



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

급성 심근경색증 환자에서 일차적 관동맥
중재술시 No-Reflow/Slow flow 현상
발생의 임상적 및 관동맥 조영술상의
예측 인자

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

양 형 모

급성 심근경색증 환자에서 일차적 관동맥
중재술시 No-Reflow/Slow flow 현상
발생의 임상적 및 관동맥 조영술상의
예측 인자

지도교수 탁 승 제

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2008년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

양 형 모

양형모의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 탁 승 제 인

심사위원 신 준 한 인

심사위원 최 소 연 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2007년 12월 21일

차 례

국문요약	i
차례	iv
그림 차례	v
표 차례	vi
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	2
A. 연구대상	2
B. 관동맥 조영술 및 스텐트 시술	2
C. 심초음파	3
D. 용어의 정의	3
E. 통계적 처리	4
III. 결과	5
A. 환자 및 임상적 특징	5
B. 혈액학적 및 심초음파 소견	7
C. 관동맥 조영술 및 관동맥 중재술 소견	9
D. 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀 분석	12
IV. 고찰	19
V. 결론	25
참고문헌	26
ABSTRACT	33

그림 차례

Fig. 1. The relationship between reperfusion time and the incidence of no-reflow/slow flow phenomenon	14
Fig. 2. The relationship between lesion length and the incidence of no-reflow/slow flow phenomenon	15
Fig. 3. The best cut-off value of troponin-T and wall motion score index(WMSI)	16
Fig. 4. The relationship between troponin-T and the incidence of no-reflow/slow flow phenomenon	17

표 차례

Table 1. Baseline clinical characteristics	6
Table 2. Laboratory and echocardiographic characteristics	8
Table 3. Angiographic and procedural data	10
Table 4. Univariate analysis	13
Table 5. Multivariate analysis	18

급성 심근경색증 환자에서 일차적 관동맥 중재술시 No-reflow/Slow flow 현상 발생의 임상적 및 관동맥 조영술상의 예측 인자

배경 및 목적: 급성 심근경색증 환자에서 no-reflow/slow flow 현상의 발생은 예후가 나쁘다고 알려져 있다. 급성 심근경색증 환자에서 일차적 관동맥 중재술시 no-reflow/slow flow 현상의 예방을 위해 원위부 보호기구가 사용되었으나 그 효과에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 많이 있다. 본 연구에서는 급성 심근경색증 환자에서 일차적 관동맥 중재술시 원위부 보호기구 같은 추가적 치료가 도움이 될 수 있는 환자의 선별을 위해, no-reflow/slow flow 현상 발생의 임상적 및 관동맥 조영술상의 예측 인자를 평가하였다.

방법: 급성 심근경색증으로 진단 후 12 시간 이내에 일차적 관동맥 중재술을 시행받은 122 명의 환자를 대상으로 하였으며 혈전용해제를 사용한 환자나 원위부 보호기구를 사용한 환자는 연구에서 제외하였다. 스텐트 시술 후 Thrombolysis in myocardial infarction(TIMI) flow grade 가 0,1,2 인 no-reflow/slow flow 군과 TIMI flow grade 3 인 reflow 군으로 분류하였다. 두 군간에 임상적, 심초음파적, 혈액학적 및 관동맥 조영술 소견과 시술 관련 요인을 후향적 연구 분석하였다.

결과: No-reflow/slow flow 현상은 38 명(31%)에서 발생하였다. 두 군간에 심근경색증의 위험요인, 시술 전 최소 혈관 내경 및 참조 혈관 내경은 차이가 없었다. 내원시 시행한 심근효소 수치, creatine kinase(CK), creatine kinase-myocardial band(CK-MB), troponin-T 수치가 no-reflow/slow flow 군에서 높았다. 심초음파상 좌심실 구혈율은 no-reflow/slow flow 군에서 낮았고($54.7 \pm 11.8\%$ vs $48.6 \pm 13.6\%$, $p=0.017$), 벽운동 장애지수(wall motion score index, WMSI)는 no-reflow/slow flow 군에서 높았다(1.37 ± 0.30 vs 1.54 ± 0.34 , $p=0.009$). 또한 재관류까지의 시간이 6 시간 이상인 경우(65.8% vs 26.2% , $p<0.001$), 3 회 이상 풍선확장을 시행한 경우(21.1% vs 8.3% , $p=0.048$), 병변의 길이가 20mm 이상인 경우(71.1% vs 33.7% , $p<0.001$), troponin-T 수치가 0.25ng/ml 이상인 경우(57.9% vs 22.6% , $p<0.001$) 그리고 벽운동 장애 지수가 1.3 이상인 경우(77.8% vs 50% , $p=0.005$)가 no-reflow/slow flow 군에서 더 많았다. 이 변수들을 대상으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 한 결과 재관류까지의 시간이 6 시간 이상인 경우(위험도 4.74, $p=0.002$), 병변의 길이가 20mm 이상인 경우(위험도 4.17, $p=0.007$), troponin-T 수치가 0.25ng/ml 이상인 경우(위험도 4.54, $p=0.003$)가 no-reflow/slow flow 현상 발생의 독립적 위험인자였다.

결론: 급성 심근경색증에서 no-reflow/slow flow 현상의 발생은 혈관 폐쇄 시간(재관류까지의 시간), troponin-T 수치 및 시술 병변의 길이와 관련이 있다. 이것을 기준으로 급성 심근경색증에서 일차적 관동맥 중재술시 no-reflow/slow flow 현상 발생의 고위험군 환자를 선별하여, 원위부 보호기구 같은 추가적 치료의 적절한 사용이 no-reflow/slow flow 현상을 예방하는 데 도움을 줄 것으로 기대된다.

