

급성 심근경색증 환자에서 선행 협심증의 허혈전조치로서의 심근 보호 효과

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

최태영 · 탁승제 · 윤명호 · 최소연 · 김민철 · 양형모
최정현 · 정진국 · Long Qi · 장혁재 · 황교승 · 신준환

The Effect of Preinfarction Angina as Ischemic Preconditioning on Myocardial Protection

Tae-Young Choi, MD, Seung-Jae Tahk, MD, Myeong-Ho Yoon, MD, So-Yeon Choi, MD,
Min-Cheol Kim, MD, Heung-Mo Yang, MD, Jung-Hyun Choi, MD, Zhen-Guo Zheng, MD,
Long Qi, MD, Hyuk-Jae Chang, MD, Gyo-Seung Hwang, MD and Joon-Han Shin, MD

Department of Cardiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : By measuring the coronary flow reserve (CFR) and echocardiographic left ventricular function, the purpose of this study was to evaluate the effect of pre-infarction angina (PA) on myocardial protection in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Subjects and Methods :** Sixty-two patients (mean 54 ± 10 years, 51 males) with first anterior AMI were studied. CFR, defined as the ratio of hyperemic (hAPV) to baseline APV (bAPV), was measured at least 24 hours after the onset of AMI at the left anterior descending artery (mean 7 ± 4 days) with a Doppler wire. Echocardiography was performed at admission (baseline) and during follow-up periods (mean 9 ± 7 month). All patients were divided into two groups according to the presence of PA within 72 hours prior to AMI : group A (with PA, $n=27$) and group B (without PA, $n=35$). **Results :** Between the two groups, CFR were higher in group A (2.1 ± 0.5 vs. 1.6 ± 0.5 , $p<0.001$). The baseline left ventricular ejection fraction (LVEF, %) and wall motion score index (WMSI) were better in group A than in B (53.4 ± 9.7 vs. 45.1 ± 8.8 , $p=0.001$; 1.42 ± 0.23 vs. 1.72 ± 0.28 , $p<0.001$, respectively). LVEF (%) and WMSI during follow-up periods were better in group A than in B (61.3 ± 10.2 vs. 54.4 ± 13.3 , $p=0.03$; 1.24 ± 0.21 vs. 1.47 ± 0.37 , $p=0.004$, respectively). **Conclusion :** Patients with PA had a significantly higher CFR and better LVEF at the baseline and during follow-up periods. This study suggests that brief and repeated myocardial ischemia prior to AMI as ischemic pre-conditioning might have the effect of myocardial protection. (Korean Circulation J 2004;34(5):451-458)

KEY WORDS : Myocardial infarction ; Ischemic preconditioning ; Blood flow velocity ; Angina, preinfarction ; Ventricular function, left.

서론

1986년 Murry 등¹⁾은 개를 이용한 동물 실험을 통

하여 장기간의 관상 동맥 폐쇄 이전에 발생하는 가역적인 심근 허혈이 경색 부위를 감소시킴을 보고하였다. 허혈전조치는 짧은 시간 동안 가역적인 심근 허혈이 반복

논문접수일 : 2003년 7월 28일

심사완료일 : 2004년 2월 13일

교신저자 : 탁승제, 445-721 경기도 수원시 팔달구 원전동 산5번지 아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (031) 219-5712 · 전송 : (031) 219-5709 · E-mail : sjtahk@ajou.ac.kr

적으로 일어난 후 장기간의 심근 허혈이 발생했을 때 단기간의 허혈이 장기간의 심근 허혈에 미치는 심근 보호 효과를 말하며, 장기간의 심근 허혈 이전에 발생하는 단기간의 허혈이 심근의 기절(stunning)의 정도를 감소시키고²⁾ 심장 부정맥의 발생을 감소시킨다는 연구들이 보고된 바 있다.³⁾ 현재까지 허혈전조치는 첫째, 심근 허혈 발생 후 2시간 이내에 지속되는 조기(early phase 또는 classic phase) 허혈전조치와 둘째, 심근 허혈 이후 24시간 뒤에 나타나 최소 72시간 지속되는 지연(delayed) 허혈전조치(late ischemic preconditioning 또는 second window of protection)의 형태로 존재한다고 알려져 있으며,^{4,5)} 최근에는 미토콘드리아(mitochondria)에 위치한 K_{ATP} channel(mitoK_{ATP} channel)을 직접 또는 이 mitoK_{ATP} channel을 활성화시키는 신호 전달 체계(signal transduction system)에 관여한다고 알려진 protein kinase C(PKC)를 활성화 또는 억제시키는 물질로 허혈전조치를 유도하거나 감소시킬 수 있음이 알려져 허혈전조치에 mitoK_{ATP} channel이 주요한 최종 작용체(end effector)로 작용하고 있음이 보고되었다.^{6,7)}

