

## 당뇨병 환자에서 심근관류 SPECT을 이용한 관동맥질환의 진단: 위험인자 분석

경북대학교 의과대학 핵의학교실

서지형\* · 강성민 · 배진호 · 정신영 · 이상우 · 유정수 · 안병철 · 이재태

### Diagnosis of Coronary Artery Disease using Myocardial Perfusion SPECT in Patients with Diabetes Mellitus: Analysis of Risk Factors

Ji-Hyoung Seo, M.D., Seong-Min Kang, M.D., Jin-Ho Bae, M.D., Shin-Young Jeong, M.D.,  
Sang Woo Lee, M.D., Jeong-Soo Yoo, Ph.D., Byeong-Cheol Ahn, M.D. and Jaetae Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

**Purpose:** Diabetes mellitus (DM) is a critical disease with higher rates of cardiovascular morbidity and mortality due to myocardial ischemia and infarction. There is growing interest in how to determine high-risk patients who are candidates for screening testing. This study was performed to evaluate the incidence of coronary artery disease (CAD) in diabetic patients detected by Tc-99m MIBI myocardial perfusion SPECT (MPS) and to assess risk factors of CAD and cardiac hard events. **Subjects and Methods:** 203 diabetic patients (64 male, mean age 64.1 ± 9.0 years) who underwent MPS were included between Jan 2000 and July 2004. Cardiac death and nonfatal myocardial infarction (MI) were considered as hard events, and coronary angioplasty and bypass surgery >60 days after testing were considered as soft events. The mean follow-up period was 36 ± 18 months. Patients underwent exercise (n=6) or adenosine stress (n=197) myocardial perfusion SPECT. **Results:** Perfusion defects on MPS were detected in 28.6% (58/203) of the patients. There was no cardiac death but 11 hard events were observed. The annual cardiac hard event rate was 1.1%. In univariate analysis of clinical factors, typical anginal pain, peripheral vascular disease, peripheral polyneuropathy, and resting ECG abnormality were significantly associated with the occurrence of hard events. Anginal pain, peripheral vascular disease, and resting ECG abnormality remained independent predictors of nonfatal MIs with multivariate analysis. Abnormal SPECT results were significantly associated with high prevalence of hard events but not independent predictors on uni- and multivariate analyses. **Conclusion:** Patients who were male, had longer diabetes duration (especially over 20 years), peripheral vascular disease, peripheral polyneuropathy, or resting ECG abnormality had higher incidence of CAD. Among clinical factors in diabetic patients, typical angina, peripheral vascular disease, peripheral polyneuropathy, and resting ECG abnormality were strong predictors of hard events. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(3):155-162)

**Key Words:** coronary artery disease, diabetes mellitus, cardiac event, myocardial perfusion SPECT

## 서 론

당뇨병 환자는 관동맥질환의 이환률과 그로 인한 사망률이 높다. 다양한 보고가 있지만 당뇨병에서 관동맥질환이 발생할 빈도는 2-4배 더 높고,<sup>1)</sup> 75%의 당뇨병 환자들은 관동

맥질환으로 사망한다고 한다.<sup>2)</sup> 특히 당뇨병 환자에서는 무통성 심근경색과 심근허혈의 빈도가 높아 조기발견이 어렵고 진단될 당시에 심각한 수준의 관동맥질환을 가지고 있는 경우가 많다.<sup>3,4)</sup> 1998년 미국 당뇨병협회(ADA)의 일차원 지침서에서는 두 개 또는 그 이상의 관동맥질환의 위험인자를 가지고 있는 당뇨병 환자의 경우 심장부하검사를 권하고 있다.<sup>5)</sup> 그러나 관동맥질환의 증상이 없는 환자에서 심장부하검사로 심근허혈이 진단되는 빈도는 만족스러울 만큼 높지는 않고, 전통적인 심장위험인자들만으로 관상동맥질환을 정확하게 예측할 수 있는 것은 아니었으므로 최근에는 고위험군의 환자들을 대상으로 진단검사를 선별하여 시행하여야 한다는 것에 대한 관심이 모아지고 있다.

- Received: 2006. 3. 28. • Accepted: 2006. 4. 26.
- Address for reprints: Jaetae Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital, #50 Samduck 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea  
Tel: 82-53-420-5583, Fax: 82-53-422-0864  
E-mail: jaetae@knu.ac.kr

\* 본 연구는 산업자원부 지방기술혁신사업(RT104-01-01) 지원으로 수행되었음.

