

초청 강연 III

Evaluation of atherosclerosis based on clinical imaging

- 좌장 | 삼성서울병원 김동익

- 경북의대 이종민

Evaluation of atherosclerosis based on clinical imaging

경북의대 진단방사선과학교실 이종민

한국인 사망 원인 중 1위 (30.2%)를 차지하는 순환기계 질환은 주로 죽상동맥경화증 (Atherosclerosis)을 의미한다. 죽상동맥경화증은 20대 후반부터 서서히 진행하기 시작하며 그 유병율은 50대에 5%, 70대에는 20%에 달한다. 한국에서 뇌경색 환자의 56%에서 경동맥 죽상동맥경화증이 발견된다는 보고도 있다. 죽상동맥경화증의 유발 인자 (predisposing factors)는 나이, 고콜레스테롤혈증, 흡연, 당뇨, 고혈압, 등이며 임상적으로는 심근경색, 협심증, 뇌경색, 말초동맥질환 등의 형태로 나타난다. 죽상동맥경화증의 주된 병변은 죽상동맥경화반이며 그 전구 병변 (precursor lesion)은 지방을 함유하는 세포들 (foam cells)로 구성된 fatty streak, branch pad, intimal thickening 등인데 이 병변들은 10~20대부터 출현한다. 여기에 결합조직 (connective tissue), 근육세포, 염증세포, 콜레스테롤 등의 침윤이 일어나면서 죽상동맥경화반이 형성된다. 경화반은 이후 석회화, 미란 및 궤양, 출혈 등을 동반한다. 경화반에 의해 동맥벽의 비후가 나타나고 내피세포의 파괴로 인해 혈전형성이 초래되어 혈관내경협착 또는 폐색을 유발한다. 또한 형성된 혈전이 떴내려가 원위부의 경색을 유발할 수 있다. 경화반이 커지면서 주변조직을 압박하여 동맥벽의 media층을 약화시켜 지지력을 낮춤으로서 동맥류의 형성이 가능하다. 경화반의 궤양이 형성될 경우 궤양부위로 압력이 집중되어 동맥파열이 유발될 수 있다. 죽상동맥경화증의 초기에는 내피세포의 변성에 의한 혈관마찰력의 증가가 나타나고 이후 경화반에 의한 혈관벽 media층의 변성으로 탄성의 소실, 경화반 침착으로 인한 혈관벽 비후, 경화반 석회화, 등이 나타난다. 각 단계에서 혈류역학적 또는 형태적 이상이 나타나므로 이러한 이상을 정량 및 정성적으로 분석하는 방법들이 개발되고 있다 (Figure 1).

죽상동맥경화증의 유발인자 중 혈류에 의한 물리적 자극이 중요한 요소이다. 이 자극이 경화반의 생성을 촉진하며 내피세포의 변성으로 인한 마찰력증가가 물리적 자극을 더욱 증가시킨다. 이러한 혈류이상을 파악할 수 있는 검사법이 wall shear stress, wall tension, cyclic tension, compression force 등의 측정이다. Wall shear stress는 자기공명영상 (MRI)를 이용하여 검사가 가능한데 이 경우 Phase contrast imaging sequence를 이용한다. 혈관 단면영상에서 혈류 속도를 측정하고 그 velocity profile을 바탕으로 wall shear stress를 산출해 낸다. 이 결과로 해당 혈관벽에서 물리적 자극의 정도와 위치를 분석할 수 있어 죽상동맥경화증의 조기진단에 활용될 수 있다 (Figure 2).

