

PET을 이용한 심근생존능의 평가

아주대학교 의과대학 핵의학교실
윤석남

Assessment of Myocardial Viability Using PET

Seok-Nam Yoon, M.D.

Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

The potential for recovery of left ventricular dysfunction after myocardial revascularization represents a practical clinical definition for myocardial viability. The evaluation of viable myocardium in patients with severe global left ventricular dysfunction due to coronary artery disease and with regional dysfunction after acute myocardial infarction is an important issue whether left ventricular dysfunction may be reversible or irreversible after therapy. If the dysfunction is due to stunning or hibernation, functional improvement is observed, but stunned myocardium may recover of dysfunction with no revascularization. Hibernation is chronic process due to chronic reduction in the resting myocardial blood flow. There are two types of myocardial hibernation: "functional hibernation" with preserved contractile reserve and "structural hibernation" without contractile reserve in segments with preserved glucose metabolism. This review focus on the application of F-18 FDG and other radionuclides to evaluate myocardial viability. In addition the factors influencing predictive value of FDG imaging for evaluating viability and the different criteria for viability are also reviewed. (Korean J Nucl Med 39(2):133-140, 2005)

Key Words: Myocardial Viability, PET and F-18 FDG

서 론

1~2년전만해도 국내 병원의 PET 설치는 일부에 국한되어 있었다. 그러나 현재 전국적으로 40개 정도의 PET이 설치되어 운영되고 있으며 PET을 이용한 검사로 주로 각종 암에 대한 검사와 뇌질환자등에 주로 이용되고 있다. 그러나 심장에 대한 이용은 아주 미미하여 국내 핵의학회 논문으로는 FDG를 이용한 소수의 환자에서 심근생존능을 평가한 몇 개의 논문이 있을 뿐이다. 이에 저자는 국내 전역에 걸친 싸이클로트론의 활성화의 한 방법이며 전국적으로 널리 설치된 PET의 임상적 유용성을 증가시키는 데 도움이 될 수 있는 PET을 이용한 심근 생존능의 평가에 대해서 요약하여 기술하고자 한다.

심근 생존능 진단을 위한 환자 선택

심근 생존능 연구에 대상이 되는 환자는 두개의 군으로 분류 되는데 하나는 관상동맥질환으로 인한 심한 좌심실 기능부전군과 급성심근경색 후 기능부전을 보이는 환자 군이다. 이들은 공통적으로 모두 심장기능의 부전 상태이며, 이외의 정상이나 정상에 가까운 좌심실 기능을 가진 환자에서 심근생존능을 평가하는 것은 무의미한 일이다. 과거 우리나라에서는 관상동맥 우회로술의 수술 기술 미숙과 수술 장비의 비선진화 때문에 매우 심한 기능 부전을 보인 환자보다는 좌심실기능이 거의 정상에 가까운 환자들 만을 수술하였던 것에 비해서 현재는 매우 심한 기능부전환자도 수술할 수 있을 만큼 발달한 것이 사실이다.

하나의 그룹으로 좌심실 구혈율이 30% 미만인 환자는 울혈성심부전증이나 협심증 증상을 보일 수 있고 이때 협심증이 중등도 이상으로 심하여 생활에 지장을 준다면 생존능에 대한 평가가 필요 없이 재관류술이 필요할 수 있다. 심부전환자에서 약 50% 정도는 관상동맥질환으로 인한 좌심실기능부전환자이고 이들이 심근생존능 평가의 대상이 된다. 좌심실기능 부전을 가진 환자들은 정상 기능 환자들에 비해 관상동맥 우회로술에 대한 수술 위험성이 높으므로 술전에 재관류 후에 증상 호전 여부와 예후를 예측하는 것이 큰 관

- Received: 2005. 3. 15. • Accepted: 2005. 4. 7.
- Address for reprints: Seok Nam Yoon, M.D., Department of Nuclear Medicine Ajou University Hospital, Wonchon-dong, Youngtong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: 82-31-219-5948, Fax: 82-31-219-5950
E-mail: snyoon@ajou.ac.kr

심사가 되고 있다. 호전 가능한 좌심실 부전의 경우 약물치료 보다 재관류술 시행시 환자의 기능과 예후가 의미 있게 호전될 것이지만 심근반흔에 의한 비가역적인 좌심실기능부전이 있는 경우에는 수술적 치료와 약물치료가 비슷한 결과를 보일 것이다.

또한 급성심근경색 후 상당히 넓은 심근에서 기능부전을 보이는 경우로 혈전용해제 투여 후 혈류가 제한되는 협착을 보이는 경우이다.¹⁾ Sabia 등²⁾은 관상동맥의 미세순환을 연구한 보고에서 collaterals이 심근경색 후 얼마동안 생존능을 유지시킬 수 있으므로 기능적인 호전이 성공적인 관상동맥 확장술에 의해서 이루어질 수 있다고 하였다. 이러한 환자들에서의 기능부전은 국소적이기 때문에 수술보다 관상동맥 확장술이 가장 흔히 이루어지게 된다. 심근경색후 조기사망율의 감소와 조기 혈전용해제사용 증가에 의해 심근의 생존 가능 확률이 높아지고 있으며 이에 따라 조기 재관류술을 필요로 하는 심근경색환자의 수는 증가될 것이다.

