Original Articles Korean Circulation J 1998;28(10):1717-1726

급성 심근경색증 환자에서 Cardiac Troponin I 측정의 의의에 관한 연구

경희대학교 의과대학 순환기내과학교실
윤용선 · 강흥선 · 조정휘 · 김권삼 · 송정상 · 배종화

The Significance of Serum Cardiac Troponin I Concentration in the Patients with Acute Myocardial Infarction

Yong Sun Yoon, MD, Heung Sun Kang, MD, Chung Whee Choue, MD, Kwon Sam Kim, MD, Jung Sang Song, MD and Jong Hwa Bae, MD

Divison of Cardiology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background：The cardiac troponin I (cTnI), one of the subunits of the troponin regulatory complex, binds to actin and inhibits interactions between actin and myosin. cTnI is highly sensitive and specific marker for myocardial injury and is useful in diagnosis and detection of reperfusion in acute myocardial infarction (AMI). In this study, we measured the serum concentration of cTnI according to serial time after chest pain in patients with AMI and compared serum concentration of cTnI with CK-MB and echocardiographic data to evaluate the significance of measuring serum concentration of cTnI in AMI. **Subjects and Methods**：The study was carried out on 16 patients with first attack of AMI within 6 hours of chest pain. All patients were performed thrombolytic therapy and reperfusion was confirmed by coronary angiography. Blood samples for measuring of CK-MB and cTnI were collected at 4-h intervals during the first 24 h, 12-h intervals until 48 h, and 24-h intervals until fourth days after hospitalization. Echocardiography were performed before thrombolytic therapy in all patients. **Results**：1) The mean age of subjects was 63.6±11.5 years (range：44 -84 years) and 11 patients were men and 5 patients were women. The site of infarction was anterior in 11 patients and inferior in 5 patients. 2) The peak concentrations of CK-MB and cTnI were reached from 4-h to 12-h after admission in all patients (7.3± 2.6-h, and 9.0±3.1-h, respectively), but there was no significant difference in peak time. 3) Serum concentration of CK-MB was normalized at 72-h after admission, but cTnI was remained in increased state until 96-h after admission. The numbers of the patients with above cutoff value of CK-MB and cTnI at different time after admission were significantly different after 72-h ($p<0.05$). 4) The peak cTnI and ΣcTnI level were significantly correlated with peak CK-MB and ΣCK-MB level, respectively ($r^2=0.7955$, $p<0.0001$ and $r^2=0.6378$, $p=0.0002$, respectively). 5) The ejection fraction was not correlated with peak cTnI concentration ($r^2=0.0948$, $p=0.2461$) and ΣcTnI ($r^2=0.1867$, $p=0.0946$). 6) The wall motion score index was not correlated with peak cTnI concentration ($r^2=0.2135$, $p=0.0716$), but significantly correlated with ΣcTnI ($r^2=0.2540$, $p=0.0465$). **Conclusion**：

논문접수일 : 1998년 8월 25일
심사완료일 : 1998년 10월 20일
교신저자 : 강흥선, 130 - 050 서울 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 의과대학 순환기내과학교실
전화 : (02) 958 - 8169 · 전송 : (02) 958 - 8160
E - mail : Kheart@nownuri.net

The serum concentration of cTnI was useful in late diagnosis of AMI and cTnI release in patients with AMI was correlated with myocardial infarct size. **(Korean Circulation J 1998;28(10):1717-1726)**

KEY WORDS : Cardiac troponin I (cTnI) · Acute myocardial infarction · Infarct size.

서 론

Troponin I, C와 T는 골격근에서 칼슘을 매개로 한 actin과 myosin의 상호작용을 조절하는 복합체를 형성하는 것으로써 troponin I는 칼슘이 없는 상태에서 actin-myosin 복합체의 형성을 방해하는 기능을 가지고 있다. Troponin I는 세 개의 아형으로 존재하는데 두 개는 골격근에, 다른 한 개는 심근에 존재하며 이들은 각각 다른 유전자에 의해 생성되며[1-3] 이 중 심근의 troponin I(CtnI)는 다른 아형과는 면역학적으로 뚜렷하게 구별되는 아형으로 최근에 다른 아형과 교차 반응이 없는 monoclonal antibody가 개발되어[4-7] 임상적 응용이 가능하게 되었다.

Creatine kinase-MB(CK-MB)는 최근까지 흉통을 주소로 내원한 환자에 있어 급성 심근경색증의 진단 방법으로 많이 사용되어 왔으나 심근 손상이 없는 급성 또는 만성 근육 질환 환자[8-10] 및 만성 신부전 환자[11]에서도 상승될 수가 있어 심근의 손상을 특이적으로 진단하기에는 제한이 있었다. 그러나 cTnI는 정상 또는 병변이 있는 골격근에서는 발견할 수 없으며[12] 성인의 심근에만 존재하므로[13] 심근 손상 이외에 CK-MB가 증가되어 있을 수 있는 상황에서는 혈중에서 검출되지 않아 심근 손상의 진단에 매우 특이적인 것으로 알려져 있다.[10]

cTnI는 심근 손상 6시간 이내부터 혈중에 나타나기 시작하며 5 10일 정도까지 지속된다.[5] 최근 cTnI의 임상적 유용성에 대해 많은 연구가 이루어지고 있는데 특히 불안정성 협심증과 급성 관상동맥 증후군 환자에서의 예후를 결정[14]할 수 있고 급성 심근경색증 환자에서 재관류를 평가하는데 유용한 지표로 이용될 수 있으며[15] 심근 경색의 크기와도 관련이 있다는 보고[16]도 있다.

