ST분절의 상승을 보이지 않는 급성 흉통 환자에서 심근조영 심초음파의 역할

연세대학교 대학원

의 학 과

민 필 기

ST분절의 상승을 보이지 않는 급성 흉통 환자에서 심근조영 심초음파의 역할

지도교수 정 남 식

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

민 필 기

민필기의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 12월 일

감사의 글

본 논문이 완성되도록 아낌없는 배려와 용기를 주신 정남식 교수님께 고개 숙여 감사드리며, 본 연구에 세심한 조언으로 도움을 주신 최규옥 교수님, 임세중 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 언제나 보이지 않게 끊임없이 격려해주신 부모님께 이 논문을 바칩니다.

저자씀

차 례

.

표 차 례

그 림 차 례

국문요약

ST분절의 상승을 보이지 않는 급성 흉통 환자에서 심근조영 심초음파의 역할

급성 흉통을 호소하여 응급실에 내원한 환자들에서 병력이나 심전도, 혈액 검사만으로는 허혈성 심질환을 감별 진단하는 데 많은 제한이 있기 때문에 이러한 환자군에서 이면성 심초음파를 이용하여 심근 허혈시 발생하는 국소적인 심근벽 운동의 장애 유무를 판별함으로써 흉통의 감별진단에 정확도를 올릴 수 있다고 보고되고 있다. 하지만 국소적인 심근벽 운동장애는 시간적으로 심근 허혈이 발생한 이후에 시간이 경과함에따라 발생되는 소견이며 심근 허혈이 있더라도 국소적인 심근벽 운동장애가 없는 경우도 있기 때문에 심근벽 운동장애와 심근 관류를 동시에 평가할 수 있는 진단 방법이 이러한 환자군에서 이용될 수 있다면 급성 흉통의 감별진단에 분별력과 정확도를 더 높일 수 있을 것으로 사료된다. 최근 초음파 영상 기술의 발달과 함께 폐 모세혈관을 통과할 수 있는 안정된 미세기포의 개발로 심근벽 운동과 심근 혈류를 동시에 측정할 수 있는 심근조영 심초음파 검사가 허혈성

심질환의 진단에 유용한 도구로서 기대를 모으고 있다. 급성 심근경색증 환자에서 심근의 생존능력을 판단하는 지표로서 심근조영 심초음파 검사를 통한 심근관류 측정의 유용성이 여러 연구에서 보고된 바 있으며 만성 허혈성 심질환 환자에서 부하심초음파 검사의 정확성을 높이기 위해서 이용한 보고들은 많으나 급성 흉통환자에서 심근조영 심초음파 검사를 이용한 심근관류의 평가가 허혈성 심질환의 진단과 고위험군의 판별에 어떠한 역할을 할 수 있는지에 대한 연구는 없다.

본 연구에서는 급성 흉통을 호소하여 응급실에 내원한 환자들 중에서 내원시 심전도상 ST분절 상승을 보이지 않는 101명의 환자들을 대상으로 perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin(PESDA)를 지속적으로 정맥 점적 투여하면서 low mechanical index power modulation 기법으로 실시간 심근조영 심초음파 검사를 통해 국소 심근벽 운동장애와 심근의 관류 결손을 동시에 평가함으로써 허혈성 심질환 진단의 정확도를 높이고 고위험군의 환자를 감별할 수 있는지 보고자 하였다.

총 101명의 대상환자 중 64명의 환자에서 관상동맥 조영술상 의미있는 관상동맥 협착(관상동맥 내경의 70%이상 좁아진 경우)이 관찰되었다. 58명의 환자에서 심장 사건(cardiac event)이 있었는데

심근경색이 발생한 예가 21명, 경피적 관동맥 성형술을 시행받은 예가 34명, 관상동맥 우회로술을 시행받은 예가 14명이었으며 사망한 환자는 없었다.

관상동맥 협착의 진단에 있어 이면성 심초음파 검사로 확인한 국소 심근벽 운동장애의 경우 민감도 57.8%, 특이도 83.8%, 양성예측도 86.0%, 음성예측도 53.4%였고, 심근조영 심초음파 검사로 평가한 심근 관류결손의 경우 민감도 73.4%, 특이도 81.1%, 양성예측도 87.0%, 음성예측도 63.8% 였다. 심장 사건의 발생에 대한 이면성 심초음파 검사의 민감도는 58.6%, 특이도는 79.1%였고, 심근조영 심초음파 검사의 민감도는 75.9%, 특이도는 76.7%였다. Univariate analysis에서 흡연력, 좌심실 구혈율, 심전도 이상, 국소 심근벽 운동장애, 심근 관류 결손 등이 심장 사건에 대한 의미있는 예측인자였으나($p<0.05$) multivariate analysis에서는 심근의 관류결손이 유일하게 심장 사건에 대한 독립된 예측인자임을 알 수 있었다. ($p<0.001$, odds ratio=8.37)

급성 흉통을 호소하는 환자에서 실시간 심근조영 심초음파 검사는 심근의 관류를 평가하면서 심근벽의 운동이나 심실의 수축기능을 동시에 확인할 수 있는 검사방법으로 이면성 심초음파 검사보다 민감도가 높을 뿐만 아니라 심장 사건이 예상되는

고위험군의 환자를 판별하는데도 도움을 줄 것으로 생각된다.