관동맥 혈류 예비력(coronary flow reserve, 이하 CFR)은 기저 혈류량에 비해 최대로 혈류량을 변화시킬 수 있는 능력을 말하며, 미세 혈관을 포함한 관동맥 저항 혈관(coronary resistance vessel)의 기능을 반영하는 것으로⁸⁾ 심근의 생존능(viability)과 관련이 있어서 심근 경색 부위에 미세 혈류 순환이 유지되어 생존 심근(viable myocardium)이 존재할 경우에 CFR이 잘 보존된다고 알려져 있다.^{9,10)} 본 연구는 전벽 급성 심근경색증(acute myocardial infarction, 이하 AMI) 환자에서 심근 경색 발생 72시간 이내에 존재한 선행 협심증의 유무를 조사하여, 선행 협심증이 허혈전조치로서 심근 보호 효과가 있는지를 CFR과 심초음파상의 좌심실 구혈률(left ventricular ejection fraction, 이하 LVEF) 및 벽운동 장애지수(wall motion score index, 이하 WMSI)를 이용하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자

전벽 AMI으로 본원에 내원하여 심근 경색 24시간 이후에 좌전하행지(left anterior descending artery, 이

하 LAD)에 성공적인 관상 동맥 중재술(전여 협착<30%, TIMI¹¹⁾ 등급 3)을 받았거나 협착 정도가 30%미만으로 중재술이 필요하지 않았던 환자 중 CFR을 측정된 62명의 환자를 대상으로 하였다. 전벽 AMI의 정의는 30분 이상의 전형적인 흉통이 지속되고 심전도상 인접한 전흉부 유도(precordial lead) 2개 이상에서 2 mm 이상의 ST분절의 상승이 있으며 추적 심근 효소치 검사에서 creatine kinase(CK) 및 CK-myocardial band(CK-MB)가 정상 상한치의 3배 이상 증가한 환자로 하였다. 모든 환자는 내원 당시 경흉부초음파(transthoracic echocardiography, 이하 TTE)와 성공적 중재술 또는 관동맥 조영술 이후 CFR을 측정하였고 퇴원 후 추적 TTE를 시행하였다. 내원 당시 심인성 속, LAD 이외의 다른 혈관에 심각한 협착을 보인 경우, 좌주간지 병변을 보인 경우, 경색 24시간내에 일차적 중재술을 시행한 경우, 중재술 이후 전여 협착이 30%이상인 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 선행 협심증은 AMI 발생 전 72시간 이내에 30분 미만의 전형적인 심근 허혈을 시사하는 흉통이 있는 경우로 정의하였으며 선행 협심증을 경험하였던 환자를 A군, 선행 협심증을 경험하지 못했던 환자를 B군으로 정의하였다.

경흉부 심초음파(TTE)를 이용한 좌심실 기능의 평가

관동맥 조영술 및 중재술을 시행하기 전 모든 환자에서 심초음파를 시행하였다. Modified Simpson's method로 좌심실 확장기말용적 지수(mL/m²), 수축기말용적 지수(mL/m²)를 측정하여 LVEF를 구하였고 좌심실의 벽운동의 장애를 평가하기 위하여 American Society of Echocardiography에서 추천한 16분절 및 4등급(1 : normal, 2 : hypokinesia, 3 : akinesia, 4 : dyskinesia)을 사용하였다.¹²⁾ 좌심실의 벽운동의 장애 정도는 WMSI로 구하였다(WMSI=모든 분절의 점수합계/합계된 분절의 수). 모든 환자에서 평균 9±7개월에 추적 TTE를 시행하였으며 LVEF 및 WMSI를 구하였다.

관동맥 중재술 및 관동맥 혈류 예비력(CFR)의 측정

국소마취 하에 대퇴 동맥에서 Seldinger씨 방법으로 도관(sheath)을 삽입한 후 Judkins 또는 Amplatz 진단도자를 이용하여 관동맥 조영술을 시행하였고, LAD에 50% 이상의 관동맥 협착이 있는 경우에 풍선 성형술 또는 스텐트 시술을 이용해 재관류술을 시행하였으며

