

## 관동맥질환 진행의 혈관조영술상 특성과 예측인자에 관한 연구\*

연세대학교 의과대학 연세심장혈관센터 심장내과

정익모 · 조승연 · 임세중 · 김한수 · 이승태 · 장양수 · 정남식 · 심원흠 · 김성순

= Abstract =

### Angiographic Characteristics and Predictors of Coronary Artery Disease Progression

Ick-Mo Chung, M.D., Seung-Yun Cho, M.D., Se-Joong Rim, M.D.,  
Han-Soo Kim, M.D., Seung-Tae Lee, M.D., Yang-Soo Jang, M.D.,  
Nam-Sik Chung, M.D., Won-Heum Shim, M.D., Sung-Soon Kim, M.D.  
*Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center, Yonsei University, Seoul, Korea*

**Background :** Progression of coronary artery disease(CAD) is highly unpredictable, and follows a nonlinear course. In previous reports, progression was related to acute myocardial infarction and cardiac death.

The present study was designed to assess the characteristics of progression of CAD and to determine the predictors for progression.

**Method :** The present study included 41 patients(age  $55 \pm 9$  years ; male/female=36/5) with CAD who underwent coronary angiography at least twice(interval : mean 26 months), and patients who underwent coronary angioplasty or coronary bypass surgery before the 2nd angiograms were excluded from analysis. The coronary arterial bed was divided into 15 segments according to American Heart Association(AHA) committee report. We measured both % stenosis and minimal diameter of the lesions, and divided the lesions into four Ambrose's morphological categories. Progression was considered to be present if one of the following changes had occurred : increase in % stenosis of lesions by  $\geq 20\%$ , decrease in minimal diameter by  $\geq 0.5$ mm, or any new occlusion. For the purpose of detecting predictors we investigated clinical history(smoking, hypertension, obesity, and DM), angiographic findings(numbers of diseased vessels and lesions), and biochemical study (total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, uric acid, and albumin).

**Results :** Altogether, 32 patients(78%) showed progression, and regression was present in 11 patients(27%). Six patients had both progressed lesions and regressed lesions. Progression occurred most frequently in segments with stenosis of 1% to 25% at initial arteriogram. Progression occurred in increasing order in proximal right coronary artery, mid-LAD, and proximal-

---

\*본 논문은 1994학년도 연세대학교 의과대학 과별 project 연구비지원을 받았음.

\*본문의 요지는 1992년 제 36 차 대한순환기학회 학술대회에서 발표되었음.

LAD. There was no significant differences in progression among four Ambrose's morphologic categories. 59(10%) of the analyzable 589 segments had progressed, 19 of them upto occlusion, and 7 segments became infarct related artery. In 5(71%) of 7 cases of new myocardial infarction it occurred in segments with  $\leq 75\%$  stenosis at initial arteriogram. The analysis selected two independent predictors for progression: uric acid and numbers of lesions  $\geq 20\%$  stenosis.

**Conclusion:** The present study suggests that progression of CAD occurred most frequently in minimally stenotic lesions and that about two thirds of acute myocardial infarction occurred from insignificantly stenotic lesion.

Uric acid level and numbers of lesions  $\geq 20\%$  stenosis were selected as the independent predictors of coronary disease progression.

**KEY WORDS:** Progression · Coronary artery disease · Predictors.

## 서 론

관동맥질환을 육안으로 확인할 수 있는 최초의 병변은 fatty streaks로 이는 동맥내막에 지질성분을 포함하고 있는 foam cell들이 축적된 병변으로 젊은 시절에 시작되는데, 임상증상의 발현에 이르기까지 진행되기에는 상당한 기간이 경과되어야 한다<sup>1-3)</sup>. 혈관조영술로 판정한 관동맥질환의 진행이 심근경색증 및 심인성사망의 위험을 증가시킨다는 보고들<sup>4-6)</sup>은 각 병변의 진행여부와 특성을 파악함이 임상적으로 이 질환의 치료와 예후를 결정함에 있어서 매우 중요한 것임을 뒷받침한다. 그러나 최근의 임상보고에 의하면, 관동맥질환의 진행은 상당수에서 지속적인 직선적 경로를 따르지 않으며 예측하기 어렵고, 또한 이에 영향을 주는 요인도 확실하지 않다<sup>7-12)</sup>.

본 연구는 관동맥질환의 진행양상과 이를 예측할 수 있는 요인을 찾아내고자 관동맥질환자에서 관동맥조영술을 반복시행하여 관동맥질환의 진행을 조사하였으며, 진행에 미치는 임상적 예측인자를 분석하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

연구대상은 1981년 5월부터 1992년 11월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에 입원하여 2회 이상의 관동맥조영술을 최소한 3개월이상의

시간간격을 두고 시행받은 관동맥질환자중 만족할 만한 관동맥조영술비교가 가능하였던 환자 41명 (연령  $55 \pm 9$ 세; 남/여=36/5)을 대상으로 하였다. 추적조사 이전까지의 기간중 PTCA등의 관동맥성형술 또는 관동맥이식우회술을 시행받은 경우는 제외하였다. 대상환자의 임상상은 Table 1 에서 보는 바와 같다.

**Table 1.** Clinical Profiles at Initial and Follow up Study

	First	Second
Clinical Diagnosis		
Stable angina		
without MI	12	11
with old MI	1	3
Unstable angina		
without MI	8	7
with old MI	1	9
Acute or recent MI	17	2
Old MI without angina	1	3
Acute and old MI		5
Silent ischemia	1	1
Numbers of CAD		
1 VD	17	10
2 VD	14	18
3 VD	5	7
Minimal	5	6

MI=myocardial infarction; CAD=coronary artery disease; VD=vessel disease; Minimal=stenoses  $< 50\%$

## 2. 연구방법

### 1) 관동맥조영술 및 분석

관동맥조영술을 표준 심도자를 이용하여 표준시술법으로 시행하였으며, 여러가지 좌우전사위 시야에서 촬영하여 35mm cine film으로 기록하였다. 추적관동맥조영술의 적응증은 증상의 변화가 19예, 심부전증 1예, 심전도의 이상소견이 1예, 증상의 변화나 심전도의 이상소견이 없이 병변의 진행여부를 재평가할 목적이 20예이었다(Table 2). 기록된 cine film을 Tagarno 35 AX를 이용하여 10배 확대한 영상을 2인의 숙련된 심장내과 전문의의 동의하에 관상동맥을 American Heart Association(AHA)에서<sup>13)</sup> 정한 15분절로 구분하여 평가하고, 동일인이 병변부를 screen에 종이를 대고 그려서 비교 분석하였다(Fig. 1). 관상동맥 병변의 분석은 협착정도와 형태학적인 측면에서 이루어졌다. 병변분절의 선택은 정사영(orthogonal projection)에서 가능한한 최대의 협착부를 선택하여, 최대한으로 동일한 방향의 투사면에서 동일한 확장기시점에서 동일병변을 비교 분석하였다. 관동맥 협착정도의 판정은 caliper를 이용하여 협착병변의 최소내경을 협착부의 근위부 또는 원위부의 정상소견을 보이는 혈관내경에 대한 상대적 백분율(% stenosis)과 심도자의 직경을 이용하여 혈관의 최소내경치를 구하였다.

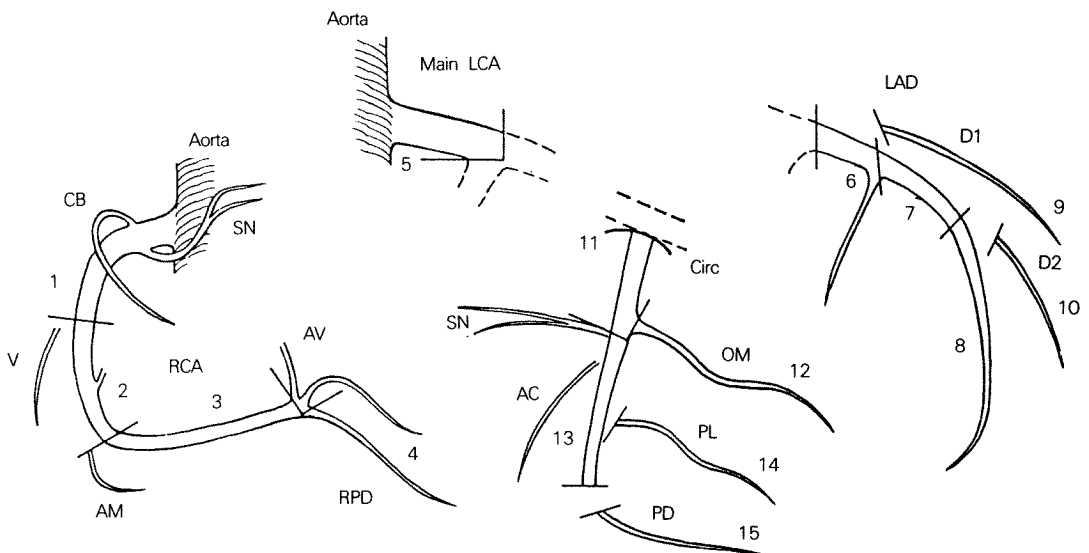
**Table 2.** Indications for Repeat Coronary Angiography

	Group 1	Group 2	Total
Change of Symptom	16	3	19
CHF	1	0	1
ECG abnormality	1	0	1
Reevaluation	14	6	20
	32(78 %)	9(22 %)	41

CHF=congestive heart failure ; ECG abnormality=abnormality was found on ECG or treadmill test ; Reevaluation=patients without worsening of symptom or ECG abnormality who were restudied to assess coronary artery disease progression

관동맥의 병변(lesion)은 협착정도가 20% 이상인 경우로 정의하였으며, 관동맥의 백분율 협착정도는 AHA에서 정한바와 같이 7등급으로 구분하였다<sup>13)</sup> : 0%, 25%, 50%, 75%, 90%, 99%, 100%. 관동맥병변의 형태학적 구분은 Ambrose등<sup>14)</sup>이 분류한 동심적 병변(concentric lesion), 편심적 병변(eccentric lesion) 1형 및 2형, 복합불규칙형(multiple irregularities)의 4가지 형태로 구분하였다(Fig. 2).

