

확장성 심근증 환자에서 심실성 기외수축의 24시간 주기변동

순천향대학교 의과대학 내과학교실

최태명 · 김순길 · 서세웅 · 김성구 · 권영주

= Abstract =

Circadian Variation of Premature Ventricular Complex in Dilated Cardiomyopathy

Tai Myoung Choi, M.D., Soon Kil Kim, M.D., Se Woong Seo, M.D.

Sung Gu Kim, M.D., Young Ju Kwon, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Sunchunghang University, Choongnam, Korea

Background : Circadian variation in the onset of cardiovascular events including sudden cardiac death, myocardial infarction and ventricular arrhythmias has been described. The frequency of ventricular premature complexes has also been reported to demonstrate a pattern consisting of a daytime peak and nighttime nadir. We tried to see if the same circadian pattern is found in dilated cardiomyopathy patients. We have also studied how various modifying factors such as left ventricular ejection fraction and ACE inhibitor use may affect the circadian pattern.

Method : 24-hour ambulatory electrocardiographic monitorings were performed in 50 dilated cardiomyopathy patients and 20 control subjects. Patients were prospectively divided in 2 groups based on LVEF and ACE inhibitor use.

Results : In dilated cardiomyopathy patients, the expected morning increase in VPC frequency is absent and show a peak in evening. This pattern is not correlated with heart rate. Evening peak is more prominent in low LVEF group and ACE inhibitor non-user group.

Conclusion : In dilated cardiomyopathy patients, VPC frequency show a peak in the evening.

KEY WORDS : Diurnal variation · Dilated cardiomyopathy. Premature ventricular complex.

서 론

1985년 Muller등¹⁾이 급성 심근경색증은 주로 오전시간대에 호발한다고 보고한 이래 이와 유사한 많은 보고들^{2,3,4)}이 있었으며 심근경색증 이외에도 급성사^{5,6)} 심근허혈^{7,8)}, 뇌졸중⁹⁾, 심실성 빈맥^{10,11,12)}등의 발생이 모두 이와 비슷한 양상을 보인다고 보고되고 있어 대부분의 심혈관질환의 발병이 대개

오전시간대에 호발하고 밤에는 그 빈도가 감소되는 형태의 24시간 주기성을 보이는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

한편, 심실성 기외수축의 발생빈도가 어떠한 일주기변동을 보이는가 하는데는 많은 논란이 있어 일일주기변동을 보이지 않는다는 주장¹⁴⁾, 오히려 밤시간대에 호발한다는 주장¹⁵⁾들도 있으나 대부분의 연구들에서 낮에 증가하고 밤에 감소하는

양상을 보여 대부분의 심혈관질환 발병에서와 같은 양상의 일일주기 변동을 보인다고 한다^{10,16)}.

특히, Ernst등¹⁷⁾은 항부정맥제를 사용하지 않은 상태로 심각한 심실성 부정맥을 보인 환자들에서 심실성 기외수축이 낮시간대에 빈발함을 보고하였고 Anne등¹⁸⁾은 심근경색증 회복기 환자들중 좌심실 기능감소가 없는 환자들은 심실성 기외수축이 낮시간대에 호발하는 일일주기변동을 보이며 이러한 변동은 심박동수의 변화와 일치한다고 하였다.

그러나 비교적 심실성 기외수축등의 심실성 부정맥이 호발하는 질환중의 하나인 확장성 심근증 환자들의 일일주기변동에 대한 연구는 거의 찾아보기 어렵다. 이에 저자들은 확장성 심근증 환자들에서 심실성 기외수축의 일일주기변동의 양상과 심박동수와 심실기외수축의 빈도와의 상관관계, 또 이러한 변동에 좌심실기능과 ACE 차단제 사용여부가 미치는 영향등을 알기위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

연구대상은 고혈압, 관상동맥질환, 심판막질환의 증거가 없고 항부정맥제, 기관지 확장제 그리고 Digitalis등의 약제를 사용하지 않은 확장성 심근증 환자 50명을 대상군으로 하였고, 기저 심질환의 증거가 없이 빈번한 심실기외수축의 검사를 위해 24시간 Ambulatory ECG monitoring을 시행한 20명을 대조군으로 하였다. 대상군의 평균연령은 60±11.6세, 남자가 26±26명, 여자가 24명이었고 대조군의 평균연령은 56±8.9세, 남자가 13명 여자가 7명이었다.

