메니에르병과 동반된 전정편두통에서 내림프수종 2예

이빛나^{1,3}, 황승배^{2,3}, 강진주^{1,3}, 오선영^{1,3}¹전북대학교 의과대학 신경과학교실, ²전북대학교 의과대학 영상의학과학교실, ³전북대학교병원 의생명연구원

Endolymphatic Hydrops in Vestibular Migraine Associated with Menière's Disease: A Report of Two Cases

Bit Na Lee^{1,3}, Seung-Bae Hwang^{2,3}, Jin-ju Kang^{1,3}, Sun-Young Oh^{1,3}*Departments of ¹Neurology and ²Radiology, Jeonbuk National University School of Medicine, Jeonju; ³Research Institute of Clinical Medicine, Jeonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea*

• Received Nov 19, 2021
 Revised Dec 9, 2021
 Accepted Dec 13, 2021

• Corresponding Author:
 Sun-Young Oh
 Department of Neurology, Research Institute
 of Clinical Medicine, Jeonbuk National
 University Hospital, 20 Geonji-ro,
 Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
 Tel: +82-63-250-1590
 Fax: +82-63-251-9363
 E-mail: ohsun@jbnu.ac.kr
 ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-3174-1680>

• Copyright © 2021 by
 The Korean Balance Society.
 • This is an open access article distributed under the terms
 of the Creative Commons Attribution Non-Commercial
 License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)
 which permits unrestricted non-commercial use, dis-
 tribution, and reproduction in any medium, provided the
 original work is properly cited.

Vestibular migraine and Menière's disease have similar clinical features which are recurrent dizziness or auditory symptoms, so it is challengeable to establish the correct diagnosis. Herein, a 31-year-old male and a 56-year-old female showed recurrent dizziness with auditory symptoms and suffered from vestibular migraine. They met the diagnostic criteria for vestibular migraine, but the Menière's diagnostic criteria were not satisfied as there was no hearing loss. Delayed intravenous gadolinium enhanced magnetic resonance imaging of the inner ear was taken to find out of correlation of the inner ear and revealed endolymphatic hydrops. This case can improve the understanding of the pathophysiology of a vestibular migraine associated Menière's disease.

Res Vestib Sci 2021;20(4):156-160

Keywords: Vestibular migraine; Endolymphatic hydrops; Magnetic resonance imaging; Intravenous gadolinium

서론

전정편두통(Vestibular migraine)은 반복되는 현훈을 유발하는 가장 주요한 원인으로 알려져 있으며[1], 일반 인구 집단에서 평생 유병률은 1% 정도이고 1년 유병률은 0.9%에 달하는 높은 발생률을 보이는 흔한 질환이다[2]. 과거에는 편두통과 전정 증상의 관계를 표현하는 적절한 진단기준이 없이 두통과 현훈 사이의 연관성을 기술하는 다양한 용어들이 혼재되어 사용되어 왔으나, 최근 바라니

학회(Barany Society's International Classification of Vestibular Disorders) [3]와 2018년 2월 국제두통질환분류 제3판(The 3rd edition of International Classification of Headache Disorders, ICHD-3)을 통해 명확한 진단기준이 제시되었다[4]. 전정편두통은 적어도 5회 이상의 반복적인, 5분에서 72시간까지 지속되는 중등도 이상의 전정 증상이 존재하며, ICHD-3 진단기준에 합당한 무조짐편두통 또는 조짐편두통의 현 병력 또는 과거력이 있고, 전정 증상의 최소 50% 이상에서 세 가지 편두통 증상 중 한 가지 이상을 동반하

였을 때 진단할 수 있다. 많은 전정편두통 환자에서 재발성 현훈과 두통뿐만 아니라 이명, 청력 저하 및 이충만감과 같은 이과 증상을 동반하는 경우가 흔한 것으로 나타나 메니에르병(Menière's disease)과의 감별이 필수적이며 [1], 이들 질환에서 나타나는 임상 증상의 유사성은 전정편두통과 메니에르병이 일부에서 공통적인 병태생리학적 기전을 갖는다는 가능성을 제시한다[5]. 메니에르병의 병리기전으로 알려져 있는 내림프수종(endolymphatic hydrops) [6]은 조영제를 사용한 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 기술을 통하여 영상학적 평가가 가능하는데, 희석된 가돌리늄 조영제(gadoterate meglumine, Gd-DOPTA)를 환자의 정맥 내로 투여하고 4시간 후 지연 영상을 촬영하면 외림프액 공간은 조영제의 분포로 인해 선택적으로 고신호강도를 보이게 되고 상대적으로 조영증강이 되지 않는 내림프액 공간과 명확히 구분되어 내림프수종의 존재를 확인할 수 있다[7]. 그러나 최근 여러 연구 결과 메니에르병의 진단 기준을 만족하지 않으나 이과 증상이 있는 전정편두통 환자에서도 내림프수종이 확인되고 있고[5,8], 저자들 또한 가돌리늄 조영증강 지연 내이 MRI(delayed intravenous gadolinium enhanced MRI of the inner ear)에서 내림프수종을 보인 두 명의 전정편두통 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

