

CADASIL 환자의 측두전방백질의 허혈성 변화와 인지 장애 양상

안현정 · 이재홍

울산대학교 의과대학 서울아산병원
신경과학교실

White Matter Change of the Temporopolar Area and Cognitive Impairment Pattern in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)

Hyun-Jung Ahn, M.S., Jae-Hong Lee, M.D.

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a disease characterized by recurrent stroke, mood disturbance, and progressive cognitive impairment leading to subcortical vascular dementia. Typical MRI findings in CADASIL include multiple, focal lacunar infarcts and diffuse T2-weighted hyperintensities of the periventricular or deep subcortical white matter. Temporal pole hyperintensity, in particular, is considered a radiological hallmark of CADASIL, if present. This study was conducted to see if there is any difference in the neuropsychological profile between CADASIL patients with the involvement of white matter of temporal lobe and those without. **Methods:** Ten CADASIL patients proved by the genetic testing were divided into two groups by the involvement of the temporal lobe on brain MRI. All patients underwent a comprehensive neuropsychological test including language, visuospatial function, memory, and frontal executive functions. We compared the neuropsychological findings and memory impairment pattern between the two groups. **Results:** Five patients had white matter involvement of the temporal lobe (T1 group, age: 51.8 ± 6.3), whereas five patients had only multiple lacunes or ischemic change in the basal ganglia and periventricular or deep subfrontal white matter (nT1 group age: 57.4 ± 8.7). There was no significant difference between the two groups in age, sex and education level. T1 group performed poorer than nT1 group on the following tests: digit span backward, praxis, calculation, visuospatial function, verbal memory, non-verbal memory, and frontal executive functions (fist-edge-palm, COWAT letter, Stroop test color reading). On memory test, both recall and recognition were significantly poorer in T1 group than in nT1 group. **Conclusions:** CADASIL patients with involvement of the white matter of the temporal lobe have multiple cognitive dysfunctions. They also manifest a memory impairment produced by learning and retention failure. On the other hand, CADASIL patients without involvement of the white matter of the temporal lobe only have a mild memory decline and a retrieval deficit pattern. The temporal pole involvement seems to produce two neuropsychologically distinguishable subtypes of CADASIL patients. A further large study is needed to confirm these findings.

Key Words: CADASIL, White matter change, Neuropsychological test

Address for correspondence

Jae-Hong Lee, M.D.
Department of Neurology, Asan Medical Center,
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736,
Korea
Tel: +82-2-3010-3446
Fax: +82-2-474-4691
E-mail: jhlee@amc.seoul.kr

서론

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)은 유전 질환 중 하나로 반복적인 허혈성 뇌경색이 발생하고 그로 인해 점진적인 인지기능의 저하를 나타내는 뇌질환이다[1]. 일반적으로 19번 염색체에 있는 Notch3 유전자의 돌연변이에 의해서 나

타나는 것으로 알려져 있다[2, 3]. 주로 exon 3과 4에서 점 돌연변이가 관찰된다. Notch3 유전자는 33개의 exon을 가진 큰 유전자로 이를 모두 검사하기는 어려우므로 임상적으로 CADASIL이 의심되는 경우에 피부생검이 진단에 부가적으로 이용될 수 있다. 피부생검 전자 현미경 관찰에서 소동맥 혈관벽의 기저판에 과립성 오스미움친화성 물질(granular osmiophilic material)의 침착이 보인다.

CADASIL은 비교적 젊은 연령에서 발병하는데 임상 증상은 40-60세 사이에서 가장 많이 나타난다. 그러나 때로는 30-40대 또는 70대에 나타나기도 한다. 초기 증상은 전조(aura)를 동반한 편두통이 흔한 것으로 알려져 있다. 환자의 약 85%가 반복되는 파질하 뇌경색을 일으킨다. 그리고 20%가 심한 정동 장애(mood disorder)를 경험하게 되며 드물지만 약 7%에서 발작(seizure)을 나타내기도 한다. 발병 후 약 15-20년 후에는 인지 장애를 동반한 치매가 발생하게 된다[4, 5]. 그러나 CADASIL에서의 병의 진행 경과를 환자에 따라서 매우 다양하고 인지기능의 저하가 언제부터 발생하는지에 대해서는 정확하게 알려져 있지 않다.

뇌 자기공명영상에서 CADASIL의 전형적인 특징은 파질하 백질(subcortical white matter)에 허혈성 변화나 다발성의 국소적인 열공성 뇌경색을 포함하고 있으며 고혈압성 소혈관 질환(hypertensive small vessel disease)과 달리 측두전방이나 외포 또는 뇌량에서의 백질 변화를 동반할 수 있다[6, 7]. O'Sullivan 등[6]에 의하면 그들의 연구에서 CADASIL로 진단된 환자 중 90%에서 측두전방의 백질의 변화를 보인다고 보고하고 있다.

