ORIGINAL ARTICLE
Korean Circ J 2008;38:468-474

Print ISSN 1738-5520 / On-line ISSN 1738-5555
Copyright ⓒ 2008 The Korean Society of Cardiology

분획혈류 예비력을 이용한 관상동맥 중등도 협착 병변의 평가

서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교병원 심혈관센터,[1] 분당서울대학교병원 심장센터,[2]
서울대학교 의과대학 보라매병원 내과학교실[3]

박근호[1] · 구본권[1] · 서정원[2] · 이해영[1] · 박진식[1] · 강현재[1] · 조영석[2]
정우영[3] · 연태진[2] · 채인호[2] · 최동주[2] · 김효수[1] · 오병희[1] · 박영배[1]

Assessment of Intermediate Coronary Stenosis in Koreans Using the Fractional Flow Reserve

Keun-Ho Park, MD[1], Bon-Kwon Koo, MD[1], Jung-Won Suh, MD[2], Hae-Young Lee, MD[1], Jin-Shik Park, MD[1], Hyun-Jae Kang, MD[1], Young-Seok Cho, MD[2], Woo-Young Chung, MD[3], Tae-Jin Youn, MD[2], In-Ho Chae, MD[2], Dong-Ju Choi, MD[2], Hyo-Soo Kim, MD[1], Byung-Hee Oh, MD[1] and Young-Bae Park, MD[1]

[1]Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital, Seoul, [2]Cardiovascular Center, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, [3]Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul Metropolitan Boramae Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: Previous studies that used physiologic parameters have shown that coronary angiography is not always accurate in the evaluation of intermediate lesions. We sought to evaluate the outcomes of Korean patients for whom revascularization was deferred according to their fractional flow reserve (FFR). **Subjects and Methods**: FFR was measured in 107 intermediate lesions (visually estimated percent stenosis: 40-70%) in 102 consecutive patients (68% males, mean age: 62±9 years). The one-year cardiac adverse outcomes (cardiac death, myocardial infarction or target vessel revascularization) of all the patients and the long-term outcomes of the patients for whom revascularization was deferred according to the FFR were evaluated. **Results**: The mean percent diameter stenosis was 57±11% and the FFR was 0.82±0.10. Only 25 lesions (23%) had a FFR <0.75. There was no significant difference in the 1-year cardiac event rates between the FFR ≥0.75 group and the FFR <0.75 group (10.4% vs. 13.0%, respectively, p=0.49). There was a tendency of a lower incidence of 1-year cardiac events in the medical treatment group than in the revascularizaton group (8.0% vs. 20.0%, respectively, p=0.10). In the 69 patients with FFR-guided deferral of revascularization, the long-term (mean follow-up duration: 41±11 months) cardiac event-free survival rate was 86%. **Conclusion**: The measurement of FFR seems to be a useful guide for decision making and it may reduce unnecessary intervention in Korean patients who suffer with intermediate stenosis. **(Korean Circ J 2008;38:468-474)**

KEY WORDS: Coronary stenosis; Fractional flow reserve, myocardial; Stents.

서 론

협심증 환자의 예후를 결정하는 제일 중요한 요소는 심근허혈의 정도이며,[1] 이를 평가하는 가장 표준적인 방법은 관상동맥 조영술이다. 일반적으로 조영술상 주위 참조혈관보다 내경이 50% 이상 좁아진 병변이 있는 경우, 허혈을 유발하는 유의한 협착 병변이라고 평가하는데,[2] 중등도 협착병변(40~70%)의 경우, 관상동맥 조영술만으로는 심근허혈 유발 여부를 명확히 평가하기 어려운 경우가 많다.[3-5] 관상동맥 조영술 전에 시행한 비관혈적 기능적 검사 결과가 평가에 도움이 되지만, 상당수의 환자는 비관혈적 기능적 검사를 시행하지 않은 상태에서 조영술을 시행 받고,[6] 다혈관 질환이나 한

Received: March 6, 2008
Revision Received: May 14, 2008
Accepted: May 26, 2008
Correspondence: Bon-Kwon Koo, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital, 28 Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 82-2-2072-2677, Fax: 82-2-3676-4103
E-mail: bkkoo@snu.ac.kr

혈관에 여러 개의 병변이 있는 경우에는 기능적 검사결과만으로는 특정 병변이 심근허혈을 유발하는지를 명확하게 판단하기 어려운 경우가 많다.[7]