심근생존능의 호전에 대한 평가시기

심근 생존능은 좌심실 기능의 호전을 의미할 수 있는데 이때 좌심실구혈율의 측정시기는 생존능 평가에 영향을 줄만큼 중요하다. 예를 들어 관상동맥우회로 수술 후 너무 빠른 시간안에 좌심실 기능을 평가할 경우 수술 후에도 지속되는 심근의 기절현상으로 인하여 기능호전을 과소평가할 수 있다. 평가시기로는 술 후 6~8 주가 적절한데, 이는 관상동맥우회로술 후에 조기에 좌심실기능을 호전을 보이지 않는 환자들 있어서 호전의 정도를 과소평가할 수 있기 때문이다. 이와는 달리 심근 경색후 많이 실시되는 관상동맥확장술의 경우에는 시술 후 8~12 주에 측정하는 것은 40~50% 환자에서 재협착이 발생하기 때문에 기능 호전을 못 볼 수 있다. 따라서 관상동맥확장술 후 1~2 주에 조기 평가를 실시하는 것이 바람직하다.

FDG에 의한 viability는 Gold standard 인가?

정상심근은 심근수축에 필요한 에너지를 충족시키기 위해서 공복시에는 유리지방산을 이용하고 식사시에는 혈중 포도당 농도가 오르고 결과적으로 인슐린이 분비되면서 유리지방산의 농도가 낮아지면서 에너지원으로 주로 포도당을 이용하게 된다. 유리지방산의 대사는 미토콘드리아에서 거치는 베타-산화가 산소를 요구하기 때문에 허혈시에는 이용이 감소된다. 이와 같은 조건에서 허혈심근의 포도당섭취 및 대사는 증가되고 이러한 포도당 이용 상태로의 전환은 기능

적으로 장애를 보이는 기절심근 및 동면심근에서 기본적인 세포기능을 유지시키는데 매우 중요하다. 결과적으로 포도당 이용을 평가하는 비침습적인 방법은 관상동맥질환에 의한 심기능 부전을 가진 환자의 생존능 평가에서 중요한 역할을 한다.

FDG PET과 도부타민 부하 심초음파는 기능부전이나 생존가능심근을 평가하는 정확한 비침습적인 방법으로 평가되고 있다. 그러나 임상적인 결과는 검사에 따라서 다소 다른데 FDG PET에 비해서 도부타민부하 심초음파는 재관류술 후에 생존가능심근을 찾는데 민감도는 낮지만 특이도는 높다고 알려져 있으며, 따라서 심근생존능을 평가할 때 FDG PET에 의해서는 과대평가되는 반면에 도부타민 부하 심초음파는 과소평가 된다고 하였다.^{3,4)}

기능부전상태인 생존가능심근에서 벽운동의 호전은 증가된 국소 혈류와 oxidative metabolism의 증가와 동반된다. Oxidative metabolism은 C-11 acetate를 이용하여 심근의 미토콘드리아내의 TCA 회로를 통해 평가할 수 있다. 동면심근에 있어서 Camici 등⁵⁾은 수축 예비능을 갖는 기능적인 심근동면과 포도당 대사는 유지되어 있지만 수축 예비능이 없는 구조적인 심근동면으로 나눌 수 있음을 제시하였고, Yoshinaga 등⁶⁾은 구조적 동면심근에서 수축 예비능의 소실과 더불어 저용량 도부타민 부하시에 oxidative metabolism의 감소가 있음을 밝혔다. 이들에 의하면 동면심근은 처음에는 포도당 대사와 도부타민에 의한 수축 예비능이 모두 유지되고 있는 기능성동면(functional hibernation)상태로 이때는 재관류술 후 조기에 호전을 보이지만, 이러한 상태가 지속될 경우 포도당 대사는 유지되지만 도부타민에 대한 수축예비능(contractile reserve)은 없는 상태로 미토콘드리아등의 변화를 동반하는 구조적 동면(structural hibernation)으로 진행되어 재관류술 후에도 회복이 늦어지게 된다.

FDG에 의한 심근생존능을 평가하는 다른 기준

1. 관류-대사 불일치

관류는 감소되고 FDG 대사는 유지된 불일치(mismatch)가 생존가능심근으로 평가되고 이러한 경우 대부분의 연구에서 재관류술 후에 호전된 기능을 보이고 있다. 반면 관류와 FDG대사가 비슷한 비율로 감소된 일치(match)의 경우는 반흔 조직으로 평가되며 수축력의 회복이 없다고 보고하고 있고, 재관류술의 연구에서 80% 정도가 이러한 기준을 이용하고 있다.^{3,7-18)}