연구방법은 우선, 대상환자들을 24시간 Ambulatory ECG monitoring을 시행하여 그 기록을 Delma

Avionic상의 Software로 검사한 후 직접 눈으로 확인 검토하였다. 이 결과를 기반으로 하여 대조군과 대상군에서 각각 시간대별 총 심실성 기외수축의 빈도를 구해 산포도를 작성하여 24시간 동안의 변동을 관찰하였고 또한 심박동수의 변동을 구해 심실성 기외수축 빈도의 변동이 심박동수의 변동과 일치하는지 여부를 확인하였다. 또한, 대상군인 확장성 심근증 환자들을 LVEF 35%를 기준으로 2군(35%이상 45%이하 29명/35%미만 21명)으로 나누어 비교하였고, 다시 ACE차단제 사용여부에 따라 2군(사용군 25명/비사용 25명)으로 나누어 비교관찰하였다.

통계처리는 Mac computer의 StarView II software를 이용하여 일일주기변동은 polynomial regression analysis를, 심박동수와와의 상관관계는 각 시간대별로 simple regression analysis를, 두 군과의 비교는 Chi-square test를 시행하였고 이상의 통계처리는 P값이 0.05 이하인 것을 의미있는 것으로 보았다.

결 과

1. 24시간 동안의 심실성 기외수축의 빈도 (Table 1)

심실성 기외수축은 24시간 동안 대조군 20명에서 5016±958.8회, 중앙값 5044를 보였고 환자군 50명에서 2821±7611.3회, 중앙값 225를 보였다. 확장성 심근성 환자를 LVEF 35%를 기준으로 나누었을 때 35% 미만인 군은 5035±10546.4회, 중앙값 311을 보인데 비해 35% 이상인 군은 1218±3949회, 중앙값 99를 보여 좌심실 기능감소가 심한 환자에서 심실성 기외수축이 더 호발하였다(p<0.05). 대상군은 ACE 차단제 사용여부에 따라 나누었을

Table 1. Basic clinical data of control group and dilated cardiomyopathy patients

	n	HR	LVEF	VPC(median)
Control	20	71.8±14.4	68.8±2.1	5016±958.8(5044)
DCMP	50	80.2±20.1	33.1±9.8	2821±7611.3(225)
EF≥35%	29	77.5±12.4	40.4±3.1	1218±3949.1(99)
EF<35%	21	84.4±23.9	25.8±8.3	5035±10546.4(311)
ACE inhibitor	25	78.6±18.3	24.7±8.9	2166±7151.2(205)
no ACE inhibitor	25	81.8±22.0	31.4±10.4	3476±8139.1(245)

*p<0.05, **p>0.05

때 사용군이 3476 ± 8139.1 회, 중앙값 245를 보인데 반해 비사용군은 2166 ± 7151.2 회, 중앙값 205를 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

2. 심실성 기외수축의 일일주기변동(Fig. 1)

24시간 동안 심실성 기외수축의 빈도변동이 대조군에서는 polynomial regression analysis상 $y = 3335 + 2220x - 994x^2 + 165x^3 - 12x^4 + 0.4x^5$ 을 보여

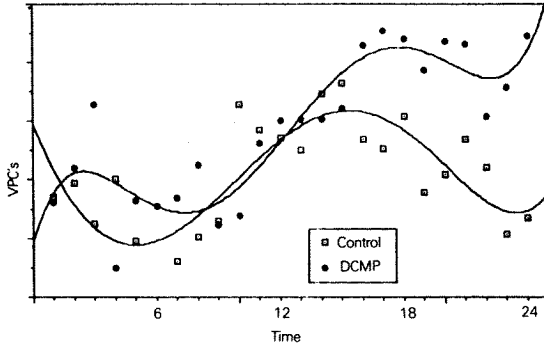


Fig. 1. Diurnal variation of VPCs in control and dilated cardiomyopathy patients. In control group, VPC frequency show a peak in the day-time but in dilated cardiomyopathy patients a peak is present in the evening.

오전 11시부터 오후 6시 사이의 활동이 많은 시간대에 호발하는 경향을 보였으나 확장성 심근증 환자들에서는 $y = 4463 + 553x - 157x^2 + 10x^3 + 0.3x^4$ 을 보여 오후 4시에서 자정 사이의 저녁시간대에 호발하는 경향을 보였다.

