

두개내 죽상경화와 경동맥 죽상판의 연관성

서권덕 이준홍 조정희 김종현 이지은 김규식

국민건강보험 일산병원 신경과

Correlation of Intracranial Atherosclerosis with Carotid Plaque

Kwon-Duk Seo, Jun Hong Lee, Jeong Hee Cho, Jong Hun Kim, Jieun Lee, Gyu Sik Kim

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Background: Intracranial atherosclerosis (ICAS) is one of the major risk factors for ischemic stroke. Presence of carotid plaque is related to subsequent stroke. However, the correlation between this and ICAS is less clear.

Methods: We retrospectively evaluated 2,560 adults who voluntarily visited a general hospital for a health screening examination that included brain magnetic resonance angiography and carotid duplex ultrasonography. ICAS were defined as a reduction in luminal diameter of at least 50% or occlusion. Carotid plaque was defined as a focal carotid intima-media thickness of >1.5 mm.

Results: ICAS was identified in 30 subjects (1.2%). Moderate to large plaques were detected in 286 subjects (11.2%). Compared with those without ICAS, the subjects with ICAS were older (63.6 ± 11.65 vs. 56.5 ± 10.25 years; $p < 0.001$) and had higher fasting glucose (113.7 ± 32.74 vs. 100.8 ± 25.96 ; $p = 0.007$), blood urea nitrogen (14.0 ± 4.34 vs. 11.5 ± 3.88 ; $p < 0.001$), creatinine (0.85 ± 0.23 vs. 0.76 ± 0.19 ; $p = 0.019$), HbA_{1c} (6.3 ± 1.20 vs. 5.9 ± 0.90 ; $p = 0.01$), and more with plaques (70.0% vs. 26.6%; $p < 0.001$). After adjusting for confounding factors, the presence of plaques was significantly associated with ICAS.

Conclusion: The results suggest the presence of carotid plaques is independently correlated with ICAS.

J Neurosonol Neuroimag 2018;10(2):146-150

Key Words: Carotid arteries; Plaque, Atherosclerotic; Intracranial atherosclerosis

Received: October 22, 2018

Revised: November 23, 2018

Accepted: December 2, 2018

Address for correspondence:

Gyu Sik Kim

Department of Neurology,
 National Health Insurance
 Service Ilsan Hospital,
 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu,
 Goyang 10444, Korea
 Tel: +82-31-900-0272
 Fax: +82-31-900-0343
 E-mail: gskim@nhimc.or.kr

서론

뇌졸중은 중요한 사망 원인이고 장애를 초래하는 첫 번째 질환이다. 두개내 죽상경화(intracranial atherosclerosis, ICAS)는 아시아에서 높은 비율을 나타내는 뇌경색의 위험인자이다.^{1,2} 정상인 대상으로 한 연구에서 연령과 인종에 따라 3-13%의 빈도로 다양하게 나타났다.³ 경동맥 죽상판은 내막-중막 두께와 함께 경동맥 초음파검사에서 확인할 수 있는 소견이다. 초기 죽상경화증 진단에 죽상판은 내막-중막 두께 측정보다 더 민감하다고 하였고, 죽상판 두께가 증가할수록 뇌경색의 빈도는 높아졌다.⁴ 경동맥 죽상판과 두개내 죽상경화 모두

뇌경색과 연관되어 있지만 연관성은 명확하지 않고 관련 연구도 드물다. 특히, 경동맥 초음파검사에서 죽상판을 확인한 후 전원오는 경우 뇌내 혈관촬영을 해야 할지 판단하기 쉽지 않다. 따라서 본 연구에서는 경동맥 초음파 및 자기공명혈관조영(magnetic resonance angiography, MRA)을 동시에 검사한 정상인에서 경동맥 죽상판과 두개내 죽상경화의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2012년 1월부터 2016년 12월까지 종합병원 건강검진센터를 방문한 수진자 중 경동맥 초음파검사와 MRA를 동시에 한 2,706명 중 뇌졸중 과거력 있는 22명, 첫 검사 이후 중복검사한 124건을 제외한 2,560명을 대상으로 하였다. 문진표를 통하여 뇌졸중, 심장병, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 흡연, 음주 등의 과거력을 확인하였다. 수축기 혈압 140 mmHg, 이완기 혈압 90 mmHg 이상 또는 고혈압 약제를 복용 중일 때 고혈압으로 정의하였다. 당뇨병은 당뇨병 약제를 복용, 공복 혈

당 126 mg/dL 이상 또는 당화혈색소 6.5% 이상인 경우로, 이상지질혈증은 총 콜레스테롤 240 mg/dL 이상, 고지혈증약 복용 중, 또는 고지혈증의 과거력이 있다고 문진표에 작성한 경우로 정의하였다.