또 CADASIL에서의 인지장애의 특징은 주의력, 작업기억 및 전두엽 집행 기능과 관련된 기능의 저하를 보이고 병이 진행될수록 기억력의 저하도 함께 동반되는 다발성 인지장애를 나타낸다[8]. CADASIL에서의 기억장애는 파질하 치매와 유사하게 부호화 및 저장 단계에서는 큰 어려움을 보이지 않지만 인출 단계에서 장애를 보이는 것으로 알려져 있다[9-11].

그러나 저자들은 실제 임상장면에서 CADASIL 환자의 기억장애 양상이 단순히 인출 장애를 보이는 경우뿐만 아니라 부호화 및 저장 단계에 어려움을 보이는 환자들도 경험하였다. 그래서 측두엽과 그 주변 영역이 기억의 부호화 및 저장에 중요한 역할을 하는 영역이므로 측두전방에서의 허혈성 변화 유무가 환자의 기억장애 양상의 차이를 유발시킬 수 있음을 가정할 수 있었다. 저자들은 본 연구를 통해서 측두전방 백질의 허혈성 변화 유무에 따른 CADASIL 환자의 신경심리학적 특징을 비교함으로써 CADASIL 환자의 전반적인 인지장애 특징을 살펴보고 특히 기억장애 양상을 구체화하고 좀 더 세분화할 수 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

저자들은 2003년 4월부터 2005년 6월까지 서울아산병원에서 CADASIL로 진단 받은 10명의 환자를 대상으로 하였다. 환자는 남자가 4명, 여자가 6명으로 구성되어 있고 평균 연령은 54.6 ± 7.7 세였으며 모두 초등학교 졸업 이상의 학력 소지자였다. 환자들은 적어도 한 차례 이상 뇌경색이나 일과성 뇌허혈증(TIA)을 경험한 병력이 있으며 CADASIL의 최종 진단은 환자의 말

초 혈액에서 DNA를 추출해 Notch3 유전자의 돌연변이를 확인하는 것으로 하였다.

2. 방법

환자들의 인지기능을 검사하기 위해서 표준화 된 신경심리검사인 SNSB (Seoul Neuropsychological Screening Battery)를 사용하였다. SNSB는 크게 주의력, 언어 및 관련 기능, 시공간 기능, 기억, 전두엽 집행 기능 검사로 구성되어 있다. 주의력은 Digit span, Letter cancellation으로 측정하였고, 언어 및 관련 기능은 스스로 말하기, 알아듣기, 따라 말하기, 이름대기(K-BNT; Korean-Boston Naming Test), 쓰기, 읽기, 계산, 좌우 지남력, 신체부위인지검사, 실행증 검사로 측정하였다. 시공간 기능은 오각형 겹쳐 그리기, 레이 복합 도형 베끼기(RCFT; Rey Complex Figure Test copy)로 측정하였다. 기억은 언어적 기억력과 비언어적 기억력으로 나누어 측정하였는데, 언어적 기억력은 서울언어학습검사(SVLT; Seoul Verbal Learning Test)의 즉각자유회상, 지연회상, 재인), 비언어적 기억력은 레이 복합 도형 검사(RCFT; Rey Complex Figure Test)의 즉각회상, 지연회상, 재인)로 측정하였다. 전두엽 집행 기능은 Contrasting program, Go-no-go test, Fist-edge-palm, Alternating hand movement, Alternating square & triangle, Luria loop, 통제 단어 연상 검사(COWAT; Controlled Oral Word Association Test), Stroop 검사로 측정하였다. 그 외에 한국판단측형정신상태검사(Korean Mini-Mental State Examination, K-MMSE), CDR (Clinical Dementia Rating), Depression Scale을 평가하였다.

모든 환자에게 뇌 자기공명영상검사(MRI)를 시행하였다. 환자들을 측두엽 백질의 허혈성 변화가 있는 집단과 없는 집단으로 나누기 위하여 두 명의 신경과 의사가 환자의 정보를 모르는 상태에서 MRI를 평가하였다. T2 강조 영상을 이용하여 좌우 측두전방의 백질에 고신호강도가 보이는지를 관찰했고 두 명의 평가자의 보고가 일치하는 경우를 측두전방의 백질 변화가 있는 것으로 보았다(Fig. 1). MRI는 신경심리검사 시행 전후 3개월



Fig. 1. T2-weighted MRI of the brain. (A) a patient with temporopolar white matter change, (B) a patient with no temporopolar white matter change.

