

## R544C Mutation을 가진 CADASIL 환자의 혈관성 위험인자

이정석 · 최재철 · 강사윤 · 나해리\*  
강지훈

제주대학교 의과대학 신경과학교실  
보바스 기념병원 신경과\*

Received : September 17, 2009  
Revision received : September 23, 2009  
Accepted : October 23, 2009

### Address for correspondence

Ji-Hoon Kang, M.D.  
Department of Neurology, Jeju National University,  
1 Ara 1-dong, Jeju 690-756, Korea  
Tel: +82-64-717-1523  
Fax: +82-64-717-1630  
E-mail: jhkang@cheju.ac.kr

\*This work was supported by the research grant  
from Korean Dementia Association and Janssen  
Korea (2008).

## Vascular Risk Factors in CADASIL Patients with Notch3 R544C Mutation

Jung Seok Lee, M.D., Jay Chol Choi, M.D., Sa-Yoon Kang, M.D., Hae Ri Na, M.D.\*,  
Ji-Hoon Kang, M.D.

Department of Neurology, Cheju National University Hospital, Jeju; Department of Neurology\*,  
Bobath Memorial Hospital, Seongnam, Korea

**Background:** Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is an inherited arteriopathy caused by mutation in the notch 3 gene. Characteristic features include recurrent ischemic stroke, migraine, and progressive cognitive decline. Despite the highly stereotyped nature of CADASIL, marked phenotypic variation has been reported, which suggest that other factors may modulate the disease process. Possible factors include both environmental and other genetic factor. In the present study we sought to determine whether conventional cardiovascular risk factors influence phenotype and MRI markers in CADASIL patients that carry an R544C mutation. **Methods:** Fifty three consecutive patients with R544C mutation were investigated. Then patients were divided into two groups depending on the presence (VR group) or absence (non-VR group) of conventional vascular risk factors. Vascular risk factors included hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, ischemic heart disease, smoking, and heavy drinking. Thirty four patients belonged to VR group and the remaining 19 patients to the non-VR group. All patients underwent a detailed neuropsychological testing including Alzheimer's disease assessment scale cognitive subscale (ADAS-cog) and MR imaging protocols. **Results:** VR group demonstrated an increase in lacunar infarcts ( $p=0.038$ ) and cerebral microbleeds ( $p=0.002$ ). However, there was no significant difference in the ADAS-cog and MMSE scores between VR group and non-VR group. The memory scores of ADAS-cog (delayed recall test) were lower in VR group than non-VR group ( $p=0.049$ ). However, digit span backward scores were lower in non-VR group than VR group ( $p=0.048$ ). **Conclusions:** We observed increase in lacunar infarcts and cerebral microbleeds in VR group. These findings suggest that conventional vascular risk factor may predispose to cerebrovascular events in CADASIL patients with notch3 R544C mutation.

**Key Words:** Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), Cardiovascular risk factors, R544C mutation, Lacunar infarct, Cerebral microbleeds

## 서 론

CADASIL은 주로 19번 염색체의 Notch 3 유전자의 돌연변이에 의하여 생겨서 상염색체 우성으로 유전되는 양상을 보이는 유전성 혈관성 질환이다[1]. 병변은 비동맥경화성 비아밀로이드성 동맥병증(non-arteriosclerotic, non-amyloid arteriopathy)의 소견을 보이며 모든 조직에서 혈관의 이환이 나타날 수 있으나 주로 대뇌의 소혈관을 이환한다[2]. MRI 소견상 피질하 백질 부위와 기저핵의 허혈성 손상을 보이며 측두엽 전

방(anterior part of the temporal lobe) 및 외포(external capsule)의 이환이 특징적인 소견이다[3, 4]. 이외에 다수의 열공성 뇌경색, 대뇌미세출혈 및 뇌위축 소견도 보일 수 있다[5-8]. CADASIL은 임상적으로 뇌졸중, 편두통 양상의 두통, 진행성 인지장애 및 혈관성 치매, 그리고 우울증 등 정신증상을 보이는 질환으로 질환의 말기에 상당수의 환자에서 뚜렷한 혈관성 치매를 보이며 치매로 진행하기 전 다양한 시기에 인지기능장애가 나타난다[9, 10].

