

# 관상동맥 질환자에서 좌심실 구혈율이 내피세포 기능과 경동맥 내중막 두께에 미치는 영향

건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실

배 장 호 · 김 기 영

## Impact of Left Ventricular Ejection Fraction on Endothelial Function and Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Coronary Artery Disease

Jang-Ho Bae, M.D. and Ki-Young Kim, M.D.

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

### ABSTRACT

**Background and Objectives :** The endothelial function and carotid arteries intima-media thickness (IMT) are abnormal in patients with coronary artery disease (CAD). We performed this study to evaluate the impact of the ejection fraction on the endothelial function and carotid IMT in patients with CAD. **Subjects and Methods :** The study population consisted of 283 patients who had undergone coronary angiography (mean age; 59 years, 176 males). The endothelial function and the carotid IMT were assessed by measuring the flow-mediated vasodilation (FMD) of the brachial artery and semi-automatically using high-resolution ultrasound, respectively. **Results :** Patients (n=236) with an ejection fraction (EF) (55% on routine echocardiogram were younger (mean age; 58 vs. 62 years), showed a lower prevalence of diabetes (15 vs. 38%) and myocardial infarction (13 vs. 66%), a higher FMD ( $4.8 \pm 2.4$  vs.  $4.0 \pm 2.0\%$ ,  $p < 0.05$ ) and a lower carotid IMT ( $0.85 \pm 0.15$  vs.  $0.91 \pm 0.17$  mm,  $p < 0.05$ ) than patients (n=47) with an EF  $< 55\%$ . The correlation coefficients between the EF and FMD, and the EF and the carotid IMT were 0.149 ( $p < 0.02$ ) and -0.156 ( $p < 0.02$ ), respectively, in the entire study population. However, there was no significant correlation between the FMD and carotid IMT in the study patients. A multivariate analysis showed the EF still to be an independent factor of the FMD, but not of the carotid IMT. **Conclusion :** The EF was the only significant independent factor of the endothelial function, although it was associated with the FMD and carotid IMT in patients with CAD. These results support the view that the endothelial function is an important prognostic factor in patients with CAD. (Korean Circulation J 2005;35:375-381)

**KEY WORDS :** Endothelium ; Carotid arteries ; Left ventricle ; Coronary disease ; Vasodilation.

## 서 론

내피세포 기능이상과 경동맥 내중막 두께 증가는 관상동맥 질환과 같은 동맥경화증이 있을 때 나타나지만 임상 증상이 나타나기 이전부터 볼 수 있는 현상으로 초기 동맥경화증의

현상으로 설명된다.<sup>1,2)</sup> 정상 내피세포는 혈관 긴장 억제, 평활근 세포 증식 억제, 혈소판과 백혈구의 부착과 응집 억제 등의 기능이 있는데<sup>3,4)</sup> 이에 중요한 역할을 하는 것이 바로 nitric oxide(NO)이며 이는 내피세포의 arginine이 nitric oxide synthase에 의해 변환되어 생성된다.<sup>5)</sup> 이에 비해서 내피세포에서 생성되는 혈관 수축인자로는 norepinephrine, angiotensin II와 endothelin-1이 있는데 이들 인자는 세포 증식, 염증 반응, 응고 촉진, 산소 자유기 생성 등을 야기하여 동맥경화증, 고혈압, 심부전 같은 질환을 야기한다.<sup>4,6-8)</sup> 내피세포는 이들 상반되는 기능의 조화를 이루도록 하는데 동맥경화증뿐만 아니라 동맥경화 위험 인자 혹은 심부전이 있을 경

논문접수일 : 2004년 12월 7일

수정논문접수일 : 2005년 2월 24일

심사완료일 : 2005년 3월 18일

교신저자 : 배장호, 302-718 대전광역시 서구 가수원동 685

건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실

전화 : (042) 600-6400 · 전송 : (042) 600-6399

E-mail : jhbae@kyuh.co.kr

우 정상적인 내피세포 기능은 소실된다.<sup>4)</sup> 내피세포의 기능 중에서 평활근 세포 증식 억제와 혈소판과 백혈구의 응집 및 부착 억제 등이 있음을 볼 때 내피세포 기능이상이 있을 경우 경동맥 내중막 두께의 증가도 초래될 수도 있다는 것을 쉽게 유추할 수 있다.

심부전이 있을 경우 혈관내 전단력(shear stress)의 감소, 혈관 수축인자의 활성 증가와 염증성 반응을 일으키는 cytokines의 상승으로 인해 내피세포 기능이상을 초래하는 것으로 알려져 있다. 또한, 산화적 스트레스의 증가 역시 심부전에서 내피세포 기능이상을 초래하는 주된 기전으로 설명이 된다.<sup>9)</sup> 그러나, 심부전의 주된 원인인 관상동맥 질환이 있는 경우 좌심실 구혈율과 내피세포 기능의 손상정도에 대한 연구는 거의 없었다. 심부전이 있을 경우 내피세포 기능이상을 일으켜서 경동맥 내중막 두께에 영향을 미칠 수 있음에도 불구하고 심부전환자에서 경동맥 내중막 두께에 대한 연구나 좌심실 구혈율에 따른 경동맥 내중막 두께 변화에 대한 연구는 거의 없는 실정이다.

