

무증상 성인에서 관상동맥 질환의 일차 예방 전략의 비교

서울대학교 의과대학 내과학교실,¹ 분당서울대학교병원 심장센터 순환기내과,² 영상의학과³

조영진^{1,2} · 윤연이^{1,2} · 김지현^{1,2} · 박준빈^{1,2} · 박효은^{1,2} · 이원재^{1,2}

최의근^{1,2} · 전은주³ · 최상일³ · 최동주^{1,2} · 장혁재^{1,2}

Comparison of Primary Prevention Strategies for Coronary Heart Disease in Asymptomatic Individuals: The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III Guideline Versus the Screening for Heart Attack Prevention and Education Guideline

Youngjin Cho, MD^{1,2}, Yeonyee E. Yoon, MD^{1,2}, Ji-Hyun Kim, MD^{1,2}, Jun-Bean Park, MD^{1,2},
Hyo-Eun Park, MD^{1,2}, Wonjae Lee, MD^{1,2}, Eue-Keun Choi, MD^{1,2}, Eun-Ju Chun, MD³,
Sang-Il Choi, MD³, Dong-Ju Choi, MD^{1,2} and Hyuk-Jae Chang, MD^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, ²Division of Cardiology and ³Radiology, The Cardiovascular Center, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) III guideline has been widely accepted for the primary prevention of coronary heart disease (CHD). The coronary artery calcium score (CACS) has recently been recognized as an excellent predictor of CHD events, and a primary prevention strategy based on the CACS [the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) guideline] has been proposed. The purpose of this study was to explore how the guidelines function for asymptomatic South Korean individuals. **Subjects and Methods:** We consecutively enrolled 2,079 asymptomatic subjects (age range for men: 45-75 years, age range for women: 55-75 years) who underwent CACS and coronary CT angiography (CCTA) as a part of a health check-up. We analyzed the differences of the target population for CHD prevention according to the 2 guidelines and we compared them in terms of the presence of occult CHD. **Results:** Four-hundred eighteen (20%) individuals were recommended for pharmacotherapy according to the NCEP-ATP III and 371 (18%) were recommended for pharmacotherapy according to the SHAPE guideline (Cohen's $\kappa=0.36$). According to the SHAPE guideline, more individuals with significant stenosis noted on the CCTA were categorized into the high or very high risk group (50% vs. 24%, respectively, $p<0.001$) and recommended for pharmacotherapy (53% vs. 28%, respectively, $p<0.001$). However, 57 (43%) individuals with significant stenosis on the CCTA were not suitable for pharmacotherapy according to either the NCEP-ATP III or the SHAPE guideline. **Conclusion:** Comparing the NCEP-ATP III and the SHAPE guidelines, there were considerable differences for primary prevention in the target population. Although SHAPE might provide more accurate stratification in terms of the presence of occult CHD, a more precise risk stratification algorithm needs to be implemented for this population. (Korean Circ J 2008;38:483-490)

KEY WORDS: Coronary artery disease; Primary prevention; Guideline.

Received: April 25, 2008

Revision Received: June 16, 2008

Accepted: June 29, 2008

Correspondence: Hyuk-Jae Chang, MD, Division of Cardiology, The Cardiovascular Center, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-802, Korea

Tel: 82-31-787-7009, Fax: 82-31-787-4051 · E-mail: hjchang@snu.ac.kr

서론

관상동맥 질환으로 인한 돌연사, 또는 심근경색을 경험하는 환자의 상당수는 이전에 호흡곤란이나 흉통과 같은 증상이 없던 환자로 이들 사건으로 인한 사망률을 감소시키기 위해서는 효과적인 치료방침의 개발뿐 아니라 증상이 없는 관상동맥 질환의 고위험군 환자를 선별하는 효과적인 일차 예방 전략이 반드시 필요하다.¹⁾

현재 관상동맥 질환의 일차 예방을 위해 가장 보편적으로 사용되는 지침으로는 관상동맥 질환의 전통적 위험인자들로부터 산출된 프래밍햄 위험 점수 (Framingham risk score, FRS) 및 위험인자 수에 바탕을 둔 National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) 지침이 있으나,²⁾ 이와 같은 위험도의 산출방식은 특정 인구집단의 역학연구에 기반한 것으로 다른 인구집단에서 관상동맥 질환의 유무 및 사건 발생을 예측하는 데 명확한 한계가 있다는 것이 여러 연구를 통해 지적되어 왔다.³⁻⁵⁾

최근 약 10년간 전자선 컴퓨터 단층촬영 (electron-beam CT, EBCT) 등을 통해 측정한 관상동맥 석회화 점수 (coronary artery calcium score, CACS)가 무증상 환자를 포함한 여러 환자군에서 관상동맥의 동맥경화반의 총량과 비례하며, 기존의 임상적 위험인자에 비해 심장혈관계 사건 발생을 효과적으로 예측할 수 있다는 일관성 있는 연구결과가 발표되었다.⁶⁻¹¹⁾ 이러한 연구결과에 기초해 2006년 유수한 의료진으로 구성된 민간단체인 The Association for Eradication of Heart Attack (AEHA)는 관상동맥 질환의 위험군 분류와 예방, 치료방침 결정에 CACS를 반영한 Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) 지침을 발표하였다.¹²⁾