혈관 내 초음파 검사 (intravascular ultrasound, IVUS)와 심근분획 혈류 예비력 (fractional flow reserve, FFR) 측정은 관상동맥 조영실에서 조영술과 동시에 시행될 수 있는 대표적인 관혈적 병변 평가 방법이다. IVUS는 병변의 협착 정도와 구조에 대한 정확한 해부학적 정보를,[8] FFR은 병변의 심근허혈 유발 여부에 대한 생리학적 정보를 제공해 준다.[9] FFR은 가상적인 정상 최대혈류에 대한 협착병변 원위부의 실제 최대혈류의 분획으로 협착 병변 원위부와 근위부 압력의 비로 측정할 수 있고, 허혈 유발여부를 판단하는 기준은 0.75이다.[9][10]

Bech 등[11]은 DEFER 연구에서 중등도 병변 환자들 중 FFR이 0.75 이상인 환자를 중재 시술군과 중재 시술을 시행하지 않은 군으로 무작위 배정하여 추적 관찰한 결과, 양 군간의 예후는 비슷하다고 보고한 바 있다. 그러나 이 연구는 대부분의 다른 중등도 병변에 대한 연구와 마찬가지로 비교적 큰 혈관 (평균 직경 3 mm)의 짧은 병변 (평균 병변길이 10 mm)을 대상으로 진행되어, 이러한 결과를 실제 임상에서 흔히 접하는 복잡병변에 적용하기 어렵다는 단점이 있었고, 지금까지 한국인을 대상으로 FFR을 이용하여 중등도 병변을 평가한 연구는 없었다.

본 연구는 관상동맥 조영술상 중등도 협착 병변이 있는 한국인 관상동맥 질환자들을 대상으로 FFR과 관상동맥 조영술상의 협착 정도를 비교하고, FFR에 따라 재개통술을 시행 받지 않은 환자들의 임상적 경과를 평가하기 위해 시행되었다.

대상 및 방법

대 상

본 연구는 단일기관 전향적 등록연구로 2003년 4월부터 2005년 8월까지 본원에서 압력측정 유도철선을 이용하여 중등도 협착 병변을 평가 받은 연속적인 환자들을 대상으로 진행되었다. 모두 예정된 관상동맥 조영술을 시행 받았던 환자들이며, 중등도 병변은 주요 관상동맥에 시술자의 목측으로 40~70%의 협착병변이 있는 경우로 정의하였고, 곁가지 병변은 제외하였다. 병변의 길이나 특성에는 제한을 두지 않았으나, 좌심실 박출률이 40% 미만이거나, 2도 이상의 방실 차단이 있거나 아데노신 사용에 대한 금기증이 있는 환자는 제외하였다.

Fractional flow reserve 측정 및 중재시술

목표 병변의 협착이 제일 심하게 나타나는 각도에서 관상동맥 내로 나이트로 글리세린 0.2 mg을 주입한 후 참조영상을 얻어 저장하였다. FFR은 PressureWire® (Radi Medical Systems, Uppsala, Sweden)를 이용하여 압력측정 유도철선을 병변 원위부에 위치시킨 후, 혈관 연축에 의한 간섭을 막기 위해 나이트로 글리세린을 관상동맥 내로 주입한 후 측정하였다. FFR 측정을 위한 혈관충혈은 아데노신을 이용하였는데, 관상동맥 내 일시 주입법 (좌관상동맥: 80 μg, 우관상동맥: 40 μg)과 지속정주법 (240 μg/min)을 모두 이용하였고, 두 방법으로 얻어진 FFR중 낮은 값으로 재개통술 시행 여부를 결정하였다. 관상동맥 내 지속정주법을 이용할 경우에는 아데노신 1.5 mg을 식염수 100 cc에 희석시킨 후 960 mL/hr의 속도로 유도도관을 통해 지속적으로 투여하였다.[12][13] 모든 FFR은 5-7Fr 유도도관을 이용하여 측정하였다. FFR이 0.75 미만인 경우를 유의한 협착 병변, 즉 재개통술의 적응이 되는 병변으로 판정하였다. 그러나, 미만성 병변 (병변길이 〉40 mm)이고, 압력철선을 원위부부터 천천히 끌어 당겼을 때 (pull back), 관상동맥 내 압력 상승이 10~15 mmHg 이상 급격히 증가되는 부분이 없는 경우에는, 관상동맥 우회로술의 적응증이 되지 않는 한 중재시술을 시행하지 않고 약물치료를 시행하였다.

중재시술은 표준적인 방법으로 시행하였고, 스텐트 종류는 시술자가 결정하였다. 스텐트 삽입술을 시행 받은 환자의 경우 아스피린은 평생 투여하였고, 클로피도그렐은 일반 금속 스텐트를 삽입한 경우는 최소 1개월, 약물 용출성 스텐트를 삽입한 경우는 최소 6개월 이상 투여하였다.

