

## CADASIL로 진단된 젊은 혈관성 치매 환자의 임상 경과

윤수진 · 이승환 · 류희진 · 김만호\*

성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 신경과  
서울대학교병원 신경과\*

### A Case of Young-Age Onset Vascular Dementia: CADASIL and Its Clinical Progression

Soo Jin Yoon, M.D., Seung Hwan Lee, M.D., Hui Jin Ryu, M.A., Man Ho Kim, M.D.\*

Department of Neurology, Masan Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Masan, Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine\*, Seoul, Korea

#### Address for correspondence

Soo Jin Yoon, M.D.  
Department of Neurology, Sungkyunkwan University, Masan Samsung Hospital, 50 Hapsung 2-dong, Masan 630-522, Korea  
Tel. +82-55-290-6349  
Fax. +82-55-290-6555  
E-mail: trumnd@lycns.co.kr

\*본 연구는 뇌의약학연구센터 연구비 지원에 의하  
며 이루어진 것임(01-PJ8-PG6-01NE01-0003)

A variety of disorders should be included in the differential diagnosis of young-age onset dementia, such as Alzheimer's disease, vascular dementia, frontotemporal dementia, alcohol-related dementia, prion disease, and hypoxic brain injury. A 34-year-old man visited our hospital with complaints of memory disturbance and personality change. He had a strong family history of stroke or dementia and also had a few previous stroke episodes. We performed brain imaging, neuropsychological test, and gene study. Brain MRI showed multiple lacunar infarcts and periventricular white matter ischemic changes, which were compatible with lacunar state. Brain MRA was normal. On neuropsychological test, memory disturbance, visuospatial dysfunction, dyscalculia, and frontal dysfunction were noted. The gene study revealed a missense mutation of *Notch3* gene, a result consistent with the diagnosis of cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). We report a case of young-age onset vascular dementia and its clinical progression.

**Key Words:** CADASIL, Young-age onset vascular dementia

## 서론

신경과 의사들은 젊은 나이에 발생하는 뇌졸중에 대한 이해는 비교적 풍부한 편이다. 다양한 임상경험을 통하여 어떤 원인 질환들을 감별해야 하고, 어떤 검사들을 시행하는지에 대한 나름대로의 체계가 서 있을 것으로 여겨진다. 그에 비하여 젊은 나이에 발생하는 치매 환자에 대한 평가는 경험이 드물다. 이에 저자 등은 가족력이 있는, 젊은 나이에 발생한 혈관성 치매로 유전학적 검사상 CADASIL로 진단된 환자의 임상 경과를 보고하는 바이다.

## 증례보고

34세 오른손잡이 고졸 남자가 2002년 2월 19일 기억력 장애를 주소로 본원 신경과 외래에 방문하였다.

환자는 자동차 영업 사원이었는데, 2001년 11월말 손님과 약속을 지키지 못하거나 물건을 제대로 전하지 못하는 등의 여러 차례 실수를 하여 직업 생활이 힘들어졌다. 암산능력도 많이 떨어졌으며, 말에 쓰리가 없게 되었다.

환자의 부인이 가장 우려하는 증상은 환자의 성격이 눈에 띄게 변했다는 것이었다. 환자가 예전에는 사고성도 좋고, 남들로부터의 평판도 좋았는데, 신경이 예민해지고 짜증을 잘 내며 쉽게 화내고 조금증이 생겼다. 또한 한가지에 강한 집착을 보였는데, 예를 들어 '이번에는 제주도에 간다'며 심지어 여행을 위해 은행에서 대출 신청까지 해 놓았다고 하여 판단력 장애가 의심스러웠다.

과거력상 2001년 4월경 발음이 어둔해진 적이 있고, 뇌 컴퓨터 촬영 검사상 뇌경색이 의심된다고 들었다. 2001년 10월에는 왼쪽 팔의 힘이 떨어지고, 구음장애가 발생한 적이 있으며, 2002년 2월 10일 경에는 계단을 오를 때 왼쪽 다리가 무겁고 어둔한 느낌이 있었다. 이전에 비해 행동이 다소 느려졌고, 가끔 삼킴장애도 있었다. 하지만 이러한 운동장애나 구음장애가 심한 상태로 발생했던 적은 없었고, 수일 후 증상이 서서히 소실되곤 하였다.

