

급성관동맥증후군 관련 검사

영남대학교 의과대학 임상병리과학교실
김 경 동

Tests for Acute Coronary Syndrome

Kyung Dong Kim

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

- Abstract -

The enzyme activities of creatine kinase (CK), its isoenzyme MB (CK-MB) and of lactate dehydrogenase isoenzyme 1 (LD-1) have been used for years in diagnosing patients with chest pain in order to differentiate patients with acute myocardial infarction (AMI) from non-AMI patients. These methods are easy to perform as automated analyses, but they are not specific for cardiac muscle damage. During the early 90's the situation changed. First, creatine kinase MB mass (CK-MB mass) replaced the measurement of CK-MB activity. Subsequently cardiac-specific proteins, troponin T (cTnT) and troponin I (cTnI) appeared and displacing LD-1 analysis. However, troponin concentrations in blood increase only from four to six hours after onset of chest pain. Therefore a rapid marker such as myoglobin, fatty acid binding protein or glycogen phosphorylase BB could be used in early diagnosis of AMI. On the other hand, CK-MB isoforms alone may also be useful in rapid diagnosis of cardiac muscle damage. Myoglobin, CK-MB mass, cTnT and cTnI are nowadays widely used in diagnosing patients with acute chest pain. Myoglobin is not cardiac-specific and therefore requires supplementation with some other analyses such as troponins to support the myoglobin value. Troponins are very highly cardiac-specific. Only the sera of some patients with severe renal failure, which requires hemodialysis,

have elevated cTnT and /or cTnI without there being any evidence of cardiac damage. The latest studies have shown that elevated troponin levels in sera of hemodialysis patients point to an increased risk of future cardiac events in a similar manner to the elevated troponin values in sera of patients with unstable angina pectoris. In addition, the bedside tests for cTnT and cTnI alone or together with myoglobin and CK-MB mass can be used instead of quantitative analyses in the diagnosis of patients with chest pain. These rapid tests are easy to perform and they do not require expensive instrumentation. For the diagnosis of patient with chest pain, routinely myoglobin and CK-MB mass measurements should be performed whenever they are requested (24 h/day) and cTnT or cTnI on admission to the hospital and then 4-6 and 12 hours later and maintained less than 10% in imprecision.

Key Words: Cardiac markers, Acute coronary syndrome, Acute myocardial infarction

서 론

급성관동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS)은 관상동맥의 급성 혈류장애로 초래되는 급성심근경색증(acute myocardial infarction, AMI)과 불안정형 협심증(unstable angina, UA)을 통칭한 내과적 응급질환이다. 심근손상의 생화학적 표지 검사는 ACS 환자의 전반적인 상태 파악과 치료에 기본적인 역할을 담당해 왔다.

급성심근경색증은 관상동맥의 폐색으로 심근 괴사가 생겨 발병 후 2년내 사망률이 20-40%에 달하는 질환이며(Grunby, 1993), 이 환자의 절반 이상이 심전도 검사(ECG)로 진단이 안되는 경우가 많아 생화학적 표지 검사는 필수적이다(McQueen 등, 1983; Keffer, 1996). 불안정형 협심증은 안정형 협심증에 비하여 심근경색증의 발생이 높아 적절한 조기 치료가 요구된다.

WHO(1971, 1994)에서 제안한 AMI의 3가지 진단적 기준은 1) 전형적인 병력: 즉 니트로글리세린에 반응하지 않고 20분 이상 지속되는

흉통, 2) 전형적인 ECG 소견: ST-분획의 1.5 mV 이상 상승 혹은 1.0 mV 이상 상승과 T-wave inversion, 3) 심장관련 효소: aspartate aminotransferase(AST), creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase(LD)과 그 동위효소(isoenzymes), α -hydroxybutyrate dehydrogenase(HBD), LD-1 등의 혈중 효소활성치의 상승 중 적어도 2가지 이상을 만족하는 경우를 심근경색증의 진단 기준으로 삼고 있다.

근자에는 여기에서 효소치 측정 대신에 CK-MB mass, cardiac troponin T(cTnT), cardiac troponin I(cTnI) 및 myoglobin을 흉통 환자에서 이용할 수 있게 되었다(Ellis, 1991). 오늘날 면역검사기법의 발전으로 이런 검사들은 어렵지 않게 시행할 수 있으며, 위음성율이 낮아지고 검사 정밀도도 현저히 좋아져 사용이 확대되고 있는 실정이다(Delanghe 등, 1990).

