



Review

제주도에서 CADASIL 연구의 중요성: 역학, 진단 및 임상양상에 대한 고찰

최재철^{1,2}, 이정석¹, 김기태³, ✉

¹제주대학교 의과대학 신경과학교실, ²제주대학교 의과학연구소, ³분당서울대학교병원 신경과

Importance of CADASIL research in Jeju: a review and update on epidemiology, diagnosis, and clinical spectrum by Jay Chol Choi^{1,2}, Jung Seok Lee¹, Kitae Kim³ (¹Department of Neurology, Jeju National University Hospital, Jeju, Republic of Korea; ²Jeju National University Institute of Medical Science, Jeju, Republic of Korea; ³Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi, Republic of Korea)

Abstract Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a single-gene disease of the cerebral small blood vessels caused by mutations in the *NOTCH3* gene on chromosome 19. Although CADASIL was known as a rare disease, recent research has suggested that the NOTCH variants could be found frequently even in the general population. The main clinical features included recurrent stroke, migraine, psychiatric symptoms, and progressive cognitive decline. On brain magnetic resonance imaging, patients with CADASIL showed multifocal white matter hyperintensity lesions, lacunar infarcts, microbleeds, and brain atrophy. Among them, lacunar infarcts and brain atrophy are important in predicting the clinical outcomes of patients with CADASIL. In the Jeju National University Hospital, we have diagnosed 213 CADASIL patients from 2004 to 2020. Most NOTCH3 mutations were located in exon 11 (94.4%), and p.Arg544Cys was the most common mutation. The mean age at diagnosis was 61.0 ± 12.8 years. The most common presenting symptoms were ischemic stroke (24.4%), followed by cognitive impairment (15.0%), headache (8.9%), and dizziness (8.0%). Although the exact prevalence of CADASIL in Jeju is still unknown, the disease prevalence could be as high as 1% of the population considering the prevalence reported in Taiwan. Therefore, it is necessary to discover efficient biomarkers and genetic tests that can accurately screen and diagnose patients suspected of having CADASIL in this region. Ultimately, it is urgent to explore the exact pathogenesis of the disease to identify leading substances of treatment potential, and for this, multi-disciplinary research through active support from the Jeju provincial government as well as the national government is essential.

Key words: CADASIL, NOTCH3, Epidemiology, Ischemic stroke, Vascular dementia, Magnetic resonance imaging, Biomarker

1. 제주도 CADASIL 연구의 역사

CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)은 상염색체 우성으로 유전되는 대표적인 유전성 뇌혈관질환으로 염색체 19번에 위치하는 NOTCH3 유전자의 돌연변이에 의해서 발생한

Received: November 22, 2020; Revised: December 16, 2020; Accepted: December 17, 2020

