



Statin Therapy with Coronary Plaque Imaging

Jae Hyoung Park

Cardiology, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

관상 동맥 경화반 영상으로 스타틴 치료의 시작과 평가를 할 수 있을까?

박재형

고려대학교 의과대학 순환기내과학교실

If there is coronary plaque, do we need statin therapy? Many studies have been conducted to answer this question. According to global guidelines, there is a high-risk patient population who could benefit from statin therapy. According to the guidelines, patients with a history of previous cardiovascular disease are subject to statin therapy. In addition, several other studies have shown that asymptomatic coronary plaque could cause future cardiovascular events. Therefore, statin therapy could be considered in patients with coronary artery plaque. These coronary plaques can be quantified through invasive intra-coronary imaging equipment. Especially, vulnerable arteriosclerosis is the main cause of cardiovascular events. Use of statins in the presence of coronary plaques may help reduce atheroma volume and stabilize vulnerability. In conclusion, coronary artery imaging is very useful for the initiation and evaluation of statin therapy. (J Lipid Atheroscler 2017 December;6(2):61-65)

Key Words: Coronary plaque, Statin, IVUS, OCT, NIRS, Plaque regression

스타틴(statin) 치료가 왜 중요하고, 어떤 기준으로 스타틴 치료를 시작하는가?

관상 동맥 질환은 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 증가하고 있으며 주요 사망 원인이다. 관상 동맥 질환을 예방하고 치료하는 것이 중요하고 관심을 받고 있는 이유이다. 관상 동맥 질환을 예방하고 치료하는 데 있어 콜레스테롤 관리는 매우 중요하다. 수많은 연구를 통해 만들어진 미국이나 유럽 학회의 여러 가이드라인들에서 콜레스테롤 관리를 위한 스타틴 사용의 필요성을 제시하고 있다. 미국 심장 학회에서는 심혈관 질환이 이미 있는 환자의 경우 고강도 스타틴을 사용을 권장하고 있고, 유럽 심장 학회 예방 가이드라인에서는 나쁜 콜레스테롤로 분류되는 LDL (Low-density lipoprotein; 저밀도 지질 단백질) 콜레스테롤이

상승되어 있는 것이 동맥 경화의 원인이며 LDL콜레스테롤을 감소시키는 것이 심혈관 사건을 줄인다고 명시되어 있다.^{1,2} 더불어 고위험도 환자에서 LDL콜레스테롤을 70 mg/dL이하로 관리하도록 권장하고 있다. 임상적으로 이미 동맥 경화성 심혈관 질환이 있다는 것에는 현재 급성 관동맥 증후군인 경우, 심근 경색이나 협심증의 병력이 있는 경우, 관상 동맥이나 다른 동맥을 넓히는 시술을 한 경우, 뇌졸중이나 일과성 허혈성 뇌질환(TIA; Transient Ischemic Attack)의 병력이 있는 경우, 말초 혈관 질환이 있는 경우 등이 포함된다.¹ 이러한 가이드라인에 따라서 관상 동맥에 죽상 경화반(atheromatous plaque)이 있는 경우 협심증이라고 진단할 수 있다면 콜레스테롤 수치와 상관없이 스타틴 치료의 대상이 되거나 LDL콜레스테롤을 70 mg/dL이하로 관리해야 하는 고위험군에 속한다. 따라서, 관상 동맥의 동맥 경화반의 정도

Received: November 20, 2017
 Revised: December 10, 2017
 Accepted: December 14, 2017

Corresponding Author: Jae Hyoung Park, Cardiology, Korea University Anam Hospital, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
 Tel: +82-2-920-5445, Fax: +82-2-927-1478, E-mail: jhpark3992@naver.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(plaque burden)에 따라 스타틴 치료를 시작하거나 유지할 수 있다고 말할 수 있다.

관상 동맥의 죽상 경화반에 대한 영상은 어떠한 것들이 있는가?

