

만성 승모판 폐쇄부전증 환자에서의 안지오텐신 전환효소 억제제의 장기 투여 효과

서울대학교 의과대학 내과학교실,¹ 한림대학교 의과대학 내과학교실²

김대희¹ · 이명목¹ · 이해영¹ · 조현재¹ · 박승정¹ · 서재빈¹ · 서정원¹ · 양한모¹
윤창환¹ · 조상호¹ · 이준희² · 김용진¹ · 김명아¹ · 손대원¹ · 오병희¹ · 박영배¹

Long-Term Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor on Chronic Mitral Regurgitation

Dae-Hee Kim, MD¹, Myung-Mook Lee, MD¹, Hae-Young Lee, MD¹, Hyun-Jai Cho, MD¹,
Seung-Jung Park, MD¹, Jae-Bin Seo, MD¹, Jung-Won Suh, MD¹, Han-Mo Yang, MD¹,
Chang-Hwan Yun, MD¹, Sang-Ho Cho, MD¹, Jun-Hee Lee, MD², Yong-Jin Kim, MD¹,
Myoung-A Kim, MD¹, Dae-Won Sohn, MD¹, Byung-Hee Oh, MD¹ and Young-Bae Park, MD¹

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, ²Department of Internal Medicine, Hanlym University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) have been suggested to be beneficial in regurgitant valvular heart disease by reducing both preload and afterload. Moreover their benefits have also been proven in acute mitral regurgitation (MR). However the role of long term administration of ACEI in chronic MR remains in dispute. **Subjects and Methods** : One hundred patients with more than moderate degree MR (rheumatic MR or Mitral valve prolapse [MVP] MR) were identified from patients undergoing cardiac echocardiography between April 1984 and July 2002. Patients with co-morbid valvular heart disease more than mild degree were excluded from the study. The subjects were divided into the study group (who took ACEI) and the control group. Medical records and echocardiographic reports were reviewed and the etiology of MR, left ventricular end-diastolic dimensions (LVEDD), end-systolic dimensions (LVESD), left atrial dimensions, and ejection fraction (EF) changes were studied serially for both groups. **Results** : The mean duration of follow-up was 5.0 ± 3.2 years. There were no significant differences in age, blood pressure, or basal echocardiographic parameters between the rheumatic MR and MVP MR groups. In the MVP MR patients, the ACEI group showed a statistically significant increase in EF ($p=0.007$), decrease in LVESD ($p=0.0014$) and decrease in left atrial dimensions ($p=0.01$). However, in the rheumatic MR patients, the ACEI group showed no significant changes compared to those of the non-ACEI group. **Conclusion** : Long term ACEI therapy seems to be beneficial in mildly symptomatic MR due to mitral valve prolapse. (Korean Circulation J 2004;34(2):159-169)

KEY WORDS : Mitral valve regurgitation ; Mitral valve prolapse ; Angiotensin-converting enzyme inhibitor.

논문접수일 : 2003년 8월 13일

수정논문접수일 : 2003년 9월 22일

심사완료일 : 2003년 10월 6일

교신저자 : 이명목, 110-744 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (02) 760-3285 · 전송 : (02) 3673-2913 · E-mail : mmlee@snu.ac.kr

서 론

승모판 폐쇄부전증은 심장 판막 질환 중 가장 높은 유병률을 보이는 질환으로 중증 환자에서는 수술적 교정이 표준적 치료로 인정되고 있으나 경증 환자 및 무증상 환자에서의 내과적 치료 방침은 정해져 있지 않다.

급성 승모판 폐쇄부전증 환자에서 nitroprusside나 hydralazine과 같은 혈관 확장제의 투여는 후부하의 감소를 통해 승모판막을 통한 역류분율의 감소, 심박출량의 증가 및 좌심실 용적의 감소를 가져올 수 있음이 알려져 있고¹⁻³⁾ 이에 따라 만성 승모판 폐쇄부전증 환자의 장기적 내과 치료에 안지오텐신 전환효소억제제의 사용이 시도되고 있으나 아직 그 장기 효과에 대해서는 논란이 있는 실정이다.

