

# 관상동맥 혈류 예비력과 분획 혈류 예비력 측정 시 한국인에서 적절한 아데노신의 용량 및 투여 방법

서울대학교 의과대학 내과학교실,<sup>1</sup> 서울대학교병원 심혈관센터,<sup>2</sup> 분당 서울대학교병원 심장센터<sup>3</sup>

서정원<sup>1,2</sup> · 구본권<sup>1,2</sup> · 조상호<sup>1,2</sup> · 강현재<sup>1,2</sup> · 조영석<sup>1,3</sup> · 연태진<sup>1,3</sup>  
정우영<sup>1,3</sup> · 채인호<sup>1,3</sup> · 최동주<sup>1,3</sup> · 김효수<sup>1,2</sup> · 오병희<sup>1,2</sup> · 박영배<sup>1,2</sup>

## Optimal Dosage and Method of Administration of Adenosine for Measuring the Coronary Flow Reserve and the Fractional Flow Reserve in Koreans

Jung-Won Suh, MD<sup>1,2</sup>, Bon-Kwon Koo, MD<sup>1,2</sup>, Sang-Ho Jo, MD<sup>1,2</sup>, Hyun-Jae Kang, MD<sup>1,2</sup>,  
Young-Seok Cho, MD<sup>1,3</sup>, Tae-Jin Youn, MD<sup>1,3</sup>, Woo-Young Chung, MD<sup>1,3</sup>, In-Ho Chae, MD,<sup>1,3</sup>  
Dong-Ju Choi, MD<sup>1,3</sup>, Hyo-Soo Kim, MD<sup>1,2</sup>, Byung-Hee Oh, MD<sup>1,2</sup> and Young-Bae Park, MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, <sup>2</sup>Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital, Seoul, <sup>3</sup>Cardiovascular Center, Bundang Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

### ABSTRACT

**Background and Objectives :** The achievement of maximal vasodilatation is mandatory for obtaining valid measurements of the coronary flow reserve (CFR) and the fractional flow reserve (FFR). Recent studies have indicated that an incremental dose or a high dose of adenosine is necessary to achieve maximal hyperemia. We performed this study to examine the response of the physiologic parameters to different doses and to different methods of administration of adenosine in Koreans. **Subjects and Methods :** CFR: The CFR was measured in 25 consecutive patients with angiographically normal coronary arteries by using a Doppler wire. Three different doses (9, 18 and 36  $\mu$ g in the left coronary artery (LCA), and 6, 12 and 24  $\mu$ g in the right coronary artery (RCA)) of adenosine were used. FFR: In a phase I study, 102 consecutive patients with 188 intermediate lesions (160 LCA and 28 RCA lesions) underwent FFR measurements with using a pressure wire. Three different bolus doses (20, 40 and 80  $\mu$ g) were administered in an incremental fashion. In a phase II study, the hyperemic efficacy of 3 different doses of intracoronary (IC) infusion (180, 240 and 300  $\mu$ g/min) and of 3 methods of administration (IC infusion, intravenous infusion and IC bolus) were compared. **Results :** CFR: The higher 2<sup>nd</sup> dose of adenosine had a tendency to achieve a higher CFR than the lower 1st dose. But when we increased the adenosine to more than 20  $\mu$ g (LCA 36 and RCA 24  $\mu$ g), there was a tendency towards obtaining a lower CFR than that obtained after the 2<sup>nd</sup> dose of adenosine (LCA:  $2.78 \pm 0.71$  vs.  $2.66 \pm 0.60$ ,  $p=0.055$ , RCA:  $3.19 \pm 0.88$  vs.  $3.04 \pm 0.80$ ,  $p=0.86$ ). FFR: Phase I: The dose of adenosine that achieved maximal hyperemia was  $51 \pm 16 \mu$ g in the LCA and  $35 \pm 20 \mu$ g in the RCA. In 73 (46%) of the LCA lesions and 12 (42%) of the RCA lesions, a further reduction of the FFR occurred when a higher dose of adenosine was used (LCA >40  $\mu$ g, RCA >20  $\mu$ g). Phase II: The FFR obtained after an IC bolus injection ( $0.83 \pm 0.06$ ) was significantly higher than obtained with an IV infusion ( $0.79 \pm 0.07$ ) and an IC ( $0.78 \pm 0.09$ ) infusion ( $p < 0.01$ ). However, no difference in the FFR was observed for the IC and IV infusions. **Conclusion :** This study suggests that more than 20  $\mu$ g adenosine does not have an additive effect on measuring the CFR. Adenosine 40  $\mu$ g for the LAD and 20  $\mu$ g for the RCA seems to be optimal as a intracoronary bolus injection for measuring the FFR in most cases. However, for the patients with borderline FFR, a higher bolus adenosine dose or an adenosine continuous infusion may be necessary. (Korean Circulation J 2006;36:300-307)

**KEY WORDS :** Adenosine ; Coronary flow reserve.

논문접수일 : 2005년 10월 28일

수정논문접수일 : 2006년 1월 10일

심사완료일 : 2006년 2월 15일

교신저자 : 구본권, 110-744 서울 종로구 연건동 28번지 서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교병원 심혈관센터

전화 : (02) 2072-2062 · 전송 : (02) 3676-4103 · E-mail : bkkoo@snu.ac.kr

## 서 론

관상동맥 혈류 예비력(coronary flow reserve, CFR) 및 분획 혈류 예비력(fractional flow reserve, FFR)은 심외막 관상동맥 협착의 혈역학적 중요성과 미세혈관의 기능 등을 평가하는데 쓰이는 유용한 생리학적 검사들이다.<sup>1)2)</sup> CFR과 FFR 측정에 있어 최대 충혈(maximal hyperemia)을 유도하는 것은 매우 중요한데, 최대 충혈을 이루지 못한 상태에서 측정할 경우 실제로 CFR은 낮게, FFR은 높게 측정되어 임상적 결정에 오류를 범하게 될 수 있다.<sup>3)4)</sup> CFR과 FFR 측정을 위해 필요한 최대 충혈을 유발하기 위해 다양한 약물들이 사용되어왔다. 아데노신은 쉽게 구할 수 있고 반감기가 짧고 심한 혈역학적 이상을 초래하지 않는다는 장점이 있어 가장 많이 사용되고 있는데, 정맥 내 지속 투여 및 관상동맥 내 일시 투여(bolus) 방법 등이 쓰이고 있다. 그러나 현재까지 한국인에서 관상동맥 생리학적 검사시 아데노신의 적절한 투여 경로 및 용량에 대한 연구는 많지 않은 실정므로, 각 연구자마다 해외 문헌을 참고하여 다양한 용량과 투여 방법을 사용하고 있다.<sup>5-11)</sup>

