



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사 학위 논문

관상동맥 CT 혈관조영술로 진단된
무증상 죽상경화증에서
스타틴 치료의 효과

2016년 2월

서울대학교 대학원

의과대학 영상의학과 전공

서 지 운

의학 석사 학위 논문

관상동맥 CT 혈관조영술로 진단된
무증상 죽상경화증에서
스타틴 치료의 효과

The Effect of Statin Therapy in Subclinical
Atherosclerosis on Coronary Computed
Tomography Angiography

2016 년 2 월

서울대학교 대학원

의과대학 영상의학과 전공

서 지 운

관상동맥 CT 혈관조영술로 진단된
무증상 죽상경화증에서
스타틴 치료의 효과

지도교수 최 상 일

이 논문을 의학석사학위논문으로 제출함

2015년 10월

서울대학교 대학원

의학과 영상의학과 전공

서 지 운

서지운의 석사학위논문을 인준함

2016년 1월

위 원 장 _____ (인)

부 위 원 장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

초 록

목적: Coronary computed tomography angiography (CCTA) 로 진단된 무증상 관상동맥질환 환자들을 2013 년 미국심장학회 (American College of Cardiology and American Heart Association, ACC/AHA) 에서 제시된 권고안의 위험도 평가에 따라서 분류하여 스타틴 복용유무에 따른 major adverse cardiac event (MACE) 의 발생 및 무사고생존률 (event-free survival) 에 대해 알아보고 스타틴의 효과 및 그 적정성에 대해 평가하고자 한다.

방법: 2006 년 1 월부터 2007 년 12 월까지 건강검진을 목적으로 CCTA 를 시행 받은 무증상 환자 4,255 명을 대상으로 2013 AHA/ACC 권고안에 제시된 위험도 평가에 따라 스타틴 복용군을 무증상의 세 개의 군으로 구분하였다. 모든 대상에 대해 임상적인 소견을 의무기록 및 면담에 대해 정보를 수집하였으며, coronary artery calcium score (CACS) 및 CCTA 에서의 소견인 협착 정도, 경화반의 특성, 침범 분절에 대해서 분석하였다. 이를 바탕으로 전체 및 각각의 군에서 CCTA 에서 관상동맥질환의 협착 정도와 스타틴복용 유무 및 그 강도에 따라 평균 (median) 87 개월 (사분범위 38-97 개월) 의 추적기간 동안의 MACE 발생을 평가하였다. 그 중에서 중강도의 스타틴을 권고된 대로 복용한 두 개의 군의 574 명에 대해서 MACE 발생의 예측인자에 대해 평가하였다. 통계학적 분석은 임상적 특성 및 CCTA 소견의 비교는 t 검

정 및 카이제곱검정을 하였으며, 무사고생존율은 Kaplan-Meier 생존분석을, 예측인자에 평가는 Cox 회귀분석을 이용하였다.

결과: 1344 명이 스타틴을 복용하였으며, 2013 ACC/AHA 권고안에 해당한 대상 1343 중 695 (51.4%)명이 스타틴을 복용하였다. 평균 (median) 87 개월의 추적기간 동안 35 명에서 MACE 가 발생하였다. 이중 30 명은 스타틴을 복용하였으며, 나머지 5 명은 스타틴을 복용하지 않았던 경우였다. 스타틴 복용권고여부에 상관없이 스타틴을 복용하는 경우에 30 (2.2%) 명, 복용하지 않는 경우 5 (0.2%) 명으로 MACE 가 더 많이 발생하였으며, 유의하게 무사고생존율이 낮게 나타났다 ($p < 0.001$). CCTA 에서 정상 관상동맥을 보인 경우에는 다른 위험인자에 상관없이 MACE 가 전혀 발생하지 않았다. CCTA 에서 비협착병변이 있었던 경우가 정상보다, 협착병변을 보인 경우가 비협착병변인 경우보다 무사고생존율이 낮았으며, 스타틴 복용유무는 유의한 생존율의 차이를 보이지 않았다. 권고안에 따라 중강도 스타틴을 복용한 574 명 중에서는 18 명에서 MACE 가 발생하였으며, MACE 발생유무에 따른 다변량 분석에서 segmental involvement score (SIS) 만 유의한 위험도 예측인자로 나타났다 (adjusted hazard ratio 2.558; 95% 신뢰구간 1.506-4.347; $p=0.001$).

결론: CCTA 에서 관상동맥이 정상인 경우에는 스타틴을 권고되는 대상 이더라도 스타틴 복용유무에 상관없이 매우 좋은 예후를 보인다. 반면, 무증상 관상동맥질환이 있는 경우 2013 AHA/ACC 스타틴 권고안에 따

큰 스타틴 복용은 유의한 생존율의 감소를 보이지 못한다. MACE 발생에 있어 2013 AHA/ACC 스타틴 권고안에 따른 스타틴 복용보다는 관상동맥질환이 있는 분절의 수인 SIS 가 독립적인 예측인자로 의미가 있으며 위험도 분류에 도움이 될 것으로 생각된다.

주요어: 관상동맥CT혈관조영술, 관상동맥질환, 스타틴
학 번: 2014-21135

목 차

초 록.....	i
목 차.....	iii
표 목 차.....	iv
그림목차.....	v
제1장 서 론.....	1
제2장 대상 및 방법.....	11
제3장 결 과.....	17
제4장 고 찰.....	43
제5장 결 론.....	51
참 고 문 헌.....	52
Abstract.....	57

표 목차

표 1. 스타틴의 종류와 용량에 따른 LDL-C 저하 강도	5
표 2. 스타틴 권고군의 demographic data 및 임상적 특성.....	18
표 3. 스타틴 비권고군의 Demographic data 및 임상적 특성.....	20
표 4. 스타틴 복용유무에 따른 MACE 발생	24
표 5. CCTA 소견에 따른 MACE 발생.....	26
표 6. 스타틴 권고군에서 스타틴 복용강도에 따른 MACE 발생.....	32
표 7. 권고분류군과 CCTA 에서 진단된 관상동맥 협착정도에 따른 스타틴 복용강도.....	33
표 8. 제 3 군과 제 4 군에서 MACE 예측인자에 대한 단변량 및 다변량 분석.....	41
표 9. 스타틴 복용유무에 따른 CT 소견 및 LDL-C.....	50

그림 목차

그림 1. 2013 미국심장학회 스타틴 권고안	8
그림 2. 전체에서 스타틴 복용유무에 따른 무사고생존	24
그림 3. 스타틴 권고군에서의 스타틴 복용유무에 따른 무사고생존	25
그림 4. 스타틴 비권고군에서의 스타틴 복용에 따른 무사고생존.....	25
그림 5. 비협착병변이 있는 권고군에서 스타틴복용에 따른 무사고생존	27
그림 6. 협착병변이 있는 권고군에서 스타틴 복용에 따른 무사고생존..	27
그림 7. 비협착병변이 있는 비권고군에서 스타틴복용에 따른 무사고생존	28
그림 8. 협착병변이 있는 비권고군에서 스타틴복용에 따른 무사고생존	28
그림 9. CCTA 에서 발견된 관상동맥병변 협착 정도에 따른 스타틴 복용 강도.....	30
그림 10. 권고군 분류에 따른 복용여부 및 권고강도 복용여부.....	30
그림 11. 스타틴 복용강도에 따른 무사고생존	36
그림 12. 제 2 군에서 스타틴 복용강도에 따른 무사고생존	36
그림 13. 비협착병변이 있는 제 3 군에서 복용강도에 따른 무사고생존 .	37

그림 14. 협착병변이 있는 제 3 군에서 복용 강도에 따른 무사고생존 ...	37
그림 15. 제 4 군에서 스타틴 복용강도에 따른 무사고생존	38
그림 16. 비협착병변이 있는 제 4 군에서 복용 강도에 따른 무사고생존	38
그림 17. 협착병변이 있는 제 4 군에서 복용강도에 따른 무사고생존.....	39

제 1 장 서 론

심장혈관질환은 전세계인구의 약 31% 에 해당하는 약 1,750 만 명의 사망원인이 되는 심각한 질환이다. 2014 년 우리나라 사망원인의 2 위에 해당될 정도로 사회적인 차원에서 예방책이 강구되어야 할 중요한 질환으로 대두되고 있다. 이 중에서도 관상동맥심장질환은 심장에 혈류를 공급하는 관상동맥의 동맥경화 및 협착으로 인해 발생하는 질환이다. 이미 잘 알려진 Framingham risk study 를 비롯하여 많은 연구기관과 국가에서 심장혈관의 위험인자에 대한 분석 및 이를 예방하고자 하는 노력들이 이루어 지고 있다.

1. 관상동맥 질환

오래 전부터 관상동맥질환의 위험 요인에 대하여 여러 연구들이 진행되어 왔다. 이러한 연구의 선두에 있었던 Framingham heart study 에서는 나이, 총콜레스테롤, 흡연, high density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤, 수축기 혈압 등을 등을 위험인자로 규정하고 있다. 이후에도 대규모의 진행되는 코호트에서는 기존에 의미 있게 알려진 위험인자들을 바탕으로 당뇨, 조기심근경색증의 가족력과 더불어 비만, 운동부족, 부족, 음주, 식이 스트레스와 같은 생활습관 등의 위험요인에 대해서도 연구되고 있다. 뿐만 아니라 high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) 와 같은 혈액검사나 다양한 비침습적 검사 결과를 통해 동맥경화 위험도를 평가하고 있다

2. 스타틴 치료

죽상경화성 심혈관질환은 생활습관 및 고혈압 조절, 혈중지질농도 조절 등을 통한 일차 예방효과가 있는 것이 증명되어 있어 이에 대한 적극적인 조절이 필요하다

1) 지질 대사

간에서 생성되는 중성지방이 많은 very low density lipoprotein (VLDL) 은 조직으로 흡수되면서 점차 크기가 작고 중성지방의 비율이 낮으며, 비중이 높은 지단백입자로 점차 변한다. 남은 LDL 입자는 수용체가 있는 간으로 들어가거나 또는 조직에 침착하여 동맥경화의 원인이 되기도 한다.

소장이나 간에서는 HDL 의 아포단백인 apoA 가 만들어지며, 이들이 chylomicron remnant 등과 결합하여 HDL3 가 만들어진다. 조직에 분포하는 과도한 콜레스테롤은 LCAT 에 의하여 ester 화 되고 이것이 HDL3 와 결합하여 보다 콜레스테롤 함량이 많은 HDL2 의 형태로 바뀌게 된다. HDL2 는 간에 분포하는 CLA-1/SRB-1 과 같은 HDL 수용체에 의하여 간으로 전달된다. 일부분은 혈장의 CETP (cholesterol ester transfer protein) 과 같은 단백질에 의하여 cholesterol ester 를 중성지방이 많은 입자에 내어주고 대신 중성지방을 받아오는 과정을 거치게 되어 과도한 콜레스테롤이 쌓여있는 조직에서 콜레스테롤을 제거하는 역할을 한다.

2) 스타틴의 작용기전 및 효과

콜레스테롤 합성의 속도조절 단계인 HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A)를 메발론산 (mevalonic acid)로 전환시키는 과정에 작용하는 효소인 HMG-CoA 환원효소 (HMG-CoA reductase)를 억제한다. 그 결과 간세포에서 콜레스테롤의 생산이 감소하여 세포내의 콜레스테롤 양이 감소하고, 이어서 간세포 표면에 LDL 수용체 발현이 증가하여 혈액 내 콜레스테롤을 많이 간세포 내부로 유입시켜 제거함으로써 혈청 콜레스테롤 농도를 감소시킨다. 또한 간에서 VLDL의 합성을 감소시키고 LDL 수용체를 통해 VLDL을 제거하기 때문에 중성지방의 농도를 감소시키는 효과가 있으며, apolioprotein B-100의 합성 또한 억제한다.