핵심되는 말 : 급성 흉통, 허혈성 심장질환, 심근조영 심초음파

ST분절의 상승을 보이지 않는 급성 흉통 환자에서 심근조영 심초음파의 역할

< 지도교수 **정 남 식** >

연세대학교 대학원 의학과

민 필 기

I. 서론

급성 흉통을 호소하여 응급실에 내원하는 환자 중 급성 관동맥 증후군으로 진단받는 경우는 대략 30% 정도인 것으로 알려져 있다[1]. 응급실에서 병력이나 심전도, 혈액학적 검사만으로 허혈성 심질환을 진단하는 데는 많은 제한이 있기 때문에 흉통을 호소하는 환자들의 대부분이 입원하여 검사를 받게 된다. 이러한 진단의 어려움을

극복하기 위해 응급실에서 초기에 쉽게 시행할 수 있는 검사로서 이면성 심초음파검사의 유용성이 여러 보고들에서 제시된 바 있는데[2] 심초음파검사는 국소 심근벽 운동장애를 관찰하여 허혈성 심질환을 감별할 수 있을 뿐 아니라 혈역학적 불안정의 원인이나 합병증을 진단하는데 효과적이고 다른 흉통의 원인을 감별하는데도 도움을 줄 수 있다. 그러나 협심증 환자에서는 이러한 심전도나 심초음파상의 변화가 나타나지 않는 경우가 많고 심근의 관류장애가 나타난 이후에 국소 심근벽 운동장애가 나타나고 그 다음에 심전도상의 변화가 나타나게 되므로[3,4] 흉통을 호소하여 내원한 환자들에서 심근의 관류장애 여부를 확인하는 것이 허혈성 심질환을 더 빠르고 정확하게 진단할 수 있는 방법이라 할 수 있다. 현재 동위원소 심근 관류스캔이 심근의 관류측정에 널리 사용되고 있으나 검사에 시간이 많이 소요되고 환자를 촬영실로 옮겨야 하므로 응급상황에서 적용하기에는 어렵다.

최근 초음파 영상 기술의 발달과 함께 심근조영 심초음파 검사가 허혈성 심질환의 진단에 유용한 도구로서 기대를 모으고 있는데 미세기포를 함유한 조영제를 정맥 내로 투여한 후 심근에 관류되는 미세기포에 반사되어 산란되는 초음파의 성질을 이용하여 심근관류를 평가하는 방법으로[5,6] 비교적 간단하고 즉시 육안적

평가가 가능하며 좌심실의 수축기능을 동시에 관찰할 수 있고 공간 분포적 해상도가 뛰어나므로 관류결손 심근의 부위와 크기를 정확히 평가할 수 있는 장점을 가지고 있다[7]. 초기의 미세기포는 관상동맥까지 도자를 삽입하여 조영제를 투여해야 했으나 폐 모세혈관을 통과할 정도로 크기가 작고 혈액내에서 오래 지속될 수 있는 2세대 조영제의 등장으로 말초정맥에 주사하여 좌심실의 조영을 얻을 수 있게 되었으며 최근에는 용해가 어려운 fluorocarbon gas를 albumin, surfactant, lipid, polymer shell 등의 내부에 넣은 3세대 미세기포를 이용하여 말초정맥주사로 좌심실 심근의 조영을 만족스럽게 얻을 수 있게 되었다[8]. 미세기포가 초음파에 노출되면 확장과 수축을 반복하는 진동현상(oscillation)을 일으키는데 미세기포는 심근조직과 달리 비선형적 진동(non-linear oscillation)을 일으키게 되고 받아들인 초음파 주파수의 배수 주파수를 갖는 초음파를 반사시킨다. 이를 이용한 second harmonic imaging 기법이 미세기포에 의한 선택적 영상을 얻기 위해 널리 이용되었으나 심근조직도 일부 비선형적 진동을 일으키고 심실내강에 비해 심근내의 혈류량이 적으므로 미세기포에 의한 심근의 조영을 증강시키기 위해 높은 강도의 초음파를 간헐적으로 주사하면서 미세기포가 파괴될 때의 강한 영상을 얻기위한 방법이

도입되었다[9,10]. 그러나 간헐적 영상으로는 좌심실의 기능을 평가하기 어려워 심근의 관류를 측정하면서 동시에 심근벽의 운동을 관찰할 수 있는 실시간 영상을 얻기 위한 방법들이 개발되었으며 낮은 mechanical index(MI)의 초음파를 이용하여 미세기포를 파괴시키지 않으면서 심근 자체의 영상은 최대한 상쇄시키고 미세기포에 의한 영상만을 선택적으로 보여주는 pulse inversion Doppler와 power modulation 기법 등을 이용하여 실시간으로 심근벽 운동을 관찰하면서 동시에 심근의 관류 영상을 얻는 것이 가능해졌다[11,12].

이제까지 허혈성 심질환에서의 심초음파 검사의 유용성은 대개 이면성 심초음파 검사와 도플러 심초음파 검사를 이용한 연구를 통해 밝혀졌다[13]. 최근 급성 심근경색증 환자에서 심근의 생존능력을 판단하는 지표로서 심근조영 심초음파 검사를 통한 심근관류 측정의 유용성이 여러 연구에서 보고된 바 있고[14,15] 만성 허혈성 심질환 환자에서 부하심초음파 검사의 정확성을 높이기 위해서 이용한 보고들은 많으나[12] 급성 흉통환자에서 심근조영 심초음파 검사를 이용한 안정시 심근관류의 평가가 허혈성 심질환의 진단과 고위험군의 판별에 어떠한 역할을 할 수 있는지에 대한 연구는 없다.

본 연구에서는 내원시 심전도상 ST분절 상승을 보이지 않는 급성 흉통 환자에서 perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin(PESDA)를 지속적으로 정맥내 점적 투여 하면서 실시간 심근조영 심초음파 검사를 시행하여 국소 심근벽 운동장애와 심근의 관류장애를 동시에 평가함으로써 허혈성 심질환 진단의 정확성을 높이고 고위험군의 환자를 예측할 수 있는지 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

2001년 11월부터 2002년 9월까지 연세의료원 응급실에 흉통을 호소하여 내원한 환자 101명에서 연속적이고 전향적인 방법으로 연구하였다. 내원시 심전도상 ST분절의 상승을 보인 급성 심근경색 환자와 혈역학적으로 불안정한 환자, 확장형 심근병증 환자, 비후성 심근병증 환자, 심초음파 상 양호한 영상을 얻을 수 없었던 환자들은 모두 대상에서 제외하였다.

2. 방법

가. 심전도

내원시 12-lead 심전도를 시행하여 2개이상의 연속된 lead에서 0.2mV이상의 T파 역위나 0.1mV이상의 ST분절 하강이 관찰되는 경우 허혈성 심질환을 의미하는 심전도 이상으로 정의하였다.

나. 심근효소

내원 직후와 내원 6시간 후에 TnT와 CK-MB를 시행하여 한 번 이상 TnT > 0.1ng/ml, CK-MB > 5ng/ml 인 경우 심근경색으로 정의하였다.

