

카다실 환자의 주요혈관인지장애와 경도혈관인지장애에서 뇌 자기공명영상 표지자가 미치는 영향

이정석^a 고명주^a 이호규^a 최재철^a

제주대학교 의과대학 신경과학교실, 영상의학과교실^a

Impact of Brain MRI Markers on Major and Mild Vascular Cognitive Impairment in CADASIL

Jung Seok Lee, MD, Myeong Ju Koh, MD^a, Ho Kyu Lee, MD^a, Jay Chol Choi, MD

Department of Neurology and Radiology^a, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Background: Cognitive impairment is the second most common clinical manifestation in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). However, understanding of cognitive impairment in CADASIL has been hampered by lack of consensus on diagnosis of vascular cognitive impairment (VCI). We used vascular impairment of cognition classification consensus study principles (VICCCS-1) and protocols (VICCCS-2) to assess the cognitive impairment in CADASIL. We also evaluated the impact of MRI markers on major and mild VCI in CADASIL.

Methods: We prospectively recruited 64 patients who underwent standardized brain MRI and detailed neuropsychological test. MRI analysis included number of lacunes, number of cerebral microbleeds (CMB), normalized volume of white-matter hyperintensities (nWMH), and brain parenchymal fraction (BPF). BPF has been used to measure brain atrophy. The patients were divided into three groups: those with normal cognition (CADASIL-NC, n=14), those with mild VCI (CADASIL-mild VCI, n=38), and those with major VCI (CADASIL-major VCI, n=11).

Results: The three groups differed according to age, with the major VCI group being older. The major VCI group had more lacunes, more CMB, more extensive white matter lesions and lower BPF than NC group. There were no significant differences between NC and mild VCI groups in BPF. BPF and age were the independent predictors of major VCI. There was a tendency that women were at higher risk for mild VCI, though it did not reach statistical significance. Women were older than men, but had lower number of lacunes in mild VCI.

Conclusions: These findings suggest that brain atrophy and age are the main predictors of major VCI in CADASIL.

J Korean Neurol Assoc 40(1):39-46, 2022

Key Words: CADASIL, VCI, Brain MRI, BPF

서 론

카다실(cerebral autosomal-dominant arteriopathy with sub-

cortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)은 주로 NOTCH3 유전자 변이에 의하여 발생하는 유전성 대뇌소혈관질환이다.¹ 주요 증상은 뇌경색, 일과성뇌허혈발작(transient ischemic attack), 뇌출혈, 혈관인지장애, 만성두통, 우울증, 그리고 뇌전증이다.^{2,3} 혈관인지장애(vascular cognitive impairment, VCI)는 카다실 환자에서 뇌졸중에 이어 2번째로 흔한 임상증상이다.⁴

혈관인지장애는 알츠하이머병처럼 동일한 병리 소견을 가지는 질환과 달리 다양한 원인이 있고 이에 따라 광범위하게 인정되어 사용되는 합의기준(consensus criteria)이 없다.⁵ 2006년에 혈관인지장애를 표준화하기 위하여 National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network (NINDS-CSN)

Received September 17, 2021 Revised November 24, 2021

Accepted November 24, 2021

Address for correspondence: Jung Seok Lee, MD
Department of Neurology, Jeju National University School of
Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea
Tel: +82-64-754-8178 Fax: +82-64-727-3114
E-mail: nrlee71@naver.com

*This work was supported by the 2021 education, research and student guidance grant funded by Jeju National University.

진료지침이 발표되었지만 아직까지 이 지침을 따른 임상적용과 연구가 부족한 실정이다.^{5,6} 2017년과 2018년에 혈관인지장애를 표준화하기 위한 구체적인 원칙(The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study, VICCCS-1)⁵과 protocol (VICCCS-2)⁷이 발표되었고 경도혈관인지장애(mild VCI)와 주요혈관인지장애(major VCI)의 구체적인 개념이 제시되었다. 혈관인지장애의 진단을 위하여는 전두엽 기능, 집중력, 기억력, 시공간 인지기능과 언어 기능이 반드시 평가되어야 하며 경도혈관인지장애는 5가지 인지 기능영역 중 1가지 이상 영역에서 저하조건이 있으면서 도구일상활동(instrumental activities of daily living, IADLs)이나 일상활동(activities of daily living, ADLs)의 손상이 경미하거나 없어야 하고, 일상활동의 소실은 뇌혈관병변에 의한 운동/감각 기능의 소실과 무관하여야 한다. 또한, 주요혈관인지장애는 5가지 인지 기능영역 중 1가지 이상의 영역에서 저하 조건을 보이며 도구일상활동/일상활동의 심한 저하를 보이고, 일상활동의 소실은 뇌혈관병변에 의한 운동/감각 기능의 소실과 무관하여야 한다.⁷