본 연구에서는 관상동맥 질환이 있는 환자에서 수축기 심장기능 평가의 측도인 좌심실 구혈율이 내피세포 기능이상과 경동맥 내중막 두께에 미치는 영향을 확인하고, 이들 환자에서 내피세포 기능이상과 경동맥 내중막 두께 변화사이에 상관 관계가 있는지 알고자 하는데 있다.

## 대상 및 방법

### 대 상

본 연구는 본원에서 관상동맥 조영술을 시행한 환자 중 정상 소견을 보인 경우를 제외한 283명의 연속적인 환자를 대상으로 하였다. 이들 환자의 평균 연령은  $59 \pm 10$ 세였으며 남자가 176명이고 여자가 107명이었다. 전체 대상 환자를 좌심실 구혈율이 55% 이상인 경우와 55% 미만인 경우의 두 군으로 분류한 후 임상적 특성, 생화학적 검사, 내피세포 기능 측정과 경동맥 내중막 두께 측정치에 대해서 비교 분석하였다. 대상 환자는 검사에 대한 충분한 설명을 들은 후 검사에 대해 동의하는 경우에 시행하였다.

좌심실 구혈율은 관상동맥 조영술 당일 혹은 1일전 같은 기종의 초음파기를 사용하여 Quinones 등<sup>10)</sup>에 의해 제시된 단순화된 방법으로 측정하였다. 내피세포 기능 측정과 경동맥 내중막 두께 측정은 최소한 10시간 이상의 공복 상태에서 아침 8시경에 약물 복용 전에 검사가 이루어 지도록 하였다. 이들 검사는 모두 환자에 대한 정보를 서로 모르는 상태에서 한 명의 검사자가 시행하도록 했다.

### 내피세포 기능 측정

배 등<sup>11)</sup>은 이미 내피세포 기능 측정과 경동맥 내중막 두께 측정에 대해 보고한 바가 있으나 간략히 설명을 하면 다음과 같다. 내피세포 기능 측정은 혈류 의존성 상완동맥 확장능

으로 측정했고 고해상도 초음파(Hewlett-Packard Sonos 5500)와 11-3L 탐식자(3~11 MHz)를 사용하여 시행하였다. 우선 이면성 초음파도로 상완동맥 혈관의 내경을 측정하고, 도플러 초음파를 사용하여 혈류량을 측정하였다. 이후 혈압계를 사용하여 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, 혈류의 속도와 상완동맥 혈류량을 측정하였다. 상완동맥의 직경 검사시 반복 측정을 하게 되는데 지속적으로 동일부위의 측정을 위해서 처음 측정시 대상자의 상완에 표식을 해두고 초음파상 혈관의 분지와 같은 특정한 부분을 이점표로 하여 항상 일정한 위치에서 일정한 각도로 검사를 하였다. 혈관 내경 측정 시 혈관 내피는 균질한 영상을 얻기 어려우므로 혈관 중벽과 대치되는 중벽 사이의 거리를 고해상도 초음파로 측정하여 사용하였으며, 이완기 말에 측정하기 위해 심전도의 R파와 일치된 시점에서 측정하였다. 혈류 의존성 혈관 확장능은 기저 상태의 혈관 내경과 과혈류 때의 혈관 내경 증가치의 비로 표시하였다.

### 경동맥 내중막 두께 측정

경동맥 내중막 두께 측정에도 상기와 같은 고해상도 초음파를 사용하였으며 측정의 정확성과 반복성을 향상시키기 위해 모든 환자에서 M'ATH® software(version 2.01, METRIS Co., Argenteuil, France)를 사용하였다. 환자를 온도와 습도가 조절된 어두운 방 안에서 양외위로 눕게 한 후 머리를 신전시키고 좌측 경동맥에서 측정하였다. 총경동맥의 내중막 두께는 총경동맥에서 경동맥 팽대부로 이행하는 경계부위로부터 근위부 1 cm 구간에서 측정한 평균값으로 하였다. 이면성 초음파상에 혈관 내강과 혈관 내막의 경계부위로부터 혈관 중막과 혈관 외막의 경계부위까지 거리를 경동맥 내중막 두께로 정의 하였다. 좌측 경동맥을 고해상도 초음파를 사용하여 영상을 얻은 후 최상의 영상을 얻기 위해 초음파의 깊이와 획득정도(depth and gain)를 조절하였다. 초음파의 깊이 조절은 측정하는 동안에 교정(calibration)을 위해 일정하게 고정 되었다. 획득정도는 검사동안에 최적의 내막, 중막 그리고 외벽의 영상을 얻기 위해 조절 되었다. 적절한 영상을 얻은 후 영상은 M'ATH® software가 설치되어 있는 컴퓨터로 저장되었고, M'ATH® software가 내중막 두께의 평균값을 자동으로 계산하였다. 검사자는 경동맥 팽대부(carotid bulb)에서 1 cm 근위부에서 영상이 명확한 부위를 측정하거나 quality index가 0.60이상인 경우에 적어도 1 cm정도 길이 구간을 선택하여 M'ATH® software에서 내중막 두께를 측정하도록 하였다. 경동맥 팽대부와 내경동맥에서도 내중막 두께를 같은 방법으로 측정하도록 하였다. 내경동맥인 경우에는 경동맥 팽대부에서 1 cm원위부에서 측정을 하였다. 경화반(plaque)의 존재 유무도 조사하였는데 경화반은 혈행에 미치는 영향에 상관없이 경동맥벽의 전층을 불균일