이 연구에서는 다양한 아데노신 투여 경로에 따른 아데노신의 용량-반응 관계를 통해 한국인에 적합한 용량을 결정하고, 이에 덧붙여 새로운 투여 방법인 관상동맥 내 아데노신 지속 투여의 안전성 및 효능을 평가하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 관상동맥 혈류 예비력(CFR) 측정

#### 대 상

2003년 5월부터 2003년 12월까지 서울대병원에서 관상동맥 조영술을 시행 받은 환자들 중 정상 관상동맥 소견을 보인 25명의 환자를 대상으로 전향적 연구를 실시하였다. 대상 환자들 중 활력 징후가 불안정한 경우, 급성 관동맥 질환, 심근질환이나 좌심실 기능 부전, 국소 벽운동 장애, 방실 전도 장애나 부정맥, 헤모글로빈 10 g/dL 이하의 빈혈 및 기관지 천식 등 아데노신 사용의 금기증이 있는 환자들은 제외하였다.

#### 방 법

도플러 유도 철선은 직경 0.014 inch의 FloWire(Endosonic, CA, USA)를 사용하였다. 미세 관상동맥의 확장을 위해 아데노신(adenosine, 한국 사노피 신데라보, 한국)을 사용하였다.

#### 측정절차

1) 5-7Fr의 유도 도관을 관상동맥 기시부에 거치시킨 후 도자를 통해 도플러 유도 철선을 위치시키고 본체와 연결

하여 적절한 분광파(spectral wave)가 나오는 곳으로 위치를 조절하였다.

2) 심외막 관상동맥의 확장을 유도하고, 유도 철선으로 인한 경련 발생을 예방하기 위해 관상동맥 내로 니트로글리세린(200  $\mu$ g)을 주사하였다.

3) 먼저 기저 상태의 혈류 양상을 측정한 후, 아데노신을 관상동맥 내로 주입하고 충분한 충혈이 유도된 상태에서 다시 측정하여 아데노신에 의한 관상동맥 혈류 예비력을 구하였다. 최소 2차례 이상 측정하였고 분석에는 평균값을 이용하였다.

4) 아데노신에 의한 충혈 효과가 사라질 때까지 기다렸다가 3)과 같은 방법으로 아데노신을 증량하여 투여한 후 CFR을 측정하였다. 좌관상동맥은 9, 18, 36  $\mu$ g로, 우관상동맥은 6, 12, 24  $\mu$ g의 순서로 아데노신을 증량하였다.

5) 약물 주입 전과 후 심박수의 변화, 평균 대동맥압의 변화를 측정하였으며, 아데노신을 관상동맥 내로 주입한 후 최대혈류속도를 나타낼 때까지 걸리는 시간을 측정하였다.

### 분획 혈류 예비력(FFR) 측정

FFR은 0.014 inch의 압력 유도 철선(RADI 4 Pressure-Wire, Radi Medical Systems, Uppsala, Sweden)을 사용하여 측정하였다.

#### Phase I 연구

##### 관상동맥 내 일시 투여시 적정 용량 결정

188개의 중등도 병변(목측상 50~75%의 병변)을 가진 102명의 환자를 대상으로 (좌관상동맥 160, 우관상동맥 28) 세 가지 다른 아데노신 용량(20, 40, 80  $\mu$ g)을 순서대로 관상동맥 내에 일시 투여하여 FFR 측정시 적합한 아데노신 일시 투여 용량을 결정하고자 하였다. 대상 환자들 중 활력 징후가 불안정한 경우, 심근경색증, 심근질환이나 좌심실 기능 부전, FFR 측정 부위의 국소 벽운동 장애, 방실 전도 장애 및 아데노신 사용의 금기증이 있는 환자들은 제외하였다.

#### Phase II 연구

##### 관상동맥 내 지속 투여시 적정 용량 결정

30명(남자 17명; 평균 연령 62.8 $\pm$ 9.0세)의 환자들 포함되었으며 제외 기준은 phase I와 같이 적용하였다. 표적 병변은 좌관상동맥 18명, 좌회선지동맥 2명 및 우관상동맥 10명이었다. 평균 병변 길이는 22.0 $\pm$ 8.1 mm, 직경 협착률은 58.3 $\pm$ 15.3%였다. 세 가지의 다른 용량(180, 240, 300  $\mu$ g/분)의 아데노신을 유도 도관을 통해 관상동맥 내 지속 투여하여 비교하였다.

관상동맥 내 지속 투여(240  $\mu\text{g}/\text{분}$ )와 다른 투여법과의 효과 비교

아데노신 투여 경로에 따른 관상동맥 충혈 유발 효능의 차이를 비교하고자 아데노신을 관상동맥 내 일시 투여, 관상동맥 내 지속적 투입 및 정맥 내 지속적 투입(140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ )의 순서대로 투여하였다. 20명의 환자(남자 12명, 평균 연령  $59.5 \pm 10.1$ 세)를 대상으로 하였고 제외 기준은 phase I과 같이 적용하였다. 7명의 환자는 좌전하행지에서, 5명의 환자는 좌회선지에서, 8명의 환자는 우관상동맥에서 FFR을 측정하였다. 평균 병변 길이는  $19.8 \pm 6.4$  mm, 직경 협착률은  $66.8 \pm 17.1\%$  였다.

#### 측정 절차

유도 도자를 병변이 있는 관상동맥 입구에 거치시킨 후 200  $\mu\text{g}$ 의 니트로글리세린을 관상동맥 내로 투여한 후 압력 측정 유도 철선을 병변의 원위부에 위치시키고 아데노신을 투여하고 FFR을 측정하였다.

