

신장기능이 저하된 급성 관상동맥 증후군 환자에서 조영제 유발 신증의 발생 예측인자

¹전남대학교병원 심장센터, ²보건복지부 지정 심장질환 특성화 연구센터, ³전남대학교 의과대학 예방의학교실

박수환^{1,2} · 정명호^{1,2} · 이정애³ · 최진수³ · 황승환^{1,2} · 고점석^{1,2} · 이민구^{1,2} · 심두선^{1,2} · 박근호^{1,2}
윤남식^{1,2} · 윤현주^{1,2} · 김계훈^{1,2} · 홍영준^{1,2} · 김주한^{1,2} · 안영근^{1,2} · 조정관^{1,2} · 박종춘^{1,2} · 강정채^{1,2}

Predictors of Contrast-Induced Nephropathy in Acute Coronary Syndrome Patients with Renal Dysfunction

Soo-Hwan Park^{1,2}, Myung Ho Jeong^{1,2}, Jung Ae Rhee³, Jin Su Choi³, Seung Hwan Hwang^{1,2}, Jum Suk Ko^{1,2}, Min Goo Lee^{1,2},
Doo Sun Sim^{1,2}, Keun-Ho Park^{1,2}, Nam Sik Yoon^{1,2}, Hyun Ju Yoon^{1,2}, Kye Hun Kim^{1,2}, Young Joon Hong^{1,2},
Ju Han Kim^{1,2}, Youngkeun Ahn^{1,2}, Jeong Gwan Cho^{1,2}, Jong Chun Park^{1,2}, and Jung Chae Kang^{1,2}

¹The Heart Center of Chonnam National University Hospital; ²The Heart Research Center Designated by
Korea Ministry of Health and Welfare; ³Department of Preventive Medicine,
Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Background/Aims: Contrast-induced nephropathy (CIN) is an important complication of diagnostic coronary angiography (CAG) and percutaneous coronary intervention (PCI). We investigated the incidence and predictors of the development of CIN in acute coronary syndrome (ACS) patients with renal dysfunction undergoing PCI.

Methods: From January 2005 to June 2010, we evaluated the clinical, laboratory, and angiographic data of 406 patients with ACS who had a serum creatinine ≥ 1.3 mg/dL and underwent CAG or PCI. The patients were divided into two groups according to the development of CIN (CIN, n = 92; no CIN, n = 314).

Results: Of the 406 patients, 92 (22.7%) developed CIN. The development of CIN was associated with a lower baseline body mass index ($p = 0.001$), decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) ($p < 0.001$), decreased creatinine clearance (CrCl) ($p < 0.001$), lower albumin ($p < 0.001$), lower hemoglobin ($p = 0.003$), higher N-terminal pro B type natriuretic peptide ($p = 0.001$), and greater contrast medium volume (CMV) ($p = 0.021$). On multiple logistic regression analysis, LVEF $< 40\%$ (OR, 4.080; 95% CI, 2.087-7.977; $p < 0.001$), albumin < 3.5 g/dL (OR, 2.042; 95% CI, 1.211-3.440; $p = 0.007$), and CMV/CrCl ≥ 3.5 (OR, 1.964; 95% CI, 1.243-3.101; $p = 0.004$) were independent predictors of CIN. The cut-off value for CMV/CrCl was 3.5, and

Received: 2011. 9. 18

Revised: 2011. 12. 5

Accepted: 2012. 1. 9

Correspondence to Myung Ho Jeong, M.D., Ph.D., F.A.C.C., F.A.H.A., F.E.S.C., F.S.C.A.I., F.A.P.S.I.C.
Professor, Director of the Heart Research Center Nominated by Korea Ministry of Health and Welfare, Chonnam National
University Hospital, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel: +82-62-220-6243, Fax: +82-62-228-7174, E-mail: myungho@chollian.net

* This study was supported by a grant of the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare and Family Affairs (A084869).

that for albumin was 3.55 g/dL.

Conclusions: CIN occurred in 22.7% of the patients with ACS and renal dysfunction who underwent CAG or PCI. Independent predictors of CIN were decreased LVEF, decreased albumin, and increased CMV/CrCl ratio. (Korean J Med 2012;82:185-193)

Keywords: Contrast-induced nephropathy; Acute coronary syndrome; Renal dysfunction

서 론

관상동맥 질환 환자가 증가함에 따라 관상동맥 질환의 진단 및 치료가 증가하고 있으며 검사 시 사용되는 조영제에 대한 노출 빈도 또한 증가하여 조영제 유발성 신증(contrast-induced nephropathy, CIN)의 발생률이 증가하고 있는 추세이다[1]. CIN의 발생 여부는 대상 환자의 나이, 당뇨병, 심부전, 신부전증, 조영제의 양, 조영제의 종류, 빈혈유무, 조영제 노출전의 저혈압, intra-aortic balloon pump (IABP) 사용유무, 그리고 짧은 시간 안에 반복적인 조영제의 노출 유무에 따라서 발생 위험이 증가한다[2-6]. 대상 환자 및 연구조건에 따라서 CIN의 발생빈도는 다양한 차이를 보이게 되는데, 일반적으로 조영제를 이용한 모든 검사를 시행 받은 환자의 3% 정도에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 특히, 신장기능이 저하된 환자에서는 CIN의 발생 빈도가 높아 12-50%에 이른다[7]. CIN은 병원에서 발생하는 급성 신부전증의 11% 정도를 차지하고, 세 번째의 급성 신부전증의 흔한 원인이다[8].

