



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

석 사 학 위 논 문

급성 관상동맥 증후군 환자에서
sST2와 좌심실 재형성의 예측 능력계 명 대 학 교 대 학 원
의 학 과

박 소 현

박
소
현

지도교수 김 형 섭

2
0
2
1
년

2
월

2 0 2 1 년 2 월

급성 관상동맥 증후군 환자에서 sST2와 좌심실 재형성의 예측 능력

지도교수 김 형 섭

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2 0 2 1 년 2 월

계 명 대 학 교 대 학 원

의학과 내과학 전공

박 소 현

박소현의 석사학위 논문을 인준함

주 심 허 승 호

부 심 김 형 섭

부 심 조 윤 경

계 명 대 학 교 대 학 원

2 0 2 1 년 2 월

감사문

저는 임상병리학을 졸업하여 학업을 병행하고 싶어 시작한 임상 코디네이터의 직업에서 조금씩 성장해 오는 제 모습에 한 가정의 아내로, 두 아이의 엄마로의 제가 아닌 저를 위한 성장으로 대학원을 진학하게 되었습니다. 이는 제 삶의 도전과 같았습니다. 서류를 손에 들고 ‘할 수 있을까, 안 되겠지’라는 반신반의의 마음으로 시작한 대학원은 일, 육아, 학업을 병행해야 했던 시간들이 결코 쉽지 않았던 것 같습니다. 그래도, 가슴 한 구석에 숨겨 두었던 제 꿈을 위해 관심과 배려를 내어 주시고 이끌어 주신 김형섭 교수님과 질 좋은 논문이 완성될 수 있도록 지도해 주시고, 조언을 아끼지 않으신 허승호 교수님, 조윤경 교수님께 감사의 말씀 전해 드립니다. 또한, 지칠 때마다 많은 위로와 격을 내어 주신 심뇌혈관센터 3층 동료들에게도 고마운 마음 전합니다. 무엇보다도 항상 온전히 저를 믿어주고 지지해준 부모님과 남편과 아이들에게 감사한 마음 전합니다. 그리고 마지막으로 연구수행에 있어 도움 주신 (주) 브라이텍 박인선 차장님께 감사드립니다.

이 논문의 제 꿈의 시작의 발판으로 더 성장할 수 있도록 다짐을 하며 감사의 글을 마칩니다.

2021년 2월

박 소 현

목 차

1. 서 론	1
2. 재료 및 방법	2
3. 성 적	5
4. 고 찰	12
5. 요 약	16
참고문헌	17
Abstract	21
국문초록	23

표 목 차

<표 1> 좌심실 재형성에 따르는 대상자 특징	7
<표 2> 좌심실 재형성의 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀분석	9

그림 목차

<그림 1> sST2의 시간에 따른 농도변화의 ROC 곡선	10
<그림 2> 농도차이 변화에 따른 교차비	11

1. 서 론

급성 관상동맥 증후군은 고령 및 죽상경화증 관련 질환의 증가 등으로 인하여 그 빈도가 높아져 최근 주요 사망 원인 중 하나로 인식되는 질환이다. 결국, 급성 관상동맥 증후군의 유병율이 증가하는 만큼 환자와 의료진들의 인식이 높아지면서 치료와 예방 방법이 발전되어 관련 심장 사건 발생이 줄어들고 있다. 하지만 이러한 발전에도 불구하고 급성 관상동맥 증후군의 합병증인 심기능 감소 혹은 심부전의 발생은 예후에 큰 영향을 초래한다.

수축기 심기능의 감소는 적절한 시기에 관상동맥 재관류를 시행한다고 하더라도 초기 혹은 후기에도 나타날 수 있으며 이는 관상동맥 재관류의 시기와 정도, 그리고 허혈성 심질환 전반에 걸쳐 동반되는 염증 상태 등과 관련이 있을 수 있다. 따라서 급성기 치료 이후에는 합병증 관련 심기능 감소 여부 및 정도를 정확히 예측하여 그에 맞는 치료, 혹은 더 나아가서 예방적 치료가 중요할 수 있다.

최근 심부전 관련 지침서 등에서 급성 관상동맥 증후군 관련 심혈관 예후 예측 인자인 생화학 표지자로 sST2가 소개되고 있다(1-3). sST2는 interleukin-1 수용체의 일원으로 두 가지 형태가 존재하며 그 중 soluble ST2(sST2)는 심장 혈관의 재형성(remodeling), 죽상 경화증, 고혈압 그리고 섬유화 진행 등에 관여하기 때문에 심장 학회로부터 심부전 환자에서 Class IIb의 예후 예측 인자로 권장되고 있다(1,2).

