



한국지질·동맥경화학회
The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis

향후 연구과제 (심혈관질환 생체표지자)



한국지질·동맥경화학회
교육위원회

학습 목차

1 경동맥 초음파

2 관상동맥 석회화지수

3 혈청지표

- (1) High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)
- (2) Fibrinogen
- (3) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2)
- (4) Homocysteine
- (5) Lipoprotein(a)

4 혈액학적 지표

- (1) 동맥경직도 (arterial stiffness) (2) 발목위팔지수 (ankle-brachial index)

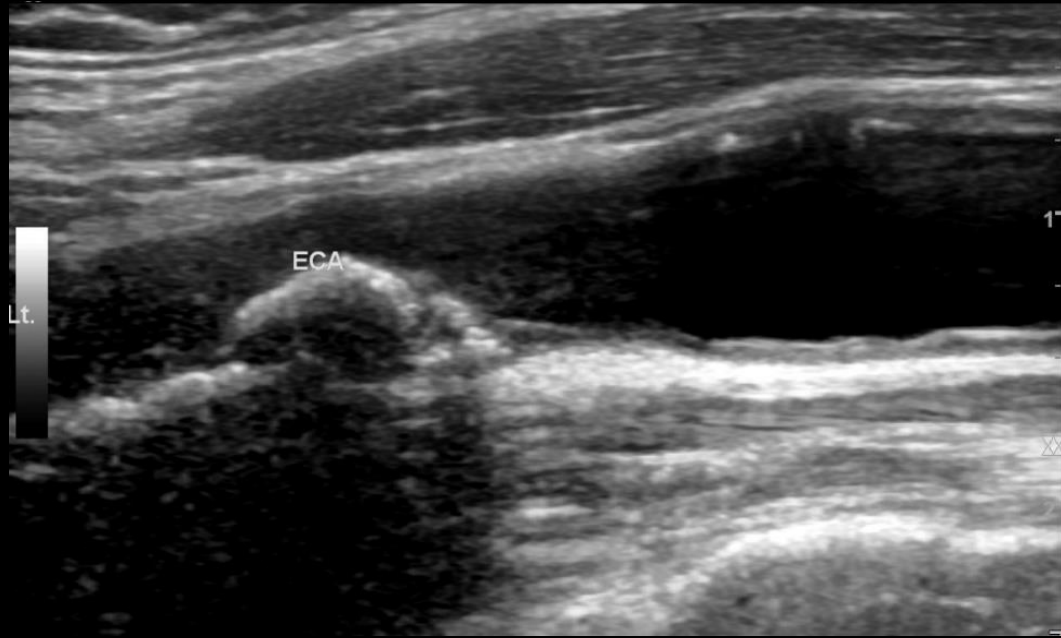
5 위험도 및 LDL 콜레스테롤에 따른 치료

경동맥 초음파

- 비침습적 검사
- 경동맥 내중막 두께(intima-media thickness), 동맥경화반 성상(plaque characteristics) 및 경동맥 협착의 정도, 경동맥 혈류 속도 등을 측정
 - 경동맥 내중막 두께: 정확도에 대한 의문 및 추가적 이득이 없어, 체계적 사용이 추천되지 않음
 - 경동맥 경화반: 심혈관계 위험도 평가에 있어 이득이 큼
중등도 심혈관계 사건 위험도를 갖는 환자에서 위험도 재분류를 위한 방법으로 사용을 고려해 볼 수 있음

경동맥 경화반

1) IMT (intima media thickness) ≥ 1.5 mm



2) thickness exceeding the IMT of the adjacent portion of the vessel wall by $>50\%$.



관상동맥 석회화지수 (coronary artery calcium score, CAC score)

- 관상동맥 computed tomography(CT) 를 이용해서 측정한 관상동맥내의 칼슘량을 Agatston score로 표시한다.
- 0, 1~300, >300으로 나누어서 저위험군, 중등도 위험군, 고위험군으로 분류한다.
- 향후 심혈관질환 발생을 잘 예측하는 것으로 알려져 있다.
- 최근 이상지질혈증 가이드라인에서 심혈관질환 위험도를 평가하고 스타틴 투여 여부를 결정하는데 CAC score를 적극적으로 활용하도록 권유하고 있다.