취약성 경화반의 안정화 (plaque stabilization) 시키며 죽상경화반을 퇴화 (atherosclerotic plaque regression) 및 혈관을 재형성 (vascular remodeling) 효과를 가지는 것으로 알려져 있다(1, 2). 혈관스타틴 작용에 의해 콜레스테롤 합성 과정에서 생산되는 물질의 감소에 따른 isoprenylated protein 합성감소를 통해 염증성 인자들의 활동을 억제한다. 스타틴은 혈관내피세포의 기능을 개선시키고 죽상경화 진행과정에 관여하는 세포의 증식을 억제하여, hsCRP를 감소시키고 혈전형성 인자, 염증매개 인자를 억제하는 다면발현성 효과 (pleiotropic effect)를 통해 추가적인 항죽상경화 효과를 보인다.(3)

3) 현재 권고안

2013 년 11 월 미국심장학회(American College of Cardiology and American Heart Association, ACC/AHA) (4)는 성인의 심혈관질환 위험도 감소를 위한 새로운 혈중 콜레스테롤 조절 지침을 발표한 바 있다. 기존에 발표되어 널리 사용되던 2001 NCEP-III/ATP-III, 2011 ESC/EAS (European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society) 조절지침 등 이전에 발표되었던 지침들과는 그 접근법, 치료방법, 위험군의 산정 등에 있어 심대한 변화를 보이고 있어 학계와 임상 의사들에게 큰 논란을 불러 일으켰다.

스타틴의 효용이 확실한 그룹을 크게 4 군으로 나누어(그림 1) 스타틴을 얼마나 복용하는 것이 이상적인지를 권고하고 있다. 본 권고안은 스타틴의 종류와 용량을 세분화하여 LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol)의 강하효과 정도에 따라 기저치 대비 50% 이상의 강하효과를 보이는 경우를 고강도, 30-50%의 강하효과를 보이는 경우를 중강도, 그 이하를 저강도로 정의하였고 그들 중 임상연구를 통한 근거가 확실한 용량을 표시하여 구분하였다 (표 1).

표 1. 스타틴의 종류와 용량에 따른 LDL-C 저하 강도 (4)

고강도 (mg)		중강도 (mg)		저강도 (mg)	
평균 LDL-C 감소 >50%		평균 LDL-C 감소 30%~50%		평균 LDL-C 감소 <30%	
Atorvastatin	40-80	Atorvastatin	10	Pravastatin	10-20
Rosuvastatin	20	Rosuvastatin	10	Lovastatin	20
		Simvastatin	20-40		
		Pravastatin	40		
		Lovastatin	40		
		Fluvastatin	80		
		Pitavastatin	2-4		

- 제 1 군: 죽상경화성 심혈관질환자

죽상경화성 심혈관질환자는 관상동맥심질환자(급성관상동맥 증후군, 심근경색, 안정형협심증, 관상동맥 또는 기타 동맥 재개통술의 병력), 뇌졸중, 말초동맥질환의 세 가지로 정의되었다. 이 차예방으로 분류되는 제 1 군에게 권고되는 스타틴은 고강도의 스타틴이며 75 세 이상의 고령이나 스타틴의 치료에 부작용 등으로 유지가 어려울 경우 한 단계 완화한 중강도의 스타틴을 사용하도록 권고하고 있다.

- 제 2 군: 상위군에 해당되지 않고 LDL-C 수치가 190 mg/dL 이상인 경우

20 세 이상의 성인에서 LDL-C 수치가 190 mg/dL 이상인 경우로, 죽상경화성 심혈관질환의 평생 위험도가 높은 군으로 분류되며 가족성 고콜레스테롤혈증이 포함된다. 이 군에서 스타틴에도 충분한 LDL-C 의 강하를 얻을 수 없다면 비스타틴 지질 강하 약제의 사용이 필요할 수 있다. 또한 75 세 이상의 증거력이 약한 고령에서는 한 단계 이하 용량의 스타틴이 권유된다.

- 제 3 군: 상위군에 해당되지 않은 당뇨

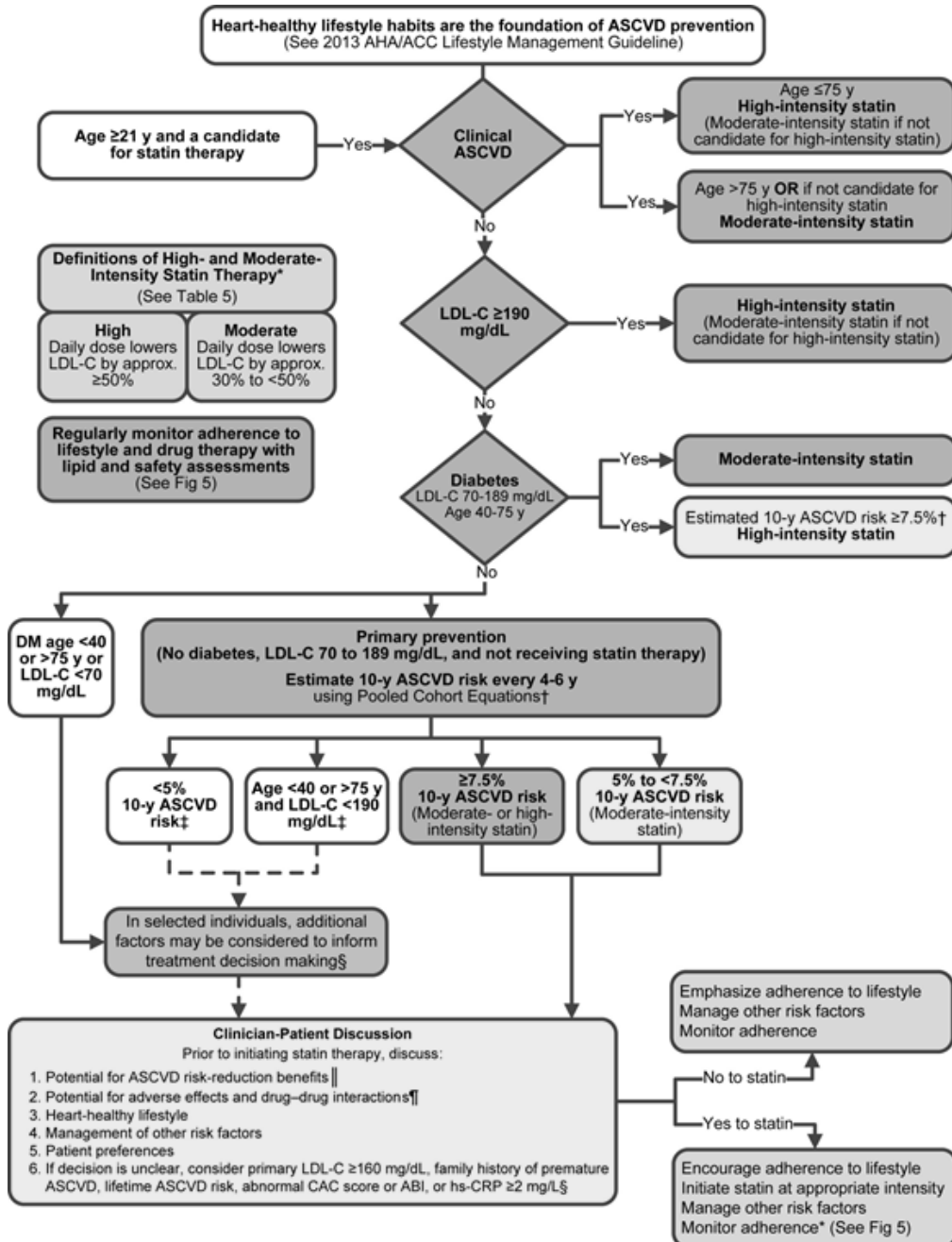
40 세에서 75 세 사이의 제 1 형 또는 제 2 형 당뇨병환자의 경우 스타틴 치료가 뇌심혈관 위험도를 낮출 수 있을 것이라 유추되어 최소한 중강도 이상의 스타틴 치료가 권고된다. 중강도 스타틴의 저용량 투여로도 당뇨상태에서의 심혈관질환의 예방을 보여준 연구결과가(5) 있어 이와 같이 권고되지만, 10 년 내 죽상경화성

심혈관질환 발생 위험이 7.5% 이상이면 고강도의 스타틴 치료를 권고하고 있다.

- 제 4 군: 상위군에 해당되지 않으며 10 년 내 죽상경화성 심혈관 질환의 발생이 7.5% 이상으로 높은 경우

뇌심혈관질환이나 당뇨가 없는 40 에서 75 세 사이, LDL-C 이 70-189 mg/dL 인 집단의 경우 10 년 내 죽상경화성 심혈관질환 위험도를 Pooled Cohort Equations 을 통해 계산(<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>) 하여, 스타틴 치료 시작여부를 결정한다. 권고되는 스타틴은 40 에서 75 세의 대상자들에게는 중강도나 고강도의 스타틴 치료이다. 중강도 또는 고강도의 스타틴 치료에 따른 부작용의 발생이 뇌심혈관질환의 예방효과를 넘어서지는 않는다. 죽상경화성 심혈관질환 위험도의 상대적인 감소 효과는 남녀 동등할 것으로 판단되나 인종간의 차이는 고려하여야 할 것으로 보이며, 한국인과 같은 아시아인은 백인과 같은 알고리즘을 사용함으로써 위험도의 과대평가 또는 해당군에 대한 스타틴효과의 과대평가 가능성이 존재한다는 점을 유념해야겠다.

그림 1. 2013 미국심장학회 스타틴 권고안 (ACC/AHA guideline) (4)



4) 스타틴의 안정성

스타틴 치료는 효용이 부작용을 증가하는 경우에만 개시·유지하여야 하며, 환자가 75 세 이상의 고령인 경우, 신장 및 간기능을 포함한 다발성 장기 기능저하, 근육병증 및 스타틴 부작용의 병력, ALT 가 정상 상한치의 3 배 초과 상승 수치를 보이는 경우, 약물의 다제 복용, 출혈성 뇌졸중 병력, 아시아 인종, 최대용량의 스타틴 복용 시에는 주의하여야 하며 감량이 필요하다. 이러한 경우 이외에는 일반적으로 스타틴의 안정성은 매우 높은 것으로 알려져 있어서 주기적인 creatine kinase (CK) 수치 측정은 필요 없다. 다만, 근병증의 위험이 높을 것으로 판단되는 대상에게 기저치를 측정하는 것을 권고하고 있다.

3. Coronary computed tomography angiography (CCTA) 와 관상동맥 질환

CCTA 는 관상동맥의 죽상경화반을 직접적으로 보여주어 그 해부학적 위치 및 경화반의 특성을 평가 할 수 있기 때문에, 무증상의 비협착 관상동맥질환의 진단에 유용하다고 알려져 있다(6). 앞선 여러 연구에서는 CCTA 에서 관상동맥이 정상인 경우에 예후가 좋으며, 심혈관질환의 발생률이 감소하며 생존율이 높은 것으로 알려져 있다. 또, 관상동맥질환의 정도가 심해질 수록 생존율이 낮아진다고 보고된 바 있어 심혈관질환

의 위험도 분류에 도움이 되며, 특히 증상이 있는 환자에 예후 예측에도 중요한 인자로 그 유용성이 있음이 알려져 있다(7-10).

최근 여러 연구에서는 CCTA 에서 발견된 무증상 관상동맥질환을 가진 환자에서 스타틴 치료의 유용성을 보고하고 있다. 하지만 아직까지 스타틴의 종류 및 그 강도에 따른 효과에 대한 분석은 없었다.

4. 연구의 목적

본 연구에서는 CCTA 를 통해 진단된 무증상 관상동맥질환 환자들을 2013 ACC/AHA 에서 제시된 권고안의 위험도 분류에 따라서 분류하여 스타틴 복용유무 및 그 강도에 따른 MACE 발생 및 무사고생존율(event-free survival)에 대해 알아보고 스타틴의 효과 및 치료의 적정성에 대해 평가하고자 한다.

제 2 장 대상 및 방법

1. 대상

2006 년 1 월부터 2007 년 12 월까지 건강검진을 목적으로 CCTA 를 시행 받은 무증상의 환자를 대상으로 하였다. 이중에서 이전에 이미 관상동맥질환의 병력이 있거나 관상동맥 혈관중재술을 시행 받은 사람, 의무기록이 불충분한 경우 및 선행하는 악성 종양을 가진 사람을 제외한 4255 명 (남자 2559 명, 여자 1696 명)을 대상으로 하였다.

환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였으며, 본 연구기관의 의학연구 윤리심의위원회 (institutional review board, IRB)의 승인을 받았다. 모든 대상에게서 CCTA 시행 및 조영제 사용에 대해 설명을 한 후, 동의서를 얻었다.

2. 방법

1) 위험인자에 대한 자료수집

모든 대상자의 의무기록을 두 명의 연구자가 후향적으로 조사하였다. 심혈관 질환의 위험인자로 알려진 인구학적 특성인 나이, 성별 및 신체 체중 수치를 얻었고 이를 통해 체질량지수 (body mass index, BMI) 를 산출하였다. 또한, 생활양식 및 과거력 (고혈압, 당뇨, 고콜레스테롤증),

가족력 (직계가족 중 심근경색증 및 뇌졸중), 흡연, 음주, 약물 복용 등을 포함하였다.

