

Coronary Circulation and Coronary Flow Reserve

아주대학교 의과대학 순환기내과

김 한 수

서 론

관상동맥의 혈류양상 및 혈류예비 (flow reserve)의 측정에는 관상동맥 생리적 협착 정도의 평가 뿐 아니라 관상동맥 확장성형술의 효과 판정 및 미세 혈관질환의 평가 등 여러가지 심장질환에서 시도되고 있다. 그러나 in vitro 실험 및 동물실험에서 이러한 관상동맥 혈류예비는 심박동수, 혈압, 수축력, 심실내의 전부하 (preload) 등 여러가지의 혈역학적 변화 뿐 아니라 심실비대, 심근경색 및 혈류증가를 관찰하기 위한 약제 등에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다.

관상동맥 혈류측정에는 digital subtraction angiography, 관상동맥에서의 thermodilution 방법 등 여러 방법이 있으나 대개 간접적인 측정 방법이라 하겠다. 최근에 정량적 관상동맥 조영술, 혈관내 초음파 및 Doppler signal 을 측정하는 방법들이 이용되고 있으며, 이 중 관상동맥내 Doppler를 이용하는 방법이 가장 직접적으로 혈류를 측정하는 방법이라 하겠다.

관상동맥 혈류예비력의 의미

관상동맥의 혈류는 혈관외적 압축력, 체액성 인자, 혈관 자체의 자동 조절능 등에 의하여 조절되고 있으며, 대사물질 및 신경에 의한 영향을 많이 받고 있다. 해부학적 구조상 심장의 관상동맥들은 심외막 관상동맥과 심근내로 들어가 있는 작은 혈관으로 구성되어 있다. 심외막 관상동맥 들은 단순히 혈액을 전달하는 혈관으로서 관상동맥 혈류에 거의 저항을 미치지 않으나, 심근내에 들어가 있는 50~500 μ meter 정도의 작은 혈관들은 주고 관상동맥의 혈류에 저항을 주는 “저항 혈관” 으로서의 구실을 하

고 있으며, 심근의 산소 요구량에 따라 관상동맥 혈류를 조절하는 중요한 기능을 담당하고 있다.

관상동맥 혈관의 저항은 심근내 혈관에 대한 혈관외적 압축력, 즉 심근내 장력에 영향을 주는 부하 및 심근 수축력에 의하여 영향을 받기 때문에, 심근에 대한 관상동맥의 혈류 공급은 대부분 이완기 동안 일어난다. 한편 수축기 동안 혈관 외적 압축력이 심외막 보다 심내막에 더 큰 영향을 미치기 때문에 수축기 관상동맥 혈류의 감소가 심하여 이 부위가 심근 허혈에 더 예민하게 된다.

관상동맥 혈류예비력 (coronary flow reserve)는 관상동맥의 기능을 평가하는 중요한 방법으로서, 기저 상태와 최대로 확장되었을 때의 관상동맥 혈류사이의 차이를 보는 것인데, 정상 심근내의 저항 혈관들은 최대 운동 부하시 기저 상태의 관상동맥 혈류를 5~6배 정도까지 증가 시킬 수 있는 능력을 갖고 있다. 관상동맥 혈류예비력은 심외막 관상동맥의 협착이 있는 경우에는 물론 감소하게 되지만, 고혈압에 이차적으로 동반되는 심근 비대, syndrome X 와 같은 미세 혈관 질환, 대동맥 협착증이나 대동맥 판막하 협착증 등에서는 관상동맥 조영술 상 정상 소견을 보이더라도 관상동맥 혈류예비력의 감소로 인하여, 협심증의 임상 양상을 나타낼 수 있다. 또한 심근 비대가 심하든지, 심박동수 및 전부하 (preload)가 증가되어 있는 상황에서는 관상동맥 혈류예비력이 감소되기 때문에, 심외막 관상동맥의 협착 정도에 비하여 더 심한 심근 허혈 소견을 나타낼 수 있다. 그러므로 관상동맥 혈류예비력의 측정을 통한 관상동맥 질환의 평가는 관상동맥 혈관 조영술 상의 협착의 유무 및 정도에만 의존하던 기존의 평가 방법에 많은 문제점이 있음을 제시하고 있다.

