

한국 성인에서 경동맥 죽상경화성 협착증의 위험인자 및 진행의 예측 인자

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 심장혈관센터 순환기내과,¹
혈관외과,² 건강의학센터³

조대경¹ · 권성욱¹ · 김선운¹ · 박중일¹ · 임성훈¹ · 임수진¹ · 최유정¹
성지동¹ · 이상훈¹ · 홍경표¹ · 박정의¹ · 김동익² · 김용욱² · 최윤희³

Risk Factors and Predictors for the Progression of Carotid Atherosclerotic Stenosis in Korean Adults

Dae Kyoung Cho, MD¹, Sung-Uk Kwon, MD¹, Seon Woon Kim, MD¹, Joong-Il Park, MD¹,
Seong-Hoon Lim, MD¹, Su Jin Lim, MD¹, Yu Jeong Choi, MD¹, Jidong Sung, MD¹,
Sang Hoon Lee, MD¹, Kyung Pyo Hong, MD¹, Jeong Euy Park, MD¹,
Dong-Ik Kim, MD², Young-Wook Kim, MD² and Yoon Ho Choi, MD³

¹Division of Cardiology, Cardiac and Vascular Center, Samsung Medical Center, Department of Internal Medicine,

²Division of Vascular Surgery, ³Center for Health Promotion, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The goals of this study were to investigate the prevalence and risk factors of carotid atherosclerotic stenosis and also the predictors for the progression of carotid atherosclerotic stenosis in Korean adults. **Subjects and Methods :** Carotid ultrasonography was performed for 22,782 adults who volunteered for a routine health check-up. Carotid atherosclerotic stenosis was defined as a finding of at least one lesion of an intima-media thickness greater than 1.2 mm with atherosclerotic plaque. Among the 22,782 people, 4,077 persons underwent follow-up carotid ultrasonography at an average interval of 27.6 months. The past medical history and information on the cardiovascular risk factors were obtained from standardized questionnaires and the subjects' blood chemistry. **Results :** Carotid atherosclerotic stenosis was detected in 1,875 adults (8.2%) and it was significantly associated with a history of stroke, hypertension, heart disease, hyperlipidemia, higher HbA_{1c}, older age, a wider pulse pressure, lower HDL-cholesterol and a large amount of smoking ($p < 0.05$). In the subjects without history of stroke (22,444 persons), those with more than 5 risk factors showed a higher prevalence (36.8%) of carotid atherosclerotic stenosis than those with a history of stroke (29.0%). The independent predictors of stenosis progression were older age, male gender, hypertension, a large amount of smoking, a high LDL cholesterol level, a low HDL-cholesterol level and a high fibrinogen level ($p < 0.05$). **Conclusion :** Carotid ultrasonographic screening for a population with these risk factors will lead to a more efficient screening process and our identification of the predictors of disease progression may help to design therapeutic trials for preventing the progression of carotid atherosclerotic stenosis. (Korean Circulation J 2005;35:834-840)

KEY WORDS : Carotid artery disease ; Ultrasonography ; Risk factors ; Disease progression.

논문접수일 : 2005년 8월 1일

수정논문접수일 : 2005년 9월 26일

심사완료일 : 2005년 10월 7일

교신저자 : 성지동, 135-710 서울 강남구 일원동 50번지 성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 심장혈관센터 순환기내과

전화 : (02) 3410-6893 · 전송 : (02) 3410-3849 · E-mail : jidong.sung@samsung.com

서론

경동맥 죽상경화성 협착증은 허혈성 뇌혈관질환의 위험인자이며¹⁾ 관동맥 경화증과 깊은 연관성이 있고²⁾³⁾ 전신 동맥 경화증에 대한 지표로 받아들여지고 있다. 이러한 경동맥 죽상경화성 협착증은 고해상도 B형 초음파검사를 이용하여 용이하게 신뢰성 있는 평가가 가능하다.⁴⁾⁵⁾ 허혈성 뇌졸중 예방에 대한 경동맥 내막 절제술의 효과가 입증되었고¹⁾⁶⁾ 뇌졸중의 약 80%가 무증상 환자에서 발생하지만 미국에서도 비용효과적인 면에서 경동맥 죽상경화성 협착증에 대한 경동맥 초음파 검사는 광범위한 선별검사로는 받아들여지지 않고 있다.⁷⁾

경동맥 죽상경화성 협착증에 대한 선별검사가 유용할 세부집단을 밝혀내기 위해 위험인자에 대한 몇몇 연구가 진행되었고,⁷⁻¹⁰⁾ 또한 경동맥 죽상경화성 협착증의 자연경과를 변화시키는 치료전략 수립을 위해 그 진행에 관여하는 인자에 대한 연구가 있었다.¹¹⁾ 한국에서도 경동맥 죽상경화성 협착증의 유병률 및 위험인자에 대한 연구가 몇몇 있었으나¹²⁾¹³⁾ 작은 모집단을 대상으로 하였거나 또는 선별검사로서 경동맥 초음파 검사의 효율성을 향상시키는데에 도움을 주기에는 불충분하고, 경동맥 죽상경화성 협착증의 진행에 관여하는 인자에 대한 연구는 없었다.