그러나 실제 임상에서는 급성 관상동맥 증후군의 치료 방침으로 급성기의 적절한 재관류 치료에도 불구하고 치료 초기에 관찰되는 수축기 심기능 감소가 연속된 추적 관찰 중에 호전되지 않고 점차 심부전의 악화 혹은 진행되는 경우를 흔히 볼 수 있다. 따라서, 본 연구자들은 급성기 당시 심기능 감소가 재관류 치료 이후 추적 관찰 동안 회복 혹은 진행되는 정도를 sST2와의 연관성 관계를 파악하고자 본 연구를 진행하기로 하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 대상 환자:

2019년 5월부터 2020년 8월까지 대구 계명대학교 동산의료원에서 급성 관상동맥 증후군으로 진단 후, 성공적으로 경피적 관상동맥 중재 시술을 시행 받은 환자를 대상으로 연구하였다. 본 연구의 등록 기준으로는 1)나이 > 18세 2)급성 관상동맥 증후군으로 진단 3)진단 당시 심초음파에서 국소 벽운동 장애를 동반한 좌심실 구혈율의 감소(< 50%) 4)경피적 관상동맥 중재 시술을 시행하여 성공적인 재개통이 된 경우로 정하였다. 급성 관상동맥 증후군의 치료는 현재 임상 지침에 근거하여 경피적 관상동맥 중재 시술을 시행하고 이와 함께 허혈성 심질환의 구체적인 약물치료 등은 임상 의사의 재량에 맡기고 본 연구 계획서에 따라서 퇴원 후 3개월 동안 외래에서 정기적인 추적 관찰을 시행하였다. 제외 기준으로는 1)악성 종양 2)신 대체 요법이 요구되는 신부전 3)중등증 이상의 심장 판막 질환 4)심초음파 영상 화질이 불량한 경우 5)sST2 및 심초음파의 추적 관찰이 되지 않은 경우 그리고 6)심각한 현성 염증이 있는 경우로 정하였다. 본 연구는 본 기관의 윤리 위원회 승인(연구번호: 2018-11-024)을 얻은 후 임상 연구 데이터 베이스인 ClinicalTrials.gov에 등록(고유번호: NCT03841214) 하였고 연구에 참여하는 모든 환자로부터 연구 참여 서면 동의서를 얻었다.

2.2. 심장 생화학 표지자:

sST2는 경피적 관상동맥 중재 시술 시행 전, 연구 등록 시에 검체하였고 등록 3개월($\pm$ 14일)정도 지나서 외래 추적 관찰 동안 반복 검체를 시행하였다. 검체 과정은 환자 혈액을 채혈한 후 15분간 원심분리기를 통하여 혈장을 분리하고 -20°C 에서 -80°C 사이에서 얼려 냉동 보관 후 ST2 Assay

Kits(Clinical Diagnostics, San Diego, CA, USA)을 이용하여 sST2 농도를 측정하였다. 그 외 NT-ProBNP와 심근세포 표지자인 CK-MB 및 troponin-I 그리고 염증 표지자인 CRP는 급성 관상동맥 증후군으로 내원 후 처음 진단 시에 검체하였다.

관상동맥 재개통술 전 또는 직후(12hrs 이내), 그리고 3개월 $\pm$ 14일 이내에 sample을 하여 ST2를 수집하였다. 수집된 Sample은 3,000rpm에 10분간 돌려 serum을 재취하였고, 안전한 검사를 위해 재취 즉시 -70°C 냉동고에 보관되었다.

2.3. 심초음파:

모든 환자에서 관상동맥 재개통술 시행 전과 추적 관찰 3개월 정도에 각각 심초음파를 시행하였다. 환자를 좌측으로 눕힌 채로 심초음파 지침서에 따라서 기본 이면성 심초음파, 색 도플러 그리고 심근 조직 도플러 영상을 획득하였다. 특히, 좌심실의 이완기말/수축기말 용적과 좌심실 구혈율은 Simpson 방법으로 측정하였으며 area-length 방법으로 좌심방 용적을, 그리고 승모판막 초기 이완기 혈류 유입속도/조직 도플러 속도비(E/e')를 구하였다. 좌심실 재형성 판단에 있어서 좌심실 용적의 기준은 좌심실 이완기말 용적 지수로 정하였고 추적 관찰 시에 초기 용적보다 증가한 경우를 좌심실 재형성이 진행된 경우로 정하였다.

2.4. 일차 및 이차 목적:

본 연구의 일차 목적은 sST2 측정값과 좌심실 용적 간의 상관관계를 알아보고자 하였으며 이차 목적으로는 sST2와 좌심실 심기능 변화의 상관관계 그리고 sST2와 심장 사건 발생 예후 예측 능력을 알아보고자 하였다. 임상적 심장 사건으로는 심부전으로 인한 입원, 관상동맥 재개통술 그리고 심장 사망의 발생으로 정의하였고 심부전으로 인한 입원은 이노제의 정맥

주사 사용이 요구되는 심부전 증상 악화로 인한 입원으로 정의하였다.

2.5. 통계:

연속형 변수는 정규 분포를 나타내면 평균 $\pm$ 표준 편차로, 비정규 분포를 보이는 경우에는 중간값(사분위 범위)으로 제시하였다. 이산형 변수의 경우는 빈도와 퍼센트로 제시하였다. 연속형 변수는 정규 분포를 보이는 경우에 Student T-검정을, 비정규 분포를 보이면 Mann-Whitney U 검정을 사용하였고 이산형 변수는 카이-스퀘어 검정을 이용하였다. 좌심실 용적의 변화와 관계되는 sST2와의 상관관계는 선형 상관분석을 이용하였고 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 좌심실 용적 변화를 결정하는 인자를 구하였다. sST2 농도의 검체 시기에 따른 좌심실 재형성의 예측 타당성을 확인하기 위해서 receiver operating characteristic(ROC) 곡선을 시행하였고 등록 당시 및 추적 관찰 사이의 sST2 농도 차이에 따른 좌심실 재형성에 영향을 미치는 교차비(odds ratio) 곡선을 이용하여 비교하였다. 통계 분석은 version 23.0의 SPSS(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)와 version 10.0의 STATA(StataCorp LP, College Station, TX, USA)를 이용하였고 모든 통계는 양측 검정을 사용하여 유의 수준이 0.05 이하일때 의미가 있는 것으로 정하였다.

