

일차적 경피적 관상동맥 중재시술이 시행된 급성 심근경색증 환자에서 측부혈행의 임상적 의의

경북대학교 의과대학 내과학교실

양동헌 · 서영배 · 이주환 · 김형섭 · 박헌식 · 조용근 · 채성철 · 전재은 · 박의현

Clinical Impact of Coronary Collateral Vessels in Patients with Acute Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention

Dong Heon Yang MD, Young Bae Seo MD, Ju Hwan Lee MD,
Hyung Seop Kim MD, Hun Sik Park MD, Yong Keun Cho MD,
Shung Chull Chae MD, Jae Eun Jun MD and Wee Hyun Park MD

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Development of collateral vessels (CV) of the coronary artery in ischemic heart disease (IHD) differs in each individual. We tried to determine the relationship between the presence of CV and clinical characteristics and CAG findings, and the clinical impact of CV on prognosis. **Subjects and Methods** : Seventy-one patients with acute myocardial infarction (AMI) treated with percutaneous coronary intervention (PCI) within 24 hours after symptom onset were included. The relationships between the presence of CV and risk factors of IHD and the findings of CAG, and influences of CV on 3-year mortality and cardiac events were evaluated. **Results** : CV was absent in 35 patients (group A) and was observed in 36 (group B). There was no significant difference between these two groups in clinical characteristics or CAG findings. Risk factors of IHD, other than diabetes and high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), were not different. All seven cases of diabetes were in group A ($p=0.005$) and HDL-C was higher in group B than group A (41.6 ± 12.0 mg/dL versus 50.1 ± 17.3 mg/dL, $p=0.021$). There was a trend of higher mortality (14.3% versus 2.8%, $p=0.056$), whereas the higher rate of composite cardiac events in group A during follow-up was statistically significant (45.7% versus 22.2% ; hazard ratio, 5.13 ; 95% confidence interval, 1.05-25.04 ; $p=0.043$). **Conclusion** : CV was more frequently observed in the non-diabetic patients and in the patients with higher HDL-C level. The presence of CV in patients with AMI treated with PCI was a favorable prognostic factor. (Korean Circulation J 2003;33(12):1093-1102)

KEY WORDS : Collateral circulation ; Myocardial infarction ; Coronary angiography ; Prognosis.

서론

위험인자의 증가 등으로 허혈성 심질환 발생 및 이로 인한 사망률이 증가추세에 있다. 이에 따라 급성 심근경색증을 포함한 허혈성 심질환 발생에 관련된 위험인자

경제 산업의 발달, 식생활의 서구화, 평균수명의 연장,

논문접수일 : 2003년 5월 13일

수정논문접수일 : 2003년 6월 2일

심사완료일 : 2003년 8월 29일

교신저자 : 박의현, 700-721 대구광역시 중구 삼덕2가 50 경북대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (053) 420-5525 · 전송 : (053) 426-2046 · E-mail : ehpark@knu.ac.kr

와 예후에 관련된 인자 규명에 대한 연구가 많이 진행되어왔다.

허혈성 심질환이 진행하면서 측부혈행도 발달하는 것으로 알려져 있다.¹⁾²⁾ 측부혈행의 발달기전이 완전히 규명되지 않았고, 그 기능적 의의에 대해서는 논란이 계속되어 왔지만, 현재 측부혈행은 허혈성 심질환에서 심근경색의 범위를 줄여줄 수 있고, 좌심실의 기능 저하를 막으며, 부정맥의 빈도를 감소시키고, 급사 빈도를 낮추어 사망률을 감소시킬 수 있는 인자로 알려져 있다.²⁻⁴⁾ 측부혈행 발달의 정도는 중간(guinea pig, 돼지, 쥐, 토끼, 개 및 사람)에 차이가 있고, 같은 종내에서도 각 개체마다 차이를 보이고 있는데,³⁾ 측부혈행의 발달에는 유전적인 요소, 관상동맥 폐쇄 정도에 따른 압력차, 심근허혈, 저산소증, 그리고 여러 가지의 성장인자들이 관여하고,³⁾⁵⁻⁸⁾ 특히 관상동맥 내피세포의 기능이 중요한 요소로 알려져 있다.⁹⁻¹¹⁾ 그러나, 임상적인 요소들 중 측부혈행 발달에 영향을 미칠 수 있는 것으로 당뇨병에 대해서는 논란이 진행중이고, 그 외의 임상양상 및 검사소견에서 측부혈행의 유무를 예측할 수 있는 인자로서 알려져 있는 것은 없다.¹²⁻¹⁴⁾ 그리고, 협심증이나 시간이 경과된 심근경색증 환자에서의 측부혈행과 임상양상 및 위험인자와의 관련에 대한 연구는 있었으나, 급성 심근경색증의 급성기에 관상동맥조영술을 통한 측부혈행 유무와 이와 관련된 임상적 양상에 대한 연구는 없었다.

본 연구에서는 측부혈행의 발달 유무를 예측할 수 있는 임상 요소를 알기 위해, 급성 심근경색증으로 내원하여 24시간 이내에 실시한 관상동맥조영술상에서 측부혈행 발달여부에 따라 환자군을 나누었을 때 연령, 성별, 흡연, 경색전 협심증의 병력, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등의 허혈성 심질환의 위험인자의 존재여부 및 관상동맥조영술 소견의 차이를 비교하였다. 그리고, 이러한 급성기에 관상동맥조영술을 통한 측부혈행의 발달 유무가 환자의 장단기 예후에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

1997년 11월부터 1999년 8월까지 경북대학교병원에 급성 심근경색증으로 내원하여 증상 발생 24시간 이내에 실시한 관상동맥조영술상에서 75%이상의 협착 소견을

보여 일차적 경피적 관상동맥중재시술(primary percutaneous coronary intervention, p-PCI)을 시행한 환자 117명 중 단혈관 질환이면서 추적관찰이 가능했던 71명을 대상으로 하였다. 측부혈행 발달에 서로 영향을 미칠 수 있는 다혈관 질환의 환자들은 관찰대상에서 제외하였다.