또 다른 보고로 관류가 정상이거나 거의 정상이면서 FDG 대사는 유지된 경우에 기능의 호전을 보고하였고 이러한 양

상은 반복적인 심근기절에서 보인다고 하였다.¹⁹⁾

2. Normalized FDG uptake

상대적인 심근의 FDG섭취는 관류제제의 이용이 없을 때 이용된다. 정상심근의 섭취와 비교하여 50% 이상의 섭취시에 생존가능심근으로 평가하고 있다. 그러나 이러한 경우의 제한점은 FDG대사는 50%이상으로 감소되어 있고 이 때 관류가 더 심하게 감소하여 관류-대사가 마치 불일치 (mismatch)양상으로 평가될 수 있다는 점이다. 그러나 상대적인 FDG 섭취가 50%이하일 때는 거의 회복이 없다.^{12,20)} 경도의 관류와 대사 감소를 갖는 심근분절이 대사가 정상부위의 50%이상인 경우에도 심근내막하 부위에 반흔 조직을 갖고 있다면 일반적으로 재관류술후에 기능 호전을 보이지 않는다.²¹⁾ 이러한 분절을 경도일치(mild match)로 표현하고 이는 FDG섭취가 50% 이상일 지라도 대사 감소가 있을 경우 생존심근을 나타내지는 않는다고 하였다.^{12,21)}

따라서 가장 적절한 FDG 섭취의 경계를 설정해야 하는데 어떤 보고는 50%를 기준으로 평가하였고⁷⁾ 다른 연구는 또 다른 기준으로 ROC분석에 의하여 85~90%의 높은 상대적 FDG섭취를 기준으로 하였다.²⁰⁾ 일반적으로 이용되는 것은 50%이상의 섭취를 보일 경우 생존심근으로 평가하는 기준이다.

3. 절대적인 포도당 이용율

심근 생존능 평가의 다른 방법으로 양적으로 국소심근의 포도당 이용을 평가하는 것이 있다. 이에 따르면 ROC분석에 의하여 경계치 포도당 이용율이 0.25 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{g}$ 이 재관류술 후에 좌심실 기능의 가역성에 대한 경계치로 제시하였다.¹⁶⁾ 이러한 기준에 대한 민감도는 99%, 예민도는 33%로 보고하고 있으며,¹⁷⁾ 이렇게 특이도가 낮은 것은 포도당대사율이 정상인 간에 차이 때문이다. 또한 반흔 조직과 정상 심근이 섞여 있는 경우에는 포도당 대사율이 0.25 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{g}$ 이상이라도 재관류술 후 호전이 없을 수 있으며 이 역시 낮은 특이도의 이유가 될 수 있다.²⁰⁾

심근생존능 평가를 위한 임상적 진전

1. 심근생존능과 기능호전

기능부전 심근의 생존능을 평가하는 금과옥조는 재관류술 후에 기능의 호전이었다. 재관류술 후에 전체 좌심실 기능의 호전에 대한 연구 중 Tillisch 등²²⁾ 은 PET을 이용하여 생존 심근의 양과 좌심실 기능 호전 양상을 비교하였고, 결과로 15분절 모델에서 2개이상 분절이 생존가능심근인 경우

심박출계수가 $30 \pm 11\%$ 에서 $45 \pm 14\%$ 로 증가됨을 제시하였다. Ragosta 등²³⁾ 은 TI-201 평면영상을 이용한 연구에서 15분절 중 7개 이상 분절의 생존가능심근이 있을 경우 전체적인(global) 심장기능이 호전 된다고 하였다. 두 연구 모두에서 재관류술 전에 생존가능 심근의 크기가 적을 수록 전체적인 심장기능의 호전은 적다는 것을 보여 주었다. 또한 Cleand 등²⁴⁾ 은 심부전 환자에서 carvedilol을 이용한 약물치료에서도 동면심근의 양과 약물 치료 후에 좌심실기능호전과는 상관 관계가 있음을 보였고 이는 좌심실 기능 호전 양상이 재관류술 뿐만 아니라 약물치료도 생존능 평가에 대상이 됨을 의미할 수 있다.

2. 심근생존능과 재구성(remodelling)

재관류술은 심장기능의 호전과 더불어 좌심실 재구성의 완화를 유도할 수 있는 이점이 있다. Nontransmural 심근경색환자에서 심근의 바깥층의 생존능은 유지되고 있어 재관류술이 후 비록 휴식기 기능 호전은 없더라도 점진적 좌심실확장을 막아 줄 수 있다. 심실 재구성을 막는 것은 장기적인 성적을 결정하는 중요한 결정인자이다.²⁵⁾

Senior 등²⁶⁾ 은 12분절 모델에서 5개 이상의 생존가능 분절이 있는 경우 재관류술시행시 약물치료에 비해서 심실의 재구성을 막고, 좌심실기능을 호전시키며 또한 구화율(sphericity)의 증가를 차단할 수 있다고 하였고, 재관류술에 의한 이러한 효과는 장기적인 추적에서 환자의 생존호전과 관련된다고 하였다.