관상동맥 혈류예비력의 측정

관상동맥 혈류의 측정은 0.018 inch의 Doppler tipped wire를 coronary catheter를 통하여 관상동맥 내로 삽입하여 혈관이 좁아진 부위의 원위부에 위치시킨 후에 측정한다. 보통 측정하는 항목으로 수축기 또는 이완기 coronary flow velocity integral (CFVI)이 있는데 이것은 수축기 또는 이완기에 나타나는 혈류 속도 곡선의 면적을 구한 것이며 이것에 심박동수를 곱한 것을 수축기 또는 이완기 CFVI/min이라고 한다.

관상동맥 혈류예비력은 관상동맥에 도자를 통하여 adenosine (18mcg) 이나 papaverine을 bolus로 투여한 후 평균 혈류속도 (average peak velocity)와 기저상태에서의 평균 혈류속도의 비(ratio)로 구한다.

한편 경식도 심초음파를 이용하여 관상동맥을 관찰하고 관상동맥으로의 혈류를 Doppler를 이용하여 측정할 수 있다. 이 경식도 심초음파를 이용하여 관상동맥 좌전하행지는 54~100%, 또한 우관상동맥의 7~100% 정도에서 관찰할 수 있으며 특히 좌전하행지 근위부의 협착 여부 등을 평가하는데 우수한 것으로 되어 있다. 경식도 심초음파를 이용한 관상동맥 좌전하행지 혈류속도의 관찰률은 77~83%에서 가능한 것으로 알려져 있다.

관상동맥 혈류 속도에 영향을 주는 인자

관상동맥 혈류는 여러 인자들 즉 연령, 수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 승모판첨부에서의 Doppler 상 E/A ratio, 심근질량 등에 의하여 영향을 받는 것으로 알려져 있다.

그 중에서도 수축기 혈압 및 심박수가 관상동맥 혈류에 가장 많은 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 그러므로 관상동맥 혈류 속도 측정시 이들 인자들에 의한 영향을 고려하여야 하며 경우에 따라서는 이들 인자들로 교정을 해 줄 필요성이 있다.

한편 저자들은 심장 박동수를 증가시킬 때 관상동맥의 혈류양상 및 혈류 예비력의 변화를 관찰한 바 있다. 정상 관상동맥과 정상적인 좌심실 기능을 가진 환자에서 우심방을 pacing하여 심박동수를 증가시킬 때 관상동맥내 Doppler wire를 이용하여 혈류의 양상을 관찰하였다. 환자들의 기저 상태에서는 관상동맥 혈류예비력이 3.0 ± 0.5 이었는데 100회/분으로 pacing할 때 2.4 ± 0.4 으로 감소하였고, 120회/분으로 pacing할 때 2.0 ± 0.3 으로 감소하였다 ($p < 0.001$) (Figure 1). 심박동수가 증가함에 따라 총

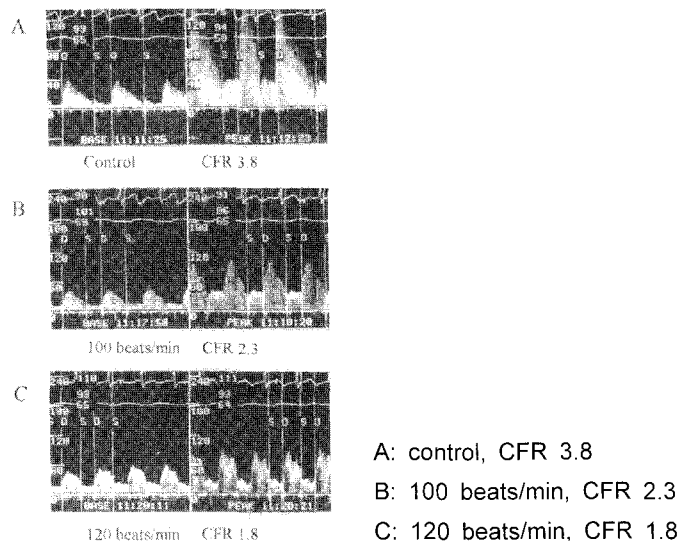


Figure 1. Recordings of resting and hyperemic coronary flow velocities at the proximal portion of the left anterior descending artery in response to pacing induced tachycardia. Note progressive reduction in coronary flow reserve(CFR).

