

내피세포 기능저하는 경피적 관상동맥 중재술 후 뇌경색 발생과 연관이 있다

건양대학교 의과대학 심장내과학교실

김기영 · 권택근 · 현대우 · 김종대 · 이정호 · 배장호

Endothelial Dysfunction is Associated with Future Stroke in Patients Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention

Ki-Young Kim, MD, Taek-Geun Kwon, MD, Dae-Woo Hyun, MD, Jong-Dae Kim, MD, Jung-Ho Lee, MD and Jang-Ho Bae, MD

Division of Cardiology, Heart Center, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: Endothelial dysfunction plays a key role in atherogenesis and it can predict future cardiovascular events in subjects with and without coronary artery disease. This study was designed to evaluate the association between endothelial dysfunction and major adverse cardiovascular events (MACEs), and especially future stroke in patients who have undergone percutaneous coronary intervention (PCI). **Subjects and Methods:** The study subjects consisted of 182 patients (mean age; 59 years, 120 males) who underwent PCI and flow-mediated brachial arterial dilation (FMD) using high-resolution ultrasound. They were followed up for a mean of 28 months (maximum; 34 months). MACEs included cardiac death, non-cardiac death, acute myocardial infarction (AMI), stroke, coronary artery bypass graft (CABG), target lesion revascularization (TLR) and PCI due to de novo lesion during follow-up. **Results:** The study subjects were divided into two groups according to the median value of the FMD; one was a patient with a high FMD (3.61% and the other was a patients with a low FMD<3.61%. There were 74 MACEs in 66 patients; 3 AMIs, 7 strokes, 49 TLRs, 2 CABGs and 13 de novo PCIs. FMD showed no significant differences between the patients with and without MACEs ($3.9 \pm 2.3\%$ vs. $4.1 \pm 2.1\%$, respectively, $p>0.05$). Univariate analysis showed that the patients with a lower FMD had a higher incidence of stroke (7 vs. 0, respectively, $p=0.005$) than those patients with a higher FMD, while there was no significant difference between the two groups in terms of AMI (1 vs. 2, respectively), TLR (28 vs. 21, respectively), de novo PCI (6 vs. 7, respectively), CABG (0 vs. 2, respectively) and cardiac death (0 vs. 0, respectively). On the multivariate Cox regression analysis, FMD was the strongest predictor of stroke (OR; 0.418, 95% CI; 0.185 to 0.940, $p=0.035$). **Conclusion:** Endothelial dysfunction is also associated with future stroke in patients who have undergone PCI. (Korean Circulation J 2007;37:497-502)

KEY WORDS: Endothelium ; Vasodilation ; Stroke ; Coronary angioplasty.

서론

내피세포 기능장애는 죽상동맥경화증의 위험인자뿐 아니라

초기과정으로 널리 알려져 있고,¹⁾²⁾ 상완동맥의 혈류 의존성 내피세포 기능의 장애는 관상동맥질환의 위험인자와 연관성이 있다고 보고되고 있다.³⁾⁴⁾ 이뿐만 아니라, 내피세포 기능

Received: May 3, 2007

Revision Received: June 7, 2007

Accepted: June 22, 2007

Correspondence: Jang-Ho Bae, MD, Division of Cardiology, Heart Center, College of Medicine, Konyang University, 685 Gasuwon-dong, Seo-gu, Daejeon 302-718, Korea

Tel: 82-42-600-9400, Fax: 82-42-600-9420, E-mail: janghobae@yahoo.co.kr

장애와 장기간의 예후에 관한 연구들도 많이 보고되고 있는데, 내피세포 기능의 저하가 심할수록 심혈관계 사고의 빈도가 높게 나타나고,⁵⁾ 관상동맥의 혈류 의존성 내피세포 기능의 저하는 죽상동맥경화증의 진행과 심혈관 사고 발생률을 예측할 수 있고,⁶⁾ 내피세포 기능장애는 말초 혈관성질환을 가진 환자에서 장기간의 심혈관계 사고 발생률의 예측인자로,⁷⁾ 그리고 경피적 관상동맥 중재술을 시행한 환자에서는 스텐트내 재협착 발생의 예측인자임이 밝혀져 있다.^{8,9)} 그리고, 폐쇄성 관상동맥 질환이 없는 환자에서 관상동맥 내피세포 기능의 장애는 뇌혈관 사고의 증가와 관련이 있다고 보고되었다.¹⁰⁾ 그러나, 국내에서는 아직까지 관상동맥 중재술을 시행하는 시점에서의 내피세포 기능이 이들 환자에서의 장기적 예후에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구 보고는 없는 상태이다.