편두통을 앓거나 정신과 치료를 받은 적은 없었다. 2002년 1월말까지 매일 담배를 한 갑씩 피웠으나, 고혈압, 당뇨, 심장병 등을 앓은 적은 없었다.

가족력상 환자의 어머니와 아버지가 모두 중풍을 앓은 적이 있으며, 특히 어머니는 여러 차례 중풍을 앓았다고 하며 63세 경부터 치매증상을 보였고 68세에 뇌출혈로 사망하였다. 외조모도

Table 1. Neuropsychological test

Cognitive domain/neuropsychological tests	2002 2 22	2003 10 11
Attention		
Digit span forward / backward	7/3	5/2
Language and related functions		
Fluency	NL	AB
Auditory comprehension	NL	AB
Repetition	NL	NL
Naming (K-BNT)	57/60 (87%ile)	40/60 (<1%ile)
Reading	NL	NL
Writing	NL	AB
Calculation	AB	AB
Right-left orientation	NL	NL
Body part identification	NL	NL
Limb praxis	NL	AB
Visuospatial functions		
Interlocking pentagon	NL	AB
Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Rey CFT)	32/36	1/36
Memory		
K-HVLT. Free recall (1st; 2nd; 3rd; total)	3/12, 5/12; 5/12; 13/36	2/12, 2/12; 3/12, 7/36
20-minute delayed recall	5/12	0/12
Recognition (true positive-false positive)	11-1=10	2-0=2
Rey CFT: Immediate recall, 20-min delayed recall	9/36, 12/36	0 5/36, 0 5/36
Frontal / Executive Function		
Contrasting program	NL	AB
Go-no-go test	NL	AB
Fist-edge-palm	NL	AB
Alternating hand movement	NL	AB
Alternating square and triangle	NL	AB
Luria loop	NL	AB
Semantic word fluency animal; supermarket items	13; 12	2, 3
Phonemic word fluency (sum of three consonants)	8, 3; 6	2, 0; 0
General Index		
MMSE	30/30	17/30

K-BNT; Korean version of the Boston Naming Test K-HVLT, Korean version of Hopkins Verbal Learning Test NL, normal; AB; abnormal

치매와 중풍 증상이 있었다. 환자의 아버지는 고혈압이 있고 한 차례 마비가 있었으나 혼자서 생활하시고 치매 증상은 없었다. 환자는 5남 1녀 중 막내인데, 첫째 형과 셋째 형은 혈압으로 쓰러져 각각 51세와 32세에 사망하였으며, 둘째 형은 구강암으로 사망하였다. 넷째 형도 혈압으로 쓰러진 적이 있었다.

신체검사상 이상 소견은 없었으며, 신경학적 검사상 좌측 상지에 pronator drift, 좌측 심건반사 항진, 좌측 Chaddock 징후가 양성이었다.

비타민 B12, 엽산, 갑상선 기능 검사 등의 혈액 검사는 모두 정상 수치였다.

신경심리 검사상 언어 및 시각적 기억력 장애, 시공간 능력 저하, 계산 능력 저하를 보였다. 그리고 word fluency가 떨어지고, contrasting program에서 규칙은 잘 기억하였지만 세 차례 echopraxia를 보인 후 스스로 교정한 것으로 보아 경미한 전두엽 기능 장애도 시사되었다(Table 1).

뇌 자기공명영상 검사상 양측 기저핵, 시상과 뇌교, 뇌량에서 다발성 열공 경색이 보였고, 특히 T2 강조영상에서 외포(external capsule)의 신호 강도가 상승하였으며, 양측 뇌실 주위에 extend-

ing caps와 confluent hyperintensity가 관찰되었다(Fig. 1). 뇌 혈관 사진은 정상 소견이었다.

