



ORIGINAL ARTICLE

잠재뇌경색환자에서 공존하는 경동맥 죽상경화증: 경동맥이중초음파촬영술을 이용

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원*, 서울성모병원†

박형은* 임은예* 왕민정* 최유진† 김우준* 조아현*

Coexisting Carotid Atherosclerosis in Patients with Cryptogenic Ischemic Stroke: Carotid Duplex Ultrasonography Study

Hyung Eun Park, MD*, Eun Ye Lim, MD*, Min Jeong Wang, MD*, Eu Jene Choi, MD†,
Woojun Kim, MD, PhD*, A-Hyun Cho, MD, PhD*

Department of Neurology, *Yeouido St.Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul;

†Seoul St.Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background: Up to 40% of ischemic stroke patients have negative results in their stroke etiologic workups, being classified as a cryptogenic stroke. In this study, we investigated carotid arteries using carotid duplex ultrasonography to identify coexisting atherosclerotic change in cryptogenic ischemic stroke patients. **Methods:** We consecutively enrolled patients with cryptogenic ischemic stroke according to the TOAST classification. Normal controls were obtained at the same period. Carotid duplex ultrasonography was performed as a stroke workup. We obtained data about demographics, classical stroke risk factors, duplex ultrasonography and brain imaging. Intima-media thickness (IMT) and the character of carotid plaque (thickness, echogenicity) were measured with duplex ultrasonography. CT or MR angiography was reviewed to check arterial stenosis. **Results:** A total of 67 cryptogenic stroke patients and 118 normal controls were enrolled. 36 (53.7%) of cryptogenic stroke patients and 29 (24.6%) of normal controls had carotid plaque. The plaque thickness was 2.8 ± 1.1 and 2.3 ± 0.2 (mm, mean, SD) respectively. Carotid plaque which is located at the parent artery of the index stroke lesion was observed in 21 patients (31.3%). Among cryptogenic stroke patients, isoechoic plaque was observed in 23 patients, hypoechoic in 6, mixed in 3, and calcified in 4. Carotid artery was normal in CT or MR angiography in 27 patients. Among them, 16 (59.2%) patients had atherosclerotic plaque. **Conclusions:** About a half of cryptogenic acute ischemic stroke patients have carotid atherosclerotic plaques. The evaluation of coexisting carotid atherosclerosis with carotid duplex ultrasonography seems to be important.

Journal of Neurosonology 6(1):6-10, 2014

Key Words: Cryptogenic, Stroke, Carotid atherosclerosis, Ultrasonography

Received March 18, 2014 / Accepted August 29, 2014

Address for correspondence: A-Hyun Cho, MD, PhD

Department of Neurology, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-2433, Fax: +82-2-782-8654, E-mail: ahyun@catholic.ac.kr

* This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (No.2012R1A1B5000477).

■ 서 론

잠재뇌경색은 심장성 혈전 또는 색전, 뇌경색의 원인이 될 수 있는 근위부 혈관의 동맥혈관경화 및 기타 뇌졸중의 원인이 확인되지 않는 경우로, 뇌경색의 원인이 불명하거나 잠복원인이 있을 것으로 생각되는 상황을 일컫는다.¹ 뇌졸중 환자의 30-40% 정도는 뇌졸중 원인조사를 위한 통상적인 검사에서 특이소견을 보이지 않으며, 이는 TOAST 분류에서 잠재뇌경색으로 분류된다.^{2,3} 동맥경화의 경우에도 협착의 정도에 따라 내경동맥 근위부의 협착이 30% 미만으로 경미하거나 두개내동맥의 협착 정도가 50% 미만으로 경미할 때에도 잠재뇌경색으로 분류된다.¹

최근의 연구에 따르면 잠재뇌경색 환자에서 심전도 모니터링 및 검사에서 발견되지 않은 발작성 심방세동이⁴ 뇌졸중의 원인이 될 수 있으며 마찬가지로, 경동맥 또는 두개내동맥의 경미한 협착이라고 해도 불안정한 플라크에 의한 경우 크기가 작은 플라크도 뇌졸중의 원인이 될 수 있음이 알려져 있어^{5,6} 혈관의 경미한 협착도 잠재뇌경색 환자의 뇌졸중의 발생기전으로 고려할 수 있다.