이에 따르면 관상동맥 질환의 임상적 위험인자 유무와 상관 없이 영상검사를 통해 동맥경화의 증거가 있는 경우 (CACS >0이거나 common carotid IMT (CIMT)>50th percentile 또는 경동맥 죽상판이 존재하는 경우) 고위험군으로 분류하고, CACS가 높을수록 엄격한 저밀도 지단백 콜레스테롤 조절을 권장하였다. 반면 동맥경화에 대한 선별검사 결과 음성 (CACS=0 또는 CIMT<50th percentile)인 경우 임상적 위험인자의 유무에 따라 저위험군 또는 중등도 위험군으로 분류하고 기존의 일차예방지침과 유사한 치료를 권장하였다. SHAPE 지침은 무증상 환자에서 동맥경화의 지표로서 관상동맥 석회화를 측정하고 이를 치료에 반영함으로써 보다 정확히 위험군을 분류하고 효과적으로 심장혈관계 사건 발생을 예방할 가능성이 있으나 이러한 지침에서 치료 대상군이 기존의 일차예방 지침과 비교하여 어떻게 변화하는지에 대한 연구는 미흡한 상태이다. 특히 CACS가 백인종 (Caucasian)에 비해 유의하게 낮다고 알려진 동양인(Asian),¹³⁾ 특히 한국인을 대상으로 한 연구는 전무하다.

본 연구에서는 무증상 환자에서 건강검진의 일환으로 MDCT

(multi-detector computed tomography)를 이용하여 CACS, 관상동맥 CT 혈관조영술 (coronary CT angiograph, CCTA)을 포함한 심장 CT검사를 시행한 사람들을 대상으로 기존의 NCEP-ATP III 지침에 비교하여 SHAPE 지침을 따를 경우 위험군 및 치료 대상환자의 분류에 어떠한 차이를 보이는지와 CCTA를 통해 확인된 관상동맥 질환 환자를 각각의 지침이 효과적으로 선별하는지의 여부를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2005년 12월부터 2008년 2월까지 분당서울대학교병원 건강검진센터에서 건강검진의 일환으로 64-slice MDCT를 이용한 심장 CT를 시행한 무증상 환자를 후향적으로 분석하였다. 흉통 또는 관상동맥 성형술을 받은 병력이 있는 환자, 지질 강하제를 복용 중인 환자, SHAPE 지침에서 위험도 분류를 위한 동맥경화 선별검사의 대상이 되지 않는 환자: 1) 남자<45세, 여자<55세, 2) 75세 이상, 3) 초 저위험군 (총 콜레스테롤 <200 mg/dL, 혈압 ≤120/80 mmHg, 당뇨, 흡연, 조기 관상동맥 질환의 가족력 및 대사증후군의 소견이 없는 환자)을 제외하였으며 최종적으로 2,079명의 무증상 환자가 분석에 포함되었다.

위험인자 평가

모든 환자에서 흉통 또는 동등한 증상이 있었는지 설문조사를 통해 확인하였다. 심근경색, 협심증, 고혈압, 뇌경색, 당뇨를 포함한 과거 병력, 흡연, 조기 관상동맥 질환에 대한 가족력 여부를 설문지 (self-reported questionnaire)를 통해 조사하였다. 검진시 체중, 키, 혈압을 측정하였으며, 고혈압은 기존 병력이 있거나 측정 혈압이 140/90 mmHg 이상인 경우로, 당뇨는 기존 병력이 있거나 공복혈당이 126 mg/dL 이상으로 정의하였다. 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤 [high density lipoprotein (HDL)-cholesterol], 저밀도 지단백 콜레스테롤 [low density lipoprotein (LDL)-cholesterol], 공복혈당을 12시간 금식 상태에서 채혈하여 측정하였다.

대상 환자는 NCEP-ATP III 지침에 따라 저위험군 (위험인자 0~1개), 중등도 위험군 (위험인자 2개 이상, 10년 관상동맥 질환 위험<10%), 중등 고위험군 (위험인자 2개 이상, 10년 관상동맥 질환 위험 10~20%), 고위험군 (위험인자 2개 이상, 10년 관상동맥 질환 위험>20%)으로 분류하였다.²⁾ 또한 SHAPE 지침에 따라 저위험군 (CACS 0, 위험인자 없음), 중등 위험군 (CACS 0, 위험인자 있음), 중등 고위험군 (CACS 1-99), 고위험군 (CACS 100-399), 초 고위험군 (CACS 400 이상)으로 분류하였다.¹²⁾

CT 검사

64-slice MDCT scanner (Brilliance 64; Philips Medical

systems, Best, The Netherlands)를 이용하였으며, 관상동맥 조영을 위해 사용되는 표준 protocol (64×0.625 mm slice collimation, 420 msec rotation time, 120 kV tube voltage, 800 mA tube current)에 따라 영상을 획득하였다. 조영제로 Iomeprol (Iomeron 400; Bracco, Milan, Italy)을 초당 4 mL로 총 80 mL를 정주한 후 같은 속도로 생리 식염수 50 mL를 정주하였다. 하행 흉부대동맥에 관심영역을 위치시킨 후 역치 (150 HU)에 도달하면 자동적으로 영상을 획득하였다 (bolus tracking method). 영상 획득시 함께 기록된 심전도에 따라 multi-segment algorithm을 이용하여 이완중기 (mid-diastolic phase, 75% of R-R interval)에 영상을 재구성하였으며, 심장 움직임에 의한 인공물 (motion artifact)로 인해 필요한 경우 추가로 영상을 재구성하였다. 심장 CT 검사의 평균 유효선량 (effective dose)은 14.0 ± 2.2 mSv였다.