3. 심박동수와 심실성 기외수축의 상관관계

(Fig. 2, 3)

대조군의 심박동수와 심실기외수축의 빈도는 오전에 높고 밤에 낮은 전형적인 24시간 주기변동을 보였고 둘 사이에 통계적으로 유의할 만한 상관관계가 있으나($p < 0.05$) 확장성 심근증 환자에서는 심박동수가 전형적 24시간 주기성을 보이는데 반해 심실기외수축의 빈도는 오전에 낮고 오후에 증가되는 비특이적 양상을 보여 둘 사이에 상관관계가 없었다($p > 0.05$).

4. 확장성 심근증 환자에서 LVEF와 ACE차단제 사용여부에 따른 일일주기변동의 차이(Fig. 4)

확장성 심근증 환자들은 LVEF와 ACE차단제 사용여부에 따라 각각 두군으로 나누어 비교 관찰하였을 때 좌심실 기능감소가 심한환자, ACE차단제를 사용치 않았던 환자들에서 저녁시간대에 심

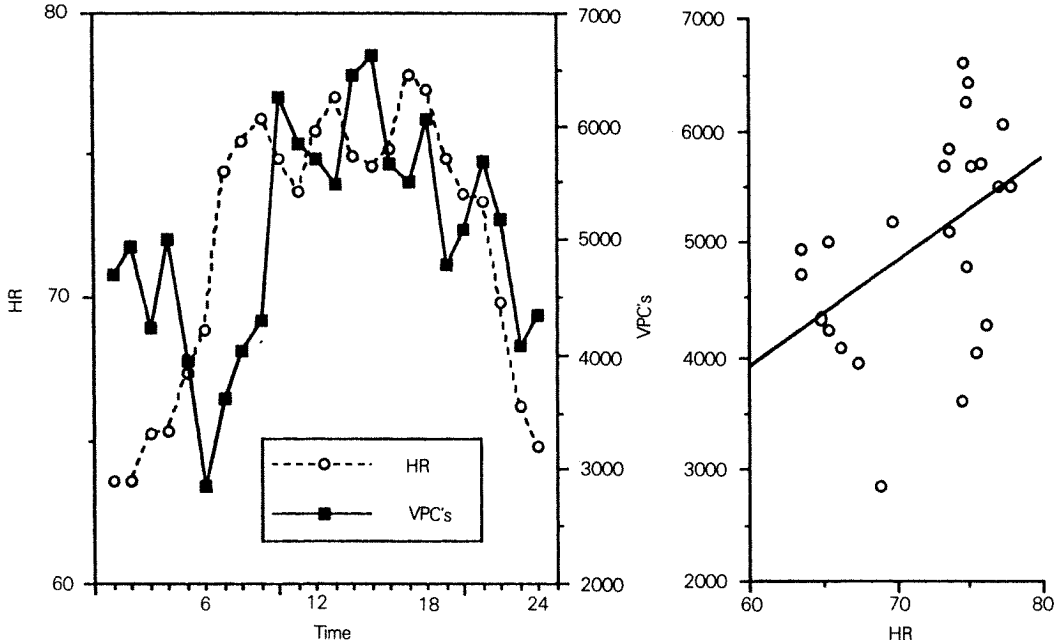


Fig. 2. Circadian change of VPC and reart rate(left) and correlation of VPC frequency and heart rate(right) in control group. There is a significant correlation between two variables($p < 0.05$).

