급성 심근경색증에서 중재시술 후 관동맥 혈류예비력과 예후와의 관계

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실
윤명호 · 탁승제 · 최소연 · 염철훈 · 최태영
장혁재 · 황교승 · 신준한 · 김한수 · 최병일

Coronary Flow Reserve as a Predictor of Long-Term Clinical Outcome after Acute Myocardial Infarction

Myeong-Ho Yoon, MD, Seung-Jea Tahk, MD, So-Yeon Choi, MD, Zhe-Xun Lian, MD, Tae-Young Choi, MD, Hyuk-Jae Jang, MD, Gyo-Seung Hwang, MD, Joon-Han Shin, MD, Han-Soo Kim, MD and Byung-Il W. Choi, MD
Department of Cardiology, College of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : It has been shown that the coronary flow reserve (CFR) of an infarct related artery can predict left ventricular functional recovery following acute myocardial infarction (AMI). However, the prognostic value of CFR on the long-term clinical outcome of patients with an AMI has not been studied. **Subjects and Methods** : Using a Doppler guide wire, we measured the CFR in 130 patients with an AMI following successful intervention (6 ± 3 days after onset of the AMI). Two-year follow-up was conducted with regard to end points, including : cardiac death, non-fatal AMI, and severe congestive heart failure (CHF ; $\geq$ NYHA III). **Results** : During the follow-ups, cardiac events occurred in 17 patients (5 deaths, 3 non-fatal AMIs and 9 severe CHFs). After analysis of the receiver operating characteristic curves, the best cut-off value for CFR in predicting cardiac events was 1.4 (sensitivity 76.5%, specificity 73.5%, accuracy 82.0%). With cardiac events as an end point, a 2-year Kaplan-Meier event survival analysis revealed that the patients with a CFR$\leq$1.4 had a worse prognosis than those with a CFR >1.4 (Event free survival rates were 69.8% vs. 95.4%, respectively, $p<0.001$). Using Cox proportional hazard analyses, as an independent predictor, age, heart rate, CFR and left ventricular end systolic volume index, were also found to be significantly associated with cardiac events (hazard ratios 1.1224, 1.0404, 0.1887, and 1.0588, respectively). **Conclusion** : The coronary flow reserve, of infarct related arteries, measured during the early recovery phase can be used as an independent predictor for the prognosis of patients with an acute myocardial infarction following successful intervention. **(Korean Circulation J 2002;32(9):756-765)**

KEY WORDS : Coronary circulation ; Myocardial infarction.

논문접수일 : 2002년 4월 8일
심사완료일 : 2002년 7월 10일
교신저자 : 탁승제, 442-721 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지 아주대학교 의과대학 순환기내과학교실
전화 : (031) 219-5723 · 전송 : (031) 219-5708 · E-mail : sjtahk@ajou.ac.kr

서 론

급성 심근경색증 환자에서 경색관련 동맥의 재관류가 경색의 크기를 줄이고 좌심실 기능을 보호하며 예후에 중요한 역할을 함은 잘 알려져 있다.[1-3] 그러나 성공적인 경색관련 동맥의 재관류 후에도 실제로는 심근조직의 관류에는 불충분한 경우가 있으며,[4-9] 이러한 현상은 주로 심한 미세혈관의 손상(microcirculatory damage)이나 재관류 손상(reperfusion injury)과 관련이 있는 것으로 알려져 있고[5)6)10)] 예후에 중요한 역할을 한다.[8)11)] 따라서 급성 심근경색증에서 경색관련 동맥을 재개통한 후에 경색심근의 관류 정도를 정확히 평가하는 것이 중요하며 심근의 microvascular integrity를 평가함은 실제 심장의 기능과 관련이 있는 심근조직의 관류 정도를 알 수 있고 심근의 생존가능성과 관련이 있으므로 환자의 예후를 예측할 수 있는 유용한 검사 중 하나이다. 최근의 연구에 의하면 심근 조영 심초음파(myocardial contrast echocardiography)를 이용한 microvascular integrity와 심근 생존가능성(myocardial viability)이 심근경색 후 좌심실 기능의 보전 및 좌심실 재형성 발생의 예방과 관련이 있다고 하였고, 이를 도부타민 부하 심초음파(dobutamine stress echocardiography)나 장기 추적 심초음파로 관찰하여 증명한 연구를 많이 보고하였으며[12-15] 또한 환자의 조기 및 장기적인 예후와 관련이 있음을 보고하였다.[16] 그러나 경색 심근의 관류 정도를 평가하는 방법으로서 관동맥 중재 시술시 관동맥내 또는 정맥내의 심근 조영 심초음파는 정확하고 객관적인 평가를 위해서는 숙련된 검사 및 해독자가 필요한 단점이 있으며 PET (positron emission tomography)나 MRI(magnetic resonance imaging)는 고가의 장비를 필요로 하므로 실제적으로 임상에서는 널리 쓰이지 못하는 단점이 있다.[17] 최근의 보고에 의하면 심근 조영 심초음파에 의한 미세혈관 순환(microcirculation)의 평가가 관동맥내 Doppler 유도철선(intracoronary Doppler guide wire)을 이용한 관동맥 혈류예비력(coronary flow reserve)과 관련이 있으며[15] 유의한 관동맥 협착을 제거한 후 측정한 관동맥 혈류예비력은 미세혈관 순환 및 심근의 생존가능성을 잘 대표할 수 있고 좌심실 기능의 회복과 관련이 있음을 발표하였다.[15)18)19)] 그러나 관동맥 혈류예비력과 관련하여 급성 심근경색 후 장기적인 예후에 대해서는 아직까지 연구된 바가 없었으며 본 연구에서는 관동맥 혈류예비력이 급성 심근경색 후 2년간 추적관찰 기간 동안 환자의 예후와 관련된 심장관련 주요사건(사망, 울혈성 심부전≥NYHA 3, 급성 심근경색의 재발)에 어떠한 영향을 주며 이러한 사건의 발생 여부의 예측치로서의 관동맥 혈류예비력의 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