관동맥병변의 진행(progression)은 일반적으로 통용되는 기준 즉 백분율 협착정도가 20% 이상 증가 또는 내경이 0.5mm 이상 감소하였거나, 관동맥의 완전폐쇄가 새로이 발생한 경우로 정의하였고, 관동맥병변의 퇴행(regression) 역시 백분율 협착



**Fig. 1.** Fifteen segments of coronary artery bed according to the American Heart Association classification(13).

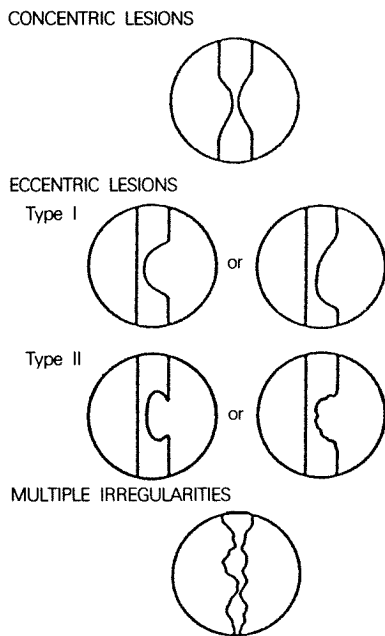


Fig. 2. Schematic drawings of the four morphologic categories according to Ambrose classification (14).

정도가 20% 이상 감소하였거나 내경이 0.5mm 이상 증가한 경우로 정하였다<sup>8,10,15</sup>. 심근경색증 유발동맥에서 개존이되었더라도 이는 일단 완전폐색으로 진행한 후 재개통된 것으로 간주하여 완전폐색로의 진행에 속하게 하였다<sup>7,16</sup>.

이러한 기준으로 총 41명의 환자를 두 group으로 분류하였는데, group 1은 관동맥의 진행이 적어도 1개 이상의 분절에서 발생한 환자가 이에 속하고, group 2는 진행된 관동맥분절이 없는 환자가 이에 속하였다.

## 2) 관동맥병변의 진행에 관한 영향요인 분석

관동맥병변의 진행에 관련된 영향요인을 밝히고자 여러가지 임상적 변수를 조사하였다. 최초 관동맥조영술 당시의 변수로는 환자의 나이, 성별, 급성관동맥증후군(acute coronary syndrome), 고혈압, 흡연, 당뇨병, 비만증, 그리고 혈관조영도 상에서 50% 이상의 협착을 갖는 관동맥질환의 혈관수와 20% 이상의 협착병변 분절 수등을 포함시켰다. 흡연은 추적기간중에 흡연중인 경우(current smoker)와 추적기간중에는 중단한 경우(ex-smoker)로 분류하였으며, 아울러 총흡연량(pack-years)을

구하였다. 급성관동맥증후군은 불안정형 협심증 또는 급성심근경색증의 진단을 받은 환자가 이에 해당되며, 비만증은 표준체중의 120% 이상인 경우로 정하였다. 생화학적 검사로는 총 cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, LDL/HDL, 총 cholesterol/HDL, uric acid, albumin등을 최초 및 추적 관동맥조영술 시행전 1주일 이내에 각각 조사하였으며, LDL은 다음과 같은 공식을 이용하였다<sup>17</sup>.

$$LDL = \text{total cholesterol} - HDL - \text{triglyceride} / 5$$

## 3) 통계조사

통계조사는 개인용 컴퓨터에 내장된 SPSS를 이용하였으며, 모든 통계값은 평균값 표준편차로 표시하였으며, 전체 환자의 관동맥분절을 분석하여 시간경과에 따른 협착정도의 변화는 paired t-test로 조사하였고, 관동맥질환의 진행군과 비진행군간의 비교와 완전 폐색혈관의 발생시 심근경색증의 발생 유무의 비교시 명목형 변수의 비교에는 Chi-square 검정법으로, 연속형 변수의 비교에는 Mann-Whitney 검정법으로 조사하였다. 관동맥질환의 진행에 미치는 영향요인의 분석은 BMDP를 이용하여 step-wise logistic regression 검정법으로 조사하였다. 통계적 유의수준은  $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

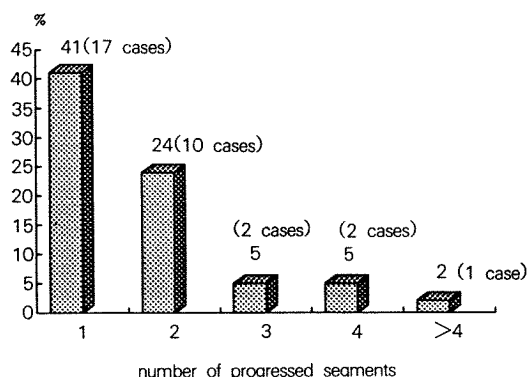
## 연구결과

### 1. 관동맥질환의 진행 및 퇴행빈도

총 41명에서  $26 \pm 30$ (3~138) 개월후 추적 관동맥조영술을 시행한 결과 적어도 한 분절에서 진행을 보였던 환자(group 1)는 32명(78%)이었으며, 진행된 분절수 별로 볼 때 1분절 진행이 17예, 2분절 진행이 10예, 3분절 이상의 진행이 5예에서 관찰되었고(Fig. 3), 진행이 발생하지 않은 환자(group 2)는 9명(22%)이었다(Table 2). 처음에 20% 이상 협착을 갖는 병변분절은 115개로 32±34개월 후의 추적검사에서 백분율 협착정도는  $61 \pm 24\%$ 에서  $67 \pm 27\%$ 로 유의있게 증가하였으며( $p < 0.01$ ), 내경은  $1.1 \pm 0.8\text{mm}$ 에서  $0.9 \pm 0.8\text{mm}$ 로 유의있게 감소하였고( $p < 0.01$ ), 관동맥질환의 진행은 38분절(33%)에서 발생하였는데, 진행한 분절중에서 14분절(12%)은 완전폐쇄가 일어났으며, 이 중 4분절(3%)에서는 급성 심근경색을 발생시켰으며, 관동맥질환

환의 퇴행은 13분절(11%)에서 발생하였다(Table 3).

최초 관동맥조영상에서 완전폐색이 있었던 분절의 원위부 26분절을 제외한 분석이 가능한 총 589분절의 26±30개월 추적조사에서 관동맥질환의 진행은 59분절(10%)에서 발생하였고, 진행한 분절 중에서 19분절(3%)에서 완전폐쇄가 일어났으며, 이 중 7분절(1%)에서 급성 심근경색을 발생시켰고,



**Fig. 3.** Distribution of patients having progressed segments according to the number of progressed segments.

**Table 3.** Angiographic Changes and Incidence of Coronary Artery Disease Progression

	Preexistent Lesion* Total Segments	
	(115)	(589)
Interval (mo)	32±34	26±30
Progression	38(33%)	59(10%)
Occlusion	14(12%)	19(3%)
With AMI	4(3%)	7(1%)
Without AMI	10(9%)	12(2%)
Nonocclusion	24(21%)	40(7%)
Regression	13(11%)	13(2%)
No Change	64(56%)	517(88%)
Changes in Stenoses		
% Stenosis		
1st	61±24	
2nd	67±27**	
Minimal Diameter(mm)		
1st	1.1±0.8	
2nd	0.9±0.8**	

\*stenoses 20% or occlusions; mo=months; AMI=acute myocardial infarction; \*\*p<0.01 versus 1st study

관동맥질환의 퇴행은 13 분절(2%)에서 발생하였다 (Table 3).

관동맥질환의 퇴행은 41명의 환자중 11명(27%)에서 관찰되었는데, 관동맥질환의 진행이 일어난 환자군 32명중 6명에서(19%) 발생하였고, 진행이 발생하지 않은 환자군 9명중 5명(56%)에서 발생하였다(Table 4).