본 연구는 관상동맥 질환으로 경피적 관상동맥 중재술을 시행한 환자에서 내피세포 기능이 장기간의 심혈관계 사고 발생, 특히 뇌혈관 사고의 발생에 어떤 영향을 미치는지를 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

본원에서 관상동맥질환 (안정형 협심증, 불안정형 협심증 및 급성심근경색증)으로 경피적 관상동맥 중재술 (풍선확장술 및 스텐트 삽입술)을 실시한 연속적인 환자 210명에서 추적 관상동맥 조영술까지 시행했던 182명 (87%)의 환자를 대상으로 하였다.

전체 대상 환자 182명의 평균 나이는 59 ± 9 세였고, 남자가 120명 (66%)이었다. 경피적 관상동맥 중재술 후 6개월째에 추적 관상동맥 조영술과 12유도 심전도와 혈액 검사를 포함한 임상양상을 평가하였고, 이후 24개월 (최소 18개월~최대 32개월, 평균 28개월)까지의 심혈관계 사고를 포함한 추적 임상양상은 의무 기록지와 설문 조사로 평가하였다. 전체 182명 중 11명 (6%)은 외래 추적이 되지 않아 전화로 심혈관계 사고의 발생을 파악하였다.

심혈관계 사고의 정의

주요 심혈관계 사고는 심장사, 비심장사, 급성 심근경색증의 발생, 스텐트내 재협착 부위의 재개통술 [target lesion revascularization (TLR)], 관상동맥 우회술, 새로운 병변의 관상동맥 중재술과 뇌경색 발생으로 이 중에서 한가지 이상 발생 하였을 경우로 정의하였다. 급성 심근경색증의 정의로 아래의 세 가지 기준 중 2가지 이상을 만족할 때로 하였다.: 20분 이상 지속되는 흉통, 정상의 2배 이상 증가된 심근효소 (CK, CK-MB, troponin I), 추적 심전도에서 심근 손상을 나타내는 ST-T절 변화 또는 새로운 Q파의 존재. 뇌경색은 24시간 이상 지속되는 허혈성 변화로 신경과적 및 방사선학적 소견이 동반된 뇌기능의 손실로 정의하였다.

내피세포 기능측정

Bae 등¹¹⁾과 Corretti 등¹²⁾이 제시한 내피세포 기능측정을 이용하였는데 정리를 하면 다음과 같다. 검사는 최소한 10시간 이상의 공복 상태에서 아침 9시경에 약물복용 전에 환자에 대한 정보를 모르는 상태에서 한 명의 검사자가 시행하도록 하였다. 내피세포 기능측정은 상완동맥의 혈류 의존성 확장능으로 측정했고, 고해상도 초음파 (Hewlett-Packard Sonos 5500)와 11-3L 탐촉자 (3~11 MHz)를 사용하여 시행하였다. 탐촉자는 팔오금 (antecubital fossa)의 5 cm 상방에 위치하게 한 후 우선적으로 이면성 초음파로 상완동맥 혈관의 내경을 측정하고, 도플러 초음파를 이용하여 혈류량을 측정하였다. 이 후 혈압계의 커프를 팔오금의 원위부 전박에 부착시켜 상완동맥의 혈류가 없어질 때의 압력보다 60 mmHg 정도의 압력을 더 올리고 5분간 기다린 후 혈압계를 0 mmHg로 감압하여 1분 경과 시 같은 방법으로 상완동맥의 내경, 혈류 속도와 혈류량을 측정하였다. 상완동맥의 내경 검사시 반복 측정을 하게 되는데 지속적으로 동일부위의 측정을 위하여 처음 측정시 대상자의 상완에 표시를 해두고 초음파상 혈관의 분지와 같은 특정한 부분을 이정표로 하여 항상 일정한 위치에서 검사를 하였다. 상완동맥 내경 측정시 혈관 내피는 균일한 영상을 얻기 어려워서 혈관 중벽과 대치되는 중벽 사이의 거리를 고해상도 초음파로 측정하여 이용하였으며, 이완기말에 측정하기 위해 심전도의 R파와 일치된 시점에서 측정하였다. 혈류 의존성 혈관 확장능은 기저 상태의 혈관 내경과 과혈류 때의 혈관 내경 증가치의 비 (%)로 표시하였다. 모든 검사는 경험이 풍부한 한 명의 검사자에 의해 이루어졌고, 본 검사의 반복성과 재현성은 이미 이전의 연구에서 우수함을 확인하였다.¹¹⁾

