

뇌경색 환자의 경동맥 내막 두께와 가속도맥파 검사의 관련성 연구

강경화 · 김경민^{1*}

동의대학교 한의과대학 생리학교실, 1 : 동의대학교 한의과대학 순환신경내과학교실

Study on the Relationship between Carotid Intima-Media Thickness and The Second Derivative of Photoplethysmogram Waveforms in Ischemic Stroke Patients

Kyung Hwa Kang, Kyoung Min Kim^{1*}

Department of Oriental Physiology, College of Korean Medicine,

1 : Department of Caridovascular & Neurologic Disease, College of Korean Medicine, Dong-Eui University

The purpose of this study was to investigate the correlation of Intima-Media Thickness of common carotid artery(CCA-IMT) and The Second Derivative of Photoplethysmogram Waveforms(SDPTG). 38 subjects with acute ischemic stroke were recruited from the patients admitted to Dong-Eui Medical Center from the June 2013 to January 2014. We assessed 38 patient's SDPTG data and CCA-IMT data by B Mode ultrasonography. then 38 subjects were divided into two groups by the CCA-IMT difference; CCA-IMT < 0.8 mm group(n=11), CCA-IMT ≥ 0.8 mm group(n=27). We analyzed their characteristics, risk factor, blood test result, life style by CCA-IMT difference. As a result, Age, Hypertension were significantly higher in the CCA-IMT ≥ 0.8 mm group then in the CCA-IMT < 0.8 mm group. Regular exercise were significantly higher in the CCA-IMT < 0.8 mm group then in the CCA-IMT ≥ 0.8 mm group. The result of Multiple regression analysis on the factors affecting the CCA-IMT was hypertension, total cholesterol, age. and The result of Pearson's Correlation analysis on CCA-IMT and SDPTG is that e/a ratio, SDPTG AI were respectively and significantly correlated with CCA-IMT. According to the analysis, the Relationship between CCA-IMT and SDPTG in Ischemic Stroke Patients were founded. We suggest that further investigation with larger and better controlled trials of the Relationship between CCA-IMT and SDPTG could contribute to better understand the effects of risk factors on atherosclerosis.

keywords : Intima-Media Thickness(IMT), Second Derivative Photoplethysmogram, Atherosclerosis, Carotid stenosis

서 론

뇌졸중은 뇌혈관의 폐색이나 협착에 의해 혈액 공급이 장애를 받는 허혈성 뇌졸중과 뇌혈관이 파열되어 혈관 영역과 관련된 신경학적 결손증상을 나타내는 출혈성 뇌졸중으로 나눈다¹⁾. 최근에는 허혈성 뇌졸중의 발생률이 출혈성 뇌졸중보다 3배 정도 높아지고 있다²⁾.

뇌졸중은 사망원인 2위를 차지 할 정도로 흔할 뿐만 아니라³⁾, 신체 후유장애를 남기는 질환이기 때문에 사회적인 문제로도 대두되고 있다⁴⁾. 따라서, 이러한 뇌졸중의 예방을 위해 위험 인자 관리에 대해 많은 연구가 진행되고 있다⁵⁾.

뇌졸중의 위험인자 중의 하나인 죽상동맥경화증은 자각 증상 없이 서서히 진행되어, 혈관의 협착, 폐쇄 또는 파열을 통해 뇌졸중을 유발한다. 이러한 죽상동맥경화를 조기발견하고 진단하기 위한

여러 가지 방법들이 시도되고 있다⁶⁻⁸⁾.

다양한 진단 방법 중 비침습적이고, 반복시행이 용이하고, 재현성이 높은 이점 때문에 죽상동맥경화증의 정도를 알 수 있는 지표로 경동맥초음파를 통한 경동맥 내막-중막 두께(Common Carotid Artery Intima-Medial Thickness, CCA-IMT) 측정과 동맥의 탄성도를 평가할 수 있는 지침용적맥파를 이용한 가속도맥파 검사(second derivative of photoplethysmogram waveform, SDPTG)에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다.

김⁹⁾등은 지역사회 거주 노인에서 무증상 경동맥 죽상경화증에 대한 혈관위험인자 및 인지장애와의 관련성을 경동맥 초음파를 통해 연구 하였으며, 강¹⁰⁾ 등은 뇌경색 환자의 경동맥 초음파 검사와 24시간 홀터 검사와의 연관성에 대해 연구하였다.

이에 저자는 동의대학교 부속한방병원에 입원한 뇌경색 환자들

* Corresponding author

Kyoung Min Kim, Department of Caridovascular & Neurologic Disease, Dong-eui Medical Center, 62 Yangjeong-ro, Busanjin-gu, Busan, Korea.

·E-mail : kusko@naver.com ·Tel : +82-51-850-8623

·Received : 2015/01/30 ·Revised : 2015/02/16 ·Accepted : 2015/02/27

© The Korean Society of Oriental Pathology, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2015.04.29.2.160>

Available online at http://society.kisti.re.kr/sv/SV_svsj03L.do?method=list&poid=ksomp&kojic=DRSRDH&sVnc=v28n5&menuid=1&subid=13

의 경동맥 내막-중막 두께 정도와 가속도맥파 검사와의 상관성을 분석한 결과, 유의한 차이를 발견하였기에 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2013년 6월 ~ 2014년 01월까지 (8개월) 동의대학교 한의과대학 부속 한방병원 및 동의병원에 내원하여 뇌자기공명영상촬영 (Magnetic resonance imaging ; Brain MRI)상 뇌경색을 진단받고 입원치료를 받은 환자 중 발병 후 4주 이내인 급성기 환자를 대상으로 하였다. 이 중 인공심장박동기(Pacemaker)를 착용 중 인자, 심전도 소견상 심각한 부정맥이나 급성 허혈성 심장질환이 관찰되는 자는 제외하고 검사에 동의한 38명을 대상으로 선정하였다.

