급성심근경색의 조기재관류의 평가에 있어 심근 Troponin-T의 연속측정과 Rapid Assay Kit의 유용성

한림대학교 의과대학 내과학교실
두영철 · 홍경순 · 서지영 · 김재삼 · 유희승 · 박수종 · 박대균
한규록 · 오동진 · 유규형 · 임종윤 · 고영박 · 이 영
지방공사 인천의료원,* 삼성제일병원 내과**
박 영 훈* · 박 정 배**

= Abstract =

Non-Invasive Early Assessment of Successful Reperfusion in Acute Myocardial Infarction Using Serial Plasma Troponin-T and Troponin-T Rapid Assay Kit

Young-Cheoul Doo, M.D., Kyung-Soon Hong, M.D., Ji-Young Seo, M.D., Jai-Sam Kim, M.D., Heui-Seung Yoo, M.D., Soo-Jong Park, M.D., Dae-Gyun Park, M.D., Kyoo-Rok Han, M.D., Dong-Jin Oh, M.D., Kyu-Hyung Ryu, M.D., Chong-Yun Rim, M.D., Young-Bahk Koh, M.D., Yung Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea
Young-Hoon Park, M.D.,* Jeong-Bae Park, M.D.**
Internal Medicine of Inchon Medical Center, Inchon and Samsung Cheil Hospital,** Seoul, Korea*

Background : An earlier index of reperfusion after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction is desirable to determine whether additional therapy is necessary to salvage the myocardium. Cardiac troponin-T has been developed as a new myocardial specific marker for myocardial injury and has been used for early assessment of reperfusion therapy. This study was performed to investigate the utility of cardiac troponin-T for assessment of reperfusion therapy using serial serum troponin-T and the rapid assay kit.

Methods : The study was comprised of 70 patients (M/F : 64/6, mean age 56±2 year) with acute myocardial infarction and reperfusion therapy was initiated within 6 hours after the onset of symtoms. Blood samples for CK and troponin-T were taken before thrombolysis and then 60, 90 minutes, 3, 6, 12, 24, 48, and 72 hours after thrombolysis. We compared successful reperfusion index of troponin-T

[Successful Reperfusion Index : troponin-$T_{90\ or\ 60min\text{-}base} \geq 0.3$ or 0.2ng/ml, Rapid Assay Kit(n=40) : Base(-), 90 or 60min(+)] with the real reperfusion that was assessed by coronary angiogram (TIMI grade 3 at 90 minutes after thrombolysis) or clinical reperfusion index defined as early peak of cardiac enzyme(within 12 hours for CK and within 24 hours for cardiac troponin-T).

Results :

1) The cardiac troponin-T and CK activity in patients with successful reperfusion showed early peak within 12 hours after thrombolysis was initiated.

2) Successful reperfusion by angiography or clinical reperfusion index were shown in 64(91%) of 70 patients with thrombolysis.

3) The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and predictive accuracy for detecting reperfusion using a threshold value of 0.2ng/ml of troponin-T at 90 minutes after thrombolysis were 95%, 83%, 98%, 63%, and 96% respectively.

4) The sensitivity, specificity, positive, and negative predictive value, and predictive accuracy of successful reperfusion index using the rapid assay kit at 90 minutes after thrombolysis were 97%, 100%, 100%, 67%, and 97% respectively.

Conclusion : The successful reperfusion index using troponin-T≥0.2ng/ml and the rapid assay kit at 90 min after thrombolysis are simple and usful for early assessment of reperfusion therapy. Thus bedside monitoring for cardiac troponin-T is now possible to improve the decision making process as to whether rescue angioplasty after thrombolysis is necessary to salvage the myocardium.

KEY WORDS : Acute myocardial infarction · Reperfusion · Cardiac troponin-T.

서 론

급성심근경색증 환자에서 조기에 재관류가 성공적으로 되었는지 평가하는 것은 잔존생존심근을 구제하기 위하여 다른 치료방법이 필요한지를 결정하는데 중요하다. 최근 생화학 인자의 washout phenomenon을 이용한 비관혈적 검사방법을 이용하여 재관류정도를 조기에 평가하려는 연구가 많이 시도되고 있다[1-6]. 이중 CK-MB, CK isoform, Myoglobin등을 이용한 연구가 되고 있으나 심근에 대한 특이성 부족, 검사방법상의 문제점 및 조기에 평가하는데 시간적 제한점으로 임상적 적용에 문제가 되고 있다. 심근손상의 특이적 인자로 심근 troponin-T가 개발되어[7-9] 심근손상의 감별에 그리고 급성심근경색증의 재관류의 평가에 이용되고 있다. 그러나 성공적 재관류 여부를 평가하는데 Katus등은[8] 심근경색후 14시간과 38시간의 troponin-T의 농도비를 이용하여 조기에 평가하는데 있어 시간적 제한점이 있었다. 그러나 Abe등이[10] 재관류치료후 60분과 기저치의 troponin-T의 농도를 이용하여 재관류정도를 평가하여 조기에 평가하는데 있어 심근 troponin-T의 가능성을 제시하였다. 또한 최근에 20분안에 혈중 농도가 0.2ng/ml 초과하면 양성으로 표시되는 정성적인 측정방법인 troponin-T의 Rapid Assay Kit가 개발되어 조기평가에 있어 troponin-T의 유용성을 생각할 수 있게 되었다.