경동맥 죽상경화성 협착증의 위험인자를 분석함으로써 이에 대한 초음파 선별검사가 유용할 대상군을 설정하는데 도움이 될 수 있고 협착증의 진행에 관여하는 인자를 분석함으로써 치료전략 수립에 도움이 될 수 있다. 이에 저자들은 한국 성인에서 경동맥 죽상경화성 협착증의 유병률, 위험인자 및 그 진행에 관여하는 인자에 대해 알아보고 어떠한 집단을 대상으로 경동맥 초음파 선별검사를 시행하는 것이 적절할지에 대해 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2000년 3월부터 2004년 6월까지 삼성서울병원 건강의학센터에서 경동맥 초음파 검사를 시행한 30세 이상의 22,782명을 대상으로 경동맥 죽상경화성 협착증의 유병률과 위험인자를 조사하였고, 경동맥초음파 검사를 추적 검사한 4,077명에서 경동맥 죽상경화성 협착증의 진행에 관여하는 인자를 후향적으로 조사하였다.

경동맥 초음파 검사를 통한 경동맥 죽상경화성 협착증의 판정

경동맥의 초음파 검사로 2003년 5월 이전까지는 Phillips HDI Ultramark9 초음파 시스템과 7~10 MHz 선상 탐촉자를, 이후부터는 GE Logiq9 초음파 시스템과 10~12 MHz 선상 탐촉자를 사용하였다. 내막중막두께가 1.2 mm 이상이고 한국성으로 내강으로 돌출한 동맥경화반이 있는 소견을

경동맥 죽상경화성 협착증으로 정의하였고, 협착의 정도를 분류(<25%, 25~<50%, 50~<70%, ≥70%)한 후 협착의 정도가 한단계 이상 증가하거나 새로운 협착이 생긴 경우를 경동맥 죽상경화성 협착증의 진행으로 정의하였다.

위험인자에 대한 조사 및 검사

과거력 및 약물복용력은 표준화된 설문지를 통해 파악하였다. 고혈압은 약물치료 중이거나 혈압이 140/90 mmHg 이상인 경우로 정의하였고 당뇨병은 과거에 당뇨병으로 진단을 받았거나 현재 약물치료 중이거나 공복혈당이 126 mg/dL 이상인 경우로, 고지혈증은 과거에 진단을 받았거나 현재 약물치료중인 경우, 또는 총콜레스테롤이 240 mg/dL 이상이거나 LDL 콜레스테롤이 160 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 뇌졸중 병력 및 심장질환 병력, 흡연력, 뇌졸중의 가족력에 대한 정보를 수집하였다.

5분이상 안정 후 앉은 상태에서 혈압을 측정하였고 맥압을 계산하였다. 12시간 금식 후 혈액을 채취하여 공복혈당 및 당화혈색소, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, high sensitivity CRP(hsCRP), fibrinogen을 측정하였다. 체질량지수(Body mass index: BMI)는 다음 공식에 의해 계산되었다.

$$BMI = \text{Body weight in Kg} / (\text{Height in meter})^2$$

통계분석

SPSS 11.0 통계처리 프로그램으로 통계처리 하였다. 두 군 간의 비교는 명목변수인 경우 카이제곱법을 이용하였고 연속변수인 경우는 two-tailed Student *t*-test를 이용하여 단변량 분석을 하였다. 다변량분석으로서 로지스틱 회귀분석으로 경동맥 죽상경화성 협착증의 독립적인 위험인자를 분석하였고 이들 위험인자의 개수와 협착증의 유병률과의 연관성은 선형대 선형결합(linear by linear association) 방법으로 검정하였다. 또한 경동맥 죽상경화성 협착증의 진행에 대한 예측 인자는 Cox proportional hazard regression 모델을 이용하여 분석하였으며 모든 통계에서 *p* 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특징(Table 1)

대상환자 총 22,782의 평균연령은 51.6세이고 남자는 20,646명(89.6%)이었다. 고혈압이 6,147명(26.7%), 당뇨병이 2,312명(10.0%), 고지혈증이 6,333명(27.5%), 뇌졸중 병력이 238명(1.0%), 심장병 병력이 487명(2.1%)이고 뇌졸중의 가족력이 2,622명(11.4%)이었다.