이내에 시행하였다.

통계는 SPSS version 12.0을 이용하여 자료를 분석하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 신경심리검사 중 연속형 자료를 가지는 검사는 독립 표본 t 검증을 사용하였고 범주형 자료를 가지는 검사는 chi-square 검증을 사용하여 분석하였다.

결 과

1. 환자의 인구통계학적 특성

10명의 CADASIL 환자를 측두전방 백질의 허혈성 변화가 있는 환자와 없는 환자 집단으로 나누어 분석하였다. 두 집단에 속한 환자들의 특성은 Table 1에 표시하였다. 측두전방 백질의 변화가 없는 환자 집단은 5명으로 남녀 비율이 비슷하였고, 측두전방 백질의 변화가 있는 환자 집단은 5명으로 여자가 남자보다 더 많은 비율을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 두 집단 간에 나이($t=1.168$, $p=0.277$)와 교육수준($t=1.452$, $p=0.185$)도 유의한 차이를 보이지 않았다. 모든 환자들이 고혈압, 당뇨병, 고지혈증과 같이 혈관성 질환을 유발할 수 있는 위험 인자는 가지고 있지 않았다. 각 집단에서 1명씩을 제외하고 나머지 모든 환자들이 뇌졸중의 가족력을 가지고 있었다. 환자들이 처음 증상이 발현된 후 검사까지 걸린 기간(년)은 측두전방 백질의 변화가 있는 집단(5.6 ± 5.03)이 없는 집단(3.2 ± 2.58)보다 조금 더 길었으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 환자들의 유전자 검사 결과는 Table 2에 표시하였다.

2. 신경영상학적 결과

두 집단 모두 피질하 백질이나 기저핵에 열공성 뇌경색이나 허혈성 백질 변화를 동반하였다. 두 집단에서 피질하 또는 가쪽 뇌실주위 백질 변화의 정도를 Fazekas' rating scale[12]을 이용해 평가 비교하였을 때 측두전방 백질의 변화가 없는 집단(3.4 ± 1.1)이 있는 집단(3.0 ± 0.7)보다 약간 더 심했으나 통계

적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 또한 열공 경색의 숫자를 비교하였을 때 전자가 4.0 ± 1.9 개, 후자가 5.2 ± 2.8 개로 역시 유의한 차이는 없었다.

3. 신경심리학적평가 결과

신경심리학적평가 결과는 Table 3에 표시하였다. K-MMSE는 두 집단 간에 유의한 차이를 보이지 않았다($t=1.841$, $p=0.103$). 주의력은 digit span backward에서 측두전방 백질의 변화가 있는 집단에서 유의하게 낮은 수행을 보이는 것으로 나타났다($t=3.300$, $p=0.011$). 언어 기능은 두 집단 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 실행증($t=4.938$, $p=0.001$), 계산($t=3.118$, $p=0.014$)에서 두 집단이 유의한 차이를 보였는데 모두 측두전방 백질의 변화가 있는 집단에서 낮은 수행을 나타냈다. 시공간 기능은 오각형 겹쳐 그리기($\chi^2=6.667$, $p=0.010$)와 레이 복합 도형 베끼기($t=3.118$, $p=0.014$)에서 모두 측두전방 백질의 변화가 있는 집단에서 유의한 수행의 저하를 보였다. 언어적 기억검사는 총 즉각자유회상양에서 측두전방 백질의 변화가 있는 집단이 낮은 회상양을 보이며 유의한 차이를 나타냈다($t=2.500$, $p=0.037$). 지연회상은 두 집단 간에 차이를 보이지 않았지만 재인($t=2.313$, $p=0.049$)에서는 두 집단간에 유의한 수행의 차이가 나타났다(Fig. 2). 비언어적 기억검사는 즉각회상($t=2.396$, $p=0.043$), 지연회상($t=3.256$, $p=0.012$), 재인($t=2.324$, $p=0.049$)에서 모두 측두전방 백질의 변화가 있는 집단이 유의하게 낮은 수행을 보이는 것으로 나타났다(Fig. 3). 전두엽 집행 기능은 Fist-edge-palm($\chi^2=6.800$, $p=0.033$), 'ㄱ, ㅇ, ㅅ'으로 시작하는 통계 단어 연상 검사($t=2.815$, $p=0.023$), Stroop 검사의 색깔 읽기($t=2.479$, $p=0.038$)에서 유의한 차이를 나타냈다. 모두 측두전방 백질의 변화가 있는 집단에서 낮은 수행을 보였다. 두 집단 간의 CDR과 CDR 총합은 유의한 차이를 보이지 않았다. 우울증 검사는 환자 중 7명은 노인성 우울 척도(GDS; Geriatric depression scale)를 3명은 한국형 Beck 우울 척도(K-BDI; Korean-Beck depression inventory)를 사용하여 평가하였기 때문에 두 검사 모두 18점을 절단점(cut-off score)으로 하여 우울증 유무의 차이를 비교하였다. 측두전방 백질의 변화가 없는 집단에서는 5명 중 2명, 있는 집단에서는 5명 중 3명이 우울증이 있는 것으로 나타나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