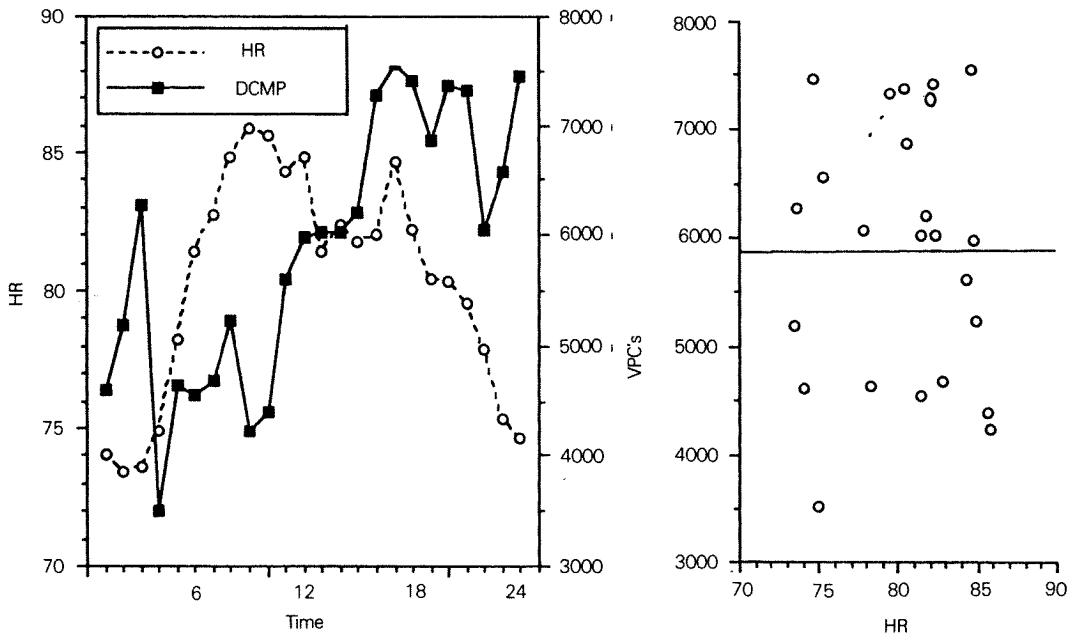


Fig. 3. Circadian change of VPC and heart rate(left) and correlation of VPC frequency and heart rate(right) in dilated cardiomyopathy patients. There is no significant correlation between two variables($p>0.05$).

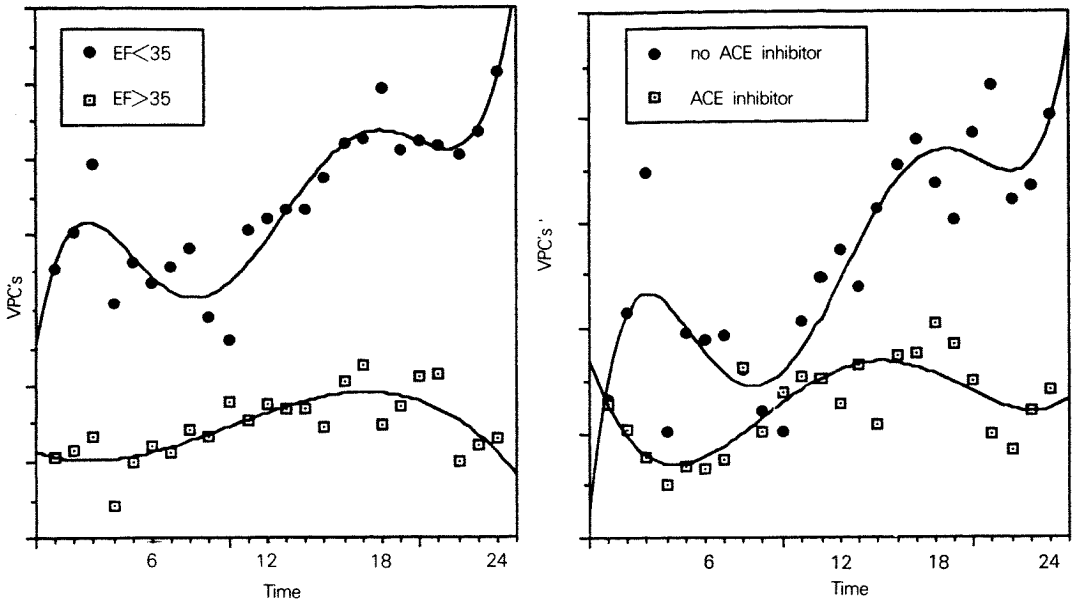


Fig. 4. Circadian variation of VPC's frequency in dilated cardiomyopathy patients(right divided in 2 groups based on LVEF, left : divided in 2 groups based on ACE inhibitor use) Evening peak is more prominent in low LVEF group and ACE inhibitor non-user group.

실성 기외수축이 호발하는 경향이 뚜렷하였다.

