

## High sensitive Troponin-I의 임상적 활용

고려대학교 의과대학 내과학교실

주 형 준

심장근육세포는 actin, myosin, tropomyocin, troponin의 복합체로 구성되어 있다. 그중에서 troponin은 troponin T(TnT), troponin I(TnI), troponin C(TnC)의 세가지 subunit으로 구성되어 있다. 따라서 심장근이 손상되지 않으면 혈중에서 검출이 거의 되지 않으며, 심근경색 등 심장근이 손상되었을때 심장근 밖으로 유리되어 혈중에서 검출할 수 있게 된다. Troponin이 유출되는 기전은 심장근세포가 괴사(necrosis)하는 것이

외에 세포자멸사(apoptosis), 세포막 투과도의 증가, exosome과 같은 다양한 vesicle의 방출과 같은 과정을 통해서도 가능할 것으로 생각하고 있다. 최근에는 고감도(high sensitive) 검사법의 개발로 심장근의 손상없이 정상적인 심장근세포의 turnover 과정에서 혹은, exosome과 같은 형태로 혈중으로 나온 극미량의 troponin도 측정할 수 있게 되었다.

**Table 1. Differential diagnosis of elevated troponin**

Cause	Acute	Chronic	
Primary cardiac causes	AMI secondary to plaque rupture/thrombus formation (type 1 AMI)	Infiltrative diseases (eg, cardiac amyloid)	
	Coronary vasospasm	Left ventricular hypertrophy	
	Takotsubo (stress) cardiomyopathy	Cardiomyopathy	
	Coronary artery dissection	Cardiac transplant _ graft rejection	
	Coronary artery vasculitis	Advanced valvular disease	
	Infection/inflammation (endocarditis, myocarditis, pericarditis)	Chronic heart failure	
	Acute heart failure		
	Dysrhythmias, especially tachydysrhythmias		
	Secondary causes	Stable CAD with acute myocardial oxygen supply-demand imbalance (type 2 AMI)	Anemia
		Pulmonary embolism	Chronic lung disease/hypoxia
Aortic dissection		Chronic renal failure	
Hypertensive emergency		Pulmonary hypertension	
Recent cardioversion/defibrillation		Malignancy	
Cardiac intervention (eg, PCI, bypass, valve surgery, ablation, transplantation)		Cardiotoxic medications (eg, anthracyclines, trastuzumab)	
Sepsis			
Acute renal failure			
Acute respiratory failure			
Intracranial pathologic condition (stroke, subarachnoid hemorrhage)			
Recreational drugs (especially sympathomimetic drugs, cocaine, amphetamines)			
Trauma (cardiac contusion)			
Electrocution			
Extreme exertion (eg, marathon running)			

AMI, acute myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention. Adopted from Andruchow et al. Canadian Journal of Cardiology 2018;34:98-108.

## 1. Troponin T vs Troponin I

Troponin T와 Troponin I는 모두 심장근 특이적인 단백질이지만, 아미노산 서열을 살펴보면, 일부골격근과 30%~60% 정도 상동성을 가지고 있다. 따라서, Troponin 검사에 사용하는 항체는 골격근과 교차반응이 없는지 여부가 검사의 신뢰도 및 해석에 있어서 중요한 포인트가 될 수 있다. 신장질환

자나 일차성 근육병증이 있는 환자에서 Troponin의 특이성이 절대적이지 않을 수도 있다는 보고도 있다. 특이 단백질은 세포내에서 여러가지 요인들에 의해 변형되는 과정을 거치게 되는데, Troponin도 degradation, phosphorylation과 같은 과정이 측정과정에 영향을 끼치게된다. 또한, Troponin이 heparin, troponin C 같은 다른 여러 단백질과 어느 정도로 결합되는지, 드물게는 자가항체의 존재 여부도 troponin의 측정