2. 증례기록지의 작성과 서면동의

본 연구에서 사용된 임상연구증례기록지(Case Report Form; CRF)는 뇌혈관질환의 한의학변증지표 표준화 및 과학화 기반연구 과제 수행을 위하여 한국한의학연구원에서 배포한 것으로서 과학적 윤리적 연구 수행을 위해 동의대학교 한의과대학 부속 한방병원 임상시험윤리위원회(Institutional Review Board ; IRB)의 심의를 통과하였다. 자료의 정확성과 신뢰도를 높이기 위해 표준 작업 지침서(Standard Operating Procedures ; SOP) 교육을 시행한 후 증례 기록지를 작성하였다.

3. 조사방법

1) 경동맥 초음파

경동맥 초음파 검사는 고해상도 B-mode 초음파 기기(IU-22, PHLOPS, 네덜란드)의 7.5MHz 선상 탐촉자(linear probe)를 이용하여 영상의학과 전문의와 방사선사가 함께 경동맥 초음파 검사를 실시하였다. 경동맥의 내막-중막 두께(Common Carotid Artery Intima-Medial Thickness, CCA-IMT)는 대상자를 바로 눕혀 (supine position) 좌측과 우측 경동맥의 중단면을 따라 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지점에서 1.0 cm내 근위부의 내-중막 두께가 최고인 점을 측정하고, 좌우측의 측정값의 평균값을 기준으로 하였다. CCA-IMT는 국가간, 인종간 서로 다르게 나타나고 있다¹¹⁾. 우리나라의 몇몇 연구에서는 심뇌혈관 위험 인자군의 CCA-IMT는 0.66 mm~0.91 mm로 보고하고 있는 반면^{12,13)}, 외국의 경우는 0.80mm~1.01 mm로 우리나라 보다 두꺼운 편이다^{14,15)}. 절대적 기준치는 없지만 대개 0.8 mm이하를 정상, 0.8~1.0 mm를 borderline, 1.0 mm 이상을 비정상적으로 분류하며, 본 연구에서는 0.8 mm 이상을 비정상적으로 구분하였다.

2) 가속도맥파 검사

가속도맥파의 측정은 Digital Pulsewave Analyzer(DPA, MERIDIAN, Korea)를 이용하였고 검사실에서 기기 조작 관련 교육을 받은 전담 간호사가 측정하였다. 환자를 충분히 이완상태에서 좌위 안정시킨 후 우측 식지에 photoplethysmogram 센서를 부착하여 지점용적맥파를 3분간 측정하였다. 지점용적맥파(Finger Photoplethysmogram, PTG)는 손가락 끝의 단위체적당 혈액소량

변화를 맥파로서 추출한 것으로 말초혈관의 용적변화를 평가하여 압파의 높이 변화에 따른 동맥의 탄성도를 평가하는데 사용된다¹⁶⁾. 측정된 지점용적맥파를 2차 미분하여 구한 가속도맥파는 수축초기 양성파(a파), 수축초기음성파(b파), 수축후기재상승파(c파), 수축후기 재하강파(d파), 확장초기양성파(e파)로 구성되며, 기선에서 각 파형의 정점까지의 높이를 측정하여 각각의 값을 구하게 된다. 가속도맥파의 측정지표는 a파에 대한 b, c, d, e의 비율로 b/a, c/a, d/a, e/a로 자동 계산되며, SDPTG Aging Index(AI)는 (b-c-d-e)/a로 정의되고 자동으로 계산되었다.

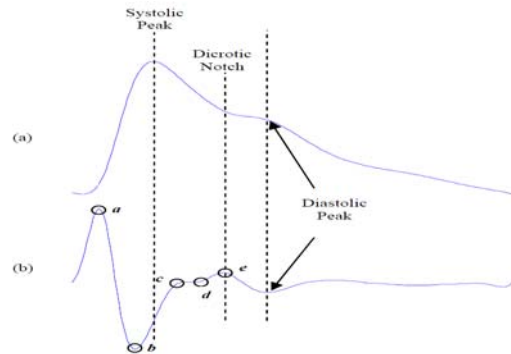


Fig. 1. A schema of (a) the finger photoplethysmogram (PTG) and (b) the second derivative wave of photoplethysmogram (SDPTG). The SDPTG consists of 5 waves and each wave is consecutively named 'a', 'b', 'c', 'd', and 'e' wave, respectively. The 'a' and 'b' waves are included in the early systolic phase and the 'c' and 'd' waves in the late systolic phase of the PTG

3) 대상 환자들의 일반적 특성

모든 피검자들의 일반적인 특성을 파악하기 위하여 연령, 성별, 흡연력, 음주력, 운동, 신장, 체중, 체질량지수(body mass index, BMI) 등의 내용을 조사하였다. BMI는 측정된 신장과 체중을 이용하여 weight(kg)/height(m)²로 계산하였다. 과거력은 의료기관에서 진단을 받거나 치료받은 병력이 있는 경우에 존재하는 것으로 간주하였다. 과거력으로는 중풍의 위험인자로 알려진 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심장질환, 중풍기왕력 등을 조사하였다¹⁷⁾.

4) 채혈검사

피검자 모두 측정 전날 오후 10시부터 물을 제외하고 금식하도록 했으며, 최소 12시간의 공복 상태에서 정맥 채혈을 하여 1시간 동안 냉동 보관 후 분석했다. 중성지방(triglyceride, TG), 총콜레스테롤(total cholesterol, T-cho)은 enzymatic method(효소법)을 사용했고, 고밀도지단백콜레스테롤(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)는 direct homogenous method로 측정하였으며, 저밀도지단백콜레스테롤(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)는 Friedewald 공식에 따라 계산했다. Asparatate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase(ALT), Blood urea nitrate (BUN), Creatinine 은 생화학자동분석기로 측정하였다.

4. 통계분석

본 연구의 통계처리는 SPSS 18.0 for windows(IBM, Armonk, NY, USA)를 이용하였으며, 모든 자료는 Mean±standard

deviation(SD) 또는 Number(%)로 나타내었다. 범주형 자료인 경우는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를, 연속형 자료인 경우는 Student T-test를 사용하여 분석하였으며, 정규분포를 가정할 수 없을 경우에는 Mann-Whitney test를 사용하여 분석하였다. 경동맥 내막-중막 두께와 연관된 변수에 대한 관련성은 Pearson 상관분석을 사용하였다. 모든 결과는 P value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 일반적인 특성 및 임상적 특성

본 연구 대상자는 총 38명이며, 그 결과는 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Patients' General Characteristics and Clinical Features.