핵심어: No-reflow/slow flow 현상, 심근경색증

I. 서론

급성 심근경색증에서 일차적 관동맥 중재술은 혈전 용해제보다 생존율을 증가시키고, 재경색이나 재허혈을 감소시켜 표준치료로 널리 시행되고 있다(Grines 등, 1993; Stone 등, 1995; GUSTO IIb investigator, 1997). 그러나 폐쇄부위 심외막 관동맥의 재개통후에도 심근 관류가 부족하여 정상적인 혈류 공급이 되지 않는 no-reflow/slow flow 현상의 발생이 약 30%이상까지 보고되었고, 이러한 no-reflow/slow flow 현상의 발생은 임상적 및 기능적 예후에 나쁜 영향을 주는 것으로 잘 알려져 있다(Ito 등, 1992; Ito 등, 1996). 또한 관동맥 중재술시 발생하는 미세혈전등의 원위부 색전은 no-reflow/slow flow 현상 발생의 중요한 원인으로 여겨지고 있으며(Khan 등, 1998; Topol 등, 2000; Kotani 등, 2002) 이의 예방을 위해 원위부 보호기구(distal protection device)가 사용되었으나, 그 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 많이 있다(윤 등, 2006; 탁 등, 2007; Stone 등, 2005). 본 연구에서는 급성 심근경색증에서 일차적 관동맥 중재술시 no-reflow/slow flow 현상 예방을 위하여 원위부 보호기구 등과 같은 추가적 치료가 도움이 될 수 있는 환자의 선별을 위해, no-reflow/slow flow 현상 발생의 임상적 및 관동맥 조영술상의 예측 인자를 평가하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

A. 연구대상

아주대 병원에서 급성 심근경색증으로 진단받고 12시간 이내에 일차적 관동맥 중재술이 시행된 122명의 환자를 대상으로 임상적, 심초음파 및 관동맥 조영술 소견을 후향적 분석하였다. 초기 임상적 소견 및 일차적 관동맥 중재술 시술 관련요인을 분석하기 위해 미세혈관 기능에 영향을 줄 수 있는 glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker antagonist를 투여 받은 환자과 원위부 보호기구를 사용한 환자는 제외하였다. 또한 과거에 관동맥 스텐트 시술환자, 관동맥 우회로술을 시행받은 환자, 심근경색의 과거력이 있는 환자 그리고 혈전용해제 치료를 받은 환자 등은 제외하였다.

B. 관동맥 조영술 및 스텐트 시술

응급실 내원시 aspirin 300mg과 ticlopidine 500mg 또는 clopidogrel 300mg을 경구 투여하였으며, unfractionated heparin 5000단위를 정주한 후 1000U/hr로 지속적 정주하여 시술 중 activated clotting time(ACT)을 300-350초로 유지하였다. 관동맥 조영술은 Seldinger씨 방법을 이용하여 대퇴 동맥에 유도초를 삽입 후 시행하였으며, 시술은 풍선도자로 병변 부위를 먼저 확장한 다음 스텐트 삽입술을 시행하였다.

C. 심초음파

모든 환자에서 심초음파를 시행하였으며, modified Simpson's method로 좌심실 구혈율(ejection fraction)을 측정하였다. 또한, 미국 심초음파 학회 권고에 따라(Schiller등, 1989) 16분절 모델을 이용하여 국소적 좌심실 심근벽 운동이상을 평가하였으며, 벽운동 점수제(1=normokinesia, 2=hypokinesia, 3=akinesia, 4=dyskinesia)를 이용하여 벽운동 장애 점수의 합을 측정된 분절의 수로 나누어 심실 벽 운동지수(wall motion score index, WMSI)를 구하였다.

D. 용어의 정의

1. 급성 심근경색증 : 30분 이상 지속되는 전형적인 흉통, 심전도상 2개 이상의 연속된 유도에서 1mm 이상의 ST분절 상승(전흉부유도: 2mm이상), 심근효소 수치가 정상의 3배 이상 상승 중 2 가지 조건을 만족할 때 심근경색증으로 진단하였다.

2. Thrombus grade : 시술 전 촬영한 관동맥 조영술 상에서 6단계로 나누어 구분하였으며 grade 0는 혈전이 관찰되지 않는 경우, grade 1은 intraluminal haziness 소견이 있는 경우, grade 2는 혈전이 혈관 직경의 1/2 미만일 때, grade 3는 혈전이 혈관 직경의 1/2이상이나 2배 미만일 때, grade 4는 혈전이 혈관 직경의 2배 이상일 때, grade 5는 혈전에 의한 혈관의 완전 폐쇄시로 정의하였다.

3. No-reflow/slow flow 현상 : 스텐트 시술 후 촬영한 관동맥 조영술 상 혈관

박리(dissection)등의 기계적 폐쇄없이 Thrombolysis in myocardial infarction(TIMI) flow grade가 0,1,2 인 경우로 정의하였다.

E. 통계적 처리

응용 통계 프로그램인 Window용 SPSS 11.5를 이용하여 분석하였다. 연속 변수는 t-test를 사용하여 분석 후 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 비연속 변수는 chi-square test를 사용하여 분석하였으며 빈도를 백분율로 표시하였고, no-reflow/slow flow 현상의 독립적 위험 인자 분석을 위해 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미있는 것으로 정의하였다.

III. 결과

A. 환자 및 임상적 특징

전체 122명의 환자 중 38명(31%)의 환자에서 no-reflow/slow flow 현상이 발생하였다. 환자의 평균나이는 59 ± 13 세였으며, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 흡연력 등의 위험 인자는 두 군간에 차이가 없었으나 재관류까지의 시간은 no-reflow/slow flow군에서 reflow군(387분 vs 308분, $p=0.003$)보다 높았다(table 1).

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Reflow(n=84)	No-reflow /slow flow(n=38)	<i>p</i>
Mean age(years)	58 ± 13	61 ± 13	0.366
Male patients	66(78.6)	30(78.9)	0.963
Diabetes mellitus	14(16.7)	4(10.5)	0.376
Hypertension	39(46.4)	17(44.7)	0.862
Smoking	48(57.1)	27(71.1)	0.243
Lipid profile			
TC(mg/dL)	177 ± 36	191 ± 51	0.100
Triglyceride(mg/dL)	118 ± 60	99 ± 73	0.190
LDL(mg/dL)	108 ± 33	119 ± 39	0.127
HDL(mg/dL)	45 ± 10	43 ± 11	0.522
Killip classification			0.420
1	51(60.7)	18(47.4)	
2	13(15.5)	10(26.3)	
3	12(14.3)	7(18.4)	
4	8(9.5)	3(7.9)	
Reperfusion time(min)	308 ± 130	387 ± 133	0.003

© Data presented mean ± SD or number(%) of patients.