방 법

대상 환자들은 응급실에 도착한 후 증상, 이학적 검사, 심전도 및 혈액검사실 소견으로 급성 심근경색으로 진단하였다. 심전도상에서 연속된 2개 유도에서 1 mm 이상의 ST절 상승이 있는 경우와 검사실 소견으로 CK-MB가 20 IU/L 이상인 경우를 급성 심근경색이라고 진단하였다. 급성 심근경색증으로 진단이 되는 즉시 aspirin 300 mg과 ticlopidine 500 mg을 씹어서 약간의 물과 함께 복용하게 하였으며, heparin 5,000단위를 정주 후 시간당 1,000단위를 aPTT를 확인하면서 투여하였다. 우심실경색이 의심되지 않고 수축기 혈압이 100 mmHg 이상인 경우 isosorbide dinitrate를 초기 용량 6 μ g/min/kg로 정주하면서, 혈압, 맥박수에 따라 용량을 조절하여 투여하였다. 심초음파 검사를 실시하여 좌심실벽의 국소적 운동이상 유무를 확인하였다. 관상동맥 조영술시 동맥천자 후 heparin 2,000~5,000단위를 정주하였고, nitroglycerin을 필요에 따라 정맥이나 관상동맥내로 투여하였다. 관상동맥조영술상 관상동맥 내경의 50% 이상 협착이 있는 경우를 관동맥질환이 있는 것으로 정의하였고, 병변의 형태는 American Heart Association/American College of Cardiology(AHA/ACC) 분류에 따라 A, B1, B2, C형으로 나누었다. 협착 혈관의 전향적 혈류의 정도는 TIMI(Thrombolysis In Myocardial Infarction) 분류법에¹⁵⁾ 따라 0, 1, 2, 3으로 나누고, 측부혈류의 정도는 Rentrop 분류법에¹⁶⁾ 따라 0, 1, 2, 3으로 나누었다. 측부혈류가 없는 환자군을 A군으로 분류하고, 측부혈류가 1, 2, 3인 환자군을 B군으로 분류하였다. 허혈성 심질환의 위험인자로 흡연력, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 허혈성 심질환 및 급사의 가족력과 경색전 협심증의 병력에 대해 조사하였고, 혈중 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백-콜레스테롤을 응급실 도착 즉시 채혈하여 측정하였다. 고혈압은 기존에 항고혈압제를 복용하고 있거나, 수축기와 이완기혈압이 140/90 mmHg 이상 지속적으로 측정되는 환자로 정의하였고,

당뇨병은 역시 기존에 경구용 혈당강하제 혹은 인슐린 처방을 받고 있거나, 8시간이상 공복 혈당이 140 mg/dL 이상이었을 때로 진단하였다. 경색전 협심증은 급성 심근 경색증 발생전에 특징적인 협심증 증상, 즉 노작성 전흉부 통증이 휴식 혹은 nitroglycerin 설하정에 소실되는 증상이 있는 경우로 정의하였다.

심장 사건은 입원시 심인성 쇼크 발생, 추적관찰시 사망, 급성 관동맥증후군(심근경색 및 불안정성 협심증)

의 재발, 병변 혈관 재개통술(PCI, 관상동맥 우회로술), 심부전 발생에 의한 재입원을 포함하였다.

통계분석

통계처리는 SPSS 10.0 프로그램을 이용하여 연속변수를 평균±표준편차로 표현하였고, 각 결과간의 비교의 빈도 차이는 Chi-square test로, 연속변수의 비교는 Student's unpaired t-test를 사용하였다. 심장 사

Table 1. Comparison of clinical characteristics in the patients with acute myocardial infarction

	Group A (n=35)	Group B (n=36)	P
Age (years)	58.1±14.1	59.3±10.3	NS
Male/Female, n (%)	25/10 (71.4/28.6)	28/8 (77.8/22.2)	NS
Weight (kg)	64.9±11.8	64.7±12.0	NS
Height (cm)	163.5± 9.0	163.4± 7.7	NS
Q-wave AMI (n)	27 (77.1%)	34 (94.4%)	0.045
Infarct site (n)			NS
Anterior	19 (54.3%)	23 (63.9%)	
Inferior	10 (28.6%)	12 (33.3%)	
Lateral	6 (17.1%)	—	
Posterior	—	1 (2.8%)	
Vital signs			NS
Systolic BP (mmHg)	137.1±29.0	139.0±24.7	
Diastolic BP (mmHg)	87.1±20.0	86.9±17.4	
Pulse pressure (mmHg)	50.7±16.0	52.4±14.8	
Heart rate (beats/min)	84.2±23.2	74.0±18.6	
Risk factor			
Smoking (n)	26 (74.3%)	29 (80.5%)	NS
Pack-years	21.8±19.0	24.5±19.1	NS
Hypertension (n)	14 (40.0%)	9 (25.0%)	NS
Diabetes (n)	7 (20.0%)	0	0.006
Hypercholesterolemia (n)	13 (38.2%)	17 (48.6%)	NS
Family history (n)	0	1 (2.8%)	NS
Previous angina (n)	11 (31.4%)	7 (19.4%)	NS
No. of risk factors	2.0±1.2	1.8±0.9	NS
Lipid profile			
Total cholesterol (mg/dL)	189.6±42.2	195.5±38.1	NS
Triglyceride (mg/dL)	153.4±78.0	116.9±74.8	NS
HDL-C (mg/dL)	41.6±12.0	50.1±17.3	0.021
LDL-C (mg/dL)	117.8±36.1	121.4±39.7	NS
Symptom to ER (hours)	4.8±5.7	5.6±7.1	NS
Symptom to balloon (hours)	7.4±6.6	7.5±7.6	NS