다. PESDA 조제

Perfluorocarbon(분자량 188g/mol) 8ml를 5% dextrose 12ml, 5% human albumin 4ml 와 주사기 내에서 잘 흔들어 혼합하였다. 이 혼합물을 80초 동안 초음파분해 (electromechanical sonication ; Heat System Inc. LA, California, USA)를 시행하였다. 초음파분해동안 전기에너지가 기계적 에너지(550W)로 전환되며, 최고 출력(maximal output)의 25 ± 3% (mean ± SD)가 되게 조절하여 전체 초음파분해 시간동안 124 ± 15W의 기계에너지가 전달되게 하였다. 이 에너지는 0.5 inch 초음파분해봉 단면을 통해서 전달되기 때문에 봉 단면에서의 에너지는 98 ± 11W/cm2가 전달된다. 이 방법으로 만들어진 PESDA는 그 크기가 4.7 ± 0.2 μm, 평균 농도가 1.3 ± 0.1 × 10^9 microbubbles/ml로 알려져 있다[16].

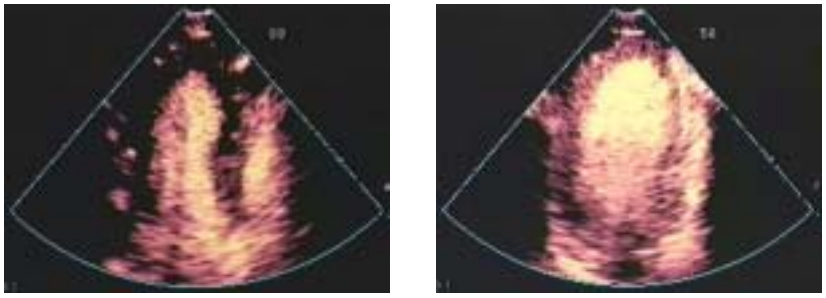
라. 이면성 심초음파 검사

내원 12시간 이내에 이면성 심초음파 검사를 시행하여 좌심실 구혈율을 측정하고 16-분절 모델을 이용하여 국소적인 좌심실 심근벽의 운동 이상을 평가하여 2개 이상의 영상구도(view)에서 한 분절 이상의 운동 이상이 있을 경우 국소 심근벽 운동장애로 정의하였다.

마. 심근조영 심초음파 검사

이면성 심초음파 검사를 시행한 후 생리식염수 60ml에 PESDA 40ml를 희석하여 적은 양(1ml/min)에서부터 정맥내 점적 투여를 하면서 심근에 균일하게 미세기포에 의한 관류 영상이 나타날 수 있도록 용량을 조절한 후 고에너지 초음파를 주사하여 심근의 미세기포를 제거한 뒤 심근벽에 미세기포가 재충전(refilling)되는 양상을 관찰하면서 이를 S-VHS 비데오 테이프에 기록하였다. 심첨4방도(apical 4 chamber view), 심첨3방도(apical 3 chamber view), 심첨2방도(apical 2 chamber view)에서 심근벽에 미세기포가 재충전되는 양상을 분석하여 관류장애 여부를 평가하였으며 미세기포가 고에너지 초음파에 의해 제거된 후 10번째 수축기말까지 한 분절이상에서 미세기포가 재충전 되지 못한 경우를 심근의 관류 장애로 정의하였다.(Figure 1) 심초음파검사는 digital ultrasound system(Sonos 5500, Agilent, Messachusetts, USA)을 이용하였고 low mechanical index Power Modulation imaging (MI 0.1 이하)을 이용한 실시간 심근조영 심초음파 검사를 시행하였으며, 검사 시작 전 gain을 최적으로 조정한 후 일정하게 유지하였다.

A



B

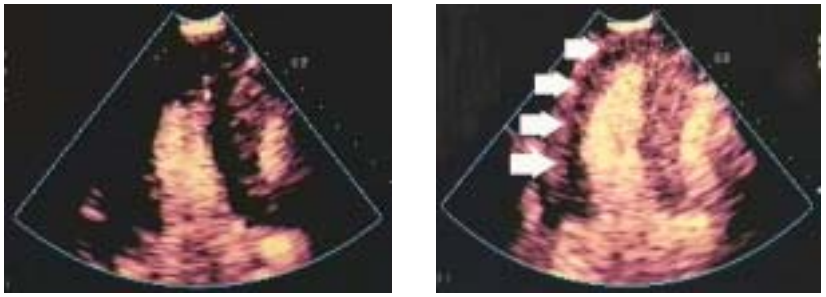


Figure 1. Examples of normal myocardial contrast enhancement and contrast defect detected by real time myocardial contrast echocardiography using low mechanical index. **(A)** A normal subject ; The first endsystolic frame after microbubble destruction with high mechanical index ultrasound. LV wall is visualized as black due to absence of signals from the microbubbles(left). Note even enhancement of LV wall with the replenished microbubbles at the 10^{th} endsystolic frame(right). **(B)** A patient with the left anterior descending artery and the left circumflex artery stenoses ; The first endsystolic frame after the microbubble destruction(left). Non-enhancement at the apex and the lateral wall of the LV(arrows) is prominent at the 10^{th} endsystolic frame due to the perfusion abnormality(right).

바. 관상동맥 조영술

이면성 심초음파 검사와 심근조영 심초음파 검사를 시행한 후 48시간 이내에 관상동맥 조영술을 시행하여 관상동맥 협착부위와 협착정도를 확인하였다. 관상동맥 조영술은 Seldinger방법에 의하여 대퇴동맥에 경피적으로 심도자를 삽입한 후 Judkins방법으로 좌우관상동맥에 심도자를 통하여 혈관조영제를 주입하면서 여러 각도에서 촬영하였고 A-com projector를 이용하여 관상동맥의 내경을 정량적으로 측정하여 협착 주위에서 가장 가까운 정상 관상동맥의 직경과 비교한 후 협착의 정도를 백분율로 표시하였다. 관상동맥 내경이 70%이상 좁아졌을 때 의미있는 관상동맥 협착으로 정의하였다.