서울신경심리선별종합검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)는 VICCCS에서 제시한 5가지 인지영역을 모두 포함한 인지기능검사로 한국에서 광범위하게 사용되고 있는 신경심리검사이다.⁸ SNSB-D (dementia version of SNSB)는 기존 SNSB 검사보다 단축된 형태로 SNSB검사와 동일하게 VICCCS에서 제시한 5가지 인지영역을 모두 포함하고 있으며 총점 300점으로 구성되어 있다.⁹ 혈관인지장애의 전형적인 모델인 카다실에서 VICCCS에서 제시한 원칙과 protocol을 따른 연구는 거의 전무하며 특히, 국내에서 광범위하게 사용되는 SNSB를 사용하여 경도혈관인지장애와 주요혈관인지장애를 나누고 특징을 제시한 연구는 시행된 바 없다. VICCCS-2에서는 뇌혈관인지장애 환자에 대한 표준화된 평가를 위하여 뇌 MRI와 뇌 CT검사 시행 및 평가 시 권유 사항(recommendation)을 제시하였는데, 주로 NINDS-CSN 권유 사항을 차용하였다. 뇌 미세혈관에 대한 영상표지인자로 범위를 좁혀보면 뇌 위축(brain atrophy), 열공경색(lacunae, 큰지름 3-10 mm), 뇌미세출혈(cerebral microbleeds, 큰지름 10 mm이하, 감수성강조영상[susceptibility weighted images, SWI] 사용시), 백질고신호강도(white matter hyperintensities, WMH)로 정의하였다.⁷

카다실 환자에서 시행된, 대뇌소혈관질환과 관련된 뇌 MRI 영상표지자(brain MRI marker)와 혈인지장애와의 연관성에 관한 연구에서는 열공경색의 수가 전반적인 인지기능(global cognitive function)과 전두엽 집행기능(executive function)에 영향을 준다는 보고가 많았다.¹⁰⁻¹² 뇌미세출혈, 피질하백질변성, 그리고, 뇌 위축에 관해서는 여러 상반된 연구 결과가 있다.¹²⁻¹⁴ 국내 카다실 환자

를 대상으로 한 연구에서 열공경색의 수가 전반적 인지기능에 영향을 주며 특히, 전두엽/집행기능에 영향을 준다는 논문들이 있다.^{15,16} 그러나, 카다실 환자를 경도혈관인지장애와 주요혈관인지장애로 나누어 어떤 뇌 MRI 영상표지자가 인지에 영향을 주는지에 대한 연구는 전무하며 국내에서 광범위하게 사용되는 SNSB 검사를 사용한 연구도 매우 드물다. 그리고 카다실 환자의 뇌 위축과 관련된 연구도 없었다. 따라서 본 연구자들은 카다실-경도혈관인지장애와 카다실-주요혈관인지장애에 영향을 주는 위험인자를 뇌 MRI 영상표지자에 중점을 두어 알아보고자 한다.

대상과 방법

1. 대상

2018년 10월부터 2019년 8월까지 **신경과를 방문한 카다실 환자 중 NOTCH3 유전자검사를 시행한 환자 중 카다실로 확진된 64명을 대상으로 하였다. 64명 중 2명은 SNSB를 시행하지 못하였다. 2명 중 1명은 SNSB를 시행하지 못했지만 일상활동의 뚜렷한 저하를 보이는 주요혈관인지장애환자로 연구에 등록을 하였으나, 나머지 1명은 주요와 경도혈관인지장애의 구분이 불명확하여 연구에서 제외하였다. 최종 연구대상은 63명이었다. 모든 연구대상자들이 연구에서 정한 protocol에 따른 뇌 MRI검사와 신경과 의사의 신경계 진찰을 받았다.

고혈압은 1) 과거력이 있어 투약 중에 있거나 2) 앉은 상태에서 5분 간격으로 2회 혈압을 측정하여 평균 수축기 혈압이 140 mmHg 이상 또는 이완기혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 정의하였다. 당뇨병은 1) 과거력이 있거나 2) 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 3) 당뇨병의 증상이 있으면서 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 고콜레스테롤 혈증은 혈중 콜레스테롤 수치가 240 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 허혈심장병은 심근경색 또는 협심증의 과거력으로 투약 중이거나, 표준12유도심전도검사에서 명확한 허혈변화의 소견을 보이는 경우로 정의하였다. 연구에 참여한 카다실 환자 모두에게서 연구참여동의서를 받았고 **기관윤리위원회의 심의를 받았다.

2. 방법

1) 뇌 영상 획득과 분석

뇌 MRI는 3-T MR system (Philips, Amsterdam, NLD)을 이용하여 획득하였다. 3D T1 강조영상, 3D 액체감쇄회복역전영상

(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR), 그리고, SWI검사를 실시하였다. 3D T1강조영상은 time to echo (TE) 4 ms, time to repeat (TR) 8 ms, flip angle 8°, 그리고 3D-FLAIR 영상은 TE 320 ms, TR 4800 ms, TI 1650 ms로 구성하였다. SWI는 TE 0ms, TR 31 ms, flip angle 17°로 구성되었다.

열공경색은 뇌피질을 침범하지 않는 뇌실질의 병변이며, 신호강도가 촬영된 모든 영상에서 뇌척수액신호와 동일하고 직경은 2 mm 이상으로 정의하였다. 기저핵의 꼬리핵과 렌즈핵의 아래 1/3에 존재하는 뇌척수액과 같은 신호강도를 보이는 2 mm 미만의 병변은 정상적으로 확장된 혈관주위공간으로 판단하여 제외하였다.¹⁷ 뇌미세출혈은 SWI에서 신호소실을 보이는 원형 또는 타원형 병변 중 직경이 2-10 mm 인 것으로 정의하였으며, 뇌미세출혈의 유무, 개수, 그리고 위치는 Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS)가 규정하는 것에 따라 판독하였다.¹⁸ WMH는 FLAIR 영상에서 신호가 증가된 백질 부위로 정의하였다. WMH용적은 소뇌의 base부터 정수리(vertex)까지 횡단면(axial section)을 사용하여 측정하였다. 표준화된 백질고신호강도(normalized, nWMH) 용적은 WMH용적을 총 두개강내용적(estimated total intracranial volume, eTIV)으로 나누어 산출하였다. 뇌 위축(brain atrophy) 정도를 나타내는 뇌실질비율(brain parenchymal fraction, BPF)은 FreeSurf 6.0을 사용하여,¹⁹ eTIV를 구한 뒤, 뇌실질용적(brain parenchymal volume)을 eTIV로 나누어 구하였다(Fig.). 뇌미세출혈, nWMHs, 그리고 BPF에 대한 구체적 내용은 본 연구진의 이전 논문에 기술되어 있다.^{20,21} 임상 정보를 모르는 2명의 신경계 영상 의학과 전문의가 독립적으로 판독을 하였으며, 판독 시 논란의 여지에 대하여는 2명의 전문의의 합의에 의하여 최종 판독을 시행하였다.

