



Moyamoya Disease: Cardiologist's Perspectives

Duk-Kyung Kim, Sung-A Chang, Taek Kyu Park

Division of Cardiology, Department of Medicine, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

모야모야병: 순환기외과가 보는 관점

김덕경, 장성아, 박택규

성균관대 삼성서울병원 순환기내과

Moyamoya disease (MMD) is a steno-occlusive disease of the cerebral artery around the circle of Willis. It was first described in 1957 in Japan and named because the characteristic appearance of the basal collaterals in cerebral angiography looks like "a puff of smoke" (moyamoya in Japanese). MMD is one of the major causes of stroke in children worldwide, however most common in Korea, Japan and China. In 2011 the ring finger protein 213 gene (RNF213) was identified as a susceptibility gene for MMD. The RNF213 R4810K variant is an Asian founder mutation common to above nations with carrier rates of 0.5-2% of the general population but a 1/150 penetrance of clinical MMD. MMD patients in Korea and Japan harbors RNF213 R4810K variant in 70-90%. In MMD arterial stenosis was found to occur systematically, not only in the intracranial cerebral arteries but also in renal, coronary, pulmonary arteries, suggesting that MMD is a systemic vasculopathy. These extracranial vasculopathy (ECV) is rare but important as a cause of renovascular hypertension, ischemic heart disease, and pulmonary hypertension especially in children with MMD or family members of MMD. Clinical features of ECV will be reviewed in this article. (J Lipid Atheroscler 2016 December;5(2):115-120)

Key Words: Moyamoya disease, RNF213 R4810K, Extracranial vasculopathy, Renal artery, Coronary artery, Pulmonary artery

서론

모야모야병(MMD)은 Circle of Willis 주위의 대뇌동맥의 협착과 폐쇄를 일으키는 병으로, 이로 인하여 발생한 측부혈관이 혈관 조영술상 연기가 모락모락 나는 것 같이 보인다 하여 붙여진 이름이다. 병리 소견은 혈관평활근세포의 분열에 의한 내막증식으로 내탄성판(internal elastic lamina)이 단층이 아닌 두 개 내지 세 개의 층으로 관찰되기도 하며, 때로 이들의 파열, 절단된 모습이 보이기도 한다.

MMD는 전 세계의 소아 뇌졸중의 가장 중요 원인의 하나이다.

임상양상은 뇌출혈 또는 뇌경색으로 발현되며, 이러한 뇌질환의 합병증이 발생하기 전 조기 진단과 치료가 중요하다. MMD는 특이하게도 전 세계에서 한국과 일본에 가장 높은 빈도로 발현되는데 유병률 및 년 발생률은 인구 10만명 당 일본에서는 10.5명, 0.94명, 한국에서는 18.1명, 4.3명으로 알려져 한국이 전 세계에서 가장 높은 유병률 및 발생률을 갖고 있다. MMD 환자의 10-15%에서 가족력이 있으며, 가족력이 있는 환자에서 발병은 상염색체 우성의 유전 양상을 보인다.

몇 개의 단일유전자 돌연변이나 다른 질환에 동반되어 MMD가 발생하기도 하며, 이러한 경우 모야모야 증후군이라 불린다.

Received: November 15, 2016
Revised: November 20, 2016
Accepted: November 28, 2016

Corresponding Author: Duk-Kyung Kim, Division of Cardiology, Department of Medicine, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
 Tel: +82-2-3410-3419, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: dukyung.kim@gmail.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1. Ring finger protein 213 (RNF213) 돌연변이 및 발병기전

2011년 *RNF213* 유전자의 변이가 MMD의 유전적 소인의 원인임이 일본의 두 연구 그룹에 의하여 밝혀졌다.^{1,2} Liu 등은 *RNF213* 유전자의 p.R4810K (c.14429G>A, rs112735431, ss179362673, 이하 R4810K) 변이가 MMD와의 높은 연관성 (odds ratio 64)을 보임을 보고하였다.¹ 이들 그룹보다 먼저 Kamada 등이 보고한 R4859K 변이도 동일한 rs112735431 변이로서 이는 컴퓨터 예측에 의하여 open reading frame을 유추하였기 때문이다.² cDNA 분석에 의하면 R4810K가 맞다. *RNF213* R4810K 변이 및 MMD 발병기전에 대하여는 Koizumi 등의 리뷰 논문에 상세히 기술되어 있고,³ 이를 요약하면 다음과 같다.