**Table 1.** Characteristics of Diabetes Mellitus Patients Who Underwent Myocardial Perfusion SPECT

|                                   |                      |
|-----------------------------------|----------------------|
| Male/female                       | 64 (31.5)/139 (68.5) |
| Age (years)                       | 64.1±9.0             |
| Clinical variables                |                      |
| Diabetes duration (years)         | 15.4±8.0             |
| HbA1c (%)                         | 8.7±2.2              |
| Random blood glucose (mg/dL)      | 236.7±109.5          |
| Treatment                         |                      |
| Oral hypoglycemic agent (OHA)     | 85 (41.9)            |
| Oral hypoglycemic agent + insulin | 118 (58.1)           |
| Drinking                          |                      |
| Heavy                             | 17 (8.4)             |
| Social or None                    | 186 (91.6)           |
| Smoking                           |                      |
| Yes                               | 65 (32.0)            |
| No                                | 138 (68.0)           |
| Symptoms                          |                      |
| Symptomatic                       | 82 (40.4)            |
| Angina                            | 39 (19.2)            |
| Dyspnea                           | 43 (21.2)            |
| Asymptomatic                      | 121 (59.6)           |
| Hypertension                      |                      |
| Yes                               | 104 (51.2)           |
| No                                | 99 (48.8)            |
| Resting ECG                       |                      |
| Normal                            | 171 (84.2)           |
| Abnormal                          | 32(15.8)             |
| DM complications                  |                      |
| Dyslipidemia                      | 111 (54.7)           |
| Retinopathy                       | 115 (56.7)           |
| Peripheral vascular disease       | 12 (5.9)             |
| Albuminuria                       | 131 (64.5)           |
| Peripheral polyneuropathy         | 130 (64.0)           |

\*Data are mean±SD or number of patients (%).  
 \*Systemic hypertension was defined by history of systolic blood pressure ≥140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥90 mm Hg, and dyslipidemia by total cholesterol ≥240 mg/dl, LDL ≥160 mg/dl, or HDL <35 mg/dl. Retinopathy (i.e., background, preproliferative, proliferative, macular edema, or history of laser treatment) was assessed from ophthalmological exam. Peripheral vascular disease was defined as the presence of symptoms of claudication or history of peripheral vascular surgery, and albuminuria as proteinuria of over 30mg measured in 24 hour urine collection. The presence of significant ST-T abnormality or Q wave was considered as resting ECG abnormality.

Tc-99m sestamibi(MIBI)는 심근관류의 평가에 사용되는 방사능의약품으로서 관동맥질환을 진단하는데 높은 예민도와 특이도를 보인다.<sup>6-8)</sup> 부하 심근관류 SPECT에서 나타난 관류이상의 범위와 중증도는 환자의 예후와도 직접적인 관련이 있으며 심근관류 SPECT에서 정상적인 심근관류를 보인 환자의 경우에는 연간 1% 미만의 낮은 심장 사건 발생률을 나타낸다.<sup>9,10)</sup> 그러므로 Tc-99m MIBI 심근관류 SPECT은 관동맥질환이 의심되거나 이미 이환되어 있는 당뇨병 환자 모두에게서 심근관류의 평가에 유용할 것으로 추측할 수

**Table 2.** Reasons of Referral for Myocardial Perfusion SPECT in Diabetic Patients

|  |            |
|--|------------|
| Symptomatic                                | 59 (29.0)  |
| Asymptomatic                               | 144 (71.0) |
| Evaluation of cardiovascular complications | 97 (47.8)  |
| Pre-operative evaluation                   | 35 (17.2)  |
| Patients requested                         | 12 (5.9)   |

\*Data are number of patients (%).

있다.

본 연구는 Tc-99m MIBI 심근관류 SPECT을 이용하여 당뇨병 환자에서 관동맥질환의 발생 빈도를 알아보고, 관동맥질환 발생 및 심장사건의 발생과 연관된 위험인자를 규명하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2000년 1월부터 2004년 7월 사이에 심근관류 SPECT 검사가 의뢰된 당뇨병 환자들 중 심근경색, 경피적 관동맥성형술, 관동맥 우회수술 혹은 심장판막질환의 기왕력이 없는 203명의 환자를 대상으로 하였다.

검사를 의뢰한 사유로는 흉통이나 호흡곤란 등의 증상이 있어 시행한 경우가 59명(29%)이었으며, 증상은 없으나 당뇨 합병증의 진단이나 수술전 심장상태를 평가하기 위해서, 혹은 환자 자신이 검사를 위해서 시행한 경우가 144명(71%)이었다.(Table 2)

심장사망 및 비치명적 심근경색을 중증 심장사건(hard event)으로 정의하였고, 검사 후 60일 이후에 경피적 관동맥성형술이나 관동맥 우회수술을 시행한 정도로 심근 허혈이 악화된 경우를 경증 심장사건(soft event)으로 정의하였다.

### 2. 검사 방법

환자들은 운동부하(n=6) 혹은 아테노신(n=197) 부하 심근관류 SPECT을 시행하였으며 환자의 사정과 검사실의 편의에 따라 1일 혹은 2일 검사법을 시행하였다. 1일 검사법은 15 mCi와 30 mCi, 2일 검사법은 안정시와 부하시에 각각 20 mCi Tc-99m MIBI를 정맥 주사하였다.