2) 임상 평가

모든 환자에서 인지기능평가, 일상활동평가, 뇌졸중척도, 그리고 뇌졸중과 연관된 전반적 장애에 대한 평가가 시행되었다. 인지 기능평가로 한국판간이정신상태검사(Korean version of Mini-Mental State Examination, K-MMSE)²²와 SNSB⁸, 그리고 SNSB-D 총 점⁹을 사용하였다. 일상활동에 대한 평가로 도구일상활동평가는 Korean-Instrumental Activities of Daily Living (K-IADL)²³을 이용하였고, 신체일상활동평가는 한국판수정바텔지수(Korean version of Modified Barthel Index, K-mBI)²⁴를 사용하였으며, 치매의 중증도를 나타내는 평가로 임상치매평가척도(Clinical Dementia Rating Scale, CDR)²⁵를 이용하였다. 뇌졸중척도로 한국판National Institutes of Health (NIH)뇌졸중척도²⁶를 사용하였고 뇌졸중 환자의 전반적인 장애 상태 평가로 수정Rankin척도(modified rankin scale, mRS)²⁷를 이용하였다.

카다실 정상인지군은 VICCCS 진료지침에서 정의한 5가지 기본 인지영역인 기억력, 전두엽기능, 집중력, 시공간 인지기능, 그리고 언어기능에서 SNSB norm data와 비교 시 정상 수행을 보이며 일상활동이 정상인 자로 정의하였다. 카다실 경도인지장애군은 1) 5가지 기본 인지영역 중 한 가지 영역이상에서 SNSB norm data와 비교 시 -1.0 SD 이하의 수행 저하를 보이고 2) 도구적/신체적 일상활동에서 정상 수행을 보이거나 매우 경미한 이상을 보이며 3) 일상활동의 저하는 혈관 사건(vascular event)에 의한 운동/감각 손상과 무관한 자료 VICCCS 진료지침에 따라 정의하였다. 카다실 주요인지장애군은 1) 5가지 기본 인지영역 중 한 가지 영역이상에서 SNSB norm data와 비교 시 -1.0 SD 이하의 수행 저하를 보이고 2) 도구/신체일상활동에서 심한 이상을 보이며 3) 일상활동의 저하는 혈관 사건(vascular event)에 의한 운동/감각 손상과 무관한 자료 VICCCS 진료지침에 따라 정의하였다. 일상활동의 경미한 이상과 심한 이상의 구별을 위하여 K-IADL을 사용하였으며, 절단

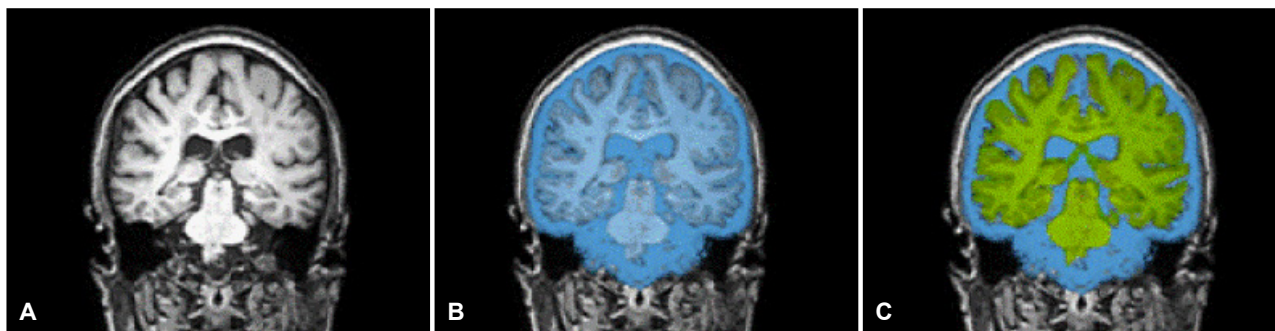


Figure. Brain segmentation. (A) raw brain T1 weighted image (coronal section) (B) estimated total intracranial volume (eTIV, blue color) (C) brain parenchymal volume (BPV, green color) brain parenchymal fraction (BPF)=BPV/eTIV.

점수(cut-off value)는 0.4 이상으로 정의하였다.

3) NOTCH3 유전자검사

NOTCH3 유전자검사는 말초혈관에서 Genomic DNA를 추출한 후 DNA-PCR 방법을 통하여 시행되었다. Exon 2-11, 18, 19와 인접 인트론(intron)에 대한 직접 염기서열분석을 시행하였다.