환자의 경우 젊은 나이에 혈관성 치매를 보였고 가족력을 동반하고 있어서 서울대학교 병원에 유전자 검사를 의뢰하였다. 환자의 염색체 19번의 Notch3 exon3에서 CGG가 CCG로 변환되는 과오돌연변이(missense mutation)가 발견되었는데 이는 75 번째 아미노산을 arginine에서 proline으로 치환시킨다. 환자의 피부 생검을 시행하고 전자 현미경 검사를 타원에 의뢰하였으나 이렇다 할 결과는 얻지 못하였다.

다음은 환자 상태에 대한 변화 관찰 기록이다.

환자는 비교적 자주 산을 다녔는데, 2002년 4월 산에서 내려오다가 4번 넘어져서 이후로는 약수터까지만 다니게 되었다. 2002년 5월부터 소변 조절이 잘 안되고 잠을 제대로 못 잔다고 하였다. 2002년 6월 말부터 옷에 대변 실수를 하였고, 부인이 자기를 버릴까 불안감이 생겼으며, 삼킴장애가 심해졌다.

2002년 8월 말 옛날 기억은 잘 하는데 이들 전 일은 기억 못하고, 친구와 이야기하다 돌아서면 이야기 한 내용이 생각나지 않았다. 책을 읽거나 TV를 봐도 내용이 안 남고 무슨 얘기인지 모



Fig. 1. T2-weighted images showed multiple lacunar infarction and periventricular white matter ischemic changes. Characteristic involvement of external capsule and corpus callosum were noted.