3. 성 적

처음 등록된 전체 73명의 환자 중 연구 첫 등록 당시와 추적 관찰 3개월째 sST2와 심초음파를 모두 완료한 57명에게서 분석을 시행하였으며 좌심실 재형성이 진행된 군(N=21명)과 억제된 군(N=36명)으로 분류하였다 (표 1). 두 군 간에 기본 인구학적 혹은 임상적 특징, 그리고 허혈성 심질환을 포함한 과거 병력 등은 차이가 없었으며 연구 등록 당시 급성 관상동맥 증후군의 진단 역시 차이가 없었다. 재형성이 억제된 군에서 심근 효소인 CK-MB와 troponin-I 수치 상승이 의미 있게 높았다. 하지만 염증 진행 정도를 반영하는 CRP 및 혈액류학적 소견을 반영하는 NT-ProBNP 농도는 두 군 간에 차이가 없었다. 추적 관찰 동안의 약물치료는 재형성이 억제된 군에서 안지오텐신 전환효소 억제제 혹은 수용체 길항제의 처방이 유의하게 많았다(100% vs. 66.7%, $p < 0.001$). 그리고 재형성이 억제된 군에서 처음 등록 당시 sST2 농도가 의미 있게 높았지만 3개월째 추적 관찰 시에는 거의 정상 값으로 감소함을 확인하였지만, 재형성이 진행된 군에서는 sST2 농도가 처음 등록 당시 보다 오히려 더 증가함을 관찰하였다.

심초음파 관련 연구에서는 처음 등록 당시의 좌심실 용적, 좌심실 이완기말 압력 소견(E/e'), 좌심실 구혈율 그리고 좌심방 용적 등의 소견은 두 군 간에 차이가 없었다. 하지만, 추적 관찰 동안 재형성이 진행된 군에서는 좌심실 수축기 및 이완기 용적은 더 커졌으나 좌심실 구혈율의 변화량은 재형성이 억제된 군과 통계학적 차이가 없었다. 그리고 sST2 농도 차이는 좌심실 구혈율 변화량과는 의미 있는 상관관계가 없었고($r = -0.036$, $p = 0.792$), 대신 좌심실 수축기말 용적 지수의 변화량($r = 0.535$, $p < 0.001$) 그리고 좌심실 이완기말 용적 지수의 변화량($r = 0.508$, $p < 0.001$)과는 의미 있는 상관관계를 보여 주었다.

본 연구에서 관찰된 좌심실 재형성을 결정짓는 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때 첫 등록 당시 sST2 농도와 등록 및 추적 관찰 당시 sST2 농도 차이가 의미 있는 변수로 확인되었다. 하지만 연령 및 치료 약

물 그리고 심근 효소 등을 보정해서 시행한 다변량 로지스틱 분석에서는 등록 및 추적 관찰 당시 sST2 농도 차이가 좌심실 재형성을 결정짓는 의미 있는 독립된 변수였음을 확인하였다(교차비 1.4, 95% 신뢰구간 1.4-1.8, $p = 0.004$). 특히, 좌심실 재형성 예측에 있어서 sST2의 시간에 따른 농도 변화의 타당성을 확인하는 ROC 곡선을 구축하였을 때 등록 당시 혹은 추적 관찰 당시의 독립된 sST2 농도 보다는 두 시기의 sST2 농도 차이가 가장 예측 타당한 것으로 관찰되었다(혈중농도의 곡선하 면적 = 0.940, $p < 0.001$)(그림 1). 이러한 결과들을 바탕으로 sST2의 농도 차이 변화에 따른 좌심실 재형성 교차비를 구해 보았을 경우에 sST2 농도 차이가 역전될 수록(추적 관찰 당시 sST2 농도가 증가할수록) 좌심실 재형성이 진행됨을 관찰할 수 있었다(그림 2).

전체 환자들을 대상으로 sST2와 임상적 심장 사건의 발생 정도를 살펴본 경우 2명의 환자에서 72일 및 102일째에 심장 사망과 관상동맥 재개통술을 시행하였다. 이들의 sST2 추적 관찰 당시 농도는 등록 당시 농도와 비교 시에 28.4 ng/mL에서 201.3 ng/mL 그리고 26.4 ng/mL에서 28.1 ng/mL로 각각 증가된 소견을 보였다. 비록, 이들 2명의 환자에서 좌심실 재형성 진행은 나타났으나 심장 사건의 발생이 적은 관계로 sST2 농도와 의 연관성에 관해서는 통계학적 의미는 찾을 수 없었다.