이에 저자등은 증상발생후 6시간안에 내원한 급성심근경색증환자 70명을 대상으로 재관류 치료후 혈중 troponin-T 및 Rapid Assay Kit를 이용한 성공적인 재관류지수가 조기재관류 평가에 있어 유용한지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 환자군

급성심근경색증 환자로 증상발생 후 6시간안에 내원하여 재관류치료를 받은 70명을 대상으로 하였다. 남자가 64명이었고 평균나이는 56세(30 75)였다. 내원당시 심근경색의 위치는 전벽이 38명, 하벽이 30

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects(n = 70)

Age(yr)	56± 2
Sex(M/F)	64/6
Thrombolysis	
t-PA	38
Urokinase	32
Location of Infarction	
Anterior	38
Inferior	30
Lateral	2
Killip Classification	
1	58
2	6
3	2
4	4
Time to Treatment(min)	
From the onset of Sx to ER visit	120±10
From ER vist to thrombolysis	67± 7
Total time to thrombolysis	188±11

t-PA ; tissue-type plasminogen activator
Sx ; Symptom, ER ; Emergency room

명, 측벽이 2명이었다. 내원당시 Killip classification 1은 58명, 2는 6명, 3은 2명 그리고 4는 4명 이었다 (Table 1).

2. Troponin-T의 측정

1) troponin-T의 측정을 위한 혈액채취는 내원당시, 재관류치료가 시행된후 60, 90분 그리고 3, 6, 12, 24, 48, 72시간에 시행하여 즉시 원심분리기로 처리 후 그 혈청을 -20℃에서 측정 때까지 보관하였다. troponin-T의 측정은 Boehringer Mannheim사의 ES 300을 이용한 Immunoassay 방법으로 하였고 0.1ng/ml 미만인 경우에 정상으로 평가하였다. Troponin-T의 측정과 동시에 Creatine Kinase(CK)를 GSOC(Synchron CX 4 system, Beckman Inc, california, USA) 방법으로 같이 측정하였다.

2) troponin-T Rapid Assay Kit를 이용한 정성적 분석은 Boehringer Mannheim사의 Cardiac T Rapid Assay를 이용하여 검사가 가능하였던 40명의 환자에 대하여 시행하였다. 재관류 치료 전, 재관류 치료 후 60분, 90분에 150ug의 정맥혈을 Rapid Assay Kit에 떨어 트린후 20분후에 2개의 선이 나타나면 양성으로, 한개의 선만 나타나면 음성으로 평가하였다.

3. 실제적인 성공적 재관류의 평가

1) 관동맥 조영검사

응급으로 관동맥 조영검사를 시행하여 재관류치료 후 90분에 심근경색과 관련된 혈관의 혈류가 TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)[11] grade 3 인경우만 성공적으로 재관류가 된 것으로 정의하였다.

2) 임상적 인자

CK activity와 troponin-T를 연속적으로 측정하여 CK activity가 12시간안에[12,28] 그리고 troponin-T는 24시간안에[13] 조기상승을 보이는 경우에 성공적 재관류로 정의하였다.

4. 성공적 재관류 Index

1) 혈중 심근 troponin-T

재관류치료 후 60분 또는 90분에 측정한 troponin-T값과 치료전의 troponin-T 값의 차가 0.3 또는 0.2ng/ml 이상인 경우에 성공적인 재관류로 평가하여 관동맥 조영검사 또는 심근효소의 조기상승으로 확인된 재관류와 비교하였다.

2) Rapid Assay Kit of Cardiac troponin-T

성공적 재관류는 재관류 치료전 음성(-)이고 재관류 치료후 90 또는 60분에 양성(+)인 경우로 하였으며 재관류 치료후 90 또는 60분에 음성(-)인 경우에는 재관류에 실패한 것으로 평가하였다. 재관류 치료전 검사시 양성(+)인 경우에는 부적절한 검사로 평가에서 제외하도록 하였다.

모든결과는 평균치±표준오차로 표시하였고 재관류 성공여부에 따른 각군의 비교는 chi-square test와 unpaired t-test를 이용하여 검정하였고 p값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성을 두었다. 그리고 심근 troponin-T를 이용한 성공적인 재관류 Index의 민감도, 특이도, 양성 또는 음성 예측도 그리고 정확도에 대하여 조사하였다.

결 과

1) 증상발생후 평균 188분에 혈전용해제가 투여되었다. 혈전 용해제로 t-PA를 38환자에게 accelerated t-PA방법으로 투여하였고 32 환자에서는 Urokinase를 150만U를 30분간격으로 정주 하였다(Table 1).