### 3. 운동 부하검사

환자들은 Bruce 방법에 의한 증상제한적 답차운동검사를 시행하였다. 거의 최대의 운동량에 도달하였을 때 Tc-99m MIBI를 주사하였고 주사 후 1분간 더 최대강도로의 운동을 지속하였다. 심전도상 J point의 80 ms 후에 ST분절의 하강

**Table 3.** Results of Exercise ECG tests

|   |   |
|---|---|
| Positive                                | 1 |
| Negative                                | 4 |
| Non diagnostic<br>Suboptimal heart rate | 1 |
| Total                                   | 6 |

\*Data are number of patients.

이 1 mm 이상 나타난 경우를 “양성”, 안정상태의 심전도상 좌각차단, 1 mm 이상의 ST 분절의 하강이 있는 경우를 “진단에 부적절함”, 최대예측심박수의 85% 이상 도달하였음에도 심전도상 ST분절의 하강이 나타나지 않는 경우를 “음성”으로 판정하였다. SPECT 영상의 획득은 방사능의약품 주사 후 30분에서 60분 사이에 시작하였다.

**4. 아데노신 부하검사**

환자들은 검사 24시간 전부터는 카페인 포함 식품을 제한하게 하였다. 아데노신은 주입펌프를 사용하여 140 μg/kg/min의 속도로 6분간 정맥주사하였으며 Tc-99m MIBI는 3분이 경과한 후에 주사하였다. SPECT 영상은 아데노신 주입 후 약 60분 후에 시작하였다. 천식 혹은 만성 폐쇄성 호흡기질환, 2° 혹은 3° 방실차단이 있는 경우, 그리고 수축기/이완기혈압이 90/60 mm Hg 이하일 경우에는 아데노신 부하를 실시하지 않았다.

**5. SPECT 영상 획득**

이중검출기(ADAC, USA) 혹은 삼중검출기 감마카메라(PRISM 3000, Picker, USA)를 이용하여 SPECT 영상을 획득하였다. 감쇄 및 산란보정은 하지 않았고 여과후 역투사한 후 단축, 수직장축, 그리고 수평장축 단층사진을 얻었다.

**6. 영상 판독**

2명의 핵의학과 전문의가 육안적으로 판독하였다. SPECT 영상에 나타난 관류결손으로 가역적 결손은 허혈, 고정 결손은 반흔 조직, 그리고 혼합된 경우에는 허혈이 잔존하는 반흔 조직으로 판정하였다<sup>11-13)</sup>.

**7. 통계 분석**

SPSS software(version 12.0)를 이용하여 통계 분석하였다. 연속형 변수는 평균±표준편차로 표시하였고 Student's t test나 analysis of variance를 이용하여 비교하였다. 범주형 변수는 chi-square나 Fisher's exact test를 이용해서 비교하였다. 여러 임상인자들 중에서 독립적인 예측인자를 찾아내기 위해 로지스틱 회귀분석 방법을 이용하였다. P value 0.05

미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

**결 과**

**1. 환자들의 임상적 특징, SPECT 결과 및 심장사건**

전체 203명의 당뇨병 환자 중 남자가 64명(31.5%)이었다. 평균연령은 64±9세였으며 평균 추적관찰기간은 11-56개월(36±18개월)이었다. 환자들의 임상적 특징들은 Table 1 및 2에 요약하였다. 운동부하 심전도 검사를 시행한 환자는 6명이었으며 양성소견을 보인 환자는 1명, 진단이 어려웠던 경우가 1명이었으나, 증례 수가 적어 통계적 분석에는 포함시키지 않았다.(Table 3)

심근관류 SPECT을 시행한 결과 58명(28.6%)에서 관류 이상 소견이 진단되었다. 환자들 중 추적관찰기간 중에 사망한 예는 2건이었으나 각각 뇌출혈과 당뇨병성 신증으로 사망하였으므로 분석에서는 제외하였다. 따라서 조사기간 중에는 총 11건의 중증 심장사건, 즉 비치명적 심근경색이 발생하였고 10건의 경증 심장사건이 관찰되었다. 심근관류 SPECT으로 관류 이상 소견, 즉 관동맥질환이 진단된 58명의 환자들 중 8명(13.8%)에서 중증 심장사건이 발생하였고 관동맥질환이 없는 것으로 진단된 145명의 환자들 중에서는 5명(3.4%)에서 중증 심장사건이 발생하였다. “양성”으로 판정된 SPECT 결과로는 허혈이 46명(22.7%)으로 가장 많았고, 반흔 조직이 8명(3.9%), 허혈이 잔존하는 반흔 조직이 4명(2.0%)이었다.