관상동맥 조영술은 관상동맥 질환의 진단 및 치료에 필요하며, 대상이 되는 환자 역시 당뇨병과 고혈압 등의 동반 질환이 많고, 다른 조영술보다 조영제의 사용량이 비교적 많아 CIN의 발생이 증가할 것으로 예상된다.

본 연구는 관상동맥 조영술 혹은 중재술을 시행 받은 신장기능이 저하된 급성 관상동맥 증후군(acute coronary syndrome, ACS) 환자를 대상으로 조영제에 의한 CIN 발생 빈도와 임상양상, 그리고 CIN 발생 위험인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상

2005년 1월 1일부터 2010년 6월 31일까지 전남대학교 병원 심장센터에서 관상동맥 조영술 및 중재술을 시행한 환자 중 내원 시 기준치 혈청 크레아티닌이 1.3 mg/dL 이상으로

신장기능이 저하된 ACS (ST 분절 상승 심근경색증, 비 ST 분절 상승 심근경색증, 불안정형 협심증) 환자 406명을 대상으로 환자 의무기록을 후향적 조사를 실시하여 CIN 발생유무에 따라 발생 군(I군, 72.1 ± 7.7 , 남:여 = 58:34)과 발생하지 않은 군(II군, 69.0 ± 9.4 , 남:여 = 233:81)으로 분류하여 두 군간의 특징을 조사하였다. 만성 신부전증(chronic kidney disease) 환자로서 투석이나 복막투석을 받고 있는 환자는 제외시켰다.

방법

대상 환자의 의무기록을 검토하여 관상동맥 조영술 및 중재술을 시행 전에 의무기록을 통하여 연령, 성, 키, 체중, 체질량 지수(body mass index, BMI), 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 흡연여부, 심혈관 조영술전의 고혈압 유무(수축기혈압 140 mmHg이거나 이완기혈압 90 mmHg 또는 고혈압 약제를 복용하고 있는 경우), 응급 조영술 유무, 심박출량 등의 임상소견과 혈청 크레아티닌, 헤마토크릿, 헤모글로빈, 단백질, 알부민, 혈중 요소질소, 요산, high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), 혈당, A1c형 혈색소, 콜레스테롤, Apolipoprotein A-1 (ApoA1), Apolipoprotein B (ApoB), lipoprotein (a) [Lp (a)], creatine kinase (CK), CK-MB Fraction (CK-MB), troponin T, troponin I, N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) 을 조사하였다.

심혈관 조영술에 대한 기록으로는 심혈관 조영술 시 중재술의 유무, 협착이 있는 병변, 병변이 있는 혈관 수, 스텐트 삽입 여부, 스텐트 종류, 스텐트 개수, 조영제 종류, 조영제 사용량, 크레아티닌 청소율, 크레아티닌 청소율에 대한 조영제사용량 비[9]를 조사하였다.

관상동맥 질환은 관상동맥의 내경이 75% 이상 협착이 있는 것으로 정의하였다. 관상동맥 조영술 및 중재술 후 전체 환자를 대상으로 조영제에 의한 신증 유발 여부를 확인하기 위해 혈청 크레아티닌을 추적검사하였고 검사실 소견, 임상

양상, 회복유무와 사망유무 등을 조사하였다. 크레아티닌 청소율은 혈청 크레아티닌 수치, 연령, 체중으로부터 Cockcroft-Gault 식을 이용하여 구하였다[10].

조영제는 비이온성, 등장성(non-ionic, iso-osmolar contrast media) 조영제인 iodixanol (Visipaque® 320, Amersham Health, Cork, Ireland)만을 사용하였다. CIN은 방사선 조영제에 노출된 후 48-72시간 이내에 혈청 크레아티닌 값이 기저치의 25% 이상 증가하거나 혈청 크레아티닌 절대 값이 0.5 mg/dL 이상 증가하는 경우로 정의하였다[11].

