심근증 환자에서 좌심실 수축기능의 정상화와 관련된 임상 및 심초음파 인자

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실
신준한 · 최소연 · 윤명호 · 안성균 · 신승수 · 김한수 · 탁승제 · 최병일

Echocardiographic and Clinical Factors Affecting Normalization of LV Systolic Function in Patients with Cardiomyopathy

Joon-Han Shin, MD, So-Yeon Choi, MD, Myung-Ho Yoon, MD, Sung-Gyun Ahn, MD, Seung-Soo Shin, MD, Han-Soo Kim, MD, Seung-Jea Tahk, MD and Byung-Il W. Choi, MD
Deparment of Cardiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

ABSTRACT

Background : During clinical practice we found that left ventricular systolic function (LVSF) has been normalized in some patients with cardiomyopathy. We investigated the echocardiographic and clinical factors affecting normalization of LVSF in these patients. **Method** : The patients with LV systolic dysfunction (EF <40%) were evaluated with echocardiography, coronary angiography and/or 201-Thallium SPECT and follow-up echocardiography (FUE) one year later. They had no coronary, valvular, congenital heart diseases. Consecutive 50 patients with improved LVSF (EF≥55%) in FUE were defined to Group 1 (mean age 57±16, male 21, female 29, mean follow-up 18±6 month) and another consecutive 50 patients with sustained decreased LVSF (EF <40%) and no increment of EF over 10% in FUE were defined to Group 2 (mean age 56±14, male 32, female 18, mean follow-up 20±6 month). **Results** : By univariate analysis, significant factors affecting normalization of LVSF were female sex, non-smoker, first experience of dyspnea, absence of bundle branch block in ECG, end-diastolic dimension of LV (LVEDD), end-diastolic volume of LV (LVEDV), LA size, less sphericity, presence of pericardial effusion, peak and end systolic wall stress. By multivariate analysis, LVEDD (Group 1 : 61±7, Group 2 : 71±7 mm, $p<0.001$), LVEDV (Group 1 : 139±59, Group 2 : 190±51 ml, $p<0.01$), absence of bundle branch block in ECG and 1 st attack of symptom were significant. By Receiver operating characteristics curve analysis, area under curve of LVEDD and LVEDV were 0.859 (95%CI : 0.775 -0.920) and 0.805 (95%CI : 0.681 -0.896), respectively. LVEDD≤64 mm predicted normalization of LVSF with a sensitivity 76% and a specificity 86%. **Conclusion** : Determination of cardiac dimension and volume by echocardiography is very important to predicting normalization of LV systolic function in primary myocardial disease. And this results suggest that myocardial structural integrity may be important for recovery of LV function in clinical setting. **(Korean Circulation J 2001;31(2):200-209)**

KEY WORDS : Left ventricular systolic function · Cardiomyopathy.

논문접수일 : 2000년 10월 23일
심사완료일 : 2001년 2월 28일
교신저자 : 신준한, 442 - 749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지 아주대학교 의과대학 순환기내과학교실
전화 : (031) 219 - 5712 · 전송 : (031) 219 - 5708
E - mail : choishin@netsgo.com

서 론

최근 심초음파 검사를 임상에서 매우 유용하게 사용하는데, 좌심실 수축기능이 감소된 심부전증 환자를 심초음파로 추적 검사하면 수축기능의 변화 양상을 쉽게 관찰할 수 있다. 관동맥 또는 판막 질환등의 기저 질환이 있는 환자의 수축기능은 일반적으로 기저 질환의 변화에 따라서 달라지리라 예상할 수 있으나, 확장성 심근증이나 심근염등 심근에 병이 있는 경우에는 수축 기능의 변화를 예측하기가 쉽지 않다. 특히 최근 심장이식 수술이 활발하게 진행되는데 공여자(donor)가 제한된 상황에서 가장 적합한 피이식자(recipient)를 선택해야 하는데, 이를 위해서는 심근 질환의 자연 경과를 이해하고 이에 영향을 줄 수 있는 인자들을 발견하는 것이 매우 중요하다.

현재까지 심근증 환자의 생존율를 감소시킨다고 알려진 예후인자(prognostic factors)들은 나이(55세 이상), 고 NYHA 군(群), 청진상 S_3 확인, 심실성 부정맥의 존재, 심전도상 심실내 전도지연(intraventricular conduction delay), 좌심실 확장기말압의 증가, 심박출량의 감소, 좌심실 구혈률의 감소, 심실 확장, 구형(球形)의 좌심실(spherical LV shape), 혈청 Na 감소, 혈청 epinephrine 증가 등이 보고되었다.[1-3] 그러나 각 개개의 위험인자의 예측력에 대한 신뢰도(predictive reliability)는 높지 않고[4] 환자 개개인의 임상 과정을 정확히 예측하는 것은 매우 어렵다.[5] 그럼에도 불구하고 예후를 알아보고자 하는 노력은 매우 중요하다. 한편 심근병증 환자를 추적하는 동안 좌심실 수축기능이 향상되는 경우가 약 27 37%로 알려졌는데[6][7] 여기에 관여하는 인자로는 호흡곤란등의 증상이 최근에 생긴 경우(6개월 이내), 혈청 Na이 높은 경우, 폐동맥 쐐기압이 낮은 경우, 우심방압이 낮은 경우등[7] 이었다. 그런데 좌심실 구혈률 10 15% 정도의 수축기능 향상이 매우 의미있을 수 있으나 실제 임상에서 좌심실 구혈률 20% 환자가 30%로 증가했다고 해서 의미있는 변화로 보기는 어려울 수 있다. 또 좌심실 구혈률이 정상으로 회복되는 경우도 종종 볼 수 있다.