원인이 밝혀지지 않은 뇌졸중 환자군에서도 유의하지 않은 동맥경화성 협착이 있는 경우와 그렇지 않은 경우는 임상적으로 다른 경과와 예후를 보일 수 있으므로,⁷ 상기 환자군에서 고지혈증 및 혈관성 위험인자의 조절에 주의를 더 기울이는 것은 장기적인 뇌졸중 예방에 도움이 될 수 있을 것이다.⁸

본 연구에서는 잠재뇌경색으로 분류된 환자군에서 경동맥이중초음파촬영술을 시행하여, 공존하는 경동맥 동맥경화에 대한 기술적 분석 결과를 대조군과 비교하여 보고하고자 한다.

■ 대상 및 방법

1. 환자선정

2007년 11월부터 2011년 11월까지 급성 뇌경색으로 본원 신경과에 입원한 환자를 연속적으로 등록하여, TOAST 분류 상 잠재뇌경색에 해당하는 환자¹를 대상으로 하였다. 신경학적 검사, 지질검사를 포함한 혈액검사, 심전도 검사, 영상을 이용한 뇌혈관검사(두경부 컴퓨터단층혈관촬영, 환자의 혈중 크레아티닌 수치가 높거나, 컴퓨터단층혈관촬영 조영제에 민감한 환자의 경우 자기공명혈관촬영을 실시하였다)를 시행하여 TOAST 분류를 시행하였으며 모든 환자들은 경동맥이중초음파검사를 시행 받았다. 동일한 시기에 건강검진 센터를 방문하여 경동맥이중초음파촬영술을 시행 받

은 환자들을 대조군으로 등록하여 결과를 분석하였다. 임상 변수로서 나이, 성별, 혈관성 질환의 일반적 위험인자인 당뇨, 혈압, 고지혈증, 흡연력, 음주력을 조사하였고, 영상 변수로서 뇌경색의 혈관위치, 혈관의 협착 여부, TOAST 분류를 조사하였다.

2. 경동맥 이중초음파촬영술

경동맥 이중초음파촬영술은 General electronics 회사의 LOGIQ 7.0 (Milwaukee, WI, USA)을 이용하여 내중막두께(Intima-Media Thickness)와 경동맥의 플라크를 측정하였다.⁹ 내중막두께는 양측의 총경동맥 팽대부의 1 cm 몸 쪽의 먼 쪽 벽에서 측정하였으며 1 cm 간격으로 연속으로 측정하였다. 내중막두께의 증가는 평균 내중막두께가 1 mm 이상일 때로 정하였다.¹⁰ 플라크는 혈관벽 쪽으로 최소 0.5 mm 이상 튀어나오는 구조물 또는 주변의 내중막두께의 50% 이상일 경우로 정의하였다. 에코발생(Echogenicity)은 고에코성(hyperechoic), 등에코성(isoechoic), 저에코성(hypoechoic)으로 구분해 판독하였으며 모든 경동맥이중초음파촬영술은 한 명의 검사자에 의해 시행되었고 검사 결과는 뇌졸중 전문의 신경과 의사에 의해 다시 확인되었다.

3. 통계학적 분석

잠재뇌경색 환자의 경동맥이중초음파촬영술로 확인된 플라크의 유무, 에코발생의 분류와 뇌졸중에 연관이 있는 혈관내의 플라크의 분율에 대해 기술분석을 하였다. 또한 플라크가 있는 환자에서 컴퓨터단층혈관촬영 또는 자기공명혈관촬영 상 정상으로 확인된 경우를 조사하여 기술분석하였다. 동맥경화성 플라크의 유무로 잠재뇌경색 환자의 그룹을 나누어 위험인자, 나이, 연령, 뇌경색의 위치 분율 차이를 일변량 분석(카이제곱검정, Student *t* test)으로 조사하였다. 대조군의 플라크 발생율, 에코발생의 분류 및 위험인자를 함께 조사하여 비교하였다.