관상동맥 조영술은 침습적인 방법 중에 관상 동맥의 죽상 경화반에 대한 기본적인 진단 방법이다. 하지만, 관상 동맥 조영술은 많은 제한점이 있다. 3차원적으로 복잡한 관상 동맥을 2차원적으로 조영제가 채워지는 모습으로만 평가해야 하므로 동맥 경화반의 정확한 평가와 측정이 어렵다. 이런 한계를 극복하기 위해 흔히 사용하는 관상 동맥 영상 기법에는 혈관 내 초음파(IVUS; intravascular ultrasound), 가상 혈관 내 초음파(VH-IVUS; virtual histology-IVUS), 혈관 내 공간섭 단층 촬영(OCT; optical coherence tomography), 근적외선 분광 혈관 내 초음파(NIRS-IVUS; Near-Infrared Spectroscopy-IVUS) 등이 있다. 비침습적인 방법으로는 CT (Computer Tomography), MRI (Magnetic Resonance Imaging) 등으로도 측정할 수 있으나, 아직까지는 침습적인 방법보다는 한계가 있다. 각 검사 방법은 장단점이 있어 필요에 따라 선택해서 사용하게 된다. 혈관 내 초음파(IVUS)는 혈관 내경, 혈관 벽, 동맥 경화반을 관찰할 수 있는 가장 보편적인 침습적 관상 동맥 영상 검사이다. Echogenicity (에코 발생)에 따라 soft plaque, fibrous plaque, calcified plaque, mixed plaque의 네 가지로 나눌 수 있다. 동맥경화반의 정량은 동맥 중막과 외막의 경계 부위를 측정하는 EEM (External elastic membrane)의 단면적을 측정한 후 거기에서 혈관 내경의 단면적을 빼서 동맥 경화반의 단면적이라고 판단한다.^{3,4} 일반 IVUS는 동맥 경화반의 구성 성분에 대해서는 알기 어려운 반면 VH-IVUS는 plaque composition을 더 자세히 관찰할 수 있다. 고주파 후방 산란 스펙트럼을 분석하여 죽상경화반을 4가지 색으로 보여 준다. 붉은 색이 괴사핵(NC, necrotic core)라고 하여 불안정한 경화반을 의미한다. 하지만, 해상도가 낮은 등의 제한점이 있어 최근에는 사용이 감소하고 있다. 혈관 내 공간섭 단층 촬영(OCT)은 근적외선을 이용하는 새로운 영상 장비이다. IVUS에 비해 10배 정도 좋은 해상도(resolution)를 가진 장점이 있으나, 투과력은 더 약해서 혈관의 전체 크기와 구조를 보기에는 부적합하나, 혈전, 파열이나 스텐트와 같은 혈관 내경이나 혈관 벽의 구조물을 세밀하게 관찰하는데 매우 유용하

다.⁵ 또한 스캔 시간이 IVUS에 비해 매우 짧은 장점이 있는 대신 현재까지는 스캔할 때 조영제를 함께 투여하여 짧은 시간 동안이지만 적혈구를 제거해야 더 좋은 영상을 얻을 수 있는 단점이 있다. 마지막으로 동맥경화반의 지방 성분이 얼마나 있는지 가능해 볼 수 있는 근적외선 분광 IVUS (NIRS-IVUS)가 있다. OCT와 마찬가지로 근적외선을 사용하는데, 근적외선을 조직에 투여하면 광선을 흡수하고 여기(excitation)된 후 방출(emission)되는 빛의 파장이 마치 사람의 지문처럼 조직마다 서로 다른 것을 원리로 한다. 이것을 VH-IVUS처럼 색으로 보여주는데, 노란색이 지방성분을 의미한다.⁶ 일반 IVUS와 함께 동시에 영상을 얻어내어 IVUS의 장점은 그대로 가지면서 LCBI (Lipid core burden index)라는 정량화되고 자동화된 지방(lipid) 성분의 수치를 보여 줌으로서 동맥 경화반의 취약성(vulnerability)을 함께 가능해 볼 수 있다. 특히 maximal LCBI라고 하여 4 mm구간의 LCBI의 최대값이 의미가 있다고 연구되고 있다. CT나 MRI와 같은 비침습적인 방법은 또한 방대하고 다른 분야이므로 여기에서는 생략한다.

