



ORIGINAL ARTICLE

# 급성 뇌경색 환자에서 경동맥 죽상경화판과 내중막 두께 측정의 유용성

연세대학교 의과대학 신경과학교실\*, 창원 파티마병원 신경과†, 원광대학교 의과대학 산본병원 신경과학교실‡

이재정\* 홍진용\* 정요한† 최정혜\* 이성익‡ 차명진\* 김영대\* 허지희\* 남효석\*

## Usefulness of Carotid Plaque and Intima-Media Thickness Measurement in Patients with Acute Ischemic Stroke

Jae Jung Lee, MD\*, Jin Yong Hong, MD\*, Yo Han Jung, MD†, Jung Hye Choi, BS\*, Sung Ik Lee, MD‡  
Myoung-Jin Cha, MD\*, Young Dae Kim, MD\*, Ji Hoe Heo, MD, PhD\*, Hyo Suk Nam, MD, PhD\*

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul\*, Department of Neurology, Changwon Fatima Hospital, Changwon†, Department of Neurology, Inam Neuroscience Center, Sanbon Medical Center, Wonkwang University College of Medicine, Gunpo, Korea‡

### ABSTRACT

**Background:** Patients with risk factors for atherosclerosis is prone to develop carotid plaque or increased intima-media thickness (IMT). We explored the association of carotid plaque, atherosclerotic risk factors, frequency of large artery atherosclerosis (LAA) stroke mechanism, and IMT in acute ischemic stroke patients. **Methods:** From November 2005 to March 2008, total 633 acute ischemic stroke patients, who were examined with a carotid sonography, were enrolled. The atherosclerotic risk factors and number of plaque, maximum plaque size, and maximum IMT were compared. **Results:** Of the 633 patients, 496 (78.3%) had one or more carotid plaques [median 2, interquartile range (IQR) 2-5]. Patients with carotid plaques were older ( $p<0.001$ ), male predominance ( $p=0.014$ ), more frequent history of hypertension ( $p<0.001$ ), diabetes ( $p<0.001$ ), higher Framingham Stroke Risk Score ( $14.1\pm4.5$  vs.  $10.3\pm4.6$ ,  $p<0.001$ ), and increased IMT ( $0.99\pm0.16$  vs.  $0.87\pm0.24$ ,  $p<0.001$ ) than patients without carotid plaque. Comparing other subtypes of stroke classification, LAA were more frequently found in higher quartiles of number of plaques ( $p=0.005$ ), or maximum plaque size ( $p=0.016$ ) but IMT had no significant difference ( $p=0.214$ ). **Conclusions:** Carotid plaques were associated with atherosclerotic risk factors, and LAA of stroke classification. Either carotid plaque distribution (number) or severity (maximal thickness) in carotid sonography might be used as a predictor of atherothrombotic infarction in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Neurosonology 2(1):19-26, 2010*

**Key Words:** Carotid plaque, Intima-media thickness, Carotid sonography, Atherosclerosis, Ischemic stroke

Received May 19, 2010 / Accepted September 1, 2010

**Address for correspondence:** Hyo Suk Nam, MD, PhD  
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 250 Seongsan-no, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-1617, Fax: +82-2-393-0705, E-mail: hsnam@yuhs.ac

**Acknowledgement:** 이 논문은 2009년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2009-0069165).

## ■ 서 론

죽상경화(atherosclerosis)가 진행되면 동맥 협착이 생기는데, 고식적 뇌동맥 촬영, MR 혈관촬영 및 CT 혈관촬영 후 혈관 내강을 측정함으로써 동맥 협착 정도를 평가할 수 있다. 하지만 혈관내강만 볼 수 있는 검사법으로는 협착이 생기기 전 단계에서 뇌심혈관 질환의 위험도를 제대로 평가할 수 없다. 비폐쇄성 죽상경화에는 경동맥 죽상경화판(carotid plaque)과 내중막두께(Intima-Media thickness, IMT)가 있다.<sup>1,2</sup> 경동맥 초음파검사는 혈류역학적인 소견으로 협착을 평가할 수 있을 뿐 아니라, 혈관벽에 대한 검사 가능하여 비폐쇄성 죽상경화를 정량화할 수 있는 장점이 있다.<sup>3</sup> 이전의 연구는 IMT와 뇌심혈관 질환 발생을 및 뇌심혈관 질환 위험인자와 연관성이 높다고 보고하였다.<sup>4</sup> 경동맥 죽상경화판은 죽상경화 고위험 환자에서 흔히 발견되는 소견으로 IMT보다 측정이 용이하지만 급성 뇌경색 환자와 같은 고위험 군을 대상으로 한 연구는 별로 없었다.

본 연구는 급성 뇌경색 환자에서, 경동맥 죽상경화판의 발견율을 알아보고, 비폐쇄성 죽상경화를 나타내는 지표인 경동맥 죽상경화판과 IMT의 유용성을 비교하고자 한다.