만성 승모판 폐쇄부전증 환자에서의 안지오텐신 전환효소억제제 투여 효과에 대한 연구로 많이 인용되는 것이 Wisenbaugh 등⁴⁾과 Schon 등⁵⁾에 의한 두 개의 논문이다. Wisenbaugh 등⁴⁾은 뉴욕기능분류 2도 이하의 만성 승모판 폐쇄부전증 환자에서 Captopril 투여 6개월 후 좌심실 수축말기내경, 이완말기내경 및 박출계수의 유의한 변화를 관찰할 수 없다고 보고한 반면, Schon 등⁵⁾은 뉴욕기능분류 2도 이상의 환자가 다수 포함된(9/12) 환자군에 대해 Quinapril 투여 12개월 후 좌심실 수축말기내경, 이완말기내경이 유의하게 감소한다고 보고하였다. 국내에서는 연 등⁶⁾이 뉴욕기능분류 2도 이하 환자를 대상으로 안지오텐신 전환효소억제제 3년간 투여한 결과 기저 좌심실 내경이 증가되어 있던 군에서 좌심실 수축말기내경, 이완말기내경이 감소함을 보고하였다.

종래 이들 연구에 대한 고찰에서는 각 환자군간 증상의 경중이 중점적으로 거론되었고 이들 환자군간의 승모판 폐쇄부전증의 병인에 대해서는 충분한 고려가 이루어지지 않았으나, 최근 연구 결과들은 승모판 폐쇄부전증의 병인에 따라 안지오텐신 전환효소억제제의 투여 효과가 다르게 나타날 수 있음을 시사하고 있다.⁷⁾ 이에 저자들은 증상이 없거나 경미한 만성 승모판 폐쇄부전증 환자에서 병인에 따른 안지오텐신 전환효소억제제의 장기 투여가 좌심실 용적 및 수축 기능에 미치는 효과를 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1984년 4월에서 2002년 7월까지 서울대

학병원 내과를 방문하여 신체 검사 및 심초음파 검사를 통해 만성 승모판 폐쇄부전증으로 진단받은 환자 중, 정도 이상의 다른 판막질환이 동반되어 있지 않으며, 노작성 호흡곤란 증상의 정도가 뉴욕기능분류(NYHA)상 2도 이하이고, 도플러 심초음파에서 중등도 이상의 승모판 폐쇄부전⁸⁾을 보이며(승모판 역류의 제트 면적이 좌심방 면적의 20% 이상일 때), 이후 2회 이상 주기적 심초음파 검사를 시행한 환자를 대상으로 하였다. 경흉부 심초음파 검사상 승모판 소엽의 석회화나 비후, 승모판 경계부 융합이 동반된 군을 류마티스성 승모판 폐쇄부전증으로, 수축기에 좌심방 내로 승모판 소엽이 탈출되며 편측성 역류 혈류가 관찰되는 경우를 승모판 탈출증에 의한 승모판 폐쇄부전으로 규정하였으며, 두 가지 원인 중 어느 것에도 해당되지 않는 환자 및 원인이 불분명한 환자는 대상에서 제외하였다.

또한, 심초음파도로 측정한 승모판막 내경이 2.0 cm² 이하인 승모판 협착증이 동반된 경우, 혹은 도플러 심초음파도에서 중등도 이상의 대동맥판 폐쇄부전이나 경대동맥판막 압력차가 25 mmHg 이상의 대동맥판 협착증이 동반된 경우에도 대상에서 제외하였다.

이렇게 해서 선정된 100명의 대상 환자를 안지오텐신 전환효소억제제를 사용한 군과 약물 투여를 하지 않았거나 안지오텐신 전환효소억제제 이외의 약제를 사용한 군으로 나누었고 이후 시행한 경흉부 심초음파에서 미국 심초음파 학회(American Society of Echocardiography)의 기준⁸⁾에 의거하여 폐쇄부전의 정도를 비교 후 좌심실의 수축말기내경, 이완말기내경, 좌심방내경 및 박출계수를 측정하였고, 각 환자에서 진단 당시의 기저치와 비교한 변화량을 비교하였다.