Table 1. Demographic data of CADASIL patients with the involvement of white matter ischemic change of the temporal lobe and without

	CADASIL patients	
	nTI group	TI group
Number (male/female)	5 (3/2)	5 (1/4)
Age (yrs)	57.4 ± 8.7	51.8 ± 6.3
Education (yrs)	12.4 ± 3.5	9.6 ± 2.5

TI group, Involvement of white matter ischemic change of the temporal lobe; nTI group, No involvement of white matter ischemic change of the temporal lobe.

Table 2. Genetic abnormalities of Notch3 gene

	nTI group		TI group	
	Point mutation	Exon location	Point mutation	Exon location
Patient 1	C988Y	18	R110C	3
Patient 2	R544C	11	C174R	4
Patient 3	R544C	11	R141C	4
Patient 4	R75P	3	C174R	4
Patient 5	R75P	3	R133C	4

Table 3. Neuropsychological test results

	CADASIL patients		<i>p</i>
	nTI group (n=5) mean±SD	TI group (n=5) mean±SD	
K-MMSE	27.2±1.9	20.8±7.5	ns
Attention			
Digit span forward	6.0±0.7	4.8±1.6	ns
Digit span backward	4.2±0.4	2.8±0.8	.011
Letter cancellation			ns
Language & related functions			
Fluency			ns
Auditory comprehension			ns
Repetition			ns
K-BNT	45.0±3.9	36.8±8.3	ns
Reading			ns
Writing			ns
Finger naming			ns
Right-left orientation			ns
Body part identification			ns
Praxis-buccofacial			ns
Praxis-ideomotor	4.6±0.9	1.4±1.1	.001
Calculation	12.0±0.0	8.0±3.7	.044
Visuospatial functions			
Interlocking pentagon			.010
RCFT copy	32.9±1.9	16.7±11.5	.014
Memory			
SVLT free recall 1	3.8±1.6	2.2±0.4	ns
SVLT free recall 2	6.8±2.2	3.6±0.9	.016
SVLT free recall 3	7.4±2.7	4.8±1.3	ns
SVLT free recall total	18.0±6.3	10.6±2.1	.037
SVLT delayed recall	4.8±3.5	1.6±1.5	ns
SVLT recognition	20.0±1.6	16.6±2.9	.049
RCFT immediate recall	14.9±7.3	5.8±4.4	.043
RCFT delayed recall	15.2±6.5	4.1±3.9	.012
RCFT recognition	19.2±2.9	15.6±1.9	.049
Frontal/executive functio			ns
Contrasting program	20.0±0.0	13.0±9.6	ns
Go-no-go test	18.0±3.5	15.8±7.4	ns
Fist-edge-palm			.033
Alternating hand movement			ns
Alternating square and triangle			ns
Luria loop			ns
COWAT animal	11.8±4.7	9.6±6.7	ns
COWAT supermarket	13.2±4.7	9.2±4.6	ns
COWAT letter (ㄱ+ㅇ+ㅅ)	23.6±10.5	7.8±6.9	.023
Stroop word reading	109.4±5.8	84.4±39.3	ns
Stroop word reading error	0.6±1.3	4.4±6.2	ns
Stroop color reading	86.0±22.3	40.8±34.1	.038
Stroop color reading error	1.0±1.2	2.6±5.3	ns
CDR	0.5±0.4	1.3±0.9	ns
CDR sum of square	1.2±1.4	5.9±5.5	ns
Depression	2/5	3/5	ns

K-MMSE, Korean Mini-mental State Examination; K-BNT, Korean version-Boston Naming Test; RCFT, Rey Complex Figure Test; SVLT, Seoul Verbal Learning Test; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; CDR, Clinical Dementia Rating.