따라서 저자들은 심부전증이 유발된 다양한 원인의 심근증 환자에서 좌심실 수축기능이 정상으로 회복되는 것과 관련된 인자들에 대해 알아보고자 하였다. 대부분의 연구가 사망 또는 생존에 관한 예후인자에 집중되어 실제 수축기능 회복의 연구는 매우 미미하고, 특히 수축기능의 정상화에 대한 연구는 없다. 본 연구에서는 일상적인 임상에서 흔히 측정할 수 있고, 간편하게 이용되는 심초음파로 쉽게 파악할 수 있는 여러 지표들을 이용하여 예측인자를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

대상환자

1995년 1월부터 아주대학교 병원에 심부전증으로 입원한 환자중 좌심실 구혈률이 40% 미만으로 좌심실 수축기능 장애가 있는 환자를 대상으로 하였다. 이들은 입원당시 문진, 이학적 검사, 심초음파 검사를 시행하고 관동맥 조영술이나 201-Thallium SPECT를 시행하여 다음의 환자들은 대상에서 제외하였다. 1) 관동맥 조영술상 심외막 혈관(epicardial vessel)의 한 곳 이상이 50%이상의 협착이 있는 환자 ; 2) 201-Thallium SPECT에서 부하(stress)시 관류결손이 있으나 안정(resting)시 관류결손이 현저히 줄어들거나(reversible defect) 관류결손이 전혀 변화하지 않으며(fixed defect) 동일 부위에 뚜렷한 국소벽장애가 심초음파상 확인되는 경우 ; 3) 협착의 정도와 상관없이 승모판 협착증, 대동맥판 협착증, 삼천판 협착증이 있는 경우 ; 4) 승모판기(mitral apparatus) 또는 삼천판기(tricuspid apparatus)의 뚜렷한 변성이 심초음파로 확인되는 승모판 폐쇄부전 및 삼첨판 폐쇄부전 즉 류마치스성 판막질환, 승모판 일탈증, 심실 건삭 파열(chordae rupture), 감염성 심내막염등이 있는 경우 대상에서 제외하였다. 그러나 이런 변화가 관찰되지 않고 단순히 승모판륜(mitral annulus)의 확장에 의한 승모판 또는 삼천판 폐쇄부전은 역류의 정도에 상관없이 모두 대상군에 포함시켰다 ; 5) 선천성 심질환 ; 6) 심근 생검은 시행하지 못하였으나 원발성 제한성 심근증 혹은 침윤성 심근증(primary restrictive and/or infiltrative cardiomyopathy)의 가능성이 높은 경우로 특징적인 심초음파 소견이 있는 경우, 다른 장기의 침범이 확인된 경우 또는 임상적으로 의심이 되거나 과거력상 진단받은 경우도 대상에서 제외하였다 ; 7) 비후성 심근증 ; 8) 고혈압의 기왕력이 2년 이상인 환자 ; 9) 여러 가지의 이유로 입원 1년후 심초음파를 시행하지 못한 환자

들은 모두 대상에서 제외하였다. 그러나 출산기심근증(peripartum cardiomyopathy), 바이러스 감염과 관계있으리라 생각되는 환자, 당뇨병 또는 과음과 관련이 있으리라 생각되는 환자(heavy alcoholics)는 연구 대상에 포함되었다. 과음과 연관되는 환자에 대한 본 연구에서의 기준은 소주를 기준으로 1주에 4일 이상, 한 번에 1병(360 ml)이상을 5년이상 음주하거나 주량에 상관없이 alcohol에 의존성(dependency)를 보이는 환자로 정의하였다.

연구 대상에 포함되는 환자들을 2개의 환자군으로 나누어서, 추적 심초음파 검사상 좌심실 구혈률이 정상화(EF≥55%)된 환자들을 초기에 심초음파를 실시한 날짜를 기준으로 연속적으로 50명 선택하여서 1군으로 분류하였다. 심초음파 검사를 1년후에 재시행했을 때 좌심실 구혈률이 여전히 40% 미만이며 증가율 역시 10% 미만인 환자를 연속적으로 50명 선택하여 2군으로 분류하였다. 대상 환자는 입원당시 부터 digoxin, angiotensin converting enzyme inhibitors, 이뇨제를 특별한 합병증이 없으면 기본적으로 사용하였다.

임상 지표들은 입원당시의 의무기록을 통해서 얻었고 성별, 나이, 입원 당시의 NYHA 군, 감염등의 심부전증 촉진인자(precipitating factors)유무, 증상을 처음 경험했는지 유무, 고혈압, 당뇨병, 흡연자, 고지혈증 및 알콜중독자(heavy alcoholics)등의 위험인자 유무, 심전도상 심방세동 또는 좌·우각차단 유무, 혈청 Na, K 등을 확인하였다.

심초음파검사

통상적으로 시판되어 사용하는 심초음파 기기(HP Sonos 1500 & HP Sonos 5500)를 이용하여 표준 영상을 parasternal, apical, subcostal window에서 얻고 2D, M-mode, Doppler 심초음파를 시행하였다. 입원 당시 혈역학적으로 또는 임상적으로 안정된 상태에서 검사하여 baseline으로 하고 추적 관찰 중 1년 이후에 검사한 결과를 baseline과 비교하였다. 추적 검사를 여러번 시행할 수 있던 경우에는 가장 마지막으로 검사한 결과를 분석하였다. 모든 검사의 영상 자료는 sVHS tape에 보관하였고, 통상적인 지표들은 Criteria of American Society of Echocardiography[8]의 지침에 따라 측정하였다. 심초음파 검사에서 얻어서 통계적 분석에 사용한 지표는 좌심실 직경, 좌심실 용적, 좌심실 구혈률, 심실 중격 및 후벽의 두께, 좌심실 질량, 좌심방 직경, 심낭 삼출 유무등이다. 또 경승모판 혈류(transmitral inflow)의 E wave 속도, A wave 속도 및 deceleration time을 구하고 승모판 역류정도를 color Doppler를 이용하여 구하였다. 좌심실의 구형정도(이하 sphericity)는 Douglas등[9]이 제안한 공식(Table 1)을 이용하여 구하였다. 비침습적인 심초음파를 이용한 좌심실의 최고 수축기 좌심실벽 긴장도(peak systolic wall stress, 이하 PSWS) 및 수축기말 좌심실벽 긴장도(end-systolic wall stress, 이하 ESWS)는 Wilson 등[10]이 제안안 공식(Table 1)을 이용하여 구하였다. 또 좌심실 질량은 Devereux[11]이 제안한 공식(Table 1)을 이용하여 구하였다.