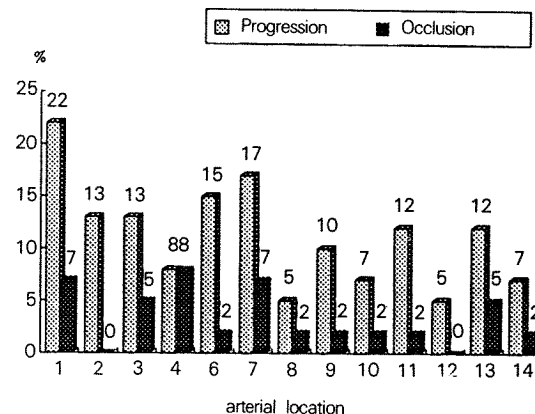
## 2. 관동맥 분절 및 최초 병변의 형태와 협착 정도에 따른 진행양상

관동맥을 AHA에서 정한 바와 같이 총 15분절로 구분하였을 때 부위별 관동맥질환의 진행을 빈도순으로 보면 제 1 분절(우관상동맥 근위부)에서 22%, 제 7 분절(좌전하행지 중간부)에서 17%, 제 6 분절(좌전하행지 근위부)에서 15%의 순으로 발생하였다(Fig. 4).

최초 혈관조영상에서 완전폐쇄병변을 제외한 100개의 병변의 형태에 따른 관동맥질환 진행은 동심적 협착이 41분절중 15분절(37%)에서, 편심적 협착 I형이 30분절중 13분절(43%)에서, 편심적 협착 II형이 8분절중 3분절(38%)에서, 복합불규칙형 협착이 21분절중 9분절(43%)에서 발생하였으며, 각

**Table 4.** Distribution of Patients Having Regressive-Segments

	Regressive Segments		Total
	one	two	
Group 1(n=32)	5	1	6
Group 2(n=9)	4	1	5



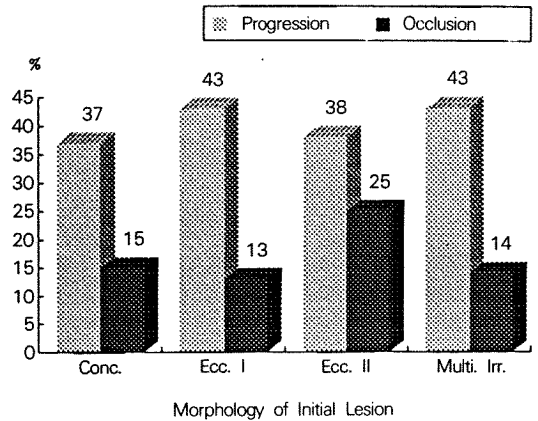
**Fig. 4.** Distribution of segments with progression in relation to arterial location.

형태별 진행빈도는 차이가 없었으며, 완전폐쇄로의 진행은 편심적 협착 II형이 25%에서 발생하여 비교적 다른 형에 비하여 빈도가 높은 경향을 보였다 (Fig. 5).

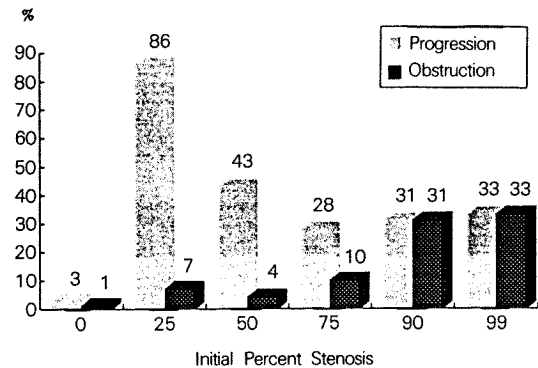
최초 혈관조영상에서의 협착의 정도에 따른 관동맥질환의 진행은 빈도순으로 보면 최초협착도 1% 이상 25% 이하인 14분절중 12분절(86%)에서, 26% 이상 50% 이하인 35분절중 15분절(43%)에서 발생하여 협착정도가 심한 혈관보다 협착정도가 경미한 병변에서 질병의 진행이 더 흔히 발생하였다 (Fig. 6).

### 3. 관상동맥의 완전폐쇄와 심근경색증의 발생

41명 환자의 완전폐쇄병변의 원위부를 제외한 총



**Fig. 5.** Relation between morphology of initial lesion and progression. Conc.=concentric lesion ; Ecc.=eccentric lesion ; multi. irr.=multiple irregularities.



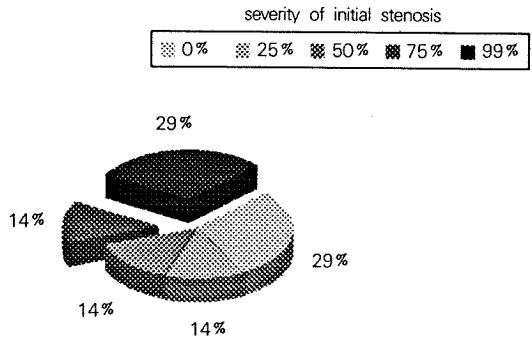
**Fig. 6.** Relation between the severity of stenosis and progression.

589분절중 19분절에서 추적 검사상 완전폐쇄가 새로이 발생되었으며, 이중에서 7분절은 급성심근경색증을 발생시켰다(Table 3). 관상동맥의 완전폐쇄가 발생하였을 때 심근경색을 발생시키지 않은 12분절과 심근경색이 발생한 7분절 사이의 추적조사기간, 백분율 협착정도의 변화, 그리고 절대 내경치의 변화는 유의한 차가 없었으나( $p>0.05$ ), 최초 검사시 정상이거나 20%미만의 협착병변 4개를 제외한 최초병변의 형태학적 분류별로 비교하여 보면 4가지 형태의 병변간의 완전폐쇄시 심근경색발생빈도가 유의한 차이를 보였으며, 편심적 협착 II형은 완전폐쇄시 높은 심근경색발생 빈도를

**Table 5.** Comparison of Angiographic Findings Between Infarct Related Arteries and New Occlusive Lesions Without Infarction

	IRA (n=7)	Occlusion without MI (n=12)	P
Interval(mo)	25± 22	53± 45	NS
Changes in Stenoses			
% Stenosis	52± 43	37± 30	NS
Minimal Diameter (mm)	1.7± 1.6	0.95± 0.59	NS
Initial Morphology			
Concentric	0(0%)	6(100%)	<0.05
Eccentric Type I	1(25%)	3(75%)	
Type II	2(100%)	0(0%)	
Multiple Irregular	2(67%)	1(3%)	

IRA=infarct related artery ; MI=myocardial infarction ; NS=not significant



**Fig. 7.** Relation between the severity of initial stenosis and the occurrence of new myocardial infarction.

보였다(Table 5). 추적기간중 발생한 심근경색증은 총 7예로 심근경색 유발동맥의 최초 협착정도는 75%이하가 5예(71%)를 차지하였으며, 이중 최초 검사시 정상동맥으로 보였던 경우도 2예(29%) 있었다(Fig. 7).

#### 4. 관상동맥질환의 진행의 예측인자

관상동맥질환의 진행이 적어도 한 분절에서 발생한 환자군(Group I)은 진행이 발생하지 않은 환자군(Group II)에 비하여 20% 이상의 협착을 갖는 관동맥병변 분절수가 최초검사시( $p<0.05$ )와 추적검사시( $p<0.001$ )에 유의하게 증가되었으며

(Table 6), 혈중 요산치가 최초 검사시에 유의하게 증가하였다( $p<0.05$ )(Table 7).

최초 검사시 급성 관동맥증후군(acute coronary syndrome)으로 진단되었던 환자의 비율은 Group I에서 Group 2보다 더 높은 경향을 보였으나 유의한 수준은 아니었다( $p=0.06$ )(Table 6). Logistic regression analysis를 이용한 분석결과 관동맥질환의 진행에 영향을 주는 독립적인 예측인자로 최초 검사시 혈중요산치가 선택되었으며, 최초 검사시 20% 이상의 관동맥병변분절수는 통계적 유의수준에는 다소 미달하였으나 영향이 어느정도 있는 것으로 밝혀졌다(Table 8).