Variable	Mean±SD	Number (%)
Age(years)	66.50±11.52	38 (100)
Sex		
Male		16 (42)
Female		22 (58)
History		
Hypertension		21 (55)
Diabetes		11 (29)
Heart disease		6 (9)
Hyperlipidemia		13 (34)
Life style		
Smoking		9 (24)
Alcohol		11 (29)
Exercise		13 (34)
BMI*	23.60±2.80	38 (100)
Height (cm)	162.00±8.30	38 (100)
Weight (kg)	62.26±9.81	38 (100)
Total Cholesterol (mg/dl)	188.18±50.02	38 (100)
Triglyceride (mg/dl)	134.63±64.00	38 (100)
HDL-Cholesterol (mg/dl)	39.79±8.03	38 (100)
LDL-Cholesterol (mg/dl)	121.47±43.24	38 (100)
Homocysteine	12.61±7.34	38 (100)
AST	25.39±12.90	38 (100)
ALT	26.82±35.98	38 (100)
BUN	17.92±7.68	38 (100)
Creatinine	1.00±0.48	38 (100)
CCA-IMT		
< 0.8mm		11 (29)
≥ 0.8mm		27 (71)

Values are Mean±SD, Values are Number(%). * : Body mass index.

2. 경동맥 내막-중막 두께 정도에 따른 특성

경동맥 내막-중막 두께 정도에 따른 환자들의 특성을 분석한 결과는 다음과 같다(Table 2).

3. 경동맥 내막-중막 두께와 환자의 나이 및 임상적 특성과의 상관관계

경동맥 내막-중막 두께와 환자의 나이 및 임상적 특성과의 상관관계를 분석하기 위해 Pearson's correlation을 사용한 결과, 나이(p=0.031)에서 유의한 상관관계가 나타났으며, ALT(p=0.006)에서도 유의한 상관관계가 나타났으며, AST(p=0.059)에서도 근사한 상관관계를 보였으나 유의성은 없었다(Table 3).

경동맥 내막-중막 두께에 영향을 미치는 요인을 조사하기 위해 연구 대상자의 일반적 특성 및 임상적 특성을 독립변수로 한 단계 선택방식 다중회귀분석을 실행하였다. 그 결과 경동맥 내막-중막 두께에 유의한 영향을 미치는 요인은 고혈압 기왕력(p=0.017),

Total-cholesterol(p=0.035), 나이(p=0.047)로 나타났다(Table 4).

Table 2. Patients' General Characteristics and Clinical Features by CCA-IMT difference.

Variable	Mean±SD	CCA-IMT		p-value**
		< 0.8mm (n=11)	≥ 0.8mm (n=27)	
Age(years)		59.82±3.54	69.22±2.01	0.020 [#]
Sex				0.729
Male		4 (36.4)	12 (44.4)	
Female		7 (63.6)	15 (55.6)	
History				0.037 [#]
Hypertension		3 (27.3)	18 (66.7)	
Diabetes		3 (27.3)	8 (29.6)	1.000
Heart disease		2 (18.2)	4 (14.8)	1.000
Hyperlipidemia		3 (27.3)	10 (37.0)	0.714
Life style				1.000
Smoking		2 (18.2)	7 (25.9)	1.000
Alcohol		3 (27.3)	8 (29.6)	1.000
Exercise		7 (63.6)	6 (22.2)	0.024 [#]
BMI* (kg/m ²)		24.31±3.35	23.31±2.56	0.324
Height (cm)		163.00±9.17	161.59±8.06	0.642
Weight (kg)		64.45±7.97	61.37±10.47	0.387
Total Cholesterol (mg/dl)		165.91±44.99	197.26±49.87	0.079
Triglyceride (mg/dl)		112.18±41.47	143.78±69.76	0.171
HDL-Cholesterol (mg/dl)		38.73±8.742	40.22±7.856	0.610
LDL-Cholesterol (mg/dl)		104.75±37.19	128.28±44.30	0.130
Homocysteine (μmol/L)		10.78±4.97	13.42±8.12	0.327
AST (IU/L)		20.73±5.694	27.30±14.54	0.157
ALT (IU/L)		17.00±8.52	30.81±41.91	0.289
BUN (mg/dl)		16.73±6.99	18.41±8.02	0.548
Creatinine (mg/dl)		0.97±0.36	1.02±0.52	0.793

Values are Mean±SD, Values are Number(%). *: Body mass index. **: Statistical significance was calculated by Independent-sample T test for Continuous variables and Chi-square test and Fisher's exact test for Categorical variables. #: Statistically significant difference (p<0.05).

Table 3. The correlation between CCA-IMT and Patients' Age and Clinical Features

	CCA-IMT	
	Coefficient of Correlation	p-value *
Age	0.351	0.031 [#]
BMI**	- 0.870	0.605
Total Cholesterol**	0.195	0.242
HDL-Cholesterol**	0.135	0.420
LDL-Cholesterol**	0.151	0.365
Triglyceride**	0.117	0.483
Homocysteine	0.266	0.117
AST**	0.309	0.059
ALT**	0.435	0.006 [#]
BUN	0.239	0.148
Creatinine	0.120	0.471

*: Statistical significance was calculated by Pearson's Correlation analysis. **: Log-transformed values were used by for analysis #: Statistically significant difference (p<0.05).

Table 4. Determinants of CCA-IMT by multiple linear regression analyses

	CCA-IMT		
	β±SE	R2	p-value *
Hypertension history	0.113±0.435	0.139	0.017 [#]
Total-cholesterol (mg/dl)**	0.173±0.078	0.240	0.035 [#]
Age (yr)	0.004±0.002	0.329	0.047 [#]

SE : standard errors, *: Statistical significance was calculated by multiple linear regression analyses, **: Log-transformed values were used by for analysis, #: Statistically significant difference (p<0.05).

4. 경동맥 내막-중막 두께 정도에 따른 가속도맥파 항목별 수치 분석
 경동맥 내막-중막 두께 정도에 따른 환자들의 가속도맥파 항목
 별 수치간 차이를 분석한 결과, b/a ratio에서 차이가 있으나 통계
 적 유의성은 없었으며, e/a ratio(p=0.001)와 SDPTG AI(p=0.020)
 에서 유의한 차이가 나타났다(Table 5).