RNF213 R4810K 변이는 동아시아인(한국, 일본, 중국)의 founder 변이로서 한국과 일본 MMD 환자의 약 80%가 이 변이를 갖고 있다. Liu 등의 보고에 의하면 *RNF213* R4810K 변이는 MMD 환자에서 한국 78.9%, 일본, 90.1%, 중국 23.1%에서 발견되며, 일반인구에서는 한국 2.7%, 일본 2.5%, 중국 0.9%에서 발견된다.^{1,4} 이 변이는 타이완, 인도, 방글라데시, 필리핀인에서도 발견되며, 베트남인에서는 발견 안 되며, 서양인에서도 발견 안 된다. 따라서 추정되는 p.R4810K 변이 인구수는 한국 136만, 일본, 339만, 중국 1,141만으로 동아시아인 1,500만 명 이상이 이 변이를 갖고 있다. 한국인 일반 인구에서의 p.R4810K 변이를 조사한 가장 큰 연구인 1,516명(698명의 건진 환자와 781명의 cord blood)을 대상으로 한 Jang 등의 연구에서 한국인의 변이 빈도는 2.4%이었으며, 전부 heterozygote이었고 homozygote는 발견되지 않았다.⁵ p.R4810K를 보유하고 있을 경우 MMD의 발생 확률은 1/150로 알려져 있다. 따라서 2014년 기준으로 한국인 인구 5,141만명에 추정 변이 보유인구는 125만명이며, penetrance를 1/150으로 계산하면 국내 MMD 환자 추정수는 8,333명이다. 한국인 실제 유병률 인구 10만명당 16.1명이므로 전 인구 5,141만명 중 MMD 환자는 8,277명이므로 추정 환자수와 유사한 값임을 알 수 있다. 한국인의 변이 빈도를 대략 2.5%라 가정할 때 Hardy-Weinberg equilibrium에 의한 homozygote의 빈도는 약 6,400명 중 한 명이고 따라서 2014년 기준 약 8,000명의 homozygote가 있을 것으로 추정된다. 실제 정상대조군의 p.R4810K 연구에서 일본인 대조군

연구의 총합 7,378명에서 homozygote는 7명(0.09%)이었고, 한국인 1,982명에서는 관찰되지 않았으며, 중국인 1,235명 중에서도 관찰되지 않았다.⁶

RNF213 단백질은 5,207개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 분자량 591 kDa의 매우 큰 단백질로서 AAA+ ATPase 도메인과 E3 ligase 도메인을 갖고 있다. 이 단백질의 기능은 현재 잘 알려져 있지 않다. *In vitro* 연구에서 *RNF213*은 인터페론에 의하여 발현이 유도되며, MMD 환자에서 배양된 순환 혈관내피전구세포는 혈관형성능이 떨어져 있으며, MMD 환자의 섬유아세포로부터 유래된 induced pluripotent stem cell (iPSC)은 정상인의 iPSC에 비하여 역시 혈관형성능이 저하되어 있음이 보고되었다. *In vivo* 연구로서 *RNF213* R4757K (인간 R4810K의 마우스 호모로그) 과발현 마우스 동물모델에서 저산소증에 대한 혈관형성능 감소가 관찰되었지만 동물 MRI 영상에서 대뇌동맥의 협착이나 대뇌경색은 관찰되지 않았다. 다른 *in vivo* 연구인 zebrafish에서의 *RNF213* 발현저하는 arteriogenesis의 저하가 관찰되었으나, KO 생쥐 모델에서는 arteriogenesis의 저하는 관찰되지 않았으며, 허혈발시 혈관형성이 증가됨이 관찰되었다. 따라서 현재로는 *RNF213* R4810K 변이가 기능적으로 loss-of-function, gain-of-function, dominant negative 어느 것인지는 불분명하다. 이들 연구결과를 종합하여 보면 *RNF213* R4810K 변이에 의한 단백질의 기능은 인터페론과 같은 염증성 반응에 의하여 증가하여, 혈관내피세포의 증식을 억제하여, 혈관형성능이 떨어지나, 혈관평활근세포에 대하여는 반대로 증식이 증가하여 arteriogenesis가 증대될 것으로 추정된다.