정량적 관상동맥 조영술 분석

모든 정량적 관상동맥 조영술 분석은 한 명의 방사선사가 FFR 값이 눈가림 된 상태에서 시행하였다 {Quantcor quantitative coronary angiography (QCA), version 4.0, Pie Medical Imaging, Maastricht, The Netherlands}. 시술 전 병변의 참조 혈관 내경, 최소 혈관 내경 및 병변의 길이를 측정하였다.

임상 경과 분석

대상 환자들은 시술 1개월 후, 이후에는 2~3개월에 한 번씩 정기적으로 외래를 방문토록 하였다. 외래 추적관찰이 유실된 환자의 경우 전문 요원이 전화접촉을 통해 임상경과를 조사하였다. 대상 환자들에서 주요 심혈관계 사건 (표적혈관 재개통술, 심근경색 및 심인성 사망)의 발생여부에 대해 조사하였다. 표적혈관 재개통술은 FFR을 측정한 혈관에 대해 경피적 혹은 수술적 재개통술을 시행받게 되는 경우로 정의하였고, 심근경색은 심근효소 (creatine kinase-MB, CK-MB)의 2배 이상 증가, 30분 이상의 흉통 또는 심근경색을 시사하는 심전도 변화 중 2가지 이상의 조건을 만족하는 경우로 정의하였다. 사망은 명확한 비 심인성 요인이 밝혀지지 않은 경우 모두 심인성으로 분류하였다.

통계 분석

연속변수는 평균±표준편차로, 범주형 변수는 빈도로 표

시하였다. 연속변수의 분석에는 Student's t-test를, 범주형 변수의 분석에는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였다. FFR과 관상동맥 조영술상 협착 정도와의 상관관계는 피어슨의 상관분석법을 이용하였다. 모든 통계학적 분석은 SPSS for Windows (version 15.0)를 이용하였고, p값은 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

대상 환자 기본 정보

중등도 협착 병변에 대해 FFR을 측정한 102명의 연속적인 환자 (107병변)가 이 연구에 포함되었다. 대상 환자들의 평균 연령은 62±9세였고, 진단명은 안정형 협심증이 58%로 가장 많았으며, 다혈관 질환이 있었던 경우는 29%였다. FFR 측정에 따른 혈관손상이나 심근경색 같은 합병증은 발생하지 않았다. 대상 환자들 중 시술 전 비관혈적 기능검사가 시행된 환자는 40명이었으며, 이 중 28명에서 양성, 10명에서 음성이었고, 2명에서는 적절한 검사결과를 얻을 수 없었다 (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of patients (n=102)

Age (yr)	62±9
Male (%)	69 (68)
Diagnosis (%)	
Stable angina	60 (58)
Unstable angina	15 (15)
Atypical chest pain	9 (9)
Variant angina	7 (7)
Routine follow-up	11 (11)
Risk factors (%)	
Diabetes mellitus	35 (34)
Hypertension	63 (62)
Hyperlipidemia	36 (35)
Smoker	30 (29)
Non-invasive test (%)	
Not done	62 (61)
Positive	28 (27)
Negative/Inadequate	10 (10)/2 (2)
Multi-vessel disease (%)	30 (29)

정량적 관상동맥 조영술 분석 소견과 fractional flow reserve

대상 병변들 중 신생 병변은 91병변 (85%)이고, 스텐트내 재협착 병변은 16병변 (15%)이었다. 대상 병변들의 평균 직경 협착은 57±11%였고, 병변의 길이는 21±10 mm였으며, 참조 혈관 직경은 2.7±0.6 mm였다 (Table 2). 통계학적 유의성은 없었지만, FFR이 0.75 미만인 환자들에서 좌전하행지 병변이 더 많은 경향을 보였다 (49% vs. 72%, p=0.06). 평균 FFR은 0.82±0.10이었고, FFR이 0.75 미만, 즉 심근허혈을 유발하는 것으로 판단된 병변은 25병변 (23%) 이었다. FFR 값과 관상동맥 조영술상의 협착 정도는 약한 음의 상관관계를 보였다 (r=−0.2, p=0.04). 병변들을 FFR 0.75를 기준으로 2군으로 나누어 정량적 관상동맥 조영술 분석 소견을 비교하였을 때, FFR 0.75 미만인 군에서 병변의 협착 정도가 유의하게 더 심했고 (61±9 vs. 55±11%, p=0.03), 길이도 더 길었지만, 통계학적으로 유의하지는 않았다 (24±14 vs. 20±8 mm, p=0.11) (Table 2). 그러나 양 군에서 협착 정도의 분포범위는 대부분 중복되어 있었다 (Fig. 1).