4) 통계

카다실-정상인지군, 카다실-경도혈관인지장애군, 그리고 카다실-주요혈관인지장애군의 3군간 차이를 비교하였다. 3군간 차이를 비교 시, 연속형 자료이면서 정규분포를 보이는 경우 ANOVA검사를 시행하였고, Scheffé post-hoc 분석을 두 군 비교 시 사용하였다. 연속형 자료이면서 비정규분포를 보이는 경우, 3군 비교 시, Kruskal-Wallis 검사를 시행하였고, Mann-Whitney U 검사를 2군 비교 시, 사용하였다. 범주형 자료인 경우 chi-square검사를 사용하였다. chi-square 검사 시 각 셀(cell)의 빈도 수가 5 미만인 경우 Fisher's Exact test를 사용하여 분석하였다. 카다실-경도혈관인지장애군에서 성별 차이에 따른 뇌영상 소견과 이환된 인지영역에 대한 분석을 시행하였다. 연속형 자료인 경우 t-test 나 Mann-Whitney U 검사를 적용하였고 범주형 자료인 경우 chi-square검사나 Fisher's Exat test를 이용하였다. 1) 인구학적 인자, 2) 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등 혈관 위험인자, 그리고 3) 열공경색 개수, 뇌미세출혈 개수, nWMHs, BPF와 같이 뇌 MRI 영상표지자가 카다실-경도혈관인지장애군과 카다실-주요혈관인지장애군에 미치는 영향을 알기 위하여 경도혈관인지장애와 주요혈관인지장애를 종속변수로 하여 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariate logistic regression analysis)을 시행하였다. 다변량 회귀분석에 사용된 독립변수는 단변량 분석에서 $p < 0.2$ 인 변수를 선정하였다. 통계 프로그램은 SPSS (version 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

최종 연구 대상 63명 중 30명(48%)이 남성이었으며 평균 연령은 66.5 ± 10.6 세였다. 돌연변이 유전형은 R544C 이형접합자(heterozygote, 53명), R544C 동형접합자(homozygote, 4명), R578C 이형접합자(3명), R75P 이형접합자(2명), 그리고 P167S 이형접합자(1명)이었다. 첫 증상은 무증상자가 7명(11%)이었고 나머지는 유증상자였다. Transient ischemic attack와 뇌경색이 29%로 가장 많았고 두통이 9명(14%), 임상적 뇌경색이 없이 인지기능저하만 있던 경우가 8명(13%), 뇌출혈 5명(8%), 혈관성파킨슨증후군 의심 사례가

2명(3%), 경련이 1명(2%)였다. 연구 등록 시 임상 증상과 인구학적 인자, 혈관위험인자, 그리고 증상에 대한 소견을 Table 1에 기술하였다. 연구 등록시 고혈압 37명(59%), 당뇨 10명(16%), 고지혈증 32명(51%), 그리고 흡연력이 있던 경우가 21명(33%), 그리고 항혈소판제를 복용하는 사례가 46명(73%)였다. 또한, 연구 등록시 정신적 문제가 있던 사례가 5명(8%)이었는데, 모두 주요우울장애를 진단 받고 투약 중인 경우였다.

나이는 카다실 주요혈관인지장애군이 다른 두 군에 비하여 많았고, 혈관위험인자는 3군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2). 주요혈관인지장애군에서 정상인지군에 비하여 열공경색 수가 많았고 nWMH가 심하였다. 경도혈관인지장애군과 주요혈관인지장애군에서 정상인지군에 비하여 뇌미세출혈 수가 많았고, 뇌 위축을 나타내는 지표인 BPF는 주요혈관인지장애군에서 다른 두 군에 비하여 뚜렷하게 낮았다. MMSE 점수와 SNSB-D 총점은 정상인지군, 경도혈관인지장애군, 그리고 주요혈관인지장애군 순서로 높았으며, 높을수록 도구적일상활동이 떨어지는 것을 보여주는 K-IADL 점수는 주요혈관인지장애군, 경도혈관인지장애군, 정상인지군 순서로 높았다. 수정 바텔지수는 주요혈관인지장애군이 다른 두 군에 비하여 저하된 소견을 보였다. NIH뇌졸중척도점수에

Table 1. Clinical data of 63 patients with CADASIL

Demographics	
Age, year (SD)	66.5±10.6
Male, female	30 (48.0)
Education, year (SD)	9.5±5.3
Vascular risk factors	
Hypertension	37 (59.0)
Diabetes mellitus	10 (16.0)
Hypercholesterolemia	32 (51.0)
Coronary artery disease	3 (5.0)
Atrial fibrillation	1 (2.0)
Ever-smoking	21 (33.0)
Antiplatelet use	46 (73.0)
Clinical manifestation	
Transient ischemic attack	4 (6.0)
Cerebral infarction	23 (37.0)
Intracerebral hemorrhage	7 (11.0)
Headache	26 (41.0)
Seizure	3 (5.0)
Psychiatric illness	5 (8.0)

Values are presented as mean±SD or number (%). CADASIL; cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, SD; standard deviation.

