

관상동맥 질환의 최신지견

- 무증상 환자에서 사고위험 예측을 중심으로 -

경북대학교병원 순환기내과

전 재 은

Recent Advancement in Coronary Atherosclerosis

Jun, Jae Eun, M. D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University.

관상동맥에 발생하는 질환의 거의 대개가 죽상(동맥)경화(atherosclerosis)에 기인하여 통상 관상동맥질환이라 한다. 미국을 위시한 서구 선진국에서는 지난 40년에 걸쳐 관상동맥질환을 포함한 심혈관질환 이병률 및 사망률이 감소하였음에도 불구하고 아직 사망원인 1위를 달리고 있으며, 우리 나라에서도 경제성장과 더불어

인구의 노령화, 식생활의 서구화 등의 이유로 급격한(?) 증가 추세에 있다. 죽상경화는 관상동맥, 경동맥, 표재대퇴동맥 같은 중간 크기의 근육형동맥과 대동맥 및 장골동맥 같은 큰 혈관에 호발하며, 병변 중 가장 초기 것인 지방선조(fatty streak)는 10대에 이미 발견되고 진행된 병변인 섬유반(fibrous plaque)은 대체로 성

Table 1. Risk Factor: Total Cholesterol, HDL- and LDL-cholesterol

	Level	Classification
Total cholesterol	< 200 mg/dL	Desirable blood cholesterol
	200 to 239 mg/dL	Borderline-high blood cholesterol
	≥ 240 mg/dL	High blood cholesterol
HDL cholesterol	< 35 mg/dL	Low HDL cholesterol
LDL cholesterol	< 130 mg/dL	Desirable LDL cholesterol
	130 to 159 mg/dL	Borderline-high-risk LDL cholesterol
	≥ 160 mg/dL	High-risk LDL cholesterol

* HDL=high-density lipoproteins, LDL=low-density lipoproteins.

Table 2. Risk Status Based on Presence of CHD Risk Factors Other Than LDL Cholesterol

Positive risk factors
Age
Men: ≥ 45 years
Women: ≥ 55 years or premature menopause without estrogen replacement therapy
Family history of premature CHD (definite myocardial infarction or sudden death before 55 years of age in father of other male first-degree relative, or before 65 years of age in mother or other female first-degree relatives)
Current cigarette smoking
Hypertension ($\geq 140/90$ mmHg* or on antihypertensive medication)
Low HDL cholesterol(< 35 mg/dL*)
Diabetes mellitus
Negative risk factors [†]
High HDL cholesterol(≥ 60 mg/dL)

CHD=coronary heart disease, LDL=low-density lipoproteins, HDL=high-density lipoproteins.

High risk, defined as a net of two or more CHD risk factors, leads to more vigorous intervention. Age(defined differently for men and for women) is treated as a risk factor because rates of CHD are higher in the elderly than in the young and in men than in women of the same age. Obesity is not listed as a risk factor because it operates through other risk factors that are included (hypertension, hyperlipidemia, decreased HDL cholesterol, and diabetes mellitus), but it should be considered a target for intervention. Physical inactivity similarly is not listed as a risk factor, but it too should be considered a target for intervention, and physical activity is recommended as desirable for everyone.

*Confirmed by measurements on several occasions.

†If the HDL cholesterol level is ≥ 60 mg/dL, subtract one risk factor (because high HDL cholesterol levels decrease CHD risk).

년 초기에 출현한다. 이후 나이가 들면서 더 진행되고 또 혈전증, 출혈 내지는 칼슘침착을 초래할 수 있으며, 관상동맥질환의 경우 임상증상은 40-50대에 가장 흔히 나타난다. 죽상경화의 원인은 아직도 확실하게 모르는 실정이며, Table 1 및 2에서와 같이 여러 위험인자가 복합적으로 관여하고, 위험인자가 여럿일수록 질병발생 위험도는 더 높고 또 그 정도는 더 심하다.