$$\text{wall shear stress} = \mu \frac{\delta v}{\delta r},$$

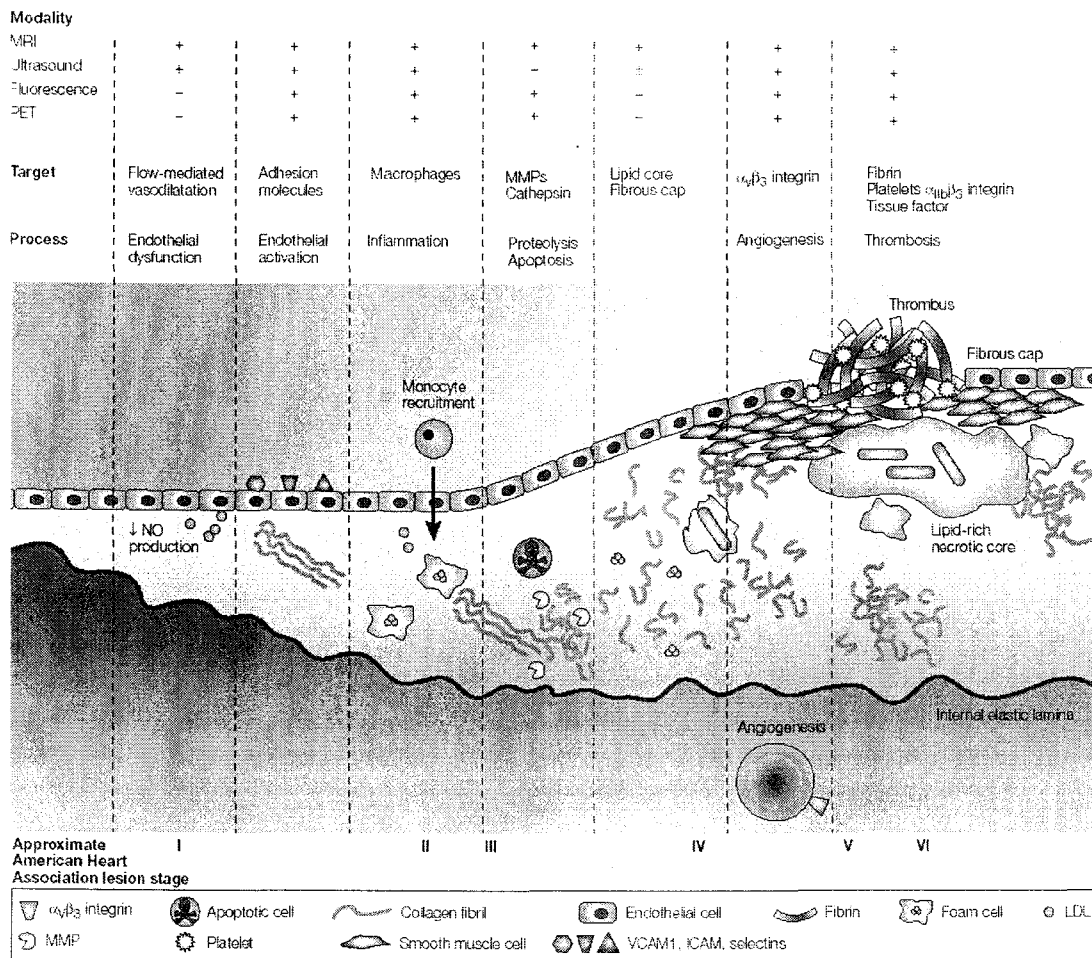


Figure 1 | **Imaging targets in atherothrombosis.** Illustration of processes of atherogenesis ranging from pre-lesional endothelial dysfunction (left) through monocyte recruitment to the development of advanced plaque complicated by thrombosis (right). The mechanisms are grossly simplified but focus on components (for example, cell adhesion molecules, macrophages, connective tissue elements, lipid core and fibrin) and processes (for example, apoptosis, proteolysis, angiogenesis and thrombosis) in plaques that have been imaged or that present useful potential imaging targets. Symbols indicate the feasibility (+ or -) of imaging using each of the modalities listed (see text for details). ICAM, intercellular cell adhesion molecule; LDL, low-density lipoprotein; MMP, matrix metalloproteinase; MRI, magnetic resonance imaging; NO, nitric oxide; PET, positron emission tomography; VCAM, vascular cell adhesion molecule.

