Case Reports Korean Circulation J 1998;28(8):1387-1392

신경병성 근이영양증에 동반된 심근병증의 단기 성장호르몬 치료효과 1례

연세대학교 의과대학 순환기내과학교실,[1] 내분비내과학교실,[2] 근육병연구소[3]
변기현[1] · 김동수[1] · 나준식[1] · 오수환[1] · 김인재[1]
홍범기[1] · 권혁문[1] · 남수연[2] · 강성웅[3] · 김현승[1]

A Case of Beneficial Effect of Short-Term Growth Hormone Treatment for Intractable Heart Failure in Cardiomyopathy Combined with Neuromuscular Dystrophy

Ki Hyun Byun, MD[1], Dongsoo Kim, MD[1], June Sick Kna, MD[1], Soo Hwan Oh, MD[1]
In Jai Kim, MD[1], Bum-Kee Hong, MD[1], Hyuckmoon Kwon, MD[1], Su Youn Nam, MD[2],
Seong Woong Kang, MD[3] and Hyun-Seung Kim, MD[1]
[1]Department of Cardiology, [2]Endocrinology, [3]Muscular Disease Center,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

We report a case of 15-year-old man with beneficial effects of short term growth hormone treatment presenting with cardiomyopathy combined with neuromuscular dystrophy. Transthoracic echocardiography revealed that LV chamber was markedly dilated and global LV systolic function was severely reduced. The findings of electromyography were compatible with neuromuscular dystrophy. Under the impression of cardiomyopathy combined with neuromuscular disease, maximal medical treatments such as inotropic agents, diuretics and ACE inhibitor were tried but we could not attain remarkable clinical improvement. Finally, we started growth hormone injection and after treatment for 3 months, we could attain remarkable clinical and hemodynamic improvement without any side effect. **(Korean Circulation J 1998;28(8):1387-1392**

KEY WORDS : Cardiomyopathy · Growth hormone therapy · Neuromuscular dystrophy.

서 론

말단비대증(acromegaly) 환자에서 장기간 성장호르몬의 분비 증가는 심실벽의 비후를 초래하며, 이로 인해 수축기말 심실벽 긴장도(ventricular wall tension)가 감소하고 심구혈율이 증가됨은 기존의 연구를 통해 잘 알려진 사실이다.[1] 단기간의 성장호르몬 투여는 말초혈관 저항을 감소시키고, 심구혈율을 증가시키는 소위 과부하 증후군(hyperkinetic syndrome)을 유발한다는 보고[2)3)]가 있다. 한편 Fazio 등[4]은 심부전증 특히 특발성 확장성 심근병증(idiopathic dilated cardiomyopathy) 환자에서 재조합 인성장 호르몬(recombi-

논문접수일 : 1998년 7월 20일
심사완료일 : 1998년 8월 21일
교신저자 : 김동수, 135-270 서울 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 의과대학 순환기내과학교실
전화 : (02) 3497-3330 · 전송 : (02) 573-0112
E-mail : kim0426@yumc.yonsei.ac.kr

nant human growth hormone)을 3개월 이상 투여시 심근 질량(mass)이 증가하고 심실의 크기가 감소되어 결과적으로 임상증상과 혈역동학적 상태가 개선됨을 보고하였다. 이것은 성장호르몬이 단지 심근 질량 증가, 심실벽 두께의 증대, 심실 내경의 감소와 같은 형태적 요소뿐 아니라, 심근 수축력 증가, 말초혈관 저항감소와 같은 기능적 요소도 호전되는 효과를 가지고 있기 때문이다.[5] 이에 저자 등은 호흡곤란과 전신부종을 주소로 내원한 15세 남자환자에서 경흉부 심초음파 검사와 근전도 검사상 신경병성 근이영양증에 동반한 심근병증의 진단하에 최대용량의 보존적 약물 치료하였으나, 통상적 치료법으로 심부전증의 개선과 기계호흡 이탈에 실패하여 성장호르몬을 단기간 투여한 후 심부전증상의 호전과 기계 호흡 이탈 유지에 성공한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○호, 남자, 15세.

