

관동맥 협착질환에서 스텐트 시술 후 관동맥 혈류예비력의 감소와 연관된 죽상반의 특성: 관동맥내 초음파 분석

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

최소연 · 탁승제 · 윤명호 · 최병주 · 정진국 · 황교승 · 신준한

Plaque Characteristics Related to Reducing the Coronary Flow Reserve after Stenting: an Intravascular Ultrasound Study

So-Yeon Choi, MD, PhD, Seung-Jea Tahk, MD, PhD, Myeong-Ho Yoon, MD, PhD, Byoung-Joo Choi, MD, Zhen-Guo Zheng, MD, Gyo-Seung Hwang, MD, PhD and Joon-Han Shin, MD

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

ABSTRACT

Background and Objectives : A reduction of the coronary flow reserve (CFR) following successful percutaneous coronary intervention (PCI) is related to microvascular impairment. Embolization of atherosclerotic debris during PCI is a possible explanation for the finding of abnormal coronary Doppler flow following PCI. **Subjects and Methods :** The CFR and intravascular ultrasound (IVUS), both before and after PCI, were recorded in 69 lesions of 69 patients with coronary artery disease. An abnormal CFR was defined as one with no change or a decrease after successful PCI. **Results :** The patients were divided into abnormal (n=17) and normal CFR (n=52) groups. After stenting, the hyperemic flow velocity was significantly lower in the abnormal CFR group (39.3 ± 12.6 vs. 48.9 ± 15.4 cm/s, $p=0.022$). 94 and 29% of the abnormal group had soft plaques and lipid cores, respectively, compared with 62 and 2% in the normal CFR group (soft plaque: $p=0.029$, lipid core: $p=0.002$). The abnormal CFR group had smaller post-procedural vessels (15.1 ± 4.2 vs. 18.2 ± 4.9 mm², $p=0.039$) and plaque areas (6.8 ± 2.7 vs. 9.9 ± 3.8 mm², $p=0.006$). Furthermore, the abnormal CFR group showed less vessel expansion (1.7 ± 5.5 vs. 5.0 ± 3.9 mm², $p=0.018$) and greater plaque loss (4.1 ± 5.3 vs. 0.7 ± 3.4 mm², $p=0.009$). The abnormal CFR group had an increased CK-MB following PCI (4 patients, 23.5% vs. 2 patients, 3.8%, $p=0.029$). In a multivariable analysis, the only predictor of an abnormal CFR was the presence of a lipid core within the plaque. **Conclusion :** Soft plaques, the presence of a lipid core and a large reduction in plaques increase the risk of microembolization during the PCI procedure. (Korean Circulation J 2006;36:192-199)

KEY WORDS : Coronary artery disease ; Ultrasonics ; Stents.

서론

관동맥 협착질환에서 죽상반의 자발적 파열이나 관동맥 중재술시 죽상반 파열로 인해 형성되는 미세색전(microembo-

lization)은 병변의 원위부에서 미세혈관의 협착과 수축 및 부종을 야기하고 혈소판의 응괴를 유발하여 미세심근손상을 초래하는 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 특히 관동맥 중재술시 발생하는 원위부 미세색전은 흔한 합병증으로 시술 직후 뿐 아니라 단기 및 장기 심장관련사건 발생과 관련됨이 보고되었다.^{3,4)} 이러한 미세색전의 발생은 병변의 특성 및 관동맥 중재술의 복잡성(complexity)과 관련이 있을 것으로 여겨지지만^{2,5)} 아직까지 연구된 바가 많지 않다.

심근손상의 지표로는 혈액학적 검사를 통해 심근효소의 변화를 관찰하는 방법과 비관혈적 영상기법으로 조영심초음파

논문접수일 : 2005년 6월 7일

수정논문접수일 : 2005년 12월 28일

심사완료일 : 2006년 2월 9일

교신저자 : 탁승제, 442-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (031) 219-5712 · 전송 : (031) 219-5708

E-mail : sjtahk@ajou.ac.kr

검사, 자기공명영상(MRI: magnetic resonance imaging, 양전자 방사 단층촬영(PET: positron emission tomography) 등이 있고, 관혈적 방법으로 관동맥 조영술상의 Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI) 심근관류정도, 관동맥내 도플러 유도철선을 이용한 관동맥 혈류예비력이 있는데,⁶⁻¹⁰⁾ 이들 중 관동맥 혈류예비력은 관동맥의 협착정도와 미세혈관의 기능장애에 영향을 받으므로, 협착이 성공적으로 제거된 후 시술전에 비해 감소된 혈류예비력은 시술관련 미세심근손상만을 반영하는 객관화된 지표로 사용되어질 수 있으며 관동맥 중재술시에 시술 직후 평가할 수 있는 장점이 있다.

따라서 본 연구에서는 관동맥 협착질환을 가진 환자에서 관동맥내 스텐트 삽입술시, 관동맥 혈류예비력으로 시술관련 미세심근손상 발생을 평가하고 이와 관련된 병변의 특성을 관동맥내 초음파분석을 통해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상환자

1997년 1월부터 2002년 6월까지 아주대학교 병원에 흉통으로 내원하여 시행한 비관혈적 검사에서 심근허혈의 소견을 보이거나 전형적인 협심증으로 관동맥 조영술을 시행 받고, 관동맥 조영술 결과 50% 이상의 협착이 있어 관동맥내 스텐트 삽입술을 시행받은 환자 중, 관동맥에 스텐트 삽입술 전후에 도플러 유도철선을 이용하여 관동맥 혈류예비력을 측정하였고 관동맥내 초음파검사를 시행한 환자를 대상으로 하였다.