✉ Correspondence to : Kitae Kim

Korea University, Center for Good Doctor, Seoul, Republic of Korea

Tel: 82-31-787-7469, FAX: 82-31-787-4056

E-mail: kkt88@snu.ac.kr

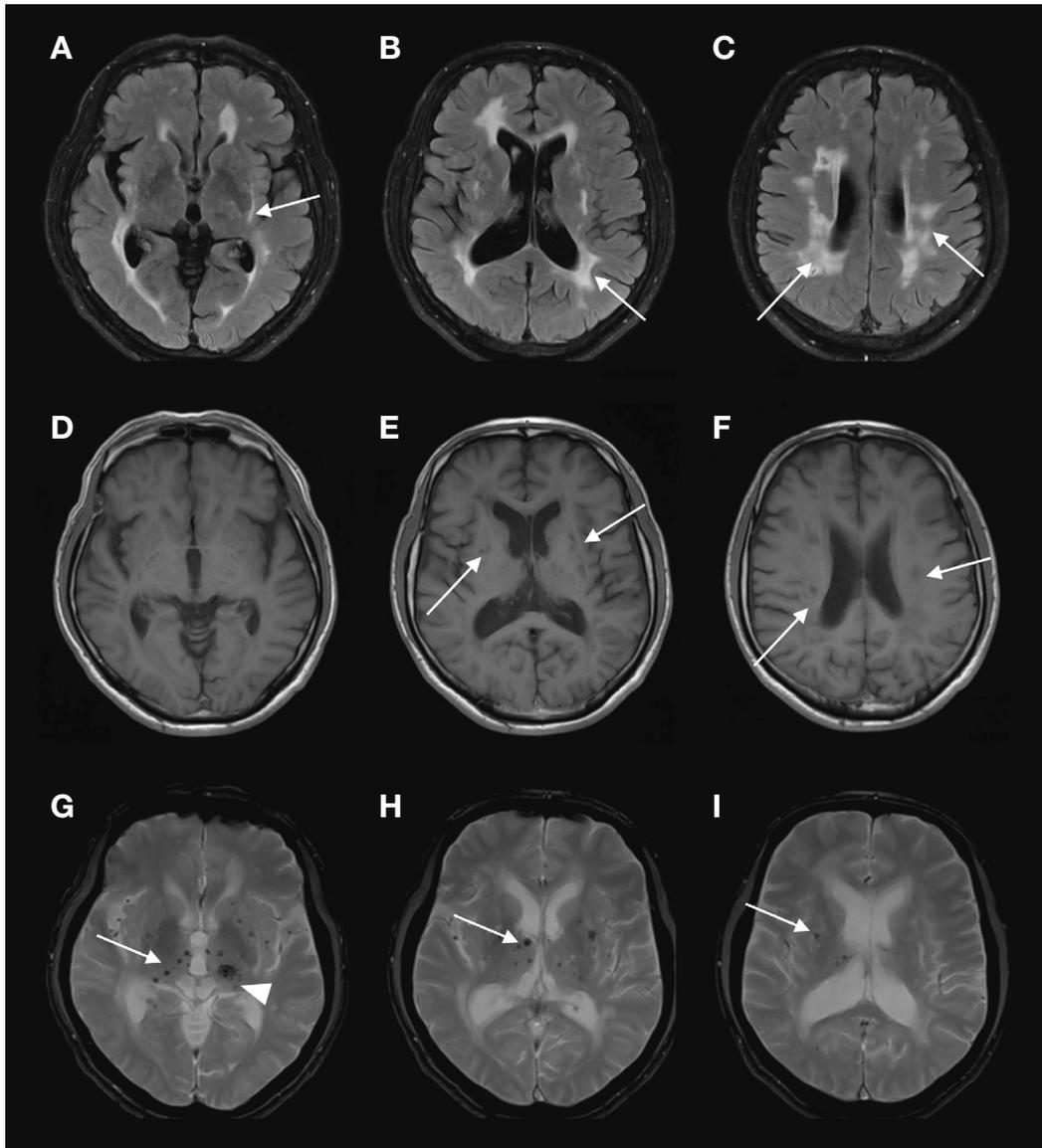


Figure 1. Brain MRI of the first CADASIL patient diagnosed in Jeju. FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) images (A,B, and C) show multifocal white matter hyperintensity lesions on external capsule, periventricular and subcortical region. Multiple lacunar infarctions are seen on T1-weighted images at bilateral basal ganglia and corona radiata (D, E, and F). Gradient echo (GRE) images (G, H, and I) show multiple microbleeds at bilateral thalamus and basal ganglia. An old thalamic hemorrhage is noted on the left thalamus (arrowhead).

다.^{1,2)} 편두통, 반복적인 뇌졸중, 인지기능의 감퇴를 특징으로 하는 본 질환에 대한 국내 첫 보고는 2002년에 노낙경 등이 편마비와 기억력장애로 방문한 52세의 환자에서 피부조직 전자현미경검사서 과립성 오스미움친화성물질 (granular osmophilic material)을 발견하며 시작되었고 제주지역에서는 2004년 갑자기 시작된 말더듬증을 주소로 제주대학교병원을 방문한 44세의 남자에서 유전자검사를 통해서 p.Arg544Cys 돌연변이가 발견되며 처음으로 진단되었다.³⁾ 환자는 고혈압, 당뇨

등의 특별한 병력이 없었으나 이미 1년 전에 왼팔다리저림으로 타병원을 방문하여 열공성뇌경색 (lacunar infarction)이 확인된 상태였고 환자의 어머니가 70대에 뇌졸중을 앓았다고 하였다. 환자는 2년 후에 시행한 뇌자기공명영상에서 다발성의 열공성뇌경색, 백질고신호강도병변, 다수의 미세뇌출혈 외에도 왼쪽 시상에서 뇌출혈이 관찰되었다 (Fig. 1). 이를 시작으로 제주지역에서 많은 환자들이 진단되기 시작하였고 대부분이 p.Arg544Cys 돌연변이를 보유하였다. CADASIL 환자에서

이미 잘 알려진 허혈성 뇌졸중이 아닌 뇌출혈의 발생은 예상치 못한 임상증상으로 판단하여 최재철 등은 2006년에 그동안 진단된 17가계의 20명의 환자들의 임상증상 및 뇌자기공명영상을 조사하여 환자들의 25%에서 증상성 뇌출혈이 발생한 것을 확인하여 Neurology에 보고하였다.⁴⁾ 이를 시작으로 하여 제주 지역의 CADASIL 환자들의 임상적, 영상학적, 유전학적 특징에 대한 연구논문이 현재까지 꾸준히 발표되었다.^{2,5-10)}

2004년 4월부터 2020년 10월까지 제주대병원에서 진단된 CADASIL 환자는 모두 213명이었다. 환자들의 평균 연령은 61.0 ± 12.8 세이고, 남자가 97명(45.5%)이었다. 엑손11번(94.4%)에서 가장 흔하게 돌연변이가 발견되었고, 대부분 이형접합체(heterozygote)였다(96.7%). 그중 p.Arg544Cys가 189개(88.7%)로 가장 흔하게 관찰되었다. 환자들이 진단에 이르게 된 주된 증상은 허혈성 뇌졸중(24.4%), 인지기능장애(15.0%), 두통(8.9%), 어지럼증(8.0%), 보행장애의 순이었고 23.9%의 환자는 증상이 없는 상태에서 진단되었다(Table 1).

