

## CADASIL 환자에서 소뇌 이환

이정석<sup>1</sup>, 강철후<sup>1</sup>, 오정환<sup>1</sup>, 송숙근<sup>1</sup>, 최재철<sup>1</sup>, 강사윤<sup>1</sup>, 강지훈<sup>1</sup>, 전봉희<sup>2</sup>, 박준혁<sup>2</sup>

제주대학교병원 신경과<sup>1</sup>, 정신과<sup>2</sup>

(Received October 16, 2014; Revised October 23, 2014; Accepted October 30, 2014)

### Abstract

## Cerebellar involvement in CADASIL

Jung Seok Lee<sup>1</sup>, Chul-hoo Kang<sup>1</sup>, Jung-Hwan Oh<sup>1</sup>, Sook Keun Song<sup>1</sup>, Jay Chol Choi<sup>1</sup>,  
Sa-Yoon Kang<sup>1</sup>, Ji-Hoon Kang<sup>1</sup>, Bong-hee Jeon<sup>2</sup>, Joon Hyuk Park<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Jeju National University School of Medicine,

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

**Background and Purpose:** Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is an inherited small vessel disease caused by mutations in the Notch3 gene. The cerebellum has long been known to be rarely affected by small vessel disease in CADASIL. However, recent studies have shown that cerebral microbleeds are frequently detected and intracranial hemorrhage often occurs in the cerebellum. Our purpose was to examine the influence of epidemiological and vascular risk factors on cerebellar involvement in patients with CADASIL.

**Methods:** The study population comprised 84 patients who underwent brain MRI, including T1-weighted image, susceptibility weighted image (SWI), and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image. Patients were divided into two groups depending on the presence (CADASIL-C: n=19) or absence (CADASIL-NC: n=65) of cerebellar lesions. The impact of demographical and vascular risk factors on cerebellar lesions was assessed by logistic regression analysis.

**Results:** Age was an independent risk factor for cerebellar microbleeds in patients with CADASIL. However, there was no significant association between hypertension and cerebellar microbleeds.

**Conclusions:** Our findings suggest that CADASIL affect cerebellum and cerebellar microbleeds tend to occur in elderly patients with CADASIL. (J Med Life Sci 2014;11(2):131-134)

**Key Words :** Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), cerebellum, age, hypertension

### 서 론

Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy(CADASIL)은 주로 Notch3 유전자의 변이에 의하여 발생하는 유전성 소혈관질환이다<sup>1)</sup>. CADASIL의 감별 진단학적 소견 (pathognomic finding)인 granular osmiophilic material (GOM)은 피부, 근육, 신경과 그 밖의 조직의 혈관벽에서 발견되지만 실제로 임상 증상은 대부분 뇌에 국한된 임상증상이 나타난다<sup>2)</sup>.

소뇌는 일반적으로 대뇌소혈관질환의 발생이 극히 드물 것으

로 생각되어 왔지만 최근에 소뇌에도 다수의 열공경색이 발생하며<sup>3)</sup> CADASIL 환자에 있어서도 대뇌소혈관질환의 뇌영상학적 지표인 뇌미세출혈이 소뇌에 다수 발생한다는 보고들이 있다<sup>4-7)</sup>.

따라서 본 저자들은 본원에 내원한 CADASIL 환자를 대상으로 하여 소뇌 이환이 얼마나 있는 지, 그리고 소뇌 이환이 된다면 어떤 인구학적 또는 혈관위험인자가 영향을 끼치는 지에 대하여 알아보고 자 하였다.

### 대상 및 방법

2012년 4월부터 2014년 1월까지 제주대학교병원 신경과를 방문하여 유전자 검사나 피부생검을 통하여 CADASIL로 확진된 환자 86명을 대상으로 하였다. 이 중 2명은 임상자료가 불충분하여 제외되었다. 따라서 최종적으로 84명의 카다실환자가 연구 대상이 되었다.

Correspondence to : Jung Seok Lee  
Department of Neurology, Jeju National University Hospital,  
Aran 13gil 15, Jeju-si, Jeju Special Self-governing Province, Republic of  
Korea, 690-767  
E-mail : nrlee71@naver.com

고혈압은 과거력이 있거나 앓은 상태에서 5분 간격으로 2회 혈압을 측정하여 평균수축기혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 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 240mg/dl 이상인 경우로 정의하였다. 허혈성 심장병은 심근경색 또는 협심증의 과거력이 있거나, 표준12유도심전도검사서 명확한 허혈성 변화의 소견을 보이는 경우로 정의하였다. 연구에 참여한 카다실환자 모두에게서 연구참여동의서를 받았고 제주대학교병원 기관윤리위원회의 심의를 받았다.

