

# 관동맥 협착질환에서 시술 전 측정된 hs-CRP 수치와 스텐트 시술 후 시술관련 심근손상과의 연관관계

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

최소연 · 양형모 · 탁승제 · 운명호 · 최정현 · 김민철 · 정진국  
최병주 · 최태영 · 장혁재 · 황교승 · 신준한 · 최병일

## Preprocedural hs-CRP Level Serves as a Marker for Procedure-Related Myocardial Injury During Coronary Stenting

So-Yeon Choi, M.D., Hyoung-Mo Yang, M.D., Seung-Jea Tahk, M.D., Myeong-Ho Yoon, M.D.,  
Jung-Hyun Choi, M.D., Min-Cheul Kim, M.D., Zhen-Guo Zheng, M.D.,  
Byoung-Joo Choi, M.D., Tae-Young Choi, M.D., Hyuk-Jae Chang, M.D.,  
Gyo-Seung Hwang, M.D., Joon-Han Shin, M.D. and Byung-il W. Choi, M.D.

Department of Cardiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

### ABSTRACT

**Background and Objectives** : Elevated hs-CRP (high sensitivity C-reactive protein) is well known as a biomarker reflecting the inflammatory process that might evoke the potential for microembolization of an atheromatous plaque, and imparts a poor prognosis in patients with coronary artery disease. We designed this study to evaluate whether the preprocedural hs-CRP level was associated with procedure-related myocardial injury following coronary stenting. **Subjects and Methods** : We obtained the plasma hs-CRP level from angina patient, who underwent coronary stenting, within 24 hours prior to the procedure, and divided the patients into either the normal CRP (hs-CRP <3 mg/L) or elevated CRP groups (hs-CRP ≥3 mg/L). We defined the reduction of TMP (TIMI myocardial perfusion) grade as at least one decrease in the TMP grade following coronary stenting compared with the pre-procedural TMP. We also evaluate the procedure-related myocardial damage by measuring CK-MB leakage after stenting. **Results** : We enrolled 279 lesions in 226 patients, who were divided into two groups: the normal CRP group (n=137, 1.28±0.71 mg/L) and the elevated CRP group (n=89, 6.89±4.23 mg/L). A reduction in the TMP grade was significantly more prevalent in the elevated CRP (20 lesions, 17.4%) compared to the normal CRP group (6 lesions, 3.7%, p=0.001). An elevated CRP level was related to an increased CK-MB leakage following stenting (elevated CRP group; 23 patients, 25.8%, normal CRP group; 21 patients, 15.3%, p=0.041). In a multivariable analysis, the only significant predictor of a reduction in the TMP grade following stenting was an elevated CRP level. **Conclusion** : Systemically detectable inflammatory activity, served by the plasma hs-CRP level, is associated with procedure-related microvascular injury, as assessed by a reduction in the TMP grade and CK-MB elevation following coronary stenting. (Korean Circulation J 2005;35:140-148)

**KEY WORDS** : Coronary artery disease ; C-Reactive protein ; Microcirculation ; Stents.

### 서 론

관동맥협착질환에서 동맥경화반의 자발적 파열이나 관동맥

중재술시 경화반 파열로 인해 형성되는 미세색전(microembolization)은 병변의 원위부에서 미세혈관의 협착과 수축 및 부종을 야기하고 혈소판의 응괴를 유발하여 미세 심근손상을

논문접수일 : 2004년 1월 14일

심사완료일 : 2005년 1월 10일

교신저자 : 탁승제, 442-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지 아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (031) 219-5708 · 전송 : (031) 219-5712 · E-mail : sjtahk@ajou.ac.kr

초래하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)2)</sup> 특히 관동맥 중재술시 발생하는 원위부 미세색전은 흔한 합병증으로 시술 직후 뿐 아니라 장, 단기 심장관련 사건 발생과 관련이 있음이 보고되었다.<sup>3)4)</sup> 이러한 미세색전의 발생은 관동맥 중재술의 복잡성 (complexity)과 병변의 특성 특히, 동맥경화반의 취약성과 관련이 있을 것으로 여겨진다.<sup>2)5)</sup>

혈장에서 측정되는 high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)은 신체내의 염증상태를 반영하는 생표지인자로 잘 알려져 있으며, 정상인의 경우 hs-CRP가 상승되어 있으면 향후 관동맥질환의 발생빈도가 높고, 다양한 관동맥협착 질환 환자군에서 상승된 hs-CRP 수치는 심장관련 주요사건을 예측할 수 있는 독립인자임이 잘 알려져 있다.<sup>6-9)</sup> 또한, 최근 관동맥 중재술을 시행받은 환자에서 시술 전 측정된 hs-CRP 수치가 관동맥 중재술 후 임상적 예후와 관련이 있다는 보고가 있다.<sup>10)</sup> 뿐만 아니라 급성심근경색에서 hs-CRP 수치가 증가되어있는 병변의 경우 동맥경화반의 박리, 파열 또는 궤양과 같은 형태적 취약성의 빈도가 증가한다는 연구가 알려져,<sup>11)</sup> hs-CRP가 관동맥협착질환에서 관동맥 중재술과 관련된 미세색전증을 예측할 수 있는 좋은 인자로 사용될 수 있을 것으로 여겨진다.

따라서 본 연구에서는 관동맥협착질환을 가진 환자에서 관동맥내 스텐트 삽입술시, 시술 전 측정된 혈장 hs-CRP 수치와 스텐트 삽입 후 시술관련 심근손상 발생과의 관계를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

2002년 5월부터 2003년 6월까지 아주대학교 병원에 협심증으로 입원하여 관동맥 조영술을 시행받고, 관동맥 조영술 결과 70% 이상의 심한 협착조건을 보여 관동맥내 스텐트 삽입술을 시행받은 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 문진, 신체 검진 및 혈액 검사소견을 분석하여 염증지표의 혈중 농도에 영향을 미칠 수 있는 심근경색, 과거 관동맥 질환으로 경피적 또는 수술적 치료를 받은 과거력, 지질 저하제나 항염증제(아스피린 제외) 복용, 악성종양, 급성 및 만성 염증질환, 손상질환, 간 및 신질환 환자(AST 또는 ALT >50 U/L, 혈중 크레아티닌 >1.5 mg/dL), 관동맥 조영술 전 CK-MB나 troponin T의 증가소견이 있었던 환자의 경우는 대상에서 제외하였으며, 관동맥 조영술에서 좌주간지병변, 완전협착병변, 원위부병변인 경우는 제외하였다.

