

Transcranial Doppler Ultrasonography를 이용한 편두통의 진단: 예비연구

서울 시립 보라매병원 신경과 · 을지의과대학 신경과*

이용석 · 김병건*

Application of Transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) for the Diagnosis of Migraine : Preliminary Results

Yong-Seok Lee, Byung-Kun Kim*

Department of Neurology, Seoul Municipal Boramae Hospital, Eulji Medical College*

- Abstract -

Diagnosis of migraine is only based on the medical history, and objective methods to aid the clinical diagnosis are absent. Although transcranial Doppler ultrasonography (TCD) abnormalities in headache-free migraineurs have been reported previously, diagnostic criteria for migraine is still lacking and this may limit the practical application of TCD for migraine. We prospectively studied several abnormal TCD indices in interictal migraineurs and their sensitivity and specificity to define the optimal diagnostic criteria. Young (20 yrs < age < 40 yrs) migraineurs diagnosed by IHS criteria (1988) and age-matched healthy volunteers were included. TCD was performed with standard method to measure the mean flow velocity (MFV) of middle cerebral, basilar, and siphon portion of internal carotid artery. Hemispheric index (HI), and asymmetry index (AI) of MCA were also measured. Thirty-five migraineurs (M:F=7:28, Mean age=29.0 ± 6.1 yrs) were compared to 69 controls (M:F=25:44, Mean age=31.2 ± 5.5 yrs). Elevated MFV (> 2 SD) was observed in 63% of migraineurs while in 12% of control (p<0.01). High AI (> 25%) or high HI (> 3.0) was present in 17% of migraineurs, while 3% and none in controls (p<0.01). Sensitivity of elevated MFV, high AI, and high HI was 63%, 17%, 17% and specificity was 88%, 97%, 100%, respectively. If all these indices were combined, sensitivity and specificity reached 69% and 86%. These preliminary results suggest pathophysiological implication of vasospasm in interictal migraineurs, and TCD may be practically applicable for migraine. Optimal diagnostic criteria and therapeutic options for patients with abnormal TCD findings remain to be determined.

Key Words : Headache, Migraine, Transcranial Doppler Ultrasonography, TCD

서 론

편두통은 특히 청장년 층에서 유병률이 높은^{1,2} 대표적

인 일차성 두통으로 그 발병기전에 두개내외 혈관 이상이 기여할 가능성이 제시되어 왔다. 두통 발작 중 또는 발작 간 뇌혈류 변화는 SPECT^{3,4}, ¹³³Xenon⁵, PET⁶ 등의 수단을 이용해 연구되어 왔으나 보고자마다 결과의 차이가

교신저자 : 이 용 석

서울특별시 동작구 신대방2동 395

서울시립보라매병원 신경과

TEL) 02-840-2240, FAX) 02-831-0714, e-mail)lys@brm.co.kr

있었으며, 현재까지 이런 국소혈류 변화가 편두통 발병에 미치는 기전은 명확하게 알려져 있지 않다. Transcranial Doppler ultrasonography (TCD)는 본래 기저혈관의 혈류속도를 측정함으로써 허혈성 뇌혈관질환의 두개내 혈관협착 (stenosis), 지주막하 출혈에 의한 혈관연축 (vasospasm) 등의 진단에 활용되고 있으나, 비침습적이고 (non-invasive) 손쉽게 뇌혈류 변화를 평가할 수 있다는 장점 때문에 편두통에서 두통 발작중 또는 두통 발작간 혈류역학 연구에도 활용되고 있다. 편두통 환자에서 발작간 TCD 이상소견으로는 혈류속도의 증가^{7,8,9,10}, pulsatility의 감소⁸, Doppler 혈관잡음(bruit)^{7,8}, 이산화탄소 분압 증가에 따른 혈관반응성 (vasoreactivity)의 증가¹¹, 시각 자극에 의한 후대뇌동맥 (posterior cerebral artery) 혈류증가⁸ 등이 알려져 있다. 한국에서는 Chung과 Lee¹²가 발작간 나타나는 혈류속도 증가가 편두통의 유형 및 동반 증상에 따라 차이가 난다는 사실을 보고하면서 혈관연축 상태가 편두통이 발병에 기여할 가능성을 제시한 바 있다. 그러나 편두통 환자에서 발작간 TCD 이상 소견이 알려져 있음에도 불구하고 현재까지 TCD가 편두통의 진단 수단으로 임상에 적용되지 못하는 이유는 진단에 활용할 수 있는 적절한 TCD 지표나 이들의 민감도와 특이도 등이 잘 밝혀져 있지 않기 때문일 것이다. 본 연구는 발작간 편두통 환자에서의 TCD 이상소견을 폭넓게 규명하고 이를 실제적으로 임상에 적용할 수 있는 다양한 TCD 지표를 고안하기 위한 예비연구로 시행되었으며, 몇 가지 TCD 지표의 편두통 진단에 대한 민감도 및 특이도를 알아보고 이를 실제로 임상에 적용할 수 있는 방법론을 제시하는데 그 목적을 두고 있다.