통계학적 분석

자료는 SPSS (ver18.0 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하였고, 기술 통계 값은 백분율(%) 또는 평균 ± 표준편차(mean ± SD)로 표시하였다. 두 군 간의 연속변수는 Student's *t*-test를 이용하여 검증하였고, 범주형 변수의 비교는 Chi-square test를 이용하여 비교 분석하였다. CIN과 위험인자의 연관성의 분석을 위해 logistic regression analysis를 이용한 단변량 분석을 시행 후 의미 있는 위험인자에 대해 다변량 분석을 시행하였으며, 결과는 odds ratios (OR)와 95% confidence interval (CI)으로 제시하였다. 통계적 유의성은

p value가 0.05 미만인 경우로 간주하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특성과 검사실 소견

관상동맥 조영술 및 중재술을 시행 받은 신장기능이 저하된 ACS 환자는 406명이었으며, 남자 291명, 여자 115명으로 평균연령은 69.7 ± 9.1세였다. CIN은 92명이 발생하여 발생률은 22.7%이었다. CIN이 발생한 군을 I군으로 발생하지 않은 군을 II군으로 분류하였으며, 평균연령은 I군 72.1 ± 7.7세, II군 69.0 ± 9.4세로 유의한 차이는 없었으나, 성별은 남자가 I군 58명, II군 233명으로 유의한 차이를 보였다(*p* < 0.048). 체질량계수와 좌심실 구혈률은 I군에서 유의하게 낮았으며, 입원기간은 I군에서 유의하게 길었다(Table 1).

기준치 혈청 크레아티닌은 I군과 II군 사이에 차이가 없었으나, 최고치 혈청 크레아티닌은 I군에서 유의하게 높았으며, 기준치 헤마토크릿, 최저치 헤마토크릿, 기준치 크레아티닌 청소율, 혈중 알부민은 I군에서 유의하게 낮았고, 혈중 요소질소, 혈중 NT-proBNP는 I군에서 유의하게 높았다(Table 2).

중재적 시술에 따른 두 군 간의 특성으로 혈관에 삽입한

Table 1. Baseline clinical characteristics

Characteristic	CIN (n = 92)	No CIN (n = 314)	<i>p</i> value
Age, yr	72.1 ± 7.7	69.0 ± 9.4	0.058
Male gender, n (%)	58 (63.0)	233 (74.2)	0.048
Body mass index, kg/m ²	22.6 ± 2.9	23.9 ± 3.3	0.001
Risk factor, n (%)			
Hypertension	71 (77.2)	226 (72.0)	0.322
Diabetes mellitus	48 (50.2)	156 (49.7)	0.674
Hyperlipidemia	11 (12.0)	35 (11.1)	0.829
Smoking, n (%)	31 (33.7)	137 (43.6)	0.089
Percutaneous coronary intervention, n (%)	67 (72.8)	205 (65.3)	0.176
Heart rate, bpm	80.7 ± 17.5	76.2 ± 16.4	0.028
Systolic blood pressure, mmHg	130.2 ± 23.7	128.0 ± 22.5	0.43
Diastolic blood pressure, mmHg	79.6 ± 15.7	78.8 ± 15.7	0.696
Left ventricular ejection fraction, %	49.6 ± 14.5	57.6 ± 12.6	< 0.001
Length of hospital stay, day	15.6 ± 14.4	9.5 ± 7.6	< 0.001

Values are expressed as the number (%) of patients or mean ± SD. BPM, beats per minute.

Table 2. Baseline laboratory findings

Variable	CIN (n = 92)	No CIN (n = 314)	p value
Baseline creatinine, mg/dL	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.2	0.115
Maximum creatinine, mg/dL	2.3 ± 1.0	1.5 ± 0.3	< 0.001
Baseline hematocrit, %	33.8 ± 5.1	36.6 ± 5.8	< 0.001
Minimum hematocrit, %	30.0 ± 5.39	32.3 ± 5.8	0.001
Albumin, g/dL	3.5 ± 0.5	3.8 ± 0.6	< 0.001
Blood urea nitrogen, mg/dL	26.5 ± 9.3	24.0 ± 8.2	0.017
High-sensitivity C-reactive protein, mg/dL	3.2 ± 6.3	2.0 ± 3.3	0.136
Sodium, mEq/L	136.9 ± 12.0	138.1 ± 3.5	0.117
Potassium, mEq/L	4.3 ± 0.6	4.2 ± 0.6	0.701
Homocysteine, μmol/L	15.7 ± 11.7	13.6 ± 6.7	0.072
Hemoglobin A1C, g/dL	6.7 ± 1.4	6.6 ± 1.4	0.495
Uric acid, g/dL	7.5 ± 2.7	6.7 ± 1.8	0.107
N-terminal pro B type natriuretic peptide, pg/mL	6674.8 ± 7809.2	3444.9 ± 5103.8	0.001

Values are expressed as the mean ± SD.

Table 3. Baseline coronary angiographic findings

Variable		CIN (n = 92)	No CIN (n = 314)	p value
Culprit lesion, n (%)	Left main	6 (6.5)	10 (3.2)	0.148
	Left anterior descending artery	27 (29.3)	81 (25.8)	0.498
	Left circumflex artery	12 (13.0)	38 (12.1)	0.809
	Right coronary artery	29 (31.5)	93 (29.6)	0.726
Pre-thrombolysis in myocardial infarction flow, n (%)	0	17 (18.5)	69 (22.0)	0.470
	1	6 (6.5)	11 (3.5)	0.204
	2	18 (19.6)	56 (17.8)	0.705
	3	32 (34.8)	87 (27.7)	0.190
ACC/AHA lesion type, n (%)	B1	7 (7.6)	43 (13.7)	0.118
	B2	40 (43.5)	105 (33.4)	0.077
	C	26 (28.3)	74 (23.6)	0.358
Stent profile	Stent diameter, mm	3.1 ± 0.4	3.1 ± 0.4	0.682
	Stent length, mm	25.9 ± 6.8	24.0 ± 6.8	0.067
Number of vessels per patient		1.7 ± 0.7	1.6 ± 0.7	0.223
Number of stents per patient		2.0 ± 1.0	1.6 ± 0.8	0.004
Contrast medium type (iodixanol ^a), n (%)		92 (100)	314 (100)	1.000
CMV, mL		154.9 ± 69.5	136.2 ± 67.4	0.021
CrCl, mL/min		37.5 ± 10.4	42.8 ± 13.4	< 0.001
CMV/CrCl ratio		4.4 ± 2.3	3.5 ± 2.0	< 0.001