본 연구는 급성 심근경색증 환자에서 혈청내의 cTnI을 시간 경과에 따라 측정을 하고 cTnI의 혈중 농도와 기존의 급성 심근경색증 진단의 혈중 지표인 CK-MB 및 심초음파도로 측정한 여러 임상 지표와의 비교를 통해 급성 심근경색증에서 cTnI의 측정이 어떤 의의를 가지고 있는지 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

대 상

대상 환자는 증상 발현 후 6시간 이내에 입원하여 혈전 용해 치료를 시행받고 성공적인 재관류가 확인된 급성 심근 경색증 환자 16명을 대상으로 하였다. 모든 대상 환자에게 urokinase(UK)나 tissue plasminogen activator(tPA) 등의 혈전용해제를 표준화된 방법으로 투여하였으며 평균 4.6±1.2일 (3 7일)만에 시행한 관상동맥 혈관 조영술로 TIMI(Thrombolysis In Myocardial Infarction) grade II 또는 III의 재관류를 확인하였다. 급성 심근경색증의 진단은 1) 병력상 전형적인 흉통이 30분 이상 지속되거나, 2) 혈중 CK가 최고 정상치의 2배 이상 상승되었거나, CK-MB가 5% 이상 증가되었을 때, 3) 심전도에서 최소 2개의 인접한 유도에서 1 mm 이상의 ST절 상승 및 Q파의 출현 등 세 가지 기준 중 두 가지 이상의 진단 기준을 만족한 경우로 하였다.[17] 지속적인 쇼크, 전기 충격 요법이 필요했던 환자, 신부전 환자, 진구성 심근경색증 환자, 불안정 협심증 환자 및 혈전 용해재로 재관류에 실패한 환자는 대상에서 제외하였다.

혈중 CK-MB 및 cTnI의 측정

혈중 CK-MB 및 cTnI를 측정하기 위해 입원 후 첫 24시간 이내에는 4시간마다, 그 후 36시간, 48시간, 72시간 그리고 96시간째에 정맥에서 채혈을 하여 보존제가 없는 일반 plain tube에 혈액을 옮긴 후 약 15 30분 정도 방치하여 충분히 응혈이 된 것을 확인한 후 원심분리기로 15분 동안 2500 rpm으로 원심분리시켜 혈청을 분리하였으며 분석을 할 때까지 -70℃로 냉동 보관하였다.

혈중 CK-MB의 측정은 automated enzyme analyzer (Hitachi)를 이용하여 측정하였으며 이 방법에 의한 혈중 CK-MB의 정상 상한치는 9.5 IU/L이었고 이 수치를 cutoff value로 하였다.

혈청내의 cTnI를 측정하기 위하여 상용화된 automa-

ted two-site ELISA(OPUS troponin I analyzer)를 이용하였으며 이는 cTnI 분자의 서로 다른 두 부분의 polypeptide 분절을 각각 인식하는 두 개의 monoclonal antibody를 이용한 분석 방법으로 혈중 cTnI가 0.5 ng/mL 이상일 때 검출이 가능하였으며 이 수치를 cutoff value로 하였다.

16명의 대상 환자에서 각각의 시간대별로 측정된 혈중 CK-MB와 cTnI의 수치에 대해 입원이후 변화 양상에 대해 평가하였으며 각 시간대별로 CK-MB와 cTnI의 cutoff value 이상의 수치를 보이는 환자의 수도 평가하였다. 또한 각각의 환자에 대해 내원 후부터 정해진 시간대별로 측정된 CK-MB와 cTnI 수치중 최고치와 내원 이후 측정된 모든 CK-MB와 cTnI 수치에 대한 총합(ΣCK-MB, ΣcTnI)을 구하여 심초음파로 계측된 임상 계측치와의 상관 관계를 조사하였으며 혈중 CK-MB와 cTnI의 최고치를 보이는 시간을 비교하여 통계학적 의미를 평가하였다.

심초음파도

모든 환자에서 혈전용해제를 투여하기 전에 심초음파도를 시행하였으며 이를 모두 video tape에 녹화하였다. 녹화된 영상을 Nova Microsonics Image Vue System의 컴퓨터 프로그램을 이용하여 한 주기의 심박동을 digitized 영상으로 재구성하여 cineloop 영상을 만들었으며 심첨 4방 및 2방 단면도에서 Modified Simpson의 방법[18]에 의해 좌심실 확장기말 용적, 좌심실 수축기말 용적, 구혈률, 일회 박출량, 심박출량을 구하였다. 또한 좌심실 벽의 각 부분을 16개의 분절로 나누어 각 분절당 정상 운동을 보이는 경우 1점, 저운동(hypokinesia)을 보인 경우 2점, 무운동(akinesia)을 보인 경우 3점, 운동실조(dyskinesia)를 보인 경우 4점, 심실류(ventricular aneurysm)가 형성된 경우 5점으로 하여 각 분절에서 나타난 점수의 합을 전체 분절수로 나누어 좌심벽 운동 이상지수(wall motion score index, WSI)를 구하였다.

통계적 방법

모든 결과는 평균±표준 편차로 나타내었으며, 혈중 CK-MB 및 cTnI의 수치가 입원 후 최고치를 보이는 시간의 비교를 위해 Student's t-test를 이용하였다. 혈청 CK-MB와 cTnI의 시간적 변화에 따른 차이는 ANOVA test를 이용하였고 각 시간대별로 증가되어 있는 CM-MB와 cTnI의 비교를 위해 Chi square test를 이용하였다. 또한 CK-MB와 cTnI의 상관 관계 및 CK-MB, cTnI와 심초음파도로 측정된 구혈률과 WSI와의 상관 관계는 linear regression analysis를 이용하였으며 통계 프로그램으로는 Graph Pad Prism을 이용하였다. p값이 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특성

대상 환자는 남자 11명, 여자 5명이었으며 환자들의 평균 나이는 63.6±11.5세(44 84세)이었다(Table 1). 경색 부위는 전벽 경색이 11명, 하벽 경색이 5명이었고 Killip's classification상 class I이 9명, class II가 2명, 그리고 class III가 5명이었다. 증상 발현 후 혈전용해제 치료까지 소요된 시간은 평균 3시간 50분±1시간 20분(1시간 45분 5시간 40분)이었고 11명의 환자에게 혈전용해제로 tPA를 투여하였으며 5명의 환자에게 UK를 투여하였다. 16명의 환자 중 7명의 환자에게 PTCA를 시행하였고 대상 환자중 입원 기간동안에 사망한 환자는 없었다.