조기진단의 이론적 근거

관상동맥질환 환자 중 임상증상이 없는 무증상 환자에서 관상동맥질환에 의한 사고위험(event risk)은 환자에 동반된 위험인자를 평가

함으로써 추정할 수 있다. 예로써 최근 Framingham 심장연구 그룹에서 동반한 위험인자중 나이, 총콜레스테롤, LDL- 및 HDL-콜레스테롤 그리고 혈압의 정도, 당뇨병 유무, 흡연 유무 등에 따라 점수를 주어 point scale을 개발하였는데, 이를 이용하면 무증상 환자에서 심혈관사고의 10년 위험(ten year risk)은 낮게는 1%에서 높게는 50% 이상으로 분류할 수 있다. 그러나 불행하게도 많은 환자가 중간(intermediate) 위험군에 속해 있다. 조기진단의 또 다른 필요성으로는, 관상동맥질환에 의한 초발 증상이 안정형협심증으로 병원을 찾는 예는 남자는 26%, 여자는 47%, 바꾸어 말하면 나머지 다수의 환자는 첫 증상이 중증의 질환인 급성심근경색이나 불안정형협심증 또는 급사로 나타난다. 따라

서, 고위험군 환자를 심혈관사고 발생 전에 확인하여 질병진행을 방지하는 것이 무엇보다도 중요하다 할 수 있다. 많은 역학연구 결과 고콜레스테롤혈증, 고혈압 및 흡연 같은 전통적인 주요 위험인자를 적극 조절하면 심질환사고를 줄일 수 있음을 제시한다. 관상동맥질환 사고를 잘 일으킬 수 있는 고위험 환자를 찾는 데 유용하다고 알려진 몇 가지 혁신적 방법을 간략하게 소개하면 다음과 같다.

유전자 표식(genetic marker)검사

혈장 지단백질(lipoprotein, Lp)중 Lp(a) 농도는 유전적으로 결정되는데, 농도가 30 mg/dl 이상일 경우 저밀도(LDL) 콜레스테롤이, 많이 높지 않더라도, 120-140 mg/dl 이상이면 관상동맥질환이 조기(premature)에 발생할 수 있고 또한 Lp(a)가 높은 경우 LDL을 적극 치료하여 LDL \leq 110-120 mg/dl로 낮추면 고Lp(a)에 따른 위험을 배제할 수 있다는 몇몇 보고를 종합하면 Lp(a)는 고LDL환자에서는 위험도 평가에 도움이 되리라 생각된다.

유전자 다형현상(genetic polymorphism)의 예로 안지오텐신 전환효소(ACE) 유전자는 I/I, I/D 및 D/D 세 개의 대립유전자가 있다. ACE 유전자형과 관상동맥질환과의 연구를 종합하면, ACE D/D 유전자형을 가진 환자는 혈중 ACE 농도가 높고, 또한 다른 두 형의 유전자형을 가진 환자보다 질병발생 위험이 높을 뿐 아니라 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 중 D/D형 환자에서는 심근경색이 2.5배나 높았다. 이러한 사실은 ACE D/D 유전자형 환자는 관상동맥질환의 조기 발생 위험이 높고 고콜레스테롤혈증이 함께 있을 때는 더욱 가속화됨을 뜻하며, 후자가 동반된 예에서는 보다 적극적 치료가 필요함을 시사한다고 할 수 있다. 한편, ACE D/D 유전자형 환자 중 혈압이 정상인 경우 관상동맥질환의 조기발생 위험을 줄이기 위한 ACE억제제를 사용할 것인가에 대해서는 더 많은 연구가 있

어야 할 것 같다.

