

## 심근 손상에 있어서 Lactate Dehydrogenase, Creatine Kinase 및 Troponin T 진단적 유용성 비교

영남대학교 의과대학 임상병리학교실

이채훈 · 김경동 · 김정숙

### 서 론

심근 경색의 진단은 WHO의 기준에 따르면 특징적인 흉부 통증, 심전도상의 변화, 심근 관련 효소의 증가 중 최소한 2가지 이상인 경우 진단을 내릴 수 있으며, 혈중 단백질, 특히 심근 관련효소의 변화가 심근 경색과 재관류를 결정하는데 중요한 결정인자로 이용된다.<sup>1,3)</sup> 심근 손상 후, 심근내에 존재하는 효소는 혈중으로 유출되거나 각 효소의 체내분포, 반감기 등 여러요소에 의해 시간에 따른 효소의 혈중 농도의 변화로 심근 손상의 정도를 낼 수 있다. 현재 총 lactate dehydrogenase(이하 LD), creatine kinase(이하 CK) Aspartate transaminase (AST) 및 각 LD, CK의 동위효소의 분획을 이용하여 심근 손상의 정도를 추정하고 있으나, 비 특이성과 진단속도가 늦다는 것이 문제가 되고 있다.<sup>4,6)</sup> 최근 심근 내 근세사 조절 복합체 중 Troponin T(이하 TnT)를 심근 손상의 정도를 반영하는 지표로써 임상적 유용성이 있는 것으로 보고되어 있으며,<sup>7)</sup> 검사상의 방법도 1989년 다크론성 항체를 이용한 효소면역법의 개발<sup>8)</sup>과 1992년 더욱 특이도가 높은 단일클론성 항체를 이용한 방법으로 개선되

어 임상에서 쉽게 응용할 수 있는 계기가 되었다.<sup>9)</sup> TnT는 급성 심근경색뿐만 아니라 불안전형 협심증(unstable angina pectoris)과 같은 미세 심근 괴사에도 유용한 치료로 사용할 수 있으며,<sup>9)</sup> 오랜시간 동안 증가된 혈중 농도를 유지하므로 증상 발현후 늦게 내원한 경우에도 심근 손상의 진단에 유용하며, 치료에 대한 지표로도 사용될 수 있다고 보고되고 있다.<sup>9)</sup> 이에 저자들은 심근 손상이 의심되는 환자를 대상으로 총 CK, LD 그리고 각효소의 동위효소와 TnT를 상호 비교함으로써 TnT의 유용성과 각 CK, LD 동위효소의 분획과의 상관성을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

#### 대 상

1994년 11월부터 1995년 3월까지 심근손상이 의심되어 총 CK, LD와 각 효소의 동위효소 검사가 의뢰된 환자의 병력결과지를 후향적으로 조사하여 임상적으로 급성심근 경색환자 13명(남자 9명, 여자 4명, 나이 : 59±16세)을 대상으

로 흉통 발생 후 시간별 각 효소의 분획의 변화와 TnT의 수치를 상호 비교하였다. 임상적으로 심근질환의 병력이 없는 건강한 34명(남자 24명, 여자 10명, 나이:  $49 \pm 15$ 세)을 대상으로 혈중 TnT를 측정하였다.