혈청 CK-MB 및 cTnI 측정의 평가

입원 4시간 후부터 혈중 CK-MB 및 cTnI는 입원시에 비해 의미있게 상승하였다(Fig. 1). 그러나 CK-MB는 입원 72시간이후부터 입원시와 비슷한 수치로 감소하기 시작했으나 cTnI는 입원 96시간까지 증가되어 있었다.

모든 환자에서 혈중 CK-MB 및 cTnI는 입원 후 4 12시간 이내에 최고치를 보였고 혈중 최고치는 각각 124.1±70.1 IU/L, 606.4±479.5 ng/mL이었다. 혈중 CK-MB와 cTnI는 평균 7.3±2.6시간과 9.0±3.1시간에 각각 최고치를 나타내었으나 최고치를 나타내는 시간의 차이에 대해서 통계학적 유의성은 없었다(Table 2).

입원시 혈중 CK-MB와 cTnI는 각각 7명(44%) 및 8명(50%)의 환자에서 cutoff value 이상의 수치를 보였으나 두 검사의 진단적 차이에 대한 통계학적 유의성은 없었다. 입원 4시간 이후 모든 환자에서 혈중 CK-MB와 cTnI는 cutoff value 이상으로 증가되었으나 혈중 cTnI는 입원 후 96시간까지 모든 환자에서 증가되어 있는 반면 혈중 CK-MB는 48시간에는 15명(94%), 72시간에는 7명(44%), 96시간에는 4명(25%)의 환자에서만 cutoff value 이상으로 증가되어 있어 72시간 이후

부터 두 검사의 진단적 차이에 대한 통계학적인 유의성이 있었다(Table 3).

혈중 cTnI의 최고치는 CK-MB의 최고치와 유의한 상관 관계가 있었으며(r^2=0.7955, p<0.0001), ΣcTnI 역시 ΣCK-MB와 유의한 상관 관계가 있었다(r^2=0.6378, p=0.0002, Fig. 2).

혈청 CK-MB 및 cTnI와 심초음파도로 계측된 변수와의 비교

입원 후 혈전용해제 투여 전에 시행한 심초음파 소견(Table 4)에서 계측된 평균 좌심실 확장기말 용적 및 수축기말 용적은 각각 68.1±23.0 ml(39.0 117.5 ml), 38.4±22.3 ml(15.2 93.2 ml)이었으며, 좌심실 구혈률은 45.5±11.0%(20.2 62.8%), 좌심실 심박출량은 2.2±0.4 ml(1.4 2.9 ml)로 정상보다 감소되어 있었다. 대상 환자의 좌심실벽 운동 이상 지수는 평균 1.64±0.28(1.19 2.13)이었다.

좌심실 구혈률은 혈중 CK-MB 최고치, ΣCK-MB 및 혈중 cTnI 최고치와 유의한 상관 관계가 없었으며 ΣcTnI 역시 상관 관계가 없었으나 ΣcTnI가 증가할수록

Table 1. Baseline clinical characteristics of study patients

Patient	Sex	Age	Past medical history	Site of infarction	Killip's classification	Sx – Tx* (time)	Thrombolysis	Follow-up
1	F	63	HTN	Ant.	III	5 : 40	tPA	
2	M	44	Smoking	Ant.	III	4 : 30	tPA	
3	F	56	DM	Inf.	I	1 : 45	tPA	PTCA, arrhythmia
4	M	60	HTN, DM, Smoking	Ant.	I	5 : 10	tPA	PTCA
5	M	62	Smoking	Ant.	I	4 : 50	UK	
6	F	77	Smoking	Ant.	I	5 : 00	tPA	
7	M	51	DM	Ant.	I	4 : 00	UK	PTCA
8	M	61	HTN, Smoking	Ant.	III	2 : 30	tPA	PTCA
9	M	72	Hyperlipidemia, Smoking	Inf.	I	3 : 00	tPA	PTCA, arrhythmia
10	F	53	DM	Inf.	II	3 : 00	UK	PTCA, arrhythmia
11	M	80	DM, Smoking	Ant.	III	2 : 10	tPA	arrhythmia
12	M	65	Smoking	Ant.	I	2 : 30	UK	PTCA
13	m	49	HTN, Smoking	Ant.	I	4 : 40	UK	
14	F	72	HTN, DM	Inf.	I	4 : 40	tPA	
15	M	84	Smoking	Inf.	III	5 : 30	tPA	
16	M	69	HTN	Ant.	II	2 : 20	tPA	arrhythmia

M : male, F : female, Ant. : anterior infarction, Inf. : inferior infarction, * : time from onset of symptom to thrombolysis
HTN : hypertension, DM : diabetes mellitus, tPA : tissue plasminogen activator, UK : urokinase

