

불안정형 협심증 환자에서 혈중 Troponin-T의 연속적 측정의 임상적 의의

한림대학교 의과대학 내과학교실, 제일병원 내과*

이재명 · 두영철 · 고순희 · 오동진 · 유규형 · 임종윤 · 고영박 · 이 영 · 박정배*

= Abstract =

The Prognostic Value of Serum Troponin-T in Unstable Angina

Jae-Myung Lee, M.D., Young-Cheoul Doo, M.D., Soon-Hee Koh, M.D.,
Dong-Jin Oh, M.D., Kyu-Hyung Ryu, M.D., Chong-Yun Rim, M.D.,
Young-Bahk Koh, M.D., Young Lee, M.D., Jung-Bae Park, M.D.*

Department of Internal Medicine, College of Medicine University of Hallym, Seoul, Korea

*Internal Medicine of Cheil Hospital, Seoul, Korea**

Background : Unstable angina is a critical phase of ischemic heart disease, but there are no reliable noninvasive methods of assigning patients to different prognostic categories. Recently cardiac Troponin-T has been developed as a new myocardial specific marker, especially myocardial injury. We investigated the value of the Troponin-T in unstable angina to determine whether the increase of cardiac Troponin-T might be a useful predictor of prognosis.

Methods : Unstable angina is defined as Braunwald classification(Class I, II, III). Class I is new onset of severe angina or accelerated angina and no rest pain, class II is angina at rest but not within preceding 48 hour, and class III is angina at rest within 48 hour. We studied 16 cases of unstable angina(male : 10, mean age : 57 ± 2 year). We measured Troponin-T and CK-MB at admission, after 6 hours, and every 8 hour for 2 days. For the determination of serum Troponin-T, an enzyme immunoassay (Boehringer Mannheim, ES 300 analyzer) was used. Above 0.1ng/ml was regarded as positive. During the admission, we investigated the myocardial infarction, sudden death, and the need of emergency PTCA and CABG.

Results : 1) Among 16 unstable angina patients, there are 12 patients in Class I(range 0.001—0.13, mean SD 0.04 0.01, median 0.02ng/ml) and 4 patients in Class III(range 0.03—1.56, mean SD 0.39 0.2, median 0.27ng/ml) and 4 patients showed positive value of Troponin-T. One was in Class I and the others were in Class III.

2) During the admission, one patient expired due to cardiogenic shock preceding inferior myocardial infarction, and 2 patients progressed non-Q wave myocardial infarction(NQMI). These 3 patients were in unstable angina Class III and had positive Troponin-T value. In Class I, one patient performed emergency CABG due to consistent chest pain at the sixth hospital day. These patient had negative Troponin-T value.

3) CK-MB increased in one patient with NQMI, and the other patients were not increased.

Conclusions : Cardiac Troponin-T in serum appears to be a more sensitive indicator of myocardial cell injury than serum creatine kinase MB activity, and its detection in the circulation may be a useful prognostic indicator in patients with unstable angina.

KEY WORDS : Unstable Angina · Troponin-T · Prognosis.

서 론

불안정형 협심증은 심근경색이나 급사할 위험이 높은 허혈성 심장질환의 중요한 단계로 이러한 심혈관계 사건을 예측하기 위한 많은 연구가 되었고 현재 진행중에 있다¹⁾. 그러나 임상상 위험요소, 급성기 반응물질(acute phase reactant)과 심근손상을 대변할 수 있는 심근의 효소들을 이용한 연구에서 의미가 없거나 일관된 결과를 제시하지 못하여 고위험군을 구별하는데는 한계가 있었다²⁾.