제주에서 발생하는 CADASIL 환자들은 대부분 R544C라는

단일한 유전자형을 가지고 있다[11, 12]. 따라서 선천적으로 혈관성 손상에 취약한 유전자형을 가진 집단에서 환경적 인자들이 얼마나 영향을 주는지에 대한 정보를 얻을 수 있다. 본 저자들은 R544C 유전자형을 갖는 CADASIL 환자에서 후천적 혈관성 위험인자에 노출이 되었을 때 어떠한 임상적, 신경영상학적 차이가 발생하는 지에 대하여 알아보고자 연구를 시행하였다. 본 연구는 단일한 유전자형을 갖는 CADASIL 환자에서 혈관성 위험인자의 영향에 대한 첫 연구이다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

2001년 11월부터 2009년 5월까지 제주대학교병원 신경과를 방문하여 유전자검사 또는 피부 생검을 통하여 확진된 CADASIL 환자 91명이었다. 이들 중 2008년 4월부터 시작된 제주 CADASIL 코호트 연구에 등록된 환자는 60명이었으며 59명은 유전자검사를 통하여 확진되었고 1명만이 피부조직검사를 통하여 확진되었다. 60명 중 3명은 R544C가 아닌 다른 유전자형을 가져서 제외되었고 나머지 3명은 혈관성 위험인자에 대한 평가가 불충분하여 제외되었다. 따라서 최종적으로 R544C 유전형을 가진 53명의 CADASIL 환자가 연구 대상이 되었고 이들을 혈관성 위험인자가 있는 34명과 혈관성 위험인자가 없는 19명으로 나누었다. 혈관성 위험인자 노출군은 고혈압, 당뇨, 고콜레스테롤혈증, 허혈성 심질환, 흡연, 과음 중 한 가지 이상의 위험요인에 노출된 군으로 혈관성 위험인자 무노출군은 상기 위험요인이 한 가지도 없는 군으로 구성하였다(Fig. 1). 고혈압은 과거력이 있거나 앓은 상태에서 5분 간격으로 2회 혈압을 측정하여 평균 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 정의하였다. 당뇨는 과거력이 있거나 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상인 경우 또는 당뇨병의 증상이 있으면서 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 고콜레스테롤혈증은 혈중 콜레스테롤 수치가 240 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 허혈성 심질환은 심근경색 또는 협심증의 과거력이 있거나, 표준 12유도 심전도검사 시 명확한 허혈성 변화의 소견을 보이는 경우로 정의하였다. 흡연은 현재 흡연 중인 경우뿐만 아니라 과거에 흡연력이 있는 경우를 모두 포함하여 정의하였다. 과음은 술의 종류와 무관하게 매일 2잔 이상 술을 먹는 경우로 정의하였다. 연구에 참여한 CADASIL 환자 모두에게서 연구참여동의서를 받았고 제주대학교병원 기관윤리위

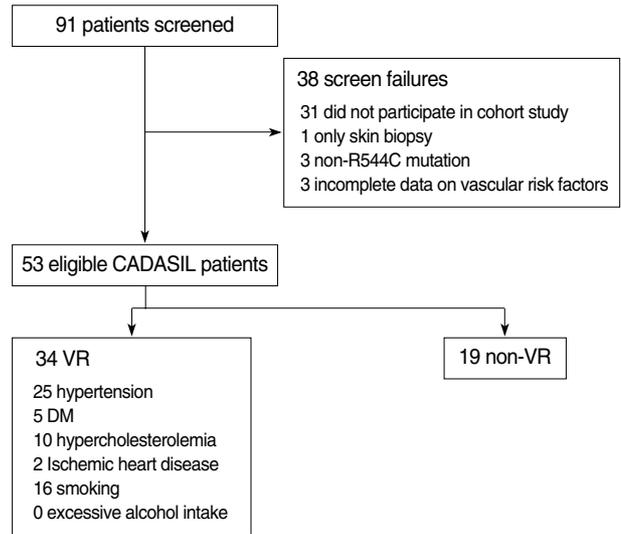


Fig. 1. Participant selection.