경동맥 죽상경화성 협착증의 유병률 및 연관된 요인분석

총 22,782명의 대상환자 중 1,875명(8.2%)에서 경동맥 죽

상경화성 협착증의 소견을 보였다. 단변량 분석시 경동맥 죽상경화성 협착증은 여자, 고혈압 환자, 당뇨병 환자, 고지혈증 환자, 뇌졸중 병력이 있는 환자, 심장병 병력이 있는 환자, 뇌졸중 가족력이 있는 사람에서 통계적으로 유의하게 많았지만($p<0.05$) 흡연력 유무에 따라서는 유의한 차이가 없었다(Table 2). 또한 경동맥 죽상경화성 협착증군에서 연령, 흡연량, 수축기압, 맥압, 공복혈당, 당화혈색소, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 섬유소원이 통계적으로 유의하게 높았고 HDL 콜레스테롤이 유의하게 낮았다($p<0.05$). 이완기압, 중성지방, 체질량지수, hsCRP는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

이 요인들 중 경동맥 죽상경화성 협착증과 독립적인 관련이 있는 요인을 찾기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행했을 때 뇌졸중 병력, 고혈압 병력, 심장병 병력, 고지혈증 병력, 고령, 높은 당화혈색소, 넓은 맥압, 낮은 HDL 콜레스테롤, 많은 흡연량이 통계적으로 유의한 관련성이 있는 독립적 위험인자였다(Table 4). 이들 위험인자 중 연령, 흡연량, 맥압은 협착증 군의 평균값을 기준으로 하고 HDL 콜레스테롤 및 당화혈색소는 참고치의 상한값을 기준으로 양분한 후 독립적 위험인자의 존재 여부에 따른 경동맥 죽상경화성 협착증의 유병률을 추가 분석하였다. 뇌졸중 병력이 있는 238명중 29.0%인 69명에서 경동맥 죽상경화성 협착증 소

견을 보였다. 뇌졸중 병력이 없으면서(22,444명) 나머지 8개의 위험인자(심장병 병력, 고혈압 병력, 고지혈증 병력, 나이 ≥ 60 세, 당화혈색소 $\geq 6.5\%$, 맥압 ≥ 50 mmHg, HDL 콜

Table 3. Univariate analysis of risk factors (continuous variable) of carotid atherosclerotic stenosis

Variable	Carotid atherosclerotic stenosis (+)	Carotid atherosclerotic stenosis (-)	p*
Age (year)	59.9 \pm 8.9	51.1 \pm 9.7	<0.001
Smoking (pack years)	29.7 \pm 17.8	23.0 \pm 14.9	<0.001
SBP (mmHg)	126.9 \pm 18.1	121.2 \pm 16.4	<0.001
DBP (mmHg)	76.9 \pm 11.2	76.6 \pm 11.1	0.197
PP (mmHg)	49.9 \pm 13.7	44.6 \pm 11.3	<0.001
FBS (mg/dL)	107.1 \pm 30.9	100.0 \pm 22.8	<0.001
HbA _{1c} (%)	5.8 \pm 1.1	5.4 \pm 0.9	<0.001
Total-C (mg/dL)	208.0 \pm 35.6	202.8 \pm 34.3	<0.001
LDL-C (mg/dL)	139.3 \pm 32.7	135.3 \pm 31.5	<0.001
HDL-C (mg/dL)	47.8 \pm 11.9	49.5 \pm 12.0	<0.001
TG (mg/dL)	150.7 \pm 85.1	149.5 \pm 89.6	0.594
hsCRP (mg/dL)	0.19 \pm 0.36	0.18 \pm 0.53	0.145
Fibrinogen (mg/dL)	322.9 \pm 74.3	318.0 \pm 72.7	0.006
BMI (kg/m ²)	24.6 \pm 2.7	24.8 \pm 3.6	0.706

*: by two-tailed student t-test. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, PP: pulse pressure, FBS: fasting blood sugar, Total-C: total cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, BMI: body mass index

Table 1. Baseline demographic & clinical characteristics

Mean age (year)	51.6
Sex, male	89.6%
History of	
Hypertension	26.7%
Diabetes	10.0%
Hyperlipidemia	27.5%
Stroke	1.0%
Heart disease	2.1%
Any smoking	71.7%
Family history of stroke	11.4%

Table 2. Univariate analysis of categorical risk factors of carotid atherosclerotic stenosis

Variable	Carotid atherosclerotic stenosis (+) (n=1875)	Carotid atherosclerotic stenosis (-) (n=20907)	p*
Sex	M 1624 (86.6%) F 251 (13.4%)	18776 (89.8%) 2131 (10.2%)	<0.001
Hypertension	884 (47.2%)	5236 (25.1%)	<0.001
Diabetes	389 (20.8%)	1921 (9.2%)	<0.001
Hyperlipidemia	700 (37.4%)	5599 (26.8%)	<0.001
Stroke	69 (3.7%)	169 (0.8%)	<0.001
Heart disease	113 (6.0%)	373 (1.8%)	<0.001
Family history of stroke	282 (15.0%)	2314 (11.1%)	<0.001
Any smoking	1104 (71.0%)	8830 (71.8%)	0.517

*: by Chi-square test

Table 4. Multivariate analysis of independent risk factors of presence of carotid atherosclerotic stenosis