2) 성공적인 재관류 환자군에서 CK activity와 troponin-T 모두 혈전 용해제 치료후 각각 평균 8.1시간(2927+/-355U/L), 9시간(16.8+/-1.7ng/ml)에 조기 상승이 관찰 되었으며 CK activity인 경우 재관류에 실패한 환자군(17시간)에 비해 의의있게 혈전 용해제 치료후 조기에 상승되는 것이 관찰되었다 ($p<0.0001$)(Table 2, 3).

3) 70명의 전체환자중 64명(91%)에서 혈관조영검사상(혈전용해제 치료후 90분 관동맥조영검사상 TIMI grade 3의 혈류를 보임) 또는 임상적 재관류 지표에 의해 성공적 재관류로 평가되었고 6명만이 재관류에 실패한 것으로 평가되었다(Table 3).

4) 성공적 재관류 지표를 이용한 재관류 평가시 혈전 용해제 치료후 60분, 90분과 치료전 troponin-T의 값의 차가 0.3ng/ml 이상인 경우 각각 민감도 59%, 89%, 특이도 100%, 83%, 양성예측도 100%, 98%, 그리고 음성 예측도 19%, 42% 였다. troponin-T값

Table 2. Serial Measurements of Serum Cardiac troponin-T and CK activity

	Troponin-T(ng/ml)	CK activity(IU/L)
Before thrombolysis	0.37±0.25	251± 36
After thrombolysis		
60 min	1.84±0.40	885±162
90 min	3.87±0.69	1111±178
3 hour	9.40±1.25	2049±340
6 hour	14.06±1.60	2454±344
12 hour	13.67±1.48	2604±341
24 hour	8.75±1.13	1673±298
48 hour	5.77±0.94	599± 86
72 hour	5.66±0.78	450±118
Before discharge	1.66±1.29	96± 12

Data presented are mean±SE. CK : Creatine kinase

Table 3. Clinical Characteristics and Laboratory data of the Subjects

	Reperfused Group (n=64)	Nonreperfused group (n=6)	p value
Age(yr)	56± 2	62± 7	NS
Sex(M/F)	60/4	4/2	NS
Location of Infacrtion			NS
Anterior wall	36	2	
Non-anterior wall	28	4	
Treatment			NS
t-PA	35	3	
Urokinase	29	3	
Time to Treatment(min)	184±12	235±44	NS
Peak Level of enzyme			NS
CK(IU/L)	2927±355	1778±547	
Troponin-T(ng/ml)	16.78±1.70	12.55±3.96	
Time to Peak Level			
CK(hour)	8.1±0.5	17±3.3	0.0001
Troponin-T(hour)	9.0±0.6	12±2.7	NS

Data presented are mean±SE
t-PA : tissue-type plasminogen activator,
CK : Creatine kinase

Table 4. Sensitivity, Specificity, Positive and Negative Predcitive Value for Detecting Successful Reperfusion Using Reperfusion Index of Serum Cardiac troponin-T(n = 70) and The Rapid Assay Kit of troponin-T(n = 40)

Successful Rep Index	Sensitivity	Specificity	(+)/(-) Predictive Value	
$\Delta TnT_{60-0} \geq 0.2$ng/ml	44/64(69%)	6/6(100%)	44/44(100%)	6/26(23%)
$\Delta TnT_{90-0} \geq 0.2$ng/ml	61/64(95%)	5/6(83%)	61/62(98%)	5/ 8(63%)
$\Delta TnT_{60-0} \geq 0.3$ng/ml	38/64(59%)	6/6(100%)	38/38(100%)	6/32(19%)
$\Delta TnT_{90-0} \geq 0.3$ng/ml	57/64(89%)	5/6(83%)	57/58(98%)	5/12(42%)
Rapid Assay Kit 60	28/33(85%)	2/2(100%)	28/28(100%)	2/ 7(29%)
Rapid Assay Kit 90	32/33(97%)	2/2(100%)	32/32(100%)	2/ 3(67%)

$\Delta TnT_{60 \text{ or } 90-0} \geq 0.2$ or 0.3ng/ml : defined as an index of successful reperfusion : Increase in troponin-T concentration (Δtroponin-T) was obtained by subtracting levels at the initiation of thrombolysis from those 90 or 60 minutes after thrombolysis.
Rapid Assay $Kit_{60 \text{ or } 90}$: defined as an index of successful reperfusion : negative(-) at initiation of thrombolysis and positive(+) at 60 or 90 minutes after thrombolysis
Successful Rep Index : Successful reperfusion index