Values are expressed as the number (%) of patients or mean ± SD.

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; CMV, contrast medium volume; CrCl, creatinine clearance; CMV/CrCl, contrast medium volume/creatinine clearance ratio.

^aIodixanol, Visipaque[®] 320, Amersham Health, Cork, Ireland.

Table 4. Medications taken during the admissions period

Medication	CIN (n = 92)	No CIN (n = 314)	p value
N-acetylcysteine	25 (27.2)	59 (18.8)	0.081
Aspirin	91 (98.9)	305 (97.1)	0.333
Calcium channel blockers	15 (16.3)	59 (18.8)	0.587
Beta-blockers	34 (37.0)	95 (30.3)	0.225
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	24 (26.1)	73 (23.2)	0.574
Statins	31 (33.7)	88 (28.0)	0.293
Vasopressors	57 (62.0)	201 (64.0)	0.719
Diuretics	42 (45.7)	87 (27.7)	0.001
Alpha-lipoic acid	27 (29.3)	120 (38.2)	0.12
Abciximab	10 (10.9)	29 (9.2)	0.64

Values are expressed as the number (%) of patients.

Table 5. Univariate analysis of risk factor for the development of contrast-induced nephropathy

Factor	OR	95% CI	p value
Age (yr)	1.041	1.012-1.071	0.005
Male gender	1.800	1.008-3.216	0.047
Body mass index	0.879	0.814-0.950	0.001
Left ventricular ejection fraction	0.957	0.940-0.974	< 0.001
Contrast medium	1.004	1.001-1.007	0.021
Creatinine clearance	0.964	0.943-0.984	0.001
Baseline hematocrit	0.914	0.875-0.955	< 0.001
Albumin	0.401	0.260-0.618	< 0.001
Blood urea nitrogen	1.033	1.006-1.061	0.018

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

스텐트 개수, 조영제 사용량은 I군에서 유의하게 많았으며, 관상동맥 조영술 검사에서 병변 혈관, thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 혈류[12], American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)의 병변 분류[13]는 I군과 II군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

시술 전 이노제의 사용은 I군에서 유의하게 많았으나 N-acetylcysteine, 칼슘통로차단제, 베타 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 스타틴, 혈관확장제의 약물복용은 양 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 4).

조영제 유발 신증 위험 요인의 단변량 분석

CIN이 발생 한 군과 발생하지 않은 군 사이에 유의한 차

이가 있는 위험 요인에 대해 단변량 분석을 시행하였다. 단변량 분석에서 나이(OR 1.041; 95% CI 1.012-1.071; $p = 0.005$), 성별(OR 1.800; 95% CI 1.008-3.216; $p = 0.047$), 체질량지수(OR 0.879; 95% CI 0.814-0.950; $p = 0.001$), 좌심실 구혈률(OR 0.957; 95% CI 0.940-0.974; $p < 0.001$), 조영제 사용량(OR 1.004; 95% CI 1.001-1.007; $p = 0.021$), 크레아티닌 청소율(OR 0.964; 95% CI 0.943-0.984; $p = 0.001$), 기준치 헤마토크릿(OR 0.914; 95% CI 0.875-0.955; $p < 0.001$), 혈중 알부민(OR 0.401; 95% CI 0.260-0.618; $p < 0.001$), 혈중 요소질소(OR 1.033; 95% CI 1.006-1.061; $p = 0.018$) 등이 CIN 발생과 연관성이 있었다(Table 5).

Table 6. Multivariate analysis of risk factors for the development of contrast-induced nephropathy

Factor	OR	95% CI	p value
Left ventricular ejection fraction (< 40%)	4.080	2.087-7.977	< 0.001
Albumin (< 3.5 g/dL)	2.042	1.211-3.440	0.007
CMV/CrCl ratio (< 3.5)	1.964	1.243-3.101	0.004

OR, odds ratio; CI, confidence interval; CMV/CrCl, contrast medium volume/creatinine clearance.