불안정형 협심증 환자에서 심근경색이나 급사의 심혈관계 사건을 일으키는 기전은 부검등을 통해 죽상경화판의 균열 또는 파열, 혈소판의 활성화^{3,5)}, 혈전생성⁶⁻¹¹⁾ 그리고 색전증등에 의한 미소경색(microinfarction)이 선행되는 것으로 알려져 있다. 따라서 이러한 미소경색을 조기에 찾아낼수 있는 민감하고 특이한 검사법이 있으면 심혈관계 사건의 예측에 유용할 것으로 생각된다. 최근에 심근의 수축을 조절하는 단백질도 심근손상에 높은 민감도와 특이도를 가진 심근 Troponin-T의 검사방법이 개발되었다. 이에 저자들은 불안정형 협심증 환자에서 심근 Troponin-T를 연속적으로 측정하여 입원기간 중 환자의 심혈관계 사건의 발생을 예측하는데 있어 그 유용성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

1994년 8월부터 9월까지 한림의대부속 강동성심 병원에 내원한 16명의 불안정형 협심증 환자를 대상으로 하였다. 이 환자들중 남자가 6명, 여자가 10명이었고, 평균연령은 57 ± 2 세였다. 내원당시 불안정형 협심증 Class I (최근에 발생한 심한 흉통, 또는 점차 심해지는 흉통, 그러나 휴식시에 발생한 흉통은 아닌 경우)에 속하는 환자는 12명이었고, Class III (최근 48시간이내의 휴식중에 흉통이 발생한 경우)에 속하는

환자는 4명이었으며, Class II (1개월이내의 휴식중에 발생한 흉통이지만 48시간 이내에는 발생하지 않은 경우)에 속하는 환자는 없었다.

2. Troponin-T와 CK-MB의 측정

Troponin-T와 CK-MB를 내원당시, 내원 6시간후, 그리고 8시간 간격으로 2일간 측정하였다. Troponin-T는 Enzyme Immunosorbent assay를 사용한 Boehringer Mannheim사의 ES 300 분석기를 이용하였으며 0.1ng/ml이상인 경우를 의미있게 증가한 것(심근세포에 손상이 발생한 것)으로 정의하였다. 또한 CK-MB를 함께 측정하여 25U/L이상인 경우를 의미있는 것으로 정의하였고 Troponin-T와 비교 분석하였다.

3. 경과 관찰

상기 환자들의 입원기간중 심근경색, 급사등의 합병증 발생과 응급 관동맥성형술(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, 이하 PTCA), 관동맥 우회로 수술(Coronary Artery Bypass Surgery, 이하 CABG)의 필요성에 대해서도 조사하였다.

결 과

1) 총 16명의 환자 중 4명(25%, 남자 4명, 평균연령 56.5세)에서 Troponin-T가 의미있게 증가하였다.

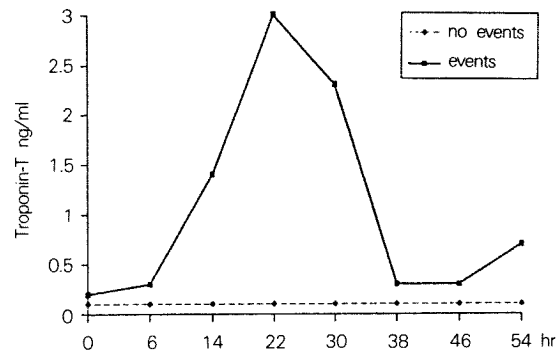


Fig. 1. The relationship between cardiac events and Troponin-T.

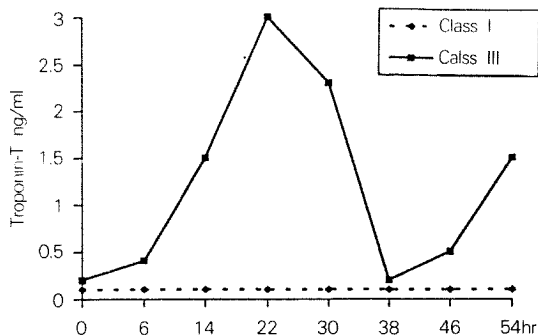


Fig. 2. The relationship between each classes and Troponin-T.