3. 심근생존능과 심부전 증상의 호전

Di Carli 등²⁷⁾ 은 관상동맥우회로술 후에 심부전 증상의 호전은 PET에서 관류-대사 불균형에 의해 결정된 생존가능심근의 크기(extent)에 의해서 결정된다고 하였다. 이들은 전체 좌심실의 18%이상 생존능이 있을 때 가장 큰 심부전증상 호전을 보였다고 하였고, 이는 생존가능심근의 크기와 기능 호전 정도의 직접적인 연관을 연구한 첫 연구였다.²⁸⁻³⁰⁾

이후 여러 PET과 SPECT연구를 통해서 심부전환자에서 기능 부전을 보이는 허혈성 생존가능심근의 크기(extent)가 재관류술로 얻을 수 있는 증상호전 예측의 중요한 표지가 될 수 있음이 알려졌다. 즉 매우 심한 좌심실 부전환자에서는 재관류술의 위험성이 높기 때문에 심근생존능 영상은 재관류술 위험과 증상호전의 이득에 대한 지표가 될 수 있다.^{31,32)}

4. 심근생존능과 환자의 생존(Survival)

생존가능심근의 존재평가가 재관류술후에 환자 생존 여부 예측에 기여하는 바에 대한 임상적 적용에 관심을 가지게

되었고, 이에 여러 연구들이 진행되었다. 약물치료와 재관류술후의 생존율을 비교한 24개 연구, 3088명의 환자를 분석한 결과³³⁾에 따르면 심근 생존능을 가진 환자에서 약물치료는 매년 16%의 높은 치사율을 보인 반면에 재관류술을 시행한 경우 3.2%의 낮은 치사율을 보였다. 특히 좌심실 기능 부전이 매우 심한 경우 재관류술 후의 생존율이 약물치료 후의 그것 보다 훨씬 좋은 것으로 나타났다. 이는 생존가능심근을 가진 환자의 재관류술과 관련된 환자 생존의 이득은 좌심실 기능부전이 심한것에 비례한다고 할 수 있다.

5. 심근생존능과 조기치료의 의미

Elsasser 등³⁴⁾은 동면심근을 가진 환자의 심근을 조직분석 하였을 때 수축능이 있는 단백질의 변질, 탈분화(dedifferentiation), 회복과정의 섬유화를 포함한 기질의 변화등 소견을 보였다고 하였고 이러한 소견이 더 진행 될수록 재관류술 후에 호전이 적다고 하였다. 또한 심근동면은 허혈에 대한 불완전한 적응으로 일단 동면이 확인되면 빠른 재관류술을 시행하여야 한다고 주장하였다. Bealands 등³⁵⁾도 PET 검사에서 생존심근이 확인된 경우 신속한 재관류술에 비해서 재관류술을 지연되면 지연기간 동안 사망에 이를 수 있고, 또한 재관류술후에도 좌심실기능호전이 없을 수 있다하여 조기치료의 중요성을 강조하였다. 이러한 연구들은 심근 허혈이 있지만 심근생존능을 가진 환자의 치료에 있어 얼마나 신속히 재관류를 시행하였는가가 환자의 좌심실 기능회복과 증상호전에 영향을 준다는 중요한 임상적 의의를 보여 주고 있다.

6. 다른 비침습적검사와 차이가 있는가?

PET이 기존 SPECT검사보다 우월한 성적을 보인다는 여러 보고들이 있다. Brunken 등^{36,37)}의 보고에 따르면, 기존의 TI-201에 의한 생존능 평가에서 고정관류 결손을 보인 분절의 50%가 PET에서는 생존가능심근으로 나타났다. Eitzman 등³⁸⁾은 PET 검사시 생존가능심근을 보인 환자에서 재관류술을 시행하지 않은 경우 50%환자는 PET검사 1년 안에 심근경색 또는 돌연사할 수 있지만 재관류술을 시행한 경우에는 단지 4%이내만이 죽거나 경색에 이른다고 하였으며, 이는 FDG 섭취유형이 미래의 심장사건을 강하게 예측할 수 있는 요인임을 보여 주고 있다.

생존심근능을 평가하는데 이용되는 여러 가지 비침습적 검사들의 기전을 살펴보면, SPECT의 경우 심근세포의 세포막 유지 여부를, 도부타민 심초음파는 국소적인 심실 수축력을, PET은 심근의 혈류와 대사를, MRI는 자기증강을 이용하여 생존능을 평가하게 된다.

이들은 서로 검사방법에 차이가 있지만 환자치료에서는 큰 차이를 보이지 않는다. 일부 연구에서는 검사들 사이의 유용성 차이를 보고하고 있지만 대부분의 경우 환자당 분절의 차이만이 있을 뿐이어서 큰 의미를 가지진 못한다. 다만 몇 개의 연구들은 어떠한 검사가 다른 검사에 비해 유용하다고 주장하나 이는 일반적으로 환자 당 몇 개의 분절의 차이를 의미하는 것에 지나지 않는다. Bax 등³⁹⁾은 일반적으로 TI-201이나 Tc-99m 제제를 이용한 검사는 좀더 예민하고 도부타민 초음파는 조금 더 특이성이 높으며, PET은 심근 기능회복에 좀더 높은 정확성을 보인다고 하였다. 반면 Allman 등³³⁾이 시행한 meta-analysis 에 따르면 심근생존능 평가에 있어서 검사방법의 차이가 재관류술 후 치사율의 감소와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 검사방법간의 유용성에 대한 우열을 평가함에 있어 randomized trial이 가장 좋은 것으로 알려져 있으며, 이러한 시도로 Siebelink 등⁴⁰⁾은 sestamibi와 PET 검사에 대해서 전향적인 검사를 시행하였는데 재관류술을 시행하는 환자의 비율도 차이가 없었고, 무엇보다 두 검사 사이에 장기적인 예후에 차이가 없었다고 보고하였다. 이러한 결과등을 종합해 볼 때 모든 비침습적인 방법들은 치료방향을 결정하는 심근생존능의 평가에 유용하며 검사방법간에 장기적인 예후는 큰 차이가 없다고 할 수 있다.