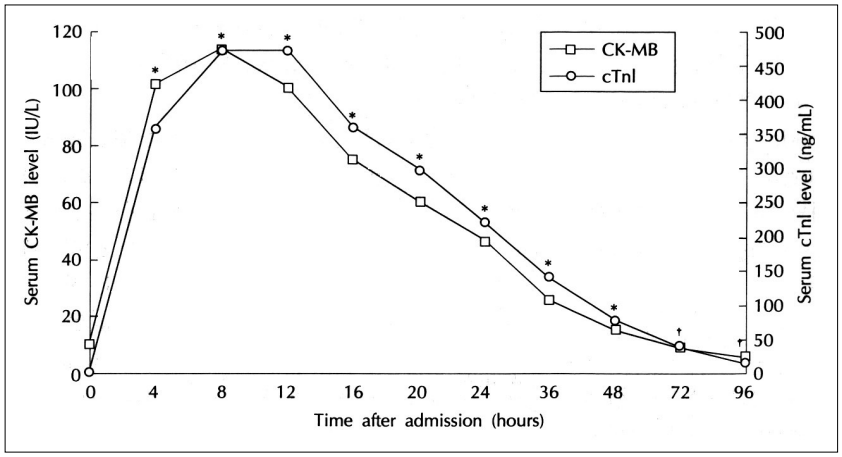

Fig. 1. The changes of serum CK-MB and cTnI level after adimission. * : p<0.05 vs. vaseline level, CK-MB & cTnI, : p<0.05 vs. baseline level, cTnI

Table 2. Serum initial, peak and summed CK-MB and cTnI concentration in patients

Patient	CK-MB (IU/L)			cTnI (ng/mL)		
	Initial	Peak (time*)	Summed	Initial	Peak (time*)	Summed
1	13.5	196.9 (12)	873.5	6.5	555.4 (12)	2548.0
2	5.4	183.7 (8)	811.0	5.1	867.2 (4)	3550.3
3	4.3	71.2 (8)	387.0	<0.5	159.8 (8)	824.6
4	12.9	111.5 (4)	503.2	1.0	618.6 (12)	1471.8
5	21.9	75.8 (4)	431.9	6.8	125.4 (12)	810.9
6	9.8	34.7 (8)	20.1	8.9	150.7 (8)	540.4
7	5.0	101.2 (4)	433.1	<0.5	721.6 (12)	2732.6
8	6.9	264.6 (8)	1184.2	<0.5	1251.1 (12)	5575.9
9	3.3	99.7 (8)	505.0	<0.5	381.4 (8)	1338.5
10	12.1	56.5 (4)	427.8	5.4	241.5 (4)	1171.7
11	6.6	204.3 (8)	871.8	<0.5	1037.5 (8)	5188.5
12	8.5	226.8 (4)	672.4	<0.5	1856.5 (4)	5125.5
13	11.5	112.4 (8)	570.3	4.2	825.0 (8)	4243.1
14	5.4	32.1 (8)	145.5	<0.5	110.5 (12)	645.3
15	19.1	115.0 (12)	661.6	8.2	421.1 (12)	2035.8
16	5.1	99.7 (8)	439.3	<0.5	385.3 (8)	1816.8
Mean	9.5	124.1 (7.3)	569.9	3.1	606.4 (9.0)	2476.2
SD	5.4	70.1 (2.6)	267.3	3.2	479.5 (3.1)	1742.9

* : time at peak concentration (hours from the admission)

Table 3. Numbers (and percent) of the patients with above cutoff value of CK-MB and cTnI at different time (total patients : 16)

Hours*	CK-MB	cTnI	P value
0	7 (44%)	8 (50%)	NS
4	16 (100%)	16 (100%)	NS
8	16 (100%)	16 (100%)	NS
12	16 (100%)	16 (100%)	NS
16	16 (100%)	16 (100%)	NS
20	16 (100%)	16 (100%)	NS
24	16 (100%)	16 (100%)	NS
36	16 (100%)	16 (100%)	NS
48	15 (94%)	16 (100%)	NS
72	7 (44%)	16 (100%)	0.008
96	4 (25%)	16 (100%)	<0.0001

* : hours after admission

좌심실 구혈률이 감소하는 경향이었다(r^2=0.1867, p=0.0946).

좌심실벽 운동 이상 지수는 ΣCK-MB(r^2=0.3039, p=0.0267) 및 ΣcTnI(r^2=0.2540, p=0.0465)와는 유의한 상관 관계가 있었으며 혈중 cTnI의 경우(r^2=0.2135, p=0.0176, Fig. 3) 혈중 CK-MB에 비해(r^2=0.1904, p=0.0910) 좌심실 운동 이상 지수와 상관 관계가 있는 경향을 보였으나 통계학적인 의미는 없었다.

고 찰

cTnI는 troponin 조절 복합체의 한 아단위로 심근 세섬유의 actin에 결합하여 actin과 myosin의 상호 작용을 방해하는 역할을 한다. cTnI는 정상인의 혈중에는 검출되지 않으며 골격근이 외상에 의해 손상되거나 재생이 될 때에도 혈중에서 검출되지 않아[12] 기존의 혈중 지표보다도 심근의 손상을 매우 특이적으로 나타내는 것으로 알려져 있다.

cTnI의 monoclonal antibody에 의한 면역학적 측정이 가능하게 되면서 급성 심근경색증 환자에서의 임상적 응용에 관심이 커졌는데 임상적 응용의 시작은 기존의 혈중 myoglobin, CK, CK-MB, LD1/LD2 등의 진단 방법이 심근의 손상에 특이적이지 못하다는데서 비롯되었다. 특히 CK-MB는 기존의 혈중 지표 중 심근에 가장 특이적인 것으로 알려져 있으나 CK-MB는 인체의 골격근 및 정상인의 혈중에도 존재할 수 있어 근육 질환[8-10]이 있거나 만성신부전이 있는 환자[11]에서도 증가될 수 있고 위 질환이 동반되어 있는 경우 급성 심근경색증의