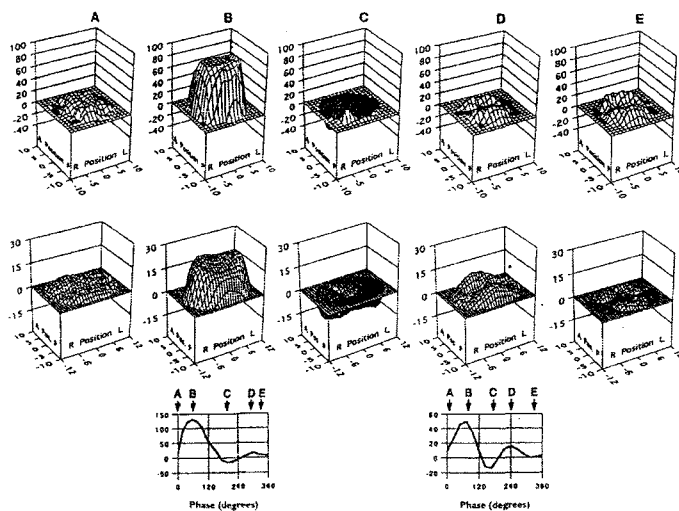


Figure 2. Graphs show velocity profiles measured in infrarenal aorta in vivo (top row) and in vitro (middle row) using MR imaging at five points (A, B, C, D, and E) during cardiac cycle. Horizontal axes are in millimeters (anterior to posterior, right to left), and

points in time when each image was taken are on volume flow rate waveforms (*bottom row*). Vertical axes are velocity (cm/sec) for the top and middle rows, and in vitro flow (ml/sec) for the bottom row. Note that most extensive flow reversal was located along posterior wall.

혈관벽의 탄성(elasticity)의 변화가 죽상동맥경화증의 초기 소견일 수 있다는 전제하에서 많은 연구가 진행되었다. Kuecherer 등은 심박동주기 전체를 검사한 영상에서 대동맥의 직경변화를 측정하고 수축기 및 확장기 혈압을 이용하여 대동맥 벽의 compliance를 측정하여 그 측정의 유용성을 보고하였다 (Figure 3). 혈관벽의 탄성특성을 검사하기 위해 compliance를 측정할 경우 확장기 혈압과 혈관의 크기에 영향을 많이 받게된다. 따라서 이러한 영향인자를 극복하기 위해 aortic distensibility에 관한 연구도 진행중에 있다. Aortic distensibility는 압력-용적곡선을 log함수로 가정하거나 실험에 의해 얻어진 함수로 결정한 후 정상 평균혈압으로 normalization을 하여 compliance를 산출하는 방식이다. 이렇게 함으로써 개체간 확장기혈압의 차이에 의한 오차를 극복하고자 하였다.

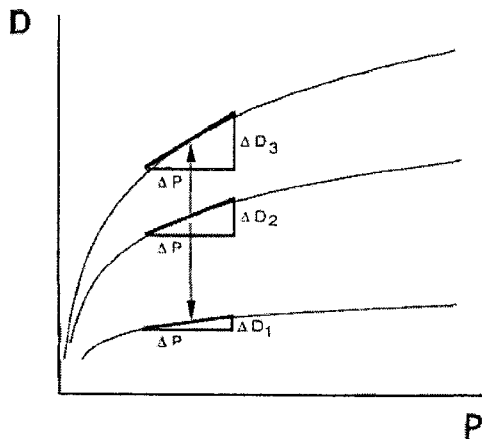


Figure 3. Schematic drawing presenting nonlinear pressure-diameter relationships for evaluating vascular compliance. Operating compliance is defined at each point along the pressure-diameter curve as change in diameter (ΔD) divided by change in pressure (ΔP) and is strongly related to distending pressure. A shift of the pressure diameter curve and a change

in its slope at a given distending pressure indicate a change in compliance unrelated to distending pressure. Compliance is increasing when shifting to *curve 3 (top)* and decreasing when shifting to *curve 1 (bottom)*.