심근생존능 평가에 이용되는 PET용 방사성동위원소

심근을 FDG섭취 양상에 따라 4가지로 나뉘는데, 첫째 관류제제와 FDG섭취가 균일한 양상을 보이는 정상 심근과 둘째 관류결손과 FDG섭취 결손이 일치되는 양상을 보이는 비생존가능심근이 있다. 세 번째로 관류감소를 보이나 FDG섭취가 유지된 mismatch의 경우 위험하기는 하나 재관류술에 의한 회복가능한 생존가능심근을 의미하며, 마지막으로 관류는 유지되어 있으나 FDG섭취가 감소된 역 관류 대사 불일치(reversed perfusion-metabolism mismatch)경우 반복되는 심근기절에서 보일 수 있으며 이는 심근생존능과 관련된다고 보고 있다. FDG섭취가 심근생존능을 예측하는데 있어 얼마나 정확한지에 대한 연구들을 살펴보면, FDG섭취가 있으면서 이상운동을 보이는 75~85%에서 재관류술 후에 호전을 보이는 반면 관류와 FDG가 감소된 분절의 78~92%은 수술 후에도 호전되지 않음을 토대로 FDG가 심근생존능을 잘 반영한다고 보고^{22,41)}한데 비해서, 또 다른 연구⁴²⁾에서는 심근경색 72시간이내에 보존적 치료를 시행한 환자에서 FDG섭취를 보인 군의 단지 50%에서만 시간이 지나며 호

전됨을 보고하였다.

이러한 FDG의 생존능 예측에 대한 상반된 결과는 포도당 대사를 반영하는 FDG가 심근의 상태 즉 호기상태와 혐기상태를 모두 반영하지 못하고, 또한 포도당이용의 양상은 허혈지속 기간등과 같은 조건들과 관련되어 있기 때문으로 생각된다.

Gropler 등¹⁰⁾은 FDG와 C-11 acetate의 심근생존능 평가 성적을 비교 연구한 결과 매우 심한 이상운동을 보이는 분절에서는 FDG에 의한 기준보다 oxidative metabolism에 의한 평가가 우월하다고 하였고, Pierard 등⁴⁾도 FDG섭취가 반드시 심근생존능을 예측하지는 못한다고 하였다. C-11 acetate를 이용한 oxidative metabolism이 생존과 비생존심근을 나누는데 있어서 전향적(prospective)인 면에서 우월하기는 하나 이것 때문에 생존능을 평가하는데 FDG를 능가하는 새로운 gold standard로 여겨서는 안된다. 이러한 이유는 심근생존능이라 함은 치료 후에 기능의 호전을 기준으로 한 단지 후향적(retrospective)으로 결정되는 요인이기 때문이다.

심근생존능의 평가에 FDG영상을 이용한 예측능에 미치는 영향들

1. 생존심근의 크기

연구들에 따르면 생존가능심근이 클 수록 좌심실 부전의 호전이 더 많이 일어난다고 보고하고 있다. Di Carlie²⁷⁾은 불일치(mismatches) 크기가 18% 이상으로 클 경우 5% 이내 일때 보다 매우 높게 기능호전을 보인다고 하였고, Schoder 등⁴³⁾도 생존가능심근의 크기는 좌심실 구혈율의 호전과는 비례한다고 하였다. 연구마다 재관류술후의 호전을 예측할 수 있는 생존가능심근의 역치(threshold)가 다르지만 대부분의 연구⁴⁴⁻⁴⁶⁾에서 10~20%정도로 보고하고 있다.

2. Myocardial scar의 크기

심근 반흔의 크기는 재관류술 후 좌심실 기능 호전의 독립적인 예측인자로서 작용하는데 FDG 섭취가 50% 이상 일때를 생존능의 경계치로 볼 때, 때 반흔의 크기가 40% 이상인 경우 재관류술 후에 회복될 가능성은 없는 것으로 본다.⁴⁷⁾

3. 심근생존능과 심근 수축예비능(contractile reserve)과의 관련성

도부타민 부하 심초음파를 통해 심근벽운동을 평가하여 기능부전 심근의 수축예비능 보존정도를 얻어 이를 심근 생존능의 표지로 이용한 많은 연구들이 진행되었다. 이러한 연구들과 FDG PET 검사를 비교해 볼때, 도부타민 심초음파는 높은 양성예측도와 낮은 음성예측능을 보이는데, 이는 다

시말해 FDG PET은 기능회복을 과대평가하고 도부타민 심초음파는 과소평가함을 의미한다.³⁾ 한 연구에 따르면 관류-대사 불일치 심근의 50%정도만이 심근 수축예비능이 있고, 반대로 관류가 유지되고 대사가 증가된 경우에는 대부분 심근 수축예비능이 있다고 하였다.⁴⁸⁾ 최근의 연구에 의하면 FDG PET상에서 공통적으로 심근 생존능이 있다고 평가된 분절의 경우라 하더라도 심근수축예비능이 없는 심근이 수축예비능이 있는 심근보다 좀 더 심한 미세구조의 파괴가 있다고 한다.^{49,50)}