뇌 MRI는 3.0-T MR system (Achieveva, Philips Health Care, Holland)을 이용하여 획득하였다. 3D-T1 강조영상, Susceptibility-Weighted Imaging (SWI), Axial TSE T2 강조영상, 그리고 3D-fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)영상검사를 실시하였다. 3D-T1 강조영상은 절편두께(slice thickness) 1 mm, 절편간격(interslice gap) 1 mm, Time to Repeat (TR)/ Time to Echo (TE), 8/4 ms, SWI 영상은 절편두께 2 mm, TR/TE 15/21 ms, Axial TSE T2 강조영상은 TR/TE 3200/80 ms 그리고 FLAIR 영상은 절편두께 1 mm, 절편간격 1 mm, TR/TE 4800/320 ms로 구성하였다.

열공경색은 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<sup>8)</sup>. 뇌미세출혈은 SWI 영상에서 신호소실을 보이는 원형 병변 중 직경이 5 mm 이하인 것으로 정의하였다. 양쪽의 기저핵에서 대칭으로 관찰되는 신호소실 부위는 석회화 또는 철분침착으로 판단하여 제외하였다<sup>9)</sup>. 열공경색과 뇌미세출혈의 개수는 숙련된 뇌졸중 전문의 1인이 측정한 후, 혈관인지장애를 전문으로 하는 다른 신경과 전문의 1인이 검토를 하였고 2인 사이에 논란이 있는 병변은 또 다른 신경과 1인의 의견을 듣고 종합적으로 판단하였다.

CADASIL 환자에서 소뇌 이환군은 소뇌에 열공경색 또는 미세출혈이 있는 군으로 정의하였다. CADASIL-소뇌 이환군과 CADASIL-소뇌 비이환군간 차이를 비교 시 연속형 자료인 경우 t검정(t-test) 또는 Mann-Whitney U test를 사용하였고 범주형 자료인 경우 카이제곱검정(chi-square test)을 사용하였다. 카이제곱검정 시 각 셀(cell)의 빈도 수가 5 미만인 경우 Fisher's Exact Test를 사용하여 분석하였다. 인구인자와 혈관위험인자가 소뇌 이환에 미치는 영향을 알기 위하여 단변량변수에서 p-value 0.2미만인 변수를 독립변수로 선정 후 이분형 로지스틱분석(logistic regression analysis)을 시행하였다. 또한, CADASIL 소뇌 미세출혈군, 뇌미세출혈군, 그리고 CADASIL 소뇌 열공경색군과 비열공경색군으로 각각 나누어 부집단분석(subgroup analysis)을 시행하였다. 통계 프로그램은 SPSS (version 20.0, SPSS Inc, Chicago, IL)을 사용하였으며 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

**결 과**

소뇌이환 유무에 따른 인구학적, 뇌영상학적 소견은 Table 1에 기술하였다. 84명 중 49(58.3%)명이 남성이었으며 평균 연령은 62.4±12.5살(범위 34-86세)이었다. 돌연변이 유전형은 R544C(71명), R578C(2명), R75P(2명), 그리고 C452A(1명)이었다. 9명은 피부 조직검사를 통하여 확진 되었다. 소뇌이환군이 소뇌비이환군에 비하여 연령이 높았다 (p=0.019). 소뇌이환군 중 소뇌미세출혈군이 16명이었으며 소뇌 열공경색군은 3명이었다 (Fig. 1). 소뇌부위에 미세출혈과 열공경색을 같이 가지고 있는 환자는 없었다.

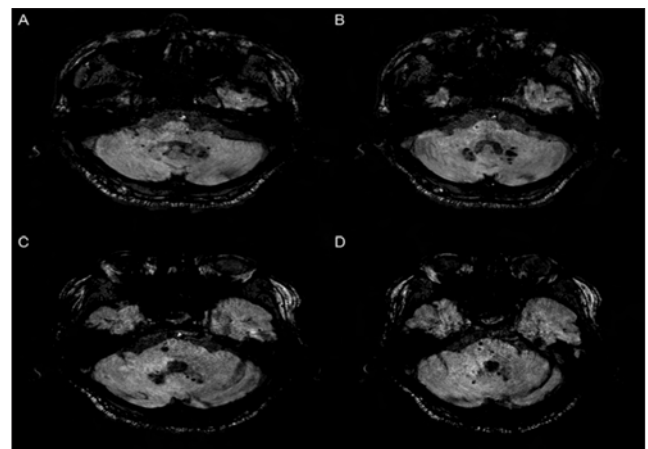
**Table 1.** Demographics and clinical characteristics of CADASIL patients with or without cerebellar lesion

	CADASIL cerebellum (-) (n=65)	CADASILcerebellum(+) (n=19)	p value
Demographics			
Age, y (SD)	60.7±12.4	68.2±11.1	0.019*
Male	37(56.9)	12 (63.2)	0.628
Medical history			
Hypertension	35 (53.8)	14 (73.7)	0.123
Diabetes Mellitus	10 (15.4)	2 (10.5)	0.726
Hypercholesterolemia	6 (24.6)	4 (21.1)	1.000
Ever-smoking	26 (40.0)	8 (42.1)	1.000

Comparison : independent T test for age, Chi-square test for the other variables.

