일과성허혈발작을 동반한 모야모야병으로 오인된 가역적뇌혈관수축증후군

김도형 김재국 김진옥 이수주

을지대학교 의과대학 신경과학교실

Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Misdiagnosed as Moyamoya Disease with Transient Ischemic Attack as Initial Manifestation

Do-Hyung Kim, MD, Jae Guk Kim, MD, Jin ok Kim, MD, Soo Joo Lee, MD

Department of Neurology, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) is a disease characterized by reversible and multiple stenoses of cerebral blood vessels that improve within 3 months, accompanied by thunderclap headache. Here, we report an interesting case of RCVS initially misdiagnosed as Moyamoya disease with transient ischemic attack. A 45-year-old woman visited the Neurology Department of Eulji University Hospital. The patient was initially diagnosed with Moyamoya disease with transient ischemic attack. However, follow-up magnetic resonance angiography performed 12 months after the patient was appropriately diagnosed as having RCVS.

J Korean Neurol Assoc 37(1):59-61, 2019

Key Words: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, Moyamoya disease, Transient ischemic attack

가역적뇌혈관수축증후군(reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)은 광범위한 대뇌혈관의 염주 모양의 다발 국소협착 및 확장과 함께 갑자기 발생하는 벼락두통(thunderclap headache), 구역, 구토, 광선눈통증, 소리공포증, 시야장애 등의 임상증상을 동반하며, 이러한 대뇌혈관의 다발협착 및 확장이 임상증상 발생 2-3주 후 최대가 되었다가 3개월 이내 자절로 호전되는 특징을 보이는 질환이다.^{1,2} 특발성으로도 발생하지만 반수 이상에서 혈관작용 약물(세로토닌재흡수억제제, 감기약, 마약류 등), 스트레스, 분만 후 상태 등의 여러 다양한 원인에 의하여 이차적으로 유발되는 것으로 알려져 있으며, RCVS가 뇌졸중 및 가역적후뇌병증(posterior reversible encephalopathy)을 동반하기도 한다.² 저자들은 일과성

허혈발작을 동반한 모야모야병으로 진단하였으나 추적 뇌혈관검사에서 벼락두통이 없는 특발RCVS로 진단된 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례

45세 여자가 내원 3일 전 나타난 일시적인 우측 감각이상 및 위약증상으로 신경과 외래를 방문하였다. 과거 1년 정도 고혈압약 복용하다 혈압이 정상화되어 내원 3개월 전부터 복용 중단하였으며 그 외 다른 과거력, 가족력, 약물 복용력은 없었다. 우측 얼굴과 몸통 및 상, 하지의 감각이상 및 위약증상은 회사에서 컴퓨터 문서 작업하는 중 나타나 30분 정도 지속되다 사라졌으며, 신경증상이 나타난 무렵부터 좌측 후두부에 둔한 양상의 두통도 시작되어 비슷한 강도로 지속되었으나 경미하여 약을 복용할 정도는 아니었다. 신경계검사 모두 정상이어서 일과성허혈발작으로 판단하여 입원 후 뇌 자기공명영상과 자기공명혈관조영을 실시하였다. 뇌 자기공명영상에서 뇌실질의 병변은 없었으나, 자기공명혈관조영에서 양쪽

Received October 5, 2018 Revised October 29, 2018

Accepted October 29, 2018

Address for correspondence: Soo Joo Lee, MD

Department of Neurology, Eulji University Hospital, 95 Dunsanseo-ro, Seo-gu, Daejeon 35233, Korea

