

젊은 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 경식도 조영 심초음파도로 평가한 난원공개방증의 빈도에 관한 연구*

서울대학교 의과대학 내과학교실

오병희 · 박승우 · 최영진 · 구성희 · 김철호 · 손대원 · 이명묵
박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

서울특별시 시립 보라매병원 신경과

박 성 호 · 이 한 보

= Abstract =

Prevalence of the Patent Foramen Ovale in Young Patients with Ischemic Cerebrovascular Disease

— Transesophageal Contrast Echocardiographic Study —

Byung Hee Oh, M.D., Seung Woo Park, M.D., Young Jin Choi, M.D.,
Seong Hoe Koo, M.D., Cheol Ho Kim, M.D., Dae Won Sohn, M.D.,
Myoung Mook Lee, M.D., Yun Shik Choi, M.D.,
Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

Seong Ho Park, M.D., Han Bo Lee, M.D.

Department of Neurology, Boramae City Hospital, Seoul, Korea

Background : A paradoxical embolism through the patent foramen ovale has been suggested as a possible cause of ischemic cerebrovascular disease in young patients without other cardiovascular risk factors, however, the exact prevalence of the patent foramen ovale in such patients remains to be elucidated. A transesophageal contrast echocardiographic examination is proved to be sensitive and accurate to detect the patent foramen ovale in vivo by demonstrating a right-to-left shunting of microbubbles at the interatrial septum.

Methods : Transesophageal contrast echocardiographic examinations were performed in 16 young patients (32 ± 6 years, 19~39) with ischemic cerebrovascular diseases without other cardiovascular risk factors.

Contrast agents were injected twice in each patient, one with Valsalva maneuver and the other with coughing and the presence of the patent foramen ovale was confirmed by demonstrating echogenic contrast crossing the interatrial septum.

*이 연구는 '91년도 서울대학교병원 지정진료연구비(02-91-026)의 보조로 이루어 졌음.

Results : The patent foramen ovale was demonstrated in five of sixteen patients(31.2%) during transesophageal contrast echocardiographic examination. Although the prevalence of the patent foramen ovale in normal population has not been examined in this study, the prevalence in patient group appears to be significantly higher than that of normal population.

Conclusion : Taken together, a paradoxical embolism through the patent foramen ovale appears to be one of the causative factors and a transesophageal contrast echocardiography is recommended especially in young ischemic cerebrovascular disease patients who have normal transesophageal echocardiographic findings and no known risk factors.

KEY WORDS : Patent foramen ovale · Ischemic cerebrovascular disease · Transesophageal contrast echocardiography.

서 론

연구대상 및 방법

젊은 성인에서 발생하는 허혈성 뇌혈관질환 중 약 35% 에서는 그 원인을 알 수 없는 것으로 알려져 있으며¹⁾ 그 가운데 난원공개방증을 통한 기이성 색전이 그 원인의 일부로 추측되고 있다²⁾. 심도자술을 시행않고 비관혈적 방법으로 진단이 어려웠던 난원공개방증은 조영심초음파도³⁾의 개발 이후 비관혈적 진단에 대한 관심이 증대되었고 그동안 국외에서 경흉 조영심초음파도를 이용하여 난원공개방증을 진단한 보고들이 있어왔으나⁴⁻¹⁰⁾ 국내에서는 이에 관한 보고가 드문 실정이다. 그러나 경흉 심초음파도는 환자에 따라 해상력에 문제점이 있을 뿐 아니라 이를 이용할 경우 좌심방이(left atrial appendage)에 위치한 혈전의 유무를 정확히 관찰할 수 없어 이로 인한 허혈성 뇌혈관 질환을 완전히 배제할 수 없는 단점이 있어왔다. 최근 임상에 응용되기 시작한 경식도 심초음파도는 환자의 상태에 관계없이 해상도가 좋을 뿐 아니라 좌심방이를 포함한 심장의 구조를 훨씬 정확히 관찰할 수 있어^{11,12)}, 좌심방내 혈전 등 색전의 원인에 대한 정확한 규명이 가능해지게 되었다.

이에 저자들은 정상 심장 기능을 갖는 젊은 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 경식도 조영심초음파도를 실시하여 난원공개방증의 유무를 관찰함으로써 난원공개방증이 이러한 환자들의 병인으로서 갖는 의미를 살펴보고자 하였다.