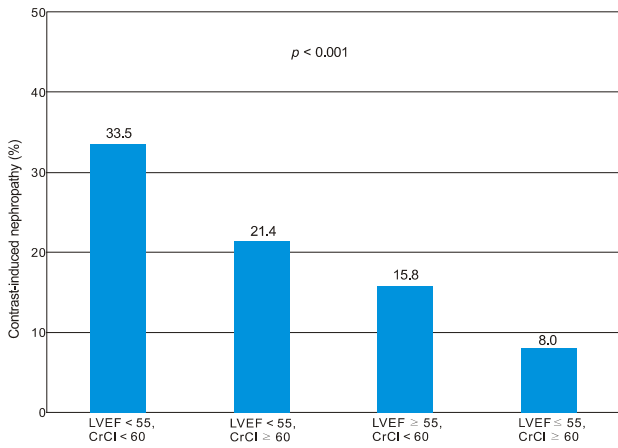


Figure 1. The incidence of contrast-induced nephropathy according to the creatinine clearance (CrCl, mL/min) and left ventricular ejection fraction (LVEF, %).

조영제 유발성 신증 위험 요인의 다변량 분석

단변량 분석에서 유의하게 연관성이 있던 위험 요인 항목에 대해 다변량 분석을 시행하였다. 다변량 분석에서 좌심실 구혈률(< 40%) (OR 4.080; 95% CI 2.087-7.977; $p < 0.001$), 혈중 알부민(< 3.5 g/dL) (OR 2.042; 95% CI 1.211-3.440; $p = 0.007$), 크레아티닌 청소율에 대한 조영제 사용량 비(≥ 3.5) (OR 1.964; 95% CI 1.243-3.101; $p = 0.004$) 등은 CIN과 연관성이 있었다(Table 6).

조영제 유발성 신증과 크레아티닌 청소율, 좌심실 구혈률의 연관성

크레아티닌 청소율과 좌심실 구혈률의 연관성 CIN의 발생률을 알아보기 위해 좌심실 구혈률 55% 미만과 크레아티닌 청소율 60 mL/min 미만 군에서 164명 중 55명(33.5%), 좌심실 구혈률 55% 미만과 크레아티닌 청소율 60 mL/min 이상 군에서 14명 중 3명(21.4%), 좌심실 구혈률 55% 이상과 크레아티닌 청소율 60 mL/min 미만 군에서 203명 중 32명(15.8%), 좌심실 구혈률 55% 이상과 크레아티닌 청소율

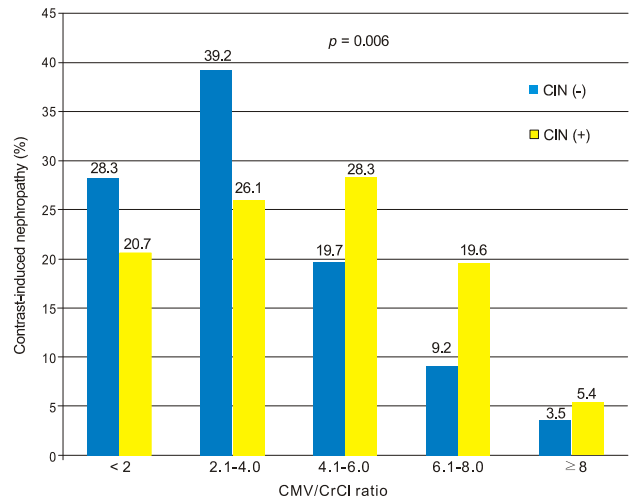


Figure 2. The distribution of the ratio of the contrast medium volume to the creatinine clearance (CMV/CrCl) in patients with and without contrast-induced nephropathy.

60 mL/min 이상 군에서 25명 중 2명(8.0%)으로 크레아티닌 청소율과 좌심실 구혈률이 동시에 저하된 군에서 CIN의 발생빈도가 유의하게 높았다($p < 0.001$, Fig. 1).

조영제 유발성 신증과 크레아티닌 청소율에 대한 조영제 사용량 비의 연관성

크레아티닌 청소율에 대한 조영제 사용량 비가 낮은 값에서 높은 값으로 증가함으로써 조영제 유발성 신증 유발된 환자와 유발되지 않은 환자의 비율이 유의하게 변화됨을 알 수 있었다(Fig. 2).

크레아티닌 청소율에 대한 조영제 사용량 비에 대한 ROC 곡선 분석

다변량 분석에서 유의한 연관성이 있는 크레아티닌 청소율에 대한 조영제 사용량비의 ROC 곡선 분석을 시행하였으며, CIN을 예측할 수 있는 한계(cut-off) 비는 3.5이었으며, 민감도 0.630, 특이도 0.411, 곡선 아래 영역은 0.625이었다(Fig. 3).

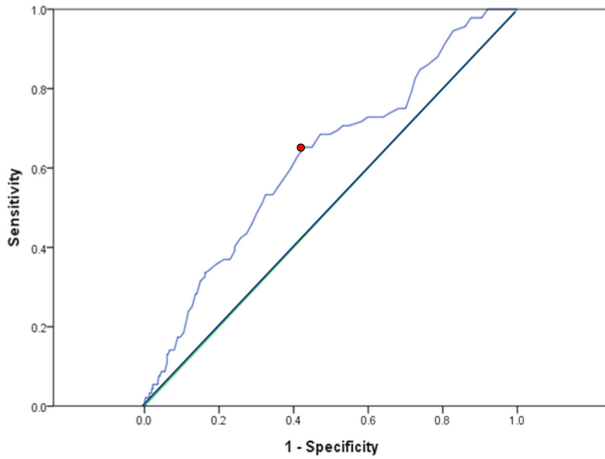


Figure 3. Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis for predicting contrast-induced nephropathy according to ratio of the contrast medium volume to the creatinine clearance (CMV/ CrCl) (Sensitivity, 63.0%; Specificity, 41.1%; Area under the curve, 0.625; ● = cut-off value for the CMV/CrCl ratio, 3.5).