대상환자

1994년 11월부터 1999년 10월까지 처음 발생한 급성 심근경색증으로 본원에 내원하여 경색 발생 6±3일째 관동맥 조영술상 성공적인 대기적(elective) 관동맥 중재시술을 받은 환자 130명을 대상으로 하였다. 급성 심근경색의 정의는 30분 이상의 흉통이 지속되고 심전도상 인접한 2개유도 이상에서, 전흉부 유도(precordial lead)에서는 2 mm 이상, 표준 사지 유도(standard limb lead)에서는 1 mm 이상의 ST절의 상승이 있고 추적 심근효소치 검사에서 creatine kinase 및 MB isoforms가 정상 상한치의 3배 이상 증가한 환자로 하였다. 일차적 중재시술, 심인성 쇼크, 좌주간지 협착증 및 관동맥 중재시술 후 관동맥 조영술상에서 경색관련 혈관의 잔여협착이 30% 이상인 경우는 제외하였다. 연구기간 동안의 약물의 투여는 필요에 따라서 주치의가 결정하였으며, 모든 환자는 정기적으로 외래에서 2년간 1개월 또는 2개월 간격으로 정기적인 추적을 하면서 심장관련 주요사건(사망, 급성 심근경색증의 재발, 중등도 이상의 심부전≥NYHA class 3) 발생 여부를 관찰하였다.

방 법

관동맥 조영 검사

급성 심근경색 후 평균 6±3일에 Seldinger 방법에 의해 대퇴동맥에 경피적으로 7F 유도도관(7F sheath)를 삽입한 후 Judkins 도관을 이용한 좌우 관상동맥 조영술을 시행하여 최소 2~4부위의 직각 방향에서 촬영한 영상에서 automatic computerized edge detection method에 의해 측정된 경색관련 동맥에 50% 이상의 협착이 있는 경우에 풍선 확장술 또는 스텐트 시술을 이용한 재관류술을 시행하였다.

심초음파 검사

관동맥 혈류를 측정하기 전에 경색 발생 2±3일째 모든 환자에서 Hewlett Packard사의 HP5500, 2.5 MHz transducer를 이용한 심초음파를 시행하여 Modified Simpson 's method에 의한 좌심실 확장기말용적 지수(LVEDVI, mL/m^2), 수축기말용적 지수(LVESVI, mL/m^2) 및 구혈률을 구하였으며 좌심실 경색분절의 벽운동장애를 평가하기 위하여 American Society of Echocardiography의 16분절의 방법으로 나눈 후 벽운동 점수제(1 : normal, 2 : hypokinesia, 3 : akinesia, 4 : dyskinesia)를 이용하여 좌심실의 벽운동장애 지수를 평가하였다.

Doppler Wire를 이용한 관동맥 혈류지표의 측정

관동맥 혈류의 측정은 관동맥 조영술상 성공적 시술(잔여 내경 협착<30%, TIMI≥2) 후 경색관련 동맥 병변의 원위부에 0.014 inch Doppler Wire(FloMap, Cardiometrics)를 위치한 후 측정하였다. 기저 상태에서 평균 최고 속도(baseline APV ; average peak velocity)를 측정하고 adenosine 18~24 μg을 관동맥내 주사 후 최대 충혈시의 평균 최고 속도(hyperemic APV)를 측정하였다. 관동맥 혈류예비력은 기저시 평균 최고 속도와 최대 충혈시 평균 최고 속도의 비(hyperemic APV/baseline APV)로 정의하였다.

통계처리

모든 자료는 평균값±표준편차로 표시하였으며, 양군간의 평균값의 차이를 구하기 위해서 student t-test를 시행하였고, 주요 심장사건의 발생에 관련된 예측인자를 구하기 위해 univariate와 multivariate analysis 및 Cox proportinal hazard model analysis를 이용하였다. Receiver operating characteristic curve를 이용하여 심장관련 주요사건의 발생을 예측할 수 있는 관동맥 혈류예비력의 best cut-off를 구하고 예민도, 특이도 및 area under the curve(AUC)를 구하였다. 양군사이의 연속변수가 아닌 심장관련 주요사건의 발생여부는 Chisquare test를 이용하여 비교하였다. 환자들의 생존 기간과 사건 발생에 대한 통계는 Kaplan-Meier 생존분석을 이용하였으며, 이들의 비교는 Log-rank 검정을 이용하였다. p값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특성

대상환자 130명(남 : 여=105 : 25, 평균 연령 : 55±11세)의 경색관련 동맥은 좌전하행지가 86예, 좌회선지가 10예, 우관동맥이 34예 이었다. 심근경색 후 평균 6±3일 사이에 관동맥 조영술을 시행하였으며, 풍선 확장 성형술을 시행받은 환자는 33예, 스텐트 시술을 받은 환자는 78예, 관동맥 조영술상에서 내경협착이 30% 이하여서 관동맥 중재시술을 시행하지 않았던 환자가 19예였다.