관상동맥 석회화지수의 활용 (coronary artery calcium score, CAC score)

2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease		
<p>Intermediate-risk ($\geq 7.5\%$ to $< 20\%$ 10-year ASCVD risk)</p> <p>or</p> <p>Selected borderline-risk (5% to $< 7.5\%$ 10-year ASCVD risk)</p>	CAC score = 0	It is reasonable to withhold statin therapy and reassess in 5 to 10 years, as long as higher-risk conditions are absent
	CAC score 1 to 99	It is reasonable to initiate statin therapy for patients ≥ 55 years of age
	CAC score 100 or higher or CAC score 75 th percentile or higher	It is reasonable to initiate statin therapy

혈청지표 - 권고안

내용	권고등급	근거수준
모든 성인에서 심혈관질환의 위험도를 평가하기 위한 선별 검사로 죽상경화증의 혈청지표(hs-CRP, fibrinogen, Lp-PLA2, homocysteine, Lp(a) 등)를 측정할 근거는 부족하므로 권고하지 않는다.	III	B
심혈관질환의 중등도 위험군에서 위험인자의 치료 강도를 결정하는데 죽상경화증의 혈청지표(hs-CRP, fibrinogen, Lp-PLA2, homocysteine, Lp(a) 등)는 잠재적 위험인자 평가로 고려할 수 있다.	IIb	B

혈청지표 (1) hs-CRP

- 미세한 만성염증을 잘 반영한다.
- 혈중 hs-CRP 농도가 심혈관질환 발생위험도와 상관성이 좋고, 혈중 콜레스테롤 농도와는 독립적으로 심혈관질환을 예측할 수 있다고 보고된다.
- 스타틴 제제는 간세포에서 CRP의 분비를 억제하는 것으로 알려져 있으며 다양한 임상연구들에서 스타틴 치료의 긍정적인 효과가 콜레스테롤 감소와 염증의 감소 모두에 의한 것으로 분석된다.
- 몇몇 진료지침에서는 심혈관질환의 위험도를 평가하기 위한 선별검사로 hs-CRP를 권고하고 있으며, 주로 중등도 위험군에서 치료여부를 결정하거나 잔여심혈관질환 위험도를 예측할 수 있는 추가적인 검사로 hs-CRP 시행을 권고하고 있다.

혈청지표 (2) Fibrinogen

- 혈장 fibrinogen 수치는 심혈관질환 및 뇌졸중의 발생 위험도와 양의 상관 관계를 보인다.
- 31개 전향적 연구의 대규모 메타분석에서 혈장 fibrinogen 1 g/L 증가함에 따라 관상동맥질환 발생 위험비는 2.42배, 뇌졸중의 발생 위험비는 2.06배 증가되었다.¹

¹Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA 2005;294:1799-1809.

혈청지표 (3) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2)

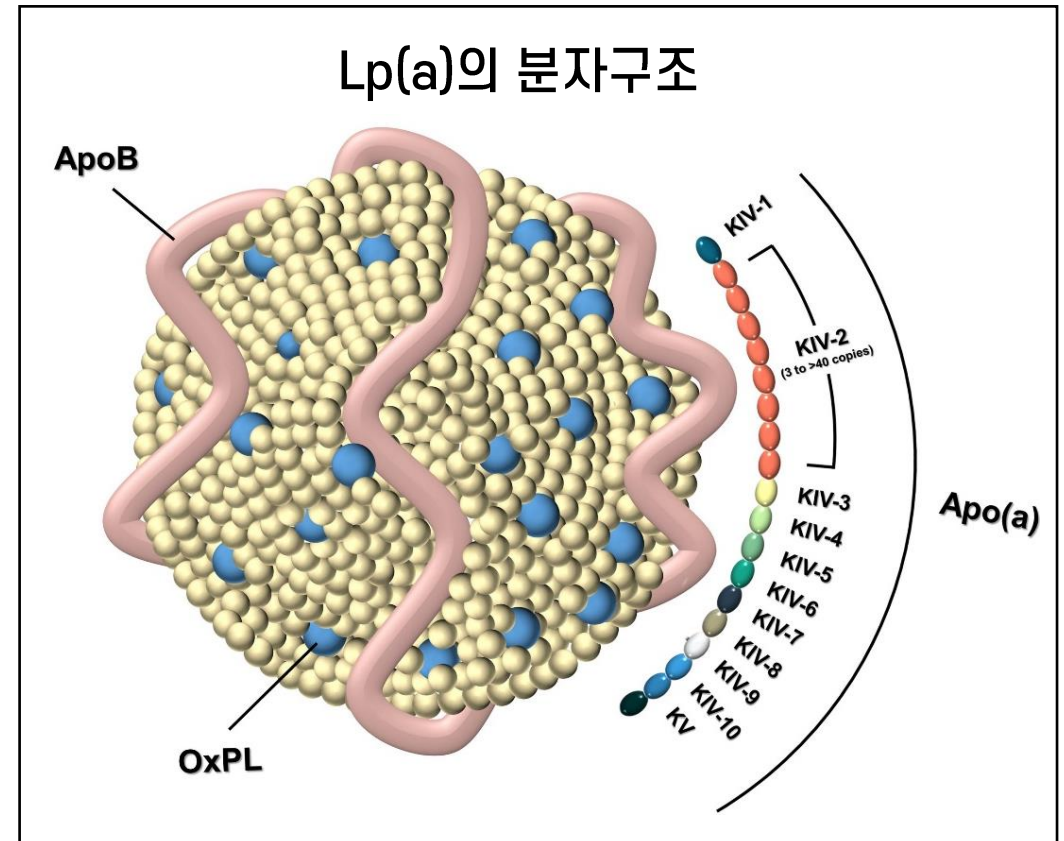
- Lp-PLA2는 산화된 인지질을 분해하는 효소로, Lp-PLA2의 분해산물이 대식세포에 축적되어 만성 염증과 죽상경화증을 촉진하는 매개체로 작용한다.
- 혈중 Lp-PLA2의 증가는 관상동맥질환의 위험인자로 밝혀졌으며, 메타분석에서도 그 연관성이 확인된다.
- 관상동맥질환 환자들 대상한 Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy Trial(STABILITY) 연구에서 Lp-PLA2의 억제제인 darapladib는 심혈관계 사건을 줄이지 못하였다.