VR, group with conventional vascular risk factors; non-VR, group without conventional vascular risk factors; DM, Diabetes Mellitus.

원회의 심의를 받았다.

### 2. 방법

#### 1) 신경심리검사

모든 대상자에게 전반적인 인지기능의 평가를 위해 Korean version of Mini-Mental State Examination (K-MMSE) [13]를 시행하였고 혈관성인지장애에 대한 정확한 평가를 위하여 Vascular Dementia Assessment Scale (VADAS-cog) 검사[14]를 실시하였다. 2가지 검사 외에 정보 처리 속도 및 오류 관리를 포함하는 실행능력을 알아보기 위하여 Stroop test [15]와 Trail making test, part A 및 part B [16]를 시행하였다.

VADAS-cog는 알츠하이머병에 대한 평가에 광범위하게 사용되는 Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) [17, 18]와 집중력, 실행력 및 간섭 효과를 받는 기억력을 더 세밀히 평가하기 위하여 고안된 부가적인 5가지 검사로 구성되어 있다. 부가적 5가지 검사는 digit span backward, digit cancellation, symbol digit modalities, Maze task, verbal fluency test이다. ADAS-cog 검사 항목은 단어즉각회상(immediate word recall), 명령(commands), 구성행위(constructional praxis), 단어지연회상(delayed word recall), 이름대기(naming objects), 관념적 행위능력(ideational praxis), 지남력(orientation), 단어재인(word recognition), 검사지침기억하기(remembering instructions), 언어표현능력(spontaneous language ability), 낱말찾기 어려움(word finding difficulty),

이해력(comprehension) 및 집중력/주의산만성(construction/distractibility)으로 구성되어 있으며 총점이 85점이다. 로젠 그룹이 개발한 ADAS-cog와[17] 비교 시 단어지연회상과 집중력/주의산만성이 추가되었고 Suh 등[18]이 번안한 ADAS-cog와 비교하면 단어지연회상을 제외하고는 동일하다. 따라서 Suh 등이 개발한 한국형 ADAS-cog의 총점은 75점인데 비하여 본 연구에서 사용한 ADAS-cog의 총점은 85점이다.

## 2) 뇌영상 획득

뇌자기공명영상은 1.5-T MR system (Simens, Sonata, Germany)을 이용하여 획득하였다. T1 강조영상, T2 강조 경사에 코영상, 그리고 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상검사를 실시하였다. T1 강조영상은 절편두께(slice thickness) 5 mm, 절편간격(interslice gap) 1.5 mm, Time to Echo (TE) 9.3 ms, Time to Repeat (TR) 550 ms, T2 강조 경사에 코영상은 절편두께 5 mm, TE 95 ms, TR 4000 ms, 그리고 FLAIR 영상은 절편두께 5 mm, 절편간격 1.5 mm, TE 135 ms, TR 8100 ms로 구성하였다.

## 3) 뇌영상 분석

백질고신호강도(White matter hyperintensities, WMH)는 FLAIR 영상에서 신호가 증가된 백질 부위로 정의하였다. 백질고신호강도 용적의 측정은 뇌실질 내의 각 voxel의 신호강도를 정상신호강도와 고신호강도를 구분하는 대략적인 문턱치를 정하고 문턱치 이상의 값을 가진 voxel의 총 면적을 측정하는 반자동구획설정(semiautomatic segmentation)의 방법을 사용하였다. 반자동구획설정 시 사용한 software는 Analyze 8.1 (Biomedical Imaging Resource, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA)이다.