사. 영상자료해석

세 명의 관찰자가 각 환자의 임상적 정보 및 관상동맥 조영술의 결과를 모르는 상태에서 이면성 심초음파 검사및 심근조영 심초음파 검사의 결과를 분석하여 좌심실 국소 심근벽 운동장애와 심근 관류결손을 진단하였다.

아. 결과분석 및 통계처리

입원 중 심장 사건(cardiac event)은 사망, 심근경색, 관상동맥 성형술이나 관상동맥 우회로술 등의 관상동맥 재관류술을 시행받은 경우로 정의하였다. 연속변수는 t-검정, 명목변수는 카이제곱 검정을 이용하여 분석하였고 단일 검정에서 의미가 있었던 변수들을 대상으로 다변량 로지스틱 분석을 시행하였다. 통계분석은 SPSS for windows version 11.0을 이용하였으며 $p<0.05$ 일 때 통계적으로 의미있는 결과로 해석하였다.

III. 결과

1. 대상 환자의 특성

대상 환자는 모두 101명이었으며, 그 중 남자가 57명, 여자가 44명이었고, 연령은 평균 61 ± 10 세였다. 대상 환자 모두에서 이면성 심초음파 검사와 심근조영 심초음파 검사 시행 후에 관상동맥 조영술을 시행하였고 관상동맥 조영술 결과 의미있는 관상동맥 협착(내경의 70%이상)을 보인 환자는 총 101 명의 대상 환자 중 64명이었다. 대상 환자들의 임상적 특성은 Table1과 같다.

Table 1. Baseline characteristics of 101 study patients

Age (yr)	61 ± 10
Male	57 (56.4%)
Ejection fraction (%)	61 ± 9
Risk factors	
Diabetes mellitus	18 (17.8%)
Hypertension	57 (56.4%)
Smoking	44 (43.6%)
Dyslipidemia[1]	53 (52.5%)
Coronary angiography	
Normal/minimal	37 (36.6%)
1 VD	27 (26.7%)
2 VD	20 (19.8%)
3 VD	17 (16.8%)

[1] dyslipidemia – total cholesterol > 200 mg/dl or LDL > 130 mg/dl or HDL < 40 mg/dl

2. 관상동맥 협착의 진단

관상동맥 조영술 결과 70% 이상의 의미있는 협착을 보인 64명 중에서 T파 역위나 ST분절 하강 등의 심전도 이상소견은 28명에서 관찰되었고 심근효소의 상승을 보인 환자는 21명이었다. 이면성 심초음파 검사상 국소 심근벽 운동장애가 관찰되었던 환자는 34명이었고 심근조영 심초음파 검사에서는 44명에서 심근 관류 결손을 나타내었다. 의미있는 관상동맥 협착을 보이지 않았던 37명 중 15명은 정상 관상동맥 소견이었고 18명은 관상동맥의 내경 협착이 50% 미만이었으며 4명의 환자에서는 50%~70% 사이의 내경 협착이 관찰되었다. 의미있는 관상동맥 협착이 없었던 37명 중 국소 심근벽 운동장애는 6명에서 관찰되었고 7명에서 심근조영 심초음파상 심근의 관류결손을 나타내었으며 심근경색은 3명이었다. 관상동맥 조영술을 gold standard로 하였을 때 의미있는 관상동맥 협착의 진단에 있어 이면성 심초음파 검사로 국소 심근벽 운동장애를 근거로 평가한 경우 민감도 57.8%, 특이도 83.8%였고 양성 예측도와 음성 예측도는 각각 86.0%, 53.4%였다. 심근조영 심초음파 검사상 심근 관류결손을 근거로 평가한 경우 민감도 73.4%, 특이도 81.1%였고 양성 예측도와 음성 예측도는 각각

87.0%, 63.8%였다. (Table 2)

Table 2. Accuracy in the diagnosis of coronary artery stenosis

	EKG	Cardiac Enzyme	RWMA by 2DE[1]	Perfusion Defect by MCE[2]
Sensitivity(%)	46.9	28.1	57.8	73.4
Specificity(%)	75.7	91.9	83.8	81.1
Positive predictive value (%)	76.9	85.7	86.0	87.0
Negative predictive value (%)	45.2	42.5	53.4	63.8

[1]RWMA by 2DE : regional wall motion abnormality by two-dimensional echocardiography

[2]Perfusion Defect by MCE : perfusion defect by myocardial contrast echocardiography

관상동맥 조영술의 결과를 좌전하행동맥, 좌회선동맥, 우관상동맥의 세 영역으로 구분하였을 때 총 303 관상동맥 영역을 관찰하였고 의미있는 협착이 있었던 영역은 총 114개 였고 좌전하행동맥 영역이 55개, 좌회선동맥 영역은 38개, 우관상동맥 영역은 21개였다. 각 영역별로 국소 심근벽 운동장애와 심근 관류 결손의 민감도와 특이도를 알아보았다. 우관상동맥 영역을 제외하고 좌전하행동맥과 좌회선동맥 영역의 심근허혈 진단에서 심근 관류결손은 국소 심근벽 운동장애에 비해 높은 민감도를 보였다. (Table 3 – Table 5)

Table 3. Accuracy in the diagnosis of left anterior descending artery stenosis

	RWMA by 2DE[1]	Perfusion Defect by MCE[2]
Sensitivity(%)	43.6	74.5
Specificity(%)	93.5	82.6

[1]RWMA by 2DE : regional wall motion abnormality by two-dimensional echocardiography

[2]Perfusion Defect by MCE : perfusion defect by myocardial contrast echocardiography

Table 4. Accuracy in the diagnosis of left circumflex artery stenosis

	RWMA by 2DE[1]	Perfusion Defect by MCE[2]
Sensitivity(%)	23.7	52.6
Specificity(%)	95.2	90.5

[1]RWMA by 2DE : regional wall motion abnormality by two-dimensional echocardiography

[2]Perfusion Defect by MCE : perfusion defect by myocardial contrast echocardiography

Table 5. Accuracy in the diagnosis of right coronary artery stenosis

	RWMA by 2DE[1]	Perfusion Defect by MCE[2]
Sensitivity(%)	23.8	9.5
Specificity(%)	91.3	95.0