언어적 기억력에서 두 집단에 속한 환자들의 3회에 걸친 즉각 자유회상을 분석해보면 상호작용 효과는 유의하지 않아 집단에

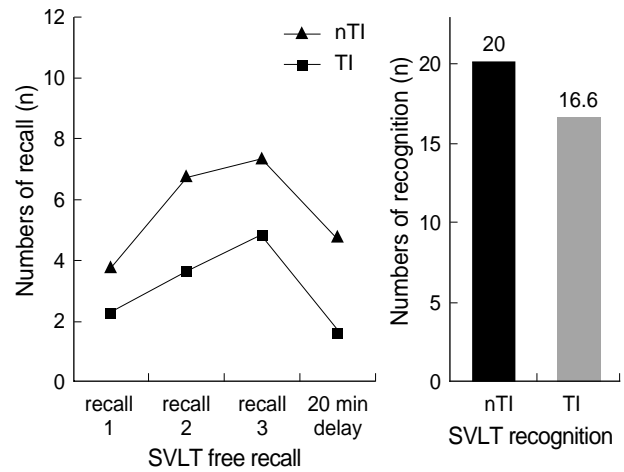


Fig. 2. Numbers of 1, 2, 3 immediate recall, 20 delayed recall, and recognition between nTI group and TI group in SVLT. On verbal memory test, both recall and recognition were significantly poorer in TI group than in nTI group.

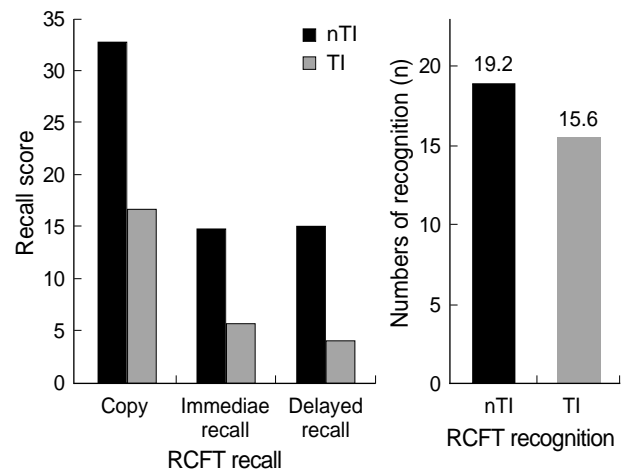


Fig. 3. Score of copy, immediate recall, 20 delayed recall, and recognition between nTI group and TI group in RCFT. On non-verbal memory test, both recall and recognition were significantly poorer in TI group than in nTI group.

따라서 1, 2, 3차 즉각자유회상의 변화는 차이가 없는 것으로 나타났다($F=2.333$, $p=0.129$). 그러나 집단에 따른 즉각자유회상 양($F=6.251$, $p=0.037$)은 유의한 차이를 나타냈고, 즉각자유회상의 시행에 따른 회상양($F=36.333$, $p=0.001$)의 차이도 유의한 것으로 나타났다. 3회의 즉각자유회상을 각각 비교해 보면 1차와 2차, 2차와 3차에서의 회상양이 모두 0.05 수준에서 유의한 차이를 보이며 증가하는 것으로 나타났다(Fig. 2).

고 찰

본 연구에서는 CADASIL로 진단된 환자를 측두전방 백질의

허혈성 변화가 있는 집단과 없는 집단으로 나누어 비교함으로써 이러한 변화 유무가 전반적인 인지기능에 어떤 영향을 미치는지를 살펴보고자 하였다.

기존의 뇌 영상 연구를 살펴보면 CADASIL 환자의 전형적인 뇌 자기 공명 영상 검사 특징은 다발성 열공 경색과 광범위한 대뇌 백질의 변화를 나타내는 것이다. 대뇌의 변화 영역을 보면 전두엽, 측두엽, 두정엽과 뇌실주위에 있는 백질에 영향을 받는 것으로 알려져 있고[13-15, 23], 또한 기저핵, 시상, 뇌간, 소뇌[13-19], 내포, 외포[13, 16, 18, 20-22]에도 병변을 보일 수 있다고 보고되어 있다. 그러나 CADASIL이 백질을 침범하는 다른 뇌 질환과의 차이점은 측두엽 백질의 허혈성 변화를 들 수 있고 그 중에서도 측두엽 전방(temporal pole)의 백질 변화가 가장 좋은 변별 특징이 될 수 있다고 하였다[6, 7, 23].

이전의 뇌 병변과 인지기능과의 상관 연구를 살펴보면 CADASIL 환자의 전체 병변의 용적은 주의력, 기억력, 개념(conceptual function), 시공간 기능과 상관이 높은 것으로 나타났고 이러한 인지 기능의 장애 정도는 주로 전두엽과 두정엽에서의 병변 용적과 상관 관계가 있는 것을 밝히고 있다[23]. 또 다른 연구에서는 병변의 범위와 인지장애의 심한 정도는 상관관계가 없는 것으로 보고하고 있다[10]. 그러나 구체적으로 CADASIL 환자의 특징인 측두전방에서의 병변 정도와 인지기능과의 관계, 특히 기억장애의 관계에 대해서 밝히고 있는 연구는 거의 없다.