열공성 뇌경색(lacunar infarction)은 뇌피질을 침범하지 않는 뇌실질의 병변으로서, 신호강도는 모든 영상에서 CSF와 동일하고 직경은 2 mm 이상으로 정했다. 기저핵의 꼬리핵과 렌즈핵의 아래 1/3에 존재하는 뇌척수액과 같은 신호강도를 보이는 2 mm 미만의 병변은 정상적으로 확장된 혈관주위공간으로 판단하여 제외하였다. 숙련된 뇌졸중 전문의 1인이 T1 강조영상과 FLAIR 영상을 사용하여 열공성 뇌경색 진단을 시행하였다. 대뇌미세출혈(Cerebral microbleeds, CMBs)은 T2 강조 경사에 코영상에서 신호소실을 보이는 원형 병변 중 직경이 5 mm 이하인 것으로 정의하였다. 양쪽의 기저핵에서 대칭으로 관찰되는 신호소실 부위는 석회화 또는 철분침착으로 판단하여 제외하였다. 뇌졸중 전문의 1인이 T2 강조 경사에 코영상을 사용

하여 대뇌미세출혈 진단을 시행하였다.

뇌위축 정도는 두개강 내 용적에 대한 뇌실질용적의 비율, 즉 뇌실질비율(Brain Parenchymal Fraction, BPF) [19]로 측정하였다. 전체 뇌용적은 성별, 연령별 및 개인별 차이가 있으므로 대부분의 뇌연구에서는 뇌실질비율을 뇌위축 정도를 반영하는 지표로 사용하고 있다. 두개강 내 용적(intracranial cavity volume, ICC)은 두개골의 내판을 따라 선을 그리는 구획설정 방법을 사용하여 측정하였고 뇌실질용적은 두 단계 계산을 통하여 얻을 수 있었다. 먼저, CSF와 뇌실질을 구별하는 대략적인 문턱치를 정하여 문턱치 이상의 값을 가진 voxel의 총면적을 측정하였다. 이 과정을 통하여 뇌피질 주위의 CSF 용적(CSF surrounding the brain: peripheral CSF)을 제외할 수 있었고 다음 단계로 뇌실 내 CSF 용적(intraventricular CSF)을 따로 측정하여 구한 후 앞서 얻은 용적에서 빼주어 뇌실질용적(Brain tissue volume)을 구할 수 있었다.

## 4) 통계

혈관성 위험요인 노출군과 비노출군 간 차이를 비교 시 연속형 자료인 경우 t-test 또는 Mann-Whitney U test를 사용하였고 범주형 자료인 경우 chi-square 검증을 사용하였다. 통계 프로그램은 SPSS 12.0을 이용하였고 p value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있는 것으로 평가하였다.

# 결 과

## 1. 임상적 특징

두 군 비교 시 연령과 교육연수에 대하여 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 혈관성 위험인자군에서 남성이 유의하게 많았다. 뇌경색 발생은 혈관성 위험인자군에서 유의하게 높았으며 무증상인 경우는 혈관성 무위험인자군에서 유의하게 많았다(Table 1). 첫 임상 증상은 53명의 환자 중 5명(9.4%)에서 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attack, TIA)을 보였고 16명(30%)에서 뇌경색, 3명(5.7%)에서 뇌출혈, 5명(9.4%)에서 인지기능 저하, 15명(28.3%)이 두통, 1명(1.9%)이 경련, 그리고 8명(15.1%)에서 무증상이었다. CADASIL의 특징적인 임상소견을 보이지 않은 무증상 R544C mutation 보유자들은 증상이 있는 CADASIL 환자와 혈연 관계가 있는 자들로 코호트 연구에 자발적으로 참여하게 되었다. 환자들의 유병기간은 56년부터 무증상까지 다양하였는데 유병기간이 56년부터 12년까지는 모두 첫

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of CADASIL subjects

	VR (n=34)	Non-VR (n=19)	p value
Age, yr (SD)	61.5±11.8	61.7±12.5	ns
Male/female	11, 23	5, 14	0.005
Education, yr (SD)	9.3±5.4	7.4±5.5	ns
CADASIL-related symptoms			
TIA	5	1	ns
Cerebral infarction	17	2	0.006
ICH	4	0	ns
Headache	7	7	ns
Seizure	1	0	ns
Depression	6	3	ns
Asymptomatic	4	9	0.007

VR, group with vascular risk factors; Non-VR, group without vascular risk factors; CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.