2) 생화학적 검사

채혈은 12 시간 공복 상태에서 시행하였으며, 채취한 혈액을 원심분리하여, 총콜레스테롤, HDL-C, LDL-C, 중성지방, 공복혈당 및 hsCRP 를 측정하였다. 총콜레스테롤과 중성지방은 효소법을 이용하여, HDL-C 은 dextran sulfate MgCl₂ 로 처리한 후 효소법으로 측정하였다. LDL-C 은 중성지방이 500mg/dl 미만인 경우에 Freidwald 공식으로 산출 하였다.

3) CCTA 촬영 및 영상재구성

모든 대상자에서 CT 는 동일한 64 채널 다채널 CT (Brilliance 64; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)가 사용되었다. CCTA 는 본연구가 이루어진 병원의 표준 검사 프로토콜에 따라 0.42 초 회전 속도와 절편 두께는 2.5-mm, 64 x 0.625 mm collimation 로 하였으며, 관전압 120 kVp 로 촬영하였다.

CCTA 를 시행하기 위해 최소 4 시간 전부터 금식을 하고 검사 시행 전 기준 심박동수가 70 회를 초과하는 경우 촬영 한 시간 전에 베타 차단제인 에스모롤 (Jeil Pharm, Seoul, Korea) 10~30 mg 을 정맥 투여 하였다. 금기증이 없는 대상자에 대해서는 검사 직전 0.6mg 니트로글리세린 설하정을 투여하였다. 조영제 및 생리식염수의 주입은 자동 수액

주입기 (Automatic dual injector system, stellant®, Medrad, CA, USA)를 이용하여 CT 조영제 이오메프롤 (Iomeron 400, Bracco, Milan, Italy) 초당 4 mL 의 속도로 80mL 을 급속 주입하였고 이어서 생리식염수 50 mL 를 초당 3 mL 속도로 주입하였다. 조영증강을 위한 관심영역은 하행대동맥에 위치시켰으며 자동 조영 추적체계 (automated bolus tracking system) 를 이용하여 150 HU 를 도달하는 순간부터 촬영을 시작하였다. 후향적 심전도 동기화를 통해 적절한 영상을 선택 하였다.

촬영 후 영상 재구성을 위한 전용 영상 재구성 장비로 기본 자료를 이송한 후 기본 단축영상, 2-방 및 4-방 영상 및 관상동맥의 굴곡 다평면 재구성(curved multiplanar reformation, CMPR) 영상 및 3 차원 체적 영상을 제작하였다.

4) CCTA 분석

영상분석은 심장영상관독의 경력이 있는 두 명의 영상의학과 전문의가 각각 독립적으로 평가하였다. 관상동맥의 분절은 미국심장협회분류법 (American Heart Association classification)에 의한 16 분절 방법을 이용하였다. 즉 1. 우관상동맥의 근위부, 2. 우관상동맥의 중간부, 3. 우관상동맥의 원위부, 4. 좌주관동맥, 5. 좌전하행지의 근위부, 6. 좌전하행지의 중간부, 7. 좌전하행지의 원위부, 8. 첫 번째 대각지(diagonal branch), 9. 두 번째 대각지, 10. 세 번째 대각지, 11. 좌회선지의 근위부, 12. 첫번째 둔각지(obtuse marginal branch), 13. 두번째 둔각지,

14. 좌회선지의 원위부, 15. 후하행지 (Posterior descending artery),
16. 후외지 (posterolateral branch)로 분류하였다.

관상동맥 질환을 진단하는 정의는 각각의 분절에 대해서 병변의 직경이 바로 근위부의 정상 관상동맥 분절의 직경 과 비교하여 1-49%의 감소가 있을 경우를 비협착 병변과 50% 이상 감소가 있을 경우는 협착 병변으로 정의하였으며, 경화반이 없는 경우를 정상으로 하였다.

Segment stenosis score (SSS)는 앞서 분류한 관상동맥에서 경화반에 의한 각 분절에 협착 정도에 따라 0에서 3으로 점수화 한 후, 그 합하여 계산하였다. Segment involvement score (SIS)는 협착 정도에 상관없이 경화반이 존재하는 관상동맥분절의 개수로 정의하였다.

경화반은 다시 영상학적 특성에 따라 내부의 130 HU 이상의 석회화를 가진 석회화성 경화반 (Calcified plaque) 과 석회화 없이 조영되는 혈관내강 보다 낮은 감쇠를 보이는 비석회화 경화반 (noncalcified plaque), 50% 미만의 석회화가 혼재되어 있는 혼합 경화반 (mixed plaque)로 분류하였다. 또, 내부에 30HU 미만의 지방을 포함하면서 양성재형성 (positive remodeling, ≥ 1.1)을 보이거나, 냅킨고리징후 (napkin-ring sign), 또는 저감쇠 경화반 내부에 3mm 보다 작은 점상의 석회화를 가진 경우를 따로 고위험 경화반 (high risk plaque) 으로 정의하였다.

5) 콜레스테롤 검사 추적 및 statin 복용

혈중 콜레스테롤 수치의 추적 및 스타틴 복용에 관련된 데이터는 본 연구기관의 외래 및 입원 의무기록을 바탕으로 하였다. 추적 혈중 콜레스테롤 수치는 LDL-C 를 기준으로 조사하였으며, 대상자의 의무기록의 최초 검사를 기저치 (baseline LDL) 로, CCTA 시행 시 검사치 (CT LDL), 사건 발생 및 마지막 방문 시 검사를 최종 검사치 (final LDL) 로 정의하였다. 기저치와 최종검사치를 토대로 LDL-C 변화량을 산출하였다.

스타틴 복용에 대해서는 본 연구기관 의무기록 전체에서 약물처방내용을 토대로 최초 복용시작일 및 복용기간, 일일 복용량 및 약물의 종류에 대해 조사하였으며, 2013 ACC/AHA 권고안에 명시된 기준에 따라 스타틴의 강도를 저강도, 중강도, 고강도로 분류하였다 (표 1).

6) 추적관찰

대상자들의 추적관찰 기간은 평균(median) 87 개월 (사분범위 38-97 개월) 이었으며, 연구 시점까지 외래 관찰이 가능했던 환자는 본 연구기관의 외래 의무 기록지를 이용하였으며, 나머지 대상에서는 전화 면담 및 건강보험심사평가원의 자료를 통해 얻었다.

본 연구의 일차 목적은 major adverse cardiac event (MACE) 의 누적발생률로 급성심근경색, 부정맥 또는 심부전으로 인한 심장사 (cardiac death), 비치명적 심근경색증 (nonfatal myocardial

infarction), 입원을 필요로 하는 불안정형 협심증 (unstable angina requiring admission)를 포함하였다.

7) 통계분석

통계적 분석은 상용화된 SPSS version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 을 이용하였다. 연속형 변수는 평균 \pm 표준편차로, 범주형 변수는 빈도 및 백분율로 나타내었다. 임상적 특성, 인구형태학적 특성 및 혈액학적 검사결과 비교를 위해 범주형 변수에 대해서는 카이제곱검정을, 연속형 변수에 대해서는 t 검정을 사용하였다. 스타틴복용 유무에 따른 생존 비교는 Kaplan-Meier 생존 분석법을, MACE 에 대한 예측인자 분석은 단변량 및 다변량 Cox 회귀분석을 이용하였다. 유의수준 (p-value) 이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 정의하였다.

제 3 장 결 과

1. Demographics

연구에 포함된 대상 중 2013 ACC/AHA 권고안에 따라 분류한 스타틴 권고군과 비권고군의 각각 임상적인 특성과 CCTA 소견, MACE 발생에 따른 차이가 표 2 와 표 3 에 정리되어 있다.

스타틴 권고군에서는 MACE 가 발생한 경우에 권고안에서 새롭게 제시된 pooled cohort equation 에 의한 10 년 위험률, 관상동맥석회수치(CACS)를 비롯한 CCTA 의 소견인 비석회화 경화반, 혼합 경화반, 석회화 경화반, SIS, SSS, 혈관질환 (vessel disease), 관상동맥협착정도와 CT 시행시점에서의 LDL-C 수치 등이 두 군간에 의미 있게 차이가 났다. 반면 기존의 알려진 위험인자 들 중에서는 나이만이 두군 간의 유의한 차이를 보였다.

스타틴 비권고군에서는 스타틴 권고군에서 의미 있게 차이를 보였던 CACS 및 CCTA 소견과 10 년 위험율에 더불어 MACE 가족력여부가 유의한 차이를 보였으며, 이외에 인자들은 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

표 2. 스타틴 권고군의 demographic data 및 clinical characteristics

	MACE		p-value
	(-)	(+)	
Total	n=1319	n=24	
Age	59.92±9.34	64.92±8.21	0.007
Male gender (%)	1054 (79.2%)	21 (87.5%)	0.321
BMI (kg/m ²)	25.56±2.94	25.88±4.23	0.608
Hypertension (%)	724 (54.9%)	13 (54.2%)	0.944
SBP (mmHg)	128.6±15.74	131.63±22.73	0.355
DBP (mmHg)	79.61±10.65	77.17±11.74	0.323
Diabetes (%)	512 (8.8%)	11 (45.8%)	0.485
Smoking (%)	489 (37.1%)	8 (33.3%)	0.707
FHx_MACE (%)	136 (10.3%)	3 (12.5%)	0.727
FHx_CVD (%)	191 (14.5%)	2 (8.3%)	0.395
Anyplaque (%)	597 (45.3%)	24 (100.0%)	0.000
NCP (%)	194 (14.7%)	9 (37.5%)	0.002
MixedP (%)	340 (25.8%)	17 (70.8%)	0.000
CP (%)	223 (16.9%)	12 (50.0%)	0.000
vnP (%)	62 (4.7%)	3 (12.5%)	0.078
CACS	49.78±160.53	362.02±534.53	0.000
SIS	1.02±1.55	4.79±2.64	0.000
SSS	1.28±2.32	7.00±4.52	0.000
VDz	0.11±0.39	0.96±0.96	0.000
Stenosis (%)	15.02±20.67	56.04±20.48	0.000
Total-C.(mg/dl)	211.08±38.33	223.67±37.57	0.117
Triglyceride (mg/dl)	159.92±95.40	203.04±120.34	0.094
HDL (mg/dl)	52.28±12.27	50.25±13.12	0.459
FRS (%)	13.39±3.03	14.25±3.03	0.178
10yr-risk (%)	14.84±9.4	23.92±13.45	0.000
Base_LDL (mg/dl)	115.67±28.43	117.92±33.03	0.743

CT LDL (mg/dl)	112.81±28.73	124.95±25.32	0.047
Statin medication (%)	674 (50.2%)	21 (87.5%)	0.000

– BMI, body mass index; CACS, coronary artery calcium score; CP, calcified plaque; DBP, diastolic blood pressure; FHx_CVD, family history of cardiovascular disease; FHx_MACE, family history of major adverse cardiac event; FRS, Framingham risk score; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; MACE, Major adverse cardiac event; MixedP, mixed plaque; NCP, noncalcified plaque; SBP, systolic blood pressure; SIS, segment involvement score; SSS, segment stenosis score; Total-C, total cholesterol; VDz, vessel disease; vnP, vulnerable plaque

표 3. 스타틴 비권고군의 Demographic data and clinical characteristics

	MACE		p-value
	(-)	(+)	
Total	n=2901	n=11	
Age	48.91±7.27	50.91±6.92	0.362
Male gender (%)	1485 (51.2%)	8 (72.7%)	0.514
BMI	24.31±3.08	24.43±3.57	0.915
Hypertension (%)	541 (18.6%)	3 (27.3%)	0.464
SBP	116.24±14.55	119.73±11.62	0.344
DBP	72.39±11.31	76.27±11.38	0.285
Smoking (%)	641 (22.1%)	3 (27.3%)	0.680
FHx_MACE (%)	370 (12.8%)	4 (36.4%)	0.019
FHx_CVD(%)	348 (12.0%)	1 (9.1%)	0.767
Anyplaque (%)	392 (13.5%)	11 (100.0%)	0.000
NCP(%)	173 (6.0%)	8 (72.7%)	0.000
mixedP (%)	134 (4.6%)	4 (36.4%)	0.000
CP (%)	131 (4.5%)	3 (27.3%)	0.000
vnP (%)	38 (1.3%)	5 (45.5%)	0.000
CACS	4.743±32.07	48.48±73.60	0.000
SIS	0.21±0.63	1.91±1.22	0.000
SSS	0.23±0.79	2.73±1.56	0.000
VDz	0.01±0.14	0.64±0.81	0.000
Stenosis (%)	3.49±10.33	46.36±23.36	0.000
Total chol (mg/dl)	200.24±34.16	206.82±34.93	0.584
Triglyceride (mg/dl)	117.62±71.85	152.82±61.58	0.088
HDL (mg/dl)	58.12±13.93	55.36±15.15	0.561
FRS (%)	8.63±4.15	10.36±1.43	0.165
10yr-risk (%)	2.68±2.07	3.95±1.75	0.037
base_LDL (mg/dl)	106.648±25.34	110.636±24.80	0.606
CT LDL (mg/dl)	106.039±25.10	107.545±29.70	0.870