각 측정치는(평균±표준편차)의 형식으로 표현하였으며, 각 군간의 변화량의 비교를 위해 선형 회귀 분석법을 이용하였고, 시간에 따른 각 개인의 변화를 비교하기 위해 SAS 8.2 version의 Random effect model을 이용해 분석하였다.

결 과

대상 환자군의 특성

대상 환자 100명의 평균 추적 관찰 기간은 5.0±3.2년(범위 1~16년)이었다. 류마티스성 승모판 폐쇄부전증/안지오텐신 전환효소억제제 투여군(Rheumatic MR/

ACEI), 류마티스성 승모판 폐쇄부전증/안지오텐신 전환효소억제제 비투여군(Rheumatic MR/non-ACEI), 승모판 탈출증에 의한 승모판 폐쇄부전/안지오텐신 전환효소억제제 투여군(MVP MR/ACEI), 승모판 탈출증에 의한 승모판 폐쇄부전 /안지오텐신 전환효소억제제 비투여군(MVP MR/non-ACEI) 4군간 관찰 기간의 유의한 차이는 없었다. ACEI 군은 모두 56명으로 Enalapril

(10~20 mg/일)을 투여한 환자가 44명이었고 Captopril (37.5~75 mg/일)을 투여한 환자는 12명이었다.

이들 중 Rheumatic MR/ACEI군(n=25)에서 안지오텐신 전환효소억제제 만을 투여한 군은 18명이었으며 이노제와 디곡신을 동시에 투여한 환자는 2명 디곡신만을 동시에 투여한 군은 2명, 이노제만을 동시에 투여한 군은 3명이었다. Rheumatic MR/non-ACEI군(n=11)

Table 1. Main clinical features of patients with rheumatic mitral regurgitation (MR) (A) and mitral valve prolapse (MVP) (B)

(A)			
	Rheumatic MR/non-ACEI	Rheumatic MR/ACEI	p*
Number	11	25	
Age (year)	33±17	38±16	NS
Male : Female	4 : 7	8 : 17	NS
Duration of F/U (yr)	6.3±4.1	4.5±2.4	NS
F/U results			
F/U continued	7	13	NS
F/U loss	2	6	NS
Operation	1	3	NS
Mx change	1	3	NS
Systolic BP (mmHg)	122±20	134±27	NS
Diastolic BP (mmHg)	76±13	83±20	NS
Heart rate (BPM)	73±7	79±18	NS
AF	2	4	NS
LVH	2	2	NS
HT	2	3	NS
(B)			
	MVP/non-ACEI	MVP/ACEI	p
Number	33	31	
Age (year)	37±17	41±15	NS
Male : Female	12 : 21	11 : 20	NS
Duration of F/U (yr)	5.6±3.7	4.4±2.6	NS
F/U results			
F/U continued	21	23	NS
F/U loss	8	4	NS
Operation	3	3	NS
Mx change	1	1	NS
Systolic BP (mmHg)	135±20	137±24	NS
Diastolic BP (mmHg)	82±12	85±14	NS
Heart rate (BPM)	75±9	75±21	NS
AF	2	5	NS
LVH	6	4	NS
HT	9	12	NS

*: univariate analysis, NS: not significant, ACEI: angiotension converting enzyme inhibitor, AF: atrial fibrillation, LVH: left ventricular hypertrophy, HT: hypertension

에서는 이노제와 디곡신을 동시에 투여한 환자는 2명, 디곡신 만을 투여한 군은 2명, 이노제만을 투여한 군은 1명이었고 베타 차단제 만을 복용하는 군은 1명, 5명은 아무 약도 복용하지 않았다.