본고에서는 전통적으로 사용되던 심장 관련 효소검사 뿐 아니라 심근 특히 심장병관련 표지

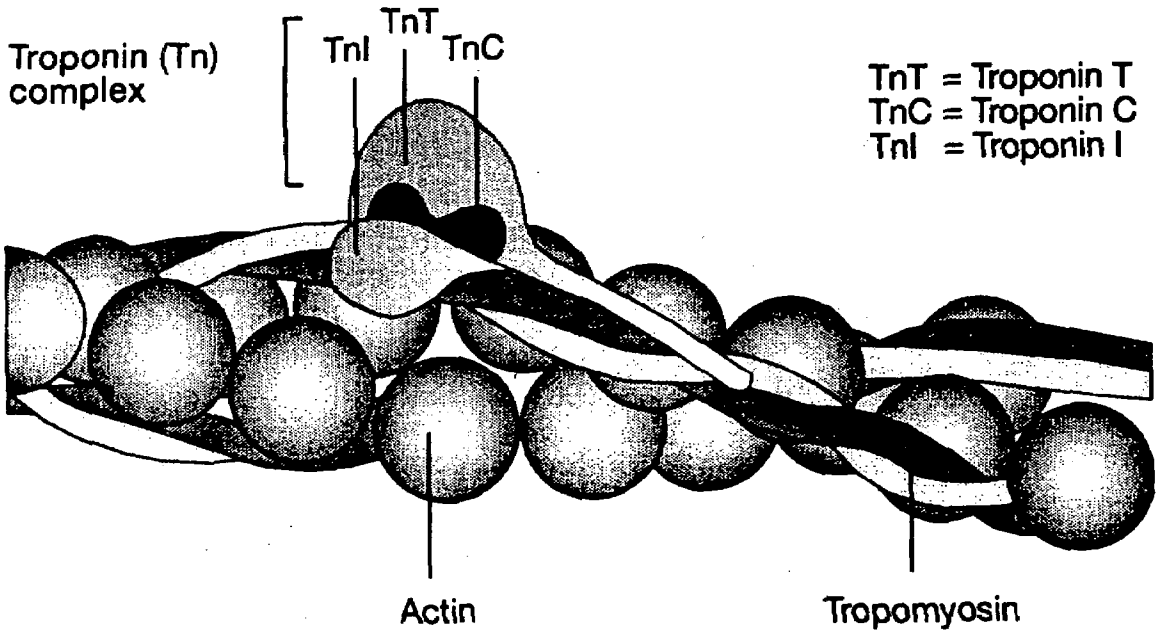


Fig. 1. Diagram of a section of thin filament with troponin complex.

자 검사들의 최신지견을 알아보려고 한다.

심장병관련 표지검사들(cardiac markers)

심장병관련 지표검사는 작은 심근손상(minor myocardial injury)이나 AMI의 조기발견에 유용한 임상병리검사들로서(Gibler 등, 1995) ECG 검사로 진단이 안된 환자에 적당한 검사로 임상적 목적에 따라 다음과 같이 4 그룹으로 나눌 수 있다(Wu 등, 1999).

1) 응급실에서처럼 흉통의 시작 4시간 이내 실시하는 검사로 그 결과치가 참고범위 내에 있으나 혈청치의 작은 변화를 감지할 수 있는 예민도가 높은 검사, 2) ECG 검사로 분명히 진단이 안된 환자에 흉통 발작 4시간에서 48시간 이내에 실시하는 검사로서 연속적으로 검사결과의 추이를 살펴야하는 검사, 3) 흉통 발작 48시간 이후에 실시하는 검사로서 순환 혈액에 심근

경색의 진행에 관련된 정보를 줄 수 있는 검사로 수일간 혈액에 지속하는 물질을 조사하는 검사와, 4) 응급실에서 ECG 검사 등으로 진단된 AMI 환자에 진단을 확인하는 검사 등이다.

1)과 2)의 경우에는 정밀도와 정확도가 보다 높은 수준의 나중에 언급되는 소위 3세대 검사법을 사용하여야 소기의 목적을 이룰 수 있으며, 3)과 4)의 경우 기존의 효소 활성치 검사로도 충분한 결과를 얻을 수 있겠다.

(가) 발병초기 AMI의 신속한 진단

1) CK 동위효소

CK-MB 동위효소 측정이 AMI의 진단적 예민도를 높이게 되어, 심근에서 CK-MB, CK-MM의 동위효소인 CK-MB2와 CK-MM3 등이 조직에서 유리된 후 carboxypeptidase에 의해 CK-M subunit가 떨어져 혈중에는 CK-MB 2가지와 CK-MM 3가지가 존재하며

이는 고전압전기영동법(high-voltage electrophoresis)으로 확인할 수 있으나, 하루 24시간 검사하기가 어려워 널리 이용되지 않고 있다. 그러나 CK-MB 동위효소 분획검사는 흔히 흉통 발작 후 첫 24-30시간에 유용하다(Apple, 1989, Swaanenburg 등, 1998).

2) Myoglobin

Myoglobin은 심근이나 골격근에서도 존재하며 아미노산 구조도 같아 심장특이항체나 단일 클론항체를 만들 수는 없어 단지 근육세포에서 유래하는 정보를 제공할 따름이다. RIA, EIA, latex-enhanced immunoassay법 및 30분 내에 결과를 알 수 있는 신속면역법 등으로 측정할 수 있게 되었으며, AMI 동안 비교적 조기인 1-3시간 후에 혈청 참고치를 넘는 상승을 보여 흉통 발작 후 6-9시간 후에 정점에 도달 후 하루 내에 사라진다고 한다(Apple, 2001).

Myoglobin의 임상적 중요성은 흉통 발작 후 0-4시간 사이의 AMI 진단에 유용한데 이 동안에는 CK-MB mass나 심장 troponin치들은 여전히 참고범위 내에 있기 때문이지만, myoglobin은 골격근 손상 시에도 상승할 수 있으므로 AMI의 임상적 진단 특이도가 80% 이하이기에 사용에는 다소 제한된다.

CK-MB mass치와 myoglobin 측정은 심근손상을 특이적으로 나타내지는 않으나, myoglobin에 대한 carbonic anhydrase III의 비율은 심근손상의 특이도를 증대시킬 수 있다(Vaananen 등, 1990, Vuori 등, 1996).

3) 지방산결합단백과 glycogen phosphorylase BB 지방산결합단백(fatty acid binding protein,

FABP)과 glycogen phosphorylase BB (GPBB)도 AMI의 신속표지자로 알려진 바 있으나(Wodzig 등, 1977; Krause 등, 1996), 심근손상시 급격한 증가가 있으나, 심근에 특이적이지 못하다. GPBB는 아직 상업적 키트가 개발되진 않아 재현성이 떨어지지만, 향후 검사법이 개발되면 myoglobin을 대신할 신속표지자 검사로 각광을 받을 수 있겠다(Rabitzschv 등, 1995).