#### 투여 방법

##### 관상동맥 내 일시 투여 방법

아데노신을 생리식염수에 섞어서 총 부피를 5 cc로 만든 후 유도 도자를 통해 일시 투여하였다. 아데노신은 20  $\mu\text{g}$ 부터 40  $\mu\text{g}$ , 80  $\mu\text{g}$ 까지 투여하였으며, 근위부와 원위부의 압력 및 심박수가 기저치로 환원된 것을 확인한 후 아데노신을 증량하였다.

##### 관상 동맥 내 지속적 투여 방법

4 mL의 아데노신 혼합액을 purge 한 후 지정된 속도(180, 240, 300  $\mu\text{g}/\text{min}$ )로 관상동맥 4-way manifold를 통해 아데노신을 지속 주입한다. 원위부 압력이 최소에 도달한 후 30초까지 아데노신을 주입하고 FFR을 측정하였다.

##### 정맥 내 지속적 투여 방법

대퇴정맥을 통해 140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 속도로 아데노신을 주입하였다. 원위부 압력이 최소치에 도달한 후 30초까지 아데노신을 주입하고 FFR을 측정하였다.

#### 통계적 분석

연속변수는 평균 $\pm$ 표준 편차로 제시하였다. 두 군간의 연속변수의 차이는 Student's t-test, 독립변수의 차이는 카이제곱 분석법을 이용하였다. 3가지의 다른 투여 경로나 용량에 따른 차이는 repeated measures ANOVA기법으로 분석하였다. 이 경우 두 군간의 차이는 paired t-test with the Bonferroni correction을 사용하여 분석하였다. P값이 <0.05인 경우를 통계적으로 유의하다고 간주하였고, 모든 통계적 분석은 SPSS version 13.0을 사용하여 수행하였다.

## 결 과

#### 관상동맥 혈류 예비력

환자들의 임상적 특성을 Table 1에 정리하였다. 42개의 좌관상동맥 및 23개의 우관상동맥에서 적절한 CFR을 측정할 수 있었다. 최고 관상동맥 혈류 예비력에 도달하는 시간, 투여 전후의 심박수, 혈압 및 기저 평균 최대 혈류 속도는 용량별로 차이가 없었다(Table 2).

아데노신 용량에 따른 CFR은 차이가 없었으며 좌관상동맥은 아데노신의 양이 18  $\mu\text{g}$  일 때 9  $\mu\text{g}$  보다 높은 CFR 값을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았으며 ( $2.68 \pm 0.69$  vs.  $2.78 \pm 0.71$ ,  $p=0.20$ ), 36  $\mu\text{g}$  투여시에는 18  $\mu\text{g}$  투여시보다 CFR이 감소하는 경향을 보였다( $2.78 \pm 0.71$  vs.  $2.66 \pm 0.60$ ,  $p=0.055$ , Fig. 1A). 우관상동맥에서도 6  $\mu\text{g}$ 과 12  $\mu\text{g}$  사이에 CFR 값이 증가하는 경향을 보였으며( $3.05 \pm 0.84$  vs.  $3.19 \pm 0.88$ ,  $p=0.30$ ), 24  $\mu\text{g}$  투여시에는 12  $\mu\text{g}$  투여 시에 비해 감소하는 경향을 보였다( $3.19 \pm 0.88$  vs.  $3.04 \pm 0.80$ ,  $p=0.86$ , Fig. 1B).

**Table 1.** Clinical characteristics of patients who underwent measurements of CFR and FFR (phase I and phase II)

	CFR (n=25)	FFR, phase I (n=102)	FFR, phase II (n=50)
Age, mean $\pm$ SD	$56.7 \pm 10.3$	$60.9 \pm 8.7$	$61.4 \pm 9.5$
Male, n (%)	8 (32%)	66 (65%)	29 (58%)
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$26.6 \pm 3.5$	$24.3 \pm 4.8$	$24.9 \pm 3.5$
Diabetes mellitus	6 (24%)	30 (29%)	16 (32%)
Hypertension	13 (52%)	22 (22%)	23 (46%)
Hyperlipidemia	6 (24%)	22 (22%)	9 (18%)
Smoker	5 (20%)	31 (30%)	20 (40%)
Clinical diagnosis			
Stable angina	14 (56%)	42 (41%)	30 (60%)
Unstable angina	0 (0%)	27 (26%)	13 (26%)
Atypical chest pain	6 (24%)	6 (6%)	0 (0%)
Others	5 (20%)	27 (26%)	7 (14%)

CFR: coronary flow reserve, FFR: fractional flow reserve, BMI: body mass index

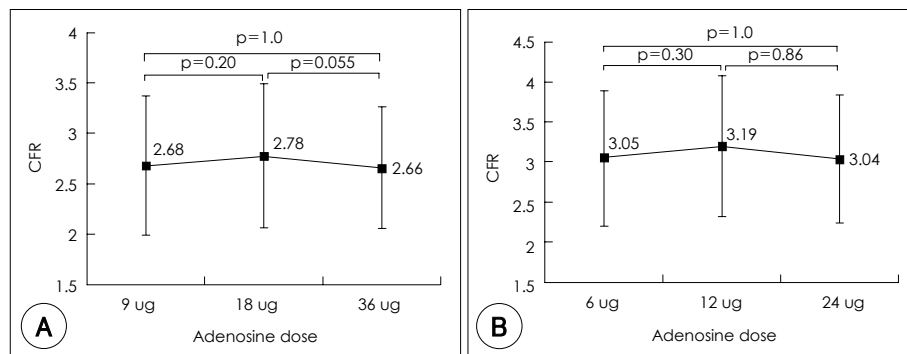
**Table 2.** Hemodynamic changes before and after CFR measurements  
(A) LCA