**Table 6.** Comparison of Clinical Profiles Between Group I and Group II

	Group I (n=32)	Group II (n=9)	P
Age(yr)	55±9	56±10	NS
Sex(M/F)	29/3	7/2	NS
Interval(mo)	31±33	11±6	NS
Acute Coronary SD	23(74%)	3(33%)	NS(0.06)
Hypertension	18(56%)	4(44%)	NS
Smoking Habit			
Non Smokers	6(19%)	4(44%)	NS
Current Smokers	15(47%)	4(44%)	NS
Exsmokers	11(34%)	1(11%)	NS
Pack-years	24±19	24±27	NS
DM	4 (13%)	3(33%)	NS
Obesity	9(28%)	4(44%)	NS
Angiographic Findings			
Vessel Disease	1.5±1.0	1.2±0.4	NS
Lesions			
1st	3.0±1.4	1.9±1.1	<0.05
2nd	3.8±1.7	1.8±1.1	<0.001

M/F= male/female ; SD=syndrome ; DM= diabetes mellitus

**Table 7.** Comparison of Blood Biochemical Study Between Group I and Group II

		Group I (32)	Group II (9)	P
T.Chol.	1st	194±28	190±41	NS
(mg/dl)	2nd	191±31	188±49	NS
TG	1st	175±87	169±88	NS
(mg/dl)	2nd	180±113	201±127	NS
HDL	1st	35±11	35±5	NS
(mg/dl)	2nd	33±7	36±8	NS
LDL	1st	125±31	126±29	NS
(mg/dl)	2nd	120±30	112±38	NS
LDL/HDL	1st	4.0±1.9	3.6±0.6	NS
	2nd	3.7±1.0	3.2±0.9	NS
T.Chol./HDL	1st	6.2±2.4	5.5±0.7	NS
	2nd	5.9±1.4	5.3±1.1	NS
Uric Acid	1st	6.8±1.4	5.4±1.6	<0.05
(mg/dl)	2nd	6.3±1.9	5.7±1.9	NS
Albumin	1st	4.1±0.3	4.5±0.4	NS
(g/dl)	2nd	4.3±0.4	4.3±0.3	NS

T.Chol.=total cholesterol ; TG=triglyceride ; HDL = high density lipoprotein ; LDL=low density lipoprotein

**Table 8.** Independent Predictors of Progression of Coronary Artery Disease Assessed by Stepwise Logistic Regression Analysis

Selected Variables	p	Coef/SE	Odds Ratio	95% Confidence Limits for Odds Ratio
Uric Acid	0.0198	2.25	2.13	1.08 to 4.23
Numbers of Lesions	0.0470	1.90	2.32	0.94 to 5.71

Coef=coefficient ; SE=standard error

## 고 안

관동맥질환은 비교적 젊은 나이에 시작되어 임상적 증상의 발현에 이르기까지에는 상당한 기간이 지나야 하는데, 육안으로 확인 할 수 있는 최초의 병변은 용기된 fatty streak로 이는 단핵세포(monocyte)에서 기원된 foam cell 이 지질성분을 함유하고 내피세포하부에 축적되는 황색을 띤 동맥내막의 병변으로 주로 동맥이 분지하는 위치에 존재하며, 시간이 경과함에 이들 병변은 죽상동맥경화반(粥狀動脈硬化斑)을 형성하기도 한다고 알려져 있다<sup>1, 2, 18</sup>. 임상적으로 관상동맥질환은 관동맥의 협착이 어느정도 진행된 경우에 진단되는 경우가 대부분으로 이들 환자에 있어서 병변의 진행성 여부를 파악하고 예측함은 이 질병의 치료와 예후를 결정함에 있어서 중요하다고 생각되며, 혈관조영술로 판정한 관동맥질환의 진행이 심근경색증 및 심인성 사망의 상대적 위험성을 높인다는 보고<sup>4-6</sup>)는 이를 뒷받침한다고 볼 수 있겠다.

이러한 관점에서 저자들은 후향적 방법으로 관동맥질환자 41명을 대상으로 평균 26개월(3~138개월)의 간격을 둔 관동맥조영술의 추적조사를 하였다. 대상환자에서 PTCA와 같은 관동맥성형술 또는 관동맥우회로이식술을 시행받은 환자는 제외하였는데, 그 이유는 동맥경화증의 자연적인 진행과는 달리 이러한 경우에는 동맥내막 심층부의 손상을 받고 혈소판의 응집과 혈전의 형성이 초기에 심하게 일어남으로써 병의 진행을 가속화시킬 수 있기 때문이다<sup>2, 19</sup>. 본 연구에서 관동맥질환의 진행빈도를 보면 41명의 환자중 적어도 한 분절에서 관동맥질환의 진행이 발생한 환자가 32명(78%)으로 이중 약 2/3의 환자는 1 내지 2 분절에서 진행이 발생하였고, 퇴행은 11명(27%)에서 관찰되었으며, 6명(15%)에서는 질환의 진행과 퇴행이 모두 관찰되었다. 처음에 20% 이상 협착병변이 있었던 115 분절 중 38분절(33%)이 관동맥 질환의 진행을 하였고, 13분절(11%)이 퇴행을 하였으며, 정상동맥을 포함하여 분석이 가능한 총 589분절 중에서 59분절(10%)이 진행하고 13분절(2%)이 퇴행하였다.

관동맥질환의 진행빈도는 보고자에 따라서 다소

차이가 있는데, Moise등<sup>4</sup>)은 환자 313명의 평균 3년 3개월의 추적조사에서 139명(44%)이 진행하였다고 하였으며, Nobuyoshi등<sup>9</sup>)은 환자 239명중 129명(54%)에서 진행되었다고 보고하였다.

Lichten등<sup>10</sup>)은 환자 230명의 평균 4년 5개월의 추적조사에서 129명(56%)이 진행하였는데, 기존 병변의 진행은 61명에서 그리고 신생병변의 발생은 102명에서 총 154병변이 발생하였고, 퇴행은 28명(12%)에서 발생하였는데, 최초 20% 이상의 협착 병변중 10%가 진행되고 4%가 퇴행하였다고 보고하였으며, 이러한 빈도는 진행 또는 퇴행의 기준을 최소내경 0.5mm로 하거나 백분을 협착도 20%로 할 경우에 그 분포가 별 차 없이 비슷하다고 하였다. Stone등<sup>12</sup>)은 26명 환자의 3년 추적조사에서 13명(50%)에서 진행이 발생하고 7명(27%)은 퇴행이 발생하였으며 이중 2명(8%)에서는 진행과 퇴행이 모두 관찰되었는데 최초검사시의 병변분절 74개중 26%에서 진행하였고 9%에서 퇴행하였다고 하였다. 한편 Ambrose등<sup>15</sup>)은 안정형에서 불안정형 협심증으로 증상의 변화가 있었던 환자 25명의 2년 6개월 추적조사에서 19명(76%)이 진행한 반면 증상의 변화가 거의 없었던 환자 21명의 2년 추적조사에서 7명(33%)만이 진행하였다고 보고하여 관동맥의 진행과 임상적 증상의 변화간에 연관성이 있음을 보였다. 그러나 많은 보고에서상당수의 환자가 증상의 악화 또는 심근경색증의 발생없이 병의 진행이 일어난다고 강조하고 있다<sup>2, 3, 7, 20, 21</sup>). 이상과 같이 진행과 퇴행의 빈도가 다양한 이유는 우선 환자의 선택과 추적혈관촬영의 적응증, 추적기간, 그리고 진행 판정기준에 있어서의 차이등으로 사료되며, 본 연구에서도 41예중 21예가 반복 혈관조영술의 적응증으로 증상 또는 심전도의 변화가 있었다는 점은 이러한 진행빈도가 일반적인 관동맥질환의 진행에 비하여 높게 평가되었을 가능성이 많다. 그러나 본 연구에서 단순한 재평가목적으로 검사한 환자 20명중 14명(70%)에서 진행이 관찰된 점은 주목할만하다고 보겠다.

최초 검사시의 병변의 협착정도에 따른 진행양상을 보면, 본 연구에서는 분석가능한 총 589분절중 진행한 총 분절 수가 59개(10%)로 이중 최초병변이 50%이하인 분절이 42개(71%)를 차지하였으며, 최초병변의 협착도에 따른 진행빈도는 협착도가 25



%이하의 경미한 협착병변 14개중에서 12개(86%)가 진행하여 가장 높았으며, 그 다음이 26%이상 50%이하의 협착병변으로 35개중 15개(43%)에서 진행이 일어났다.

이러한 결과는 불안정형 협심증이 있는 환자에서 진행된 병변의 72%가 최초검사시 협착도 50%미만의 병변을 보였다고 보고한 Ambrose등의 보고<sup>15)</sup>와 유사하며, Nobuyoshi등<sup>9)</sup>도 최초검사시 26%에서 75%사이의 중등도의 협착병변에서 진행이 가장 빈번하다고 보고하였으며, Stone등<sup>12)</sup>도 최초검사시 최소내경이 더 클수록 더 빠른 속도로 진행하고, 심한 협착병변일수록 잘 변하지 않으며, 백분을 협착도를 기준으로 할 경우에도 다소 미약한 상관성이지만 비슷한 관계를 갖는다고 보고하였다. Fuster<sup>22)</sup>역시 심하지 않은 협착부에서 더욱 빨리 진행되어 심한 협착 또는 완전폐색에 이르게 되며, 급성심근경색증 또는 불안정형협심증의 약 2/3가 이러한 과정에 의한다고 하였다. 이러한 임상적 보고들은 병리적 연구에 의하여 뒷받침되는데, Davies등<sup>21)</sup>은 비교적 작고 연화되고 지질성분이 많은 협착반은 이러한 파손과 반내출혈 및 혈전형성을 잘하는 경향이 있어서 급성진행을 잘하고 급성 관동맥 증후군의 발병에 근본적인 역할을 한다고 보고하였다.