하게 침범한 1.2 mm 이상의 국소적 비후가 있거나 석회화가 있는 부위로 정의하였다.

### 관상동맥 조영술

관상동맥 조영술은 주드킨 카테터를 이용한 표준화된 방법으로 대퇴동맥 혹은 우측 요골동맥을 통하여 이루어졌다. 시술도중 합병증 발생은 없었다. 관상동맥 조영술 결과는 경험 이 풍부한 두 명 이상의 심장내과 전문의에 의해 경동맥 내 중막 두께에 대한 정보가 없는 상태에서 판독되었고, 관상동맥 질환의 평가에 있어서 두 검사자간 불일치가 있을 경우는 또 다른 심장내과 전문의의 의견을 들어 다수의 의견을 따랐다. 세 검사자간의 의견이 모두 불일치 한 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

### 통 계

모든 수치는 평균과 표준편차로 나타내었고, 윈도우용 SPSS

**Table 1.** Characteristics of the study subjects

Group	Total	EF ≥ 55%	EF < 55%
Number (n)	283	236	47
Age	59 ± 10	58 ± 9	62 ± 12*
Sex (M : F)	176 : 107	142 : 94	34 : 13
Hypertension	107 (38%)	94 (40%)	13 (28%)
Diabetes	54 (19%)	36 (15%)	18 (38%) <sup>†</sup>
Smoking	106 (38%)	86 (37%)	20 (43%)
Hyperlipidemia	117 (41%)	99 (42%)	18 (38%)
Diagnosis			
Angina	136 (48%)	206 (87%)	16 (34%) <sup>†</sup>
Myocardial infarction	61 (23%)	30 (13%)	31 (66%) <sup>†</sup>
Narrowed (>50%) coronary vessel			
1	98 (35%)	83 (35%)	15 (32%)
2	55 (19%)	46 (20%)	9 (19%)
3	43 (15%)	25 (11%)	18 (38%) <sup>†</sup>
0-50% stenosed	87 (31%)	82 (35%)	5 (11%) <sup>†</sup>

M: male, F: female, EF: ejection fraction. \*: p<0.05 and <sup>†</sup>: p<0.001 compared with EF ≥ 55%

**Table 2.** Laboratory & ultrasound findings of the study subjects

Variables	Total	EF ≥ 55%	EF < 55%
Number (n)	283	236	47
Total cholesterol (mg/dL)	197 ± 47	194 ± 41	211 ± 71
Triglyceride (mg/dL)	212 ± 168	211 ± 169	216 ± 165
HDL-cholesterol (mg/dL)	40.2 ± 9.1	40.2 ± 8.8	40.3 ± 10.8.
Fasting glucose (mg/dL)	147 ± 72	136 ± 58	196 ± 106*
EF (%)	63 ± 10 (283)	66 ± 6 (236)	44 ± 7* (47)
FMD (%)	4.6 ± 2.3 (282)	4.8 ± 2.4 (235)	4.0 ± 2.0* (47)
IMT <sub>cca</sub> (mm)	0.86 ± 0.16 (276)	0.85 ± 0.15 (230)	0.91 ± 0.17* (46)
IMT <sub>bif</sub> (mm)	0.89 ± 0.17 (178)	0.89 ± 0.18 (151)	0.89 ± 0.15 (27)
IMT <sub>ica</sub> (mm)	0.63 ± 0.10 (176)	0.63 ± 0.10 (145)	0.63 ± 0.10 (31)
Plaque (n,%)	88 (31%)	69 (32%)	19 (41%)

EF: ejection fraction, HDL: high-density lipoprotein, FMD: flow-mediated brachial artery dilation, IMT: intima-media thickness, cca: common carotid artery, bif: bifurcating carotid artery, ica: internal carotid artery. \*: p<0.05 compared with EF ≥ 55%. Figures in parenthesis represent the number of subjects

통계프로그램(version 11, SPSS Inc, USA)을 이용하여 p값이 0.05미만일 때 유의한 것으로 간주하였다. 비연속성 수치의 비교에는 chi-square test를 이용하였고, 연속성 수치의 비교에는 t-test 혹은 ANOVA test를 이용하여 각 군의 비교를 하였다. 검사치 간의 상관 관계 분석에는 Pearson 상관 계수를 구하여 확인하였고, 다변수 분석은 회귀 분석을 이용하였다.