## ■ 대상과 방법

### 1. 연구대상

연세 뇌졸중 데이터베이스(Yonsei Stroke Registry, YSR)는 허혈성 뇌졸중 발생 후 7일 이내에 내원한 환자들을 대상으로 한 전향적인 환자 데이터베이스로 인구학적 특성, 뇌졸중의 위험인자, 임상소견, 혈액검사 소견과 치료 및 예후를 기록하고 있다.<sup>5</sup>

2005년 11월부터 2008년 3월까지 증상 발생 7일 이내에 신경학적 증상으로 본원에 내원하여 YSR에 등재된 환자는 1,492명이었다. 이 중 CT 촬영이나 MRI 검사를 통해 급성 뇌경색 병변이 확인된 환자는 1,343명이었다. 심인성 색전의 원인이 있었던 환자는 437명, 경동맥이 완전히 폐쇄되거나 50% 이상의 폐쇄성 협착이 있는 환자는 173명, 경동맥 스텐트 시술을 시행한 환자 28명, 동맥박리와 같은 비죽상경화 환자 37명과 뇌동맥 검사를 시행하지 않은 15명의 환자를 포함한 총 839명을 연구에서 제외하였다. 전체 653명의 환자가 선정되었고, 이들 중 경동맥 죽상경화판이나 IMT를 측정하지 못한 20명의 환자를 제외한 633명의 환자를 대상으로 하였다.

## 2. 방법

### 2.1 경동맥 죽상경화판

경동맥 초음파검사는 3-9 MHz 선형 탐촉자가 장착된 B-mode ultrasonography (Accuvix XQ, Medison Co., Ltd. Seoul, Korea)를 이용하여 총경동맥과 내경동맥에서 시행하였다. 환자를 양와위로 눕힌 상태에서, 검사하고자 하는 경동맥의 반대 쪽으로 목을 돌린 상태에서 숙련된 신경과 의사와 임상병리사가 검사하였다. 경동맥 죽상경화판은 Mannheim consensus를 바탕으로 다음과 같이 정의하였다.<sup>6</sup> 첫째, 동맥강(arterial lumen) 안으로 최소 0.5 mm 이상 돌출하는 병변, 둘째, 주변 내중막두께보다 50% 이상 두꺼운 병변, 셋째, 중막-외막 경계부터 내막-동맥강 경계 사이의 두께가 1.5 mm 이상인 병변을 경동맥 죽상경화판으로 정의하였다. 검사를 통해서 양측 총경동맥 및 내경동맥의 죽상경화판의 개수를 확인하였고, 한 개 이상의 죽상경화판이 있는 환자를 경동맥 죽상경화판이 있는 군으로 정의하였다. 죽상경화판이 여러 개인 경우 가장 두꺼운 죽상경화판의 두께(maximal plaque thickness)를 측정하였다.

### 2.2. 내중막두께(Intima-Media thickness, IMT)

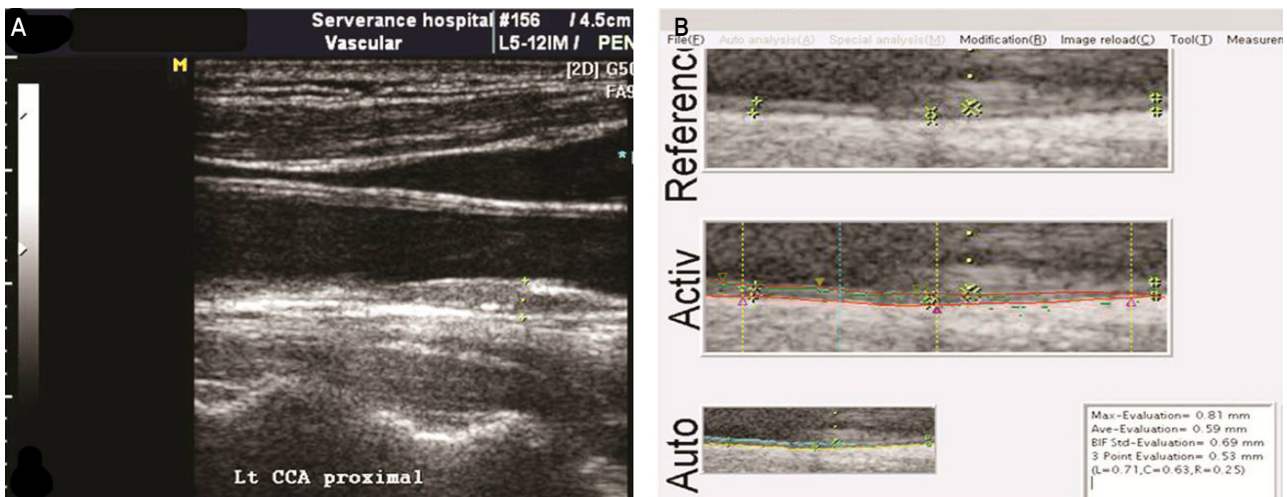
IMT는 동일한 초음파 기기를 이용하여 경동맥 초음파 검사를 수행한 다음, 컴퓨터 분석은 Intima Scope 소프트웨어(MediaCross, Tokyo, Japan)를 이용하였다.<sup>7</sup> 구체적인 방법은 첫째, 총경동맥의 초음파 종단(longitudinal) 영상에서 이중 선 구조(double line pattern)를 확인하며 중막-외막 경계선과 내막-동맥강 경계선이 평행하게 나타난 부위에서 측정하였다. 둘째, 피부에서 먼 쪽 혈관벽(far wall)에서 죽상경화판이 없는 부위에서 측정하였다. 셋째, 상기 방법으로 좌우 총경동맥에서 IMT가 있는 정지 영상을 얻은 다음 이를 Intima Scope 소프트웨어로 불러와서 분석하였는데, 최소 10 mm 이상의 길이를 연속적으로 IMT를 측정하여 최대 값을 구하였다(Fig. 1).<sup>6,8</sup> 넷째, 좌우 총경동맥에서 측정된 최대 IMT의 평균치를 해당 환자의 최대 IMT로 정의하였다.