2. CADASIL의 역학

CADASIL은 가장 흔한 유전성 뇌혈관질환으로 아직까지 정확한 유병률은 알려지지 않았다. 최근 특징적인 임상증상 및 뇌영상학적 소견이 점차 알려지고 유전학적 검사가 널리 사용되면서 진단되는 환자의 수가 증가하고 있다. 2005년에 발표된 스코틀랜드의 연구에 의하면 10만 명당 1.98명으로 추정되었으나 당시에는 정확한 진단이 힘들었고 단지 4개의 엑손만 분석이 되었다.¹¹⁾ 최근 대규모 유전자데이터베이스에 관한 연구가 활발하게 진행되며 CADASIL의 유병률에 대한 새로운 보고가 많이 발표되었다. 2016년 Rutten 등은 세계 각국에서 수집된 60,706명의 엑손데이터를 분석하여 NOTCH3 돌연변이를 무려 1000명 중에 3.4명에서 발견하였고 일반인에서 발견된 돌연변이는 이미 보고된 CADASIL 환자와 달리 주로 NOTCH3 유전자의 epidermal growth factor-like repeat (EGFr) 1-6에 위치하는 것을 밝혀냈다.¹²⁾ 또한 같은 연구진은 최근 영국의 유전자은행 자료의 분석을 통해서 cysteine-altering NOTCH3 변이가 1000명당 2.2명에서 발견하였고 CADASIL 환자와 비교하여 대뇌백질 고신호강도의 병변은 경한 것을 확인하였다. 다른 연구에서 이와 같은 높은 빈도의 NOTCH3 변이는 다른 지역과 비교하여 동아시아 및 남아시아에서 뚜렷하였다. 제주지역의 일반인을 대상으로 한 NOTCH3 유전자분석연구는 현재까지 없으며 다만 2011년 제주도의 허혈성 뇌졸중 환자 151명을 대상으로 한 연구에서 NOTCH3 유

Table 1. Demographic, genetic, and presenting symptoms of 213 CADASIL patients in Jeju

Characteristics		n	%
Age at diagnosis, years	Mean	61	-
	SD	12.8	-
Sex	Male	97	45.5
	Female	116	54.5
Exon	11	201	94.4
	3	8	3.8
	4	1	0.5
	9	1	0.5
	18	1	0.5
	20	1	0.5
Mutation	p.Arg544Cys	189	88.7
	p.Arg578Cys	11	5.2
	p.Arg75Pro	7	3.3
	p.Arg587Cys	1	0.5
	p.Arg75Gln	1	0.5
	p.Tyr465Cys	1	0.5
	p.Arg1075Cys	1	0.5
	p.Leu989Arg	1	0.5
	p.Pro167Ser	1	0.5
Zygosity	Heterozygote	206	96.7
	Homozygote	7	3.3
Presenting symptom for evaluation	Cerebral infarction	52	24.4
	Asymptomatic	51	23.9
	Cognitive impairment	32	15.0
	Headache	19	8.9
	Dizziness	17	8.0
	Gait difficulty	12	5.6
	Parkinsonism	7	3.3
	ICH	7	3.3
	TIA	6	2.8
	Seizure	2	0.9

전자 변이는 4.0%였고 진행된 소동맥질환을 보인 환자만을 대상으로 하는 경우 36%로 추정되었다.⁵⁾ 최근 대만의 유전자은행 자료를 이용한 약 8,000명의 대규모 연구에서 뇌졸중 및 치매가 없는 대조군에서 NOTCH3 변이가 0.9%, 뇌졸중 환자군에서는 2.1%, 소동맥 유형의 뇌졸중 환자군에서는 6.5%로 확인되었다.¹³⁾ 따라서, 최근의 여러 연구들을 종합하면 제주지역의 NOTCH3 유전자 변이는 약 1% 정도로 추정되며 이를 확인하기 위해서 건강한 일반인구를 대상으로 하는 유전자분석 연구가 필요하다.