뇌 MRA (3.0-T Achieva; Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands)는 3차원 유체속도강조(3D time-of-flight) 기법으로 촬영되었다. 두개내 죽상경화는 양측 전, 중, 후대뇌동맥, 뇌기저동맥 및 양측 척추동맥의 직경이 50% 이상 감소 또는 폐색으로 정의하였다. 경동맥 초음파는 Philips HD15 초음파 시스템(Philips Medical Systems)

TABLE 1. Baseline demographic and clinical characteristics of subjects

	All (n=2,560)	ICAS (n=30)	Without ICAS (n=2530)	p-value
Age, years	57±10.3	64±11.6	56±10.2	<0.001
Female	1,196 (46.7)	12 (40.0)	1,184 (48.6)	0.582
Hypertension	636 (24.8)	12 (40.0)	624 (24.7)	0.086
Diabetes mellitus	295 (11.5)	6 (20.0)	289 (11.4)	0.148
Dyslipidemia	344 (13.4)	3 (10.0)	341 (13.5)	0.789
Smoking				0.134
Never	1,096 (42.8)	15 (50.0)	1,081 (42.7)	
Former	612 (23.9)	10 (33.3)	602 (23.8)	
Current	852 (33.3)	5 (16.7)	847 (33.5)	
Hemoglobin, g/dL	14.5±1.6	14.4±1.6	14.5±1.6	0.669
LDL cholesterol, mg/dL	122±35.4	114±28.4	123±35.5	0.204
HDL cholesterol, mg/dL	51±13.5	50±10.6	51±13.6	0.877
Fasting glucose, mg/dL	101±26.1	114±32.7	101±25.9	0.007
HbA _{1c} , %	5.9±13.6	6.3±1.2	5.9±0.9	0.010
BUN, mg/dL	11.6±3.9	14.0±4.3	11.5±3.8	<0.001
Creatinine, mg/dL	0.77±0.2	0.85±0.2	0.77±0.2	0.019
HsCRP, mg/dL	0.19±0.5	0.13±0.1	0.19±0.5	0.564
Carotid plaque	694 (27.1)	21 (70.0)	673 (26.6)	<0.001

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

ICAS; intracranial atherosclerosis, LDL; low-density lipoprotein, HDL; high-density lipoprotein, BUN; blood urea nitrogen, HsCRP; high sensitivity C-reactive protein.

TABLE 2. Multiple linear regression models to analyze the association of significant variables for intracranial atherosclerosis

	Odds ratio	95% confidence interval	p-value
Age	0.968	0.930-1.008	0.113
Fasting glucose	0.992	0.975-1.010	0.384
Blood urea nitrogen	0.949	0.878-1.025	0.183
Creatinine	0.515	0.118-2.244	0.377
HbA _{1c}	0.930	0.579-1.650	0.930
Carotid plaque	4.089	1.740-9.609	0.001

을 사용하였다. Mannheim Consensus⁵에 따라 두께가 1.5 mm 이상, 동맥 내강으로 0.5 mm 이상 또는 주변 내막-중막 두께보다 50% 이상 돌출된 국소조직을 죽상판으로 정의하였다. 양쪽 내경동맥과 총경동맥에서 관찰된 모든 죽상판의 두께를 기록하고 그중 가장 큰 값을 수진자의 죽상판 크기로 정하였고, 한 명의 신경과 전문의가 MRA와 경동맥 초음파검사를 판독하였다.