2. Gene dosage 효과

RNF213 R4810K 변이의 임상적인 특성중의 하나는 gene dosage 효과가 있다는 것이다. *RNF213* R4810K의 homozygote는 heterozygote에 비하여, 더 이른 나이에, 더 심한 MMD를 일으킴이 알려져 있다. Miyatake 등의 연구에 의하면, 204명의 MMD 환자(1세 미만부터 50세까지의 환자로서 4세 이하 발병환자는 18.3%, 15세 이하의 발병 환자는 72.6%를 차지함, familial vs sporadic MMD=20% vs 80%)와 그들의 부모 62쌍, 13명의 어머니, 4명의 아버지, 283명의 정상인을 대상으로 한 연구에서 *RNF213* R4810K 변이는 204명의 환자 중 168명(82.4%)에서 발견되었고 이들 중 heterozygote는 153명(91%), homozygote는 15명(9%)이었다.⁷ 가족성 MMD

환자는 95.1%, sporadic MMD 경우 79.2%의 양성률을 보였고, 정상인에서는 1.8%의 양성률을 보였다. 204명의 환자 중 15명(7.4%)의 환자가 homozygote 이었는데 sporadic MMD 중 12명(7.4%), familial MMD 중 3명(8.3%), MMD의 부모로서 MMD를 앓고 있는 환자 중 1명(0.7%)이었다. 대조군이나 MMD를 앓고 있지 않은 부모에서는 homozygote가 발견되지 않아 odd ratio의 계산은 불가능하나 homozygote에서의 MMD의 발현비율은 95% confidence interval로 78-100%로 추정되었다. Homozygote는 heterozygote에 비하여 MMD 발병 나이가 낮았으며(3세 vs 7세), homozygote는 MMD의 불량한 예후 인자들인 첫 증상발현으로서 뇌경색이 많았고, posterior circulation도 같이 침범하는 빈도도 높았다. Kim 등의 한국인 165명 MMD (155 가족, 평균 나이 21.3 +/- 13.6세, 2.4세-70.5세, 15세 이하 발병 80%, familial vs sporadic MMD =29% vs 71%, 대조군은 한국인의 기존 보고 자료를 인용함)를 대상으로 한 연구에서 R4810K 변이는 125명(75.8%) 환자에서 발견되었고, 이들 중 heterozygote는 112명(90%), homozygote는 13명(10%)이었다.⁸ MMD의 평균 발병 나이는 homozygote 2.7세(0.8-6.9세), heterozygote 12.1세(0.9-56.9세)이었다. Homozygote 환자는 뇌경색과 인지 기능의 장애가 더 높은 빈도로 관찰되었다. 가족성 MMD 한 가족에서 heterozygote인 아버지는 37세에 MMD가 발병하였고, 혈관병변은 심하였지만 임상증상은 경미하였고, homozygote인 큰 딸은 20개월에 MMD가 발병하였고, MMD가 빨리 진행하여 신경학적인 증상이 심하고, 간질, 인지기능의 장애를 동반하였고, heterozygote인 둘째 딸은 3세에 발병하였고, TIA 증상이 있었으나 7세 나이인 현재 뇌경색은 발생하지 않아, 한 가족에서 homozygote는 더 어린 나이에 발병하고, 더 심한 임상소견을 보임을 알 수 있었다. 따라서 homozygote는 더 심한 뇌혈관병변을 일으켜, 더 어린 나이에 더 심한 뇌병변을 일으키므로, MMD의 고위험군의 biomarker이며, 이들 환자는 조기 진단, 조기 수술, 지속적인 경과 관찰이 필요하다 하겠다. 또한 이들 부모는 *RNF213* R4810K의 heterozygote일 확률이 거의 100%로서 이들이 일반적인 MMD penetrance 1/150보다 높은 MMD를 일으키는지에 대한 연구도 필요하다. 하지만 성인을 대상으로 한 Bang 등의 연구에서 개인적인 교신에 의하면 성인 352명 MMD 환자 중 232명(66%)가 p.R4810K 보유자이었고, 이중한 명만이 homozygote로서 성인 p.R4810K 양성인 MMD 중