## 결 과

### 임상적 특성

좌심실 구혈율이 55%미만인 경우는 47명이었고, 55%이상인 경우(236명)보다 평균 연령이 많았고(62세 vs. 58세, p<

**Table 3.** Logistic regression analysis on FMD and IMT

Flow-mediated brachial artery dilation (FMD)				
Variables	B	SE	p	Exp (B)
Age	0.49	0.26	0.058	1.63
Sex	-0.39	0.26	0.136	0.68
DM	0.33	0.34	0.325	1.39
MI	-0.53	0.37	0.146	0.59
Vessel no.	0.12	0.38	0.751	1.13
EF	0.83	0.42	0.043	2.31
Intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery				
Variables	B	SE	p	Exp (B)
Age	1.10	0.30	0.0002	3.02
Sex	-0.52	0.29	0.077	0.60
DM	0.23	0.40	0.558	1.26
MI	-0.35	0.40	0.382	0.71
Vessel no.	0.23	0.46	0.614	1.26
EF	0.26	0.48	0.590	1.29

DM: diabetes mellitus (1=normal, 2=DM), MI: myocardial infarction (1=non MI, 2=MI), Vessel No.: vessel numbers obstructed more than 50% (1=one or two vessel, 2=triple vessel disease), EF: ejection fraction (1= ≥ 55%, 2= <55%), SE: standard error, Exp: exponentiation

0.05), 당뇨병의 빈도가 높았고(38% vs. 15%,  $p<0.001$ ), 심근 경색증인 경우가 많았고(66% vs. 13%,  $p<0.001$ ), 관상동맥 조영술 소견상 세 혈관 질환인 경우가 많았다(38% vs. 11%,  $p<0.001$ ). 이외에 성별, 고혈압, 흡연, 고지혈증 유무 등에 대해서는 두 군 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 1). 좌심실 구혈율이 55%미만인 경우는 평균 좌심실 구혈율이 44%였으며 좌심실 구혈율이 55%이상인 경우는 66%였고, 총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤에 있어서도 유의한 차이가 없었으나, 혈당수치는 196 mg/dL로 좌심실 구혈율이 55%이상인 경우의 136 mg/dL에 비해 유의하게 높았다(Table 2).

### 내피세포 기능 및 경동맥 내중막 두께

내피세포 기능은 전체 대상 환자 중 상완동맥 영상이 좋지 않았던 1명을 제외한 282명에서 분석을 하였으며, 좌심실 구

혈율이 55%미만인 경우 내피세포 기능은 좌심실 구혈율이 55%이상인 경우보다 낮았다( $4.0\pm 2.0\%$  vs.  $4.8\pm 2.4\%$ ,  $p<0.05$ , Table 2). 내피세포 기능은 좌심실 구혈율과 유의한 상관 관계가 있었다( $r=0.149$ ,  $p<0.05$ ). 이들 환자 군에서 연령, 성별, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 고지혈증 유무, 심근경색증 유무, 50%이상의 협착이 있었던 관상동맥 혈관수와 좌심실 구혈율을 포함한 다변수 분석에서 좌심실 구혈율만이 내피세포 기능과 유일한 상관 관계를 보인 인자였다(Table 3).

경동맥 내중막 두께는 전체 대상 환자 중 영상이 좋지 않았던 환자를 제외하고 276명에서 총경동맥 내중막 두께를, 178명에서 경동맥 팽대부 내중막 두께를, 176명에서 내경동맥 내중막 두께를 측정하여 분석에 이용하였다. 경동맥 팽대부와 내경동맥의 내중막 두께는 두 군에서 차이가 관찰되지 않았으나, 총경동맥 내중막 두께는 좌심실 구혈율이 55%