**2. 임상인자에 따른 관동맥질환의 빈도**

본 연구의 대상자 중 여자가 많았으나 SPECT 검사상 관류 이상 소견을 보여 관동맥질환이 진단된 빈도는 남자의 경우 37.2%로 여자의 22.2%보다 유의하게 높았다(p=0.02). 당뇨병 이환 기간을 10년 미만, 10년 이상에서 20년 미만, 20년 이상에서 30년 미만, 그리고 30년 이상의 네 군으로 나누어 분석하였을 때 각각 18.8%, 27.4%, 37.0%, 42.9%로 이환 기간이 길수록 관동맥질환에 이환된 빈도가 높았다(p=0.022). 이환 기간을 다시 20년 미만과 20년 이상의 두 군으로 나누어 분석하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보였는데 즉 이환 기간이 20년 미만인 환자들의 24.5%에 비하면 20년 이상인 환자들은 38.3%로 더 높은 관동맥질환 빈도를 나타내었다(p=0.046). 당뇨병 합병증들 중 말초혈관병증(p=0.001)과 다발성 말초신경병증(p=0.026)이 있는 환자들에서 관동맥질환의 빈도도 유의하게 높았다. 또한 안정시 심전도상 이상이 있었던 환자들에서 유의하게 관동맥질환의 빈도가 높았다(p=0.013). (Table 4)

**Table 4.** Incidence of Myocardial Perfusion Defects in Relation to Clinical Variables

|                             | No P (%*) | P (%) | $\chi^2$ | p     |
|-----------------------------|-----------|-------|----------|-------|
| Sex                         |           |       | 5.455    | 0.020 |
| Male                        | 62.8      | 37.2  |          |       |
| Female                      | 77.8      | 22.2  |          |       |
| Age group                   |           |       | 0.127    | NS    |
| <49 yrs                     | 75.0      | 25.0  |          |       |
| 50-59 yrs                   | 68.4      | 31.6  |          |       |
| 60-69 yrs                   | 73.5      | 26.5  |          |       |
| 70-79 yrs                   | 69.8      | 30.2  |          |       |
| 80 yrs-                     | 62.5      | 37.5  |          |       |
| Angina                      |           |       | 2.314    | NS    |
| Yes                         | 61.5      | 38.5  |          |       |
| No                          | 73.8      | 26.2  |          |       |
| Dyspnea                     |           |       | 0.527    | NS    |
| Yes                         | 67.3      | 32.7  |          |       |
| No                          | 72.7      | 27.3  |          |       |
| Treatment                   |           |       | 0.164    | NS    |
| OHA only                    | 72.9      | 27.1  |          |       |
| OHA + insulin               | 70.3      | 29.7  |          |       |
| Diabetes duration           |           |       | 3.977    | 0.046 |
| <20 yrs                     | 75.5      | 24.5  |          |       |
| ≥20 yrs                     | 61.7      | 38.3  |          |       |
| Drinking                    |           |       | 0.411    | NS    |
| Heavy                       | 64.7      | 35.3  |          |       |
| Social                      | 72.0      | 28.0  |          |       |
| Smoking                     |           |       | 1.304    | NS    |
| Yes                         | 66.2      | 33.8  |          |       |
| No                          | 73.9      | 26.1  |          |       |
| HTN                         |           |       | 1.043    | NS    |
| Yes                         | 68.3      | 31.7  |          |       |
| No                          | 74.7      | 25.3  |          |       |
| Dyslipidemia                |           |       | 0.286    | NS    |
| Yes                         | 73.0      | 27.0  |          |       |
| No                          | 69.6      | 30.4  |          |       |
| HbA1c                       |           |       | 0.590    | NS    |
| <6%                         | 80.0      | 20.0  |          |       |
| ≥6%                         | 70.7      | 29.3  |          |       |
| Random blood glucose        |           |       | 0.245    | NS    |
| <200mg/dL                   | 69.6      | 30.4  |          |       |
| ≥200mg/dL                   | 72.7      | 27.3  |          |       |
| Retinopathy                 |           |       | 0.971    | NS    |
| Yes                         | 68.7      | 31.3  |          |       |
| No                          | 75.0      | 25.0  |          |       |
| Peripheral vascular disease |           |       | 13.405   | 0.001 |
| Yes                         | 25.0      | 75.0  |          |       |
| No                          | 74.3      | 25.7  |          |       |
| Nephropathy                 |           |       | 0.034    | NS    |
| Yes                         | 71.0      | 29.0  |          |       |
| No                          | 72.2      | 27.8  |          |       |
| Peripheral polyneuropathy   |           |       | 4.928    | 0.026 |
| Yes                         | 66.2      | 33.8  |          |       |
| No                          | 80.8      | 19.2  |          |       |
| Resting ECG                 |           |       | 6.236    | 0.013 |
| Normal                      | 74.9      | 25.1  |          |       |
| Abnormal                    | 53.1      | 46.9  |          |       |

\*P, perfusion defects on myocardial SPECT; OHA, oral hypoglycemic agent; HTN, hypertension.  
\*incidence %