### 2.3. 검사자 간의 일치도와 검사자 내에서의 일치도

두 명의 검사자가 각각 다른 시기에 독립적으로 병원 영상의료전달시스템을 이용하여 경동맥 죽상경화판 숫자를 측정하였고, Intima Scope 소프트웨어를 이용하여 최대 IMT를 측정하여 검사자 간의 일치도(inter-observer)와 검사자 내의 일치도(intra-observer)를 구하였다.

### 2.4. 뇌졸중 위험 인자

임상 자료는 YSR에서 데이터를 추출하였다. 나이, 성별,



**Fig. 1.** Carotid plaque in common carotid artery on B-mode ultrasonography (A) and automated measurement of Intima-Media thickness (IMT) by IntimaScope software (B).

고혈압, 당뇨병, 흡연, 심방세동, 뇌졸중 과거력, 심인성 색전 원인 등의 뇌졸중의 위험인자와 혈액검사를 통해 확인된 총콜레스테롤, 중성지방, HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), 공복혈당, hsCRP (high sensitivity C-reactive peptide), ESR (erythrocyte sedimentation rate), fibrinogen을 이용하였다. 고혈압은 과거에 진단받았거나 고혈압약을 복용중인 경우, 또는 뇌경색 안정기에 측정할 혈압이 2회 이상 수축기 140 mmHg 또는 이완기 90 mmHg 이상인 경우로 정의하였다. 당뇨병은 과거력이 있거나 당뇨병약을 복용중인 경우, 또는 입원 기간 중 공복 혈당이 126 mg/dL 이상인 경우로 정하였다. 흡연자는 내원 당시 까지 흡연하고 있거나 금연한 지 1개월이 경과하지 않은 환자로 정의하였다. 심방세동은 과거력이 있거나 내원 기간 중 심전도를 통해서 확인된 경우로 정의하였다. 뇌졸중 과거력은 허혈성과 출혈성 뇌졸중 모두를 포함하여 입원 전 뇌졸중이 있었던 경우로 정의하였다. 심인성 색전 원인은 TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) 연구<sup>9</sup>의 심인성 색전의 원인으로 정의하였다. 아울러 각 환자마다 Framingham Stroke Risk Score (FSRS)를 계산하였는데, FSRS는 나이, 수축기 혈압, 당뇨, 흡연, 심방세동, 심혈관질환, 좌심실비대, 고혈압 치료 항목으로 이루어지며 높을수록 10년 뇌졸중 위험이 증가한다.<sup>10,11</sup> NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) 점수를 환자 내원 당시, 입원 첫째 날, 퇴원하는 날 각 체크하여 신경학적 장애를 정량화하였다.

### 2.5. 뇌경색 기전 분류

TOAST 분류에 따라 죽상경화 기전에 의한 뇌경색(large artery atherosclerosis, LAA), 심장 색전에 의한 뇌경색(cardiac embolism, CE), 소공경색(small artery occlusion, SAC), 기타

원인(other causes, SOD), 두 가지 이상의 원인이 발견된 경우 (more than two causes, UT)와 원인이 밝혀지지 않은 경우 (undetermined causes, UN)로 분류하였고, 영상검사에서는 뇌경색 병변이 있었지만 24시간 이내에 호전을 보인 일과성허혈발작(transient ischemic attack, TIA)을 추가하여 총 7가지 아형으로 분류하였다. 상기 분류를 바탕으로 하여 죽상경화판 존재 유무에 따른 뇌경색의 기전 차이를 평가하고자 하였다.

### 2.6. 통계

단변량 분석에서 연속 변수는 student *t*-test를 이용하여서 분석하였고, 명목 변수는 카이제곱 검증을 이용하였다. 경동맥 죽상경화판과 IMT 검사의 일치도 검증은 Intra-class correlation (Cronbach's alpha) 통계 방법으로 구하였다. 경동맥 죽상경화판 및 IMT와 죽상경화 위험인자들 사이의 연관성을 알아보기 위해서 FSRS와 경동맥 죽상경화판의 개수, 경동맥 죽상경화판의 최대 두께 및 최대 IMT의 세 가지 변수의 상관관계를 분석하였다. 경동맥 죽상경화판의 개수, 경동맥 죽상경화판 최대 두께, 최대 IMT의 각 4분위수를 뇌경색 기전 중 LAA와 기타 아형군으로 나누어 카이제곱 검증을 이용하여 분석하였다.

## ■ 결 과

### 1. 대상 환자군의 특성과 검사의 일치도

전체 633명 환자의 평균 나이는 64±12세였고, 남자가 62%를 차지하였다. 평균 NIHSS 점수는 4.3±5.1이었다. 대상 환자 중 경동맥 죽상경화판은 496명(78.3%)에서 관찰

되었고, 죽상경화판 개수의 중앙값(median)은 2 (interquartile range [IQR] 2~5)였다. 경동맥 죽상경화판과 IMT의 검사 신뢰도 및 재현성을 비교하기 위해 시행한 Cronbach's alpha 신뢰도 검정에서 경동맥 죽상경화판의 개수는 관찰자내 0.989 ( $p<0.001$ ), 관찰자간 0.941 ( $p<0.001$ )의 일치도를 보인 반면에, IMT는 관찰자내 0.955 ( $p<0.001$ ), 관찰자간 0.475 ( $p=0.044$ )의 일치도를 보였다.