Tel: +82-42-611-3431 Fax: +82-42-611-3858

E-mail: sjoollee@eulji.ac.kr

내경동맥 원위부, 양쪽 중대뇌동맥 근위부 및 양쪽 후대뇌동맥 근위부에 다발성의 심한 협착이 있었으며, 우측 중대뇌동맥 중간 이후 부분에 증가된 혈관 음영이 관찰되었다(Fig. A). 전체혈구계산, 일반 화학검사, 요검사, 혈당검사, 적혈구침강속도, C-반응단백질, 간기능검사, 갑상선기능검사, 부갑상선호르몬, 비타민B12, 염산, 호모시스테인, 항핵항체(항RNP항체, 항스미스항체, 항Scl-70항체, 항이중가닥DNA항체, 항C렙티드항체, 항Ro항체, 항La항체), 항중성구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody), 엔지오텐신전환효소, CH50, C3, C4, 아포지질단백질, 류마티스인자, 사람면역결핍바이러스항체, 매독혈구응집검사, 혈액과 소변의 전기영동검사 그리고 심장관련효소를 모두 정상이었으며 심장초음파와 24시간 심전도 감시도 정상이었다. 모야모야병에 동반된 일과성허혈발작으로 판단하여 아스피린과 로수바스타틴 20 mg을 하루 한 번, 그리고 니모디핀 30 mg을 하루 두 번 투약을 시작하였다. 퇴원 후 지속적으로 약물 투여하였으며 약을 중단하면 다음날 경미하게 나타나는 두통 외 다른 이상 신경계증상 없이 안정적인 상태가 유지되었다. 그러나 퇴원 4개월 후 우측 상, 하지에 30분 가량 일시적인 위약증상이 다시 나타났다 완전히 호전되어 신경과 외래에 조기 내원하였고 일과성허혈발작의 재발로 판단하여 추적 영상검사 없이 기존 약물에 실로스타졸 50 mg을 하루 두 번 추가하였다. 그러나 실로스타졸 복용 몇 시간 후부터 전조나 눈부심, 소리공포증이 없는 머리 전체에 깨질듯한 두통(시각통증등급 [visual analogue scale] 8-9)이 심계항진과 함께 나타났고 두통은 진통제로 호전되지 않았다. 실로스타졸로 유발된 두통으로 판단하여 실로스타졸을 트리플루살로 바꾼 후 깨질듯한 두통은 완전히 호전되었다. 퇴원 12개월 뒤 모야모야혈관의 변화를 확인하기 위하여 뇌 자기공명혈관조영을 추적검사하였는데 이전에 있었던 양쪽 내경동맥 원위부와 중대뇌동맥 및 후대뇌동

맥의 심한 협착이 모두 호전된 상태였다(Fig. B). 이후에도 후두부와 목 뒤쪽을 누르거나 무거운 느낌의 가벼운 두통은 간간히 반복되어 이부프로펜이나 아세트아미노펜으로 조절하였으나 위약, 감각이상 등의 이상 신경증상 재발은 없었다.

고 찰

RCVS의 다양한 유발요인에 대한 기존의 여러 보고가 있었으나 아직까지 정확한 발생 기전이 알려지지 않은 흔하지 않은 질환이다. 국제두통질환분류 제3판(International classification of headache disorder 3rd edition version)에 기술된 대로 벼락두통은 RCVS의 특징적인 임상증상이고 RCVS의 유일한 증상일 수도 있는데³ 일반적으로 알려진 RCVS 두통은 후두부에서 시작해서 수 초 이내 주변으로 진행하여 머리 양쪽에 나타나나 약 19% 정도의 환자는 한쪽에만 나타나기도 한다. 갑자기 매우 심하게 나타나 1분 이내 최고 강도에 도달하는 벼락두통은 발생 첫 주 동안 가장 심하고, 보통 1-3시간 정도 지속되나 수 분 이내 사라지거나 며칠 동안 지속되기도 하며, 4주 이내 평균 4-8회 정도 벼락두통이 반복되는데, RCVS 환자의 약 2/3는 벼락두통 재발 중간에도 경미한 두통이 지속되기도 한다. 벼락두통은 중간 이상 굵기 혈관의 수축이 관찰되기 며칠 전에도 재발할 수 있으며 대개 혈관 수축이 최대로 일어나기 전에 사라지는 것으로 알려져 있는데⁴ 보고마다 차이가 있으나 15% 이내의 RCVS 환자는 벼락두통이 없을 수도 있다.⁵