환자의 임상진단으로 불안정형 협심증은 Braunwald가 제

시한 기준에 의해 분류하였다. 당뇨병이나 고혈압으로 현재 치료 중이거나 이전에 진단받은 과거력이 있는 경우 각각 당뇨병이나 고혈압으로 분류하였고, 고지혈증은 약물치료 중인 환자는 제외하였으므로 내원 당시 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상인 환자를 고지혈증으로 분류하였다.

### 혈장 hs-CRP의 측정

모든 대상환자에서 6시간 이상의 금식 후, 관동맥 조영술을 시행하기 전 24시간내에 채혈한 혈액의 혈장으로 hs-CRP를 측정하였다. Latex 응집법(Denka Seiken Ltd, Tokyo, Japan)을 이용하여 TBA 200FR 자동분석기(Toshiba Inc, Tokyo, Japan)로 정량적으로 측정하였다. 이 검사법의 최저 측정한계는 0.175 mg/L이고 CV(coefficient of variation)은 5% 미만이다. 검사값이 10 mg/L 이상의 값을 보인 환자는 반복 측정하였고 반복측정에서도 같은 결과를 보인 경우는 대상환자군에서 제외하였다.

대상환자는 측정된 혈장 hs-CRP의 수치에 따라 hs-CRP가 3 mg/L 이상인 경우를 CRP 상승군, 3 mg/L 미만인 경우를 CRP 비상승군으로 하여 두 군으로 분류하였다.

### 관동맥 조영술에서 정량적 분석, TIMI 혈류 및 TIMI 심근관류의 평가

Seldinger씨 방법으로 좌우 대퇴동맥에 2% 리도케인(lidocaine) 국소마취 하에 유도관을 삽입한 후 Judkins 혹은 Amplatz 진단도자를 사용하여 서로 직각을 이루는 4개 이상의 조사각에서 Philips H3000 혹은 BH3000(Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands)으로 선택적 관동맥 조영술을 시행하였으며, 관동맥 중재술 전과 직후에 영상을 얻어 automatic computerized edge detection method에 의해 정량적 분석을 하였다. 시술도중 혈관경련을 예방하기 위해 수시로 니트로글리세린(nitroglycerin)을 관동맥 내(100~300  $\mu$ g) 또는 설하(0.2~0.6 mg) 투여하였다.

관동맥내 스텐트 삽입술 전과 후에 관동맥 조영술의 분석을 통해 TIMI 혈류등급(TIMI flow grade) 및 TIMI 심근관류등급(TIMI myocardial perfusion grade)에 따라 혈류 및 관류정도를 평가하였다. 이전 연구에서 기술된 기준에 의해,<sup>12)13)</sup> TIMI 심근관류등급은 관련혈관이 분포하는 심근에 조영제가 충만 및 염색 그리고 제거되는 정도에 따라 분류하여 등급 0은 관련동맥이 분포하는 심근부위에 조직수준의 조영이 전혀 관찰되지 않는 경우, 등급 1은 심근조직의 조영은 관찰되나 지속적으로 남아있으면서 제거가 전혀되지 않는 경우, 등급 2는 심근조직의 조영이 관찰되고 제거되나 제거의 속도가 정상 기준심근보다 감소되어 있는 경우 그리고 등급 3은

결 과

심근조직의 뚜렷한 조영이 관찰되면서 심장의 박동 3회 내에 완전히 조영이 제거되는 경우로 정의하였다. TIMI 혈류 및 TIMI 심근관류등급은 서로 다른 두 명의 연구자에 의해 평가되었으며 서로 결과가 상이할 경우 제 3의 연구자와 일치하는 값으로 하였다.

시술 전과 후의 관동맥 조영술의 분석을 통해 시술 전보다 시술 후 TIMI 혈류등급 또는 TIMI 심근관류등급이 1 등급 이상 감소된 경우를 'TIMI 혈류 감소' 또는 'TIMI 심근관류 감소' 로 정의하였다.

혈액 내 심근효소의 측정

관동맥 중재술 전과 시술 후 2시간, 6시간, 12시간, 24시간에 심근효소인 creatine kinase(CK)와 CK-myocardial band (MB)를 측정하였다. 심근효소의 상승은 시술 전에 비해 시술 후 CK-MB가 정상 상한선의 2배 이상 증가한 경우로 정의하였다.

항응고제 및 항혈소판제의 투여

시술 중 헤파린(heparin)을 activated coagulation time 이 300 이상 되도록 정주하였으며, 아스피린(aspirin)은 100 mg을 관동맥 중재술 2~3일전 투약하여 지속 복용하고 티클로피딘(ticlopidine) 500 mg 또는 클로피도그렐(clopidogrel) 75 mg은 2~3일전 투약하여 시술 후 1개월간 경구투여 하도록 하였다. 시술 2~3일전 투약이 어려운 경우는 6시간 전 아스피린 300 mg과 티클로피딘 1500 mg 또는 클로피도그렐 300 mg을 경구투여하였다.

6개월 임상주적 관찰

본 연구에 포함되었던 모든 환자는 6개월 임상주적 관찰을 시행하였다. 심혈관계 합병증의 발생은 관찰기간 내 약물투여에 반응없는 협심증, 급성 심근경색, 입원이 필요되는 심부전, 시술 혈관의 재관류술 또는 사망으로 정의하였다.