대상 및 방법

1998년 6월 1일부터 7월 31일까지 두통을 주소로 00병원 신경과를 방문한 만 20세 이상 40세 미만의 환자 75명 중 International Headache Society (IHS) 진단기준¹³을 충족시키는 37명의 환자들을 대상으로 TCD 검사를 시행하였다. 이들 중 뇌혈류 속도에 영향을 줄 수 있는 빈혈 및 갑상선 기능항진증 환자 2명을 제외한 35명 중 25명은 전조를 동반하지 않은 편두통 환자였으며 10명은 전조를 동반하였다. 대조군은 00병원 직원 중 건강한 자원자로 환자군과는 연령대비 (age-matched)로 선정하였으며, IHS 진단기준에 따른 편두통의 기왕력이나 혈액검사상 빈혈이 있는 경우는 제외하였다.

TCD 검사는 Trans-Scan (EME, Germany) 기종의 2-MHz probe를 이용해 Aaslid¹⁴가 제시한 표준 검사방법에 준해 시행하였는데, 측두창 (trans-tempo-

ral window)을 통해 중대뇌동맥 (middle cerebral artery; MCA), 전대뇌동맥 (anterior cerebral artery; ACA), 후대뇌동맥 (posterior cerebral artery; PCA)을, 안와창 (transorbital window)으로 내경동맥 siphon 부위 (ICAs: siphon portion of internal carotid artery)를, 후두하창 (suboccipital window)으로 기저동맥 (BA: basilar artery)을, 그리고 하악골창 (submandibular window)을 통해 깊이 40mm 부위에서 두개의 내경동맥 (extracranial internal carotid artery)의 혈류속도와 pulsatility index를 측정하였다. 평균혈류속도의 정상치는 00병원 도플러 뇌혈류 검사실의 연령, 성별대비 참고치를 기준으로 표준편차 두 배 이상 증가시 비정상적으로 정하였다. 대뇌반구지표 (hemispheric index)는 MCA 평균혈류속도를 동측의 근위부 내경동맥의 평균혈류속도로 나눈 값으로 3.0 이상인 경우를 비정상적으로¹⁵, 그리고 MCA 비대칭지수 (asymmetry index)는 양측 MCA의 평균혈류속도 차의 백분율로 25% 이상인 경우를 비정상적으로 정하였다.

통계처리는 SPSS for Windows (release 7.5)를 이용하였는데, 편두통군과 대조군간의 평균혈류속도 및 pulsatility index 평균치 비교는 t-test를, 비정상 TCD 지표 빈도의 비교는 Mann-Whitney test를 이용하였고 허용오차 한계는 $p \leq 0.05$ 로 하였다.