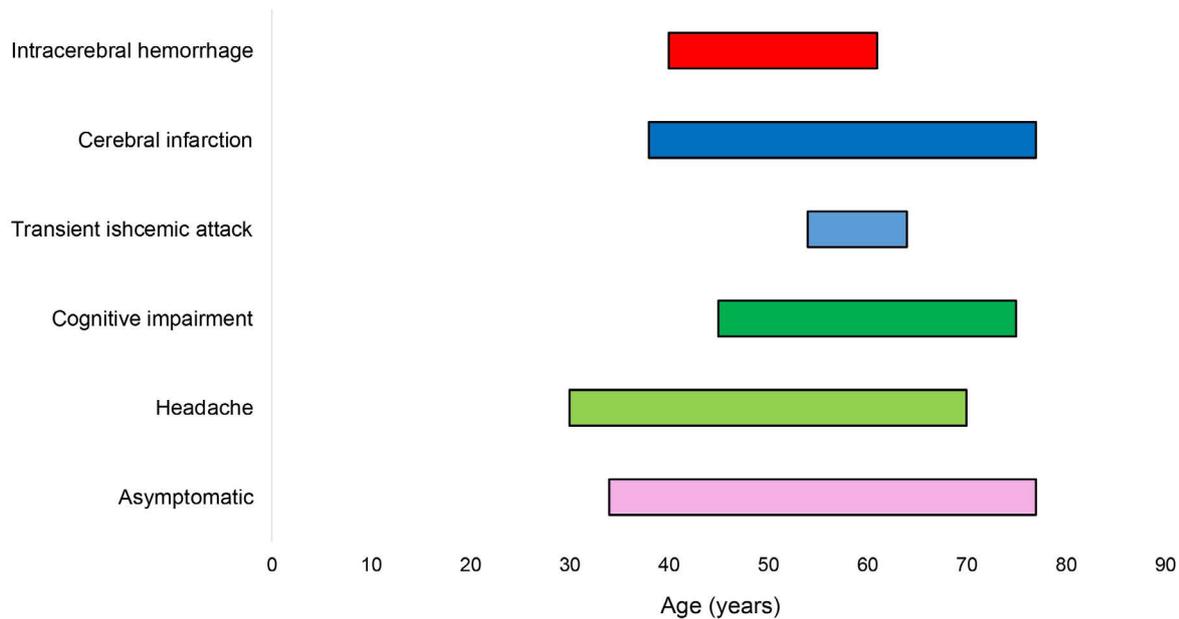


Figure 2. Clinical course of CADASIL patients in Jeju. The horizontal bars indicate the range of onset age for each clinical manifestation.

3. 제주지역 CADASIL의 유전학적 특징

현재 약 200개 이상의 서로 다른 NOTCH3 돌연변이가 CADASIL을 일으키는 것으로 알려졌으며 그중 대부분은 점돌연변이(point mutation)였다.¹⁴⁾ 대부분의 돌연변이는 NOTCH3 수용체의 세포의 영역을 코딩하는 엑손2-24에서 발견되며 EGFr의 시스테인 숫자(cysteine residue)에 영향을 미쳐, 정상과 비교하여 CADASIL 환자는 홀수의 시스테인을 유도한다.¹⁵⁾

독일, 프랑스, 영국을 포함하는 유럽의 CADASIL 환자들은 엑손3-4에서 가장 흔하게 NOTCH3 변이가 관찰되었다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 그에 비해, 제주도와 대만의 CADASIL 환자군에서는 엑손11에 위치하는 p.Arg544Cys 변이가 매우 높은 비율을 보였다. p.Arg544Cys 변이는 최초 네덜란드에서 1999년에 보고되었지만 여러 대규모 CADASIL 연구들(독일 411명, 영국 200명, 핀란드 60명, 이탈리아 229명, 일본 70명)에서는 관찰되지 않았다. 창시자효과는 유전적 부동(genetic drift)의 하나로, 다양한 요인에 의해 소수의 개체가 새로운 개체군을 형성할 때 창시자군이 갖고 있는 유전자에 의해 새로운 개체군이 형성되어 유전자 빈도의 차이를 설명하는 것이다. CADASIL은 섬 지역인 제주와 대만 그리고 내륙 지역인 핀란드나 중부 이탈리아에서 창시자효과로 인하여 다른 지역보다 높은 유병률을 보일 수 있고 또한 우세한 돌연변이가 존재할 수 있다. CADASIL은 상염색체 우성으로 유전되는 질환이기는 하나 일부 연구에서 동형접합체(homozygote)를 가진 환자에서 더

심한 질환을 나타낸다고 보고하였으나 또 다른 연구에서는 차이가 없는 것으로 나왔다.¹⁹⁻²⁴⁾ 적은 수의 환자만을 대상으로 한 연구에서 이형접합체와 동형접합체의 임상양상의 차이를 규명하기에는 한계가 있을 것으로 보인다.

지리적, 그리고 역사학적으로 뚜렷한 인구가동이 없는 제주 지역과 대만에서 동일한 돌연변이가 우세하게 발견된 이유는 현재로서는 정확하게 알 수 없다. 향후 일배체분석(haplotype analysis) 등을 통해서 유전적 근원이 일치하는지 확인이 가능하며 이는 CADASIL의 유전적인 면에서 뿐만이 아니라 제주와 대만의 문화인류학적인 면에서도 흥미로운 연구가 될 것이다.

4. 제주지역 CADASIL 환자의 임상적 특징

NOTCH3 유전자의 돌연변이는 민무늬근육세포(smooth muscle cell)와 혈관주위세포(pericyte)에 있는 NOTCH3 단백질 수용체의 구조적 결함을 유도해서 비아밀로이드성(non-amyloid), 비동맥경화성(non-atherosclerotic) 혈관병을 일으킨다¹⁾. 유럽의 환자들에서 보고된 CADASIL의 5가지 주요 임상증상은 조짐 편두통(migraine with aura), 피질하 허혈성 뇌병변(subcortical ischemic events), 정동 장애(mood disturbance), 무관심(apathy), 그리고 인지기능저하(cognitive impairment)이다.¹⁵⁾ (Fig. 2) 제주지역 CADASIL 환자의 임

상증상은 반복적인 허혈성 뇌졸중, 뇌출혈, 인지기능저하, 만성 두통, 우울증 등 정동 장애, 발작 등이다.^{6,7,25)} 제주도에서는 p.Arg544Cys 돌연변이가 대부분을 차지하는데 EGF α 7-34에 해당된다. 최근 엑솜(exome) 분석을 사용한 대규모 연구에서 EGF α 7-34에 해당되는 CADASIL 환자가 EGF α 1-6 도메인에 돌연변이가 위치하는 CADASIL 환자에 비하여 임상 증상의 발생이 12년 이상 늦고 생존 기간이 긴 것이 밝혀졌다.²⁶⁾ 따라서 돌연변이가 주로 EGF α 1-6에 위치하는 유럽지역의 CADASIL 환자와 제주지역의 환자들은 임상적인 특징 및 예후에 많은 차이를 보인다.