주 소 : 호흡곤란 및 전신 부종.

현병력 : 환자는 내원 3개월 전부터의 호흡곤란과 전신 부종이 발생하여, 타 대학병원 소아과에서 신경병성 근이영양증에 동반한 심근병증의 진단하에 강심제, 이뇨제, 혈관 확장제로 치료받고 있던 중 심해진 호흡곤란(NYHA class IV)을 주소로 응급실 경유하여 본원 심장내과에 입원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음.

진찰 소견 : 입원 당시, 신장 144 cm, 체중 22 kg (표준체중의 55.6%, 체질량 지수 10.6 kg/m^2)으로 급성병색을 띠었고, 맥박수 120회/분, 호흡수는 26회/분이었다. 전신 진찰 소견상 신체발달은 정상이었으나, 영양상태는 매우 불량하였다. 흉부진찰 소견상 흡기시 좌측 흉곽확장의 비대칭적 감소와 늑간 함몰 소견을 보였으며, 청진상 양측 하폐하에 수포음이 청진되었다. 청진상 심음은 규칙적이었으나 심첨부에서 Grade 1-2 정도의 수축기 잡음이 청진되었다. 복부 소견상 늑골하 2 3 cm 정도의 간종대의 소견이 있었으나, 비장은 촉지되지 않았고, 배부에는 특이소견 없었다. 사지 진찰 소견상 사지굴곡 운동시 중등도의 근력 감소와 전반적인 골격근 위축소견을 보였다.

검사소견 : 입원 당시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 11,780/mm^3, 혈색소 12.5 g/dl, 혈소판 397,000 /mm^3이었고, 동맥혈 가스검사상 PH 7.395, PO_2 35.4 mmHg, PCO_2 58.7 mmHg, HCO_3, 34.9 mmol/L, O_2 saturation 59.5%로 급성호흡 부전소견을 보였다. 혈청 전해질 검사상 Na 136 mM/L, K 4.6 mM/L, Cl 91 mM/L, CO_2 34 mM/L이었다. 소변 검사상 특이 이상소견 없었고, 혈청생화학 검사상 Ca 8.3 mg/dl로 감소