Table 5. Incidence of Hard Events during the Follow-up Period in Relation to Clinical Variables

|                             | Hard event (%) | No event (%) | $\chi^2$ | p     |
|-----------------------------|----------------|--------------|----------|-------|
| Sex                         |                |              | 0.082    | NS    |
| Male                        | 7.0            | 93.0         |          |       |
| Female                      | 6.0            | 94.0         |          |       |
| Age group                   |                |              | 1.291    | NS    |
| <49 yrs                     | 0.0            | 100.0        |          |       |
| 50-59 yrs                   | 2.6            | 97.4         |          |       |
| 60-69 yrs                   | 9.2            | 90.8         |          |       |
| 70-79 yrs                   | 4.7            | 95.3         |          |       |
| 80 yrs-                     | 12.5           | 87.5         |          |       |
| Angina                      |                |              | 10.735   | 0.001 |
| Yes                         | 17.9           | 82.1         |          |       |
| No                          | 3.7            | 96.3         |          |       |
| Dyspnea                     |                |              | 3.676    | NS    |
| Yes                         | 12.2           | 87.8         |          |       |
| No                          | 4.5            | 95.5         |          |       |
| Treatment                   |                |              | 0.066    | NS    |
| OHA only                    | 5.9            | 94.1         |          |       |
| OHA + insulin               | 6.8            | 93.2         |          |       |
| Diabetes duration           |                |              | 0.529    | NS    |
| <20 yrs                     | 5.6            | 94.4         |          |       |
| ≥20 yrs                     | 8.3            | 91.7         |          |       |
| Drinking                    |                |              | 0.008    | NS    |
| Heavy                       | 5.9            | 94.1         |          |       |
| Social                      | 6.5            | 93.5         |          |       |
| Smoking                     |                |              | 1.275    | NS    |
| Yes                         | 9.2            | 90.8         |          |       |
| No                          | 5.1            | 94.9         |          |       |
| HTN                         |                |              | 0.038    | NS    |
| Yes                         | 6.7            | 93.3         |          |       |
| No                          | 6.1            | 93.9         |          |       |
| Dyslipidemia                |                |              | 0.264    | NS    |
| Yes                         | 7.2            | 92.8         |          |       |
| No                          | 5.4            | 94.6         |          |       |
| HbA1c                       |                |              | 1.223    | NS    |
| <6%                         | 13.3           | 86.7         |          |       |
| ≥6%                         | 6.0            | 94.0         |          |       |
| Random blood glucose        |                |              | 0.281    | NS    |
| <200mg/dL                   | 5.4            | 94.6         |          |       |
| ≥200mg/dL                   | 7.3            | 92.7         |          |       |
| Retinopathy                 |                |              | 2.324    | NS    |
| Yes                         | 8.7            | 91.3         |          |       |
| No                          | 3.4            | 96.6         |          |       |
| Peripheral vascular disease |                |              | 7.322    | 0.007 |
| Yes                         | 25.0           | 75.0         |          |       |
| No                          | 5.2            | 94.8         |          |       |
| Nephropathy                 |                |              | 2.436    | NS    |
| Yes                         | 8.4            | 91.6         |          |       |
| No                          | 2.8            | 97.2         |          |       |
| Peripheral polyneuropathy   |                |              | 4.796    | 0.035 |
| Yes                         | 9.2            | 90.8         |          |       |
| No                          | 1.4            | 98.6         |          |       |
| Resting ECG                 |                |              | 9.661    | 0.002 |
| Normal                      | 4.1            | 95.9         |          |       |
| Abnormal                    | 18.8           | 81.3         |          |       |

\*OHA, oral hypoglycemic agent; HTN, hypertension.

\*incidence %

### 3. 중증 심장사건 발생의 예측인자

전체 당뇨병 환자들의 연간 중증 심장사건 발생률은 1.1%였다. 임상인자들의 단변량 분석의 결과, 전형적인 협심증상(p=0.001), 말초혈관병증(p=0.007), 다발성 말초신경병증(p=0.035), 그리고 안정시 심전도상 이상소견(p=0.002)이 중증 심장사건의 발생과 유의한 관련성이 있었다.(Table 5) 그러나 다변량 분석하였을 때에는 전형적인 협심증상(p=0.005), 말초혈관병증(p=0.021), 그리고 안정시 심전도상 이상(p=0.022)만이 중증 심장사건, 즉 비치명적 심근경색 발생에 대한 독립적인 예측 임상인자인 것으로 나타났다.

심근관류 SPECT 결과와 관련해서는 허혈이나 반흔 등의 관류 이상 소견이 있는 경우에 이상 소견이 없는 경우보다 중증 심장사건의 발생빈도가 유의하게 높아(p=0.011) SPECT 검사상 이상 소견이 중증 심장사건 발생의 중요한 예측지표가 될 수 있음을 보여주었다. 그러나 단변량 및 다변량 분석하였을 때 SPECT 검사상 이상 소견이 중증 심장사건의 독립적인 예측인자인 것은 아니었다. 심근관류 SPECT 검사상 정상결과를 보인 환자들의 연간 중증 심장사건 발생률은 0.6%로 관류 이상 소견이 있었던 환자들의 경우 2.2%였던 것에 비하면 낮은 발생율을 나타내었다(p=0.016).