통계방법

자료의 통계처리와 분석은 SPSS(Window 98 release 10.0)를 이용하였다. 모든 연속형 자료는 평균±표준편차로 표시하였으며, 각 변수들의 정규분포여부는 Kolmogorov-Smirnov 검사를 이용하여 분석하였다. 양군 간의 차이는 명목변수인 경우는 카이제곱법을 이용하였고 연속변수인 경우는 unpaired t-test를 시행하였다. 다변량 분석을 위해서는 logistic regression을 이용하였으며 odds ratio 및 그것의 95% confidence interval(CI)로 표시하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의 하다고 판정하였다.

대상환자의 임상 특성

대상환자는 모두 226명으로 이들 환자의 279개 관동맥 협착병변에 대하여 평가하였다. 전체 환자 중 남자가 127명(56%)이었고 이들의 평균 연령은 62±10세이었다. 226명의 환자 중에서 관동맥 중재술 전 측정된 혈장 hs-CRP가 3 mg/L 미만이었던 CRP 비상승군은 137명(61%)이었고, hs-CRP가 3 mg/L 이상이었던 CRP 상승군은 89명(39%)이었으며, 각 군의 평균 hs-CRP값은 CRP 비상승군의 경우 1.28±0.71 mg/L, CRP 상승군은 6.89±4.23 mg/L이었다.

CRP 상승군과 비상승군 간의 임상양상을 비교해 보면, 평균연령은 CRP 비상승군이 61±10세, CRP 상승군 64±9세로 CRP 상승군에서 의미있게 높았으며(p=0.028), 당뇨의 빈도가 CRP 비상승군은 29%(40/137명), CRP 상승군은 45%(40/89명)로 CRP 상승군에서 더 많았다(p=0.016). 그러나 성별, 고혈압의 유무, 고지혈증 동반여부, 흡연력, 심혈관계 질환의 가족력 등의 심혈관계 위험인자들은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 CRP 상승군에서 불안정형 협심증이 93%(83/89명)로 CRP 비상승군의 72%(98/137명)에 비해 통계학적으로 유의하게 많았다(p<0.001)(Table 1).

대상환자의 관동맥 조영술 결과

관동맥 조영술의 특성을 보면 CRP 상승군과 CRP 비상승군 두 군간에 관동맥 협착병변의 위치, 병변의 심한 정도 및 시술 전과 후의 최소내경, 내경협착의 정도 등은 차이가 없었다(Table 2).

시술 전 TIMI 혈류등급과 TIMI 심근관류등급의 분포를 보면, TIMI 3가 CRP 비상승군 84%, CRP 상승군 75%로 두

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients

	hs-CRP <3 mg/L (n=137)	hs-CRP ≥3 mg/L (n=89)	p
hs-CRP, mg/L	1.28±0.71	6.89±4.23	0.000
Age, yr	61.0±10.4	64.0±8.9	0.028
Male sex	79 (58)	48 (54)	0.615
Diabetes mellitus	40 (29)	40 (44.9)	0.016
Hypertension	69 (50)	52 (58)	0.235
Dyslipidemia TC ≥220 mmHg	27 (20)	23 (26)	0.278
Smoking	77 (56)	47 (53)	0.616
Family history	9 (7)	9 (10)	0.336
Clinical diagnosis			0.000
Stable angina	39 (29)	6 (7)	
Unstable angina	98 (72)	83 (93)	
Multivessel disease	87 (64)	64 (72)	0.056

Data presented are mean±SD or number (%) of patients. hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, TC: total cholesterol

군간에 TIMI 혈류등급의 차이는 없었으며, TIMI 심근관류등급 2와 심근관류등급 3이 CRP 비상승군에서 각각 33%와 44%, CRP 상승군에서 각각 30%와 44%로 TIMI 심근관류등급의 분포도 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 시술 후 TIMI

**Table 2.** Baseline angiographic and procedural characteristics

	hs-CRP <3 mg/L (n=164)	hs-CRP ≥3 mg/L (n=115)	p
Lesion			0.079
LAD	84 (51)	56 (49)	
LCX	31 (19)	34 (30)	
RCA	49 (30)	25 (22)	0.068
Reference vessel, mm	3.26±0.48	3.16±0.40	
Lesion length, mm	13.1±5.8	12.3±4.4	0.172
Preprocedure			
MLD, mm	0.61±0.39	0.58±0.30	0.557
%DS, %	81.33±10.56	81.13±9.29	0.879
Poststent			
MLD, mm	2.88±0.50	2.77±0.40	0.084
%DS, %	12.29±7.03	11.83±5.76	0.587
Stent size, mm	3.35±0.03	3.47±0.37	0.699
Stent/Reference vessel ratio	1.03±0.04	1.06±0.11	0.465

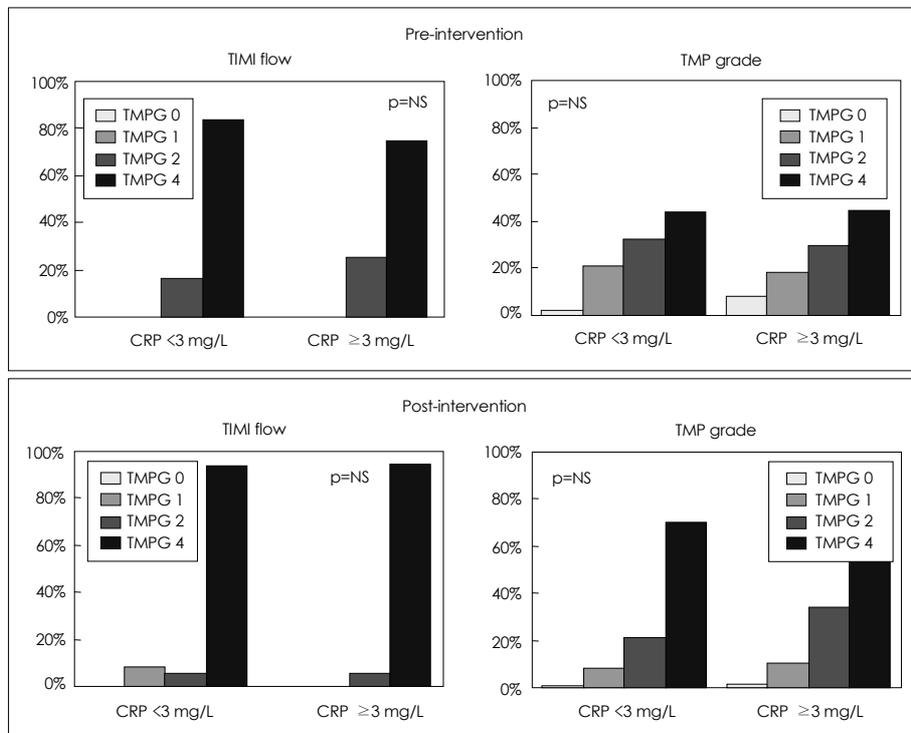
Data presented are mean ±SD or number (%) of patients. hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, LAD: left anterior descending artery, LCX: left circumflex artery, RCA: right coronary artery, MLD: minimal lumen diameter, %DS: percent diameter stenosis