1991년 3월부터 1993년 1월까지 서울대학교 병원과 서울특별시립 보라매 병원(구 영등포 시립병원)에 내원한 환자들 중 신경학적 검사, 뇌전산화 단층촬영 및 뇌 자기공명영상으로 일과성 뇌허혈 또는 급성 허혈성 뇌경색으로 진단받은 급성 허혈성 뇌혈관질환 환자들 가운데 연령이 40세 미만이고 색전의 원인으로 추정되는 심장질환이 없을 뿐 아니라, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등 동맥경화증의 위험인자가 없으며, 과거력상 심방세동 등의 부정맥이 없었고 그외 이학적 검사, 흉부 방사선 소견, 심전도 및 경흉 심초음파도 검사상 정상 소견을 보인 환자를 대상으로 하였다. 그리고 경식도 심초음파도 검사상 색전의 원인으로 추정되는 좌심방이의 혈전이 관찰된 경우는 대상에서 제외하였다.

경식도 심초음파도는 Aloka SSD-870 기기의 이면상 5MHz transducer를 사용하였으며 우선 경식도 초음파도 검사를 실시하여 이상이 없음을 확인한 다음 난원공개방증의 유무를 평가하기위한 경식도 조영심초음파도를 실시하였다. 난원공개방증을 통한 우-좌 단락(right-to-left shunt)을 찾기 위해 시행한 조영심초음파도의 조영제로는 indocyanine green 25mg을 증류수 10ml로 희석하여 사용하였으며, 조영제를 경정맥 또는 상완의 정맥을 통해 주입하고 환자로 하여금 기침을 하도록 하거나 Valsalva manerver를 취하도록 하면서 각각 1회씩

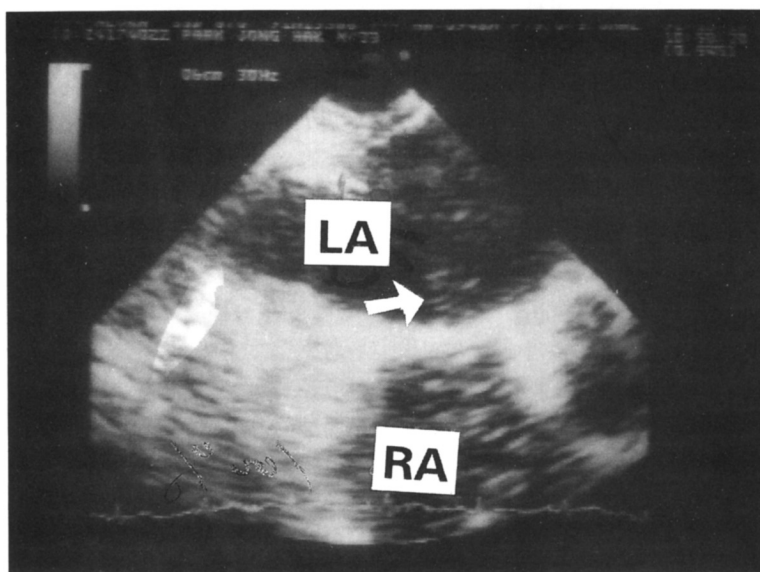


Fig. 1. Transesophageal echocardiogram showing a small right to left shunt. The right atrium(RA) is filled with dense contrast. A few bright echoes() in the left atrium(LA) result from the shunting of indocyanine green contrast material through a patent foramen ovale.

모두 2회에 걸쳐 경식도 조영심초음파도를 실시하였다. 경식도 조영심초음파도상 난원공개방증을 통한 우-좌 단락의 양성 판정은 미세기포가 우심방에서 좌심방으로 넘어가는 것이 관찰된 경우(Fig. 1)로 하였으며, 우-좌 단락의 정도에 대한 정량적 분석은 하기 어려웠고 우-좌 단락의 유무만을 평가하였다.

난원공 개방증 빈도의 비교에 대한 통계처리는 Fisher's exact test를 이용하였다.

결 과

대상 환자군은 총 16명이었으며 이중 남자가 10명, 여자가 6명이었다. 환자의 연령 분포는 19세에서 39세까지 였으며 평균 32.4 ± 5.6 세였다.

대상 환자군 모두에서 경식도 조영심초음파도를 시행하였으며 시술에 따른 합병증은 없었다. 환자들의 질환 분포로는 허혈성 뇌경색이 13례로 가장 많았고, 그외 일과성 뇌허혈이 3례였으며, 허혈성 뇌경색의 8례와 일과성 뇌허혈의 2례가 남성이었다.