homozygote는 0.43%로서 주로 소아를 대상으로 한 연구의 10% 내외와 비교하여 매우 낮은 수치이며, 이는 homozygote는 전적으로 소아 나이에 MMD를 일으키는 뒷받침하는 증거이다.⁹ 하지만 위에 기술한 바와 같이 무증상의 control 군에서도 homozygote가 관찰되기도 하고, 같은 *RNF213* R4810K 유전자 dosage를 갖는 일란성 쌍둥이에서 서로 다른 phenotype을 보이기도 하므로,^{1,10} *RNF213* R4810K 변이의 phenotype 이 다양하게 나타나는 이유는 명확하지 않으나, 환경, 감염에 대한 innate immunity의 장애, 다른 유전자와의 상호작용에 기인할 것으로 추정된다.

3. Extracranial vasculopathy (ECV)

초기 부검 연구에 의하면 MMD 환자에서 동맥의 협착은 두강 내 동맥뿐만 아니라 전신적으로 일어남이 알려져 있다. 부검 소견상 신장동맥, 관상동맥, 폐동맥, 척장동맥 등에 병변이 발견되었다.¹¹ 따라서 MMD의 발병원인 유전자인 *RNF213* R4810K 유전자 변이는 이들 ECV와도 연관이 있을 것으로 예상된다.

1) 신장동맥

국내 보고로서 Choi 등은 1987년도부터 1995년까지 72명의 MMD 환자(평균 나이 3.3세, 9개월-7세)에서 신성고혈압이 6예(8.3%)임을 보고하였다.¹² 고혈압은 평균 7.9세(4세 4개월 -12세 3개월)에 발병하여, MMD 진단 약 4.5년 후 발병하였으며, 신장동맥조영술 상 3명의 환자에서 양측성 협착이 3명의 환자에서 단측성 병변이 있었다. 4명의 환자에서 경피적혈관성형술이 실시되었고, 한명의 환자에서만 성공적인 결과를 얻었고, 3명의 환자에서는 일부 넓어지는 소견이 있었다. 자가신장이식을 받은 1명의 환자에서 병리소견상 신동맥의 내막섬유증식 소견이 관찰되었다. 추적관찰에서 한명의 환자는 혈압약 복용 없이 정상혈압을 유지하였고, 5명의 환자는 고혈압약을 복용하였다. Baek 등은 2008년-2013년까지의 MMD 소아환자(평균 연령 7.9세, 2세-16세)로서 뇌동맥조영술 시 복부대동맥 혈관조영술을 같이 시행한 101명을 대상으로 한 후향적 연구에서 신장동맥협착은 8명(7.9%)에서 관찰되었다.¹³ 8명 환자의 남:여 비는 1:1이었으며, 4명은 양측성 병변, 다른 4명은 단측성 병변이었고, 16개의 신장동맥 중 3개가 완전폐쇄의 소견을 보였다. 신동맥의 협착 부위는 병변이 있었던 12개의 신동맥중 3개는 기시부의 완전폐쇄, 9개는 근위부 1/3에 병변이 관찰되어 전례에서 신동맥 개구부 또는 근위부 협착

이 있었다. 이들 중 5명이 신성고혈압이 있었고, 통계적 분석에서 신장동맥협착은 심한 병변의 MMD, 고혈압과 관련이 있었다.