LAD부위로의 측부 순환(colleateral circulation) 정도는 Rentrop 분류를 이용하였다.¹³⁾

관동맥 혈류의 측정은 LAD의 성공적 관상 동맥 중재술 후 병변 원위부에 0.014인치 Doppler 유도 철선(Flowire, Cardiometrics)을 위치한 후, 기저시 평균 최고 속도(baseline average peak velocity, 이하 bAPV)와 adenosine 48 μ g을 관상 동맥내 주입 후의 최대 충혈시 평균 최고 속도(hyperemic average peak velocity, 이하 hAPV)를 측정하였다. CFR은 기저시 평균 최고 속도와 최대 충혈시 평균 최고 속도의 비(hAPV/bAPV)로 정의하였다. 대동맥 평균 압력과 관상 동맥 혈류 속도를 이용하여 관상 동맥 혈류 저항 지수(coronary vascular resistance index, 이하 CVRI)를 구하였으며, 최대 충혈시 관상 동맥 저항 지수(minimal CVRI, 최소 관상 동맥 저항 지수) 및 기저시 관상 동맥 저항 지수(maximal CVRI, 최대 관상 동맥 저항 지수)는 다음과 같은 공식으로 구하였다.

최대 충혈시 관상 동맥 저항 지수=최대 충혈시 대동맥 평균 압력/최대 충혈시 관상 동맥 평균 최고 속도

기저시 관상 동맥 저항 지수=기저시 대동맥 평균 압력/기저시 관상 동맥 평균 최고 속도

통계처리

모든 자료는 평균값±표준편차로 표시하였고 두 군 사이의 명목 변수의 비교는 chi-square test, 연속 변수의 비교는 student t-test을 이용하였다. 각 군에서 내원 당시와 추적 관찰시의 비교는 paired t-test을 이용하였다. p값이 0.05이하시 통계적 유의성이 있다고 하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특성 및 관동맥 조영술의 결과

연구 대상 환자 62명(남:여=51:11, 평균 연령: 54±10세) 중 AMI 발생 72시간 이내에 선행 협심증이 있었던 환자(A군)는 27명(44%), 선행 협심증이 없었던 환자(B군)는 35명(56%)이었다. 관동맥 질환의 위험인자로 알려진 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 흡연의 빈도

Table 1. Comparison of clinical characteristics between two groups

Characteristics	Pts with PA (n=27)	Pts without PA (n=35)	p
Age (years)	52±9	55±10	0.17
Male gender (%)	24 (89)	27 (77)	0.32
Risk factors			
Diabetes mellitus (%)	7 (26)	7 (20)	0.76
Hypertension (%)	6 (22)	11 (31)	0.57
Hyperlipidemia (%)	9 (33)	9 (26)	0.58
Total cholesterol (mg/dL)	206±43	208±49	0.87
HDL-cholesterol (mg/dL)	37±6	42±10	0.05
LDL-cholesterol (mg/dL)	135±40	136±41	0.98
Triglyceride (mg/dL)	199±124	144±96	0.07
Smoking (%)	18 (67)	27 (77)	0.40
Thrombolysis (%)	10 (37)	24 (69)	0.02
Time interval from onset of MI to thrombolytics therapy (min)	253±200	288±182	0.66
Peak CK (U/L)	3004±2445	4218±2811	0.12
Peak CK-MB (μ g/L)	343±443	297±205	0.63
Time interval from onset of MI to peak CK-MB elevation (min)	862±585	664±305	0.13

Pts: patients, PA: preinfarction angina, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, CK: creatine kinase, CK-MB: CK-myocardial band, MI: myocardial infarction

는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. A군 중 10명(37%), B군 중 24명(69%)에서 혈전용해제를 사용하였고(p=0.02) 경색으로 인한 흉통의 발생부터 혈전 용해제를 사용하는데 걸린 시간은 양군간에 차이가 없었다(p=0.66) (Table 1).

AMI 발생 평균 7±4일에 관동맥 조영술을 시행하였고 LAD에 43명에서 스텐트 시술을, 17명에서 풍선 확장술을 시행하였으며 심각한 협착이 없어서 중재술이 필요하지 않았던 환자는 2명이었다. 두 군간에 중재 시술 전후로 측정한 관동맥 협착 정도에는 유의한 차이가 없었다(MLD±SD, p=0.50; MLD±SD, p=0.94, respectively). 관동맥 조영술 상 Rentrop grade 2 이상의 측부 혈관(colleateral vessels)은 A군에서 1명이 관찰되었다(p=0.44) (Table 2).

