스테인혈증과 대뇌 백질 변성에 대한 전향적 연구들도 필요하리라 사료된다.

## References

- [1] M. M. B. Breteler, J. C. van Swieten, M. L. Bots, D. E. Grobbee, J. J. Claus, J. H. W. van den Hout, F. van Harskamp, H. L. J. Tanghe, P. T. V. M. de Jong, J. van Gijn, A. Hofman, "Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study", *Neurology*, Vol.44, No.7, pp.1246-1252, 1994. DOI: <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.44.7.1246>
- [2] W. T. Longstreth, T. A. Manolio, A. Arnold, G. L. Burke, N. Bryan, C. A. Jungreis, P. L. Enright, D. O'Leary, L. Fried, "Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health Study", *Stroke*, Vol.27, No.8, pp.1274-1282, 1996. DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/01.STR.27.8.1274>
- [3] S. Kobayashi, K. Okada, H. Koide, H. Bokura, S. Yamaguchi, "Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke", *Stroke*, Vol.28, No.10, pp.1932-1939, 1997. DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.10.1932>
- [4] L. H. Kuller, L. Shemanski, T. Manolio, M. Haan, L. Fried, N. Bryan, G. L. Burke, R. Tracy, R. Bhadelia, "Relationship Between ApoE, MRI Findings, and Cognitive Function in the Cardiovascular Health Study", *Stroke*, Vol.29, No.2, pp.388-398, 1998. DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/01.STR.29.2.388>
- [5] R. Barber, P. Scheltens, A. Gholkar, C. Ballard, I. McKeith, P. Ince, R. Perry, J. O'Brien, "White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with

- Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging", *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Vol.67, No.1, pp.66-72, 1999.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp.67.1.66>
- [6] S. E. Vermeer, M. Hollander, E. J. van Dijk, A. Hofman, P. J. Koudstaal, M. M. B. Breteler, "Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions Increase Stroke Risk in the General Population: The Rotterdam Scan Study", *Stroke*, Vol.34, No.5, pp.1126-1129, 2003.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000068408.82115.D2>
- [7] R. Schmidt, C. Enzinger, S. Ropele, H. Schmidt, F. Fazekas, "Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study", *The Lancet*, Vol.361, No.9374, pp.2046-2048, 2003.  
DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13616-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13616-1)
- [8] T. Y. Wong, R. Klein, A. R. Sharrett, D. J. Couper, B. E. Klein, D. P. Liao, L. D. Hubbard, T. H. Mosley, "Cerebral White Matter Lesions, Retinopathy, and Incident Clinical Stroke", *JAMA*, Vol.288, No.1, pp.67-74, 2002.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.288.1.67>
- [9] M. Dichgans, "Genetics of ischaemic stroke", *Lancet Neurol*, Vol.6, No.2, pp.149-161, 2007.  
DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70028-5](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70028-5)
- [10] F. Gray, F. Dubas, E. Rouillet, R. Escourrolle, "Leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic cerebral amyloid angiopathy", *Annals of Neurology*, Vol.18, No.1, pp.54-59, 1985.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/ana.410180110>
- [11] F. de Leeuw, J. C. de Groot, M. Oudkerk, J. C. M. Witteman, A. Hofman, J. van Gijn, M. M. B. Breteler, "Aortic Atherosclerosis at Middle Age Predicts Cerebral White Matter Lesions in the Elderly", *Stroke*, Vol.31, No.2, pp.425-429, 2000.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.2.425>
- [12] L. Pantoni, "Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges", *The Lancet Neurology*, Vol.9, No.7, pp.689-701, 2010.  
DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)
- [13] J. M. Wardlaw, E. E. Smith, G. J. Biessels, C. Cordonnier, F. Fazekas, R. Frayne, R. I. Lindley, J. T. O'Brien, F. Barkhof, O. R. Benavente, S. E. Black, C. Brayne, M. Breteler, H. Chabriat, C. DeCarli, F. de Leeuw, F. Doubal, M. Duering, N. C. Fox, S. Greenberg, V. Hachinski, I. Kilimann, V. Mok, R. van Oostenbrugge, L. Pantoni, O. Speck, B. C. M. Stephan, S. Teipel, A. Viswanathan, D. Werring, C. Chen, C. Smith, M. van Buchem, B. Norrving, P. B. Gorelick, M. Dichgans, "Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration", *The Lancet Neurology*, Vol.12, No.8, pp.822-838, 2013.  
DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
- [14] B. J. Kim, J. S. Kim, "Ischemic Stroke Subtype Classification: An Asian Viewpoint", *Journal of Stroke*, Vol.16, No.1, pp.8-17, 2014.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.5853/jos.2014.16.1.8>
- [15] W. T. Longstreth, C. Bernick, T. A. Manolio, N. Bryan, C. A. Jungreis, T. R. Price, "Lacunar Infarcts Defined by Magnetic Resonance Imaging of 3660 Elderly People: The Cardiovascular Health Study", *Archives of Neurology*, Vol.55, No.9, pp.1217-1225, 1998.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1001/archneur.55.9.1217>
- [16] Y. L. Tseng, Y. Y. Chang, J. S. Liu, C. S. Su, S. L. Lai, M. Y. Lan, "Association of plasma homocysteine concentration with cerebral white matter hyperintensity on magnetic resonance images in stroke patients", *Journal of the Neurological Sciences*, Vol.284, No.1-2, pp.36-39, 2009.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.03.030>
- [17] K. Blennow, A. Wallin, C. Uhlemann, C. G. Gottfries, "White-matter lesions on CT in Alzheimer patients: relation to clinical symptomatology and vascular factors", *Acta Neurologica Scandinavica*, Vol.83, No.3, pp.187-193, 1991.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1991.tb04675.x>
- [18] Y. Gao, S. Wei, B. Song, J. Qin, H. Fang, Y. Ji, R. Zhang, S. Sun, Y. Xu, "Homocysteine Level Is Associated with White Matter Hyperintensity Locations in Patients with Acute Ischemic Stroke", *PLoS One*, Vol.10, No.12, Article ID e0144431, 2015.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0144431>
- [19] J. Hladovec, "Homocysteine theory of atherosclerosis", *Sb Lek*, Vol.96, No.3, pp.225-230, 1995.
- [20] G. J. Hankey, J. W. Eikelboom, "Homocysteine and vascular disease", *The Lancet*, Vol.354, No.9176, pp.407-413, 1999.  
DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11058-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11058-9)
- [21] S. A. Lipton, W. K. Kim, Y. B. Choi, S. Kumar, D. M. D'Emilia, P. V. Rayudu, D. R. Arnette, J. S. Stamler, "Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol.94, No.11, pp.5923-5928, 1997.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.11.5923>
- [22] R. L. Sacco, R. Adams, G. Albers, M. J. Alberts, O. Benavente, K. Furie, L. B. Goldstein, P. Gorelick, J. Haperin, R. Harbaugh, S. C. Johnston, I. Katzan, M. Kelly-Hayes, E. J. Kenton, M. Marks, L. H. Schwamm, T. Tomsick, "Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline", *Stroke*, Vol.37, No.2, pp.557-617, 2006.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000199147.30016.74>
- [23] U. Hanning, P. B. Sporns, R. Schmidt, T. Niederstadt, J. Minnerup, G. Bier, S. Knecht, A. Kemmling, "Quantitative Rapid Assessment of Leukoaraiosis in CT", *Clinical Neuroradiology*, pp.1-7, 2017.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00062-017-0636-2>
- [24] L. Chen, A. L. C. Jones, G. Mair, R. Patel, A. Gontsarova, J. Ganesalingam, N. Math, A. Dawson, B. Aweid, D. Cohen, A. Mehta, J. Wardlaw, D. Rueckert, P. Bentley, "Rapid Automated Quantification of Cerebral Leukoaraiosis on CT Images: A Multicenter Validation Study", *Radiology*, Vol.288, No.2, pp.573-581, 2018.  
DOI: <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2018171567>

허 욱(Wook Hur)

[정회원]



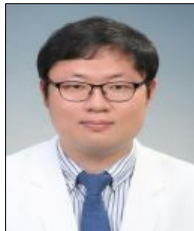
- 2010년 2월 : 조선대학교 의과대학 학사
- 2014년 2월 : 조선대학교 의과대학 석사
- 2018년 5월 ~ 현재 : 조선대학교 신경과 전임의

<관심분야>  
의학, 보건학

---

강 현 구(Huyn Goo Kang)

[정회원]



- 2006년 2월 : 원광대학교 의과대학 학사
- 2011년 2월 : 원광대학교 의과대학 석사
- 2014년 5월 ~ 2015년 2월 : 현대 아산병원 신경과 전임의
- 2015년 3월 ~ 현재 : 조선대학교 신경과 조교수

<관심분야>  
의학, 보건학