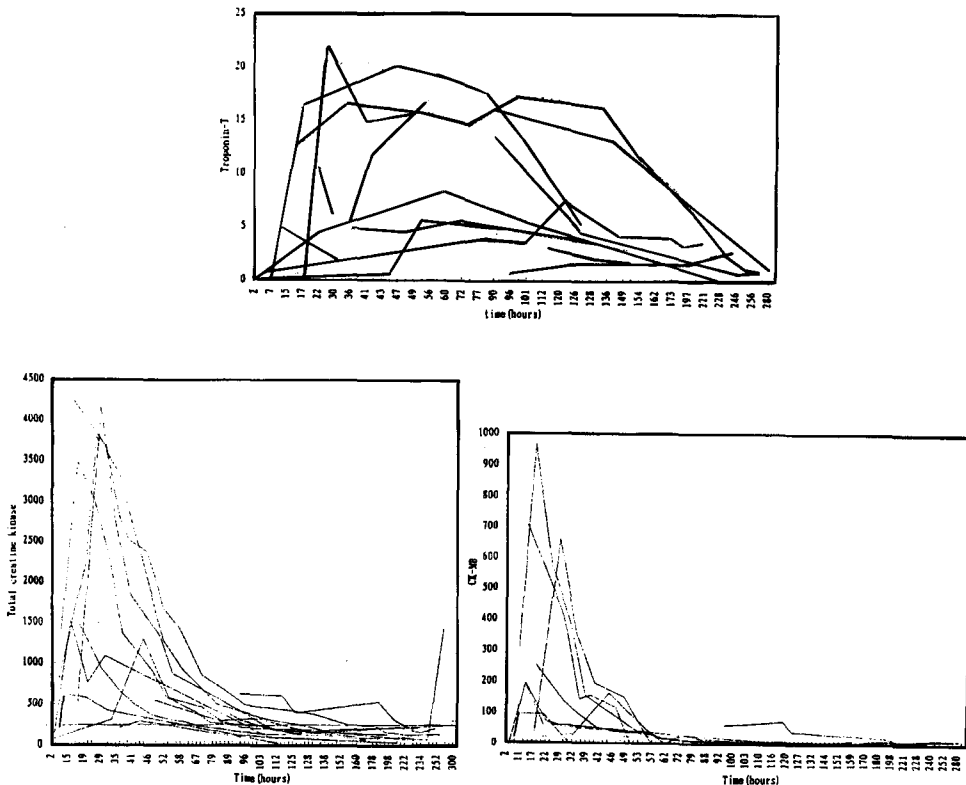
**방 법**

TnT는 Enzymun Test system(Behringer Mannheim, Mannheim, Germany)을 이용하여 ES-300자동분석기(Behringer Mannheim, Mannheim, Germany)로 측정하였다. 검사방법의 원리는 streptavidin이 부착된 시험관에 peroxidase가 부착된 TnT항체와 Biotin이 결합된 TnT항체의 혼합 배양용액과 환자의 혈청을 혼합 후, 실온에서 1시간 방치하고 세척용액으로 세척후 발색시약

을 넣었다. 30분간 실온에 방치한 후 422 nm에서 흡광도를 측정하였다. 총 CK, LD의 수치는 Hitachi 747 자동화학분석기(Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였고, 각 CK, LD의 동위효소는 REP( Helena Laboratories, Beaumont Texas, USA)를 이용하여 전기영동한 후 총 효소의 활성치의 비율로 계산하였다.

**성 적**

총 관찰 시간은 환자에 따라 3일에서 길게는 15일 정도였고, 심근 경색환자 13명을 대상으로 총 LD, LD1/LD2 비율, 총 CK, CK-MB, TnT는 그림 1과 같다. 총 LD인 경우 흉부 통증 후 1-