Fractional flow reserve 측정치와 중재시술 시행 여부

전체 병변들 중 25병변에서 재개통술이 시행되었다 (Fig. 2). 재개통술 방법으로는 시술자의 판단에 따라 스텐트 삽입술 및 관상동맥 우회로술 중에서 선택하였으며, 13병변은 일반 금속 스텐트 삽입술, 9병변은 약물 용출성 스텐트 삽입술, 그리고 3병변은 관상동맥 우회로술을 시행 받았다. FFR이 0.75 이상이었던 82병변들 중, 9병변 (11%)에서 재개통술이 시행되었고, 재개통술이 시행되었던 이유로는 비관혈적 기능 검사상 양성 소견이 2병변, 경계성 FFR 값 (0.75~0.8)이 3병변, 증상에 따른 치료가 2병변, 그리고 관상동맥 우회로술시 재개통이 시행된 1병변 등이었다. FFR이 0.75 미만이었던 25병변들 중, 9병변 (36%)에서 재개통술이 시행되지 않았는데, 미만성 병변이고, 압력 철선 후퇴시 압력변화가 급격히 나타나는 부위가 없어 중재시술의 효과가 적다고 판단된 경우가 5병변, 가는 혈관인 경우가 1병변, 비활동적인 고령 환자에서 2병변이었다. 1병변은 중재시술이 시행되지 않은 원인을 명확히 판단하기 어려웠다. 2병변에서 FFR을 측정했던 5명의 경우, 4명은 2병변 모두 0.75 이상이어서 모두 재개통술을 시행하지 않았고, 1명은 모두 0.75 미만이었으나, 비활동적인

Table 2. Baseline characteristics of lesions

	All lesions (n=107)	FFR≥0.75 (n=82)	FFR<0.75 (n=25)	p*
De novo lesion (%)	91 (85)	68 (83)	23 (92)	0.27
LAD (%)	58 (54)	40 (49)	18 (72)	0.06
Quantitative coronary angiography				
Minimum lumen diameter (mm)	1.2±0.4	1.2±0.4	1.1±0.3	0.07
Reference vessel diameter (mm)	2.7±0.6	2.8±0.6	2.7±0.5	0.73
Percent diameter stenosis (%)	57±11	55±11	61±9	0.03
Lesion length (mm)	21±10	20±8	24±14	0.11
FFR	0.82±0.10	0.86±0.06	0.67±0.09	<0.01

*FFR ≥0.75 vs. FFR <0.75. FFR: fractional flow reserve, LAD: left anterior descending artery

고령 환자로 약물치료를 시행하였다. 전체 병변들 중 측정한 FFR에 의해 제시된 치료 방침과 동일한 치료가 실제로 행해진 경우는 83% (89/107)였다.

임상 사건 발생

전체 환자에서 약물치료를 시행한 2명의 환자 (FFR 0.75 이상 1명, FFR 0.75 미만 1명)를 제외한 100명의 환자에서 1년간의 임상적 추적이 가능하였다. 1년 이내 주요 심혈관계 사건 발생 빈도는 FFR이 0.75 미만이었던 환자군은 13.0% (3/23)였고, FFR 0.75 이상이었던 환자군에서는 10.4% (8/77)로 통계적으로 유의성은 없었다 (p=0.49) (Table 3). 사망이 1예있었는데, 이 환자는 운동부하 검사상 양성 소견을 보였고, 좌전하행지에 51% 협착병변이 있었으며, FFR이 0.9였다. 병변에 일반 금속 스텐트 삽입술을 시행 받았고, 6개월 추적 관상동맥 조영술상 스텐트 재협착은 없었으나, 7개월째에 심인성 급사가 발생하였다.

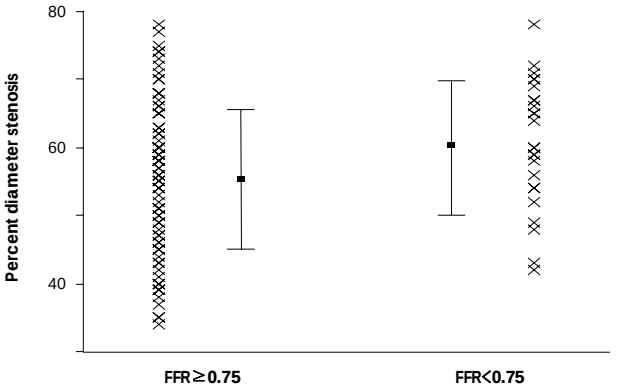

Fig. 1. Distribution of percent diameter stenosis in 2 groups. FFR: fractional flow reserve, black box: mean value (with standard deviation).