국외 보고로서 Yamada 등은 86명(평균 연령 16세, 2세-48세)의 연속적인 MMD 환자에서 뇌동맥조영술 시 복부대동맥 혈관조영술을 같이 시행하여 6명(7%) (평균연령 17세, 5세-25세, 남:여=5:1)에서 신동맥 협착을 관찰하였고, 1명(1%)에서 신동맥류를 발견하였다.¹⁴ 2명의 환자가 신성고혈압이 동반되었고, 이들 2명에서 경피적혈관성형술을 성공적으로 시행하였다. 신동맥 병변과 뇌혈관 병변간의 상관관계는 없었다. Togao 등은 73명의 MMD 환자(평균 연령 18세, 2세-48세)에서 뇌혈관조영술시 시행한 복부대동맥조영술을 후향적으로 분석하여 4명(5%) (평균연령 21세, 3세-48세, 남:여=3:1)에서 편측성 신동맥협착증이 있음을 보고하였다.¹⁵ 3명의 환자가 중증도의 협착을 한명의 환자는 경도의 협착을 보였고, 중증도 협착 3명의 환자는 병변이 신동맥 근위부에 위치하였으며, 이들 중 두 명이 신성고혈압을 동반하였다. 복부대동맥, 복강동맥, 상장간동맥, 총간동맥, 비장동맥, 근위부 총장골동맥의 협착은 관찰되지 않았다.

이상을 종합하여 보면 MMD 환자에서 뇌동맥조영술시 복부동맥조영술을 같이 시행할 경우 신동맥협착증의 발생 빈도는 대상 환자군이 어릴수록 빈도가 높아 MMD 환자 나이 평균연령이 3.3세: 8.3%, 7.9세: 7.9%, 16세: 7%, 18세: 5%로서 5-8%의 빈도를 보였으며, 병변의 부위는 개구부, 근위부이었다.

2) 관상동맥

국내 보고로서 Nam 등은 456명의 MMD 환자들 대상으로 한 후향적 연구에서 21명(4.6%)의 환자에서 유증상의 관상동맥 질환이 동반됨을 보고하였다.¹⁶ 관상동맥질환이 동반되지 않은 MMD 환자의 평균나이는 39세인데 비하여 관상동맥질환이 동반된 MMD 환자의 평균나이는 44세(27-59세)이었으며 이들의 Framingham score는 <1%로서 일반적인 관상동맥질환 환자에 비하여 젊은 나이에 관상동맥질환의 위험인자 없이 발생함을 알 수 있었다. 관상동맥질환은 안정형협심증이 6예, 불안정형협심증이 8예, 심근경색이 2예, 변이형협심증이 5예이었다. 관상동맥질환 동반환자의 남:여의 비는 1:2로서 일반적인 MMD의 남:여의 비와 유사하였으나 변이형협심증이 있었던 5명의 환자의 남:여의 비는 1:4로서 여성이 더 높은 경향을 보였다. Lee 등은 MMD와 관상동맥 협착증이 발생한 20세 남자 환자의 증례 보고에서 병변은 좌전하행동맥 근위부에 있었고, Intra vascular ultra

sound (IVUS) 검사에서 편심성 내막의 비후가 관찰되었고, 주로 내막의 비후는 죽상동맥경화 성분이 없이 섬유성분으로 구성되어 있었다.¹⁷ Choi 등¹⁸은 MMD에 동반된 변이형협심증 환자 1예(41세 여자) 보고에서 ergonovine 유발검사에서 병변은 좌전하행동맥 근위부에 수축이 발생하였고, IVUS 검사에서 내막섬유화반을 관찰하였다.