TC : total cholesterol, LDL : low-density lipoprotein, HDL : high-density lipoprotein

B. 혈액학적 및 심초음파 소견

내원 시 시행한 심근 효소 수치는 creatine kinase (221 ± 256 U/L vs 665 ± 935 U/L, $p=0.007$), creatine kinase-myocardial band (14.7 ± 27 ug/L vs 64.2 ± 109.5 ug/L, $p=0.010$), troponin-T (0.38 ± 1.60 ng/ml vs 1.11 ± 1.65 ng/ml, $p=0.026$) 모두 no-reflow/slow flow군에서 높았으며, 백혈구 수치, high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) 수치 등은 두 군간에 차이가 없었다. 심초음파상 좌심실 구혈율($54.7 \pm 11.8\%$ vs $48.6 \pm 13.6\%$, $p=0.017$)은 no-reflow/slow flow군에서 낮았으며, WMSI(1.37 ± 0.30 vs 1.54 ± 0.34 , $p=0.009$)는 no-reflow/slow flow군에서 높았다(Table 2).

Table 2. Laboratory and echocardiographic characteristics

	Reflow(n=84)	No-reflow /slow flow(n=38)	<i>p</i>
Peak CK(U/L)	2572 ± 2804	2450 ± 1936	0.814
Peak CK-MB (ug/L)	226.1 ± 178.9	235.3 ± 179.7	0.799
Initial CK(U/L)	221 ± 256	665 ± 935	0.007
Initial CK-MB (ug/L)	14.7 ± 27.5	64.2 ± 109.5	0.010
Troponin-T (ng/ml)	0.38 ± 1.60	1.11 ± 1.65	0.026
WBC(/ul)	11,374 ± 3,252	11,680 ± 3,364	0.635
hs-CRP(mg/dL)	1.25 ± 4.15	0.92 ± 1.22	0.700
EF(%)	54.7 ± 11.8	48.6 ± 13.6	0.017
WMSI	1.37 ± 0.30	1.54 ± 0.34	0.009

© Data presented mean ± SD or number(%) of patients.

CK : creatine kinase, CK-MB : creatine kinase-myocardial band, WBC : white blood cell,
hs-CRP : high sensitivity C-reactive protein, EF : ejection fraction, WMSI : wall motion
score index

C. 관동맥 조영술 및 관동맥 중재술 소견

관동맥 조영술 상 최소 혈관 내경(minimal luminal diameter), 참조 혈관의 크기(reference vessel diameter), 혈관과 스텐트 크기의 비율(vessel/stent diameter ratio) thrombus grade, 측부 혈류 유무 등은 두 군간에 차이가 없었다. 병변의 완전 폐쇄 소견인 TIMI flow grade 0인 경우도 두 군간에 차이가 없었다. 시술 병변의 위치가 좌전하행지(left anterior descending artery)인 경우가 no-reflow/slow flow군에서 더 많았으며(73.7% vs 45.2%, $p=0.011$), 시술 병변의 길이가 20mm 이상 되는 미만성 병변도 no-reflow/slow flow군에서 많았다(71.1% vs 34.5%, $p=0.001$). ACC/AHA classification C 인 경우가 no-reflow/slow flow군에서 더 많았으며(51.2% vs 81.6%, $p=0.006$), 사용된 스텐트의 수가 no-reflow/slow flow군에서 더 많았다(1.50 ± 0.60 vs 1.22 ± 0.44 , $p=0.013$, Table 3).

Table 3. Angiographic and procedural data

	Reflow(n=84)	No-reflow /slow flow(n=38)	<i>p</i>
Pre-DS (%)	91.70 ± 9.91	93.49 ± 8.72	0.374
Pre-MLD(mm)	0.29 ± 0.32	0.20 ± 0.32	0.247
Post-DS(%)	9.06 ± 6.47	9.04 ± 13.02	0.991
Post- MLD(mm)	2.95 ± 0.39	2.98 ± 0.34	0.711
Reference vessel(mm)	3.27 ± 0.38	3.25 ± 0.27	0.852
Vessel/stent ratio	1.02 ± 0.03	1.01 ± 0.02	0.087
Culprit vessel			0.011
LAD	38(45.2)	28(73.7)	
LCX	10(11.9)	1(2.6)	
RCA	36(42.9)	9(23.7)	
Length			0.001
discrete	10(11.9)	1(2.6)	
tubular	45(53.6)	10(26.3)	
diffuse	29(34.5)	27(71.1)	
pre-TIMI flow grade			0.188
0	34(40.5)	16(42.1)	
1	11(13.1)	6(15.8)	
2	10(11.9)	9(23.7)	
3	29(34.5)	7(18.4)	

ACC/AHA			
classification			0.006
B1	2(2.4)	0(0)	
B2	39(46.4)	7(18.4)	
C	43(51.2)	31(81.6)	
Thrombus grade			0.403
0	9(10.7)	3(7.9)	
1	17(20.2)	5(13.2)	
2	12(14.3)	4(10.5)	
3	7(8.3)	8(21.1)	
4	7(8.3)	2(5.3)	
5	32(38.1)	16(42.1)	
Presence of collateral flow	16(19.0)	10(26.3)	0.249
Final HP balloon use	19(22.6)	13(34.2)	0.178
Balloon times(n)	1.44 ± 0.75	1.74 ± 0.92	0.064
Stent number(n)	1.22 ± 0.44	1.50 ± 0.60	0.013

© Data presented mean ± SD or number(%) of patients.