Variable	Odds ratio*	95% CI		p*
		Lower	Upper	
Age (year)[†]	1.101	1.087	1.114	<0.001
Sex, male	0.262	0.059	1.163	0.078
Hypertension	1.732	1.367	2.194	<0.001
Diabetes	1.026	0.725	1.452	0.886
Hyperlipidemia	1.304	1.014	1.678	0.039
Stroke	2.112	1.266	3.524	0.004
Heart disease	1.584	1.082	2.321	0.018
Family history of stroke	0.880	0.704	1.101	0.263
Smoking amount (pack year)[†]	1.008	1.003	1.014	0.003
Systolic BP (mmHg) [†]	0.992	0.982	1.002	0.097
Pulse pressure (mmHg)[†]	1.022	1.009	1.036	0.001
Total cholesterol (mg/dL) [†]	1.004	0.998	1.010	0.168
LDL-cholesterol (mg/dL) [†]	0.998	0.992	1.004	0.523
HDL-cholesterol (mg/dL)[†]	0.985	0.997	0.994	0.001
FBS (mg/dL) [†]	0.996	0.990	1.002	0.174
HbA_{1c} (%)[†]	1.297	1.110	1.516	0.001
Fibrinogen (mg/dL) [†]	1.001	0.999	1.002	0.387

*: by logistic regression model, [†]: variables were analyzed as continuous variables. Unmarked variables were analyzed as dichotomous (yes/no) variables. Boldfacing indicates variables that retained independent predictive value in the multivariate model. FBS: fasting blood sugar, BP: blood pressure, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, CI: confidence interval

레스테롤 <40 mg/dL, 흡연량 ≥ 30 갑년) 중 위험인자가 전혀 없는 경우는 협착증이 2.4%에서 발견되었고 위험인자가 1개인 경우 4.5%, 2개인 경우 9.1%, 3개인 경우 14.8%, 4개인 경우 23.5%, 5개 이상인 경우 36.8%로 위험인자의 수가 증가함에 따라 유병률도 유의하게 증가하는 것으로 나타났다($p < 0.001$), 5개 이상의 위험인자가 있는 경우는 뇌졸중 병력자에서의 유병률을 상회하였다(Table 5).

경동맥 죽상경화성 협착증의 진행에 관여하는 인자

경동맥 초음파 검사를 추적한 4,077명 중(평균 추적기간: 27.6 ± 9.5 개월) 463명(11.4%)에서 죽상경화성 협착의 진행 소견을 보였다. 경동맥 죽상경화성 협착증의 진행과 관련이 있는 예측 인자 분석을 위해 Cox proportional hazard regression 모델을 적용했을 때 고령, 남성, 고혈압, 많은 흡연량, 높은 LDL 콜레스테롤, 낮은 HDL 콜레스테롤 및 높은

Table 5. Prevalence of carotid atherosclerotic stenosis associated with number of risk factors* in subjects without history of stroke

No. of risk factors	0	1	2	3	4	≥ 5	p [†]
No. of patients	5600	7173	5225	2952	1189	405	
% Carotid atherosclerotic stenosis	2.4	4.5	9.1	14.8	23.5	36.8	<0.001

*: heart disease, hypertension, hyperlipidemia, age ≥ 60 years, HbA_{1c} $\geq 6.5\%$, pulse pressure ≥ 50 mmHg, HDL-cholesterol <40 mg/dL, smoking amount ≥ 30 pack years, [†]: on linear by linear association. Carotid atherosclerotic stenosis in 238 subjects with history of stroke; 69 (29.0%). HDL: high density lipoprotein

Table 6. Multivariate analysis of independent predictors of disease progression

Variable	Risk ratio*	95% CI		p*
		Lower	Upper	
Age (year) [†]	1.077	1.059	1.096	<0.001
Male gender	2.385	1.421	4.005	0.001
Hypertension	1.691	1.131	2.529	0.011
Diabetes	1.447	0.818	2.558	0.204
Hyperlipidemia	1.111	0.731	1.688	0.621
Heart disease	0.509	0.120	2.158	0.360
Stroke	0.989	0.549	1.783	0.971
Smoking (pack year) [†]	1.033	1.024	1.043	<0.001
Systolic BP (mmHg) [†]	1.005	0.989	1.020	0.550
Pulse pressure (mmHg) [†]	0.985	0.969	1.002	0.087
LDL-cholesterol (mg/dL) [†]	1.007	1.001	1.014	0.025
HDL-cholesterol (mg/dL) [†]	0.988	0.977	1.000	0.042
FBS (mg/dL) [†]	0.990	0.980	1.001	0.084
HbA _{1c} (%) [†]	1.238	0.970	1.579	0.086
BMI (kg/m ²) [†]	1.001	0.999	1.002	0.335
Fibrinogen (mg/dL) [†]	1.002	1.000	1.004	0.021

*: on Cox proportional hazard regression model, [†]: variables were analyzed as continuous variables. Unmarked variables were analyzed as dichotomous (yes/no) variables. Boldfacing indicates variables that retained independent predictive value in the multivariate model. FBS: fasting blood sugar, BP: blood pressure, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, BMI: body mass index, CI: confidence interval

은 섬유소원이 경동맥 죽상경화성 협착의 진행에 통계적으로 유의한 관련성이 있는 독립적 예측 인자였다(Table 6).