이 연구에서는 ICAS 유무에 따라 두 군으로 나누어 연속적인 변수 비교를 위하여 *t*-test, 범주형 변수 비교를 위하여 Fisher exact/chi-square test를 하였다. 두개내 죽상경화에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위해서 다중회귀분석을 시행하였다. 통계 분석은 SPSS (version 23; IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, *p*값이 0.05 미만인 것을 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

수진자의 평균 연령은 57세, 여성은 46.7%였다. 고혈압 24.8%, 당뇨병 11.5%, 이상지질혈증 13.4%, 흡연자는 33.3%였다. ICAS는 30명(1.2%)에서 확인되었다. ICAS가 관찰된 혈관은 중대뇌동맥 14예, 뇌내 경동맥 3예, 후대뇌동맥 2예, 척추동맥 16예, 뇌기저동맥 1예였고, 이 중 4예는 다발성 ICAS였다. 경동맥 죽상판은 694명(27.1%)에서 관찰되었고, 그중 8명(0.3%)은 50% 이상 협착을 보였다.

ICAS군은 ICAS 없는 군에 비하여 연령이 더 높았다(64세 vs. 56세, *p*<0.001). 성별, 흡연력, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증은 두 군 간 차이가 없었다. 혈액검사서 공복혈당(114±32.7 mg/dL vs. 101±25.9 mg/dL; *p*=0.007), 당화혈색소(6.3±1.2% vs. 5.9±0.9%; *p*=0.010), 혈액요소질소(14.0±4.3 mg/dL vs. 11.5±3.8 mg/dL; *p*<0.001) 및 크레아티닌(0.85±0.2 mg/dL vs. 0.77±0.2 mg/dL; *p*=0.019)은 ICAS군에서 더 높았다. 죽상판은 ICAS군에서 높은 빈도로 관찰되었다(70.0% vs. 26.6%; *p*<0.001) (Table 1). 또한 죽상판이 관찰된 694명 중 21명(3.0%)에서 ICAS가, 죽상판이 관찰되지 않은 1,866명 중 9명(0.5%)에서 ICAS가 관찰되었다. 연령, 공복혈당, 혈액요소질소, 크레아티닌 및 죽상판 등 단변량분석에서 ICAS와 연관된 인자들에 대한 다중회귀분석에서는 죽상판만 ICAS와 연관되었다(승산비 4.089; 95% 신뢰구간, 1.740–9.609; *p*=0.001) (Table 2).

고 찰

본 연구에서 2,560명의 건강검진 수진자 중 ICAS는 1.3%에 시 있었고, ICAS가 있는 수진자는 경동맥 죽상판의 빈도가 더

높았다. 무증상 ICAS 유병률에 대한 연구는 대부분 두개경유도플러로 이루어졌고,^{3,6–9} 4.7–12.9%로 다양하게 나타났다. 뇌 MRA로 협착을 조사한 연구에서 50% 이상 협착 또는 폐색은 3.0–3.5%에서 관찰되었다.^{10,11} 본 연구에서는 1.2%로 기존 연구보다 유병률이 낮게 나타났다. 타 연구보다 더 적은 유병률은 보인 이유는 첫째 기존 연구는 1.0–1.5 T로 진행된 연구로 협착 정도가 과장해서 보였을 개연성이 있다. 수진자 연령이 평균 64세로¹⁰ 본 연구의 57세보다 높았던 것도 ICAS의 빈도가 높은 이유가 될 수 있을 것이다.

연령, 고혈압, 당뇨병은 ICAS의 독립적인 위험인자로 알려져 있고, 대사증후군은 환자의 절반에서 관찰되었다.¹² 본 연구에서는 고혈압, 당뇨병은 두 군 간 차이가 없었고, 연령, 공복혈당 및 당화혈색소가 단변량분석에서 ICAS군에서 더 높게 나타났으나 다중회귀분석에서는 ICAS와 연관되지는 않았다. 또한 본원 건강검진 결과지에서 허리 둘레 측정치를 확인할 수 없어 대사증후군 유무와 ICAS와 연관성은 확인할 수 없었다. 전체 환자 중 고혈압은 24.8%, 당뇨병은 11.5%로 타 연구에 비하여^{6,8,9,13} 현저히 낮아 통계적 유의성을 가지기 어려웠던 것으로 사료된다. 이상지질혈증은 ICAS의 위험인자가 아니었던 타 연구와 동일하게 ICAS와 연관성은 없었다.^{6,9}