진단에 제한이 있었다. 급성 심근경색증에서 cTnI는 흉통 발현 3 6시간 이내에 혈중에서 검출되기 때문에[19] 흉통 수 시간이내의 조기진단에 이용될 수 있으며 myo - globin, CK - MB에 비해 민감도는 비슷하지만 특이도에서는 더 우월한 것으로 알려져 있다.[15)19)] 이렇게 cTnI가 경색 후 혈중에 조기에 검출되는 이유는 cTnI가 CK - MB에 비해 심근내에 13배나 많은 양이 존재하며[20] 총 cTnI 중 5%는 심근의 수축 장치에 결합되지 않은 형태로 세포질내에 존재하여 sarcoplasma내에 저장되어 있다가 심근의 손상 후 빠르게 혈중으로 분비되기 때문이다.[21] CK - MB는 경색 3 4일 이내에는 정상화되기 때문에 증상이 애매한 환자에서 수 일이 경과한 급성 심근

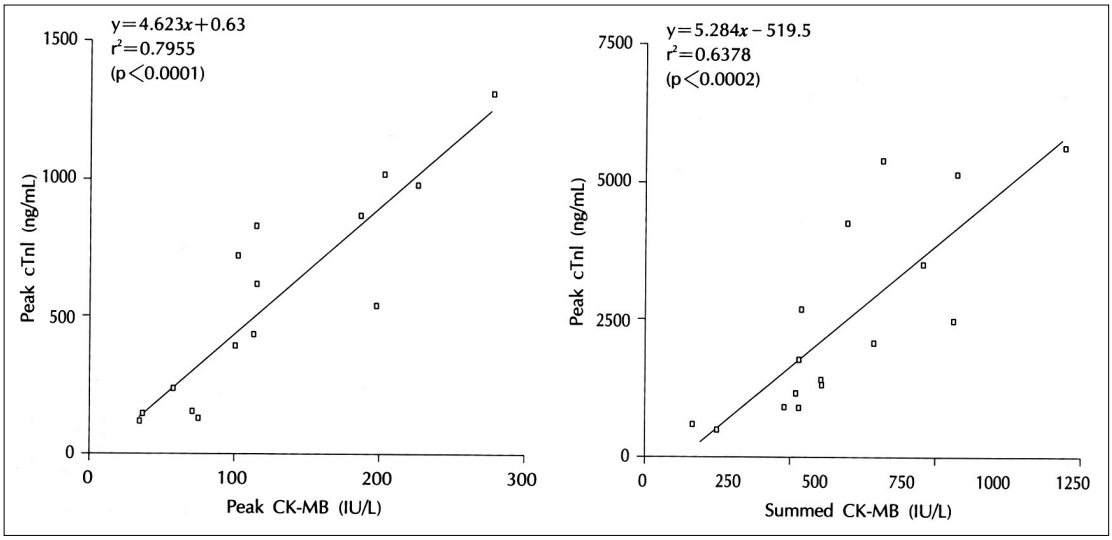

Fig. 2. Correlation between serum concentration of CK-MB and cTnI.

Table 4. Echocardiographic data of the study patients

Patients	LVEDV (ml)	LVESV (ml)	EF (%)	SV (ml)	CO (L/min)	WSI
1	41.2	24.8	42.9	18.6	1.4	1.56
2	56.4	31.3	44.6	25.1	2.1	2.13
3	54.5	27.0	50.5	27.5	2.3	1.69
4	39.0	15.9	59.4	23.1	2.0	1.44
5	63.0	33.3	47.1	29.6	1.8	1.88
6	50.1	15.2	51.6	25.8	2.0	1.50
7	66.0	32.2	51.2	33.8	2.4	1.38
8	72.3	34.3	52.5	38.0	2.8	1.88
9	54.9	29.3	46.7	25.6	2.1	1.38
10	57.3	20.1	62.8	37.2	2.2	1.38
11	106.5	85.5	20.2	21.5	2.4	1.88
12	88.3	45.1	48.9	43.2	2.9	1.50
13	117.5	93.2	23.7	27.6	2.1	2.13
14	49.7	28.8	42.2	21.0	1.6	1.19
15	83.6	48.9	39.0	34.8	2.4	1.75
16	89.7	49.6	44.8	4.2	2.6	1.63
Mean	68.1	38.4	45.5	29.5	2.2	1.64
SD	23.0	22.3	11.0	7.4	0.4	0.28

LVEDV : left ventricular end-diastolic volume, LVESV : left ventricular end-systolic volume, EF : ejection fraction, SV : stroke volume, CO : cardiac output, WSI : wall motion score index