고 찰

뇌졸중의 위험요인들 중 심방세동이나 고혈압은 1차 진료 의에 의해서도 쉽게 확인될 수 있으나 무증상의 경동맥 죽상경화성 협착증은 이학적 검사만으로는 발견해 내기가 어려운데 고해상도 B형 초음파 검사를 이용하면 비침습적으로 용이하게 신뢰성 있는 평가가 가능하다.⁴⁾⁵⁾

그러나, 무차별적인 선별검사는 비효과적으로 정당화되기 어려우므로, 선별검사가 필요할 세부집단을 정의함으로써 선별검사의 비용을 낮추고 이를 통해 비용효과 문제를 해결하고자 하는 노력이 있어왔다. 우선 역학적 연구에는 Framingham Study가 연령, 흡연, 수축기압, 콜레스테롤 수준이 경동맥 죽상경화증과 독립적으로 연관된 인자들임을 보여주었고,⁹⁾ Western New York Stroke Screening Program에서는 65세 이상, 흡연, 관동맥 질환, 고콜레스테롤혈증이 유의한 연관 인자로 나타났다.¹⁰⁾ 경동맥 죽상경화성 협착증의 선별검사 모델 개발 관점에서 진행된 연구가 있었는데 Jacobowitz 등⁷⁾은 고혈압, 심장질환, 흡연(current smoking), 고콜레스테롤혈증이 있는 경우에 초음파 선별검사가 유용할 것으로 보고했고 Rockman 등⁸⁾은 고혈압, 심장질환, 흡연(current smoking)을 독립적인 예측 인자라고 보고하였다.

기존의 cross-sectional study들은 개인당 1회의 경동맥 초음파 검사를 시행함으로써 상당수가 혈액학적으로 유의하지 않은 경동맥 죽상경화성 협착증만을 보여주었는데 경동맥 초음파 검사를 추적하지 않음으로써 초기 병변이 좀더 심각한 협착증으로 진행하는데 있어 이들 위험인자들의 역할을 알 수 없었다. 이에 경동맥 초음파 검사의 추적을 통해 협착증의 진행에 관여하는 조절 가능한 심혈관계 위험인자를 찾으려는 노력이 일부 연구에서 있었다. Garvey 등¹¹⁾은 높은 맥압과 낮은 HDL-콜레스테롤이 경동맥 죽상경화성 협착의 진행에 관여하는 인자임을 보고한 바 있다.

저자들이 조사한 바에 따르면 조사대상자 22,782명 중 1,875명인 8.2%에서 경동맥 죽상경화성 협착증의 소견을 관찰할 수 있었다. 그러나 대상군이 일반대중이 아닌 건강검진 수진자임을 감안할 때 이를 일반 성인에서의 유병률로 받아들이기에는 무리가 있다고 본다. 일반성인을 대상으로 진행된 몇몇 연구에 따르면 경동맥 죽상경화성 협착증의 유병률은 약 3.3~25%로 조사되어 연구자들 간에 큰 차이를 보였는데¹⁴⁾¹⁵⁾ 모집단의 설정이나 경동맥 죽상경화증을 어떻게 정의하는가에 따른 차이로 생각된다.

본 연구에서 경동맥 죽상경화성 협착증과 관련이 있는 요인으로는 뇌졸중 병력, 고혈압, 심장병, 고지혈증, 높은 당화혈색소, 고령, 넓은 맥압, 낮은 HDL-콜레스테롤, 많은 흡

연령이 통계적 유의성이 있는 독립적 위험인자로 나타났으며 뇌졸중 병력을 제외한 8개 위험인자의 존재 개수에 따른 경동맥 죽상경화성 협착증의 발견율을 알 수 있었다. 이들 위험인자를 5개 이상 보유한 집단의 경동맥 죽상경화성 협착증의 발견율은 뇌졸중 병력이 있는 집단의 발견율을 약간 상회하는 정도였다. 그리고 경동맥 죽상경화성 협착증의 진행과 관련이 있는 요인으로서는 고령, 남성, 고혈압, 많은 흡연량, 높은 LDL 콜레스테롤, 낮은 HDL-콜레스테롤 및 높은 섬유소원이 통계적 유의성이 있는 독립적 예측 인자로 나타났다.

연령이 경동맥 죽상경화성 협착증 및 그 진행에 있어 유의한 예측 인자로 나타났다. 남성이 협착증의 진행에 있어서 유의한 예측 인자로 나타났으나 남자가 약 90%를 차지하는 성비구성상 이 결과를 그대로 받아들일 수 있을지는 의문이다. 뇌졸중 병력이 경동맥 죽상경화성 협착증의 유의한 위험인자로 나타났으나 뇌졸중 병력이 허혈성인지 출혈성인지를 구분하지 않았던 점이 아쉽고 이러한 뇌졸중 병력은 질병진행의 예측 인자는 아니었다. 고혈압, 고지혈증, 심장병 병력이 경동맥 죽상경화성 협착증과 유의한 연관이 있었으나 협착증의 진행에는 고혈압병력 만이 유의한 예측 인자로 나타났는데 아마도 이들 질환의 유병기간이나 현재의 조절정도 등이 반영되지 못한 이유가 아닌가 생각된다. 관동맥질환을 명시하지 않은 넓은 개념의 심장질환 병력이 경동맥 죽상경화성 협착증과 유의한 관련 요인으로 나타났는데 이처럼 관동맥질환인지, 판막질환인지, 또는 부정맥질환인지 등 형태에 관계없이 심장질환이 유의한 연관 인자라는 보고가 있었다.⁸⁾