국외 보고로서 Komiyama 등은 흉통과 심전도상 ST 분절 하강을 보인 26세 여자 MMD 환자에서 관상동맥조영술이 정상 소견을 보였고, 칼슘길항제 사용 후 흉통이 줄어들어 변이형협심증이 그 원인일 것이라 보고하였다.¹⁹ Komiyama 등은 이 논문에서 자신의 케이스를 포함 2001년까지 보고된 12예의 MMD와 관상동맥질환이 동반된 케이스들을 정리하였는데 인종별로 10명은 일본, 1명은 한국, 1명은 인도인이었다. 남:여의 비는 1.4:1 이었으며, 평균 연령은 30.6세(14-48세)이었다. 관상동맥조영술 상 2명의 환자는 정상, 1명의 환자는 아세틸콜린 유발 검사 양성의 관상동맥 경련, 9명의 관상동맥 협착증 환자 중 3명은 우관상동맥병변, 5명은 좌전하행동맥병변, 1명은 좌주관부 협착을 보였다. 이들 환자의 MMD의 허혈성 증상은 평균 17.8세에 나타났으며, 평균 8.6년 후에 관상동맥에 의한 허혈성 증상이 발병하였다. Von Bary 등은 48세 남자 MMD 환자에서 우관상동맥의 근위부 협착에 의한 심근경색 발생을 보고하였고, Murakami 등은 3세 여아 환자에서 관상동맥에 다발성 협착에 의한 승모판막폐쇄부전증 1예를 보고 하였고 MMD의 가족력으로 시행한 뇌 MRI에서 MMD가 발견되었다.^{20,21}

3) 폐동맥

국외 보고로서 Kapusta 등은 MMD에 동반된 폐고혈압을 가진 8세 남아 환자 보고에서 심도자술로 증명된 폐동맥압은 60/20 mmHg이며, 폐 조직 검사에서 폐동맥의 중막은 두꺼워져 있으며, 내막은 섬유화 소견을 관찰하였고, 혈관조영술상 대동맥과 신동맥의 이상 소견은 관찰되지 않았다.²² 이 보고에 폐동맥조영술 소견은 없었다. Ou 등은 3세에 MMD, 4세에 신동맥 협착증, 15세에 폐동맥고혈압이 진단된 15세 여아 환자를 보고하였다.²³ 우신동맥 협착에 대한 경피적혈관성형술에 반응이 없어 우회수술이 시행되었으며, 조직검사상 신동맥은 내막섬유화증식과 내탄성판의 파열이 관찰되었다. 폐고혈압은 4세에 처음 경미하게 관찰되었으며, 15세에 시행한 우심도자술의 폐동맥압은 100/14(54) mmHg이었으며, 폐동맥조영술상 원위부 폐동맥에 다발성 “string of