MVP MR/ACEI군(n=31)에서 안지오텐신 전환효소 억제제 만을 투여한 군은 18명이었으며 이노제와 디곡신을 동시에 투여한 환자는 3명, 디곡신을 동시에 투여한 군은 5명, 이노제만을 투여한 군은 5명 이었다. MVP MR/non-ACEI군(n=33)에서는 이노제와 디곡신을 동시에 투여한 환자는 4명, 디곡신을 동시에 투여한 군은 3명, 이노제를 동시에 투여한 군은 3명이었고, 2명은 베타 차단제를 복용하였으며 21명은 아무 약도 복용하지 않았다.

Rheumatic MR과 MVP MR군에서 각각 ACEI군과 non-ACEI군 사이에는 안지오텐신 전환효소억제제 외의 약제 복용에 대해서는 통계적으로 차이가 없었다.

초진시 연령, 수축기 및 이완기 혈압, 맥박수는 Rheumatic MR/ACEI, Rheumatic MR/non-ACEI, MVP MR/ACEI, MVP MR/non-ACEI 4군간에 유의한 차이는 없었다. 좌심실의 수축말기 내경, 이완말기 내경, 좌심방 내경 및 박출계수 모두 4군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1, 2).

추적 검사에서 제외된 환자는 각군에서 차이가 없었

으며 이들의 자료는 마지막 추적 관찰된 심장 초음파 측정치까지를 기준으로 하였다.

투약에 변화가 있었던 사람들은 ACEI 군에서는 ACEI에서 안지오텐신 수용체 차단제로 바꾼 환자들로, 바꾸기 직전까지의 echo data만을 사용하였고, Non-ACEI 군에서는 전립선 비대증으로 인해 베타 차단제를 알파 차단제로 바꾼 사람이 1명씩 있었으나 통계적으로 영향을 미치지 않아 분석에 그대로 사용하였으며 수술을 시행 받은 환자들은 수술 전 정도의 증상을 가지고 있을 때까지의 자료만을 사용하였다.

승모판 폐쇄부전증의 병인에 따른 안지오텐신 전환효소억제제의 투여 효과

류마티스성 승모판 폐쇄부전증 환자군과 승모판탈출증에 의한 승모판 폐쇄부전증 환자군에서 투여군과 대조군 간에서 심초음파 지표 기저치와 최종 검사시의 측정값을 단순 비교하였을 때에는 유의한 차이를 발견할 수 없었으나(Table 2A, B), SAS의 Random effect model을 이용해 각 군에서의 각 개인의 변화량을 추적 비교하고 이것을 회귀분석을 시행하였을 때, 류마티스성 승모판 폐쇄부전증 환자군에서는 안지오텐신 전환효소 억제제 투여군과 대조군 간에 구출율(ejection fraction), 심방내경, 좌심실 수축말기 내경, 좌심실 이완말기 내경

Table 2. Serial changes of echocardiographic parameters of patients with rheumatic mitral regurgitation (A) and mitral valve prolapse (B)

(A)			
	Rheumatic MR/non-ACEI	Rheumatic MR/ACEI	p*
Parameters changed	Basal→Last F/U	Basal→Last F/U	
LVEDD (mm)	39±5→38±6	41±8→41±8	NS
LVEDD (mm)	58±7→59±8	61±9→61±10	NS
LA demension (mm)	42±8→45±9	45±9→48±13	NS
EF (%)	53±9→57±6	56±4→56±9	NS
(B)			
	MVP/non-ACEI	MVP/ACEI	p*
Parameters changed	Basal→Last F/U	Basal→Last F/U	
LVEDD (mm)	35±5→36±6	37±6→35±5	NS
LVEDD (mm)	55±8→56±9	58±6→57±5	NS
LA demension (mm)	39±8→41±10	44±9→46±10	NS
EF (%)	59±6→59±7	58±9→60±8	NS

*: univariate analysis. NS: not-significant, MR: mitral regurgitation, ACEI: angiotension converting enzyme inhibitor, MVP: mitral valve prolapse, LVEDD: left ventricle end diastolic dimension, LVESD: left ventricular end systolic dimension, EF: ejection fraction

의 변화 추이에 있어 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 1, 2, 3, 4 상단).