두 군 사이의 관동맥 혈류 예비력(CFR)과 관상 동맥 저항 지수(CVRI)의 비교

성공적인 중재술 이후 측정된 CFR은 선행 협심증이

Table 2. Comparison of angiographic characteristics between two groups

Characteristics	Pts with PA (n=27)	Pts without PA (n=35)	p
Time interval from MI to PCI (days)	7±4	7±3	0.84
TIMI			0.64
0	0	1	
1	2	2	
2	11	18	
3	14	14	
PCI			0.18
No PCI (%)	0 (0)	2 (6)	
Ballon (%)	10 (37)	7 (20)	
Stent (%)	17 (63)	26 (74)	
Pre-PCI			
MLD (mm)	0.7±0.5	0.8±0.4	0.50
DS (%)	79.1±14.1	73.7±15.6	0.16
Post-PCI			
MLD (mm)	2.9±0.7	2.8±0.6	0.94
DS (%)	10.4±13.2	13.1±13.2	0.46
Reference vessel diameter (mm)	3.2±0.5	3.3±0.5	0.61
Collateral vessels (%) (grade ≥2)*	1 (4)	0 (0)	0.44

*: rentrop classification. Pts: patients, PA: preinfarction angina, MI: myocardial infarction, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention, MLD: minimal luminal diameter, DS: diameter stenosis

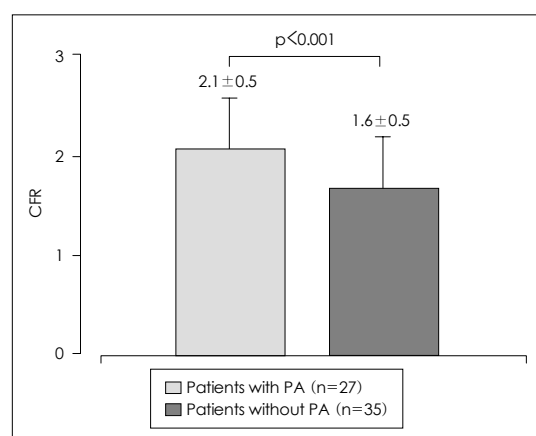


Fig. 1. Coronary flow reserve according to presence of preinfarction angina. CFR: coronary flow reserve, PA: preinfarction angina.

있었던 A군에서 유의하게 높았다(2.1 ± 0.5 vs. 1.6 ± 0.5 , $p < 0.001$) (Fig. 1). 관동맥 혈류 속도를 측정하였을 때 bAPV(cm/sec)은 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으나(23.5 ± 10.6 vs. 22.6 ± 8.8 , $p = 0.70$) hAPV(cm/sec)은 A군에서 유의하게 높았다(46.6 ± 20.3 vs. 34.7 ± 15.1 , $p = 0.01$) (Fig. 2). 기저시의 CVRI(mmHg·sec·cm⁻¹)은 두 군에서 유의한 차이가 없었으나(4.4 ± 1.9 vs. 4.5 ± 2.1 , $p = 0.90$), 최대 충혈시의 CVRI(mmHg·sec·cm⁻¹)은 A군에서 의미있게 낮았다(2.2 ± 0.8 vs. 3.1 ± 1.8 , $p = 0.02$) (Table 3).

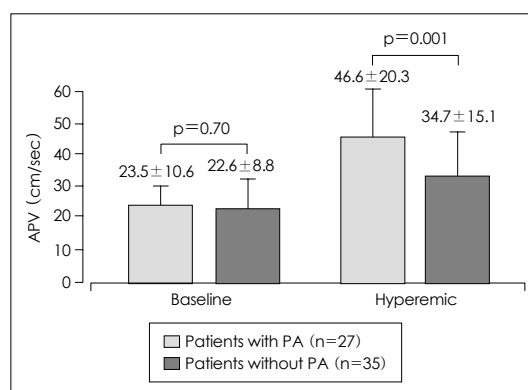


Fig. 2. Average peak velocity according to presence of preinfarction angina. APV: average peak velocity, PA: preinfarction angina.

Table 3. Comparison of hemodynamic characteristics between two groups

	Pts with PA (n=75)	Pts without PA (n=61)	p
Baseline			
mAoP (mmHg)	90±15	85±15	0.21
HR (beats/min)	72±10	77±12	0.08
APV (cm/sec)	23.5±10.6	22.6±8.8	0.70
Maximal CVRI (mmHg·sec·cm ⁻¹)	4.4±1.9	4.5±2.1	0.90
Hyperemic			
mAoP (mmHg)	88±15	86±13	0.47
HR (beats/min)	73±13	80±15	0.60
APV (cm/sec)	46.6±20.3	34.7±15.1	0.01
Minimal CVRI (mmHg·sec·cm ⁻¹)	2.2±0.8	3.1±1.8	0.02
CFR	2.1±0.5	1.6±0.5	<0.001

Pts: patients, PA: preinfarction angina, mAoP: mean aortic pressure, HR: heart rate, APV: average peak velocity, CVRI: coronary vascular index, CFR: coronary flow reserve

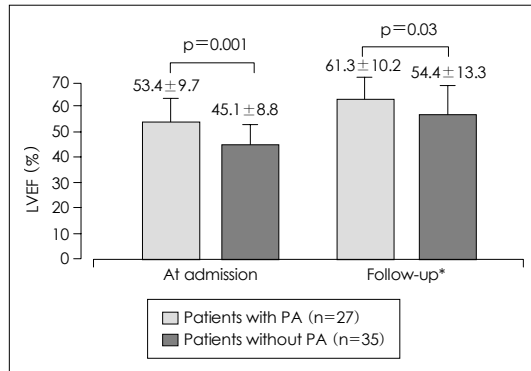


Fig. 3. Comparison of left ventricular ejection fraction between two groups. *: mean 9 months after infarction. LVEF: left ventricular ejection fraction, PA: preinfarction angina.