	9 $\mu$ g	18 $\mu$ g	36 $\mu$ g	p
Time to peak (sec)	15.8 $\pm$ 2.4	16.2 $\pm$ 3.7	15.5 $\pm$ 2.5	NS
Pre HR (min <sup>-1</sup> )	65.6 $\pm$ 9.4	65.2 $\pm$ 9.7	65.2 $\pm$ 9.2	NS
Pre mean BP (mmHg)	101 $\pm$ 12.4	100 $\pm$ 14.4	100 $\pm$ 13.9	NS
Post HR (min <sup>-1</sup> )	66.0 $\pm$ 10.6	65.6 $\pm$ 11.0	65.4 $\pm$ 10.6	NS
Post mean BP (mmHg)	95.5 $\pm$ 14.7	95.9 $\pm$ 14.5	95.8 $\pm$ 13.9	NS
Baseline APV (cmsec <sup>-1</sup> )	14.9 $\pm$ 5.5	15.5 $\pm$ 4.9	16.1 $\pm$ 4.9	NS
Hyperemic APV (cmsec <sup>-1</sup> )	38.3 $\pm$ 9.9	40.7 $\pm$ 11.4	41.1 $\pm$ 12.1	0.003
CFR	2.68 $\pm$ 0.69	2.78 $\pm$ 0.71	2.66 $\pm$ 0.60	NS

**(B) RCA**

	6 $\mu$ g	12 $\mu$ g	24 $\mu$ g	p
Time to peak (sec)	15.3 $\pm$ 4.2	15.4 $\pm$ 3.9	15.9 $\pm$ 4.2	NS
Pre HR (min <sup>-1</sup> )	65.1 $\pm$ 10.7	64.6 $\pm$ 11.0	64.1 $\pm$ 11.7	NS
Pre mean BP (mmHg)	99.4 $\pm$ 13.9	101.3 $\pm$ 14.4	101.7 $\pm$ 13.7	NS
Post HR (min <sup>-1</sup> )	65.3 $\pm$ 11.4	65.1 $\pm$ 11.3	66.5 $\pm$ 10.6	NS
Post mean BP (mmHg)	104.1 $\pm$ 17.1	106.2 $\pm$ 16.7	105.0 $\pm$ 15.5	NS
Baseline APV (cmsec <sup>-1</sup> )	12.2 $\pm$ 5.7	12.5 $\pm$ 5.6	13.9 $\pm$ 6.7	NS
Hyperemic APV (cmsec <sup>-1</sup> )	35.2 $\pm$ 12.7	37.8 $\pm$ 12.3	38.4 $\pm$ 11.9	NS
CFR	3.05 $\pm$ 0.84	3.19 $\pm$ 0.88	3.04 $\pm$ 0.80	NS

LCA: left coronary artery, RCA: right coronary artery, HR: heart rate, BP: blood pressure, APV: average peak velocity, CFR: coronary flow reserve

**Fig. 1.** The change in CFR according to the dose of adenosine. A: left coronary artery. B: right coronary artery. CFR: coronary flow reserve.

고용량에서 CFR이 저하된 환자들(n=19)을 선택적으로 분석해보았을 때 좌관상동맥에서는 36  $\mu$ g(16.0  $\pm$  6.5) 일시 투여시 bAPV가 9  $\mu$ g(14.8  $\pm$  5.2), 18  $\mu$ g(14.9  $\pm$  5.9)에 비해 각각 유의하게 높은 소견을 보였다(p<0.05). 그러나 hAPV를 분석해보았을 때 9  $\mu$ g(39.6  $\pm$  14.0), 18  $\mu$ g(41.1  $\pm$  13.4), 36  $\mu$ g(41.3  $\pm$  14.6)로 9  $\mu$ g과 18  $\mu$ g 사이에는 유의한 차이가 있었으나(p=0.019), 18  $\mu$ g과 36  $\mu$ g, 9  $\mu$ g과 36  $\mu$ g 사이에는 유의한 증가가 없었다. 우관상동맥에서는 세 용량간에 bAPV의 차이가 없었다. 2명의 환자에서 고용량 아데노신 투여시 일시적인 방실 차단이 발생하였다.

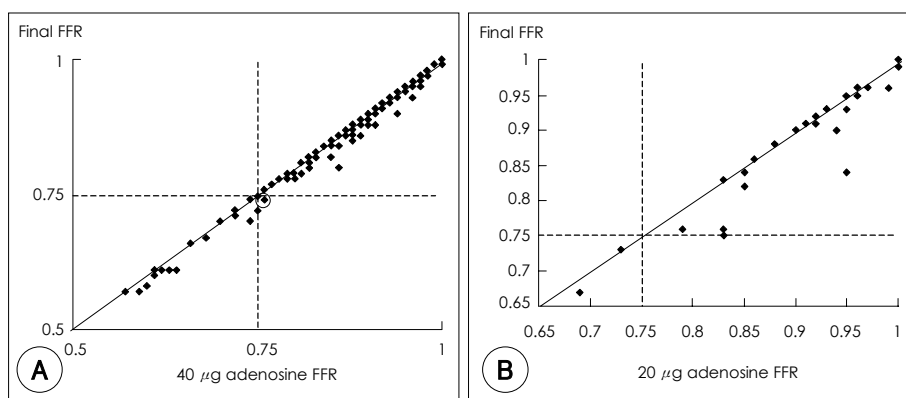
**분획 혈류 예비력****관상동맥 내 일시 투여시 적정 용량 결정**

최대 관상동맥 충혈을 얻는데 필요한 아데노신의 용량은

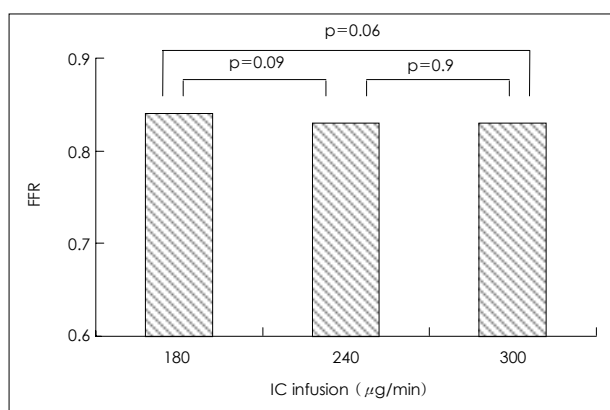
좌관상동맥에서 51  $\pm$  16  $\mu$ g, 우관상동맥에서 35  $\pm$  20  $\mu$ g 이었다. 73개의 좌관상동맥의 병변(46%) 및 12개의 우관상동맥의 병변(42%)에서 고용량(좌관상 동맥 80  $\mu$ g, 우관상동맥 40  $\mu$ g)의 아데노신 주입시 추가적인 FFR의 감소를 보였으나 임상적인 결정에 영향을 준 경우는 1개의 좌관상동맥 병변(0.63%) 뿐이었다(Fig. 2). 10명(좌관상동맥 3명, 우관상동맥 7명)의 환자에서 일시적인 방실 차단이 시술 도중 관찰되었으며 이는 모두 고용량의 아데노신 투여시 발생하였다.