결 과

측정한 모든 혈관들에서 편두통 환자군의 평균혈류속도 (mean flow velocity: MFV)는 대조군 보다 높았는데 특히 MCA, ICAs, PCA에서는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. Pulsatility index (PI)는 편두통 환자군의 MCA와 PCA에서 대조군보다 높게 나타났으나 통계적 유의성은 보이지 않았다. 대뇌반구지수 및 MCA 비대칭지수는 편두통군에서 유의하게 높게 나타났다 (Table 1). 편두통군에서 MCA, ICAs, BA의 혈류속도 증가는 63%에서, 대뇌반구지수와 MCA 비대칭지수의 증가는 17%에서 관찰되어 이들 TCD 지표의 비정상 소견이 편두통군에서 대조군에 비해 모두 유의하게 높은 빈도를 보였으며, 세 가지 지표 중 적어도 한가지 이상의 비정상 소견을 보이는 경우는 모두 69%로 대조군 (14%) 보다 역시 훨씬 높은 빈도로 나타났다 (Table 2). 편두통 진단에 있어 이들 지표 중 민감도는 평균혈류속도 증가에서 가장 높았으며 (63%), 특이도는 대뇌반구지수 증가 (100%)와 MCA 비대칭지수 증가 (97%)에서 높게 나타났다. 세 가지 지표를 모두 진단기준으로 삼았을 때 정확도 (diagnostic accuracy)는 80% 였으며, 평균혈류속도 증가 한 가지와 비

교할 때 민감도는 69%로 증가되었으나 특이도는 비슷한 정도로 나타났다 (Table 3).

고 찰

본 연구는 편두통의 적절한 TCD 진단기준을 제시하기 위한 예비연구로 시행되었으며, 여러 TCD 지표 중 MCA, ICAs, BA의 혈류속도 증가 (> 2SD), 대뇌반구

Table 1. Comparison of TCD results between Control and Migraine group.

	Control (n=69)	Migraine (n=35)
Age (yr)	31.3 ± 5.5	29.0 ± 6.1
ACA		
MFV(cm/s)	60.5 ± 11.0	62.7 ± 13.6
PI	0.82 ± 0.09	0.77 ± 0.01
MCA		
MFV(cm/s)	68.9 ± 12.5	81.6 ± 17.6**
PI	0.74 ± 0.0	0.77 ± 0.01
PCA		
MFV(cm/s)	31.4 ± 6.3	34.6 ± 8.1*
PI	0.80 ± 0.02	0.84 ± 0.02
ICAs		
MFV(cm/s)	52.9 ± 9.0	60.5 ± 14.1**
PI	0.71 ± 0.01	0.73 ± 0.02
BA		
MFV(cm/s)	49.1 ± 9.2	52.9 ± 10.7
PI	0.74 ± 0.01	0.72 ± 0.01
HI	1.76 ± 0.04	2.05 ± 0.05**
AI/MCA(%)	9.4 ± 6.8	13.5 ± 9.3*

Abbreviations: ACA; anterior cerebral artery, MFV; mean flow velocity, PI; pulsatility index, MCA; middle cerebral artery, PCA; posterior cerebral artery, ICAs; siphon portion of internal carotid artery, HI; hemispheric index, AI/MCA; asymmetry index of middle cerebral artery.

(* p<0.05, ** p<0.01)

Table 2. Frequency of abnormal TCD findings

	Control (n=69)	Migraine (n=35)
E_FV	8(12%)	22(63%)*
E_HI	0(0%)	6(17%)**
E_AI/MCA	2(3%)	6(17%)**
Abn_TCD	10(14%)	24(69%)**

Abbreviations: E_FV; elevated flow velocity of middle, internal carotid, or basilar artery, E_HI; elevated hemispheric index, E_AI/MCA; elevated asymmetry index of middle cerebral artery, Abn_TCD; abnormal TCD findings any of above three indices.

(* p=0.01, ** p<0.001)

지수의 증가 (> 3.0), MCA 혈류속도 비대칭 지수의 증가 (> 25%)를 유용한 지표로 분석, 제시하였으며, 연구 결과에 의하면 이들 세 가지 TCD 지표를 적용할 때 편두통 진단은 86%의 비교적 높은 특이도를 나타내었고, 진단정확도도 80%에 이르는 것으로 나타났다.