따라서 심근 수축예비능을 통한 심근 생존능과 TI-201 또는 FDG의 섭취를 이용한 심근생존능은 다소 독립적인 의미를 지닌다고 볼수 있다. 심근 수축예비능과 TI-201 섭취를 같이 이용한 경우가 각각의 평가에 비해서 성적이 우수하다고 하였다.^{51,52)}

4. 좌심실 크기

허혈성심근병증의 환자에서는 다양한 정도의 좌심실재형성이 나타나는데, 이는 경색심근에서 경색부위 크기의 증가와 비경색심근부위에서 심근의 end-diastolic length의 증가 등에 의한 현상이다. 이러한 좌심실 재형성은 수축, 이완시 좌심실의 크기변화에 영향을 주게 되는데, 이 역시 심근생존능을 예측하는 인자가 된다. Louie 등⁵³⁾은 수술전 좌심실 이완기 말 직경(end diastolic diameter)이 70mm 이상인 경우 재관류술 후 성과가 나쁘다고 보고하였고, Yamaguchi 등⁵⁴⁾은 수술전 수축기 말 용적지수(end systolic volume index)가 100 mL/m² 이상인 환자는 재관류술 후 좌심실 기능 호전도 보이지 않고 술 후 심부전도 흔하다고 하였다.

심기능 호전을 예측하는 PET의 정확성

1. 심근 관류에 의한 평가

허혈심근에 영양을 공급하는 관류는 세포의 생존과 회복에 필수적이며, 이러한 관류를 측정하므로써 기능부전심근의 기능호전을 예측할 수 있다. 이에 실제로 O-15-water, C-11-acetate, N-13-NH3등과 같은 추적자들이 심근혈류 측정정에 이용되고 있다. 심근관류와 기능호전 사이의 관계를 살펴본 6개의 연구를 종합하여 보면, 수축성기능부전을 평가해 볼 때 국소혈류가 정상부위의 50%이상으로 유지되면서 약간이나 중등도로 감소시에는 재관류술 후에 회복이 가능하지만, 혈류가 정상의 50%이하로 심하게 감소한 경우 불가역적인 것으로 나타났으며, 심근관류 정도는 기능부전 회복에 대해 평균 양성 및 음성예측도로써 63% (45~78%) 및 63% (45~100%)를 보였다.⁵⁵⁾ 즉 정상이나 거의 정상인 혈류가

있는 경우 생존심근을 의미하며, 매우 심한 혈류 감소의 경우 비생존심근으로 보이나, 중등도의 혈류결핍은 해석하기 어려우므로 이 경우 FDG영상이 독립적인 요인으로 감별에 도움을 줄 수 있다고 하였다.⁵⁶⁾

2. Myocardial oxidative metabolism을 이용한 평가

기능부전심근에서 상대적으로 oxidative metabolism이 유지된 경우 재관류술 후 기능호전을 기대할 수 있고, oxidative metabolism이 심하게 감소된 경우 비가역적인 손상이라는 기준을 이용한 3개 연구를 종합해보면, 평균 양성 및 음성 예측도가 각각 72% (62~88%)와 76% (65~89%)를 보인다. 그러나 이 연구들은 1개 기관에서 시행될 정도로 아직 널리 이용되지는 않고 있다.¹⁰⁾

3. Combined myocardial perfusion and FDG

혈류와 포도당 대사를 함께 평가하는 것은 가장 널리 이용되는 것으로, 수축성 기능부전환자에서 증가된 FDG섭취를 보이거나 혈류-대사의 불일치일 경우 재관류술 후 기능호전이 가능하고, 감소된 FDG섭취를 보이거나 혈류-대사일치일 경우 호전이 없다는 기준을 이용하고 있다. 이에 따른 평균 양성 및 음성 예측도는 각각 76% (52~100%)와 82% (67~100%)로 위에서 언급한 방법들 중에서 가장 우수하다.⁵⁵⁾

PET에 의한 생존능 평가가 환자치료방침에 미치는 영향

매우 심하게 감소된 좌심실기능을 가진 환자에서 재관류술을 시행하는 것이 과연 임상적으로 의미 있게 심장기능을 회복시켜 운동기능, 증상 및 생존을 향상시킬 수 있는가는 중요한 의문사항이다. 몇 개의 논문들이 재관류술 후 기능호전이 수술 전에 평가된 생존가능심근의 크기에 연관된다는 것을 보여 주고 있다. Di Carli 등⁵⁵⁾은 임상적으로 의미 있는 좌심실 기능의 변화는 전체 좌심실 질량에 대하여 동면심근과 기질심근이 차지하는 비율이 17%이상으로 큰 경우에만 일어난다고 하였다. 또한 Beanlands 등³⁵⁾도 PET을 이용해 심근반흔의 크기를 측정하여 이와 유사한 결과를 얻었다.