DS : diameter stenosis, MLD : minimal luminal diameter, LAD : left anterior descending artery, LCX : left circumflex artery, RCA : right coronary artery, TIMI : thrombolysis in myocardial infarction, ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association, HP : high pressure

D. 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀분석

단변량 분석상(Table 4) 3회 이상의 풍선확장 시행한 경우(21.1% vs 8.3%, $p=0.048$)가 no-reflow/slow flow군에서 더 많았다. 재관류까지의 시간이 no-reflow/slow flow 현상과 밀접한 관련이 있어 재관류까지의 시간이 길어질수록 no-reflow/slow flow 현상의 발생률이 증가하였으며, 재관류까지의 시간이 6시간 이상 경과하면 no-reflow/slow flow 현상 발생률이 현저하게 증가함을 알 수 있었다(Fig. 1). 또한 병변의 길이가 20mm이상 되는 미만성 병변이 no-reflow/slow flow군에서 더 많았다(71.1% vs 33.7%, $p<0.001$, Fig. 2). No-reflow/slow flow 현상과 심근 troponin-T 수치 및 WMSI와의 관계 평가를 위해 receiver operating characteristic(ROC) curve를 이용하여 best-cut off value를 정하였으며, troponin-T 는 0.25ng/ml(sensitivity 61%, specificity 77%, area under the curve 0.682), WMSI 는 1.3(sensitivity 75%, specificity 57%, area under the curve 0.653)이 best cut-off value였다(Fig. 3). 이를 기준으로 단변량 분석결과 심근 troponin-T 수치가 0.25 ng/ml 이상인 경우가 no-reflow/slow flow군에서 많았으며(57.9% vs 22.6%, $p<0.001$, Fig. 4), WMSI가 1.3이상인 경우도 no-reflow/slow flow군에서 많았다(77.8% vs 50%, $p=0.005$). 이 변수들을 대상으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 재관류까지 시간이 6시간 이상인 경우(odd ratio 4.74, 95% confidence interval=1.74-12.92, $p=0.002$), 병변의 길이가 20mm 이상인 경우(odd ratio 4.17, 95% confidence interval=1.48-11.76, $p=0.007$) 그리고 심근 troponin-T 수치가 0.25ng/ml 이상인 경우(odd ratio 4.54, 95% confidence interval=1.65-12.50, $p=0.003$)가 no-reflow/slow flow 현상 발생의 독립적 예측 인자였다(Table 5).

Table 4. Univariate analysis

	Reflow(n=84)	No-reflow/slow flow(n=38)	<i>p</i>
Balloon times(≥ 3 회)	7 (8.3)	8 (21.1)	0.048
Stent number(≥ 2 개)	17(20.2)	17(44.7)	0.005
Reperfusion time (≥ 6 시간)	22 (26.2)	25 (65.8)	<0.001
Lesion length (≥ 20 mm)	28 (33.7)	27 (71.1)	<0.001
Troponin-T (≥ 0.25 ng/ml)	19 (22.6)	22 (57.9)	<0.001
WMSI ≥ 1.3	38 (50)	28 (77.8)	0.005

◎ Data presented number(%) of patients.

WMSI : wall motion score index

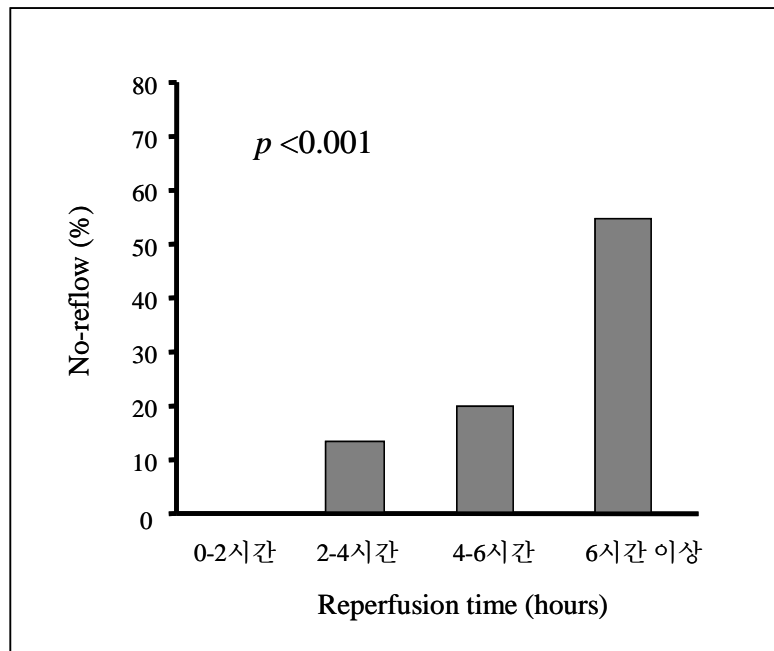


Fig. 1. The relationship between reperfusion time and the incidence of no-reflow/slow flow phenomenon. The incidence of no-reflow/slow flow phenomenon was increased with increasing reperfusion time. Significantly higher incidence of no-reflow/slow flow phenomenon was developed when reperfusion time was more than 6 hours.

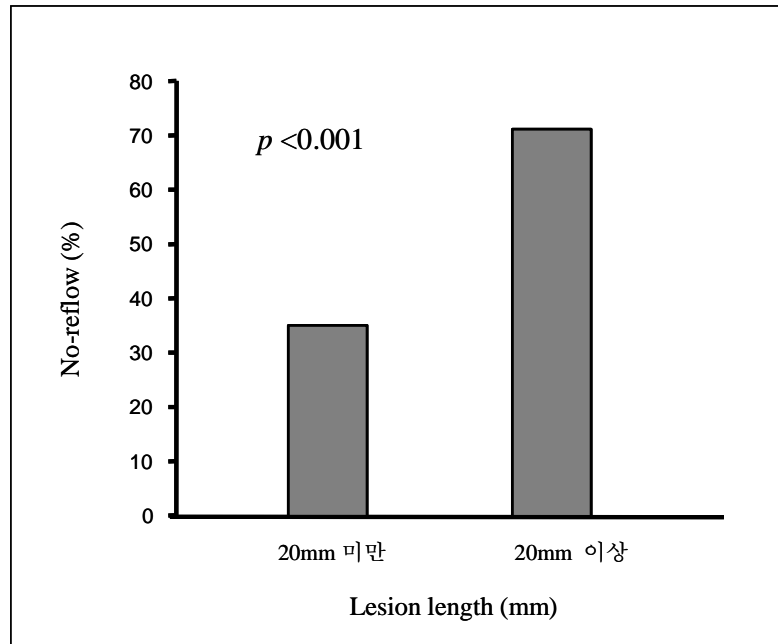


Fig 2. The relationship between lesion length and the incidence of no-reflow/slow flow phenomenon. The incidence of no-reflow/slow flow phenomenon was increased with lesion length more than 20mm(33.3% vs 71.1%, $p < 0.001$).