**Table 2. Summary of biomarker strategies for rapid assessment of patients with potential ACS**

	Very Low cTn	0/1h-ESC Algorithm	Alternative 1h Algorithm	0/2h Algorithm	2h-ADP	0/3h-ESC Algorithm
Clinical scoring system	None	None	None	None	TIMI score ≤1 ECG Normal at 0 h/2 h	GRACE <140 and Pain Free
Number of blood draws	1	1 or 2	2	1 or 2	2	1 or 2
Indication	Rule-out	Rule-out and rule-in	Rule-out and rule-in	Rule-out and rule-in	Rule-out	Rule-out and rule-in
Negative predictive value for MI	98.5%–100%	99.1%–100%	99.2%–99.6%	99.5%–99.9%	99.1%–100%*	99.6%–100%
Eligible population size	+(+)	+++	+++	+++	++	++(+)
<b>Biomarker rule-out criteria†</b>						
High-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT)	hs-cTnT <5 ng/l	hs-cTnT 0 h <12 ng/l AND 1-h change <3 ng/l	n.a.	hs-cTnT 0 h and 2 h <14 ng/l AND 2-h change <4 ng/l	hs-cTnT 0 h and 2 h <14 ng/l	hs-cTnT 0 h and 3 h <14 ng/l
High-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI)	hs-cTnI 0 h <2–5 ng/l	hs-cTnI 0 h <5 ng/l AND 1-h change <2 ng/l	hs-cTnI 0 h ≤6 ng/l AND hs-cTnI 1 h ≤6 ng/l	hs-cTnI 0 h and 2 h <6 ng/l AND 2-h change <2 ng/l	hs-cTnI 0 h and 2 h <26 ng/l	hs-cTnI 0 h and 3 h <26 ng/l
<b>Biomarker rule-in criteria†</b>						
Using hs-cTnT	n.a.	hs-cTnT 0 h ≥52 ng/l OR 1-h change ≥5 ng/l	n.a.	hs-cTnT 0 h ≥53 ng/l OR 2-h change ≥10 ng/l	n.a.	
Using hs-cTnI	n.a.	hs-cTnI 0 h ≥52 ng/l OR 1-h change ≥6 ng/l	hs-cTnI 1 h >6 ng/l AND 1-h change ≥12 ng/l	hs-cTnI 0 h ≥64 ng/l OR 2-h change ≥15 ng/l	n.a.	
Feasibility	High	High	High	High	Medium; requires use of TIMI score	Medium; requires GRACE score

Eligible population size is quantified by the percentage of consecutive chest pain patients eligible for this early triage strategy. +≈ 20%; ++≈ 40%; +++≈ 50% to 75%. \*For major adverse cardiac events (death, MI, major arrhythmias). †Characteristics are provided for the hs-cTnT (Elecys) and hs-cTnI (Architect). Cutoff levels differ for other hs-cTn assays becoming available for clinical use in the future. ACS = acute coronary syndrome; ADP = accelerated diagnostic pathway; cTn = cardiac troponin; ECG = electrocardiogram; ED = emergency department; ESC = European Society of Cardiology; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; hs = high-sensitivity; LOD = lower limit of detection; MI = myocardial infarction; RCT = randomized controlled trial; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction. Adopted from Twerendbold et al. Journal of the American College of Cardiology 2017;70:996-2012

에 영향을 끼친다. 추가적으로, Troponin I의 경우 Troponin T와 달리 seum, heparin plasma, EDTA plasma와 같은 샘플을 어디다 하는냐에 따라 측정값의 차이가 나타날 수 있다는 보고도 있다.