## 고 찰

당뇨병 환자에서는 무증상 허혈이나 심근경색으로 나타나는 빈도도 높아서<sup>1-4)</sup> 관동맥질환의 진단이 늦어지는 환자가 많다는 점은 심근관류스캔으로 관동맥질환을 평가하여야 한다는 중요한 논리적 근거가 된다.

당뇨병 환자들에서 관동맥질환의 빈도에 대한 일치된 보고는 없었으나, 현재까지 보고된 연구들을 종합하여 볼 때 비교적 건강한 당뇨병 환자에서는 약 20% 내외, 합병증이 있는 당뇨병 환자에서는 50% 이상에서 관동맥질환이 있는 것으로 보고되었다.<sup>14)</sup> 4736명의 비교적 많은 수의 당뇨병 환자를 대상으로 하였던 한 후향적 연구에서는<sup>15)</sup> 무증상 환자의 58.6%, 그리고 증상이 있는 환자의 59.5%에서 심근관류 SPECT으로 관동맥질환이 진단되었고 이는 당뇨병환자의 경우 협심증상의 유무와 관계없이 관동맥질환이 병합할 확률이 매우 높다는 사실을 확인시켜 주는 결과이다. 그에 비해 최근의 DIAD(Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) 연구에서는 무증상의 당뇨병 환자들을 대상으로 심근허혈의 유병률을 전향적으로 조사하였는데 대상 환자의 22%에서 심근관류 SPECT 결과 이상관류소견을 보였다.<sup>16)</sup> 본 연구에서는 29.9%의 당뇨병 환자들에게서 관동맥질환이 발견되었다. 소견별로는 가역적결손(허혈)을 보인 예가

75.9%로 가장 많았고 다음으로 고정결손(반흔)이 13.0%, 혼합된 경우가 6.7% 순이었다. 본 연구에서 대상으로 한 환자들은 관동맥질환의 증상이나 당뇨병 이환 기간과는 상관없이 무작위로 검사를 시행한 경우가 많아 증상이 없고 비교적 건강한 당뇨병환자가 대상에 포함된 경우가 많았으며(71.0%) 따라서 관동맥질환의 빈도가 DIAD 연구결과에 비해서는 높으나 다른 이전의 연구결과들에 비해서는 비교적 낮게 나타났던 것으로 생각된다.

심근관류 SPECT 결과에 따른 예후를 평가한 연구결과를 살펴보면 Felsher 등은<sup>17)</sup> 심근관류 SPECT상 관류 이상 소견이 진단되었던 환자들에서 심장사건이 발생할 위험도 높았다고 보고하였고 이와 유사한 결과를 보인 연구들도 다수 찾을 수가 있다.<sup>18-20)</sup> 본 연구에서 심근관류 SPECT상 관동맥질환이 진단되었던 당뇨병 환자들에서 향후 심장사건 발생빈도는 연간 2.4%로 높았고, 반면에 정상적인 관류소견을 나타내었던 환자들의 경우에는 연간 0.6%였다(p=0.016). 추적관찰 기간을 통틀어 발생했던 관동맥질환의 빈도를 보면 관동맥질환이 없었던 당뇨병 환자에서는 3.8%에서만 심장사건이 발생했던 반면 관동맥질환이 진단된 당뇨병 환자에서는 13.8%에서 비치명적 심근경색이 발생하였던 것으로 나타나 역시 유의한 차이가 있었다(p=0.007). 심근관류 SPECT상 관찰되는 관류이상의 범위 및 중증도가 직접적으로 예후와 관련이 있다고 알려져 있으나,<sup>21)</sup> 본 연구에서는 사용된 감마카메라가 다양하고 동일한 software를 사용하지 못한 문제로 모든 환자들에게서 일률적으로 반정량적 분석 값을 비교할 수 없었기 때문에 이 부분은 연구에서 제외하였다.

본 연구는 당뇨병 환자들에서 관동맥질환의 예측인자, 그리고 심장사건발생의 예측인자로 어떤 임상인자들이 지표로 사용될 수 있을지를 알아보았다. 관동맥질환의 고위험군으로 예측할 수 있는 임상인자에 대해서는 현재까지도 이견이 많은 실정이다. 본 연구에 포함된 환자들의 성비는 남자가 31.5%로 여자가 두 배 이상 많은 수가 포함되었으나 관동맥질환의 빈도는 남자에게서 유의하게 높았다. 이것은 이미 알려져 있듯 성호르몬의 차이, 즉 androgen과 estrogen의 효과로도 설명할 수 있겠으나<sup>22)</sup> 남자환자 중 12명(18.8%)이 관동맥질환의 중요한 예측인자로 알려져 있는 말초 혈관병증이 있었고 반면에 여자환자 중에서는 말초 혈관병증을 가진 환자는 없었다. 이런 요인들이 남자에서 관동맥질환의 빈도가 더 높게 나타난 근거로 생각된다. 남녀환자들간에 말초 혈관병증 이외의 연령, 전형적인 협심증상, 당뇨병 이환기간, 안정시 심전도 이상, 당뇨 합병증 등 임상인자들의 차이는 없었다. 단변량 및 다변량 분석하였을 때 성별이 관동맥질환