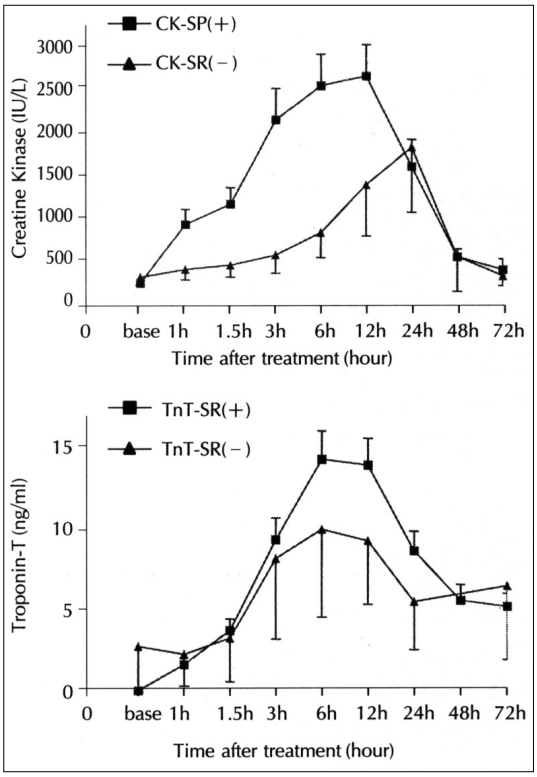

Fig. 1. Changes in serum cardiac troponin-T(TnT) concentrations(bottom) and plasma Creatine Kinase (CK) activities(top) immediately before and after initiation of thrombolysis of subjects by successful reperfusion.
SR(+) ; Successful reperfusion, SR(−) ; Failed reperfusion

의 차가 0.2ng/ml 이상으로 하였을 경우는 60분, 90분 각각 민감도 69%, 95%, 특이도 100%, 83%, 양성 예측도 100%, 98% 그리고 음성 예측도는 23%, 63% 였다(Table 4). 또한 90분에서 troponin - T의 값의 차를 0.2ng/ml 이상으로 하였을 경우의 정확도(Predictive accuracy)는 96% 였다.

5) Rapid assay kit 검사가 시행된 40명의 환자중 기저치에서 양성이 4명(4/40 : 10%)에서 관찰되었고 1명은 검사결과가 명확하지 않아 결과평가에서 제외하였다. 따라서 35명을 대상으로한 Rapid assay kit를 이용한 성공적 재관류지표의 60분, 90분에서 각각의 민감도는 85%, 97%, 특이도는 100%, 100%, 양성예측도는 100%, 100% 그리고 음성예측도는 29%, 67%였다(Table 4). 또한 재관류치료 후 90분에서 Rapid assay kit를 이용하는 경우의 정확도(predictive accuracy)는 97% 였다.

고 안

제한된 시간안에 재관류의 성공여부에 따라 잔존 생존심근의 구제로 심근기능의 유지 및 단기 생존률을 향상시킬 수 있는 것으로[14-17] 또한 재관류의 유지가 장기 생존률 및 유병률에 중요하게 관련되어 있는 것으로 알려지고 있다[15,19-22]. 최근 혈전용해제 치료로 성공적인 재관류 치료를 시행하지 못한 경우 구제 관동맥 확장성형술(Rescue PTCA)로 대상환자의 80% 이상에서 성공적인 재관류를 시킬 수 있으며[23] 처음부터 혈전용해제로 성공적으로 재관류를 시킨 환자군과 비교시 비슷한 예후를 같는다는 연구결과를[24-25] 고려할 때 조기에 재관류를 시도하는 것이 중요할 뿐 아니라 재관류의 성공여부를 조기에 평가하여 다른 치료방법의 실시여부를 결정하는 것이 중요하겠다. 그러나 성공적인 재관류가 증상발생 후 6시간안에 이루어져야 심근의 기능을 유지하는데 중요하며 단기생존률과도 관련되어 있어[14-16] 증상발생 후 내원하는 시간 그리고 검사시간 등을 고려할 때 1 2시간안에 재관류 성공여부를 평가할 수 있는 검사가 필요하게 되었다.

재관류정도를 평가하는데 있어 임상적인 지표로 흉통의 소실, 재관류 부정맥, ST절의 하강등의 인자가 이용되고 있으나 흉통은 29%에서만 완전하게 소실되며 대부분에서 증상의 호전만 있으며 치료시 진통제 및 협심증약제가 동시에 사용되어 평가를 어렵게 하는 단점이 있으며[26] 재관류 부정맥도 발생빈도상 제한점이 있어 평가에 사용하기에 제한점이 있다[27]. 또한 ST절 하강에 의한 평가도 완전하게 ST절 하강이 있는 경우 90% 이상 재관류에 성공한 것으로 알려져 있으나 적은 환자군에서만 ST절의 변화를 보여 이용에 있어 제한점이 되고 있다[26-29]. 일부 연구에서는[28] 12시간안에 CK activity가 조기 상승되고, 재관류 치료 후 90분안에 ST절 상승이 50%이상 감소 되거나 재관류 부정맥이 발생하는 것을 임상적 재관류인자로 고려할 때 전체 3가지를 고려하

면 민감도 100%, 특이도 90%, 양성 예측도 97%, 그리고 음성 예측도 100%로 재관류 평가에 있어 상당히 의의가 있음을 보고 하였으나 CK의 조기상승 인자를 제외하고 다른 두 인자의 민감도 및 음성 예측도가 낮아 단독 사용에 어려우며 또한 CK의 조기상승은 12시간의 필요로 인해 조기평가에 있어 제약이 있어 사용하기 어려운 실정이다. 그러나 최근 비관혈적으로 재관류정도를 조기에 평가하기 위한 방법으로 심근효소를 이용하는 즉 재관류가 성공적으로 되었을 때 발생하는 washout phenomenon을 이용하는 검사방법이 개발되어 조기재관류 평가에 있어 그 유용성이 기대되고 있다[4,31-33].