혈청지표 (4) Homocysteine

- 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia)은 죽상경화증의 유발인자이며, 혈중 호모시스테인이 높을수록 관상동맥질환과 허혈뇌졸중을 포함한 죽상경화성 심뇌혈관질환 발생의 위험이 증가한다.
- 엽산이나 비타민 B6, 비타민 B12 등의 보조인자를 투여했을 때 혈중 호모시스테인의 농도는 낮아졌으나, 실제 심뇌혈관질환의 발생을 낮춘다는 근거는 아직 없다.

혈청지표 (5) Lipoprotein(a)

- Apo(a) moiety가 ApoB component에 공유결합으로 붙어있는 LDL 입자로, 동맥벽내에 침착됨으로써 심혈관질환 위험도를 증가시킬 수 있다.
- 높은 혈중 Lp(a) 농도는 심혈관질환 위험도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.
- PCSK9 억제제 치료가 유의하게 Lp(a) 농도를 낮추었고, 심혈관질환 위험도도 유의하게 감소시켜서 Lp(a)가 높은 사람들에서의 치료제로 가능성을 보여준다.



혈청지표 (5) Lp(a)

2019 ESC/EAS 진료지침

- 성인에서 일생에 한번은 Lp(a) 농도를 측정하도록 권고한다. [IIa]
- 조기심혈관질환의 가족력이 있는 환자에서나, 중등도와 고위험군의 경계성의 위험군에서 위험군의 재분류가 필요할 때 혈중 Lp(a) 농도를 측정하도록 권고한다. [IIa]

2019 ACC/AHA 진료지침

- 1차 예방군에서 Lp(a) >50 mg/dL이면, 심혈관질환 risk enhancer로서 borderline risk군과 중등도 위험군에서 중강도 스타틴을 처방하거나 고려하도록 권고한다.

혈역학적 지표

- 심혈관질환 중등도 위험군에서 잠재적인 위험인자를 평가함으로써 치료지침에 도움을 줄 수 있겠으나 무작위 대조시험이나 치료제의 효과 등에 대한 연구가 부족하여, 아직 여러 지표들의 검사나 치료의 권고수준은 낮으므로, 심뇌혈관질환의 위험도 평가에 적용하는 것에 대해서 향후 지속적으로 연구가 필요한 분야이다.
- 혈역학적 지표
 - 동맥경직도(arterial stiffness)
 - 발목위팔지수(ankle-brachial index)

혈역학적 지표 (1) 동맥경직도(arterial stiffness)

- 대동맥 맥파전달속도(pulse wave velocity), 파형증가지수(augmentation index) 등이 이용된다.
- 동맥경직도 검사는 2019 ESC/ESA 이상지질혈증 진료지침에서 저-중등도 위험군에서 개별 환자의 위험도를 산출하고 치료 계획을 세우는데 도움이 되는 검사로 이용되고 있고, 2022년 우리나라, 2017년 미국, 2018년 유럽 고혈압 진료지침에서 고혈압에 의한 무증상 장기 손상을 확인하는데 도움이 되는 검사로 이용되고 있으나, 심혈관질환 위험도 평가를 위해 일률적으로 동맥경직도 검사를 하는 것은 권고하고 있지 않다.
- 위험도가 증가하는 기준은 중년 고혈압 환자에서는 목동맥-대퇴동맥 간 맥파전달속도 >10 m/sec, 위팔동맥-발목동맥 간 맥파전달속도 >18 m/sec 이다.