ICAS는 아시아인에서 두개의 죽상경화(extracranial atherosclerosis, ECAS)는 백인에서 더 유병률이 높은 것으로 알려져 있다. 이러한 인종적 차이의 원인은 아직 모른다.² 하지만 ECAS에서는 이상지질혈증이, ICAS에서는 대사증후군과 고혈압이 보다 중요한 위험인자이고, 이러한 위험인자에 대한 취약성이 각각의 혈관에서 혈류역학적 스트레스를 올리고, 항산화물질은 줄여 죽상경화를 일으키는 것으로 추정한다.² 하지만 최근 아시아인을 대상으로 한 메타분석 연구¹⁴에서도 ECAS 보다는 ICAS에서 대사증후군의 빈도가 더 높았고, 이상지질혈증이 ECAS에서 더 높아, 인종에 따른 각각의 죽상경화에 영향을 주는 위험인자가 다르다고 단정하기는 어렵다.

경동맥 죽상판은 동맥 손상과 죽상경화의 초기 또는 진행된 표지자로 여겨진다.¹⁵ Takahashi 등¹⁶은 무증상 성인의 뇌졸중 위험에 관한 연구에서 2,924명 중 경동맥 죽상판은 435명(16%), 경동맥 50% 이상 협착은 40명(1.4%)에서 있음을 보고하였고, 최근의 연구⁶에서도 14.7% 및 0.7%로 관찰되었으나 본 연구에서는 각각 27.1%, 0.4% 관찰되어 타 연구보다 더 높았다. 평균 나이가 69세인 한 연구에서 죽상판은 60%에서 관찰되어¹⁷ 타 연구에 비하여 평균 나이가 더 높았던 것(평균 나이 57세 vs. 55세)이 중요한 원인으로 판단된다. 인구기반 연구에서 경동맥 죽상판 두께 1.9 mm 초과 대상군이 경동맥 죽상판이 없었던 군에 비하여 뇌졸중, 심근경색 또는 혈관사망 발생률이 2.8배 더 높았다.¹⁸ 경동맥 초음파검사와 두개경유도플러를 이용하여 경동맥 죽상판과 ICAS와 연관성을 본 연구에서 단변량분석에서 경동맥 죽상판과 ICAS의 연관성이 있었으나 교란요인을 교정한 후에는 연관성이 없었다.⁶ ICAS의 측

정 방법이 본 연구와 다르고, 측두창(temporal window)으로 정확히 측정하지 못한 비율이 14.3%로 ICAS 빈도가 실제보다 낮게 나왔을 제한점이 있다.⁶ 고식적 혈관조영술로 확인한 연구에서 경동맥 50% 이상 협착 또는 폐색 환자 121명 중 58명 (47.9%)에서 뇌내혈관 50% 이상 협착 또는 폐색을 보였고, 당뇨병은 ECAS와 ICAS가 동반되는 데 유일한 인자였다.¹⁹ 죽상판이 클수록 죽상경화는 진행된 것으로 협착 가능성은 증가하고 ICAS가 같이 있을 가능성도 증가할 수 있다. 백인에서는 ECAS가 ICAS보다 먼저 나타난다. 젊을 때는 항산화효소의 활성이 두개의 혈관보다 두개내 혈관에서 더 높아 죽상경화가 억제되는데, 나이가 들며 따라 항산화효소의 활성이 감소하고 ICAS 위험이 증가한다. 이에 반하여 동아시아인은 ECAS보다 ICAS가 더 빨리 나타난다. 항산화효소의 활성이 대사증후군 및 당뇨병 등에 의하여 감소되는 것이 하나의 이유가 될 수 있다.² 본 연구에서도 단변량분석에서 수진자의 연령이 ICAS군에서 더 높았고, 당뇨병은 차이가 없었으나 당화혈색소 및 공복혈당도 ICAS군에서 더 높았다.