조영심초음파도 검사 결과 5례에서 우-좌 단락을 관찰할 수 있었으며, 이는 전체 16례의 31.2%에 해당하였다. 이 가운데 남자가 4례 여자가 1례였고,

질환에 따른 분포로는 일과성 뇌허혈 3례에서 모두 그리고 허혈성 뇌경색 13례중 2례에서 관찰되어 통계적으로 일과성 뇌허혈 환자에서 난원공개방증의 빈도가 유의하게 높았다($p < 0.05$).

그외 난원공개방증의 존재유무에 따른 환자군 사이의 임상적 및 검사 소견들 사이에는 유의한 차이가 없었다.

고 찰

조영심초음파도는 심초음파도 검사시 조영제내에 형성된 미세기포가 액체 상태인 혈액내에서 에코가 증강되어 보이는 원리를 이용하여 1969년 Gramiak등³⁾이 처음 실시한 이래 심장의 해부학적 구조를 밝히고¹³⁾, 판막 부전을 찾아내며¹⁴⁾, 선천성 심장기형의 진단¹⁵⁾ 및 심박출량의 측정¹⁶⁾ 등에 이용되어 왔으며 동물 실험에서 뇌, 심장, 콩팥 등에서 조영제 기포에 의한 혈관 폐쇄로 생기는 병리학적 소견이 관찰되지 않았고¹⁷⁾, 판막폐쇄 부전의 진단이나 심방, 심실의 크기 측정, 좌우 단락의 진단을 위해 인체에서 사용한 여러 실험에서도 의미있는 임상적 부작용은 보고되고 있지 않다¹³⁻¹⁵⁾. 본 연구에서도 조영 심초음파도 실시와 관련된

합병증은 관찰되지 않아 다시금 안전한 검사임을 나타내었다.

경흉 심초음파도로는 관찰이 어려운 심방증격이나 좌심방이가 경식도 심초음파도를 이용하여 정확히 관찰할 수 있음은 국내외에서 이미 보고된 바 있으며^{11,12)} 본 연구에서도 모든 환자에서 심방증격과 좌심방이를 정확히 관찰할 수 있었다.

정상적으로 평균 좌심방압은 평균 우심방압보다 높아서 난원공개방증이 있더라도 우-좌 단락이 일어나기는 힘들다. 그러나 수축기 초기에는 일시적으로 우심방압이 좌심방압보다 증가할 수 있으며²¹⁾ 이로 인해 자연적으로 우-좌 단락이 일어날 수 있음이 알려져 있고²²⁾ 특히 기침이나 Valsalva maneuver는 심방의 압력차를 역전시킬 수 있어²³⁾ 이와 같은 유발 검사를 이용하여 난원공개방증을 진단할 수 있다.

정상인에서 조영심초음파도로 측정한 난원공개방증의 빈도는 10% 내지 18%로 알려져 있는데^{4,8)} 이에 비하여 본 연구에서는 난원공개방증의 빈도가 31.2%로 정상인의 빈도와 비교할 때 유의하게 높은 결과를 보였다($P < 0.05$). 이는 허혈성 뇌혈관질환의 위험인자가 없는 환자군에서 허혈성 뇌혈관질환의 원인으로서는 난원공개방증에 의한 우-좌 단락을 통한 기이성 색전의 가능성을 시사한다고 하겠다. 더우기 부검에 의한 난원공개방증의 빈도는 정상 심장을 갖는 경우 25% 내지 35%로 보고되고 있어서²⁴⁾, 실제 허혈성 뇌혈관질환의 원인으로서는 난원공개방증에 의한 우-좌 단락의 역할은 더욱 클 수도 있다. 즉, 정맥계에서 생긴 혈전이 폐 순환계에서 걸리지 않고 우심방에서 좌심방으로의 단락을 통해 전신 혈관계로 직접 넘어가서 허혈성 뇌혈관 질환이 발생할 가능성을 의미하는 것이다. 더우기 정맥 혈전은 임상증상을 나타내지 않는 경우가 많아서 정맥 혈관으로 인한 폐색전 등이 확인된 경우에도 약 반수에서는 정맥 혈전의 증상이 나타나지 않는 것으로 보고 되고 있다²⁵⁾. 그러므로 정맥 혈전의 임상 증상이 없더라도 이에 의한 기이성 색전으로 인한 허혈성 뇌혈관질환이 발생할 수 있을 것이라 추측된다.

본 연구에서의 난원공개방증 빈도는 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 외국에서의 다른 보고들^{6,8)}에 비해 빈도가 낮은 경향을 보였는데 이는 조영제

주입 횟수의 차이와 관련이 있으리라 생각된다. 즉, 본 연구에서는 조영제를 2회 주입하여 난원공개방증의 유무를 관찰하였음에 비해 다른 연구들에서는^{5,8)} 3회내지 6회 정도를 실시하여 보다 예민한 검사성적을 얻을 수 있었으리라 추정된다.