고 안

심근경색증을 포함한 대부분의 심혈관 질환의

발병과 각종 부정맥의 발생은 24시간을 주기로 낮에 그 빈도가 높고 밤에는 감소하는 일일주기 변동을 보인다고 알려져 있다¹³⁾. 이러한 변동을 보이는 이유로 기상시 Cortisol치의 증가¹⁹⁾나 fibro-

ytic activity의 감소²⁰⁾ 등 여러가지 요인들이 제시되고 있으나 오전시간대에 기립 등으로 인한 교감신경계 항진이 가장 중요한 원인이라 생각되고 있다¹⁹⁾. 일찌기 Willich 등²¹⁾은 미리 베타차단제를 사용한 사람들의 경우 오전시간대에 심근경색증의 빈도가 증가되는 양상이 소실된다고 하여 심근경색증 발병에 오전시간대의 교감신경계 항진이 미치는 영향이 큼을 보고한 바 있고, Anne 등¹⁸⁾은 심근경색증 회복기 환자들에서 교감신경계 항진을 보이는 오전시간대에 심박동수가 증가됨과 동시에 심실기외수축의 발생이 증가되고 심박동수가 감소되는 밤시간대에는 심실기외수축의 발생도 감소된다고 하여 심실성 기외수축의 빈도 변화에도 교감신경계 항진이 미치는 영향이 큼을 제시한 바 있다. 본 연구에서도 대조군으로 설정한 기저심질환이 없이 심실성 기외수축의 빈도가 높았던 환자들에서 심박동수가 증가되는 오전 및 낮시간대에 심실성 기외수축의 빈도가 높아 일치되는 소견을 보였다. 이상의 결과를 미루어 볼 때 오전시간대에 심혈관계에 어떠한 이상을 초래할 수 있는 조건이 형성되며 그것은 아마도 교감신경계 항진에 의한 영향이라 추측할 수 있겠다. 그러나 좌심실 기능의 감소가 있는 심부전 상태에서는 24시간 내내 교감신경계 항진이 지속되어 오전시간대 기립 등으로 인한 자극이 영향을 미치지 못할 것으로 생각되며 이러한 생각은 김등의 연구에서 심부전이 있는 환자들에서 심근경색증 발병의 오전시간대 증가가 뚜렷하지 않은 것 또 Anne 등¹⁸⁾의 연구에서 심근경색증 회복기 환자들중 심부전이 동반된 환자들에서 심실성 기외수축의 오전시간대 빈도 증가가 둔화되는 것 등을 통해 증명된다. 본 연구에서도 확장성 심근증 환자군에서 오전시간대의 심실성 기외수축의 빈도증가를 찾아볼 수 없었으며, 이러한 양상은 좌심실 기능감소가 심하거나 ACE 차단제를 사용하지 않았던 환자들에서 더욱 뚜렷하였다.

심근경색증 발생의 일일주기변동에 관한 여러 연구중에도 1976년 WHO 연구²²⁾ 등은 오전시간대 한차례의 빈도상승을 기술하고 있으나 외국의 여러연구들^{1, 21)} 및 국내의 보고들⁴⁾에서 오전시간대 빈도증가 정점 이후에 저녁시간대에 소규모이나 이차 빈도 증가 장점이 있음을 보여주고 있다. 또한 급성사 발생의 일일주기변동에 대한 여러연구들^{5, 6)}

에서도 오전시간대 일차정점 이후 오후 6시부터 8시사이 저녁시간대에 이차정점이 존재함을 보고하고 있어 오후시간대 심혈관계에 어떠한 이상을 초래할 수 있는 자극이 있음을 추측할 수 있다. 이전에 심실성 기외수축의 저녁시간대 빈도증가를 기술한 연구는 찾아보기 어려우나 본 연구에서는 좌심실 기능감소로 인해 오전시간대 교감신경계 자극이 둔화되었으리라 생각되는 확장성 심근증 환자들에서 오후 4시부터 자정사이의 저녁시간대의 심실성 기외수축 빈도증가를 관찰할 수 있었다.

이러한 저녁시간대 이차정점에 대한 설명은 아직 확실치는 않으나 휴식기 혹은 야간 협심증은 발생기전에 대한 Figueras 등²³⁾의 주장과 같이 심박수 감소와 양외위로 인한 좌심실 총만압의 증가가 영향을 미칠 수 있으리라 추측할 수 있겠고 본 연구에서 좌심실 기능감소가 심하거나 ACE 차단제를 사용하지 않았던 환자들에서 심실성 기외수축의 저녁시간대 빈도증가 더욱 뚜렷함이 이러한 추측을 뒷받침한다.