Class I 환자 12명 중(범위 0.001~0.13, 평균 0.04 ± 0.01 , 중간값 0.02ng/ml) 1명(8.3%)의 환자에서만 Troponin-T가 0.13ng/ml로 증가되었고, Class III환자 4명 중(범위 0.03~1.56, 평균 0.39 ± 0.2 , 중간값 0.27 ng/ml) 3명(75%)의 환자에서 Troponin-T가 의미있게 증가하였다.

2) CK-MB는 class III에 속하는 한명의 환자(45세 남자)에서만 95U/L까지 증가하였는데, 이 환자는 입원경과중 Non-Q파 심근경색으로 진행하였다.

3) 입원기간 중 1명의 환자가 하벽급성 심근경색에 의한 쇼크로 사망하였고, 2명에서는 Non-Q파 심근경색이 발생하였다. 이들 3명은 모두 Class III 불안정형 협심증환자로 Troponin-T가 의미있게 증가하였던 환자들이었다. Class I 환자 중 1명의 환자가 계속된 흉통으로 입원 6일째에 응급으로 CABG를 시행하였다.

고 안

불안정형 협심증은 허혈성 심근 질환의 중요한 단계로 인식되어 왔지만, 지금까지 심근경색이나 급사 등의 심혈관계사건의 발생을 예측할 수 있는 일관된 결과를 제시하는 믿을만한 비침습적인 검사방법은 없었다. 48시간동안의 집중적인 내과적 치료에도 불구하고 심근허혈의 증상이 빈번하게 발생하는 환자의 경우 좋지않은 예후와 관련이 있음이 관찰되었다^{12,13,18}. 이 경우 혈청내의 Creatine Kinase(이하 CK)나 Creatine Kinase-MB(이하 CK-MB)의 측정치가 환자들의 다양한 예후를 적절히 반영하지 못하는 것으로 알려져있다^{15,17}. 조직학적 연구에서는 심근세포의

미소경색은 혈청내 CK의 활성도 보다는 연속적으로 측정된 심전도에서 ST절의 변화가 있는 고위험군의 환자와 더욱 연관이 있는 것으로 보고되고 있다^{14,16}.

심근의 수축을 조절하는 단백질인 Troponin-T에 대한 면역화학적 검사법의 도입으로 혈중 Troponin-T의 측정이 용이해졌다. Troponin-T는 심근경색후 1시간만에 정상 상한치의 7배까지 증가하고 14시간 전후에 최초의 peak(세포질중의 Troponin-T 유출)와 45~50시간 사이에 제 2의 peak(구조단백 붕괴로 인한 Troponin-T 유출)를 나타내는 특이적인 변동곡선을 보인다. 즉 Troponin-T농도의 최고치에 달하는 시간은 CK-MB보다 약간 빠르고 7~13일 이상의 오랜동안 지속적으로 이상치를 보이므로 CK-MB보다 Troponin-T의 측정이 심근손상에 더욱 예민하고 특이도가 높은 지표로 알려져있다². 또한 심근경색후 최고치는 CK, CK-MB 및 myoglobin이 정상상한치의 최대 30배 정도인데 비하여 Troponin-T는 100배 전후의 증가치를 보인다. 이는 종래 임상화학 지표로서는 검출되지 않는 미소경색의 진단지표로서 아주 유용하다는 것을 시사하는 것이다. 더구나 Troponin-T는 CK, AST(Aspartate Aminotransferase), LD(Lactic Dehydrogenase), myoglobin 등과 다르게 운동이나 근육손상에 의해 거의 영향을 받지 않으므로 심근손상이나 괴사에 대한 특이성이 아주 높은 지표로 생각된다¹⁹.