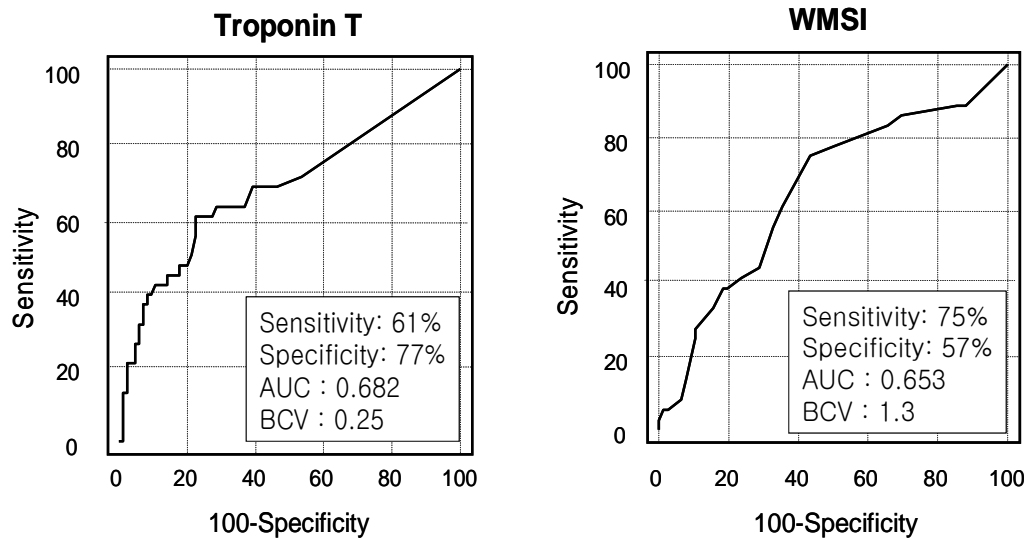


Fig. 3. The best cut-off value of troponin-T and wall motion score index(WMSI). Plot of the receiver operating characteristics (ROC) curve for cut-off value of troponin-T and wall motion score index for predicting development of no-reflow/slow flow phenomenon. The best cut-off value of troponin-T was 0.25 ng/ml(sensitivity 61%, specificity 77%, AUC 0.682) and wall motion score index was 1.3(sensitivity 61%, specificity 77%, AUC 0.682). AUC: area under the curve, BCV: best cut-off value

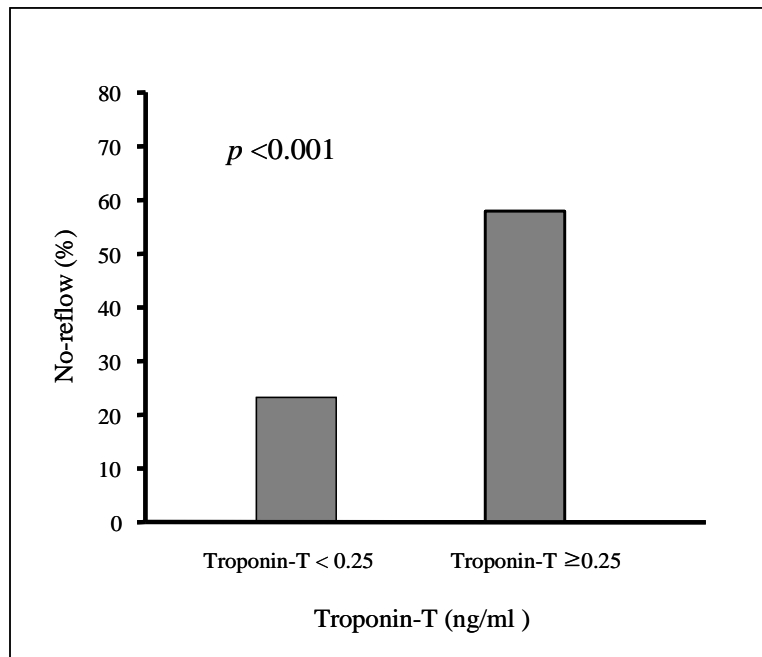


Fig. 4. The relationship between troponin-T and the incidence of no-reflow/slow flow phenomenon. The incidence of no-reflow/slow flow phenomenon was increased with troponin-T more than 0.25 ng/ml(22.6% vs 57.9%, $p < 0.001$).

Table 5. Multivariate logistic regression analysis

Variable	Odd ratio	95% CI	<i>p</i>
Balloon times($\geq 3\bar{x}$)	1.48	0.30-7.19	0.630
Reperfusion time (≥ 6 hours)	4.74	1.74-12.92	0.002
Lesion length (≥ 20 mm)	4.17	1.48-11.76	0.007
Troponin-T (≥ 0.25 ng/ml)	4.54	1.65-12.50	0.003
WMSI >1.3	2.65	0.91-7.73	0.073

CI : confidence interval

WMSI : wall motion score index

IV. 고찰

급성 심근경색증 환자에서 일차적 관동맥 중재술후에 발생하는 no-reflow/slow flow 현상은 나쁜 예후와 관련있다고 알려져 있다(Ito 등, 1996; Cura 등, 2001; Resnic 등, 2003). No-reflow/slow flow 현상의 발생 원인은 현재까지 명확하게 밝혀지진 않았지만, 심근 허혈에 의한 내피세포 손상 및 미세혈관 손상, 재관류시 발생하는 oxygen free radical 및 cytokine에 의한 손상 및 심근 세포 부종에 의한 기계적 압박, 내피세포와 혈소판, 백혈구의 상호작용에 의한 염증 세포의 침윤, 심근경색증 자체뿐 아니라 관동맥 중재술시 발생하는 미세혈전이나 죽상반 파편의 이동으로 원위부 혈관의 폐쇄, 교감신경계를 통한 혈관의 수축 등이 원인으로 제기되고 있다(Reffellmann과 Kloner, 2006). 이러한 원인들 중 가장 중요한 기전으로 알려진 관동맥 중재술시 발생하는 미세 혈전등에 의한 원위부 혈관의 폐쇄는 원위부 보호기구등의 사용으로 예방할 수 있을 것으로 생각되며 적절한 대상군을 선정하면 no-reflow/slow flow 현상 발생 감소 및 예후에도 도움을 줄 것으로 기대된다. 본 연구에서는 no-reflow/slow flow 현상 발생의 고위험군 환자를 선별하기 위해 임상적, 혈액학적, 심초음파적 및 관동맥 조영술 소견을 분석하였으며 그 결과 재관류까지의 시간, 병변의 길이, 심근 troponin-T 수치의 상승이 독립적 위험 인자였다.