급성 관동맥 증후군은 취약한 동맥 경화반(vulnerable plaque)에서 많이 발생한다.

급성 관동맥 증후군은 급성 심근 경색과 불안정형 협심증을 포함하는 개념으로 급사를 일으키고, 생존하더라도 심부전으로 진행되어 수명을 단축시키는 가장 중요한 심장 질환이다. 이러한 급성 관동맥 증후군을 일으키는 원인으로 동맥 경화반의 파열(rupture), 미란(erosion), 석회성 결절(calcified nodule)이 주로 제시되고 있다.^{7,8} 이렇게 급성 관동맥 증후군을 일으킬 수 있는 관상 동맥의 동맥 경화반을 취약한 경화반(vulnerable plaque)이라고 칭하며, 취약성의 조건으로 지방성분이 많고 벽이 얇은 경우(Thin cap with large lipid core) 등이 제시되고 있다.⁹ 이러한 취약한 관상동맥이 심혈관 질환의 예방 치료의 대상이 되는 급성 심혈관 사건의 주요 원인이 되는 것이다.

무증상인 경우에도 관상 동맥 동맥 경화반이 중요할까?

많은 연구들이 급성 심장 질환이 생긴 환자들을 대상으로 하였기 때문에 무증상의 동맥 경화반도 치료를 해야 하는지 궁금하다. 무증상의 경우 침습적인 동맥 경화반 검사를 하기 어려워 연구가

많지 않다. 우선 환자 대상 연구 중 심혈관 사건을 일으키지 않은 동맥 경화반(non-culprit plaque)에 대한 연구 결과들이 많이 있다. 가장 대표적인 Prospect (The Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) 연구에서 697명의 급성 관동맥 증후군 환자를 3개의 관상 동맥 모두에서 VH-IVUS를 시행하였다. 3년 경과 관찰 한 결과 급성 관동맥 증후군을 일으킨 혈관(culprit lesion)과 관련된 심혈관 사건과 non-culprit 혈관과 관련된 심혈관 사건이 12.9%와 11.6%로 차이가 없었다.¹⁰ 즉 non-culprit 혈관의 치료도 역시 중요한 것을 알 수 있다. AtheroRemo IVUS (The European collaborative project on inflammation and vascular wall Remodeling in Atherosclerosis - IntraVascular UltraSound study)연구에서는 non-culprit 혈관의 동맥경화반 정도(plaque burden)가 70% 이상인 경우와 벽이 얇은 경우(thin cap fibro-atheroma)가 심혈관 사건과 연관이 있다고 보고되었다.¹¹ NIRS-IVUS를 이용한 AtheroRemo NIRS (The European collaborative project on inflammation and vascular wall Remodeling in Atherosclerosis - Near Infrared Spectroscopy)연구에서는 203개의 non-culprit 혈관을 1년 간 관찰했을 때 10.4% 정도의 심혈관 사건이 발생했는데 LCBI가 평균값인 43보다 높은 경우가 낮은 경우보다 4배 정도 심혈관 사건이 많이 발생하였다.¹² 이러한 연구들을 살펴보면 무증상 동맥 경화반과 유사한 non-culprit 동맥 경화반도 치료의 대상이 되어야 하며 특히 취약한 동맥 경화반이 심혈관 사건을 많이 발생시킨다는 것을 알 수 있다. 무증상이거나 저위험도 환자들에 대한 연구들은 침습적인 방법보다는 CT를 통한 연구가 좀 더 수월한데, 무증상은 아니나, 평균 나이 65세의 3,158명의 심혈관 질환이 있거나 의심되는 비교적 저위험도의 환자들을 대상으로 약 3.9년을 경과 관찰한 결과 CT상 HRP (high risk plaque)라고 판단되는 소견(positive remodeling [PR] and/or low attenuation plaque [LAP] (<30 HU))이 관찰되는 경우가 심혈관 사건이 4배 이상 많이 발생하였다.¹³ 보다 많은 연구가 필요하나, 무증상이거나 심혈관 질환을 발생시키지 않은 경우에도 관상 동맥 동맥 경화반은 중요하다고 할 수 있다.