이들 중 급성 및 진구성 심근경색, 과거 관동맥 중재술을 시행 받은 과거력, 악성종양, 급성 및 만성 염증질환, 손상질환, 간 및 신질환 환자(AST 또는 ALT >50 U/L, 혈중 크레아티닌 >1.5 mg/dL)인 경우는 대상에서 제외하였으며, 관동맥 조영술에서 좌주간지병변, 완전협착병변, 원위부병변, 다혈관질환으로 두 개 이상의 스텐트가 삽입된 경우는 제외하였다. 환자의 임상진단으로 불안정형 협심증은 진료기록에 따른 흉통의 양상을 보아 Braunwald가 제시한 기준에 의해 분류하였다.

관동맥 조영술 및 정량적 분석

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 관동맥내(100~300 μ g) 또는 설하(0.2~0.6 mg) 투여하였다.

Doppler 유도철선을 이용한 관동맥 혈류예비력의 측정

관동맥의 혈류측정은 시술 전과 직후, 관동맥내 병변 원위부에 0.014 inch 도플러 유도철선(FloWire[®], Cardiometrics)을 위치시킨 후 시행하였다. 기저시 평균최대속도(baseline average peak velocity: APV)를 측정하고 아데노신(adenosine) 24~48 μ g을 관동맥내 주입 후 최대 충혈시 평균최대속도(hyperemic APV)를 측정하였다. 관동맥 혈류예비력은 기저시 평균최대속도와 최대 충혈시 평균최대속도의 비(hyperemic APV/baseline APV)로 정의하였다. 혈류예비력은 3회 측정하여 그 평균값을 구하였고 측정값이 기존 측정값의 20% 오차범위를 넘어서는 경우는 반복 측정하였다.

관동맥내 스텐트 삽입 직후 시행한 관동맥 혈류예비력이 시술 전에 비해 증가한 경우를 '정상 CFR 반응군', 시술 후 관동맥 혈류예비력이 변화가 없거나 오히려 감소한 경우를 '비정상 CFR 반응군'으로 분류하였다.

관동맥내 초음파검사

관동맥내 초음파검사는 2.9 F 크기의 40 MHz 초음파도자(UltraCross[™] Boston Scientific, Sunnyvale, CA, USA)를 이용하여 시행하였다. 영상의 분석은 초음파도자를 관동맥내 삽입, 병변 원위부에 위치시킨 후 motorized pull-back 기구를 이용하여 일정속도(0.5 mm/s)로 근위부를 향해 당기면서 얻어진 2차원의 초음파영상을 imaging console(Clear-View Ultra Boston Scientific, Sunnyvale, CA, USA)에 내장된 분석 software를 통해 분석하였다.

병변의 양적측정은 내경면적(lumen area: LA), 혈관면적(vessel area: VA), 죽상반면적(plaque area: PA), 퍼센트 죽상반면적(percent plaque area: % PA), 최대내경(maximal lumen diameter), 최소내경(minimal lumen diameter), 최대죽상반두께(maximal plaque thickness), 최소죽상반두께(minimal plaque thickness)를 측정하였으며, 내경대칭지수(lumen symmetry index: LSI)는 최소내경과 최대내경의 비로, 죽상반편재지수(plaque eccentric index: PEI)는 최소죽상반두께와 최대죽상반두께의 비로 구하였다. 또한 혈관의 재형성지수(remodeling index, RI)는 다음과 같이 계산하였다.

$$RI = \text{병변부의 VA} / \text{병변근위부 표준혈관의 VA}$$

재형성지수가 1보다 크거나 혹은 같은 경우에 보상성 재형성이라고 하였고 수치가 1보다 작은 경우는 수축성 재형성이라고 정의하였다. 이때 병변의 경계부위에서 10 mm 내의 가장 죽상반이 적고 side branch가 없는 부위를 근위부 표준혈관으로 선택하였다.

관동맥내 초음파검사를 통해 죽상반을 성분에 따라 연성 혹은 경성 두 종류로 나누었다. 죽상반의 80% 이상 부위가 외막과 비교하여 echoreflexivity가 낮은 경우에 연성죽상반이라고 하였고, 같거나 더 증가하면서 acoustic shadowing

을 동반 혹은 동반하지 않은 경우에 경성죽상반이라고 정의하였다. 또한 죽상반내의 지질속(lipid core)의 존재는 죽상반내 echolucent zone의 여부로 판단하였는데 죽상반내에 낮은 echogenicity 영역의 두께가 >0.3 mm일 때 지질속이 있다고 정의하였다.¹¹⁾¹²⁾ 이때 죽상반내 칼슘에 의한 acoustic shadowing이 180° 이상인 경우에는 정확한 VA를 측정하기 어렵기 때문에 연구에서 제외하였다.

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 time이 300이상 되도록 정주하였으며, 아스피린(aspirin)은 100 mg을 관동맥 중재술 2~3일전 투약하여 지속 복용토록 하였고, 티클로피딘(ticlopidine) 500 mg 또는 클로피도그렐(clopidogrel) 75 mg은 2~3일전 투약하여 시술 후 1개월간 또는 그 이상 경구투여 하도록 하였다. 시술 2~3일전 투약이 어려운 경우는 6시간 전 부하용량을 투여하였다.