승모판 탈출증 환자군에서는 안지오텐신 전환효소억제제 투여군에서 대조군에 비해 구출률이 유의하게 상승하였으며(Fig. 1, $p=0.007$), 회귀분석의 평균 기울기는(the mean estimates of slope) $0.89 \pm 0.24\%$ vs $0.07 \pm 0.30\%/year$ 로 이로부터 추정한 10년간의 예상 변화량은 평균적으로 $8.9 \pm 2.4\%$ 로 호전되는 양상이었다(Fig. 1).

좌심실 수축말기내경의 경우 안지오텐신 전환효소억제제 투여군에서 -0.59 ± 0.16 mm로 대조군(0.05 ± 0.20 mm/year)에 비해 유의하게 감소하였으며(Fig. 2, $p=0.0014$), 분석하였을 때 10년간 변화량으로 추정하였을 때 평균적으로 5.9 ± 1.6 mm 감소하여 대조군의 0.5 ± 2 mm 확장에 비해 호전되는 양상이었다(Fig. 2).

좌심방 내경의 경우 안지오텐신 전환효소억제제 투여군에서 -0.27 ± 0.37 mm로 대조군(-0.02 ± 0.47 mm/

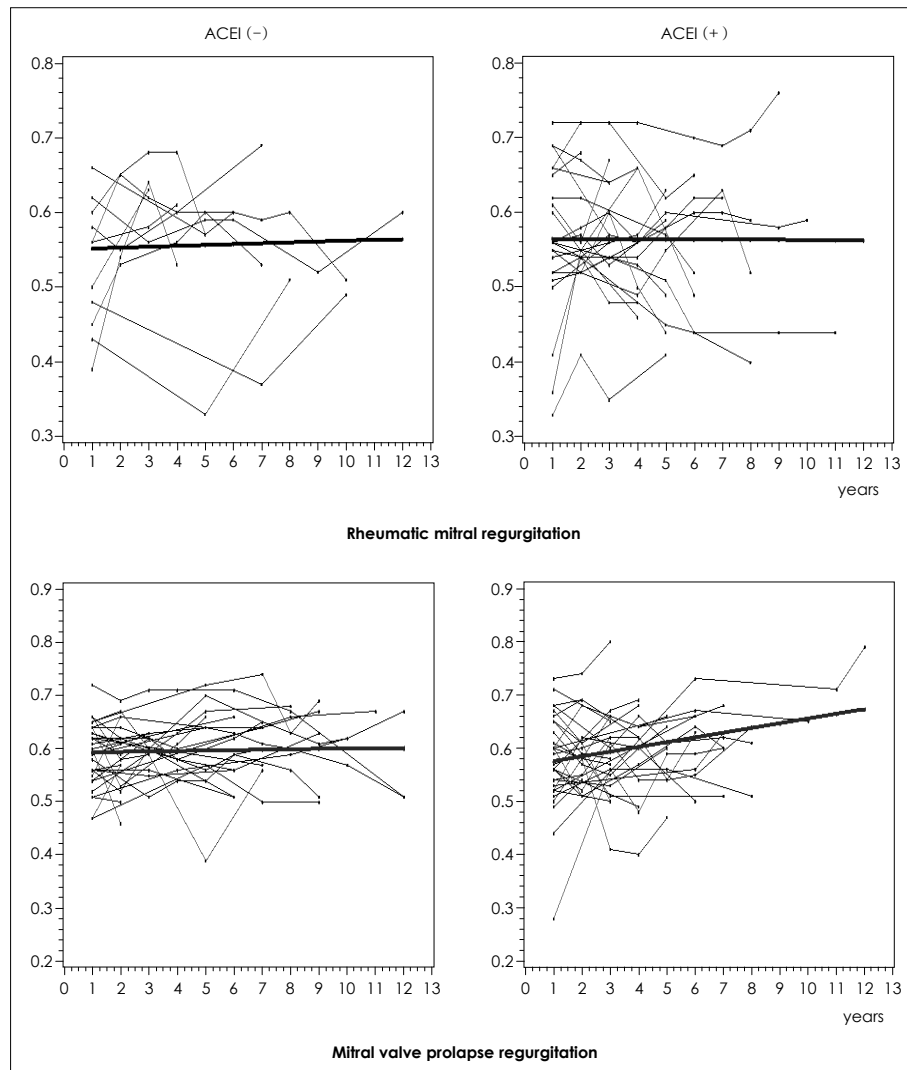


Fig. 1. Effects of ACE inhibitors on left ventricular ejection fraction. Thick lines illustrate mean values of the slopes. In MVP MR patients, the mean estimate of slopes of the EF changes in ACEI group is $+0.89 \pm 0.24\%/year$, while that for the control group is $+0.07 \pm 0.30\%/year$, and there was statistically