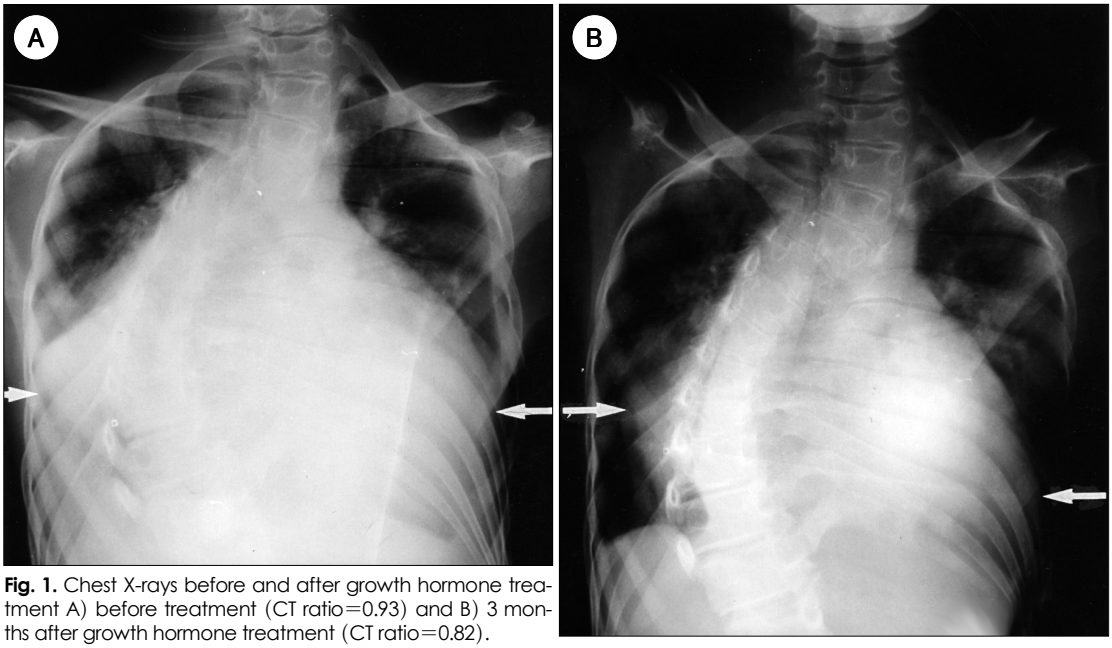

Fig. 1. Chest X-rays before and after growth hormone treatment A) before treatment (CT ratio=0.93) and B) 3 months after growth hormone treatment (CT ratio=0.82).

되었으며, ALP 146U/L, AST 129 IU/L, ALT 146 IU/L로 증가된 것 외에 이상소견 없었다. 인성장 호르몬 치료전 somatomedin-C 혈중치는 61.8 ng/ml에서 1달간 치료 후에 347 ng/ml로 증가되었다.

흉부 X선 검사 소견 : 중증의 흉추 우측만증이 있었고, 양측에 흉막삼출의 소견은 없었으나 현저한 심비대와 양측 폐문부 경화가 동반된 폐부종 소견이 관찰되었다(Fig. 1A).

심전도 소견 : 우측 편위, 우심방과 우심실 비대 소견 보였고, 동성빈맥이었다.

근전도 소견 : Excel(Cardwell사, USA)을 이용한 근전도상 말초감각 신경 전도속도는 정상소견이었으나 안정시 근육 활성전위상 비정상 자발성 활성전위가 관찰되었고, 최대 운동시 정상 근 활성전위에 대한 간섭현상을 보여 신경병성 근이영양증의 소견으로 추정되었다.

경흉부 심초음파 검사(TTE) 소견 : Hewlett Packard 2500(HP사, USA)로 내원당시 시행한 경흉부 심초음파상 좌심실 수축기말과 확장기말 내경이 각각 40 mm, 50 mm(연령대비 수축기말과 확장기말 심실 내경 정상치 : 22 32 mm, 37 47 mm)로 확장되었고, 수축기말 좌심실 긴장도는 128.3 dyne/cm^2(정상치 : 64.8±19.5 dyne/cm^2)로 증가되었다. 좌심실 구혈율은 35%로 전반적으로 심하게 감소되어 있었다. 좌심실 두께가 7 mm(연령대비 좌심실 벽두께 정상치 : 6.5 9 mm)였고, arealength법으로 측정한 좌심실 질량은 181.9g(연령대비 좌심실 질량 정상치 : 88 164 g)이었으며, Grade I의 반월판막 폐쇄 부전증 소견을 보였다(Fig. 2A, Table 1).

치료 및 임상 경과 : 신경병성 근이영양증에 동반한 심근병증의 진단하에 Digoxin, Captopril, Mononitrate, Diuretics 등을 소아 최대용량으로 사용 중이었고, 근이영양증에 대한 골격근 조직검사가 필요하였으나 심한 골격근 위축으로 실시할 수 없었다. 약물투여 중에도 불구하고 심부전의 악화로 급성 호흡부전이 발생하여, 기계호흡을 유지하면서 I.V. Nitrate와 Dobutamine으로 2주간 치료하였다. 그러나 심부전에 의한 호흡곤란과 폐부종의 호전이 없어, 내원 13일째부터 재조합 인성장 호르몬(Utropin®, LG사, Korea)을 2단위로부터 시작하여 1주일간 투여후 4단위로 증량하여