Table 5. SDPTG indices by CCA-IMT difference

Variable	CCA-IMT		p-value*
	< 0.8mm (n=11)	≥ 0.8mm (n=27)	
b/a**	-0.423±0.123	-0.358±0.165	0.071
c/a	-0.212±0.112	-0.230±0.163	0.738
d/a	-0.445±0.110	-0.468±0.111	0.556
e/a	0.171±0.075	0.088±0.058	0.001 [#]
SDPTG AI	0.058±0.296	0.249±0.181	0.020 [#]

Values are Mean±SD. *: Statistical significance was calculated by Independent-sample T test for Continuous variables. **: Statistical significance was calculated by Mann-Whitney U-test. # : Statistically significant difference (p<0.05).

경동맥 내막-중막 두께의 정도에 따른 두 group이 연령에 따
 라 유의한 차이가 있으므로, 연령에 의한 가속도맥파의 영향을 통제
 하기 위해, 연령을 통제변수로 하여 가속도맥파 항목을 공분산분석
 한 결과에서도, e/a ratio(p=0.037)와 SDPTG AI(p=0.005)가 두
 group 사이에 유의한 차이가 관찰되었다(Table 6).

Table 6. Age-adjusted means(±standard error) of SDPTG indices between CCA-IMT group

Variable	CCA-IMT		p-value*
	< 0.8mm (n=11)	≥ 0.8mm (n=27)	
Age	59.82±3.54	69.22±2.01	0.020 [#]
e/a	0.159±0.019	0.094±0.012	0.037 [#]
SDPTG AI	0.119±0.063	0.224±0.039	0.005 [#]

Values are Mean±SD. *: Statistical significance was calculated by Analysis of Covariance. # : Statistically significant difference (p<0.05).

두 group간의 비교가 아닌, 경동맥 내막-중막 두께와 가속도맥
 파 항목과의 상관관계를 알아보기 위해 Pearson's correlation을
 이용하여 분석하였다.

그 결과 e/a ratio(p=0.008)와 SDPTG AI(p=0.033)에서 유의한
 상관관계가 관찰되었다.(Table 7).

Table 7. The correlation between CCA-IMT and SDPTG indices

	CCA-IMT	
	Coefficient of Correlation	p-value *
b/a	0.254	0.123
c/a	-0.005	0.976
d/a	-0.097	0.561
e/a	-0.426	0.008 [#]
SDPTG AI	0.348	0.033 [#]

*: Statistical significance was calculated by Pearson's Correlation analysis. # : Statistically significant difference (p<0.05).

SDPTG AI에 영향을 미치는 요인을 조사하기 위해 연구 대상
 자의 일반적 특성 및 임상적 특성을 독립변수로 한 단계선택방식
 다중회귀분석을 시행하였다. 그 결과 SDPTG AI에 유의한 영향을
 미치는 요인은 연령 (p=0.001), 음주 여부(p=0.008),
 Homocysteine(p=0.015)로 나타났다(Table 8).

Table 8. Determinants of SDPTG AI by multiple linear regression analyses

	CCA-IMT		
	β ± SE	R2	p-value *
Age (yr)	0.015 ± 0.003	0.310	0.001 [#]
regular drinking	0.210 ± 0.071	0.389	0.008 [#]
Homocysteine (umol/L)	- 0.011 ± 0.004	0.494	0.015 [#]

SE : standard errors *: Statistical significance was calculated by multiple linear regression analyses # : Statistically significant difference (p<0.05).

고 찰

초음파를 이용한 경동맥 내막-중막 두께의 측정은 1986년
 pignoli¹⁸⁾등에 의해 시행된 후, 동맥경화증의 조기진단 및 심혈관 위
 험인자의 평가에 널리 사용되고 있다. 현재 경동맥 내막-중막 두께
 는 뇌혈관질환과 관상동맥질환의 독립 위험인자로 인정되고 있다⁷⁾.

경동맥 내막-중막 두께의 초음파 측정은 비침습적이고, 조직검
 사를 통해 직접 측정된 내막-중막 두께와의 거의 일치하며, 반복시
 행이 용이하고, 재현성이 높은 이점 때문에 임상에서 최근 다용되고
 있는 추세이다¹⁹⁾. 한의학에서도 경동맥 내막-중막 두께와 관련하여
 최근 많은 연구가 진행되어, 한²⁰⁾등은 사상체질과의 상관성 연구를
 통해 태음인에서 경동맥 내막-중막 두께가 유의하게 높게 나왔음을
 발표하였고, 이²¹⁾등은 경동맥의 내막-중막 두께와 연령, 태음인, 대
 사상후군이 유의한 관련성이 있다고 하였다.

죽상동맥경화증은 혈관내막에 콜레스테롤 침착과 세포증식이
 일어나 혈관내경이 좁아짐으로써 혈액순환에 장애가 초래되어 심근
 경색, 뇌졸중 및 신장질환을 유발하게 된다²²⁾. 미국의 경우 무증상
 성인 심혈관질환 위험평가지침에서는 심혈관 질환의 전체 위험점수
 가 중등도 이상 위험을 보일 때 경동맥 초음파 검사를 권하고 있으
 며²³⁾, 한국의 경우에는 뇌졸중 예측모형(Korean stroke risk
 prediction model, KSRP)에 의한 뇌졸중 10년 발생 위험도와 경동
 맥 내중막 두께의 관련성 연구에서 KSRP 위험도가 6% 이상일 때
 경동맥 초음파를 고려해 볼 수 있을 것²⁴⁾이라고 하였다. 일본의 경
 우에는 심뇌혈관 질환을 예방하기 위해 고혈압, 당뇨병, 고지혈증,
 비만이 있는 대상자에게 동맥경화 판정을 위한 2차 검사로 초음파
 검사를 사용하고 있다²⁵⁾.