<표 1> 좌심실 재형성에 따르는 대상자 특징

	LV Remodeling (-) (n = 36)	LV Remodeling (+) (n = 21)	p-value
Age, years	64.06 ± 12.07	64.38 ± 9.09	0.915
Male, n (%)	29 (77.8)	16 (76.2)	1.000
Height, cm	165.8 ± 7.76	166.3 ± 7.14	0.815
Weight, kg	68.09 ± 11.29	66.82 ± 8.86	0.661
Systolic BP, mmHg	133.03 ± 20.54	128.10 ± 22.27	0.400
Diastolic BP, mmHg	79.44 ± 12.92	77.67 ± 11.22	0.602
Heart rate, beats/min	79.17 ± 17.44	74.86 ± 17.29	0.371
Smoking	15 (41.7)	13 (61.9)	0.175
Index PCI			
Unstable angina, n (%)	4 (11.1)	2 (9.5)	1.000
NSTEMI, n (%)	20 (55.6)	12 (57.1)	1.000
STEMI, n (%)	12 (33.3)	7 (33.3)	1.000
Index infarct-related artery			
LAD, n (%)	19 (52.8)	8 (38.1)	0.410
LCX, n (%)	3 (8.3)	3 (14.3)	0.659
RCA, n (%)	28 (77.8)	13 (61.9)	0.232
> 2-vessel disease, n (%)	8 (22.2)	8 (38.1)	0.232
Medical history			
Hypertension	19 (52.8)	13 (61.9)	0.586
Diabetes mellitus	11 (30.6)	7 (33.3)	1.000
Ischemic heart disease	6 (16.7)	5 (23.8)	0.511
Stroke	5 (13.9)	5 (23.8)	0.473
Dyslipidemia	13 (36.1)	6 (28.6)	0.772
Pulmonary disorders			
COPD, n (%)	4 (11.1)	2 (9.5)	1.000
Asthma, n (%)	0	0	-
Pulmonary fibrosis, n (%)	0	0	-
Serologic lab			
Hemoglobin	14.04 ± 2.00	13.58 ± 1.98	0.398
Blood urea nitrogen	17.83 ± 7.01	15.86 ± 4.73	0.257
CK-MB	9.27 [4.23, 28.03]	2.45 [1.52, 15.65]	0.010
Troponin-I	1.07 [0.36, 3.90]	0.17 [0.16, 0.86]	0.008
eGFR	84.08 ± 24.01	85.85 ± 22.88	0.786
NT -ProBNP	349.5 [143.5, 1722.0]	263.0 [37.5, 656.5]	0.112
CRP	0.85 [0.20, 5.00]	0.60 [0.20, 2.70]	0.460
Medications			
Antiplatelets, n (%)	36 (100)	21 (100)	1.000
Beta blocker, n (%)	25 (69.4)	17 (81.0)	0.534
Calcium blocker, n (%)	5 (13.9)	4 (19.0)	0.712
ACEi/ARBs, n (%)	36 (100)	14 (66.7)	< 0.001

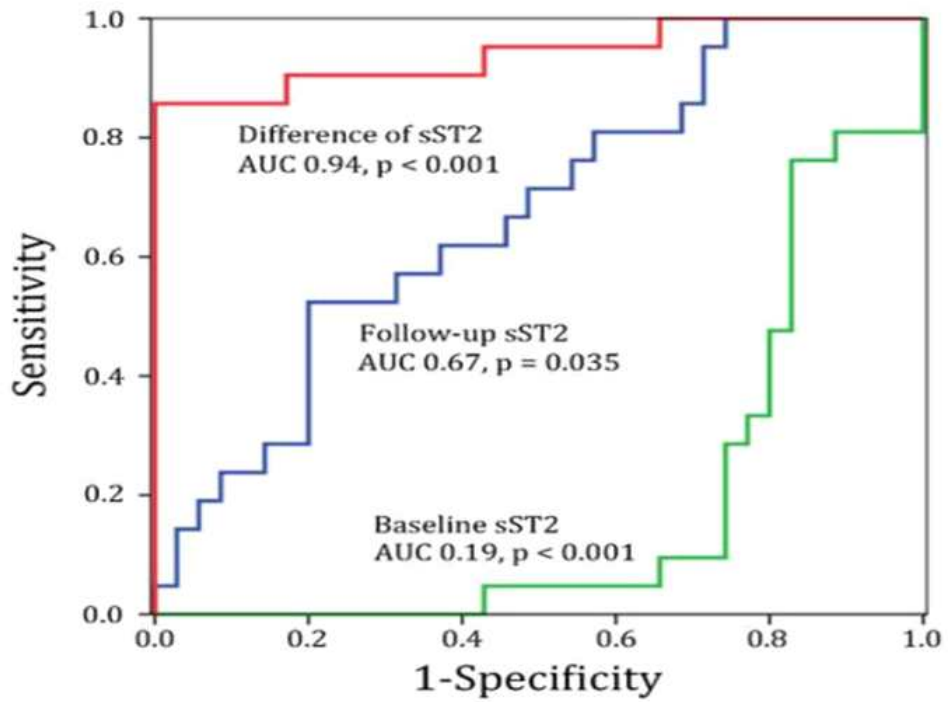
Statin, n (%)	35 (97.2)	21 (100)	1.000
Spironolactone, n (%)	4 (11.1)	2 (9.5)	1.000
Diuretics, n (%)	5 (13.9)	1 (4.8)	0.397
sST2 level			
Baseline	33.39 [25.58, 42.92]	24.00 [21.25, 26.92]	< 0.001
Follow-up	22.97 [18.20, 27.22]	27.70 [21.76, 32.16]	0.035
ΔsST2	10.25 [3.49, 20.32]	-5.20 [-11.10, -1.32]	< 0.001
Initial manifestation			
LVEDVI	59.16 ± 12.84	52.44 ± 12.34	0.058
LVESVI	30.93 ± 10.98	25.67 ± 9.54	0.073
LVEF	43.94 ± 5.30	43.86 ± 5.43	0.953
E/e'	12.74 ± 4.71	12.31 ± 4.71	0.745
LAVI	38.56 ± 11.80	37.17 ± 8.80	0.639
Follow-up			
LVEDVI	47.88 ± 11.27	63.13 ± 12.93	< 0.001
LVESVI	20.47 ± 7.88	30.23 ± 8.43	< 0.001
LVEF	52.47 ± 10.08	51.00 ± 9.64	0.591
E/e'	10.56 ± 4.40	9.32 ± 2.44	0.244
Changes of LV chamber			
ΔLVEDVI	11.28 ± 8.25	-10.70 ± 7.05	< 0.001
ΔLVESVI	10.47 ± 8.48	-4.56 ± 7.81	< 0.001
ΔLVEF	8.47 ± 9.10	7.05 ± 8.04	0.953