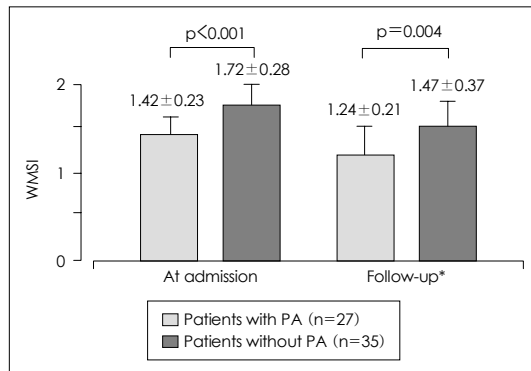


Fig. 4. Comparison of wall motion score index between two groups. *: mean 9 months after infarction. WMSI: wall motion score index, PA: preinfarction angina.

두 군에서 내원 당시와 추적 관찰시의 좌심실의 기능 및 변화량

내원 당시 TTE로 측정된 LVEF는 두 군 사이에서 유의한 차이를 보여 A군에서 B군보다 LVEF(%)이 좋았고(53.4±9.7 vs. 45.1±8.8, p=0.001)(Fig. 3) WMSI이 좋았다(1.42±0.23 vs. 1.72±0.28, p<0.001)(Fig. 4). 평균 9±7개월 후 추적 관찰시에 측정된 LVEF(%)도 A군에서 B군보다 좋았고(61.3±10.2 vs. 54.4±13.3, p=0.03)(Fig. 3) WMSI도 A군에서 좋았다(1.24±0.21 vs. 1.47±0.37, p=0.004)(Fig. 4). 두 군 모두에서 내원시보다 추적 관찰시에 의미있는 LVEF(%)의 증가(A : 53.4±9.7 vs. 61.3±10.2, p<0.001 ; B : 45.1±8.8 vs. 54.4±13.3, p<0.001, respectively)와 WMSI의 감소를 보였다(A : 1.42±0.23 vs. 1.24±0.21, p<0.001 ; B : 1.72±0.28 vs. 1.47±0.37, p=0.001, respectively). 내원 당시와 추적 관찰시의 좌심실 구

혈류의 변화량(ΔLVEF(%))은 두 군간에 차이가 없었으며(7.9±9.8 vs. 9.3±14.0, p=0.67) WMSI의 변화량(ΔWMSI)도 두 군간에 차이가 없었다(0.18±0.24 vs. 0.22±0.36, p=0.68).

고 찰

1986년 Murry 등¹⁾이 개의 동물 실험을 통하여 5분 간격으로 4차례 허혈전조치를 유발시키고 난 후 40분 동안 관상 동맥을 결찰하여 심근경색을 유발하였을 때 위약군에 비해 경색의 크기가 약 25% (p<0.001) 감소함을 보고한 이후 허혈전조치에 관한 새로운 관심이 대두되었다. 허혈전조치는 임상적으로 안정성 협심증 환자에서 보이는 warm-up현상이나 급성 관동맥 증후군 환자에서 불안정성 협심증이 심근 경색 발생 전에 있었던 경우 협심증이 없었던 경우보다 사망률이나 이환율이 적게 발생하는 현상, 또는 경피 경관 관상동맥 성형술(percutaneous transluminal angioplasty, PTCA) 동안 1번째의 풍선 폐쇄(balloon occlusion)보다 2번째 풍선 폐쇄시에 더욱 흉통의 정도가 감소하고 ST분절의 변화가 감소하는 것 등을 예로 들 수 있다.¹⁴⁾