significant difference between the slopes of the ACEI group and the control group ($p=0.007$). But in rheumatic mitral regurgitation patients, no significant difference was observed. EF: ejection fraction, MVP: mitral valve prolapse, MR: mitral regurgitation, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibition.

year)에 비해 통계적으로 유의하게 시간의 경과에 따라 감소되는 양상이었고(Fig. 4, $p=0.01$), 10년간 변화량으로 추정하였을 때 투여군에서 10년간 평균적으로 2.7 ± 3.7 mm 감소가 예상되었다(Fig. 4).

그러나 이완기말 좌심실 용적의 변화에서는 투여군과 대조군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 3).

고 찰

만성 승모판 폐쇄부전증 환자에서 좌심실 용적의 점

진적 증가는 좌심실 기능 부전이 시작됨을 의미하며, 증상이 없는 상태에서도 비가역적인 좌심실의 기능 부전이 오기 전에 수술적 교정을 시행하는 것이 추천되고 있다.⁹⁾ 이러한 방침은 심조음과도상 좌심실수축말기내경이 45 mm 이상인 만성 승모판 폐쇄부전증 환자에서 개심술 후 좌심실의 기능 회복이 되지 않거나 예후가 불량하다는 보고에 기인하는데,¹⁰⁾ 이에 따라 좌심실 용적 특히 수축말기좌심실용적은 만성 승모판 폐쇄부전증 환자의 예후에 중요한 인자로 생각되며, 수술전 환자의 내과적 치료 역시 폐동맥 췌기압의 감소, 역류분율의 감소와