■ 결 과

총 67명의 잠재뇌경색 환자와 118명의 대조군을 분석하였고 평균 연령은 각각 59.9±13.3세, 48.0±5.8세였으며, 40명(59.7%)과 93명(78.8%)이 남자였다. 잠재뇌경색군이 보다 연령이 높았으며, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 흡연이 유의하게 많았다(Table 1). 뇌경색이 발생한 혈관영역은 중대 뇌동맥 영역이 36명, 앞대뇌동맥 영역이 3명, 뒤대뇌동맥 영역이 2명, 척추-기저동맥 영역이 15명, 다발 혈관 영역이

Table 1. Comparison of demographics and carotid plaques between cryptogenic stroke patients and normal controls

	Cryptogenic stroke, n=67	Control, n=118	<i>p</i>
Age, years (mean, SD)	59.9±13.3	48.0±5.8	<0.0001
Sex, male (n, %)	40 (59.7)	93 (78.8)	0.005
Hypertension (n, %)	36 (53.7)	30 (25.4)	<0.0001
Hyperlipidemia (n, %)	37 (55.2)	48 (40.7)	0.056
Diabetes (n, %)	22 (32.8)	6 (5.1)	<0.0001
Smoking (n, %)	25 (37.3)	33 (28.0)	0.188
Plaque (n, %)	36 (53.7)	29 (24.6)	<0.0001
Plaque thickness (mm, mean, SD)	2.8±1.1 (1.6-5.7)	2.3±0.2 (1.5-4.7)	0.043
Increased IMT (>1 mm)	10 (14.9)	3 (2.5)	0.002

SD; standard deviation, IMT; intima-media thickness.

Table 2. Comparison of characteristics between patients with atherosclerotic plaque and those without among cryptogenic stroke patients

		Plaque		<i>p</i>
		Yes (n=36)	No (n=31)	
Age, years (mean, SD)		65.83±12.10	53.06±11.28	<0.0001
Sex, male (n, %)		22 (61.1)	18 (58.1)	0.800
Hypertension (n, %)		23 (63.9)	13 (41.9)	0.072
Hyperlipidemia (n, %)		24 (66.7)	13 (41.9)	0.042
Diabetes (n, %)		15 (41.7)	7 (22.6)	0.097
Smoking (n, %)		13 (36.1)	12 (38.7)	0.826
Territory (n, %)	MCA, or ACA	24 (66.7)	15 (48.4)	0.092
	PCA	1 (2.8)	1 (3.2)	
	Vertebro-basilar	4 (11.1)	11 (35.5)	
	Multiple	7 (19.4)	4 (12.9)	

SD; standard deviation, MCA; middle cerebral artery, ACA; anterior cerebral artery, PCA; posterior cerebral artery.

15명이었다.

경동맥이중초음파촬영술에서 잠재뇌경색군의 경우 36명 (53.7%)의 환자에서, 대조군의 경우 29명(24.6%)에서 명백한 경동맥플라크가 관찰되었다($p<0.0001$). 그러나, 나이와 기타 위험인자를 보정한다면 잠재뇌경색군이 대조군에 비하여 플라크 유무와의 유의한 연관성을 보이지는 않았다. 플라크의 평균 두께는 각각 2.8 mm (SD, 1.06; range, 1.6-5.7), 2.3 mm (SD, 0.2; range 1.5-4.7)였다. 1 mm 이상으로 증가한 내중막두께를 보이는 환자는 잠재뇌경색군에서 14.9%, 대조군에서 2.5%로 유의한 차이가 있었다(Table 1).

잠재뇌경색군에서 플라크의 유무로 환자를 나누어 단변량으로 분석했을 때, 플라크가 있는 환자군에서 나이가 많고($p<0.0001$), 고지혈증이 통계적으로 유의하게 많음을 확인할 수 있었다(Table 2, $p=0.042$). 뇌경색이 발생한 뇌혈관영역을 분석하였을 때 전방부순환 즉 중대뇌동맥 및 앞대