[1]RWMA by 2DE : regional wall motion abnormality by two-dimensional

echocardiography

[2]Perfusion Defect by MCE : perfusion defect by myocardial contrast echocardiography

3. 심장 사건의 예측

101명의 대상환자 중 총 58명의 환자에서 심장 사건이 있었으며 이 중 심근경색은 21명이었고 관상동맥 협착증으로 경피적 관상동맥 성형술을 시행받은 환자가 34명, 관상동맥 우회로술을 시행받은 환자가 14명이었으며 사망한 환자는 없었다. 관상동맥 조영술 상 의미있는 관상동맥 협착이 있었던 64명 중 55명에서 심장 사건이 있었으며 3명은 의미있는 관상동맥 협착이 관찰되지 않았다. 심장 사건이 없었던 43명과 비교하였을 때 심장 사건이 있었던 군에서 남자가 많았고, 흡연자가 많았다. (p<0.05) (Table 6)

Table 6. Comparison of clinical variables in relation to cardiac event status

	Without Cardiac Events (n = 43)	With Cardiac Events (n = 58)	*P* Value
Age (yr)	60 ± 11	61 ± 9	0.420
Male	17 (16.8%)	40 (39.6%)	0.003
SBP (mmHg)	152 ± 34	146 ± 26	0.309
DBP (mmHg)	87 ± 18	85 ± 12	0.463
Diabetes	5 (5.0%)	13 (12.9%)	0.161
Hypertension	23 (22.8%)	34 (33.7%)	0.607
Smoking	11 (10.9%)	33 (32.7%)	0.002

Dyslipidemia[1]	18 (17.8%)	35 (34.7%)	0.054

[1] dyslipidemia – total cholesterol > 200 mg/dl or LDL > 130 mg/dl or HDL < 40 mg/dl

심장 사건을 종말점(end-point)으로 하였을 때 심장 사건의 예측에 대한 이면성 심초음파 검사상 국소 심근벽 운동장애의 민감도는 58.6%, 특이도는 79.1%, 양성예측도 79.1%, 음성예측도 58.6%였고 심근조영 심초음파 검사상 심근 관류결손의 민감도는 75.9%, 특이도 76.7%, 양성예측도와 음성예측도는 각각 81.5%, 70.2% 였다.(Table 7)

Table 7. Accuracy in the prediction of cardiac events

	RWMA by 2DE[1]	Perfusion Defect by MCE[2]
Sensitivity (%)	58.6	75.9
Specificity (%)	79.1	76.7
Positive predictive value (%)	79.1	81.5
Negative predictive value (%)	58.6	70.2

[1]RWMA by 2DE : regional wall motion abnormality by two-dimensional echocardiography

[2]Perfusion Defect by MCE : perfusion defect by myocardial contrast echocardiography

Univariate logistic regression analysis를 시행한 결과 흡연력, 좌심실 구혈율, 심전도 이상, 이면성 심초음파 검사상 국소 심근벽

운동장애, 심근조영 심초음파 검사상 심근 관류결손 등이 심장 사건에 대한 의미있는 예측인자였다.(Table 8)

Table 8. Predictors of cardiac events by univariate analysis

	Odds ratio (95%CI)	*P* value
Smoking	3.84(1.62~9.07)	0.002
Ejection fraction	0.93(0.88~0.97)	0.003
Abnormal ECG	2.72(1.15~6.40)	0.022
RWMA by 2DE[1]	5.35(2.17~13.18)	<0.001
Perfusion Defect by MCE[2]	10.37(4.10~26.20)	<0.001

[1]RWMA by 2DE : regional wall motion abnormality by two-dimensional echocardiography

[2]Perfusion Defect by MCE : perfusion defect by myocardial contrast echocardiography

Univariate analysis에서 의미있었던 심장 사건의 예측인자들을 대상으로 multivariate logistic regression analysis를 시행한 결과 심근조영 심초음파로 진단한 심근의 관류결손이 유일하게 심장 사건의 독립된 예측인자임을 알 수 있었다.(Table 9)

Table 9. Predictors of cardiac events by multivariate analysis

	Odds ratio (95% CI)	*P* Value
Smoking	1.27 (0.36~4.48)	0.710
Ejection fraction	0.97 (0.90~1.04)	0.384
Abnormal ECG	2.81 (0.94~8.45)	0.066
RWMA by 2DE[1]	1.03 (0.26~4.17)	0.965

Perfusion Defect by MCE[2]	8.37 (2.59~27.01)	<0.001

[1]RWMA by 2DE : regional wall motion abnormality by two-dimensional echocardiography

[2]Perfusion Defect by MCE : perfusion defect by myocardial contrast echocardiography

IV. 고찰

Gramiak 등[17]에 의해 처음 기술된 이래 심근조영 심초음파는 주로 심장의 해부학적 구조나 단락 병변 등을 관찰하기 위한 도구로 이용되기 시작하였으나 다양한 조영제의 개발과 초음파 영상기술의 발달에 힘입어 여러 분야에 활용되고 있다. 조영제를 이용하여 심내막의 경계를 더욱 뚜렷이 관찰함으로써 특히 단순 심초음파 검사로 좋은 영상을 얻기 힘든 환자들에서 좌심실의 기능이나 심근의 국소적 운동장애 평가가 용이해졌을 뿐만 아니라[18,19] 관상동맥 질환에서 심근의 관류를 평가하기 위한 도구로서 널리 이용되고 있다.

심근의 관류를 평가하기 위한 검사로는 이제까지 방사성 동위원소를 이용한 관류스캔이 널리 이용되어왔는데, 심근조영 심초음파 검사 역시 심근의 관류량을 평가한다는 점에서는 동위원소 관류스캔과 유사하지만 몇가지 차이점이 있다. PESDA처럼 심근조영 심초음파 검사에서 조영제로 이용하는 미세기포는 혈관 내에만 분포하고[20] 세포간질이나 심근세포 내로

이동하지 않으며 혈관 내에서 적혈구와 동일하게 행동하므로 심근의 미세혈관을 통과할 수 있어 미세혈관기능의 온전성을 반영한다[21]. 반면 ^{99m}Tc-sestamibi와 같은 동위원소는 혈관외부로 확산되며 심근의 혈류량에 비례하여 심근세포의 세포막을 통과하여 세포내의 미토콘드리아에 축적되므로 심근세포막의 온전성과 대사기능을 반영한다[22]. 또한 심근조영 심초음파 검사는 동위원소 관류스캔에 비해 공간해상도가 뛰어나 관류되는 심근의 크기와 부위를 비교적 정확하게 판단할 수 있는 잇점이 있다[7].