서 3군간 차이는 없었으며, 높을수록 장애 정도가 심한 mRS는 주요혈관인지장애군에서 다른 두 군에 피하여 유의하게 높게 측정되었다(Table 2). 그러나, 대부분 주요혈관장애환자군에서 mRS 3이하로 혼자 보행이 가능하였다. 자립 보행이 불가능한 mRS 4점이 2명, mRS 5점이 1명이었다. 경도혈관인지장애를 예측할 수 있는 독립적인 위험 인자는 없었다. 다만, 여자가 남자에 비하여 경도혈

관인지장애 발생에 대한 위험이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 수준에 이르지 못하였다(odds ratio [OR], 95% confidence interval [CI], 3.01, 0.90-10.0; $p=0.073$). BPF (OR, 95% CI, 0.64, 0.43-0.96; $p=0.030$)과 나이(OR, 95% CI, 1.19, 1.00-1.41, $p=0.048$)가 주요혈관인지장애에 대한 독립적 위험 인자였다(Table 3). 경도혈관인지장애 환자를 대상으로 하여 성별 차이를 분석하였을 때,

Table 2. Characteristics of the CADASIL-normal cognition (NC), CADASIL-mild VCI, and CADASIL-major VCI groups

	NC ^a	mild VCI ^b	major VCI ^c	p-value	Post hoc
Demographic characteristics					
Age	64.1±9.1	64.7±10.9	75.7±5.7	0.005 ^b	a, b<c
Male/female	10/4	15/23	5/6	0.155	
Education, years	10.3±4.8	9.5±4.7	7.0±5.8	0.200	
Ever-smoking	6/8	11/27	4/7	0.673	
Medical history					
Hypertension	7/7	22/16	8/3	0.264	
Diabetes mellitus	1/13	7/31	2/9	0.422	
Hyperlipidemia	6/8	22/16	4/7	0.850	
Coronary artery disease	0/14	2/36	1/10	0.286	
Atrial fibrillation	0/14	1/37	0/11	0.940	
MRI markers					
Number of lacunes	2.8±2.4 (0-12, 3)	7.0±6.4 (0-20, 5.5)	12.8±10.6 (3-32, 8)	0.044 ^a	a<c
Number of cerebral microbleeds	2.7±4.1 (0-22, 0)	25.9±37.8 (0-157, 10)	27.5±24.4 (0-160, 25)	0.008 ^b	a<b, c
nWMH	0.025±0.017 (0.00-0.06, 0.028)	0.030±0.015 (0.00-0.06, 0.030)	0.042±0.017 (0.02-0.07, 0.042)	0.039 ^a	a<c
BPF	0.692±0.048 (0.59-0.77, 0.689)	0.675±0.062 (0.59-0.86, 0.660)	0.596±0.039 (0.53-0.64, 0.600)	<0.001 ^c	a, b<c
Impaired cognitive domain					
Memory domain	0 (0.0)	25 (66.0)	8 (80.0)		
Frontal domain	0 (0.0)	27 (71.0)	10 (100.0)		
Attention domain	0 (0.0)	23 (61.0)	7 (70.0)		
Visuospatial domain	0 (0.0)	19 (50.0)	7 (70.0)		
Language domain	0 (0.0)	14 (37.0)	7 (70.0)		
Disability and cognitive scores					
MMSE	28.8±2.8 (20-30, 30)	26.7±2.4 (15-30, 27)	21.2±2.1 (10-26, 21.5)	<0.001 ^c	a>b>c
SNSB-D	207.2±43.7 (78-272, 212)	151.9±44.7 (62-224, 165.5)	76.7±37.5 (7-129, 88)	<0.001 ^c	a>b>c
K-IADL	0.0±0.0 (0-0.1, 0)	0.10±0.16 (0-0.7, 0)	0.86±0.23 (0.6-2.9, 1.1)	<0.001 ^c	a<b<c
Barthel index	99.1±1.9 (95-100, 100)	98.0±3.2 (70-100, 100)	93.3±12.2 (60-100, 91.5)	3.09	a, b>c
NIHSS	0.1±0.1 (0-1, 0)	0.6±0.1 (0-3, 0)	0.3±0.5 (0-1, 0)	0.120	
mRS	0.4±0.1 (0-1, 0)	1.0±0.2 (0-4, 1)	2.9±0.3 (1-5, 3)	<0.001 ^c	a, b<c

Values are presented as mean±SD (range, median) or number (%) unless otherwise indicated.

CADASIL; cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, VCI; vascular cognitive impairment, MRI; magnetic resonance imaging, nWMH, normalized volume of white matter hyperintensities; BPF, brain parenchymal fraction; MMSE, mini-mental state examination; SNSB-D, Dementia version of Seoul Neuropsychological Screening Battery; K-IADL, Korean-Instrumental Activities of Daily Living; NIHSS, national institutes of health stroke scale; mRS, modified rankin scale, SD; standard deviation.

^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$.

여자가 남자보다 나이가 많았으나($p=0.031$), 열공경색의 수가 통계적으로 유의하게 적었다($p<0.001$). 통계적으로 유의한 수준에는 이르지 못하였지만 BPF도 여자가 더 높아서, 뇌 위축도 덜 한 경향을 보였다($p=0.068$). 그러나, 시공간 인지기능의 저하된 환자가 여자에서 더 많은 경향을 보였지만, 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.097$). 경도혈관인지장애 환자의 성별에 따른 인지기능과 영상학적 차이는 Table 4에 기술하였다.