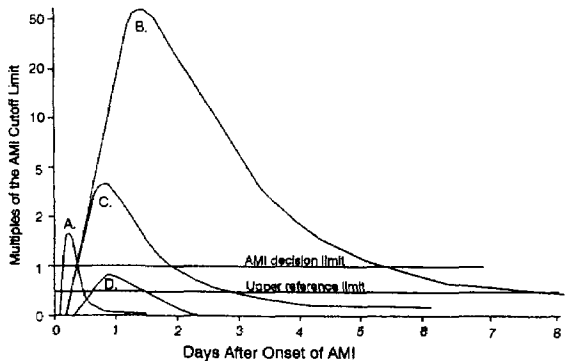


Fig. 2. Plot of the appearance of cardiac markers in blood vs time after onset of symptoms.

Peak A: early release of myoglobin or CK-MB isoforms after AMI; peak B: cardiac troponin after AMI; peak C: CK-MB after AMI; peak D: cardiac troponin after unstable angina. Data are plotted on relative scale, where 1.0 is set at AMI cut off concentration.

(나) CK-MB mass 측정법의 발전

AMI 진단에 소위 gold standard 검사법으로 각광받았던 CK-MB 동위효소검사는 수년 전부터 CK-MB mass 측정으로 대체되어 가고 있는 실정이다. CK-MB mass 측정법의 발전 초기의 방사면역법에서 최근에 화학발광면역분

Table. 1. Diagram of a section of thin filament with troponin complex

Cardiac markers in blood	Molecular weight(KDa)	Above URL in	Peak value in	Return to
		blood	blood	normal in blood
		hours	hours	days
AST	105,000	3-4	15-28	5
LD	140,000	6-10	60-144	12
LD-1	140,000	5-10	60-144	12
CK	83,000	3-9	10-20	3
CK-MB	83,000	3-8	10-20	3
CK-MB isoform	83,000	0.5-2	2-4	1
Myoglobin	17,800	1-3	4-7	1-1.5
cTnT	37,000	3-8	15-120	14
cTnI	23,900	3-7	10-20	10
GPBB	94,000	1-2	4-8	1-2
FABP	14,500	1-2	4-7	1-1.5

석법(chemiluminescence immunoassay)의 개발로 대치되었는데, 신속하고, 예민도와 정밀도가 높고, 분석시 방해인자가 매우 적은 검사 기법이다. 이 기법의 특성은 직접 CK-MB mass의 측정이 ng/mL 단위로 측정이 가능하게 되었으며(Brandt 등, 1990, Jorgensen 등, 1990), CK나 CK-MB 효소 활성치 측정 시보다 분석속도가 빨라 이용이 더욱 많게 되었다(Gerhardt 등, 1991). 또한 이 기법은 자동화 장비의 사용으로 측정시 변이계수가 낮아 검사 재현성이 탁월하여 흉통 환자의 경과 관찰에 대단히 유용하게 되었다.

CK-MB mass 측정은 AMI에서 발작 후 4-6시간 후에 참고범위를 벗어나 혈청치의 급격한 상승은 24시간 후이며 급히 감소되어 48-72시간 후에 참고범위 내에 도달하는 양상을 따므로 reinfarction의 진단에 유용하지만, 환자에서 myoglobin이나 FABP보다는 조기 AMI 진단에는 덜 적당하다(Wodzig 등, 1977).

(다) 심근손상의 지표검사인 troponins
심장 troponins에는 troponin T(the tropomyosin-binding component, TnT), troponin I(the inhibitory component, TnI)와 troponin C(the calcium-binding component, TnC) 등이 근육세포의 주로 myofibrils에 94-97%가 존재하며, 일부는 근세포질에 3-6%가 존재한다.

심장 troponins

심장 troponins에는 cTnT, cTnI와 cTnC 등이 근육세포의 주로 myofibrils에 존재하며, 소량은 근세포질에 있어서 근세포의 손상시 troponins가 순환혈액으로 유리된다.

TnT의 기능은 근세포의 tropomyosine filament에 다른 troponin이 결합하도록 하며, TnI는 actomyosin ATPase를 억제하는 역할을 하며, TnC는 칼슘이온과 결합하는 역할을 한다.

Table 2. The upper reference limits(URL) and cut off values of the cardiac enzymes and new cardiac proteins for the diagnosis of acute myocardial infarction in yeungnam university hospital.

Marker	CK	LD-1	CK-MB	CK-MB mass	Myoglobin	cTnT	cTnI
Method (instrument)	Kinetic assay (Hitachi 747)		Enzyme EP (REP)	IMT (Vitros)	EIA (Opus)	ECLIS (Elecys 2010)	IMT (Vitros)
Unit	U/L	U/L	U/L	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL
URL	230	190	14	3.38(s) 2.03(p)	19-92(M) 12-76(F)	0.1(s)	0.1(s) 0.08(p)
Storage of sample	freeze	freeze	freeze	2-8℃, 5days -20℃, 4ws	freeze	2-8℃, 24 hrs -20℃, 12 ms	2-8℃, 1w -20℃, 4 ws

ECLIS(electrochemiluminescence immunoassay); EP(electrophoresis); IMT (immunometric technique); EIA(enzyme immunoassay); s(serum); p(plasma); M (male); F(female)

을 때 진단예민도와 특이도는 각각 83%와 69% 이었고, 이 검사의 within-run CV는 6.0%-8.3%(평균 7.3%) 였다고 하여 흉통발작 6-24시간 후에 음성예측치가 95%로 비교적 높으며, 검사예민도도 높은 검사법으로 소개하였다.