관동맥 분절별로 구분하여 진행빈도를 조사하였을 때 본 연구에서는 우관동맥 근위부 22%, 좌전하행지 중간부 17%, 그리고 좌전하행지 근위부 15%의 빈도순이었다. 이러한 결과는 다른 보고와도 비슷한데, 관동맥질환의 진행빈도순으로 볼 때 Nobuyoshi등<sup>9)</sup>은 좌전하행지 중간부, 우관동맥 근위부, 회선지 원위부, 좌전하행지 근위부의 순으로, Kramer등<sup>11)</sup>은 우관동맥 근위부, 우관동맥 중간부, 좌전하행지 중간부의 순으로, Bruschke등<sup>7)</sup>도 우관동맥 근위부와 좌전하행지 근위부의 순으로 높았다고 하였다. 이는 아마도 국소적 요인 즉 혈관내의 급격한 압력이나 긴장도의 변화 또는 수축시 혈관의 굽힘과 비틀림등과 같은 요인이 이러한 부위에 상대적으로 큰 영향력을 주어서 동맥경화반의 파손과 이에따른 병변의 진행을 촉진시켰을 가능성이 있을 것으로 추정된다<sup>1-3)</sup>.

최초 병변의 형태적 구분에 따른 진행을 조사하여 볼 때 본 연구에서는 동심적 병변, 편심적 병변 I형

및 II형, 그리고 복합불규칙형 모두 비슷한 진행빈도를 보였으며, 완전 폐쇄율은 편심적 병변 II형이 다른 형에 비하여 빈도가 높은 경향을 보였는데, 추적기간 동안 대부분의 분절에서 병변의 형태적 변화는 없었다.

Nobuyoshi등<sup>9)</sup>도 동심적 병변과 편심적 병변 II형이 진행빈도가 높은 경향을 보였으나, 형태적 특징과 질병의 진행간에는 특이한 연관성은 없다고 하였다.

한편 Ambrose는 안정형에서 불안정형 협심증으로 증상변화가 있었던 환자의 진행병변중 완전폐쇄가 안된 17개의 최종적 병변형태에 따른 분류상 편심적병변 II형이 12개(71%)로 가장 많았으나, 증상변화가 없었던 안정형 협심증 환자에서는 진행병변중에서 편심적 병변II형이 없었다고 하였으며<sup>15)</sup>, 편심적병변 II형은 급성 심근경색 유발동맥에서도 흔히 관찰된다고 보고하여<sup>14)</sup>, 이 병변이 파손된 협착반 또는 부분적 폐쇄성의 혈전을 반영하며, 이러한 병변이 관동맥순환혈류를 급히 감소시켜 불안정형 협심증 또는 급성 심근경색증을 유발시킬 수 있으며, 이 두 임상형 사이에 연관성이 있다고 하였다<sup>23)</sup>. Haft등<sup>24)</sup>도 경미한 협착병변이 급속히 진행한 환자의 52%에서 편심적 협착병변 이면서 불규칙한 내표면과 Ambrose의 편심적 병변 II형과 같은 돌출부를 갖거나 조영상 투명부를 갖는 병변이 관찰되었다고 하였다.

Levin등<sup>25)</sup>의 연구는 이러한 Ambrose의 편심적 II형을 병리학 적으로 어느정도 설명할 수 있다고 보여지는데, 이 연구에 의하면 심근경색증의 합병증 또는 관동맥 우회로이식술시 사망한 39명의 사체에서 관동맥조영술을 시행하여 불규칙한 경계면을 갖거나 혈관내 투명한 부위가 있는 38예의 협착부중에서 병리조직학적 검사상 동맥경화반의 파손 및 출혈이 있거나 그 상부에 부분폐쇄성 혈전형성을 동반하는 합병성 병변이 30예(79%)에서 관찰된 반면에, 혈관조영상에서 매끄러운 경계면의 모래시계 모양이면서 혈관내 투명부위가 없는 35예의 협착부중에는 이러한 합병성 병변이 단지 4예(11%)에서 관찰되었으며, 대부분에서 혈관내막이 온전한 섬유성반이었다는 사실은 합병성 협착병변이 급성 폐쇄성 혈전의 형성과 심근경색증의 발생에 중요한 소인이 되며, 따라서 Ambrose의 편심적병변

II형은 동맥경화반의 파손에 부분적인 폐쇄성 혈전의 형성이 존재하는 합병성병변을 대변한다고 볼 수 있겠다. 그러나 임상적으로 이용되는 혈관조영술은 사후혈관조영술에 비해 정밀성이 떨어질 수 있다는 점을 감안 한다면<sup>25)</sup>, 본 연구에서 이러한 합병성 병변의 발견이 불충분하였을 소지가 있다고 본다.

관동맥의 퇴행은 혈전의 용해 또는 재형성(remodeling)에 의하거나 협착반의 지질성분과 세포성분의 제거에 의해서 일어날 수 있다고 알려져 있는데, 본 연구에서 관동맥의 진행이 일어난 환자 32명중 6명에서 퇴행이 함께 일어난 점은 국소적 요인 즉 혈류의 유동학(流動學)적 요인, 병변의 혈전의 존재유무, 동맥경화반의 구성적 차이, 내피세포의 감수성 유무등이 관계할 것으로 추정된다(12,26-28).

본 연구에서 완전 폐쇄혈관의 발생은 20% 이상의 협착을 갖는 병변분절 중 115분절 중 14 분절(12%)에서 발생하였고 이중 4분절(3%)에서 심근경색증이 발생하였으며, 분석이 가능한 총 589분절 중에서는 19분절(3%)에서 완전폐색이 되어 이중 7분절(1%)에서 심근경색증을 유발하였다. 완전폐색을 일으킨 병변의 최초검사시 협착정도별로 조사하면 91% 이상 99% 이하의 심한 협착병변이 33%로 가장 높았으나, 심근경색증을 발생시킨 동맥의 최초병변의 협착정도에 따른 빈도를 살펴보면 협착도 75% 이하의 심하지 않은 병변이 5분절(71%)을 차지하였고 정상으로 보이는 동맥에서도 2분절(29%)을 차지하였다. 또한 혈관의 완전폐색시 심근경색이 발생한 환자군(7명)은 심근경색증이 발생하지 않은 환자군(12명)에 비하여 병변의 형태 중 편심적 협착 II형이 차지하는 비율이 더 높았다. 그러나 본 연구에서는 급성심근경색증이 발생한 환자의 수가 적으므로 이 점은 향후 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

이와 관련된 외국의 보고를 살펴보면, Kramer 등<sup>11)</sup>은 완전폐색의 발생이 최초 검사시 91% 이상의 심한 협착분절 45개중 15개(33%)에서 발생하여 가장 빈번한 반면, 30% 이하의 경미한 협착분절 143개중 단지 8개(6%)에서 발생하였는데, 이러한 현상은 추적기간과는 무관하다고 하였으며, 이에 반해 병변의 진행이 폐쇄에 이르지 않은 경우는 추적

기간에 의하여 영향을 받는다고하여 혈관폐쇄가 시간경과와는 독립적인 관계 즉 급성과정임을 보고하였으며, Bruschke 등<sup>7)</sup>도 이와 상통하는 보고를 하였다. Ambrose 등은 편심적 병변 II형은 급성 심근경색증 유발동맥의 약 2/3에서 발견되며, 반면 경색증을 유발하지 않은 완전폐색동맥에서는 단지 9%에서 발견되었으며<sup>14)</sup>, 심근경색증이 발생한 환자 23명에서의 심근경색증 유발동맥 23병변과 적어도 한 부위에서 완전폐색이 발생하였으나 심근경색증이 발생하지 않은 환자 15명의 완전폐색혈관 18병변 간의 최초검사시 병변의 비교에서 최초 70% 이상의 심한 협착병변이 심근경색발생 환자에서는 5예(22%)에 불과하였으나 심근경색증이 발생하지 않은 환자에서는 11예(61%)로 많았고, 특히 심근경색 유발동맥의 30% 정도는 최초검사시 정상으로 보였다고 보고하였다<sup>8)</sup>. Ambrose는 또한 심근경색증이 발생한 환자의 심근경색유발동맥의 최초검사시 협착정도는 심전도상 Q파가 없는 경우가 Q파가 있는 경우에 비하여 더 심하였다고 보고하였는데(중양값: 80% vs 34%), 심근경색증의 최초검사시 예측인자로는 병변의 위치 즉 동맥의 근위부와 중양부로 밝혀졌으며, 협착정도, 편심형 II형, 질환혈관수, 불안정형 협심증등은 관련이 없다고 하여 혈관조영술의 분석만으로는 추후에 심근경색증이 발생될 것인지를 예측하기 어렵다고 하였다<sup>8)</sup>. Nobuyoshi 등<sup>9)</sup>은 239명의 관동맥환자의 추적조사에서 39예(16%)의 심근경색증이 발생하였는데, 심근경색 유발동맥의 최초 검사시의 협착정도를 분석하면 75% 이하의 협착병변이 29예(74%)를 차지하였고 정상으로 보이는 분절이 8예(21%)를 차지하였다고 보고하였으며, Webster 등<sup>29)</sup>도 283명의 환자중 평균 4.6년 후 75예의 새로운 혈관폐쇄가 발생하여 이중 11예가 심근경색증을 발생시켰는데, 심근경색 유발동맥의 85%가 최초검사시 75% 이하의 병변부에서 발생하였다고 보고하였다.