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 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

대상환자의 임상 특성

69명의 환자 69개의 병변을 대상으로 하였다. 이들의 평균 나이는 57±10세였고, 이 중 51명(73.9%)이 남자였다. 69명의 환자 중 관동맥내 스텐트 삽입술 후 시술 전에 비해 관동맥 혈류예비력이 증가된 정상 CFR 반응군에 해당되는 환자는 52명이었고, 시술 후 관동맥 혈류예비력이 변화없거나 또는 오히려 감소한 비정상 CFR 반응군 환자는 17명이었다. 두 군간의 임상적 특성을 비교해보면 당뇨, 고혈압, 흡연력 등 위험인자들의 차이는 없었고, 임상 진단명 또한 불안정형 협심증이 정상 CFR 반응군에서 40명(76.9%), 비정상 CFR

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients

	Abnormal CFR (n=17)	Normal CFR (n=52)	p
Age (years)	59±7	56±11	0.177
Male (sex)	10 (59)	41 (79)	0.121
Diabetes mellitus	2 (12)	10 (19)	0.392
Hypertension	11 (65)	24 (46)	0.410
Dyslipidemia TC ≥220 (mmHg)	8 (18)	6 (12)	0.797
Smoking	7 (41)	31 (60)	0.340
Clinical diagnosis			0.797
Stable angina	3 (18)	11 (21)	
Unstable angina	14 (82)	41 (77)	
LVEF (%)	717	706	0.592
<40 (%)	0 (0)	1 (2)	
LVH	9 (53)	18 (34.6)	0.404

Data presented are mean±SD or number (%) of patients. CFR: coronary flow reserve, TC: total cholesterol, LVEF: left ventricular ejection fraction, LVH: left ventricular hypertrophy

Table 2. Baseline angiographic and procedural characteristics

	Abnormal CFR (n=17)	Normal CFR (n=52)	p
LAD lesion	11 (65)	34 (65)	0.965
Reference vessel (mm)	3.32±0.44	3.47±0.37	0.186
Lesion length (mm)	14.24±10.72	13.43±4.41	0.690
Preprocedure			
MLD (mm)	1.18±0.33	1.10±0.34	0.409
%DS (%)	64.21±8.93	68.09±9.72	0.150
Postprocedure			
MLD (mm)	3.09±0.41	3.37±0.33	0.137
%DS (%)	16.33±10.08	16.01±8.29	0.941
Stent size (mm)	3.35±0.03	3.41±0.04	0.699
Stent/reference vessel ratio	0.99±0.04	0.98±0.01	0.804

Data presented are mean±SD or number (%) of patients. CFR: coronary flow reserve, LAD: left anterior descending artery, MLD: minimal lumen diameter, %DS: percent diameter stenosis

반응군에서 14명(82.4%)으로 차이가 없었다. 심초음파검사에서 좌심실 구출율이나 좌심실비대의 빈도도 두 군간에 차이가 없었다(Table 1).

관동맥 조영술 결과

관동맥 조영술의 특성을 살펴보면 병변의 위치는 두 군 모두에서 좌전하행지가 가장 많았다. 정상 CFR 반응군과 비정상 CFR 반응군 두 군간에 시술 전 비교혈관의 크기, 병변의 길이는 차이가 없었으며, 시술 전과 후 병변의 최소내경 및% 내경협착도 차이가 없었다. 또한 시술시 삽입된 스텐트 크기, 길이 및 삽입 시 압력의 차이는 없었다(Table 2).

심근효소의 상승여부 및 시술관련 합병증

시술 전 심근효소의 검사에서 대상환자 모두 CK-MB는 정상범위였으며 두 군의 평균값 차이는 없었다. 정상 CFR 반응군과 비정상 CFR 반응군 두 군간에 시술 후 CK-MB의 수

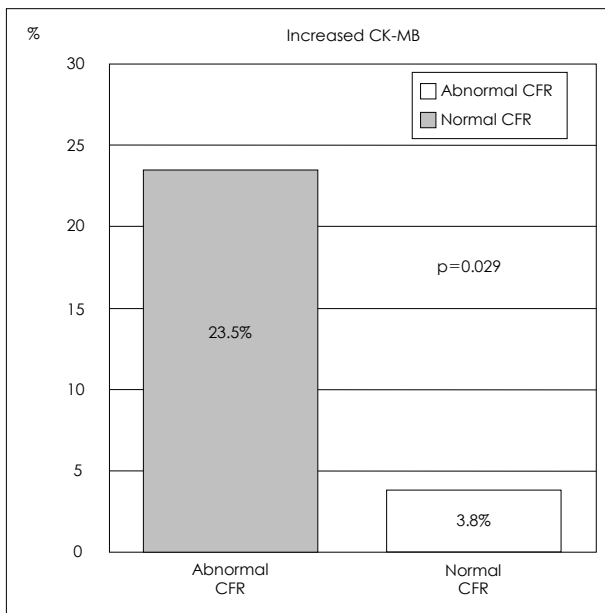


Fig. 1. The increment in CK-MB after stenting. The abnormal CFR group showed post-procedural myocardial damage as evidenced by the CK-MB measurement, although there were no procedural complications, such as side branch occlusion, no-reflow, or coronary dissection. CK-MB: creatine kinase-myocardial band, CFR: coronary flow reserve.

치료 분석한 심근효소의 상승여부와 시술 관련 합병증을 비교해보면, 시술 후 심근효소의 상승은 정상 CFR 반응군에서 3.8%(2/52명), 비정상 CFR 반응군에서 23.5%(4/17)로 비정상 CFR 반응군에서 유의하게 높았다($p=0.029$)(Fig. 1).

관동맥내 도플러검사 및 관동맥 혈류예비력 결과

관동맥내 스텐트 삽입 전 시행한 관동맥 혈류예비력은 정상 CFR 반응군의 경우 2.1 ± 0.8 이고 비정상 CFR 반응군은 2.4 ± 0.9 로 두 군간에 통계적 유의한 차이가 없었다($p=0.051$). 두 군의 스텐트 시술 후 관동맥 혈류예비력은 정상 CFR 반응군이 3.2 ± 1.2 이었고, 비정상 CFR 반응군은 2.2 ± 0.6 이었다($p=0.001$). 두 군간의 시술 전 기저시 및 최대충혈시 평균최대혈류속도의 차이는 없었으며, 스텐트 삽입 후에는 기저시 비정상 CFR 반응군이 19.3 ± 7.7 cm/sec, 정상 CFR 반응군이 17.0 ± 7.7 cm/sec로 차이가 없었던 반면($p=0.295$), 최대충혈시 평균최대혈류속도는 비정상 CFR 반응군이 39.3 ± 12.6 cm/sec, 정상 CFR 반응군이 48.9 ± 15.4 cm/sec로 비정상 CFR 반응군에서 통계적으로 유의하게 낮았다($p=0.022$)(Table 3).