폐 모세혈관을 통과할 수 있을 정도로 작고 혈액내에서 잘 파괴되지 않는 안정적인 미세기포의 개발과 더불어 초음파 영상 기술의 발달로 다양한 부하 심초음파 검사를 통해 심근 관류장애의 진단이 가능해졌는데 Kaul 등[23]은 안정시와 dipyridamole 부하시 MCE와 ^{99m}Tc-sestamibi SPECT의 결과를 비교하여 92%의 진단 일치율을 보고한 바 있으며 Porter 등[24]도 intermittent harmonic imaging을 이용하여 비슷한 결과를 보고하였다. 최근에는 Heinle 등[10]이 harmonic power Doppler imaging 을 이용하여 관상동맥 질환이 의심되는 123명의 환자에서 ^{99m}Tc-sestamibi SPECT의 결과와 비교하여 전체적으로 83%의 진단 일치율을 보고하였고 이는 특히 좌전하행지 영역에서 특히 높았다고 보고하였다. 심근

구획별 분석에서는 전중부 심실중격에서 가장 높았고 (82%) 기저부 외측벽(51%)이나 후외측벽(59%)에서는 낮게 나타났는데 조영제의 지속적 주입에도 불구하고 기저부에서 약화현상의 영향을 받기 때문으로 생각된다.

Porter 등[25]은 동물 실험에서 perfluorocarbon 미세기포의 지속적 주입과 intermittent harmonic imaging 기법을 이용하여 관상동맥 협착의 정도와 도부타민 부하시 관류장애 사이의 연관성을 보고하였는데 Cwajg 등[26]은 45명의 환자에서 accelerated intermittent imaging 기법과 Optison, PESDA의 지속적 정맥주입을 이용해 안정시와 도부타민 부하시에 심근조영 심초음파 검사를 시행하여 의미있는 관상동맥 협착의 진단에 있어 민감도가 10%이상 상승하였음을 보고하였다. 최근 Porter 등[12]은 low MI를 이용한 Pulse inversion Doppler imaging을 이용하여 실시간으로 심근의 관류와 심근벽 운동을 동시에 평가함으로써 관상동맥 협착의 진단에 유용한 검사임을 보고하였다.

이들의 연구를 종합하여 볼 때 미세기포를 정맥주사하면서 시행한 심근조영 심초음파 검사는 심근 관류결손을 비교적 정확히 진단할 수 있는 방법으로 사료된다. 하지만 이러한 연구들은 대부분 운동이나 약물 부하를 이용하여 심근허혈을 유도한 후 시행한

연구들이며 ST분절 상승을 보이지 않는 급성 흉통 환자에서 심근 관류결손의 확인이 관동맥 협착의 진단과 고위험군의 판별에 어떠한 역할을 할 수 있는지에 대한 연구는 없었다.

본 연구에서는 급성 흉통을 호소하여 응급실에 내원한 환자들 중 내원시 심전도상 ST분절 상승을 보이지 않는 환자들을 대상으로 약물이나 운동부하검사를 시행할 수 없는 상황에서 power modulation imaging을 이용한 안정시의 심근조영 심초음파 검사만을 시행하여 의미있는 관상동맥 협착을 진단하고 고위험군의 환자를 가려낼 수 있는지 보고자 하였다. Power modulation imaging은 power가 다른 pulse를 이용하여 심근조직으로부터의 linear echo는 상쇄시키고 미세기포의 nonlinear echo만을 관찰하는 방법으로 low MI를 이용하여 미세기포를 파괴시키지 않고 실시간으로 심근의 관류장애와 심실벽 운동을 관찰할 수 있는 검사방법이다.

의미있는 관상동맥 협착을 보이는 허혈성 심질환을 진단하는데 있어 심근조영 심초음파 검사는 이면성 심초음파 검사와 비슷한 수준의 특이도와 양성예측도를 유지하면서 높은 민감도와 음성예측도를 나타냈다. 본 연구에서는 심근조영 심초음파 검사의 정확성을 관상동맥 조영술의 결과를 기준으로 평가하였는데 관상동맥 조영술은 측부순환(collateral circulation)이나 no-reflow

현상 등 미세 혈관의 기능을 정확히 판단할 수 없어 심근 관류를 평가하기 위한 기준으로는 불완전한 면이 있으나, 심근관류 평가를 위해 흔히 이용되어왔던 ^{99m}Tc-sestamibi SPECT 등의 동위원소 관류스캔도 위양성, 위음성이 있을 수 있고 현재로서는 심근 관류의 척도가 될 수 있는 완전한 검사가 없기 때문에 저자들은 관상동맥 조영술을 기준으로 의미있는 관상동맥 협착을 내경의 70% 이상 좁아진 경우로 정의하였다. 이면성 심초음파 검사나 심근조영 심초음파 검사 시행 당시에는 대부분의 환자들에서 흉통이 소실된 상태였고 약물이나 운동부하 없이 안정시 검사만 시행하였기 때문에 심근경색 후 재관류가 된 경우나 기절심근(stunning myocardium), 동면심근(hibernating myocardium)의 경우 등 일부에서 관류결손을 보이지 않을 수도 있을 것으로 생각되는데 실지로 관상동맥질환이 있었던 64명의 환자 중 5명의 환자에서 국소심근벽 운동장애는 관찰되었으나 심근조영 심초음파상의 관류결손은 보이지 않았다. 그러나 대상 환자들이 급성 흉통을 주소로 내원하여 약물이나 운동부하 검사를 시행하기 어려운 상황에서 내원 12시간 이내에 심초음파 검사를 시행받았기 때문에 ischemic cascade[3,4]를 고려할 때 심근벽 운동 장애보다 선행하는 관류 결손의 이상이 관상동맥 협착의 진단에 더 예민한 방법일 것으로 생각되며 따라서

안정시 심근조영 심초음파 검사는 급성 흉통 환자에서 안전하고 빠르게 시행할 수 있으며 이면성 심초음파 검사보다 더 정확하게 관상동맥 질환을 진단할 수 있을 것으로 기대된다.