추적 기간 중 심장관련 주요사건의 발생

2년간 외래에서 정기적으로 추적 관찰기간동안 심장관련 주요사건(사망, 급성 심근경색, 심부전≥NYHA class3)은 130명중 17예(13.1%)에서 발생하였으며 사망한 예가 5명, 심근 경색증이 발생한 예가 3명, 중등도 이상의 심부전이 발생한 예가 9명이었다.

심장관련 주요사건 발생의 예측인자

심장관련 주요사건이 발생한 군과 발생하지 않은 군 사이의 평균 연령이 심장관련 주요사건이 발생했던 군에서 66±11세로 발생하지 않은 군의 53±11세와 비교하여 유의하게 높았으며($p<0.001$) 시술 당시의 맥박수도 심장관련 주요사건이 발생하였던 군에서 분당 91±15회로 발생하지 않은 군의 76±16회 보다 의미있게 높았다($p<0.001$)(Table 1). 관동맥 조영술 결과는 양군간에서 유의한 차이가 없었다(Table 2). 시술전 시행한 심초음파에서는 심장관련 주요사건이 발생하였던 군에서 발생하지 않은 군과 비교하여 좌심실 확장기말용적 지수, 수축기말용적 지수가 의미있게 증가하였으며(53.4±17.2 mL/m^2 vs 43.7±15.0 mL/m^2, p=0.016 ; 31.3±12.9 mLz/m^2 vs 21.0±9.9 mL/m^2, $p<0.001$, respectively) 좌심실 구혈률은 심장관련 주요사건이 발생한 군에서 발생하지 않은 군과 비교하여 의미있게 감소하였다(43.8±8.7% vs 51.8±9.4%, $p<0.001$)(Table 3). 심장 혈관내 Doppler로 측정한 관동맥내 혈류 지표에서는 기저시 평균 최고 속도는 양군 사이에 차이가 없었으나(22.3±9.7 vs 21.0±10.0, p=0.621) 최대충혈시 평균 최고 속도는 심

Table 1. Comparison of patients characteristics between group with major cardiac events and group without major cardiac events

	Group without major cardiac events (n=113)	Group with major cardiac events (n=17)	p
Age (year)	53.5±10.6	66.1±10.6	<0.001
Gender (M : F)	93 : 20	12 : 5	0.319
Heart rate (beat/min)	76± 13	91± 15	<0.001
Risk factor			
Hypertension, n (%)	38 (33.6)	7 (41.2)	0.589
DM, n (%)	26 (23.0)	8 (47.1)	0.071
Dyslipidemia, n (%)	38 (33.6)	9 (52.9)	0.175
Smoking, n (%)	77 (70.6)	13 (76.5)	0.583
Lipid profile			
T.Chol (mg/dL)	207± 50	223± 49	0.221
TG (mg/dL)	187± 155	224± 164	0.414
LDL (mg/dL)	129± 43	136± 30	0.632
HDL (mg/dL)	42± 14	41± 7	0.823
CK (IU/L)	3604±2952	3523±2127	0.937
CK-MB (ng/mL)	252± 276	353± 228	0.300
Killip class, n (%)			
I	93 (82.3)	11 (64.7)	
II	7 (14.2)	4 (23.5)	
III	4 (3.5)	2 (11.8)	
IV	0 (0)	0 (0)	
TPA, n (%)	62 (54.9)	10 (58.8)	0.800
β-blocker, n (%)	56 (49.6)	5 (29.4)	0.192
Calcium blockers, n (%)	31 (27.4)	5 (29.4)	1.000
ACE inhibitors, n (%)	69 (61.1)	12 (70.6)	0.594

DM : diabetes mellitus, T.Chol : total cholesterol, TG : triglyceride, LDL : low density lipoprotein cholesterol, HDL : high density lipoprotein cholesterol, CK : creatine kinase, CK-MB : creatine kinase-myocardial band, tPA : tissue type plasminogen inhibitor, ACE : angiotensin converting enzyme

장관련 주요사건이 발생했던 군에서 발생하지 않았던 군과 비교하여 비교하여 의미있게 낮았으며(29.7±13.8 cm/sec vs 39.3±18.7 cm/sec, p=0.044) 역시 관동맥 혈류예비력도 심장관련 주요사건이 발생했던 군에서 발생하지 않았던 군과 비교하여 의미 있게 낮았다(1.33±0.34 vs 1.95±0.61, p<0.001)(Table 4)(Fig. 1). Cox proportional hazard model에 의한 분석결과 평균 연령, 분당 심박수, 좌심실 수축기말용적 지수 및 관동맥 혈류예비력이 독립적인 인자로서 양군 사이에 의미 있는 차이를 보였고, 각각의 p값은 0.0002, 0.0348, 0.0028, 0.0314 이었고 harzard ratio는 1.1217, 1.0408, 1.0599, 0.1858 이었다(Table 5).