혈류속도의 증가

혈류속도의 증가

① 혈류속도의 증가

100명의 편두통 환자를 대상으로 한 Thie et al.⁸의 연구에서는 표준편차의 3배 이상 혈류속도가 증가한 경우가 편두통군의 16%에서 관찰되는 반면 대조군에서는 0%로 나타났다. 이들은 혈류속도 증가가 혈관 tone의 증가와 적어도 기능적인 혈관 직경의 감소에 기인한 것으로 보아 소위 혈관연축 (vasospasm)의 가능성을 배제하지 않았고, 이를 편두통의 가능한 혈관 병변으로 제시하였다. 저자들의 연구에서는 MCA, ICAs, BA에서 표준편차 2배 이상의 혈류속도 증가를 비정상 기준으로 잡았는데, 이 경우 특이도는 88%로 나타났다. 진단기준을 높게 잡을 경우 특이도는 더 높아지겠지만 민감도가 너무 떨어져 검사의 실용성에 문제가 될 수 있을 것으로 여겨진다. 두개내 혈관 중 MCA, ICAs, BA만을 대상으로 분석한 이유는 이들 혈관이 TCD 검사 시 결과 해석에 오류가 비교적 적기 때문이나 향후 적절한 진단기준에 의한 PCA, ACA, VA 혈류속도 증가의 유의성도 검증되어야 할 것이다.

대뇌반구지수의 증가

대뇌반구지수는 지주막하 출혈에서 혈관연축 (vasospasm)을 진단하는데 유용한 지표로 제시되었는데, 혈류속도의 시각에 따른 변동 및 개체에 따른 변이를 부분

Table 3. Sensitivity, Specificity, Positive predictive value, Negative predictive value and Diagnostic accuracy of Abnormal TCD parameters.

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
E_FV	63%	88%	73%	82%	80%
E_HI	17%	100%	100%	70%	72%
E_AI/MCA	17%	97%	75%	70%	70%
Abn_TCD	69%	86%	1%	84%	80%

Abbreviations: PPV; positive predictive value, NPV; negative predictive value, E_FV; elevated flow velocity of middle, internal carotid, or basilar artery, E_HI; elevated hemispheric index, E_AI/MCA; elevated asymmetry index of middle cerebral artery, Abn_TCD; abnormal TCD findings any of above three indices.

적으로 보정함으로써 혈류속도만으로 혈관연축을 진단하는 것보다 더 정확하고, 성별 및 연령에 따른 차이를 보이지 않는 장점이 있는 것으로 알려져 있다¹⁵. 대뇌반구지수의 증가는 혈류속도의 증가가 단지 뇌로 가는 혈류량의 증가보다는 MCA의 혈관연축과 이에 따른 근위부 ICA의 혈류속도 감소를 의미한다. Linde-gaard et al.은 지주막하출혈 환자들을 대상으로 이 지수가 3.0 이상으로 증가되었을 때 혈관조영술에서 관찰되는 혈관연축과 잘 일치하며, 특히 6.0 이상인 경우 심한 혈관연축을 반영한다고 보고하였다¹⁵. 편두통 환자의 대뇌반구지수 이상에 관해서는 잘 알려져 있지 않은데 저자들의 결과에 의하면 편두통군에서 대뇌반구지수의 평균치가 대조군에 비해 유의하게 높았으며, 특히 3.0 이상으로 증가된 경우는 대조군에서는 한 예에서도 관찰되지 않아 편두통에서 가장 특이도가 높은 TCD 지표로 나타났다. 이는 편두통 환자의 일부에서 혈관연축 상태와 유사한 두개내 혈관 이상이 발작간에 존재함을 시사하며, 이런 이상이 편두통의 발병 기전에 기여할 가능성을 제시하는 중요한 소견으로 사료된다. Solomon et al.¹⁶은 과거 발작간 편두통 환자에서 혈관조영술에 의해 부분적인 혈관협착을 보였던 문헌들을 고찰하면서 편두통 환자들은 신경인적 (neurogenic) 또는 혈관인적 요인에 의해 정상인에 비해 혈관협착에 더 취약할 것이라는 주장을 제기하였다.