맥압이 경동맥 죽상경화성 협착증의 유의한 독립적 연관 인자로 나타났으나 수축기압은 통계적 유의성이 없었다. 이러한 결과는 다른 몇몇 연구에서도 동일하게 나타났는데¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾ 연령이 증가함에 따라 동맥 경직도가 증가하게 되고 이는 수축기압의 상승과 이완기압의 하강에 영향을 주게 되므로 수축기압 단독보다는 맥압의 측정이 동맥압의 박동성을 좀 더 정확히 반영하게 되어 동맥경화의 정도와의 연관도 보다 높을 것이라는 이론적 배경이 이를 뒷받침 한다.¹⁵⁾

당뇨병이 경동맥 죽상경화성 협착증 및 뇌졸중의 위험인자이고 따라서 예방을 위해 혈당조절이 권고된다.¹⁷⁾ 그러나 본 연구에서는 당뇨병 유무와 공복혈당은 경동맥 죽상경화성 협착증 및 그 진행에 있어 독립적 예측 인자로 나타나지 않았는데 아마도 당뇨병의 유병기간을 고려하지 않은 점과 당뇨병의 조절정도를 일회의 공복혈당 검사만으로는 반영할 수 없다는 한계의 반증으로 생각된다. 다만, 당화혈색소는 경동맥 죽상경화성 협착증의 유의한 연관 인자로 나타났는데 다른 연구에서도 당뇨병 유무에 관계없이 당화혈색소의 상승이 경동맥 죽상경화성 협착증과 연관되어 있다는 보고가 있었다.¹⁸⁾¹⁹⁾

몇몇 지침에 따르면 임상적으로 의미있는 경동맥 질환이

있을 때 LDL-콜레스테롤 목표를 100 mg/dL 미만으로 할 것을 권고한다.¹⁷⁾²⁰⁾ 본 연구에서는 낮은 HDL-콜레스테롤이 경동맥 죽상경화성 협착증 및 그 진행의 예측 인자로, 높은 LDL-콜레스테롤은 협착증 진행의 예측 인자로 나타났다.

흡연이 주요 심혈관계 질환의 위험인자임은 주지의 사실이다. 본 연구에서 흡연여부 자체는 통계적 유의성이 없었고 많은 흡연량이 경동맥 죽상경화성 협착증과 유의한 연관이 있었으며 협착증의 진행에도 독립적 예측 인자로 나타났다. 이러한 결과는 양과 기간을 의미하는 갑년(pack-years)이 경동맥 죽상경화성 협착증 및 그 진행과 강력한 연관성이 있음을 보여준 다른 연구결과와도 일치한다.¹¹⁾²¹⁾ 따라서 흡연자의 경우라도 빨리 금연하는 것이 경동맥 죽상경화성 협착증의 진행을 더디게 함은 물론 뇌졸중의 위험도도 낮출 수 있을 것이다.²²⁾

비만 역시 주요 심혈관계 질환의 위험인자이다. 체질량지수로 정의한 전신비만이 심근경색과 뇌졸중의 높은 위험도와 연관된다는 보고와²³⁾ 허리-엉덩이둘레 비율이나 허리둘레로 정의한 복부비만이 전신비만이나 다른 위험인자와는 독립적으로 경동맥 죽상경화성 협착증의 진행을 가속시킨다는 보고가 있었는데²⁴⁾ 본 연구에서는 체질량지수가 경동맥 죽상경화성 협착증 및 그 진행의 유의한 예측 인자는 아니었고 복부비만을 정의하는 허리-엉덩이둘레 비율이나 허리둘레와의 연관성은 평가하지 못하였다.

죽상경화증에서 염증반응이 중요한 역할을 하며 염증반응의 지표가 되는 hsCRP가 관동맥 질환의 위험도를 예측할 수 있다는 보고가 있었다.²⁵⁾ 그러나, 다른 연구에서는 hsCRP가 관동맥 질환의 위험도 증가와는 연관성이 있으나 경동맥 죽상경화증과는 연관성이 없었다고 보고하였다.²⁶⁾ 저자들의 연구에서도 hsCRP는 경동맥 죽상경화성 협착증 및 그 진행에 있어 유의한 예측 인자는 아니었다. 다만 hsCRP는 감염이나 다른 염증반응이 있을 때도 증가하는 급성반응 물질로 채혈 당시 이러한 소견이 있었는지를 확인하지 못한 점과, 진행에 대한 예측 인자를 평가함에 있어서 일회 측정으로 디자인 되어 시간에 따른 hsCRP의 변화를 반영하지 못한 한계가 있다.