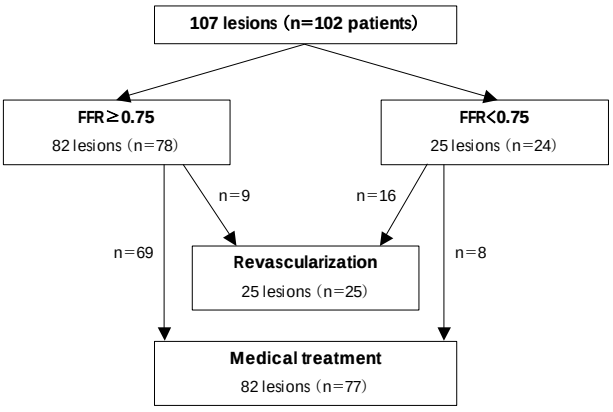

Fig. 2. Flow chart of the study population. FFR: fractional flow reserve.

재개통술을 시행하지 않은, 환자들과 시행 받은 환자들의 예후를 비교했을 때, 시행받지 않은 환자들의 1년 이내 주요 심혈관계 사건 발생률이 더 낮았지만, 통계적인 유의성은 없었다 (8.0% vs. 20.0%, p=0.10) (Table 3). 재개통술을 시행받은 환자 25명 중 1년 이내에 표적 혈관 재개술을 시행 받은 환자는 4명이었다. 재개통술을 시행받지 않은 환자들 중 1년 이내에 표적혈관 재개술을 시행받은 환자는 6명이었다. 2개월째 증상이 악화되어 표적 병변인 스텐트 재협착 병변에 대해 재관류술이 시행된 1명, 6개월째 정기 추적 검사에서 표적 병변이 진행된 것으로 판단되어 스텐트 삽입술이 시행된 3명, 10개월째 표적 병변 이외의 다른 병변이 더 악화되어 표적 병변에 같이 관상동맥 우회술을 시행받은 1명, 11개월째 증상이 악화되어 표적 병변에 스텐트 삽입술을 시행받은 1명 등이다.

FFR 0.75 이상의 기준에 따라 재개통술을 시행하지 않은 69명 환자들을 평균 41±11개월간 추적 관찰했을 때, 무사건 생존율은 86%였다 (Fig. 3). 이들 중에서 스텐트 재협착 병변을 제외한 신생 병변을 가진 환자들 (56명)에서의 무사건 생존율은 87%였다. 추적 기간 1년 이후에는 2건의 표적 혈관 재개통술과 1건의 표적 병변 이외의 다른 병변의 재개통술이 발생하였나, 심근경색증이나 사망은 없었다.

FFR 0.75 미만이었지만, 재개통술이 시행되지 않은 환자 8명 중 1명은 약물치료에 반응하지 않는 반복적인 관상 동맥 경련과 심한 심근교로, 1명은 증상악화로 표적 병변에 스텐트 삽입술을 시행 받았다.

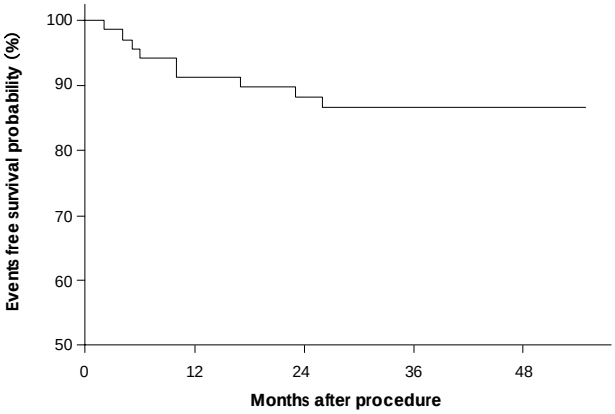

Fig. 3. Kaplan-Meier cardiac events-free survival curve of patients in whom revascularization was deferred by fractional flow reserve. Cardiac events: the composite of cardiac death, myocardial infarction or target vessel revascularization.