현재까지 대부분의 연구에서 허혈전조치는 선행 협심증 이후 진행되는 심근 경색으로부터 심근을 보호하여 내성을 높이고 심근 경색의 부위를 감소시키며 심기능의 회복 및 생존에 도움을 주는 것으로 알려져 있다. Ottani 등¹⁵⁾은 AMI 발생 24시간 이전에 선행 협심증이 있던 환자들에서 심근 효소 수치와 관련하여 경색 부위가 작음을 보고하였고, Kloner 등¹⁶⁾은 경색 48시간 이전에 선행 협심증이 존재하였던 환자군에서 그렇지 않았던 환자군에 비해 입원 중 사망률, 울혈성 심부전 또는 속, CK(creatine kinase)-determined infarct size이 작음을 보고한 바 있다. 그 외 AMI 발생 전에 선행 협심증이 존재한 환자에서 경색 급성기에 측정된 LVEF이 좋았음이 보고되었으며,¹⁷⁻¹⁹⁾ Noda 등²⁰⁾은 경색 발생 48시간 전에 선행 협심증을 경험한 AMI 환자를 추적 관찰하였을 때 내원 당시와 AMI 발생 4주 이후 좌심실 조영술에서 관찰된 ΔLVEF(%)가 선행 협심증이 없었던 환자군과 비교하여 증가됨(10.5±12.5, p<0.05 ; 0.8±10.1, p=NS)과 국소 벽운동 장애지수가 의미있게 감소됨(1.55±1.32 vs. 0.69±0.75, p<0.05)을 보여 선행 협심증이 심기능의 회복과 관련이 있음을 보고하였다. 본 연구에

서는 선행 협심증이 있었던 환자에서 LVEF(%)가 경색 초기(53.4 ± 9.7 vs. 45.1 ± 8.8 , $p=0.001$) 및 추적 관찰시(61.3 ± 10.2 vs. 54.4 ± 13.3 , $p=0.03$)이 좋았고, WMSI도 좋았다(1.42 ± 0.23 vs. 1.72 ± 0.28 , $p<0.001$; 1.24 ± 0.21 vs. 1.47 ± 0.37 , $p=0.004$, respectively).

심근의 보호를 유도할 수 있는 선행 협심증을 경색 발생 몇 시간 전까지 정의하고 연구 대상에 포함시킬지는 현재까지 이견이 있으며, 대부분 경색 발생 24~48시간 전후로 선행 협심증을 정의하고 연구들을 진행하였는데, 지연 허혈전조치가 경색 발생 24시간 이후로 발생하여 길게는 72시간까지 보고됨⁴⁾⁵⁾에 따라 본 저자들은 선행 협심증을 경색 발생 72시간 이내로 정의하였다.

AMI 환자에서 경색관련동맥(infarct-related artery, 이하 IRA)의 재관류 이후 관상 동맥 혈류가 비록 정상으로 유지되어도 실제 심근 조직으로의 관류와 관련된 IRA의 미세 혈관의 관류 정도가 향후 좌심실의 기능의 회복과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있어⁹⁾¹⁰⁾²¹⁾²²⁾ 성공적인 관동맥 중재술 이후에 측정된 IRA의 CFR은 선행 협심증으로 허혈전조치가 유도된 AMI 환자에서 그렇지 못한 환자와 비교하여 더 증가할 것으로 사료되며 CFR이 좋을수록 좌심실의 기능도 좋을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 심실의 기능 뿐만이 아니라 AMI 환자에서 선행 협심증을 경험한 환자와 그렇지 못한 환자에서 microvascular integrity를 반영하는 값으로 성공적 중재술 이후 도플러 유도 철선을 이용하여 IRA의 원위 부에서 직접 CFR을 측정하였으며, microvascular integrity와 관련된 심근의 미세혈관의 최대 확장 능력을 반영하는 지표로서 관상 동맥 평균 혈류 속도와 대동맥의 평균 혈압을 고려한 최대 충혈시 CVRI를 계산하였는데, 선행 협심증이 있었던 환자에서 없었던 환자에 비해 CFR값이 높고(2.1 ± 0.5 vs. 1.6 ± 0.5 , $p<0.001$) 최대 충혈시의 CVRI($\text{mmHg} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-1}$)가 낮음(2.2 ± 0.8 vs. 3.1 ± 1.8 , $p=0.02$)을 보여 허혈전조치가 발생한 경우 미세 혈관의 보존이 더욱 잘 유지되어 심근 손상의 정도가 감소함을 보였다.

Hirari 등²³⁾은 혈전 용해 후 좌심실의 기능 회복의 정도가 선행 협심증이 있더라도 측부 순환이 있었던 환자에서 더 우수하여 심실 기능의 회복에 측부 순환이 상당 부분 기여함을 보고하였는데, 본 연구에서는 AMI 이후의 경색 부위의 크기나 예후에 영향을 미칠 수 있는 중