혈류등급과 TIMI 심근관류등급의 분포 역시, TIMI 3가 CRP 비상승군에서 93%, CRP 상승군에서 94%로 두 군간에 TIMI 혈류등급의 차이는 없었고, TIMI 심근관류등급은 등급 2와 3이 CRP 비상승군에서 각각 21%, 69%, CRP 상승군이 각각 34%, 55%로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (Fig. 1).

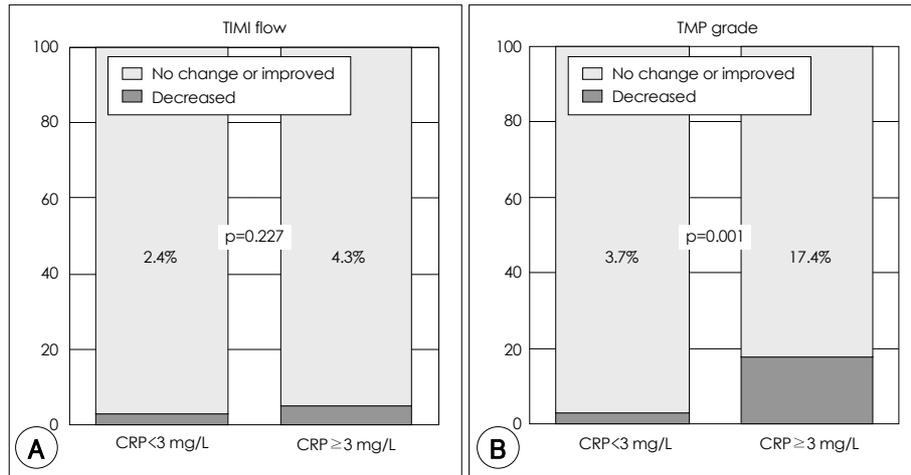
그러나, 관동맥 중재술 전과 후의 TIMI 혈류등급과 TIMI 심근관류등급의 변화를 보면, 시술 후 TIMI 혈류 감소의 빈도는 CRP 비상승군에서 2.4%(4/164명), CRP 상승군에서 4.3%(5/115명)로 두 군간에 의미있는 차이가 없었던 반면 (p=0.227), 시술 후 TIMI 심근관류의 감소 빈도는 CRP 비상승군에서 3.7%(6/164명), CRP 상승군에서 17.4%(20/115명)로 CRP 상승군에서 통계학적으로 유의하게 TIMI 심근관류의 감소가 많았다(p=0.001)(Fig. 2).

**심근효소의 상승여부 및 시술관련 합병증**

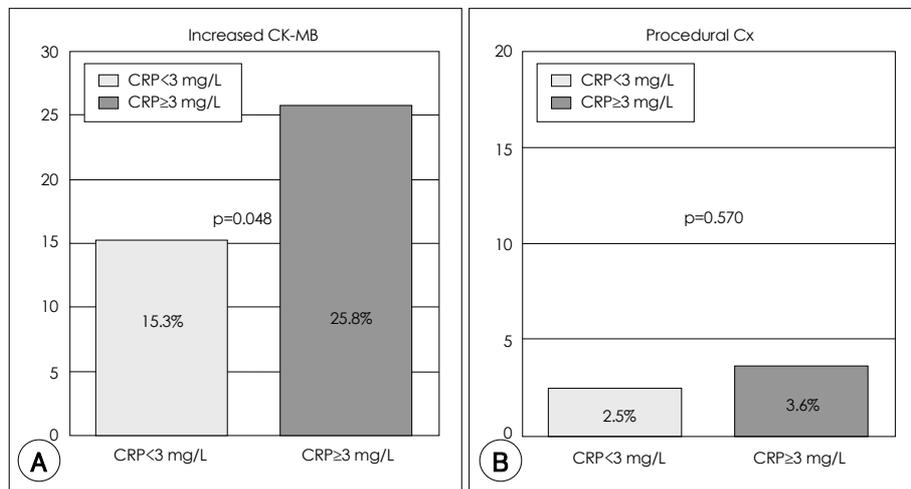
CRP 상승군과 CRP 비상승군 두 군간에 시술 후 CK-MB의 수치로 분석한 심근효소의 상승여부와 시술 관련 합병증을 비교해보면, 시술 후 심근효소의 상승은 CRP 비상승군에서 15.3%(21/137명), CRP 상승군에서 25.8%(23/89명)로 CRP 상승군에서 유의하게 높았다(p=0.041)(Fig. 3). 그러나 혈관박리나 급성 혈관폐색, no reflow 등의 시술관련 합병증



**Fig. 1.** Comparison of TIMI flow and TMP grade measured before and after percutaneous coronary intervention between elevated CRP group and normal CRP group. There were no differences of pre-interventional TIMI flow/TMP grade and post-interventional TIMI/TMP grade between two groups. CRP: C-reactive protein, TMP grade: TIMI myocardial perfusion grade, NS: not significant.



**Fig. 2.** Reduction of TIMI flow and TMP grade after percutaneous coronary intervention. The incidence of reduction of TIMI flow was not different between elevated CRP group and normal CRP group (A), but elevated CRP group had significantly high incidence of reduction of TMP grade compared to normal CRP group (B). CRP: C-reactive protein, TMP grade: TIMI myocardial perfusion grade.