## 2. 경동맥 죽상경화판 유무와 뇌졸중 위험인자

경동맥 죽상경화판 존재 여부에 따라 환자들의 뇌졸중 위험인자를 비교하였을 때, 죽상경화판이 있는 환자군이 나이가 많았고( $66\pm 10$  vs.  $55\pm 13$ ,  $p<0.001$ ), 남자의 비율이 높았으며( $64\%$  vs.  $52\%$ ,  $p=0.014$ ), 고혈압( $83\%$  vs.  $62\%$ ,  $p<0.001$ ), 당뇨병( $36\%$  vs.  $18\%$ ,  $p<0.001$ ) 및 뇌졸중 과거력( $22\%$  vs.

$9\%$ ,  $p<0.001$ )이 흔하였다. FRS 합계 점수도 경동맥 죽상경화판이 있는 환자에서 높았다( $14.1\pm 4.5$  vs.  $10.3\pm 4.6$ ,  $p<0.001$ ). IMT 수치도 경동맥 죽상경화판이 있는 군( $0.99\pm 0.16$  mm)이 없는 군( $0.87\pm 0.24$  mm)에 비해서 높았다( $p<0.001$ ). 하지만 흡연력, 심방세동 유무는 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. 입원 시와 입원 첫날, 퇴원 당일 각각 체크한 NIHSS 점수는 두 군 간의 차이를 보이지 않았다(Table 1). 혈액검사에서 죽상경화판이 있는 환자 군에서 LDL 콜레스테롤, hsCRP, fibrinogen이 높은 수치를 보였고, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 공복 혈당, ESR, WBC 등에서는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

## 3. 경동맥 죽상경화판, IMT 및 FRS의 상관관계

경동맥 죽상경화판 및 IMT와 죽상경화 위험인자 점수인

**Table 1.** Demographics and clinical characteristics

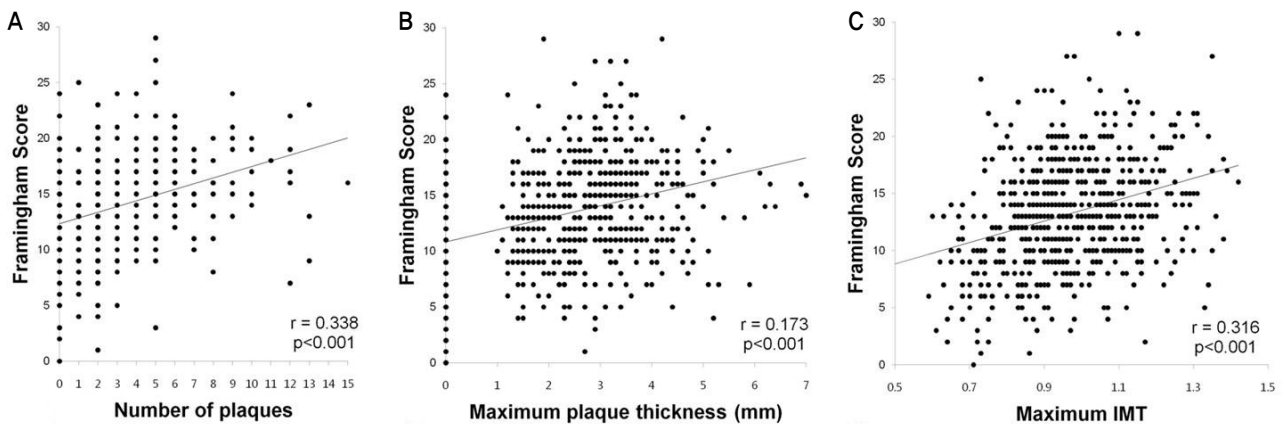
	Plaque (+) (n=496)	Plaque (-) (n=137)	Total (n=633)	p-value
Age (yr) mean $\pm$ SD	66 $\pm$ 10	55 $\pm$ 13	64 $\pm$ 12	<0.001
Male	318 (64)	72 (52)	390 (62)	0.014
Hypertension	409 (83)	85 (62)	494 (78)	<0.001
Diabetes	179 (36)	24 (18)	203 (32)	<0.001
Smoking	160 (32)	42 (31)	202 (32)	0.722
Atrial fibrillation	91 (18)	23 (17)	114 (18)	0.674
Previous stroke	110 (22)	12 (9)	122 (19)	<0.001
FSRS <sup>a</sup>	14.1 $\pm$ 4.5	10.3 $\pm$ 4.6	13.3 $\pm$ 4.8	<0.001
IMT <sup>b</sup> (mm)	0.99 $\pm$ 0.16	0.87 $\pm$ 0.24	0.97 $\pm$ 0.16	<0.001
Initial NIHSS <sup>c</sup>	4.2 $\pm$ 4.9	4.7 $\pm$ 5.6	4.3 $\pm$ 5.1	0.347
1day NIHSS	3.6 $\pm$ 4.7	3.6 $\pm$ 4.8	3.6 $\pm$ 4.7	0.921
Discharge NIHSS	2.6 $\pm$ 4.3	2.4 $\pm$ 4.2	2.6 $\pm$ 4.3	0.629

<sup>a</sup> Framingham Stroke Risk Score, <sup>b</sup> Intima-media thickness, <sup>c</sup> National Institutes of Health Stroke Scale score.