beads" 소견이 보였다. Klein 등은 전형적이지는 않으나, MMD와 유사한 소견을 보이는 2명의 자매를 보고하였는데 언니와 동생은 각각 6개월과 4개월에 뇌혈관 병변이 발생하였고, 10대에 폐고혈압이 발생하였는데 혈관조영술상 폐동맥은 언니는 원위부 폐동맥의 다발성 협착과 "string of bead" 소견, 말초폐동맥의 희박화 (rarefaction) 소견을, 동생은 원위부 폐동맥의 다발성 협착과 말초폐동맥의 희박화 소견을 보였고, 두명 다 복부대동맥의 직경이 감소되어 있었고, 신동맥 협착 및 관상동맥 희박화 소견을 보였다.²⁴ Reardon 등은 11세에 MMD가, 12세에 폐고혈압이 발견된 12세 서양인 여자 환자를 보고하였다.²⁵ 우심도자술 상 폐동맥압은 75/18(36) mmHg이었으며, 폐동맥조영술 상 원위부의 심한 다발성 협착이 있었고 관상동맥조영술상 관상동맥과 우심방, 심장정맥을 연결하는 fistula가 관찰되었다. Tokunaga 등은 폐고혈압이 동반된 MMD 환자 2예를 보고하였다.²⁶ 첫 환자는 14세 여환으로 MMD로 입원 검사 중 폐고혈압이 발견되었고 우심도자술상 수축기폐동맥압은 72 mmHg이었다. 프로스타사이클린 정맥내 투여가 뇌혈류에 영향을 주어 MMD의 증상을 악화시킬 수 있어 MMD의 뇌혈관우회수술을 먼저 시행하였으나 환자는 수술 7일 후 사망하였다. 두번째 환자는 2세 남환으로 MMD 진단과 뇌혈관우회수술 18개월 후 폐고혈압이 진단되었고 우심도자술상 수축기폐동맥압은 70 mmHg이었다. 뇌혈관 수술 33개월 후 울음으로 유발된 폐고혈압 crisis로 심정지가 발생하였고 생존하였으나, 뇌증상 악화로 수술 38개월 후 사망하였다. 두 환자 모두에서 폐동맥조영술은 실시되지 않았었다. 이상의 보고에서 MMD에 동반된 폐고혈압은 폐동맥원위부의 다발성 협착과 "string of beads" 소견을 보일 수 있으며, 예후가 불량함을 알 수 있다.

4) 기타 동맥

국외 보고로서 Kaczorowska 등은 6세 남아에서 MMD와 함께 대동맥, 복강동맥, 양측신동맥협착이 있음을 보고하였고, Ahmed와 Ali는 MMD 환자 1예에서 신동맥, 외장골동맥, 대퇴동맥 협착이 있음을 보고하였다.^{27,28}

결론

MMD는 한국, 일본, 중국에 호발하는 동아시아인 특유의 병으로, *RNF213* R4810K 변이가 한국인과 일본인 MMD에서는

80% 내외 동반되어 중요 병인 유전자이나 그 발병 기전은 현재로서는 잘 알려져 있지 않다. MMD는 두강내 동맥 이외에 드물지만 두강외 전신혈관인 신동맥, 관상동맥, 폐동맥 등을 침범하여 신성 고혈압, 허혈성심질환, 폐고혈압을 유발할 수 있다. 따라서 MMD는 신경과적인 질환일 뿐 아니라 순환기내과 의사도 알아야 하는 질환으로, 소아나 젊은 나이에 원인 불명의 상기 질환이 발생하거나, MMD 환자, 또는 MMD의 가족력이 있는 환자에서 상기 질환이 발생하면 감별진단으로 의심하는 것이 중요하다.

REFERENCES

1. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, et al. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* 2011;6:e22542.
2. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* 2011;56:34-40.
3. Koizumi A, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Habu T, Youssefian S. A new horizon of moyamoya disease and associated health risks explored through RNF213. *Environ Health Prev Med* 2016;21:55-70.
4. Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Harada KH, Koizumi A. Distribution of moyamoya disease susceptibility polymorphism p.R4810K in RNF213 in East and Southeast Asian populations. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:299-303.
5. Jang MA, Shin S, Yoon JH, Ki CS. Frequency of the moyamoya-related RNF213 p.Arg4810Lys variant in 1,516 Korean individuals. *BMC Med Genet* 2015;16:109.
6. Cao Y, Kobayashi H, Morimoto T, Kabata R, Harada KH, Koizumi A. Frequency of RNF213 p.R4810K, a susceptibility variant for moyamoya disease, and health characteristics of carriers in the Japanese population. *Environ Health Prev Med*. Forthcoming 2016.
7. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, et al. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 2012;78:803-810.
8. Kim EH, Yum MS, Ra YS, Park JB, Ahn JS, Kim GH, et al. Importance of RNF213 polymorphism on clinical