LV, left ventricle; BP, blood pressure; PCI, percutaneous coronary intervention; NSTEMI, non-ST segment elevation myocardial infarction, STEMI, ST segment elevation myocardial infarction; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumferential artery; RCA, right coronary artery; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CK-MB, creatine kinase-MB; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NT -ProBNP, N-terminal proB-type natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein; ACEi/ARBs, angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor/angiotensin receptor blockers; sST2, soluble suppression of tumorigenicity 2; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume index; LVESVI, left ventricular end-systolic volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; E/e', ratio of early diastolic mitral inflow to septal mitral tissue Doppler velocity; LAVI, left atrial volume index.

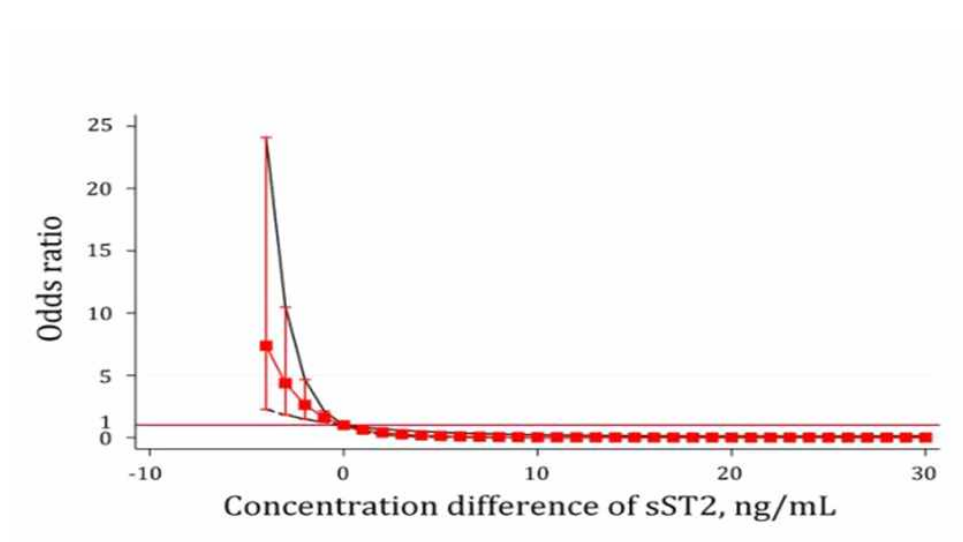
<표 2> 좌심실 재형성의 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀분석

Variable	Univariable logistic regression		Multivariable logistic regression	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age	1.003 (0.954-1.054)	0.913	-	-
ACEi/ARBs	1.000 (0.319-3.132)	1.000	-	-
Initial LVEF	0.998 (0.901-1.106)	0.974	-	-
CK-MB	0.994 (0.984-1.005)	0.283	0.997 (0.986-1.009)	0.626
Troponin-I	0.947 (0.869-1.033)	0.219	-	-
Initial sST2	0.862 (0.78-0.952)	0.004	1.006 (0.850-1.191)	0.942
Follow-up sST2	1.041 (0.983-1.102)	0.167	-	-
Δ sST2	1.393 (1.149-1.689)	0.001	1.408 (1.114-1.780)	0.004

ACEi/ARBs, angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor/angiotensin receptor blockers; LVEF, left ventricular ejection fraction; CK-MB, creatine kinase-MB; sST2, soluble suppression of tumorigenicity 2.



<그림 1> sST2의 시간에 따른 농도변화의 ROC 곡선.



<그림 2> 농도차이 변화에 따른 교차비.

4. 고 찰

4.1. sST2의 생성 기전:

sST2는 interleukin(IL)-1 수용체 계열로서 두 가지 형태가 존재하며 하나는 세포막에 위치하는 ST2 막관통 수용체 리간드(ST2 transmembrane receptor ligand: ST2L)이며, 다른 하나는 수용성 수용체(soluble receptor: sST2)로 알려져 있다(4). IL-33과 ST2L의 결합은 실제 심혈관 보호 작용을 나타내는 반면에 염증 반응, 섬유화, 혹은 스트레스 등의 자극이 있게 되면 심근세포에서 sST2가 생성되고, 이는 IL-33과 결합하여 IL-33/ST2L의 효과를 억제하게 된다(5,6). 특히, sST2는 심근세포보다는 심근 섬유아세포에서 5배 이상 발현되는 것으로 알려져 있다(6,7). 따라서 sST2는 심혈관 재형성에 관여하는 스트레스 호르몬의 역할을 하게 되며 IL-33과 결합함으로써 심근세포 및 동맥죽상증의 염증 발현에 영향을 나타낼 수 있다(8). 따라서 sST2는 심혈관 질환 외에도 폐질환(천식, 폐섬유화), 자가 면역질환(류마티스 관절염), 교원성 혈관 질환 및 패혈증 등에서 증가될 수 있다(7,8).