Table 3. One-year adverse cardiac events

	FFR≥0.75 (n=77)	FFR<0.75 (n=23)	p	Medical Tx (n=75)	Revascularization (n=25)	p
TVR (%)	7 (9.1)	3 (13.0)	0.42	6 (8.0)	4 (16.0)	0.22
MI (%)	0 (0)	0 (0)	1	0	0	1
Death (%)	1 (1.3)	0 (0)	0.76	0	1 (4.0)	0.23
Total (%)	8 (10.4)	3 (13.0)	0.49	6 (8.0)	5 (20.0)	0.10

FFR: fractional flow reserve, Tx: treatment, TVR: target vessel revascularization, MI: myocardial infarction

고 찰

본 연구는 관상동맥 조영술상의 중등도 협착 병변을 가진 환자들에서 FFR로 병변을 평가하고, 이에 따라 재개통술을 시행받지 않은 환자들의 임상 경과를 관찰하기 위해 시행된 등록연구이다. 연구 결과, 관상동맥 조영술상의 협착 정도로는 병변의 임상적 중요성, 즉 심근허혈 유무를 판단하기 어렵다는 것을 확인할 수 있었고, 중등도 협착병변에서 FFR에 따라 재개통술을 시행하지 않은 환자들의 장단기 임상경과가 비교적 좋다는 것을 알 수 있었다.

관상동맥 조영술상 40~70% 정도의 협착을 보이는 중등도 병변인 경우, 조영술상의 협착 정도만으로는 재개통술의 필요성을 판단하기 어려운 경우가 많다. 본 연구에 포함된 107개의 중등도 협착 병변들 중 FFR 기준 (〈0.75)으로 심근허혈을 유발하는 것으로 판단된 병변은 25병변 (23%)에 불과하였고, FFR이 0.75 이상인 군과 0.75 미만인 군 사이에 정량적 관상동맥 조영술 분석상의 협착 정도가 차이를 보이기는 했지만, 협착 정도의 범위가 상당부분 중복되어 조영술 소견만으로는 각 병변의 심근허혈 유발여부를 확인하기 어려웠다. 이러한 결과는 관상동맥 조영술로만 협착 정도를 평가하는 경우, 측정하는 사람에 따라 많은 오차가 발생하고,[3-5] 특히, 중등도 협착 병변이나 정량적 관상동맥 조영술 분석이 어려운 기시부 병변 등에서는 정량적 관상동맥 조영술 분석 결과가 병변의 정도를 과대 평가한다는 이전의 연구결과와 일치한다.[14-16]

FFR과 함께 IVUS는 심혈관 조영실에서 중등도 협착병변을 평가하기 위해 사용되는 대표적인 관혈적 검사법이다.[8] Abizaid 등[17]은 IVUS상 내강면적이 4 mm^2 이상이어서 중재시술을 시행하지 않은 300명의 환자를 평균 13개월간 추적관찰했을 때, 주요 심혈관계 사건 (사망, 심근경색 및 목표혈관 재개통술)의 발생률이 8%였다고 보고한 바 있다. 이러한 결과는 FFR 〉0.75로 중재시술을 시행하지 않고 추적관찰한 환자군에서의 주요 심혈관계 사건 (사망, 심근경색, 목표혈관 재개통술 및 시술관련 합병증)의 발생률이 1년에 8%, 2년에 11%였다고 보고한 DEFER 연구 결과와 일치한다.[11] 또한 중등도 협착 병변에서 IVUS와 FFR 측정 결과를 비교 분석한 연구들에서 두 검사결과의 상관관계가 매우 높은 것으로 보고되고 있다.[18-20] 따라서, 중등도 병변의 치료 여부를 결정하기 위한 2가지 관혈적 방법의 임상적 유용성은 동일하다고 판단할 수 있다. 각 검사의 특성상, IVUS의 경우 전체 혈관에 대한 정확한 형태학적인 정보를 제공할 수 있다는 장점이 있고, FFR의 경우 협착 정도뿐만 아니라, 심근의 괴사 상태나 미세혈관의 상태, 병변 부위의 혈류가 공급하는 심근의 크기 등 생리학적인 요소들의 영향을 반영한다는 장점이 있다.