## 2. 고감도(high-sensitive) 검사법이란?

고감도(high-sensitive)이라는 용어를 사용하기 위해서는 (1) 건강한 사람들 중에 최소한 50%이상에서, 검출한계 이상, 99백분위서 미만의 농도로 측정할 수 있어야 하며 (2) 99백분위수 값에서의 총비정밀도(coefficient of variation, CV)가 10% 이내여야 한다. 하지만, 건강한 사람을 어떻게 정해야 하는지에 대해서는 현실적으로 각 제품의 제조사별로 일관성이 부족한 실정이다. 또한, 정상치(reference value)를 구하는데 있어서도 질환 및 투약여부와 같은 의학정보 뿐만 아니라 나이, 성별, 인종등을 고려해야 하며, 특히 99백분위수 값을 구하기 위해서는 최소한 300명이상의 검체를 가지고 정하는 것을 권고하고 있으나, 마찬가지로 연구마다 상이하다. 또한, 그밖에 검체의 종류, 검체의 처리 및 보관, 검체를 바로 분석했는지 여부에 따라서도 차이가 발생할 수 있다.

## 3. Troponin의 임상적 적용

혈중 Troponin 수치는 급성심근경색 뿐만 아니라 패혈증, 저혈량성 쇼크, 심방세동, 울혈성 심부전, 폐동맥 색전증, 심근염, 외상성 심장손상, 신부전 등 다양한 상황에서 상승할 수 있다고 알려져 있다 (Table 1). 또한, 심지어 심혈관질환이 없다고 생각되는 증상이 없는 대상자들에 있어서도 혈중 troponin 수치가 증가되어 있는 있는 경우에는 임상적인 예후가 그렇지 않은 대상자에 비해서 나쁜 것으로 알려져 있다.

### 3.1. 급성심근경색의 진단

Twerenbold 등은 2017년 Journal of the American college of cardiology에 급성심근경색의 진단에 있어서 고감도 Troponin의 활용에 대해 잘 정리하여 발표하였다. 이를 정리하면, Troponin을 기반으로 한 여러 알고리즘을 사용하는데 있어서 이러한 것들이 ‘진단’적 목적을 사용되기 보다는 ‘Triage’로서 활용되어야 한다는 것이다. 다시 말하면, 환자를 접근할 때는 Troponin검사 및 사용하고자 하는 알고리즘 뿐만 아니라 다른 여러가지 임상적 정보를 종합해서 판단해야 하는 것

이다. 가령, ST분절 상승 급성심근경색과 같은 상황은 Troponin을 측정하는 것과 상관없이 환자를 치료해야 하는 상황이다. 더군나 Troponin의 측정방법, 급성심근경색의 유병률과 같은 그 지역의 임상적 상황에 따라서 여러 알고리즘의 정확도가 차이가 있을 수 있으며, 이러한 이유로 환자를 치료하는데 있어서 각 센터의 사정에 적절한 알고리즘을 선택해야 한다.

Twerenbold 등은 대규모 연구를 통해 검증된 6가지의 알고리즘에 대해 비교 분석하였다 (Table 2). 대부분의 알고리즘이 혈중 Troponin을 2번 측정하여 수치의 변동을 이용하였다. 최근 고감도 Troponin I 측정값이 2 ng/l이하로 굉장히 낮은 경우에는 증상발현후 금방내원하여 측정한 값이라도 비교적 높은 negative predictive value를 보여주었다고는 하나, 아직까지는 증상 발현후 3시간 이내에 측정할 경우에는 시간 간격을 두고 반복측정하는 것을 권고하고 있다.

6개의 알고리즘 중 2개의 알고리즘은 혈중 Troponin 수치 뿐만 아니라 Clinical risk assessment score를 같이 활용하였다. 물론 Troponin 검사에 추가적으로 TIMI나 GRACE risk score를 활용하는게 급성심근경색의 진단에 있어서 얼마더 더 부가적인 효용성이 있느냐에 대해서는 이견이 있을 수 있으나, 이러한 risk score를 통해 허혈성심질환의 high risk 환자를 선별하여 입원시키거나, low-risk 환자를 걸러내어 조기 퇴원을 결정하는 것과 같은 임상적 판단에 중요한 근거가 될 수 있다.