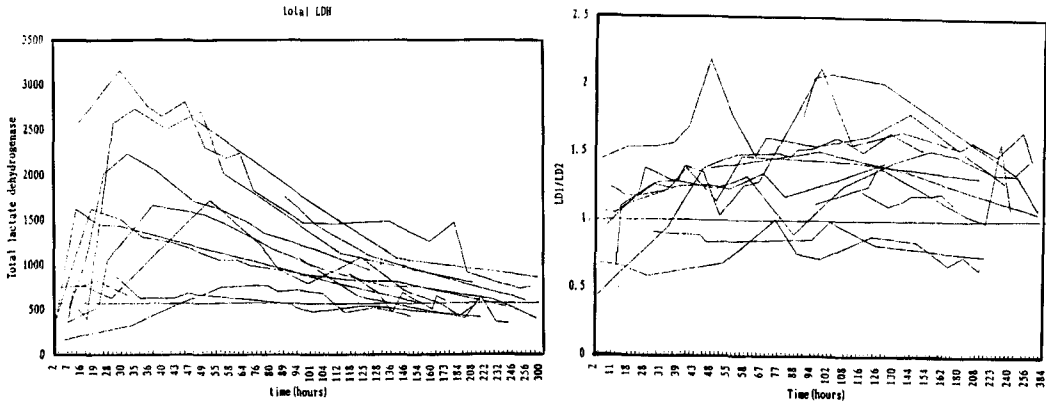
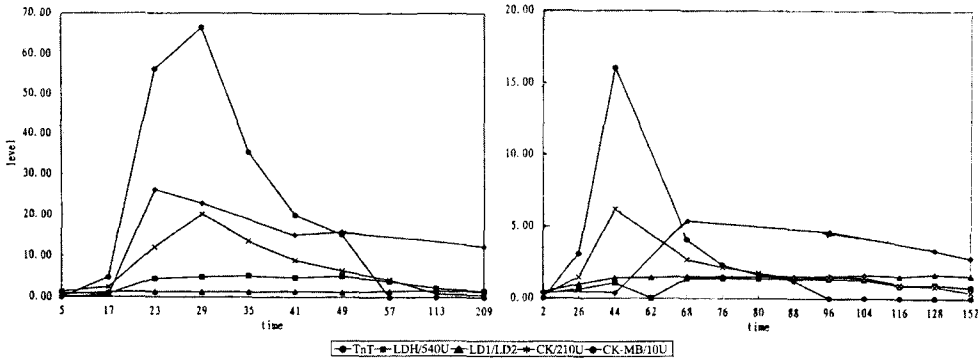


Fig. 1. The change of chemical determinants during follow up in acute myocardial infarction

3일경에서 최고치를 보인 후 점차적으로 감소되는 양상을 보였으나, 대부분 환자에서 관찰기간 내 정상치로 떨어지지 않는 양상을 보였으며, LD1/LD2 비율은 2명을 제외하고는 상대적으로 오랜기간 동안 지속적으로 1.0이상으로 나타났다. 총 CK의 경우 대부분 환자에서 2일내 최고치를 보인 후 5일경에 정상 수치를 나타내었으며, CK-MB의 경우에는 관찰기간내 10명의 환자에서만 CK-MB가 검출되었으며, 2일내 최고치를 보였고 4일경 모든 증례에서 검출되지 않았다. 내원당

시부터 CK-MB의 증가를 볼수 없었던 3명의 환자에서는, 총 LD의 증가와 LD1/LD2 비율이 1.0이상으로 나타났으며, TnT의 수치는 증가되어 나타났다. 동일환자에서 TnT, 총 LD, LD1/LD2, 총 CK, CK-MB를 비교해 본 결과 가장 먼저 유의성 있게 증가되는 것은 TnT와 CK-MB였으며, CK-MB는 3일 후 정상으로 되었고, TnT는 점차적으로 감소되었지만, 여전히 증가된 양상을 보여주고, 총 LD와 LD1/LD2 비율의 증가가 6일까지 지속적으로 나타났다(그림 2).



A. 65 years old male admitted 5 hours after chest pain

B. 59 years old female patients admitted 2 hours after chest pain

Fig. 2. The change of chemical determinants during follow up in some patients with AMI.

건강인을 대상으로 실시한 TnT의 범위는 0.01 - 0.02  $\mu\text{g/L}$ (범위 0.00-0.07  $\mu\text{g/L}$ ), 심근경색인 환자의 경우 최고치는 4.7-24.2  $\mu\text{g/L}$ 였으며 초기에 낮은 수치인 경우 6시간이후 추적조사시 1.0  $\mu\text{g/L}$ 이상으로 증가된 수치를 보였다.