CFVI/min은 기저시 증가하였으나 hyperemia시에는 변화가 없었다. 수축기와 이완기의 혈류양상의 변화는 심박동수가 증가함에 따라 기저상태에서 수축기 및 이완기의 CFVI/min은 증가한 반면, 관상동맥내 adenosine을 이용하여 hyperemia 상태를 유발하였을 때에는 심박동수가 증가함에 따라 수축기 CFVI/min은 증가하였으나 이완기 CFVI/min은 오히려 감소하는 추세를 보였다.

급성 심근경색에서 혈류예비력의 임상적 의의

급성 심근경색증 환자에서 경색관련 동맥의 재관류가 경색의 크기를 줄이고 좌심실 기능을 보호하며 예후에 중요한 역할을 함은 잘 알려져 있다. 그러나 성공적인 경색관련 동맥의 재관류 후에도 실제로는 심근조직의 관류에는 불충분한 경우가 있으며, 이러한 현상은 주로 심한 미세혈관의 손상(microcirculatory damage)이나 재관류 손상(reperfusion injury)과 관련이 있는 것으로 알려져 있고, 예후에 중요한 역할을 한다. 따라서 급성 심근경색증에서 경색관련 동맥을 재개통한 후에 경색심근의 관류 정도를 정확히 평가하는 것이 중요하며 심근의 microvascular integrity를 평가함은 실제 심장의 기능과 관련이 있는 심근조직의 관류 정도를 알 수 있고 심근의 생존가능성과 관련이 있으므로 환자의 예후를 예측할 수 있는 유용한 검사 중 하나이다.

최근의 연구에 의하면 심근 조영 심초음파(myocardial contrast echocardiography)를 이용한 microvascular integrity와 심근 생존가능성(myocardial viability)이 심근경색 후 좌심실 기능의 보전 및 좌심실 재형성 발생의 예방과 관련이 있다고 하였고, 이를 도부타민 부하 심초음파(dobutamine stress echocardiography)나 장기 추적 심초음파로 관찰하여 증명한 연구를 많이 보고하였으며, 또한 환자의 조기 및 장기적인 예후와 관련이 있음을 보고하였다. 그러나 경색 심근의 관류 정도를 평가하는 방법으로서 관동맥 중재 시술시 관동맥내 또는 정맥내의 심근 조영 심초음파는 정확하고 객관적인 평가를 위해서는 숙련된 검사 및 해독자가 필요한 단점이 있으며 PET(positron emission

tomography)나 MRI(magnetic resonance imaging)는 고가의 장비를 필요로 하므로 실제적으로 임상에서는 널리 쓰이지 못하는 단점이 있다.

최근의 보고에 의하면 심근 조영 심초음파에 의한 미세혈관 순환(microcirculation)의 평가가 관동맥내 Doppler 유도철선(intracoronary Doppler guide wire)을 이용한 관동맥 혈류예비력(coronary flow reserve)과 관련이 있으며 유의한 관동맥 협착을 제거한 후 측정된 관동맥 혈류예비력은 미세혈관 순환 및 심근의 생존가능성을 잘 대표할 수 있고 좌심실 기능의 회복과 관련이 있다고 하였다. 그러나 관동맥 혈류예비력과 관련하여 급성 심근경색 후 장기적인 예후에 대해서는 아직까지 연구된 바가 없었으며 저자 등은 관동맥 혈류예비력이 급성 심근경색 후 2년간 추적관찰 기간 동안 환자의 예후와 관련된 심장관련 주요사건(사망, 울혈성 심부전 \geq NYHA 3, 급성 심근경색의 재발)에 어떠한 영향을 주며 이러한 사건의 발생 여부의 예측치로서의 관동맥 혈류예비력의 유용성을 평가해 보았다.