질환에 따른 난원공개방증 빈도의 차이로 일과성 뇌허혈의 경우, 3례 모두에서 난원공개방증이 증명되었으나 허혈성 뇌경색의 경우는 13례 가운데 2례에서만 난원공개방증이 증명되어 양 질환 간에 유의한 빈도의 차이를 보였다($p < 0.05$). 이러한 차이는 난원공개방증에 의한 기이성 색전으로 생긴 허혈성 뇌혈관 질환의 경우는 선천적 장애이므로 성인이 되기 전에 병원에 오는 경우가 많으리라 생각되는데, 뇌경색의 경우는 비교적 신경학적 증상이 심하여 대부분 병원에서 일찍 진단되므로 본 연구의 대상환자가 되지 못하는 경우가 많으리라 생각되며, 일과성 뇌허혈의 경우에는 성인이 될 때까지 증상이 반복적으로 나타날 수 있으므로 진단이 늦는 경우가 있고 또 난원공개방증을 통한 기이성 색전의 크기가 작아 뇌경색보다는 일과성 뇌허혈로 나타나는 경우가 많으리라 추측해볼 수 있으나 본 연구의 증례가 너무 적어서 이에 관한 앞으로의 연구 관찰이 필요하리라 생각된다.

끝으로 본 연구에서는 경식도 조영심초음파도를 허혈성 뇌혈관질환 환자에게 국한되어 실시하여 비교 대상이 모두 국외의 연구 결과뿐으로 정상인의 조영심초음파도에 의한 난원공개방증 빈도와 비교 역시 국외의 보고들과 비교하여야 한점이 이 연구의 제한점으로 지적할 수 있다. 향후 국내에서도 정상인에서의 경식도 조영 심초음파도를 이용한 난원공개방증의 빈도를 측정하는 시도가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

이상의 결과로 미루어 위험인자가 없는 젊은 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 원인 규명을 위하여 경식도 심초음파도 뿐 아니라 이상이 없는 경우 조영심초음파도를 시행하여 난원공개방증을 찾고자 하는 노력이 필요할 것이다.

요 약

연구배경 :

심혈관계 위험인자를 갖고 있지 않은 젊은 허혈성

뇌혈관질환 환자에서 난원공개방증을 통한 기이성 색전이 병인의 하나로 추정되고 있으며 경식도 조영심초음파도를 이용하면 난원공개방증의 유무를 비교적 정확히 관찰할 수 있으나 국내에선 이런 환자군에서의 연구가 없는 실정이다.

방 법 :

경흉 심초음파도 검사를 포함한 여러 검사상 심혈관계 질환이나 위험인자가 없으며 경식도 심초음파도 검사상 심장내에 혈전이 없는 40 세이하의 젊은 허혈성 뇌혈관질환 환자 16명에서 경식도 조영심초음파도를 실시하여 난원공개방증의 유무를 관찰하였다.

결 과 :

총 대상 환자 16명 중 5예(31.2%)에서 경식도 조영심초음파도로 난원공개방증을 확인할 수 있었으며 이 빈도는 알려진 정상인의 난원공개방증 빈도에 비해 유의하게 높았다. 또 허혈성 뇌경색 환자에 비해 일과성 뇌허혈 환자에서 난원공개방증의 빈도가 높은 경향을 보였다.

결 론 :

이상의 결과에서 난원공개방증을 통한 기이성 색전은 별다른 위험인자가 없는 젊은 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 그 원인이 될 수 있으며 이러한 환자군에서는 경식도 조영심초음파도를 이용하여 난원공개방증의 유무를 평가해야 할 것으로 사료된다.

References

- 1) Hart RG, Miller VT : *Cerebral infarction in young adults : a practical approach*. Stroke 14 : 110, 1983
- 2) Jones HR JF, Caplan LR, Come PC, Swinton NW Jr, Breslin DJ : *Cerebral emboli of paradoxical origin*. Ann Neurol 13 : 314, 1983
- 3) Gramiak R, Shah PM, Kramer DH : *Ultrasound Cardiology : Contrast studies in anatomy and function*. Radiology 92 : 939, 1969
- 4) Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS : *Prevalence of right-to-left atrial shunting in a healthy population : Detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography*. Am J Cardiol 53 : 1478, 1984
- 5) Biller J, Adams HP Jr, Johnson MR, Kerber RE,