Statin medication (%)	640 (22.1%)	9 (81.8%)	0.000
-----------------------	-------------	-----------	-------

– BMI, body mass index; CACS, coronary artery calcium score; CP, calcified plaque; DBP, diastolic blood pressure; FHx_CVD, family history of cardiovascular disease; FHx_MACE, family history of major adverse cardiac event; FRS, Framingham risk score; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; MACE, Major adverse cardiac event; MixedP, mixed plaque; NCP, noncalcified plaque; SBP, systolic blood pressure; SIS, segment involvement score; SSS, segment stenosis score; Total-C, total cholesterol; VDz, vessel disease; vnP, vulnerable plaque

2. 스타틴 권고여부에 따른 MACE 발생

전체 4255 명 중 총 35 명에서 MACE 가 발생하였다. 스타틴이 권고되지 않았던 군에서는 스타틴을 복용하였던 649 명 중 11 명이, 복용하지 않았던 2263 명 중 2 명에서 MACE 가 발생하였다. 스타틴복용 권고군이었던 1343 명 중에서 695 명이 스타틴을 복용하였으며 그 중 21 명에서 복용하지 않았던 648 명 중 3 명에서 MACE 가 발생하였다(표 4).

복용권고여부에 상관없이 모든 대상에서 Kaplan-Meier 분석을 통한 무사고생존율은 스타틴을 복용한 경우에 더 예후가 좋지 않은 것으로 나타나며, 복용하지 않은 경우에 비해 유의한 차이를 보인다 ($p<0.001$, 그림 2). 스타틴 복용권고 여부에 따라 구분하여 분석한 경우에도 스타틴을 복용한 경우에 유의하게 무사고생존율이 낮았다 ($p<0.001$, 그림 3, 4).

각각의 군에서 MACE 발생을 CCTA 의 관상동맥 협착병변 유무에 따라 구분한 결과가 표 5 에 정리되어 있다. CCTA 에서 관상동맥이 정상인 경우에는 스타틴복용여부와 상관없이 MACE 가 발생하지 않았다. 비협착병변인 경우에는 스타틴을 복용한 285 명 중 권고군에서 9 명에서, 협착병변의 경우에는 스타틴을 복용한 106 명에서 12 명에서 MACE 가 발생하였다. 권고군에서 비협착병변보다 협착병변에서 MACE 발생에 유의한 차이를 보였다 ($p<0.001$).

스타틴 복용유무에 따른 무사고생존을 CCTA 에 소견에 따라서 나누어서 분석해 보면, 비협착병변이 있는 경우 스타틴을 복용한 경우에 무사고생존율이 유의하게 감소하였으며 ($p=0.034$, 그림 5), 협착병변이 있는 경우에는 스타틴 복용이 survival 에 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p=0.810$, 그림 6).

비권고군에서는 협착병변의 유무에 상관없이 의미 있는 무사고생존율의 차이를 보이지 않았다 (그림 7, 8).

표 4. 스타틴 복용유무에 따른 MACE 발생

	MACE		
	Recommended	Not recommended	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Statin (-)	3 (0.2%)	2 (0.1%)	5 (0.1%)
Statin (+)	21 (1.6%)	9 (0.3%)	30 (0.7%)
Total	24 (1.8%)	11 (0.4%)	35 (0.8%)

그림 2. 전체에서 스타틴 복용유무에 따른 무사고생존

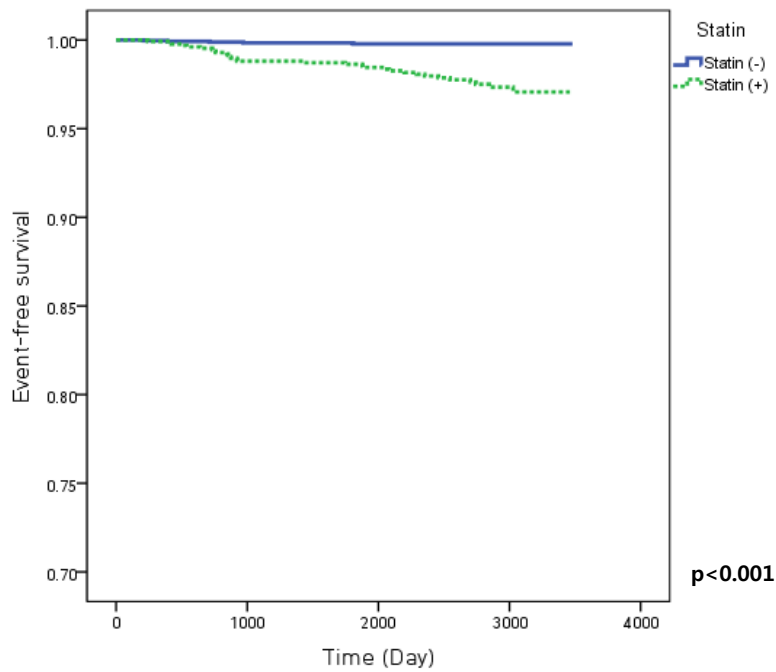


그림 3. 스타틴 권고군에서의 스타틴 복용유무에 따른 무사고생존

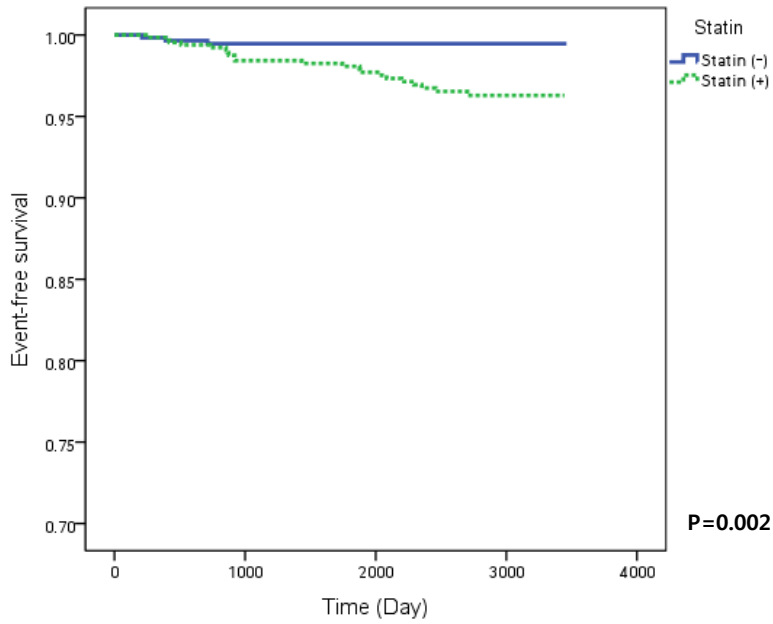


그림 4. 스타틴 비권고군에서의 스타틴 복용에 따른 무사고생존

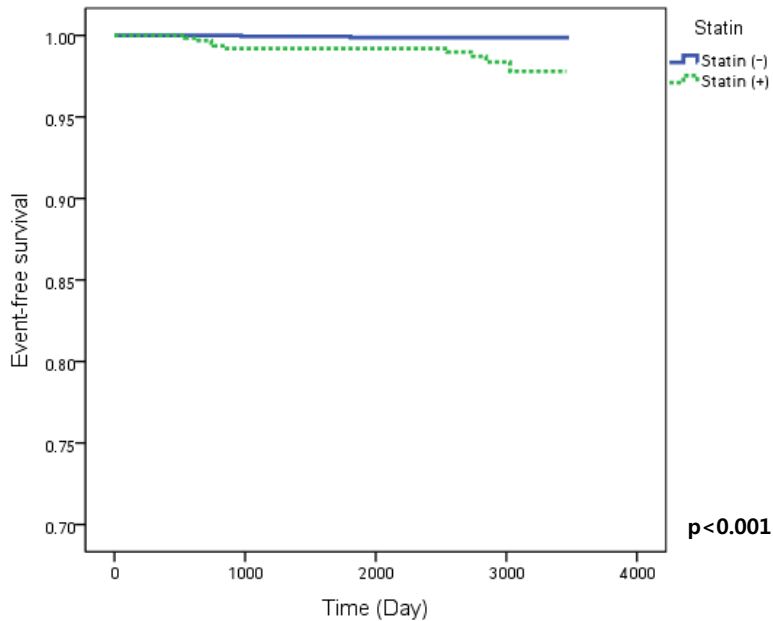


표 5. CCTA 소견에 따른 MACE 발생

	Statin	Recommended			Not recommended		
		n	MACE	p	n	MACE	p
Normal	(-)	419	0 (0.0%)		2037	0 (0.0%)	
	(+)	304	0 (0.0%)		473	0 (0.0%)	
	Total	723	0 (0.0%)		2510	0 (0.0%)	
Insignificant CAD	(-)	203	0 (0.0%)		213	2 (0.9%)	
	(+)	285	9 (3.2%)		148	4 (2.7%)	0.232
	Total	488	9 (1.8%)		361	6 (1.7%)	
Significant CAD	(-)	26	3 (11.5%)		13	0 (0.0%)	
	(+)	106	12 (11.3%)	<0.001	28	5 (17.9%)	0.160
	Total	132	15 (11.4%)		41	5 (12.2%)	
Total		1343	24 (1.8%)		2912	11 (0.4%)	