좌우 MCA 혈류속도의 비대칭

뚜렷한 좌우측 MCA 혈류속도 비대칭은 편두통군에서 빈번해 비교적 특이도 (97%)가 높은 TCD 이상지표로 나타났는데, Thie et al.⁸의 연구에서도 좌우측에 20cm/sec 이상의 혈류속도 차이가 나는 경우는 12%로 대조군의 2.5% 보다 흔한 것으로 보고하였다. Levine et al.¹⁷은 ¹³³Xe 흡입법을 이용해 국소 뇌혈류를 측정한 결과 편두통 환자군에서 좌우 뇌혈류 차이가 흔히 관찰되고 이는 전두부보다 후두부 쪽이 뚜렷함을 보고하였고, Lagreze et al.¹⁸도 전조를 동반한 편두통군에서 비정상적인 대뇌반구의 혈류현상이나 대뇌반구사이의 국소뇌혈류의 차이가 있음을 보고하였다. 이런 좌우측 뇌혈류의 비대칭 현상이 편두통의 원인인지 또는 편두통에 의한 결과인지는 분명치 않지만, 이런 현상은 발작중 또는 발작간 국소뇌혈류 조절의 불안정성을 반영하며 편두통의 발병에 기여할 가능성을 시사한다고 할 것이다. 본 연구에서는 좌우 MCA의 비대칭지수만 분석하고 ACA, PCA, VA는 분석하지 않았는데, 이는 이들 혈관들이 선천적 변이에 의한 비대칭이 흔한 편이라 적은 수의 환자군을 대상으로 분석할 경우 결과에 오류를 범할 가능성이 있기 때문이다. 향후 보다 많은 환자군을 대상으로 이들 혈관들의 비대칭 정도와 편두통

진단의 관련성에 관해서도 분석할 필요가 있을 것이다.

본 연구에서는 20~30대 편두통 환자들만을 대상으로 하였는데 이는 연령에 따른 혈류속도 차이를 최소화하고, 동맥경화 등 혈관 변화 요소에 의한 결과 해석 오류를 줄이기 위함이었다. 한편 편두통의 병력이 없는 대조군에서도 14%에서 혈류속도 증가, MCA 비대칭지수의 증가 등이 관찰되었는데, 이들이 과거의 편두통을 제대로 기억하지 못하였거나, 또는 이들에게 장차 편두통이 실제로 발병할 가능성 등을 고려하여야 할 것이다. 향후 비정상 TCD 소견을 지닌 정상인들을 대상으로 편두통 발병 여부를 장기적으로 추적 관찰하는 연구도 필요할 것으로 사료된다.

TCD에 의한 편두통 진단에 대한 본 연구의 결과를 모든 병원에서 일률적으로 적용하는 데는 무리가 있을 것으로 보인다. 어떤 진단적 검사의 양성 예측도 (positive predictive value), 음성 예측도 (negative predictive value) 및 진단 정확도는 검사가 시행된 병원의 그 질병에 대한 유병률 (prevalence)에 의해 영향을 받는데, Phillips et al.¹⁹에 의하면 특정 질병의 유병률이 높은 의뢰병원 (referral hospital)에서는 같은 민감도나 특이도를 보이더라도 양성 예측도가 높은 반면, 유병률이 매우 낮은 선별검사 센터 (screening center)에서는 음성 예측도와 진단 정확도가 높아지는 것으로 알려져 있다. 따라서 이런 사실은 새로운 검사를 어떤 질병의 진단에 적용할 때 반드시 고려되어야 할 것이다. 본 연구는 인구 밀집 지역에 위치한 700병상 규모의 지역사회 병원에서 시행되었는데, 병원이 위치한 지역은 20~30대 청년 인구가 많아 비교적 편두통의 유병률이 높을 것으로 추정된다. 본 연구에서 양성 예측도는 71%로 그다지 높게 나타나지는 않았는데, 향후 연구에서는 양성 예측도를 높일 수 있는 TCD 지표와 그 기준치를 설정할 필요가 있을 것으로 보인다.