관동맥 혈류예비력과 심장관련 주요사건의 발생과의 관계

Microvascular integrity 및 심근의 생존가능성과 관련이 있는 관동맥 혈류예비력과 심장관련 주요사건과의 관계를 알아보기 위하여 receiver operating characteristic curve를 이용하여 분석한 심장관련 주요사건의 발생을 예측할 수 있는 관동맥 혈류예비력의 best cut-off 값은 1.4였다. 예민도는 76.5%, 특이도는 73.5%였으며 AUC는 0.820이었다(Fig. 2). 대상 환자를 ≤1.4군과 1.4>군으로 나누어서 Kaplan-Meier 생존 분석을 이용하여 전체 심장관련 주요사건의 발생에 대한 분석 결과 ≤1.4군에서 의미 있게 높았고(30.2% vs 4.6%, p<0.001)(Fig. 3) 각각의 심장관련 주요사건의 발생률에 대한 분석결과 ≤1.4군에서 사망과 심부전의 발생률이 의미 있게 높았다(9.6% vs 1.1%, p=0.0217 : 18.7% vs 2.3%, p=0.0021 respectively). 그러나 급성 심근경색증의 발생에는 의미 있는 차이가 없었다(4.7% vs 1.1%, p=0.254)(Table 6).

Table 2. Comparison of angiographic findings between group with major cardiac events and group without major cardiac events

	Group without major cardiac events	Group with major cardiac events	p
Intervention, n (%)			0.888
Stent	68 (60%)	10 (59%)	
Balloom	28 (28%)	5 (29%)	
No need intervention	17 (15%)	2 (12%)	
Infarct related artery, n (%)			0.440
LAD	74 (65.5)	12 (70.6)	
LCx	10 (8.8)	0 (0)	
RCA	29 (25.7)	5 (29.4)	
Vessel disease severity, n (%)			0.443
Nomal-minimal	16 (14.2)	2 (11.8)	
1VD	75 (66.4)	10 (58.8)	
2VD	17 (15.0)	5 (29.4)	
3VD	5 (4.4)	0 (0)	
Major side branch, n (%)	9 (8)	3 (17.6)	0.193
Lesion length (mm)	13.8 ± 6.0	14.2 ± 8.7	0.820
Diffuse (>20mm), n (%)	99 (87.6)	15 (88.2)	1.000
Pre-intervention			
MLD (mm)	0.76± 0.56	0.46± 0.46	0.068
DS (%)	76.6 ±15.60	85.7 ±14.2	0.053
Post-intervention			
MLD (mm)	2.90± 0.66	2.80± 0.85	0.626
DS (%)	10.71±12.8	12.8 ±20.0	0.640
RVD (mm)	3.25± 0.51	3.18± 0.46	0.626

LAD : left anterior descending artery, LCx : left circumflex artery, RCA : right coronary artery, VD : vessel disease, MLD : minimal lumen diameter, DS : diameter stenosis, RVD : reference vessel diameter

Table 3. Comparison of echocardiographic findings between group without major cardiac events and group with major cardiac events

	Group without major cardiac events	Group with major cardiac events	P
LVEDVI(mL/m^2)	43.7 ±15.0	53.4 ±17.2	0.016
LVESVI(mL/m^2)	21.0 ± 9.9	31.3 ±12.9	<0.001
EF(%)	51.8 ± 9.4	43.0 ± 8.7	<0.001
WMSI	1.52± 0.30	1.64± 0.25	0.110

LVEDVI : left ventricular end diastolic volume index, LVESVI : left ventricular end systolic volume index, EF : ejection fraction, WMSI : wall motion score index

고 찰

급성 심근경색증 환자에서의 예후는 좌심실의 기능 및 구혈률 및 좌심실 재형성, 나이, 성별, 심근경색의 위치, 크기, 경색관련동맥의 개통(recanalization)여부 등의 영향을 받는다.[20-25] 급성 심근경색증 환자에서 경색관련 동맥의 조기 개통이 좌심실 기능을 호전시키고 좌심실의 재형성을 방지하며 예후에 중요한 영향을 미침은 잘 알려져 있는 사실이다.[1-3] 그러나 경색관련 동맥의 혈류가 회복되어도 경색 심근의 세포괴사(cell necrosis)에 의한 미세혈관의 손상이나 재관류 손상에 의하여 경색관련 심근에는 충분한 관류의 회복이 안될 수 있으며[4-9] 예후에 중요한 영향을 준다. Claeys 등[11]에 의하면 91명의 급성 심근경색증 환자에서 중재시술 후 미세혈관의 재관류에 장애가 있는 경우에 심근경색의 크기가 더 크고, 재관류 손상이 있는 경우에 심장관련 주요사건의 발생이 3.4배나 더 발생한다고 하였다. 경색관련 동맥의 갑작스런 재관류시 혈류내의 산소로부터 유도되는 과산화

Table 4. Comparison of coronary flow velocity index in group without major cardiac events and group with major cardiac events

	Group without major cardiacevents	Group with Major cardiac events	p
Baseline			
APV(cm/sec)	21.0 ±10.0	22.3 ± 9.7	0.621
DSVR	2.6 ± 2.8	2.2 ± 2.1	0.631
Hyperemic			
APV(cm/sec)	39.3 ±18.7	29.7 ±13.8	0.044
DSVR	2.0 ± 2.0	1.8 ± 0.9	0.636
CFR	1.95± 0.61	1.33± 0.34	<0.001

APV : averaged peak velocity, DSVR : diastolic systolic velocity ratio, CFR : coronary flow reserve