**Table 3.** MRI markers of CADASIL subjects

	VR (n=34)	Non-VR (n=19)	p value
BPF (%)	83.4±4.1	85.1±4.4	ns
Volume of WMH (mm <sup>3</sup> )	49,594.9±25,022.6	40,933.2±22,417.3	ns
Number of Lacunes	5.5±7.4	0.9±1.2	0.038
Number of CMBs	9.8±16.6	0.9±2.1	0.002

CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; BPF, brain parenchymal fraction; WMH, white-matter high-signal intensities; CMBs, cerebral microbleeds.

증상이 두통인 경우에 속하였고 유병기간이 10년인 경우를 보면 첫 증상이 뇌경색, 인지기능저하, 두통인 경우가 각각 2, 1, 1명이었다.

## 2. 신경심리검사 결과

두 군에서 MMSE, ADAS-cog 총점의 유의한 차이는 없었으며, 혈관성 무위험인자군이 ADAS-cog 중 단어지연회상에서 위험인자군에 비하여 우월한 수행을 보였으나( $p=0.049$ ) digit span backward 에서는 오히려 저하된 조건을 보였다 ( $p=0.048$ ) (Table 2). 그 이외 검사에서는 두 군에서 유의한 수준의 차이를 보이지 않았다.

## 3. 신경영상학적 소견

열공성 뇌경색의 수는 혈관성 위험인자군에서 5.5±7.4개, 혈관성 무위험인자군에서 0.9±1.2개로 두 군에서 뚜렷한 차이를 보였다( $p=0.038$ ). 대뇌미세출혈의 수도 혈관성 위험인자군

**Table 2.** Cognitive test results in CADASIL subjects

	VR (n=34)	Non-VR (n=19)	p value
MMSE	27.3±3.7	26.1±4.6	ns
VADAS-Cog			
ADAS-cog, total scores	17.1±9.1	18.2±13.3	ns
ADAS-cog, 단어회상	5.1±1.8	4.6±2.0	ns
ADAS-cog, 단어지연회상	4.8±2.2	3.4±2.1	0.049
ADAS-cog, 단어재인	4.5±3.8	2.9±3.0	ns
Additional five studies			
Digit span, backward	5.2±1.6	4.4±1.2	0.048
Digit cancellation	20.7±9.0	20.5±10.3	ns
Symbol Digits Modalities, 정답	27.9±17.8	24.6±18.0	ns
Symbol Digits Modalities, 오류	1.3±1.9	1.3±1.4	ns
Maze task, 종결 시간	10.0±6.0	14.4±10.4	ns
Maze task, 오류 수	0.2±0.4	0.6±1.2	ns
Verbal fluency	14.4±5.5	13.0±4.7	ns
Specific frontal tests			
Stroop, word reading, 정답 수	102.0±18.1	93.1±28.2	ns
Stroop, word reading, 오류 수	1.4±3.2	0.9±1.4	ns
Stroop, color reading, 정답 수	71.0±30.9	76.6±31.0	ns
Stroop, color reading, 오류 수	4.2±6.8	2.1±2.6	ns
TMT-A, 종결 시간	61.8±39.5	73.1±51.0	ns
TMT-A, 오류 수	0.3±0.7	0.1±0.3	ns
TMT-B, 종결 시간	127.5±82.4	154.3±97.0	ns
TMT-B, 오류 수	1.2±1.9	1.8±1.6	ns
S-IADL	2.7±4.0	4.8±6.2	ns

MMSE, mini-mental state examination; CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; TMT-A, trail-making test A; TMT-B, trail-making test B; S-IADL, Seoul-instrumental activities of daily living.