자료분석

모든 심장 CT 영상은 임상정보 없이 동일한 연구자에 의해 분석되었다. 관상동맥 협착은 상용화된 workstation (Brilliance; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)을 이용하여 1 mm 간격으로 영상을 재구성하여 분석하였다. 유의한 협착은 multi-planar reconstruction 영상이나 maximum intensity projection 영상에서 내경이 50% 이상 좁아졌을 때로 정의하였다. 동맥경화반은 혈관 내강 및 심막 주변조직과는 명확히 구별되며, 혈관 내강 안, 또는 그에 인접해 있는 1 mm^2 이상의 구조물로 정의하였다. CACS는 Agatston 등¹⁴⁾에 의해 발표된 방법에 따라 측정하였다.

통 계

연속변수는 평균 \pm 표준편차로, 범주형 변수는 빈도 (%)로 표기하였다. 연속형 변수는 독립표본 t-검정, 범주형 변수는 χ^2 분석을 이용하여 통계적 유의성을 검정하였다. 두 지침 간의 관상동맥 질환 위험군 분류의 상관도는 Spearman 상관 분석을 통해 분석하였다. 각 지침에 따른 약물치료 대상군 선정 대상수의 차이를 비교하기 위해 대응표본 t-검정을 이용했으며, 약물치료 대상군 선정의 상관관계, 일치도를 평가하기 위해 Cohen의 κ 검정과 McNemar 검정을 시행하였다. 통계 프로그램으로 Statistical Package for Social Science (SPSS) 12 (SPSS Inc., Chicago, Illinois)를 사용하였으며 $p < 0.05$ 를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

임상적 특성

대상군은 총 2,079명으로 남자가 1,603명 (77%)이었고, 연령분포는 55 ± 8 세였다. 고혈압 및 당뇨의 유병률은 782명 (38%)과 261명 (13%)이었으며, 체질량지수는 $24.5 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ 였다. 총콜레스테롤 수치는 $211 \pm 35 \text{ mg/dL}$ 였다 (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Characteristics	N=2,079
Age (years)	55 ± 8
Male (%)	1,596 (77)
BMI (kg/m^2)	24.5 ± 2.7
WC (cm)	88 ± 26
SBP (mmHg)	121 ± 15
DBP (mmHg)	76 ± 11
Hypertension (%)	782 (38)
Diabetes mellitus (%)	261 (13)
Hypercholesterolemia (%)	387 (19)
History of stroke (%)	24 (1)
F/Hx. of premature CHD (%)	248 (12)
Smoking (%)	627 (30)
FBS (mg/dL)	97 ± 23
HbA1c (%)	5.9 ± 0.8
Total cholesterol (mg/dL)	211 ± 35
LDL-cholesterol (mg/dL)	118 ± 28
HDL-cholesterol (mg/dL)	54 ± 13
Triglyceride (mg/dL)	141 ± 80
BUN (mg/dL)	14 ± 3
Serum creatinine (mg/dL)	1.1 ± 0.2
CRP (mg/dL)	0.1 ± 0.3
CACS	35 ± 125

Data are expressed as number (%) and mean \pm SD. BMI: body mass index, WC: waist circumference, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, F/Hx: family history, CHD: coronary heart disease, FBS: fasting blood sugar, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, BUN: blood urea nitrogen, CRP: C-reactive protein, CACS: coronary artery calcium score

일차예방 지침에 따른 위험군 분류 및 치료 대상의 차이

NCEP-ATP III 지침에 따라 위험군을 분류했을 때 고위험군에 해당하는 환자는 292명 (14%)이었으며, SHAPE 지침에 따른 분류를 할 경우 이에 상응하는 초 고위험군 및 고위험군은 각각 55명 (3%), 122명 (6%)이었다. 두 일차예방 지침에서 667명 (32%)이 동일한 위험군으로 분류되었고, 상관분석 계수 Spearman's ρ 는 0.34였다 (Table 2).

LDL 콜레스테롤 농도를 고려한 약물치료 적응 여부를 각각의 지침에 따라 살펴보았을 때, NCEP-ATP III에 따른 경우 418명 (20%), SHAPE에 따른 경우는 372명 (17.9%)이 약물치료의 대상으로 분류되어 SHAPE에 따른 경우 약물치료가 필요한 환자의 수가 유의하게 적었다 ($p=0.02$) (Fig. 1). 두 지침 모두에서 약물치료를 추천하는 환자는 190명 (9.1%)이었다. 두 지침의 약물치료 대상 환자의 일치도는 Cohen's κ 검정 결과 $\kappa=0.36$ 이었다 (Table 3)

관상동맥 질환 유무에 따른 일차예방 지침 비교

심장 CT 검사결과 관상동맥 동맥경화반이 발견된 환자는 768명 (37%)이었고, 이 중 133명 (6%)에서 50% 이상의 유의한 협착이 관찰되었다. 관상동맥 동맥경화반 및 유의한 협착

Table 2. Relationship of SHAPE risk stratification with NCEP-ATP III risk stratification