1. 환자 1

31세 남자가 내원 당일 갑자기 발생한 어지럼과 두통을 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 4년 전부터 두통을 동반한 어지럼이 거의 매일 있었고 어지럼은 비회전성 양상으로 증상 발생 시 양측의 이명을 동반하였으며 약 6시간 이상 지속되었다. 이외 청력 저하나 이충만감과 같은 다른 청력 증상은 없었다. 환자는 수년 전부터 약물치료로 조절이 잘되고 있는 정도의 무조짐편두통이 있었으나 최근 1년 사이에 일상생활에 지장이 있을 정도로 악화되었다. 두통의 양상은 양측 전두부의 박동성 통증으로 오심과 구토를 동반하였고 이러한 증상이 수 시간에서 2일까지 지속되어 전정편두통으로 진단할 수 있었다. 고혈압, 당뇨병, 신장질환과 같은 만성질환은 없었으며 측두골 골절, 뇌막염, 이독성 약제의 복용, 자가면역질환 등과 같은 감각신경성 청력 손실의 병력도 없었다. 가족력에서

도 특이소견은 없었다.

내원 당시 환자의 활력징후는 정상이었고 흉부방사선 검사, 심전도에서 이상 소견은 발견되지 않았다. 어지럼 발작 당시 시행한 신경학적 진찰에서 의식은 청명하였으며 안진은 관찰되지 않았고 안구운동장애도 보이지 않았다. 양쪽 고막은 정상이었고 청력검사를 포함한 다른 뇌신경검사와 근력검사, 감각검사, 심부건반사, 병적반사검사(pathologic reflex), 소뇌기능검사도 모두 정상이었다.

어지럼의 발작간 시기(interictal period)에 시행한 비디오 안구운동검사(video-oculography)에서 안진은 관찰되지 않았고 비디오 두부충동검사(video head impulse test)에서도 이상소견은 없었으며 냉온교대온도안진검사(bithermal caloric test)에서 우측에서 20%, 좌측에서 13%로 반고리관마비(canal paresis) 소견은 없었다. 외안근전정유발근 전위(ocular vestibular-evoked myogenic potential, oVEMP)와 경부전정유발근위검사(cervical vestibular-evoked myogenic potential, cVEMP)도 정상이었다. 순음청력검사에서 저주파와 중주파수 대역에서 기도 청력 역치와 골도 청력 역치는 양측에서 7 dB와 5 dB로 감각신경성 난청은 확인되지 않아 메니에르병의 진단 기준에는 맞지 않았다. 일반혈액검사, 혈액응고검사에서도 특이소견은 없었다.

이후 내림프수종을 영상으로 확인하기 위해 가돌리늄 조영증강 후 내이 MRI를 촬영하였고 나카시마가 제안한 방법에 따라 내림프수종의 정도를 등급으로 나누어 달팽이관과 전정기관에 대하여 내림프수종을 각각 없음(none), 경도(mild), 중증도(severe)로 분류하였는데, 영상에서 달팽이관의 축이 가장 큰 절편을 선택하였고, 이를 시각화하여 0은 없음(none, Reissner's의 막의 변위 없음), 1은 경도(mild, Reissner's 막의 변위 및 달팽이관 면적이 안뜰계단[scala vestibule] 영역까지일 때), 2는 중증도(severe, 달팽이관 면적이 안뜰계단의 영역보다 큰 경우)로 분류하였다. 양측의 전정에서는 모두 중증도(grade 2)를 보였고 우측의 달팽이관에서는 중증도(grade 2)를 보였으며 좌측의 달팽이관에서는 경도(grade 1)의 내림프수종이 관찰되었다(Fig. 1). 환자는 전정편두통에 대한 예방 치료로 프로프라놀롤(propranolol)과 플루나리진(flunarizine)의 투약을 시작하였고 외래 추시 중이다.