저자 등의 연구에서 경색 초기에(6 \pm 3일) 성공적인 재관류술을 시행한 후 Doppler 유도 철선을 이용하여 경색관련 동맥의 혈류예비력을 측정된 후 2년간 장기 추적하면서 관찰하였는데 심장관련 주요사건이 발생하였던 군에서 의미있게 평균 연령이 높았고, 심박수는 의미있게 상승하였으며 좌심실 확장기말 용적, 좌심실 수축기말 용적이 의미있게 증가되어 있었다. 반면 좌심실 구혈율, 최대 충혈시의 평균 최고 속도 및 관동맥 혈류예비력은 의미있게 감소되어 있었다. 따라서 Doppler 유도철선을 이용하여 측정된 혈류지표의 결과에서 알 수 있듯이 최대 충혈시 평균 최고 속도 및 관동맥 혈류예비력이 의미있게 낮은 것은 주요 심장사건이 발생한 군에서 미세혈관의 손상이 의미있게 더 컸음을 의미한다(Table 1, Figure 2). Cox proportional hazard model을 이용한 분석결과 심장관련 주요사건의 발생과 관련된 예측인자로써 평균 연령, 심박수, 좌심실 수축기말 용적 및 관동맥 혈류예비력이 심장관련 주요사건을 예측하는 독립적인 인자임을 알 수 있었으며 미세혈관의 손상의 정도가 심근경색 후 예후에 독립인자로써 영향을 미침을 알 수 있었다.

	Not occurred major cardiac events group	Occurred major cardiac events group	p value
Baseline			
APV(cm/sec)	21.0±10.0	22.3±9.7	0.621
DSVR	2.6±2.8	2.2±2.1	0.631
Hyperemic			
APV(cm/sec)	39.3±18.7	29.7±13.8	0.044
DSVR	2.0±2.0	1.8±0.9	0.636
CFR	1.95±0.61	1.33±0.34	<0.001

Table 1. Comparison of coronary flow velocity index in occurred major cardiac events group and not occurred major cardiac events group.

APV : averaged peak velocity, DSVR : diastolic systolic velocity ratio, CFR : coronary flow reserve

미세혈관의 손상의 정도에 따른 심장관련 주요사건의 발생 여부를 예측할 수 있는 관동맥 혈류예비력을 알아보기 위해서 시행한 receiver operating characteristics curve를 이용한 best cut-off 값은 1.4였으며 예민도는 76%, 특이도는 76%였고 AUC 값에 의한 정확도는 82%였다 (Figure 3). 130명의 대상 환자를 관동맥 혈류예비력에 따라서 1.4 이하인 군(n=43)과 1.4 이상인 군(n=87)으로 나누어서 비교

하여 보았을 때 2년 동안 추적결과 협심증의 재발, 급성 심근경색증의 재발에는 차이를 보이지 않았으나 전체 심장관련 주요사건이 1.4 이하인 군에서 30%로 1.4 이상인 군의 4.6%와 비교하여 의미 있는 차이를 보였고, 특히 사망, 심부전의 발생률이 1.4 이하인 군에서 각각 9.3%, 16.3%로 1.4 이상인 군의 1.1%, 2.3%와 비교하여 의미 있게 높았다. Kaplan-Meier 생존 분석에서도 관동맥 혈류예비력

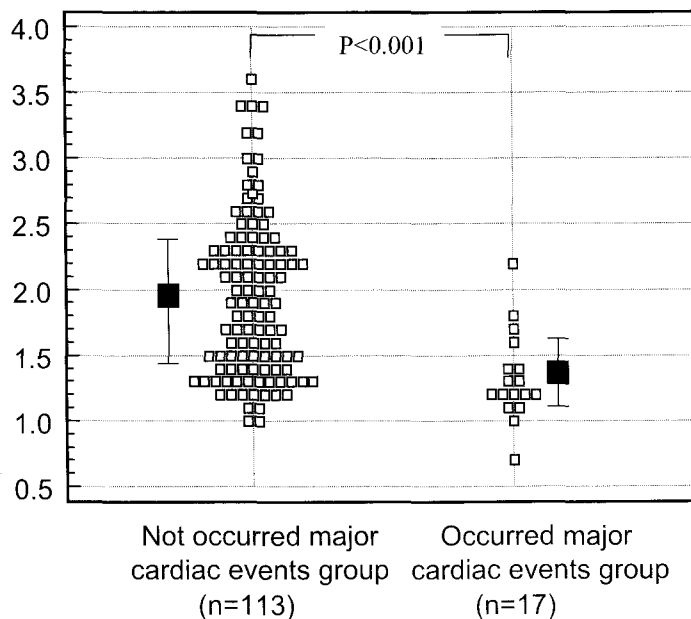


Figure 2. Comparison of coronary flow reserve between occurred major cardiac events group and not occurred major cardiac events group.