관상동맥 조영술 및 중재술

관상동맥 조영술은 널리 표준화된 방법으로 대퇴동맥 또는 우측요골동맥을 통하여 Judkin 카테터를 사용하여 이루어졌다. 관상동맥 조영술 결과는 경험이 풍부한 두 명 이상의 심장내과 전문의에 의해 online-QCA (Quantitative coronary angiographic analysis, CASS II system, Pie Medical Imaging, Maastricht, Netherland)를 이용하였으며, 조영술에서 관상동맥 직경의 50%이상이 좁아진 경우 유의한 협착성 병변이 있는 것으로 정의하였고, 중재술 시행에 금기 사항이 없고 관상동맥 직경의 70%이상의 협착과 허혈 증거 동반시에 중재술의 적응증으로 정하였다. 풍선확장술 후 50%이상의 잔여협착이 있을 때에 스텐트 삽입술을 실시하였다. 관상동맥 질환의 범위는 주요 혈관 50% 이상의 협착이 있는 관상동맥의 수에 따라 단혈관, 두혈관 그리고 세혈관 질환으로 구분하였다. 관상동맥 조영술상 좌주관지혈관 병변과 관상동맥 중재술시에 풍선확장술만 시행하고 스텐트 삽입술을 실시하지 않은 환자는 본 연구에 포함시키지 않았다. 모든 환자는 관상동맥 중재술 최소한 6시간 전에 아스피린 100~200 mg과 clopidogrel 300 mg을 복용하였고, 중재술 시작 전

에 몸무게에 맞추어 정맥으로 헤파린 100 IU/kg을 투여 후 시술자가 시작하였다. 중재술의 성공은 스텐트 삽입술 후 30% 미만의 잔류 협착이 있고 TIMI 3 혈류로의 개선과 허혈성 증상의 호전이 있을 때 그리고, 사망이나 응급 관상동맥 우회술 또는 새로운 심근경색의 발생이 없을 때로 정의하였다. 중재술을 한 모든 환자에서 특별한 부작용이 없는 경우에 최소한 6개월 이상 아스피린 100 mg과 clopidogrel 75 mg을 복용토록 하였다. 중재술 6개월 경과 시점과 그 이전이라도 허혈의 증상이나 증거가 있을 때에 추적 관상동맥 조영술을 실시하였다. 추적 관상동맥 조영술에서 스텐트 삽입된 부위의 직경 50% 이상의 협착이 있을 때에 스텐트내 재협착으로 정의하였다. 스텐트내 재협착 부위의 재개통술 및 새로운 협착 병변의 중재술은 앞서 언급한 기준에 맞추어서 실시하였다.

Table 1. Patients demographics according to the presence of MACE

	Total	With MACE	Without MACE
Number (n)	182	66	116
Age (yrs)	59 ± 10	59 ± 9	59 ± 10
Male (%)	120 (66)	46 (70)	74 (64)
Hypertension (%)	91 (50)	29 (44)	62 (53)
Diabetes (%)	46 (25)	16 (24)	30 (26)
Smoking (%)	78 (43)	33 (50)	45 (39)
Hyperlipidemia (%)	49 (27)	17 (26)	32 (28)
BMI (kg/m ²)	24.4 ± 3.8	24.4 ± 2.8	24.4 ± 4.2
Fasting glucose (mg/dL)	151 ± 70	162 ± 78	145 ± 65
Total cholesterol (mg/dL)	189 ± 47	191 ± 46	188 ± 48
Triglycerides (mg/dL)	186 ± 125	195 ± 105	181 ± 135
HDL-cholesterol (mg/dL)	40 ± 10	38 ± 9	41 ± 10
LDL-cholesterol (mg/dL)	110 ± 40	110 ± 41	110 ± 41
Hs-CRP (mg/L)	0.16 ± 0.21	0.17 ± 0.26	0.15 ± 0.18
Homocysteine (μmol/L)	10.7 ± 4.0	10.7 ± 3.9	10.7 ± 4.0
LVEF (%)	61 ± 10	59 ± 10	62 ± 10
FMD (%)	4.1 ± 2.1	3.9 ± 2.3	4.1 ± 2.1
Diagnosis, n (%)			
Stable angina	87 (48)	25 (38)	62 (53)
Unstable angina	31 (17)	11 (17)	20 (17)
AMI	64 (35)	30 (46)	34 (29)
Previous MI (%)	19 (10)	10 (15)	9 (8)*
Extent of disease (≥50% DS), n (%)			
1-vessel disease	84 (46)	23 (35)	61 (53)*
2-vessel disease	62 (34)	27 (41)	35 (30)
3-vessel disease	36 (20)	16 (24)	20 (17)