건강인의 심장표지자 혈청의 참고치

영남대학교 의과대학 부속병원에서 사용중인 심장표지자 검사중 효소검사의 정상인의 참고범위는 표2와 같으며, 효소 검사는 측정방법에 따라 차이가 나므로 참고범위는 검사실마다 설정하여야 한다.

그러나 심장표지자 검사중 단백검사, 즉 myoglobin, CK-MB mass 및 cTnT 등의 혈청치는 측정방법이 같으면 비교적 일정한 참고범위를 가지게 된다. 그러나 cTnI의 참고치는 측정방법 간의 커다란 차이가 있으므로 분석방법을 정확히 숙지하고 이 방법에 따른 참고치를

알아야 한다. 검사장비 제조사에서 제시한 cTnI의 참고치는 Dade Stratus 0.06 ng/mL, Sanofi Access 0.2 ng/mL, Behring 0.4 ng/mL, Abbott AxSym 0.4 ng/mL 등이다. AMI 환자의 cTnI 혈청치는 위의 URL치의 5-40배 이상으로 나타나므로 어떤 방법의 cut-off치는 방법에 따라 다양하므로 검사실 고유의 범위를 가져야 한다.

이혁민 등(2000)에 따르면 3세대 기법인 ECLIS 법에 의한 cTnT 및 CK-MB mass치의 검사평가에 따르면 측정 가능 최소치는 cTnT는 0.027 ng/mL, CK-MB mass치는 1.12 ng/mL로 나타났으며, cTnT 검사의 정밀도는 고농도에서는 6.73%, 저농도에서는 8.91%; CK-MB mass치는 고농도 9.99%, 저농도 8.77% 로 10%이하로 비교적 안정적이라고 하였다. ES300(Boehringer manhein, germany)을 이용한 2세대 기법과의 비교에서 상관계수는 0.990로 성적의 일치도가 높았다고 한다.

Table 2. The upper reference limits(URL) and cut off values of the cardiac enzymes and new cardiac proteins for the diagnosis of acute myocardial infarction in yeungnam university hospital.

Marker	CK	LD-1	CK-MB	CK-MB mass	Myoglobin	cTnT	cTnI
Method (instrument)	Kinetic assay (Hitachi 747)		Enzyme EP (REP)	IMT (Vitros)	EIA (Opus)	ECLIS (Elecys 2010)	IMT (Vitros)
Unit	U/L	U/L	U/L	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL
URL	230	190	14	3.38(s) 2.03(p)	19-92(M) 12-76(F)	0.1(s)	0.1(s) 0.08(p)
Storage of sample	freeze	freeze	freeze	2-8℃, 5days -20℃, 4ws	freeze	2-8℃, 24 hrs -20℃, 12 ms	2-8℃, 1w -20℃, 4 ws

ECLIS(electrochemiluminescence immunoassay); EP(electrophoresis); IMT (immunometric technique); EIA(enzyme immunoassay); s(serum); p(plasma); M (male); F(female)

을 때 진단예민도와 특이도는 각각 83%와 69% 이었고, 이 검사의 within-run CV는 6.0%-8.3%(평균 7.3%) 였다고 하여 흉통발작 6-24시간 후에 음성예측치가 95%로 비교적 높으며, 검사예민도도 높은 검사법으로 소개하였다.

건강인의 심장표지자 혈청의 참고치

영남대학교 의과대학 부속병원에서 사용중인 심장표지자 검사중 효소검사의 정상인의 참고범위는 표2와 같으며, 효소 검사는 측정방법에 따라 차이가 나므로 참고범위는 검사실마다 설정하여야 한다.

그러나 심장표지자 검사중 단백검사, 즉 myoglobin, CK-MB mass 및 cTnT 등의 혈청치는 측정방법이 같으면 비교적 일정한 참고범위를 가지게 된다. 그러나 cTnI의 참고치는 측정방법 간의 커다란 차이가 있으므로 분석방법을 정확히 숙지하고 이 방법에 따른 참고치를

알아야 한다. 검사장비 제조사에서 제시한 cTnI의 참고치는 Dade Stratus 0.06 ng/mL, Sanofi Access 0.2 ng/mL, Behring 0.4 ng/mL, Abbott AxSym 0.4 ng/mL 등이다. AMI 환자의 cTnI 혈청치는 위의 URL치의 5-40배 이상으로 나타나므로 어떤 방법의 cut-off치는 방법에 따라 다양하므로 검사실 고유의 범위를 가져야 한다.

이혁민 등(2000)에 따르면 3세대 기법인 ECLIS 법에 의한 cTnT 및 CK-MB mass치의 검사평가에 따르면 측정 가능 최소치는 cTnT는 0.027 ng/mL, CK-MB mass치는 1.12 ng/mL로 나타났으며, cTnT 검사의 정밀도는 고농도에서는 6.73%, 저농도에서는 8.91%; CK-MB mass치는 고농도 9.99%, 저농도 8.77% 로 10%이하로 비교적 안정적이라고 하였다. ES300(Boehringer manhein, germany)을 이용한 2세대 기법과의 비교에서 상관계수는 0.990로 성적의 일치도가 높았다고 한다.