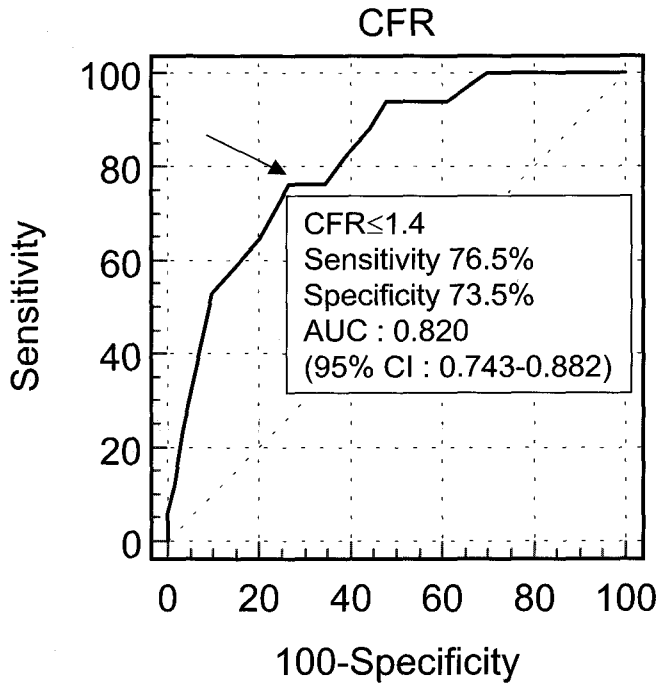


Figure 3. Receiver operating characteristic curve analysis of CFR for major cardiac events

이 1.4이하인 군에서 전체 심장관련 주요사건, 사망 및 심부전이 의미 있게 많이 발생함을 알 수 있었다. 본 연구에서 알 수 있듯이 급성 심근경색 후의 미세혈관의 손상정도가 환자의 예후에 중요한 역할을 하며, 관동맥내 Doppler 유도철선을 이용하여 측정된 관동맥 혈류예비력은 심장관련 주요사건 발생의 독립적인 예측인자로서 시술 중 비교적 간단히 알 수 있는 유용한 지표라 하겠다.

결 론

관상동맥의 혈류를 측정하기 위해서는 관상동맥의 단면적을 정확히 알아야 하기 때문에 Doppler를 이용하여 측정된 관상동맥 혈류속도가 관상동맥의 혈류와 같다고 할 수는 없다. 그러나 Doppler wire를 이용하여 측정된 관상동맥 혈류속도는 관상동맥의 국소적인 협착 정도 보다는 심근 전체의 혈류 양상을 반영하는 것이며, 관상동맥 혈류 속도는 관상동맥 혈류와 매우 좋은 상관관계를 갖고 있다.

관상동맥 혈류역학적인 변화를 관찰하는데 있어

서 Doppler wire를 이용한 방법은 관상동맥 혈류예비력의 측정에 유용하게 사용할 수 있으며 관상동맥 조영술 상의 협착의 유무 및 정도에만 의지하였던 기존의 관상동맥 질환의 평가에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Brownwald E, Ross J Jr, Sonnenblick EH: *Regulation of coronary blood flow : in mechanisms of contraction of the normal and failing heart. 2nd ed, Boston, Little Brown p22, 1976*
2. Berne RM, Robil R : *Coronary circulation, In Berne RM, Sperelakis N, Geiger SR : Handbook of physiology : section 2, the cardiovascular system. Bethesda, American Physiological Society, p897, 1979*
3. Marcus ML, Harrison DG : *Physiologic basis for myocardial perfusion imaging. In Marcus ML, et*