의 독립적인 예측인자인 것은 아니었다. 관동맥질환의 예측인자들에 대한 지금까지의 연구들에서는 당뇨 이환 기간이 10년 이상,<sup>23)</sup> 당뇨 합병증으로 망막병증이나 미세단백뇨가 있거나,<sup>24)</sup> 심장 자율신경병증, 말초 혈관병증,<sup>25)</sup> 또는 안정시 심전도상 이상<sup>26)</sup>이 있는 경우 등이 고위험군의 예측인자로 보고되고 있다. 1998년의 미국 당뇨병협회에서는 두 개 또는 그 이상의 관동맥질환의 위험인자를 가지고 있는 당뇨병 환자의 경우 심장부하검사를 권하였으나 최근에는 이런 전통적인 심장위험인자들이 당뇨병 환자의 관동맥질환과 연관성이 낮았다는 보고들이 발표되고 있으며 특히 DIAD 연구에서는<sup>16)</sup> 이미 알려져 있는 심장위험 인자들<sup>5)</sup> 중에서 고혈압, 흡연, 가족력, 그리고 고지혈증이 심근허혈의 발생과는 큰 연관관계가 없는 것으로 나타났다. 본 연구의 결과에서도 DIAD 연구에서와 유사하게 심장위험인자들, 즉 고혈압, 흡연, 고지혈증, 그리고 단백뇨는 관동맥질환의 발생과 유의한 상관관계가 없었다. 그러나 말초혈관병증과 다발성 말초신경병증이 동반된 환자들에서는 관동맥질환의 유병률과 향후 중증심장사건의 발생이 의미있게 높았다. 다변량 분석한 결과는 전형적인 협심증상, 말초혈관병증, 그리고 안정시 심전도 이상만이 심장사건을 예측할 수 있는 독립적인 인자로 나타났다. 이들 중에서는 특히 말초혈관병증이 가장 강한 상관관계를 보였다. 이것은 당뇨병 환자에서 미세혈관 기능장애<sup>27,28)</sup>가 중요한 병태생리임을 고려한다면 말초혈관병증을 가진 환자에서 관동맥질환의 위험이 더 높은 것은 당연한 결과로 생각된다.

심근관류 SPECT 결과 관류 이상 소견이 중증 심장사건의 독립적인 예측인자로 나타나지 않았던 것에 대해서는, SPECT 검사상 관류 이상 소견이 나타나 관동맥질환이 진단된 환자들에게는 약물, 관동맥성형술, 혹은 관동맥 우회 이식술 등의 치료가 시행되어 이후 중증 심장사건의 발생을 막을 수 있었던 것으로 보인다. 이 점에 대해서는 향후 장기간 추적에 의한 치명률 연구가 필요할 것이다.

본 연구의 제한점으로는 반정량적 분석이 포함되지 못했다는 것이다. 또한 좌심실 기능의 평가가 일관되게 이루어지지 못해 이것도 연구에서 제외되었다는 점 또한 향후 연구에서 보완되어야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

본 연구의 결과, 남자, 20년 이상의 긴 당뇨병 이환 기간, 말초혈관병증, 다발성 말초 신경병증, 또는 안정시 심전도 이상을 가지고 있는 환자들에서 높은 빈도로 SPECT 검사상 관동맥질환이 진단됨을 알 수 있었다. 그리고 전형적인

협심증상, 말초혈관병증, 다발성 말초신경병증, 안정시 심전도 이상이 있는 환자들에서 이후 심장사건이 발생할 위험이 더 큰 것으로 나타났다. 따라서 이런 고위험군의 환자들을 선별하여 관동맥질환을 조기에 진단하고 적절히 치료하는 것이 이들 환자에서 심장사건으로 인한 사망률을 낮추는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