**Table 2.** Atherosclerotic risk factors by serologic test

	Plaque (+) (n=496)	Plaque (-) (n=137)	Total (n=633)	p-value
Total cholesterol (mg/dL)	173 $\pm$ 43	167 $\pm$ 37	172 $\pm$ 42	0.149
Triglyceride (mg/dL)	139 $\pm$ 87	133 $\pm$ 104	138 $\pm$ 91	0.468
HDL <sup>a</sup> (mg/dL)	44 $\pm$ 11	46 $\pm$ 12	44 $\pm$ 11	0.206
LDL <sup>b</sup> (mg/dL)	103 $\pm$ 38	94 $\pm$ 34	101 $\pm$ 37	0.022
Fasting glucose (mg/dL)	107 $\pm$ 32	103 $\pm$ 27	106 $\pm$ 31	0.195
hsCRP <sup>c</sup> (mg/L)	6.6 $\pm$ 21.2	3.9 $\pm$ 8.4	6.0 $\pm$ 19.1	0.043
ESR <sup>d</sup> (mm/hr)	19.3 $\pm$ 20.9	16.0 $\pm$ 15.1	18.6 $\pm$ 19.8	0.106
WBC <sup>e</sup> ( $10^3/\mu$ L)	8,341 $\pm$ 3,630	8,579 $\pm$ 2,478	8,392 $\pm$ 3,415	0.475
Fibrinogen (mg/dL)	340 $\pm$ 103	309 $\pm$ 86	333 $\pm$ 100	0.004

Values are numbers (%) unless otherwise indicated. <sup>a</sup> High density lipoprotein, <sup>b</sup> Low density lipoprotein, <sup>c</sup> High sensitivity C-reactive peptide, <sup>d</sup> Erythrocyte sedimentation rate, <sup>e</sup> White blood cell.



**Fig. 2.** Correlation between Framingham Stroke Risk Score (FSRS) and number of plaques (A), maximum plaque size (B), and IMT (C). FSRS was well correlated with number of plaques ( $r=0.338$ ,  $p<0.001$ ) (A), maximum plaque size ( $r=0.173$ ,  $p<0.001$ ) (B) and IMT ( $r=0.316$ ,  $p<0.001$ ) (C).

**Table 3.** Distribution of patients with presence of carotid plaques by stroke subtypes

TOAST classification	Plaque (+) (n=496)	Plaque (-) (n=137)	Total (n=633)	p-value
Large artery atherosclerosis (LAA)	122 (25)	26 (19)	148 (23)	<0.001
Cardiac embolism (CE)	88 (18)	35 (26)	123 (19)	
Small vessel occlusion (SAC)	54 (11)	11 (8)	65 (10)	
Other cause (SOD)	4 (0.8)	10 (7.3)	14 (2)	
Undetermined cause (UN)	126 (25)	34 (25)	160 (25)	
More than two cause (UT)	70 (14)	7 (5)	77 (12)	
Transient ischemic attack (TIA)	22 (4)	12 (9)	34 (5)	

FSRS와의 연관성 분석에서 피어슨 상관계수는 경동맥 죽상경화판의 개수는 0.338 ( $p<0.001$ ), 경동맥 죽상경화판의 최대 두께는 0.173 ( $p<0.001$ ), 최대 IMT는 0.316 ( $p<0.001$ )의 상관관계를 보였다(Fig. 2).

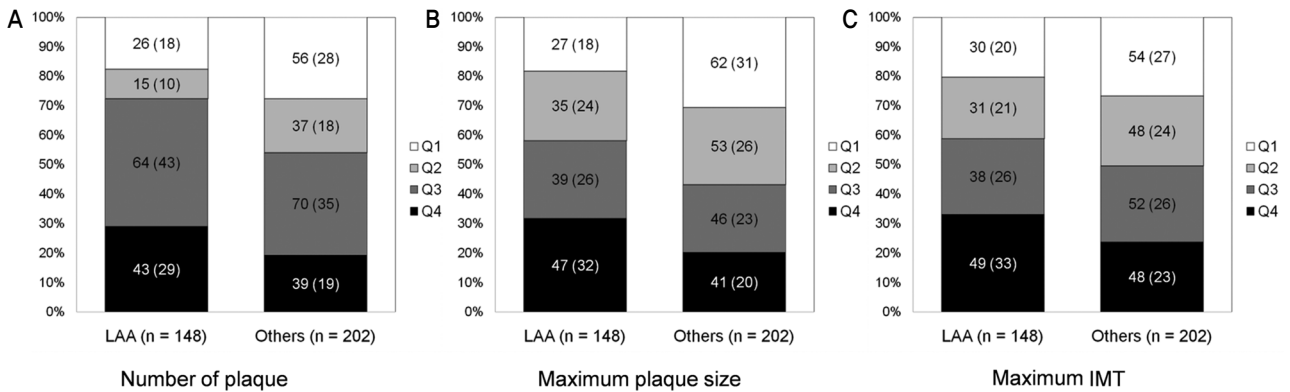
#### 4. 경동맥 죽상경화판과 뇌경색의 기전

죽상경화판 유무와 TOAST 아형을 비교하였을 때 죽상경화판이 있는 환자군에서 LAA 비율이 죽상경화판이 없는 환자에 비해서 높았고(25% vs. 19%), CE 비율은 낮았다(18% vs. 26%) ( $p<0.001$ ) (Table 3). 뇌경색을 일으킬 수 있는 직접적인 기전인 LAA 아형과의 연관성을 보기 위해서, 죽상경화판의 개수, 죽상경화판 최대 두께, IMT 결과를 4분위 수로 나누어 LAA군과 기타 아형군으로 나누어서 비교하였다. 세 변수 모두 상위 50% 환자 비율이 각 72% vs. 54%, 58% vs. 43%, 59% vs. 49%로 LAA 아형에서 더 높았다. 하지만 경동맥 죽상경화판 개수( $p=0.005$ ) 및 최대 두께 항목( $p=0.016$ )은 통계적으로 차이가 있었으나 IMT는 통계적으로 차이가 없었다( $p=0.214$ ) (Fig. 3).