에서 9.8±16.6개, 혈관성 무위험인자군에서 0.9±2.1개로 유의한 차이를 보였다( $p=0.002$ ). 그러나, 뇌실질비율(BPF)과 백질고신호강도의 용적(Volume of WMH)은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

## 고 찰

본 연구를 통해 R544C mutation을 가진 CADASIL 환자에서는 혈관성 위험인자에 노출될 때 열공성 뇌경색과 대뇌미세출혈의 수가 증가하는 것을 알 수 있었다. 열공성 뇌경색의 수가 많아질수록 전반적인 인지기능의 악화를 초래한다는 여러 증거들이 있다[5, 6]. 이에 비하여 대뇌미세출혈의 수가 인지기능의 저하와 연관성이 있느냐는 상반된 연구결과가 있어서 논란의 대상이다[5, 6, 20]. 뇌위축의 정도를 반영하는 뇌실질비율은 일반적으로 전반적인 인지기능장애와 연관성을 가지는 것으로 밝혀져 있는데 본 연구에서는 혈관성 위험인자군에서 83.4±4.1%, 혈관성 무위험인자군에서 85.1±4.4%로 통계적으로 유

의한 차이에 다르지 못하였다( $p=0.171$ ). 또한 두 군에서 백질 고신호강도의 용적의 차이도 통계적으로 없었다.

CADASIL 환자에서 유전자형과 표현형의 상관관계(genotype-phenotype correlation)에 대하여는 아직 확정적인 결론이 없는 상태나 몇몇 연구에서는 C174Y, C117F, C445R과 같은 유전자형이 예후가 나쁠 가능성을 제시하고 있다[10, 21]. 따라서 본 연구와 같이 단일한 유전자형을 갖는 환자들을 대상으로 하여야 후천적 환경요인이 표현형에 미치는 영향을 정확히 평가할 수 있을 것으로 생각된다. 아직까지 CADASIL 환자에서 한 유전자형을 가진 집단을 대상으로 후천적 혈관성 위험인자에 노출된 군과 비노출군을 나누어 시행한 연구는 없었다.

본 연구에서는 혈관성 위험인자군에서 남성이 유의하게 많았으며 뇌경색의 발생빈도도 유의하게 높았는데 이러한 소견은 열공성 뇌경색의 수가 남성에서 유의하게 많았다는 연구[4]와 남성 CADASIL 환자들이 여성 CADASIL 환자에 비하여 부동(immobilization) 및 사망이 더 일찍 발생한다는 연구 결과[10]를 지지한다.

CADASIL 환자에서 후천적 혈관성 위험인자에 노출될 경우 뇌경색, 혈관성 치매와 같은 질환이 더 호발된다는 직접적인 증거는 매우 한정되어 있다. 123명의 CADASIL 환자를 대상으로 한 Singhal 등[22]의 연구의 경우 뇌경색 및 일과성 허혈성 발작(TIA)의 발생은 교란 변수인 나이를 교정했을 때 현재 흡연 상태인 경우만 연관성이 있었고 고혈압, 당뇨, 고콜레스테롤혈증 및 성별과는 유의한 통계적 연관성이 없었다. 또한 Viswanathan 등[20]의 연구에서도 대뇌미세출혈만 고혈압, 수축기 혈압, 그리고 Hemoglobin A1c와 연관성이 있었을 뿐 열공성 뇌경색의 수나 백질고신호강도의 용적은 고혈압, 당뇨, 고콜레스테롤혈증과 같은 혈관성 위험인자와 통계적으로 유의한 연관성이 없었다. 그러나 두 연구 모두 다양한 유전자형을 갖는 CADASIL 환자를 대상으로 했다는 연구의 한계점이 고려되어야 할 것이다.