- al : *Cardiac imaging*. Philadelphia WB. Saunders company, pp8-23, 1991
4. Klocke FJ : *Measurements of coronary flow reserve : Defining pathophysiology versus making decisions about patient care*. *Circulation*; 76:1183, 1987
 5. Pichard AD, Gorlin R, Smith H, Ambrose J, Meller J : *Coronary flow studies in patients with left ventricular hypertrophy of the hypertensive type*. *Am J Cardiol* 47:547, 1981
 6. Oepk D, Mall G, Zebe H, Schwarz F, Weihe E, Manthey J, Kubler W : *Reduction of coronary reserve: A mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries*. *Circulation* 69:1, 1984
 7. 김한수, 탁승제, 신준환, 조윤경, 김원, 구분권, 최병일: 심박동수의 증가가 관상동맥 혈류양상 및 혈류예비 (flow reserve)에 미치는 영향 : 혈관내 Doppler wire를 이용한 연구. *순환기* 25(6):1091, 1995
 8. Hiroshi Ito, Toshio Tomooka, Noriko Sakai, Tohru Maruyama, Akira Kitabatake, Takazo Minamino et al. *Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction*. *Circulation* 1992;85:1699-1705.
 9. Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Gimple LW, et al. *Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction: New insights using myocardial contrast echocardiography*. *Circulation* 1994;89:2562-9.
 10. Pierard LA, De Landsheere C, Berthe C, Rigo P, Kulbertus H. *Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: Comparison with positron emission tomography*. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1021-31.
 11. Lepper W, Hoffmann R, Kamp O, Franke A, de Cock CC, Hanrath P, et al. *Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary transluminal coronary angiography in patients with acute myocardial infarction*. *Circulation*. 2000;101:2368-74.
 12. Skura T, Hayashi Y, Sumii K, Imazu M, Yamakido M, et al. *Prediction of short-and intermediate- term prognosis of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization*. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:890-7.
 13. Ahn JC, Lim DS, Hwang GS, Shim WJ, Oh DJ, Ro YM, et al. *Relation between coronary flow reserve and myocardial perfusion state and changes of coronary flow reserve in acute myocardial infarction*. *Korean Circulation J* 1999;29:1289-96.
 14. Teiger E, Garot J, Aptecar E, Bosio P, Woscoboinik J, Pernes JM, Gueret P, Kern M, et al. *Coronary blood flow reserve and wall motion recovery in patients undergoing angioplasty for myocardial infarction*. *Eur Heart J* 1999;20:285-92.
 15. Tahk SJ, Yoon MH, Shin JH, Lian ZX, Kim HS, Choi BIW, et al. *Coronary flow velocity reserve as a predictor of left ventricular volume and functional change after acute myocardial infarction*(Abstract). *J Am Coll Cardiol* 37(supple A):357A, 2001.
 16. Erlebacher JA, Weiss JL, Weisfeldt ML, Bulkeley MB. *Early dilatation of the infarcted segments in acute transmural myocardial infarction: Role of infarct expansion in acute ventricular enlargement*. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:201-8
 17. Gaudron P, Eillis C, Kulger I, Ertl G. *Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: Potential*

- mechanisms and early predictors. Circulation 1993;87:755-763*
18. 윤명호, 탁승재, 최소연, 염철훈, 최태영, 장혁재, 황교승, 신준환, 김한수, 최병일 : 급성 심근경색증 환자에서 성공적인 중재시술 후에 측정된 관동맥 혈류예비력이 장기적인 예후에 미치는 영향. 순환기 *in press*, 2002
 19. Kloner R, Rude R, Carlson N, Maroko P, De Boer L, Braunwald E. *Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? Circulation 1980;62:945-52.*
 20. Iwakura K, Ito H, Taniyama Y, Takiuchi Y, Negro S, Higashino Y, et al. *Alteration in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. Circulation;94:1269-75.*
 21. Mazur W, Bitar JN, Lechin M, Grinstead WC, Khalil AA, Sekili S, et al. *Coroanry flow reserve may predict myocardial recovery after myocardial infarction in patients with TIMI grade 3 flow. Am Heart J 1998;136:335-344.*
-