A. 재관류까지의 시간과 no-reflow/slow flow 현상

No-reflow/slow flow 현상 발생에 있어 중요한 요소는 혈관의 폐쇄 시간과 경색 크기이다(Reffellmann과 Kloner, 2006). 혈관의 폐쇄, 즉 재관류까지의 시간이 길어질수록 no-reflow/slow flow 현상의 발생률은 증가한다. Yip 등은 no-reflow/slow flow 현상 발생률이 재관류 시간이 4시간 경과하면서부터 더 증가하였음을 보고하였으며(Yip 등, 2002), 본 연구에서도 재관류 시간이 지연될수록 no-reflow/slow flow 현상 발생률이 증가하며 6시간 이후부터 그 차이가 더 뚜렷하였다. 관동맥 폐쇄 시간이 길어지면 미세혈관 손상의 정도가 심해지게 되어, 일차적 관동맥 중재술로 심외막 관동맥의 재개통 후에도 손상된 미세혈관의 기능장애로 no-reflow/slow flow 현상이 발생하게 된다. 또한 초기의 혈소판과 적혈구가 주된 성분이었던 혈전이 조직화(organization)되어 더 단단해지게 되며, 이러한 조직화된 혈전(organized thrombus)은 관동맥 중재술시 분절된 파편(fragmented debris)으로 원위부 색전되어 미세혈관의 폐쇄 및 손상을 유발하게 되고 결국 no-reflow/slow flow 현상이 발생하게 된다(Yip 등, 2002). 뿐만 아니라 관동맥 폐쇄 시간이 길어지게 되면 심근 손상이 심해지고, 적절한 재관류 치료 후에도 심장 기능의 적절한 회복을 가져오지 못하게 되어 예후가 나쁘게 된다. 본 연구에서 재관류까지의 시간이 6시간 경과 후부터는 no-reflow/slow flow 현상의 발생률이 현저하게 증가하였으며, 급성 심근경색증 환자에서 6시간 이후에 관동맥 중재술시 no-reflow/slow flow 현상 예방에 더 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다.

B. 병변의 길이와 no-reflow/slow flow 현상

본 연구결과 no-reflow/slow flow 현상은 병변의 길이가 긴 미만성 병변에서 많이 발생하였다. 병변의 길이가 길면 죽상반(atheromatous plaque) 및 혈전의 양이 많게 되고, 이러한 병변을 치료하기 위해 시술 중 더 많은 횃수의 풍선확장과 스텐트를 사용하게 된다. 기존의 연구들에서 no-reflow/slow flow 현상은 혈전의 양 및 병변에 가해지는 손상, 즉 풍선도자의 시간, 고압력 풍선의 사용이 많을수록 죽상반이나 혈전의 원위부 색전이 많이 발생하여 no-reflow/slow flow 현상이 많이 발생한다고 알려져 있다(구 등, 2002; 박 등, 2004). 본 연구에서는 혈전의 양과 관련 있는 지표인 thrombus grade, 혈관 크기 그리고 vessel/stent diameter ratio와 no-reflow/slow flow 현상의 발생과는 연관성이 없었다. 그러나 2개 이상의 스텐트 삽입, 3회 이상의 풍선확장이 no-reflow/slow flow군에서 더 많아 병변에 가해지는 손상이 no-reflow/slow flow군에서 더 많았음을 알 수 있었으며, 이 결과를 이용하여 병변의 길이, 풍선확장 횃수에 대하여 로지스틱 회귀분석결과 병변의 길이가 독립적 위험인자임을 알 수 있었다. 이는 긴 병변 시술을 위한 더 많은 수의 풍선확장과 스텐트의 사용이 no-reflow/slow flow 현상 발생의 위험을 증가시켰을 가능성을 나타내며, 시술 시 조작을 최소화하는 것이 중요함을 시사한다.

C. 심근 효소 수치와 no-reflow/slow flow 현상

심근 효소 수치, 특히 내원 시 troponin-T 수치가 no-reflow/slow flow 현상 발생의 위험인자였다. 본 연구 결과 심근 troponin-T 수치가 0.25 ng/ml 이상인 경우가 no-reflow/slow flow 현상 발생의 위험이 증가하였다. 심근 troponin은 심근경색

진단에 있어 CK-MB보다 더 특이적인 검사법이며 예후와 밀접한 관련이 있어 입원시 측정된 troponin 수치가 높은 환자는 예후가 나쁘며, 이는 심한 관동맥 질환, 좌심실 기능의 저하 그리고 미세혈관 재관류의 불충분등으로 인한 것으로 설명되고 있다(Hartmann 등, 1999; Kurowski 등, 2002). 또한 심근 troponin은 증상 발생 3시간 후부터 상승하기 때문에 응급실 내원 시 측정된 심근 troponin의 상승은 관동맥 폐쇄시간이 그만큼 길다는 것을 반영하는 하나의 지표이다. 이처럼 응급실 내원시 측정된 심근 troponin은 심근 손상, 미세혈관 재관류의 장애, 관동맥 폐쇄 시간의 영향을 간접적 반영하는 지표로 심근 troponin 수치 상승은 no-reflow/slow flow 현상 발생을 예측할 수 있는 위험인자 중 하나가 될 것으로 생각된다. 본 연구에서 사용된 심근 troponin-T 수치 0.25ng/ml는 receiver operating characteristic(ROC) curve를 이용하여 얻은 best cut-off value이며 민감도 61%, 특이도 77%, area under the curve 0.682였다.