	SHAPE risk stratification				Total (%)
	Low risk	Moderate risk	Moderately high risk	High or very high risk	
NCEP-ATP III*					
Low risk	369	436	171	49	1025 (49)
Moderate risk	0	77	18	11	106 (5)
Moderately high risk	36	382	171	67	656 (32)
High risk	0	174	68	50	292 (14)
Total (%)	405 (20)	1069 (51)	428 (21)	177 (9)	2079 (100)

Data are expressed as number of individuals (% of total participants). Individuals classified as very high risk (CACS>400) were combined with those categorized as high risk (CACS 100-399) in SHAPE risk stratification. *Individuals were classified as low-risk (0-1 risk factor), moderate-risk (≥ 2 risk factors but $<10\%$ risk of CHD at 10 years), moderately high-risk (≥ 2 risk factors and 10% to 20% risk of CHD in 10 years), or high-risk (≥ 2 risk factors and $>20\%$ risk of CHD in 10 years). SHAPE: Screening for Heart Attack Prevention and Education, NCEP-ATP: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel, CACS: coronary artery calcium score, CHD: coronary heart disease

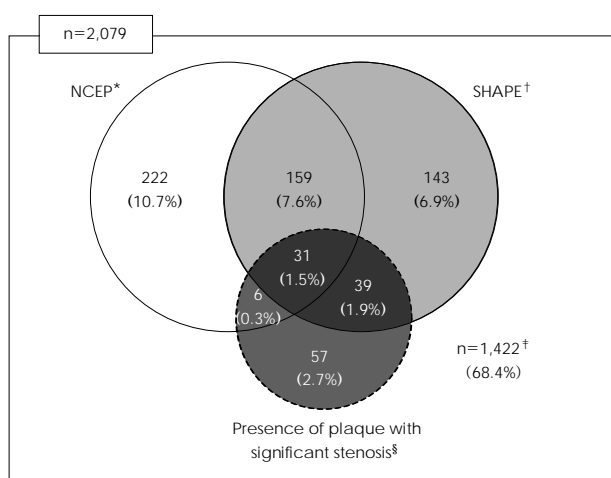


Fig. 1. Venn Diagram illustrating the population qualifying for pharmacotherapy according to NCEP-ATP III or SHAPE guideline. Data are expressed as number (% of total participants). *Individuals qualifying for pharmacotherapy according to NCEP-ATP III guideline, †According to SHAPE guideline, ‡Individuals not qualifying for pharmacotherapy according to neither guidelines, §Significant stenosis was defined as more than 50% luminal narrowing on MDCT. NCEP-ATP: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel, SHAPE: Screening for Heart Attack Prevention and Education.

의 동반 여부에 따라 1) 동맥경화반이 없는 환자, 2) 동맥경화반이 있으나 유의한 관상동맥 협착은 없는 환자, 3) 유의한 협착이 동반된 환자로 나누어 분석하였을 때 각각의 지침에 따른 위험군 분류는 Fig. 2와 같았다. 50% 이상의 협착이 동반된 동맥경화반의 유무에 대한 각 지침의 receiver operating characteristics (ROC) 곡선의 area under the curve (AUC)는 SHAPE 위험군 분류 0.84 (95% 신뢰구간: 0.80~0.88), NCEP-ATP III 위험군 분류 0.64 (96% 신뢰구간: 0.59~0.68)로 SHAPE 지침에 따른 위험군 분류가 보다 높은 비율로 관상동맥 질환자를 고위험군으로 분류하였다 (Fig. 3).

LDL 콜레스테롤 수치를 고려한 약물치료 적응 여부를 살펴 보았을 때, 각 지침에 따른 약물치료 대상군의 비율은 Fig. 4와 같았다. McNemar 검정 결과 관상동맥이 정상 소견을 보인 환자에서 NCEP-ATP III 지침에 따른 경우보다 많은 환

자가 치료대상으로 분류되었으며, 관상동맥 질환이 발견된 환자의 경우 SHAPE 지침에 따랐을 때 치료대상으로 분류되는 비율이 높았다 (Fig. 4).

그러나 관상동맥 동맥경화반이 존재했던 768명의 환자 중 179명 (23%)은 관상동맥 석회화가 없이 동맥경화반만 관찰되었으며 (CACS=0), 이들 중 21명에서 유의한 협착이 동반되었다. 이들 환자의 경우 고위험군 분류와 약물치료 대상군의 비율은 SHAPE에 따른 경우보다 낮았다 (Table 4).

또한 50% 이상의 관상동맥 협착이 발견된 환자라 할지라도 두 지침 모두 약물치료 대상에서 제외된 환자는 43% (57/133)였다 (Fig. 1).

고 찰

본 연구에서는 선별검사의 일환으로 CACS, CCTA를 포함한 심장 CT를 촬영한 무증상 한국인 중 SHAPE 지침에서 위험도 분류를 위한 동맥경화 선별검사가 추천되는 환자들 (75세 이상의 고령, 초 저위험군 제외)을 대상으로 관상동맥 질환의 일차예방에 대한 임상 지침을 비교하였다. 두 지침에 의한 위험군 분류는 서로 유의한 상관관계를 보였으나, 그 상관 정도가 낮았으며 두 지침에서 동일한 위험군으로 분류된 환자수도 전체 환자의 약 1/3에 불과하였다.