기타 임상상황에서의 심장표지자 검사

(가) 신부전환자의 심장표지자

만성 신부전환자에서 정확한 AMI의 진단이 어려운데 정상 신기능을 가진 환자보다 임상적, 검사소견이 덜 특이하게 나타나기 때문이다. 만성신부전증 환자에서는 심근손상이 없이 myoglobin치와, CK-MB mass치가 상승되어 나타난다 (Schultz 등, 1986, Musso 등, 1999). cTnT와 cTnI 검사는 심근손상에 아주 특이한 것으로 알려지고 있으나 심근손상을 동반하지 않은 만성신부전증 환자에서 cTnT치가 상승되었다는 보고도 있다(Bahayna 등, 1995; Li 등, 1995; Muller-Banderoff 등, 1997; Musso 등, 1999).

cTnI 검사는 cTnT 보다 덜 특이적으로 알려지고 있는데, cTnI는 성인 심장에서만 나타나고 비심근손상에서는 나타나지 않는다(Bodor 등, 1995). 뒤시엔느 근육이영양증 (Duchenne muscular dystrophy) 이외엔 cTnT 동위형이 비심근에서 발견되지 않으며, 만성 신부전환자에서 cTnT치의 경한 정도의 상승이 있음이 알려지고 있으나 AMI 환자의 경우 보다는 훨씬 낮게 나타난다고 한다(Musso 등, 1999). 그러나 cTnI치는 만성 신부전 환자에서는 정상인과 거의 같은 정도로 나타난다. Ling 등(1999)에 따르면 만성 신부전 환자에서 심근손상이 없이 cTnI치의 상승은 cTnI의 성인 동위형의 재표현(re-expression)으로 설명하고 있다. 만성 신부전환자에서 혈청 creatinine치와 myoglobin치, CK-MB mass치, cTnT치 및 cTnI치는 유의한 상관성을 나타내지 않으며, 더구나 troponin치가 지속적인 상승을 보이는 혈청 creatinine의 cut-off치를 구분할 수도 없었다고 한다.

그러나 Ooi 등(2001)의 혈액투석환자에서

심장 troponin치가 장기간의 예후와 관련이 있다고 하였는데 cTnT치가 0.010 ng/mL 이하군, 0.010-0.099 군 및 0.100 ng/mL 이상군의 사망률은 각각 6%, 43%, 59%였으며, 심장 병사율은 각각 0%, 14%, 24% 로 나타나 혈액투석환자에서 cTnT치가 0.100 ng/mL 보다 높으면 장기사망율도 높다고 하였다.

(나) Reinfarction과 심장표지자

AMI 환자의 20-30%는 reinfarction으로 진행하며, reinfarction의 진단에는 분석의뢰 후 결과를 얻는 시간이 짧은 troponin치 보다는 myoglobin치와 CK-MB mass치가 더 좋다. 그러나 장시간 관찰에는 troponin치가 좋으며 게다가 더 특이적이기도 하다(Gerhardt 등, 1999).

(다) 혈전용해(thrombolysis)와 심장표지자
혈전용해는 관상동맥혈전증이나 폐쇄증 치료에 효과적이어서 즉시 흉통 발발 후 즉시 혈전용해를 시작하면 모든 심장표지자 검사치는 영구폐쇄의 경우보다 더 빨리 상승된다(Apple, 1994; Burlina 등, 1994; Voss 등, 1995; Henderson 등, 1998). Apple(1999)에 따르면 myoglobin치, CK-MB mass치, cTnT치 및 cTnI치는 혈전용해술 중 90분 이내의 reperfusion 감지의 약 80%의 예민도와 특이도를 가진다고 하였다.

국내의 연구로 이병원 등(1996)은 AMI 환자군에서 혈청 cTnT치의 첫 peak치가 나타나는 시간은 재관류군은 9.5 ± 2.4 시간, 재관류 않은 군은 24.3 ± 10.4 시간으로 유의하게 구분할 수 있어 혈전용해제의 효과 판정에 임상적 유용성이 있었다고 하였다.

Table 3. Revised risk classification of patients with UAP/non-ST-segment elevation MI

High-risk characteristics

- Rest angina with at least 1 of the following:
 - Prolonged ongoing (>20 min) chest pain
 - ST-segment deviation in 2 continuous leads ≥ 1.0 mm
 - Angina with signs of heart failure
 - Angina with hypotension
 - Elevated serum levels of cardiac markers of ischemic injury (troponin T, troponin I and/or creatine kinase-MB)

Intermediate-risk characteristics

- Prolonged (>20 min) rest angina now resolved with a least 1 of the following:
 - Diabetes mellitus
 - Age >65 y
 - Deep T-wave inversions in ≥ 5 leads (particularly during pain)
 - New canadian cardiovascular society class III or IV angina within past 2 wk
 - Nocturnal angina
 - Pathologic Q-waves of previous infarction

Low-risk characteristics

- Normal or unchanged electrocardiogram findings but at least 1 of the following:
 - Increased angina frequency, severity, or durational
 - Angina provoked at a lower threshold of exertion
 - New-onset angina within 2 weeks to 2 months of presentations

(라) 골격근 손상
 골격근 상해나 질환시에 혈청 myoglobin치와 CK치가 상승하며 그 정도는 병소의 범위에 좌우된다. 그러나 골격근육 손상시 3세대 측정법으로 검사한 cTnT치 및 cTnI치는 거의 영향을 받지 않는다고 한다(Voss 등, 1995; Muller-Bardorff 등, 1997).

(마) 심장수술과 심장표지자
 대동맥관상회로술과같은 심장수술의 주요 합병증은 수술후 심근경색인데, 심장 수술후에는 myoglobin치와 CK-MB mass치가 다소 상승하므로 각 병원 자체의 수술 종류별 데이터가

필요하다. 가령 혈청 cTnT치가 1.5 ng/mL 이상이 대동맥관상회로술에 의한 상한치로 본다는 보고도 있다(Adams 등, 1994).

(바) 흉통환자의 위험도평가와 심장표지자
 불안정 협심증(unstable angina pectoris, UAP) 환자군에서 1세대 방법에서는 cTnT치가 0.2 ng/mL 이상인 경우 불량한 예후를 나타내었고, 3세대 방법으로는 0.05-0.2 ng/mL인 경우 작은 심근경색으로 치료가 필요한 경우였다고 한다.