어떤 TCD 지표를 사용하고 어떤 비정상 기준을 정하느냐에 따라 진단에 대한 민감도나 특이도는 달라질 것이므로 편두통 진단의 정확도를 최대한 높일 수 있는 최적의 기준을 보다 여러 가지 기준들 중에서 선정해 내는 것이 매우 중요하다고 할 것이다. 본 연구는 편두통 및 혈관성 두통의 진단에 TCD를 임상적으로 적용할 방법을 모색하는데 그 주안점을 둔 예비연구로 적은 환자 수와 제한된 TCD 지표만을 활용했다는 한계를 지니고 있다. 그러나 TCD를 편두통이나 기타 혈관성 두통의 진단에 활용할 수 있는 실질적인 방법론을 제시했다는 점에서 그 의미를 찾아야 할 것이며, 본 예비연구 결과를 토대로 현재 편두통의 적절한 TCD 진단기준을 제시하기 위한 연구가 진행중이다. 향후 비정상 TCD 환자군의 임상적 특성, 또는 TCD를 치료효과 판정에 활용하는 방안 등에 관한 연구가 뒤따라야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence: a review of population-based studies. *Neurology* 1994; 44(Supp 4): S17-23.
2. Roh JK, Kim JS, Ahn YO. Epidemiologic and clinical characteristics of migraine and tension-type headache in Korea. *Headache* 1998;38:356-365.
3. Anderson AR, Friberg L, Olsen TS, Olesen J. SPECT demonstration of delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine. *Arch Neurol* 1988;45:154-159
4. Schlake HP, Bottger IG, Grotemeyer KH, et al. Single photon emission computed tomography with technetium-99m hexamethyl propylenamine oxime in the pain-free interval of migraine and cluster headache. *Eur Neurol* 1990;30:153-156.
5. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984;107:447-461.
6. Bednarczyk EM, Remler B, Weikart C, Reed RC. Global cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism in patients with migraine headache. *Neurology* 1998;50:1736-1740.
7. Thie A, Spitzer K, Lachenmayer L, Kunze K. Prolonged vasospasm in migraine detected by noninvasive transcranial Doppler ultrasound. *Headache* 1988;28:183-186.
8. Thie A, Fuhendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache-free period. *Headache* 1990;30:201-208.
9. Totaro R, De-Matteis G, Marini C, Prencipe M. Cerebral blood flow in migraine with aura: a transcranial Doppler sonography study. *Headache* 1992;32:446-451.
10. Abernathy M, Donnelly G, Wieneke J, Morris S, Bergeson S, Call D, O'Rourke D. Transcranial Doppler sonography in headache-free migraineurs. *Headache* 1994;34:198-203.
11. Thomas DT, Harpold GJ, Troost BT. Cerebrovascular reactivity in migraineurs as measured by transcranial Doppler. *Cephalalgia* 1990;10:95-99.
12. Chung CS, Lee KH. Subtype-specific hemodynamic changes in headache-free migraineurs: a transcranial Doppler (TCD) ultrasonographic study (abstract). *Headache* 1996;36:263-264.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society. classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(Supp 7):1-96.
14. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
15. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;100:12-24.
16. Solomon S, Lipton RB, Harris PY. Arterial stenosis in migraine: spasm or arteriopathy ? *Headache* 1990;30:52-61.
17. Levine S, Welch KMA, Ewing JR, Joseph R, D'Andrea G. Cerebral blood flow asymmetries in headache-free migraineurs. *Stroke* 1987;18:114-1165.
18. Lagreze HL, Dettmers C, Hartmann A. Abnormalities of interictal cerebral perfusion in classic but not common migraine. *Stroke* 1988;19:1108-1111.
19. Phillips WC, Scott JA, Blasczynski G. How sensitive is sensitivity; how specific is specificity ? *Am J Radiol* 1983; 140:1265-1270.