요한 요인으로 알려진 재관류 속도(경색 발생부터 혈전 용해제 사용까지 걸린 시간 또는 관동맥 중재술까지 걸린 시간, $p=0.66$) 및 측부 혈관의 발달 정도에 차이가 없었다($p=0.44$). 두 군 사이에 평균 9개월 동안 관찰한 LVEF의 변화량($\Delta\text{LVEF}(\%)$), 7.9 ± 9.8 vs. 9.3 ± 14.0 , $p=0.65$) 및 WMSI의 변화량(ΔWMSI , 0.19 ± 0.24 vs. 0.22 ± 0.36 , $p=0.68$)은 차이가 없었는데, 이전 저자들의 연구²⁴⁾에서 급성 전벽 심근경색증의 환자에서 경색 평균 5일 이후 IRA에서 CFR을 측정하였을 때 생존 심근을 예측할 수 있는 CFR의 cut-off값(sensitivity=84%, specificity=85%)을 1.3으로 보고한 바 있다. 본 연구에서 선행 협심증이 존재하지 않은 환자에서 CFR값은 1.6 ± 0.5 이었으며 좌심실의 기능을 회복할 수 있는 범주이었다. 위와 같은 요인들과 선행 협심증이 존재했던 군에서 경색 초기에 시행한 LVEF가 평균 $53.5 \pm 9.7\%$ 로 높아 추적 기간 중 관찰된 LVEF 및 WMSI의 변화량은 두 군 간에 의미있는 차이가 없으리라 사료된다.

CFR은 발병 후 24시간 내의 급성기에 측정할 경우 좌심실 기능의 회복을 잘 반영하지 못한다고 알려져 있어서²¹⁾ 본 연구에서는 경색 24시간 이내 CFR을 측정환자들은 연구 대상에서 제외하였다. 또한 급성 심근경색증의 발병 이후 측정된 시간에 따라 그 값이 다를 수 있는데²⁵⁻²⁷⁾ 경색 이후 CFR의 측정까지 걸린 시간은 두 군 간에 의미있는 차이가 없었다. 향후 선행 협심증의 존재 유무가 중대한 심장관련 합병증(major adverse cardiac event, MACE)인 사망, 심근경색, 또는 표적병원 재관류술 등 장기적인 예후에 미치는 영향에 관하여 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

급성 심근경색증 환자에서 선행 협심증(preinfarction angina)의 허혈전조치(ischemic preconditioning)로서의 심근 보호 효과를 CFR과 심초음파상 측정된 LVEF 및 좌심실의 WMSI을 이용하여 알아보려고 하였다.

방 법 :

전벽 급성 심근경색증으로 진단받고 관동맥 조영술을 시행하여 경색 24시간 이후 근위부 LAD에 성공적 중재 시술을 받았거나(잔여 협착 $<30\%$, TIMI 3) 심각한

협착이 없어서(관동맥 내경 협착<30%) 중재 시술을 시행하지 않은 62명의 환자(평균 나이 54 ± 10 세, 남자 51명)를 대상으로 급성 심근경색증 발생 72시간 이내의 선행 협심증의 유무를 조사하여 선행 협심증이 존재한 환자군을 A군($n=27$), 존재하지 않은 환자군을 B군($n=35$)으로 정의하였다. CFR은 0.014인치 도플러 유도 철선을 이용하여 성공적 중재 시술 후(또는 관동맥 내경 협착<30%) 좌전하행지 병변의 원위부에서 측정하였고, bAPV와 adenosine($48 \mu\text{g}$)을 주입한 후의 hAPV를 측정하여 hAPV를 bAPV로 나눈 값으로 정의하였다. 내원 당시 및 추적 관찰시(평균 9 ± 7 개월) 심초음파로 LVEF와 WMSI를 구하여 좌심실의 기능을 비교하였다.

결 과 :

bAPV(cm/sec)은 두 군간에 차이가 없었으나($p=0.70$), CFR와 hAPV는 A군에서 의미있게 높았다(2.1 ± 0.5 vs. 1.6 ± 0.5 , $p<0.001$; 46.6 ± 20.3 vs. 34.7 ± 15.1 , $p=0.01$, respectively). 내원 당시 및 추적 관찰시 심초음파상 측정된 LVEF(%)은 A군에서 높았고(53.4 ± 9.7 vs. 45.1 ± 8.8 , $p=0.001$; 61.3 ± 10.2 vs. 54.4 ± 13.3 , $p=0.03$, respectively) WMSI도 A군에서 좋았다(1.42 ± 0.23 vs. 1.72 ± 0.28 , $p<0.001$; 1.24 ± 0.21 vs. 1.47 ± 0.37 , $p=0.004$, respectively).

결 론 :

급성 심근경색증의 발생 72시간 이내에 선행 협심증이 존재한 환자에서 경색 관련 동맥의 관동맥 혈류 예비력과 좌심실 구혈률이 의미있게 높았고 좌심실 벽운동 장애지수가 낮았으며, 선행 협심증이 있는 경우 허혈 전조치로 인하여 심근이 보호되는 효과가 나타난다고 평가되었다.