심근의 구조적 단백질로 심근의 손상을 가장 특이적으로 잘 반영하는 것으로 알려진 심근 troponin-T의 검사방법이 개발되어[7-9] 급성 관동맥질환의 진단에 사용되고 있으며 재관류치료 후 재관류의 성공여부를 판단하는데도 사용하기 시작하였다. Katus등이[13)34)] 재관류치료 후 14시간과 38시간의 troponin-T값의 비가 1.1을 초과시 민감도 95%, 특이도 85%로 재관류의 성공여부를 정확하게 평가할 수 있는 것으로 그리고 재관류가 상공적으로 된 경우에 troponin-T값이 24시간 안에 조기에 상승하는 것으로 보고하여 재관류정도를 평가하는데 있어 troponin-T의 유용성을 제시하였으나 38시간이나 걸려 조기평가에 있어 제한점을 가지게 되었다. 그러나 Abe등이[10)] 재관류치료 후 초기에 troponin-T를 연속적으로 측정하여 재관류치료 후 60분과 치료전의 troponin-T값의 차가 0.5ng/ml 이상시 성공적으로 재관류가 된 것으로 평가할 때 혈전용해제를 사용한 환자군은 민감도 83%, 특이도 100% 그리고 관동맥 풍선확장성형술을 시행한 환자군에서는 민감도, 특이도, 그리고 정확도 모두 100%로 재관류의 조기평가에 troponin-T의 유용성이 제시되었다.

재관류를 조기에 평가하는데 있어 troponin-T외에 myoglobin, CK-isoform도 연구되었으며[4,31-33)] Miyata등은[36)] 재관류치료 후 15분에 myoglobin값과 치료전 값을 비교시 cutoff level을 2.0 이상으로 하였을 때 predictive accuracy가 95%로 CK(cutoff level 1.8 이상) 68%, CK-MB(cutoff level 1.5 이상) 73%로 조기재관류 평가에 있어 myoglobin의 유용성을 보고하였고, Laperche등은[4)] 재관류치료 후 60분의 MM_3/MM_1 ratio가 0.35을 초과하는 경우에 민감도 60%, 특이도 100%로 myoglobin(threshold 5.7)의 민감도 54%, 특이도 83%로 조기재관류 평가에 있어 CK isoform이 유용함을 발표하였다. 또한 Laperche등이[6)] 각 심근효소의 혈전용해제 치료 후 90분과 치료 전 값의 차를 90분 값으로 나눈 수치(relative increase)를 각 threshold cutoff level로 재관류 성공여부를 평가하는 연구에서 troponin-T (threshold of 6.8)는 민감도 89%, 특이도 83%, myoglobin(threshold of 4) 민감도 79%, 특이도 82%, CK-MM_3/CK-MM_1 isoform(threshold of 2) 민감도 68%, 특이도 87%로 기존의 심근손상의 지표(CK-MB)보다 rescue PTCA의 필요여부를 결정하는데 많은 도움을 줄 수 있는 것으로 보고하였다. 특히 myoglobin이 역치수치의 변화에 대하여 검사의 민감도가 troponin-T나 CK isoform 보다 크게 변화하지 않아 혈전용해제 치료후 비관혈적 방법으로 혈관의 재관류정도를 평가하는데 있어 가장 좋은 지표로 보고하였다. 그러나 myoglobin, CK-isoform (CK-MM)등은 심근에 대한 특이성의 부족으로 골격근 손상, 쇼크, 직류 심조율전환 등에서도 상승되고, 특히 Myoglobin은 신장으로 배설되므로 신부전 환자에서는 그 수치의 해석에 문제가 있어 조기재관류정도의 평가에 제한점이 되고 있다. troponin-T의 검사방법에서는 상기연구에서 지적한 바와 같이 역치의 변화에 대하여 민감하다는 점 및 각 시점에서 troponin-T의 농도가 증가하는 정도가 다른 점 그리고 기저치가 다른검사와 다르게 낮고(0.1ng/ml 미만) 단위시간에 증가정도가 다른검사와 비교시 상당히 높기 때문에 단순히 상승의 기울기(slope of increase)나 상대적 증가(relative increase)를 적용하기는 어려울 것으로 생각되며 조기평가가 필요한 점 그리고 평가방법의 단순화 및 기존 연구결과등을 고려할 때 본 연구에서 제시하는 90분과 치료전 값의 차로 평가하는 것과 rapid assay kit를 이용한 방법이 또는 2가지 방법을 상호 보조적으로 사용할 때 용이하게 조기평가에 사용될 수 있을 것으로 생각되었다. 본 연구