스타틴을 사용하면 동맥 경화반이 감소하나? (혈관 내 초음파 연구 분석)

스타틴 사용과 관상 동맥 동맥 경화반에 대한 연구들 중 가장

대표적인 연구가 ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden)와 SATURN (The Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin)이다. ASTEROID는 평균 나이 59세의 관상 동맥 조영술이 필요한 349명을 대상으로 조영술상 20-50%의 협착이 있는 경우 IVUS를 관찰하고 로수바스타틴 40 mg을 투여한 후 24개월 후에 다시 IVUS를 본 연구이다. 2년 후 동맥 경화반의 양(PAV, percent atheroma volume)이 통계적으로 의미 있게 감소하였다.¹⁴ SATURN연구는 비슷한 나이의 ASTEROID연구와 같은 조건의 환자 1,039명을 대상으로 한 군은 로수바스타틴 40 mg을 투여하고 다른 군은 아토바스타틴 80 mg을 투여하여 비교하였다. 2년 후 양 군 모두 동맥 경화반이 통계적으로 유의하게 감소하였다. 양 군 간의 차이는 크지 않았다.⁴ 우리나라에서 발표된 STABLE (STatin and Atheroma vulnerability Evaluation)연구는 290명의 스텐트 시술을 하지 않고 약물 치료를 하기로 한 환자들을 대상으로 로수바스타틴 40 mg과 10 mg 투여를 무작위 배정하여 VH-IVUS로 비교하였다. 1년 후 다시 검사한 결과 양 군 모두 VH-IVUS상의 과사핵(NC)이 통계적으로 유의하게 감소하였다. 양 군 간의 차이는 없었다.¹⁵ OCT와 NIRS-IVUS를 함께 관찰한 Yellow (Reduction in Coronary Yellow Plaque, Lipids and Vascular Inflammation by aggressive lipid lowering) II 연구에서는 non-culprit 병변에서 maximal LCBI 값이 150이상의 경우 OCT검사를 하고 3개월 정도 로수바스타틴 40 mg을 투여하고 85명을 다시 검사하였다. OCT상 동맥 경화반의 취약성을 보여주는 최소 두께(minimum cap thickness)가 스타틴 사용 후 통계적으로 유의하게 두꺼워져서 스타틴 사용이 동맥 경화반의 안정화에 기여하는 것을 보여주었다. 다만 기간이 짧아서인지 maximal LCBI값은 400정도로 전후로 차이가 없었다.¹⁶ 이러한 연구들을 통해 스타틴을 사용하면 동맥 경화반이 감소하거나 안정화 된다고 할 수 있다.

고용량 스타틴을 사용하면 효과가 더 좋을까?

미국 심장 학회 가이드라인에 따르면 심혈관 질환이 이미 있는 환자는 고강도 스타틴 사용의 적응이 된다.¹ 고강도 스타틴이 동맥 경화반 안정화에도 더 효과가 있을지에 대한 연구들도 많이 진행되었다. 위에서 언급한 STABLE연구에서는 차이가 없었다.