Group A : acute myocardial infarction without collateral vessel, Group B : acute myocardial infarction with collateral vessel, HDL-C : high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C : low density lipoprotein-cholesterol, Symptom to ER : time interval between symptom onset to arrival on emergency room, Symptom to balloon : time interval between symptom onset to first ballooning at infarct related artery

건에 대한 예후는 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하고, 다변량 분석은 Cox 회귀분석을 이용하였다. 통계처리 후 p값이 0.05미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

연구 대상자의 일반적 특성 (Table 1)

대상환자 71명 중 측부혈행이 관찰되지 않았던 환자군(A군)이 35명이었으며, 측부혈행이 관찰되었던 환자군(B군)이 36명이었다. A군의 평균 연령은 58.1 ± 14.1 세, B군은 59.3 ± 10.3 세였으며, 남녀구성은 A군에서 남자가 25명으로 71.4%이고 B군에서는 28명, 77.8%로 양군에서 남녀간의 비율의 차이는 없었다. Q파 경색은 A군에서는 27예(77.1%), B군에서는 34예(94.4%)로 측부혈행이 관찰되었던 환자들에서 Q파 심근경색의 빈도가 높았다($p=0.045$). 심전도와 초음파로 확인된 경색부위는 A군에서는 전벽경색이 20예(57.1%), 하벽경색이 7예(20.0%), 측벽경색이 8예(22.9%)였고, B군에서는 전벽경색이 23예(63.9%), 하벽경색이 8예(22.2%), 후벽경색이 5예(13.9%)로 양군간에 통계학적인 차이는 없었다. 내원시 증상은 B군에서는 모두 흉통이 있었고, A군에서는 흉통이 31명, 호흡곤란이 1명, 의식이상이 2명, 비특이적 증상을 가진 경우가 1명 있었다. 도착당시 수축기 혈압과 이완기 혈압은 A군에서 137.1 ± 29.0 mmHg와 87.1 ± 20.0 mmHg였고, B군에서는 139.0 ± 24.7 mmHg와 86.9 ± 17.4 mmHg였으며, 평균 심박동수는 A군에서 84.2 ± 23.2 회/분이었고, B군에서 74.0 ± 18.6 회/분으로 양그룹간에 통계학적인 유의한 차이는 없었다. 증상발현후 첫 번째 풍선확장술로 혈류가 개통된데까지 경과된 시간은 A군에서 7.4 ± 6.6 시간이었고, B군에서는 7.5 ± 7.6 시간으로 양그룹간에 차이는 없었다.

허혈성 심질환의 위험인자로 A군에서 흡연자는 26명(74.3%), 흡연량은 21.8 ± 19.0 갑/년이었고, B군에서 흡연자는 29명(80.5%), 흡연량은 24.5 ± 19.1 갑/년으로 양군에서 차이가 없었다. 고혈압은 A군에서 14명(40.0%), B군에서는 9명(25.0%), 고콜레스테롤혈증은 A군에서 13명(38.2%), B군에서 17명(48.6%), 경색전협심증의 병력은 A군에서 11명(31.4%), B군에서 7명(19.4%)이었다. 그러나, 당뇨병환자 7명은 모두 측부혈

행을 관찰할 수 없었던 A군에 속해 p값 0.005으로 양 그룹간에 통계학적인 유의한 차이를 보이고 있었다(Fig. 1). 대상환자들이 가지고 있었던 위험인자들의 평균수는 A군에서 2.0 ± 1.2 개였고, B군에서는 1.8 ± 0.9 개였다.

혈액검사 소견 중 혈중지질 측정에서 총콜레스테롤치와 중성지방치는 A군에서 각각 189.6 ± 42.2 mg/dL와 153.4 ± 78.0 mg/dL이었고, B군에서는 각각 195.5 ± 38.1 mg/dL와 116.9 ± 74.8 mg/dL로 통계학적인 차이는 없었다. 그러나, 고밀도 지단백-콜레스테롤치(HDL-C)는 A군에서 41.6 ± 12.0 mg/dL이고 B군에서 50.1 ± 17.3 mg/dL로 측부혈행이 관찰된 환자군에서 고밀

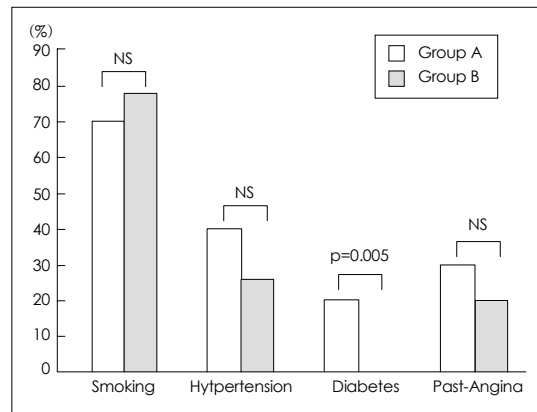


Fig. 1. Comparison of risk factors in the patients. Group A : patients with collateral vessels. Group B : patients without angiographically demonstrable collateral vessels, NS : not significant.

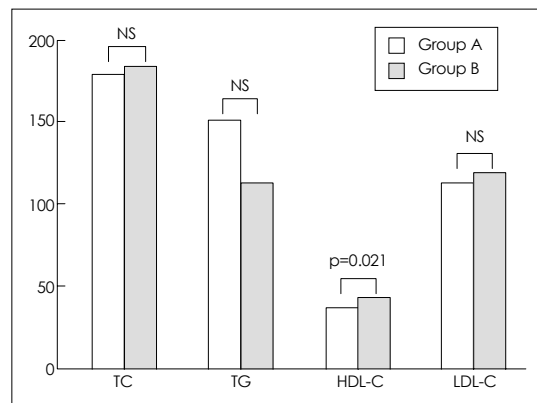


Fig. 2. Comparison of lipid profiles in the patients. Group A : patients with collateral vessels. Group B : patients without angiographically demonstrable collateral vessels. TC : total cholesterol, TG : triglyceride, HDL-C : high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C : Low density lipoprotein-cholesterol, NS : not significant.