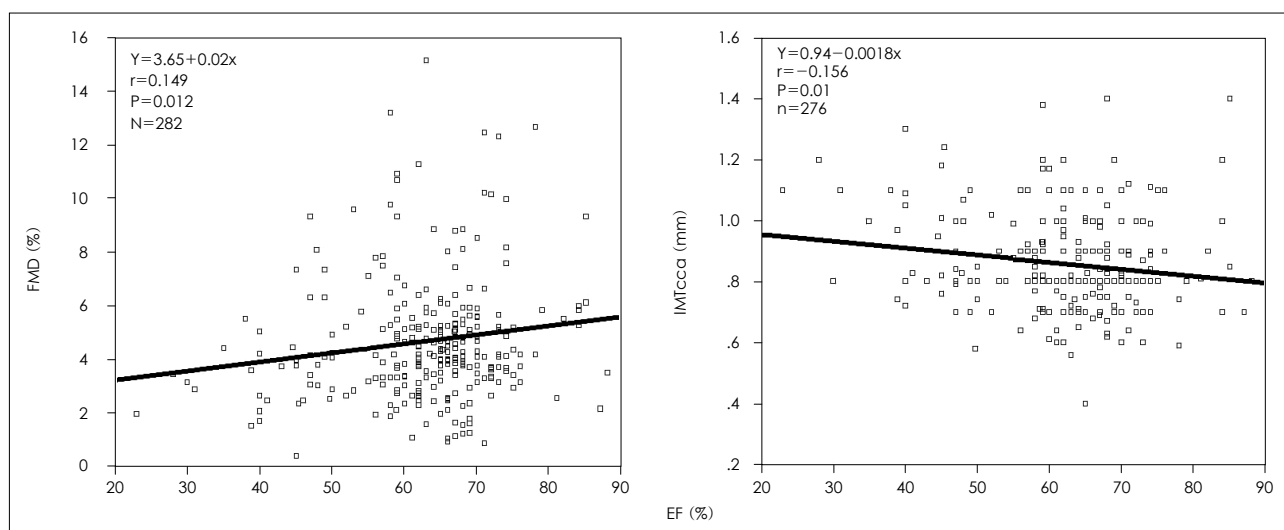


Fig. 1. Correlation between ejection fraction and endothelial function (flow-mediated brachial artery dilation, FMD) or common carotid artery intima-media thickness (IMT) in patients with coronary artery disease. EF: ejection fraction, cca: common carotid artery.

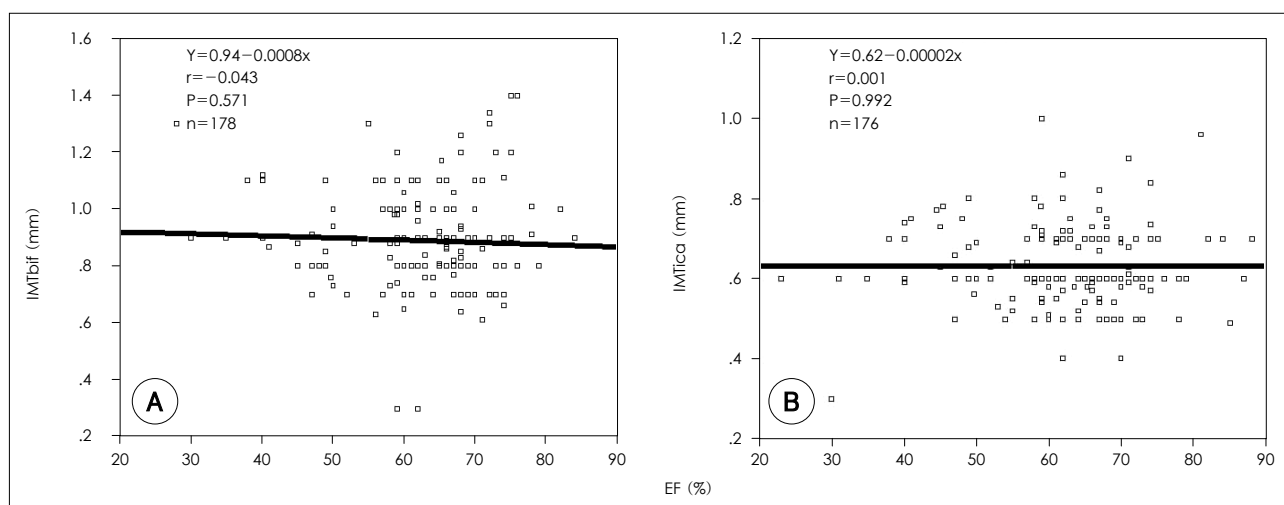
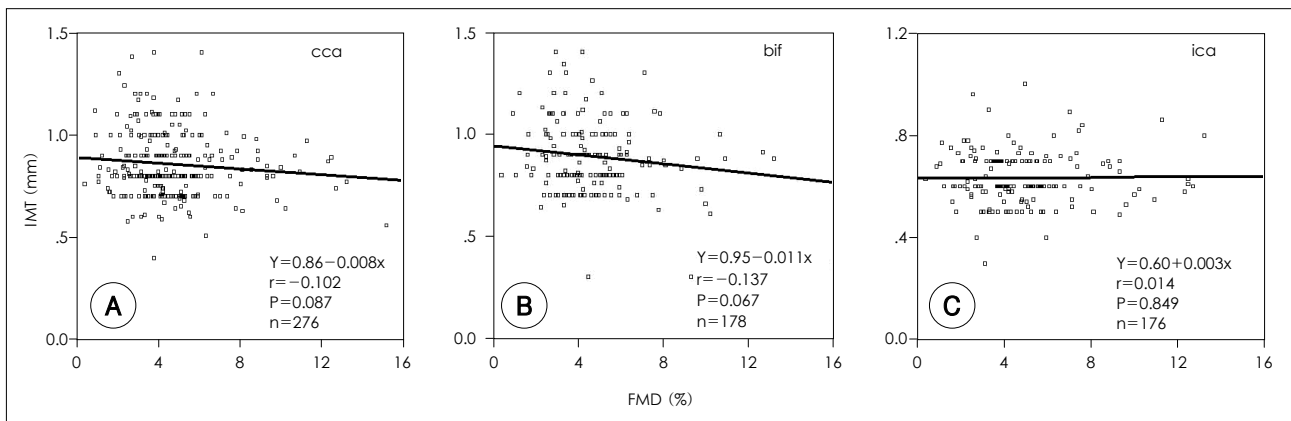


Fig. 2. Correlation between intima-media thickness (IMT) of the bifurcating (A) and internal (B) carotid artery and ejection fraction in patients with coronary artery disease. EF: ejection fraction, bif: bifurcating carotid artery, ica: internal carotid artery.