본 연구에서 FFR에 따라 재개통술을 시행하지 않았던 환자 69명 중 6명 (9%)에서 1년 추적 관찰 중 표적 병변에 대한 중재시술이 시행되었다. 동맥 경화성 병변은 대부분 시간이 지남에 따라 진행하게 되고, 협착이 심하지 않은 병변이라고 하더라도 취약반(vulnerable plaque)인 경우, 동맥경화반의 파열로 인해 주요 심혈관계 사건을 발생시킬 수 있으므로, 시술 당시 병변이 허혈을 유발하지 않는 상태라 하더라도, 즉, FFR이 0.75 이상인 환자라도 추후에 주요 심혈관계 사건이 발생할 수 있다. 따라서, FFR 측정의 유용성은 중재시술을 시행 받은 환자들의 심혈관계 사건 발생률과 비교해서 상대적으로 평가되어야 한다. DEFER 연구의 2년 및 5년 추적 관찰 결과에서 FFR이 0.75 이상이었던 환자들 중, 중재시술을 시행하지 않았던 환자군과 시행한 환자군의 무사건 생존율에는 유의한 차이가 없었다.[11)21)] 본 연구는 등록연구로 FFR이 0.75 이상인 환자들의 경우 재개통술을 시행하지 않는 것을 원칙으로 하였으므로, 심근허혈을 유발하지 않는 중등도 병변에서 재개통술과 약물치료의 효과를 비교할 수는 없었다. 또한, 재개통술 여부에 따라 나눈 2군의 임상경과를 해석할 때, 본 연구에서는 대부분의 경우 FFR이 낮은, 즉 병변이 심한 환자들에서 재개통술이 시행되었다는 점을 감안해야 할 것이다. 그러나 본 연구에서도 FFR에 따라, 재개통술을 시행하지 않았던 환자군을 장기간 추적한 결과, 무사건 생존율이 86%로 양호하였고, 추적기간 동안 심근경색이나 사망과 같은 치명적인 심혈관계 사건이 발생하지 않았다. 하지만 취약반의 조기 발견이나 동맥경화반의 진행방지 등은 FFR 값만으로는 예측할 수 없으며, 이러한 측면에 대해서는 현재 활발하게 진행되고 있는 IVUS virtual histology등의 새로운 진단법들이나,[22)] 스타틴과 같은 약물치료에 대한 연구들이[23)24)] 허혈성 심질환 치료에 대한 새로운 패러다임을 제시해 줄 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 중재시술이 시행된 환자들의 약 절반 이상에서 일반 금속 스텐트가 사용되었다. 현재 보편적으로 사용되고 있는 약물 용출성 스텐트의 효과를 감안한다면, 중등도 병변이 있는 경우 약물 용출성 스텐트를 이용하여 치료하는 것이 약물치료보다 더 효과적일 것이라고 예측할 수도 있을 것이다.[25)26)] 그러나, 스텐트 삽입술 자체가 시술에 따른 합병증이 동반되고, 약물 용출성 스텐트라 하더라도 장기적으로 추적관찰시 비록 낮기는 하지만, 재협착이나 스텐트 혈전증과 같은 문제가 발생할 수 있으므로,[27)28)] 중등도 협착 병변, 특히 근위부 병변을 허혈 유발 여부에 상관없이 약물용출성 스텐트로 치료하는 전략의 임상적 효과에 대해서는 향후 FFR 값에 따라 치료 여부를 결정하는 전략과의 비교 연구들을 통해 밝혀져야 할 것이다.

본 연구의 가장 큰 제한점은 대상 환자수가 비교적 적고, 무작위 비교 연구가 아니라는 것과 관상동맥 조영술상 시술자의 목측으로 중등도 병변을 판단하고, FFR을 측정하여, 중등도 병변 환자 모두에서 FFR을 측정한 것이 아니므로 선택오차의 가능성을 배제할 수 없다는 점이다. 그러나 본 연구는 중등도 협착 병변으로 FFR을 측정받은 모든 환자들

을 대상으로 진행하여 이전 연구들에 비해 미만성 병변 환자들이 많이 포함되어, 평균 병변 길이가 21±10 mm로 길고, 참조혈관의 직경이 2.7±0.6 mm로 연구 대상군의 특성이 실제 임상에서 접하는 환자들에 근접해 있다는 장점이 있다.

결론적으로, 관상동맥 조영술 소견으로 임상적 중요성을 판단하기 어려운 중등도 병변에 대한 FFR 측정은 치료 방침을 결정하는 데 유용한 정보를 제공하며, 불필요한 중재시술의 빈도를 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

배경 및 목적

관상동맥 조영술만으로는 중등도 협착병변을 정확히 평가하기가 어렵다. 본 연구는 관상동맥 조영술상 중등도 협착 병변이 있는 한국인 관상동맥 질환자들을 대상으로 분획혈류 예비력과 관상동맥 조영술상의 협착정도를 비교하고, FFR에 따라 재개통술을 시행 받지 않은 환자들의 임상적 경과를 평가하기 위해 시행되었다.

방 법

관상동맥 조영술상 107개의 중등도 협착 병변 (목측으로 40~70% 협착 병변)을 가진 연속적인 102명의 환자 (남자 68%, 평균 연령 62±9세)가 이 연구에 포함되었다. 압력 철선을 이용하여 FFR을 측정하였고, 1년간 주요 심혈관계 사건 (심인성 사망, 심근경색, 표적혈관 재개통술) 발생률과 FFR 결과에 따라 재개통술을 시행받지 않은 환자들의 장기 임상적 경과를 평가하였다.