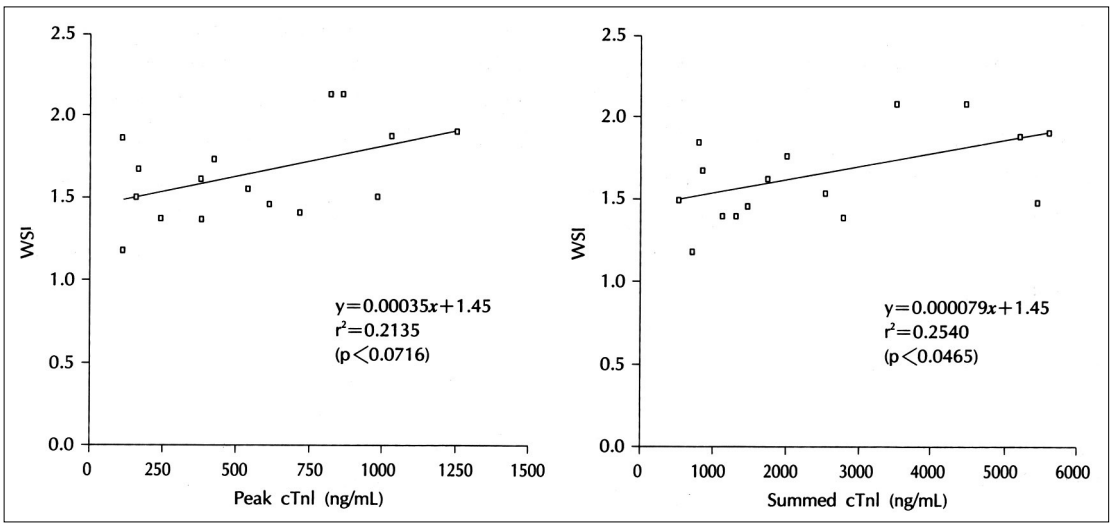

Fig. 3. Correlation between serum concentration of cTnI and WSI.

경색증 환자의 진단에 LD1/LD2 비를 많이 이용했으나 민감도나 특이도에서 많이 떨어지는 단점이 있었다. 그러나 cTnI는 심근의 수축 장치에 결합되어 있지 않은 cTnI가 먼저 혈중내로 분비되고 난 후에 수축장치에 결합되어 있는 cTnI가 서서히 지속적으로 혈중으로 분비되기 때문에[20)21)] cTnI는 경색 후 7 10일까지도 혈중에서 검출될 수 있으며 이러한 지속적인 상승은 급성 심근경색증의 후기 진단에도 유용하게 사용될 수 있음을 의미하며 보고에 의하면 LD1/LD2 비에 비해 수일이 경과한 급성 심근경색증의 환자의 진단에서 더 민감하고 특이한 것으로 알려졌다.[22)] 본 연구에서도 입원시의 혈중 CK - MB와 cTnI의 농도가 cutoff value 이상으로 증가되어 있는 환자의 수가 입원시에는 비슷했으나 입원 72시간 이후에는 CK - MB가 정상화되는 반면 cTnI는 모든 환자에서 96시간까지 증가되어 있어 72시간 이후부터 양성율에 있어 의미있는 차이를 보여 급성 심근경색증의 후기 진단에 유용하다는 기존의 보고와 일치한 결과를 나타내었다.

본 연구에서는 모든 환자에서 심초음파도를 시행하였으며 임상적 계측치와 혈중 cTnI의 농도를 비교하여 cTnI가 경색 크기를 대변할 수 있는지를 알아보았다. 심근 경색 크기의 측정은 환자의 예후와 밀접한 관계가 있기 때문에 이에 대한 비관혈적 연구가 이전부터 많이 시행되어 왔는데 심전도의 ST 분절의 상승을 계산[23)]하거나 혈중 효소를 이용한 방법[24)] 등이 있으며, 기타 심초음파, 핵의학적 방법,[25)] CT, MRI[26)] 등을 이용한 방법이 그들이다. 물론 심초음파에 의한 경색의 크기를 예측하는데는 여러 제한점이 있어 최근에 괴사된 심근이 있는 경우 실제 조직학적 경색 크기보다 과대 평가되는 경향이 있다.[27)] 그 이유는 정상 심근의 운동이 주위 경색 심근의 운동에 영향을 받는 " tethering effect "[27)]와 재관류 이후 수 주에서 수 개월에 걸쳐 심근의 운동이 호전될 수 있는 기절 심근이 존재[28)]하기 때문이다. 그러나 이러한 제한점에도 불구하고 심초음파도에 의해 측정된 기능적인 경색 크기는 thallium을 이용한 심근 scan,[29)] 심실 조영술,[30)] 관상 동맥 조영술,[31)] 혈역학적인 측정,[32)] 혈중 심근 효소[33)] 등과 비교하였을 때 경색의 크기를 충분히 대변할 수 있다는 여러 보고가 있다.

심근 경색 크기의 측정에 있어 혈중 효소를 이용한 방법은 심근 경색 후 심근에서 혈중으로 분비되는 CK 및 CK - MB는 시간 경과에 따라 측정을 하였을 때 CK 및 CK - MB의 혈중 최고치는 경색 부위와 어느 정도의 상관 관계가 있고 혈중 CK, CK - MB 농도 - 시간 곡선의 적분값은 심근 효소의 혈중 최고치에 비해 심근 경색의 크기를 더 정확히 대변하는 것으로 알려져 예후를 예측하는데 많이 이용되어 왔다.[34)] 그러나 관상동맥이 재관류가 되었을 때 심근으로부터의 wash - out kinetics에 변화가 초래되어 초기에 과장된 최고치를 보임으로써 심근 효소를 이용한 경색 크기의 측정에 어느 정도의 제한점을 보였다.[35)] 그러나 Adams 등[24)]은 cTnI같은 tropo - nin은 관상동맥 혈류의 변화에 덜 영향을 받으므로 기존의 혈중 효소보다 재관류후의 혈중 농도 측정에 있어

더 정확히 경색의 크기를 대변할 수 있을 것이라고 예측하였다. Mair 등[16]은 급성 심근경색증 환자에서 급성 심근경색증 환자에게 혈전용해제로 재관류를 시킨 후 일정 시간 간격으로 측정된 cTnI 곡선의 하방 면적과 99mTc-sestamibi SPECT의 경색 부위의 크기를 비교한 결과 cTnI가 심근 경색의 크기와 상관 관계가 있다고 보고함으로써 관상동맥의 재관류 후에도 cTnI가 경색의 크기를 잘 대변함을 보고하였다. 그러나 이 보고의 경우 CK-MB 역시 같은 조건에서 경색의 크기와 상관 관계가 있어 직접적인 비교는 어려웠다.