영상진단법(imaging techniques)

죽상(동맥)경화는 전술한 바와 같이 임상증상이 나타나기 오래 전부터 병변이 진행하기 때문에 그 과정을 조기에 영상 진단할 수 있다면 진행과정을 적절하게 차단하여 예방효과를 극대화 할 수 있다. 혈관조영술이나 혈관내 초음파검사로는 가능하지만 무엇보다 큰 단점은 둘 모두가 관혈적 검사여서 임상적용이 쉽지 않다. 비관혈적 영상법으로 이 방면의 연구에 많이 사용되는 것은 경동맥초음파, 전자선단층촬영(electron beam computer tomography, EBCT), MRI, PET(positron emission tomography), ultrasound detection of intra-aortic atherosclerotic debris, ultrasound assessment of brachial artery flow-mediated vasodilation (endothelium-dependent)등이며, 다소간에 차이가 있지만 문제가 되는 것은 해상력과 비용이다. 이들 중 경동맥초음파와 EBCT를 요약하면 다음과 같다.

경동맥초음파는 경동맥의 내막과 중막의 두께를 초음파를 이용하여 직접 측정하는 검사로서 죽상경화의 초기 병변인 지방선조에 의한 내막-중막의 비후를 볼 수 있으며, 내막-중막두께와 관상동맥질환의 존재사이에 경한 상관성이 있다. 본 검사는 저렴하고 또한 검사가 용이하여 집단연구나 위험인자 조절에 대한 효과의 연구 등에 많이 이용되고 있다.

EBCT는 비관혈적 영상법중 가장 널리 사용되고 있으며, 관상동맥 칼슘침착(coronary artery calcium, CAC)의 정도와 분포를 정량화 할 수 있다. 몇몇 보고를 요약하면, CAC의 유병률은 대체로 여자보다 남자에서 높고, 무증상의 젊은 성인에서 CAC빈도는 관상동맥질환의 위험도가 클수록 높으며 대체로 비만도, 수축기혈압, LDL-콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤 그리고 유아기 비만도와는 유의한 상관성이 있다고 한다.

EBCT상 CAC 양성일 때 관상동맥질환의 진단률은 대체로 예민도(sensitivity)는 73-95%, 특이도(specificity) 72-100%로 알려져 있으며, 관상동맥질환은 칼슘분포와 반드시 일치하는 것이 아니고 관상동맥 어딘가에 유의한 협착이 있음을 뜻한다. 심혈관사고의 예측에 관해서는 무증상의 환자에서 관상동맥 석회화가 발견될 경우 사고위험도는 2.7배 높다는 보고도 있다. 그러나 EBCT가 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 흡연 같은 전통적 위험인자를 이용한 위험도 평가법보다 더 나은지에 관해서는 논란이 있어 향후 더 많은 연구가 필요할 것 같다.

순환인자(circulating factor)

최근에는 이상의 방법외에도 endothelin, C-reactive protein, homocysteine, chlamydia titer 같은 몇몇 순환인자가 관상동맥 사고의 예측에 이용되고 있으며 이들 인자의 수치가 높을 때 사고위험은 높다고 한다.

유전자 표식검사, 영상진단법 그리고 순환인자 측정 모두는 무증상의 관상동맥질환 환자에서 예후를 더 세분화하는데 매우 중요하다. 그러나 이들 방법을 동원해도 많은 예가 중간 위험군에 있다는 사실, 그리고 질환에 대해 아직도 제한된 우리의 이해를 함께 고려하면 관상동맥질환 위험인자를 동반한 예는 그것이 갖는

위험도와는 별개로 적극 치료하는 것이 최상의 방법이라 할 수 있겠다.

참 고 문 헌

- 1) National Heart, lung and blood Institute Fact Book. Fiscal year 1995. US Department of Health and Human Services Monograp. 1996.
- 2) Ross K : *The pathogenesis of atherosclerosis, In Heart Disease, Braunwald E. (ED). W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1997.*
- 3) The Expert Panel. : *National Cholesterol Education Program Second Report. The Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult(Adult Treatment Panel II). Circulation 89: 1333, 1994.*
- 4) Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: *Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. Circulation 97: 1837, 1998.*
- 5) Cardiovascular Risk Factors: *How Should They Be Understood and Applied to Clinical Practice. University of Michigan Medical School, 1998.*