- CAD: Coronary artery disease

그림 5. 비협착병변이 있는 권고군에서 스타틴복용에 따른 무사고생존

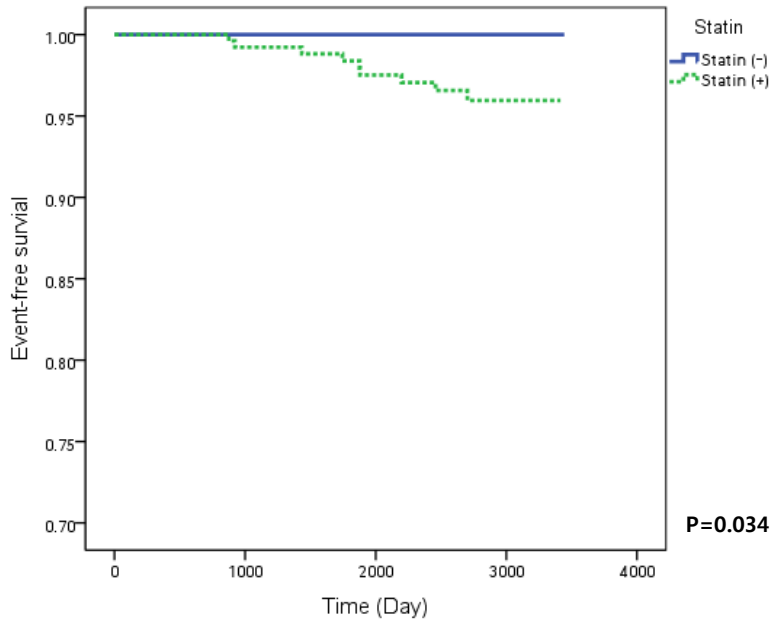


그림 6. 협착병변이 있는 권고군에서 스타틴 복용에 따른 무사고생존

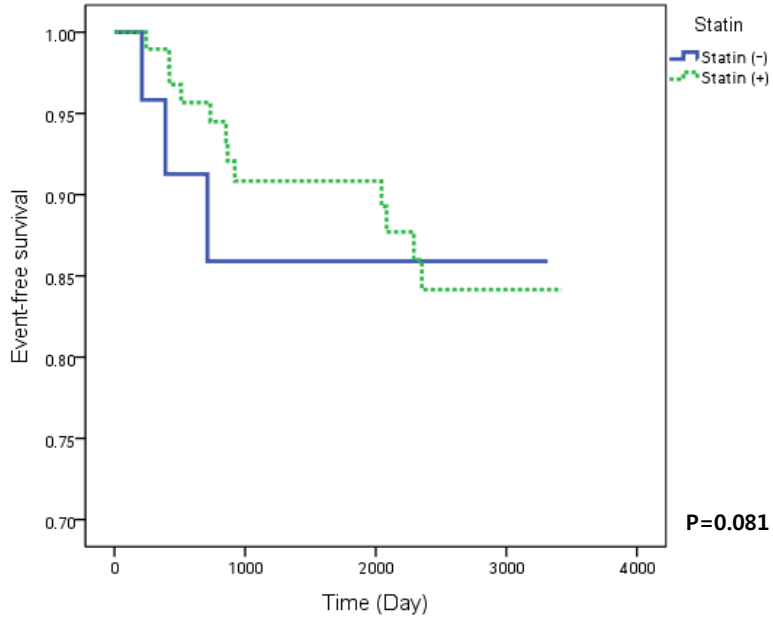


그림 7. 비협착병변이 있는 비권고군에서 스타틴복용에 따른 무사고생존

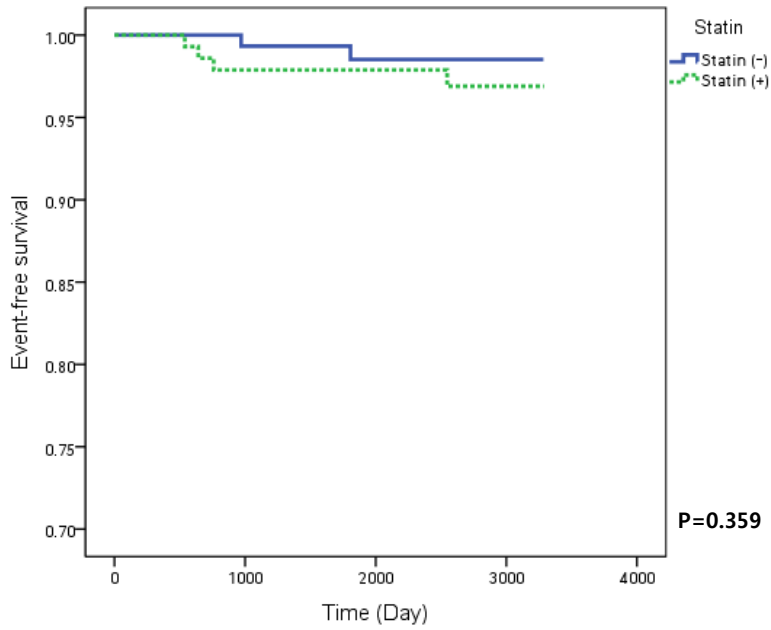
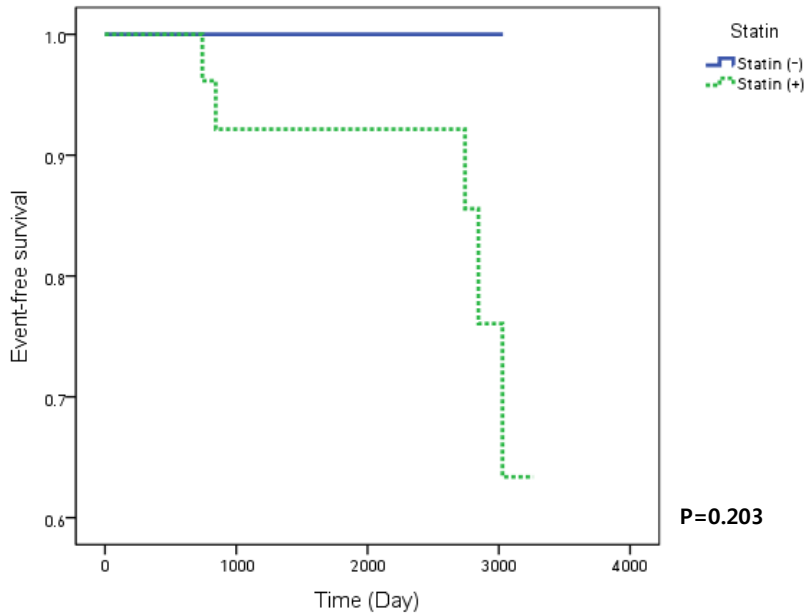


그림 8. 협착병변이 있는 비권고군에서 스타틴복용에 따른 무사고생존



3. 스타틴 복용 강도에 따른 MACE 발생

1) 스타틴 복용강도 분포 및 권고강도와의 차이

스타틴 복용이 권고된 1343 명 중 695 명이 스타틴을 복용하였으며 20 명이 고강도, 588 명이 중강도, 나머지 87 명이 저강도의 스타틴을 복용하였다. 2013 ACC/AHA 권고안에 따라 스타틴을 복용하여야 하는 1343 명 중 594 명이 권고안 제시된 권고강도의 스타틴을 복용하였다. 나머지 346 명은 복용하지 않았으며, 101 명은 권고강도보다 낮은 강도의 스타틴을 복용하였다 (그림 9). 권고가 대상이 되는 분류군에서의 권고강도 복용여부와 그 수가 그림 10 에 정리되어 있다.

그림 9. CCTA 에서 발견된 관상동맥병변 협착 정도에 따른 스타틴 복용강도

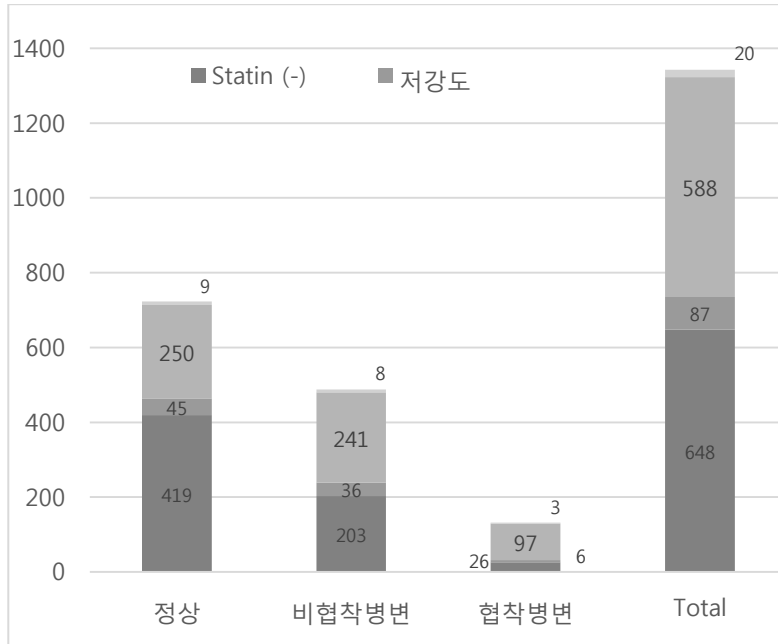
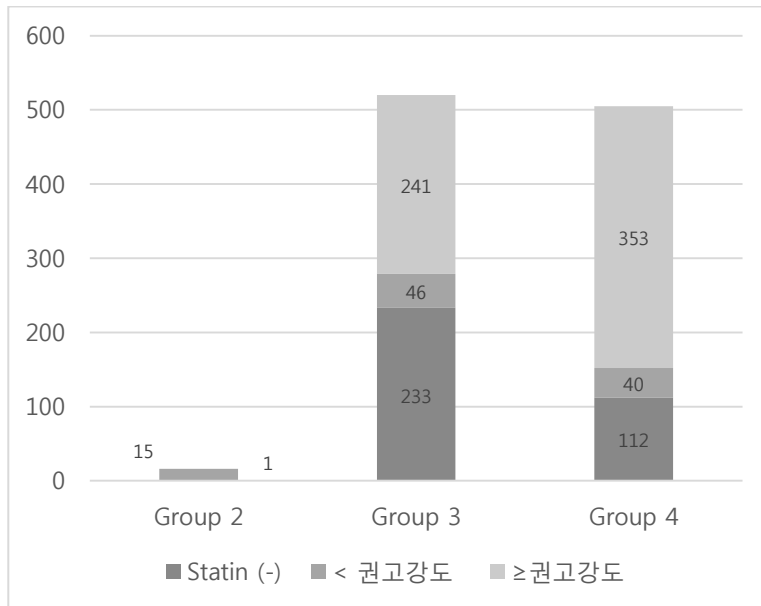


그림 10. 권고군 분류에 따른 복용여부 및 권고강도 복용여부



2) 스타틴 복용강도에 따른 MACE 발생

고강도를 복용하였던 20 명 중에서는 MACE 가 발생하지 않았으며, 중강도를 복용하였던 588 명 중 18 명, 저강도를 복용한 87 명 중 3 명 그리고 복용하지 않았던 648 명 중에는 3 명에서 MACE 가 발생하였다 (표 6).

권고안에 제시된 권고강도 이상의 스타틴을 복용한 594 명 중 18 명에서, 권고강도 미만을 복용한 749 명 중 6 명에서 MACE 가 발생하였다.

Kaplan-Meier 생존 분석에서는 중강도의 스타틴을 복용한 경우, 복용하지 않은 경우보다 유의하게 무사고생존율이 낮았다. 이외의 강도를 복용한 경우에는 유의한 생존율의 차이를 보이지 않았다.

표 6. 스타틴 권고군에서 스타틴 복용강도에 따른 MACE 발생

스타틴 강도	Total	MACE
Statin (-)	648	3 (0.5%)
저강도	87	3 (3.4%)
중강도	588	18 (3.1%)
고강도	20	0 (0.0%)
Total	1343	24 (1.8%)
<권고강도	749	6 (0.8%)
≥ 권고강도	594	18 (10.9%)
Total	1343	24 (1.8%)

표 7. 권고분류군과 CCTA 에서 진단된 관상동맥 협착정도에 따른 스타틴 복용강도

CCTA	스타틴강도	제 2 군		제 3 군		제 4 군	
		n	MACE	n	MACE	n	MACE
정상	Statin (-)	1	0	147	0	271	0
	저강도	-	-	28	0	17	0
	중강도	10	0	109	0	131	0
	고강도	-	-	4	0	5	0
	Total	11	0	288	0	424	0
비협착병변	Statin (-)	-	-	75	0	128	0
	저강도	1	0	15	1	20	0
	중강도	4	0	86	3	151	5
	고강도			1	0	7	0
	Total	5	0	177	4	306	5
협착병변	Statin (-)	-	-	11	2	15	1
	저강도	-	-	3	1	3	1
	중강도	-	-	41	4	56	6
	고강도	-	-	-	-	3	0
	Total	-	-	55	7	77	8
Total		16	0	520	11	807	13

- 제 2 군

고강도의 스타틴이 권고되었던 제 2 군에서는 1 명이 복용하지 않았고, 1 명이 저강도, 15 명이 중강도의 스타틴을 복용하였으며, MACE 는 발생하지 않았다. 제 2 군에 해당했던 대상에서는 CCTA 에서 협착병변을 가진 경우는 없었으며, 11 명이 정상 나머지 5 명이 비협착병변을 가지고 있었다.

- 제 3 군

중강도의 스타틴이 권고되었던 제 3 군에서는 5 명이 고강도 스타틴을 복용하였으며, MACE 는 발생하지 않았다. 반면 저강도를 복용하였던 46 명중 2 명, 중강도를 복용한 236 명 중 7 명에서 MACE 가 발생하였다.

협착병변이 있는 경우가 비협착병변이 있는 경우보다 스타틴복용강도에 상관없이 MACE 가 유의하게 더 많이 발생하였다($p < 0.001$).

무사고생존 분석을 하면 저강도와 중강도 스타틴을 복용한 경우, 복용하지 않거나 고강도 스타틴 복용한 경우보다 무사고생존율이 낮았으나 유의한 차이를 보이지는 않았다(그림 12).

제 3 군에서는 협착병변이 있는 경우, 저강도스타틴을 복용하거나 복용하지 않은 경우 중강도 스타틴을 복용한 경우보다 무사고생존율이 낮았으며, 저강도와 중강도 스타틴 복용 무사고생존율은 유의한 차이를 보였다(그림 13, 14).

- 제 4 군

중강도의 스타틴이 권고되었던 제 4 군에서도 고강도 스타틴을 복용한 15 명에서는 MACE 가 발생하지 않았다. 저강도를 복용하였던 40 명중 1 명, 중강도를 복용한 338 명 중 11 명에서 MACE 가 발생하였다.