*p<0.05 compared with group of with MACE. MACE: major adverse cardiovascular event, BMI: body mass index, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, Hs-CRP: high sensitivity-C reactive protein, LVEF: left ventricle ejection fraction, FMD: flow mediated dilation, AMI: acute myocardial infarction, MI: myocardial infarction, DS: diameter stenosis

통계분석

모든 수치는 평균과 표준편차로 나타내었고, 윈도우용 SPSS 통계프로그램 (version 11, SPSS Inc, USA)을 이용하여 p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 평가하였다. 주요 심혈관계 사고의 발생유무에 따른 비교와 상완동맥의 혈류 의존성 확장능 평균값보다 높은 군과 낮은 군 간의 비교에서 비연속성 수치는 chi-square test를 이용하였고, 연속성 수치는 t-test을 이용하여 평가하였다. 그리고, 상완동맥의 혈류 의존성 확장능 평균값보다 높은 군과 낮은 군 간의 누적 주요 심혈관계 사건 발생률은 Kaplan-Meier 생존 분석을 이용하였고, 발생 확률은 log-rank 통계방법을 이용하였다. 뇌경색 발생의 독립적 인자를 파악하기 위하여 cox-regression 다변량 분석을 이용하였다.

결 과

주요 심혈관계 사고 발생에 따른 비교

주요 심혈관계 사고가 있었던 환자는 전체 대상 환자 182명 중에서 66명 (36%)으로 심혈관계 사고가 없었던 환자 116명과 비교하여 성별, 나이, 흡연, 고혈압, 당뇨, 고지혈증 유무 등에 대해서는 두 군 간에 유의한 차이는 없었다 (Table 1). 상완동맥 혈류 의존성 확장능은 주요 심혈관계 사고가 있었던 군에서 없었던 군에 비해 낮았으나 통계학적 유의성은 없었다 (3.9 ± 2.3% vs. 4.1 ± 2.1% p>0.05). 주요 심혈관계 사고가 있었던 군에서 없었던 군과 비교하여 진단으로 급성 심근경색증이 많았고 (46% vs. 29%, p=0.023), 관상동맥 조영

Table 2. Patients demographics according to the FMD during 24 months follow-up period (n=182)

	Lower FMD	Higher FMD
Number (n)	91	91
Age (yrs)	60 ± 9	58 ± 10
Male (%)	56 (62)	64 (70)
Hypertension (%)	52 (57)	39 (43)*
Diabetes (%)	26 (29)	20 (22)
Smoking (%)	38 (42)	40 (44)
Hyperlipidemia (%)	60 (66)	73 (80)*
BMI (kg/m ²)	24.4 ± 3.8	24.3 ± 3.7
Fasting glucose (mg/dL)	151 ± 68	151 ± 73
Total cholesterol (mg/dL)	186 ± 51	19 ± 43
Triglycerides (mg/dL)	188 ± 123	187 ± 127
HDL-cholesterol (mg/dL)	40 ± 10	40 ± 9
LDL-cholesterol (mg/dL)	112 ± 36	109 ± 44
LVEF (%)	60 ± 10	61 ± 9
FMD (%)	2.5 ± 0.6	5.6 ± 2.0
Brachial artery diameter (mm)	4.8 ± 0.6	4.4 ± 0.6*

See the text for the definition of lower and higher FMD. Median FMD level: 3.61%. *p<0.05 compared with lower FMD. FMD: flow mediated dilation, BMI: body mass index, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, LVEF: left ventricle ejection fraction

술에서는 단혈관 질환이 적었고 (35% vs. 53%, $p=0.029$) 이에 비해 세혈관 질환의 빈도는 많았다 (24% vs. 17%, $p=0.037$) (Table 1). 24개월 추적기간 동안 발생한 주요 심혈관계 사고는 심근경색증 3명 (2%), 뇌경색증 7명 (4%), 스텐트내 재협착 66명 (36%) 중 스텐트내 재협착 부위 재개통술 49명 (27%)과 관상동맥 우회술 2명 (1%), 그리고 새로운 병변 부위의 관상동맥 중재술 13명 (7%)으로 66명에서 74건이 발생하였다. 그러나, 심장사나 비심장사는 없었다.