물론, 심실성 기외수축이 호발한다고 해서 반드시 심혈관 질환의 발생이나 심실빈맥등의 심각한 부정맥의 빈도가 증가된다고 할 수는 없겠으나 Ernst 등¹⁷⁾은 심각한 심실성 부정맥이 호발하는 환자들에서 심실성 기외수축의 빈도가 높은 시간대에 심실빈맥등의 발생이 증가됨을 보고하여 심실성 기외수축 빈도의 일일주기변동을 관찰함이 심실빈맥등의 심각한 부정맥 발생 및 이로인한 심혈관 질환의 발병이 호발할 수 있는 조건을 규명하는데 유용함을 시사한 바 있다.

본 연구의 대상인 확장성 심근증은 심실성 부정맥이나 급성사등의 빈도가 높은 질환으로 이러한 환자들에서 24시간중 심실성 기외수축이 호발하는 시간대가 주로 저녁시간대이고 좌심실 기능 감소가 심하거나 ACE 차단제를 사용하지 않았던 환자들에서 이러한 경향이 더욱 뚜렷함을 볼 때 확장성 심근증 환자들에서는 기립등으로 인한 오전시간대 교감신경계 항진보다 저녁시간대에는 좌심실 총만압의 증가가 심각한 심실성 부정맥이나 급성사 등을 유발시키는데 더 큰 요인으로 작용하리라 생각되나 본 연구는 대상환자가 수적으로 적었고 주로 입원상태의 환자들을 대상으로 하여 병원 밖에서의 일상생활시 변동과 차이가 있으리라 생각되며 항

부정맥제를 사용하여야만 하는 심한 환자들 제외되었다는 점에서 향후 더 많은 환자들을 대상으로 하고 더 세분화된 조건들이 제시되는 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경 :

각종 심혈관질환의 발병 및 부정맥 발생은 일반적으로 오전에 빈발하고 밤시간대에 그 빈도가 감소되는 일일주기변동을 보이며 심실성 기외수축의 빈도도 이와 같은 양상을 나타낸다고 알려져 있다. 이에 저자들은 심실성 부정맥 및 급성사의 발생 빈도가 높은 확장성 심근증 환자를 대상으로 심실성 기외수축 빈도의 일일주기변동을 알아보고 여기에 관여하는 요인들을 규명하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

확장성 심근증 환자 50명과 기저심질환이 없이 심실성 기외수축이 빈번하였던 대조군 20명을 대상으로 24시간 Holter Monitoring을 시행하여 일일주기변동을 검사하고 대상군을 좌심실기능과 ACE차단제 사용여부에 따라 나누어 비교 분석하였다.

결 과 :

1) 대상군인 확장성 심근증 환자들의 24시간 동안 심실성 기외수축의 빈도는 총 2821 ± 7611.3 회를 보였고 이중 LVEF이 35% 미만인 군은 5035 ± 10546.4 회, 35% 이상인 군은 1218 ± 3949 회를 보여 좌심실 기능감소가 심한 환자에서 심실성 기외수축이 더 호발하였으나($p < 0.05$), 대상군을 ACE차단제 사용여부에 따라 나누었을 때에는 사용군이 3476 ± 8139.1 회, 비사용군은 2166 ± 7151.2 회를 보였고 두 군사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$).

2) 심실성 기외수축의 빈도는 대조군에서 오전 11시부터 오후 6시 사이의 활동이 많은 시간대에 호발하는 경향을 보이는데 반해 확장성 심근성 환자들에서는 오후 4시에서 자정 사이의 저녁시간대에 호발하는 경향을 보였다.

3) 대조군에서는 심박동수가 빠른 시간대에 심실성 기외수축의 빈도도 증가되어 둘사이에 유의할

만한 상관관계가 있으나($p < 0.05$) 확장성 심근증 환자에서는 이러한 상관관계를 보이지 않았다($p > 0.05$).

4) 확장성 심근증 환자들은 LVEF와 ACE차단제 사용여부에 따라 각각 두군으로 나누어 비교 관찰하였을 때 좌심실 기능감소가 심한환자, ACE차단제를 사용치 않았던 환자들에서 저녁시간대에 심실성 기외수축이 호발하는 경향이 더욱 뚜렷하였다.

결 론 :

확장성 심근증 환자들에서는 심실성 부정맥의 발생이 오후 4시에서 자정사이의 저녁 시간대에 호발하는 경향을 보였고 이러한 경향은 좌심실 기능감소가 심한환자, ACE차단제를 사용치 않았던 환자들에서 더욱 뚜렷하였다.