무사고생존율 분석을 하면 저강도 또는 중강도 스타틴을 복용한 경우, 복용하지 않거나 고강도 스타틴 복용한 경우보다 생존율이 낮았다. 중강도 스타틴을 복용한 경우에 복용하지 않은 경우에 비해 유의한 차이 ($p=0.003$)를 보였으나 나머지의 경우에 있어서는 의미 있는 차이를 보이지 않았다 (그림 15).

비협착병변 및 협착병변에 따른 계층화 분석에서도 유의한 무사고생존율의 차이를 보이지는 않았다(그림 16, 17).

그림 11. 스타틴 복용강도에 따른 무사고생존

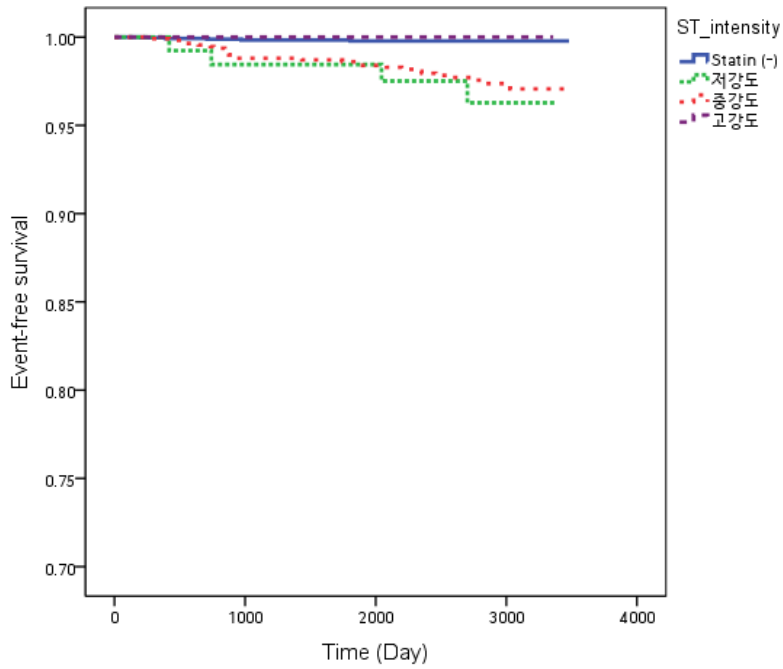


그림 12 제 2군에서 스타틴 복용강도에 따른 무사고생존

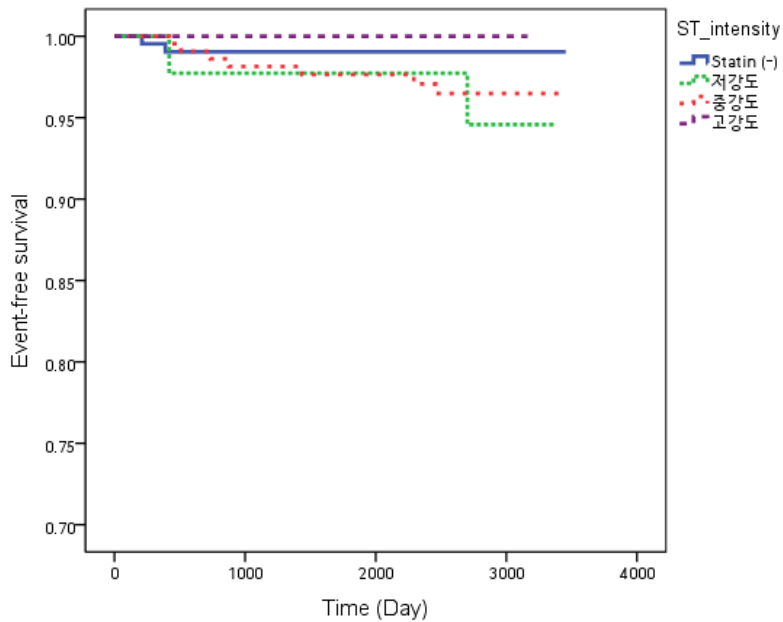


그림 13. 비협착병변이 있는 제 3 군에서 복용강도에 따른 무사고생존

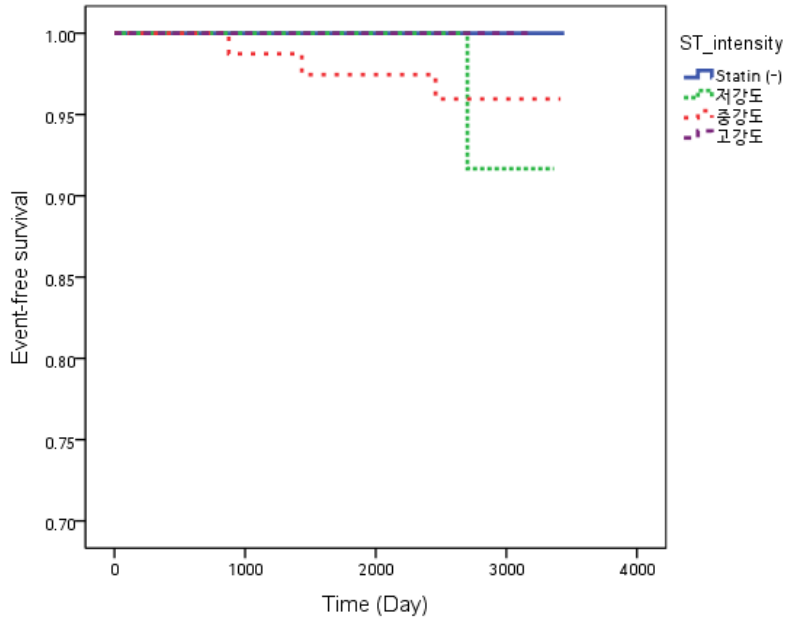


그림 14. 협착병변이 있는 제 3 군에서 복용 강도에 따른 무사고생존

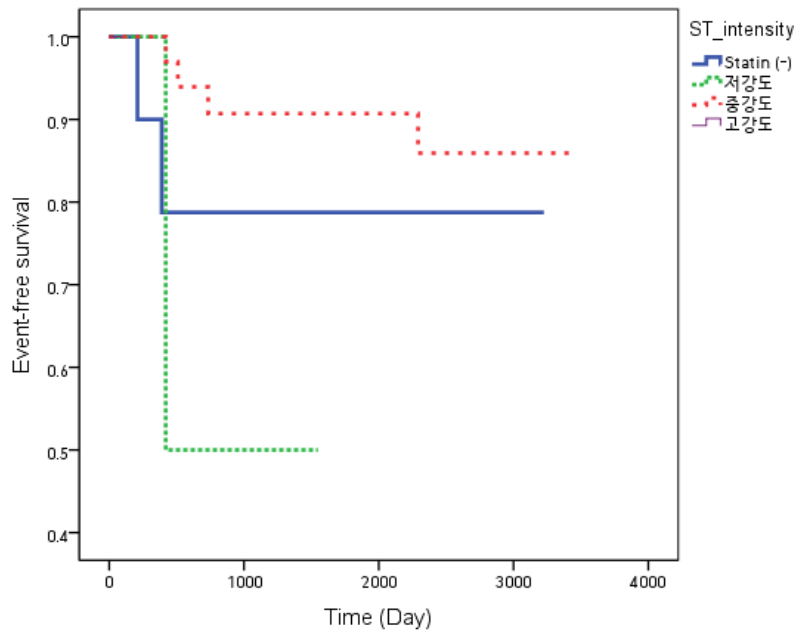


그림 15. 제 4 군에서 스타틴 복용강도에 따른 무사고생존

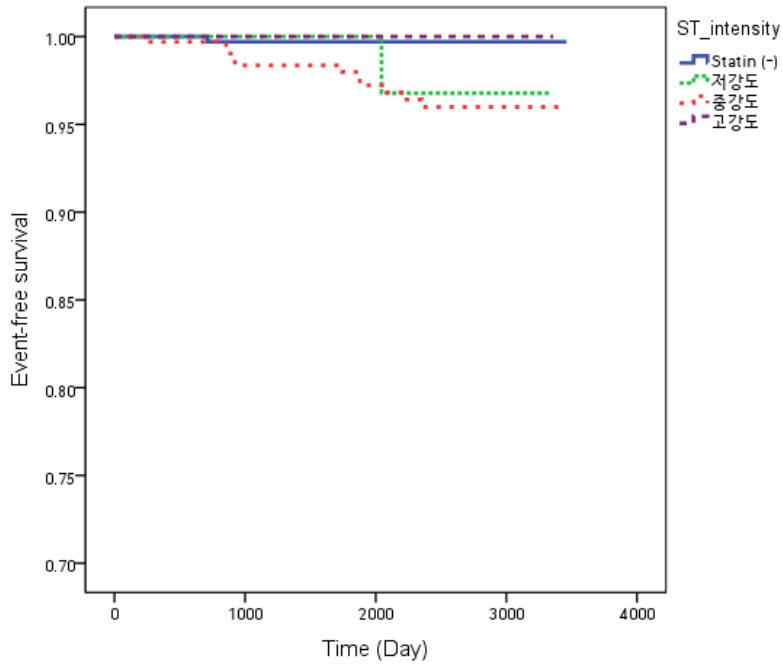


그림 16. 비협착병변이 있는 제 4 군에서 복용 강도에 따른 무사고생존

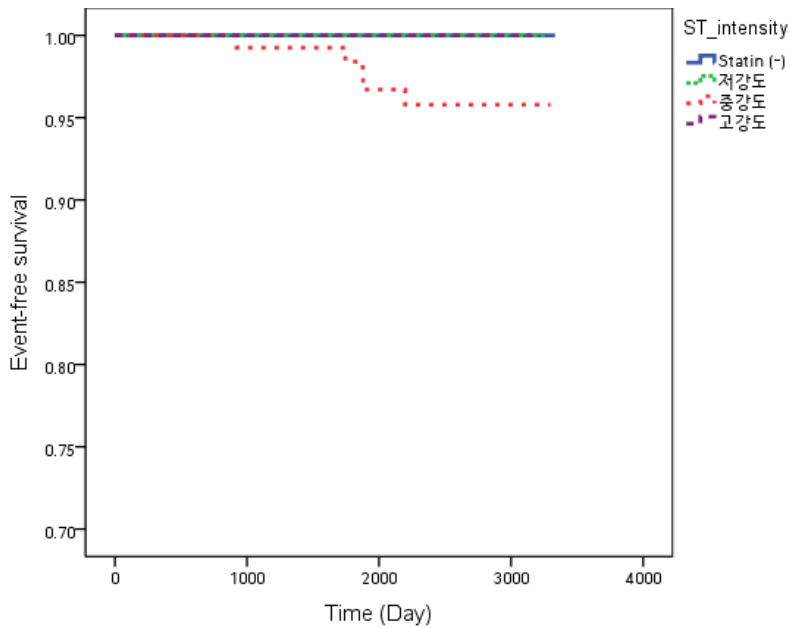
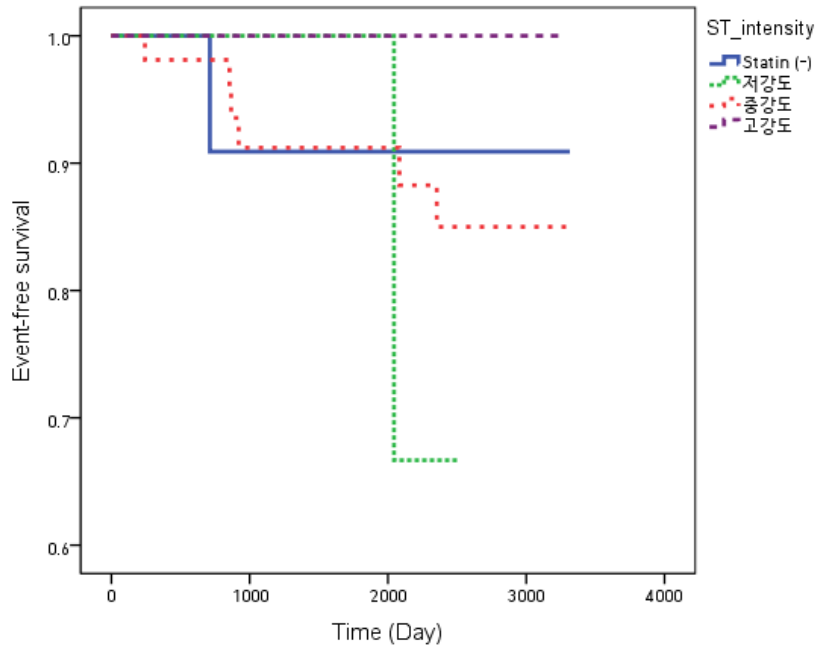