Data are mean ± SD or n (%) values. \*p <0,05

CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; cerebellum (+) presence of cerebellar lesion; cerebellum (-) absence of cerebellar lesion



**Figure 1.** Susceptibility Weighted Image of a patient (aged 63 years) with CADASIL. Multiple cerebral microbleeds were observed in the cerebellum and pons.

Table 2에서 연령은 소뇌이환에 대하여 OR 1.051, 95% CI 1.000-1.004, 그리고 p-value 0.050의 결과를 보였다. 고혈압은 소뇌이환과 통계적 연관성이 없었다. Table 3에서 연령은 소뇌 미세출혈 발생에 대한 유의한 독립적 예측인자 (OR 1.059, 95% CI 1.000-1.120, p=0.043)였다. 고혈압은 소뇌이환과 통계적 연관성이 뚜렷하지 않았다 (p=0.150). Table 4에서 연령과 고혈압 모두 소뇌 열공경색 발생과 연관성을 보이지 않았다.

**Table 2.** Logistic Regression Results for predicting cerebellar lesion

Variables	OR	95% CI	p-value
Hypertension	0.568	0.174-1.858	0.349
Age	1.051	1.000-1.104	0.050

OR odds ratio; CI confidence interval.

**Table 3.** Logistic Regression Results for predicting cerebellar CMBs

Variables	OR	95% CI	p-value
Hypertension	0.360	0.090-1.448	0.150
Age	1.059	1.002-1.120	0.043

CMBs cerebral microbleeds; OR odds ratio; CI confidence interval.

**Table 4.** Logistic Regression Results for predicting cerebellar lacunes

Variables	OR	95% CI	p-value
Hypertension	3.104	0.244-39.510	0.383
Age	1.009	0.916-1.111	0.861

OR odds ratio; CI confidence interval.

## 고찰

본 연구를 통하여 CADASIL 환자에서 소뇌 이환 빈도 (22.6%)가 높으며 미세출혈이 주된 병변(19.0%)이나 열공경색도 나타날 수 있음(3.6%)을 알 수 있었다. 또한 연령이 소뇌 미세출혈의 독립적 예측인자임을 확인하였다.

소뇌는 좌우 3개의 큰 혈관에서 혈액 공급을 받으면서 주로 경계 구역 뇌경색 (borderzone infarction)과 같이 관류 저하에 의한 뇌경색이 생기거나 심인성 뇌경색(cardioembolic infarction)이 호발하는 부위로 알려져 있다<sup>40</sup>. 따라서 소동맥(arteriole)이나 모세혈관(capillary)이 이환되는 CADASIL의 경우 이론적으로는 소뇌 이환이 낮아야 한다. 그러나 147명의 CADASIL 환자를 대상으로 한 연구에서 25%에서 소뇌 미세출혈을 보였다<sup>41</sup>. 이 연구에서는 소뇌 열공경색은 관찰되지 않았다. 본 연구에서는 선행

연구와 비슷한 소뇌 미세출혈의 빈도를 보였고 선행 연구와 달리 3명의 환자에서 소뇌 열공경색이 관찰되었다. 선행 연구가 1.5 T, 절편두께(slice thickness) 1.2mm인 MR 검사를 시행한 데 비하여 본 연구는 3.0T, 절편두께 1mm인 MR 검사를 시행한 차이점이 있다. 또한 CADASIL 환자에서 뇌출혈이 발생하였을 때 소뇌에서 뇌출혈이 호발한다는 점도 CADASIL환자에서 소뇌가 이환된다는 증거로 볼 수 있다<sup>6-7</sup>. CADASIL 환자에서 보이는 소뇌 이환은 소뇌에서 작은 직경의 원위부 소동맥(small distal arteriole)이 이환되어 end zone infarction이 올 수 있다는 주장을 지지한다<sup>11</sup>.

고혈압은 일반 환자와 CADASIL 환자에서 뇌미세출혈 발생의 주요한 독립적 예측인자로 알려져 있다<sup>4,5,12</sup>. 연령도 뇌미세출혈과 통계적 연관성이 나오지만<sup>13,14</sup> 고혈압보다 통계적 연관성이 낮은 경향을 나타낸다. 그러나 본 연구에서 소뇌에 발생하는 미세출혈은 고혈압과는 유의한 정도로 통계적 연관성이 없었으며 연령만이 소뇌 미세출혈에 대한 독립적 예측인자였다. 일반적으로 기저핵(basal ganglia), 시상(thalamus), 그리고 뇌줄기(brain-stem) 부위에 발생하는 뇌미세출혈은 고혈압과 연관성이 높고 대뇌엽(lobar area)부위에 발생하는 뇌미세출혈은 아밀로이드뇌병증(cerebral amyloid angiopathy)와 연관성이 높은 것으로 알려져 있다<sup>5</sup>. 이에 비하여 소뇌 부위에 발생하는 뇌미세출혈에 대하여는 발생 원인과 이에 대한 연구가 거의 없다. 따라서 본 연구는 소뇌부위 미세 출혈은 고혈압보다 연령과 연관성이 더 높을 가능성을 제시한다.