관동맥내 초음파검사를 통한 병변의 특성

관동맥내 초음파검사를 통해 죽상반의 질적 특성을 보면 연성 죽상반이 비정상 CFR 반응군에서 94.1%(16/17 병변), 정상 CFR 반응군에서 61.5%(32/52 병변)로 통계적으로 유의하게 비정상 CFR 반응군에서 빈도가 많았으며($p=0.029$), 지질속의 유무를 보면 비정상 CFR 반응군에서 29.4%(5/17 병변), 정상 CFR 반응군에서 1.9%(1/52 병변)으로 통계적으

Table 3. Flow velocity parameters in Doppler study

	Abnormal CFR (n=17)	Normal CFR (n=52)	p
Preprocedure			
Baseline APV	13.9 ± 3.9	15.9 ± 5.6	0.167
Hyperemic APV	34.5 ± 11.6	32.1 ± 12.7	0.124
CFR	2.4 ± 0.9	2.1 ± 0.8	0.051
Postprocedure			
Baseline APV	19.3 ± 7.7	17.0 ± 7.7	0.295
Hyperemic APV	39.3 ± 12.6	48.9 ± 15.4	0.022
CFR	2.2 ± 0.6	3.2 ± 1.2	0.001

Data presented are mean \pm SD. CFR: coronary flow reserve, APV: average peak velocity

Table 4. Qualitative assessment in IVUS study

	Abnormal CFR (n=17)	Normal CFR (n=52)	p
Plaque characteristics			
Soft plaque	16 (94)	32 (62)	0.029
Lipid core	5 (29)	1 (2)	0.002
Coronary remodeling			
Compensatory	8 (47)	16 (31)	0.378

Data presented are mean \pm SD or number (%) of patients. IVUS: intravascular ultrasound, CFR: coronary flow reserve

Table 5. Quantitative assessment in IVUS study

	Abnormal CFR (n=17)	Normal CFR (n=52)	p
Preprocedure			
MLD	1.6 ± 0.4	1.6 ± 0.3	0.832
LA	2.5 ± 1.4	2.6 ± 1.2	0.783
VA	13.7 ± 6.1	13.2 ± 4.5	0.786
Total PA	11.2 ± 5.7	10.5 ± 4.4	0.661
Plaque burden (%)	80.7 ± 8.7	77.3 ± 12.1	0.345
PEI	0.21 ± 0.12	0.27 ± 0.17	0.205
LSI	0.87 ± 0.06	0.86 ± 0.09	0.598
Postprocedure			
MLD	3.1 ± 0.3	2.9 ± 0.4	0.171
LA	8.3 ± 1.8	8.3 ± 1.9	0.944
VA	15.1 ± 4.2	18.2 ± 4.9	0.039
Total PA	6.8 ± 2.7	9.9 ± 3.8	0.006
Plaque burden (%)	28.9 ± 15.2	33.6 ± 14.9	0.663
Acute lumen gain	5.8 ± 1.5	5.9 ± 1.9	0.962
Vessel expansion	1.7 ± 5.5	5.0 ± 3.9	0.018
Plaque loss	4.1 ± 5.3	0.7 ± 3.4	0.009

Data presented are mean \pm SD. IVUS: intravascular ultrasound, CFR: coronary flow reserve, MLD: minimal lumen diameter, LA: lumen area, VA: vessel area, PA: plaque area, PEI: plaque eccentric index, LSI: lumen symmetric index

로 유의하게 비정상 CFR 반응군에서 지질속을 동반한 경우가 많았다($p=0.002$). 혈관의 보상성 재형성 여부는 비정상 CFR 반응군이 47.1%(8/17 병변)이고, 정상 CFR 반응군 30.7%(16/52 병변)로 두 군간의 유의한 차이가 없었다($p=0.378$)(Table 4).