도 지단백-콜레스테롤치가 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다($p=0.021$, Fig. 2). 저밀도 지단백-콜레스테롤치(LDL-C)는 A군에서 117.8 ± 36.1 mg/dL, B군에서 121.4 ± 39.7 mg/dL로 차이가 없었다.

심초음파 검사 및 방사선 동위원소를 이용한 좌심실 촬영에서 측정한 평균 좌심실 구혈율은 A군에서 $52.2 \pm 9.4\%$, B군에서 $48.8 \pm 9.6\%$ 로 양군간에 유의한 차이는 없었다.

관상동맥조영술 소견(Table 2)

관상동맥조영술상 A군 환자들의 경색관련 동맥은 좌전하행지(LAD)가 20예(57.1%) (proximal LAD 10예, mid LAD 9예, first diagonal 1예), 좌회행지(LCX)가 8예(22.9%) (proximal LCX 2예, distal LCX 6예), 우관상동맥(RCA)가 7예(20.0%) (proximal RCA 2예, mid RCA 1예, distal RCA 3예, 후하행지가 1예)였다. B군에서는 좌전하행지(LAD)가 23예(63.9%) (proximal LAD 11예, mid LAD 11예, distal LAD 1예), 좌

Table 2. Comparison of angiographic findings in the patients with acute myocardial infarction

	Group A (n=35)	Group B (n=36)	p
Location of IRA			NS
LAD	20 (57.1%)	23 (63.9%)	
Proximal LAD	10 (28.6%)	11 (30.6%)	
Mid LAD	9 (25.7%)	11 (30.6%)	
Distal LAD	0	1 (2.8%)	
1st diagonal	1 (2.9%)	0	
LCX	8 (22.9%)	5 (13.9%)	
Proximal LCX	2 (5.7%)	1 (2.8%)	
Distal LCX	6 (17.1%)	3 (8.3%)	
Obtuse	0	1 (2.8%)	
RCA	7 (20.0%)	8 (22.2%)	
Proximal RCA	2 (5.7%)	6 (16.7%)	
Mid RCA	1 (2.9%)	1 (2.8%)	
Distal RCA	3 (8.6%)	1 (2.8%)	
PDA	1 (2.9%)	0	
Lesion type of IRA			NS
Type A	0	1 (2.8%)	
Type B1	14 (40.0%)	11 (30.6%)	
Type B2	18 (51.4%)	21 (58.3%)	
Type C	3 (8.6%)	3 (8.3%)	
Antegrade TIMI flow			NS
TIMI 0	18 (51.4%)	26 (72.2%)	
TIMI 1	6 (17.1%)	4 (11.1%)	
TIMI 2	7 (20.0%)	5 (13.9%)	
TIMI 3	4 (11.4%)	1 (2.8%)	
Antegrade flow 0	18 (51.4%)	26 (72.2%)	0.09
1+2+3	17 (48.6%)	10 (27.8%)	
Thrombus of IRA	23 (65.7%)	28 (77.8%)	NS
Calcification of IRA	7 (20.0%)	6 (16.7%)	NS
% stenosis of IRA (%)	96.5 ± 6.2	97.5 ± 5.4	NS
Reference diameter (mm)	3.17 ± 0.54	2.99 ± 0.65	NS

Group A : AMI without collateral vessel, Group B : AMI with collateral vessel, IRA : infarct related artery, LAD : left anterior descending artery, LCX : left circumflex artery, RCA : right coronary artery, PDA : posterior descending artery

회행지(LCX)가 5예(13.9%) (proximal LCX 1예, distal LCX 3예, obtuse 1예), 우관상동맥(RCA)가 8예(22.2%) (proximal RCA 6예, mid RCA 1예, distal RCA 1예)로 A군과 비교하여 혈관 분포의 차이가 없었다. 경색관련 동맥의 협착도는 A군에서 $96.5 \pm 6.2\%$ 였고, B군에서는 $97.5 \pm 5.4\%$ 로써 양군에서 차이가 없었다. AHA/ACC 분류에 따라 경색관련 동맥을 분류하면 A군에서는 B1형이 14예(40.0%), B2형이 18예(51.4%), C형이 3예(8.6%)였고, B군에서는 A형이 1예(2.8%), B1형이 11예(30.6%), B2형이 21예(58.3%), C형이 3예(8.3%)로 양군간에 차이가 없었다. 전향적 혈류는 TIMI 분류에 따른 차이는 없었으나, TIMI flow 1, 2와 3을 혈류가 있는 그룹으로 묶었을 때, A군에서는 전향적 혈류가 없는 환자가 18예(51.4%), B군에서는 26예

(72.2%)로써 측부혈관 발달을 보인 군에서 전향적 혈류가 없는 경우가 많은 경향을 보였으나 통계적인 의미는 없었다($p=0.09$).

측부혈행 유무와 장단기예후(Table 3)

입원시 심인성 속크가 발생한 환자는 측부혈행이 관찰되지 않았던 A군에서만 3명(6.6%)이 발생하였다. 3년간 추적관찰에서 사망은 A군에서 5명(14.3%), B군에서 1명(2.8%)이 발생하여 측부혈행이 없었던 환자군에서 더 높은 경향을 보였다($p=0.056$, Fig. 3). 급성 관동맥증후군이 발생한 환자는 A군에서 5명(14.3%), B군에서 6명(16.7%)이 발생하였고, 병변 혈관 재개통술(PCI, 관상동맥 우회로술)을 받았던 환자는 A군에서만 3명(8.6%) 발생하였으며, 심부전 발생에 의한 재입원은 B군에서 1명(2.8%)이었다. 입원과 3년간 추적관찰에서의 총 심장사건은 A군에서 16명(45.7%), B군에서 8명(22.2%)이 발생하여, 측부혈행이 관찰되지 않았던 환자군에서 통계적으로 유의하게 더 많이 발생하였다($p=0.033$, Fig. 3). 측부혈행이 예후에 미치는 영향은 성별, 나이, 활력징후, Killip 분류, 좌심실 구혈율, 관상동맥질환 위험인자들로 보정한 다변량 분석에서도 유의한 차이를 보였다(hazard ratio, 5.13 ; 95% 신뢰구간, 1.05–25.04 ; $p=0.043$, Table 4).