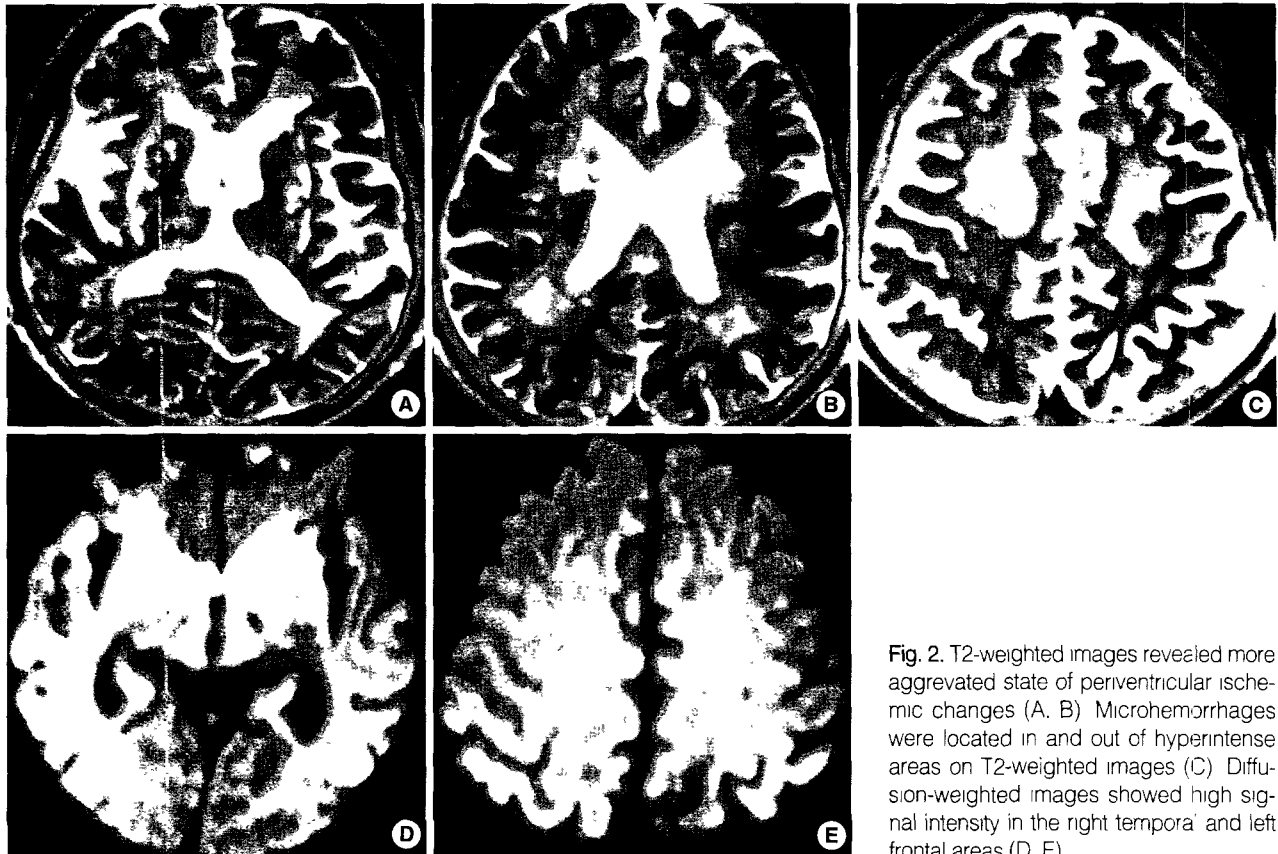


Fig. 2. T2-weighted images revealed more aggravated state of periventricular ischemic changes (A, B). Microhemorrhages were located in and out of hyperintense areas on T2-weighted images (C). Diffusion-weighted images showed high signal intensity in the right temporal and left frontal areas (D, E).

르며, 전화로는 더러운 이야기가 안되고 쉬운 말만 하였다. 성격이 급해지고 참을성이 없어져서 초등학교 1학년 어린이와도 싸우고, 고집이 세져서 부부 싸움이 잦아졌으며, 부인이 어린이를 안고 있는데도 구타를 한 적이 있고 2002년 여름 동안 선풍기 2대를 부수었다. 신경학적 검사상 약한 서동증(mild bradykinesia), 좌측 상지 pronator drift, 양측 상지에서 호프만 징후와

우측 하지에서 Chaddock 징후가 보였다. MMSE는 28/30점으로 낱자와 계산에서 각각 한 문제씩 오류를 범하였다. Digit span (forward: 5, backward: 3)이 감소하여 주의력 저하가 시사되었고, 계산능력과 시공간능력(K-WAIS의 산수문제와 토막짜기로 평가함) 또한 상당히 낮아 장애 수준에 속하였다(3-9%ile).

2003년 2월말 딸꾹질이 수일간 지속되고 오른다리의 허약감을

호소하였다. 혼자 보행이 가능하였으나 우측하지와 좌측상지에서 Grade IV+ 정도의 근력저하가 있었다. 대화는 가능하였으나 말화도중 중간 중간 단어를 대지 못하여 시간이 오래 걸렸다. 하지만 글쓰기 보다는 말하기가 편하다고 하였다. 자신도 모르게 대, 소변 실수를 하였다. MMSE는 26/30점(기억회상이 2/3점, 계산 3/5점, 명령시행 2/3점)으로 글씨를 몇 번 고친 후 '점점 좋아지는 날씨가 신비롭습니다'라고 글을 쓸 수 있는 정도였다. 뇌 자기공명영상 검사상 확산강조영상(diffusion-weighted image)에서 우측 측두엽과 좌측 전두엽에서의 신호 강도의 상승이 관찰되었다. 지속되는 딸꾹질로 인하여 gradient-echo 검사는 시행하지 못하였으나 T1 강조영상과 T2 강조영상으로 이루어 볼 때 T2 강조영상에서 신호 강도 상승 부위 즉, 뇌 허혈성 변화 부위뿐만 아니라 허혈성 변화 바깥 부위에서도 미세출혈(microhemorrhage)이 의심되었다(Fig. 2). 환자는 이후부터 걷기가 힘들어지고 계단은 난간을 잡고 다녀야 했다. 게을러져서 씻지도 않고 수면도 안 깼다.