사망이나 심근경색, 경피적 관동맥 성형술 및 관상동맥 우회로술 등의 재관류술을 시행받은 경우를 심장 사건으로 정의하였을 때 이들 심장 사건의 예측에 대한 각 검사의 민감도와 특이도를 보면 역시 심근조영 심초음파 검사로 관찰한 관류결손의 경우 국소 심근벽 운동장애에 비해 높은 민감도를 보이고 있다. 각 인자들의 심장 사건에 대한 예측도를 보았을 때 univariate analysis에서는 흡연력, 좌심실 구혈율, 심전도 이상, 국소적 심근벽 운동장애, 심근 관류 결손 등이 모두 각각 통계적으로 의미있는 예측인자이나 심근조영 심초음파 검사로 확인한 심근의 관류결손은 multivariate analysis에서 다른 모든 인자를 고려하더라도 심장 사건에 대한 독립된 예측인자임을 확인할 수 있었다. 급성 흉통 환자들에서 심근경색이나 관상동맥 재관류술을 시행받을 정도의 심한 관상동맥 협착증을 가진 환자들을 고위험군이라 볼 수 있으며 따라서 급성 흉통환자에서 시행한 심근조영 심초음파 검사는 고위험군을 예측하는 데도 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 대상 환자수가 많지 않고 입원 중의 심장 사건에 국한했기 때문에

이러한 심장 사건이 환자의 장기적인 예후와 얼마나 연관되어 있는지는 알 수 없으며 향후 많은 수의 환자들을 대상으로 장기적인 추적 관찰이 필요할 것이라 생각된다.

심근조영 심초음파 검사의 경우 gain이 부적절하거나 초음파에 의한 미세기포의 파괴등으로 위양성이 나타날 수 있고 기저 심실중격, 기저 외측분절, 기저 하부벽에서 인접한 폐와 심근섬유의 배열의 차이로 인한 약화현상이 발생할 수 있는데[27], 본 연구에서도 좌회선동맥과 우측관상동맥 영역에서 위음성이 많았으며 이는 약화현상에 의해 정확한 분석이 어려웠기 때문으로 생각된다. 그 밖의 제한점으로 심근관류결손을 진단하는데 정량적 방법을 이용하지 않고 육안적인 방법을 사용한 점을 지적할 수 있으나 정량적 방법은 실제 임상에서 사용하기에는 어려움이 있고 육안적인 방법과 정량적인 방법 사이에 예민도와 특이도에 있어 유의한 차이가 없었다는 보고도 있었다[28]. 다만 심근조영 심초음파 검사를 연구와 임상에 폭넓게 활용하기 위해서는 투여하는 미세기포의 양과 농도, 심초음파 기계의 적절한 조절 등에 대한 일치된 기준과 쉽게 응용할 수 있는 정량적 분석방법의 개발 등이 향후 필요할 것으로 생각된다.

V. 결론

본 연구에서 저자들은 급성 흉통을 호소하여 내원한 환자들 중 심전도상 ST분절 상승을 보이지 않는 환자들을 대상으로 미세기포(PESDA)의 지속적 정맥 주사와 low MI power modulation 기법을 이용한 안정시 실시간 심근조영 심초음파 검사를 실시하여 심근의 관류를 평가함으로써 관상동맥 질환의 진단이 가능함을 보였다. 관상동맥 조영술을 기준으로 의미있는 관동맥의 협착을 진단하는데 심근 관류결손은 국소 심근벽 운동장애보다 민감도가 높았을 뿐만 아니라 심근조영 심초음파 검사로 평가한 심근의 관류 결손이 입원 중의 심장 사건에 대한 독립된 예측인자임을 확인하였다. 그러나 초음파에 의한 미세기포의 파괴와 심실외측벽이나 심실하벽에서의 약화현상 등으로 관상동맥 영역에 따라 진단율에 차이를 보였으며 대상 환자들의 장기적인 추적 관찰이 이루어지지 않아 입원기간 중에 관찰한 심장 사건이 어느 정도 환자의 장기적인 예후와 연관되어 있는지는 본 연구에서 구체적으로 확인할 수 없었다.

안정시 심근조영 심초음파 검사는 급성 흉통을 호소하는 환자들의 감별진단을 위해 안전하고 손쉽게 시행할 수 있고 심근의 관류를 평가하면서 심근벽의 운동이나 심실의 수축기능을 동시에 확인할 수 있는 검사방법으로 향후 약화현상 등 기술적인 문제점들에 대한 개선과 쉽게 응용할 수 있는 정량적 분석방법에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers : an idea whose time has come. Circulation 1998;98:1831-1833.
2. Autore C, Agati L, Piccininno M, Lino S, Musaro S. Role of echocardiography in acute chest pain syndrome. Am J Cardiol 2000;86(suppl):41G-42G
3. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. Am J Cardiol 1987;57:23C-30C
4. Leong-Poi H, Rim SJ, Le E, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia. Circulation 2002;105:987-992
5. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: 15 years of research and development. Circulation 1997;96:3745-3760
6. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: basic principles.