Reference

- 1) Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Robertson T, Sobel BE, Willerson JT, Braunwald E : *MILIS study group : Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med* 313 : 1315, 1985
- 2) Pedoe HT, Clayton D, Morris NJ, Bigden Y, McDonald L : *Coronary heart attacks in East London. Lancet* 2 : 833, 1975
- 3) Thompson DR, Sutton TW, Jowett NI, Pohl JEF : *Circadian variation in the frequency of onset of chest pain in acute myocardial infarction. Br Heart J* 68 : 177, 1991
- 4) 김기식 · 송영성 · 허승호 · 박경아 · 배장호 · 김윤년 · 김권배 · 정영채 · 채성철 · 전재은 · 박의현 · 김영조 · 심봉섭 · 이종주 : 급성심근경색증 발병의 24시간 주기 변동에 관한 연구. 순환기 23 : 173, 1993
- 5) Muller JE, Ludmer PL, Whillich SN, Tofler GH, Alymer G, Klangos I, Stone PH : *Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation* 75 : 131, 1987
- 6) Whillish SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE : *Circadian variation in the incidence of sudden death in the Framingham Heart Study population. Am J Cardiol* 60 : 801, 1987
- 7) Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook

- EF, Goldman L, Selwyn AP : *Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Circulation* 75 : 395, 1987
- 8) Watter Dd, Miler Bouchard A, Bosch X, Theroux P : *Circadian variation in variant angina. AM J Cardiol* 54 : 61, 1984
 - 9) Tsementzia SA, Gill JS, Hitchcock ER, Gill SK, Beever DG : *Diurnal variation of the onset of stroke and activity during 24 hours. Neurosurgery* 17 : 901, 1985
 - 10) Raeder EA, Hohnloser SH, Graboyes TB, Podrid PJ, Lampert S, Lown B : *Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol* 12 : 656, 1988
 - 11) Lucent M, Rebuzzi AG, Lanza GA, Tamburi S, Cortellesa MB, Coppola E, Iannarelli M, Manzoli U : *Circadian variation of ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. AMJ Cardiol* 62 : 670, 1988
 - 12) Twidale N, Taylor S, Heddle WF, Ayres BF, Tonkin AM : *Morning increase in the time of onset of ventricular tachycardia. Am J Cardiol* 64 : 1204, 1989
 - 13) Muller JE, Tofler GH, Stone PH : *Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation* 79 : 733, 1989
 - 14) Morrison GW, Kumar EB, Portal RW, Aber CP : *Circadian arrhythmias arrhythmias 48 hours before, during, and after discharge from hospital following acute myocardial infarction. Br heart J* 45 : 500, 1981
 - 15) Rosenberg MJ, Uretz E, Denes P : *Sleep and ventricular arrhythmias. Am Heart J* 106 : 703, 1983
 - 16) Gillis AM, Guileminault G, partinen M, Connolly SJ, Winkle RA : *The diurnal variability of ventricular premature depolarizations : influence of heart rate, sleep and wakefulness. Sleep* 12 : 391, 1989
 - 17) Ernst AR, Stefan HH, Thomas BG, Philip JP, Stephen L, Bernard L : *Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol* 12 : 656, 1988
 - 18) Anne MG, Robert WP, Brent LM, Henry JD, Margot M, George DW : *Effects of left ventricular dysfunction on the circadian variation of ventricular premature complexes in healed myocardial infarction. Am J Cardiol* 69 : 1009, 1992
 - 19) Turton MR, Deegan T : *Circadian variation of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects. Clin Chin Acta* 55 : 389, 1974
 - 20) Rosing DB, Brakman P, Redwood DR, et al : *Blood fibrolytic activity in man : Diurnal variation and the response to varying intensities of exercise. Circ Res* 27 : 171, 1970
 - 21) Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Alamer-cery I, Schooder R and ISAM study group : *Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study, absence with prior beta-adrenergic blockade. Circulation* 80 : 853, 1989
 - 22) Myocardial infarction community registers result of a WHO international collaborative study coordinated by the regional office for Europe : *In Public Health in Europe, No.5 Copenhagen. Regional Diffuice for Europe(WHO)* 5 : 1-232, 1976 :
 - 23) Figueras J, Singh PH, Grant W, Caruzi T, Swan HJC : *Mechanism of rest and nocturnal angina observation during continous hemodynamic and electrocardiographic monitoring. Circulation* 59 : 955, 1979