그림 17. 협착병변이 있는 제 4 군에서 복용강도에 따른 무사고생존



4. 제 3 군과 제 4 군에서 권고된 중강도 스타틴으로 복용한 경우 MACE에 대한 예후예측

2013 ACC/AHA 권고안에 따라 제 3 군과 제 4 군에 해당하는 1327명 중에서 574 명이 중강도의 스타틴을 복용하였으며, 이 중에서 18 명에서 MACE 가 발생하였다.

Cox 회귀모형을 통해 분석하였으며, 그 내용은 표 8 에 요약되어 있다. 단변량 분석에서는 경화반존재 (anyplaque, HR 53.668, $p=0.041$), 협착병변존재 (CAD50, HR 5.990, $p<0.001$), 비석회화 경화반존재 (NCP, HR 2.970, $p=0.024$), 혼합경화반존재 (mixedP, HR 5.136, $p=0.002$), 석회화 경화반존재 (CP, HR 4.767, $p=0.001$), 관상동맥석회수치 (CACs, HR 1.001, $p<0.001$), SIS (HR 1.756, $p<0.001$), SDS (HR 3.287, $p<0.001$), SSS (HR 1.268, $p<0.001$), 혈관병변 (Vessel Dz, HR 3.079, $p<0.001$), 협착정도 (Stenosis, HR 1.047, $p<0.001$), pooled-cohort equation 에 따른 10 년 위험률 (10yr-risk, HR 159.409, $p=0.001$), 최종 LDL 수치 (final LDL, HR 0.972, $p=0.009$) 가 MACE 발생에 영향을 미치는 요인으로 나타났다.

단변량 분석을 바탕으로 한 다변량 분석에서는 SIS (HR 2.558, $p=0.001$)만이 유의하게 MACE 발생에 의미 있는 독립적 예측인자로 나타났다.

표 8. 제 3 군과 제 4 군에서 MACE 예측인자에 대한 단변량 및 다변량 분석

	Univariate				Multivariate			
	HR	95 % CI	p-value		HR	95% CI	p-value	
Age	1.051	0.995	1.110	0.074	0.989	0.917	1.067	0.772
Gender	2.375	0.546	10.328	0.249				
BMI	1.033	0.887	1.202	0.680				
Hypertension	0.677	0.269	1.706	0.408				
- SBP	1.011	0.984	1.039	0.411				
- DBP	0.977	0.936	1.020	0.291				
Diabetes	0.893	0.346	2.303	0.815				
Smoking	0.996	0.386	2.570	0.994				
FHx_MACE	1.126	0.259	4.895	0.875				
FHx_CVD	0.351	0.047	2.640	0.309				
Anyplaque	53.668	1.172	2456.51	0.041	3.0x10 ³	<0.001	1.0x10 ⁹⁶	0.940
Stenosis	5.990	2.780	12.905	0.000	0.270	0.022	3.258	0.303
NCP	2.970	1.151	7.665	0.024	1.023	0.259	4.044	0.974
mixedP	5.136	1.831	14.410	0.002	0.733	0.203	2.651	0.636
CP	4.767	1.881	12.080	0.001	0.863	0.270	2.757	0.804
vnP	2.807	0.812	9.703	0.103				
CACS	1.001	1.001	1.002	<0.001	1.000	0.998	1.002	0.989
SIS	1.756	1.503	2.053	<0.001	2.558	1.506	4.347	0.001
SDS	3.287	2.118	5.099	<0.001	1.777	0.336	9.397	0.499

SSS	1.268	1.187	1.355	<0.001	0.672	0.446	1.010	0.056
VDz	3.079	2.046	4.635	<0.001	1.241	0.448	3.441	0.678
Stenosis	1.047	1.030	1.065	<0.001	1.032	0.970	1.098	0.322
Total chol	1.005	0.993	1.018	0.423				
Triglyceride	1.003	0.999	1.006	0.110				
HDL-C	0.981	0.942	1.022	0.366				
FRS	1.070	0.916	1.250	0.394				
10yr-risk	159.409	7.289	3486.43	0.001	16.919	0.272	1051.51	0.179
base_LDL	1.003	0.986	1.020	0.758				
CT LDL	1.012	0.994	1.030	0.209				
final_LDL	0.972	0.952	0.993	0.009	0.985	0.962	1.009	0.217
LDLchange	0.995	0.981	1.009	0.466				

42

– BMI, body mass index; CACS, coronary artery calcium score; CP, calcified plaque; DBP, diastolic blood pressure; FHx_CVD, family history of cardiovascular disease; FHx_MACE, family history of major adverse cardiac event; FRS, Framingham risk score; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; MACE, Major adverse cardiac event; MixedP, mixed plaque; NCP, noncalcified plaque; SBP, systolic blood pressure; SIS, segment involvement score; SSS, segment stenosis score; Total-C, total cholesterol; VDz, vessel disease; vnP, vulnerable plaque

제 4 장 고 찰

2006 년 1 월부터 2007 년 12 일 사이 CCTA 를 시행 받았던 무증상의 4255 명 중, 2013 년 ACC/AHA 권고안에 따라 1343 명이 권고군에 해당되었다. 스타틴 복용유무와 상관없이 24 명에서 MACE 가 발생하였다.

본 연구를 통하여 얻어진 주된 소견은 다음과 같다

(1) 스타틴 권고군과 비권고군 모두에서 스타틴을 복용하는 경우에 MACE 가 더 많이 발생하였으며 유의하게 무사고생존율이 낮게 나타났다. (2) CCTA 에서 정상소견을 보였던 환자들에서는 고강도의 스타틴이 권고되었던 제 2 군을 포함한 모든 스타틴 권고군에서 MACE 가 전혀 발생하지 않았다. (3) 비협착병변이 있는 경우에는 정상보다, 협착병변이 있는 경우에는 비협착병변이 있는 경우보다 의미 있게 무사고생존율이 낮았다. 마지막으로 (4) 중등도 스타틴이 권고된 제 3 군과 제 4 군에서 권고된 강도의 스타틴을 복용한 경우를 대상으로 MACE 예측인자를 분석한 결과, SIS 만이 유일한 독립예측인자였다.

본 연구에서 CCTA 에서 보였던 비협착병변 및 협착병변이 있었던 관상동맥질환 환자 모두에서 스타틴이 의미 있는 MACE 무사고생존율 증가를 보이지 않았다. 이전 연구들에서는 비협착병변 또는 협착병변을 포함한 관상동맥질환이 있는 경우에 스타틴 복용이 의미 있게 심혈관질환을 발생을 낮추고 예후를 개선한다고 보고하였다.(11-13) 하지만 일부

연구에서는 스타틴 복용이 모든 관상동맥질환에서 의미 있게 생존율을 낮추지는 않았다고 보고하였다. Park 등 의 연구에서는 CCTA 에서 비석회화 경화반을 가진 경우에서만 의미 있게 심혈관질환 발생이 감소하였다고 하였으며(14), Hulten 등 의 연구에서는 SIS(segment involvement score) 4 를 기준으로 분류하여 4 이상인 경우에만 의미 있게 생존율의 증가가 있었다고 보고하였다(15). 하지만 이러한 연구들은 대부분 스타틴 권고안과 상관없이 복용유무와 CCTA 소견을 통해 분석한 연구들이었다. 따라서 이전연구와 본 연구결과의 차이는 스타틴 복용대상, 강도 및 CCTA 소견 차이에 기인한 것으로 추정된다.

본 연구에서는 스타틴 복용권고대상 및 복용유무에 상관없이, CCTA 에서 관상동맥이 정상인 경우에는 MACE 가 발생하지 않았다. 특히, 고강도 스타틴 복용이 권고되는 고위험군에서도 CCTA 가 정상인 경우에는 MACE 가 발생하지 않았다. 이러한 결과는 스타틴의 심혈관질환의 일차예방적 효과를 고려할 때, 관상동맥이 정상인 경우에 있어서 스타틴 복용 권고 여부를 임상적으로 다시 고려해 보아야 할 것으로 생각된다. MESA 연구에서는 CACS 를 통해 심혈관질환 위험예측에 비용 효율적(Cost-effective)이며, 스타틴복용 대상 결정 및 개개인에 적절한 심혈관질환 예방적 약물 복용에 도움을 줄 수 있다고 보고한적이 있으나 개정되기 전의 ATPIII 의 권고안을 바탕으로 하였다.(16) 최근 몇몇 연구에서는 스타틴을 복용하지 않았던 사람들을 2013 AHA/ACC 권고안과 이전까지의 ATPIII/ACEP 권고안에 따라 분류하고 CCTA, CACS 및

여러 가지 위험요인을 통한 10 년 위험률을 비교하여 적합성에 대해 평가하여, 새로운 권고안이 무증상 관상동맥경화 또는 중등도 위험군에서의 위험평가에 유용하겠다고 평가하였다(17, 18). 하지만 복용하지 않았던 사람들을 대상에서의 심혈관질환 발생을 토대로 권고안의 적합성만을 평가하였을 뿐, 실제로 개정된 권고안에 따라 복용한 대상의 결과에 대한 분석은 없었다.

MESA 연구에서는 동맥경화의 위험도 평가에 CACS 의 유용성을 보고한 바 있으며, SHAPE 그룹이 제시한 스타틴 권고안에서는 CACS 와 CIMT (Carotid intima-media thickness)을 통해 위험도를 분류하고 적절한 스타틴 복용을 권고하고 있다(16, 19). 유럽의 SCORE 권고안에서도 CACS 와 CIMT 뿐만 아니라 ABI (Ankle-brachial index), MRI 등의 비침습적 검사가 무증상 동맥경화의 조기진단 및 중등도 위험군에서의 예후 예측에 도움이 되겠다고 하였다. 이러한 무증상 동맥경화에 대한 선별검사의 개념을 설명하였으며, 본 연구에서 이용한 CCTA 에 유용성에 대해서도 언급한 바 있다. 2013 ACC/AHA 권고안에서는 CACS 및 ABI 를 Class of recommendation 을 IIb 로 분류하고 권고안에 제시된 위험도 평가로 치료결정이 확실하지 않은 경우 도움이 될 수 있겠다 정도로 언급하고 있으며, 앞으로 추가적인 연구가 필요한 Level B 의 evidence 로 규정하고 있다. 또 CIMT 는 권고되지 않는다고 규정하였으며, CCTA 는 언급조차 되지 않았다(4).