제주지역의 CADASIL 환자들은 유럽 CADASIL 환자와 다른 3가지 임상적인 특징이 있다. 우선 앞서 서술한 바와 같이 CADASIL 증상 발현이 훨씬 늦고, 유럽 CADASIL 환자에서는 아주 드물게 보고되는 뇌출혈 발생률이 매우 높으며, 조짐 편두통(migraine with aura)의 발생률이 극히 낮다.^{4,7,25)} 조짐 편두통은 유럽지역의 CADASIL 환자에서는 10대에 주로 시작하여 환자들의 약 20~40%에서 발생한다.¹⁵⁾ 그러나 제주지역의 CADASIL 환자에서는 조짐 편두통이 극히 드물고 만성 두통 중에서 긴장두통이 80% 이상으로 대부분을 차지하였다.⁷⁾

또한 제주지역 CADASIL 환자의 약 25%에서 뇌출혈이 발견되었고 뇌출혈 환자들은 뇌출혈이 없는 환자와 비교하여 뇌자기공명영상에서 발견된 대뇌미세출혈(cerebral microbleed)의 수가 많았으며 장애 정도가 심각하였다.⁴⁾ 뇌출혈 발생에 관한 후속 연구에서 뇌출혈 호발 부위는 기저핵, 시상, 그리고 대뇌엽(lobar area) 부위였으며 뇌출혈 호발 부위와 뇌미세출혈 호발 부위는 일치하지 않았다.¹⁰⁾

인지장애(cognitive impairment)는 유럽지역의 CADASIL 환자에서 2번째로 흔한 증상이며 처음에는 전두엽기능저하로 시작된다. 인지장애는 시간이 지남에 따라 서서히 악화되어 전반적인 인지기능의 저하가 발생하여 60대가 되면 상당수가 치매 상태로 진행한다고 알려져 있다. 또한 60대 중반부터 자립 보행이 힘들어져서 침상 생활을 하고 남자는 60대 중반, 여자는 70대 초반에 사망한다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 제주지역의 CADASIL 환자에서도 인지장애는 뇌졸중 다음으로 흔한 임상증상이었다. 그러나 유럽 CADASIL 환자와는 달리 인지장애의 발병 연령이 60대 중반으로 늦었고 70대 후반까지도 무증상 환자가 있는 등 유럽 CADASIL 환자에 비하여 전반적으로 좋은 예후를 보였다.²⁵⁾ 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attack)을 포함하는 허혈성 뇌병변은 CADASIL에서 가장 흔한 임상증상이며 60~85%의 환자에서 발생하고 평균 발생 연령은 49세였다.¹⁵⁾ p.Arg544Cys 돌연변이 환자군

Table 2. Genetic, clinical, and neuroimaging characteristics of CADASIL patients in Jeju

Genetic	Predominant p.Arg544Cys mutation on exon 11 ⁶⁾
Clinical	Later disease onset ²⁵⁾ Presence of intracerebral hemorrhage ^{4,6)} Rare migraine without aura ⁷⁾ Less severe cognitive impairment ²⁵⁾
Radiologic	Rare anterior temporal white matter hyperintensity ⁴⁾ Frequent cerebral microbleeds ^{10,33)}
Prognostic	Association of high blood pressure and incident stroke ²⁷⁾ Association of APOE ϵ 4 genotype and incident dementia ²⁷⁾

을 대상으로 한 제주도 연구에서는 허혈성 뇌졸중은 55%의 환자에서 발생하였고 평균 발병 연령이 50대 후반으로 유럽 CADASIL 환자보다 약 10년 정도 늦었다.²⁵⁾ 흥미롭게도 최근 연구에 의하면 제주지역의 CADASIL 환자들의 경우 아포지 단백질 ϵ 4 유전자형을 보이는 경우 치매의 발병 위험도가 10배 이상 증가된 것이 확인되었다.²⁷⁾ 따라서 혈관성치매의 대표적인 질환으로 알려진 CADASIL에서 대뇌를 침범하는 대표적인 퇴행성질환인 알츠하이머병이 어떤 역할을 할지에 대해서는 추후 대규모의 연구가 필요하다(Table 2).

5. 뇌영상을 이용한 CADASIL의 예후 예측

CADASIL과 같은 대뇌소혈관질환의 영상학적 표지인자(imaging biomarker)로는 급성 피질하 작은 뇌경색(recent small subcortical infarcts), 열공성 경색(lacunae), 뇌미세출혈(cerebral microbleeds), 백질 고신호강도(white matter hyperintensities), 증가된 혈관주위공간(enlarged perivascular space), 그리고 뇌위축(brain atrophy)로 나눌 수 있다.²⁸⁾ CADASIL에서 치매 또는 인지기능저하와 연관성이 가장 높은 영상학적 표지인자는 열공성 경색이다.²⁹⁻³¹⁾ 제주지역 CADASIL 환자를 대상으로 시행된 연구에서도 열공성 경색은 인지기능저하와 연관성을 보였다.³²⁾ (Fig. 3)

뇌위축도 CADASIL을 비롯한 대뇌 미세혈관질환에서 인지 및 장애 정도와 강한 연관성을 띠다고 알려져 있는데 이는 뇌위축이 대뇌 미세혈관질환의 병태생리학적 최종 공통 경로(final common pathway)이기 때문이다. CADASIL 환자에서 뇌위축 정도를 나타내는 뇌실질분율(brain parenchymal