결과에서는 혈전용해제 치료후 90분과 치료전 심근 troponin - T의 값의 차가 0.2ng/ml 이상인 경우에 성공적인 재관류 지표로 평가할 때 민감도 95%, 특이도 83%, 양성예측도 98%, 음성예측도 63%(정확도 : 96%)로 다른 연구결과들과 비교시 재관류 치료후 재관류 정도를 평가하는데 유용한 지표임을 알 수 있었으며 또한 Rapid assay kit를 이용한 재관류 평가에서도 치료전 음성(-), 치료후 90분에 양성(+)시 성공적인 재관류 지표로 사용할 때 민감도 98%, 특이도 89%, 양성예측도 93%, 음성예측도 67%(정확도 97%)로 조기에 평가하는데 간편하고도 유용한 방법임을 확인할 수 있었다.

본 연구의 제한점으로 대상환자중 재관류에 실패한 환자군이 6명(9%)으로 전체환자군을 생각할 때 상대적으로 재관류에 성공한 환자가 많은점으로 환자를 선택시 bias를 가진 환자군일 가능성의 제한점이 있다. 가능한 설명으로 5개 병원에서 재관류치료를 실시한 환자중 심근효소에 대한 검사가 되었던 환자만을 선택한 점을 둘 수 있겠다. 또한 재관류정도를 평가시 응급관동맥 조영검사로 확인한 경우는 10명(14%)만이었고 나머지 환자군은 CK(12시간)와 troponin - T (24시간)의 조기상승이 관찰된 경우로 하여 재관류 정도를 정확히 반영할 수 없었던 점이 있으나 기존의 CK나 troponin - T의 연구를 통해 두 심근효소 모두 재관류 평가에 있어 유용한 지표로 인정되고 있는점 그리고 두 효소가 모두 조기상승이 관찰된 경우에만 임상적인 성공적인 재관류로 평가하였던 점으로 본 연구결과를 어느정도 신뢰할 수 있을 것으로 생각한다. 그리고 심근효소의 조기상승을 관찰하기 위한 검사의 횟수가 임상적으로 제한되어 있어 정확하게 최고치 까지의 시간을 정확하게 판단하기 어려운 점의 제한점이 있었다. 또한 치료전에 자연적으로 재관류가 되는 경우, 성공적인 재관류 후 재패쇄가 오는 경우, 그리고 폐쇄와 재관류를 반복하는 환자군에서는 심근효소의 분비양상이 다를 것으로 생각되어 본 연구의 평가방법을 적용 시키기는 어려울 것으로 생각된다. 한편 Rapid assay kit의 경우에는 모든 환자군에 적용된 것이 아니고 40명의 환자에만 적용 하였으며 이중 일부환자군(4/40 : 10%)는 기저치가 양성으로 나와 부적절한 검사로 평가되어 자료평가에서 제외된점 등의 제한점이 있었다. 그러나 부적절한 검사로 나온 환자군은 모두 troponin - T의 재관류지수를 이용하여 조기에 재관류정도를 평가할 수 있어 두가지 방법을 상호보완적으로 사용하면 더욱 더 유용할 것으로 생각되며 앞으로 상기의 제한점을 보완한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

급성심근경색증에서 조기에 재관류가 성공적으로 되었는지 평가하는 것은 잔존생존심근을 구하기 위해 다른 치료방법이 필요한지를 결정하는데 중요하다. 최근 심근효소의 washout phenomenon을 이용한 비관혈적 검사방법이 재관류정도의 조기 평가에 이용되고 있다. 심근 손상정도를 정확히 반영하는 심근의 특이적 인자로 심근 troponin - T이 개발되어 심근손상 및 재관류 평가에 이용되고 있다. 또한 20분안에 혈중농도가 0.2ng/ml을 넘으면 양성으로 표시되는 정성적인 측정방법인 Rapid assay kit가 개발되어 조기평가에 있어 그 가능성을 생각할 수 있게 되었다. 이에 저저 등은 급성심근경색증 환자를 대상으로 재관류 치료후 혈중 troponin - T와 rapid assay kit를 이용한 성공적인 재관류지수가 조기 재관류 평가에 있어 유용한지에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 :

급성심근경색증으로 증상발생 후 6시간안에 내원하여 혈전용해제 치료를 받은 70명(남자 64명, 평균나이 56±2세)의 환자를 대상으로 하였다. troponin - T는 혈전용해제 치료전후로 정기적으로 Immunoassay 방법으로 측정하였고 0.1ng/ml 미만인 경우에 정상으로 하였다. troponin - T rapid assay kit를 이용한 정성적 분석은 Boehringer Mannheim사의 Cardiac T Rapid Assay를 이용하여 혈전용해제 치료전 치료후 60분 또는 90분에 측정하여 0.2ng/ml 초과하면 2개의 선이 나오면 양성으로 평가하였다. 혈청 troponin - T는 혈전용해제 치료전과 치료후 90(60)분 troponin - T값의 차가 0.2 또는 0.3ng/ml 이상인 경우 그리고

Rapid assay kit는 혈전용해제 치료전 음성(-), 치료후 90 또는 60분에 양성(+)이면 성공적 재관류로 평가하여 응급관동맥 조영검사 및 임상적 재관류 인자로 평가한 실제적인 재관류와 비교하였다.