2. 환자 2

56세 여자가 2년 전부터 지속된 두통과 어지럼증을 주

Fig. 1. A case of 31-year-old male patient. Axial delayed intravenous gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the inner ear HYDROPS-Mi showed (A) right-sided cochlear hydrops (arrows), enlarged endolymphatic space (endolymphatic hydrops [EH]), grade 2 (severe EH), and (C) vestibule hydrops (arrow) grade 2 (severe EH). (B) left-sided cochlear hydrops (arrows), enlarged endolymphatic space (EH), grade 1 (mild EH) and (D) vestibule hydrops (arrow) grade 2 (severe EH).

소로 외래로 내원하였다. 환자는 과거 중등도의 무조집편 두통이 있었고 약물치료는 하지 않은 상태였다. 두통의 양상은 심도의 박동성 두통이 편측으로 있었고 고음의 소음을 들을 때 악화되는 소리공포증이 있었으며 일상생활 시 악화되었다. 또한 두통 삽화 중 50% 이상에서 자세변화 시 유발되는 어지럼이 동반하였고 12시간에서 2일 정도 지속되어 전정편두통으로 진단할 수 있었다. 이러한 증상과는 별개로 우측의 이명이 지속되었다.

환자는 고혈압, 당뇨병, 신장질환과 같은 만성질환은 없었으며 측두골 골절, 뇌막염, 이독성 약제의 복용, 자가면역질환 등과 같은 감각신경성 청력 손실의 병력도 없었다. 가족력에서도 특이소견은 없었다.

내원 당시 환자의 활력징후는 정상이었다. 흉부방사선 검사 및 심전도검사서 소견은 발견되지 않았다. 어지럼 발작 당시 시행한 신경학적 진찰에서 의식은清明하였으 며 안진은 관찰되지 않았고, 구음장애, 안면 및 사지의 감각 손실, 소뇌 증상, 사지 마비, 안구운동 마비 혹은 Horner 증후군과 같은 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다. 이경으로 확인한 양쪽 고막은 정상이었다. 일반혈액검사, 혈액응고검사서도 특이소견은 없었다.

어지럼의 발작간 시기(interictal period)에 시행한 비디오 안구운동검사서 안진은 관찰되지 않았고 비디오 두부충동검사서도 이상소견은 없었으며 냉온교대온도안진 검사상 우측에서 3.9%, 좌측에서 6.17%로 반고리관마비는 없었다. oVEMP 우측의 N1, P1 파형의 잠복기는 좌측

에 비해 지연되었으며(우측: 12.5, 17.5 ms vs. 좌측: 11.0, 17.6 ms), 각 파형의 진폭(amplitude)은 우측이 상대적으로 낮았고(우측: 1.49 μ V vs. 좌측: 2.31 μ V) cVEMP는 양측에서 정상이었다. 순음청력검사서 저주파와 중주파수 대역에서 기도 청력 역치와 골도 청력 역치는 양측에서 모두 5 dB로, 감각신경성 난청은 확인되지 않아 메니에르병의 진단 기준에는 맞지 않았다.

이후 내림프수종을 확인하기 위해 시행한 가돌리늄 조영증강 지연 내이 MRI에서, 양측의 달팽이관에서 정도 (grade 1)의 내림프수종이 관찰되었다(Fig. 2).

환자는 전정편두통 치료로 니모디핀(nimodipine)과 프로프라놀롤 투약을 시작하였고 증상 악화 시 알모트리판(almotriptan)을 복용하며 외래 추시 중이다.

고 찰

내림프수종은 1938년에 Hallpike와 Cairns, Yamakawa가 측두골부검에서 내림프수종을 발견한 뒤로 메니에르병의 기초적인 병태생리로 알려졌다. 그러나 최근 연구결과들을 보면 내림프수종은 진단과 상관없이 내이의 손상이 있음을 시사하는 소견으로 외상, 바이러스 감염, 자가면역질환, 전해질 불균형이나 세포채널병(cellular channelopathy) 같은 다른 질환들의 마지막 단계에서도 나타날 수 있다.

어지럼증이 반복되는 환자에서 전정편두통과 메니에

Fig. 2. A case of 56-year-old female patient. Axial delayed intravenous gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the inner ear HYDROPS-Mi showed (A) right-sided cochlear hydrops (arrow), enlarged endolymphatic space (endolymphatic hydrops [EH]), grade 1 (mild EH), and (C) normal vestibuli. (B) Left-sided cochlear hydrops (arrow), enlarged endolymphatic space (EH), grade 1 (mild EH) and (D) normal vestibuli.