CADASIL 환자들의 인지기능장애의 특징은 비교적 초기에 전두엽 기능의 저하와 cognitive processing speed의 감소가 일어난다는 점이다. 그에 비하여 기억력 저하는 질환이 어느 정도 진행된 후 뚜렷해지기 시작한다. 따라서 digit cancellation, symbol digit modalities, Maze task, verbal fluency test와 같이 실행력 및 간섭 효과를 받는 기억력을 주로 평가하는 검사와 Stroop test와 Trail making test, part A 및 part B와 같이 정보 처리 속도 및 오류 관리능력을 평가하는 검사에서 질환의 초기에도 대조군에 비하여 저하된 수행을 보인다[23, 24]. 본 연구에서는 동일한 R544C mutation을 가진 CADASIL 환자에서 혈관성 위험인자 노출 시 인지기능검사의 차이를 비교하였는

데 혈관성 위험인자군에서 ADAS-cog 중 단어지연회상에서 혈관성 무위험인자군에 비하여 저하된 소견을 보였고( $p=0.049$ ) backward digit span에서는 오히려 우월한 수행능력을 보였다( $p=0.048$ ). 두 군에서 ADAS-cog 총점과 MMSE 등 다른 인지기능검사상 유의한 통계적 차이는 없었는데 이러한 소견은 CADASIL 환자에서 후천적 혈관성 위험인자에 노출되어도 질환 초기에는 전반적인 인지기능의 저하가 뚜렷하지 않을 가능성을 시사한다. 본 연구에 참여한 CADASIL 환자들의 특징은 첫 증상이 두통으로 나타난 경우를 제외하면 대부분 환자들의 유병기간이 6년 이내인 질환 초기로 추정되는 환자들이며 또한 뇌졸중이 발생하여 심한 후유 장애가 있는 CADASIL 환자들의 대다수가 연구에 참여하지 못하였다는 점이다. 이러한 특징이 신경심리검사 결과의 해석 시 고려되어야 한다. CADASIL 환자군에서 얻어진 MMSE는  $26.8 \pm 4.0$  (range: 12-30)점으로 인지 기능이 저하된 소수를 제외한다면 나머지 대다수의 CADASIL 환자들은 일반인과 비교 시 전반적인 인지기능장애가 심하지 않을 것으로 추정할 수 있다. 혈관성 위험인자군에서 더 심한 ADAS-cog 지연회상의 저하를 보이는 것으로 혈관성 위험인자에 노출된 경우 내측 측두엽의 혈관성 손상이 더 심해질 가능성에 대한 제시를 해볼 수 있지만 이를 뒷받침할 신경영상학적 증거는 없으며 통계적 유의성 또한 높지 않다( $p=0.049$ ). 혈관성 위험인자군에서 backward digit span 수행이 더 우월한 것에 대하여 논란이 있을 수 있다. 통계적으로 유의하지는 않지만 혈관성 위험인자군의 교육연수가  $9.3 \pm 5.4$ 년이고 혈관성 무위험인자군의 교육연수가  $7.4 \pm 5.5$ 년으로 혈관성 위험인자군의 교육연수가 높은 경향이 있는데( $p=0.219$ ) 이러한 변수가 영향을 주었을 가능성이 있으며 backward digit span 수행이 우월한 것에 대한 통계적 유의성도 낮은 편( $p=0.048$ )이란 점이 결과에 대한 해석 시 고려되어야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 횡단면적 연구(cross-sectional study)로 인과성에 대한 평가를 할 수 없다는 점, 열공성 뇌경색의 수만 평가하고 뇌의 각 영역에 따른 분류를 시행하지 않은 점. 그리고 열공성 뇌경색의 용적에 대한 평가를 시행하지 않은 점이다.

그러나 본 연구는 이전 연구[20, 22-25]와는 달리 R544C mutation을 보이는, 비교적 균일한 유전적 특성을 가진 CADASIL 환자군에서 행해진 연구로서 부분적 유전적 소인과 환경적 특성이 혼합된 후천적 혈관성 위험인자에 노출되었을 때 어떠한 변화가 있을 수 있느냐를 유추할 수 있는 첫 연구이다. 아직까지 국내외적으로 이와 같은 연구는 시행된 바가 없다.