통 계

모든 연구대상 환자의 임상 지표 및 심초음파 지표를 얻어서 양군에서의 평균±표준편차 또는 빈도수(frequency)를 구하였고, 통계적 의의는 student t-test 및 chi-square test를 이용하여 p 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 차이가 있다고 하였다. 좌심실 수축기능의 정상화에 영향을 주는 지표를 찾기위해 단일 변수분석(univariate anlaysis)상 p 값이 0.10 미만인 변수들을 대상으로 단계별 로지스틱 회귀분석(stepwise logistic analysis)을 사용하였다. 또 확인된 예후 추정 지표는 Receiver operating characteristics(ROC) curve an-

Table 1. Several equations

$$\text{Sphericity}=\frac{\text{LVEDD}}{\text{Apex to middle MV plane in A4C view}}$$

$$\text{PSWS}=0.86\times\frac{0.334\times\text{SBP}\times\text{LVEDD}}{\text{PWTd}\times(1+\frac{\text{PWTs}}{\text{LVESD}})}-27\,(10^3\ \text{dynes/cm}^2)$$

$$\text{ESWS}=0.98\times\frac{0.334\times\text{SBP}\times\text{LVEDD}}{\text{PWTd}\times(1+\frac{\text{PWTs}}{\text{LVESD}})}-2\,(10^3\ \text{dynes/cm}^2)$$

$$\text{LV mass}=1.04\times[(\text{LVEDD}+\text{PWTd}+\text{IVSd})^3-\text{LVEDD}^3]\times0.8+0.6\ (\text{g})$$

LVEDD=LV end-diastolic dimension, MV=mitral valve, A4C=apical 4 chamber, PSWS=peak systolic wall stress, ESWS=end-systolic wall stress, SBP=systolic blood pressure, LVESD=LV end-systolic dimension, PWTs=posterior wall thickness at systole, PWTd=posterior wall thickness at diastole, IVSd=interventricular septal thickness at diastole

alysis로 Area Under Curve(AUC)를 구하고 각각의 sensitivity 및 specificity를 구하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특징(Table 2)

대상 환자 총 100명중 1년후 좌심실 수축기능이 정상화된 1군 50명의 평균 연령은 57±16세로 2군의 56±14세와 비교하여 의미있는 차이가 없었다. 여성이 1군에서 29명으로 2군의 18명보다 통계학적으로 의미있게 많았다($p<0.05$). 추적 관찰 기간은 1군 18±6개월, 2군 20±6개월로 차이가 없었고, 첫 입원당시의 NYHA class 3 4인 경우가 1군 44명, 2군 44명으로 통계적 차이는 없었다. 또 상기도염등의 바이러스 감염 전구증상이 있는 경우 역시 1군 16명, 2군 13명으로 차이가 없었다. 입원 당시 호흡곤란등의 증상을 처음으로 경험한 경우는 1군 42명으로 2군의 22명 보다 현저히 많았다($p<0.001$). 고혈압, 당뇨병, 고지혈증등의 심장병의 위험인자를 양 군에서 비교했을 때 의미있는 차이는 없었다. 알콜 중독자는 양군 각각 5명씩으로 차이가 없었고, 흡연하는 환자는 1군 15명, 2군 26명으로 2군에서 의미있게 많았다($p<0.05$). 수축기 및 이완기 혈압은 1군이 각각 125±18 mmHg, 82±11 mmHg로 2군의 116±21 mmHg, 73±13 mmHg보다 모두 높았다($p<0.05$). 심전도 검사상 심방세동은 1군 18명, 2군 12 명으로 1군이 많았으나 통계학적인 차이는 없었고, 좌·우각차단(비특이적 심실내 전도장애 포함)은 1군 3명에 비해 2군은 19명으로 현저히 많았다($p<0.001$). 우각차단은 1군 3명, 2군 4명이었고, 좌각차단은 1군에 없고 2군에 12명이었다. 또 비특이적 심실내 전도장애도 2군에서 3명 관찰되었다. 내원 직후에 검사한 혈청 Na은 1군 138±4 meq/L, 2군 139±3 meq/L으로 통계학적 차이는 없었고, 혈청 K 역시 1군 4.3±0.5 meq/L, 2군 4.1±0.6 meq/L로 차이가 없었다.

Table 2. Clinical characteristics

Variables	Group I (n=50)	Group II (n=50)	p value
Age (yrs old)	57±16	56±14	0.661
Sex (female)*	29	18	0.045
Follow-up period (month)	18± 6	20± 6	0.307
NYHA class			0.070
2	6	6	
3	25	35	
4	19	9	
Viral prodrome	16	13	0.659
1st attack of Sx*	42	22	<0.001
Hypertension	10	11	1.000
Diabetes	9	8	1.000
Heavy alcoholics	5	5	1.000
Smoking*	15	26	0.042
Hyperlipidemia	6	4	0.739
Systolic BP (mmHg)*	125±18	116±21	0.023
Diastolic BP (mmHg)*	82±11	73±13	<0.001
BSA (m^2)	1.59±0.15	1.65±0.25	0.286
Atrial fibrillation	18	12	0.064
Bundle branch block*	3	19	<0.001
Serum Na (meq/L)	138±4	139±3	0.241
Serum K (meq/L)	4.3±0.5	4.1±0.6	0.155

*: $p<0.05$, NYHA=NewYork Heart Association, Sx: symptoms, BP=blood pressure, BSA=body surface area

심초음파 결과(Table 3)

입원 당시의 좌심실 이완기말 직경(LV end-diastolic dimension, 이하 LVEDD)이 1군 61±7 mm, 2군 71±7 mm이고 좌심실 수축기말 직경(LV end-systolic dimension, 이하 LVESD)이 1군 51±8 mm, 2군이 61±7 mm로 좌심실 직경은 모두 1군에서 의미있게 적었다($p<0.001$). 또 좌심실 직경을 체표면적으로 나눈 좌심실 이완기말 직경 지수는 1군 38±7 mm/m^2, 2군 44±6 mm/m^2, 좌심실 수축기말 직경 지수는 1군 32±7 mm/m^2, 2군 38±6 mm/m^2로 모두 1군에서 의미있게 작았다($p<0.001$). 좌심실 이완기말 용적(LV end-diastolic volume, 이하 LVEDV)은 1군 139±59 ml, 2군 188±51 ml이고 좌심실 수축기말 용적(LV end-systolic volume, 이하 LVESV)은 1군 100±49 ml, 2군 139±40 ml로 역시 좌심실 용적도 1군에서 의미있게 적었다($p<0.001$).