내피세포 기능에 따른 비교

상완동맥의 혈류 의존성 확장능 평균값은 3.61%로 이 평균값보다 높은 군과 낮은 군에 따라 임상특성과 주요 심혈관계 사고 발생을 비교하였다. 임상특성으로 혈류 의존성 확장능이 평균값보다 낮은 군에서 평균값보다 높은 군에 비해 고혈압이 많았고 (57% vs. 43%, $p<0.05$), 고지혈증은 적었다 (66% vs. 88%, $p<0.05$). 그러나, 성별, 나이, 당뇨병, 흡연력의 유무와 혈액학적 검사상의 차이는 없었다 (Table 2). 주요 심혈관계 사고 발생은 혈류 의존성 확장능이 평균값보다 낮은 군에서 높은 군과 비교하여 뇌경색 발생이 유의하게 높았다 (7명 vs. 0명, $p=0.007$). 이에 비해 심장사, 비심장사, 심근경색증, 스텐트내 재협착부위 재개통술, 관상동맥 우회술과 새로운 관상동맥 협

Table 3. Major adverse cardiovascular events (MACE) according to the flow-mediated dilation (FMD) during 24 months follow-up period ($n=182$)

	Lower FMD ($n=91$) (%)	Higher FMD ($n=91$) (%)	p
Cardiac death	0 (0)	0 (0)	NS
Noncardiac death	0 (0)	0 (0)	NS
Myocardial infarction	1 (1)	2 (2)	0.500
Stroke	7 (8)	0 (0)	0.007
Instant restenosis	36 (40)	30 (33)	0.220
Target lesion revascularization	28 (31)	21 (23)	0.158
Coronary artery bypass graft	0 (0)	2 (1)	0.249
New lesion PCI	6 (7)	7 (8)	0.500
MACE	42 (46)	32 (35)	0.083

See the text for the definition of lower and higher FMD. NS: non-significant, PCI: percutaneous coronary intervention

착 병변의 중재술 등의 심혈관계 사고 발생 차이는 없었다 (Table 3). 혈류 의존성 혈관 확장능에 따라 4등급으로 나누어 뇌경색 발생을 비교하면, 1등급 (<2.47%)에서 5명 (11%), 2등급 (2.48~3.60%)에서 2명 (4%), 3등급 (3.61~5.18%)과 4등급 (>5.19%)에서는 뇌경색이 없었다. 가장 수치가 낮은 1등급에서 뇌경색이 5명으로 가장 많이 발생하였다 ($p<0.05$). 혈류 의존성 확장능의 평균값보다 낮은 군과 높은 군에 따른 Kaplan-Meier 생존분석을 이용한 24개월 동안의 전체 심혈관계 사고의 발생률에 유의한 차이는 없었다 ($p=0.076$). 그러나, 24개월 동안의 뇌경색 발생률은 혈류 의존성 확장능이 낮은 군에서 높은 군과 비교하여 유의하게 많았다 ($p=0.005$) (Fig. 1).

뇌경색이 있었던 군 7명과 없었던 군 175명으로 나누어 비교하면, 뇌경색이 있었던 군에서 진단시 급성 심근경색증이 유의하게 많았고 [6명 (85%) vs. 58명 (33%), $p=0.016$], 세혈

Table 4. Patients demographics according to the development of future stroke

	With stroke ($n=7$) (%)	Without stroke ($n=175$) (%)	p
Age (yrs)	66 ± 9	59 ± 10	0.058
AMI at diagnosis (%)	6 (86)	58 (33)	0.016
Extent of disease (>50% DS), n (%)			0.045
1-vessel disease	1 (14)	83 (47)	
2-vessel disease	3 (43)	59 (34)	
3-vessel disease	3 (43)	33 (19)	
LVEF (%)	54 ± 10	61 ± 10	0.077
Base BA diameter	4.8 ± 0.7	4.6 ± 0.6	0.666
Hyperemic BA diameter	4.9 ± 0.7	4.8 ± 0.6	0.771
FMD (%)	2.0 ± 0.8	4.1 ± 2.2	0.044
Aspirin,	7 (100)	169 (97)	0.788
Nitrate	6 (86)	120 (69)	0.077
Calcium channel blocker	2 (29)	65 (37)	0.485
Beta blocker	2 (28)	55 (31)	0.308
ACE inhibitor	6 (86)	107 (61)	0.182
Statin	4 (57)	114 (65)	0.472

AMI: acute myocardial infarction, DS: diameter stenosis, LVEF: left ventricular ejection fraction, BA: brachial artery, FMD: flow-mediated dilation