Antman 등(1988, 1996)과 Lindahl 등(1996)에 따르면 cTnI치가 급성 심근손상의 종

은 표지자가 될 수 있으며, 관상동맥환자의 사망 위험도 판정에 주요한 가치를 가진다고 하였다. Christenson 등(1998)은 환자의 치료에는 cTnI치 보다 cTnT치가 예후판단의 가치가 더 좋음을 밝혔다. O'Rourke 등(2001)은 UAP와 non-ST segment elevation MI의 위험도의 새로운 개정에 관한 review에서 심장표지자의 ischemic injury의 표지자로 cTnI치와 cTnT치, CK-MB mass 등 상승을 고위험의 특징으로 설명하였다(표 3).

심근경색의 크기에측

심근경색의 크기나 심근괴사의 정도에 대하여 많은 연구가 있었으나 심장표지자의 정점치나 변동 커브 정도에 그치고 있는 실정이며, 심근경색의 크기나 심근괴사의 정도를 알 수 없었다. 이는 cytosolic compartment 보다는 myofibrillary 쪽에서 유리되기 때문에 연속적으로 측정된 CK-MB mass치가 다소 도움이 된다고 한다 (Gibler 등, 1995). 72시간과 168시간 후의 누적 cTnT치와 경색의 크기와 세포질에서 유래한 효소로 추정된 경색의 크기와 상관이 있다는 보고도 있다(Kragten 등, 1996).

국내에서도 2세대 측정법인 ELISA법으로 실시한 cTnT의 지연최고치와 hallium-201 single photon emission computed tomography (SPECT)법에 의한 심근경색의 크기와 상관계수 조사에서 r=0.74로 비교적 높은 상관관계를 나타냈다는 보고가 있다(서창희 등, 1997).

Tanaka 등(1997)에 따르면 AMI 부위의 국소적 운동저하와 cTnT 및 cTnI의 정점치와는 매우 상관이 있다고 한다. 임상적 예후와 관계가 깊은 경색의 크기에측에는 심전도 소견과 심

장표지자 검사가 현재로서는 최선의 방법이다.

신속한 POC 검사 (point of care test, POCT)

최근 침대 혹은 진료실에서 간편하고 신속한 결과를 얻을 수 있는 장치가 속속 개발되어 AMI 진단에 매우 유용한 방법이 소개되었다. 그러나 이런 신속 검사들은 정량적 검사에는 미흡하므로 보완적 의미로 만족하여야 한다(구본권 등, 1995; 김현정 등, 1996; Antman 등, 1996; Gerhardt 등, 1997; Hamm 등, 1997; Penttia 등, 1998; Apple 등, 1999; Penttia 등, 1999). 이들 중 cTnT치 검사인 TROPT Rapid Assay (Boehringer manheim, Germany)를 이용한 국내 연구에서의 예민도는 0.77-0.87, 특이도는 0.91-1.00 정도이었다.

결 론

심장표지자 단백질검사항목인 myoglobin, CK-MB mass, cTnT 및 cTnI 등의 진단의 조가지표에 관하여 살펴보았으며, 이들 검사들의 특이도와 예민도에 관하여도 살펴보고, 전통적인 효소검사인 CK, CK-MB, LD-1과의 비교 우위점을 살펴보았다. 미세한 심근손상시 이런 효소치의 변화가 없는 가운데서도 단백질 표지자 검사들은 나타낼 수 있으므로 환자의 위험도 매우 판정에 매우 중요한 역할을 담당한다.

심한 심부전시에는 혈청 cTnT와 cTnI에는 위양성을 보이지만 만성심부전 환자에서 troponin치의 상승은 분명한 의미를 가진다. 게다가 임상증상이나 심전도 소견이 분명하지 않은 경우 myoglobin, CK-MB mass, cTnT 및

cTnI 등의 진단의 조기지표검사를 2가지 이상 조합하여 AMI의 진단을 확진하는데 이용하면 좋다. 또한 이들 검사는 24시간 내내 검사가 가능해야 하며, cTnT와 cTnI 검사는 흉통 발작 후 입원시와 4-6시간 경과한 후, 12시간 지난 후에 각각 측정하는 등의 적절한 프로토콜을 가지면 심장병 환자의 조기진단과 조기 경과관찰 및 처치에 효율적인 방안이 될 것이다.

참 고 문 헌

- 구본권, 김한수, 최소연, 황영웅, 신준한, 탁승제, 최병일: 급성심근경색증의 조기진단에서 Troponin T Rapid Assay Kit의 유용성. 순환기 52(6): 1116-1121, 1995.
- 김현정, 정준영, 이창현, 도호석, 이삼범, 도병수: 급성흉통으로 내원한 환자에서 심근경색증을 조기 발견하기 위한 TROO-T rapid assay의 유용성. 대한응급의학회지 7(2): 188-194, 1996.
- 서창희, 김한수, 강한걸, 신준한, 탁승제, 이승호, 최병일: 급성심근경색에서 troponin t와 경색의 크기와의 상관관계. 대한내과학회지 52(1): 66-74, 1997.
- 이광희, 이영경, 박지영, 전현배, 조현찬: ACS: Centaur[™]를 이용한 혈청 심장표지자 검사의 유용성 평가. 대한임상병리학회지 19(6): 637-641, 1999.
- 이병원, 권혁문, 박현영, 박광주, 김현승, 최종락, 송경순: 관동맥질환에서 혈청 Troponin T의 임상적 의의. 대한내과학회지 50(1): 8-18, 1996.
- 이혁민, 박광일, 이경률, 김정호, 권오현: 급성관동맥증후군에서의 전기화학발광법을 이용한 Troponin T 및 Creatine kinase-MB 검사의 평가. 대한임상병리학회지 20(6): 563-569, 2000.
- Adams JE 3rd, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Davila-Roman VG, Bodor GS: Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. New Engl J Med 330(10): 670-674, 1994.
- Antman EM, Sacks DB, Rifai N, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E: Time to positivity of rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11A substudy. J Am Coll Cardiol 31: 326-330, 1988.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, et al.: Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. New Eng J Med 335(18): 1342-1349, 1996.
- Apple FS: Diagnostic use of CK-MM and CK-MB isoforms for detecting myocardial infarction. Clin Lab Med 9(4): 643-654, 1989.
- Apple FS: Creatine kinase-MB: detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. J Clin Immunoassay 17: 24-29, 1994.
- Apple FS: Biochemical markers of