또 좌심실 이완기말 용적 지수 및 수축기말 용적 지수는 1군이 각각 89±43 ml/m^2, 64±36 ml/m^2 이고 2군이 각각 115±30 ml/m^2, 83±24 ml/m^2로 1군에서 모두 의미있게 적었다($p<0.01$). 좌심실 용적의 변화로 계산한 좌심실 구혈률(LV ejection fraction, 이하 LVEF)은 1군 29±7%, 2군 28±5%로 입원 당시의 양 군에서의 차이는 없었다. 좌심실의 모양이 구형(球形)으로 변화된 정도를 알아보는 Sphericity는 일

Table 3. Echocardiographic characteristics

Variables	Group I (n=50)	Group II (n=50)	p value
LVEDD (mm)*	61± 7	71± 7	<0.001
LVESD (mm)*	51± 8	61± 7	<0.001
LVEDV (ml)*	139± 59	188± 51	<0.001
LVESV (ml)*	100± 49	139± 40	<0.001
LVEDD index (mm/m^2)*	38± 7	44± 6	<0.001
LVESD index (mm/m^2)*	32± 7	38± 76	<0.001
LVEDV index (ml/m^2)*	89± 43	115± 30	0.007
LVESV index (ml/m^2)*	64± 36	83± 24	0.008
Sphericity*	0.78± .09	0.86± 0.09	<0.001
Ejection fraction (%)	29± 7	28± 5	0.208
Septum (mm)	10± 2	10± 2	
Posterior wall (mm)	10± 2	10± 1	0.459
LV mass (g)*	320± 96	394± 91	<0.001
LV mass index (g/m^2)*	205± 61	235± 47	
E velocity (m/sec)	0.9± 0.3	1.1± 0.9	0.307
A velocity (m/sec)	0.6± 0.3	0.5± 0.2	0.127
E/A ratio	1.63± 1.25	2.53± 1.67	0.051
Deceleration time (msec)	162± 47	157± 67	0.725
Mitral regurgitation			0.287
None-G2/4	44	39	
G3/4-G4/4	6	11	
LA size (mm)*	46± 7	49± 8	0.033
Pericardial effusion*	13	3	0.014
PSWS (×10^3 dyne/cm^3)*	159± 44	179± 40	0.034
ESWS (×10^3 dyne/cm^3)*	130± 37	157± 45	0.003

LVEDD=LV end-diastolic dimension, LVESD=LV end-systolic dimension, LVEDV=LV end-diastolic volume, LVESV=LV end-systolic volume, PSWS=peak systolic wall stress, ESWS=end systolic wall stress

반적으로 1에 가까울수록 더 구형임을 말해주는데 2군이 1.39±0.19로 1군의 1.55±0.26 보다 통계적으로 의미있게 구형에 가까웠다(p<0.001). 심실 중격 및 후벽의 두께는 1군이 각각 10±2 mm, 10±2 mm이고 2군이 각각 10±2 mm, 10±1 mm로 양군간의 심실벽 두께의 차이는 없었다. 좌심실 질량(LV mass)은 1군의 320±96 g 보다 2군의 394±91 g이 유의하게 컸으며(p<0.001), 좌심실 질량을 체표 면적으로 나눈 좌심실 질량지수는 1군 205±61 g/m^2, 2군 235±47 g/m^{2}으로 역시 2군에서 컸다(p<0.05). 좌심방의 직경은 1군이 46±7 mm로 2군 49±8보다 작았다(p<0.05). 심근염에서 종종 동반되리라 예상되는 심낭삼출이 있는 경우는 1군이 13명으로 2군의 3명 보다 의미있게 많았다(p<0.05). Doppler 심초음파로 측정한 이완기시의 경승모판 혈류를 측정한 결과 E 파의 속도는 1군에서 평균 0.9±0.3 m/sec, 2군에서 평균 1.1±0.9 m/sec로 차이가 없었고 A 파 역시 1군 0.6±0.3 m/sec, 2군 0.5±0.2 m/sec로 양군간의 차이는 없었다. E 파의 속도와 A 파의 속도의 비인 E/A ratio는 1군의 1.63±1.25 보다 2군의 2.53±1.67이 더 큰 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다. Deceleration time 역시 1군 162±47 msec, 2군 157±67 msec로 양군의 차이는 없었다. 경승모판 혈류 분석시 심방세동이 있거나 E 파와 A 파가 서로 합쳐져 뚜렷이 구분되지 않을때는 분석에서 제외하였다. 승모판 역류정도는 1군에서 grade2/4 이하가 44명, grade3/4 이상이 6명이었으며 2군에서는 grade2/4 이하가 39명, grade3/4이상이 11명으로 역시 양 군에서의 승모판 역류정도는 통계학적으로 차이가 없었다. PSWS는 1군에서 159±44 ×10^3 dyne/cm^3 보다 2군에서 179±40 ×10^3 dyne/cm^{3}로 더 컸으며(p<0.05), ESWS 역시 1군의 130±37 ×10^3 dyne/cm^3 보다 2군의 157±45 ×10^3 dyne/

Table 4. Results of multivariate analysis by stepwise logistic regression

Variables	Risk ratio	5% CI	p value
LV end-diastolic dimension	0.5471	0.3704 - 0.8080	<0.0001
LV end-diastolic volume	1.0594	1.0139 - 1.1070	0.0009
Bundle branch block	0.0235	0.0017 - 0.3303	0.0005
1st attack of symptoms	10.9756	1.8913 - 63.6756	0.0032

cm^3가 의미있게 컸다($p<0.01$)