혈역학적 지표 (2) 발목위팔지수(ankle-brachial index)

- 이차예방

간헐파행(intermittent claudication) 증상이 있으면서 발목위팔지수가 0.85 미만인 경우는 주요 죽상경화성 심혈관질환(major ASCVD)인 하지 말초동맥질환(low extremity artery disease)이 있는 초고위험군으로 분류되며 이차예방을 위해 스타틴을 투여한다.

혈역학적 지표 (2) 발목위팔지수(ankle-brachial index)

- 일차예방(AHA/ACC 이상지질혈증 진료지침)
 - LDLC 70~190 mg/dL인 40~75세에서 발목위팔지수가 0.9 미만이면 심혈관질환의 위험촉진 인자로 판단.
 - 10년 심뇌혈관질환 발생위험도 5~7.5%인 경계위험도의 경우 스타틴 치료를 고려 (IIb, B-R)
 - 중간 위험군(7.5~20%)인 경우 스타틴 치료를 고려한다.[IIa, B-R]
 - 20~39세 당뇨병 환자에서 긴 유병 기간, 알부민뇨, 신기능 감소($\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), 망막병증, 신경병증, 또는 발목위팔지수 0.9 미만이 있을 때 스타틴 치료를 고려한다. [IIb, C-LD]

혈역학적 지표 (2) 발목위팔지수 (ankle-brachial index)

- 일차예방(2019 ESC/ESA 이상지질혈증 진료지침)
 - 중등도 위험군에서 발목위팔지수 <0.9 또는 발목위팔지수 >1.4 이면 위험도를 상향 조정할 수 있는 인자로 제시했다.
 - 그러나 심혈관질환 위험도 평가를 위해 일률적으로 발목위팔지수 검사를 하는 것은 권고하고 있지 않으며, 일차예방을 위한 이상지질혈증 치료를 고려할 때 중간 위험도를 가진 경우, 또는 고혈압 환자에서 하지 말초동맥질환의 증상이나 징후가 있거나, 중등도 위험을 가질 때 고혈압으로 인한 무증상장기손상을 확인하고 위험도를 재평가하는 것이 필요한 경우에 검사를 고려할 수 있겠다.

유전적 지표

- 심뇌혈관질환 위험인자 관련 유전자나, 심뇌혈관질환과 관련이 있는 단일염기다형성(single nucleotide polymorphisms, SNPs)의 선천적인 유전자들의 변이들을 종합적으로 수치화한 다유전자위험점수(polygenic risk score)가 일차예방에서 심뇌혈관질환의 위험 예측을 보완할 수 있다는 연구들이 있다.
- 최근 연구에 의하면 돌연변이 조혈세포의 이상증식과 분화에 의해 돌연변이 백혈구가 말초혈액을 순환하는 현상인 클론성 조혈증(clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)이 노화와 밀접한 관련이 있으며, 대부분의 경우는 혈액관련 암을 일으키지는 않으나, 심혈관질환의 위험을 높인다는 사실이 밝혀져서 체세포의 후천적 변이에 의한 새로운 심혈관질환 유전적 위험인자로 알려졌다.

요약

- 심혈관질환 생체표지자로는 경동맥 초음파, 관상동맥 석회화지수, 혈청지표, 혈액학적 지표가 있다.
- 경동맥 초음파는 비침습적 검사로, 경동맥 경화반을 평가하는 것이 위험도 재분류에 고려될 수 있다.
- 관상동맥 석회화지수는 CT를 이용해서 관상동맥내의 칼슘량을 Agatston score로 표시한 것으로, 최근 이상지질혈증 가이드라인에서 심혈관질환 위험도를 평가하고 스타틴 투여 여부를 결정하는데 활용되고 있다.
- 혈청지표로는 high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), fibrinogen, lipoprotein-Associated Phospholipase A2(Lp-PLA2), homocysteine, lipoprotein(a) 이 있다.
- 혈액학적 지표로는 동맥경직도(arterial stiffness)와 발목위팔지수(ankle-brachial index)를 고려할 수 있다.



한국지질·동맥경화학회
The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis



www.lipid.or.kr



9 791192 899114
ISBN 979-11-92899-11-4 (PDF)
ISBN 979-11-92899-01-5 (세트)