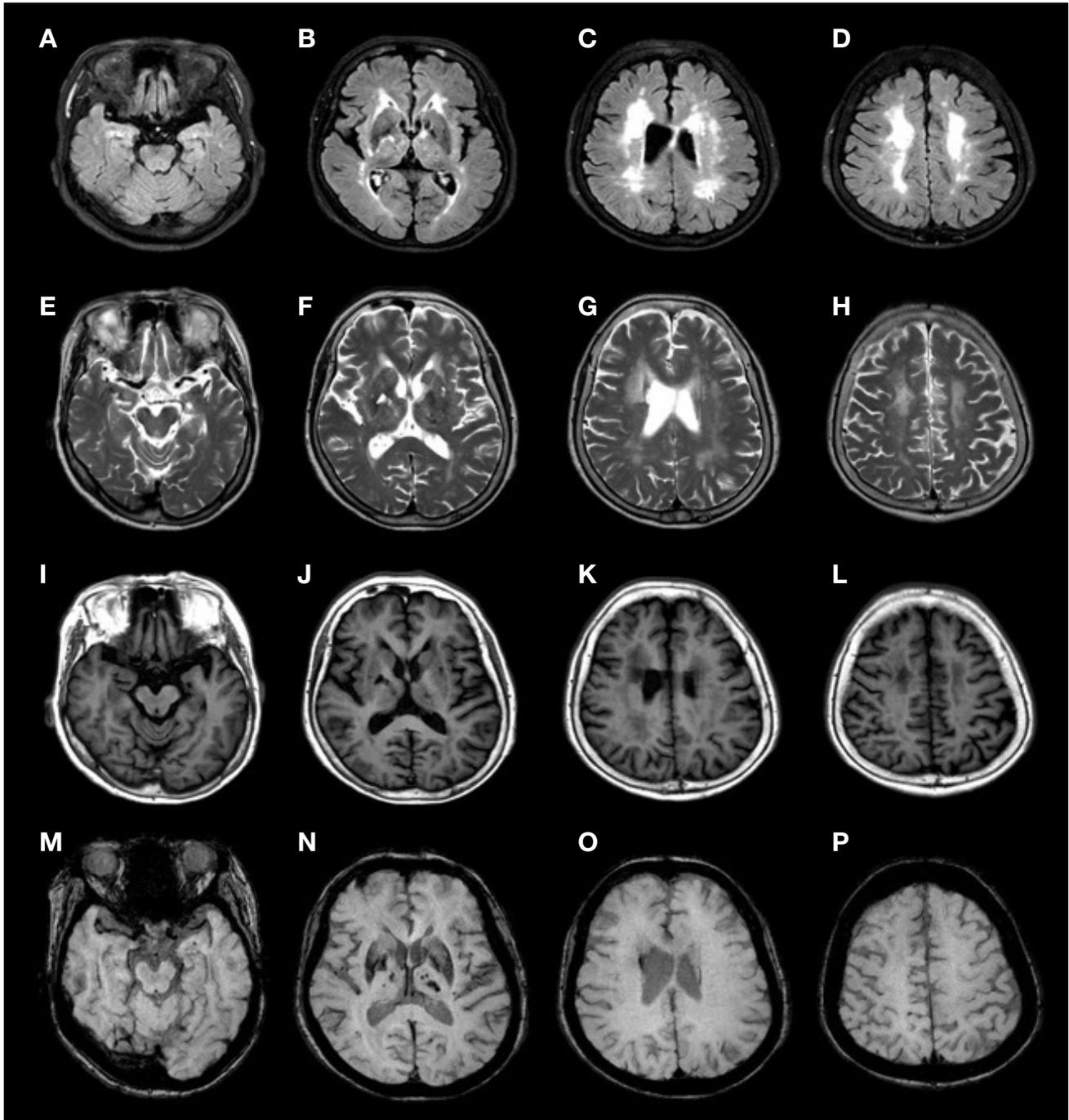


Figure 3. Representative brain MRI findings in patients with CADASIL. Fluid-attenuated inversion recovery images (A~D) show periventricular and deep white matter hyperintensities including anterior temporal area and external capsule. T2-weighted images (E~H). T1-weighted images (I~L) show subcortical lacune in the left basal ganglia. Susceptibility weighted images (M~P) show multiple cerebral microbleeds in various areas and intracerebral hemorrhage in the right basal ganglia and left thalamus.

fraction, 두개내공간에서 뇌실질의 비율)은 인지기능의 저하뿐만 아니라 장애 정도를 나타내는 수정 Rankin 척도와 연관성이 높았다.³¹⁾ 또한, CADASIL 환자에서 뇌실용적

(ventricular volume)의 증가와 뇌미세출혈도 단일 코호트 연구에서 인지기능저하와 연관성을 보였다.²⁹⁾

뇌미세출혈을 이용한 CADASIL의 예후 예측은 제주지역

CADASIL 환자에서 활발하게 연구되었는데 이는 유럽지역 CADASIL 환자와 달리 제주지역 환자에서 뇌출혈의 빈도가 높았기 때문이다. 제주지역의 CADASIL 환자들의 경우 기저핵 부위(basal ganglia) 뇌미세출혈은 유의하게 뇌졸중 발생과 연관성이 높았다.³³⁾ 또한, 뇌미세출혈이 9개 이상인 경우 뇌출혈 발생과 의미있게 높은 연관성을 보였다.¹⁰⁾