Yellow연구에서는 2혈관이나 3혈관 질환 환자 87명을 대상으로 non-culprit 혈관에 FFR (Fractional Flow Reserve)을 시행하여 0.8 이하로 의미 있게 나오면 NIRS-IVUS를 시행하였다. 무작위 배정으로 표준 치료 군과 고강도 치료 군으로 나누어서 2달 후에 다시 검사를 하였다. 표준 치료 군은 현재 스타틴을 유지하였고 고강도 치료 군은 로수바스타틴 40 mg으로 강화하였는데, 고강도 치료 군이 LCBI값이 통계적으로 의미 있게 감소하였다.¹⁷ 스텐트 시술한 불안정형 협심증 환자 60명의 non-culprit 혈관을 OCT로 관찰한 후 아토바스타틴 20 mg과 5 mg을 무작위 배정하여 12개월 후에 다시 관찰한 Easy-fit (Effect of AtorvaStatin therapY on Fibrous cap Thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by OCT)연구의 결과를 보면 고강도 스타틴 사용한 경우가 동맥 경화반 최소 두께(fibrous cap thickness)에서 현저하게 두꺼워진 것을 관찰하였다.¹⁸ 이러한 연구들을 통해 고강도 스타틴을 사용하면 동맥 경화반의 취약성이 개선될 수 있다고 미루어 볼 수 있다.

또한 LDL콜레스테롤을 많이 낮출수록 동맥 경화반 감소를 더 많이 기대할 수 있다. 심근 경색 발생 연관이 없는 혈관(non-infarct-related artery)을 대상으로 82명을 연구한 IBIS-4 (Intergrated Biomarkers and Imaging Study-4)연구에 따르면 LDL콜레스테롤을 많이 낮출수록 동맥경화반의 부피가 더 많이 감소하였다.¹⁹

결론

기존에 심혈관 질환이 있는 환자는 미래의 심혈관 사건을 줄일 수 있기 때문에 동맥 경화반의 유무에 상관없이 스타틴 치료의 대상이 된다. 무증상이나 저위험군의 환자에 있어 동맥 경화반의 의미는 좀 더 연구가 필요하지만, non-culprit 혈관을 통한 연구들을 살펴보면 현재 문제를 일으키지 않는 동맥 경화반도 미래의 심혈관 사건을 발생시킬 수 있다. 여러 가지 혈관 내 영상 장비를 이용하여 관상 동맥의 동맥 경화반의 양과 안정성을 평가할 수 있다. 이러한 검사들을 통해 알 수 있는 취약한 경화반은 심혈관 사건을 발생시키기 때문에 치료의 대상이 되며, 스타틴을 사용하면 동맥 경화반을 줄이고 안정화하는데 도움이 될 수 있다. 결론적으로 스타틴 치료의 시작과 평가에 있어 관상 동맥 영상 검사는 매우 유용하다고 할 수 있다.

REFERENCES

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-S45.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
3. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, Nishimura Y, Sasou T, Nakata T, et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2015;56:278-285.
4. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365:2078-2087.
5. Chin CY, Maehara A, Fall K, Mintz GS, Ali ZA. Imaging comparisons of coregistered native and stented coronary segments by high-definition 60-MHz intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1305-1306.
6. Erlinge D. Near-infrared spectroscopy for intracoronary detection of lipid-rich plaques to understand atherosclerotic plaque biology in man and guide clinical therapy. *J Intern Med* 2015;278:110-125.
7. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-1275.
8. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified

- nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1748-1758.
9. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003;108:1664-1672.
10. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-235.
11. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, Kardys I, Heo JH, Akkerhuis KM, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J* 2014;35:639-647.
12. Oemrawsingh RM, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, van Geuns RJ, de Boer SP, Simsek C, et al. Near-infrared spectroscopy predicts cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2510-2518.
13. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:337-346.
14. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-1565.
15. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, Chang M, Yun SC, Roh JH, et al. Effect of statin treatment on modifying plaque composition: a double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1772-1783.
16. Kini AS, Vengrenyuk Y, Shameer K, Maehara A, Purushothaman M, Yoshimura T, et al. Intracoronary imaging, cholesterol efflux, and transcriptomes after intensive statin treatment: the YELLOW II study. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:628-640.
17. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, Limaye A, Ali ZA, Sweeny J, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:21-29.
18. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, Matsuo Y, Ozaki Y, Takarada S, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2207-2217.
19. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, Kelbæk H, Roffi M, Holmvang L, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J* 2015;36:490-500.