**관상동맥 내 지속 투여시 적정 용량 결정**

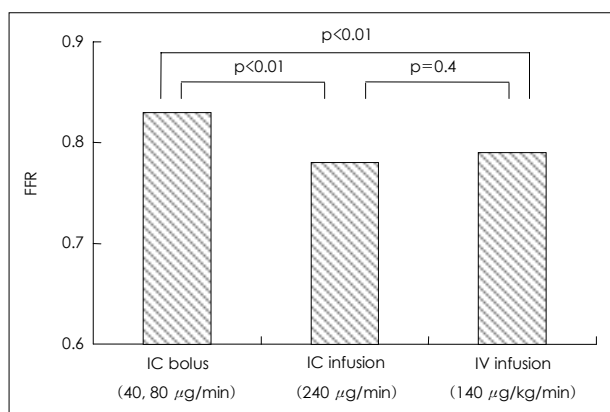
Phase II 연구에 포함된 환자들의 임상 및 관동맥 조영술상 특성을 Table 4에 정리하였다. 세 가지의 다른 용량(180, 240, 300  $\mu$ g/분)의 아데노신을 순서대로 관상동맥 내 지속 투여하여 비교하였을 때 각 용량 간에 FFR의 유



**Fig. 2.** A: left coronary artery; Final FFR versus FFR measured after intracoronary injection of adenosine 40  $\mu$ g. B: right coronary artery; Final FFR versus FFR measured after intracoronary injection of adenosine 20  $\mu$ g. 73 (46%) of LCA lesions and 12 (42%) of RCA lesions showed additional decrease of FFR after intracoronary bolus injection of high dose adenosine (LCA 80  $\mu$ g, RCA 40  $\mu$ g). However, high dose injection of adenosine had changed the clinical decision on only one LCA lesion (0.68%). FFR: fractional flow reserve, LCA: left coronary artery, RCA: right coronary artery.



**Fig. 3.** The change of FFR among groups according to the rate of intracoronary infusion of adenosine. FFR: fractional flow reserve.



**Fig. 4.** The change of FFR among groups according to the route of administration of adenosine. FFR: fractional flow reserve, IV: intravenous, IC: intracoronary.

의한 차이는 관찰되지 않았으나, 240  $\mu$ g/분( $0.83 \pm 0.07$ )으로 투여시 180  $\mu$ g/분( $0.84 \pm 0.08$ ,  $p=0.09$ )으로 투여하는 경우보다 낮은 FFR을 획득하는 경향을 보였고, 300  $\mu$ g/분( $0.83 \pm 0.08$ ,  $p=0.06$ )으로 투여하는 경우 역시 180  $\mu$ g/분으로 투여하는 경우보다 낮은 FFR을 획득하는 경향을 보

**Table 3.** Changes of proximal and distal pressures according to the different method of adenosine administration

	Pa (mmHg)	Pd (mmHg)	FFR
IC bolus (40, 80 $\mu$ g)	$93 \pm 14$	$77 \pm 12$	$0.83 \pm 0.06$
IC infusion (240 $\mu$ g/min)	$91 \pm 14$	$70 \pm 11$	$0.78 \pm 0.09$
IV infusion (140 $\mu$ g/kg/min)	$85 \pm 13$	$69 \pm 11$	$0.79 \pm 0.07$

IC: intracoronary, IV: intravenous, Pa: aortic pressure, Pd: distal coronary pressure, FFR: fractional flow reserve

**Table 4.** Percent changes in blood pressure and heart rate from baseline values during adenosine infusion

	IC infusion	IV infusion	p
$\Delta$ Blood pressure (%)	$-4.1 \pm 6.1$	$-11.4 \pm 12.5$	0.03
$\Delta$ Heart rate (%)	$4.1 \pm 9.1$	$6.3 \pm 10.7$	0.5

IC: intracoronary, IV: intravenous

였으나, 3명의 환자(우관상동맥 2명, 좌관상동맥 1명)에서 일시적인 방실 차단이 발생하였다(Fig. 3).

관상동맥 내 지속 투여, 관상동맥 내 일시 투여 및 정맥 내 지속 투여법의 비교

20명의 환자 모두에서 3가지 다른 방법으로 아데노신 투여가 가능하였으며 다른 방법으로 측정된 FFR 값에는 유의한 차이가 있었다( $p=0.001$ , Fig. 4). 아데노신 투여에 따른 근위부와 원위부의 압력 변화를 Table 3에 나타내었다. 관상동맥 내 일시 투여법( $0.83 \pm 0.06$ )에 비해 관상동맥 내 지속 투여( $0.78 \pm 0.09$ ) 및 정맥 내 지속 투여 방법( $0.79 \pm 0.07$ )은 유의하게 낮은 FFR 값을 얻을 수 있었으나( $p<0.01$ ), 관상동맥 내 지속 투여법과 정맥 내 지속 투여법 사이에 FFR의 유의한 차이는 없었다( $p=0.4$ ). 49명의 환자에서 관상동맥 내 지속 투여(240  $\mu$ g/분)와 관상동맥 내 일시 투여 후의 FFR 값을 비교할 수 있었고, 관상동맥 내 지속 주입할 때 일시 투여할 때보다 낮은 FFR 값을 얻을 수 있었다( $0.85 \pm 0.07$  vs  $0.81 \pm 0.08$ ,  $p<0.001$ ). 특히 8명의 환자에서는

일시 투여시 FFR 값이 0.75에서 0.8 사이에 위치하였으나 지속 주입 후 0.75 미만으로 측정되는 소견을 보였다.