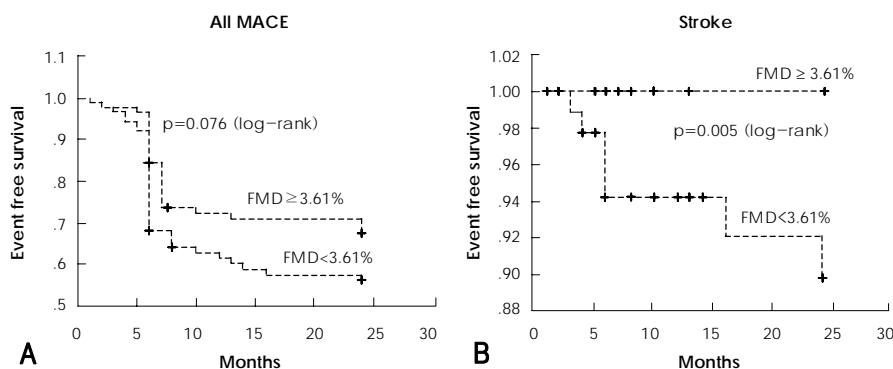


Fig. 1. Kaplan-Meier analysis of event-free survival curves according to the level of flow-mediated dilation (FMD). A: analysis for all major adverse cardiovascular events (MACE). B: analysis for stroke.

관 질환이 많았으며 [3명 (43%) vs. 33명 (19%), $p=0.045$] 그리고, 혈류 의존성 확장능은 저하되어 있었다 ($2.0 \pm 0.8\%$ vs. $4.1 \pm 2.2\%$, $p=0.044$) (Table 4). 전체 심혈관계 사고 발생의 독립적인 인자로서 혈류 의존성 내피세포 기능을 평가하기 위한 cox-regression 다변량 분석에서는 통계학적으로 유의성이 없었다 (OR 0.998, 95% CI 0.293 to 3.417, $p=0.971$). 그러나, 뇌경색 발생과 관련해서는 혈류 의존성 확장능은 다변량 분석에서 독립적인 인자로 유의하였다 (OR 0.418, 95% CI 0.185 to 0.940, $p=0.035$).

고 찰

본 연구의 결과로 경피적 관상동맥 중재술 후 24개월 동안 주요 심혈관계 사고 중 뇌경색의 발생과 관련이 있는 인자로 내원시 진단이 급성 심근경색증인 경우, 관상동맥 조영술에서 세혈관 질환과 중재술 전의 내피세포 기능 저하로 밝혀졌다. 고령과 유의한 관상동맥질환의 동반이나 심근경색증의 병력은 뇌졸중의 위험인자로 알려져 있는데,¹³⁾ 이번 연구에서도 같은 결과를 보였다. 특히 본 연구에서는 이 중에서 관상동맥 중재술 전의 내피세포 기능 저하가 뇌혈관 사고의 발생과 관련이 있는 독립인자임을 알 수 있었다. 전체 주요 심혈관계 사고의 발생과는 내피세포 기능 저하가 통계학적 유의성은 없었지만 대상 환자 수가 증가하고 추적 기간이 길어지면 차이가 있을 것으로 생각된다. 내피세포 기능으로서 상완동맥 혈류의존성 확장능의 정상치는 아직까지 확립되지 않고 논란의 여지가 많은 상태로, 이전의 연구에서 Park 등¹⁴⁾은 관상동맥 질환에서 고위험군이나 건강인에 비해 혈류의존성 확장능의 감소가 있었다고 보고하였다. 본 연구에서는 모두 심한 관상동맥 협착증을 가진 환자로 상완동맥 혈류의존성 확장능의 평균값이 3.61%로 기존의 연구와 비교하여 낮았다고 생각되고, 특히 수치가 더욱 더 낮을 수록 뇌혈관 사고와 관련이 있는 것으로 파악되었다.

Targonski 등¹⁰⁾은 폐쇄성 관상동맥질환이 없는 환자에서 관상동맥 내피세포 기능의 장애는 뇌혈관 사고의 증가와 관련이 있다고 보고하였고, 심근경색과 뇌경색 같이 혈전형성과 관련된 합병증은 혈류 의존성 확장능으로 평가한 내피세포 기능장애와 vascular endothelial growth factor (VEGF) 수치로 평가한 혈관형성의 이상과 연관성이 높다고 보고하였다.¹⁵⁾ 이는 다음과 같은 기전으로 설명되는데, 혈관 내피세포는 일산화질소와 같은 혈관 활성 물질을 분비하여 혈관 확장을 유도하고 평활근의 수축을 억제하여 혈관 긴장도를 유지하고, 백혈구와 혈소판의 응집을 방해하여 혈전 생성을 억제하는 작용과 혈관 평활근의 성장을 억제하는 항동맥경화 작용이 있다. 내피세포 기능이상인 일산화질소의 생성 감소와 소실을 일으켜서 혈관 수축, 죽상동맥경화증의 진행과 혈전형성을 일으키게 된다고 알려져 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾

죽상동맥경화증의 양상은 혈관의 분포에 따라 다양하게 나

타나는데, 초기의 죽상동맥경화증의 과정인 상완동맥의 내피세포 기능저하가 관상동맥 질환의 진행으로서 심근경색이나 뇌혈관질환을 유발하는 것과 관계가 있다. Hse 등¹⁹⁾은 급성 증상이 있는 경동맥 협착증을 가진 환자에서 증상이 없는 경동맥 협착증 환자에 비해 상완동맥의 혈류 의존성 내피세포 기능이 저하되었다는 것을 보고하였고, 이것으로 전신의 내피세포 기능저하가 경동맥 협착 병변을 불안정화 시켜서 급성 뇌혈관 사고의 유발요인으로 주장하였다. 본 연구에서는 경동맥의 협착 유무를 확인하지 않아서 뇌혈관 사고의 직접적인 원인으로 설명이 부족하나 부가적인 가능성은 있다고 할 수 있다. 내피세포 기능을 호전시키고 뇌혈관 사고의 위험을 감소시키는 약제로는 아스피린, ACE inhibitor, 칼슘길항제, 스타틴 등이 알려져 있다.²⁰⁾²¹⁾ 본 연구에서 이러한 약제의 사용은 추적기간 동안 뇌혈관 사고가 있었던 환자나 없었던 환자에서 차이는 없었다. Patti 등⁹⁾이 내피세포 기능의 장애와 관상동맥 스텐트 삽입술 후 재협착과 관련이 있다고 보고하였으나, 본 연구에서는 내피세포 기능의 차이에 의한 스텐트내 재협착의 뚜렷한 차이는 보이지 않았다. 내피세포 기능 저하와 스텐트내 재협착의 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않지만 앞에서 언급 하였듯이 여러 가지 물질의 분비와 혈관 상호관계가 관여하는 것으로 알려져 있다. 본 연구와의 차이점은 당뇨병과 작은 직경의 스텐트 크기가 내피세포 기능저하와 재협착의 주요인자로 평가하였으나 본 연구에서는 당뇨병과 스텐트 크기의 차이가 없었기 때문에 생각된다. 사용된 스텐트로 일반 철망 스텐트와 약물 방출 스텐트는 각각 160명과 22명이었다. 이중 뇌혈관 사고가 있었던 환자는 일반 철망 스텐트에서 6명 (3.8%), 약물방출 스텐트에서 1명 (4.5%)으로 통계학적 유의성은 없었다 ($p>0.05$). 스텐트내 재협착률이 36%로 높은 이유로 약물방출 스텐트보다 기존의 비약물 방출 스텐트의 사용이 많았기 때문으로 판단되나, 사용된 항혈소판의 종류와 스텐트의 종류, 크기, 길이 및 풍선 압력에 따른 차이도 없었기 때문에 내피세포 기능의 평가에는 큰 영향을 미치지 않는다고 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 앞에서 언급한 바와 같이 뇌졸중 발생과 연관성이 높은 내중막 두께, 죽상반의 유무, 협착의 정도를 포함한 경동맥 검사가 이루어지지 않은 것과, 고혈압이 있었던 환자에서 약물사용에 따른 혈압 변화에 따른 차이를 파악하지 못한 점과 전체적인 대상환자수와 뇌혈관 사고가 발생한 수가 적었다는 점이다. 그러나, 일반인을 대상으로 연구에서 뇌졸중의 발생은 인구 10만 명당 158명 (0.15%)으로 보고되었고,²²⁾ 본 연구에서는 추적 24개월 동안 182명 중 7명 (3.8%)에서 뇌혈관 사고의 발생으로 의미가 있다고 생각된다.