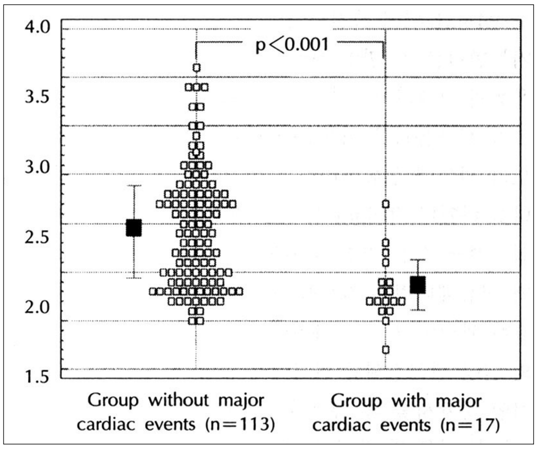


Fig. 1. Comparison of coronary flow reserve between group without major cardiac events and group with major cardiac events.

음이온(superoxide anion)등과 같은 free radicals[26] 과 세포내 칼슘의 과부하, 이미 괴사된 심근세포로부터 발생된 항원에 의한 임파구의 활성, cytokine의 생성, 중성구의 활성 및 침착(adhesion and plugging)에 의한 심근조직의부종 및 미세혈관의 손상이 일어나고[6)27)28)] 결국은 심근내의 혈류량의 감소(blood pool)와 함께 미세혈관내의 저항의 증가에 의한 혈류의 흐름을 방해하여[29)] 심근세포의 괴사를 더 촉진하게 된다. 경색과 관련된 심근세포의 괴사에 의한 미세혈관의 손상 혹은 재관류 손상에 의한 미세혈관의 손상은 심근의 생존 가능성과 관련

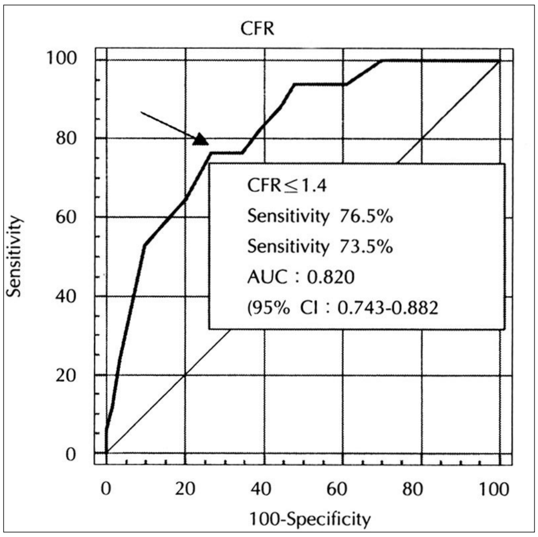
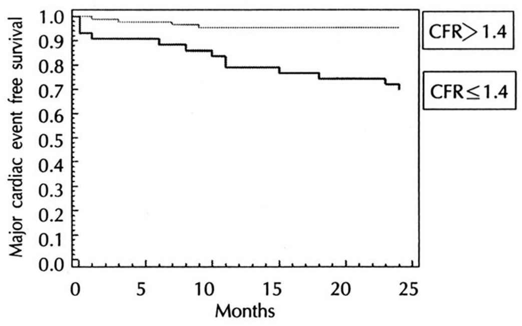


Fig. 2. Receiver operating characteristic curve analysis of CFR for major cardiac events. CFR : coronary flow reserve, AUC : area under the curve.

Table 5. Comparison of predictors of major cardiac event between group without major cardiac events and group with major cardiac events

	Group without major cardiac events	Group with major cardiac events	Univariate analysis (p)	Cox proportional hazard	
				Hazard ratio	P
Age	53±11	66±11	<0.001	1.1217	0.0002
HR	76±13	91±15	<0.001	1.0408	0.0348
HAPV (cm/sec)	39.3 ±18.7	29.7 ±13.8	0.044	·	NS
CFR	1.95± 0.61	1.33± 0.34	<0.001	0.1858	0.0314
LVEDVI(mL/m²)	43.7 ±15.0	53.4 ±17.2	0.016	·	NS
LVESVI(mL/m²)	21.0 ± 9.9	43.0 ± 8.7	<0.001	1.0599	0.0028
EF (%)	51.8 ± 9.4	43.0 ± 8.7	<0.001	·	NS
WMSI	1.52± 0.30	1.64± 0.25	0.110	·	NS
DM	26/113	8/17	0.071	·	NS

HR : heart rate, hAPV : hyperemic average peak velocity, CFR : coronary flow reserve, LVEDVI : left ventricular end diastolic volume index, LVESVI : left ventricular end diastolic volume index, EF : ejection fraction, WMSI : wall motion score index, DM : diabetes mellitus



Months	1	3	6	9	12	18	24
CFR>1.4	98.9	97.7	97.7	96.6	95.4	95.4	95.4
CFR≤1.4	90.7	90.7	88.4	86.0	79.1	74.4	69.8

Fig. 3. Kaplan-Meier survival curve of major cardiac events between CFR>1.4 group and CFR≤1.4 group ($p<0.0001$). CFR : coronary flow reserve.