LDL 콜레스테롤 수치를 기준으로 NCEP-ATP III, SHAPE 지침에 따르면 각각 418명 (20%), 372명 (18%)이 약물치료 대상이었으며, SHAPE 지침에 따른 약물치료 대상이 유의하게 적었다 ($p=0.02$). 또한 두 지침 모두에서 약물치료를 추천하는 환자는 190명 (9%)으로 전체 약물치료 대상의 절반에 못 미쳐 약물치료 대상군 선정에 있어서도 큰 차이를 보여주고 있다.

MDCT는 CACS와 달리 동맥경화반의 크기와 특성, 협착 정도 등 전반적인 관상동맥 질환 유무 및 특성에 대한 정보를 제공한다.¹⁵⁾¹⁶⁾ MDCT에서 발견된 동맥경화반 및 그 협착의 임상적 경과와 예후에 대해서는 명확히 규명되어 있지 않으나 MDCT에서 동맥경화반이 관찰되지 않을 경우 예후가 매

Table 3. Proportion of individuals qualifying pharmacotherapy according to each guideline and extent of agreement across the risk categories

	N	Qualifying pharmacotherapy according to			κ	p
		Both guidelines (%)	NCEP-ATP III (%)	SHAPE (%)		
NCEP-ATP III						
Low risk	1025	8 (1)	8 (1)	144 (14)	0.09	<0.01
Moderate risk	106	2 (2)	2 (2)	12 (11)	0.26	<0.01
Moderately high risk	656	125 (19)	226 (35)	157 (24)	0.52	<0.01
High risk	292	55 (19)	182 (62)	59 (20)	0.22	<0.01
SHAPE						
Low risk	405	0 (0)	5 (1)	0 (0)	N/A	N/A
Moderate risk	1069	50 (5)	242 (23)	86 (8)	0.21	<0.01
Moderately high risk	428	85 (20)	116 (27)	146 (34)	0.50	<0.01
High or very high risk	177	55 (31)	55 (31)	139 (79)	0.22	<0.01
Total	2079	190 (9)	418 (20)	371 (18)	0.36	<0.01

Data are expressed as number of individuals (% of individuals categorized into the same risk group). Individuals classified as very high risk (CACS>400) were combined with those categorized as high risk (CACS 100-399) in SHAPE risk stratification. SHAPE: Screening for Heart Attack Prevention and Education, NCEP-ATP: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel, CACS: coronary artery calcium score, N/A: not applicable

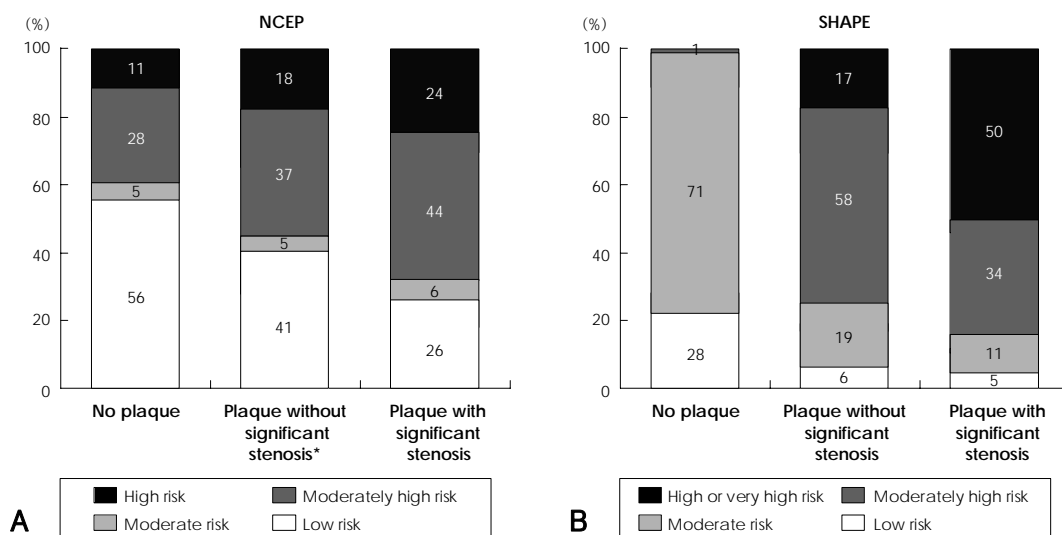


Fig. 2. Risk stratification for coronary heart disease across the severity of subclinical coronary atherosclerosis detected by MDCT. Individuals were categorized into each risk groups according to NCEP-ATP III guideline (A), and SHAPE guideline (B). *Significant stenosis was defined as more than 50% luminal narrowing on MDCT. MDCT: multi-detector computed tomography, NCEP-ATP: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel, SHAPE: Screening for Heart Attack Prevention and Education.

우 양호하다는 중기 추적 연구결과들이 발표되고 있으며,^{17,18)} 침습적인 관상동맥 조영술에 기반한 연구에서 50% 이상의 유의한 협착이 있을 경우 혈류에 악영향을 미쳐 불량한 예후를 보였다는 사실에 비추어보아,¹⁹⁻²¹⁾ MDCT에서 관상동맥 내경 50% 이상의 협착이 동반된 동맥경화반이 관찰될 경우 역시 불량한 예후를 보일 가능성은 충분하다고 하겠다.