## 요 약

**목적:** 당뇨병 환자에서는 관동맥질환의 이환율이 높고 무통성 심근경색과 심근허혈의 빈도가 높아 조기발견이 어렵다. 또한 진단될 당시에 이미 심각한 수준의 관동맥질환을 가지고 있는 경우가 많다. 본 연구에서는 Tc-99m MIBI 심근관류 SPECT을 이용하여 당뇨병 환자에서 관동맥질환의 빈도를 평가하고 전통적인 심장위험 인자들을 포함한 여러 임상시험인자들 중에서 진단이 필요한 고위험군 환자들을 예측할 수 있는 인자들을 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 2000년 1월부터 2004년 7월 사이에 심근관류 SPECT 검사가 의뢰된 203명의 당뇨병환자(남 64명, 평균연령 64.9±9.0세)를 대상으로 하였다. 심장사망 및 비치명적 심근경색을 중증심장사건으로 정의하였고, 검사 후 60일 이후에 경피적 관동맥성형술이나 관동맥 우회수술을 시행한 정도의 심근허혈의 악화를 경증심장사건으로 정의하였다. 환자들은 운동부하 (n=6) 혹은 adenosine (n=197) 부하 Tc-99m MIBI 심근관류 SPECT을 시행하였다. 이중검출기(ADAC, USA) 혹은 삼중검출기 감마카메라(PRISM 3000, Picker, USA)를 이용하여 SPECT 영상을 획득하였다. **결과:** 심근관류 SPECT 결과 관동맥질환이 진단된 환자들은 58명으로 전체 대상 환자 중 28.6%였다. 총 11건의 중증심장사건, 즉 비치명적 심근경색이 발생하였고 10건의 경증심장사건이 관찰되었다. 전체 대상 당뇨병 환자들의 연간 심장사건 발생률은 1.1%였다. 임상인자들의 다변량 분석 결과, 전형적인 협심증상, 말초혈관병증, 다발성 말초신경병증, 그리고 안정시 심전도상 이상이 심장사건의 발생과 유의한 관련성이 있는 것으로 나타났다. 다변량 분석에서는 전형적인 협심증상, 말초혈관병증, 그리고 안정시 심전도상 이상만이 비치명적 심근경색 발생에 대한 독립적인 예측인자인 것으로 나타났다. SPECT 검사상 관류 이상 소견이 있었던 환자들에게서 중증 심장사건이 일어나는 빈도도 높았으나 심장사건의 독립적인 예측인자는 아니었다. **결론:** 당뇨병 환자에서 관동맥질환의 빈도는 정상건강인들에 비해 높았다. 특히 남자, 20년 이상의 긴 당뇨병 이환 기간, 말초혈관병증, 다발성 말초신경병증, 또는 안정시 심전도 이상을 가지고 있는 환자들에

서 유의하게 더 높은 빈도로 관동맥질환이 나타남을 알 수 있었다. 그리고 전형적인 협심증상, 말초혈관병증, 다발성 말초신경병증, 안정시 심전도 이상이 있는 환자들에서 이후 중증 심장사건이 발생할 위험이 더 큰 것으로 나타났다.

## References

- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- Bonow RO, Bohannon N, Hazzard W. Risk stratification in coronary artery disease and special populations. *Am J Med* 1996; 101:17S-22S.
- Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988;108:1705.
- Nesto RW. Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1393-5.
- American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1551-9.
- Kiat H, Van Train K, Maddahi J, Corbett JR, Nichols K, McGhie AI et al. Development and prospective application of quantitative 2-day stress-rest Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile SPECT for the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* 1990;120:1255-66.
- Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E, Marsch S. Use of technetium-99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol* 1989;64:270-5.
- Maddahi J, Kiat H, Van Train K, Prigent F, Friedman J, Garcia EV et al. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi SPECT in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;64:55E-62E.
- Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-43.
- Brown KA. Prognosis in stable coronary artery disease. In: Zaret BL, Beller GA, eds. *Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions*. 2nd ed. St Louis, Mo: Mosby Inc; 1999. p.331-45.
- Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wagn FP et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639-47.
- Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996;93:905-14.
- Iskandrian AE. Risk assessment of stable patients (Panel II): Proceedings of the 4th Invitational Wintergreen Conference. Wintergreen, Virginia, USA. July 12-14, 1998. Abstracts. *J Nucl Cardiol* 1999;6:93-155.
- Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:50-3.
- Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Yield of stress single photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J* 2004;147:890-6.
- Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ et al. Detection of ischemia in asymptomatic diabetics: The DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61.
- Felsher J, Meissner MD, Hakki AH, Heo J, Kane-Marsch S, Iskandrian AS et al. Exercise thallium imaging in patients with diabetes mellitus. Prognostic implications. *Arch Intern Med* 1987; 147:313-7.
- Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;21:535-43.
- Ladenheim M, Kotler T, Pollach B, Berman DS, Diamond G. Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography and myocardial perfusion scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:270-7.
- Hachamovitch R, Berman DS, Cohen I, Cabico A, Friedman JD, Diamond GA et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93:905-14.
- Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002;105:32-40.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987;257: 2176-80.
- Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassman-Vague V et al. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: Who to screen? *Diabetes Care* 1999;22:1396-400.
- Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM. Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999;83: 27-31.
- Cohen MC, Curran PJ, L'Italien GJ, Mittleman MA, Zarich SW. Long term prognostic value of preoperative dipyridamole thallium imaging and clinical indexes in patients with diabetes mellitus undergoing peripheral vascular surgery. *Am J Cardiol* 1999;83: 1038-42.
- Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997;79:134-9.
- Zoneraich S, Silverman G, Zoneraich O. Primary myocardial disease, diabetes mellitus, and small vessel disease. *Am Heart J* 1980;100:754-55
- Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991;67:1073-8.