**Fig. 3.** After coronary stenting, elevated CRP group related significantly to myocardial damage evidenced by CK-MB measurement (A). But there was no difference of procedural complication such as side branch occlusion, no-reflow and dissection between elevated CRP group and normal CRP group (B). CK-MB: creatine kinase-myocardial band, CRP: c-reactive protein, Cx: complication.

의 빈도는 CRP 비상승군에서 2.5%, CRP 상승군에서 3.7%로 두 군간에 차이가 없었다(p=0.570)(Fig. 3).

**스텐트 시술 후 미세심근손상에 미치는 영향인자**

스텐트 시술 후 미세 심근손상을 예측하는 인자에 대한 다변량 분석의 결과는 Table 3과 같다. Forward Wald selection을 추가로 적용한 결과 이상의 변수들 가운데 시술 전 CRP의 상승(hs-CRP ≥ 3 mg/L)이 시술 후 TIMI 심근관류의 감소로 평가한 미세 심근손상과 연관된 유일한 변수로 나타났다(odds ratio 4.35, 95% CI 1.11~17.09, p=0.035).

**시술관련 미세심근손상 여부와 6개월 임상주적 결과**

6개월 임상주적 관찰 결과 심혈관계 합병증은 대상환자 226명 중 모두 29명(12.8%)에서 발생하였다. 이들 중 급성

**Table 3.** Multivariable analysis of predictors for myocardial damage after stenting

	Odds ratio	95% CI	p
hs-CRP ≥ 3 mg/L	3.75	0.82-17.12	0.087
Age	1.03	0.96-1.11	0.399
Diabetes mellitus	1.16	0.32-4.25	0.826
Unstable angina	1.19	0.12-11.72	0.880
Preprocedural MLD	1.39	0.22-8.82	0.729

CI: confidence interval, hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, MLD: minimal lumen diameter

심근경색이 1명, 입원이 필요되는 심부전의 발생이 2명, 재관류술이 15명, 약물투여에 반응없는 협심증이 10명 그리고 사망은 1명이었다. 관동맥 스텐트 삽입술 후 TIMI 심근관류 등급의 감소 및 심근효소수치의 상승으로 평가한 시술관련 심근손상 여부와 6개월 심혈관계 합병증의 발생빈도를 보면, 시술 후 TIMI 심근관류등급의 감소 및 심근효소수치의 상

승이 없었던 환자 189명 중 19명(10.1%), 시술 후 TIMI 심근관류등급의 감소 또는 심근효소수치의 상승을 보였던 환자 32명 중 8명(25.0%), 시술 후 TIMI 심근관류등급의 감소하고 심근효소수치가 상승되었던 환자 5명 중 2명(40.0%)에서 심혈관계 합병증이 발생하여 시술관련 미세 심근손상의 여부와 심혈관계 합병증의 발생은 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다( $p=0.012$ ).

## 고 찰

최근까지도 살아있는 사람에서 미세혈관 손상(micrvascular damage)을 평가하는데 제한점을 가지고 있었기 때문에 이에 대한 중요성이 간과되어 온 것이 사실이다. 최근 몇 년 사이에 미세혈관 손상을 평가하는 여러 진단기법의 발전으로 관동맥 협착병변 그 자체나 시술과 관련된 미세심근 손상이 결코 적지 않은 빈도로 발생하고 그 결과 관동맥 협착질환에서 단기 및 장기 임상예후와 관련 있음이 밝혀져 심혈관 협착 질환의 개념 및 치료에 현격한 전환을 보이고 있다.

Alexander 등<sup>14)</sup>은 불안정형 협심증 및 비ST분절상승 심근경색환자에서 관동맥 중재술 후 CK-MB로 측정된 심근괴사의 정도가 시술 후의 6개월 심혈관 합병증 및 사망의 발생률과 관련이 있다고 보고하였다. 또한 Gibson 등<sup>15)</sup>에 의한 ESPRIT substudy에 의하면 안정형 및 불안정형 협심증 환자들을 대상으로 스텐트 삽입술 후에 TIMI 3를 획득하였을 때, 시술 24시간내 최대 CK-MB가 정상 상한선의 2배 이상 증가된 빈도가 TIMI 심근관류등급이 3인 환자군에서 4%인데 반해 심근관류등급이 3 미만인 환자군에서 40%로 10배 이상 빈도가 높음을 관찰할 수 있었다. 또한, TIMI 심근관류등급이 3 미만으로 감소되어있는 환자군에서 48시간내에 사망, 심근경색, 시술혈관의 응급재관류술, 혈전형성의 빈도가 통계적으로 유의하게 증가되어 있었고 장기적 심장관련 합병증 발생의 빈도도 통계적으로 유의하게 높았다.<sup>15)</sup>

이처럼 많은 연구들이 관동맥 협착질환에서 관동맥 중재술 시 시술관련 심근손상이 흔하게 발생하고 또 이것이 심혈관계의 나쁜 예후와 관련이 있음을 지지하지만 시술관련 심근손상의 기전에 대해서는 아직까지 명확히 밝혀져 있지 않다.<sup>2)14)</sup> 관동맥 중재술 시 시술관련 심근손상은 풍선확장이나 스텐트 확장에 의해 병변부의 경화반이나 혈전이 미세색소를 형성하게 되고 회복된 혈류를 통해 원위부 미세혈관에서 혈관폐색을 야기하며, 혈관손상에 따라 강력한 혈소판 작용제인 응고결합 트롬빈의 노출에 의해 활성화된 혈소판으로부터 분비되는 serotonin이나 thromboxane A<sub>2</sub> 같은 세포활성 물질이 혈관경련을 야기시키면서 원위부 미세혈관의 폐색을

악화시킬 것으로 여겨진다. 또한 갑작스런 혈류회복으로 유입되는 산소에서 유도되는 과산화 음이온(superoxide anion) 등과 같은 free radical의 활성화와 세포 내 칼슘의 과부하로 인한 재관류 손상도 관련이 있을 것으로 여겨진다.<sup>16)</sup>