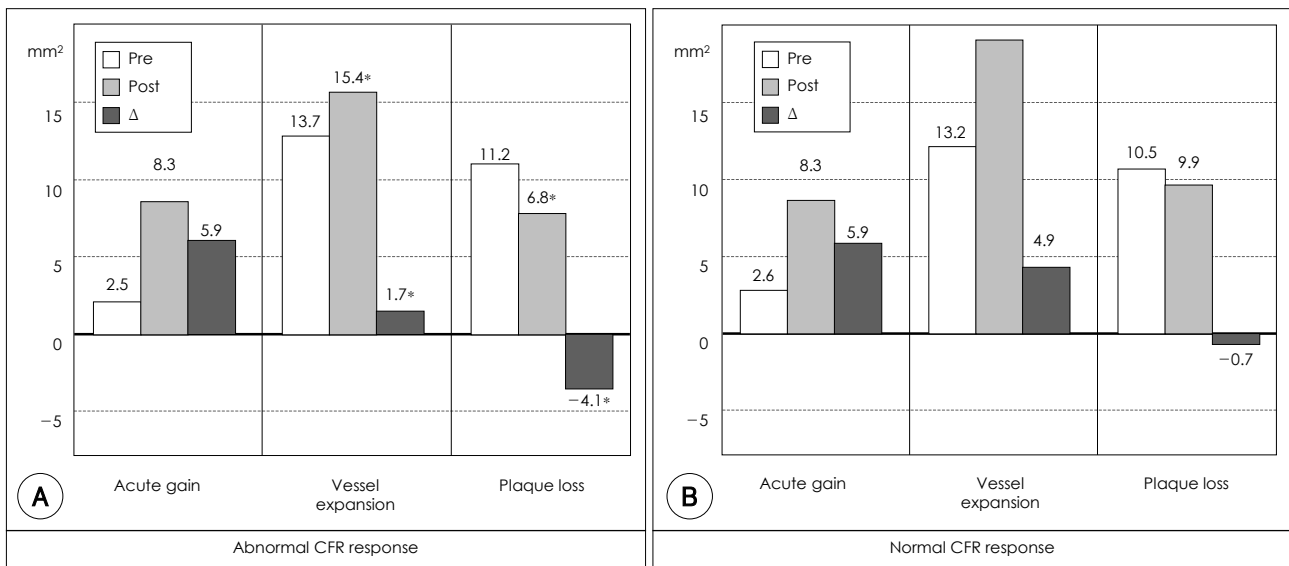


Fig. 2. Comparison of the change in quantitative IVUS measurements before and after stenting between the (A) abnormal and (B) normal CFR groups. There were no differences in the pre-procedural quantitative IVUS measurements between the two groups, while the abnormal CFR group had smaller post-procedural vessel and plaque areas. Furthermore, the abnormal CFR group showed less vessel expansion and greater loss of plaque after percutaneous coronary intervention. IVUS: intravascular ultrasound, CFR: coronary flow reserve, Pre: pre-intervention, Post: post-stenting, Δ: change in a value (value pre-intervention-value post-stenting). *: $p < 0.05$.

Table 6. Multivariable analysis of predictors for abnormal CFR response

	Odds ratio	95% CI	p
Lipid core	33.08	1.99-549.35	0.015
Soft plaque	5.00	0.31-81.05	0.257
Compensatory remodeling	7.31	0.16-331.70	0.307
Unstable angina	2.05	0.28-15.29	0.482
Plaque loss	1.13	0.52-0.05	0.626
Postprocedural LA	0.88	0.53-1.46	0.626

CFR: coronary flow reserve, CI: confidence interval, LA: lumen area

두 군간의 시술 전 최소내경, 내경면적, 혈관면적, 죽상반면적 및% 면적협착의 차이는 없었으나, 스텐트 삽입 직후 두 군간 최소내경, 내경면적은 차이가 없었던 반면, 혈관면적은 비정상 CFR 반응군이 $15.1 \pm 4.2 \text{ mm}^2$, 정상 CFR 반응군은 $18.2 \pm 4.9 \text{ mm}^2$ 로 통계적으로 유의하게 비정상 CFR 반응군에서 혈관면적이 작았으며($p=0.039$), 죽상반면적도 비정상 CFR 반응군 $6.8 \pm 2.7 \text{ mm}^2$, 정상 CFR 반응군 $9.9 \pm 3.8 \text{ mm}^2$ 로 통계적으로 유의하게 비정상 CFR 반응군에서 죽상반면적이 작았다($p=0.006$)(Table 5).

두 군에서 시술 전과 후의 관동맥내 초음파검사 결과를 비교할 때 관동맥 내경의 급성확장(acute lumen gain)은 비정상 CFR 반응군이 $5.8 \pm 1.5 \text{ mm}^2$, 정상 CFR 반응군이 $5.9 \pm 1.9 \text{ mm}^2$ 로 차이가 없었으나($p=0.962$), 혈관면적의 확장(vessel expansion)은 비정상 CFR 반응군이 $1.7 \pm 5.5 \text{ mm}^2$, 정상 CFR 반응군이 $5.0 \pm 3.9 \text{ mm}^2$ 로 정상 CFR 반응군에서 통계적으로 유의하게 많았고($p=0.018$), 죽상반의 유실(plaque loss)도 비정상 CFR 반응군이 $4.1 \pm 5.3 \text{ mm}^2$, 비정상 CFR 반응군 $0.7 \pm 3.4 \text{ mm}^2$ 로 비정상 CFR 반응군에서 유의하게 많았다($p=0.009$)(Fig. 2).

다변이 분석을 통한 비정상 CFR 반응과 관련된 예측인자

관동맥내 스텐트 시술 후 성공적인 시술임에도 시술전과 비교하여 관동맥 혈류예비력이 감소하는 비정상 CFR 반응과 관련된 임상적 예측인자에 대한 다변량 분석의 결과는 Table 6과 같다. 다변량 분석결과 시술전 초음파검사에서 죽상반에 존재하는 지질속이 성공적인 시술 후 비정상 CFR 반응을 예측하는 유일한 예측인자였다(odds ratio 33.1, 95% CI 1.99~549.35, $p=0.015$)(Table 6).

고 찰

최근까지도 살아있는 사람에서 미세혈관 손상(microvascular 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, 이러한 심근 손상은 단기 및 장기 임상예후와 관련 있음이 밝혀져, 관동맥 협착질환의 개념 및 치료에 현격한 전환을 보이고 있다.

심근손상을 평가하는 방법에는 여러 방법이 있지만 특히 관동맥내 도플러 유도철선을 이용하여 측정한 혈류예비력은 산소요구량이 증가할 수 있는 상황에서 혈류를 공급할 수 있는 미세혈관의 여력을 나타내므로 의미 있는 관동맥 협착이 없는 경우에는 심근내의 미세혈관 기능을 잘 반영할 수 있는 객관적 지표이다.⁹⁾¹⁰⁾ 그 동안 관동맥 혈류예비력은 관동맥 협착과 미세혈관의 기능장애를 동시에 평가할 수 있는 유용한 지표로 생각되어 많은 연구가 진행되어 왔었다. 특히 관동맥 중재술과 관련하여 병변의 심한 정도를 평가하거나 시

술의 적정성을 평가하는 데 유용성이 연구되어 왔다.¹³⁾¹⁴⁾ 그러나 시술 후에도 관동맥 혈류예비력이 증가되지 않거나 때로는 감소된 관동맥 혈류예비력을 드물지 않게 관찰할 수 있으며,¹⁵⁾ van Liebergen 등¹⁶⁾의 연구 및 대규모의 다기관 연구인 DEBATE 연구¹⁷⁾에서 시술 후 감소되어 있는 관동맥 혈류예비력은 주요 심장관련 사건의 발생과 관련이 있음을 보고하였고, Herrmann 등¹⁸⁾의 연구에서는 시술 후 심근효소인 CK의 최대값과 시술 전후의 기저지 평균최대혈류속도의 비 및 시술 후 혈류예비력과 상관관계가 있음을 보고하였다.