#### 고찰

경동맥 죽상경화판은 죽상경화의 초기 단계를 반영하는 인자로서 뇌졸중과 뇌심혈관 질환의 위험도를 예측할 수 있는 표지자로서 가치가 높다. 그동안 폐쇄성 동맥경화가 연구자들의 주된 관심이었으나 혈관내강의 협착 여부만으로 평가하는 검사 방법은 초기 동맥경화를 보이는 환자를 놓칠 수 있다. 동맥경화의 초기단계에서 고위험 환자를 알아낸다면 일차예방뿐만 아니라 이차예방에도 도움이 될 것이다. 뇌경색은 심근경색과 달리 다양한 기전에 의해서 발병하는데, 소공경색이나 심인성 색전 등에 의해서 생긴 뇌경색의 경우, 아직 대혈관의 폐쇄성 죽상경화는 없지만 초기 동맥경화가 있을 수 있다. 죽상경화기전에 의한 뇌경색의 경우도 병변을 일으킨 혈관 이외에 다른 혈관에 동반되는 죽상경화가 있는 경우가 흔하다.

본 연구에서는 급성 뇌경색 환자 78%에서 경동맥 죽상경화판이 발견되었다. 기존의 연구에서는 경동맥 죽상경화판의 발견율을 25~58%로 보고하였다.<sup>12-16</sup> 본 연구에서 확인된 급성 뇌경색 환자에서의 높은 경동맥 죽상경화판



**Fig. 3.** Association between stroke subtype of large artery atherosclerosis (LAA) and carotid plaque burdens; number of plaque (A), maximum plaque size (B), and maximum IMT (C). Comparing other subtypes, LAA were more frequently found in higher quartiles of number of plaques ( $p=0.005$ ), or maximum plaque size ( $p=0.016$ ). Whereas, IMT had no significant difference ( $p=0.214$ ).

발견율은 이전 대부분의 연구가 일반인 혹은 무증상 환자 군을 대상으로 하였고, 본 연구는 이미 뇌경색이 발생한 고위험군을 대상으로 하였기 때문에 생각된다. 급성 뇌경색 환자들은 나이가 많고, 이에 따라 뇌심혈관 질환 위험인자들을 상대적으로 많이 가지고 있어 경동맥 죽상경화판 발생을 또한 높을 것으로 생각된다. 이전의 연구에서도 연구 대상 집단의 나이가 많을수록 죽상경화판 발견율이 높았고,<sup>13,15</sup> 같은 인구 집단 내에서도 나이가 증가함에 따라 죽상경화판이 많이 발견되었다.<sup>15,16</sup>

급성 뇌경색 환자에서 경동맥 죽상경화판과 높은 연관성을 보인 뇌졸중 위험인자로는 나이, 고혈압, 당뇨병, 뇌졸중 과거력, 높은 LDL-콜레스테롤, hsCRP, fibrinogen이 있었으며, IMT 역시 경동맥 죽상경화판 군에서 두꺼웠다. 기존의 죽상경화과 뇌심혈관 질환 위험인자의 연구를 보면 확인된 위험인자들이 비슷해 보이면서도 때론 일관되지 않은 면도 있음을 알 수 있다.<sup>13,17,18</sup> 대표적인 연구들 중 Framingham Study에서는 나이, 흡연, 수축기압, 콜레스테롤 항목이 경동맥 죽상경화의 독립적인 연관인자됨을 보여주었고,<sup>19</sup> Western New York Stroke Screening Program에서는 나이, 흡연, 관상동맥 질환, 고콜레스테롤혈증이 유의미한 연관인자로 나타났다.<sup>20</sup> 본 연구의 결과는 이전의 연구 결과와 잘 부합하였는데,<sup>8</sup> 특히 콜레스테롤이 침착된 다음 염증반응을 거쳐 죽상경화판 파열 및 혈전 형성으로 이어지는 병태생리를 생각하였을 때 죽상경화판을 가진 환자 군에서 LDL-콜레스테롤, hsCRP, fibrinogen이 높았던 점은 죽상경화판은 병적인 동맥경화로 나아가고 있는 단계임을 나타낸다. 또한, FSRs 점수와 죽상경화를 비교하였는데, 동맥경화의 분포를 시사하는 죽상경화판의 개수와 동맥경화의 심한 정도를 나타내는 죽상경화판 최대 두께, 그리고 조기 동맥경화의 지표인 IMT 모두 FSRs와 상관관

계를 나타내어 뇌심혈관 위험인자가 많을수록 죽상경화도 더욱 진행되어 있음을 확인할 수 있었다.