좌심실 수축기능 정상화의 예측인자

위의 결과를 종합해보면 단일변수 분석상(univariate analysis) 좌심실 수축기능의 정상화에 관계된 요인으로는 여성, 좌·우각차단이 없는 경우, 비흡연자의 경우, 증세가 처음 나타난 경우, 비교적 혈압이 잘 유지되는 경우등이 의미있게 좌심실 수축기능 정상화와 관계가 있었다. 또 심초음파의 지표들 중에는 LVEDD, LVESD, LVEDV, LVESV, LVEDD index, LVESD index, LVEDV index, LVESV index, LA의 크기, 좌심실 모양의 sphericity, PSWS 및 ESWS, 심낭 삼출유무, 좌심실 질량 및 질량지수가 좌심실 수축기능 정상화와 관계가 있었다. 이들 여러 변수를 대상으로 단계별 로지스틱 회기분석을 이용하여 다변수 분석을 한 결과 LVEDD, LVEDV, 좌·우각 차단유무, 증상이 처음 생겼는지의 유무가 좌심실 수축기능의 정상화와 의미있게 관련된 지표였다(Table 4). 이들중 심초음파 검사에서 쉽게 알 수 있는 LVEDD에 대해 살펴보면 Fig. 1에서 보는 것처럼 1군 및 2군에서 서로 겹치는(overlapping) 구간이 있으나 1군이 2군보다 좌심실 직경이 작은 구간에 집중하여 분포하는 것을 알 수 있다. 또 LVEDV 역시 1군이 2군보다 좌심실 적이 작은 구간에 집중하여 분포하였다(Fig. 2). LVEDD이 예후 추정의 지표로 의미있는지를 판단하기 위하여 ROC curve analysis하였을 때 AUC 0.859(95% confidence interval 0.775 0.920)로 LVEDD는 좌심실 수축기능의 정상화를 예측할 수 있는 매우 유용한 지표임을 알 수 있었다(Fig. 3). 또 LVEDD가 64 mm 이하인 경우 좌심실 기능의 정상화를 예측할 수 있는 예민도(sensitivity)는 76%, 특이도(specificity)는 86%였다. LVEDV 역시 ROC curve anlaysis 하였을 때 AUC 0.774(95% Confidence interval 0.671 0.857)로 LVEDD 보다는 작았으나 역시 유용하였고 LVEDV

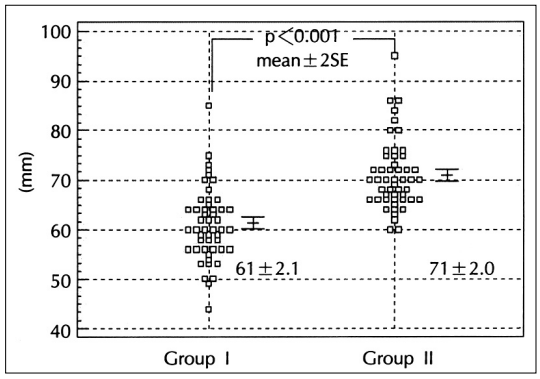

Fig. 1. LV end-diastolic dimension in two groups.

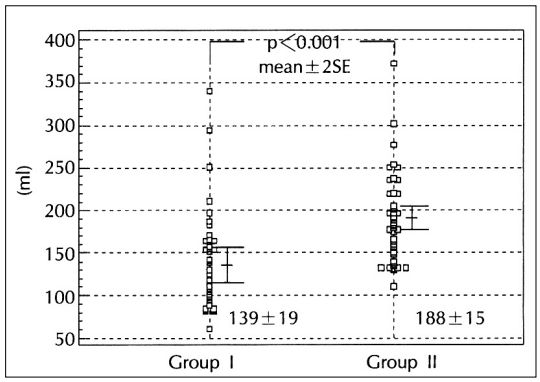

Fig. 2. LV end-diastolic volume in two groups.

가 130 ml 이하인 경우 좌심실 수축기능 정상화를 예측할 수 있는 예민도 53%, 특이도 96%였다(Fig. 4). 추적 관찰시 입원당시에 비해 변화된 LVEDD의 변화량, 즉 ΔLVEDD는 1군에서 평균 -10.3±6.2 mm로 2군에서의 평균 0.5±4.6 mm 보다 의미있게 감소하였고($p<0.001$) ΔLVESD 역시 1군 -17.3±7.4 ml로 2군의 -0.3±5.7 ml 보다 의미있게 감소하여($p<0.001$), 좌심실 기능이 정상화되는 경우 수축기 및 이완기 좌심실 직경이 모두 감소함을 알 수 있었다(Fig. 5). 또 본 연구에서 좌심실 수축기능의 지표로 사용된 LVEF의 변화량은 좌심실 수축기능이 정상화된 1군에서 ΔLVEDD

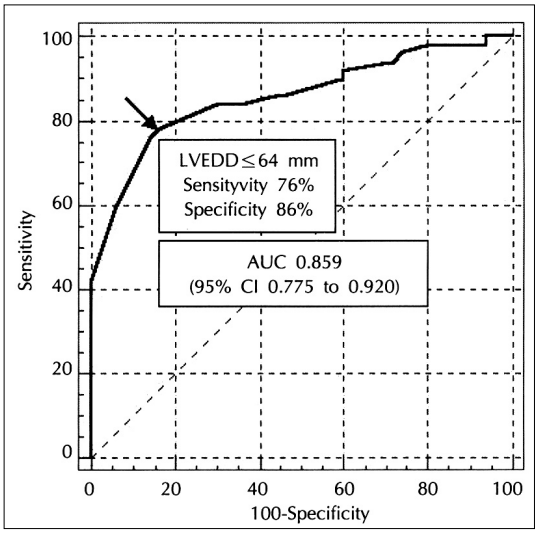

Fig. 3. ROC curve analysis of LV end-diastolic dimension.

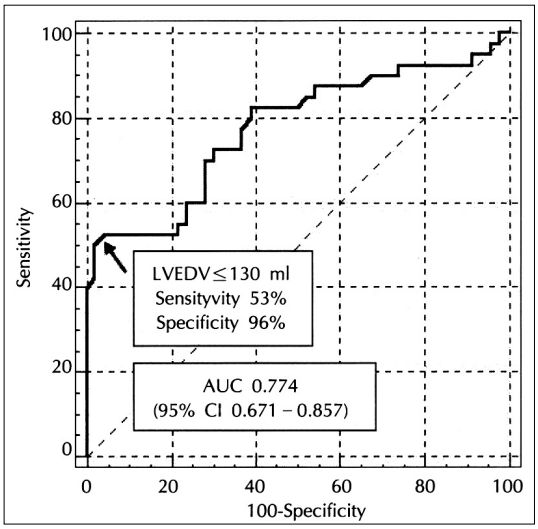

Fig. 4. ROC curve analysis of LV end-diastolic volume.

(r=0.72, r^2=0.52, p<0.001)과 ΔLVESD(r=0.86, r^2=0.74, p<0.001) 모두 의미있는 양의 상관관계를 보였다(Fig. 6).