가속도맥파는 심방박동에 의해 생긴 파동이 동맥계를 통과하며
 발생한 지점의 혈관 용적 변동을 기록한 지침용적맥파(Finger
 photoplethysmogram, PTG)를 2차 미분하여 얻어진 파형을 의미
 하며, 일반적으로 세동맥의 내압, 구경, 탄성의 변화에 따라 파형이
 변하는 것으로 알려져 있다. 일본의 Ozawa가 1972년에 지침용적맥
 파의 일차미분파와 이차미분파를 최초로 보고한 이후, 1978년에 가
 속도맥파가 지침용적맥파에 비해 분석이 용이하고, 연령에 따라 일
 정한 유형으로 변화함을 관찰하고, 동맥경화에 따른 혈관의 노화와
 밀접한 관련이 있음을 제시하였다²⁶⁾. 1998년에는 Takzawa 등은
 600명을 대상으로 한 가속도맥파 연구에서 연령에 따라 가속도 맥
 파지표들의 차이성을 제시하고 이는 동맥의 경화성 변화와 관련이
 있음을 제시하였다¹⁶⁾. 이후 여러 연구에 의해 가속도맥파는 당뇨병,
 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 허혈성 심질환을 가진 사람들에서 유
 의한 차이를 보여 혈관 손상 및 죽상경화증의 표지자로 사용될 수 있
 음이 보고되었다²⁷⁻²⁹⁾.

따라서 관상동맥 및 뇌혈관 관련 질환의 예방 및 조기치료에 무상증 죽상동맥경화증의 조기 진단은 매우 중요한 의의를 가진다고 말할 수 있다. 이에 저자는 죽상동맥경화증의 진단지표로 사용될 수 있는 경동맥 내막-중막 두께와 가속도맥파 항목 지표를 비교하여 상관성을 분석해 보았다.

정상 성인의 경동맥 내막-중막 두께의 평균치는 외국의 AXA study³⁰⁾에서 남성 0.56 ± 0.12 mm, 여성 0.51 ± 0.08 mm로 보고하고 있고, 우리나라에서는 조³¹⁾ 등의 연구에서 남성 0.69 ± 0.18 mm, 여성 0.47 ± 0.16 mm로 보고하였다. 본 연구에서는 좌우 경동맥 내막-중막 최대 두께의 평균치는 남성 0.86 ± 0.15 mm, 여성 0.83 ± 0.15 mm로 나타나 남성이 여성보다 경미하게 두텁게 나타났고, 국내 정상 성인의 수치보다 남녀 모두 두텁게 나타났다. 이는 본 연구가 뇌경색 환자를 연구대상으로 하였기 때문이라고 생각되며, 앞으로 정상 성인과 뇌경색 환자와의 비교 연구가 필요할 것으로 사료된다.

경동맥 내막-중막 두께가 0.8 mm에서 1.0 mm이면 뇌경색의 위험이 2배로 증가하고, 1.0 mm 보다 두꺼우면 뇌경색의 위험이 3~4배가 증가한다고 하였다³²⁾. 이에 저자는 좌우 경동맥 내막-중막 최대 두께의 평균치를 0.8 mm를 기준으로 두 그룹으로 나누어 비교해 보았다. 38명의 환자 중 CCA-IMT가 <0.8 mm인 Group은 11명으로, 남자는 각각 4명, 7명이었다. CCA-IMT가 ≥ 0.8 mm인 Group은 27명으로, 남자는 각각 12명, 15명이었다.

경동맥 내막-중막 두께 정도에 따른 환자군의 임상적 특성을 비교하여보니, 두 그룹간에서 연령($p=0.020$), 고혈압 기왕력($p=0.037$), 규칙적인 운동($p=0.024$)에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이외에 Total Cholesterol이 다소간의 차이를 보였으나, 유의성은 없었다. 이³³⁾는 경동맥 내막-중막 두께와 관여되는 인자로 연령, 성별, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 흡연 등이 관련된다고 하였으며, 고³⁴⁾ 등은, 경동맥 내막-중막 두께 정도는 BMI, 허리둘레, 수축기 및 이완기 혈압, HDL-C와의 통계적으로 유의한 상관관계를 보이며, 공복혈당과 중성지방에서는 관련성을 보이지 않았다고 하였다. 본 연구에서 다른 연구와 다르게 혈중 지질 농도 수치 중 Total Cholesterol에서 다소간의 차이를 보이고, 나머지 수치들은 거의 차이가 없었다. 이는 아마도 표본의 수가 제한적이거나, 급성 뇌경색 환자들을 대상으로 하였기 때문이라고 사료된다. 향후 더 많은 자료 축적 이후 연구를 진행하여 검증해야 될 것으로 생각된다.

경동맥 내막-중막 두께와 환자의 나이 및 임상적 특성과의 상관관계를 분석하기 위해 Pearson's correlation을 사용한 결과, 나이($p=0.031$)에서 유의한 상관관계가 나타났으며, ALT($p=0.006$)에서도 유의한 상관관계가 나타났으며, AST($p=0.059$)에서도 근사한 상관관계를 보였으나 유의성은 없었다. 이는 최³⁵⁾ 등의 연구에서와 같이 병리학적인 기전이 명쾌하게 밝혀지지 않는 않지만, 비알콜지방간 질환 환자군을 대사증후군과의 상관관계를 보정한 후에도 정상군에 비해 경동맥 내막-중막 두께가 증가하고 경동맥 플라크의 발생빈도가 높은 결과와 어느 정도 상관성이 있어 보이나, 본 연구에서는 표본 수가 적어 검정력이 떨어지며, 또한 우연히 통계적 유의성이 발견되었을 가능성도 있으므로, 향후 더 많은 자료 축적 이후에 연구를 진행하여 검증해야 될 것으로 생각된다.

경동맥 내막-중막 두께에 영향을 미치는 요인을 조사하기 위해 연구 대상자의 일반적 특성 및 임상적 특성을 경동맥 내막-중막 두께에 대한 독립변수로 하여 다중회귀분석을 수행하였다. 그 결과 경동맥 내막-중막 두께에 유의한 영향을 미치는 요인은 고혈압, Total-cholesterol, 나이로 나타났다.