본 연구에서 MDCT 소견과 잘 부합되는 위험군 분류를 보여주는 것은 SHAPE 지침이었으며, 이는 50% 이상의 협착이 동반된 동맥경화반의 유무에 대한 두 지침의 ROC 분석을 통해서도 확인할 수 있다 (Fig. 3). 약물치료 대상 환자 선정에서도 유사한 경향을 보여 동맥경화반이 없어 양호한 예후가 예상되는 환자군에서 SHAPE 지침은 NCEP-ATP III에 비해 약물치료를 권하는 비율이 절반 이하였으며, 유의한 협

착이 동반된 동맥경화반이 있어 적극적 치료가 필요할 것으로 예상되는 환자군에서는 NCEP-ATP III에 비하여 약 2배의 환자를 약물치료군에 포함하였다 (Fig. 4). 이러한 결과는 NCEP-ATP III 지침이 진행된 무증상 관상동맥 질환 환자의 상당수를 임상적 지표들에 기반하여 과소평가하거나, 또는 동맥경화의 증거가 없는 환자들을 고위험군으로 분류, 위험도를 과대평가한다는 기존의 연구결과와 일치하며,^{3,22)} CACS를 이용한 SHAPE 지침이 보다 정확한 위험군 분류와 약물치료대상 선정에 도움을 줄 가능성을 보여주고 있다.

하지만 SHAPE 지침을 따르더라도 관상동맥의 유의한 협착이 발견된 환자의 50%만이 고위험군 및 초 고위험군으로 분류되며, 약물치료 대상에 포함되는 환자도 53%에 불과했다. 또한 MDCT에서 동맥경화반이 발견된 768명 중 179명

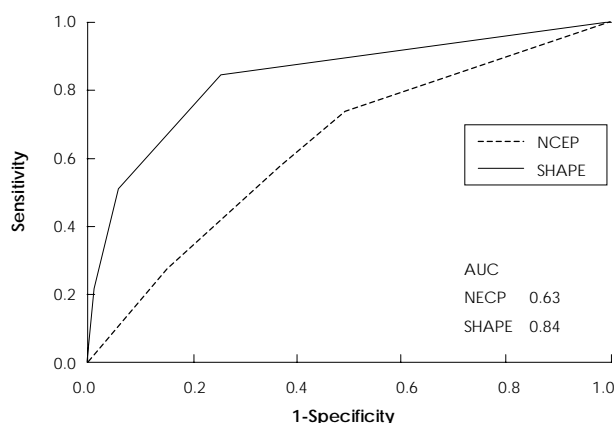


Fig. 3. Receiver operating characteristics curves for the presence of the plaque with significant stenosis. Significant stenosis was defined as more than 50% luminal narrowing on MDCT. NCEP-ATP III: NCEP-ATP III risk stratification (AUC, 0.64; 95% confidence interval, 0.59–0.68). SHAPE: SHAPE risk stratification (AUC, 0.84; 95% confidence interval, 0.78–0.88). AUC: area under the curve, MDCT: multi-detector computed tomography, NCEP-ATP: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel, SHAPE: Screening for Heart Attack Prevention and Education.

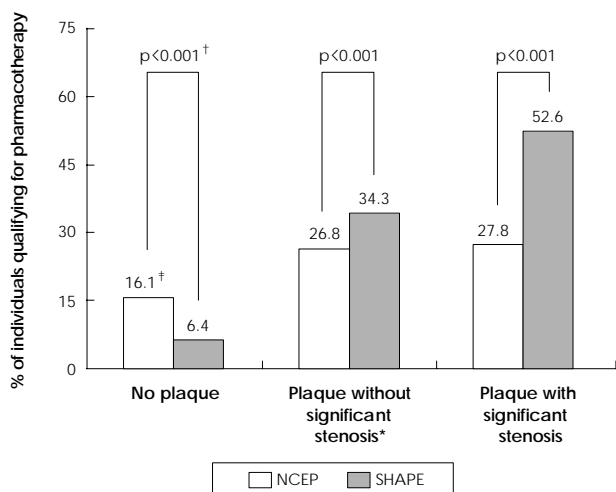


Fig. 4. Proportion of individuals qualifying for pharmacotherapy according to NCEP-ATP III or SHAPE guideline across the severity of subclinical coronary atherosclerosis detected by MDCT. *Significant stenosis was defined as more than 50% luminal narrowing on MDCT, [†]p was calculated for McNemar test, [†]Numbers are percentage of individuals qualifying for pharmacotherapy according to each guideline. MDCT: multi-detector computed tomography, NCEP-ATP: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel, SHAPE: Screening for Heart Attack Prevention and Education.

(23%)에서는 비석회화 죽상판만 존재했는데 (CACS=0), 이들은 모두 SHAPE 지침 분류상 고위험군에서 제외되며, 이 중 7명 (4%)만 약물치료 대상에 포함되었다. 이런 비석회화 동맥경화반은, 이번 연구에서 전체 관상동맥질환의 23%를 차지하였다. 최근 CACS 0인 인구집단에서 MDCT 결과 비석회화 동맥경화반이 발견된 경우는 6~9%로 보고되고 있는데,²³⁾²⁴⁾ 본 연구에서 CACS 0인 환자 1,474명 중 비석회화 동맥경화반의 빈도는 179명 (12%)이었다. 기존 보고에 비해 다소 높은 비석회화 동맥경화반의 빈도는 동양인 (Asian)의 CACS가 백인종 (Caucasian)에 비하여 낮다는 점과 관련 있겠으며, 특히 최근 한국인의 CACS 분포 역시 백인에 비해 낮다고 보고되고 있는 바,²⁵⁾²⁶⁾ SHAPE 지침을 한국인에게 적용시켰을 때 심혈관계 사건의 위험도를 저평가할 가능성을 시사하고 있다. 또한 유의미한 관상동맥 협착이 발견된 환자 중 43%나 되는 환자가 두 지침 모두에서 약물치료대상 선정에서 누락되고 있다는 점은 두 일차 예방 지침 모두의 문제로 지적될 수 있겠으며, 좀 더 정확한 위험군 분류를 기반으로 한 관상동맥 질환 일차 예방 지침이 요구된다고 하겠다.