비록 적은 환자를 대상으로한 연구였지만 16명의 환자에서 입원기간 중 Troponin-T가 증가한 4명의 환자중 3명의 환자에서 심근경색 및 사망의 심혈관계 사건이 발생하였다(Fig. 1). 4명의 환자중 1명이 심근경색으로 인한 심인성 속으로 사망하였고 2명의 환자가 Non-Q파 심근경색으로 진행하였다. Troponin-T가 증가하지 않은 1명의 환자에서 응급 CABG를 시행하였는데 이 환자는 관상동맥조영술상에서 미만성병변을 동반한 세혈관질환 환자로 관상동맥조영술 당시 이미 CABG를 시행할 예정이었던 환자로 대퇴동맥의 천자부위에서 대량의 출혈에 의한 심한 빈혈로 심근허혈이 악화되고 흉통이 진정되지 않아 내원 6일째 응급 CABG를 시행하였다. 반면 CK-MB는 Non-Q 심근경색으로 진행한 1명의 환자에서만 증가하여 그 민감도에 있어 Troponin-T와 대조를 이루고 있다.

각 Class간의 심혈관계 사건의 발생과 Troponin-T와의 관계로 살펴보면 Class III에 속하는 환자가 Class

I에 속하는 환자보다 Troponin-T의 측정치가 높게 나타났으며 입원기간 중 심근경색이나 사망으로 진행되는 심혈관계 사건의 발생이 더 빈번하였다(Fig. 2). 따라서 불안정형 협심증환자에서 Troponin-T가 증가하는 경우 특히 Class III의 환자에서는 세심한 관찰과 적극적인 치료가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

불안정형 협심증은 허혈성 심근 질환의 중요한 단계로 인식되고 있지만, 이들 환자의 예후를 예측하는데 있어 일관된 결과를 제시하는 믿음만한 비침습적인 검사방법은 없었다. 최근 심근세포의 손상에 대해서 민감하고 특이적인 표식자로 알려진 Troponin-T를 불안정형 협심증 환자에서 연속적으로 측정하여 불안정성 협심증 환자의 입원기간 중 예후를 예측할 수 있는지의 여부를 관찰하였고 CK-MB와 비교하였다.

방 법 :

불안정형 협심증의 정의에(Class I : 최근에 발생한 심한 흉통, 또는 점차 심해지는 흉통, 그러나 휴식시에 발생한 흉통은 아닌 경우, Class II : 4주내의 휴식시에 생긴 흉통으로 48시간 이내의 흉통은 없는 경우, Class III : 최근 48시간이내의 휴식중에 흉통이 발생한 경우) 합당한 16명의 환자를 대상으로 (남자 6명, 여자 10명, Class I : 12명, Class III : 4명, 평균연령 57 ± 2 세) 내원당시, 내원 6시간후, 그리고 8시간 간격으로 2일간 Troponin T와 CK-MB를 측정하였다. Troponin T는 Boehringer Mannheim ES 300 Analyzer를 사용한 Immunosorbent Assay를 사용하였고 0.1ng/ml이상인 경우 심근손상이 발생한 것으로 정의하였다. 입원기간동안의 심근경색, 급사 등의 합병증의 발생과 응급 PTCA, CABG의 필요성에 대해서도 조사하였다.

결 과 :

1) 불안정형 협심증 16명중 Class I 환자가 12명, Class III환자가 4명이었다. 총 16명의 환자 중 4명에서 Troponin-T가 의미있게 증가하였다. Class I 환자 12명(range 0.001~0.13, mean \pm SD 0.04 ± 0.01 , median 0.02ng/ml)중 1명에서만 Troponin-T가 증가되어 있었고, Class III 환자 4명(range 0.03~1.56, mean

\pm SD 0.39 ± 0.2 , median 0.27ng/ml)중 3명에서 Troponin-T가 증가되었다.

2) 입원기간 중 1명의 환자가 하벽 급성심근경색에 의한 쇼크로 사망하였고 2명의 환자에서는 Non-Q파 심근경색이 발생하였다. 3명 모두 Class III 불안정형 협심증환자로 Troponin-T가 의미있게 증가하였던 환자들이었다. Class I 환자중 1명이 계속된 흉통으로 인해 입원 6일째에 응급 CABG를 시행하였다. 이 환자는 내원당시 Troponin-T가 증가하지 않았다.