**Fig. 3.** Correlation between intima-media thickness (IMT) of the common (A), bifurcating (B), and internal (C) carotid artery and endothelial function (FMD, %) in patients with coronary artery disease. cca: common carotid artery, bif: bifurcating carotid artery, ica: internal carotid artery.

미만인 경우 55%이상인 경우보다 두꺼웠다( $0.91 \pm 0.17$  mm vs.  $0.85 \pm 0.15$  mm,  $p < 0.05$ , Table 2). 경동맥 경화반은 전체 환자에서 88명(31%)에서 관찰이 되었으며, 좌심실 구혈율이 55%이상인 경우에는 69명(32%), 좌심실 구혈율이 55% 미만인 경우에는 19명(41%)에서 관찰이 되었지만 두 군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 2). 경동맥 팽대부와 내경동맥 내중막 두께는 좌심실 구혈율과 유의한 상관 관계를 보이지 않았지만(Fig. 2), 총경동맥 내중막 두께는 좌심실 구혈율과 유의한 음의 상관 관계를 보였다(Fig. 1,  $r = -0.156$ ,  $p = 0.01$ ). 그러나, 연령, 성별, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 고지혈증 유무, 심근 경색증 유무, 50% 이상의 협착이 있었던 관상동맥 혈관수와 좌심실 구혈율을 포함한 다변수 분석에서는 총경동맥 내중막 두께는 좌심실 구혈율과 유의한 상관 관계를 보이지 않았고 오직 연령만이 총경동맥 내중막 두께와 유의한 상관 관계를 보였다(Table 3).

본 연구의 대상인 관상동맥 질환이 있는 경우 내피세포 기능과 총경동맥 내중막 두께와의 사이에 상호 관련이 있는지 알아 보았는데, 내피세포 기능은 총경동맥과 경동맥 팽대부에서만 약한 상관 관계를 보였으며, 내경동맥의 내중막 두께와는 아무런 상관 관계를 보이지 못하였고, 이들은 모두 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 3).

## 고 찰

본 연구 결과 관상동맥 질환이 있는 환자에서 관찰되는 내피세포 기능 이상은 이들 환자의 좌심실 구혈율과 독립적인 상관 관계가 있었으며 경동맥 내중막 두께는 좌심실 구혈율과는 독립적인 상관 관계가 없었다.

이 결과는 임상적으로 두 가지의 시사하는 바가 있다고 본다. 첫째는 최근 일부 연구에서 보고가 되고 있는 내피세포 기능의 예후를 예측하는 인자로서의 역할에 대한 이론적 근거가 된다는 점이다. 이들 연구에서는 고혈압 환자나 관상동맥 질환자들을 대상으로 전향적인 연구를 시행했는데, 내

피세포 기능의 저하가 클수록 심혈관계 사고의 빈도가 높게 나타나므로<sup>12)</sup> 내피세포 기능 이상의 정도는 이들 환자군에서 예후를 예측하는 인자로서 의미가 있다는 것이었다.<sup>13-15)</sup> 그러나, 내피세포 기능 이상이 예후에 미치는 영향에 대한 기전은 설명이 되지 않고 있는 실정이다. 한편, 관상동맥 질환자를 포함한 대부분의 심혈관계질환에서 좌심실 구혈율이 독립적인 예후 예측 인자라는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이다. 이러한 보고들과 본 연구의 결과를 종합적으로 고려해 볼 때, 관상동맥 질환자에서 내피세포 기능은 좌심실 구혈율과 독립적인 상관 관계가 있어 좌심실 구혈율과 마찬가지로 내피세포 기능 이상도 이들 환자에서 독립적인 예후 예측 인자가 될 수 있다는 것으로 생각해 볼 수 있다.

두번째는 경동맥 내중막 두께는 좌심실 구혈율과 독립적인 상관 관계가 없다는 것인데, 이로 보아 경동맥 내중막 두께와 내피세포 기능은 모두 동맥경화의 지표로 많이 연구되고 있지만 좌심실 구혈율로 인한 측면에서는 서로 다른 병태생리 기전을 가지는 것임을 알 수 있다. 물론, 경동맥 내중막 두께 역시 고혈압, 관상동맥 질환자뿐만 아니라 심지어 건강인에서도 심혈관계 질환을 예측할 수 있는 인자<sup>16)</sup>로 잘 알려져 있고 관상동맥 질환 정도와도 상관 관계가 있음이 알려지고 있다.<sup>17)</sup> 미국심장학회에서도 일차 예방을 위해 경동맥 내중막 두께의 측정이 도움이 된다고 보고되고 있으나, 이에 대한 명확한 기전을 설명할 수는 없다. 그러나, 최소한 본 연구의 결과로 볼 때 경동맥 내중막 두께는 관상동맥 질환자의 좌심실 구혈율과의 관계로 설명은 안된다는 점이다. 본 연구의 경동맥 내중막 두께 결과에 대한 부가적인 의미는 비록 좌심실 구혈율과 독립적인 상관 관계를 보이지는 못했지만, 경동맥 팽대부나 내경동맥 내중막 두께는 좌심실 구혈율과 무관하지만 총경동맥 내중막 두께는 좌심실 구혈율에 따라 의미있는 차이를 보여, 다른 연구 결과에서처럼 총경동맥 내중막 두께가 심혈관계 질환과 가장 상관 관계가 있었다는 결과<sup>18)</sup>와 일치를 했다는 점이다.