#### 아데노신 투여시 혈액학적 변화

평균 혈압은 아데노신 투여 후 관상동맥 내 지속 투여법 및 정맥 내 지속 투여법 모두에서 기저치보다 유의하게 감소하였다(관상동맥 내 투여:  $-4.2 \pm 6.9$  mmHg, 정맥 내 투여:  $-12.1 \pm 13.4$  mmHg). 그러나 그 변화폭은 정맥 내 투여법에서 보다 증가하였다( $-11.3 \pm 12.5\%$  vs  $-4.1 \pm 6.1\%$ ,  $p=0.01$ ). 양 군에서 모두 아데노신 주입 중 경한 심박수의 증가가 관찰되었으나 통계학적인 의미는 없었다(Table 4).

## 고 찰

#### 관상동맥 혈류 예비력

관상동맥 내 Doppler 유도 철선은 관상동맥 혈류의 절대 속도를 측정하며, CFR<2.0은 허혈과 관련이 있어 중등도 병변에서 중재 시술의 필요성을 예측하고, 또한 경피적 중재 시술 이후의 주요 심장 사건과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>12-14)</sup>

기존의 국내 연구에서 아데노신의 관상동맥 내 일시 주입 용량은 18~48  $\mu$ g으로 다양하게 사용되어왔으나,<sup>5-11)</sup> 본 연구에서 대부분의 환자가 좌관상동맥 18  $\mu$ g, 우관상동맥 12  $\mu$ g의 용량에서 최대 충혈을 달성할 수 있었으며 20  $\mu$ g 이상으로 용량을 증가시키는 것은 추가적인 효과가 없었다. 이는 Wilson 등<sup>15)</sup>의 좌관상동맥의 경우 16  $\mu$ g, 우관상동맥의 경우 12  $\mu$ g의 아데노신을 사용한 경우 최대 혈류 속도를 얻을 수 있었다는 보고와 유사한 결과이다. 하지만 Jeremia 등<sup>16)</sup>은 10  $\mu$ g에서 100  $\mu$ g까지 단계적으로 관상동맥 내 아데노신의 일시 주입 용량을 증가시켰을 때 CFR의 증가가 있었고, 100  $\mu$ g의 용량에서도 충분한 최대 충혈이 일어나지 못했음을 보고하는 등 CFR 측정시 최대 충혈을 유발하는 아데노신의 용량은 실험마다 차이가 있는 결과를 보이고 있어 아직 논란의 여지가 있다.

좌관상동맥에서 측정된 bAPV는 9  $\mu$ g과 18  $\mu$ g, 18  $\mu$ g과 36  $\mu$ g 사이에는 차이가 없었으나 36  $\mu$ g 투여시에는 9  $\mu$ g 보다 bAPV가 큰 경향을 보였으며, 이는 이전 아데노신의 효과가 충분히 없어지기 전에 검사를 진행하여 CFR이 상대적으로 낮게 측정되었을 가능성을 시사한다. 그러나 bAPV를 분석해보면 9  $\mu$ g과 36  $\mu$ g 사이에는 유의한 차이( $p=0.016$ )가 있었으나, 18  $\mu$ g 및 36  $\mu$ g 사이( $p=1.0$ )으로 차이가 없는 소견을 보여 bAPV를 보정하더라도, 18  $\mu$ g과 36  $\mu$ g의 사이에는 최대 충혈 유발능의 차이가 없었다. 이러한 소견은 고용량에서 CFR이 저하된 환자들만을 선택적으로 분석해보았을 때도 마찬가지였다. Di Segni 등의 연구<sup>17)</sup>에서도 고용량의 아데노신을 사용할 경우 CFR이 증가하였지만 2

번째 증량 이후부터는 더 이상 CFR이 증가하지 않는 경향을 보였다고 보고한 바 있다. 이러한 현상은 통계학적인 차이는 없었지만 고용량의 아데노신에 의해 나타날 수 있는 혈액학적 변화, 반복적 아데노신 투여에 의한 아데노신 수용체의 반응성 변화나 아데노신에 영향을 상대적으로 적게 받는 관상동맥 혈관 긴장도의 차이 등으로 설명할 수 있을 것이다. 향후 이에 대해서는 더 많은 용량의 아데노신을 사용하면서 아데노신 투여 순서의 변화를 주는 등의 다양한 추가 연구들을 통해 규명될 수 있을 것으로 생각된다.

#### 분획 혈류 예비력

FFR 역시 관상동맥 협착의 생리학적 평가를 위해 최근 점차 사용이 증가되고 있는 지표로서 혈압, 심박수 및 심근 수축력 등에 비교적 영향을 받지 않는다는 장점이 있다. 또한 중등도 병변에서 중재 시술의 필요성 및 중재 시술 이후의 예후를 예측하는데 유용한 지표이다.<sup>18-22)</sup> FFR은 대동맥 압과 협착 원위부의 최대 충혈시 압력의 비로 나타낼 수 있으며, 이로 인해 관상동맥의 최대 충혈 획득 여부가 FFR 측정의 매우 중요한 변수가 된다.<sup>1)</sup> 본 연구에서는 다양한 방법과 용량의 아데노신 투여를 통해 각각의 방법에 대해 한국인에서 가장 적절한 용량을 알아보고자 하였다.

#### 관상동맥 내 일시 투여법

좌우 관상동맥 모두에서 관상동맥 내로 아데노신을 bolus 주사하는 방법은 널리 쓰이고 있는 방법이며 좌측 관상동맥 15~40  $\mu$ g, 우측 관상동맥 10~30  $\mu$ g 정도가 적정 용량으로 알려져 있다. 그러나 또한, 일부의 환자들은 표준 용량의 아데노신에는 반응하지 않고, 최대 7배의 용량을 써야만 최대 충혈을 얻을 수 있다고 알려져 있어<sup>4)</sup> 환자에 따른 아데노신 용량의 개별화가 필요한 실정이다. 그러나 현재까지 한국인에서의 적절 용량은 알려진 바가 없다.

본 연구에서는 반 이상의 환자가 좌관상동맥 40  $\mu$ g, 우관상동맥 20  $\mu$ g의 용량에서 최대 충혈을 얻었으며, 나머지 환자에서 아데노신 용량 증가시 추가 충혈을 얻을 수 있었으나 임상적인 결정에는 극히 드물게 영향을 미쳤다.