고 찰

저자들은 본 연구에서 심근질환으로 좌심실 수축기능이 저하된 환자에서 향후 좌심실 기능이 정상화될 수 있는 예후와 관계되는 인자로 첫 평가당시의 LVEDD, LVEDV, 좌·우각 차단의 존재, 증상이 처음으로 생겼

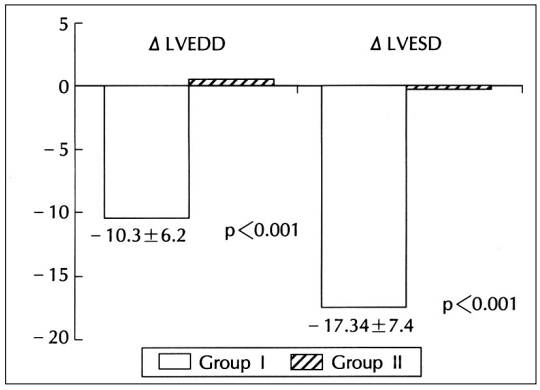

Fig. 5. Changes of end-diastolic and end-systolic dimension in both groups.

는지의 여부가 중요한 독립적인 변수임을 알 수 있었다. 또 좌심실 기능이 정상화된 환자들은 그렇지 않은 환자들과 비교하여 여성, 비흡연자, 심낭삼출이 있는 경우가 많고 혈압(수축기 및 이완기 모두)이 더 높았고, 좌심방이 더 작았으며 좌심실의 sphericity가 적었고, PSWS 및 ESWS가 모두 작았다.

현재까지 알려진 바에 따르면 확장성 심근증 환자의 5년 생존율은 25 65%로[1)2)12)14)] 매우 다양한데 그 이유는 진단기준이 명확치 않아서 각 연구마다 선택한 환자군이 서로 다르기 때문이다. 같은 이유로 사망(혹은 생존)에 관련한 예후인자 역시 다양하다.[5)] 좌심실의 크기가 중요한 예후 인자 중 하나임은 많은 사람들이 보고하였는데 좌심실이 클수록 예후는 나쁘다고 하였다.[1)5)12-17)] 본 연구는 좌심실의 수축기능의 정상화에 관한 예후 인자에 관한 것이므로 생존에 관한 예후 인자와는 약간 차이가 있으나, Steimle등[7)]은 좌심실 기능이 향상되는 환자들은 3년간의 추적 관찰 중 모두 생존(100%)하여 대상 환자 모두의 평균 생존률(49% ; p<0.01)이나 향상되지 않는 환자들의 평균 생존률(37% ; p<0.001)보다 의미있게 생존률이 높았다. 따라서 좌심실 수축 기능의 향상은 생존률이 증가와 매우 밀접하다고 하였다. 좌심실의 크기는 병리학적으로 심근세포(myocyte)내의 근원섬유(myofibril)의 소실 정도, 심근세포의 비후(hypertrophy), 간질조직의 섬유화(interstitial fibrosis)등과 밀접하게 관련되어 있어서[18-21)] 좌심실의 크기가 클수록 근원섬유는 더 많이 소실되고, 간질조직의 섬유화가 더욱 더 진행되며, 심근세포가 비후되나 심근세포의 소실을 보상(compensate)할 만큼 충분치는 않다. Figulla등[18)]은 심근세포내에서

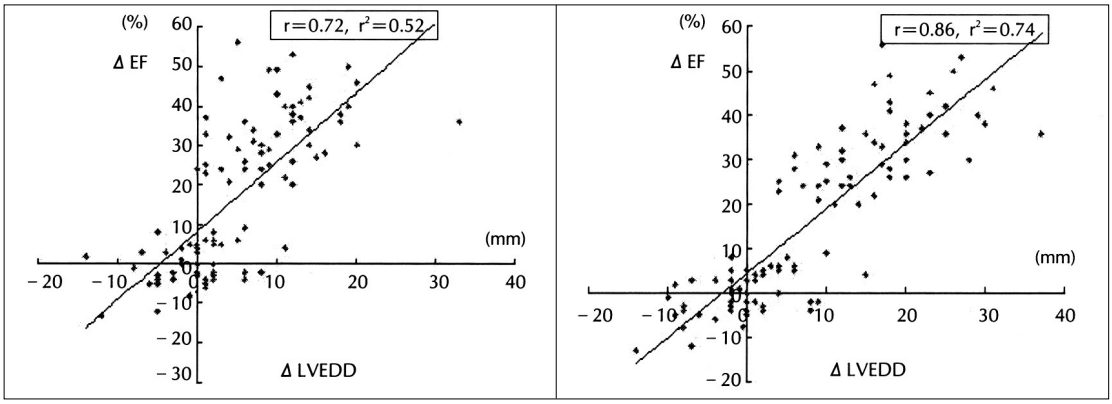

Fig. 6. Correlation between changes of EF and cardiac dimension.

근원섬유가 차지하는 비율인 myofibrillar volume fraction이 60% 미만인 경우 예후가 매우 좋지않다고 하였다. 한편 Jatene등[22]은 확장성 심근증 환자에 cardiomyoplasty를 시행하여 6개월 후에 좌심실 구혈률의 향상에 가장 큰 영향을 주는 요인으로 LVEDD라 보고하였다. 이들은 그 기전을 좌심실 직경이 클수록 좌심실 벽의 stress는 더 커서 수축력에 장애가 생기는 것, 즉 Laplace의 법칙으로 설명하였다. 특히 ESWS는 후부하(afterload)를 반영한다고 하는데[23] 좌심실의 수축상태와 밀접한 연관이 있다고 연구되었다.[24] 또 stress는 병리학적으로 심근세포의 비후를 자극하게 되는데 심근세포의 소실을 충분히 보상하지 못한다.[19] 좌심실 직경이 커지면 좌심실벽의 stress 역시 증가하고 이에 따라 수축 기능이 감소하는데, 충분히 병리학적인 보상이 이뤄지지 않으므로 좌심실 직경이 점차 커지는 악순환(vicious cycle)이 이뤄진다. 좌심실 벽의 stress 특히 ESWS는 확장성 심근증 환자의 예후에 영향을 주는 한 원인으로 알려져있는데[25] 본 연구에서도 ESWS가 좌심실 기능의 정상화를 예측하는 독립적인 예후인자는 아니나 좌심실 기능이 회복된 환자군에서 그렇지 않는 환자군보다 의미있게($p<0.01$) 감소한 것을 알 수 있었다. 또 다른 예후 인자중 하나인 sphericity[9] 역시 ESWS와 밀접한 관련이 있는데[23] 좌심실 기능을 회복한 환자군에서 더 작음을 알 수 있었다($p<0.001$).