본 연구와 이러한 외국의 보고들은 완전폐색의 발생은 오래된 심한 병변에서 더 빈번하게 발생하지만 심근경색증을 유발하는 경우는 드물거나 심근경색증을 초래하더라도 작은 부위에서 발생하는 경향이 있고, 대조적으로 심근경색증을 일으키는 병변은 상당수의 환자에서 최초 검사시 경도 내지

중등도의 협착병변이었음을 알 수 있다. 병리학적 연구에서도 심한 협착성의 동맥경화반은 섬유화가 심한 편으로 비교적 안정된 경향이 있으며 측부순환의 형성을 촉진시키는 반면, 중증도 이하의 작은 협착반은 지질함량이 많고 섬유화가 덜 되어 있으므로 연화되어 있고 파손되기 쉽고 협착반의 파손시 심부 동맥벽의 손상에 따른 혈전의 형성과 이에 따른 급성 혈관폐색의 과정이 측부순환의 보호를 받지 못하는 심근에 중대한 허혈을 발생시킴으로 인하여 심근경색증을 비롯한 급성심증후군을 초래한다고 알려져 있다<sup>1,2,8,21,22,26,30,32</sup>). 많은 연구에서 혈관협착의 정도보다도 동맥경화반의 반복적 파손 또는 균열로 초래되는 일련의 과정 즉 혈전형성과 분쇄에 따른 말초관동맥 색전증에 의한 혈관폐색의 정도와 진행속도, 혈관폐색의 지속시간, 재관류의 시점과 그 정도, 혈관경련의 지속성여부, 측부순환의 발달정도, 심근의 산소요구량의 차이가 다양한 급성심증후군의 임상상을 결정하는 중요한 요인임을 제시하고 있다<sup>14,20,22,26,30,32,33</sup>). 또한 손상된 내피세포나 노출된 중막에 혈소판이 부착하여 thromboxane A2와 serotonin과 같은 물질을 유리하여 혈소판의 응집과 혈관수축을 유발함이 혈관의 관류를 감소시켜 급성심증후군의 발생에 기여할 수 있다<sup>34</sup>).

한편 Zeiher등<sup>35</sup>)에 따르면, 관동맥 혈관조영상에서 정상으로 보이더라도 관동맥 질환초기에 내피세포의 기능이상이 이미 존재할 수 있으며, 때로는 정상으로 보이는 혈관이 종종 병리학적 검사에서 미만성 동맥경화증을 보이는 경우가 있다고 하며<sup>36</sup>), 혈관내 초음파검사를 이용한 연구<sup>37</sup>)에서는 초기의 관동맥질환에서 혈관내경의 확장이 발생하여 혈관조영상에서 정상처럼 보일 수 있다고 하였다.

이러한 사실을 고려하면 혈관조영술상 정상으로 보이는 혈관이더라도 관동맥질환자에서는 어느 정도의 병변이 있었을 가능성이 있다고 사료된다.

현재 동맥경화증의 병인론으로 일반적으로 받아들여지는 학설로는 Ross<sup>18</sup>)에 의한 손상에 대한 반응가설(response-to-injury hypothesis)이다. 이에 따르면 여러가지 요인에 의하여 내피세포가 손상되면 혈전형성 억제능력을 잃어버리게되며, 단핵세포가 내피세포에 부착하고 내피세포사이로 침투

하여 내피세포하부에 국소적으로 집결하여 fatty streak을 형성한다. 이러한 혈관의 손상은 Ip과 Fuster등<sup>19</sup>)에 의하여 세가지형으로 구분되는데, I형은 내피세포의 기능적 이상으로 형태적 변화는 동반하지 않으며, II형은 내피세포의 박리가 일어나고 동맥내막의 손상이 발생되지만 内彈力膜(internal elastic lamina)과 中膜(media)은 보존된 상태이며, III형은 内膜과 中膜 모두가 손상을 받은 상태로 구분된다.

I형 혈관손상의 기전으로 혈액동력학적 요인에 의한 직접적인 내피세포손상, 그리고 고혈압, 고콜레스테롤혈증, virus, 면역복합체, 흡연시의 화학적 물질등에 의한 내피손상의 촉진등이 제시되는데, 단핵세포와 혈장지질성분의 혈관내벽 투과도의 증가와 혈관에서의 EDRF와 endothelin의 정상적 유리작용의 변화를 일으키게 되어 비정상적 혈관수축반응이 일어나며, 내피세포가 growth factor를 분비하여 평활근의 이동 및 증식을 일으키게 하며, 자극된 평활근은 일종의 자발적자극(autostimulation)에 의해서 증식하기도 하는데 이는 동맥경화증의 발병초기의 현상으로 받아들여진다<sup>3,18,19,26</sup>).

동맥경화증의 발병기전에서 내피세포, 혈소판, 평활근, 대식세포간에는 유기적인 상호작용이 중요하며, 특히 대식세포는 산화된 LDL의 흡취와 산화를 촉진하고, PDGF와 비슷한 구조의 growth factor를 분비하여 내피에서 평활근의 증식과 동맥경화반의 혈관신생을 자극시키고, 산화된 지방산물과 oxygen-derived free radical을 유리하여 내피손상(type II)을 촉진하고, collagenase와 elastase와 같은 분해효소를 유리하여 동맥경화반을 파손시켜 III형 혈관손상을 유발시키기도 하며, tissue factor와 plasminogen activator inhibitor-1을 유리시켜 국소적 혈전형성을 촉진시키기도 한다<sup>2,3,19</sup>).

혈관평활근은 성인에서 주로 동맥의 긴장도를 조절하지만, 혈관손상 후에는 증식 및 비후되고, 세포의 기질과 결합조직등을 생성하는 능력을 갖는 표현형(phenotype)으로 전환되어 동맥내막의 비후에 중요한 역할을 하며, 손상받은 혈관내막의 평활근에서는 PDGF와 유사한 물질을 분비하여 평활근의 증식을 촉진할 수 있으며, 평활근에 의한 collagen과 같은 섬유성조직 합성증가는 동맥경화증의 진행에서 중요한 역할을 하는데, 이 과정을

조절하는 인자로는 PDGF A와 B chain, TGF- $\beta$ , fibroblast growth factor, 그리고 혈전형성등이 있다<sup>2, 3, 19</sup>). 한편 손상된 내피세포는 혈소판과 상호작용하고 혈소판은 thrombin, 대식세포, 결합조직에 노출되면서 PDGF를 분비하여 평활근을 세포내막으로 유도하게 하고 유사분열을 일으키게 한다<sup>2, 3</sup>). PDGF 이외에도 평활근에 대한 growth factor로 interleukin-1,  $\alpha$ -fibroblast와  $\beta$ -fibroblast growth factor, serotonin, thrombospondin등이 있다고 알려져 있다<sup>3</sup>).

Ross등이 제시한 점진적인 과정과는 달리 급성적 진행과정으로 동맥경화반의 균열 및 파손과 이에 따른 폐쇄성 혈전의 형성은 급성관동맥 증후군에서 근본적인 역할을 하며, 동맥경화반의 반복적 균열과 파손에 따른 반내출혈과, 벽재생 혈전의 형성 그리고 섬유성 기질화로 인하여 급진적으로 진행이 일어나는데, 대부분의 균열반은 중요한 임상적 사건없이 치유된다<sup>2, 3, 20, 21</sup>). 벽재생혈전의 섬유성기질화를 일으키는 요인중에 혈소판과 thrombin 이 긴밀히 관계되는데, 혈관손상에 따른 혈소판의 축적과 PDGF의 생성 및 분비로 인한 평활근의 세포내막으로의 이동 및 증식과정, 그리고 세포외 기질의 축적으로 혈전의 섬유성 기질화 및 동맥경화반의 진행이 일어나며, 혈관손상후 활성화된 thrombin이 생성되어 혈전과 세포외 기질에 합해진 후 혈전의 기질화 과정 및 섬유소용해의 과정을 통해 점차적으로 유리되어 혈소판 세포막수용체와 결합하여 혈소판을 활성화시키며, thrombin 은 또한 평활근의 증식을 촉진하는 강력한 활성물질로 작용한다<sup>1-3</sup>).

본 연구에서는 관동맥질환의 진행이 적어도 한 분절에서 일어난 환자는 진행이 발생하지 않은 환자에 비하여 고혈압, 흡연, 총 cholesterol치등의 주요 위험인자에서 유의한 차는 없었으나, 최초 검사시의 요산치와 최초 및 추적검사의 20% 이상 병변분절의 수가 의의있게 높았으며, 급성 관동맥 증후군의 비율이 높은 경향을 보였으나 유의 수준에는 부족하였다( $p=0.06$ ). 관동맥병변의 진행을 예측할 수 있는 최초 검사시의 독립인자로는 요산치가 선정되었으며, 20% 이상 병변분절의 수는 어느정도 관계될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 최초 병변의 수가 병의 진행을 예측할 수 있다는

Moise등의 보고에 따르면, 관동맥병변의 진행위험이 높은 예측요인으로 extent score(5% 이상 75% 이하의 병변분절수)가 4이상이고 50대의 비교적 젊은 연령이라고 하였으며 고콜레스테롤혈증, 흡연, 고혈압과 같은 위험인자는 진행을 예측할 수 없다고 하였으며<sup>38</sup>), extent score는 급성심근경색과 심인성 사망을 예측할 수 있는 독립적 요인이라고 하였다<sup>6</sup>). 이러한 결과는 아마도 한 동맥내의 협착병변에 의한 혈류의 감소로 다른 병변의 진행을 촉진시킬 수 있다는 점 즉 병변들 간에 서로 영향을 줄 수 있음을 내포한다고 보여진다<sup>1-3</sup>). 그러나 병변의 수가 질환의 활발한 진행을 반영하는지는 확실하지 않다.