이러한 시술 후 비정상적 혈류예비력의 기전으로는 시술 후 협착이 충분히 제거되지 않는 경우를 비롯하여, 협착제거 후 보상기전으로 인한 지속적 기저혈류의 증가, 죽상반의 particle 미세색전에 의한 미세심근손상, 기존에 존재하는 미세혈관손상의 가능성이 알려져 있다.¹³⁾¹⁹⁾ 따라서 관동맥 협착 질환에서 성공적인 시술을 통해 협착을 완전히 제거한 후, 관동맥 혈류예비력을 시술 전과 후의 변화로 평가한다면 기존의 존재하는 미세혈류의 손상에 의한 영향을 배제할 수 있으므로 시술관련 심근손상의 정도를 평가하는 유용한 진단법이 될 수 있다.

시술관련 심근손상의 빈도와 임상적 의의는 최근 많이 연구되고 있다. 다양한 연구들이 관동맥 협착질환에서 관동맥 중재술시 시술관련 심근손상이 흔하게 발생하고 이러한 심근손상은 단기 및 장기 심혈관계의 합병증의 발생과 관련이 있음을 보고하고 있지만,²⁰⁾²¹⁾ 시술관련 심근손상의 기전에 대해서는 아직까지 명확히 밝혀져 있지 않다.²²⁾²³⁾ 관동맥 중재술시 시술관련 심근손상은 풍선이나 스텐트 확장에 의해 병변부의 죽상반이나 혈전이 파열되어 회복된 혈류를 통해 원위부 미세혈관으로 색전되어 혈관폐색을 야기하는 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ 임상적으로 급성 관동맥증후군에서 안정형 협심증에 비해 시술관련 심근손상의 빈도가 높은 것으로 보고되었고, 또한 시술의 복잡성 및 병변 자체의 특성과도 관련이 있을 것으로 여겨진다.

일반적인 풍선확장술보다는 스텐트 삽입술, 고압 풍선확장술, 고속회전 또는 directional 죽상반 절제술의 경우 시술 후 심근효소의 증가를 더 많이 관찰할 수 있는데, CAVEAT 연구⁵⁾²⁵⁾에 의하면 CK-MB의 기저값 3배 이상 증가로 평가한 시술 후 심근경색의 발생빈도는 풍선확장술의 경우 8%인데 반해 직접적인 directional 죽상반 절제술 경우 19%의 발생을 보이고 이 경우에서 유의한 mortality의 증가를 보였다.

병변의 특성에 따른 심근손상의 빈도를 살펴보면, 관동맥 보다는 이식편재혈관에서 시술 후 심근효소 증가의 빈도가 높아 CAVEAT-II 연구²⁶⁾에 의하면 관동맥 협착병변에 비해 이식편재혈관의 중재술 시에 풍선확장술은 15%, 죽상반절제술은 24%의 심근경색의 발생빈도를 보고하고 있고, 관동맥내의 협착병변 길이가 길수록 심근손상의 위험이 증가될 것으로 여겨진다. 또한 본 연구자는 시술 전 관동맥 병변의 염증

정도를 간접적으로 평가하는 혈중 hs-CRP 수치가 상승된 경우, 시술 후 심근관류의 감소 및 심근효소유출 평가한 심근손상이 증가됨을 보고하여 병변의 특성과 시술관련 심근손상이 관련 있음을 제시한 바 있다.²⁷⁾ 그러나 아직까지 시술관련 심근손상과 연관된 죽상반의 특성은 잘 알려져 있지 않다.

Muramatsu 등²⁸⁾은 관동맥 중재술 후 관동맥 혈류예비력이 2.0이하로 낮은 경우와 관련된 죽상반의 특성을 관동맥내 초음파검사를 통해 분석하여 낮은 관동맥 혈류예비력은 죽상반이 석회화를 동반한 경우와 유의한 관련이 있다고 보고하였는데, 이 연구의 경우 석회화 뿐 아니라 시술 후 남아있는 협착의 정도와 관련을 보였으며, 시술전의 관동맥 혈류예비력에 대한 고려 없이 시술 후의 관동맥 혈류예비력만으로 평가하였기 때문에 개체간 차이에 의한 다양성, 미세혈관질환의 동반 가능성이라는 제한점을 극복할 수 없었다. 반면 최근 Mehran 등²⁹⁾은 심근효소로 평가한 시술관련 심근손상에 대한 연구로서 시술 전 관동맥내 초음파검사에서 측정된 plaque burden과 시술 후의 심근효소 유출이 관련있음을 보고하였고, Prati 등³⁰⁾ 역시 serial volumetric 관동맥내 초음파를 통해 plaque burden의 감소와 시술 후의 심근효소의 유출이 서로 관련되어 있음을 보고하였다.