Table 6. Comparison of major cardiac events between CFR>1.4 group and CFR≤1.4 group

	CFR≤1.4 (n=43)	CFR>1.4 (n=87)	p
Total major event,n (%)	13 (30.2%)	4 (4.6%)	<0.001
Death, n (%)	4 (9.3%)	1 (1.1%)	0.041
Re-MI, n (%)	2 (4.7%)	1 (1.1%)	0.254
CHF, n (%)	7 (16.3%)	2 (2.3%)	0.006
Angina, n (%)	6 (14.0%)	8 (9.2%)	0.548

CFR : coronary flow reserve, Re-MI : recurred non fatal myocardial infarction, CHF : congestive heart failure

이 있으며 결과적으로 좌심실 기능의 회복, 좌심실의 재형성, 또는 확장에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.[8)12)] 따라서 관상동맥 조영술에서 TIMI grade 3의 혈류가 유지되었다고 하여도 심한 미세혈관의 손상과 불충분한 심근조직의 관류를 보이는 경우가 적지 않고 심근의 실제적인 관류와 관련이 있는 미세혈관의 기능이 중요하므로 시술 후 단순히 관동맥의 재개통 뿐 만이 아니라 경색심근의 관류상태를 보다 더 정확히 평가하는 것이 중요하다. 관동맥내 Doppler 유도철선을 이용하여 측정한 관동맥내의 혈류속도는 시술 전, 후 어렵지 않게 측정할 수 있는 객관적인 지표로서 관동맥내의 혈류량을 잘 반영하며, Doppler 유도철선을 이용하여 측정한 관동맥 혈류예비력은 산소요구량이 증가할 수 있는 상황에서 혈류를 공급할 수 있는 미세혈관의 여력을 나타내므로 의미있는 관동맥 협착이 없는 경우에는 심근내의 미세혈관의 기능을 잘 반영하는 것으로 알려져 있고 미세혈관의 기능이 잘 보전되어 있는 경우에는 관동맥 혈류예비력이 커서 경색심근 중 허혈성 손상의 위험에 처해있는 생존심근을 보호함으로써 좌심실 기능의 보전 및 회복과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.[12-19)30)] Lepper 등[15)]은 25명의 급성 심근경색증 환자를 대상으로 중재시술 후 적어도 24시간 뒤에 측정한 관동맥 혈류예비력은 좌심실의 기능변화를 잘 반영하며 1.6 이상인 경우에 좌심실 벽운동의 장애가 4주 후에 의미 있는 호전을 보였고 심근 조영 심초음파를 이용하여 평가한 미세혈관의 기능정도가 관동맥 혈류예비력과 비교하여 유의한 관련이 있다고 하였다. Teiger 등[18)]도 19명의 대상환자에서 급성 심근경색 후 2~3주 사이에 중재시술 중에 측정한 관동맥 혈류예비력은 좌심실 벽운동장애 지수의 회복에 중요한 관련이 있다고 하였다. Tahk 등[19)]에 의하면 80명의 급성 심근경색증 환자에서 발병 후 평균 7일째 성공적인 중재시술 후 측정한 관동맥 혈류예비력은 좌심실 기능의 회복 및 좌심실 재형성 여부와 유의한 상관관계가 있으며 1.3 미만인 경우에는 좌심실 기능이 추적 심초음파상에서 회복이 안된다고 하였고, 관동맥 혈류예비력이 1.7 이하인 경우에는 좌심실의 재형성이 잘 일어난다고 하였다. 그동안 관동맥 혈류예비력이 심근의 미세혈관의 손상정도, 심근의 생존가능성 및 향후 좌심실의 기능의 보존과 회복에 관련이 있다고 하는 연구는 있었으나 독립적인 인자로서 심장관련 주요사건의 예측에 관한 연구는 아직 미미한 상태이다.

본 연구에서는 경색 초기에(6±3일) 성공적인 재관류술을 시행한 후 Doppler 유도 철선을 이용하여 경색관련 동맥의 혈류예비력을 측정한 후 2년간 장기 추적하면서 관찰하였는데 심장관련 주요사건이 발생하였던 군에서 의미있게 평균 연령이 높았고, 심박수는 의미있게 상승하였으며 좌심실 확장기말 용적, 좌심실 수축기말 용적이 의미있게 증가되어 있었다. 반면 좌심실 구혈율, 최대 충혈시의 평균 최고 속도 및 관동맥 혈류예비력은 의미있게 감소되어 있었다. 따라서 Doppler 유도철선을 이용하여 측정한 혈류지표의 결과에서 알 수 있듯이 최대 충혈시 평균 최고 속도 및 관동맥 혈류예비력이 의미 있게 낮은 것은 주요 심장사건이 발생한 군에서 미세혈관의 손상이 의미 있게 더 컸음을 의미한다. Cox proportional hazard model을 이용한 분석결과 심장관련 주요사건의 발생과 관련된 예측인자로는 평균 연령, 심박수, 좌심실 수축기말 용적 및 관동맥 혈류예비력이 심장관련 주요사건을 예측하는 독립적인 인자임을 알 수 있었으며 미세