르병은 필수적으로 감별하여야 하는 질환이다. 만성적인 어지럼증으로 내원한 환자를 대상으로 진행한 연구에서 메니에르병으로 진단된 환자 중 28%가 전정편두통을 동반했고, 전정편두통으로 진단된 환자의 23%가 메니에르병을 동반하였으며, 전체 인구와 대비하여 전정편두통 환자에서 메니에르병의 발병률이 두 배 이상 높았다(25% vs. 56%) [9]. 이러한 보고를 바탕으로 전정편두통 환자에서도 내림프수종을 확인하고자 하는 연구들이 진행되었다. 최근 전정편두통 환자를 대상으로 가돌리늄 조영증강 지연 내이 MRI를 촬영한 연구에서 전정편두통 발작이 있을 때 내이수종이 확인되었고[8], 이명, 이충만감, 청력 저하와 같은 이과증상이 있으나 메니에르병의 진단기준에 맞지 않는 전정편두통 환자를 대상으로 촬영한 지연 내이 MRI에서 내림프수종이 확인되었다[5].

전정편두통 환자에서 내이 증상을 유발하는 기전은 아직까지 명확히 밝혀지지 않았지만 내이의 혈관 연축, 혈관병증, 신경펩티드의 교란, 호르몬의 상호작용, 칼슘 채널병과 관련이 있는 것으로 생각되고 있다[10-12]. 내림프수종은 내림프액이 증가하여 내림프강의 구조물이 팽창되면서 나타나는 병리조직학적 소견으로[6], 삼차신경절의 신경분지가 내이혈관에 분포하고 있는 해부학적인 구조가 전정편두통에서 내이수종을 일으키는 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다[13]. 또한 전정편두통 삽화 기간 동안 세로토닌과 비세로토닌성 배측 봉선핵(dorsal raphe nucleus)은 편도체 중심핵(central amygdaloid nucleus)

과 전정핵에서 중추 전정경로(central vestibular pathways)를 활성화하며, 삼차신경이 전하소뇌동맥(anterior inferior cerebellar artery), 내이동맥(labyrinthine artery)과 기저동맥(basilar artery)을 따라 분포하고 있어 전정편두통 발작에 필수적인 역할을 하는 것으로 나타났다. 실제로 달팽이관과 전정미로는 삼차신경의 눈신경가지(ophthalmic branch)와 연결되어 있으며[13], 신경말단에서 substance P와 칼시토닌유전자관련펩티드(calcitonin gene-related peptide, CGRP)를 분비하여 국소적인 신경의 염증, 투과성 변화, 혈관 확장과 세포부종을 발생시킨다[14]. 결과적으로 삼차신경은 내이의 신경염증과 혈류에 직접적인 영향을 미치고, 이러한 해부학적 요인들과 신경 말단에서 분비되는 물질들이 내이의 구조에 영향을 주어 전정편두통에서 내이증상과 내림프수종이 발생하는 것으로 알려져 있다[13,15]. 종합하여 보면 전정편두통은 중추나 말초의 전정경로의 문제와 혈관 연축과 혈류 저하로 인한 미로구조의 허혈성 변화, 또는 세로토닌과 substance P 또는 CGRP로 유발되는 신경의 변화로 인해 청각증상이 발생하고, 메니에르병은 말초 미로 막의 장애로 인하여 내림프수종이 발생하는 것으로 보인다.

최근 뇌 MRI로 내림프수종을 확인할 수 있게 되면서 영상소견을 바탕으로 전정편두통과 메니에르병의 감별 및 두질환의 병태생리학적 특성에 대한 연구들이 진행되기 시작하였다. 전정편두통과 메니에르병을 바라니 학회의 진단기준과 국제두통학회 진단기준으로 분류한 환자

에서 가돌리늄 조영증강 후 촬영한 내이 MRI 연구에 따르면 메니에르병 환자에서 내림프수종이 가장 많이 관찰되었으나, 청각증상이 있는 전정편두통 환자에서도 내림프수종이 있었고 청각증상이 없는 전정편두통 환자에서는 관찰되지 않았다[5]. 메니에르병과 전정편두통의 진단과는 관계없이 내이증상의 유무에 따라 내이수종이 있었고 내림프수종의 시각적 등급은 청력 저하나 이명, 이충만감 같은 이과증상의 중증도와 관련이 있었다. 이는 전정편두통 환자의 청력 저하와 같은 내이증상이 메니에르병과 유사한 병리학적 경로와 관련이 있음을 시사하는 중요한 소견으로 볼 수 있다.