뇌졸중의 기전에 따른 분류와 죽상경화판 유무를 비교해 보았을 때, 죽상경화판이 있는 환자에서 LAA 뇌경색 기전이 흔하였다. LAA 아형과 기타 아형을 죽상경화과 비교하였을 때 경동맥 죽상경화판의 개수 및 죽상경화판 최대 두께와의 연관성을 확인할 수 있었다. 즉, 동맥경화가 널리 퍼져 있거나, 그 정도가 심한 환자일수록 LAA 기전에 의한 뇌경색이 많았다. 현재까지 경동맥 죽상경화판과 뇌경색의 아형에 따른 연관성에 대한 연구는 많지 않고, 특히 급성 뇌경색 환자를 대상으로는 보고된 바가 별로 없다. 이전의 연구 중 Rotterdam Study<sup>21</sup>는 55세 이상 인구 집단 4,217명을 평균 5.2년간 추적하였는데 경동맥 초음파에서 죽상경화판이 있는 경우 뇌졸중이 발생할 위험율이 1.5배 높았다. 특히, 죽상경화판이 존재할 경우 열공성 뇌경색 발생 위험도는 4.64배로 높았으나, 비열공성 뇌경색은 전방 순환계에서 죽상경화판의 숫자가 많은 경우에만 관련이 있었다. 또한 복용하지 않은 군에서 죽상경화판과 뇌졸중 발생 위험도가 연관이 있었다. 이는 죽상경화판이 조기 지표를 넘어서, 수년 사이에 진행하여 직접적인 뇌졸중 기전으로 작용하였을 가능성이 있다. 일반 인구 집단이 아닌 경동맥 협착증을 보이는 환자를 대상으로 한 연구에서는 경동맥 죽상경화판과 LAA 아형이 밀접한 관련성을 보였고,<sup>22</sup> 급성 뇌경색 환자를 대상으로 한 연구에서 LAA 아형이 죽상경화판의 두께가 다른 아형에 비해서 두꺼웠다.<sup>23</sup> 이는 대상 집단에 따라서 결과가 다르게 나타날 수 있음을 보여준다.

본 연구에서 LAA 아형에서 IMT가 두꺼운 상위 50% 환자의 비율이 다른 아형에 비해 더 많았지만 통계적인 유의성을 보여주지 못하였고 경동맥 개수와 최대 두께는

LAA와 밀접한 연관성을 보였다. 경동맥 IMT는 전신적인 동맥경화증의 조기 표지자이며,<sup>24</sup> 두께가 증가할수록 뇌심혈관 질환의 여러 위험인자, 향후 뇌심혈관 질환의 발생 가능성, 임상연구에서 약물 투여 후 효과를 평가하는 지표로서 사용되고 있다.<sup>4,25</sup> 하지만 최근 들어서는 IMT의 경우 주로 혈관벽 중막의 고혈압성 비후에 의해 형성되는 반면, 죽상 경화판은 혈관벽 내피세포 기능 이상에 의한 파열, 혈전 형성 과정을 거치는 병적인 동맥경화와 밀접하다는 주장이 제기되고 있고,<sup>26</sup> 죽상 경화판과 IMT의 비교에서 효소 및 콜레스테롤, 염증 표지자 등에서 차이를 보이는 연구들이 이러한 가능성을 지지한다.<sup>27-32</sup> 본 연구의 결과 경동맥 죽상경화판이 LAA 기전 뇌경색과 보다 밀접한 연관성을 보여 실제 죽상경화에 기전에 의한 뇌경색 발생과 연관성은 IMT보다 죽상경화판이 유용함을 확인할 수 있었다.

IMT는 연구마다 측정 방법이 서로 일관되지 못하였고, 미세한 변화를 동일한 방법으로 정확하게 측정하기에는 어려움이 있으며, 많은 시간과 노력을 필요로 한다.<sup>33</sup> 본 연구에서 경동맥 죽상경화판과 IMT측정에 대한 Cronbach's alpha 신뢰도 검정을 시행하였는데, 경동맥 죽상경화판은 IMT 보다 관찰자 내, 관찰자 간 일치도가 높은 소견을 보였다. IMT 측정에 대해 Mannheim consensus를 이루기 전까지는 많은 연구들에 있어 방법론에 차이가 있었고, 심지어 같은 혈관에 있어서도 초음파 탐촉자의 각도에 따라서 IMT의 측정치가 차이를 보이기도 한다.<sup>34</sup> 죽상경화판은 일치도에서의 우월성뿐 아니라, 경동맥 죽상경화판의 갯수를 세고, 최대 두께를 측정하는 과정이 경동맥 초음파 검사하기 안에서 이루어질 수 있어, 이차 분석을 필요로 하는 IMT 측정보다 더 유리하다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 경동맥 죽상경화판과 IMT를 일정 기간 추적관찰하며 변화양상을 관찰하지 못한 단면 연구로 후향적 연구로서의 제한점을 갖는다. 하지만 본 연구에서는 연구기간 동안 동일한 방법으로 IMT와 경동맥 죽상경화를 전향적으로 측정하였다. 둘째, 보다 정확한 비교를 위해서는 경동맥 죽상경화판만 있는 군, 두꺼운 IMT만 관찰된 군, 경동맥 죽상경화판과 두꺼운 IMT 모두 관찰된 군으로 나누어서 분석하는 것이 필요하나, 경동맥 죽상경화판과 IMT 이상 소견이 같이 발견되는 경우가 흔하였고, 경동맥 죽상경화판과 IMT 구분이 어려운 경우가 있었다.<sup>3</sup> 셋째, 경동맥 폐쇄나 심한 협착이 있는 폐쇄성 죽상경화판은 제외하였으나, 경한 협착이 있는 환자들이 포함되어 죽상경화 뇌경색 기전과의 관련성에 영향을 주었을 수 있다. 향후, 경동맥 죽상경화판이 발견된 환자에서 초기 동맥경화 소견을 넘어서, 뇌경색 기전의

로의 동맥경화로 발전을 하는지에 대한 추적 연구와 경동맥 죽상경화판이 있는 환자의 뇌심혈관 질환 발병을 및 사망률에 대한 전향적인 연구가 필요하다.