혈관의 손상의 정도가 심근경색 후 예후에 독립인자로써 영향을 미침을 알 수 있었다. 미세혈관의 손상의 정도에 따른 심장관련 주요사건의 발생 여부를 예측할 수 있는 관동맥 혈류예비력을 알아보기 위해서 시행한 receiver operating characteristics curve를 이용한 best cut-off 값은 1.4였으며 예민도는 76%, 특이도는 76%이었고 AUC 값에 의한 정확도는 82%이었다. 130명의 대상 환자를 관동맥 혈류예비력에 따라서 1.4 이하인 군(n=43)과 1.4 이상인 군(n=87)으로 나누어서 비교하여 보았을 때 2년 동안 추적결과 협심증의 재발, 급성 심근경색증의 재발에는 차이를 보이지 않았으나 전체 심장관련 주요사건이 1.4 이하인 군에서 30%로 1.4 이상인 군의 4.6%와 비교하여 의미 있는 차이를 보였고, 특히 사망, 심부전의 발생률이 1.4 이하인 군에서 각각 9.3%, 16.3%로 1.4 이상인 군의 1.1%, 2.3%와 비교하여 의미 있게 높았다. Kaplan-Meier 생존 분석에서도 관동맥 혈류예비력이 1.4이하인 군에서 전체 심장관련 주요사건, 사망 및 심부전이 의미 있게 많이 발생함을 알 수 있었다. 본 연구에서 알 수 있듯이 급성 심근경색 후의 미세혈관의 손상정도가 환자의 예후에 중요한 역할을 하며, 관동맥내 Doppler 유도철선을 이용하여 측정한 관동맥 혈류예비력은 심장관련 주요사건 발생의 독립적인 예측인자로서 시술 중 비교적 간단히 알 수 있는 유용한 지표라 하겠다.

요　　약

배경 및 목적 :

급성 심근경색증 환자에서 경색관련 동맥의 성공적인 재개통이 되어도 심근조직의 관류에 관련된 미세혈관에는 손상의 정도가 다르며 이는 좌심실의 기능의 보전, 회복 및 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 이러한 경색관련 심근에 대한 미세혈관의 관류정도를 정확히 평가하는 것이 중요하며, 최근의 연구에 의하면 관동맥 중재시술 후 관동맥내 Doppler 유도철선을 이용한 microvascular integrity의 평가 즉 관동맥 혈류예비력이 좌심실의 기능의 보전 및 회복과 관련이 있다고 하였다. 그러나 급성 심근경색증 환자에서 관동맥 혈류예비력과 관련된 장기적인 예후에 관련된 연구는 없었으며 본 연구에서는 급성 심근경색증 환자에서 중재시술 후 심장관련 주요사건의 발생여부를 예측하는데 관동맥내 Doppler 유도철선을 이용하여 측정한 관동맥 혈류예비력의 유용성을 알아 보고자 하였다.

방　법 :

성공적인 중재시술을 시행받은 급성 심근경색증 환자 130명을 대상으로 연구하였다. 모든 환자는 내원 초기, 중재시술전에 심초음파를 시행하여 좌심실 용적지수 및 구혈률을 구하였고 경색 7일째 관동맥 중재시술을 시행한 후 경색관련 동맥의 병변의 원위부에 관동맥내 Doppler 유도철선을 위치시킨 후에 adenosine 18~24 μg을 투여하여 관동맥 혈류예비력을 구하였으며 2년간 추적 관찰하면서 심장관련 주요사건(사망, 급성 심근경색, 심부전)의 발생을 알아보았다.

결　과 :

2년 추적 관찰기간 동안에 대상 환자의 17명(13.1%)에서 심장관련 주요사건이 발생하였다. 심장관련 주요사건이 발생한 군에서 평균 연령, 심박수, 내원 당시 좌심실 이완기말 용적 지수, 수축기말 용적 지수가 발생하지 않은 군과 비교하여 의미있게 컸으며, 좌심실 구혈률, 최대 충혈시 평균 최고 속도 및 관동맥 혈류예비력은 의미있게 작았다. 이중에서 심장관련 주요사건 발생을 예측하는 독립인자로는 평균 연령, 심박수, 좌심실 수축기말 용적 지수 및 관동맥 혈류예비력이 관련 있었으며, 심장관련 주요사건의 발생을 예측할 수 있는 관동맥 혈류예비력의 best cut-off 값은 1.4이었다. 관동맥 혈류예비력을 1.4≤인 군과 1.4>인 군으로 나누어서 심장관련 주요사건의 발생을 비교하였을 때 1.4≤인 군에서 의미있게 전체 심장관련 주요사건이 많았고 특히 사망, 심부전의 발생이 의미있게 많았으며 Karplan-Meier 생존 분석에서 양군간에 의미있는 차이를 보였다.

결　론 :

급성 심근경색 후의 미세혈관의 손상정도가 환자의 예후에 중요한 역할을 하며, 관동맥내 Doppler 유도철선을 이용하여 측정한 관동맥 혈류예비력은 주요 심장사건 발생의 독립적인 예측인자로서 시술 중 비교적 간단히 알 수 있는 유용한 지표라 하겠다.

중심 단어 : 관동맥 혈류예비력 ; 급성 심근경색.