본 연구는 no-reflow/slow flow 현상 발생의 위험 인자를 임상적 소견, 혈액학적 검사, 심초음파 및 관동맥 조영술상 소견 및 시술관련 요인을 전반적으로 평가하였다. 또한 심근 효소 측정 시 기존의 연구에서는 대부분 시술 후 측정되는 peak CK-MB에 대한 평가가 이루어지고 troponin-T에 대한 평가가 없었으나, 응급실 내원 시 troponin-T 수치를 평가하여 시술 시 위험도를 예측하였다. 본 연구는 심근경색증 환자에서 초기 평가 항목 전반에 대한 평가를 한 점, 응급실 내원시 troponin-T 수치를 no-reflow/slow flow 현상 발생의 위험도로 예측한 점, 병변의 길이가 긴 경우 시술 관련 손상을 증가시켜 no-reflow/slow flow 현상 발생이 증가할 수 있음을 제시한 것은 기존의 연구 결과와 다른 점이라 할 수 있겠다. 심근경색증 환자에서 일차적 관동맥 중재술시 no-

reflow/slow flow현상의 예방 및 성공적인 시술을 위해서는 초기 및 시술 중 환자 평가가 중요하다. 본 연구에서 평가한 초기 평가 항목, 특히 내원시 측정된 troponin-T 수치는 현재 거의 모든 심근경색증 환자에서 시행되고 있는 검사로 no-reflow/slow flow 현상 발생 위험도 평가에 좋은 지표로 생각된다. 또 본 연구에서 병변의 길이와 풍선확장 횟수 등과 같은 시술 관련 요인과의 관계를 분석하여 no-reflow/slow flow 현상 발생의 예측 인자로 병변의 길이가 긴 미만성 병변을 위험 인자로 제시하였다. 미만성 병변은 시술 관련 손상 및 no-reflow/slow flow 현상 발생뿐 아니라, 스텐트의 재협착율도 높다. 따라서 심근경색증 환자에서 미만성 병변의 시술시 병변에 가해지는 손상의 최소화 및 적절한 스텐트의 선택이 no-reflow/slow flow 현상 발생의 최소화 및 장기 예후에도 중요할 것으로 생각된다.

비록 로지스틱 회귀분석에서 통계학적으로 의미있는 수치를 보이지는 않았지만, no-reflow/slow flow 현상 발생의 위험인자로 생각되고 있는 시술 중 병변 손상횟수 즉 풍선확장 횟수가 많았던 점, 심초음파상 wall motion score index가 높았던 점 등은 기존의 연구들과 일치하는 소견이었다. 그러나, 본 연구에서는 이전 연구에서 관계가 있다고 보고된 혈관의 크기나 혈전의 정도(thrombus grade)와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

D. 제한점

본 연구는 후향적으로 분석되었다. 또한 대상 환자수가 많지 않아서 대상군 선정에 있어서 선택 오류가 있을 수 있고, 결과 분석에 있어서 인과관계가

분명하지 않을 수 있다. 특히 병변의 길이 분석에 있어서, 로지스틱 회귀분석상 병변의 길이가 통계학적으로 의미있는 예측 인자였지만 풍선확장에 의한 병변 손상횟수 자체가 no-reflow/slow flow 현상을 초래한 것인지 긴 병변에 대한 시술과정에 의한 결과에 의한 현상인지 명확하지가 않다. 본 연구에서는 시술 관련 요인을 더 잘 평가하기 위해 미세혈관 기능에 영향을 미칠 수 있는 glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist를 사용한 환자들은 연구에서 제외하였다. 그러나 급성 심근경색증에서 glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist의 사용은 예후를 개선시키는 데 도움이 되며 심근경색증 환자에서 일차적 관동맥 중재술시 사용이 권장되고 있다. 따라서 이러한 약물치료를 시행한 환자들에서는 다른 시술 관련 요인들이 더 큰 영향을 미칠수도 있을 것으로 사료되며, 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 심근 troponin-T 수치는 ROC curve를 통한 best cut-off value이나 민감도(61%)와 특이도(77%)가 상대적으로 낮아 이에 대한 보다 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구에서 제시한 no-reflow/slow flow 현상 발생의 위험인자인 재관류까지의 시간, 병변의 길이, 내원시 심근 troponin-T 수치 등은 일차적 관동맥 시술 전에 쉽게 평가할 수 있는 항목으로, 이것을 기준으로 하여 고위험군 환자에서 원위부 보호기구의 사용이나 추가적 약물 치료등과 같은 적극적인 치료를 한다면 no-reflow/slow flow 현상을 예방하는 데 도움을 줄 것으로 기대되며 이에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

급성 심근경색증에서 no-reflow/slow flow 현상의 발생은 경색 관련 혈관의 폐쇄 시간(재관류까지의 시간), troponin-T 수치 및 병변의 길이와 관련이 있다. 이것을 기준으로 급성 심근경색증에서 일차적 관동맥 중재술시 no-reflow/slow flow 현상 발생의 고위험군 환자를 선별하여, 원위부 보호기구 같은 추가적 치료를 적절하게 한다면 no-reflow/slow flow 현상을 예방하고 예후를 개선시키는데 도움을 줄 것으로 기대되며 이에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS; DANAMI-2 Investigators: A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 349: 733-742, 2003
2. Cura FA, L'Allier PL, Kapadia SR, Houghtaling PL, Dipaola LM, Ellis SG, Topol EJ, Brener SJ; GUSTO IIB and RAPPORT Investigators: Predictors and prognosis of suboptimal coronary blood flow after primary coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 88: 124-128, 2000
3. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E; TIMI Study Group: Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation* 103: 2550-2554, 2001
4. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in

Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 328(10):673-679, 1993

5. GUSTO IIb investigator: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 336(23): 1621-1628, 1997
6. Hartmann F, Giannitsis E, Kurowski V, Frey N, Kampmann M, Katus HA: Risk stratification and therapeutic decision making in patients with acute coronary syndrome--the role of cardiac troponin-T. *Clin Chem Lab Med* 37: 1107-1111, 1999
7. Ito H: No-reflow/slow flow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3: 499-506, 2006
8. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T: Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 93: 223-228, 1996
9. 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* 85: 1699-1705, 1992
10. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A, Ikushima M, Tanaka K, Kitakaze M, Hori M, Higashino Y, Fujii K: Predictive factors for development of the no-reflow/slow flow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 38: 472-477, 2001
 11. Khan MM, Ellis SG, Aguirre FV, Weisman HF, Wildermann NM, Califf RM, Topol EJ, Kleiman NS: Does intracoronary thrombus influence the outcome of high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty? Clinical and angiographic outcomes in a large multicenter trial. EPIC Investigators. Evaluation of IIb/IIIa Platelet Receptor Antagonist 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 31: 31-36, 1998
 12. Koo BK, Choi DH, Shim DK, Kwon KW, Yoon YW, Yoon SJ, Jang YS, Shim WH, Cho SY, Baik SI: Effect of adjuvant balloon inflation on infarct artery flow after primary stenting. *Korean Circulation J* 32: 427-432, 2002
 13. Kotani J, Nanto S, Mintz GS, Kitakaze M, Ohara T, Morozumi T, Nagata S, Hori M: Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow/slow flow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 106: 1672-