결 과

대상 병변들의 평균 직경 협착은 57±11%였고, 평균 FFR은 0.82±0.10이었다. 전체 병변 중 25병변 (23%)에서만 FFR이 0.75 미만이었다. 1년간 주요 심혈관계 사건 발생률은 FFR≥0.75군과 FFR<0.75군 사이에 유의한 차이가 없었다 (10.4% vs. 13.0%, p=0.49). 약물치료를 시행한 군에서 재개통술을 시행한 군에 비해서 1년간 주요 심혈관계 사건 발생률이 유의하지는 않지만, 더 낮은 경향을 보였다 (8.0% vs. 20.0%, p=0.10). FFR 0.75 이상이어서 중재시술을 시행하지 않은 환자 69명의 장기 무사건 생존율은 86%였다 (평균 추적 관찰 기간: 41±11개월).

결 론

한국인 관상동맥 질환자의 중등도 협착 병변에서 FFR의 측정은 재개통술 시행여부를 결정하는 데, 유용한 정보를 제공하며, 불필요한 중재시술을 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어: 관상동맥 협착병변; 심근분획 혈류예비력; 스텐트.

Acknowledgments

본 연구는 보건복지부 Korea Health 21 R&D Project (0412-CR02-0704-0001) 연구비 지원으로 이루어졌음.

REFERENCES

1) Iskander S, Iskandrian AE. *Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. J Am Coll Cardiol 1998;32:57-62.*
2) Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. *Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol 1974;33:87-94.*
3) De Rouen TA, Murray JA, Owen W. *Variability in the analysis of coronary arteriograms. Circulation 1977;55:324-8.*
4) Goldberg RK, Kleiman NS, Minor ST, Abukhalil J, Raizner AE. *Comparison of quantitative coronary angiography to visual estimates of lesion severity pre and post PTCA. Am Heart J 1990; 119:178-84.*
5) Zir LM. *Observer variability in coronary angiography. Int J Cardiol 1983;3:171-3.*
6) Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, et al. *Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. Circulation 1993;87:1489-97.*
7) Lima RSL, Watson DD, Goode AR, et al. *Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003; 42:64-70.*
8) Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. *American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS): a report of the American college of cardiology task force on clinical expert consensus documents. J Am Coll Cardiol 2001;37:1478-92.*
9) Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. *Experimental basis of determining maximum coronary myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1993;87: 1354-67.*
10) 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.*
11) Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. *Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate stenosis: a randomized trial. Circulation 2001;103:2928-34.*
12) Koo BK, Kim CH, Na SH, et al. *Intracoronary continuous adenosine infusion. Circ J 2005;69:908-12.*
13) Suh JW, Koo BK, Jo SH, et al. *Optimal dosage and method of administration of adenosine for measuring the coronary flow reserve and the fractional flow reserve in Koreans. Korean Circ J 2006;36:300-7.*
14) Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, et al. *Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. Am J Cardiol 2002;90:210-5.*
15) 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.*
16) Ziaee A, Parham WA, Herrmann SC, Stewart RE, Lim MJ, Kern MJ. *Lack of relation between imaging and physiology in ostial coronary artery narrowings. Am J Cardiol 2004;93:1404-7.*
17) Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, et al. *Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: Importance of lumen dimensions. Circulation 1999;100:256-61.*
18) Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, Suzuki K, Kawana M, Kasanuki H.

Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. Circulation 1999;100:250-5.

19) Briguori C, Anzuini A, Airoldi F, et al. *Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. Am J Cardiol 2001;87:136-41.*

20) Kim DH, Kwan J, Seo JK, et al. *Fractional flow reserve in coronary artery disease: comparison with intravascular ultrasound. Korean Circ J 1999;29:773-80.*

21) Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. *Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stentosis: 5-year follow-up of the DEFER study. J Am Coll Cardiol 2007;49:2105-11.*

22) Bae JH, Rihal CS, Lerman A. *Tissue characterization of coronary plaques using intravascular ultrasound/virtual histology. Korean Circ J 2006;36:553-8.*

23) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. *Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1071-80.*

24) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. JAMA 2006;295:1556-65.*

25) Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, et al. *Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. J Am Coll Cardiol 2006;47:2164-71.*

26) Lavi S, Rihal CS, Yang EH, et al. *The effect of drug eluting stents on cardiovascular events in patients with intermediate lesions and borderline fractional flow reserve. Catheter Cardiovasc Interv 2007;70:523-31.*

27) Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. *Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med 2007;356:998-1008.*

28) Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al. *Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. N Engl J Med 2007;356:1009-19.*