본 연구에서 측두전방 백질의 허혈성 변화를 보이는 CADASIL 환자들은 측두전방 백질의 변화가 없는 환자들에 비해 1) 작업 기억(digit span backward), 2) 실행증, 3) 계산능력, 4) 시공간 기능, 5) 언어적 기억력, 비언어적 기억력, 6) 전두엽 집행기능(fist-edge-palm, 'ㄱ, ㅁ, ㅂ'으로 시작되는 통제 단어 연상 검사, Stroop 검사의 색깔읽기)에서 더 저조한 수행을 나타냈다. 이러한 영역의 인지장애는 대부분 기준에 보고된 CADASIL 환자의 인지장애의 특징과 일치한다. 그러나 측두전방 백질의 허혈성의 변화 유무에 따른 기억력 장애의 양상을 세부적으로 살펴보면 기존의 연구결과와 다른 것을 알 수 있다. 기존의 연구들은 CADASIL에서의 기억장애는 피질하 치매의 환자에서 나타날 수 있는 인출 장애 양상으로 나타난다고 보고하고 있다. 그러나 본 연구에서는 측두전방 백질의 허혈성 변화가 있는 CADASIL 환자들이 그렇지 않은 환자에 비해서 학습양이 현저하게 저하되어 있고 재인에서의 수행이 저하되어 있는 것으로 나타났다. 즉 이것은 인출 장애 양상이라기 보다 저장 장애 양상을 알 수 있다. 두 집단을 각각 비슷한 연령과 학력의 규준 점수와 비교해 보았을 때 측두전방 백질의 허혈성 변화가 없는 환자들은 즉각회상에서 정상 수행을 보이며 양호한 학습과정을 보였으나 지연 회상에서 경미하게 저하된 수행을 나타낸다. 그러나 재인에서 정상 수행을 보이므로 언어적 정보를 인출하는 과정에 경미한 어려움이 있는 기억장애를 보이는 것을 알 수 있다. 그러나 측두전방 백질의 허혈성 변화가 있는 환자들은 즉각 회상에서 경미하지만 반복시행에 따라 회상양이 증가하며 학습

의 향상이 관찰되나 전체적인 회상양은 정상 수준에 미치지 못하는 것을 알 수 있다. 또한 지연 회상에서 수행이 크게 저하되는 양상을 보이고 재인에서도 정상 수준보다 낮은 수행 수준을 보이는 것으로 나타났다. 이는 들어온 언어적 정보가 반복 학습을 통해서 경미한 학습량의 증가를 나타내기는 하지만 학습의 장애를 보이고 또 응고화(consolidation) 단계에서 정보의 깊이 있는 처리가 이루어지지 않았기 때문에 일시적으로는 저장에 되는 듯 하지만 시간이 지남에 따라서 쉽게 정보가 소실되어 지연 회상 및 재인에서 낮은 수행을 보이는 것으로 생각할 수 있다. 즉, 측두전방 백질의 허혈성 변화가 있는 환자들은 학습 및 저장단계에 어려움을 보이는 언어적 기억장애를 가지는 것을 알 수 있다.

뇌에는 기억과 관련된 신경회로가 서로 해부학적으로 연결되어 있는데 크게 두 개의 연결구조로 이루어져 있다. 하나는 해마에서 뇌활(fonix), 유두체(mamillary body)를 거쳐 시상 전핵으로 연결된 Papez circuit을 통해 신호를 보내고 여기에서 대상회전을 통해 다시 해마로 돌아오는 연결구조가 있고 또 다른 하나는 편도핵, 시상, 전전두엽이 포함된 연결 구조를 이루고 있다. 일화적 기억과 관련된 구조물은 크게 해마, 해마옆이랑, 편도핵이 포함된 내측 측두엽, 시상, 기저전뇌(basal forebrain)이고 이들과 연결된 어떤 연결 통로에 손상이 생겨도 일화적 기억은 손상이 될 수 있다. 일화적 기억을 통해 들어온 정보는 이러한 해부학적 연결구조를 따라 반복되면서 응고화 과정을 거쳐 체계적 정보로 저장되어 장기적으로 활용 가능한 정보가 된다. 이런 일련의 과정을 위해서 내측 측두엽은 중요한 뇌 연결구조물이라고 할 수 있다. 물론 측두엽에서 백질은 기억에 직접적으로 관여되는 구조물이 아니며 또한 측두엽 백질의 손상 정도와 인지기능 및 기억과의 관계에 대한 연구가 없는 것이 사실이다. 그러나 측두엽의 백질은 인접구조물로 신호를 전달하는 연결 통로로 작용할 수 있다. 따라서 해마에 직접적인 손상은 아니더라도 측두엽 백질의 손상은 연결 통로의 원활한 소통을 방해하여 기억이 응고화되는 과정에서 장애를 초래할 수 있으므로 전두엽이나 두정엽과 같은 영역에 백질의 손상을 받았을 때와 달리 기억의 학습 및 저장 과정에 상당한 영향을 미쳤을 가능성이 있고 이러한 차이가 본 연구의 흥미로운 결과를 초래했을 것이라고 추정한다.