죽상동맥경화증의 진행과 더불어 혈관벽의 비후와 경화반의 형성이 다양한 영상검사에서 관찰될 수 있다. 혈관벽의 intima와 media 층 사이에서 비후가 시작되므로 초음파를 이용해 intima-medial thickenss (IMT)를 측정함으로써 조기 진단을 시도하고 있다 (Figure 4). 이 경우 초음파상 혈관강에서 가까운 첫번째 echogenic line의 시작점에서 두번째 echogenic line의 시작점까지의 거리를 측정하게 되는데 병리학적으로 정확히 intima와 media에 해당되지는 않으나 동맥경화물질의 subintimal infiltration을 잘 반영해 주는 것으로 보고되고 있다. 또한 나이, 흡연력, 고콜레스테롤혈증 등의 동맥경화 유발인자들과 유의한

상관성을 보여주고 있어 죽상동맥경화증의 조기진단에 유용성이 인정되고 있다. IMT 가 표준편차만큼 증가하면 뇌경색의 위험도가 1.41 배, 급성심근경색의 위험도는 1.43 배 증가한다는 보고도 있다. 이러한 IMT 는 초음파영상에서 측정하게 되는데 장비의 발달로 그 측정의 정확도는 증가하고 오차는 감소되고 있다. 또한 Lovastatin 등의 혈중콜레스테롤 저하 약품을 이용하여 치료하는 경우 IMT 가 유의하게 감소되었다고 보고할 만큼의 민감도를 보여준다. 경동맥과 같은 표재성 혈관의 경우 초음파영상으로 혈관벽의 두께를 정확히 측정할 수 있으나 대동맥과 같은 심부성 혈관의 경우는 전산화단층촬영 (CT) 또는 MRI 를 이용하여 검사하여야 한다. 이 경우 혈관벽의 두께를 측정하기가 쉽지 않다. 혈관벽 두께 측정의 재현성을 높이기 위하여 영상처리 방식을 이용하여 thickness-equivalent factor (TEF)의 측정이 저자들에 의해 연구중에 있다.

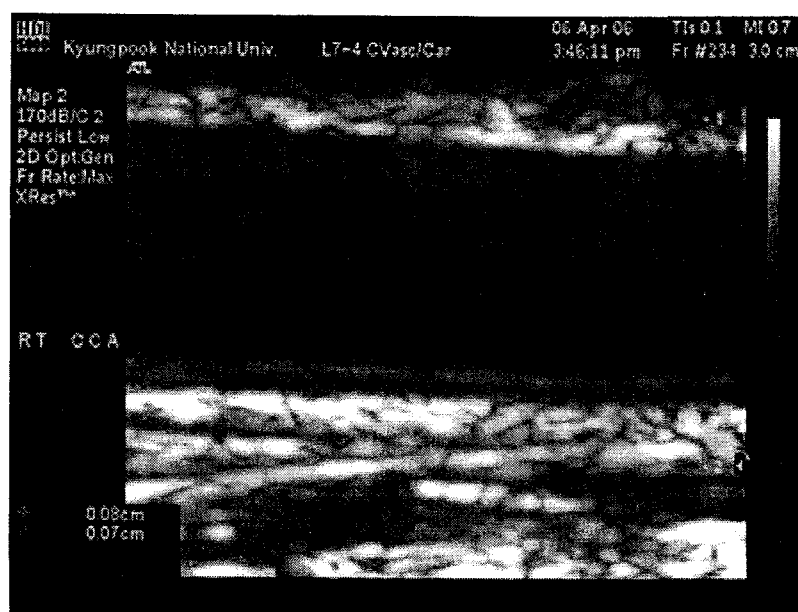


Figure 4. B-mode Ultrasonography shows detail structure of common carotid artery. Inner echogenic line and adjacent hypoechoic band (between crosses) are regarded as intima-medial thickness (IMT) representing intimal and some outer portion of media.