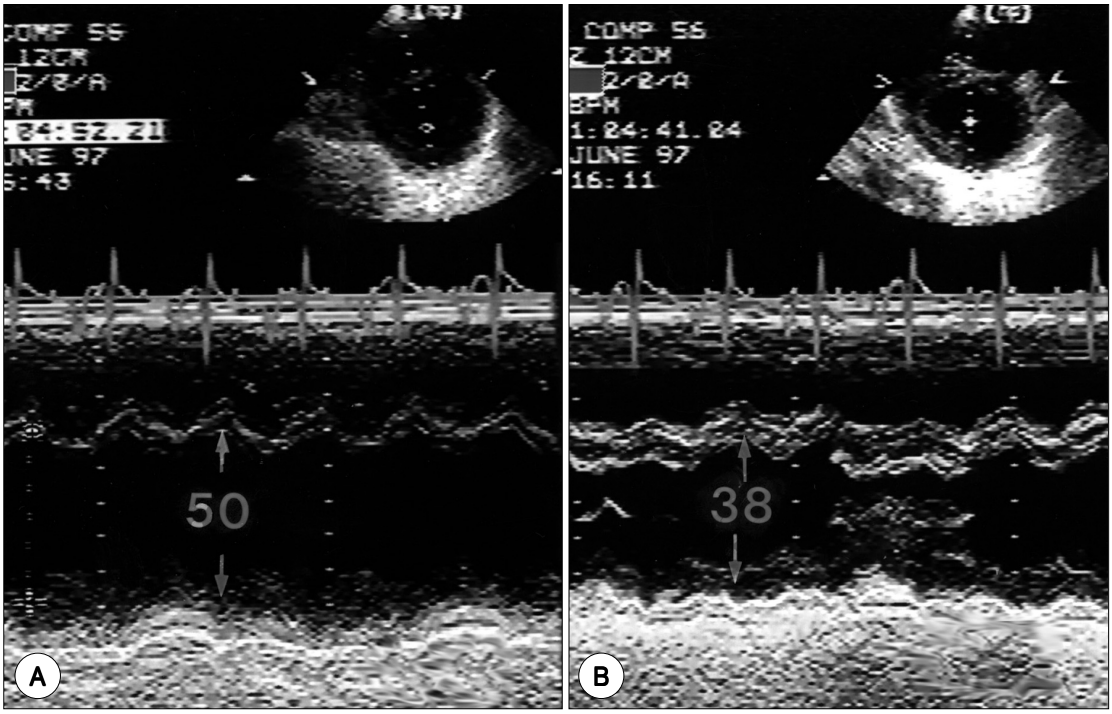

Fig. 1. Chest X-rays before and after growth hormone treatment A) before treatment (CT ratio=0.93) and B) 3 months after growth hormone treatment (CT ratio=0.82).

Table 1. Comparison of echocardiographic data before and after growth hormone treatment

	LVEDD* (mm)	Wall thickness (mm)	LV EF (%)	LV mass index† (g/m^2)	End-systolic LV wall stress‡ ($dyne/cm^2$)
Before	50	8	35	181.9	128.3
After 3 months	38	9	56	181.2	90.2

: LVEDD (left ventricular end-diastolic dimension) 연령 대비 정상치 : 37 - 47 (mm)
†: LV mass index† 연령 대비 정상치 : 88 - 164(g/m^2)
‡: End-systolic LV wall stress‡ 연령 대비 정상치 : 64.8±19.5 ($dyne/cm^2$)

매일 피하 주사하였다. 성장호르몬의 유지치료는 투여 회수를 주 3회로 조정하여 총 12주간 실시하였다. 성장호르몬 투여 후 18일째 호흡곤란의 악화없이 기계 호흡 이탈 유지에 성공하여 퇴원하였다. 외래를 통해 관찰하던 중 4주간의 성장호르몬 치료후에는 치료전에 비해 체중이 22 kg(이상체중의 55.6%)에서 25 kg(이상체중의 63.1%)로 3 kg의 체중증가를 보였다. 치료시작 후 3개월 뒤 시행한 경흉부 심초음파 검사상 좌심실 수축기말과 확장기말 내경이 각각 28 mm, 38 mm로 감소하였고, 수축기말 좌심실 긴장도는 90.2 $dyne/cm^2$로 감소하였다. 좌심실 구혈율과 심실벽 두께는 각각 56%와 9 mm로 증가되었다. 현재 3개월째 별 부작용 없이 외래에서 추적관찰 중이다(Fig. 2B., Table. 1).