뇌동맥 뇌경색에서 후방부 순환 즉 후대뇌동맥 및 척추기저동맥영역에 비하여 플라크가 유의하게 많이 관찰되었다 (61.5% vs. 29.4%, $p=0.041$). 기타 위험인자의 차이는 없었다. 뇌경색이 발생한 영역의 근위부 혈관에 플라크가 위치하는 경우가 21명(31.3%)이었고 그렇지 않은 경우가 15명 (22.4%)이었다. 플라크의 에코발생은 등에코성이 23명이었으며 저에코성 에코발생은 6명, 혼합형은 3명, 칼슘침착은 4명에서 보였다. 등록된 환자 수가 적어 특정한 플라크의 양상이 뇌경색에 직접적인 영향을 주는가에 대한 여부는 분석할 수 없었으며 내중막두께는 10명에서 증가되어 있음이 확인되었다. 전산화단층혈관조영술에서 경동맥이 정상소견을 보인 경우가 총 27명이었으며 그 중 16명(59.3%)에서 경동맥이중초음파촬영술 상 유의한 플라크가 관찰되었다.

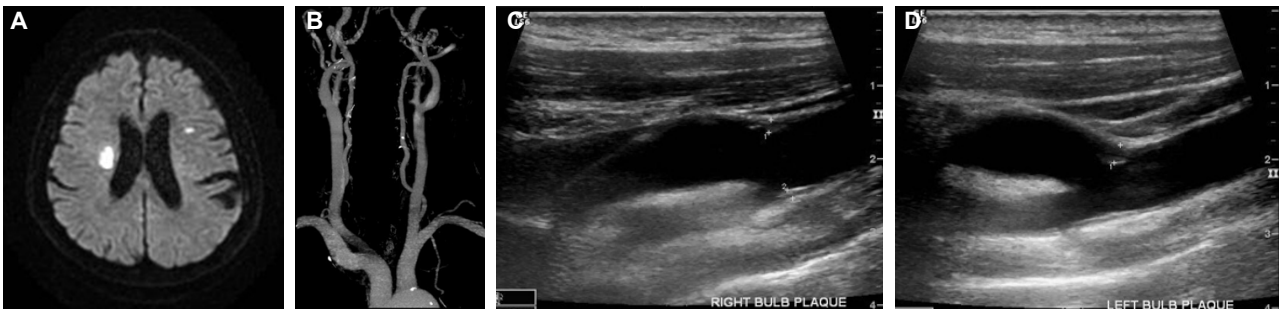


Fig. 1. A 67-year-old man presented with left side weakness. Diffusion-weighted MRI (A) shows acute ischemic infarction on bilateral corona radiata. There is no significant arterial stenosis on CT angiography (B). Carotid duplex sonography reveals small ulcerative isoechoic plaque on right bulb (C) and isoechoic plaque on left bulb (D).

■ 고 찰

본 연구에서는 잠재뇌경색으로 분류된 환자들 중 53.7%에서 경동맥 플라크가 발견되었고, 31.3%에서 뇌경색 근위 부동맥에 색전증의 원인이 될 수 있는 플라크가 존재하였다.

잠재뇌경색은 뇌졸중급성기에 입원하는 동안 원인규명을 위한 검사에서 명백한 원인을 찾을 수 없는 경우이거나, 경미한 이상이 있지만 인과관계가 불명한 경우를 모두 포함한다.¹ 본 연구에서 뇌졸중과 연관된 몸쪽동맥(proximal relevant artery)에 플라크가 존재하는 경우가 후자의 경우로 생각된다. 최근 한 연구에서, 잠재뇌경색이 있고 경동맥에 플라크가 있는 환자를 조사했을 때 약 37.5%에서 불안정한 플라크(AHA type VI)가 뇌경색이 발생한 동측의 몸쪽 혈관에서 관찰된 것이 보고되었다. 비록 플라크의 크기가 작아 컴퓨터단층촬영 또는 자기공명영상검사를 이용한 혈관검사에서 경미한 협착만을 유발하는 경우라도 플라크의 성상이 복잡하고 불안정한 경우 잠재뇌경색의 발생 원인이 될 수 있음을 시사한 것이다.⁵ 이러한 경우를 SSS-TOAST classification에서는 가능큰동맥질환(possible large artery disease)으로 분류하기도 한다.¹¹ 하지만 이러한 동맥경화성 플라크는 우연히 발견되는 소견임을 배제할 수 없으며, 뇌경색이 발생한 동측의 몸쪽두경부혈관의 협착소견이 확인되지 않으나 병변 반대측 혈관의 유의한 동맥경화가 발견되는 경우도 있다. 이러한 경우 발견된 동맥경화를 뇌졸중의 원인으로 생각할 수 없으나 환자의 전신혈관의 동맥경화 정도를 간접적으로 확인할 수 있다. 즉, 관찰된 동맥경화성 플라크의 뇌경색과의 연관여부를 떠나 환자의 기저에 동맥경화가 존재한다고 생각할 수 있으며, 발생한 뇌경색은 원인불명으로 분류되지만 동맥경화증의 진행, 심장혈관의 보호, 뇌경색의 재발방지를 위해 동맥경화에 대한 관심과 노력이 필요할 것을 시사한다.⁸ 또한 본 연구에서는 잠재뇌경색 환자에 있어 동맥경화성 플라크의 존재와 고지혈증과의 유의