4.2. 심장질환과 sST2의 관계:

심혈관 질환과 sST2의 관련성에 대한 현재까지 연구를 살펴보면, 주로 급성 혹은 만성 심부전 환자들을 대상으로 심장 사망 그리고 심부전으로 인한 재입원 등의 예후 예측에 도움이 되는 것으로 알려져 있다(1). sST2의 생성은 주로 심근세포의 긴장(stretch)이나 섬유화 그리고 염증 등에 영향을 많이 받기 때문에 심근세포의 손상이라는 진단보다는 심부전과 같은 만성적인 혹은 연속적인 심혈관 질환의 진행 및 예후 예측에 많이 도움이 될 수 있다(9). 이와 같은 맥락으로 심부전 치료 지침서 역시 심부전의 진단보다는 예후 예측에 sST2의 측정을 권유하고 있다(1-3).

4.3. sST2와 좌심실 재형성에 따른 용적 변화의 예측 가능한 근거:

동물실험에서 Yin-Yang 1 transcription factor의 조절로써 심근경색으로 인한 좌심실 재형성에 II-33/sST2의 역할이 증명된 바가 있으며(10) 임상에서는 급성 심근경색 초기에 측정된 sST2 농도가 NT-ProBNP에 비해서 6개월 후 좌심실 재형성에 좋은 상관관계를 보여 주었다(11). 이는 심근 경색증 진단 당시 급성기에(진단 7일 이내 혹은 퇴원 당시) 상승되는 sST2 농도는 곧 섬유아세포에서 주로 생성되기 때문에 수개월 지난 만성기 때의 농도 보다 심실 재형성에 관한 중요한 정보를 제공할 수 있다(12-14). 일반적으로 좌심실 재형성의 주된 과정은 심근 섬유아세포의 섬유화에 의존하기 때문에, 섬유아세포의 활성화를 반영하는 생화학 표지자인 sST2가 폭발적인 생성은 결국, 생존 심근세포에서 혈액류학적 스트레스에 반응하는 NT-ProBNP보다 더 유용한 지표로 사용될 수 있을 것으로 판단된다(13). 그리고 급성 심근경색증 당시의 sST2는 NT-ProBNP보다 더 좋은 3개월째 좌심실 재형성을 잘 예측할 수 있는 것으로 알려져 있다(15). 결국, 급성 심근 경색증 대부분의 경우에 이완기성 혹은 수축기성 심부전을 동반할 수 있기에 관상동맥 질환으로 인한 심부전 및 좌심실 재형성 과정에는 다른 심근 생화학 표지자보다 sST2가 더 연관될 수 있다(12).

급성 관상동맥 증후군에 따른 심근 손상이 올 경우에 sST2 농도 상승이 흔히 관찰된다. 급성기에 나타나는 sST2 상승은 상당 부분 심근 손상에 기인하기에 주로 처음 4주 내에 현저한 상승이 일어날 수 있다(16). 하지만 급성기 이후에도 허혈성 과정에 동반되는 심근 섬유화 혹은 주위 염증 반응 정도에 따라 sST2 농도는 상승하거나 유지될 수 있을 것으로 판단된다. 본 연구에서 주목할 점은 좌심실 재형성이 억제된 환자에서 오히려 초기 sST2 농도가 높았다. 이는 심근 효소인 CK-MB 및 troponin-I의 상승이 같이 동반된 것을 감안해 본다면 좌심실 재형성이 진행된 환자보다 등록 당시 급성 관상동맥 증후군으로 인한 직접적인 심근 손상이 더 컸을 것으로

로 판단된다. 하지만 NT-ProBNP와 CRP 농도는 두 군에서 차이가 없었기에 혈액류학적 혹은 염증 진행 정도는 비슷했을 것으로 추측된다. 따라서 급성 심근 경색증의 과거 다른 연구처럼(17) 비록 sST2와 심근 효소와는 약한 상관관계를 보이지만 급성기에 관상동맥 재개통술을 시행하여 충분한 혈류공급을 해 줌에도 불구하고 만성적으로 진행되는 좌심실 확장은 심근 경색증에 동반된 섬유화 등의 진행 과정으로 설명할 수 있다. 그리고 본 연구에서 알게 된 중요한 점은, 치료 약제 중에서 좌심실 재형성을 억제할 수 있는 것으로 알려진 안지오텐신 전환효소 억제제 혹은 수용체 길항제가 두 군 간에 저명하게 차이가 났었다. 이러한 약제 차이로 인한 좌심실 재형성 억제가 상당 부분 영향을 받을 수 있기 때문에 추적 관찰 당시 sST2 농도가 감소되었을 것으로 판단해 볼 수 있다. 결국, sST2는 관상동맥의 혈류 감소로 인한 처음 수 시간 만에 주로 상승하며 그 이후로는 감소되기에, 순수한 심근경색 이후 관련 심부전 부작용이 없다면 sST2의 재상승은 관찰되지 않을 것으로 판단된다. 본 연구와 같이 추적 관찰 당시의 sST2 재상승 혹은 감소폭이 작은 것은 관상동맥 질환 그 자체보다는 그에 따른 염증 반응이나 섬유화 반응 등의 좌심실 재형성이 진행되고 있음을 의미할 수 있다. 따라서 연구 시작 당시 급성 관상동맥 증후군의 직접적인 심근 손상과 함께 좌심실 기능 부전이 동반되어 sST2 농도 상승이 현저하더라도 추적 관찰 당시에 sST2의 농도 감소가 지속해서 나타나면 좌심실 재형성이 억제될 수 있음을 판단할 수 있다.