관동맥 중재술 시 시술관련 심근손상은 시술의 복잡성 및 병변의 특성과 관련이 있을 것으로 여겨진다. 일반적인 풍선 확장술보다는 스텐트 삽입술, 고압 풍선확장술, 고속회전 또는 directional 죽상반절제술의 경우 시술 후 심근효소의 증가를 더 많이 관찰할 수 있었으며,<sup>17)</sup> 협착 관동맥의 병변길이 길수록 심근손상의 위험이 증가될 것으로 여겨진다. 그러나 아직까지 시술관련 심근손상과 연관된 동맥경화반의 특성은 잘 알려져 있지 않은데, 저자 등은 관동맥 협착병변에서 관동맥 중재술 시 시술과 관련된 심근손상과 동맥경화반의 특성과의 관계를 혈관내 초음파검사를 통해 분석한 결과, 연성 죽상반 특히 지질속을 함유한 죽상반의 경우 시술 후에 협착병변을 제거했음에도 불구하고 시술 전에 비해 시술 후 관동맥 혈류예비력이 감소함을 보고하여 시술시 죽상경화반의 특성이 혈관내 도플러검사를 통해 확인한 미세심근손상과 관련 있음을 제시한 바 있다.<sup>18)</sup> 하지만 혈관내 초음파를 통해 시술관련 심근손상을 유발할 수 있는 병변을 선별하기 위해서는 시술이 복잡하고 이에 따른 시간과 비용이 요구되므로 따라서 시술 전 이런 경화반의 특성을 반영하는 보다 쉽고 간단한 혈액검사를 통해 시술관련 미세심근손상의 고위험군을 밝힐 수 있다면 큰 도움이 될 것이다.

동맥경화증이 지속적이고 만성적인 염증 반응에 의해 발생하고 진행되는 것이 알려지면서 관동맥 질환과 혈중 염증지표들의 관계에 대한 많은 연구들이 진행되고 있다. 염증인자들 중에서 가장 많이 알려진 CRP는 건강인에서 향후 심혈관계 질환의 발생을 예측할 수 있는 독립적인 인자임이 잘 알려져 있고,<sup>6)</sup> 관동맥 협착질환이나 말초혈관질환이 있는 환자들은 정상인에 비해 상대적으로 염증지표들의 혈중 농도가 높다는 것이 알려져 있으며,<sup>7)</sup> 다양한 관동맥 질환 환자군들을 대상으로 한 연구에서 염증인자의 상승은 미래의 심장관련 사건의 발생을 예견할 수 있고 환자들의 예후를 반영하는 독립적인 인자로 알려져 있다.<sup>8)9)</sup>

최근 Chew 등<sup>10)</sup>은 심근경색을 제외한 환자군에서 관동맥 시술전 측정된 CRP의 값이 시술 후 30일 내 심근경색, 사망과 같은 심장관련 합병증의 발생을 예측하는 독립인자임을 보고하였다. 시술 전 심근효소수치가 모두 정상인 환자들을 대상으로 하였던 이 연구에서 증가된 CRP의 수치는 관동맥 병변의 염증상태 즉, 활성화된 관동맥 질환을 반영한다고 할 수 있겠다. CRP 3 mg/L를 기준으로 CRP상승군과 비상승군으로 분류하였던 이 연구에서 두 군간의 사망이나 심근경색발

생의 차이는 시술 5일 내에 현격한 차이를 보이고 30일 동안 이러한 차이는 지속되었다.<sup>10)</sup> 이는 관동맥질환의 염증정도를 반영하는 CRP가 시술결과에 직접적인 영향을 줌을 보여주는 결과이다.

지금까지 CRP가 동맥경화증의 심한 정도와 관련이 있다는 보고가 있었지만 대부분의 연구에서 CRP는 관동맥조영술상의 협착정도, 다혈관질환 등 병변의 심한 정도와는 직접적인 연관성이 없었다. 한국인 관동맥질환을 대상으로 한 구 등<sup>19)</sup>의 연구에서도 CRP의 증가는 병변의 심한 정도와 관련이 없었으며 불안정형 협심증에서 유의하게 상승되어 임상양상과 관련이 있음이 보고되었다. 따라서 체내 염증반응의 정도는 병변의 심한정도 보다도 죽상반의 안정성과 관련이 높다고 볼 수 있다. 최근 급성심근경색환자를 대상으로 한 연구에서도 CRP와 죽상반의 특성을 분석한 결과 CRP가 3 mg/L 이상 상승되어 있는 환자에서 관동맥 초음파 분석 결과 경화반의 파열의 빈도가 유의하게 높아 염증인자의 상승은 경화반의 취약성과 관련있음을 보고하였다.<sup>11)</sup>

또한 혈중 콜레스테롤 농도가 낮더라도 CRP가 높은 환자들의 경우 스타틴 계열의 지질 저하제를 사용하면 주요 심장 빈도를 낮출 수 있다는 연구 결과들이 보고되었고 국내에서도 불안정형 협심증 환자에서 통상용량의 심바스타틴을 투여하여 interleukin-6와 CRP같은 혈중 염증인자의 수치가 혈중 콜레스테롤의 감소와는 상관관계없이 감소함을 보고하였다.<sup>20)</sup> 이는 지질 저하제가 경화반의 안정성을 유지한다고 알려져 있으므로 염증인자는 경화반의 안정성을 반영한다는 것을 보여주는 연구라 할 수 있다.