辨證은 望聞問切의 四診을 통해 환자의 임상 증상과 징후를 수집하여 종합적인 분석을 통해 主次와 眞僞를 판별하여 각 징후상의 내재 관계와 病因, 病機를 파악하는 과정이다³⁶⁾. 이 중 脈診은 四診法 중 切診에 속하는 진단방법으로 內經시대부터 널리 사용되어 왔다. 西醫시대에 이르러 왕³⁷⁾의 脈經을 통해 비로소 脈診의 부위와 24種의 脈象이 확립이 되었다. 그러나, 脈象의 判別이 어렵고 한의사의 경험과 주관적 판단에만 의존하여 객관성과 재현성에 문제가 제기되었다. 이를 보완하고자 脈診에 대한 정량적 연구가 시작되었다. 이러한 脈診에 대한 여러 연구 중 1978년 일본의 Ozawa²⁶⁾가 가속도맥파를 이용하여 연령증가에 따른 일정한 패턴의 변화함을 관찰하고, 이를 통해 가속도맥파 연령지수가 혈관노화와 상관성이 있음을 발표하였다. 이후 김³⁸⁾ 등에 의하면, Pulse Wave Velocity와의 상관성, 좌심실비대환자의 가속도맥파 연구, 소아청소년의 가속도맥파 연구, angiotensin과 nitroglycerin복용에 따른 가속도맥파의 변화, 관상동맥질환과의 상관성 연구, 편두통과의 상관성 연구 등 많은 연구가 이루어졌다.

가속도맥파는 수축초기양성파(a파), 수축초기음성파(b파), 수축후기제상승파(c파), 수축후기제하강파(d파), 확장초기양성파(e파)로 구성된다. a와 b-wave는 혈관이 좌심실로부터 밀려 나온 혈액이 처음 반응할 때 early systolic component에 속하며, b/a ratio는 reflected wave가 특별한 영향을 미치지 않기 때문에, 혈관의 팽창성을 의미하다³⁸⁾. 이를 통해 죽상동맥경화증의 정도와 동맥신전도의 변화를 알 수 있다.

이에 Otsuka³⁹⁾ 등은 b/a ratio 와 Framingham risk score와 상관성이 있어, 심혈관질환의 고위험군을 식별해내는데 도움이 될 것이라고 제시하였다. c/a ratio는 연령에 따라 감소하므로, 동맥 경직도의 감소를 나타낸다. d/a ratio의 감소는 reflected wave 양의 증가를 나타내며, 이런 reflected wave 양 증가의 주요 요인은 functional wall tonus와 wall stiff로 인한 organic change이다. 이것은 d/a ratio가 혈압의 증가와 혈관벽의 변질 때문에 저하된다는 것을 의미하며 d/a ratio를 통해 좌심실 후부하 정도와 기능적 혈관수축확장기능의 정도를 알 수 있다³⁸⁾. e/a ratio는 연령에 따라 감소하며, 동맥 경직도의 감소를 나타낸다⁴⁰⁾. SDPTG AI = (b-c-d-e)/a로 정의되며, 나이에 따라 증가하므로, Takazawa¹⁶⁾ 등은 혈관 나이 지표를 죽상동맥질환의 검진 지표로 삼을 수 있다고 하였다.

Hashimoto⁴¹⁾ 등은 b/a ratio는 연령, 수축기혈압, 심박수, BMI, 성별과 d/a ratio는 성별, 평균동맥압, 심박수와, SDPTG AI는 수축기혈압, 심박수, BMI, 연령과 독립적인 상호관계가 관찰된다 하였다. 본 연구에서도 SDPTG AI에 영향을 미치는 요인을 조사하기 위해 연구 대상자의 일반적 특성 및 임상적 특성을 독립변수로 한 단계선택방식 다중회귀분석을 실행하였다. 그 결과 SDPTG AI에 유의한 영향을 미치는 요인은 연령 ($p=0.001$), 음주 여부($p=0.008$),

Homocysteine($p=0.015$)로 나타났다.

이에 저자는 경동맥 내막-중막 두께와 가속도맥파 항목별 측정 지표와의 상관성을 분석하였다.

경동맥 내막-중막 두께 정도에 따른 환자군과 가속도맥파 항목별 수치간 차이를 분석한 결과, e/a ratio($p=0.001$)와 SDPTG AI($p=0.020$)에서 유의한 차이가 나타났으며, b/a ratio는 다소간의 차이를 보였으나, 유의성은 없었다. 경동맥 내막 두께의 정도에 따른 두 group간 비교에서 연령에서 유의한 차이가 있었으므로, 연령에 의한 가속도맥파의 영향을 통제하기 위해, 연령을 통제 변수로 하여 가속도맥파 항목을 공분산분석을 하였다. 분석 결과 e/a ratio($p=0.037$)와 SDPTG AI($p=0.005$)에서 두 group간 유의한 차이가 관찰되었다. 이에 경동맥 중막-내막 두께와 가속도맥파 항목과의 상관관계를 분석하기 위해 Pearson's correlation을 사용한 결과, e/a ratio($r=-0.426$, $p=0.008$)와 SDPTG AI($r=0.348$, $p=0.033$)에서 유의한 상관관계가 관찰되었다. 결과적으로 경동맥 내막-중막 두께와 가속도 맥파의 측정 지표인 e/a ratio와 SDPTG AI 수치간의 일정 정도의 상관성이 있음을 확인하였으나, 연령에 따른 상관성을 충분히 배제하지 못하고, e/a ratio의 임상적 의미에 대해 아직 충분히 검증된 바가 없기 때문에, 향후 좀 더 많은 표본수와 좀 더 나은 임상 대조 시험을 통해 경동맥 내막-중막 두께와 가속도 맥파 검사에 죽상동맥경화증의 진단지표로서의 활용 가능성에 대해 심도 있는 연구가 더 필요할 것으로 사려된다.