한편 Ambrose등<sup>15</sup>)은 진행한 환자와 그렇지 않은 환자간에 주요 위험인자의 차이는 없었다고 보고하였으며, Bruschke등<sup>7</sup>)도 관동맥질환의 진행이 추적검사기간과 증상의 증가와 심근경색증의 발생과 관련되나, 지속적인 과정이 아니며 더우기 직선적 경로를 따르지 않으며, 연속적 혈관촬영으로 부터 얻은 결과로 병변의 운명을 예측하기 어렵고, 나이, 혈압, 총 cholesterol, triglyceride, 흡연유무가 관동맥질환의 진행에 연관성을 갖지 못하였다고 보고하였는데 이러한 보고들은 본 연구결과와도 상통한다고 볼 수 있겠다.

혈중의 고요산치가 관동맥질환의 위험인자가 될 수 있는가에 대해서는 아직 논란의 여지가 있으나, Hiymuta<sup>39</sup>)등은 흡연과 고요산치만이 관동맥질환의 협착정도나 범위에 관계없는 위험요소라고 보고하였으며, Kario등<sup>40</sup>)도 고령의 남자환자에서 혈중 요산치가 coagulation factor VII 응고활성도의 증가와 관련되어 관동맥질환의 위험요소가 될 수 있다고 보고하였다. 한편 Huizer등<sup>41</sup>)은 PTCA전후의 동맥과 관정맥동에서의 요산치와 hypoxanthin치를 조사한 결과 반복되는 허혈이 심장에서 이들의 생성을 증가시키며, 이는 부분적으로는 손상된 내피세포에 기인하지만 주로 심장에서 ATP파괴에 의한 xanthin oxidoreductase의 활성화로 인한 것으로 추정한다고 보고한 바 있다.

이밖에도 관동맥질환의 진행에 영향을 주는 요인으로 Nobuyoshi등<sup>9</sup>)은 고콜레스테롤혈증, 수축기 혈압, ergonovine 유발검사상 양성반응을 보고하였으며, Lichten등<sup>10</sup>)은 새로운 병변의 발생에는 흡연이 위험인자이고, 기존의 병변의 진행에는 총

cholesterol 이 위험인자라고 보고하였다. Raichlen등<sup>42)</sup>은 관동맥질환의 진행이 확장기 혈압과 공복시 혈당과 연관성이 있고 흡연자에서는 총흡연량이 관련되었다고 보고하였는데, Framingham Heart Study<sup>43)</sup>에서 제시된 관동맥질환의 위험도에 영향을 주는 요인들 즉 총 cholesterol, LDL 및 HDL, triglyceride, 혈당, 흡연, 수축기혈압등이 진행에 어느정도 영향을 줄 수 있는가에 대하여는 아직 확실하지 않다. 동맥경화반을 구성하는 지방성분은 주로 혈장의 LDL에서 기인되며, LDL의 증가는 동맥경화증의 발생과정의 가속화와 관계가 있다고 알려져 있으며, 산화된 LDL이 동맥경화증을 가속화시키는 기전으로 대식세포의 산화된 LDL의 흡취증가에 따른 cholesteryl ester의 축적, 내피세포 및 대식세포에 대한 독성작용, T임파구 및 단핵세포에 대한 화학주성(chemotaxis), 혈관운동성장애등이 제시되고 있으며, LDL의 산화를 방지하는 vitamin E,  $\beta$ -carotene, probucol등의 산화방지제가 치료적 관심을 모으고 있다<sup>3,44)</sup>.

최근 NIH의 보고에 따르면 HDL 1 mg/dl의 증가는 관동맥질환의 위험을 남자에서 2%, 여자에서 3% 감소시키는 것으로 되어있으며<sup>45)</sup>, HDL을 증가시키고 지질대사를 개선시킴으로써 동맥경화반의 진행을 감소시키거나 퇴행을 일으킬 수 있다는 보고들이 있다. Helsinki Heart Study<sup>17)</sup>에 의하면 총 4081명의 허혈성심질환의 임상적 발현이 없는 primary dyslipidemia 환자에서 gemfibrozil은 placebo에 비해 non-HDL cholesterol을 감소시키고 HDL을 증가시켰으며, 심근경색증 및 심인성 사망의 발생을 34% 감소시켰다고 하였으며, Familial Atherosclerosis Treatment Study(FATS)의 보고<sup>46)</sup>에서도 apolipoprotein B가 증가되고 관동맥질환의 가족력이 있는 환자에서 colestipol과 niacin 또는 lovastatin의 병합치료는 대조군에 비하여 총 cholesterol과 LDL 및 VLDL을 감소시키고 HDL을 증가시켜 관동맥질환의 진행을 반으로 감소시키고, 퇴행을 3배 증가시키며, 심근경색증 및 사망 그리고 CABG 또는 PTCA와 같은 중재적치료의 요구빈도를 현저히 감소시켰는데, 질환의 퇴행과 관련된 독립적 인자로 apolipoprotein B 또는 LDL의 감소, HDL의 증가, 수축기혈압의 감소라고 하였다. HDL의 증가가 동맥경화증을 예방하는 기전으로

cholesterol의 역전달 즉 cholesterol을 간외조직에서 간으로 이동하여 대사시킴으로 인하여 동맥벽의 cholesterol의 축적을 방지한다고 알려져 있으며, 이외에도 LDL의 산화를 억제한다고 알려져 있다<sup>44)</sup>.

본 연구에서 관동맥의 진행과 퇴행의 판정에서 백분을 협착도 외에도 혈관내경의 측정을 한 이유는 최대 협착부의 진행속도보다 주위의 정상부위로 생각되는 부위의 미만적 병변 진행이 더 빠르게 되는 경우 백분율 협착정도의 기준으로는 의의있는 변화가 없거나 퇴행으로 잘못 판정될 수 있기 때문이다.<sup>1,12,36,47)</sup> Stone등<sup>12)</sup>은 절대내경치와 백분율 협착도의 기준으로 각각 판정하였을 때 진행과 퇴행의 불일치는 발견되지 않았으나, 이 두가지 기준중에서 한가지 기준으로는 진행 또는 퇴행으로 판정하였을 때 다른 기준으로는 불변으로 판정하는 경우가 상당수에서 일어났다고 보고하였음은 이를 뒷받침한다.

방법적인 면에서 최근 computer를 이용한 방법으로 videodensitometry 나 automatic edge detection method등이 병변의 진행유무 판정에 오차를 줄일 수 있는 좋은 방법으로 각광을 받고 있으나, 임상적 적용에는 경제적 요인 외에도 기술적인 응용에 어려움등이 문제로 지적되고 있다<sup>27,47)</sup>. 본 연구에서는 여러가지 약물 즉 aspirin, 칼슘길항제, angiotensin converting enzyme inhibitor, 차단제등의 약물이 환자에게 투여되었는데 이러한 약들이 관동맥질환의 진행에 영향을 줄 수 있다는 점과<sup>2,3)</sup> 아울러 비교적 제한되고 선택된 환자를 대상으로 후향적 연구를 하였다는 점에서 일반적인 관동맥질환의 진행을 대변하기에는 제약점이 있다고 사료된다.

## 요 약

### 연구배경 :

관동맥질환의 진행은 일정하지 않으며 예측이 어렵고, 혈관조영술로 판정한 질환의 진행은 심인성 사망과 심근경색증의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 관동맥질환의 진행양상을 파악하고자 관동맥 환자에서 반복 관동맥조영술을 시행하여 이를 분석하고 진행을 예측할 수 있는 임상적 요인을 조사하였다.

## 방 법 :

연구대상은 관동맥질환으로 진단받고 3개월 이상의 간격(평균 26개월)을 두고 반복 관동맥 혈관 조영술을 시행받은 환자중 관동맥성형술이나 관동맥이식우회술을 시행받지 않은 환자 41명(나이 :  $55 \pm 9$ 세)을 대상으로 하였다. 관동맥을 AHA에서 정한 15분절로 구분하여 각 병변의 백분율협착도와 최소내경치를 구하고 병변의 형태를 Ambrose가 정한 4가지 형태로 구분하여 관동맥질환의 진행(백분율협착도 20% 이상 증가 또는 5mm 이상의 내경감소 또는 완전폐쇄의 발생)과 퇴행(백분율협착도 20% 이상 감소 또는 5mm 이상 내경 증가)을 조사하였다. 임상적 요인은 흡연, 고혈압, 당뇨병, 비만증여부와 혈관병변 분절수등의 조영검사결과, 총cholesterol, LDL, HDL, uric acid, triglyceride, albumin등을 최초검사와 반복검사에 각각 조사하였다.