본 증례에서처럼 가돌리늄 조영증강 지연 내이 MRI로 전정편두통의 원인이 될 수 있는 내이의 병태생리를 설명할 수 있을 것으로 보이나, 편두통으로 인해 내이 구조의 손상이 선행되어 내림프수종이 발생할 수도 있기 때문에 영상 소견만으로 원인을 밝히는 것은 현재로서는 한계가 있다. 또한 무증상 환자들에서도 내림프수종이 관찰되었다는 보고가 있어 내이 MRI를 전정편두통의 진단기준으로 포함하기에는 전정편두통과 내이의 변화에 대한 연구가 부족하다고 할 수 있다.

본 증례보고의 첫 번째 환자에서는 어지럼증 발생 시 양측의 이명이 악화되었고 지연 내이 MRI에서 양측의 전정과 달팽이관에서 중증도의 내림프수종이 관찰되었으며, 두 번째 환자에서는 약한 정도의 이명이 우측 귀에서 지속되고 양측의 달팽이관에서 경도의 내림프수종이 관찰되었는데, 이러한 내림프수종의 중증도는 어지럼증 발생 당시의 이과증상의 중증도와 관련이 있는 것으로 생각된다.

종합하여 보면 전정편두통 환자에서 보이는 내림프수종은 단순히 전정편두통과 메니에르병이 동반되었을 가능성도 있으나, 전정편두통의 병태생리에도 내림프수종이 관여하는 것일 수도 있으며, 이과증상이 있는 전정편두통 환자에서 내이 손상의 병태생리로 나타날 수도 있는데, 이에 대하여는 추가적인 연구가 필요하다.

중심 단어: 내이수종, 전정편두통, 자기공명영상, 정맥내 가돌리늄 조영증강

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음

을 명시합니다.

REFERENCES

1. Neff BA, Staab JP, Eggers SD, Carlson ML, Schmitt WR, Van Abel KM, et al. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Ménière's disease, vestibular migraine, and Ménière's disease with concomitant vestibular migraine. *Otol Neurotol* 2012;33:1235-44.
2. Stöte B, Holle D, Naegel S, Diener HC, Obermann M. Vestibular migraine. *Cephalalgia* 2015;35:262-70.
3. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res* 2009;19:1-13.
4. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2021 Oct 22 [Epub]. <https://doi.org/10.3233/VES-201644>.
5. Oh SY, Dieterich M, Lee BN, Boegle R, Kang JJ, Lee NR, et al. Endolymphatic hydrops in patients with vestibular migraine and concurrent Meniere's disease. *Front Neurol* 2021;12:594481.
6. Mori N. Pathophysiology of Meniere's disease: point of views from the study on endolymphatic sac. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2015;118:1334-40.
7. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 2007;117:415-20.
8. Kirsch V, Becker-Bense S, Berman A, Kierig E, Ertl-Wagner B, Dieterich M. Transient endolymphatic hydrops after an attack of vestibular migraine: a longitudinal single case study. *J Neurol* 2018;265(Suppl 1):51-3.
9. Gürkov R, Kantner C, Strupp M, Flatz W, Krause E, Ertl-Wagner B. Endolymphatic hydrops in patients with vestibular migraine and auditory symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:2661-7.
10. Baloh RW. Neurotology of migraine. *Headache* 1997;37:615-21.
11. CAMPBELL DA, HAY KM, TONKS EM. An investigation of the salt and water balance in migraine. *Br Med J* 1951;2:1424-9.
12. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol* 2018;17:174-82.
13. Vass Z, Shore SE, Nuttall AL, Miller JM. Direct evidence of trigeminal innervation of the cochlear blood vessels. *Neuroscience* 1998;84:559-67.
14. Prins M, van der Werf F, Baljet B, Otto JA. Calcitonin gene-related peptide and substance P immunoreactivity in the monkey trigeminal ganglion, an electron microscopic study. *Brain Res* 1993;629:315-8.
15. Vass Z, Shore SE, Nuttall AL, Miller JM. Endolymphatic hydrops reduces retrograde labeling of trigeminal innervation to the cochlea. *Exp Neurol* 1998;151:241-8.