본 연구의 제한점으로는 일개 지역 병원을 대상으로 하였기에 지역적 한계점을 가지고 있으며, 연구 대상이 급성 뇌경색 환자만을 대상으로 하여 일반화하여 설명할 수 있는 자료로서는 부적합하며, 또한 표본 수가 적은 점이 있으며, 가속도맥파에 영향을 주는 요인에 대해 아직 충분히 밝혀지지 않아, 연구자체가 인과관계를 명확히 할 수 없었다는 점은 있으나, 향후 경동맥 내막-중막 두께와 가속도맥파와의 상관 관계에 대해 추적 관찰하는 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 더불어 뇌혈관 질환의 주요 위험 인자중의 하나인 심방 세동을 가진 자를 본 연구에서 제한하였으나, 박⁴²⁾등에 의하면 심방세동환자의 뇌경색 이환율이 높기 때문에 향후 심방 세동을 가진 자도 연구에 포함해서 심방 세동과 경동맥 내막-중막 두께 정도와 가속도맥파와의 상관관계에 대해서도 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 향후 정상인과 무증상 경동맥 죽상 경화증 환자, 뇌경색 환자 등을 비교 분석하여, 경동맥 죽상경화증의 위험인자의 객관적 진단 지표로서 경동맥 초음파 검사와 가속도 맥파 검사가 활용 가능할 것으로 사료되며, 이런 검사를 통해 개개인의 주관적인 진단지표로 인한 객관성과 재현성의 한계를 극복하여, 좀 더 정량화되고 객관적인 진단 기준을 바탕으로 죽상동맥경화증의 학적 예방 및 치료적 접근도 가능할 것으로 생각되므로, 더욱더 연구를 진행할 필요가 있을 것으로 사려된다.

결 론

뇌경색 환자들의 경동맥 내막-중막 두께 정도와 가속도맥파 검사와의 상관관계에 대해 연구하기 위해 발병 후 4주 이내의 뇌경색 환자 38명의 자료를 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

38명의 환자 중 경동맥 내막-중막 두께가 < 0.8 mm인 Group은 11명으로, 남자는 각각 4명, 7명이었고, 경동맥 내막-중막 두께가 ≥ 0.8 mm인 Group은 27명으로, 남자는 각각 12명, 15명이었다.

경동맥 내막-중막 두께 정도에 따른 환자군 사이의 임상적 특징에서 나이, 고혈압 병력, 규칙적인 운동여부에서 유의한 차이가 있었다.

경동맥 내막-중막 두께에 영향을 미치는 요인에 대한 다중회귀 분석 결과, 통계학적으로 유의한 수준에서 영향을 미치는 요인은 고혈압 기왕력, Total-cholesterol, 나이로 나타났다.

경동맥 내막-중막 두께와 가속도맥파 항목간의 상관관계에서 e/a ratio와 SDPTG AI에서 유의한 상관관계가 나타났다.

이상의 결과를 볼 때, 경동맥 내막-중막 두께와 가속도맥파 항목별 수치간의 일정 정도의 상관성이 있음을 확인하였으나, 연령에 따른 상관성을 충분히 배제하지 못하기 때문에, 향후 좀 더 많은 수의 표본수와 좀 더 나은 임상 대조 시험을 통해 경동맥 내막-중막 두께와 가속도 맥파 검사가 죽상동맥경화증의 진단지표로서의 활용 가능성에 대해 심도 있는 연구가 더 필요할 것으로 사려된다.

감사의 글

이 논문은 2013학년도 동의대학교 교내연구비에 의해 연구되었음(2013AA110).

References

1. Nationwide College of Korean Medicine on Department of Caridovascular & Neurologic Disease. Caridovascular & Neurologic Disease. Seoul. Koonja. p 463, 2010.
2. Korean Neurological Association. Textbook of Neurology. Seoul. Panmun education. p 559, 2012.
3. Statistics Korea. 2014 Annual report on the cause of Death statistics. 2014. <http://www.kosis.kr>.
4. Flynn, R.W.V., MacWalter, R.S.M., Doney, A.S.F. The cost of cerebral ischaemia. Neuropharmacology. 55: 250-256, 2008.
5. Kim, K.S. Relation of Stroke Risk Factors to Severity and Disability after Ischemic Stroke. Korean J Stroke. 14(3):136-141, 2012.
6. Bae, J.H., Park, J.S., Hong, G.R., Shin, D.G., Kim, Y.J., Shim, B.S. Correlation between inflammatory markers and the progression of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Korean J Med. 74(1):51-58, 2008.
7. Lorenz, M.W., Markus, H.S., Bots, M.L., Rosvall, M., Sitzer, M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 115: 459-467, 2007.
8. Jeong, J.W. Intima-Media Thickness of the Carotid Artery: non-invasive marker of atherosclerosis. J Cardiovasc