기능호전의 예측에 대한 생존심근 평가 자료의 적용

경색후 심한 좌심실 기능부전이 있는 경우에서 생존심근의 평가의 목표는 재관류술이 좌심실기능, 증상 및 생존을

향상시킬 수 있는나를 예측하는 것이다. 일반적으로 경색후 좌심실 구혈율이 30% 이하인 경우 가장 임상적 위험성이 가장 크면서도 이로 인한 이득 또한 가장크다도 알려져 있다. 그러나 현재 연구의 90% 이상은 좌심실 구혈율이 30% 이상인 기능부전을 대상으로 하였고 10% 이하의 연구만이 가장 위험성이 높은 환자를 대상으로 하여 심근생존능을 평가하였다.³⁾

이러한 연구실태는 좌심실 구혈율이 감소할 수록 비침습적방법의 정확성이 떨어지기 때문에 중요한 의미를 지니며, 실제로 이들 연구를 비교해 볼 때 좌심실 구혈율 30%를 기준으로 그 이상과 이하 간에 비침습적인 검사방법의 양성 및 음성 예측도가 의미있는 차이를 보이고 있다. 이러한 차이는 좌심실구혈율의 호전에 영향을 미치는 다른 요인들에 의한 것이며, 이러한 요인들로는 부하에 의한 허혈의 크기 및 허혈의 존재, 생존가능 심근속에 있는 세포의 퇴행(degeneration)의 단계, 좌심실재구도의 정도, 재관류술의 시기와 성공, 목표 혈관의 적절성(adequacy), 재관류술후의 좌심실 기능 측정시기와 같은 변수들이 있다.

References

1. Iskandrian AS, Heo J, Nguyen T. Current and emerging scintigraphic methods to assess myocardial viability and their clinical importance. *Am J Card Imaging* 1992;6:16-27.
2. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:1825-31.
3. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001;26:141-6.
4. Pierard L, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. 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.
5. Camici PG, Dutka DP. Repetitive stunning, hibernation, and heart failure: contribution of PET to establishing a link. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H929-36.
6. Yoshinaga K, Katoh C, Beanlands RS, Noriyasu K, Komuro K, Yamada S, et al. Reduced oxidative metabolic response in dysfunctional myocardium with preserved glucose metabolism but with impaired contractile reserve. *J Nucl Med* 2004;45:1885-91.
7. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, Schneider CA, Horst M, de Vivie ER, et al. Predictive value of low dose dobutamine transesophageal echocardiography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:60-9.
8. Carrel T, Jenni R, Haubold-Reuter S, Von Schulthess G, Pasic M, Turina M. Improvement of severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:479-84.

9. Gerber BL, Vanoverschelde J-LJ, Bol A, Michel C, Labar D, Wijns W, et al. Myocardial blood flow, glucose uptake and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction. Implications for the pathophysiology of chronic hibernation. *Circulation* 1996;94:651-9.
10. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, Perez JE, Schechtman KB, Conversano A, et al. Comparison of carbon-11-acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *Am Coll Cardiol* 1993;22:1587-97.
11. Kitsiou AN, Bacharach SL, Bartlett ML, Srinivasan G, Summers RM, Quyyumi AA, et al. 13N- ammonia myocardial blood flow and uptake. Relation to functional outcome of asynergic regions after revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:678-86.
12. Knuuti MJ, Saraste M, Nuutila P, Harkonen R, Wegelius U, Haapanen A, et al. Myocardial viability: fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization. *Am Heart J* 1994;127:785-96.
13. Lucignani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Pagaenli G, Galli L, et al. Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium- 99m hexakis 2-methoxyisobutylis-onitrile SPECT and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992;19:874-81.
14. Maes AF, Borgers M, Flameng W, Nuyts JL, van de Werf F, Ausma JJ, et al. Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium- 99m sestamibi SPECT. Correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow up. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:62-8.
15. Marwick TH, MacIntyre WJ, Lafont A, Nemecek JJ, Salcedo EE. Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. *Circulation* 1992;85:1347- 53.
16. Fath-Ordoubadi F, Pagano D, Marinho NVS, Keogh BE, Bonser RS, Camici PG. Coronary revascularization in the treatment of moderate and severe posts ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1998;82:26-31.
17. Pagano D, Bonser RS, Townend JN, Ordoubadi F, Lorenzoni R, Camici PG. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with posts ischemic heart failure. *Heart* 1998;79:281-8.
18. Paolini G, Lucignani G, Zuccari M, Landoni C, Vanoli G, Di Credico G, et al. Identification and revascularization of hibernating myocardium in angina-free patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:139-44.
19. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, et al. Mechanisms of chronic regional posts ischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513-23.
20. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, Teras M, Saraste M, Harkonen R, et al. The value of quantitative analysis of glucose utilization in detection of myocardial viability by PET. *J Nucl Med* 1993;34:2068-75.
21. Bax JJ, Visser FC, Elhendy A, Poldermans D, Cornel JH, van Lingen A, et al. Prediction of improvement of regional left ventricular function after revascularization using different perfusion-metabolism criteria. *J Nucl Med* 1999;40:1866-73.
22. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986;314:884-8.
23. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW. Quantitative planar rest-redistribution 201Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary artery bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993;87:1630-41.
24. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, Coats AJ, Macfarlane PW, Murray GD, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362: 14-21.
25. Senior R, Lahiri A, Kaul S. Effect of revascularization on left ventricular remodeling in patients with heart failure from severe chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2001;88:624-9.
26. Senior R, Kaul S, Raval U, Lahiri A. Impact of revascularization and myocardial viability determined by nitrate-enhanced Tc-99m sestamibi and Tl-201 imaging on mortality and functional outcome in ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2002;9:454-62.
27. Di Carli MF, Asgarzadeh F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks H, Phelps ME, et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:3436-44.
28. Kron IL, Flanagan TL, Blackburne LH, Schroeder RA, Nolan SP. Coronary revascularization rather than cardiac transplantation for chronic ischemic cardiomyopathy. *Ann Surg* 1989;210:348-52.
29. Coles JG, Del Campo C, Ahmed SN, Corpus R, MacDonald AC, Goldbach MM, et al. Improved long-term survival following myocardial revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:846-50.
30. Udelson, Bonow, and Dilsizian V. The historical and conceptual evolution of radionuclide assessment of myocardial viability. *J Nucl Cardiol* 2004;11:318-34.
31. Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS, Secknus MA, Williams J, Lytle BW. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:750-8.
32. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:163-9.
33. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-8.
34. Elsasser A, Schlepper M, Klovekorn W-P, Cai WJ, Zimmermann R, Muller KD, et al. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997;96:2920-31.
35. Beanlands RS, Hendry PJ, Masters RG, deKemp RA, Woodend K, Ruddy TD. Delay in revascularization is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Circulation* 1998;98(Suppl):I151-6.
36. Brunken R, Schwaiger M, Grover-McKay M, Phelps ME, Tillisch J, Schelbert HR. Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:557-67.
37. Brunken RC, Kottou S, Nienaber CA, Schwaiger M, Ratib OM, Phelps ME, et al. PET detection of viable tissue in myocardial segments with persistent defects at Tl-201 SPECT. *Radiology* 1989;172:65-73.
38. Eitzman D, al-Aouar Z, Kanter HL, vom Dahl J, Kirsh M, Deeb GM, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:559-65.
39. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of

- functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-60.
40. Siebelink HM, Blanksma PK, Crijns HJ, Bax JJ, van Boven AJ, Kingma T, et al. No difference in cardiac event-free survival between positron emission tomography-guided and single-photon emission computed tomography-guided patient management: a prospective, randomized comparison of patients with suspicion of jeopardized myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:81-8.
 41. Schwaiger M, Brunken RC, Krivokapich J, Child JS, Tillisch JH, Phelps ME, et al. Beneficial effect of residual anterograde flow on tissue viability as assessed by positron emission tomography in patients with myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987;8:981-8.
 42. Schwaiger M, Brunken R, Grover-McKay M, Krivokapich J, Child J, Tillisch JH, et al. Regional myocardial metabolism in patients with acute myocardial infarction assessed by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:800-8.
 43. Schoder H, Campisi R, Ohtaki T, Hoch CK, Moon DH, Czernin J, et al. Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1328-37.
 44. Di Carli M, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Batlles D, Brunken RC, et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:997-1004.
 45. Carrel T, Jenni R, Haubold-Reuter S, von Schulthess G, Pasic M, Turina M. Improvement of severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:479-84.
 46. Lucignani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Paganelli G, Galli L, et al. Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992;19:874-81.
 47. Haas F, Hachnel CJ, Picker W, Nekolla S, Martinoff S, Meisner H, et al. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and post operative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1693-700.
 48. Melon PG, De Lansheere CM, Degueldre C, Peters JL, Kubertus HE, Pierard LA. Relation between contractile reserve and positron emission tomographic patterns of perfusion and glucose utilization in chronic ischemic left ventricular dysfunction: implications for identification of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1651-9.
 49. Pagano D, Bonser D, Townend J, Parums D, Camici P. Histopathological correlates of dobutamine echocardiography in hibernating myocardium [abstract]. *Circulation* 1996;94:I-543.
 50. Baumgartner H, Porenta G, Lau YK. Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, positron emission tomography and thallium-201 SPECT. Correlation with explanted hearts. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1701-8.
 51. Bax JJ, Maddahi J, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, et al. Sequential (201)Tl imaging and dobutamine echocardiography to enhance accuracy of predicting improved left ventricular ejection fraction after revascularization. *J Nucl Med* 2002;43:795-802.
 52. Bax JJ, Maddahi J, Poldermans D, Elhendy A, Schinkel A, Boersma E, et al. Preoperative comparison of different noninvasive strategies for predicting improvement in left ventricular function after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2003;92:1-4.
 53. Louie HW, Laks H, Milgalter E, Drinkwater DC Jr, Hamilton MA, Brunkne RC, et al. Ischemic cardiomyopathy. Criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991;84:III290-5.
 54. Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, Murata S, Kamio H, Okada M, et al. Left ventricular volume predicts postoperative course in patients with ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1998;65:434-8.
 55. Di Carli MF. Predicting improved function after myocardial revascularization. *Curr Opin Cardiol* 1998;13:415-24.
 56. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Rokhsar S, Maddahi J. Relation of myocardial perfusion at rest and during pharmacologic stress to the PET patterns of tissue viability in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1998;5:558-66.