2003년 8월 말에는 우측 마비가 재발하고 식사를 제대로 하지 못하여 인근 병원에 입원하였다. 이전까지는 혼자서도 외출을 할 수 있었는데, 재발 후 3주가 지났는데도 누운 상태에서 침상 난간을 잡고도 혼자 앉기가 어려웠고, 부축하지 않으면 걸을 수 없는 상태였다. 양측 손발을 들 수는 있으나 좌측 마비가 좀 더 심한 편이었다. 양측에 호프만 징후와 ankle clonus 양성 소견이 관찰되었다. 구음장애가 심하여 말을 알아듣기 힘들 때가 많았고 목소리가 작아졌으며 질문에 엉뚱한 답을 하거나 장황한 설명을 하였다. 이야기하는 도중에 계속 침을 흘렸다. 수일씩 딸꾹질을 계속하였고, 식사 때마다 사래가 들지만 아직 입으로 식사를 하였다. 몸무게가 60 kg 정도로 약 10 kg 정도 감소하였다. 주변 사람들에 의하면 의욕장애가 심해 보인다고 하였다. 침울해 보이기는 하나 망상, 환각, 공격적인 태도나 흥분 상태 등의 이상 행동은 보이지 않았다. 2003년 10월 11일 신경심리 추적 검사를 시행하였는데 주의력, 언어능력, 시공간 구성능력, 기억력, 전두엽 및 실행 능력 등의 전반적인 인지기능이 현저히 저하되어 있었다(Table 1). 뇌 자기공명영상 검사상 외포의 신호 변화는 여전하였으며, 측두엽 전방부위의 신호강도 변화는 보이지 않았다.

## 고 찰

젊은 나이에 발생할 수 있는 치매로는 알츠하이머병, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매, 술로 인해 치매, 사고로 인한 뇌 손상, 프 라이온 병, 헌팅턴 병, 일산화탄소 중독, DLB (diffuse Lewy body disease), CBGD (corticobasal ganglionic degeneration), 다발성경화증 등을 감별해야 한다. 또한 위 환자처럼 유전적인 질환이 의심되는 경우 알츠하이머병, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매, 헌팅턴 병 등과의 감별이 필요한데, 특히 혈관성 치매의 경

우 CADASIL, CAA (cerebral amyloid angiopathy), MELAS 같은 미토콘드리아 질환, Fabry 병의 가능성을 고려해야 한다. 위 환자는 서울대학교 병원에 유전자 검사를 의뢰하여 염색체 19번의 *Notch3* gene의 이상을 확인하였고 CADASIL로 진단된 경우이다.

CADASIL은[1-3] 증상으로 일과성 뇌 허혈증이나 뇌경색(TIA or stroke) -85%, 인지기능장애 -60%, 전조증상이 있는 편두통, 조울증, 간질, 난청 등이 발생할 수 있으며, 뇌 자기공명영상 검사상[4, 5] 측두엽 전방의 신호 변화(hyperintensity of the temporal pole white matter)와 더불어 외포(external capsule)나 뇌량(corpus callosum)의 변화를 특징으로 한다. 피부 생검시 병리학적 소견으로 소동맥의 동맥경화성 변화나 아밀로이드 침착이 없어야 하고, 전자현미경 관찰에서 혈관벽의 기저판(basal lamina)에 과립성 오스미움친화성 물질이 침착한다. 또한 유전자 검사에서는 염색체 19번 *Notch3* gene의 돌연변이를 보인다.

환자는 2001년 4월 발생한 구음장애가 첫 이상 증상이었고, 2001년 11월 말 기억력 장애를 비롯한 인지 기능 장애를 보였다. 2002년 8월에는 돌아서면 잊어버릴 정도의 기억력 장애를 호소하였다. 2003년 10월에는 부축을 받아야 보행이 겨우 가능한 상태였고, 일반적인 뇌졸중 환자들에 비해 재발이 잦고 신체 장애나 인지 기능 장애가 빠른 속도로 진행하였다.