Table 3. Comparison of development of cardiac events in the patients with acute myocardial infarction

	Group A (n=35)	Group B (n=36)
Death	5 (14.3%)	1 (2.8%)
Acute myocardial infarction	0	1 (2.8%)
Unstable angina	5 (14.3%)	5 (13.9%)
TVR (PCI/CABG)	3 (8.6%)	0
Readmission for CHF	0	1 (2.8%)
Cardiogenic shock	3 (8.6%)	0
Total	16 (45.7%)	8 (22.2%)

Group A : AMI without collateral vessel, Group B : AMI with collateral vessel, PCI : percutaneous coronary intervention, CABG : coronary artery bypass graft surgery, CHF : congestive heart failure

고 찰

관상동맥의 폐색이 진행하면서 허혈 심근에는 측부혈

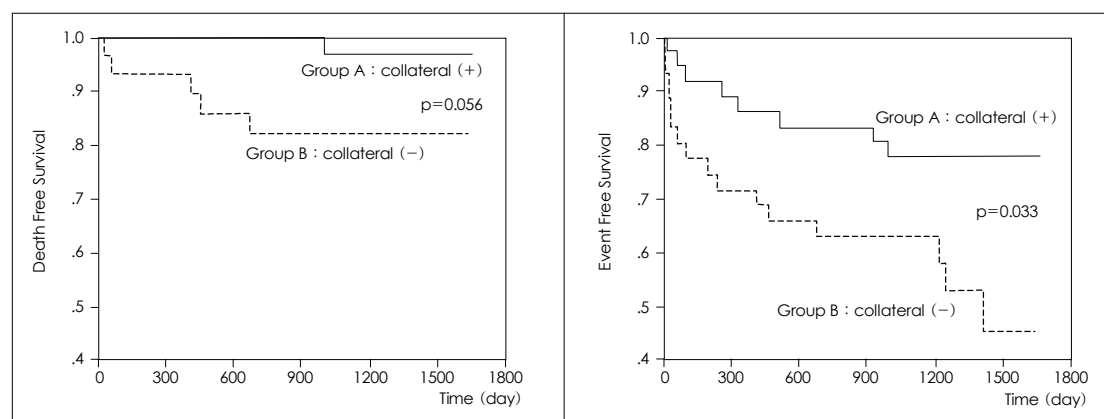


Fig. 3. Death free survival curve and event free survival curve (Kaplan-Meier survival curve).

Table 4. Multivariate Cox regression analysis for clinical and coronary angiographic predictors of composite cardiac events

Variable	Hazard ratio	(95% Confidence interval)	p
Male	17.45	(1.85–164.26)	<0.012
Age	1.13	(1.06– 1.21)	<0.0001
Heart rate at ER	1.05	(1.01– 1.10)	0.031
Diabetes	9.94	(1.36– 72.88)	0.024
LVEF	0.92	(0.86– 0.99)	0.024
Collateral vessel	5.13	(1.05– 25.04)	0.043

LVEF : left ventricular ejection fraction

행을 통한 혈액의 관류가 이루어진다.¹⁾ 허혈성 심질환에 있어서 측부혈행의 기능적 의의 및 중요성에 대해서 논란이 계속되어 왔었다.²⁾⁴⁾¹⁷⁾ 그러나, 현재는 측부혈행의 발달이 허혈성 심질환에서 심장사건 발생을 감소시킬 수 있는 인자로 알려져 있다.^{2–4)18)19)}

측부혈관은 좌, 우 관상동맥간 혹은 관상동맥내에서 서로 연결하는 기중에 존재하는 혈관으로, 직경 20~200 μm 의 얇은 벽구조로 구성되어 있다.²⁰⁾ 기중에 존재하는 측부혈관의 밀도는 각 실험동물의 종간에 차이가 있고, 종내에서도 각 개체마다 차이를 보이고 있다.⁴⁾ 기중에 존재하는 측부혈관은 허혈성 심질환이 없는 정상인에서는 폐쇄되어 있고, 기능이 없는 상태로 있다가, 어느 하나의 관상동맥에서 폐색이 생기면 폐색이하부위의 압력이 저하되면서 압력차가 발생하여 측부혈관이 개방되면서 혈류가 흐르게 된다.

측부혈관의 생성에 관여하는 인자들로는 유전적인 요소, 혈관 협착의 정도,³⁾²¹⁾ 허혈의 기간,⁸⁾ 여러종류의 성장인자,⁶⁾¹⁸⁾ 약물, 내인성 혈관확장제, 저산소증⁷⁾ 및 빈혈 등이 알려져 있다. 관상동맥 협착의 정도에 따라 발생한 압력차는 측부혈행 발달에 기본적인 요소로 알려져 있다.³⁾²¹⁾ Rentrop 등²¹⁾의 연구에서 관상동맥 면적의 70% 이하의 협착에서는 측부혈행이 관찰되지 않았고, 이 역치를 넘어서면 협착의 정도와 측부혈행의 발달 사이에는 직접적 연관성을 보이고 있었다. 측부혈관 발달과 관련된 성장인자로는 basic fibroblast growth factor(b-FGF)와 vascular endothelial growth factor(VEGF)가⁶⁾ 알려져 있다. 심혈관계 약제들 중에 측부혈행에 영향을 줄 수 있는 것으로, nitrate와 베타수용체 agonist는 측부혈관을 확장시키고, 칼슘 길항제, 베타수용체 길항제와 알파수용체 agonist는 측부혈관 기능에 직접적인 영향이 없으며, vasopressin과 serotonin은 강