Table 3. Univariate and multivariate odds ratios and 95% confidence intervals for presence of mild VCI and for major VCI in 63 patients with CADASIL

	Univariate analysis ^a	Multivariate analysis
mild VCI		
Age	0.96 (0.91-1.01)	
Female	2.30 (0.82-6.45)	3.01 (0.90-10.0)
BPF	1.07 (0.99-1.17)	
major VCI		
Age	1.17 (1.05-1.30) ^c	1.19 (1.00-1.41) ^b
BPF	0.64 (0.48-0.84) ^c	0.64 (0.43-0.96) ^b
Number of lacunes	1.10 (1.01-1.20) ^b	1.14 (0.97-1.33)
nWMHs	1.63 (1.06-2.51) ^b	1.76 (0.66-4.65)

VCI; vascular cognitive impairment, CADASIL; cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, BPF; brain parenchymal fraction, nWMHs, normalized white matter hyperintensities.

^aOnly variables with $p<0.2$ are presented in the table and were considered for inclusion in the multivariate models; ^b $p<0.05$; ^c $p<0.01$.

고찰

**지역 카다실 환자를 대상으로 연구에서 1) 연령과 BPF가 주요혈관인지장애의 독립적 예측인자였으며 2) 경도혈관인지장애를 예측할 수 있는 독립적 예측인자는 없었으나, 여성이 경도혈관인지장애에 취약할 가능성을 보였고 3) 경도혈관인지장애 환자를 분석해보면 여성이 남성에 비하여, 나이가 많고 열공경색 수가 뚜렷이 적으며, BPF도 높은 경향을 나타냈다.

본 연구에서 BPF(뇌 위축)는 주요혈관인지장애의 독립적 예측인자였다. VICCCS에서 제시한 주요혈관인지장애에 해당하려면 일상활동의 저하가 뇌혈관병변에 의한 운동/감각 기능의 소실이 아니어야 하는데, 본 연구에 참여한 주요혈관인지장애 환자의 NIH뇌졸중척도가 0.3 ± 0.5 점으로 뇌혈관병변은 환자의 일상생활에 큰 영향을 주지 못하였다. BPF가 카다실 환자에서 인지기능에 영향을 주는 뇌 MRI 영상표지자라는 것을 보여주는 여러 단면연구(cross-sectional study)와 추적연구(longitudinal study)가 있다.¹³ 그러나 본 연구에서는 BPF는 주요혈관인지장애의 독립적 예측인자였지만 경도혈관인지장애와는 통계적 연관성이 없었다. 따라서, 본 연구는 BPF가 일상활동이 뚜렷이 저하된 주요혈관인지장애에 대해서만 독립적 예측인자라는 점을 보여준다. 그러나, 본 연구자가 2012년부터 2015년까지 환자를 등록하고 최소한 3년 이상 환자를 추적 관찰한 연구에서는 관찰 시작 시 BPF가 향후 치매 발생을 예측하지 못 하였다.²⁰ 그러나 이 연구에서는 VICCCS에서 제시한 진료지침에 따른 주요혈관인지장애가 아닌 일반적 치매를 진단 기

Table 4. Sex differences in cognitive domains and MRI markers in CADASIL patients with mild vascular cognitive impairment (mild VCI)

	Male (n=15)	Female (n=23)	p
Age	60.1±9.6	67.7±10.8	0.031
Impaired cognitive domains			
Memory domain	9 (60.0)	16 (70.0)	0.544
Frontal domain	12 (80.0)	15 (65.0)	0.470
Attention domain	9 (60.0)	14 (61.0)	0.957
Visuospatial domain	5 (33.0)	14 (61.0)	0.097
Language domain	5 (33.0)	9 (39.0)	0.717
MRI markers			
Number of lacunes	12.1±6.7 (0-20, 13)	4.3±4.9 (0-16, 2)	<0.001
Number of CMB	32.3±44.7 (0-157, 14)	23.2±35.9 (0-134, 9)	0.723
nWMH	0.027±0.016 (0.00-0.06, 0.023)	0.033±0.015 (0.00-0.06, 0.034)	0.286
BPF	0.652±0.048 (0.59-0.77, 0.633)	0.691±0.066 (0.59-0.86, 0.667)	0.068

Values are presented as mean±SD (range, median) or number (%) unless otherwise indicated.

MRI; magnetic resonance imaging, CADASIL; cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CMB, cerebral microbleeds; nWMH, normalized volume of white matter hyperintensities; BPF, brain parenchymal fraction, SD; standard deviation.

준으로 사용하여서 차이가 있었으며, NIH뇌졸중척도나 mRS를 시행하지 않았으므로 중증 뇌경색이나 뇌출혈 발생에 따른 치매 발생을 명확히 제외하지 않은 한계점이 있었다.

주요혈관인지장애 환자가 정상인지군이나 경도혈관인지장애보다 연령이 뚜렷이 높았으나,

경도혈관인지장애군과 정상인지군의 평균 연령은 64.7세, 64.1세로 거의 차이가 없었으며 학력 수준도 평균 학력 9.5년, 10.3년으로 차이가 없었다. 하지만, MMSE 점수와 SNSB-D 총점은 경도혈관인지장애군과 정상인지군에서 뚜렷한 차이를 보였다. mRS는 주요혈관인지장애군에서 나머지 두 군과 비교 시, 통계적으로 유의하게 점수가 높았다. 다만, mRS 2-3점인 경우는 병발된 신경퇴행 질환의 영향을 배제하기 힘들다는 점이 고려되어야 할 것이다. 본 연구에 참여한 카다실 환자의 평균 연령이 66.5세이기 때문이다. 또한, 보행에 도움이 필요한 mRS 4점 이상인 경우가 단 3명에 불과하여, 주요혈관인지장애 환자의 일부만이 본 연구에 참여되었음을 알 수 있었다.