본 연구에서는 개체간의 특성이나 기존의 미세혈관장애에 영향을 미칠 수 있는 질병의 가능성을 배제하기 위해 관동맥 중재술 시술 전과 후의 관동맥 혈류예비력을 비교 분석하였고, 시술 후 협착정도에 영향을 미치지 않도록 잔재협착 30% 미만, TIMI 혈류 3를 획득한 성공적인 시술결과를 보인 환자만을 대상으로 하였다. 따라서 시술 전에 비해 시술 후 관동맥 혈류예비력이 변화없거나 감소한 환자의 경우 시술과 관련하여 심근손상이 유발되었다고 유추할 수 있다. 본 연구 결과, 시술 후 관동맥 혈류예비력이 증가한 '정상 CFR 반응군'과 시술 후 관동맥 혈류예비력이 변화가 없거나, 오히려 감소한 '비정상 CFR 반응군'의 협착병변의 특성을 관동맥내 초음파로 분석한 결과 두 군간의 관동맥 내경의 급성확장은 차이가 없었으나 시술에 따른 혈관면적의 확장은 정상 CFR 반응군에서 통계적으로 유의하게 컸고, 죽상반의 유실은 비정상 CFR 반응군에서 유의하게 많았다. 또한 죽상반이 연성이거나 죽상반내 지질속을 함유한 경우와 같은 죽상반의 질적 특성과 시술 후 심근손상과 연관관계가 있었다. 특히 지질속의 존재는 다변이 분석에서 비정상 CFR 반응의 유일한 예측인자였다. 따라서, 관동맥내 스텐트 삽입시 심근손상의 기전은 죽상반의 파열로, 파열된 죽상반의 작은 조각이 미세색전을 형성하여 회복된 혈류를 따라 원위부 미세혈관에서 폐색을 일으키면서 야기되는 것임을 뒷받침한다. 연성 및 지질속을 함유한 죽상반의 경우 시술 후 심근손상과 연관관계가 있는 것은 이러한 죽상반은 스텐트 삽입에 따른 관동맥 확장시 혈관면적의 확장보다는 죽상반의 유실에 의한 확장이 쉽게 일어나기 때문으로 여겨진다.

따라서 관동맥 협착질환에서 시술 전 관동맥내 초음파 검

사를 통해 시술관련 심근손상의 발생의 고위험군을 선별할 수 있고, 이러한 고위험군에서 최근 사용되기 시작한 원위부 보호기구들이 시술관련 심근손상의 예방에 도움이 될 수도 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점

본 연구에서 관동맥내 초음파분석은 2차원적으로 이루어졌다. 병변의 다양한 양적 측정값은 내경협착이 가장 심한 곳을 측정함으로써 얻었고 질적인 특성은 이때의 죽상반의 초음파적 특성을 분석하였다. 하지만 이 경우 병변의 전체를 반영한다고 보기 어렵고 특히 죽상반의 유실은 단순한 단면에서의 죽상반 면적의 감소가 아닌 3차원적인 체적분석이 필요하다. 또한 현재 초음파로는 죽상반의 밀도변화를 알기 어렵다. 따라서 시술 후의 죽상반의 감소가 죽상반을 이루는 물질의 유실에 의한 것인지, 죽상반이 압축이 된 것인지는 명확히 평가하기가 어렵다. 단지 압축만 일어난다고 보기 어렵고 두 가지가 동시에 일어날 가능성이 높으며, 일부라도 유실이 심근손상과 연관된다면 유실에 의한 선택으로 미세심근손상과 관련된다고 할 수 있겠다.

정상 CFR 반응군에서의 미세심근손상의 가능성을 배제할 수 없다. 본 연구에서 정의한 정상 CFR 반응군은 스텐트 삽입술 후 CFR이 증가되었던 환자로 정의하였는데 실제 시술 후 증가할 CFR의 정도보다 덜 증가한 경우도 있을 수 있으므로 이들 중에는 미세심근손상을 받은 경우도 포함될 수 있다. 향후 미세심근손상을 평가할 수 있는 보다 세심한 방법이 연구된다면 이 군에서 미세심근손상 여부를 평가할 수 있을 것이다.

요 약

배경 및 목적 :

관동맥 중재술시 발생하는 원위부 미세색전은 흔한 합병증으로 시술 직후뿐 아니라 단기 및 장기 심장관련사건 발생과 관련됨이 보고되었다. 본 연구에서는 관동맥 협착질환을 가진 환자에서 관동맥내 스텐트 삽입술시, 관동맥 혈류예비력으로 시술관련 미세심근손상 발생을 평가하고 이와 관련된 병변의 특성을 혈관내 초음파분석을 통해 알아보고자 하였다.

방 법 :

전형적 협심증이나, 비관류검사에서 심근허혈을 보인 환자로 관동맥 조영술 결과 50% 이상의 협착소견을 보여 관동맥내 스텐트 삽입술을 시행 받고, 스텐트 삽입술 전후에 도플러 유도철선을 이용하여 관동맥 혈류예비력 및 관동맥내 초음파검사를 시행한 환자를 대상으로 하였다. 관동맥내 스텐트 삽입 직후 시행한 관동맥 혈류예비력이 시술 전에 비해 증가한 경우를 '정상 CFR 반응군', 시술 후 변화가 없거나 오히려 감소한 경우를 '비정상 CFR 반응군'으로 분류하였다.

결 과 :

69명 환자의 69개 병변을 대상으로 하였다. 69명의 환자 중 정상 CFR 반응군에 해당되는 환자는 52명이었고, 비정상 CFR 반응군 환자는 17명이었다. 두 군간의 임상적 특성 및 관동맥 조영술의 특성은 차이가 없었다. 관동맥내 초음파검사 결과, 비정상 CFR 반응군에서 정상 CFR 반응군에 비해 연성 죽상반이 많고(비정상 CFR 반응군: 94.1%, 정상 CFR 반응군: 61.5%, $p=0.029$), 지질속을 동반한 경우도 많았다(비정상 CFR 반응군: 29.4%, 정상 CFR 반응군: 1.9%, $p=0.002$). 두 군간의 시술 전 최소내경, 내경면적, 혈관면적, 죽상반면적 및 %면적협착의 차이는 없었으나, 스텐트 삽입 후 비정상 CFR 반응군에서 정상 CFR 반응군에 비해, 혈관면적이 작고(비정상 CFR 반응군: $15.1 \pm 4.2 \text{ mm}^2$, 정상 CFR 반응군: $18.2 \pm 4.9 \text{ mm}^2$, $p=0.039$), 죽상반 면적도 통계적으로 유의하게 작았다(비정상 CFR 반응군: $6.8 \pm 2.7 \text{ mm}^2$, 정상 CFR 반응군: $9.9 \pm 3.8 \text{ mm}^2$, $p=0.006$). 또한 두 군에서 시술 전과 후를 비교할 때 관동맥 내경의 급성확장은 차이가 없었으나, 비정상 CFR 반응군에서 혈관확장은 적고(비정상 CFR 반응군: $1.7 \pm 5.5 \text{ mm}^2$, 정상 CFR 반응군: $5.0 \pm 3.9 \text{ mm}^2$, $p=0.018$), 죽상반의 유실은 통계적으로 유의하게 컸다(비정상 CFR 반응군: $4.1 \pm 5.3 \text{ mm}^2$, 정상 CFR 반응군: $0.7 \pm 3.4 \text{ mm}^2$, $p=0.009$).