## 고 찰

심근 손상시 진단을 위한 생화학적 검사는 총 LD, 총 CK, CK 와 LD의 동위효소의 전기영동법 등이 진단에 이용되고 있으나, 비 특이성과 진단속도가 늦다는 것이 문제가 되고 있다.<sup>46)</sup> LD는 tetramer로 분자량이 135,000정도이며, 두개의 subunits인 M, H를 가지고 있으며, 5가지의 동위효소로 구성되어 있다. 심근의 손상시 증상 발현 후 12-18시간 정도에서 증가되기 시작하여 2-3일에 최고치를 나타내고 6-10일에 정상으로 돌아온다.<sup>10)</sup> LD1은 10-12시간에 증가되기 시작하여 48-72시간에서 최고치에 이르고, 10일 정도 경과 후 정상치를 나타내고,<sup>10)</sup> 소위 "flipped pattern"인 LD1/LD2 비율이 1.0이상인 경우 급성 심근경색이 의심되는 환자에서 감수성과 특이성이 75-90%정도인 것으로 보고되고 있다.<sup>2)</sup> 본 연구에서는 총 LD인 경우 1-3일내 최고치를 나타낸 후, 점차적으로 떨어지는 것으로 나타났으며, LD1/LD2비율은 대상 검체 반수 이상에서 10일 이상 지속적으로 1.0이상의 수치를 나타내었다. 총 LD와 동위효소는 총 CK 및 CK-MB보다 진단적 유용성은 떨어지지만, 증상발현 후 48-72시간 후 병원에 도착한 경우, CK는 정상으로 나타나므로, LD의 유용성이 높으나, 총 LD보다 LD1/LD2비율이 진단에 더욱 도움이 되는 것으로 사료된다. 그러나 LD1의 높은 활성도는 신체의 여러장기 즉 근육조직, 간세포, 심장, 신장,

적혈구 등 여러장기 세포에 존재하므로,<sup>10)</sup> 다른 질환을 반드시 배제할 수 있어야 한다는 단점이 있다.

급성심근경색의 혈청학적 검사 중 CK-MB가 가장 높은 진단적 유용성이 있어 기준검사법로 이용되고 있으나,<sup>11-13)</sup> 급성 심근경색발생후 48-72시간 후면 거의 소실되기 때문에 조기 진단에는 유용하지만 진단할 수 있는 기간이 짧다.<sup>14,15)</sup> 본 연구에서도 대부분의 대상 검체에서 3일 후 혈중에서 검출이 되지 않았으며, 불안전성 협심증과 같은 미세한 심근괴사는 검출되지 않는다는 단점이 있으며,<sup>2,16)</sup> LD와 마찬가지로 심근이외의 근육 등 여러 장기에서도 존재하므로, 반드시 다른 질환을 배제하여야 한다. 그리고, 총 CK치도 약 4일이 경과한 후 정상치로 돌아오므로, 조기진단시에는 의의가 있으나, 내원일이 3일 이상 경과된 경우 진단적 가치가 떨어지는 것으로 보인다. 근육손상, 뇌손상 등 여러 장기 손상시에도 증가될 수 있다는 것이 단점이다.

1980년 후반 심근내에 존재하는 근세사 조절 복합체중 TnT를 심근 손상의 지표로서 임상적 도입이 활용화되고 있는 실정으로, 1989년 다크론성 항체를 이용한 효소면역법이 개발되었고,<sup>7)</sup> 1992년 더욱 특이도가 높은 단일클론성 항체를 이용한 방법으로 개선되어 임상에서 쉽게 응용할 수 있는 계기가 되었다.<sup>8)</sup>

심근내 TnT는 근세사 조절 복합체중 한 성분으로 37-kDa의 폴리펩타이드로<sup>17)</sup> 급성 심근 경색인 경우 근육내의 구조적 요소(element)의 파괴와 제거로 혈중에 유리되는 것으로 추정되어지며, 세포질내에 소량의 TnT이 존재하며 이들은 조직손상 후 수시간내 혈중으로 유리되는 것으로 생각되어 진다.<sup>7)</sup> TnT는 급성 심근경색뿐만 아니라 불안전형 협심증과 같은 미세 심근괴사에도 유용한 지표로 사용할 수 있으며,<sup>9)</sup> 오랜