본 연구를 통해 혈관성 위험인자에 노출되었을 때 열공성 뇌경색과 대뇌미세출혈의 수가 증가하는 것을 알 수 있었고 이러

한 신경영상학적 변화에도 불구하고 대다수의 환자에서는 질환의 초기에 전반적인 인지기능의 저하가 뚜렷하지 않다는 것을 알 수 있었다. 상기 결과는 CADASIL 환자에 있어서 혈관성 위험인자의 조절이 환자의 예후에 영향을 줄 수 있음을 시사하는 소견으로 향후 CADASIL 환자 중 무증상 및 경증 환자에 대한 진료 시 유용한 설명 자료를 제공해준다.

### 참고문헌

- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabirat H, Mouton P, et al. Notch 3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383: 707-10.
- Baurimont M, Dubas F, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathologic study. *Stroke* 1993; 24: 122-5.
- 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.
- van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Ferrari MD, Haan J, Van Buchem MA. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages-3rd-6th decades. *Radiology* 2003; 229: 683-90.
- Liem MK, van der Grand J, Haan J, van der Boom R, Ferrari MD, Knaap YM, et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. *Stroke* 2007; 38: 922-8.
- Leim MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J, van der Neut IL, Ferrari MD, Van Buchem MA, et al. MR correlates of cognitive decline in CADASIL: a 7-year follow-up study. *Neurology* 2009; 72: 143-8.
- Jouvent E, Viswanathan A, Mangin JF, O'Sullivan M, Guichard JP, Gschwendtner A, et al. Brain atrophy is related to lacunar lesions and tissue microstructural change in CADASIL. *Stroke* 2007; 38: 1786-90.
- Jouvent E, Mangin JF, Porcher R, Viswanathan A, O'Sullivan M, Guichard JP, et al. Cortical changes in cerebral small vessel disease: a 3D MRI study of cortical morphology in CADASIL. *Brain* 2008; 131: 2201-8.
- 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.
- Opherck C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004; 127: 2533-9.
- Choi JC, Kang SY, Kang JH, Park JK. Intracranial hemorrhages in CADASIL. *Neurology* 2006; 67: 2042-4.
- Oh JH, Lee JS, Kang SY, Kang JH, Choi JC. Aspirin-associated intracranial hemorrhage in a patient with CADASIL. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 384-6.
- Kang YW, Na DL, Hahn SH. A validity study in the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neuro Assoc* 1997; 15: 300-7.
- Ferris S. General measures of cognition. *Int Psychogeriatr* 2003; 15: 215-7.
- Golden C, Freshwater SM. *Stroop color and word test*. Wood Dale (IL): Stoelting 2002.
- Reitan RM. *Trail Making Test: Manual for the Administration and Scoring of the Trail Making Test*. Bloomington, Indiana University. 1959.
- Rosen W, Mohs R, Davis K. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-64.
- Suh GH, Mohs RC. Development of the Korean version of the Alzheimer's Disease Assessment Scale. *J Korean Geriatr Soc* 2003; 7: 267-77.
- Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999; 53: 1698-704.
- Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurcuic R, Boutron C, et al. Blood pressure and Haemoglobin A1c are associated with microhemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain* 2006; 129: 22375-83.
- Arboleda-Velasquez JF, Lopera F, Lopez E, Frosch MP, Sepulveda-Falla D, Gutierrez JE, et al. C455R notch 3 mutation in a Colombian CADASIL kindred with early onset of stroke. *Neurology* 2002; 59: 277-9.
- Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain* 2004; 127: 2031-8.
- Peters N, Opherck C, Danek A, Ballard C, Herzog J, Dichgans M. The pattern of cognitive performance in CADASIL-a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2078-85.
- Charlton RA, Morris RG, Nitkunan A, Markus HS. The cognitive profiles of CADASIL and sporadic small vessel disease. *Neurology* 2006; 66: 1523-6.
- Buffon F, Porcher R, Hernandez K, Kurtz A, Pointeau S, Vahedi K, et al. Cognitive profile in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 175-80.