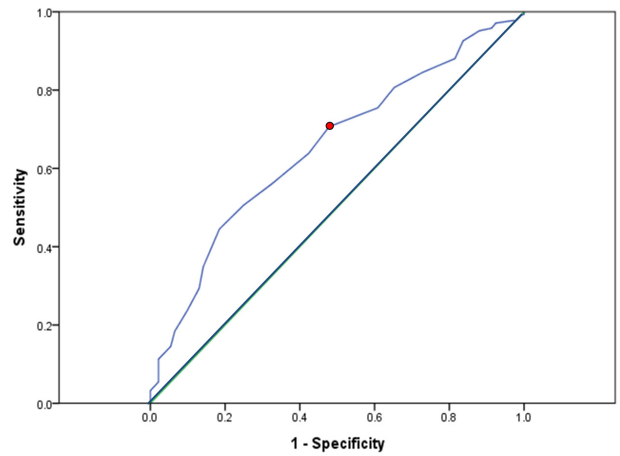


Figure 4. Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis for predicting contrast-induced nephropathy according to the serum albumin level (Sensitivity, 70.6%; Specificity, 52.4%; Area under the curve, 0.654; ● = cut-off value of for serum albumin, 3.55 g/dL).

혈중 알부민에 대한 ROC 곡선 분석

다변량 분석에서 유의한 연관성이 있는 혈중 알부민에 대해 ROC 곡선 분석을 시행하였으며, CIN을 예측할 수 있는 한계(cut-off) 혈중 알부민 수치는 3.55 g/dL이었으며, 민감도 0.706, 특이도 0.524, 곡선 아래 영역은 0.654이었다(Fig. 4).

고 찰

신장기능이 저하된 ACS 환자에서 관상동맥 조영술 혹은 중재술 후에 CIN의 발생 예측인자를 알아보려고 하였으며, 낮은 좌심실 구혈률, 감소된 크레아티닌 청소율, 135 mL 이상의 조영제 사용량과 저알부민증 등이 CIN의 발생 예측인자이었다.

조영술의 발달로 질병의 진단과 치료목적으로 조영제의 사용량과 빈도가 많아지면서 CIN도 증가하고, 특히 노인 환자와 당뇨병 환자의 증가로 심혈관 조영술이 활발해지면서 CIN 발생이 증가하는 추세이다. 대부분의 CIN은 외국의 연구 사례이며, 국내의 연구 사례도 심혈관 조영술 후 급성 신부전증의 빈도에 대한 연구결과보다는 동맥 조영술 후 조영제에 의한 신부전증의 연구 조사와 전산화 단층촬영 후 신부전증에 대한 연구조사가 보고되었다[14,15]. CIN은 관상동맥 조영술이나 중재시술의 합병증으로 입원기간 연장, 사망률 증가, 장기적인 신장기능 손상 등을 유발하는 것으로

알려져 있다. 현재까지 알려진 CIN의 위험인자로는 환자의 나이, 당뇨병, 신부전증, 사용한 조영제의 양과 종류, 빈혈 여부, 조영제 노출 전의 저혈압, 대동맥 내 풍선 펌프의 사용 여부, 반복적인 조영제의 사용이다[9,10,14,15].

CIN의 발생은 혈청 크레아티닌 수치에 따라 다르다고 알려져 있으며, 정상 신장 기능을 가진 경우에 0-10% 정도로 낮지만, 혈청 크레아티닌 수치가 1.5-2.0 mg/dL인 환자에서는 약 20% 정도로 증가한다[16].

본 연구에서는 혈청 크레아티닌 1.3 mg/dL 이상으로 신장기능이 저하된 ACS 환자를 대상으로 한 결과에서 CIN의 발생률은 22.7%이었다. CIN은 위험 요인에 의해 발생률이 달라지며, 위험 요인에 대한 다변량 분석을 시행한 결과 좌심실 구혈률의 저하, 혈중 알부민의 저하, 크레아티닌 청소율에 대한 조영제 사용량 비의 증가가 강력한 연관성이 있었다.

좌심실 구혈률의 저하로 심박출량의 감소는 간접적으로도 허혈을 유발시키고 저혈압이 중추신경계에 영향을 미치며, 신장혈류가 감소하면 혈액요소소설소가 증가하고 항이노호르몬분비가 자극된다. 요독증과 저나트륨혈증을 유발하여 피로와 무기력감이 생길 수 있다. 신장 기능 저하가 오래되는 경우 적혈구생성소(erythropoietin)의 감소 및 빈혈이 발생하며 본 연구에서도 CIN이 발생한 군에서 좌심실 구혈률이 유의하게 낮게 확인되었다.