최근에는 CRP가 단지 염증을 반영할 뿐 아니라 동맥경화반의 염증반응에 직접적인 역할을 할 가능성이 제시되었다.<sup>21)22)</sup> 심한 관동맥 협착질환과 연관된 급성환자에서 시행한 조직학적 연구에 의하면 CRP에 대한 면역조직화학 염색(immunohistochemical staining)를 통해 thin capped atheroma의 수와 관련이 있음을 보고하였다.<sup>23)</sup>

본 연구에서는 2003년 제시된 AHA/CDC 의 지침에 의해 심혈관계의 고위험군으로 분류된 hs-CRP 3 mg/L 이상인 경우를 CRP증가군으로 3 mg/L 미만인 경우를 CRP비증가군으로 분류하여 두 군간의 시술관련 심근손상 정도를 비교하였다.<sup>24)</sup> 연구결과 시술 전 측정된 hs-CRP의 값은 관동맥 조영술에서의 병변의 심한 정도와 관련이 없었으며 CRP상승군에서 불안정형 협심증의 빈도가 유의하게 높았다. 또한 시술 전후 두 군간의 TIMI 혈류등급이나 TIMI 심근관류등급의 차이는 없었으나 CRP증가군에서 시술 전에 비해 시술 후 TIMI 심근관류 감소의 빈도가 높았고, 시술 후 심근효소의 증가의 빈도가 많았다. 뿐만 아니라 다변이 분석결과 관동맥

내 스텐트 시술 후 TIMI 심근관류 감소의 유일한 예측인자는 시술전 측정된 hs-CRP의 상승이었다. 이러한 결과로 보아 시술 전 측정된 혈장 hs-CRP는 동맥경화반의 활성도 즉 병변의 취약성을 반영하여 불안정형의 임상양상을 나타내고 시술관련 심근손상을 예측할 수 있을 것으로 보인다.

뿐만 아니라 6개월 임상 경과의 관찰을 통해 시술관련 미세 심근손상은 임상적 예후에 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다. Alexander 등<sup>14)</sup>과 Gibson 등<sup>15)</sup>에 의한 연구에서와 같이 시술 후 평가한 TIMI 관류등급의 감소 및 심근효소수치의 상승으로 평가한 미세심근 손상여부는 장기적 심혈관계합병증 발생의 빈도와 관련이 있음을 알 수 있어, 시술 전 CRP의 증가는 시술관련 심근손상 및 이로 인한 심혈관계 합병증을 예측할 수 있음을 알 수 있다.

### 본 연구의 제한점

본 연구에서는 CRP외에 다양한 염증인자의 예측도를 보지는 못하였다. 향후 다양한 염증인자의 비교분석을 통해 임상적 예측도가 높은 인자를 밝히는 것이 중요할 것으로 보인다. 그러나 기존에 알려진 soluble adhesion molecule, IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ 같은 세포활성물질, serum amyloid A protein SAA, fibrinogen 등 다양한 염증인자들 중에서도 hs-CRP는 비교적 안정성이 있어 여러 가지 방법으로 측정이 가능하고 임상적인 의의가 잘 알려져 있어 임상에서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.<sup>24)</sup>

또한 본 연구에서는 심근손상의 지표로 심근효소수치와 TIMI 심근관류를 보았다. TIMI 심근관류는 복잡한 기구의 사용없이 관동맥 조영술만으로 심근관류를 평가할 수 있는 지표로 알려져 있다.<sup>25)26)</sup> 그러나 관련 혈관이 분포하는 미세혈관 내 조영제의 침투로 인한 심근의 opacification의 정도와 그 잔존시간으로 정도를 육안적으로 평가하므로 다소 주관적인 것이 단점이다.<sup>12)</sup> 또다른 심근손상의 평가지표인 심근효소수치에서 troponin T 또는 I가 보다 특이적이며 심근손상의 정도를 잘 반영하는 것으로 되어 있지만,<sup>27)28)</sup> 본 연구는 CK-MB만을 측정하였고 아직까지 심근손상을 평가하는 많은 연구에서 CK-MB를 측정하고 있다. 관동맥 중재술 후의 심근효소의 상승은 비관혈적 검사를 통한 심근관류 정도와도 좋은 상관관계를 보여 시술 후 CK-MB가 상승되어 있었던 환자에서 thallium 심근관류검사나 MRI에서 심근관류 저하 소견을 보고하고 있다.<sup>29)30)</sup>

본 연구의 결과 측정된 혈장 hs-CRP는 시술관련 심근손상을 예측할 수 있었고 이는 혈장 hs-CRP가 경화반의 활성도 즉 병변의 취약성을 반영한 것으로 여겨지나 직접적인 hs-CRP 수치와 경화반의 특성 그리고 이때의 심근손상 여부를

본 연구에서는 살펴보지 못하였다. 추후 이에 대한 연구를 통해 직접적인 관련성을 알아보는 것이 필요하다.

결론적으로 시술전 측정된 CRP는 동맥경화반의 활성화 즉, 병변의 취약성을 반영하여 불안정형의 임상양상을 나타내고 시술관련 심근손상을 예측할 수 있을 것으로 보인다. 시술 전 간단하게 혈장 hs-CRP를 측정하여 CRP가 증가되어 있는 고 위험군에서 경화반 안정성을 얻기위해 약물을 투여하거나 시술 시 원위부 보호기구와 같은 기계적인 보조요법으로 시술관련 심근손상의 위험을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

관동맥 협착질환 환자에서 시술 전 측정된 CRP를 비롯한 염증수치가 스텐트 시술 후 장기 예후와 연관되어 있음은 잘 알려져 있고 스텐트 시술 후 시술관련 심근손상은 동맥경화반의 원위부 색전과 관련될 것으로 여겨지나 아직까지 CRP와 시술관련 심근손상의 직접적인 관계는 알려지지 않았다.

### 방 법 :

협심증으로 입원 후 관동맥조영술을 시행하여 관동맥 협착질환으로 진단받고 스텐트 삽입술이 필요했던 환자를 대상으로 관동맥 스텐트 삽입술 전후에 관동맥 조영술을 비교 분석하였다. 대상환자에서 급성심근경색은 제외하였다. 시술 전 시행한 hs-CRP 검사의 결과에 따라 3 mg/L 이상인 환자를 CRP 상승군, 3 mg/L 미만인 환자를 CRP 비상승군으로 분류하였으며 이들의 임상양상과 관동맥 조영술상의 결과, 시술 후 심근효소의 증가여부를 평가하였다. 시술관련 심근손상 여부를 평가하기 위해 관동맥 조영술상의 TIMI 혈류 및 심근관류등급을 측정하였으며, 시술 전과 비교하여 시술 후 TIMI 혈류가 감소한 경우 'TIMI 혈류 감소', 시술 후 TIMI 심근관류가 감소한 경우 'TIMI 심근관류 감소'로 정의하였고 시술 후 CK, CK-MB를 2, 6, 12, 24시간 측정하여 심근효소수치의 증가를 평가하였다.