- features and long-term outcome in moyamoya disease. *J Neurosurg* 2016;124:1221-1227.
9. Bang OY, Chung JW, Cha J, Lee MJ, Yeon JY, Ki CS, et al. A polymorphism in RNF213 is a susceptibility gene for intracranial atherosclerosis. *PLoS One* 2016;11:e0156607.
10. Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Inoue K, Ikeda H, Kikuta KI, et al. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1025-1029.
11. Ikeda E. Systemic vascular changes in spontaneous occlusion of the circle of Willis. *Stroke* 1991;22:1358-1362.
12. Choi Y, Kang BC, Kim KJ, Cheong HI, Hwang YS, Wang KC, et al. Renovascular hypertension in children with moyamoya disease. *J Pediatr* 1997;131:258-263.
13. Baek JW, Jo KI, Park JJ, Jeon P, Kim KH. Prevalence and clinical implications of renal artery stenosis in pediatric moyamoya disease. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:20-24.
14. Yamada I, Himeno Y, Matsushima Y, Shibuya H. Renal artery lesions in patients with moyamoya disease: angiographic findings. *Stroke* 2000;31:733-737.
15. Togao O, Mihara F, Yoshiura T, Tanaka A, Kuwabara Y, Morioka T, et al. Prevalence of stenooclusive lesions in the renal and abdominal arteries in moyamoya disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:119-122.
16. Nam TM, Jo KI, Yeon JY, Hong SC, Kim JS. Coronary heart disease in moyamoya disease: are they concomitant or coincidence? *J Korean Med Sci* 2015;30:470-474.
17. Lee JH, Youn TJ, Yoon YE, Park JJ, Hong SJ, Chun EJ, et al. Coronary artery stenosis in moyamoya disease: tissue characterization by 256-slice multi-detector CT and virtual histology. *Circulation* 2013;127:2063-2065.
18. Choi W, Kim YN, Kim KH. Variant angina in moyamoya disease--a correlative etiology and different presentation: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:86.
19. Komiyama M, Nishikawa M, Yasui T, Otsuka M, Haze K. Moyamoya disease and coronary artery disease--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001;41:37-41.
20. von Bary C, Liebig T, Gaa J, von Beckerath N. Ischaemic stroke and myocardial infarction in a Caucasian patient with Moya-Moya disease. *Eur Heart J* 2008;29:842.
21. Murakami T, Ueno M, Takeda A, Yakuwa S, Kuroda S. Image in cardiovascular medicine. Multiple coronary stenosis in infantile Moyamoya disease. *Circulation* 2009;119:1689.
22. Kapusta L, Daniëls O, Renier WO. Moya-Moya syndrome and primary pulmonary hypertension in childhood. *Neuropediatrics* 1990;21:162-163.
23. Ou P, Dupont P, Bonnet D. Fibromuscular dysplasia as the substrate for systemic and pulmonary hypertension in the setting of Moya-Moya disease. *Cardiol Young* 2006;16:495-497.
24. Klein A, Fasnacht M, Huisman TA, Neuhaus TJ, Martin E, Boltshauser E. Siblings with infantile cerebral stroke and delayed multivessel involvement--a new hereditary vasculopathy? *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:292-296.
25. Reardon L, Maree AO, de Moor M. Moyamoya disease with peripheral pulmonary artery stenoses and coronary artery fistulae. *Case Rep Med* 2009;2009:840904.
26. Tokunaga K, Hishikawa T, Sugiu K, Date I. Fatal outcomes of pediatric patients with moyamoya disease associated with pulmonary arterial hypertension. Report of two cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:335-338.
27. Kaczorowska M, Jóźwiak S, Litwin M, Kmiec T, Kuczyński D, Jurkiewicz E, et al. Moyamoya disease associated with stenosis of extracranial arteries: a case report and review of the literature. *Neurol Neurochir Pol* 2005;39:242-246.
28. Ahmed J, Ali US. Moyamoya disease with renal artery and external iliac artery stenosis. *Indian J Pediatr* 2011;78:99-102.