본 연구에서 VICCCS 진료지침에 따른 경도혈관인지장애를 예측할 독립적인 요인은 없었다. 카다실 여자 환자가 경도혈관인지장애 발생 위험성이 높은 경향이 있었지만 통계적 유의성은 없었다. 경도혈관인지장애에서 성별에 따른 차이를 분석하면, 여성이 남성보다 나이가 많지만(평균 연령, 67.7세 vs. 60.1세), 열공경색의 수가 훨씬 적으며(평균 개수, 4.3개 vs. 12.1개), 뇌 위축도 적은 경향을 가지고 있다(평균 BPF, 0.691 vs. 0.652, $p=0.068$). 즉, 경도혈관인지장애 여성이 남성보다 나이가 많음에도 불구하고 뇌 위축이 적고 열공 경색도 훨씬 적지만, VICCCS 진료지침에 따르면 같은 경도혈관인지장애 상태로 진단된다는 것이다. 카다실 환자에서 성별에 따른 증상과 뇌영상의 차이를 연구한 논문은 매우 한정되어 있다. 313명의 카다실 환자를 대상으로 한 연구에서는 카다실 남성이 여성보다 열공경색이 많고 뇌 위축이 심하였으며, NIH 뇌졸중 점수와 mRS점수도 높아서 뇌경색 발생시 신경계증상이 더 심하고 장애 정도도 더 심하여²⁸ 본 연구와 뇌영상 조건에서 비슷한 양상을 보였다. 본 연구에서 주요혈관인지장애 환자는 11명으로 성별에 따른 차이를 분석하기에 적합하지 않았다. 또한, VICCCS 진료지침에 따르면, 뇌경색에 의한 운동과 감각 장애가 일상생활에 영향을 주면 주요혈관인지장애의 제외 요건이 된다. 따라서, 급성 뇌경색 이후 서서히 대뇌소혈관질환이 악화되면서 일상생활이 악화된 경우만 주요혈관인지장애의 조건에 해당될 수 있다. 그러나 이러한 조건을 만족하는 환자들의 경우 카다실 연구에 참여도가 매우 낮아서 카다실 주요혈관인지장애 환자에 대한 향후 연구에서 선택 편향(selection bias)이 발생할 가능성이 높다.

이 점이 극복이 되어야 카다실에서 성별 차이 분석이 정확해 질 것으로 사료된다.

현재 VICCCS 진료지침에는 도구적 일상활동과 신체적 일상활동 평가에서 어떤 평가를 사용하고 절단점(cut-off value)을 구체적으로 어떻게 적용해야 할 지에 대한 구체적 제시가 없다.⁷ 본 연구에서는 도구일상활동으로 K-IADL을 사용하였고 정상인지군, 경도혈관인지장애군, 그리고 주요혈관인지장애군에서 통계적으로 뚜렷한 차이를 보였다. 경도혈관인지장애군에서 K-IADL은 0.10±0.16점으로 측정되어 대부분 0.4 이하로 측정되었고, 반면에 주요혈관인지장애군에서 K-IADL은 0.86±0.23점이었으며 모두 0.4 이상이었다. VICCCS 진료지침을 한국에서 적용할 때, K-IADL의 사용은 적합할 것으로 추정된다. 1명의 경도혈관인지장애군 환자에서 K-IADL이 0.7로 측정되었는데, 이 환자는 mRS 4점으로 혼자서는 보행이 힘든 상태였다. 이에 비하여 CDR-SOB 점수는 2.5여서 K-IADL이 0.7이나 경도혈관인지장애로 평가하였다. 수정바텔지수는 주요혈관인지장애군에서만 저하 소견을 보였다.

본 연구의 제한점은 첫째, 단면 연구로 추적 연구가 아니란 점이나, 본 연구는 기초 연구로 2021년 말부터 추적 연구가 시작되는 전향 연구 설계(prospective design)를 가진 연구라는 장점이 있다. 둘째, R544C 유전형을 가진 환자가 전체 환자의 84%를 차지한다는 점이다. 2019년도에 발표된 카다실 연구에서 epidermal growth factor like-repeat (EGFr) domain 7-34 pathogenic variant (PV)를 가지는 카다실 환자는 EGFr domain 1-6PV를 가지는 카다실 환자에 비하여 뇌졸중이 평균 12년 늦게 발생하고 생존 연령이 더 길다고 밝혀져서, 논란이 많았던 genotype-phenotype correlation의 일부가 확인된 상태이다.²⁹ 본 연구에 참여한 카다실 환자들은 대부분 exon 11 위치에 해당되는 EGFr 13PV를 가지므로 EGFr 1-6PV 카다실 환자에 비하여 예후가 좋다는 점이 결과 해석 시 고려되어야 한다. 셋째, 연구에서 카다실 정상인지군이 정상인지군으로 설정되었지만, 일반 정상인지군과 차이가 있을 수 있다는 점도 고려해야 하므로, 향후 카다실 정상인지군과 일반 정상인지군의 비교 연구가 필요하다. 다만, 본 연구에 사용된 SNSB-version2는 연령, 교육 수준, 그리고 성별에 따른 norm data를 이용하는 것이므로, 차이가 없거나 아주 미미할 가능성이 높다.