죽상동맥경화반이 이미 형성된 경우 혈관내경의 협착도와 경화반의 특성을 파악하기 위하여 plaque imaging을 시행한다. 이때는 주로 초음파영상과 MRI가 이용된다 (Figure 5 & 6). 초음파상의 혈관협착은 geographic stenosis와 hemodynamic stenosis로 구분된다. 경화반의 형태는 내부에 액화상태의 cholesterol cleft와 이를 싸고 있는 fibrous cap으로 구성되는 vulnerable plaque와 경화반의 변성에 의해 석회화가 동반된 complicated plaque로 구분된다. Vulnerable plaque는 hemodynamic stress를 받을 경우 fibrous cap의 파열이 동반되고 내부의 지방성 액화물질이 유출되어 원위부혈관 폐색을 초래할 수 있다. 따라서 급성심근경색이나 뇌경색의 원인이 될수 있으므로 vulnerable plaque의 확인이 중요하다. 석회침착이 진행된 경화반의 경우 CT영상에서 석회화 정도를 정량적으로 측정할수 있는데 이때의 결과는 overall cardiovascular risk와 정비례하므로 건강검진용 선별검사에 활용되기도 한다 (Figure 7). 최근에는 경화반내의 fibrin에 특이적으로 침착되는 nanoparticle을 만들고 여기

에 MRI 조영제를 부착시켜 체내 주입후 MRI영상을 촬영하는 molecular imaging technique에 관한 연구도 활발하다.

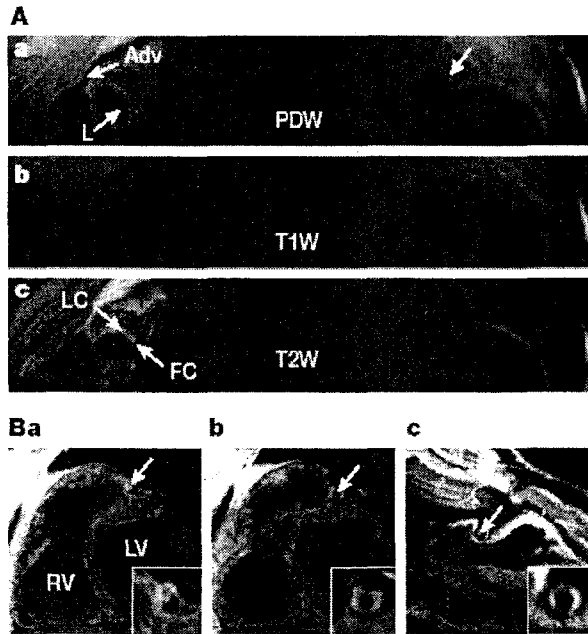


Figure 5. Magnetic resonance imaging of atherosclerosis. A Multiple-contrast magnetic resonance (MR) imaging of carotid artery (proton-density-weighted (PDW) (a), T1-weighted (T1W) (b) and T2-weighted (T2W) (c) weighted) showing a large eccentric plaque in the right internal carotid artery of a 60-year-old African-American male patient. In these sequences, the arterial lumen (L) appears black. T2-weighted images (c) show the greatest signal

heterogeneity between plaque components, which allows the low-signal, lipid-rich core (LC) to be distinguished from the higher-signal fibrous cap (FC). B Magnetic resonance imaging of coronary artery wall. a Left anterior descending (LAD) epicardial coronary artery in cross-section between left and right ventricle (LV/RV). The arrow and inset show a large eccentric heterogeneous plaque. In these black-blood MR images, signal from flowing blood was suppressed by velocity-selective inversion preparatory pulses. b Cross-section through the LAD of a 78-year-old woman with angiographically mild coronary disease. The MR images show marked concentric thickening of the wall proximal LAD (arrow). c Right coronary artery wall of a 45-year-old man with coronary ectasia and wall thickening (maximum wall thickness 3.3 mm).