결론적으로 본 연구에서 상완동맥의 내피세포 기능저하가 관상동맥 스텐트 삽입술 후 뇌경색의 발생과 독립적으로 연관성이 있다는 것을 확인하였다. 이는 내피세포 장애가 국소적인 것이라기보다 전신적이고, 진행성인 과정으로 생각

하게 한다. 향후 내피세포 기능과 뇌경색의 발생 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하고, 내피세포의 기능 평가로 뇌혈관 사고의 발생을 예방하는데 향후 더 적극적이고 추가적인 조치의 필요성을 언급할 수 있다고 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

내피세포 기능장애는 죽상동맥경화증의 초기과정으로 관상동맥 질환에서 향후 심혈관계 사고의 예측인자로 알려져 있다. 본 연구는 내피세포 기능의 감소가 관상동맥 중재술 후 장기간 주요 심혈관계 사고 발생, 특히 뇌혈관 사고와의 연관성을 파악하고자 하였다.

방 법 :

경피적 관상동맥 중재술과 6개월 추적 관상동맥 조영술을 실시한 182명 (평균나이 59±10세, 남자 120명)을 대상으로 내피세포 기능의 평가로 중재술 전에 상완동맥 혈류 의존성 확장능의 측정과 24개월 동안 주요 심혈관계 사고 발생률을 평가하였다.

결 과 :

66명에서 74건의 주요 심혈관계 사고가 있었다: 심근경색증 3명, 뇌경색 7명, 스텐트내 재협착 부위 재개통술 49명, 관상동맥 우회술 2명, 새로운 관상동맥 협착부위 중재술 13명이었다. 주요 심혈관계 사고 발생한 군 66명과 발생하지 않은 군 116명간에 내피세포 기능의 차이는 없었다 ($3.9 \pm 2.3\%$ vs. $4.1 \pm 2.1\%$, $p>0.05$). 내피세포 기능이 평균값보다 낮은 군에서 높은 군보다 뇌경색이 유의하게 높았다 (7명 vs. 0명, $p=0.005$). 그러나, 심근경색 (1명 vs. 2명), 스텐트 재협착 부위 재개통술 (28명 vs. 21명), 관상동맥 우회술 (0명 vs. 2명), 새로운 관상동맥 협착 병변 중재술 (6명 vs. 7명)과 심장사 (0명 vs. 0명) 및 비심장사 (0명 vs. 0명)는 차이가 없었다 ($p>0.05$). 다변량 분석에서 내피세포 기능은 뇌경색 발생의 가장 강력한 예측인자였다 (OR 0.418, 95% CI 0.185~0.940, $p=0.035$).

결 론 :

경피적 관상동맥 중재술 전의 내피세포 기능 저하가 관상동맥 중재술 후 24개월 동안 주요 심혈관계 사고 중 뇌경색의 발생에도 영향을 미치는 독립인자임을 알 수 있었다.

중심 단어 : 내피세포 ; 확장 ; 뇌경색 ; 관상동맥 중재술.

REFERENCES

- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- Wildlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149-60.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
- Yoon HJ, Bae JH, Kim KY, Kim JK. Age, gender, and number of atherosclerotic risk factors are the independent factor of endothelial dysfunction in patients with coronary atherosclerosis. *Korean Circ J* 2005;35:302-8.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-8.
- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
- Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1769-75.
- Park KR, Bae JH. Differential endothelial function according to the presence of restenosis in patients having undergone percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Korean Circ J* 2001;31:1117-22.
- Patti G, Pasceri V, Melfi R, et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation* 2005;111:70-5.
- Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation* 2003;107:2805-9.
- Bae JH, Bassenge E, Kim KB, et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis* 2001;155:517-23.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
- Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. *JAMA* 1983;250:2942-6.
- Park KR, Bae JH. Comparison of the endothelial function between healthy subjects and patients with coronary artery disease or risk factors of atherosclerosis. *Korean Circ J* 2001;31:544-50.
- Felmeden DC, Spencer CG, Chung NA, et al. Relation of thrombogenesis in systemic hypertension to angiogenesis and endothelial damage/dysfunction (a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial [ASCOT]). *Am J Cardiol* 2003;92:400-5.
- Paniagua OA, Bryant MB, Panza JA. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilation of human microvasculature. *Circulation* 2001;103:1752-8.
- McAllister AC, Atkinson AB, Johnston GD, Hadden DR, Bell PM, McCance DR. Basal nitric oxide production is impaired in offspring of patients with essential hypertension. *Clin Sci* 1999;97:141-7.
- Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
- Hse HY, Chen YT, Sheu WHH, Sheng WY, Chao AC. Comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation in symptomatic and asymptomatic patients with carotid arterial stenosis. *Am J Cardiol* 2002;90:814-6.
- O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126-31.
- Mancini J, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:258-65.
- Kleindorfer D, Broderick J, Khoury J, et al. The unchanging incidence and case-fatality of stroke in the 1990s: a population-based study. *Stroke* 2006;37:2473-8.