환자의 처음 뇌 자기공명영상 검사는 외포에서의 변화와 더불어 뇌량에도 작은 뇌경색이 관찰되었으며 뇌 사진 소견은 lacunar state에 타당하였다. 하지만 CADASIL 환자의 뇌 자기공명영상에서의 특이 소견인 측두엽 전방부에서의 변화는 보이지 않았다. 그런데 M. O'Sullivan 등[4]에 의하면 CADASIL 환자들을 뇌졸중의 위험 인자를 가진 일반적인 허혈성 소혈관 질환 환자들과 비교시 질환의 초기에는 외포의 변화가, 진행을 한 후에는 측두엽 전방 부위의 신호 강도 변화가 두 질환을 감별하는데 도움이 된다고 하였다. 본 환자의 경우 증상 발생 약 2년이 경과하였으므로 향후 뇌 자기공명영상 검사에서는 측두엽 전방부에서의 변화가 관찰되지 않을까 기대된다. 또한 2003년 8월에 시행한 검사에서는 미세출혈이 관찰되었는데 Dichgans 등[6]의 보고에 의하면 16명의 CADASIL 환자 중 11명에서 미세출혈이 관찰되었고 미세출혈은 뇌 허혈성 변화 외곽에서 관찰되는 경우가 더 많았다고 한다.

염색체 19번의 *Notch3* 유전자에는 33개의 exon이 있는데 CADASIL 환자는 이중 exon 3과 exon 4에서 가장 많은 돌연변이가 관찰된다[4, 7]. 본 환자와 같이 염색체 19번 *Notch3* exon3의 CGG가 CCG로 변화되는 과오돌연변이는 아직 보고된 바가 없다.

유전적 질환으로 CADASIL에 대한 특별한 치료는 아직 없는 상태이다. 저자 등은 아스피린을 사용하였다. 반복하여 뇌혈관이 막히고 담배를 피운 과거력이 있기 때문이다. Dichgans 등에 의하면 CADASIL 환자들의 부검에서 보이는 미세출혈의 위치가

주로 뇌 허혈성 변화를 보이는 부분과 떨어져서 바깥쪽에 위치하며 CADASIL 환자에서의 뇌 허혈성 변화와 미세출혈은 서로 독립적이라고 하였다. 본 환자의 경우 뇌 사진상 미세 출혈들이 보이고 가족력상 뇌출혈로 사망한 경우가 있기 때문에 아스피린의 사용이 타당한지. 그리고 미세혈관출혈이 혈관이 막혀서 생긴 이차적 반응이라면 얼마동안의 아스피린 사용이 타당한지에 대한 논란은 있을 것이다.

또한 조급증과 충동적인 행동, 수면 장애 조절을 위해 SSRI 계열의 파록세틴과 트라조돈, 은행잎 제제를 사용하였다. 그런데 환자의 경우 젊은 나이에 직장 생활을 못하게 되어 경제적인 어려움이 생기고, 난폭한 행동과 성격변화로 부인과 이혼을 하게 되어 제대로 돌보아 주는 가족이 없어져서 지속적인 외래 통원 치료가 어려워졌다. 따라서 약물에 대한 반응 역시 불분명한 상태이다.

뚜렷한 가족력과 반복되는 뇌졸중 증세를 가진 환자에서 유전학적 검사상 CADASIL을 시사하는 결과를 얻었는데 사실상 저자 등이 처음으로 경험한 CADASIL 환자였다. 하지만 좀 더 주의를 가지고 진단을 한다면 더 많은 CADASIL을 비롯한 다른 유전성 치매 질환을 발견할 수 있을 것이다. 그리고 이 환자를 통해 우리가 배운 다른 한가지는 환자가 외래를 방문하였을 때 치매의 진단은 시작에 불과하다는 사실이다. 이후 긴 시간동안 지속적인 관심과 치료 및 심리적 지지가 이어져야 할 것이기 때문이다.

## 참고문헌

1. Dichgans M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: Phenotypic and mutational spectrum. *Journal of the neurological sciences* 2002; 203: 77-80.
2. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YM, Ali N, Crosby AH et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59: 1134-8.
3. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet* 1995; 346: 934-9.
4. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 2001; 56: 628-34.
5. Auer DP, Putz B, Gossel C, Elbel GK, Gasser T, Dichgans M, et al. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy. MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 2001; 218: 443-51.
6. Dichgans M, Holtmannspotter M, Herzog J, Peters N, Bergmann M, Yousry TA. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke* 2002; 33: 67-7.
7. Choi EJ, Im JH, Kim GH. R133C mutation of Notch 3 gene in a Korean family with CADASIL. *Korean J Stroke* 2001; 3: 164-7.