## 4. 혈중 Troponin 수치에 영향을 끼칠수 있는 중요한 임상적 요소들

혈중 Troponin 수치에 영향을 끼칠수 있는 중요한 임상적 요소들로 나이, 성별, 신장기능 및 흉통발생시간을 들 수 있다. 따라서, 개별상황에 맞는 cut-off 수치를 사용하는 것이 합리적이라고 생각되지만, 개별적인 cut-off 수치를 적용하는 것은 실제 임상에서 실수를 유발할 수 있는 우려가 있어 ESC guideline에서는 단일기준을 사용하는 것을 선호하고 있다. 가령, 실제 여성에 비해서 남성의 정상수치가 더 높은 것으로 되어 있으나, 실제로 성별에 대해 개별적인 cut-off 수치를 활용한다고 해서 환자의 처치가 달라지는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

#### 4.1 신부전환자에서 고려해야할 점

신장기능이 떨어져 있는 환자는 일반인들에 비해 심근경색 등 심혈관질환의 위험성이 월등히 높을 뿐만 아니라, 약물 및 시술에 대해서도 부작용 및 합병증의 발생위험도 높은 것으로 알려져있다. 특히, 이러한 환자들의 경우, 흉통등의 증상이 모호한 경우가 많고, 좌심실비대의 심전도가 대부분이라 심전도의 해석도 어려울수 있으며, 검사상 Troponin도 많은 경우에서 약하게 상승되어 있다. 예전에는 신장기능이 저하된 환자가 사구체여과율이 떨어져 있어서 혈중 Troponin 수치가 증가되어 있다고 생각했지만, 최근에는 사구체여과율의 저하보다는 염증 반응등 여러 기전을 통한 만성적인 심장근 손상으로 인한 일종의 cardiorenal syndrome으로 생각하고 있다. 따라서, 신장기능이 저하되어 있는 환자들에게는 다른 cut-off 기준을 설정할 필요가 있을 수 있으나, 아직 검증된 기준은 없는 실정이다. 비록 신장기능 환자들의 경우에는 단일한 cut-off 수치를 적용할 수는 없지만, 일정시간 간격으로 반복측정하여 그 변화를 확인함으로써 부가적인 정보를 얻을 수 있다.

#### 5. 요약

고감도 troponin 검사법은 이미 실제 임상에서 심전도 검사와 더불어 심근경색이 의심되는 환자의 조기 선별하는데 중요한 역할을 하고 있으며, 이에 대한 임상적 근거가 쌓이면서 좀더 효율적인 알고리즘들이 많이 개발되고 있다. 특히 ‘고감도’ 검사법을 통해 이전에 측정하지 못했던 검사수치를

측정함으로써 보다 조기에 심근경색을 선별/배제할 수 있을 뿐만 아니라, 보다 짧은 시간간격으로 측정하여 그 미묘한 차이를 감지해냄으로써 중요한 임상적 판단에 실질적인 도움을 주게 되었다. 하지만, 아직까지 Troponin에 대한 국내연구는 미진한 실정으로 향후 국내 환자를 대상으로 이러한 알고리즘들의 효용성 및 안정성을 비교 평가하는 연구가 필요하다. 나아가, 검증된 알고리즘을 개별 의료기관의 응급의료 시스템에 적용하여 구현함으로써 보다 실질적이고, 비용효과적으로도 개선된 시스템을 구축할 수 있기를 기대해본다.

#### 6. 참고문헌

1. Andruchow JE, Kavsak PA, McRae AD. Contemporary Emergency Department Management of Patients with Chest Pain: A Concise Review and Guide for the High-Sensitivity Troponin Era. *Can J Cardiol.* 2018 Feb;34(2):98-108.
2. Herman DS, Kavsak PA, Greene DN. Variability and Error in Cardiac Troponin Testing: An ACLPS Critical Review. *Am J Clin Pathol.* 2017 Oct 1;148(4):281-295.
3. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, Mueller C. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 22;70(8):996-1012.
4. Brush JE Jr, Kaul S, Krumholz HM. Troponin Testing for Clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Nov 29;68(21):2365-2375.
5. Westermann D, Neumann JT, Sørensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Aug;14(8):472-483.