중심 단어 : 급성 심근경색증 ; 허혈전조치 ; 혈류 속도 ; 선행 협심증 ; 좌심실 기능.

REFERENCES

- 1) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.* Circulation 1986;74:1124-36.
- 2) Cohen MV, Liu GS, Downey JM. *Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits.* Circulation 1991;84:341-9.
- 3) Shiki K, Hearse DJ. *Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias.* Am J Physiol 1987;253:H1470-6.
- 4) Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M, Kodama T, Tada M. *Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia.* Circ Res 1993;72:1293-9.
- 5) Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. *Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction.* Circulation 1993;88:1264-72.
- 6) Takashi E, Wang Y, Ashraf M. *Activation of mitochondrial K (ATP) channel elicits late preconditioning against myocardial infarction via protein kinase C signaling pathway.* Circ Res 1999;85:1146-53.
- 7) Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Marban E. *Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels.* J Am Coll Cardiol 2000;35:514-8.
- 8) Perterson KL. *Cardiac catheterization: methods, diagnosis and therapy.* 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995. p.99-123.
- 9) Ragosta M, Powers ER, Samady H, Gimble LW, Sarembock IJ, Beller GA. *Relationship between extent of residual myocardial viability and coronary flow reserve in patients with recent myocardial infarction.* Am Heart J 2001;141:456-62.
- 10) Teiger E, Garot J, Aptekar E, Bosio P, Woscoboinik J, Pernas 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.
- 11) Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, van Natta P, Passamani ER, Williams DO, Zaret B. *The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI phase 1) trial.* Circulation 1987;75:817-29.
- 12) Shiller NB, Shah PM, Crawford M, de Maria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Peichek N, Sahn D, Schnittger I. *Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography.* J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358-67.
- 13) Cohen M, Rentrop KP. *Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study.* Circulation 1986;74:469-76.
- 14) Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfield JW Jr, Herrmann HC, Laskey WK. *Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical, hemodynamic, and metabolic features.* Circulation 1990;82:2044-51.
- 15) Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, Pantoli D, Rusticali F. *Prodromal angina limits infarct size: a role for ischemic preconditioning.* Circulation 1995;91:291-7.
- 16) Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV, Burstein S, Gibson M, Poole WK, Cannon CP. *Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI-4: a clinical correlate to preconditioning?* Circulation 1995;91:37-45.
- 17) Tomoda H, Aoki N. *Comparison of protective effects of preinfarction angina pectoris in acute myocardial infarction treated by thrombolysis versus by primary coronary angioplasty with stenting.* Am J Cardiol 1999;84:621-5.
- 18) Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Abe S, Akaishi M, Mita-

- mura H, Handa S, Ogawa S. Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long-term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:319-27.
- 19) Seo JH, Song HS, Ahn JH, Yoon BI, Yang JW, Lee HR, Kim SJ, Hong KS, Doo YC, Oh DJ, Lee KH. Clinical outcome and ECG change in patients with acute myocardial infarction and prodromal angina. *Korean Circ J* 2002;32:47-52.
 - 20) Noda T, Minatoguchi S, Fujii K, Hori M, Ito T, Kanmatsuse K, Matsuzaki M, Miura T, Nonogi H, Tada M, Tanaka M, Fujiwara H. Evidence for the delayed effect in human ischemic preconditioning. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1966-74.
 - 21) Lepper W, Hoffman 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 angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2368-74.
 - 22) Ahn JC, Lim DS, Oh YJ, Lee HJ, Shin SH, Lee EM, Hwang KS, Song WH, Park CG, Kim YH, Seo HS, Shim WJ, Oh DJ, Ro YM. Relation between coronary flow reserve and myocardial perfusion state and change of coronary flow reserve in acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 1999;29:1289-96.
 - 23) Hirari T, Fujita M, Yoshida N, Yamanishi K, Inoko M, Miwa K. Importance of ischemic preconditioning and collateral circulation for left ventricular functional recovery in patients with successful intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;126:827-31.
 - 24) Choi TY, Shin JH, Kim YR, Choi SY, Kim HS, Tahk SJ, Choi BI, Liang SJ. Correlations between coronary flow reserve and the presence of viable myocardium after acute myocardial infarction. *J Korean Soc Echocardiogr* 2001;9:17-24.
 - 25) Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Sakai K. Time course of impaired coronary flow reserve after reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:1103-8.
 - 26) Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Yoshimura M, Muraoka Y. Impaired coronary flow reserve immediately after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1993;69:288-92.
 - 27) Bloor CM, White FC. Coronary artery reperfusion: effects of occlusion duration on reactive hyperemic responses. *Basic Res Cardiol* 1975;70:148-58.