REFERENCES

1) Braunwald E. *Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival: should the paradigm be expanded? Circulation 1989;*

79:441-4.
2) Linderer T, Guhl B, Spielberg C, Wunderlich W, Schnitzer L, Schroder R. *Effect on global and regional left ventricular function by percutaneous transluminal coronary angioplasty in the chronic stage after myocardial infarction. Am J Cardiol 1992;69:997-1002.*
3) Kim CB, Braunwald E. *Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium: the open artery hypothesis. Circulation 1993;88:2426-36.*
4) Krug A, de Rochemont WM, Korb G. *Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. Circ Res 1966; 19:57-62.*
5) Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. *The 'no reflow' phenomenon after temporary coronary occlusion in dog. J Clin Invest 1974;54:1496-508.*
6) Willerson JT, Watson JT, Hutton I, Templeton GH, Fixler DE. *Reduced myocardial reflow and increased coronary vascular resistance following prolonged myocardial ischemia in the dog. Circ Res 1975;36:771-81.*
7) Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. *Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. Circulation 1992;85:1699-705.*
8) Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. *Clinical implication of 'no reflow' phenomenon: a predictor of complication and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. Circulation 1996;93:223-8.*
9) Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Sarembock IJ, Gimple LW. *Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction: new insights using myocardial contrast echocardiography. Circulation 1994;89:2562-9.*
10) Przyklenk K, Kloner RA. "*Reperfusion injury" by oxygen-derived free radicals?: effect of superoxide dismutase plus catalase, given at the time of reperfusion, on myocardial infarct size, contractile function, coronary microvasculature, and regional myocardial blood flow. Circ Res 1989; 64:86-96.*
11) Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, de Raedt H, Vrints CJ. *Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. Circulation 1999;99:1972-7.*
12) Iliceto S, Galiuto L, Marchese A, Colonna P, Oliva S, Rizzon P. *Functional role of microvascular integrity in patients with infarct-related artery patency after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1997;18:618-24.*
13) Pierard LA, de Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. *Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1990;15: 1021-31.*
14) Barilla F, Gheorghiade M, Alam M, Khaja F, Goldstein S. *Low-dose dobutamine in patients with acute myocardial infarction identifies viable but not contractile myocardium and predicts the magnitude of improvement in wall motion abnormalities in response to coronary revascularization. Am Heart J 1991;122:1522-31.*
15) Lepper W, Hoffmann R, Kamp O, Franke A, de Cock CC, Kuhl HP, Sieswerda GT, Dahl J, Janssens U, Voci P, Visser CA, Hanrath P. *Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary transluminal coronary angiography in patients with acute myocardial infarction Circulation 2000;101:2368-74.*
16) Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, Imazu M, Yamakido M. *Prediction of short-and intermediate- term prognosis of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. J Am Coll Cardiol 1998;32:890-7.*
17) Ahn JC, Lim DS, Oh YJ, Lee HJ, Shin SH, Lee EM, Hwang GS, Song WH, Park CG, Kim YH, Seo HS, Shim WJ, Oh DJ, Ro YM. *Relation between coronary flow reserve and myocardial perfusion state and changes of coronary flow reserve in acute myocardial infarction. Korean Circ J 1999; 29:1289-96.*
18) Teiger E, Garot J, Aptecar E, Bosio P, Woscoboinik J, Pernes JM, Gueret P, Kern M, Dubois-Rande JL, Dupouy P. *Coronary blood flow reserve and wall motion recovery in patients undergoing angioplasty for myocardial infarction. Eur Heart J 1999;20:285-92.*
19) Tahk SJ, Yoon MH, Shin JH, Lian ZX, Choi SY, Chang HJ, Kim HS, Choi BI. *Coronary flow velocity reserve as a predictor of left ventricular volume and functional change after acute myocardial infarction [Abstr]. J Am Coll Cardiol 2001; 37(Number 2) Suppl A 357A.*
20) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997;337:1118-23.*
21) Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. *Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Lancet 1999;354:716-22.*
22) Stack RS, Phillips HR 3rd, Grierson DS, Behar VS, Kong Y, Peter RH, Swain JL, Greenfield JC Jr. *Functional improvement of jeopardized myocardium following intracoronary streptokinase infusion in acute myocardial infarction. J Clin Invest 1983;72:84-95.*
23) Erlebacher JA, Weiss JL, Weisfeldt ML, Bulkley BH. *Early dilatation of the infarcted segment in acute transmural myocardial infarction: role of infarct expansion in acute ventricular enlargement. J Am Coll Cardiol 1984;4:201-8.*
24) Gaudron P, Eillis C, Kugler I, Ertl G. *Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. Circulation 1993;87:755-63.*
25) Hochman JS, Choo H. *Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. Circulation 1987;75:299-306.*
26) Reimer KA, Tanaka M, Murry CE, Richard VJ, Jennings RB. *Evaluation of free radical injury in myocardium. Toxicol Pathol 1990;18:470-80.*
27) Kloner R, Rude R, Carlson N, Maroko P, DeBoer LW, Braunwald E. *Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? Circulation 1980;62:945-52.*

28) Kloner RA, Giacomelli F, Alker KJ, Hale SL, Matthews R, Bellows S. *Influx of neutrophils into the walls of large epicardial coronary arteries in response to ischemia/reperfusion. Circulation 1991;84:1758-72.*
29) Iwakura K, Ito H, Taniyama Y, Takiuchi Y, Nakatsuchi Y, Negro S, Higashino Y, Okamura A, Masuyama T, Hori M, Fujii K, Minamino T. *Alteration in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. Circulation 1996;94:1269-75.*
30) Mazur W, Bitar JN, Lechin M, Grinstead WC, Khalil AA, Khan MM, Sekili S, Zoghbi WA, Reizner AE, Kleiman NS. *Coroanry flow reserve may predict myocardial recovery after myocardial infarction in patients with TIMI grade 3 flow. Am Heart J 1998;136:335-44.*