### 결 과 :

226명의 환자(평균연령 62±10세, 남자 127명)에서 279개의 병변(좌전하행지 140개, 좌회선지 65개, 우지 74개)을 대상으로 하였다. 대상환자 중 불안정형 협심증 181명, 안정형 협심증 45명이었다. 전체환자 중 89명이 CRP 상승군이었고 (6.89±4.23 mg/L) CRP 비상승군은 137명이었으며(1.28±0.71 mg/L), CRP 상승군에서 비상승군보다 불안정형 협심증 환자가 많았다(CRP 상승군 93%, CRP 비상승군 72%, p=0.000). 관동맥 조영술상의 특징은 CRP 상승군과 비상승군 사이에 차이가 없었으나 시술 후 TIMI 심근관류 감소는 CRP

상승군에서 20명(17.4%)이었고, CRP 비상승군에서 6명(3.7%)으로 CRP 증가군에서 유의하게 빈도가 많았다(p=0.001). 또한 시술 후 심근효소의 증가는 CRP 상승군에서 23명(25.8%)이었고, CRP 비상승군에서 21명(15.3%)으로 CRP 상승군에서 유의하게 빈도가 많았다(p=0.041). 다변량 분석결과 시술전 CRP의 상승은 스텐트 시술 후 TIMI 관류감소로 평가한 미세심근손상과 관련된 유일한 예측인자이었다.

### 결 론 :

관동맥 협착질환에서 관동맥 스텐트 삽입술 시 시술 전 측정된 혈장 hs-CRP의 수치는 관동맥 조영술상의 TIMI 관류등급, 시술 후 심근효소 수치의 증가로 평가한 시술관련 심근손상과 유의한 연관관계가 있었으며, 따라서 시술 전 간단하게 혈장 hs-CRP를 측정하여 CRP가 증가되어 있는 고 위험군에서 경화반 안정성을 얻기 위해 약물을 투여하거나 시술 시 원위부 보호기구와 같은 기계적인 보조요법으로 시술관련 심근손상의 위험을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

**중심 단어 :** 관동맥 질환 ; C-reactive protein ; 관동맥 미세 혈류 ; 스텐트 삽입술.

## REFERENCES

- Hori M, Inoue M, Kitakaze M, et al. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization. *Am J Physiol* 1986;250:H509-18.
- Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570-80.
- Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, et al. Long term protection from myocardial ischemic events after brief integrin beta 3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997;278:479-84.
- Lincoff AM, Tchong JE, Califf RM, et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in the EPILOG trial. *Circulation* 1999;99:1951-8.
- Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al. A comparison of coronary angioplasty with directional atherectomy in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993;329:221-7.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
- Tataru MC, Meinrich J, Junker R, et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2000;21:1000-8.
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
- Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established

- markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992-7.
- 11) Sano T, Tanaka A, Namba M, et al. *C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. Circulation* 2003;108:282-5.
  - 12) Gibson CM, Ryan K, Sparano A, et al. *Angiographic methods to assess human coronary angiogenesis. Am Heart J* 1999;137:169-79.
  - 13) Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. *Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation* 1998;97:2302-6.
  - 14) Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, et al. *Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. JAMA* 2000;283:347-53.
  - 15) Gibson CM, Murphy SA, Marble SJ, et al. *Relationship of creatine kinase-myocardial band release to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grade after intracoronary stent placement. Am Heart J* 2002;143:106-10.
  - 16) Antman EM, Braunwald E. *Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P editor. Heart Disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2001. p.1145-9.*
  - 17) Omoigui NA, Silver MJ, Rybicki LA, et al. *Influence of a randomized clinical trial on practice by participating investigators: lessons from the coronary angioplasty versus excisional atherectomy trial (CAVEAT). J Am Coll Cardiol* 1998;31:265-72.
  - 18) Choi SY, Tahk SJ, Choi BJ, et al. *Who is the embolizer? Ultrasound plaque characteristics resulting in distal embolism during percutaneous coronary intervention. Circulation* 2003;108 (Suppl):S675.
  - 19) Koo BK, Choi DH, Ryu SK, et al. *Role of inflammation on coronary artery disease in Koreans. Korean Circ J* 2002;32:988-95.
  - 20) Park SY, Kwak JJ, Park SH. *Dose dependent changes of lipid profiles, IL-6 and CRP in unstable angina patients after simvastatin therapy. Korean Circ J* 2003;33:663-70.
  - 21) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. *Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation* 2000;102:2165-8.
  - 22) Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. *C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-9.
  - 23) Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al. *Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. Circulation* 2002;105:2019-23.
  - 24) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. *Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. Circulation* 2003;107:499-511.
  - 25) Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. *Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. Circulation* 2000;101:125-30.
  - 26) Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB. *Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 2002;39:591-7.
  - 27) Johansen O, Brekke M, Stromme JH, et al. *Myocardial damage during percutaneous transluminal coronary angioplasty as evidenced by troponin T measurement. Eur Heart J* 1998;19:112-7.
  - 28) Reimers B, Lachin M, Cacciavillani L, et al. *Troponin T, creatine kinase MB mass, and creatine kinase MB isoform ratio in the detection of myocardial damage during non-surgical coronary revascularization. Int J Cardiol* 1997;60:7-13.
  - 29) Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, et al. *Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. Circulation* 2001;103:2780-3.
  - 30) Ellis SG, Guetta V, Miller D, Whitlow PL, Topol EJ. *Relation between lesion characteristics and risk with percutaneous intervention in the stent and glycoprotein IIb/IIIa era: an analysis of results from 10 907 lesions and proposal for new classification scheme. Circulation* 1999;100:1971-6.