재관류가 된 환자만을 대상으로한 본 연구의 경우 좌심실벽 운동 이상 지수는 ΣCK-MB(r^2=0.3039, p=0.0269) 및 ΣcTnI(r^2=0.2540, p=0.0465)와는 유의한 상관 관계가 있었으며 혈중 cTnI 최고치의 경우(r^2=0.2135, p=0.0716) 혈중 CK-MB 최고치에 비해(r^2=0.1904, p=0.0910)에 비해 보다 심근 경색 크기를 잘 반영하는 경향을 보였으나 통계학적으로 의미있는 상관 관계는 없었다. 즉, 혈중 cTnI는 심근 경색 크기를 반영하지만 기존의 혈중 지표인 CK-MB에 비해 더 우월하지는 않아 Adams 등[24]에 의해 제시된 가설을 확인할 수는 없었다. 이는 대상 환자의 수가 적고 최고치를 평가하는데 있어 채혈시간 간격의 오차에 그 원인이 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서 좌심실 구혈률은 혈청 CK-MB와 cTnI 최고치, ΣCK-MB와 유의한 상관 관계가 없었고 ΣcTnI가 증가할수록 좌심실 구혈률이 감소하는 경향을 보였으나(r=0.4321, p=0.095) 혈중 cTnI 농도가 급성 심근경색 후 좌심실의 기능을 대변하지는 못하는 것으로 나타났다. cTnI는 흉통을 주소로 내원한 환자에 있어 심근 손상을 평가할 수 있기 때문에 불안정성 협심증 환자나 급성 심근 경색증이 의심되는 환자에서의 예후를 예측할 수도 있으며[14)36)] 급성 심근경색증 환자에서 시행한 혈전용해제 치료 후 재관류를 평가할 수도 있다.[15)] 그러나 본 연구의 경우 cTnI의 역동학적인 측면을 고려하여 재관류가 확인된 환자만을 대상으로 하였으므로 재관류에 대한 평가는 할 수가 없었다.

결론적으로 급성 심근경색증 환자에서 혈중 cTnI는 수일이 경과된 환자의 진단에 유용하며 심근 경색의 크기를 예측할 수 있을 것으로 생각되나 재관류가 된 경우 CK-MB에 의한 심근 경색 크기의 예측에 비해 더 우월한지는 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

연구 배경 :

심근 troponin I(cTnI)는 troponin 조절 복합체의 한 아단위로 심근에서 actin에 결합하여 actin과 myosin의 결합을 방해하는 기능을 갖는다. cTnI의 혈중 농도의 상승은 심근 손상을 나타내는데 매우 민감하고 특이한 것으로 알려져 있으며 심근경색증의 진단 및 재관류 여부의 판단에도 유용한 것으로 알려져 있다. 본 연구는 심근경색증 환자의 혈중에서 cTnI를 연속 측정을 하여 기존의 혈중 지표인 CK-MB 및 심초음파로 측정된 임상적 지표와의 비교를 통해 급성 심근경색증 환자에서 혈중 cTnI 측정이 어떤 의의를 갖는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 :

증상 발현 후 6시간 이내에 심근경색증을 처음으로 진단받은 16명의 환자를 대상으로 하였으며 모든 환자에서 혈전 용해 치료를 시행하였고 관상 동맥 조영술로 재관류를 확인하였다. 혈중 CK-MB 및 cTnI를 처음 내원 24시간 이내에는 4시간마다, 다음 24시간 이내에는 12시간마다, 이 후 2일 동안 24시간마다 측정하였다. 모든 환자에서 혈전 용해 치료 이전에 심초음파를 시행하였다.

결 과 :

1) 환자는 남자 11명, 여자 5명이었으며 전벽 경색은 11명, 하벽 경색은 5명이었다. 환자들의 평균 나이는 63.6±11.5세(44 84세)이었고 증상 발현 후 치료까지의 평균 시간은 3시간 50분±1시간 20분(1시간 45분 5시간 40분)이었다.

2) 모든 환자에서 혈중 CK-MB 및 cTnI는 4 12시간 이내에 최고치를 보였고 평균 7.3±2.6시간, 9.0±3.1시간에 각각 최고치를 나타내었으나 최고치를 보인 시간에 대한 차이에 대해서 통계학적인 유의성은 없었다.

3) 혈중 CK-MB는 내원 72시간 이후 정상화되었으나 cTnI는 입원 96시간 후까지도 증가되어 있었으며 입원 72시간 이후부터 혈중 CK-MB와 cTnI 사이에 cut-off value 이상으로 증가되어 있는 환자의 수에 의미있는 차이를 보였다.

4) 혈중 cTnI 최고치는 CK-MB 최고치와 유의한 상관 관계(r^2=0.7955, p<0.0001)가 있었고 ΣcTnI 역

시 ΣCK-MB와 유의한 상관 관계(r^2=0.6378, p=0.0002)가 있었다.

5) 심박출 계수는 혈중 cTnI 최고치(r^2=0.0948, p=0.2461) 및 ΣcTnI(r^2=0.1867, p=0.0946)와 유의한 상관 관계가 없었다.

6) 국소벽 운동 지수는 혈중 cTnI 최고치와는 상관관계(r^2=0.2135, p=0.0716)가 없었으나 ΣcTnI와 상관관계(r^2=0.2540, p=0.0465)가 있었다.

결 론 :

심근 경색증 환자에서 cTnI의 측정은 CK-MB에 비해 수일이 경과한 심근경색증 환자의 진단에 유용할 것으로 생각되며 혈중 농도는 경색의 크기와 관계가 있을 것으로 사료된다.

중심 단어 : 심장 troponin I · 급성 심근경색증 · 경색 크기.