한 연관성이 확인되었으므로, 적절한 약물치료와 생활습관의 개선이 잠재뇌경색 환자의 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.

최근 잠재뇌경색 환자의 지속적인 추적 검사에서 발작성 심방세동이 발견되는 경우가 있어 지속적인 부정맥 모니터링이 필요하다는 연구결과가 있다.¹² 검사에서 확인되지 않은 숨겨진 심장성색전에 의한 잠재뇌경색의 경우, 공존하는 동맥경화 정도가 낮을 수 있고, 동맥경화가 공존하는 경우는 그 가능성이 비교적 낮을 것으로 짐작할 수 있다. 따라서 역으로 원인불명의 뇌경색 환자에서 경동맥이중초음파촬영술에서 동맥경화가 공존하지 않는 경우 발작성 심방세동 및 심장성 색전에 대한 집중적인 모니터링과 추적관찰을 고려해 볼 수 있겠다.

컴퓨터단층촬영혈관촬영 또는 자기공명혈관촬영검사에서 정상소견을 보였던 경우 중 59.3%에서 경동맥 플라크가 발견되었다. 경동맥 플라크의 크기가 크다 하더라도 표면이 부드러우면서 돌출되지 않고 길게 연장된 모양인 경우, 혈관촬영검사에서는 정상인 것처럼 보일 수 있다(Fig. 1). 이는 조영증강 및 혈류를 이용하여 혈관내경만을 관찰하는 컴퓨터단층혈관촬영이나 자기공명혈관촬영 검사만으로는 혈관의 협착 정도와 플라크 여부에 대한 확인이 불충분할 수 있다는 것을 시사하며 기존의 연구에서도 비슷한 소견이 확인된 바가 있다.^{13,14} 따라서 잠재뇌경색 환자에 있어서 비침습적인 경동맥이중초음파촬영술을 통하여 공존하는 동맥경화여부를 확인하는 것이 장기적인 뇌졸중 관리와 예방에 필요하며, 추적관찰을 위한 기저자료가 될 수 있을 것이다.

■ REFERENCES

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic

- stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
2. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: The NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-390.
3. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of incidence and risk factor. *Stroke* 1999;30:2513-2516.
4. Jabaudon D, Sztajzel J, Landis KS, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-Day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.
5. Frelinger TM, Schindler A, Schmidt C, Grimm J, Cyran C, Schwarz F, et al. Prevalence of nonstenosing complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:397-405.
6. Hennerici MG. The unstable plaque. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:17-22.
7. Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol* 2003;54:227-234.
8. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Enriquez-Sarano M, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: assessment of Risk in a Community*, Mayo Clinic Proceedings 1999;74:862-869
9. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80.
10. Crisan S. Carotid ultrasound. *Med Ultrason* 2011;13:326-330.
11. Ay H, Furie K, Singhal A, Smith WS, Sorensen G, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-697.
12. Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real time (SMART) Registry. *Stroke* 2012;43:2788-2790.
13. Jung KW, Shon YM, Yang DW, Kim BS, Cho AH. Coexisting carotid atherosclerosis in patients with intracranial small-or large-vessel disease. *J Clin Neurol* 2012;8:104-108.
14. Byrnes KR, Ross CB. The current role of carotid duplex ultrasonography in the management of carotid atherosclerosis: foundations and advances. *Int J Vasc Med* 2012 187872. doi:10.1155/2012/187872. Epub 2012 Mar 7.