- thrombolytic success. IFCC Committee on standardization of markers of cardiac damage. *Scand J Clin Lab Invest (Suppl)* 230: 60-66, 1999.
- Apple FS: Cardiac function. *In* Burtis CA and Ashwood ER, eds.: *Tietz textbook of clinical chemistry*, 5th ed. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 2001, pp 682-697.
- Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, Feng YJ, et al.: Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 45(2): 199-205, 1999.
- Bakker AJ, Gorgels JP, van Vlies B, Haagen FD, Smits R: The mass concentrations of serum troponin T and creatine kinase-MB are elevated before creatine kinase and creatine kinase-MB activities in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 31(11): 715-724, 1993.
- Berenshtein E, Mayer B, Goldberg C, Kitrossky N, Chevion M: Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J Mol Cell Cardiol* 29(11): 3025-3034, 1997.
- Bahayna V, Gougoulas T, Cohoe S, Henderson AR: Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem* 41(2): 312-317, 1995.
- Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS: Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 41(12): 1710-1715, 1995.
- Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH: Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 38(11): 2203-2214, 1992.
- Brandt DR, Gates RC, Eng KK, Forsythe CM, Korom GK, Nitro AS, Koffler PA, et al.: Quantifying the MB isoenzyme of creatine kinase with the Abbott "IMx" immunoassay analyzer. *Clin Chem* 36(2): 375-378, 1990.
- Burlina A, Zaninotto M, Secchiero S, Rubin D, Accorsi F: Troponin T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 27(2): 113-121, 1994.
- Chapelle JP: Cardiac troponin I and troponin T: recent players in the field of myocardial markers. *Clin Chem Lab Med* 37(1): 11-20, 1999.
- Christenson RH, Duh SH, Newby LK, Ohman EM, Califf RM, Granger CB, Peck S, et al.: Cardiac troponin T

- and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO-IIa Investigators. *Clin Chem* 44(3): 494-501, 1998.
- Christenson RH, Duh SH, Sanhal WR, Wu AHB, Holtman V, Painter P, Branham E, et al.: Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 47(3): 464-470, 2001.
- Cobbe SM, Poole-Wilson PA: The time of onset and severity of acidosis in the myocardial ischemia. *J Mol Cell Biol* 12(8): 745-760, 1980.
- Cummins B, McGurk B, Littler WA: Radioimmunoassay of human cardiac tropomyosin in acute myocardial infarction. *Clin Sci* 60: 251-259, 1981.
- Cummins B, Auckland ML, Cummins P: Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 113(6): 1333-1344, 1987.
- Davies E, Gawad Y, Takahashi M, Shi Q, Lam P, Styba G, Lau A, et al.: Analytical performance and clinical utility of a sensitive immunoassay for determination of human cardiac troponin I. *Clin Biochem* 30(6): 479-490, 1997.
- Delanghe JR, De Mol AM, De Buyzere ML, De Scheerder IK, Wieme RJ: Mass concentration and activity concentration of creatine kinase isoenzyme MB compared in serum after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 36(1): 149-153, 1990.
- Ellis AK: Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 83(3): 1107-1109, 1991.
- Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J, Hamm C, Jorgensen PJ, Peheim E, Ljungdahl L, et al.: S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 37(8): 1405-1411, 1991.
- Gerhardt W, Ljungdahl L, Collinson PO, Lovis C, Mach F, Sylven C, Rasmanis G, et al.: An improved rapid troponin T test with a decreased detection limit: a multicentre study of the analytical and clinical performance in suspected myocardial damage. *Scand J Clin Lab Invest* 57(6): 549-558, 1997.
- Gerhardt W, Nordin G, Ljungdahl L: Can troponin T replace CK MBmass as "gold standard" for acute myocardial infarction ("AMI")? *Scand J Clin Lab Invest* 59: (Suppl) 230: 83-89, 1999.
- Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Sayre MR, Kacich R, Hattemer CR.

- Hamilton C, et al.: A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med* 25(1): 1-8, 1995.
- Grunby P: Two new reports help put nation's no. 1 killer disease challenge into perspective for 1993. *JAMA* 327: 449-450, 1993.
- Hallenmayer K, Klenner D, Vogel R: Use of recombinant human cardiac troponin T for standardization of third generation troponin T methods. *Scand J Clin Lab Invest* 59 (Suppl 230): 128-131, 1999.
- Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T: Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *New Engl J Med* 337(23): 1648-1653, 1997.
- Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, et al.: The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *New Engl J Med* 327(3): 146-150, 1992.
- Henderson AR, Gerhardt W, Apple FS: The use of biochemical markers in ischaemic heart disease: summary of the roundtable and extrapolations. *Clin Chim Acta* 272(1): 93-100, 1998.
- Jorgensen PJ, Horder M, Selmer J, Botker HE: Analytical evaluation of a sensitive enzyme immunoassay for determinations of creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 36(8): 1502-1505, 1990.
- Katruhka AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Pettersson K, Lovgren T, Severina ME, Pulkki K, et al.: Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* 43(8): 1379-1385, 1997.
- Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, et al.: Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83(3): 902-912, 1991.
- Katus HA, Yasuda T, Gold HK, Leinbach RC, Strauss HW, Waksmonski C, Haber E, et al.: Diagnosis of acute myocardial infarction by detection of circulating cardiac myosin light chains. *Am J Cardiol* 54(8): 967-970, 1984.
- Keffer JH: Myocardial markers of injury. evolution and insights. *Am J Clin Pathol* 105(3): 305-320, 1996.
- Kragten JA, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP: Cardiac troponin T release into plasma after acute myocardial infarction: only fractional recovery compared with enzymes. *Ann Clin Biochem* 33(4): 314-323, 1996.