Toffol GJ : *Paradoxical cerebral embolism : eight cases*. Neurology 36 : 1356, 1986

- 6) Harvey JR, Teague SM, Anderson JL, Voyles WF, Thadani U : *Clinically silent atrial septal defects with evidence for cerebral embolism*. Ann Int Med 105 : 695, 1986
- 7) Biller J, Johnson MR, Adams HP Jr, Kerber RE, Toffol GJ, Butler MJ : *Echocardiographic evaluation of young adults with nonhemorrhagic cerebral infarction*. Stroke 17 : 608, 1986
- 8) Leghat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klinczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y : *Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke*. N Engl J Med 318 : 1148, 1988
- 9) Higgins JR, Strunk BL, Schiller NB : *Diagnosis of paradoxical embolism with contrast echocardiography*. Am Heart J 107 : 375, 1984
- 10) Rodgers DM, Singh S, Meister SG : *Contrast echocardiographic documentation of paradoxical embolism*. Am Heart J 107 : 1270, 1984
- 11) Seward JB, Khandheria BK, Oh JK, Abel MD, Hughes RW, Edwards WD, Nicholas BA, Freeman WK, Tajik AJ : *Transesophageal echocardiography : technique, anatomic correlations, implementation, and clinical applications*. Mayo Clin Proc 63 : 649, 1988
- 12) 전승석 · 양종목 · 정옥성 · 이만영 · 박인수 · 김재형 · 최규보 · 홍순조 : 경식도 심초음파도 : 방법, 해부학적 소견 및 임상증례. 순환기 21 : 263, 1991
- 13) Feigenbaum H, Stone JM, Lee DA, Nasser WK : *Identification of ultrasound echoes from the left ventricle by use of intracardiac injection of indocyanine green*. Circulation 41 : 615, 1970
- 14) Kerber RE, Kioschos JM, Lauer RM : *Use of an ultrasonic contrast method in the diagnosis of valvular regurgitation and intracardiac shunts*. Am J Cardiol 34 : 722, 1974
- 15) Valdes-Cruz LM, Sahn DJ : *Ultrasonic contrast studies for the detection of cardiac shunts*. J Am Coll Cardiol 3 : 978, 1984
- 16) DeMaria AN, Kwan OL, Riggs K, Smith M, Waters J : *In vivo correlation of thermodilution cardiac output and videodensitometric indicator-dilution curves obtained from contrast two-dimensional echocardiograms*. J Am Coll Cardiol 3 : 999, 1984

- 17) Gillam LD, Kaul S, Fallon JT, Levine RA, Heddy-White ET, Guerrero JL : *Functional and pathologic effects of multiple echocardiographic contrast injections on the myocardium, brain and kidney.* *J Am Coll Cardiol* 6 : 687, 1985
- 18) Bommer WJ, Shah PM, Allen H, Meltzer R, Kisslo J : *Report of the committee on Contrast Echocardiography for the American Society of Contrast Echocardiography.* *J Am Coll Cardiol* 3 : 6, 1984
- 19) Santoso J, Toelandt J, Mansyoe H, Abdurahman N, Meltzer RS, Hugenholtz PG : *Myocardial perfusion imaging in humans by contrast echocardiography using polygelin colloid solution.* *J Am Coll Cardiol* 6 : 612, 1985
- 20) Goldman M, Mindich B : *Intraoperative cardioplegia contrast echocardiography for assessing myocardial perfusion during heart surgery.* *J Am Coll Cardiol* 6 : 687, 1985
- 21) Belz GG, Bernuth G, Hofstetter R, Roehl D, Stauch M : *Temporal sequence of right and left atrial contractions during spontaneous sinus rhythm and paced left atrial rhythm.* *Br Heart J* 35 : 284, 1973
- 22) Drobinski G, Lechat P, Lascault G : *Correspondance entre donn es echocardiographiques at hemodynamiques dans un cas de foramen ovale permeable.* *J Echogr Med Ultrason* 6 : 293, 1985
- 23) Dubourg O, Bourdarias JP, Farcot JC, Gueret P, Terdjman M, Ferrier A, Rigaud M, Bardet JC : *Contrast echocardiographic visualization of cough-induced right to left shunt through a patent foramen ovale.* *J Am Coll Cardiol* 4 : 587, 1984
- 24) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD : *Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life : an autopsy study of 965 normal hearts.* *Mayo Clin Proc* 59 : 17, 1984
- 25) Rosenow EC III, Osmundson PJ, Brown ML : *Pulmonary embolism.* *Mayo Clin Proc* 56 : 161, 1981