Prog Cardiovasc Dis 2001;44:1-11

7. Vernon S, Kaul S, Powers ER, Camarano G, Gimple LW, Ragosta M. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and previous myocardial infarction: comparison of myocardial contrast echocardiography and myocardial perfusion scintigraphy. Am Heart J 1997;134:835-840

8. Porter TR, Xie F. Visually discernible myocardial echocardiographic contrast after intravenous injection of sonicated dextrose albumin microbubbles containing high molecular weight, less soluble gases. J Am Coll Cardiol 1995;25:509-515

9. Senior R, Kaul S, Soman P, Lahiri A. Power Doppler harmonic imaging: a feasibility study of a new technique for the assessment of myocardial perfusion. Am Heart J 2000;139:245-251

10. Heinle SK, Noblin J, Goree-Best P, Mello A, Ravad G, Mull S, Mammen P, Grayburn PA. Assessment of myocardial perfusion by harmonic power Doppler imaging at rest and during adenosine stress: comparison with 99m Tc-sestamibi SPECT imaging. Circulation 2000;102:55-60

11. Gunda M, Mulvagh SL. Recent advances in myocardial contrast

echocardiography. Curr Opin Cardiol 2001;16:231-239

12. Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfeld D, O'Leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. J Am Coll Cardiol 2001;37:748-753

13. Fleischmann KE, Lee TH, Come PC, Goldman L, Cook EF, Caguoia E, Johnson PA, Albano MP, Lee RT. Echocardiographic prediction of complication in patients with chest pain. Am J Cardiol 1997;79:292-298

14. Main ML, Escobar JF, Hall SA, Killam AL, Grayburn PA. Detection of myocardial perfusion defects by contrast echocardiography in the setting of acute myocardial ischemia with residual antegrade flow. J Am Soc Echocardiogr 1998;11:228-235

15. Swinburn JMA, Lahiri A, Senior R. Intravenous myocardial contrast echocardiography predicts recovery of dysynergic myocardium early after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001;38:19-25

16. Porter TR, Xie F, Kricsfeld D, Armbruster RW. Improved myocardial contrast with second harmonic transient ultrasound contrast response imaging in humans using intravenous perfluorocarbon-

exposed sonicated dextrose albumin. J Am Coll Cardiol 1996;27:1497-1501

17. Gramiack R, Shah PM, Echocardiography of the aortic root. Invest Radiol 1968;3:356-358

18. Reilly JP, Tunick PA, Timmermans RJ, Stein B, Rosenzweig BP, Kronzon I. Contrast echocardiography clarifies uninterpretable wall motion in intensive care unit patients. J Am Coll Cardiol 2000;35:485-490

19. Rainbird AJ, Mulvagh SL, Oh JK, McCully RB, Klarich KW, Shub C, Mahoney DW, Pellikka PA. Contrast dobutamine stress echocardiography: clinical practice assessment in 300 consecutive patients. J Am Soc Echocardiogr 2001;14:378-385

20. Keller MW, Segal SS, Kaul S, Duling B. The behavior of sonicated albumin microbubbles within the microcirculation: a basis for their use during myocardial contrast echocardiography. Circ Res 1989;65:458-467

21. Skyba DM, Jayaweera AR, Goodman NC, Ismail S, Camarano G, Kaul S. Quantification of myocardial perfusion with myocardial contrast echocardiography during left atrial injection of contrast.

Circulation 1994;90:1513-1521

22. Dahlberg ST, Leppo JV. Physiologic properties of myocardial perfusion tracers. Cardiol Clin 1994;12:169-185

23. Kaul S, Senior R, Dittrich H, Raval U, Khattar R, Lahiri A. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography. Circulation 1997;96:785-792

24. Porter TR, Li S, Kricsfeld D, Armbruster RW. Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiographic windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging. J Am Coll Cardiol 1997;29:791-799

25. Porter TR, Li Shouping, Kilzer K, Deligonul U. Correlation between quantitative angiographic lesion severity and myocardial contrast intensity during a continuous infusion of perfluorocarbon-containing microbubbles. J Am Soc Echocardiogra 1998;11:702-710

26. Cwajg J, Xie F, O'Leary E, Kricsfeld D, Dittrich H, Porter TR. Detection of angiographically significant coronary artery disease with accelerated intermittent imaging after intravenous administration of ultrasound contrast material. Am Heart J

2000;139:675-683

27. Bach DS, Muller DWM, Cheirif J, Armstrong WF. Regional heterogeneity on myocardial contrast echocardiography without severe obstructive coronary artery disease. Am J Cardiol 1995;75:982-986

28. Nagueh SF, Vaduganathan P, Ali N, Blaustein A, Verani MS, Winters W, Zoghbi WA. Identification of hibernating myocardium: comparative accuracy of myocardial contrast echocardiography, rest-redistribution thallium-201 tomography and dobutamine echocardiography. J Am Coll Cardiol 1997;29:985-993

Abstract

The role of myocardial contrast echocardiography

in acute chest pain without ST elevation

Pil-Ki Min

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Namsik Chung)

Background: Two-dimensional echocardiography (2DE) plays an important role in the diagnosis of acute coronary syndrome in patients presenting with non-diagnostic ECG. We hypothesized that simultaneous assessment of myocardial perfusion and regional wall motion abnormality using real-time myocardial contrast echocardiography (MCE) provides more useful information than

routine 2DE in this clinical setting.

Methods: We prospectively enrolled 101 patients (age : 61±10 years, 57 men) who presented to the emergency room with acute chest pain. Within 12 hours of episodes of chest pain, two-dimensional echocardiography (2DE) was performed to evaluate regional wall motion abnormality and non-stress MCE was performed to assess perfusion defect using real-time low mechanical-index power modulation imaging while infusing PESDA continuously. Coronary angiography was performed in all patients. Cardiac events (myocardial infarction, revascularization, death) were analyzed.

Results: Of the 101 patients studied, 64 had significant coronary artery disease (diameter stenosis > 70%). Cardiac events occurred in 58 patients; 21 myocardial infarction, 34 percutaneous transluminal coronary angioplasty, and 14 coronary artery bypass graft. The sensitivity of 2DE and MCE for significant coronary artery stenosis were 57.8% and 73.4%, and the specificity were 83.8% and 81.1%, respectively. Among 58 patients with cardiac events, regional wall motion abnormality was observed in 34 (59%) patients, and perfusion defect was observed in 44 (76%) patients. The specificity of 2DE and

MCE for cardiac events were 79% and 77%, respectively. There were no significant differences in history of hypertension or diabetes, but male gender, smoking, and abnormal ECG (T inversion>0.2mV or ST depression>0.1mV) were more frequent in patients with cardiac events (p<0.05). With multivariate logistic regression analysis, only perfusion defect independently predicted cardiac events (p<0.001, odds ratio=8.37).

Conclusion: Real time MCE in patients with acute chest pain fairly predicts significant coronary artery stenosis, and identifies those who will have cardiac events.

Key words : chest pain, myocardial ischemia, echocardiography, contrast media,