결론적으로, 급성 뇌경색 환자에서 경동맥 죽상경화판의 발견율은 일반 인구집단에 비해서 훨씬 높았고, 경동맥 죽상경화판은 뇌경색 위험인자와도 밀접한 연관성을 보였다. 또한, 뇌경색 기전 중에는 동맥경화성 기전이 IMT보다 유의미한 관계를 보였다. 이것은 비폐쇄성 동맥경화로 IMT와 죽상경화판은 모두 유용하지만, 초기단계는 IMT가, 좀 더 진행된 단계는 죽상경화판이 연관이 있을 것으로 생각된다. 검사에 있어서도 경동맥 죽상경화판은 IMT보다 측정의 용이성 및 관찰자 간 일치도에 있어서 우수하였다. 급성 뇌경색 환자에서 경동맥 죽상경화판은 뇌경색의 발병 기전 및 위험도를 파악하고, 고위험 환자를 추적하는 좋은 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Held C, Hjerdahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001;22:62-72.
- Park J-M. Carotid Plaque in Ischemic Stroke. *Journal of Neurosonology* 2009;1(Suppl. 1):29-32.
- Kim YJ. Carotid Ultrasonography: B-Mode Imaging. *Korean J Stroke* 2008;10:106-110.
- Nam HS. Intima-media thickness and risk of cerebrovascular disease. *J Korean Neurol Assoc* 2008;26 (S3):13-16.
- Lee BI, Nam HS, Heo JH, Kim DI. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:145-151.
- 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.
- Yanase T, Nasu S, Mukuta Y, Shimizu Y, Nishihara T, Okabe T, et al. Evaluation of a new carotid intima-media thickness measurement by B-mode ultrasonography using an innovative measurement software, Intimascope. *Am J Hypertens* 2006;19:1206-1212.
- Touboul P, Labreuche J, Vicaut E, Amarenco P. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke* 2005;36:1741-1745.
- Adams HP, 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.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-318.
- D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk

- profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994;25:40-43.
12. Sun Y, Lin CH, Lu CJ, Yip PK, Chen RC. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors-an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis* 2002;164:89-94.
  13. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular Risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women : The British regional heart study. *Stroke* 1999;30:841-850.
  14. Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, Elkind MSV, Paik MC, Boden-Albala B, et al. Carotid plaque surface irregularity predicts Ischemic Stroke: The Northern Manhattan study. *Stroke* 2006; 37:2696-2701.
  15. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio G, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992;23:1705-1711.
  16. Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city : The Suita study. *Stroke* 1997;28:518-525.
  17. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries : The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:310-316.
  18. Espeland MA, Tang R, Terry JG, Davis DH, Mercuri M, Crouse JR. Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. *Stroke* 1999; 30:1047-1055.
  19. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham study. *Neurology* 1994;44:1046-1050.
  20. Qureshi AI, Janardhan V, Bennett SE, Luft AR, Hopkins LN, Guterman LR. Who should be screened for asymptomatic carotid artery stenosis? Experience from the Western New York stroke screening program. *J Neuroimaging* 2001;11:105-111.
  21. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, Koudstaal PJ, Wittman JCM, Grobbee DE, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. *Circulation* 2002;105:2872-2877.
  22. Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, Shimizu Y, Hashimoto H, Yamagami H, et al. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke* 2001;32:1780-1785.
  23. Chon JM, Park SH, Lee SS, Lee JY, Kim SH. Comparison of carotid plaque thickness measurements according to the ischemic stroke subtypes. *Journal of Neurosonology* 2009;1:35-38.
  24. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995;26:386-391.
  25. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular health study collaborative research group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
  26. Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque-patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat Clin Prac Neurol* 2006;2:611-619.
  27. Rundek T, Elkind MS, Pittman J, Boden-Albala B, Martin S, Humphries SE, et al. Carotid intima-media thickness is associated with allelic variants of stromelysin-1, interleukin-6, and hepatic lipase genes: the Northern Manhattan Prospective Cohort Study. *Stroke* 2002;33:1420-1423.
  28. Liu M, Ylitalo K, Nuotio I, Salonen R, Salonen JT, Taskinen M. Association between carotid intima-media thickness and low-density lipoprotein size and susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. *Stroke* 2002;33:1255-1260.
  29. Chapman CM, Palmer LJ, McQuillan BM, Hung J, Burley J, Hunt C, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen gene are associated with carotid intimal-medial thickening in females from a community-based population. *Atherosclerosis* 2001;159:209-217.
  30. Tabara Y, Kohara K, Nakura J, Miki T. Risk factor-gene interaction in carotid atherosclerosis: effect of gene polymorphisms of renin-angiotensin system. *J Hum Genet* 2001;46: 278-284.
  31. Spence JD, Ban MR, Hegele RA. Lipoprotein lipase (LPL) gene variation and progression of carotid artery plaque. *Stroke* 2003; 34:1176-1180.
  32. Hegele RA, Ban MR, Anderson CM, Spence JD. Infection-susceptibility alleles of mannose-binding lectin are associated with increased carotid plaque area. *J Investig Med* 2000;48:198-202.
  33. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467.
  34. Lee JS, Shin YJ, Jeong SK. Preliminary study on the topological characteristics of carotid intima-media thickness in hypertensives. *J Korean Neurol Assoc* 2007;25:57-63.