6. CADASIL의 혈액바이오마커

열공경색과 뇌실질분출 등 영상분석을 이용한 CADASIL의 예후 예측은 활발하게 연구가 진행되었다. 하지만 뇌자기공명영상은 고가의 검사법이고 심각한 질환으로 인한 움직임, 폐쇄공포증, 심박동기 등으로 인해서 검사에 제한이 있다. 뇌영상검사에 비해 비용이 덜 들고, 손쉽게 검사가 가능한 혈액, 뇌척수액 등을 이용한 CADASIL 관련 생물표지자(biomarker) 관련 연구는 상대적으로 미진한 상태이나 최근 동물모델과 CADASIL 환자들을 대상으로 하여 혈액을 이용한 다양한 생물표지자에 대한 연구가 발표되었다.³⁴⁻³⁶⁾

Neurofilament light chain (Nfl)은 신경세포의 세포골격(cytoskeleton)을 이루는 필수 골격단백질(scaffolding protein)로 축삭 손상(axonal damage)이 있을 때 세포외영역(extracellular space)로 분비되어, 뇌척수액과 혈액 등에 분포하며 다양한 질환에서 신경세포 손상의 표지자로 사용되고 있다.³⁷⁾ 41명의 네델란드 CADASIL 환자들을 대상으로 한 전향적인 연구에서 혈액 Nfl 농도는 환자들의 뇌자기공명영상에서 관찰되는 병변의 심각도와 유의하게 관련성을 보였고 7년간의 경과 관찰에서 장애발생 및 인지기능저하를 예측하는데 유용하였다.³⁶⁾ 독일의 CADASIL 환자 53명을 대상으로 한 연구에서도 혈액 Nfl 농도는 환자들의 인지기능, 장애 정도 및 신경학적 증상과의 유의한 연관성을 보였다.³⁵⁾

CADASIL 동물모델에서는 손상된 혈관벽에 침착하는 것으로 알려진 endostatin, CADASIL 모델의 대동맥에서 2배 이상 유전자발현이 증가된 high-temperature requirement A serine protease (HTRA1), 그리고 NOTCH3 extracellular domain (NOTCH3 ECD)이 유의하게 차이를 보였다.³⁴⁾

NOTCH 수용체는 세포막에 존재하며 리간드(ligand)와 결합에 의해서 세포 외 도메인(extracellular domain, ECD)과 세포 내 도메인(intracellular domain, ICD)으로 분리된다.³⁸⁾ 분리된 NOTCH ECD는 리간드와 결합된 채로 신호를 보내는 세포막 내로 이송되며 이와 같은 세포내이입(endocytosis)은 NOTCH 신호전달을 활성화하는 역할을 하는 것으로 알려

져 있다.³⁹⁾ NOTCH3 변이를 보인 생쥐의 혈액 내 NOTCH3 ECD 농도는 대조군과 비교하여 유의하게 감소되었기 때문에 NOTCH3 ECD는 향후 CADASIL 환자의 진단과 예후예측에 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

7. 제주지역에서 CADASIL 연구의 중요성

고찰을 통해서 살펴본 바와 같이 제주도는 대한민국에서 가장 많은 CADASIL 환자가 진단된 지역이고 뇌자기공명영상과 유전자진단이 널리 사용되며 향후 진단되는 환자의 수는 점차 증가할 것으로 예상된다. 동일한 우세 유전자형을 보이는 대만의 예를 참고하면 전체 제주도 인구의 약 1%에서 CADASIL과 연관된 NOTCH3 유전자변이가 존재할 것으로 추정되며 이는 제주도민의 뇌건강에 중요한 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 지역 내에서 CADASIL이 의심되는 환자들을 정확하게 감별 진단할 수 있는 바이오마커 및 유전자검사법의 확립이 필요하고 진단된 환자들의 예후에 영향을 미치는 요인을 파악하여 질환의 악화를 막는 것이 중요하다. 궁극적으로는 질환의 병태생리를 탐구하여 근본적인 치료 후보 물질의 탐색이 시급하며 이를 위해서는 중앙정부 및 제주도 차원의 적극적인 연구사업지원을 통한 다학제 연구가 필수적이다.

REFERENCES

1. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-10.
2. 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.
3. Rho NK, Choi SJ, Lee ES. A Case of CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) Diagnosed by Skin Biopsy. *Korean J Dermatol* 2002;40:1136-8.
4. Choi JC, Kang SY, Kang JH, Park JK. Intracerebral hemorrhages in CADASIL. *Neurology* 2006;67:2042-4.
5. Choi JC, Lee KH, Song SK, Lee JS, Kang SY, Kang JH. Screening for NOTCH3 gene mutations among 151 consecutive Korean patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:608-14.
6. Choi JC, Song SK, Lee JS, Kang SY, Kang JH. Diversity of stroke presentation in CADASIL: study from patients harboring