시간 동안 증가된 혈중 농도를 유지하므로 늦게 내원한 환자도 이 검사만으로 진단이 가능하며 기존의 검사방법보다 조기 진단을 할 수 있고, 치료에 대한 지표로도 사용될 수 있다고 보고되고 있다.<sup>9)</sup> 심근에 존재하는 TnT는 골격근에 존재하는 TnT와 아미노산 배열이 다르며, 효소면역법에 의한 검사시 골격근에 존재하는 TnT와의 교차반응이 2%이하 밖에 되지 않는 것으로 알려져 있으며,<sup>8)</sup> 정상적으로 혈청에 존재하지 않는 단백질이다.<sup>10)</sup> TnT의 반감기는 2시간이나,<sup>7)</sup> 혈중에 수일에서 수주까지 지속되는 이유는 증상 발현 초기에는 전체 TnT의 5%정도인 세포질내에 존재하는 미량의 TnT가 주로 혈청으로 유리되나 경색이 진행됨에 따라 95%정도를 차지하는 구조적으로 결합된 대부분의 TnT가 괴사된 세포로부터 대량 유리되기 때문이다.<sup>10)</sup> 급성 심근경색의 진단에 있어 TnT를 이용하는 경우, 0.1 µg/L를 기준으로 할 경우, 예민도와 특이도는 각각 99, 89%였고, 0.2 µg/L인 경우 97, 99%로 보고하고 있으나,<sup>10)</sup> 본 연구에서 급성 심근경색환자인 경우 초기 혈중에서 낮은 농도의 TnT의 수치를 보인 경우, 추적조사에서 모두 1.0 µg/L이상의 수치로 나타났으므로, 감수성을 높이기 위해 추적조사에서 TnT의 수치가 1.0 µg/L 이상을 심근경색의 진단적 지표로 사용하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

## 요 약

1995년 1월에서 1995년 3월까지 심근 손상이 의심되는 환자 및 정상대조군에 대한 TnT, 총 LD, 총 CK 및 각 동위효소에 대한 고찰에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

Tropohin T는 정상인에서  $0.01 \pm 0.02$  µg/L, 급

성심근경색환자에서 최고치는 4.7-24.2 µg/L로 나타났으며, 초기검사에서 정상범위에 속한 환자에서 6시간 후 추적조사에서는 모든 증례에서 1.0 µg/L이상으로 나타났다.

총 LD는 1-3일경에 최고치를 보인 후 점차적으로 감소되었으나, LD1/LD2 비율은 대부분의 환자에서 10일 이상 1.0이상으로 유지되므로, 상대적으로 낮은 시간에 내원한 경우 총 LD와 LD1/LD2 비율이 진단에 유용할 것으로 사료되었다.

총 CK 및 CK-MB인 경우 대부분의 환자에서 3-4일 후 정상 범위로 떨어지므로, 조기진단에는 도움이 되나, 장기간의 추적조사에는 유용성이 없는 것으로 사료되었다.

총 Lactate Dehydrogenase, LD1/LD2 비율, 총 Creatine Kinase, CK-MB와 Troponin T의 상호비교에서 Troponin T가 상대적으로 초기 혹은 장기간 경과된 경우에도 유용한 지표로 사료되었다.

## 참 고 문 헌

1. Goldman L, Cook EF, Brand DA, Lee TH, Rauan GW, Weisberg MC, Acampora D, Stasiulewicz C, Walshon J, Terranova G : A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency department patients. *N Engl J Med* 318(13):797-803, 1988.
2. Lee TH, Goldman L : Serum enzyme assays in diagnosis of acute myocardial infarction . *Ann Int Med* 105(2) : 221-233,1986.
3. Lott JA. Serum enzyme determinations in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Human Pathol* 15(8) : 706-716. 1984.