크레아티닌은 근육에서 만들어지는 단백질로서 혈청 크레아티닌수치는 식사나 체액량에 따라서 다르지 않기 때문에 신장기능을 평가하는 지표이다. 신장에서 재흡수되지 않기 때문에 빠져나가는 속도 즉, 청소율로 신장기능을 판단한다. 크레아티닌 수치가 높은 환자에서의 크레아티닌 청소율은 감소하고 30 mL/min에서 CIN이 유의하게 발생한다고 보고하고 있으며, 본 연구에서도 크레아티닌 청소율을 < 30 mL/min, 30-59 mL/min, ≥ 60 mL/min으로 세 군으로 구분할 때, CIN 발생빈도는 33.8%, 21.4%, 12.8%로서 세 군 간에 CIN 발생률은 유의한 차이가 있었다.

관상동맥 조영술 혹은 중재술을 시행할 경우에는 CIN을 예방하기 위해서 조영제의 양을 최소화하는 것이 중요하다. 한 연구 보고에 따르면 $5 \times \text{body weight (kg)}/\text{Scr}$ 을 최대 허용 조영제 용량(maximum contrast media, MCD)이라 정의하였을 때 실제 투여된 조영제 양을 MCD로 나눈 값이 1보다 큰 경우 병원 내 임상경과와 사망이 그렇지 않은 경우보다 4배 이상 높았다고 보고하였다[17]. CIN은 30 mL의 적은 용량에서도 발생할 수 있으나, 여러 연구에서 140 mL 이상의 고용량의 조영제 사용기준으로 삼고 있으며, 본 연구에서는 크레아티닌 청소율에 대한 조영제 사용량 비는 I군 4.4 ± 2.3 과 II군 3.5 ± 2.0 로서 유의한 차이를 보였으며, receiver operating characteristic (ROC) 곡선을 이용하여 CIN을 예측할 수 있는 cut-off value는 3.5이었다.

저알부민혈증시 CIN의 발생기전은 알려져 있지 않지만, 저알부민혈증이 혈관내피세포의 기능 장애, 신혈관 수축, nitric oxide 억제, 항산화제 효소작용 억제와 연관 있다는 보고가 있다[18,19]. 저알부민혈증(혈중 알부민 < 3.5 g/dL) 환자군에서 CIN의 발생률이 높았다는 보고가 있으며[19,20], 본 연구의 다변량 분석에서도 CIN의 위험 요인으로 분석되었다. 그러나 CIN이 발생한 군과 발생하지 않은 군의 평균 수치가 3.5 ± 0.5 g/dL와 3.8 ± 0.6 g/dL로 두 군에서 유의한 차이를 보였으나, 두 군의 값은 정상 범위이기 때문에 임상적 가치로서의 의미는 적을 것으로 생각되었으며, 추후 더 많은 환자를 대상으로 연구해 볼 가치는 있을 것으로 생각된다.

빈혈과 CIN의 연관성에 대해 낮은 헤마토크릿 수치가 위험 요인으로 작용한다는 보고가 있으며, 시술 시 출혈로 인한 순환 혈액량의 감소 및 신경색을 발생기전으로 보고하고 있다[20]. 다변량 분석에서 빈혈이 CIN의 위험 요인이었지만, 다변량 분석에서는 연관성이 없었다.

본 연구의 제한점으로는 단일 기관에서 시행한 후향적 연구이었고, 응급실에서 당일 입원 당일 퇴원한 환자에 대해서는 관상동맥 조영술 후 크레아티닌 검사가 정확하게 이루어지지 않아 연구 대상에서 제외된 경우가 많았다. 또한 퇴원 후 크레아티닌에 대한 정기적 추적검사가 부족하여 CIN의 지속여부를 확인하기 못하였다. 신장기능이 정상인 혈청 크레아티닌이 1.3 mg/dL 미만인 환자를 비교하여 CIN의 발생률을 조사하지 못하였다는 점 등이었다.

결론적으로 혈청 크레아티닌이 1.3 mg/dL 이상으로 신장기능이 저하된 ACS 환자에서 CIN의 발생률은 22.7%이었다. 좌심실 구혈률의 저하, 혈중 알부민이 저하, 크레아티닌 청소율에 대한 조영제사용량 비가 증가된 환자에서 CIN의 발생빈도가 유의하게 높음을 알 수 있었으며, 이런 환자들에서 유의한 관찰이 필요할 것으로 생각되었다.

요 약

목적: 관상동맥 질환 환자가 증가함에 따라 관상동맥 질환의 진단 및 치료가 증가하고 있으며 검사 시 사용되는 조영제에 대한 노출 빈도 또한 증가하여 조영제 유발성 신증(contrast-induced nephropathy, CIN)의 발생률이 증가하고 있는 추세이다. 신장기능이 저하된 급성 관상동맥 증후군(acute coronary syndrome, ACS) 환자의 CIN 발생빈도는 정상인 환자보다 높아서 CIN 유발 인자를 찾아보고자 하였다.