고 안

특발성 확장성 심근병증은 연간 이환율이 100,000명당 2 8명의 빈도를 보이는 심부전증의 중요한 원인 질환 중의 하나이다.[6] 확장성 심근병증은 심실벽의 보상적 비후없이 증가된 심실벽 긴장도(wall tension)로 인해 심실 내경이 점진적으로 증가되고, 심구혈율이 전반적으로 감소되는 특징을 가지는 질환이다.[7] 근이영양증은 세포 골격 단백질인 dystrophin의 질적 또는 양적인 결함으로 인하며 주로 골격근을 침범하나 심근을 침범하였을 때 확장성 심근병증 소견을 나타내기도 한다. 전체적으로 확장성 심근병증의 예후는 불량하여 2년 생존율이 50 60% 정도로 알려져 있으나,[8] 현재까지 특이 치료가 없어 심부전 증상을 완화하는 목적의 약물 투여나 소수의 환자에서 심장 이식만이 그 치료의 근간을 이루어 왔다.

최근 연구[9]에 의하면 강력한 동화작용제(anabolic agent)인 성장호르몬을 심부전 환자에 투여하여 심실 질량을 증대시킴으로서 심실벽 긴장도를 감소시킬 수 있음이 알려졌고, 말단 비대증 환자에서 심실벽 긴장도가 감소되고 성장호르몬 결핍시에는 현저한 증가를 이룬다는 점이 이에 대한 증거로 제시되었다.[1] 확장성 심근병증 환자에서 성장호르몬의 야간 분비 형태가 변하는데 Giustina 등[8]이 심구혈율과 분비된 야간 성장호르몬의 혈중 농도는 서로 비례적 상관 관계가 있음을 보고한 바 있다. 이는 확장성 심근병증의 치료제로서 재조합 성장호르몬의 가능성을 보여준 것이다.

심실벽 긴장도는 심실근육의 두께에 의해 주로 결정되므로, 성장호르몬 분비 증가시 성장호르몬의 심근에 대한 발육촉진 작용으로 심근의 보상적 비후를 강화하여 심실벽 긴장도를 감소시키는 효과를 가진다고 알려져 있다.[1] 성장호르몬은 심장근육 자체에서 제1 - 인슐린양 성장인자(insulin - like growth factor - I, IGF - I)의 m - RNA 표현을 촉진시킬 수 있다.[10][11] 한편 심장내 IGF - I의 m - RNA 표현 증가는 심실 내압이 증가된 실험 모델에서 2차적 심실 비후에 중요한 역할을 함이 최근 분자생물학적 연구를 통해 보고되었다.[12] 심부전의 실험 모델에서 성장호르몬의 조직 매개체인 IGF - I은 부가적 심근성장을 유도하여 심기능을 호전시켰고, 성장호르몬 자체도 심기능을 개선한다는 효과를 보고한 바 있다.[10][11] 이와 같이 성장호르몬은 심근 교원질의 양이나 모세혈관 밀도의 변화없이 심근세포의 성장을 촉진하여 심실벽 긴장도를 감소시킬 수 있다.[13 - 15] 한편 짧은 유병기간의 말단비대증 환자에서 관찰될 수 있는 과부하 증후군과 같이 단기간 성장호르몬 과다시 심박출량의 증대와 말초혈관 저항을 감소시키는 효과를 가지고 있으며, 지속적으로 성장호르몬을 투여한 동물실험 모델에서는 심근 수축력이 증가하였다는 보고가 있다.[16][17] 이는 성장호르몬이 심근 수축력을 증가시킨다는 점을 시사하는 것이다. 확장성 심근병