1677, 2002

14. Kurowski V, Hartmann F, Killermann DP, Giannitsis E, Wiegand UK, Frey N, Müller-Bardorff M, Richardt G, Katus HA: Prognostic significance of admission cardiac troponin-T in patients treated successfully with direct percutaneous interventions for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Crit Care Med* 30: 2229-2235, 2002
15. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T, Hayakawa T: Angiographic no-reflow/slow flow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36: 1202-1209, 2000
16. Park JS, Bae JW, Koo BK, Yeon TJ, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Park YB, Choi YS, Chae IH, Choi DJ, Choi DH, Jang YS, Shim WH, Cho SY, Kim KS, Kim DW, Cho MC, Lee MM: Risk factors of no-reflow/slow flow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention with stent implantation. *Korean Circulation J* 34: 368-375, 2004
17. Petronio AS, De Carlo M, Ciabatti N, Amoroso G, Limbruno U, Palagi C, Di Bello V, Romano MF, Mariani M: Left ventricular remodeling after primary coronary

- angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine. *Am Heart J* 150:1015.e1-e9, 2005
18. Reffelmann T, Kloner RA: The no-reflow/slow flow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 101: 359-372, 2006
 19. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, Kirshenbaum JM, Rogers CD, Popma JJ, Piana R: No-reflow/slow flow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am heart J* 145: 42-46, 2003
 20. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 2(5): 358-367, 1989
 21. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, Hartzler GO, Overlie P, Donohue B, Chelliah N: Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 25(2): 370-377, 1995.

22. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, Schultheiss HP, Dulas D, Rutherford BD, Antonucci D, Krucoff MW, Gibbons RJ, Jones D, Lansky AJ, Mehran R; Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris (EMERALD) Investigators: Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 293: 1063-1072, 2005
23. Tahk SJ, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH, Gwon HC, Hong GR, Kim YJ, Hur SH, Kim KB, Koo BK, Lee SH, Yoon JH: Distal protection device protects microvascular integrity during primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction: A prospective, randomized, multicenter trial. *Int J Cardiol* (in press), 2007
24. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, Sano T, Nishida Y, Fukuda D, Shimada K, Yoshikawa J: No-reflow/slow flow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 105: 2148-2152, 2002
25. Topol EJ, Yadav JS: Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 101: 570-580, 2000
26. Yip HK, Chen MC, Chang HW, Hang CL, Hsieh YK, Fang CY, Wu CJ: Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion

in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow/slow flow phenomenon. *Chest* 122: 1322-1332, 2002

27. Yoon MH, Tahk SJ, Choi SY, Choi TY, Choi BJ, Choi JH, Yoo SY, Ahn SG, Zheng ZG, Hwang GS, Shin JH: Effect of distal protection device on the microvascular integrity in acute myocardial infarction during primary percutaneous coronary intervention. *Circ J* 70:1284-1289

– ABSTRACT –

**Clinical and Angiographic Predictive Factor for the Development of
No-reflow/Slow flow Phenomenon during Primary Percutaneous
Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction**

Hyung Mo Yang

Department of Medical Sciences

The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Seung Jea Tahk)

Background: No-reflow/slow flow phenomenon in acute myocardial infarction(AMI) patients is associated with poor clinical and functional outcomes. The use of distal protective device during primary percutaneous coronary intervention(PCI) for AMI reduce no-reflow/slow flow phenomenon in some patients, but not all cases. The identification of high risk group for development of no-reflow/slow flow phenomenon is important. We assessed the clinical and angiographic predictive factor for development of no-reflow/slow flow phenomenon after primary PCI in AMI patients.

Methods: Total 122 patients were performed primary PCI for AMI within 12hours of the onset of symptom. We divided patient into two groups - no reflow/slow flow group(TIMI

0,1,2) vs reflow(TIMI 3) group- compared clinical(risk factor, reperfusion time, Killip classification), laboratory(cardiac enzyme, WBC, hsCRP), echocardiographic(EF, WMSI), angiographic and procedural parameter including the balloon times at infarct-related artery during primary PCI.

Results : The incidence of no-reflow/slow flow phenomenon was 31%(38 patients). There were no difference in risk factor, preintervention diameter stenosis, minimal luminal diameter and reference vessel size between two groups. Cardiac enzyme(CK, CK-MB, troponin-T) at admission and wall motion score index(WMSI) were higher in no-reflow/slow flow group. Ejection fraction(EF) was lower in no- reflow group. Reperfusion time after 6 hours (65.8% vs 26.2%, $p<0.001$), more frequent predilatation(≥ 3 times) at infarct-related artery (21.1% vs 8.3%, $p=0.048$), lesion length ≥ 20 mm (71.1% vs 33.7%, $p<0.001$), troponin-T ≥ 0.25 ng/ml (57.9% vs 22.6%, $p<0.001$) and wall motion score index more than 1.3 (77.8% vs 50%, $p=0.005$) were more common at no-reflow/slow flow group. Multivariate logistic regression analysis revealed that reperfusion time after 6 hours(odd ratio 4.74, $p=0.002$), lesion length ≥ 20 mm(odd ratio 4.17, $p=0.007$) and troponin-T ≥ 0.25 ng/ml(odd ratio 4.54, $p=0.003$) were independent predictive factor for development of no-reflow/slow flow phenomenon.

Conclusion: Development of no-reflow/slow flow phenomenon during primary PCI in AMI patients is associated with the duration of occlusion(reperfusion time), troponin-T level and length of lesion. The identification of high risk patient for development of no-reflow/slow flow phenomenon and appropriate use of other therapeutic approach such as distal protective device are seemed to be beneficial during primary PCI in AMI patients.

Key words : No-reflow/slow flow phenomenon, Myocardial infarction