- Ultrasound. 10(2):8–12, 2002.
9. KIM, J.H., Park, H.Y., Kim, D.W., Byun, S.J., Moon, H.J., Lee, I., Yang, C.Y. Age and Gender Differences in the Relationship of Cognitive Impairment, Vascular Risk Factors, and Subclinical Carotid Atherosclerosis from Community-based Elderly. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 26(3):399–407, 2012.
 10. Kang, J.S., Park, S.H., Song, M.K., Ahn, Y.M., Ahn, S.Y., Lee, B.C. The Relationship between Carotid Intima-Media Thickness and 24-hour Ambulatory ECG in Ischemic Stroke Patients. *Korean J. Oriental. Int. Med.* 30(2):422–430, 2009.
 11. Howard, G., Sharrett, A.R., Heiss, G., Evans, G.W., Chambless, L.E., Riley, W.A., Burke, G.L. Carotid artery intimal medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke*. 24: 1297–1304, 1993.
 12. Lee, S.K., Hwang, H.Y., Kim, H.S., Chang, M.S., Lee, E.J., Kwan, M.H., Koh, K.K. The Carotid Artery Intima-Media Thickness Measurement with B-Mode Ultrasonography in Adult Volunteers. *Korean Circ J.* 29(11):1201–1211, 1999.
 13. Bae, J.H., Seung, K.B., Jung, H.O., Kim, K.Y., Yoo, K.D., Kim, C.M., Cho, S.W., Cho, S.K., Kim, Y.K., Rhee, M.Y., Cho, M.C., Kim, K.S., Jin, S.W., Lee, J.M., Kim, K.S., Hyun, D.W., Cho, Y.K., Seong, I.W., Jeong, J.O., Park, S.C., Jeong, J.Y., Woo, J.T., Koh, G.P., Lim, S.W. Analysis of Korean Carotid Intima-Media Thickness in Korean Healthy Subjects and Patients with Risk Factors: Korean Multi-Center Epidemiological Study. *Korean Circ J.* 35: 513–524, 2005.
 14. Chambless, L.E., Folsom, A.R., Clegg, L.X., Sharrett, A.R., Shahar, E., Neito, F.J., Rosamond, W.D. Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incidence clinical stroke; The Artherosclerosis risk in Community(ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 151(5):478–487, 2000.
 15. Vemmos, K.N., Tsvigoulis, G., Spenogs, K., Papamichael, C.M., Zakopoulos, N., Daffertshofer, M., Lekakis, J.P., Mavriakakis, M. Common carotid artery intima-media thickness in patients with brain infarction and intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 17: 280–286, 2004.
 16. Takazawa, K., Tanaka, N., Fujita, M., Matsuoka, O., Saiki, T., Aikawa, M., Tamura, S., Ibukiyama, C. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension*. 32: 365–370, 1998.
 17. American Stroke Association. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Stroke*. 45: 2160–2236, 2014.
 18. Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., Paoletti, R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 74: 1399–1406, 1986.
 19. Christine, M.R., Gerry, F., Fowkes, R. Price Carotid intima-media thickness and the prediction of vascular events. *Vasc Med.* 17: 239, 2012.
 20. Han, D.Y., Yu, J.S., Koh, S.B., Park, J.K. Relationship between Intima Media Thickness of Common Carotid Artery and Sasang Constitution. *J of Sasang Constitutional Medicine*. 23(2):218–229, 2011.
 21. Lee, J.H., Kim, S.H., Lee, E.J., Song, I.B., Koh, B.H. A Study on the Correlation of Metabolic Syndrome and Intima-media Thickness of Common Carotid Artery with Sasang Constitution. *J of Sasang Constitutional Medicine*. 19(1):148–159, 2007.
 22. Hall, J. Guyton and Hall Textbook of Medical physiology. 12nd rev. Seoul. Panmun education. pp 66–68, 2011.
 23. Greenland, P., Alpert, J.S., Beller, G.A., et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 56:e50–e103, 2010.
 24. Jeong, B.W., Sohn, H.K., Yang, J.H., Lee, H.P., Lee, C.Y. The Association Between the 10-Year Risk of the Korean Stroke Risk Prediction Model and the Carotid Intima-Media Thickness. *J Korean Neurol Assoc.* 30(4):274–278, 2012.
 25. Tautsmi, Y. Carotid ultrasonography. Seoul. Korean Medicine. 2007.
 26. Ozawa, T. Relationship between accelerated plethysmogram and systolic time intervals. *Sphygmology*. 8: 22–31, 1978.
 27. Oh, H.L., Cho, J.M., Jin, E.S., Kang, H.S., Choue, C.W., Kim, K.S., Song, J.S., Bae, J.H. Clinical Usefulness of the Second Derivative of a Photoplethysmogram Waveform (SDPTG). *Korean Circulation J.* 33(3):233–241, 2003.
 28. Kim, S.W., Lee, J.H., Nam, K.C., Kim, S.C., Cha, E.J., Kim, D.W. Comparison of peripheral vascular compliance between normal and diabetic groups using the second derivative of photoplethysmogram. *TeleCommunication*. 33(3):15–19, 2007.
 29. John, A. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological*

- measurement. 28: 1–39, 2007.
30. Garipey, J., Salomon, J., Denarie, N., Laskri, F., Megnien, J.L., Levenson, J., Simon, A. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort : the AXA Study. 1997.
 31. Cho, Y.L., Kim, D.J., Kim, H.D., Choi, S.H., Kim, S.K., Kim, H.J., Ahn, C.W., Cha, B.S., Lim, S.K., Kim, K.R., Lee, H.C. Reference values of carotid artery intima-media thickness and association with atherosclerotic risk factors in healthy subjects in Korea. *Korean J Med.* 64: 275–283, 2003.
 32. Chambless, L.E., Heiss, G., Folsom, A.R., Rosamond, W., Szkio, M., Sharrett, A.R., Clegg, L.X. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors : the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study 1987–1993. *Am J Epidemiol.* 46: 483–494, 1997.
 33. Lee, H. *Ultrasonography for Carotid Artery.* Seoul. medbook. pp 99–106, 2011.
 34. Ko, K.S., Heo, K.H., Won, Y.L., Lee, S.K., Kim, K.W. Relationship Between Carotid Intima-Media Thickness Using Ultrasonography and Diagnostic Indices of Metabolic Syndrome. *Journal of Radiological Science and Technology.* 132(3):285–291, 2009.
 35. Chio, S.Y., Kim, D.H., Kang, J.H., Park, M.J., Kim, Y.S., Lim, S.H., Kim, C.H., Lee, H.S. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of cardiovascular disease; Relation of non-alcoholic fatty liver disease to carotid atherosclerosis. *Clin Mol Hepatol.* 14: 77–88, 2008.
 36. Textbook Compilation Committee of Oriental Pathology. *Oriental Pathology.* Seoul. Hanuimunhwasa. p 288, 2007.
 37. Wang, S.H. *Mai-Jing.* Beijing. People's Medical Publishing House. 1984.
 38. Kim, J.K., Kim, M.Y., Park, Y.J. A Review Study on SDPTG Study Trend. *J Korea Instit Orient Med Diagn.* 10(2):48–50, 2006.
 39. Otsuka, T., Kawada, T., Katsumata, M., Ibuki, C. Utility of second derivative of the finger photoplethysmogram for the estimation of the risk of coronary heart disease in the general population. *Circ J.* 70: 304–310, 2006.
 40. Mohamed Elgendi. On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals. *Current Cardiology Review.* 8(1):18–22, 2012.
 41. Hashimoto, J., Chonan, K., Aoki, Y., Nishimura, T., Takayoshi, O., Hozawa, A., Suzuki, M., Matsubara, M., Michimata, M., Arakj, T., Imai, Y. Pulse wave velocity and second derivative of the finger photoplethysmogram in treated hypertensive patients:their relationship and associating factors. *J Hypertens.* 20: 2415–2422, 2002.
 42. Park, M.S., Lee, S.H., Chung, X.K., Kim, M.K., Cho, K.H., Kim, S.J. Risk factors of cerebral infaction in patients with Artial Fibrillation. *J Korean Neurol Assoc.* 16(6):775–780, 1998.