아직까지 RCVS의 정확한 병태생리는 알려져 있지 않으나 뇌 혈관의 원위부에서 근위부로 진행되는 교감신경의 과항진, 혈관긴장도의 조절 이상, 혈액뇌장벽의 손상, 뇌기원신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor) 유전자다형태(polymorphism), 혈관신생

Figure. MRA scans obtained at the time of hospitalization and at the 12-month follow-up. (A) MRA scan obtained at the time of hospitalization. Multiple severe stenosis are observed on both sides of distal internal carotid artery, on the proximal middle cerebral artery, on the proximal posterior cerebral artery, and on the left proximal anterior cerebral artery (yellow arrows), and increased vascular marking is observed on right middle cerebral artery (blue triangle). (B) MRA scan obtained at the 12-month follow-up. Resolution of the majority of multiple severe stenosis observed at the time of hospitalization is confirmed. MRA; magnetic resonance angiography.

유발전구(proangiogenic)인자와 항혈관생성(antiangiogenic)인자의 불균형, 산화 스트레스로 인한 혈관 내피세포의 기능 이상 등이 유발과 관련된 것으로 알려져 있다.⁵⁶ RCVS 초기의 벼락두통은 뇌졸거로부터 교감신경 신호를 받으며 삼차신경 첫 번째 분지의 감각구심신경과 연결된 원위부 소동맥들의 기능 이상 및 교감신경이상 항진과 이에 동반된 혈관 수축, 삼차신경-혈관계(trigemino-vascular system)의 활성화 때문인 것으로 추정한다.⁴ 그러나 본 환자의 경우 일과성허혈발작 발생 당시나 입원 이후에도 진통제가 필요하지 않을 정도의 매우 경미한 두통만 있었으며 실로스타졸 투여 후 일시적으로 두통이 심해졌던 기간을 제외하고 발병 초기와 비슷한 양상의 두통이 1년 동안 꾸준히 반복되어 일반적인 RCVS에 나타나는 두통과 다른 모습을 보였다.

혈관협착을 일으켜 RCVS와 감별해야 할 질환으로 혈관염, 죽상경화증, 두개내혈관박리, 모야모야병, 고립중추신경계혈관염(isolated central nervous system angiitis) 등이 있는데⁶ 혈액 및 소변검사와 신체검사상 혈관염을 배제할 수 있었고, 남자에게 호발하며 상대적으로 직경이 중간 이하의 가는 뇌혈관에 주로 나타나는 고립중추신경계혈관염⁷에 비하여 본 환자는 일시적인 고혈압 외 다른 과거력 및 뇌졸중의 위험인자가 없고, RCVS의 일반적인 임상증상 없이 양쪽의 굵은 내경동맥 원위부와 중대뇌동맥 근위부에 심한 협착 및 폐색을 보이면서 우측 중대뇌동맥 중간 이후 부분에 증가된 혈관 음영을 보여 변이형 모야모야병으로 추정하였으나 1년 후 뇌 자기공명혈관조영 추적검사를 통하여 RCVS였음을 확인하였다. 모야모야병이 의심되는 내경동맥 원위부의 심한 협착 및 폐색이 한쪽에만 있으면 진단을 위하여 고식적혈관조영술이 필요하나, 양쪽에 있으면 고식적혈관조영술 또는 자기공명혈관조영술 중 하나로 진단할 수 있지만⁸ 정확한 진단을 위하여 고식적혈관조영술로 모야모야 혈관을 확인하거나 자기공명혈관조영 추적검사가 필요함을 보여주는 예라 하겠다. 최근 보고된 한국인의 RCVS 환자의 특징에 대한 연구에 따르면 여성 환자 비율이 높은 것은 서구 환자를 대상으로 한 기존의 보고와 같으나 서구 환자들에 비하여 중년 여성 환자의 비율이 높고, 특별RCVS 환자의 비율이 더 높으며, 신경계 합병증을 동반하는 비율이 더 낮은 차이를 보이는데⁹ 본 증례의 환자 역시 이러한 특징과 일치하는 것으로 생각된다. 그러나 모야모야병으로 오인될 정도로 양쪽의 굵은 혈관의 심한 협착이 있었음에도 불구하고 벼락두통을 동반하지 않은 것은 다른 환자들과 현저한 차이점이라 할 수 있다.