본 연구는 자발적으로 MDCT를 촬영한 무증상 성인들을 대상으로 하였으나, MDCT 검사는 조영제 부작용, 과도한 방사선 노출²⁷⁾에 대한 우려와 비용-대비 효과에 대한 연구가 없어 현재까지 선별검사로 추천되지 않는다. SHAPE 지침은 CACS 측정을 선별검사로 권장하고 있는데, CACS 측정은 조영제를 사용하지 않을 뿐 아니라 방사선 노출과 비용 측면에서 MDCT보다 유리하다. 그러나 무증상 성인을 대상으로 일차적인 선별검사로 권장하기 위해서는 SHAPE 지침의 적용으로 예상되는 비용대비 일차예방 효과에 대한 전향적인 추가 연구가 필요하다.

이번 연구는 횡단면적 연구로서 MDCT를 통하여 발견된 관상동맥 질환의 이환, 진행 여부를 각 지침이 잘 반영하고 있는가를 기준으로 유용성을 평가하였다. 두 지침의 유용성에 대한 엄격한 비교는 원칙적으로 전향적 무작위 대조군 임상시험이 필요하며, 이는 이번 연구의 제한점으로 생각된다. 하지만, 전향적 무작위 대조군 임상시험은 장기간의 추적관찰 연구에 수반될 막대한 비용이 필요하며, 검사를 통해 병변이 발견된 환자에서 치료를 시행하지 않고 관찰하는 것에 대한 윤리적 문제가 제기된다는 점을 고려한다면 이번 연구와 같은 횡단면적 연구가 현실적인 대안이라고 할 수 있겠다. 본

Table 4. Risk stratification and proportion of individuals qualifying pharmacotherapy according to each guideline in individuals with exclusively non-calcified plaque as a manifestation of CAD

	Guideline	Occlusive plaque* (n=21)	Non-occlusive plaque (n=158)	Total (n=179)
Classified as	NCEP-ATP III (%)	3 (14)	25 (16)	28 (16)
high or very high risk group	SHAPE (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Qualifying pharmacotherapy	NCEP-ATP III (%)	1 (5)	36 (23)	37 (21)
	SHAPE (%)	0 (0)	7 (4)	7 (4)

Data are expressed as number (%). *Occlusive plaque was defined as more than 50% luminal narrowing on maximum intensity projection images or multi-planar reconstruction images. CAD: coronary arterial disease, NCEP-ATP: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel, SHAPE: Screening for Heart Attack Prevention and Education

연구의 또 다른 제한점은 연구 대상 환자가 SHAPE 지침에 따른 동맥경화 선별검사의 대상으로 한정되어 있다는 점으로 심혈관 질환의 병력을 가지고 있는 환자나 75세 이상, SHAPE 지침상 초 저위험군으로 분류되는 환자는 제외되어 있어 본 연구결과를 일반화시킬 때 주의를 요하겠다. 또한 모두 자발적으로 선별검사에 참여한 사람들이란 점에서 선택비폴립(selection bias)의 가능성이 있으며, 관상동맥 질환 위험인자 및 병력에 대한 자기 보고식 정보취합 역시 정확성을 떨어뜨리는 요소로 작용했을 수 있다. 연구대상이 모두 한국인이라는 점 역시 이 연구의 결과를 일반화하는 데 문제가 될 수 있다.

결론적으로 SHAPE 지침과 NCEP-ATP III 지침은 관상동맥 질환의 위험군 분류와 그 일차예방을 위한 약물치료 대상의 선정에서 큰 차이가 있었으며, CACS를 이용한 SHAPE 지침이 기존의 NCEP-ATP III 지침에 비하여 적은 약물치료 대상수에도 불구하고 보다 정확한 위험군 분류를 제공해 줄 가능성을 보여주었다. 하지만 이번 연구의 대상이 SHAPE 지침에 따른 동맥경화 선별검사 대상군에 국한하였다는 점에서 연구 결과를 일반화하는 데 주의가 필요하며, 비석회화 동맥경화반의 존재, 한국인의 낮은 CACS 분포는 SHAPE 지침을 국내 환자에게 적용하기 앞서 보완, 검토가 필요한 부분이라 하겠다. 또한 무증상 성인을 대상으로 CACS를 선별검사로 이용하는 것은 위험성, 비용에 대한 고찰과 함께 전향적 무작위 대조군 임상시험을 통한 검증이 필요한 부분이며, 어느 지침을 따르더라도 관상동맥 질환이 발견된 환자 중 상당수가 약물치료 대상군에서 제외되고 있어 관상동맥 질환에 대한 좀 더 정확한 위험군 분류법이 필요할 것으로 보인다.