관동맥내 스텐트 시술 후 성공적인 시술임에도 시술전과 비교하여 관동맥 혈류예비력이 감소하는 비정상 CFR 반응과 관련된 임상적 예측인자에 대한 다변량 분석의 결과 죽상반에 존재하는 지질속이 성공적인 시술 후 비정상 CFR 반응을 예측하는 유일한 예측인자였다(odds ratio 33.1, 95% CI 1.99~549.35, $p=0.015$).

결 론 :

관동맥내 스텐트 삽입 후 관동맥 혈류예비력의 비정상 반응과 관련된 것은 연성 죽상반과 죽상반내 지질속의 존재이며, 또한 스텐트 삽입 후 혈관면적의 확장과 죽상반 유실이 비정상 CFR 반응군과 관련이 있었다. 따라서 관동맥 중재술시 파열된 죽상반에 의한 미세색전은 시술관련 심근손상의 주요한 기전으로 여겨지며, 관동맥내 초음파검사를 통한 고위험군의 선별과 최근 개발된 색전방지 기구들이 고위험군에서 시술관련 심근손상을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 관동맥 질환 ; 초음파 ; 스텐트.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570-80.
- 3) Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, et al. Long term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief

- integrin b3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997;278:479-84.
- 4) Lincoff AM, Tcheng 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.
 - 5) Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993;329:221-7.
 - 6) Marwick TH, Brunken R, Meland N, et al. Accuracy and feasibility of contrast echocardiography for detection of perfusion defects in routine practice: comparison with wall motion and technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1260-9.
 - 7) Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance image in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765-72.
 - 8) Lepper W, Hoffmann R, Kamp O, et al. Assessment of myocardial perfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angiography in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2368-74.
 - 9) Suryapranata H, Zijlstra F, MacLeod DC, van den Brand M, de Feyter PJ, Serruys PW. Predictive value of reactive hyperemic response on reperfusion on recovery of regional myocardial function after coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:1109-17.
 - 10) Choi SY, Tahk SJ, Yoon MH, et al. Comparison of TIMI myocardial perfusion grade with coronary flow reserve for prediction of recovery of LV function and LV remodeling in acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 2004;34:247-57.
 - 11) Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H. Echolucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 1998;97:34-40.
 - 12) Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:106-11.
 - 13) Abizaid A, Mintz GS, Pichard AD, et al. Clinical, intravascular ultrasound, and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82:423-8.
 - 14) Tahk SJ, Li YZ, Koh JH, et al. Assessment of coronary artery stenosis with intracoronary Doppler guide wire and modified continuity equation method: a comparison with dipyridamole stress thallium-201 SPECT. *Korean Circ J* 1999;29:161-73.
 - 15) Kern MJ, Puri S, Bach RG, et al. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary artery stenting in patients: role of relative coronary reserve to assess potential mechanisms. *Circulation* 1999;100:2491-8.
 - 16) van Liebergen RA, Piek JJ, Koch KT, de Winter RJ, Lie KI. Immediate and long-term effect of balloon angioplasty or stent implantation on the absolute and relative coronary blood flow velocity reserve. *Circulation* 1998;98:2133-40.
 - 17) Serruys PW, di Mario C, Piek J, et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1997;96:3369-77.
 - 18) Herrmann J, Haude M, Lerman A, et al. Abnormal coronary flow reserve after coronary intervention is associated with cardiac marker elevation. *Circulation* 2001;103:2339-45.
 - 19) Kern MJ, Dupouy P, Drury JH, et al. Role of coronary artery lumen enlargement in improving coronary balloon angioplasty and stenting: a combined intravascular ultrasound Doppler flow and imaging study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1520-7.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) Abdelmeguid AE, Topol EJ. The myth of the myocardial 'infarctlet' during percutaneous coronary revascularization procedures. *Circulation* 1996;94:3369-75.
 - 23) Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:241-51.
 - 24) Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editor. *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2001. p. 1145-9.
 - 25) 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.
 - 26) Lefkowitz J, Holmes DR, Califf RM, et al. Predictors and sequelae of distal embolization during saphenous vein graft intervention from the CAVEAT-II trial. *Circulation* 1995;92:734-40.
 - 27) Choi SY, Yang HM, Tahk SJ, et al. Preprocedural hs-CRP level serves as a marker for procedure-related myocardial injury during coronary stenting. *Korean Circ J* 2005;35:140-8.
 - 28) Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M, Ito Y, Ishimori H, Saiki N. Intravascular ultrasound findings in patients with abnormal coronary flow reserve after stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:420-4.
 - 29) Mehran R, Dangas G, Mintz GS, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation* 2000;101:604-10.
 - 30) Prati F, Pawlowski T, Gil R, et al. Stenting of culprit lesions in unstable angina leads marked reduction in plaque burden: a major role of plaque embolization? *Circulation* 2003;107:2320-5.