3) CK-MB는 Non-Q파 심근경색이 생긴 1명의 환자에서만 증가하였고 다른 환자에서는 정상이었다.

결 론 :

Troponin-T는 CK-MB보다 심근손상의 더욱 예민한 표식자로 불안정형 협심증 환자에서 Troponin T의 연속적인 측정으로 심근경색, 사망등의 심혈관계 사건 발생의 예측에 유용함을 알 수 있었으며 Class III이며 Troponin-T가 증가되는 환자인 경우에는 보다 세심한 관찰 및 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Hamm GW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA : *The Prognostic value of serum Troponin T in unstable angina*. *N Engl J Med* 327 : 146-50, 1992
- 2) Katus HA, K ber W : *Detection of myocardial cell damage in patients with unstable angina by serodiagnostic tools*. *Springer-Verlag* 92-100, 1990
- 3) Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA : *Platelet activation in unstable coronary disease*. *N Engl J Med* 315 : 983-9, 1986
- 4) Hamm CW, Lorenz RL, Bleifeld W, Kupper W, Wober W, Weber PC : *Biochemical evidence of platelet activation in patients with persistent unstable angina*. *J Am Coll Cardiol* 10 : 998-1006, 1987
- 5) Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM : *Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions : experimental evidence and potential clinical implications*. *Circulation* 80 : 198-205, 1989
- 6) Holmes DR Jr, Hartzler GO, Smith HC, Fuster V : *Coronary artery thrombosis in patients with unstable angina*. *Br Heart J* 45 : 411-6, 1981
- 7) Vetrovec GW, Cowley MJ, Overton H, Richardson DW : *Intracoronary thrombus in syndromes of unstable*

- myocardial ischemia. *Am Heart J* 102 : 1202-8, 1981
- 8) Zack PM, Ischinger T, Aker UT, Dincer B, Kennedy HL : *The occurrence of angiographically detected intracoronary thrombus in patients with unstable angina pectoris. Am Heart J* 108 : 1408-12, 1984
 - 9) Bresnahan DR, Davis JL, Holmes DR Jr, Smith HC : *Angiographic occurrence and clinical correlates of intraluminal coronary artery thrombus : role of unstable angina. J Am Coll Cardiol* 6 : 285-9, 1985
 - 10) Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE : *Fibrin and fibrinogen related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. N Engl J Med* 317 : 1361-5, 1987
 - 11) Hamm CW, Kupper W, Kentsch M, Twele B, Kalmar P, Bleifeld W : *Intrakoronare Thromben bei Patienten mit instabiler Angina pectoris. Dtsch Med Wochenschr* 112 : 1812-5, 1987
 - 12) Malcahy R, Daly L, Graham I : *Unstable angina : natural history and determinants of prognosis. Am J Cardiol* 48 : 525-8, 1981
 - 13) von Arnim T, Gerbig HW, Krawietz W, H fling B : *Prognostic implications of transient predominantly silent-ischaemia in patients with unstable angina pectoris. Eur Hear J* 9 : 435-40, 1988
 - 14) Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR : *Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. Circulation* 73 : 418-27, 1986
 - 15) Armstrong PW, Chiong MA, Parker JO : *The spectrum of unstable angina : prognostic role of serum creatine kinase determination. Am J Cardiol* 49 : 1849-52, 1982
 - 16) Falk E : *Unstable angina with fatal outcome : dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death : autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. Circulation* 71 : 699-708, 1985
 - 17) White RD, Grande P, Califf L, Plameri ST, Califf RM, Wagner GS : *Diagnostic and prognostic significance of minimally elevated creatine kinase-MB in suspected acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 55 : 1478-84, 1985
 - 18) Nordlander R, Nyquist O : *Patients treated in a coronary care unit without acute myocardial infarction : identification of high risk subgroup for subsequent myocardial infarction and/or cardiovascular death. Br Heart J* 41 : 647-53, 1979
 - 19) Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W : *Intracellular compartmentation of troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. Am J Cardiol* 67 : 1360-67, 1991