증 환자에서 심근 수축력의 감소와 심근벽 긴장도의 증가는 밀접한 인과관계를 가지고 있고, 재조합 인성장호르몬 치료는 심근 압력부하가 증가된 상태에서 심근세포의 비후를 촉진함으로서 심근 수축력이 증가되고, 심실벽 긴장도가 감소되어 심부전의 악화로 인한 심장의 개형 억제 효과를 가진다.[18)19)] 또한 심부전 환자에서 관찰되는 에너지 요구량과 공급량 사이의 불균형[20-22)]은 심기능을 더욱 약화시키게 되는데[23)24)] 성장호르몬 치료시에는 심근의 에너지 효율을 높여 낮은 산소 소모량 하에서도 기계적 일의 량을 증가시킨다.[4)] 그 기전은 확장성 심근병증 환자에서 산소 소모량의 주요 결정 요인인 심실벽 긴장도의 감소와 관련이 있는 것으로 생각된다.[25)]

그 외에도 말단비대증과 성장호르몬 결핍 환자에서 성장호르몬이 말초혈관 평활근의 긴장도를 조절하는 작용이 있음을 뒷받침하는 증거를 발견할 수 있는데,[26)] 그 기전은 아직 확립된 것이 없지만 성장호르몬이나 인슐린양 성장인자-I 자체의 혈관 평활근 이완작용이 최근 연구를 통하여 보고되었다.[27)]

이와 같은 확장성 심근병증에서 성장호르몬의 심부전의 혈동학적 개선과 심장 개형 억제 효과는 3개월간의 단기 치료만으로 기대할 수 있으나,[4)] 장기 유지 치료와 치료 중단후 반동현상에 대하여 정확히 알려진 바는 없다. 본 증례는 신경병성 근이영양증에 의한 2차적 심근병증의 진단하에 단기간 성장호르몬을 투여하여 수축기말 좌심실 긴장도와 확장기말 좌심말 내경이 감소되는 등 심실 운동기능의 개선효과를 관찰할 수 있었으며 이때 심근질량이 감소한 것은 단기간 성장호르몬 투여로 인해 심실 내경의 감소가 주로 작용한 것으로 사료된다. 또한 본 연구의 제한점은 신경병성 근이양증의 확진을 위해 골격근과 신경조직 생검이 필요하였으나 심한 근위축과 전신 영양상태 불량으로 시행하지 못한 점으로 생각된다. 그러나 본 연구에서 심구혈율이 감소된 심근병증 환자에서 부종, 관절통, 두통, 전해질 장애 등 부작용 없이 심부전의 개선 효과가 관찰되어, 향후 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 전향적 연구가 필요할 것으로 보인다.

중심 단어 : 심근병증 · 성장호르몬치료 · 신경병성 근이양증.