본 연구에서 소뇌부위 뇌미세출혈과 달리 소뇌부위 열공경색은 연령과 고혈압 모두와 통계적 연관성이 없었다. 소뇌 열공경색 환자수가 3명에 불과하여 단정적인 결론을 지우기는 어렵다고 사료되며 향후 더 많은 환자수가 등록되고 코호트 연구를 통하여 소뇌 부위 병변이 어떻게 변화되는 지에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

제주도에서 시행되는 CADASIL 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다<sup>16-19</sup>. 우선 단면적 연구로 시행되어 코호트 연구가 아니라는 점, 둘째로 환자군에 대한 연구는 많이 시행되었으나 환자-대조군 연구는 적었다는 점, 그래서 CADASIL 질환 자체에 대한 이해보다는 CADASIL 환자 내에서 영향을 주는 인자들에 대한 연구가 추가되었다는 점이다. 그러나 이러한 제한점에도 불구하고 제주도에서 시행되는 CADASIL 연구는 단일기관에서 표준화된 뇌영상소견과 임상심리검사를 전향적으로 시행하고 있는 점, 따라서 연구기관이 달라서 생기는 여러 가지 교란 변수가 통제되었다는 것, 그리고 기존 선행 연구에 비하여 월등히 앞서가는 뇌영상기법을 사용하고 있다는 점이 본 연구가 지닌 강점이다.

## Acknowledgements

This work was supported by the research grant from Jeju National University Hospital.

## 참고문헌

- 1) 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
- 2) Kang SY, Oh JH, Kang JH, Choi JC, Lee JS. Nerve conduction studies in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neurol*. 2009;256(10):1724-7.
- 3) De Cocker LJ, van Veluw SJ, Fowkes M, Luijten PR, Mali WP, Hendrikse J. Very small cerebellar infarcts: integration of recent insights into a functional topographic classification. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(2):81-7
- 4) Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurcuic R, Boutron C, et al. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain* 2006;129:2375-2383
- 5) Lee JS, Park SW, Song SK, Choi JC, Kang SY, Kang JH. The association between hypertension and cerebral microbleeds in patients with CADASIL. *J Korea Neuro Assoc* 2014;32(2):82-87..
- 6) Rinnoci V, Nannucci S, Valenti R, Donnini I, Bianchi S, Pescini F, et al. Cerebral hemorrhages in CADASIL: report of four cases and a brief review. *J Neurol Sci*. 2013;330(1-2):45-51
- 7) Choi JC, Kang SY, Kang JH, Park JK. Intracranial hemorrhages in CADASIL. *Neurology* 2006;67:2042-2044.
- 8) 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.
- 9) Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: Prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 2006;66:165-171
- 10) Marinković S, Kovacević M, Gibo H, Milisavljević M, Bumbasirević L: The anatomical basis for the cerebellar infarcts. *Surg Neurol* 1995;44:450-460.
- 11) Amarenco P, Lévy C, Cohen A, Touboul PJ, Roullet E, Bousser MG: Causes and mechanisms of territorial and nonterritorial cerebellar infarcts in 115 consecutive patients. *Stroke* 1994;25:105-122.
- 12) Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung HP, Fazekas F. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology* 1999;52:991-994.
- 13) Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, van Houwelingen HC, Bakker E, Vollebregt E, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 2001;57:1066-1070.
- 14) Kim Y, Choi EJ, Choi CG, Kim G, Choi JH, Yoo HW, et al. Characteristics of CADASIL in Korea: a novel cysteine-sparing Notch3 mutation. *Neurology* 2006;66:1511-1516.
- 15) Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165-74.
- 16) Lee JS, Chio JC, Kang SY, Na HR, Kang JH. Vascular risk factors in CADASIL patients with Notch R544C mutation. *Dementia and Neurocognitive Disease* 2009;8:98-103.
- 17) Lee JS, Choi JC, Kang SY, Kang JH, Lee SH, Kim JH, et al. Olfactory identification deficits in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Eur Neurol* 2010;64:280-285.
- 18) 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.
- 19) Song JK, Noh YO, Lee JS. Cognitive profile of CADASIL patients with R544C mutation. *Eur Neurol* 2014;71(5-6):217-22.