- Krause E-G, Rabitzsch G, Noll F, Mair J, Puschendorf B: Glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of myocardial ischaemic injury and infarction. *Mol Cell Biochem* 160/161: 289-295, 1996.
- LaRue C, Calzolari C, Leger J, Leger J, Pau B: Immunoradiometric assay of myosin heavy chain fragments in plasma for investigation of myocardial infarction. *Clin Chem* 37(1): 78-82, 1991.
- Li D, Keffer J, Corry K, Vazquez M, Jialal I: Nonspecific elevation of troponin T levels in patients with chronic renal failure. *Clin Biochem* 28(4): 474-477, 1995.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L: Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 93(9): 1651-1657, 1996.
- Ling MM, Shi QW, Yang TA, Keffer JH: Cardiac troponin T expression in renal tissue. *Clin Chem* 45(S6): A140, 1999.
- McCord J: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 312(3): 159-163, 1985.
- McQueen MJ, Holder D, El-Maraghi NR: Assessment of the accuracy of serial electrocardiograms in the diagnosis of myocardial infarction. *Am Heart J* 105(2): 258-261, 1983.
- Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W, Remppis A, et al.: Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 43(3): 458-466, 1997.
- Muller-Bardorff M, Kampmann M, Rauscher T, Ebert C, Zehelein J, Hallermayer K, Katus HA: Characterization and clinical evaluation of a rapid, sensitive and highly specific electrochemiluminescence immunoassay for cardiac troponin T. *Eur Heart J* 18: 3676, 1997.
- Musso P, Cox I, Vidano E, Zambon D, Panteghini M: Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: prevalence and clinical significance. *Clin Biochem* 32(2): 125-130, 1999.
- O'Rourke RA, Hochman JS, Cohen MC, Lucore CL, Popma JJ, Cannon CP: New approaches to diagnosis and management of unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 161(5): 674-682, 2001.
- Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA: Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 47(3): 412-417, 2001.
- Penttila K, Koukkunen H, Kemppainen A, Halinen M, Rantanen T, Pyorala

- K, Penttila I: Myoglobin, creatine kinase MB, troponin T, and troponin I - rapid bedside assays in patients with acute chest pain. *Int J Clin Lab Res* 29(2): 93-101, 1999.
- Penttila KI, Koukkunen H, Kemppainen A, Penttila I, Rantanen T, Kerth P: New rapid bedside tests in early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 44(S6): A130-1, 1998.
- Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, Noll F, Hofmann U, Krause EG, Dienstl F, et al.: Immunoenzymometric assay of human glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of ischemic myocardial injury. *Clin Chem* 41(7): 966-978, 1995.
- Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB: The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 56(5): 786-793, 1977.
- Schultz A, Larsen CE, Kristensen SD, Schmidt EB, Astrup G: Serum myoglobin measured by latex agglutination: rapid test for exclusion of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 112(3): 609-610, 1986.
- Swaanenburg JC, Dejongste MJ, Volmer M, Kema IP: Analytical aspects of the automated CKMB1,2 and CKMM1, 2,3 isoform determination and its relation to other biochemical markers. *Scand J Clin Lab Invest* 58(2): 167-176, 1998.
- Tanaka H, Abe S, Yamashita T, Arima S, Saigo M, Nakao S, Toda H, et al.: Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion. *Coron Artery Dis* 8(7): 433-439, 1997.
- Tunsdal-Pedoe H, Kuulasmaa K, Annouyel PI, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A: Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. Registration procedures, event rate, and case-fatality rate in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 90: 588-612, 1994.
- Usui A, Kato K, Tsuboi H, Sone T, Sassa H, Abe T: Concentration of Mn-superoxide dismutase in serum in acute myocardial infarction. *Clin Chem* 37(3): 458-461, 1991.
- Vaananen HK, Syrjala H, Rahkila P, Vuori J, Melamies LM, Myllyla V, Takala TE: Serum carbonic anhydrase III and myoglobin concentrations in acute myocardial infarction. *Clin Chem* 36(4): 635-638, 1990.
- Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, Murakami MM, Johnston RB, Hsieh CC, Apple FS: Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium:

- infarct sizing using serum profiles. Arch Pathol Lab Med 199(9): 799-806, 1995.
- Vuori J, Syrjala H, Vaananen HK: Myoglobin/carbonic anhydrase III ratio: highly specific and sensitive early indicator for myocardial damage in acute myocardial infarction. Clin Chem 42(1): 107-109, 1996.
- Wodzig KW, Pelsers MM, van der Vusse GJ, Roos W, Glatz JF: One-step enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for plasma fatty acid-binding protein. Ann Clin Biochem 34(3): 263-268, 1997.
- World Health Organization: Report of the fifth working group on the establishment of ischemic heart disease registers. Copenhagen: WHO, 1971.
- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr: National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 45(7): 1104-21, 1999.
-