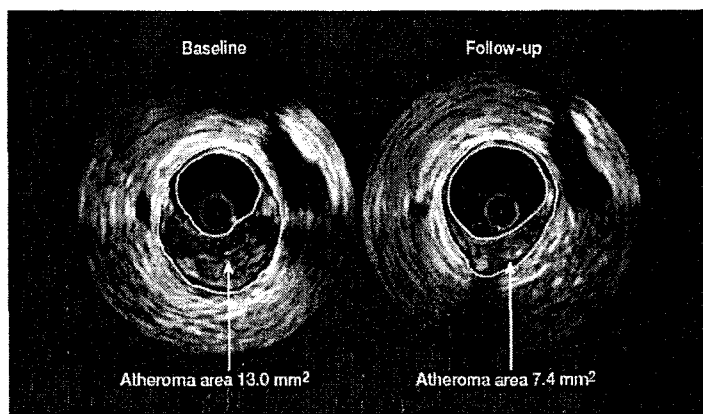


Figure 6. Coronary artery intravascular ultrasound. The ultrasound transducer is seen in the centre of the vessel lumen. At baseline, a large eccentric plaque is identified (yellow border). Atheroma cross-sectional area is

calculated by subtracting the lumen area from the area bounded by the external elastic lamina. In this patient, treatment with atorvastatin 80 mg daily for 18 months resulted in a substantial reduction in atheroma area (13.0 mm²→7.4 mm²).

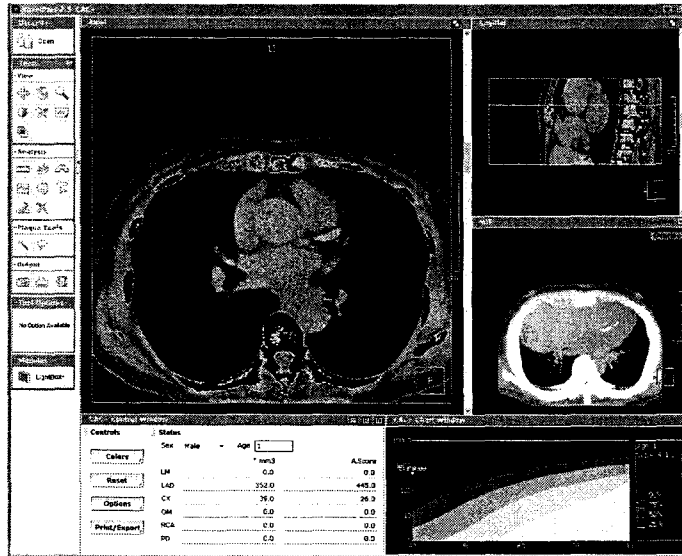


Figure 7. Coronary artery calcium scoring. ECG-gated cardiac CT image reveals hyperdense calcium located in atheromatous plaque. The calcium density is segmented and the calcium score is calculated for quantification of the calcium. The calcium score shows good correlation with total amount of atheromatous plaque and the risk of

cardiovascular insult.

현재 초음파도, CT, MRI, 혈관촬영, PET, 등의 다양한 영상검사장치가 실제 임상에서 활용되고 있으며 이러한 진단기법들을 활용하면 죽상동맥경화증의 전구병소에서부터 경화반 자체까지를 검사할 수 있다. 아직은 큰 동맥을 대상으로 검사들이 행해 지고 있으나 연구가 거듭될수록 점차 작은동맥들의 검사도 그 정확도를 더하고 있다. 또한 대부분의 영상검사는 비침습적이므로 죽상동맥경화증의 확진뿐 아니라 조기 선별검사에도 유용하여 앞으로 죽상동맥경화증의 관리에 영상검사가 더 많은 역할을 할 것으로 예측된다.

References

1. Choudhury RP, Fuster V, Fayad ZA. Molecular, cellular and functional imaging of atherothrombosis. *Nature Reviews*. 2004;3:913–925.
2. Shaaban AM, Duerinckx AJ. Wall Shear Stress and Early Atherosclerosis. *AJR* 2000; 174:1657–1665.
3. Kuecherer HF, Just A, Kirchheim H. Evaluation of aortic compliance in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1411–H1413.