이상에서 살펴보면 좌심실의 크기는 심실내의 혈역학적 변화와 동시에 심근의 병리학적인 변화를 동반함으로써 좌심실 수축력 및 예후를 반영하고 있고 또 본 연구에서처럼 좌심실의 수축력 정상화에 많은 영향을 주는 것으로 생각된다. 그러나 일부에서는 좌심실이 현저히 커지지 않은 확장성 심근증(mildly dilated cardiomyopathy) 환자에서도 전형적인 확장성 심근증 환자와 비슷한 예후를 보였으며 그 예후 인자로는 심근의 병리적 변화, 혈역학적 불안정, 좌심실 수축기능임을 보고하여[21][26][27] 좌심실 크기만이 중요한 예후인자는 아님을 강조하였다.

심전도상 변화들 즉 심방세동, 1도 및 2도 방실차단, 좌각차단등도 확장성 심근증 환자의 주요 예후 인자로 알려져 있다. 심방세동은 확장성 심근증 환자의 약 20 30%에서 볼 수 있는 흔한 부정맥인데[26][28][29] 예후를 나쁘게 한다는 보고[30][31]가 있는 반면 예후와 관련이 없거나[32] 혹은 오히려 심방세동이 있는 경우 더 예후가 좋다[29]는 보고도 있다. 이렇게 각 연구마다 논란이 있는 것은 각 연구마다 심장의 기본적인 상태(basal cardiac condition) 또는 치료 방법 등이 서로 달라서 생긴다고 생각된다. 본 연구에서 대상 환자중 30%에서 심방세동이 있었는데 수축기능의 정상화와는 무관하였다. 그러나 최근 심방세동의 치료로 심기능이 회복된다는 많은 연구들은[29][33][34] 심방세동이 심기능 장애 또는 회복에 어느 정도 나쁜 영향을 주고있음을 시사하며 적극적인 치료가 필요함을 암시하고 있다. 본 연구에서는 좌·우각차단 즉 심실내 전도지연이 좌심실 수축기능 정상화를 예측하는 매우 중요한 예후 인자로 밝혀졌고 또 여러 보고[35][36]에서 심실내 전도지연이 있는 경우 예후가 좋지 않음을 밝혔다. 심근 세포의 광범위한 비가역적 변화로 생기는 현상이라고 이해할 수 있으나 그 기전은 아직 명확치않다. 본 연구에서는 환자수가 매우 적었으나 좌·우각차단뿐 아니라 1, 2도 방실차단 역시 중요한 예후 인자로 알려져 있다.[37]

제 한 점

본 연구의 진행상 여러 제한점이 있었는데 그중 가장 큰 제한점으로는 전향적 연구가 되지 못하여 좌심실 수축기능이 저하된 환자중 많은 수가 추적 관찰되지 못하여 대상 환자에서 제외되었다. 따라서 전체 환자중 좌심실 기능이 정상화되는 환자의 비율을 구할 수 없었다. 또 추적 소실된 환자가 많아서 연구 대상을 선정할 때 심초음파를 시행한 날짜를 기준으로 양군을 동수로 선택하였는데, 이 경우 좌심실 기능이 정상화된 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 더 많은 비율로 선택되었을 가능성이 높고 이것이 통계적인 분석에 다른 영향을 줄 수 있다. 또 예후 인자로 중요하게 여겨지는 혈역학적 지표들을 분석에서 제외하였는데, 증상이 심하지 않았던 환자들은 검사를 시행하지 않았거나 또는 이뇨제 및 혈관확장제등이 충분히 투여되어 매우 안정된 상태에서 관동맥 조영술을 시행하면서 혈역학적 검사를 시행하여서 그 결과가 달라질 수 있기때문이었다. 정확한 진단기준을 갖기위해서는 심근 생검이 필수적이나 본 연구에서는 여러 사정으로 시행하지 못하였습니다. 따라서 환자 선택에 약간의 오류가 있을 가능성을 배제하지는 못하였다. 그밖에 최근에 강조되는 neurohormonal studies, myocardial histopathologic studies 등을 시행하지 못하였다. 또 약물은 거의 동일하게 사용되었으나 그것을 세세히 분석하지는 못하여서 약물에 의한 영향을 배제할 수 없었다.

요 약

연구목적 :

좌심실 수축기능이 감소된 심근증 환자를 임상에서 추적 관찰할 때 일부 환자에서 수축기능이 정상화되는 경우를 경험하게 되는데, 이 경우 좌심실 수축기능이 정상화되는 것을 예측할 수 있는 임상적, 심초음파적 지표는 어떤 것들이 있는지 알아보고자 하였다.

방 법 :

심부전증으로 입원한 환자중 입원 당시 시행한 심초음파 검사상 좌심실 수축기능이 감소되었고(좌심실 구혈률 40% 미만), 최소한 1년 이후에 다시 심초음파 검사를 시행할 수 있었던 환자를 대상으로 하였다. 이들은 입원시 심초음파 검사뿐 아니라 관동맥 조영술이나 Tl-201 SPECT를 시행하여 허혈성 심질환, 판막질환, 선천성 심질환 등이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 추적 심초음파 검사상 좌심실 구혈률이 55% 이상인 환자 50명을 연속적으로 선택하여 1군으로 분류하였고, 지속적으로 좌심실 구혈률이 40% 미만이면서 10% 이상의 증가도 없는 환자를 연속적으로 50명 선택하여 2군으로 분류한 후 양군의 임상 및 심초음파 지표들을 비교 분석하였다.

결 과 :

다변수 분석상 좌심실 확장기말 직경, 좌심실 확장기말 용적, 좌·우각차단의 존재유무, 증상을 처음 경험하였는지 유무가 좌심실 수축기능의 정상화를 예측할 수 있는 가장 중요한 변수였다. 그 밖에 단일 분석상 1군에서는 여자, 비흡연자, 심낭 삼출이 있는 경우가 많았으며, 좌심실 수축기말 직경 및 용적, 좌심방 크기, 좌심실의 구형 정도, peak- 및 end-systolic wall stress가 2군 보다 유의하게 작았다. 한편 좌심실 확장기말 직경이 예후 추정의 지표로 의미있는지를 판단하기 위하여 ROC curve 분석하였을 때 AUC 0.859(95% Confidence interval 0.775 0.920)로 좌심실 확장기말 직경은 좌심실 수축기능의 정상화를 예측할 수 있는 매우 유용한 지표임을 알 수 있었다. 또 좌심실 확장기말 직경이 64 mm 미만인 경우 향후 좌심실 수축기능의 정상화를 예측할 수 있는 민감도는 76%, 특이도는 86%였다.