력한 수축제로 작용하는 것으로 알려져 있다. 혈관 내피 세포에서 유래하는 내인성 물질 중에서는 prostacyclin과 nitric oxide가 측부혈관 확장제로써 역할을 한다. indomethacin 혹은 aspirin에 의한 prostaglandin 합성의 저해는 측부혈행의 감소를 초래한다는 의견과,²²⁾ 혈관수축 작용을 가진 prostaglandins은 혈소판내 합성을 차단하고 혈소판 응집을 저해하여 관상동맥 폐색시 측부혈류를 증가시킨다는 의견이 있는 상태이다.³⁾²³⁾ 운동에 따른 변화는 일정하지 않고, 현재는 이미 존재하는 측부혈관의 발달에는 영향이 없는 것으로 알려져 있다.

이렇게 측부혈행의 임상적 의의와 유발 인자 및 발달 과정에 대한 많은 연구가 진행되어 왔지만, 허혈성 심질환의 위험인자와 같은 임상적인 양상이나 검사실 소견으로 측부혈행 발달유무를 예측하는 시도는 매우 제한적이었다. Heinle 등¹⁴⁾은 내원시 증상과 혈중 지질, 내당성 유무, 고혈압, 비만 등의 허혈성 심질환 위험인자들과 측부혈행의 유무 사이에 차이를 연구하였지만 상기 인자 중 측부혈행 발달의 예측인자로 의미있는 것은 없었다. 그러나, 허혈성심질환의 위험인자 중 당뇨병의 역할은 현재 의견이 일치하지 않으며, Abaci 등¹²⁾이 보고한 바에 의하면 당뇨병은 측부혈관 발달을 저해하는 것으로 나타났으나, Melidonis 등¹³⁾의 보고에서는 당뇨병 환자에서 측부혈행(TIMI flow 3)이 많은 것으로 나타났다. 특히 55세미만의 당뇨병 환자에서 TIMI flow 3인 것이 많았었고, TIMI flow 0, 1, 2에서는 차이가 없었다고 한다. 그렇지만, 상기 연구에서의 대상환자는 급성기가 지난 심근경색증 환자와 협심증 환자들이었고, 측부혈행이 많았던(TIMI flow 3) 환자군에서는 관상동맥조영술 소견에서 다른 군보다 병변이 광범위하고 다발성으로 존재하면서 혈관의 완전폐쇄가 더 많이 관찰되어, 측부혈행 발달이 많은 것이 단순히 당뇨병에 의한

것으로 판정하기에는 곤란한 점이 있었다. 본 연구에서는 다혈관 병변에 의한 영향을 배제하기 위해 단일혈관 질환자들을 대상으로 하였고, 급성 심근경색증 발병 24 시간 이내에 관상동맥조영술을 실시한 환자들을 대상으로 하여 관찰하였던 바 비록 적은 수이지만 당뇨병이 있었던 7명에서는 모두 측부혈행을 관찰할 수 없어 통계학적인 유의한 차이를 볼 수 있었다($p=0.005$). 측부혈관의 발달에는 내피세포의 기능이 중요한 것으로 알려져 있으며, 고농도의 혈당은 혈관 내피세포의 기능 장애를 초래하는 것으로 알려져 있다.⁹⁾²⁴⁾ 이중 하나의 기전으로 고농도의 혈당은 세포에서 nitric oxide의 생성을 저해하는데,²⁵⁾ 이 nitric oxide는 VEGF(vascular endothelial growth factor)-induced angiogenesis에 관여하는 것으로 알려져 있어,²⁶⁾ 당뇨병은 관상동맥의 측부혈관 발달을 저해하는 것으로 알려져 있다. 당뇨병 환자에서 급성 심근경색증이 발생한 경우 비당뇨병 환자에서의 급성심근경색증과 비교하여 경색의 크기에 차이가 없었지만,²⁷⁾ 나이나 다른 동반된 허혈성심질환의 위험인자들을 보정하더라도 입원중과 퇴원 후 추적관찰동안 경색후 협심증, 경색의 진행 및 심부전의 빈도가 높고, 사망위험도가 3배이상 높았다.²⁸⁾²⁹⁾ 당뇨병 환자에서의 이러한 좋지 않은 예후를 설명하는 기전에 대해 명확하게 밝혀진 것은 없는 상태이지만,²⁷⁾ 당뇨병 환자에서는 혈관 내피세포의 기능이상이 밝혀져 있고, 내피세포의 기능적 이상이 심근경색후 나쁜 예후에 중요한 역할을 할 것으로 생각되어졌다.⁹⁾ 그리고, 내피세포의 기능은 측부혈행의 발달 및 성숙에 중요한 역할을 하므로, 측부혈행의 발달정도가 당뇨병 환자에 있어 경색 후 예후와 관련되어 있을 가능성이 있다.

본 연구에서 당뇨병 외의 위험인자 중 측부혈행 발달과 관련된 것으로 고밀도 지단백-콜레스테롤치는 측부혈행의 발달이 없었던 군(A군)에서 41.6 ± 12.0 mg/dL 이고, 측부혈행이 발달된 군(B군)에서는 50.1 ± 17.3 mg/dL로 측부혈행이 관찰된 환자군에서 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다($p=0.021$). 콜레스테롤은 이미 동맥경화 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 특히 혈중 저밀도 지단백-콜레스테롤이 높고 고밀도 지단백-콜레스테롤이 낮은 환경에서는 동맥경화가 진행되지 않았더라도 혈관 내피세포의 기능이상을 초래하여 내피세포의존성 혈관이완의 장애를 초래하는 것으로 알려졌다,¹⁰⁾¹¹⁾ 여기에는 nitric oxide가 동시에 관여되어

있는 것으로 알려져 있다. 그러므로, 지질이상은 혈관 내피세포의 기능장애를 통해 측부혈행 발달에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각되어진다. 그러나, 고밀도 지단백-콜레스테롤치와 측부혈행 발달의 관련성에 대해서는 더 많은 연구가 이루어져야 하겠다.