- the predominant NOTCH3 mutation R544C. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:126-31.
7. Choi JC, Song SK, Lee JS, Kang SY, Kang JH. Headache among CADASIL patients with R544C mutation: prevalence, characteristics, and associations. *Cephalalgia* 2014;34:22-8.
 8. 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;256:1724-7.
 9. 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;64:280-5.
 10. Lee JS, Ko K, Oh JH, Park JH, Lee HK, Floriolli D, et al. Cerebral microbleeds, hypertension, and intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Front Neurol* 2017;8:203.
 11. Razvi SS, Davidson R, Bone I, Muir KW. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:739-41.
 12. Rutten JW, Dauwese HG, Gravesteyn G, van Belzen MJ, van der Grond J, Polke JM, et al. Archetypal NOTCH3 mutations frequent in public exome: implications for CADASIL. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:844-53.
 13. Lee YC, Chung CP, Chang MH, Wang SJ, Liao YC. NOTCH3 cysteine-altering variant is an important risk factor for stroke in the Taiwanese population. *Neurology* 2020;94:e87-e96.
 14. Mizuno T, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Mukai M, Koizumi T. Clinical and Genetic Aspects of CADASIL. *Front Aging Neurosci* 2020;12:91.
 15. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009;8:643-53.
 16. Opherk 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.
 17. Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, Markus HS. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke* 2010;41:630-4.
 18. Tikka S, Mykkanen K, Ruchoux MM, Bergholm R, Junna M, Poyhonen M, et al. Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients. *Brain* 2009;132:933-9.
 19. Vinciguerra C, Rufa A, Bianchi S, Sperduto A, De Santis M, Malandrini A, et al. Homozygosity and severity of phenotypic presentation in a CADASIL family. *Neurol Sci* 2014;35:91-3.
 20. Tuominen S, Juvonen V, Amberla K, Jolma T, Rinne JO, Tuisku S, et al. Phenotype of a homozygous cadasil patient in comparison to 9 age-matched heterozygous patients with the same R133C *Notch3* mutation. *Stroke* 2001;32:1767-74.
 21. Soong B-W, Liao Y-C, Tu P-H, Tsai P-C, Lee IH, Chung C-P, et al. A homozygous NOTCH3 mutation p.R544C and a heterozygous TREX1 variant p.C99MfsX3 in a family with hereditary small vessel disease of the brain. *J Chin Med Assoc* 2013;76:319-24.
 22. Ragno M, Pianese L, Morroni M, Cacchiò G, Manca A, Di Marzio F, et al. "CADASIL coma" in an Italian homozygous CADASIL patient: comparison with clinical and MRI findings in age-matched heterozygous patients with the same G528C NOTCH3 mutation. *Neurol Sci* 2013;34:1947-53.
 23. Liem MK, Lesnik Oberstein SAJ, Vollebregt MJ, Middelkoop HAM, van der Grond J, Helderma-van den Enden ATJM. Homozygosity for a NOTCH3 mutation in a 65-year-old CADASIL patient with mild symptoms. *J Neurol* 2008;255:1978-80.
 24. Anamnat C, Songsaeng D, Chanprasert S. A large number of cerebral microbleeds in CADASIL patients presenting with recurrent seizures: a case report. *BMC Neurology* 2019;19:106.
 25. Lee JS, Ko K, Oh JH, Park JH, Lee HK. Phenotypic features of cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy subjects with R544C mutation. *Dement Neurocogn Disord* 2016;15:15-9.
 26. Rutten JW, Van Eijsden BJ, Duering M, Jouvent E, Opherk 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;21:676-82.
 27. 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.
 28. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.
 29. Liem MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J, van der Neut IL, Ferrari MD, van Buchem MA, et al. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL: a 7-year follow-up study. *Neurology* 2009;72:143-8.
 30. Liem MK, van der Grond J, Haan J, van den Boom R, Ferrari MD, Knaap YM, et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. *Stroke* 2007;38:923-8.
 31. 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;69:172-9.
 32. Lee JS, Choi JC, Kang SY, Kang JH, Na HR, Park JK. Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with ce-

- rebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Clin Neurol* 2011;7:210-4.
33. Lee JS, Kang CH, Park SQ, Choi HA, Sim KB. Clinical significance of cerebral microbleeds locations in CADASIL with R544C NOTCH3 mutation. *PLoS One* 2015;10:e0118163.
34. Primo V, Graham M, Bigger-Allen AA, Chick JM, Ospina C, Quiroz YT, et al. Blood biomarkers in a mouse model of CADASIL. *Brain Res* 2016;1644:118-26.
35. Duering M, Konieczny MJ, Tiedt S, Baykara E, Tuladhar AM, Leijssen EV, et al. Serum neurofilament light chain levels are related to small vessel disease burden. *J Stroke* 2018;20:228-38.
36. Gravesteijn G, Rutten JW, Verberk IMW, Bohringer S, Liem MK, van der Grond J, et al. Serum Neurofilament light correlates with CADASIL disease severity and survival. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:46-56.
37. Teunissen CE, Khalil M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:552-6.
38. Boucher J, Gridley T, Liaw L. Molecular pathways of notch signaling in vascular smooth muscle cells. *Front Physiol* 2012;3:81.
39. Parks AL, Klueg KM, Stout JR, Muskavitch MA. Ligand endocytosis drives receptor dissociation and activation in the Notch pathway. *Development* 2000;127:1373-85.