결 과 :

1) 증상발생후 평균 188분에 혈전용해제가 투여되었고 38명에서 tPA가 32명에서는 Urokinase가 사용되었다.

2) 전체환자중 64명(91%)에서 혈관조영검사상 또는 임상적 재관류 지표에 의해 성공적 재관류로 평가되었다.

3) 성공적으로 재관류가 된 환자군에서 CK activity와 troponin-T 모두 혈전용해제 치료후 각각 평균 8.1시간, 9시간에 조기 상승이 관찰 되었고 CK activiyt인 경우 재관류에 실패한 환자군(17시간)에 비해 의의있게 조기상승이 관찰 되었다($p<0.0001$).

4) 성공적 재관류 지표를 이용한 재관류 평가시 혈전 용해제 치료후 90분과 치료전 troponin-T의 값의 차가 0.2ng/ml 이상인 경우 민감도 95%, 특이도 83%, 양성예측도 98%, 음성예측도 63%, 그리고 정확도는 96%였다. troponin-T의 값의 차를 0.3ng/ml 이상인 경우로 하면 각각 89%, 83%, 98%, 42%였다.

5) Rapid assay kit를 이용한 성공적 재관류 지표의 60분, 90분에서 각각의 민감도는 85%, 97%, 특이도 100%, 100%, 양성예측도 100%, 100%, 그리고 음성예측도는 29%, 67% 였다. 90분에서의 Rapid assay kit의 정확도는 97%였다.

결 론 :

급성심근경색증에서 혈전용해제 치료후 troponin-T의 연속측정을 이용한 성공적 재관류지수, 특히 재관류치료후 90분과 치료전의 troponin-T값의 차가 0.2ng/ml 이상인 경우 및 재관류치료후 90분에서의 Rapid assay kit는 높은 민감도, 특이도 그리고 정확도로 재관류 정도를 조기에 평가하는데 유용한 방법으로 생각된다.

References

1) Ellis AK, Little T, Masud ARZ, Liberman HA, Morris DC, Klocke FJ : *Early noninvasive detection of successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction. Circulation 78 : 1352-7, 1988*

2) Katus HA, Diederich KW, Scheffold T, Uellner M, Schwarz F, Kubler W : *Non-invasive assessment of infarct reperfusion ; the predictive power of the time to peak value of myoglobin, CKMB, and CK in serum. Eur Heart J 9 : 619-24, 1988*

3) Puleo PR, Perryman MB : *Noninvasive detection of reperfusion in acute myocardial infarction based on plasma activity of creatine kinase MB subforms. J Am Coll Cardiol 17 : 1047-52, 1991*

4) Laperche T, Steg PG, Benessiano J, Dehoux M, Juliard JM, Himbert D, Gourgon R : *Pattern of myoglobin and MM creatine kinase isoforms release early after intravenous thrombolysis or direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction, and implication for the early noninvasive diagnosis of reperfusion. Am J Cardiol 70 : 1129-34, 1992*

5) Abe S, Nomoto K, Arima S, Miyata M, Yamashita T, Maruyama I, Toda H, Okino H, Atsuchi Y, Tahara M : *Detection of reperfusion 30 and 60 minutes after coronary recanalization by a rapid new assay of creatine kinase isoforms in acute myocardial infarction. Am Heart J 125 : 649-56, 1993*

6) Laperche T, Steg PG, Dehoux M, Benessiano J, Grollier G, Alot E, Mossard JM, Aubery P, Coisne D, Hanssen M, Iliou MC : *A study of biochemical markers of reperfusion early after thrombolysis for acute myocardial infarction. Circulation 92 : 2079-2086, 1995*

7) Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W : *Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. J Mol Cell Cardiol 21 : 1349-53, 1989*

8) Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W : *Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. Circulation 83 : 902-12, 1991*

9) Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, Puschendorf B : *Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. Clin Chem 37 : 845-52, 1991*

10) Abe S, Arima S, Yamashita T, Miyata M, Okino H, Toda H, Nomoto K, Ueno M, Tahara M, Kiyonaka K, Nakao S, Tanaka H : *Early assessment of reperfusion therapy using cardiac troponin T. J Am Coll Cardiol 23 : 1382-9, 1994*

11) The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group : *The thromobolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. N Engl J Med 312 : 932-936, 1985*