관상동맥조영술 소견에 따른 차이로 측부혈행의 유무는 경색관련 동맥의 분포, 형태학적인 분류, 혈전과 석회화의 존재여부 및 협착도 등의 관상동맥조영술 소견에 따른 유의한 차이가 없었다. 다만 전향적 혈류의 유무에 따른 분류에서는 전향적 혈류가 없는 환자가 A군에서는 18예(51.4%), B군에서는 26예(72.2%)로 더 많이 나타나, 통계학적인 유의성은 없었지만($p=0.09$) 전향적 혈류가 없는 환자에서 더 많은 측부혈행 발달의 경향을 볼 수 있었다. 이것은 전술한 바와 같이 초기의 측부혈행의 발달은 기능이 없이 쉬고 있던 측부혈관이 존재하고 있다가 어느 하나의 관상동맥에서 폐색이 진행하면 폐색이하부위의 압력이 저하되면서 압력차가 발생하여 측부혈관이 개방되면서 혈류가 흐르게 된다. 그러므로 전향적 혈류가 없는 동맥에서는 폐색전후의 압력차가 더 클 가능성이 있고, 보다 큰 압력차는 관상동맥조영술상에서 관찰될 수 있는 측부혈행을 유발시킬 수 있을 것이다.

측부혈행의 발달이 허혈성 심질환의 예후에 미치는 영향을 보면 심근경색의 범위를 줄이고, 좌심실의 기능 저하를 막으며, 부정맥 및 급사의 빈도를 낮추어 사망률을 감소시킬 수 있는 인자로 알려져 있다.²⁻⁴⁾¹⁸⁾¹⁹⁾ Kinjo 등³⁰⁾은 일차적 관상동맥 중재술을 받았던 급성 심근경색증 환자들에서 경색전 협심증의 증상 유무와 측부혈행 발달 유무에 따른 1년 사망률을 비교하여, 측부혈행의 발달은 1년 사망률 예측에 독립적인 인자였으며, 특히 경색전 협심증의 증상이 있으면서 측부혈행이 발달했던 환자에서 예후가 가장 양호하였다. 본 연구에서는 3년간 추적관찰한 결과 사망률은 측부혈행이 없었던 환자군에서 14.3%, 측부혈행이 발달된 환자군에서는 2.8%로 통계적인 유의성은 없었지만($p=0.0555$), 측부혈행이 관찰되지 않았던 환자군에서 더 높은 사망률의 경향을 보였다. 그리고, 사망, 급성 관동맥증후군 재발, 병변 혈관 재개통술, 심부전에 의한 재입원 및 입원시 심인성 쇼크의 발생을 포함한 총 심장사건은 측부혈행이 없었던 환자군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(hazard ratio, 5.13 ; 95% 신뢰구간, 1.05-25.04 ;

p=0.043).

본 연구에서는 대상 환자수가 비교적 적었고, 특히 당뇨병 환자들의 수가 적어 특성을 관찰하기에는 제한점이 있었고, 측부혈행을 관찰하는 검사방법이 고식적인 조영술상에서 시야로 확인되는 측부혈행만을 기준으로 하였으므로 미세혈관에서의 측부혈행을 측정할 수 없었고, 측부혈행의 정도를 정량화할 수 없었던 제한점이 있었다. 여기에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

급성 심근경색증의 급성기에 관상동맥조영술을 통한 측부혈행 존재여부와 허혈성 심질환의 위험인자 사이의 관련성과, 관상동맥조영술상에서 측부혈행의 존재여부에 따른 관동맥 병소의 차이가 있는지를 알아보고, 측부혈행의 발달 유무가 장기예후에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

방 법 :

1997년 11월부터 1999년 8월까지 경북대학교병원 응급실에 급성 심근경색증으로 내원하여 24시간 이내에 관상동맥조영술을 시행한 환자 중 단혈관 질환인 71명을 대상으로 하였다. 관상동맥조영술에서 측부혈행의 유무와 연령, 성별, 흡연, 경색전 협심증의 병력, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등의 허혈성심질환의 위험인자 및 관상동맥조영술 소견을 비교하였다. 환자들을 입원시 심인성 쇼크의 발생과 3년 이상 추적 관찰에서 사망, 급성 관동맥증후군 재발, 병변 혈관 재개통술, 심부전에 의한 재입원을 포함한 심장사건 발생을 비교하였다.

결 과 :

대상환자 71명 중 측부혈행이 관찰되지 않았던 환자군(A군)이 35명이었고, 측부혈행이 관찰되었던 환자군(B군)이 36명이었다. 양군간에 연령, 성별, 평균 체중과 키에서 유의한 차이는 없었다. 임상적 진단은 Q파 경색이 A군에서 27예(77.1%)였으며, B군에서 34예(94.4%)로, 측부혈행이 관찰되었던 환자들(B군)에서 Q파 심근경색이 보다 많았다. 심전도와 초음파로 확인된 경색부위의 분포는 양 군간에 차이가 없었다. 도착당시에 측정 한 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 평균 심박동수에는 양 군간에 차이가 없었다. 허혈성 심질환의 위험인자로 흡연력, 고혈압, 고콜레스테롤혈증 및 경색전 협심증의 병