4.4. sST2의 임상적 이용 방법:

급성 및 만성 심부전 외에 본 연구의 급성 심혈관 질환의 발현으로 입원 당시 sST2의 측정은 심부전 진단뿐만 아니라 추후에 발생할 수 있는 심실 기능 부전을 예측하는 데 도움이 될 수 있다. sST2/II-33의 결합에 관계되는 요인은 주로 면역 체계, 좌심실 재형성, 관상 동맥내 죽상경화의 진행과 함께 심혈관 외 요인으로서는 면역 체계 조절의 실패와 지방 조직의 재형성

혹은 염증 가속화 등이 있을 수 있기에 심부전이 동반되는 심혈관 질환의 경우에는 NT-ProBNP, CK-MB 그리고 troponin-I와 같은 심근 생화학 표지자보다 예후 예측에 유리할 수 있다(18). 결국, 심혈관 질환의 급성기에 sST2의 농도는 급성 관상 동맥 증후군의 직접적인 영향에 따른 신전성 표지자(stretch marker)의 역할을 기대할 수 있으나, 아급성 혹은 만성기에는 혈류역학적으로 안정된 상태이기에 신전성 표지자보다는 심근 섬유아세포의 활성화가 계속 지속되는 섬유화 혹은 염증성 표지자의 역할을 판단하는데 도움이 될 것으로 생각된다(19). 그리고 sST2의 농도변화가 좌심실 용적 변화와 좋은 상관관계를 보임에 따라, 심부전 약물치료 효과를 판단하는데 유의할 것으로 기대된다. 특히, 좌심실 재형성을 억제할 수 있는 것으로 알려진 약물인 안지오텐신 전환효소 억제제나 수용체 길항제를 사용할 경우에 sST2 농도 감소의 확인은 좌심실 재형성 억제의 좋은 결과를 예측할 수 있을 것으로 판단된다.

4.5. 제한점:

이 연구에서 고려해야 할 제한점으로는 첫째, 비교적 적은 숫자의 모집 환자로 구성된 연구였다. 따라서 심장 사건의 발생이 많지 않았기에 sST2의 심장 사건 예후 예측 능력에 대해서는 의미 있는 결과를 도출할 수 없었다. 둘째, 급성 관상동맥 증후군 가운데서 수축기능이 감소된 환자를 대상으로 하였기에 본 연구 결과를 수축기능에 무관하게 일반화하기에 제한이 있을 것으로 판단된다. 셋째, 과거부터 심부전 진단 및 예후에 이용되는 NT-ProBNP와 비교하지는 않았다. 넷째, 급성 관상 증후군 후에 생기는 좌심실 재형성을 판단하기에 좋은 sST2의 검체 시점에 대해서는 알 수 없었다. 따라서, 앞으로 많은 수의 환자를 대상으로 다른 생화학 표지자와 비교 검사 및 sST2의 약물치료 적정성 판단에 관한 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

5. 요 약

급성 관상동맥 증후군의 치료적 측면에서 비록 경피적 관상동맥 중재 시술을 시행함에도 불구하고 합병증으로 심근벽 운동 제한이 흔히 관찰될 수 있다. 이로 인한 좌심실 용적 변화는 sST2 농도 차이와 좋은 상관관계가 있음을 본 연구에서 확인할 수 있었다. 따라서 sST2 농도는 임상에서 좌심실 재형성의 진행 예측 혹은 억제를 위한 심부전 치료 약물의 적정성을 판별할 수 있는 유용한 심장 생화학 표지자 역할을 할 수 있을 것으로 판단된다. 하지만, 심장 사건 발생에 관한 sST2의 예후 예측 능력에 관해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Aimo A, Januzzi J.L, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarrone P, Passino C, et al.: Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 2193-203.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al.: 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 776-803.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr. DE, Drazner MH, et al.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62; e147-239.
4. Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N, et al.: Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. Eur J Biochem 1999; 264: 397-406.
5. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M, et al.: A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review.

Molecules 2013; 18: 15314–28.

6. Shoji Sanada, Daihiko Hakuno, Luke J Higgins, Eric R Schreiter, Andrew N J McKenzie, Richard T Lee. IL-33 and ST2 Comprise a Critical Biomechanically Induced and Cardioprotective Signaling System. *J Clin Invest* 2007; 117: 1538–49.
7. Dattagupta A, Immaneni S. ST2: Current status. *Indian Heart J.* 2018; 70: S96–101.
8. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008; 7: 827–40.
9. Pascual-Figal DA, Lax A, Perez-Martinez MT, del Carmen Asensio-Lopez M, Sanchez-Mas J; GREAT Network. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2016; 54: 29–35.
10. Asensio-Lopez MC, Lax A, Fernandez del Palacio MJ, Sassi Y, Hajjar RJ, Januzzi JL, et al.; Yin-Yang 1 transcription factor modulates ST2 expression during adverse cardiac remodeling post-myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2019; 130: 216–33.
11. Kercheva M, Ryabova T, Gusakova A, Suslova TE, Ryabov V, Karpov RS. Serum Soluble ST2 and Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Med Insights Cardiol* 2019; 13: 1179546819842804.
12. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M,