본 연구에서는 좌관상동맥 병변을 가진 환자 중 1명에서만 고용량의 아데노신 투여에 의해 FFR이 0.75 이하로 감소하였다. Lopez-Palop 등<sup>3)</sup>은 통상적인 아데노신 용량에서 FFR이 0.75 이상 0.85 미만으로 측정되는 환자들에서는 추가적인 고용량의 아데노신 투여에 의해 실제 FFR이 0.75 미만으로 감소하는 환자들 있음을 관찰하였고, 이를 통해 임상적인 결정이 바뀔 수 있음을 시사하였다. 이러한 점을 고려할 때 좌관상동맥 40  $\mu$ g, 우관상동맥 20  $\mu$ g 일시 투여 후 FFR을 측정하여 FFR이 0.75 미만이나 0.85 이상으로 측정되는 경우에는 추가 용량 투여가 필요 없을 것이며, 0.75 이상 0.85 미만으로 측정시에는 고용량의 아데노

신을 투여하거나 아데노신 지속 투여법을 이용하여 FFR을 재측정해 보는 것이 임상적인 결정에 도움이 될 것으로 생각된다.

### 관상동맥 내 지속 투여법

관상동맥 내 일시 투여법은 시행이 간편하다는 장점이 있지만 항정 상태의 최대 충혈 상태를 얻을 수 없다는 단점이 있고 정맥 내로 아데노신을 지속 투여하는 방법은 항정 상태의 최대 충혈을 달성할 수 있으나 고가인 아데노신이 다량 필요하며 또한 중심 정맥 삽관이 필요하다는 단점이 있다.<sup>16)23)</sup>

본 연구에서는 아데노신의 새로운 투여 방법인 관상동맥 내 지속 주입법의 안전성과 효능 및 기존 방법과의 비교를 시도하였다. 240  $\mu\text{g}$ /분으로 지속 주입시 최대 충혈을 안전하게 일으킬 수 있었으며, 효과는 정맥으로 지속 주입하는 경우에 필적하였다. 또한 정맥 내 지속 주입에 비해 혈액학적 영향을 덜 받는 장점이 관찰되었다. 따라서 아데노신 관상동맥 내 지속 주입법은 적은 양의 아데노신으로 비교적 간단하게 정맥 내 지속 주입법에 필적하는 혈관 충혈을 유발할 수 있으므로 향후 FFR 측정시 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 관상동맥 내 지속 주입법은 관상동맥 내에 유도 도자가 적절히 삽입되어야 하며 유도 도자에 측공(side-hole)이 있는 경우에는 시도될 수 없다는 한계점이 있다.

### 제한점

본 연구에서는 관상동맥 조영술이 정상인 환자만을 대상으로 관상동맥 혈류 예비력을 측정하였다. 관상동맥 협착이 있는 환자에 필요한 아데노신의 용량-반응 관계에 대한 평가는 하지 않았으며, 보다 고용량의 아데노신의 용량-반응 관계를 보지 못한 것을 제한점으로 볼 수 있겠다. 또한 분획 혈류 예비력 측정시에 혈액학적으로 안정적이며 정상 심실 기능을 가진 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 불안정하거나 저하된 심실 기능을 가진 환자들에서의 안전성과 효능에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 생각되며 중등도 병변을 가진 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 정상 관상동맥을 가진 환자들에 대한 추가적인 용량-반응 관계에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

### 결론

CFR 측정에 있어 20  $\mu\text{g}$  이상의 아데노신 투여는 추가적인 효과를 나타내지 못하였다. FFR 측정에서 좌관상동맥 40  $\mu\text{g}$ , 우관상동맥 20  $\mu\text{g}$ 의 bolus 투여는 대부분의 환자들은 최대 충혈을 나타내었으나 상기 용량에서 FFR 값이 경계선( $0.75 \leq \text{FFR} < 0.85$ )으로 나타나는 경우에는 추가 용량의 아데노신 투여나 아데노신 지속 투여가 필요하다. 새로운 방법인 관상동맥 내 지속 투여법은 기존의 일시 투여

방법에 비해 보다 효과적으로 충혈을 유도하였고 정맥투여와 비슷한 효과를 나타내었으므로 향후 FFR 측정시 유용한 아데노신 투여법으로 사용될 수 있을 것이다.

## 요약

### 배경 및 목적 :

관상동맥 혈류 예비력(CFR) 및 분획 혈류 예비력(FFR)의 측정에서 최대로 혈관을 충혈시키는 것은 꼭 필요한 과정이다. 최근의 연구에서 아데노신의 점증적 또는 고용량 투여가 최대 혈관 충혈을 일으킬 수 있다는 것이 알려져 있으나 한국인에서 아데노신의 적절한 투여 용량 및 경로에 대한 연구는 이루어져있지 않다. 이 연구에서는 한국인에서 관상동맥의 최대 충혈을 일으키기 위해 필요한 아데노신의 용량 및 투여 경로를 알아보고자 하였다.

### 방법 :

CFR: 25명의 정상 관상동맥을 가진 환자를 대상으로 CFR을 측정하였다. 각각 다른 용량(좌관상동맥 9, 18, 36  $\mu\text{g}$ , 우관상동맥 6, 12, 24  $\mu\text{g}$ )의 아데노신을 관상동맥 내 일시 주입하였다. FFR: 1기 연구에서는 188개의 중등도 병변(좌관상동맥 160 병변, 우관상동맥 28 병변)을 대상으로 20, 40, 80  $\mu\text{g}$ 의 아데노신을 점증적으로 관상동맥 내 일시 주입하였다. 2기 연구에서는 아데노신을 각기 다른 세 용량(180, 240, 300  $\mu\text{g}$ /분)으로 관상동맥 내에 지속적으로 주입하여 다른 경로로 투여한 경우(정맥 내 지속 주입법, 관상동맥 내 일시적 투여법)와 최대 충혈을 일으키는 효능을 비교하였다.