이 연구는 1개 병원에서만 진행된 단면 연구이며, 일반인 또는 뇌졸중 환자가 아닌 건강검진 수진자를 대상으로 하여 환자 수가 적다. 또한 수진자가 갖고 있는 고혈압, 당뇨병 등의 동맥경화의 위험요인이 전체 유병률보다 낮아 전체 인구집단에 직접 적용하기는 어렵다. 또한, 경동맥 초음파와 MRA를 두 명 이상의 신경과 또는 영상의학 전문가가 판독하지 않았다는 제한점이 있다. 경동맥 죽상판의 크기뿐만 아니라 죽상판의 단면적이 클수록, 죽상판의 표면이 불규칙할수록, 지강도 에코를 보이는 경우 뇌졸중의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다.²⁰ 본 연구에서는 죽상판의 유무만 ICAS와의 연관성을 알아보았기 때문에 죽상판의 특징과 연관된 후속 연구가 필요할 것으로 판단된다.

경동맥 죽상판의 존재는 ICAS와 연관성이 있는 것으로 본 연구에서 확인되었다. 뇌졸중의 임상적 중요성과 위험성을 고려할 때 경동맥 죽상판이 확인이 되면 ICAS 여부를 확인하는 것이 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Bang OY. Intracranial atherosclerosis: current understanding and perspectives. *J Stroke*. 2014;16:27-35.
2. Kim JS, Kim Y, Ahn S, Kim BJ. Location of cerebral atherosclerosis: why is there a difference between East and West? *Int J Stroke*. 2018;13:35-46.
3. Suri MF, Johnston SC. Epidemiology of intracranial stenosis. *J Neuroimaging*. 2009;19 Suppl 1:11S-16S.
4. Aminbakhsh A, Frohlich J, Mancini GB. Detection of early atherosclerosis with B mode carotid ultrasonography: assessment of a new quantitative approach. *Clin Invest Med*. 1999;22:265-274.
5. 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.
6. Leng XY, Chen XY, Chook P, Xiong L, Lin WH, Liu JY, et al. Correlation of large artery intracranial occlusive disease with carotid intima-media thickness and presence of carotid plaque. *Stroke*. 2013;44:68-72.
7. Jin H, Peng Q, Nan D, Lv P, Liu R, Sun W, et al. Prevalence and risk factors of intracranial and extracranial artery stenosis in asymptomatic rural residents of 13 villages in China. *BMC Neurol*. 2017;17:136.
8. López-Cancio E, Dorado L, Millán M, Reverté S, Suñol A, Massuet A, et al. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis*. 2011;221:221-225.
9. Bae HJ, Lee J, Park JM, Kwon O, Koo JS, Kim BK, et al. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24:355-360.
10. Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke free Japanese. *Eur J Neurol*. 2005;12:218-222.
11. Park KY, Chung CS, Lee KH, Kim GM, Kim YB, Oh K. Prevalence and risk factors of intracranial atherosclerosis in an asymptomatic Korean population. *J Clin Neurol*. 2006;2:29-33.
12. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet*. 2014;383:984-998.
13. Wong KS, Ng PW, Tang A, Liu R, Yeung V, Tomlinson B. Prevalence of asymptomatic intracranial atherosclerosis in high-risk patients. *Neurology*. 2007;68:2035-2038.
14. Ding X, Li C, Yu K, Gao A, Xiao L, Peng F, et al. Different risk factors between intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis in Asian population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2014;124:834-840.
15. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am*

- Soc Echocardiogr.* 2008;21:93-111.
16. Takahashi W, Ohnuki T, Ide M, Takagi S, Shinohara Y. Stroke risk of asymptomatic intra- and extracranial large-artery disease in apparently healthy adults. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:263-270.
 17. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, Koudstaal PJ, Witteman 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
 18. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan study. *Neurology.* 2008;70:1200-1207.
 19. Lee SJ, Cho S, Moon HS, Shon YM, Lee KH, Kim DI, et al. Combined extracranial and intracranial atherosclerosis in Korean patients. *Arch Neurol.* 2003;60:1561-1564.
 20. Mathiesen EB, Johnsen SH. Ultrasonographic measurements of subclinical carotid atherosclerosis in prediction of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2009;(189):68-72.