방법: 2005년 1월 1일부터 2010년 6월 31일까지 전남대학교병원 심장센터에서 관상동맥 조영술 및 중재술을 시행한 환자 중 혈청 크레아티닌이 1.3 mg/dL 이상으로 증가된 ACS 환자 406명을 대상으로 CIN이 발생한 군(I군)과 발생하지 않은 군(II군)으로 분류하여 두 군 간의 특징을 조사하였다.

결과: 관상동맥 조영술 및 중재술을 시행 받은 신장기능이 저하된 ACS 환자는 406명(평균연령은 69.7 ± 9.1 세, 남:여 = 291명:115명)이었고, CIN은 92명이 발생하여 발생률은 22.7%이었다. 체질량지수는 I군 22.6 ± 2.9 kg/m², II군 23.9 ± 3.3 kg/m² ($p = 0.001$), 좌심실 구혈률 I군 $49.6 \pm 14.5\%$, II군 $57.6 \pm 12.6\%$ ($p < 0.001$), 크레아티닌 청소율 I군 37.5 ± 10.4 mL/min, II군 42.8 ± 13.4 mL/min ($p < 0.001$), 혈중 알부민 I군 3.5 ± 0.5 g/dL, II군 3.8 ± 0.6 g/dL ($p < 0.001$), 헤모글로빈 I군 11.4 ± 1.9 g/dL, II군 12.2 ± 2.2 g/dL ($p = 0.003$), 비활성 단백질 혈중 NT-proBNP I군 $6,674.8 \pm 7,809.2$ pg/mL, II군

3,444.9 ± 5103.8 pg/mL ($p = 0.001$), 입원기간 I군 15.6 ± 14.4 일, II군 9.5 ± 7.6일($p < 0.001$)으로서 양 군 간에 유의한 차이가 있었다. CIN 발생 예측인자는 다변량 분석에서 다변량 분석에서 좌심실 구혈률(< 40%) (OR 4.080; 95% CI 2.087-7.977; $p < 0.001$), 혈중 알부민(< 3.5 g/dL) (OR 2.042; 95% CI 1.211-3.440; $p = 0.007$), 크레아티닌 청소율에 대한 조영제 사용량 비 (≥ 3.5) (OR 1.964; 95% CI 1.243-3.101; $p = 0.004$) 등은 CIN 과 유의한 연관성이 있었다. CIN을 예측할 수 있는 한계 크레아티닌 청소율에 대한 조영제 사용량 비는 3.5이었으며, 민감도 0.630, 특이도 0.411, 곡선 아래 영역은 0.625이었다. CIN을 예측할 수 있는 한계 혈중 알부민 수치는 3.55 g/dL이었으며, 민감도 0.706, 특이도 0.524, 곡선 아래 영역은 0.654이었다.

결론: ACS 환자에서 CIN의 발생률은 22.7%이었고, 저하된 좌심실 구혈률, 크레아티닌 청소율에 대한 조영제사용량 비의 증가, 낮은 혈중 알부민수치 등이 CIN의 발생과 연관성이 있었다.

중심 단어: 조영제 유발성 신증; 급성 관상동맥 증후군; 신장기능 장애

REFERENCES

1. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, et al. Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 1997;296:1134-1138.
2. Cho JY, Jeong MH, Park SH, et al. Effect of contrast-induced nephropathy on cardiac outcomes after use of nonionic isosmolar contrast media during coronary procedure. *J Cardiol* 2010;56:300-306.
3. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765-2779.
4. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994;45:259-265.
5. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:14-22.
6. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005;21:261-280.
7. Choi W, Lim HM, Won HJ, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary angiography and its clinical characteristics. *Korean J Nephrol* 2008;27:55-61.
8. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-248.
9. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:584-590.
10. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Cockcroft-Gault is better than the Modification of Diet in Renal Disease study formula at predicting outcome after a myocardial infarction: data from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Am Heart J* 2010;159:979-986.
11. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1419-1428. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2197.
12. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-684.
13. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection: Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990;82:1193-1202.
14. Kim YS, Song SW, Ku YM, et al. Clinical characteristics and risk factors of contrast dye nephrotoxicity in patients performing arteriography. *Korean J Nephrol* 2004;23:248-255.
15. Cho YS, Chung TN, Sohn DK, Kim SH. Contrast nephrotoxicity associated with emergency CT scans. *J Korean Soc Emerg Med* 2003;14:157-161.
16. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: a prospective trial. *Ann Intern Med* 1989;110:119-124.
17. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86(6 Pt 1):649-652.
18. Shaper AG, Wannamethee SG, Whincup PH. Serum albumin and risk of stroke, coronary heart disease, and mortality: the role of cigarette smoking. *J Clin Epidemiol* 2004;57:195-202.
19. Vuong TD, Braam B, Willekes-Koolschijn N, Boer P, Koomans HA, Joles JA. Hypoalbuminaemia enhances the renal vasoconstrictor effect of lysophosphatidylcholine. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1485-1492.
20. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;67:706-713.