12) Meinertz HA, Kasper W, Schmacher M, Just H for the APSAC Multicenter Trial Study Group : *The Germen*

multicenter trial of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus heparin for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 62：347-351, 1988

13) Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U：*Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. Clin Chem 38：386-93, 1992*

14) Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell'infarcto Miocardio（GISSI）：*Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1：397, 1986*

15) ISIS 2 Collaborative Group：*Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 2：349, 1988*

16) Baim DS, Braunwald E, Feit F, Knatterud GL, Passamani ER, Robertson TL, Rogers WJ, Solomon RE, Williams DO：*The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial phase II：Additional information and perspectives. Am J Coll Cardiol 15：1188, 1990*

17) Mortelmans L, Vanhaecke J, Lesaffre E, Arnold A, Urbain JL, Hermens W, De Roo M, De Geest H, Verstraete M, Van de Werf F：*Evaluation of the effect of the thrombolytic treatment on infarct size and left ventricular function by enzymatic, scintigraphic, and angiographic methods. Am Heart J 119：1231-37, 1990*

18) Vatterott PJ, Hammill SC, Bailey KR, Wiltgen CM, Gersh BJ：*Late potentials on signal-averaged electrocardiograms and patency of the infarct-related artery in survivors of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 17：330-337, 1991*

19) Braunwald E：*Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival：Should the paradigm be expanded? Circulation 79：441, 1989*

20) Force T, Kemper A, Leavitt M, Parisi AF：*Acute reduction in functional infarct expansion with late coronary reperfusion；Assessment with quantitative two-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol 11：192, 1988*

21) Brown EJ Jr, Swinford RD, Gadde P, Lillis O：*Acute effects of delayed reperfusion on myocardial infarct shape and left ventricular volume；A potential mechanism of additional benefits from thombolytic therapy. J Am Coll Cardiol 17：1641, 1991*

22) Braunwald E：*Editorial comment. coronary artery patency in patients with myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 16：1550, 1990*

23) Ellis SG, Van de Werf F, Ribeiro-deSilva E, Topol EJ：*Present status of rescue coronary angioplasty；current polarization of opinion and randomized trials. J Am Coll Cardiol 19：681-686, 1992*

24) Holmes DR, Gersh BJ, Bailey KR, Reeder GS, Bresnahan JF, Bresnahan DR, Vliestra RE：*Emergency rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty after failed thrombolysis with streptokinase；early and late results. Circulation 81：51-56, 1990*

25) Abbottsmith CW, Topol EJ, George BS, Stack RS, Kereiakes DJ, Candela RJ, Anderson LC, Harrelson, Woodlief SL, Califf RM：*Fate of patients with acute myocardial infarction with patency of the infarct related vessel achieved with successful thrombolysis versus rescue angioplasty. J Am Coll Cardiol 16：770-778, 1990*

26) Kircher BJ, Topol BJ, O'Neill WW, Pitt B：*Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. Am J Cardiol 59：513-515, 1987*

27) Califf RM, O'Neill W, Stack RS, Aronson L, Mark DB, Mantell S, George BS, Candela RJ, Kereiakes DJ, Abbottsmith C：*Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. Ann Intern Med 108：658-662, 1988*

28) Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, Meinertz T, Just H：*Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy：accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. J Am Coll Cardiol 18：44-49, 1991*

29) Richardson SG, Morton P, Murtagh JG, Scott ME, O'keeffe DB：*Relation of coronary arterial patency and left ventricular function to electrocardiographic changes after streptokinase treatment during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 61：961-965, 1988*

30) Christian TF, Gibbons RJ：*Detection of recanalization with the use of radioisotope techniques. Coronary Artery Dis 3：481-488, 1992*

31) Abendschein DR：*Detection of recanalization with the use of creatine kinase-MM subforms. Coronary Artery Dis 3：461-467, 1992*

32) Schofer J, Ress-Grigolo G, Voigt KD, Mathey DG：*Early detection of coronary artery patency after thrombolysis by determination of the MM creatine isoforms in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 123：846-863, 1992*

33) Christenson RH, Ohman EM, Wall TC：*Relationship between infarct-related coronary artery flow after thrombolytic therapy and release of tissue specific isoforms of creatine kinase (Abstract). J Am Coll Cardiol 19 (suppl A)：303, 1992*

34) Katus HA, Remppis A, Scheffold A, Diederich KW, Kuebler W：*Intracelluar compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonperfused myocardial infarction. Am J Cardiol 67：1360-67, 1991*

35) Katus HA, Scheffold A, Remppis A, Zehlein J：*Proteins of the troponin complex. Lab Med 23：311-7, 1992*
36) Miyata M, Abe S, Arima S, Nomoto K, Kawataki M, Ueno M, Yamashita T, Hamasaki S, Toda H, Tahara M, Atsuchi Y, Nakao S, Tanaka H：*Rapid diagnosis of coronary reperfusion by measurement of myoglobin level every 15min in acute myocardial infarction. J Am Coll Cadiol 23：1009-1015, 1994*