RCVS 치료로 유발인자 제거와 함께 혈관연축을 막기 위하여 니모디핀과 같은 칼슘통로차단제를 경구(매 4-5시간마다 30-60 mg) 혹은 주사(0.5-2 mg/kg/시간)로 4-12주 사용하며, 일반적으로 투약 후 48시간 내 벼락두통은 감소되나 뇌혈관연축의 지속 시간에는

영향을 주지 않는 것으로 알려져 있는데 베라파밀, 황산마그네슘을 사용하기도 한다.⁴ 실로스타졸은 삼차신경절, 혈관평활근세포, 두개내외혈관내피세포의 포스포디에스테라제III를 선택적으로 억제하여 고리형AMP (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)를 증가시키고 이로 인하여 뇌내 혈관을 확장시키는데 실로스타졸 사용 후 발생하는 두통은 이러한 혈관 확장 또는 cAMP 증가의 효과와 관련된 것으로 알려져 있다.¹⁰ 본 환자의 경우 혈관연축을 막는 니모디핀을 사용하는 동안에는 두통이 완화되었던 것으로 보아 실로스타졸 사용 후 발생한 두통은 혈관 확장에 의한 효과보다는 cAMP 증가가 관련되어 있을 가능성에 대하여 추론해 볼 수 있으며, 특히 cAMP의 증가가 삼차신경을 민감화시키는¹⁰ 것으로 알려져 있어 삼차신경-혈관계의 비정상적인 조절이 두통의 유발과 관련되었을 것으로 생각한다.

RCVS는 벼락두통을 동반하는 대표적인 질환 중 하나이나 두통, 이상 신경계증상과 같은 뚜렷한 임상증상이 없을 수도 있어 실제로는 더 많은 RCVS 환자가 있을 것으로 생각한다. 따라서 본 환자와 같이 벼락두통을 동반하지 않는 RCVS도 있을 수 있으므로 비정상적인 혈관 구조를 보이는 환자는 반드시 혈관영상의 추적검사가 필요하다.

REFERENCES

1. Sattar A, Manousakis G, Jensen MB. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8:1417-1421.
2. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:906-917.
3. Headache classification committee of the international headache society (HIS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
4. Ducros A, Wolff V. The typical thunderclap headache of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and its various triggers. *Headache* 2016;56:657-673.
5. Wolff V, Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome without typical thunderclap headache. *Headache* 2016;56:674-687.
6. Lee MJ, Cha J, Choi HA, Woo SY, Kim S, Wang SJ, et al. Blood-brain barrier breakdown in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: implications for pathophysiology and diagnosis. *Ann Neurol* 2017;81: 454-466.
7. Mandal J, Chung SA. Primary angiitis of the central nervous system. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:503-518.
8. Kim JS. Moyamoya disease: epidemiology, clinical features, and diagnosis. *J Stroke* 2016;18:2-11.
9. Choi HA, Lee MJ, Choi H, Chung CS. Characteristics and demographics of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a large prospective series of Korean patients. *Cephalalgia* 2018;38:765-775.
10. Guo S, Olesen J, Ashina M. Phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol induces migraine-like attacks via cyclic AMP increase. *Brain* 2014;137: 2951-2959.