REFERENCES

1) Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola A, Colao B, Biondi B, *et al. Growth hormone and heart performance: A novel mechanism of cardiac wall stress regulation in humans. European Heart Journal 1997;18:340-7*.
2) Hirsch EZ, Sloman JG, Martin FIR. *Cardiac function in acromegaly. Am J Med Sci 1996;257:1-8*.
3) Chanson P, Timsit J, Masquet C. *Cardiovascular acute effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. Ann Int Med 1990;113:921-5*.
4) Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, Vigorito C, Giordano A, Guida R, *et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment for dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1996;334:809-34*.
5) Sacca L, Cittadini A, Fazio S. *Growth hormone and the heart. Endocr Rev 1994;15:555-73.*
6) Guistina A, Lorusso R, Borghetti V, Bugari G, Misitano V, Alfieri O. *Impaired spontaneous growth hormone secretion in severe dilated cardiomyopathy. Am heart J 1996; 131:620-7*.
7) Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R. *Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy: Summary of a National Heart, Lung, and Blood institute workshop. Am J Cardiol 1992;69:1458*.
8) Ross J Jr. *A afterload mismatch and preload reserve: Comceptual framework for the analysis of ventricular function. Prog Cardiovasc Dis 1976;18:225-64*.
9) Franklin H, Epstein, Danial P, Kelly, Arnold W, Strauss. *Inherited Cardiomyopathy (Review article). N Engl J med 1994;330:913*.
10) Giustina A, Lorusso R, Borghetti V, Bugari G, Misitano V, Alfieri O. *Impaired spontaneous growth hormone secretion in severe dilated cardiomyopathy. Am Heart J 1996; 131:620-2*.
11) Flyvbjerg A, Jorgensen KD, Marshall SM, Orskov H. *Inhibitory effect of octreotide on growth hormone-induced IGF-I generation organ growth in hyphysectomized rats. Am J phtsiol 1991;260:E568-74*.
12) Isgaard J, Nilsson A, Vikman K, Isakson OGP. *Growth hormone regulates the level of insulin-like growth factor-I mRNA in rat skeletal muscle. J Endocrinol 1989;120: 107-12*.
13) Wahlander H, Isgaard H, Jennische E, Friberg P. *Left ventricular insuline-like growth factor-I increase in early renal hypertension. Hypertension 1992;19:25-32*.
14) Deuur RL, Huang S, Miraliakbar HR, Clark R, Chien K, Ross J Jr. *Insuline-like growth factor-I enhances ventricular hypertrophy and function during the onset of experimental heart failure. Circulation 1995;92:262-7*.
15) Yang R, Bunting S, Gillet N, Clark R, Jin H. *Growth hormone improves cardiac performance of experimental heart failure. Circulation 1995;92:262-7*.
16) Rubin SA, Buttrik PP, Malotra A, Meled S, Fishbein MC. *Cardiac physiology, biochemistry, and molophology in response to excess growth hormone in rat. J Mol Cell Cardiol 1990;22:429-3*8.
17) Theusen L, Christianen JS, Weeke J, Orskov H, Hennginsen P. *Hyperkinetic heart in uncomplicated active acro-*

megaly: Explanation of hypertension in acromegalic patients? : Acta Med Scand 1988;223:337-43.

18) Theusen L, Christianen JS, SOresen KE, JOrgensen JOl, Orskov H, Hunningsen P. *Increased myocardial contractility following growth hormone adminisrtation in normal man. Dan Med Bull 1970;35:193-6*.
19) Amato G, Carrela C, Colao A. *Bosy composition, bone metabolisim, heart structure and function in growth hormone (GH) deficient adult before and after growth hormone replacement therapy at low doses. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1671-6*.
20) Cittadini A, Cuocolo A, Merola B. *Impaired cardiac performance in GH deficient adults and its improvement after GH replacement. Am J Physiol 1994;267:E219-25*.
21) Zhang J, Mcdonald KM. *Biogenetic consequence of left ventricular remodelling. Circulation 1995;92:1011-9*.
22) Neubauer S, Horn M, Naumann A. *Impairement of energy metabolism in intact residual myocardium of rat hearts with chronic myocardial infarction. J Clin Invest 1995; 95:1092-100*.
23) Hardy CW, Weiss Rg, Bottomley PA, Gerstenblith G. *Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. Am Heart J 1991; 122:795-801*.
24) Ingwall JS. *Is cardiac failure a consequence of decreased energy reserve? Circulation 1993;Suppl VII:VII-58-VII-62*.
25) Chanson PJ, Timsit J, Masquet C. *Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. Ann Intern Med 1990;113:921-5*.
26) Hamman BK, Bittl J, Jacobus WE. *Inhibition of creatine kinase reaction decreases the contractile reserve of isolated rat heart. Am J Physiol 1995;269:H1030-6*.
27) Strauer BE. *Myocardial oxygen consumption of chronic heart disaese: The role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. Am J Cardiol 1979;44:730-40.*