### 결과 :

CFR: 두번째 용량은 첫번째 용량에 비해 높은 CFR을 획득하는 경향이 있었다. 그러나 20  $\mu\text{g}$  이상의 아데노신(LCA 36, RCA 24  $\mu\text{g}$ )을 투여하였을 때는 두번째 용량보다 낮은 CFR 값을 획득하는 경향을 보였다(LCA:  $2.78 \pm 0.71$  vs.  $2.66 \pm 0.60$ ,  $p=0.055$ , RCA:  $3.19 \pm 0.88$  vs.  $3.04 \pm 0.80$ ,  $p=0.86$ ). FFR: 1기: 일시 주입시 최대 충혈을 유발하는 아데노신의 용량은 좌관상동맥에서  $51 \pm 16 \mu\text{g}$ , 우관상동맥에서  $35 \pm 20 \mu\text{g}$ 였다. 73(46%)개의 좌관상동맥 병변 및 12(42%)개의 우관상동맥 병변에서 고용량의 아데노신(LCA > 40  $\mu\text{g}$ , RCA > 20  $\mu\text{g}$ ) 투여시 추가적인 FFR의 감소를 보였지만 임상적 결정에는 거의 영향을 미치지 못했다. 2기: 관상동맥 내 일시 주입법( $0.83 \pm 0.06$ )은 정맥 내 지속 투여( $0.79 \pm 0.07$ )나 관상동맥 내 지속 투여법( $0.78 \pm 0.09$ )에 비해 유의하게 높은 FFR 값을 보였으며( $p < 0.01$ ), 새로운 투여 경로인 관상동맥 내 지속 주입법은 정맥 내 지속 주입법에 필적하는 효과를 보였다.

### 결론 :

CFR 측정시 20  $\mu\text{g}$  이상의 아데노신은 추가적인 최대 충혈 효과를 나타내지 못했다. 또한 관상동맥 내 일시적 주입법의 경우 좌관상동맥 40  $\mu\text{g}$ , 우관상동맥 20  $\mu\text{g}$  용량의

아데노신으로 대부분의 환자에서 적절하게 FFR을 측정할 수 있었다. 그러나 경계선상의 FFR 값을 보이는 환자에서는 보다 고용량의 아데노신의 일시 주입 또는 관상동맥 내 지속 투여를 통한 FFR 측정이 필요할 것으로 생각된다.

**중심 단어** : 아데노신 ; 관상동맥 혈류 예비력.

#### ■ 감사문

본 연구는 보건복지부 Korea Health 21 R & D Project(0412-CR02-0704-0001) 연구비 지원으로 이루어졌습니다. 또한 저자들은 연구를 위해 도움을 주신 서울대학교 병원 심혈관센터 특수 검사부의 양경희, 김정아, 이지영씨께 감사드립니다.

#### REFERENCES

- 1) Kern MJ. *Coronary physiology revisited: practical insights from the cardiac catheterization laboratory.* *Circulation* 2000;101:1344-51.
- 2) Pijls NH, van Gelder B, van der Voort P, et al. *Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow.* *Circulation* 1995;92:3183-93.
- 3) Lapez-Palop R, Saura D, Pinar E, et al. *Adequate intracoronary adenosine doses to achieve maximum hyperaemia in coronary functional studies by pressure derived fractional reserve: a dose response study.* *Heart* 2004;90:95-6.
- 4) de Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. *Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans.* *Circulation* 2003;107:1877-83.
- 5) Kim W, Takh SJ, Kim HS, et al. *Assessment of coronary flow reserve with adenosine triphosphate compared to the response to adenosine.* *Korean Circ J* 1998;28:863-70.
- 6) Jung HO, Seung KB, Kim BJ, et al. *Comparison between nicorandil and adenosine in the measurement of coronary flow reserve using a Doppler guide wire.* *Korean Circ J* 2002;32:391-7.
- 7) Park SM, Shim WJ, Shin JH, et al. *Coronary blood flow velocity and coronary flow reserve in normal left anterior descending coronary arteries.* *J Korean Soc Echocardiogr* 2000;8:146-51.
- 8) Yoon MH, Takh SJ, Choi SY, et al. *Effect of distal protection device on the microvascular integrity during primary stenting in acute myocardial infarction: distal protection device in acute myocardial infarction.* *Korean Circ J* 2005;35:106-14.
- 9) Park KS, Kwan J, Seo JK, Hong ES, Cho SW, Lee WH. *Clinical comparison of coronary flow reserve and fractional flow reserve after PTCA in patients with coronary artery disease.* *Korean J Med* 1999;56:33-40.
- 10) Lee HS. *Change of coronary flow reserve in the dogs: influence of atrial and ventricular pacing, ventricular preload and afterload.* *Korean Circ J* 1999;29:251-8.
- 11) Seo JK, Kwan J, Kim DH, et al. *Comparison of coronary flow reserve according to the degree of hypokinesia in dilated cardiomyopathy with regional asynergy.* *Korean Circ J* 2000;30:1238-44.
- 12) Bax M, de Winster RJ, Schotborgh CE, et al. *Short- and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 2004;43:534-41.
- 13) Wakatsuki T, Nakamura M, Tsunoda T, et al. *Coronary flow velocity immediately after primary coronary stenting as a predictor of ventricular wall motion recovery in acute myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1835-41.
- 14) Garot P, Pascal O, Simon M, et al. *Impact of microvascular integrity and local viability on left ventricular remodelling after reperfused acute myocardial infarction.* *Heart* 2003;89:393-7.
- 15) Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. *Effects of adenosine on human coronary arterial circulation.* *Circulation* 1990;82:1595-606.
- 16) Jeremias A, Filardo SD, Whitbourn RJ, et al. *Effects of intravenous and intracoronary adenosine 5'-triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics.* *Circulation* 2000;101:318-23.
- 17) di Segni E, Higano ST, Rihal CS, Holmes DR Jr, Lennon R, Lerman A. *Incremental doses of intracoronary adenosine for the assessment of coronary velocity reserve for clinical decision making.* *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:34-40.
- 18) Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, et al. *Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses.* *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
- 19) Pijls NHJ, Klauss V, Siebert U, et al. *Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up.* *Circulation* 2002;105:2950-4.
- 20) Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, et al. *Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease.* *J Am Coll Cardiol* 2005;46:438-42.
- 21) Kobori Y, Tanaka N, Takazawa K, Yamashina A. *Usefulness of fractional flow reserve in determining the indication of target lesion revascularization.* *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:355-60.
- 22) Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, et al. *Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve.* *J Am Coll Cardiol* 2005;46:633-7.
- 23) Casella G, Leibig M, Schiele TM, et al. *Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve?* *Am Heart J* 2004;148:590-5.