섬유소원 또한 관동맥질환을 중심으로 한 죽상경화성 심혈관계 질환과의 연관성이 알려져 왔고 허혈성 뇌졸중의 예측 인자라는 보고와²⁷⁾ 경동맥 죽상경화성 협착의 독립적 예측 인자라는 보고가 있었다.²⁸⁾ 본 연구에서는 경동맥 죽상경화성 협착증의 독립적 위험인자는 아니었으나 협착증의 진행에 대해서는 독립적 예측 인자로 나타났다. 그러나 일부의 fibrate 및 statin 제제들이 섬유소원을 낮추는 것으로 알려져 있으나 아직까지 섬유소원을 치료의 목표로 설정하는 전략은 권장되지 않고 있다.

본 연구의 제한점은 일반인구가 아닌 건강검진 수진자를 대상으로 한 점, 지나치게 남성이 우세한 성별 구성, 그리고 경동맥 죽상경화성 협착증의 진행에 관여하는 예측 인

자를 분석함에 있어 임상적, 생화학적 지표들을 1회의 거지 치만 측정함으로써 시간에 따른 변화를 반영하지 못한 점 등이다. 그러나 이전의 국내 연구들에 비하면 비교적 큰 모집단의 한국성인을 대상으로 하여 다양한 임상적 및 생화학적 지표를 가지고 경동맥 죽상경화성 협착증의 위험인자를 분석한 점과 이러한 위험인자의 존재에 따른 경동맥 죽상경화성 협착증의 유병률을 추가 분석함으로써 경동맥 초음파 검사가 비용효과적인 면에서 효율적으로 선택될 수 있는 모델을 개발하는데 기초자료가 될 수 있는 첫 연구라는 점, 그리고 경동맥 초음파 검사의 추적을 통하여 그 진행에 관여하는 예측 인자의 분석을 국내에서는 처음으로 시도한데 의의가 있다.

결론적으로 저자들은 경동맥 죽상경화성 협착증의 선별 검사를 위한 경동맥 초음파 검사는 뇌졸중 병력이 있는 경우와 뇌졸중 병력이 없더라도 본 연구에서 밝혀진 8개의 위험인자 중 많은 인자를 보유한 경우에 고려한다면 검사의 효율을 증가시킬 수 있을 것으로 보인다. 그리고 경동맥 죽상경화성 협착증이 존재하는 경우 환자의 장기적인 추적관찰 및 치료전략 수립에 있어 상기의 조절가능한 진행의 예측 인자를 중심으로 고려해야 한다고 생각한다.

요 약

배경 및 목적 :

경동맥 죽상경화성 협착증의 위험인자를 분석함으로써 경동맥 초음파 선별검사의 대상군 설정과, 진행에 관여하는 인자를 분석함으로써 치료전략 수립에 도움이 될 수 있다. 이에 한국 성인에서 경동맥 죽상경화성 협착증의 유병률, 위험인자 및 그 진행에 관여하는 인자를 조사하고자 하였다.

방 법 :

내막중막두께가 1.2 mm 이상이고 한국성으로 내강으로 돌출한 동맥경화반이 있는 소견을 경동맥 죽상경화성 협착증으로 정의하고 경동맥 초음파 검사를 시행한 30세 이상의 22,782명을 대상으로 경동맥 죽상경화성 협착증의 유병률과 위험인자를 조사하였다. 또한 죽상경화성 협착의 정도를 분류(<25%, 25-50%, 50-70%, ≥70%)한 후 협착의 정도가 한단계 이상 증가하거나 새로운 협착이 생긴 경우를 진행으로 정의하고 경동맥 초음파 검사를 추적검사한 4,077명에서 경동맥 죽상경화성 협착증의 진행에 관여하는 인자를 후향적으로 조사하였다.

결 과 :

총 22,782명의 대상환자중 1,875명(8.2%)에서 경동맥 죽상경화성 협착증의 소견을 보였으며 뇌졸중 병력(OR=2.112, $p=0.004$), 고혈압 병력(OR=1.732, $p<0.001$), 심장병 병력(OR=1.584, $p=0.018$), 고지혈증 병력(OR=1.304, $p=0.039$), 높은 당화혈색소(OR=1.297, $p=0.001$), 고령(OR=1.101, $p<0.001$), 낮은 맥압(OR=1.022, $p=0.001$), 낮은 HDL 콜레

스테롤(OR=1.015, $p=0.001$), 많은 흡연량(OR=1.008, $p=0.003$)이 경동맥 죽상경화성 협착증과 유의한 연관 인자였다. 경동맥 죽상경화성 협착증의 유병률은 뇌졸중 병력이 있는 경우 29.0%, 뇌졸중 병력이 없는 경우는 8개의 위험인자의 존재 개수에 따라 증가하여 위험인자가 없을때부터 5개 이상 있을때까지 각각 2.4%, 4.5%, 9.1%, 14.8%, 23.5%, 36.8%였다. 경동맥 초음파 검사를 추적한 4,077명(평균 추적기간: 27.6(9.5개월)중 463명(11.4%)에서 죽상경화성 협착의 진행소견을 보였으며 고령(RR=1.077, $p<0.001$), 남성(RR=2.385, $p=0.001$), 고혈압(RR=1.691, $p=0.011$), 많은 흡연량(RR=1.033, $p<0.001$), 높은 LDL 콜레스테롤(RR=1.007, $p=0.025$), 낮은 HDL 콜레스테롤(RR=1.012, $p=0.042$) 및 높은 섬유소원(RR=1.002, $p=0.021$)이 경동맥 죽상경화성 협착의 진행에 유의한 예측 인자였다.