결 론 :

좌심실의 크기 및 용적은 심초음파 검사로 쉽게 측정될 수 있는데 이들 지표가 심근질환자의 좌심실 기능회복을 예측하는데 가장 중요하였다.

중심 단어 : 좌심실 수축기능·심근증.

REFERENCES

1) Prazak P, Pfisterer M, Osswald S, Buser P, Burkart F. *Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 1996;17:251-7.*
2) Fruhwald FM, Dusleag J, Eber B, Fruhwald S, Zweiker R, Klein W. *Long-term outcome and prognostic factors in dilated cardiomyopathy. Angiology 1994;45:763-70.*
3) Wynne J, Braunwald E. *The cardiomyopathies and myocarditides. In: Braunwald E, editor. Heart disease. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders company;1997. p.1404-63.*
4) Anguta M, Arizon JM, Bueno G, Latre JM, Sancho M,

Torres F, *et al. Clinical and hemodynamic predictors of survival in patients aged <65 years with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1993;72:413-7.*

5) Dec GW, Fuster V. *Medical progress: Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1994;331:1564-75.*
6) Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC, *et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical out-come. N Engl J Med 1985; 312:885-90.*
7) Steimle AE, Stevenson LW, Fonarow GC, Hamilton MA, Morisuchi JD. *Prediction of improvement in recent onset cardiomyopathy after referal for heart transplantation. J Am Coll Cardiol 1994;23:553-9.*
8) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, *et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358-67.*
9) Douglas PS, Morrow R, Ioli A, Reichek N. *Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1989;13:311-5.*
10) Wilson JR, Reichek N, Hirshfeld J, Keller C. *Noninvasive assessment of load reduction in patients with asymptomatic aortic regurgitation. Am J Med 1980;68:664-74.*
11) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, *et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986;57:450-8.*
12) Fuster V, Gerch BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. *The natural history of dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1981;47:525-31.*
13) Ikram H, Williamson HG, Won M, Grozier IG, Wells EJ. *The course of idiopathic dilated cardiomyopathy in New Zealand. Br Heart J 1987;57:521-7.*
14) Koegh AM, Baron DW, Hickie JB. *Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. Am J Cardiol 1990;65:903-8.*
15) Cleland JGF, Dargie HJ, Ford I. *Mortality in heart failure: Clinical variables of prognostic value. Br Heart J 1987;58:572-82.*
16) Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, *et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. J Am Coll Cardiol 1989;14:564-9.*
17) Cohn JN. *Prognostic factors in heart failure. J Am Coll Cardiol 1989;14:571-2.*
18) Figulla H, Rahlf G, Nieger M, Luig H, Kreuzer H. *Spontaneous hemodynamic improvement or stabilization and associated biopsy findings in patients with congestive cardiomyopathy. Circulation 1985;71:1095-104.*
19) Anversa P, Loud AV, Levicky V, Guideri G. *Left ventricular failure induced by myocardial infarction: Myocyte hypertrophy. Am J physiol 1985;248:H876-82.*
20) Pfeffer MA, Pfeffer JM. *Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. Circulation 1987;75:IV93-97.*
21) Keren A, Gottlieb S, Tzivoni D, Stern S, Yarom R, Billingham ME, *et al. Mildly dilated congestive cardiomyopathy: Use of prospective diagnostic criteria and description of the clinical course without heart transplantation. Circulation 1990;81:506-17.*
22) Jatene AD, Moreira LFP, Stolf NAG, Bocchi EA, Seferian P Jr, fernandes PMP, *et al. Left ventricular function changes after cardiomyoplasty in patients with dilated cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:132-9.*
23) Borow KM, Lang RM, Neumann A, Carroll JD, Rajfer SI. *Physiologic mechanisms governing hemodynamic responses to positive inotropic therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Circulation 1988;77:625-37.*
24) Borow KM, Green LH, Grossman W, Braunwald E. *Left ventricular end-systolic stress-shortening and stress-length relations in humans. Am J Cardiol 1982;50:1301-8.*
25) Hara Y, Hamada M, Hiwada K. *Left ventricular end-systolic wall stress is a potent prognostic variable in patients with dilated cardiomyopathy. Jpn Circ J 1999;63: 196-200.*
26) Diaz RA, Obasohan A, Oakley CM. *Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. Br Heart J 1987;58:393-9.*
27) Gavazzi A, DeMaria R, Renosto G, Moro A, Borgia M, Caroli A, *et al. The spectrum of left ventricular size in dilated cardiomyopathy: Clinical correlates and prognostic implications. Am Heart J 1993;125:410-22.*
28) Keogh AM, Freund J, Baron DW, Hickie JB. *Timing of cardiac transplantation in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1988;61:418-22.*
29) Takarada A, Kurogane H, Hayashi T, Fujimoto T, Yasaka Y, Fukumoto Y, *et al. Prognostic significance of atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy. Jpn Heart J 1993;34:749-58.*
30) Hafmann T, Meinerz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser S, *et al. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy; A multivariate analysis of prognostic determinants. Am Heart J 1988;116:1455-63.*
31) Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. *Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure; A study of 390 patients. Circulation 1991;84:40-8.*
32) Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, Cristofani R, Reale A. *Predictors of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1989;63:138-40.*
33) Peters K, Kienzle MG. *Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: Complete recovery after restoration of sinus rhythm. Am J Med 1988; 85:242-3.*
34) Luchsinger JA, Steinberg JS. *Resolution of cardiomyopathy after ablation of atrial flutter. J Am Coll Cardiol 1998;32:205-10.*
35) Unverferth DV, Margorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. *Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1984;54:147-52.*
36) Olshausen KV, Stienen U, Schwarz F, Kubler W, Meyer J. *Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1988;61:146-51.*
37) Schoeller R, Andresen D, Buttner P, Oezcelik K, Vey G, Shroder R. *Firstor second-degree atrioventricular block as risk factors in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1993;71:720-6.*