두 집단의 인지장애 정도를 비교해보면 측두전방 백질의 허혈성 변화가 없는 집단에서는 인출장애를 보이는 경미한 기억장애를 제외하면 다른 인지장애는 뚜렷하게 관찰되지 않는다. 이와 달리 측두전방 백질의 변화가 있는 집단에서는 저장에 어려움을 보이는 기억장애, 전두엽 집행 기능 장애를 비롯해서 다발적인 인지장애가 관찰된다. 이러한 두 집단의 인지장애 차이는 두 가지로 해석될 수 있다. 우선 전반적인 검사 점수가 측두전방 백질의 변화가 있는 집단이 그렇지 않은 집단보다 일관되게 낮은 것을 알 수 있고, 유의한 차이를 보이지는 않았지만 K-MMSE의 점수는 백질의 변화가 있는 집단에서 더 낮고 CDR 점수는

더 높은 것으로 나타났다. 또한 병의 경과 기간도 통계적인 유의한 차이를 보이지는 않았지만 측두전방 백질의 변화가 있는 집단이 조금 더 길다는 점을 고려해 보면 두 집단의 차이가 병의 진행 경과에 따른 인지기능 장애의 심한 정도 차이로 해석될 수 있다. 즉, 측두엽전방 백질 변화가 일어나기 전 단계에서는 인지기능 장애가 경미하거나 거의 없는 것을 알 수 있고 측두엽의 변화가 일어나게 되면 기억장애의 양상이 변하면서 전두엽 집행 기능 장애와 시공간 기능 저하 등 다발성 인지장애가 나타나는 것으로 이해될 수 있다. 그러나 단순히 병의 진행에 따른 차이로 해석하기에는 이전의 연구와 일치되지 않는 점이 있다. 이전의 연구에서 임상적으로 일과성 뇌 허혈증(TIA)이 발생하기 전의 CADASIL 환자와 발생 후의 환자, 그리고 치매로 진단된 환자 집단의 인지기능을 비교하였는데 허혈성 변화가 발생하기 전의 환자에게서도 이미 작업 기억과 전두엽 집행 기능의 저하가 관찰된다고 보고하였다[8]. 그러나 본 연구의 환자들은 측두엽의 백질에 허혈성 변화가 없는 환자라고 할지라도 적어도 한번 이상의 일과성 뇌 허혈증을 경험한 적이 있는 환자들이다. 이전의 연구에 비추어 보면 이 환자들에게서도 인지기능의 저하가 충분히 예상되지만 실제로 뚜렷한 인지장애가 관찰되지 않는 것을 알 수 있다. 또 두 집단에서 전체 백질의 변화 정도를 비교한 결과 그 차이가 없다는 것을 확인할 수 있었으므로 단순히 병의 진행에 따른 차이나 병변의 정도에 따른 차이로도 설명되지 않는다. 이는 두 집단의 차이가 병의 진행 경과에 따른 인지장애의 차이이기보다 CADASIL에서 두 가지의 다른 진행 경과를 보이는 독립적인 집단으로 이해될 수 있는 또 다른 가능성을 생각해 볼 수 있다. 물론 이에 대한 정확한 해석은 앞으로의 더 많은 연구를 통해서 밝혀질 수 있을 것이다.