- Sinagra G, et al.: Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome—There is Meat on the Bone. *J Clin Med*. 2019; 8: 270.
13. Petyunina VO, Kopytsya PM, Berezin AE. Elevated levels of circulating soluble ST2 at discharge predict late adverse ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomed Res Ther* 2018; 5: 2863–75.
 14. Miñana G, Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Ríos-Navarro C, Núñez E, et al.: ST2 and left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction: A cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 2018; 270: 336–42.
 15. Bière L, Garcia G, Guillou S, Larcher F, Furber A, Willoteaux S, et al.: ST2 as a predictor of late ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2018; 259: 40–2.
 16. Sánchez-Más J, Lax A, Asensio-López Mdel C, Fernandez-Del Palacio MJ, Caballero L, Santarelli G, et al.: Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers. *Eur J Clin Invest*. 2014; 44: 643–51.
 17. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, et al.: Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem*. 2012; 58: 257–66.

18. Vianello E, Dozio E, Tacchini L, Frati L, Corsi Romanelli MM. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2019; 116: 105619.
19. Pascual-Figal DA, Lax A, Perez-Martinez MT, del Carmen Asensio-Lopez M, Sanchez-Mas J, GREAT Network. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54: 29-35.

Ability of Soluble ST2 to Predict Left Ventricular Remodeling in Patients with Acute Coronary Syndrome

Park, So Hyeon

Department of Internal Medicine

Graduate School

Keimyung University

(Supervised by Professor Kim, Hyung Seop)

(Abstract)

Objective The association of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and prognosis of heart failure has been well evaluated. However, little is known about the prediction of sST2 for left ventricular (LV) remodeling in acute coronary syndrome (ACS). We investigated the ability of sST2 to predict LV remodeling following revascularization of ACS.

Method From May 2019 to March 2020, patients with LV ejection fraction (EF) < 50% who underwent complete percutaneous coronary intervention were enrolled. Echocardiography and sST2 were performed at baseline and at a 3-month follow-up. The association between LV remodeling, using the end-diastolic volume index, and sST2 at baseline and at the 3-month follow-up, and the difference between each value

were explored.

Results LV adverse remodeling progressed in 21 of 57 patients. The baseline sST2 increased in patients without adverse remodeling, although clinical characteristics were similar between the two groups. During the mean follow-up of 3 months, a significant correlation was found in the changes between sST2 and LV end-diastolic/-systolic volume index, but not in the changes of LVEF. The use of angiotensin-converting enzyme 2 inhibitors/-receptor blockers was higher, and sST2 decreased more predominantly in those without adverse remodeling. Estimates of odds ratio for remodeling according to the sST2 difference increased substantially with negatively increasing the sST2 difference. On multivariable analysis, the difference between the baseline and 3-month sST2 was the most important determinant of LV remodeling following revascularization of ACS.

Conclusions Decrement in sST2 during the follow-up was a useful predictor of LV remodeling

급성 관상동맥 증후군 환자에서 sST2와 좌심실 재형성의 예측 능력

박 소 현

계명대학교 대학원

의학과 내과학 전공

(지도교수 김 형 섭)

(초록)

목적: 급성 관상동맥 증후군은 직접적인 심근 손상과 염증 및 섬유화 진행 등의 복잡한 기전을 나타내면서 수축기 심기능 감소를 초래한다. 심부전 예후 예측 인자인 sST2를 이용하여 급성 관상동맥 증후군 환자에서 sST2의 급성기 이후 좌심실 재형성 예측 능력을 알아보고자 하였다.

방법: 2019년 5월부터 2020년 8월까지 급성 관상동맥 증후군으로 성공적인 경피적 관상동맥 중재 시술할 당시에 좌심실 구혈율 감소가(< 50%) 있는 환자를 대상으로 하였다. sST2와 심초음파 검사를 연구 등록 당시와 외래 추적 관찰 3개월에 걸쳐 시행하였다. 좌심실 재형성의 평가는 좌심실 이완기말 용적 지수를 이용 하였으며 이 변수를 이용하여 sST2의 등록 당시 및 추적 관찰 3개월째, 그리고 두 기간의 sST2 농도 차이와 상관관계를 확인하였다.

결과: 전체 57명의 환자 중 21명에서 좌심실 재형성이 진행되었다. 재형

성이 억제된 환자에서 등록 당시 CK-MB, NT-ProBNP 및 sST2가 상승하였으나 그 외 임상적 특징은 재형성이 진행된 환자들과 차이가 없었다. 좌심실 재형성과 관련하여 sST2는 좌심실 구혈율 변화량과는 연관성이 없었으나 좌심실 수축기말 혹은 이완기말 용적 지수 변화량과 연관성이 좋았다. 외래에서 추적 관찰 3개월 동안 재형성이 억제된 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제 및 수용체 길항제가 많이 사용되었고, 추적 관찰 동안의 sST2 농도는 의미 있게 감소되었다. 등록 당시 및 추적 관찰 3개월째 각각의 sST2 농도보다 두 기간 동안의 sST2 농도 차이가 급성기 이후 좌심실 재형성을 결정짓는 가장 중요한 변수로 작용하였고 추적 관찰 동안 sST2의 감소가 없는 경우에 좌심실 재형성의 교차비가 높음을 확인하였다.

결론: 급성 관상동맥 증후군 발병 초기에 비해서 추적 관찰 동안의 sST2 감소 정도가 좌심실 재형성을 결정짓는 가장 중요한 변수였다.