하지만 여러 선행 연구에서 CCTA 에서 정상인 경우에 MACE 를 포함한 심혈관질환 뿐만 아니라 총 사망률에 대해서도 예후가 매우 좋으며, CCTA 에서 확인된 관상동맥질환의 정도가 심할수록 생존율이 낮아진다고 보고하여 그 위험도 분류에 유용함을 설명하였다 (7-10). 또한 본 연구에서 CCTA 가 정상인 경우 6 년간의 추적관찰에서 MACE 가 전혀 발생하지 않았다. 본 연구 결과를 통해 볼 때, 스타틴 복용 권고군이라 하더라도 CCTA 소견을 바탕으로 한 위험도 평가를 통해 스타틴 치료방향 결정 및 심혈관 질환 예후 예측에 도움이 될 것으로 사료되며, 특히 스타틴 불용성 (statin intolerance) 또는 금기에 해당하는 대상에서 CCTA 를 통한 위험도 계층화의 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다. 추가적인 임상시험 등을 통한 구체적인 스타틴 용량 또는 치료방향 및 예후에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

권고안에 제시된 위험군에 따른 스타틴 권고강도를 고려한 분석에서 고강도의 스타틴을 복용한 경우에는 MACE 가 발생하지 않았다. 하지만 고강도 스타틴을 복용한 경우가 20 명으로 적어 중강도, 저강도 스타틴과의 유의한 차이를 통계적으로 보여주지는 못했다. 하지만 이번 연구에서 중등도 스타틴의 효과가 입증된 제 3 군과 제 4 군에서는 권고강도를 복용하였음에도 복용하지 않은 경우보다 MACE 가 더 많이 발생하는 경향을 보였다. 특히, 본 연구 대상의 MACE 발생의 위험요인 분석을 위해 제 3 군과 제 4 군 중 권고된 중강도의 스타틴을 복용한 경우를 대상으로 Cox 회귀분석을 하였을 때, 다변량 분석에서는 SIS 만이 의미 있는

독립적 예측인자였다. 지금까지의 스타틴 복용여부에 따른 CCTA 를 통한 예후에 대한 연구들은 권고안에 의한 분류 없이 전체 환자들을 대상으로 이루어졌으며, 스타틴 강도 또는 용량에 따른 예후를 분석한 연구는 없었다. Hulten 등의 연구에서 CCTA 시행이 스타틴 복용강도의 강화와 연관성을 보인다고 보고한 바 있으나 그 강도에 따른 예후에 대해서는 역시 분석하지 않았다(15). 본 연구의 가장 큰 장점은 2013 ACC/AHA 권고안을 기준으로 대상군을 분류하고 권고강도 복용여부와 그에 따른 예후에 대해 분석하였다. 제 3 군과 제 4 군에서는 권고된 중강도 스타틴을 복용하였음에도 불구하고 복용하지 않은 경우와 의미 있는 생존율의 차이를 보이지 않았다. 오히려 복용한 경우에 있어서 MACE 의 발생률은 더 증가하는 경향을 보였으며, 이러한 이유는 MACE 가 발생한 환자의 모든 CCTA 소견에서 관상동맥질환의 정도가 유의하게 심하였기 때문으로 사료된다. 따라서 CCTA 에서 심한 SIS 를 보이는 대상에서는 고강도의 스타틴의 복용을 고려해야 할 것으로 생각된다. 특히, 복용대상의 수가 20 명으로 적어 통계적으로 유의하지 않았지만 고강도를 스타틴을 복용한 경우에는 MACE 가 전혀 발생하지 않았다는 점을 고려해 볼 때, 권고된 스타틴의 강도의 적절성에 대해 재평가가 필요할 것으로 생각된다.

이러한 위험도 분류에 대해서 앞서 여러 가지 비침습적 검사법들에 대해 언급한 바 있지만 본 연구에서는 CCTA 소견 중에서 SIS 만이 독립적 예측인자로 의미가 있었다. 앞선 연구에서 보여주었던 특정 SIS 를

기준으로 스타틴의 복용에 따른 생존율 증가를 보이지는 않았다. 이에 추가적인 연구를 통해 SIS의 위험도 분류에 있어서 유용성 평가가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 몇 가지의 제한점이 있다. 첫 번째로는 후향적 분석 연구로 환자군의 스타틴 복용강도 및 처방기준이 동일하지 않을 수 있다. 권고안에서 같은 위험군으로 분류된 경우에서도 복용하지 않은 경우보다 저강도에서, 저강도보다 중강도의 스타틴을 복용한 대상에서 CCTA에서 관상동맥질환의 정도가 심하게 나타났다. 즉, 관상동맥질환이 더 심한 환자에서 스타틴을 처방하였기 때문에, 스타틴에 대한 효과를 분석하는데는 제한점이 있었다 (표 9). 또한 스타틴 처방기준에 있어서는 의무기록에 상세히 기록되어 있지 않았다. 이런 점을 고려하여 관상동맥 협착 정도에 따라 계층화 및 다변량 분석으로 보정하였으나, 건강검진환자 대상으로 하였기 때문에 MACE 발생이 너무 적어 결론을 내기에는 한계가 있었다. 두 번째로, 연구에 기준으로 삼은 2013 ACC/AHA 권고안이 발표되기 전에 스타틴치료가 시행되었던 대상으로 고강도의 스타틴을 복용한 대상의 수가 적었다. 따라서 저강도 또는 중강도의 스타틴의 복용과의 유의한 차이를 보이지 못하였다. 세 번째로, 추적관찰기간 동안의 스타틴 복용력을 모두 반영하지 못하였다. 본 연구의 기준이 되고 있는 권고안 발표이전에 스타틴 처방으로 치료기준을 LDL 목표치로 잡고 있으며, 추적 LDL 변화에 따른 스타틴 강도 변화를 반영하는데 제한이 있었고, 각각의 스타틴 제제종류에 따른 예후 평가는 시행하지 못하였다.

네 번째로, 현재의 권고안 및 위험도 평가는 미국의 인구를 대상으로 한 연구를 토대로 만들어진 것으로 아시아인에 대한 인종적 적합성에 대해 입증되지 않았다. 이전까지의 연구들에서 언급한 바 있지만 위험도에 대해 과소평가 될 우려가 있으며, 본 연구에서도 고강도의 스타틴이 권고된 제 2 군 가 16 명 밖에 없었다. 본 연구에서는 이 권고안을 기준으로 한 위험도를 평가하였으며, 앞으로 인종적인 측면을 고려한 연구 및 기준확립이 필요할 것으로 생각된다.

표 9. 스타틴 복용유무에 따른 CT 소견 및 LDL-C

	스타틴 복용		p-value
	(-)	(+)	
Total	n=2911	n=1344	
Anyplaque (%)	457 (15.7%)	567 (42.2%)	<0.001
NCP (%)	180 (6.2%)	204 (15.2%)	<0.001
MixedP (%)	188 (6.5%)	307 (22.8%)	<0.001
CP (%)	151 (5.2%)	218 (16.2%)	<0.001
vnP (%)	38 (1.3%)	70 (5.2%)	<0.001
CACS	8.18±48.99	48.25±172.09	<0.001
SIS	0.26±0.75	0.98±1.60	<0.001
SSS	0.29±0.93	1.27±2.44	<0.001
VDz	0.02±0.15	0.13±0.43	<0.001
Stenosis (%)	4.13±11.21	14.71±21.37	<0.001
Base_LDL (mg/dl)	102.20±22.97	125.38±27.36	<0.001
CT_LDL (mg/dl)	101.69±22.81	122.47±28.30	<0.001
Final LDL (mg/dl)	107.74±24.89	102.15±32.36	<0.001
LDL change (mg/dl)	5.50±20.42	-22.91±36.04	<0.001

- Base_LDL, baseline low density lipoprotein cholesterol; CACS, coronary artery calcium score; CT_LDL, low density lipoprotein cholesterol at the time of CT scan; CP, calcified plaque; Final_LDL, low density lipoprotein cholesterol at the time of last follow-up or event; LDL, low density lipoprotein cholesterol; LDL change, change in low density lipoprotein cholesterol between baseline and final; MACE, Major adverse cardiac event; MixedP, mixed plaque; NCP, noncalcified plaque; SIS, segment involvement score; SSS, segment stenosis score; VDz, vessel disease; vnP, vulnerable plaque

제 5 장 결 론

CCTA 에서 관상동맥이 정상인 경우에는 스타틴을 권고되는 대상이더라도 스타틴 복용유무에 상관없이 매우 좋은 예후를 보인다. 반면, 무증상 관상동맥질환이 있는 경우 2013 AHA/ACC 스타틴 권고안에 따른 스타틴 복용은 유의한 생존율의 감소를 보이지 못한다. MACE 발생에 있어 2013 AHA/ACC 스타틴 권고안에 따른 스타틴 복용보다는 관상동맥질환이 있는 분절의 수인 SIS 가 독립적인 예측인자로 의미가 있으며 위험도 분류에 도움이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Comparison of Arterial Remodeling and Changes in Plaque Composition Between Patients With Progression Versus Regression of Coronary Atherosclerosis During Statin Therapy (from the TRUTH Study). *American Journal of Cardiology*;109(9):1247–53.
2. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of Statin Therapy on Plaque Characteristics as Assessed by Serial OCT, Grayscale and Integrated Backscatter–IVUS. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(2):169–77.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):e149–61.
4. Goff DC, Lloyd–Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013.
5. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2

diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2004;364(9435):685–96.

6. Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, et al. Relationship Between Noninvasive Coronary Angiography With Multi-Slice Computed Tomography and Myocardial Perfusion Imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(12):2508–14.

7. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic Value of Cardiac Computed Tomography Angiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(10):1237–47.

8. Hou Z-h, Lu B, Gao Y, et al. Prognostic Value of Coronary CT Angiography and Calcium Score for Major Adverse Cardiac Events in Outpatients. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(10):990–9.

9. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, et al. Prognostic Value of Multidetector Coronary Computed Tomographic Angiography for Prediction of All-Cause Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(12):1161–70.

10. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in

patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(1):62–70.

11. Chow BJW, Small G, Yam Y, et al. Prognostic and Therapeutic Implications of Statin and Aspirin Therapy in Individuals With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Results From the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) Registry. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2015;35(4):981–9.

12. Hwang IC, Jeon JY, Kim Y, et al. Statin therapy is associated with lower all-cause mortality in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):335–42.

13. Schulman–Marcus J, Hartaigh BO, Giambrone AE, et al. Effects of cardiac medications for patients with obstructive coronary artery disease by coronary computed tomographic angiography: results from the multicenter CONFIRM registry. *Atherosclerosis.* 2015;238(1):119–25.

14. Park HE, Cho GY, Yoon YE, et al. Statin therapy in patients with atypical chest pain and mild-to-moderate coronary stenosis on 64-slice multidetector coronary computed tomography; a

retrospective propensity score matching analysis. *European radiology*. 2013;23(11):2954–60.

15. Hulten E, Bittencourt MS, Singh A, et al. Coronary Artery Disease Detected by Coronary Computed Tomographic Angiography Is Associated With Intensification of Preventive Medical Therapy and Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(4):629–38.

16. Roberts ET, Horne A, Martin SS, et al. Cost-Effectiveness of Coronary Artery Calcium Testing for Coronary Heart and Cardiovascular Disease Risk Prediction to Guide Statin Allocation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0116377.

17. Pursnani A, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Guideline-based statin eligibility, coronary artery calcification, and cardiovascular events. *JAMA*. 2015;314(2):134–41.

18. Jung CH, Lee MJ, Kang YM, et al. 2013 ACC/AHA versus 2004 NECP ATP III Guidelines in the Assignment of Statin Treatment in a Korean Population with Subclinical Coronary Atherosclerosis. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0137478.

19. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *The American journal of cardiology.* 2006;98(2a):2h-15h.

Abstract

The Effect of Statin Therapy in Subclinical Atherosclerosis on Coronary Computed Tomography Angiography

Jiwoon Seo

College of Medicine, Department of Radiology

The Graduate School

Seoul National University

Introduction: This study sought to determine the correlation between statin medications and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease (CAD) diagnosed by coronary computed tomographic angiography (CCTA) and also to evaluate the eligibility of recommendation of 2013 American College of

Cardiology and American Heart Association, ACC/AHA) guideline and its risk stratification.

Material and method: This study was a retrospective review of 4,255 asymptomatic individuals who underwent self-referred CCTA between January 2006 and December 2007 with median follow-up of 87 months (interquartile range, 38–97 months). Major adverse cardiac event (MACE), defined as cardiac death, nonfatal myocardial infarction and unstable angina requiring hospitalization, were analyzed according to the use of statins. Individual who were recommended for statin medication according to 2013 ACC/AHA guideline were separated analyzed by their assessed risk. Using Kaplan–Meier survival analysis and Cox proportional–hazards models, we calculated the even–free survival and hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (95% CIs) for incident MACE.

Result: Mean age of the study population was 52.4 ± 9.5 years and 60.1 % were male. Statin were prescribed to 1,344 (31.6%) of 4,255 individuals. Among 1,344 patient, 695 (51.4%) were patients who were recommended for statin medication according to 2013 ACC/AHA guideline. During median of 76 months of follow-up 35 (0.8%) cases of MACE were observed, of whom 30 (0.7%) were statin users and 5 (0.1%) statin non–users ($p < 0.001$). MACE did

not develop in asymptomatic individuals with normal coronary artery on CCTA. However, MACE developed in 1.8% of individual with insignificant CAD, defined as less than 50% coronary artery stenosis, and 11.6% of individual with significant CAD ($p < 0.001$). When evaluated according to recommendation of 2013 ACC/AHA guideline, statin did not show significant benefit all recommended group. When restricted to patients recommended moderate intensity statin with adequate dosage, only segmental involvement score (SIS) was significantly associated with higher risks of MACE (adjusted HR 2.558; 95% CI 1.506–4.347; $p = 0.001$).

Conclusion: Patients with normal coronary artery on CCTA had good prognosis regardless of statin medication. SIS is the most powerful predictor for MACE rather than 2013 ACC/AHA statin guideline in patients with coronary atherosclerosis.

Keywords: Coronary CT angiography, coronary artery disease, statin

Student Number : 2014–21135