## 결 과 :

1) 총 41명의 평균 2년 2개월(3~138개월) 추적기간중 진행은 32명, 퇴행은 11명, 진행과 퇴행의 동시발생은 6명에서 관찰되었다. 진행빈도는 최초검사에서 협착정도에 따른 구분상 25% 이하의 14개 협착병변중에서 12분절(86%)에서 진행하여 가장 빈번하였으며, 분절의 위치에 따른 구분상 우관동맥 근위부, 좌전하행지 중간부와 근위부 순으로 빈번하였고, Ambrose에 의한 병변분류에 따른 진행빈도는 별 차이가 없었다.

2) 분석이 가능한 총 589분절중 19분절에서 완전폐쇄이 추적기간중 발생하여 7분절이 심근경색증을 유발시켰으며, 심근경색 유발동맥 7병변중 최초협착도 75% 이하의 병변이 5개(71%)를 차지하였다.

3) 진행을 예측할 수 있는 최초검사의 독립적인 예측인자로서 혈중요산치와 20% 이상의 협착병변의 수가 선정되었다.

## 결 론 :

관동맥질환의 진행은 비교적 경미한 협착병변에서 빈번하게 발생하였으며, 심근경색증의 약 2/3는 협착도가 심하지않은 병변에서 발생하고, 최초검사의 혈중 요산치와 20% 이상의 협착분절수는 질환의 진행을 예측할 수 있는 요인으로 선정되었다.

## Reference

- 1) Fuster V, Badimon JJ, and Badimon L : *Clinical-pathological correlations of coronary disease progression and regression*. *Circulation* 86(suppl III) : III-1, 1992
- 2) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, and Chesebro JH : *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary coronary syndromes*. (first of two parts) *N Engl J Med* 326 : 242, 1992
- 3) Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, and Badimon L : *Coronary atherosclerosis A multifactorial disease*. *Circulation* 87(suppl II) : II-3, 1993
- 4) Moise A, Bourassa MG, Theroux P, Taeymans Y, Pasternac A, Campeau L, Bois MA, Dyrda I, and David PR : *Prognostic significance of progression of coronary artery disease*. *Am J Cardiol* 55 : 941, 1985
- 5) Waters D, Craven T, and Lesperance J : *Coronary disease progression predicts subsequent cardiac events(abstr)*. *Circulation* 86(suppl I) : I-159, 1992
- 6) Moise A, Clement B, and Sautier J : *Clinical and angiographic correlates and prognostic significance of the coronary extent score*. *Am J Cardiol* 61 : 1255, 1988
- 7) Bruschke AVG, Kramer JR, Bal ET, Haque IU, Detrano RC, and Goormastic M : *The dynamics of progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times*. *Am Heart J* 117 : 296, 1989
- 8) Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, and Fuster V : *Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 12 : 56, 1988
- 9) Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, and Kimura K : *Progression of coronary atherosclerosis : Is coronary spasm related to progression ?* *J Am Coll Cardiol* 18 : 904, 1991
- 10) Lichtlen PR, Nikutta P, Jost S, Deckers J, Wiese B, Rafflenbeul W, and the INTACT study group : *Anatomical progression of coronary artery*

- disease in humans as seen by prospective, repeated, quantitated coronary angiography. Relation to clinical events and risk factors. *Circulation* 86 : 828, 1992
- 11) Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, Matsuda Y, Goormastic M, Williams GW, and Sones FM : Segmental analysis of the rate of progression in patients with progressive coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 106 : 1427, 1983
  - 12) Stone PH, Gibson M, Pasternak RC, McManus K, Diaz L, Boucher T, Spears R, Sandor T, Rosner B, and Sacks FM : Natural history of coronary atherosclerosis using quantitative angiography in men, and implications for clinical trials of coronary regression. *Am J Cardiol* 71 : 766, 1993
  - 13) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GC, Gott VL, Griffith SLC, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB : A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 51 : 5, 1975
  - 14) Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Haft JI, Goldstein J, Rentrop KP, Gorlin R, and Fuster V : Coronary angiographic morphology in myocardial infarction : A link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 6 : 1233, 1985
  - 15) Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, and Fuster V : Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 7 : 472, 1986
  - 16) DeWood MA, Spores JS, Hensley GR, Simpson CS, Eugster GS, Sutherland KI, Grunwald RP, and Shields JP : Coronary arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction. *Circulation* 68(suppl I) : I-39, 1983
  - 17) Frick MH, Ello O, Happa K, Heinonen OP et al : Helsinki Heart Study : Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317 : 1237, 1987
  - 18) Ross R : The pathogenesis of atherosclerosis—un update. *N Engl J Med* 314 : 488, 1986
  - 19) Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, and Chesebro JH : Syndromes of accelerated atherosclerosis : role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 15 : 1667, 1990
  - 20) Falk E : Unstable angina with fatal outcome : dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 71 : 699, 1985
  - 21) Davies M and Thomas AC : Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 53 : 363, 1985
  - 22) Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, and Chesebro JH : Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation* 82(suppl II) : II-47, 1990
  - 23) Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, and Fuster V : Angiographic morphology and pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 5 : 609, 1985
  - 24) Haft JI, Haik BJ, Goldstein JE, and Brodyn NE : Development of significant coronary artery lesions in areas of minimal disease. A common mechanism for coronary disease progression. *Chest* 94 : 731, 1988
  - 25) Levin DC and Fallon JT : Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses : histopathologic correlations. *Circulation* 66 : 316, 1982
  - 26) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, and Chesebro JH : The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes (second of two parts). *N Engl J Med* 326 : 310, 1992
  - 27) Waters D, Lesperance J, Craven TE, Hudon G, and Gillan LD : Advantages and limitations of serial coronary arteriography for assessment of progression and regression of coronary atherosclerosis. Implications for clinical trials. *Circulation* 87(suppl II) : II-38, 1993
  - 28) Chesebro JH, Webster MWI, Zoldhelyi P, Roche PC, Badimon L, and Badimon JJ : Antithrombotic therapy and progression of coronary artery. Antiplatelet versus antithrombins. *Circulation* 86(suppl III) : III-100, 1992
  - 29) Webster MW, Chesebro JH, Smith HC, et al : Myocardial infarction and coronary artery occlusion : a prospective 5-year angiographic study(abstr). *J Am*

*Coll Cardiol* 15 : -218A, 1990

- 30) Fuster V, Frye RL, Kennedy MA, Connolly DC, and Mankin HT : *The role of collateral circulation in the various coronary syndromes*. *Circulation* 59 : 1137, 1979
- 31) Falk E : *Why do plaque rupture ?* *Circulation* 86 (suppl III) : III-30, 1992
- 32) Kragel AH, Gertz D, and Roberts WC : *Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 18 : 801, 1991
- 33) Habib GB, Heibig J, Forman SA, Brown BG, Roberts R, Terrin ML, Bolli R, and the TIMI investigators : *Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase 1 thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial*. *Circulation* 83 : 739, 1991
- 34) Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, and Buja LM : *Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications*. *Circulation* 80 : 198, 1989
- 35) Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, and Just H : *Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis*. *Circulation* 83 : 391, 1991
- 36) Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, and Roberts WC : *Coronary artery narrowing in coronary heart disease : comparison of cineangiographic and necropsy findings*. *Ann Intern Med* 91 : 350, 1979
- 37) Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, Phillips HR, Bashore TM, Stack RS, and Davidson CJ : *In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries*. *Am J Cardiol* 71 : 665, 1993
- 38) Moise A, Theroux P, Taeymans Y, Waters DD, Lesperance J, Fines P, Descoings B, and Robert P : *Clinical and angiographic factors associated with progression of coronary artery disease*. *J Am Coll Cardiol* 3 : 659, 1984
- 39) Hiyamuta K, Toshima H, Koga Y, et al : *Relationship between coronary risk factors and arteriographic feature of coronary atherosclerosis*. *Jpn Circ J* 54 : 442, 1990
- 40) Kario K and Matsuo T : *Serum uric acid and factor VII hyperactivity in elderly*. *Jpn J Geriatr* 28 : 668, 1991
- 41) Huizer T, Jong JW, Nelson JA, Czarnecki W, Serruys PW, Bonnier JJRM, and Troquay R : *Urate production by human heart*. *J Moll Cell Cardiol* 21 : 691, 1989
- 42) Raichlen JS, Healy B, Achuff SC, and Pearson TA : *Importance of risk factors in the angiographic progression of coronary artery disease*. *Am J Cardiol* 57 : 66, 1986
- 43) Castelli WP, Wilson PWF, Levy D, and Anderson K : *Cardiovascular risk factors in the elderly*. *Am J Cardiol* 63 : 12H, 1989
- 44) Witztum JL : *Role of oxidised low density lipoprotein in atherogenesis*. *Br Heart J* 69(suppl) : S12, 1993
- 45) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RL, et al : *High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies*. *Circulation* 79 : 8, 1989
- 46) Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin J, Kaplan CK, Zhao X, Bisson BD, Fitzpatrick VF, and Dodge HT : *Regression of coronary disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B*. *N Engl J Med* 323 : 1289, 1990
- 47) Feyter PJ, Serruys PW, Davies MJ, Richardson P, Lubsen J, and Oliver MF : *Quantitative coronary angiography to measure progression and regression of coronary atherosclerosis. Value, limitations, and implications for clinical trials*. *Circulation* 84 : 412, 1991