4. Rotenberg ZV, Weinberger I, Davidson E, Fuchs J, Sperling O, Agmon J : Does determination of serum aspartate aminotransferase contribute to the diagnosis of acute myocardial infarction? *Am J Clin Pathol* 91(1) : 91-94, 1989.
5. Vaidya HC, Porter SE, Landt Y, Silva DP, Dietzler DN, Landenson JH : Quantitation of lactate dehydrogenase-1 in serum with use of an M-subunit-specific monoclonal antibody. *Clin Chem* 34(12) : 2410-2414, 1988.
6. Mair J, Artner-Dworzak E, Dienstl A, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I, Wettach C, Puschendorf B : Early detection of acute myocardial infarction by measurement of mass concentration of creatine kinase-MB. *Am J Cardiol* 68(17) : 1545-1550, 1991.
7. Katus HA, Rempis A, Looser S, Hallermayer K, Scheffold T, Kubler W : Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin-T for the detection of acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 21(12) : 1349-1353, 1989.
8. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Rempis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U : Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 38(3):386-393, 1992.
9. Petterson T, Ohlsson O, Tryding N : Increased CK MB(mass concentration) in patients without traditional evidence of acute myocardial infarction. A risk indicator of coronary death. *Eur Heart J* 13(10) : 1387-1392, 1992.
10. Wolf PL. LD isoenzyme in myocardial disease. *Clinic Lab Med* 9(4) : 655-665, 1989.
11. Grande P, Christiansen C, Pedersen A, Christensen MS : Optimal diagnosis in acute myocardial infarction : A cost effectiveness study. *Circulation* 61(4) : 723-728, 1980.
12. Gerhardt W, Waldenstrom J, Horder M, Hofvendahl S, Billstrom R, Ljungdahl R, Berning H, Bagger P : Creatine kinase and creatine kinase B-subunit activity in serum in cases of suspected myocardial infarction. *Clin Chem*, 28(2) : 277-283, 1982.
13. Dillon MC, Calbreath DF, Dixon AM, Rivin BE, Roark SF, Ideker RE, Wagner GS : Diagnostic problem in acute myocardial infarction : CK-MB in the absence of abnormally elevated total creatine kinase levels. *Arch Intern Med* 142(1) : 33-38, 1982.
14. Jockers-WE, Pfeleiderer G : Quantitation of creatine kinase in human tissues and sera by an immunological method. *Clin Chim Acta* 58(3) : 223-229, 1975.
15. Schwartz JG, Prihoda TJ, Stuckey JH, Gage CL, Darnell ML : Creatine kinase MB in cases of skeletal muscle trauma. *Clin Chem* 34(5) : 898-901, 1988.
16. Irvin RG, Cobb FR, Roe CR : Acute myocardial infarction and MB creatine phosphokinase : Relationship between onset of symptoms of infarction and appearance and disappearance of enzyme. *Arch Intern Med* 140(3) : 329-334, 1980.
17. Staprans I, Takahashi H, Russel MP, Watanabe S : Skeletal and cardiac troponin and their components. *J Biochem* 72(3) : 723-35, 1972.
18. Katus HA, Rempis A, Neumann FJ, scheffold

T, Diederich KW, Vinar G, Hoe a, Matern G, Kuebler W : Dignostic efficiency of troponin T measurement in acute myocardial infarction. Circulation 83(3) : 902-912,1991.

19. Gerhardt W, Ljungdahl L, Herbert AK :

Troponin-T and CK MB(mass) in early diagnosis of ischemic myocardial injury. The Helsingborg study. 1992. Clin Biochem 26(4) : 231-240, 1993.

-Abstract-

## Diagnostic Efficiency of Lactate Dehydrogenase, Creatine Kinase and Troponin T in Acute Myocardial Infarction

Chae Hoon Lee, Kyung Dong Kim, Chung Sook Kim

*Department of Clinical Pathology  
College of Medicine, Yeungnam University  
Taegu, Korea*

The present study was designed to evaluate the efficiency of total lactate dehydrogenase, total creatine kinase, LD1/LD2 ratio, CK-MB and newly developed troponin T in acute myocardial infarction. The level of troponin T was  $0.01 \pm 0.02 \mu\text{g/L}$  in 34 healthy person, but the peak value of acute myocardial infarction ranged in 4.7-24.2  $\mu\text{g/L}$ . Total lactate dehydrogenase was peaked in 1 to 3 days after chest pain and then progressively decreased, but LD1/LD2 ratio was persistently higher than 1.0 for 10 days in most patients. Total creatine kinase and CK-MB were peaked in 1-2 days, and normalized in 3-4 days, so they were useful in early diagnosis of acute myocardial infarction, but not for the late stages of acute myocardial infarction. Troponin T is early elevated and persistently high level for more than 10 days.

Comparing with total lactate dehydrogenase, total creatine kinase, LD1/LD2 ratio and CK-MB, troponin-T test improves the efficiency of serodiagnostic method for the detection of ischemic myocardial damage.

Key Words : Troponin T, Lactate dehydrogenase, Creatine kinase, Acute myocardial infarction