지금까지 국내외에서 시행된, 카다실 환자의 인지기능과 뇌 MRI 영상표지자의 연관성에 관한 연구는 대부분 특정 MRI 영상표지자가 MMSE, ADAS-cog,³⁰ Stroop test⁸와 같이 특정 인지검사에 주는 영향에 대한 연구였다.^{10-13,15,16,31} 본 연구는 기존 연구와는 달리, 최근에 뇌혈관인지장애의 표준화를 위하여 제시된 VICCCS 진료지침^{5,7}을 카다실 환자를 대상으로 하여 구체적으로

적용하였고, 이를 통하여 뇌 위축과 연령이 주요혈관인지장애의 발생에 영향을 주는 독립적 예측인자이며, 경도혈관인지장애에는 통계적으로 유의한 독립적 예측인자는 없지만, 성별 차이가 있을 수 있음을 제시하였다.

REFERENCES

- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch 3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-710.
- Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. CADASIL. *Lancet Neurol* 2009;8:643-653.
- Choi JC. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a genetic cause of cerebral small vessel disease. *J Clin Neurol* 2010;6:1-9.
- Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Bruning R, Muller-Hocker J, Rungger G, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann. Neurol* 1998;44:731-739.
- Skrobot OA, O'Brien J, Black S, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, et al. The vascular impairment of cognition classification consensus study. *Alzheimers Dement* 2017;13:624-633.
- Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National institute of neurological disorders and stroke-canadian stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006;37:2220-2241.
- Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the vascular impairment of cognition classification consensus study. *Alzheimers Dement* 2018;14:280-292.
- Kang Y, Jahng S, Na DL. *Seoul Neuropsychological Screening Battery*. 2nd ed. Seoul: Human Brain Research & Consulting Co, 2012.
- Ahn HJ, Chin J, Park A, Lee BH, Suh MK, Seo SW, et al. Seoul Neuropsychological Screening Battery-Dementia version (SNSB-D): a useful tool for assessing and monitoring cognitive impairments in dementia patients. *J Korean Med Sci* 2010;25:1071-1107.
- 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;38:923-928.
- Viswanathan A, Gschwendtner A, Guichard JP, Buffon F, Cumurciuc R, O'Sullivan M, et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology* 2007;69:172-179.
- 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;72:143-148.
- Dichgans M. Cognition in CADASIL. *Stroke* 2009;40:S45-47.
- Peters N, Hotmannspo"tter M, Opherck C, Gschwendtner A, Herzog J, Sa"mann P, Dichgans M. Brain volume changes in CADASIL: a serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2006;66:1517-1522.
- Lee JS, Choi JC, Kang SY, Kang JH, Na HR, Park JK. Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Clin Neurol* 2011;7:210-214.
- Song JK, Noh YO, Lee JS. Cognitive profile of CADASIL patients with R544C Notch3 mutation. *Eur Neurol* 2014;71:217-222.
- Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol* 1998;245:116-122.
- Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jäger HR, et al. The microbleed anatomical rating scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology* 2009;73:1759-66.
- Fischl, B. FreeSurfer. *Neuroimage* 2012;62:774-781.
- Lee JS, Ko KH, Oh J-H, Kim J-G, Kang C-H, Song S-K, et al. Apolipoprotein E ε4 Is Associated with the development of incident dementia in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients with p.Arg-544Cys mutation. *Front Aging Neurosci* 2020;12:591879.
- Lee JS, Ko KH, Oh JH, Park JH, Lee HK, Fiorioli D, et al. Cerebral Microbleeds, Hypertension, and Intracerebral Hemorrhage in Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Front Neurol* 2017;8:203.
- Kang Y. A normative study of the Korean-Mini Mental State Examination (K-MMSE) in the elderly. *Korean J Psychol Gen* 2006;25:1-12.
- Chin J, Park J, Yang SJ, Yeom J, Ahn Y, Baek MJ, et al. Re-standardization of the Korean-Instrumental Activities of Daily Living (K-IADL): clinical usefulness for various neurodegenerative diseases. *Dement Neurocogn Disord* 2018;17:11-22.
- Jung HY, Park BK, Shin HS, Kang YK, Pyun SB, Paik NJ. Development of the Korean version of Modified Barthel Index (K-MBI): multi-center study for subjects with stroke. *Journal of Korean Academy of Rehabilitation Medicine* 2007;31:283-297.
- Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
- Oh MS, Yu KH, Lee JH, Jung S, Ko JS, Shin JH, et al. Validity and reliability of a Korean version of the national institutes of health stroke scale. *J Clin Neurol* 2012;8:177-183.
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-607.
- B, Hervé D, Godin O, Bruno M, Reyes S, Alili N, et al. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke* 2012;43:137-141.
- Rutten JW, Van Eijdsden BJ, Duering M, Jouvent E, Opherck C, Pantoni L, et al. The effect of NOTCH3 pathogenic variant position on CADASIL disease severity: NOTCH3 EGFr 1-6 pathogenic variant are associated with a more severe phenotype and lower survival compared with EGFr 7-34 pathogenic variant. *Genet Med* 2019;21:676-682.
- Suh GH, Mohs RC. Development of the Korean version of the Alzheimer's disease assessment scale. *J Korean Geriatr Soc* 2003;7:267-277.
- Lee JS, Choi JC, Kang SY, Song SK, Kang JH, Song JK, et al. Clinical and MRI profiles predicting clinical overt stroke in patients with CADASIL. *J Korea Neuro Assoc* 2012;30:93-99.