본 연구에서는 측두전방 백질의 허혈성 변화가 있을 때 다발성 인지장애가 나타나며 특히 저장에 어려움을 보이는 기억장애 양상이 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 기존의 다른 CADASIL 환자의 인지기능 연구에서 나타난 인출장애 양상의 기억장애와는 반대되는 결과라는 점에 본 연구의 의의가 있을 수 있겠다. 이러한 결과는 추후에 더 많은 연구를 통해서 재확인될 필요성이 있다. 그리고 측두전방 백질의 변화 유무가 가져오는 인지기능 장애의 차이가 이 질환의 연속적인 변화로써 나타나는 것인지 아니면 독립적인 두개의 변화 양상이 있는 것인지 밝히기 위해서는 종적 추적 연구(longitudinal follow-up study)를 통해서 측두전방 백질의 변화와 인지기능의 변화를 알아보는 연구가 필요하다. 또한 본 연구에서는 측두전방 백질의 변화가 간접적으로 기억회로에 영향을 주면서 저장 장애 형태의 기억 장애를 유발하였을 것이라고 추측하였으나 이에 대한 정확한 검증을 위해 양전자 단층 촬영(PET)을 이용하여 기억 장애 양상 및 인지 기능 장애와의 관계를 밝히는 추후 연구도 필요하겠다.

참고문헌

1. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 1995; 346: 934-9.
2. Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain pathol.* 2002; 12: 371-84.
3. Chabriat H, Pappata S, Ostergaard L, Clark CA, Pachot-Clouard M, Vahedi K, et al. Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke* 2000; 31: 1904-12.
4. Bruening R, Dichgans M, Berchtenbreiter C, Yousry T, Seelos KC, Wu RH, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: decrease in regional cerebral blood volume in hyperintense subcortical lesions inversely correlates with disability and cognitive performance. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1268-74.
5. Tuominen S, Miao Q, Kurki T, Tuisku S, Poyhonen M, Kalimo H, et al. Positron emission tomography examination of cerebral blood flow and glucose metabolism in young CADASIL patients. *Stroke* 2004; 35: 1063-7.
6. 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.
7. Auer DP, Putz B, Gossel C, Elbel G, Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 2001; 218: 443-51.
8. Amberla K, Waljas M, Tuominen S, Almkvist O, Poyhonen M, Tuisku S, et al. Insidious cognitive decline in CADASIL. *Stroke* 2004; 35: 1598-602.
9. Filley CM, Thompson LL, Sze CI, Simon JA, Paskavitz JF, Kleinschmidt-DeMasters BK. White matter dementia in CADASIL. *J Neurol Sci* 1999; 163: 163-7.
10. Taillia H, Chabriat H, Kurtz A, Verin M, Levy C, Vahedi K, et al. Cognitive alterations in non-demented CADASIL patients. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 97-101.
11. Wentzel C, Darvesh S, MacKnight C, Shea C, Rockwood K. Inter-rater reliability of the diagnosis of vascular cognitive impairment at a memory clinic. *Neuroepidemiology* 2000; 19: 186-93.
12. Fazekas F, Chawluk JMB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MRI signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR* 1987; 8: 421-6.
13. Ragno M, Tournier-Lasserre E, Fiori MG, Manca A, Patrosso MC, Ferlini A, et al. An Italian kindred with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL).

- Ann Neurol* 1995; 38: 231-6.
14. Sonninen V, Savontaus ML. *Hereditary multi-infarct dementia. Eur Neurol* 1987; 27: 209-15.
 15. Sourander P, Walinder J. *Hereditary multi-infarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease. Acta Neuropathol (Berl)* 1977; 39: 247-54.
 16. Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen MT, Romero N, Bousser MG. *Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. Stroke* 1991; 22: 1297-302.
 17. Mas JL, Dilouya A, de Recondo J. *A familial disorder with subcortical ischemic strokes, dementia, and leukoencephalopathy. Neurology* 1992; 42: 1015-9.
 18. Sabbadini G, Francia A, Calandriello L, Di Biasi C, Trasimeni G, Gualdi GF, et al. *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): clinical, neuroimaging, pathological and genetic study of a large Italian family. Brain* 1995; 118: 207-15.
 19. Jung HH, Bassetti C, Tournier-Lasserre E, Vahedi K, Arnaboldi M, Arifi VB, et al. *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a clinicopathological and genetic study of a Swiss family. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 138-43.
 20. Bousser MG, Tournier-Lasserre E. *Summary of the proceedings of the first international workshop on CADASIL: Paris, May 19-21, 1993. Stroke* 1994; 25: 704-7.
 21. Verin M, Rolland Y, Landgraf F, Chabriot H, Bompais B, Michel A, et al. *New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 579-85.
 22. Chabriot H, Tournier-Lasserre E, Vahedi K, Leys D, Joutel A, Nibbio A, et al. *Autosomal dominant migraine with MRI white-matter abnormalities mapping to the CADASIL locus. Neurology* 1995; 45: 1086-91.
 23. Yousry TA, Seelos K, Mayer M, Bruning R, Uttner I, Dichgans M, et al. *Characteristic MR lesion pattern and correlation of T1 and T2 lesion volume with neurologic and neuropsychological findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Am J Neuroradiol* 1999; 20: 91-100.