결 론 :

경동맥 죽상경화성 협착증의 선별검사를 위한 경동맥 초음파 검사는 뇌졸중 병력이 있는 경우와 뇌졸중 병력이 없더라도 8개의 위험인자중 다수가 존재하는 경우에 고려한다면 효율성을 높일 수 있으리라 생각한다. 그리고 경동맥 죽상경화성 협착증이 존재하는 경우 환자의 장기적인 추적관찰 및 치료전략 수립에 있어 상기의 조절가능한 진행의 예측 인자를 중심으로 고려해야 한다.

중심 단어 : 경동맥 질환 ; 초음파검사 ; 위험인자 ; 질병진행.

REFERENCES

- 1) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
- 2) Kim JH, Youn HJ, Hong EJ, et al. Clinical significance of B-mode ultrasound of common carotid artery for prediction of severity of coronary artery disease: important parameters on hand measurement. *Korean Circ J* 2005;35:467-73.
- 3) Park KR, Kim KY, Yoon SM, et al. Correlation between intima-media thickness in carotid artery and the extent of coronary atherosclerosis. *Korean Circ J* 2003;33:401-8.
- 4) Lee SK, Hwang HY, Kim HS, et al. The carotid artery intima-media thickness measured with B-mode ultrasonography in adult volunteers. *Korean Circ J* 1999;29:1201-11.
- 5) Espeland MA, Craven TE, Riley WA, Corson J, Romont A, Furberg CD. Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-medial thicknesses. *Stroke* 1996;27:480-5.
- 6) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
- 7) Jacobowitz GR, Rockman CB, Gagne PJ, et al. A model for predicting occult carotid artery stenosis: screening is justified in a selected population. *J Vasc Surg* 2003;38:705-9.
- 8) Rockman CB, Jacobowitz GR, Gagne PJ, et al. Focused screening for occult carotid artery disease: patients with known heart disease are at high risk. *J Vasc Surg* 2004;39:44-51.
- 9) Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study.

Neurology 1994;44:1046-50.

- 10) Qureshi AI, Jarnardhan V, Bennett SE, Luft AR, Hopkins LN, Guterman LR. *Who should be screened for asymptomatic carotid artery stenosis?: experience from the Western New York Stroke Screening Program. J Neuroimaging* 2001;11:105-11.
- 11) Garvey L, Makaroun MS, Muluk VS, Webster MW, Muluk SC. *Etiologic factor in progression of carotid stenosis: a 10-year study in 905 patients. J Vasc Surg* 2000;31:31-8.
- 12) Shin YW. *Prevalence of carotid atherosclerosis in the elderly. J Korean Geriatrics* 1997;21:18-24.
- 13) Lee KB, Kim DI, Cho JH, et al. *Prevalence and risk factors of asymptomatic carotid stenosis in healthy Korean population. J Korean Surg Soc* 2004;66:415-9.
- 14) Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, et al. *Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. Stroke* 1992;23:1705-11.
- 15) Franklin SS, Sutton-Tyrell K, Belle SH, Weber MA, Kuller LH. *The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. J Hypertens* 1997;15:1143-50.
- 16) Lovett JK, Howard SC, Rothwell PM. *Pulse pressure is independently associated with carotid plaque ulceration. J Hypertens* 2003;21:1669-76.
- 17) Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. *Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke* 2001;32:280-99.
- 18) Beks P, Mackaay AJ, de Vries H, de Neeling JN, Bouter LM, Heine RJ. *Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population. Diabetologia* 1997;40:290-8.
- 19) Vitelli LL, Shahar E, Heiss G, et al. *Glycosylated hemoglobin level and carotid intimal-medial thickening in nondiabetic individuals. Diabetes Care* 1997;20:1454-8.
- 20) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III). *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation* 2002;106:3143-421.
- 21) Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. *Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. JAMA* 1998;279:119-24.
- 22) Gorelick PB. *Stroke prevention. Arch Neurol* 1995;52:347-55.
- 23) Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al. *A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. JAMA* 1997;277:1539-45.
- 24) Lakka TA, Lakka HM, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. *Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. Atherosclerosis* 2001;154:497-504.
- 25) Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. *C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: result from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation* 1999;99:237-42.
- 26) Choi H, Cho DH, Shin HH, Park JB. *Association of high sensitivity c-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. Circ J* 2004;68:297-303.
- 27) Kofoed SC, Wittrup HH, Sillesen H, Nordestgaard BG. *Fibrinogen predicts ischaemic stroke and advanced atherosclerosis but not echolucent, rupture-prone carotid. Eur Heart J* 2003;24:567-76.
- 28) Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. *Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis. Cerebrovasc Dis* 2001;12:44-51.