좌심실 구혈율의 감소로 인한 내피세포 기능 이상이 초래되

는 기전은 본 연구에서 시행되지는 않았지만, 타 연구의 결과를 볼 때 일부 설명이 될 수 있다. 즉, 좌심실 구혈율이 감소될 때 혈관벽에 대한 혈류의 전단력의 감소로 NO의 분비가 줄어들고,<sup>19)</sup> tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )가 증가하게 되는데 이는 내피세포내 NO synthase mRNA의 발현을 감소시켜 내피세포 기능 이상을 초래할 것으로 생각된다.<sup>20)</sup> 또한, 심장기능의 감소는 산화적 스트레스의 증가를 초래하여 관상동맥 질환을 가진 환자도 내피세포 기능의 감소를 초래할 수 있다는 것은 이미 배 등<sup>21)</sup>의 연구에서 입증되어 있는바 좌심실 구혈율의 감소 자체 또한 대상 환자의 내피세포 기능 이상을 유발할 수 있게 된다는 것을 알 수 있다.

본 연구의 결과 중 흥미로운 또 다른 한가지는 이들 환자군에서 경동맥 내중막 두께와 내피세포 기능이상과의 상관관계가 없었다는 점인데, 이는 기존의 연구 결과와 다른 것이다. 기존의 연구에서는 이들 지표들은 서로 상관관계가 있어 각 지표를 단독으로 해석하는 것보다 같이 해석을 하는 것이 유리할 것이라고 보고하고 있다.<sup>22)23)</sup> 그러나, 기존의 연구에서는 대부분 대상 환자군이 동맥경화 위험인자를 가진 경우였으나, 본 연구의 대상 환자는 관상동맥 질환자가 대부분이라는 것이 차이점이 될 수 있다. 경동맥 내중막 두께와 내피세포 기능이상은 같은 동맥경화의 지표로 서로 분리해서 생각할 수는 없으나 이미 관상동맥 질환과 같은 동맥경화성 질환이 생긴 경우에는 본 연구의 결과에서와 같이 좌심실 구혈율과의 관계에서도 서로 다른 점이 있으며 또한, 서로간에도 상관관계가 없어 이들 상호간의 병태생리 기전에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다. 본 연구의 제한점으로 첫째, 대상군이 관상동맥 질환을 가지는 환자였는데, 안정형 협심증과 심근 경색증의 발생 기전이 다르다는 것을 염두에 두면 향후 이들 질환의 세분류에 대해서도 분석이 요할 것으로 보인다. 둘째, 좌심실 구혈율에 따른 양군간의 연령, 당뇨병, 심근 경색의 기왕력에 있어서 유의한 차이가 있었다는 점이 있다. 그러나 본 연구에서는 양군간의 단순 비교뿐 만 아니라 전체 대상군에서 좌심실 구혈율에 미치는 영향 인자로서의 내피세포 기능과 경동맥 내중막 두께 분석을 하였으므로 양군 간의 이러한 차이가 본 연구의 주요 결론에 큰 영향은 미치지 않았다고 생각한다.

결론적으로, 본 연구의 주요 결과인 관상동맥 질환자에서 내피세포 기능은 좌심실 구혈율과 독립적인 상관관계가 있었다라는 것은 관상동맥 질환자에서 내피세포 기능이 예후 예측인자가 된다는 많은 보고들의<sup>13)14)</sup> 이론적 배경이 될 수 있다. 또한, 이들 환자군에서 총경동맥 내중막 두께는 좌심실 구혈율에 따른 차이가 있었으나 독립적인 상관관계를 보이지 않았고 내피세포 기능과도 상관관계가 없어 이들 두 지표는 적어도 관상동맥 질환자에서는 서로 다른 병태생리가 관여함을 알 수 있다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

관상동맥 질환 환자에서 내피세포 기능과 경동맥 내중막 두께(IMT: intima-media thickness)는 이상 소견을 보이는데, 이들 두 지표가 좌심실 구혈율과 상관관계가 있는지 알아보고, 내피세포 기능과 경동맥 내중막 두께간에도 상관관계가 있는지 알아보하고자 이 연구를 시행하였다.