REFERENCES

1) MacGeoch C, Barton PJ, Vallins WJ, Bhavsar P, Spurr NK. *The human cardiac troponin I locus: Assignment to chromosome 19q13.2-19q13.2. Hum Genet 1991;88:101-4.*
2) Wade R, Eddy R, Shows TB, Kedes L. *cDNA sequence, tissue-specific expression, and chromosomal mapping of the human slow-twitch skeletal muscle isoform of troponin I. Genomics 1990;7:346-57.*
3) Wilkinson JM, Grand RJA. *Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscle. Nature 1978;271:31-5.*
4) Bodor GS, Porter S, Landt Y, Landenson JH. *The development of monoclonal antibodies and an assay for cardiac troponin-I with preliminary results in suspected myocardial infarction. Clin Chem 1992;11:2203-14.*
5) Cummins B, Auchland L, Cummins P. *Cardiac specific troponin I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. Am Heart J 1987;113:1333-44.*
6) Larue C, Calzolari C, Bertinchant J-P, Leclercq F, Grolleau R, Pau B. *Cardiac specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. Clin Chem 1993;39:972-9.*
7) Apple FS, Lowe M. *Cardiac troponin subunits I and T versus creatine kinase-MB in the diagnosis of myocardial injury and acute myocardial infarction. ASCP Check Sample CC 95-7 1995;35:99-116.*
8) Keshgegian AA, Feinberg NV. *Serum creatine kinase MB isoenzyme in chronic muscle disease. Clin Chem 1984;30:575-8.*
9) Potkin RT, Werner J, Trobaugh GB, Chestnut CH, Carrico J, Hallstrom A, *et al. Evaluation of noninvasive tests of cardiac damage in suspected cardiac contusion. Circulation 1982;66:627-31.*
10) Adams J, Bodor G, Davila-Roman V, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, *et al. Cardiac troponin I: A marker with high specificity for cardiac injury. Circulation 1993;88:101-6.*
11) Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R. *Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. J Lab Clin Med 1984;104:193-202.*
12) Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. *Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. Clin Chem 1995;41:1710-5.*
13) Sasse S, Brand N, Kyprianou P, Dhoot GK, Wade R, Arai M, *et al. Troponin I gene expression during human cardiac development and in end stage heart failure. Circ Res 1993;72:932-8.*
14) Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, *et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. NEJM 1996;335:1342-9.*
15) Apple FS, Voss E, Lund L, Preese L, Berger CR, Henry TD. *Cardiac troponin, CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. Clinica Chimica Acta 1995;237:59-66.*
16) Mair J, Wagner I, Morass B, Fridrich L, Lechleitner P, Dienstl F, *et al. Cardiac troponin I release correlates with myocardial infarction size. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995;33:869-72.*
17) Working group on the establishment of ischemic heart disease register. *Report of the fifth working group. WHO, Eur 8201 (5). Cophenhagen;1971.*
18) Schiller MB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, *et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:362.*
19) Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, *et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. Clinica Chimica Acta 1996;245:19-38.*
20) Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. *Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isozyme and cardiac troponin I. Clin Chem 1994;40:1291-5.*
21) Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. *Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and non-reperfused myocardial infarction. Am J Cardiol 1991;67:1360-7.*
22) Martins JT, Li DJ, Baskin LB, Jialal I, Keffer JH. *Comparison of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for the late diagnosis of myocardiac injury. Am J Clin Pathol 1996;106:705-8.*
23) Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jeremy RW. *Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function in humans. Circulation 1995;92:710-9.*
24) Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. *Biochemical markers of myocardial injury: Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Circulation 1993;88:750-63.*
25) Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, Hodege DO, Gersh BJ, Gibbsons RJ. *Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic 99mTc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. Circulation 1995;92:334-41.*

26) Holman ER, van Jonbergen HP, van Dijkman PR, van der Laarse A, Roos A, van der Wall EE. *Comparison of magnetic resonance imaging studies with enzymatic indexes of myocardial necrosis for quantification of myocardial infarct size. Am J Cardiol 1993;71:1036-40.*
27) Force T, Kemper A, Perkins K, Gilfoil M, Cohen C, Parisi AF. *Overestimation of infarct size by quantitative two-dimensional echocardiography: The role of tethering and of analytic procedures. Circulation 1986;73:1360-8.*
28) Bolli R. *Myocardial stunning in man. Circulation 1992;86: 1671-91.*
29) Nixon JV, Narahara KA, Smitherman TC. *Estimation of myocardial involvement in patients with acute myocardial infarction by two dimensional echocardiography. Circulation 1980;62:1248-55.*
30) Kisslo JA, Robertson D, Gilbert BW, von Ramm O, Behar VS. *A comparison of real-time, two-dimensional echocardiography and cineangiography in detecting left ventricular asynergy. Circulation 1977;55:134-41.*
31) Shibata J, Takahashi H, Itaya M, Nagata H, Itaya K, Bekki H, *et al. Cross-sectional echocardiographic visualization of the infarcted site in myocardial infarction: Correlation with electrocardiographic and coronary angiographic findings. J Cardiogr 1982;12:885-94.*
32) Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, Dillon JC, Feigenbaum H. *Cross-sectional echocardiography in acute myocardial infarction: Detection and localization of regional left ventricular asynergy. Circulaion 1979;60:531-8.*
33) Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB, Crampton RS, Beller GA, Martin RP. *Value of early two-dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1982 ; 49:1110-9.*
34) Grande R, Hansen B, Christiansen C, Naestoft J. *Estimation of acute myocardial infarct size in man by serum CK-MB measurement. Circulation 1982;65:756-64.*
35) Roberts R. *Enzymatic estimation of infarct size: Thrombolysis induced its demise: Will it now rekindle its renaissance? Circulation 1990;81:707-10.*
36) Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. *Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin I and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1995;25:574-81.*