요 약

배경 및 목적

NCEP-ATP III 지침은 관상동맥 질환의 일차예방에 널리 쓰이는 지침이다. CACS가 관상동맥 질환 발생 예측에 있어 뛰어난 예측인자가 된다는 보고를 바탕으로 CACS를 바탕으로 한 일차예방 전략인 SHAPE 지침이 제안되었다. 본 연구는 무증상 관상동맥 질환 환자들에서 각 지침들의 적절성을 살펴보고자 한다.

방 법

건강검진의 일환으로 CACS, CCTA를 포함한 심장 CT를 촬영한 무증상 한국 성인 2,079명 (연령: 남자 45~75세, 여자 55~75세)를 대상으로 하였다. 각 지침에 따른 관상동맥 질환 예방 대상 환자군의 차이를 무증상 관상동맥 질환의 유무를 기준으로 분석하였다.

결 과

418명 (20%)이 NCEP-ATP III 지침에 따른 치료 대상군이었고, 371명 (17.8%)이 SHAPE에 따라 치료 대상군으로 분류되었다 (Cohen's $\kappa=0.36$). SHAPE 지침에 따랐을 때, CCTA에서 유의한 관상동맥 질환 ($\geq 50\%$ luminal narrow-

ing)이 발견된 환자 중 더 많은 환자가 고위험군 혹은 초 고위험군으로 분류되었으며 (50% vs. 24%, $p<0.001$), 더 많은 환자가 치료대상군에 포함되었다 (53% vs. 28%, $p<0.001$). 하지만 유의한 관상동맥 질환이 발견된 사람 중 57명 (43%)은 두 지침 중 어느 지침에서도 약물치료 대상에 포함되지 못했다.

결 론

NCEP-ATP III 지침과 SHAPE 지침을 비교하였을 때, 관상동맥 발생 위험군 분류와 치료대상군에 상당한 차이를 보였다. 무증상 관상동맥질환의 유무에 따른 분석은 SHAPE 지침이 NCEP-ATP III 지침보다 정확한 관상동맥질환 위험군 분류와 치료 대상 선정에 도움이 될 가능성을 보였으나, 보다 정확한 위험군 분류법이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 관상동맥질환; 일차 예방; 지침.

Acknowledgments

본 논문은 통계 분석 단계에서 서울대학교병원 의학연구협력센터의 도움을 받았기에 감사를 표합니다. 본 논문은 2008년 분당서울대학교병원 신진연구비의 지원으로 수행되었습니다.

REFERENCES

- 1) Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80:10F-9F.
- 2) National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- 3) Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1475-9.
- 4) Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P. Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1931-6.
- 5) Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006;92:1752-9.
- 6) Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2000;86:495-8.
- 7) Raggi P, Cooil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J* 2001;141:375-82.
- 8) Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
- 9) Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1285-92.

- 10) Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. *ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Coll Cardiol* 2007;49:378-402.
- 11) Kim KS. *Imaging markers of subclinical atherosclerosis. Korean Circ J* 2007;37:1-8.
- 12) 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. Am J Cardiol* 2006;98:2H-15H.
- 13) Bild DE, Detrano R, Peterson D, et al. *Ethnic differences in coronary calcification. Circulation* 2005;111:1313-20.
- 14) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
- 15) Oh HJ, Kwon K, Park SH, et al. *CT coronary angiography using multidetector computed tomography in coronary artery disease: a comparative study to quantitative coronary angiography. Korean Circ J* 2004;34:1167-73.
- 16) Leber AW, Becker A, Knez A, et al. *Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol* 2006;47:672-7.
- 17) Gilard M, Le Gal G, Cornily JC, et al. *Midterm prognosis of patients with suspected coronary artery disease and normal multislice computed tomographic findings: a prospective management outcome study. Arch Intern Med* 2007;167:1686-9.
- 18) Pundziute G, Schuijff 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;49:62-70.
- 19) Friesinger GC, Page EE, Ross RS. *Prognostic significance of coronary arteriography. Trans Assoc Am Physicians* 1970;83:78-92.
- 20) Jones WB, Riley CP, Reeves TJ, Sheffield LT. *Natural history of coronary artery disease. Bull NY Acad Med* 1972;48:1109-25.
- 21) Bruschke AV, Proudfit WL, Sones FM Jr. *Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary disease followed 5-9 years: II. ventriculographic and other correlations. Circulation* 1973;47:1154-63.
- 22) Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. *Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. BMJ* 2003;327:1267.
- 23) Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A. *Prevalence of noncalcified coronary plaques by 64-slice computed tomography in patients with an intermediate risk for significant coronary artery disease. J Am Coll Cardiol* 2006;48:312-8.
- 24) Cheng VY, Lepor NE, Madyoon H, Eshaghian S, Naraghi AL, Shah PK. *Presence and severity of noncalcified coronary plaque on 64-slice computed tomographic coronary angiography in patients with zero and low coronary artery calcium. Am J Cardiol* 2007;99:1183-6.
- 25) Choe KO, Kim MJ, Choi BW, et al. *Distribution of coronary calcium score in healthy middle-aged Korean. J Korean Radiol Soc* 1999;41:885-91.
- 26) Kim D, Choi SY, Choi EK, et al. *Distribution of coronary artery calcification in an asymptomatic Korean population: association with risk factors of cardiovascular disease and metabolic syndrome. Korean Circ J* 2008;38:29-35.
- 27) Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. *Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. JAMA* 2007;298:317-23.