력은 양 군간에 차이가 없었다. 당뇨병 환자 7명은 모두 측부혈행을 관찰할 수 없었던 A군에 포함되어 있었다(p=0.005). 혈중지질 측정에서 총콜레스테롤치, 중성지방치 및 저밀도 지단백-콜레스테롤치에서는 차이가 없었고, 고밀도 지단백-콜레스테롤치는 A군에서 41.6 ± 12.0 mg/dL이고 B군에서 50.1 ± 17.3 mg/dL로 측부혈행이 관찰된 환자군에서 높게 나타났다(p=0.021). 관상동맥조영술 소견으로 경색관련 동맥의 분포, AHA/ACC 분류에 따른 형태학적인 소견, 경색관련 동맥의 혈전 및 석회화 유무와 협착도는 양 군간에 차이가 없었다. TIMI 분류에 따른 전향적 혈류의 존재여부에 따른 분류에서는 전향적 혈류가 없는 환자가 B군에서는 26예(72.2%)로 A군에서의 18예(51.4%)보다 더 많이 나타나는 경향을 보였다(p=0.09). 3년간 추적 관찰한 사망률은 측부혈행이 없었던 환자군에서 더 높은 경향을 보였고(p=0.0555), 총 심장사건에 대한 다변량 분석에서 유의한 차이를 보였다(hazard ratio, 5.13 ; 95% 신뢰구간, 1.05-25.04 ; p=0.043).

결 론 :

급성 심근경색증 발생 후 혈전용해치료를 실시하지 않고 즉시 시행한 관상동맥조영술에서 측부혈행의 발달 여부는 성별, 나이, 고혈압, 경색전 협심증의 병력, 흡연력과는 유의한 차이가 없었다. 그러나, 당뇨병 환자에서는 측부혈행의 발달이 없었으며, 고밀도 지단백-콜레스테롤이 높은 군에서 측부혈행의 발달이 많이 나타났다. 관상동맥조영술 소견에서는 전향적 혈류가 없는 환자에서 더 많은 측부혈행의 발달을 보이는 경향이 있었다. 장기간 예후 관찰시 측부혈행의 발달이 없었던 환자군에서 더 높은 심장사건이 발생하였다.

중심 단어 : 측부혈행 ; 심근경색증 ; 관상동맥조영술 ; 장기 예후.

REFERENCES

- 1) Gensini GG, Bruto da Costa BC. *The coronary collateral circulation in living man. Am J Cardiol* 1969;24:393-400.
- 2) Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. *Functional importance of the human coronary collateral circulation. N Engl J Med* 1971;284:1277-81.
- 3) Newman PE. *The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. Am Heart J* 1981;102:431-45.
- 4) Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT. *Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: relation to pump perfor-*

- mance, cardiogenic shock and survival. *Am J Cardiol* 1976; 37:345-51.
- 5) Folkman J, Klagsburn M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235:442-7.
 - 6) Banai S, Jaklisch MT, Shou M, Lazarous DF, Scheinowitz M, Biro S, Biro S, Epstein SE, Unger EF. Angiogenic induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation* 1994;89:2183-9.
 - 7) Chilian WM, Mass HJ, Williams SE, Layne SM, Smith EE, Scheel KW. Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. *Am J Physiol* 1990;258:H1103-11.
 - 8) Mohri M, Tomoike H, Noma M, Inoue T, Hisano K, Makamura M. Duration of ischemia is vital for collateral development: repeated brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *Circ Res* 1989;64:287-96.
 - 9) Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993;87 (Suppl V):V67-76.
 - 10) Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:844-50.
 - 11) Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:833-43.
 - 12) Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H, Ergin A. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-42.
 - 13) Melidonis A, Tournis S, Kouvaras G, Baltaretou E, Hadanis S, Hajissavvas I, Tsatsoulis A, Foussas S. Comparison of coronary collateral circulation in diabetic and nondiabetic patients suffering from coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1999;22:465-71.
 - 14) Heinle RA, Levy RI, Gorlin R. Effects of factors predisposing to atherosclerosis on formation of coronary collateral vessels. *Am J Cardiol* 1974;33:12-6.
 - 15) TIMI Study Groups. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312:932-6.
 - 16) 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.
 - 17) Nicolau JC, Nogueira PR, Pinto MA, Serrano CV Jr, Garzon SA. Early infarct artery collateral flow does not improve long-term survival following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:21-6.
 - 18) Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 1992;85:1197-204.
 - 19) Garza DA, White FC, Hall RE, Bloor CM. Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold. *Basic Res Cardiol* 1974;69:371-8.
 - 20) Schaper W, Gorge G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:57-77.
 - 21) Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, van Buskirk M. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol* 1988;61:677-84.
 - 22) Altman JD, Dulas D, Pavsek T, Bache RJ. Effect of aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation* 1993;87: 583-9.
 - 23) Capurro N, Marr KC, Aamodt R, Goldstein RE, Epstein SE. Aspirin-induced increase in collateral flow after acute coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1979;59:744-7.
 - 24) Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 85:929-32.
 - 25) Pieper GM, Peltier BA. Amelioration by L-arginine of a dysfunctional arginine/nitric oxide pathway in diabetic endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:397-403.
 - 26) Parenti A, Morbidelli L, Cui XL, Douglas JG, Hood JD, Granger HJ, Ledda F, Ziche M. Nitric oxide is an upstream signal of vascular endothelial growth factor-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in postcapillary endothelium. *J Biol Chem* 1998;273:4220-6.
 - 27) Gwilt DJ, Petri M, Lewis PW, Natrass M, Pentecost BL. Myocardial infarct size and mortality in diabetic patients. *Br Heart J* 1985;54:466-72.
 - 28) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Interventional Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
 - 29) Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;54:718-21.
 - 30) Kinjo K, Sato H, Sato H, Shiotani I, Ohnishi Y, Nakatani D, Mizuno H, Hishida E, Kinoshita N, Fujii K, Hori M. Joint effects of preinfarction angina and development of collateral vessels on outcome in patients with acute myocardial infarction who underwent primary coronary intervention [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2002;39 (Suppl):285A.