### 방 법 :

대상 환자는 관동맥 조영술을 시행한 283명(평균 연령: 59세, 남자: 176명)으로 하였다. 내피세포 기능과 경동맥 내중막 두께는 고해상도 초음파를 이용하여 측정하였고, 내피세포 기능은 과혈류에 대한 상완동맥의 확장능으로 표시하였고 경동맥 내중막 두께는 반자동화 방법으로 총경동맥, 경동맥 팽대부, 내경동맥부위에서 각각 측정하였으며, 경화반 유무도 확인하였다.

### 결 과 :

좌심실 구혈율이 55% 이상인 경우( $n=236$ )는 55%미만인 경우( $n=47$ ) 보다 연령이 낮았고(58세 vs. 62세,  $p<0.05$ ), 당뇨병 빈도도 낮았고(15% vs. 38%,  $p<0.001$ ), 심근 경색의 유병율이 낮았으며(13% vs. 66%,  $p<0.001$ ), 내피세포 기능은 높았으며( $4.8 \pm 2.4$  vs.  $4.0 \pm 2.0$ ,  $p<0.05$ ) 총경동맥 내중막 두께는 낮았다( $0.85 \pm 0.15$  mm vs.  $0.91 \pm 0.17$  mm,  $p<0.05$ ). 또한 전체 환자군에서 내피세포 기능은 좌심실 구혈율이 증가할수록 호전되는 양상을 보였고( $r=0.149$ ,  $p<0.05$ ), 총경동맥 내중막 두께는 좌심실 구혈율이 증가할수록 감소하는 양상을 보였다( $r=-0.156$ ,  $p<0.05$ ). 그러나 내피세포 기능과 총경동맥 내중막 두께사이에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 다변수 분석에서는 좌심실 구혈율은 내피세포 기능과는 독립적인 상관관계를 보였으나 총경동맥 내중막 두께에서는 의미가 없었다.

### 결 론 :

관상동맥 질환 환자에서 내피세포 기능과 총경동맥 내중막 두께는 좌심실 구혈율과 유의한 상관관계가 있었으나, 내피세포 기능은 좌심실 구혈율과 독립적인 상관관계가 있었다. 이 결과는 내피세포 기능이 이들 환자군에서 예후 예측인자라는 점을 뒷받침해준다.

**중심 단어 :** 내피세포 ; 경동맥 ; 좌심실 ; 관상동맥 질환 ; 혈관 확장.

## REFERENCES

- 1) Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implication. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:287-324.
- 2) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
- 3) Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994;330:1431-8.

- 4) Drexler H. *Factors involved in the maintenance of endothelial function.* *Am J Cardiol* 1998;82:3S-4S.
- 5) Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. *Nitric oxide: a physiological messenger.* *Ann Intern Med* 1994;120:227-37.
- 6) Hahn AW, Resink TJ, Mackie E, Scott-Burden T, Buhler FR. *Effects of peptide vasoconstrictors on vessel structure.* *Am J Med* 1993;94:13S-9S.
- 7) Luscher TF, Noll G. *The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator.* *Atherosclerosis* 1995;118:S81-90.
- 8) Katz SD. *The role of endothelium-derived vasoactive substances in the pathophysiology of exercise intolerance in patients with congestive heart failure.* *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:23-50.
- 9) Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. *Endothelial dysfunction in chronic heart failure: clinical and therapeutic implications.* *Eur J Intern Med* 2002;13:233-9.
- 10) Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, et al. *A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography.* *Circulation* 1981;64:744-53.
- 11) Bae JH, Bassenge E, Kim KB, et al. *Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress.* *Atherosclerosis* 2001;155:517-23.
- 12) 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.
- 13) Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. *Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction.* *Circulation* 2000;101:948-54.
- 14) 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.
- 15) Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. *Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study.* *Circulation* 2002;105:1567-72.
- 16) Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. *Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women.* *Stroke* 1999;30:841-50.
- 17) Park KR, Kim KY, Yoon SM, Bae JH, Seong IW. *Correlation between intima-media thickness in carotid artery and the extent of coronary atherosclerosis.* *Korean Circ J* 2003;33:401-8.
- 18) Takashi W, Tsutomu F, Kentaro F. *Ultrasonic correlates of common carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease.* *Angiology* 2002;53:177-83.
- 19) Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, et al. *Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase.* *Circulation* 2002;106:3073-8.
- 20) Sugamori T, Ishibashi Y, Shimada T, et al. *Increased nitric oxide in proportion to the severity of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy: close correlation of tumor necrosis factor-alpha with systemic and local production of nitric oxide.* *Circ J* 2002;66:627-32.
- 21) Bae JH, Bassenge E, Lee HJ, et al. *Impact of postprandial hypertriglyceridemia on vascular responses in patients with coronary artery disease: effect of ACE inhibitors and fibrates.* *Atherosclerosis* 2001;158:165-71.
- 22) Hashimoto M, Eto M, Akishita M, et al. *Correlation between flow-mediated vasodilation of brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2795-800.
- 23) Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. *Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects.* *Am J Cardiol* 2002;90:702-7.