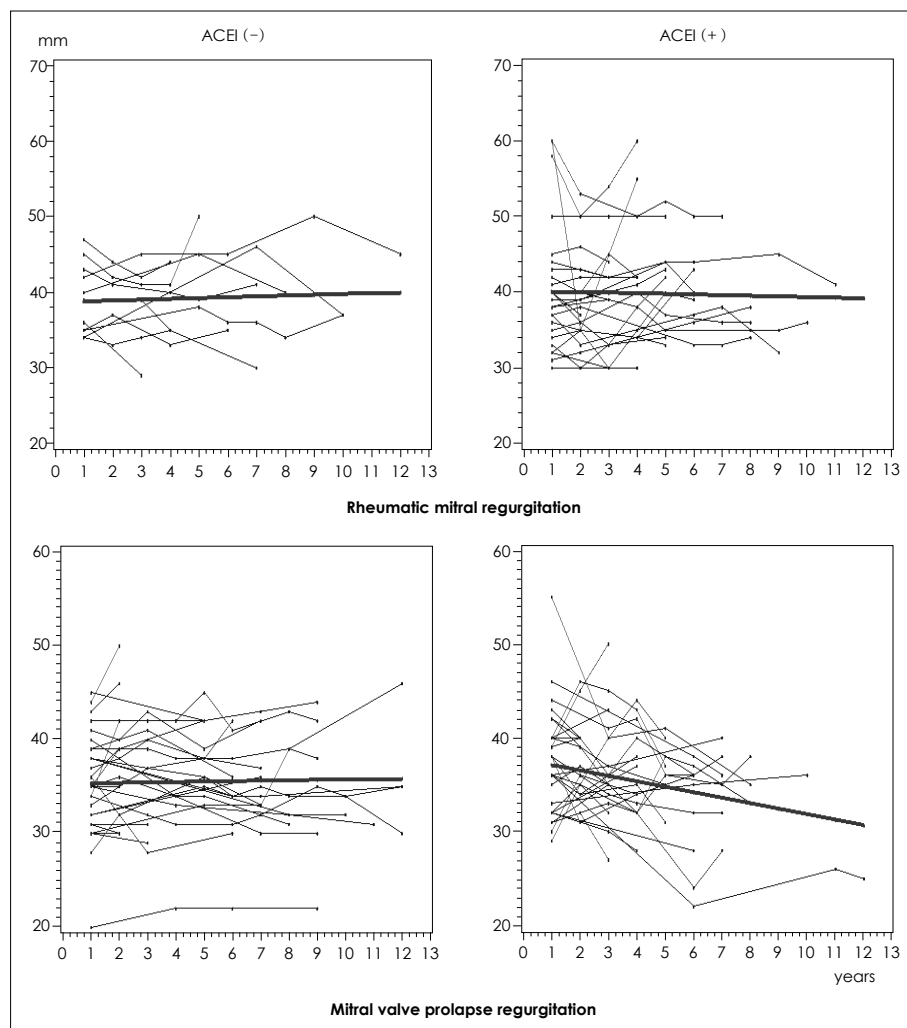


Fig. 2. Effects of ACE inhibitors on the left ventricular end-systolic dimension. Thick lines illustrate mean values of the slopes. In MVP MR patients, the mean estimate of slopes of the end-systolic dimension changes in ACEI group is -0.59 ± 0.16 mm/year, while that for the control group is 0.05 ± 0.20 mm/year, and there was statistically significant difference between the slopes of the ACEI group and the control group ($p=0.0014$). But in rheumatic mitral regurgitation patients, no significant difference was observed. EF: ejection fraction, MVP: mitral valve prolapse, MR: mitral regurgitation, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibition.

함께 좌심실 용적의 감소를 목표로 하며 이를 경과 관찰의 중요한 지표로 삼고 있다.¹¹⁾

심근병증에 의한 승모판 폐쇄부전증에서 혈관확장제의 사용은 질병의 경과에 호전을 가져오는 것으로 알려져 있는데, 이는 심실 확장에 따른 승모판 소엽 접합 장애와 판막륜의 확장에 의한 기능성 폐쇄부전증에서 혈관 확장제의 사용이 좌심실용적의 감소와, 역류되는 판구 면적을 감소시켜 효과를 나타내는 것으로 생각된다.¹²⁻¹⁴⁾ 또한 급성 승모판 폐쇄부전증 환자에서 nitroprusside 나 hydralazine과 같은 혈관 확장제의 투여 효과 역시 같은 기전에 의한 것으로 생각된다.

그러나 실제 임상에서 가장 문제가 되는 정상 심박출량을 보이며 정도의 좌심실 확장이 관찰되는 무증상 혹은 경증의 대상기(compensated stage)에서 승모판 폐쇄부전증 환자에 대해서는 안지오텐신 전환효소억제제 등 혈관 확장제를 이용한 내과적 치료가 폭넓게 시도되고 있는 것이 현실이나 이의 장기 투여 효과에 대한 무작위 연구(randomized trial)는 없는 실정이며 여러 연구의 결과도 상반되게 나타나고 있다. Wisenbaugh 등⁴⁾은 뉴욕기능분류 2도 이하의 만성 승모판 폐쇄부전증 환자 32명에서 Captopril을 하루 75 mg 투여하여 6개월 후 좌심실 수축말기내경, 이완말기내경 및 박출계수의 유

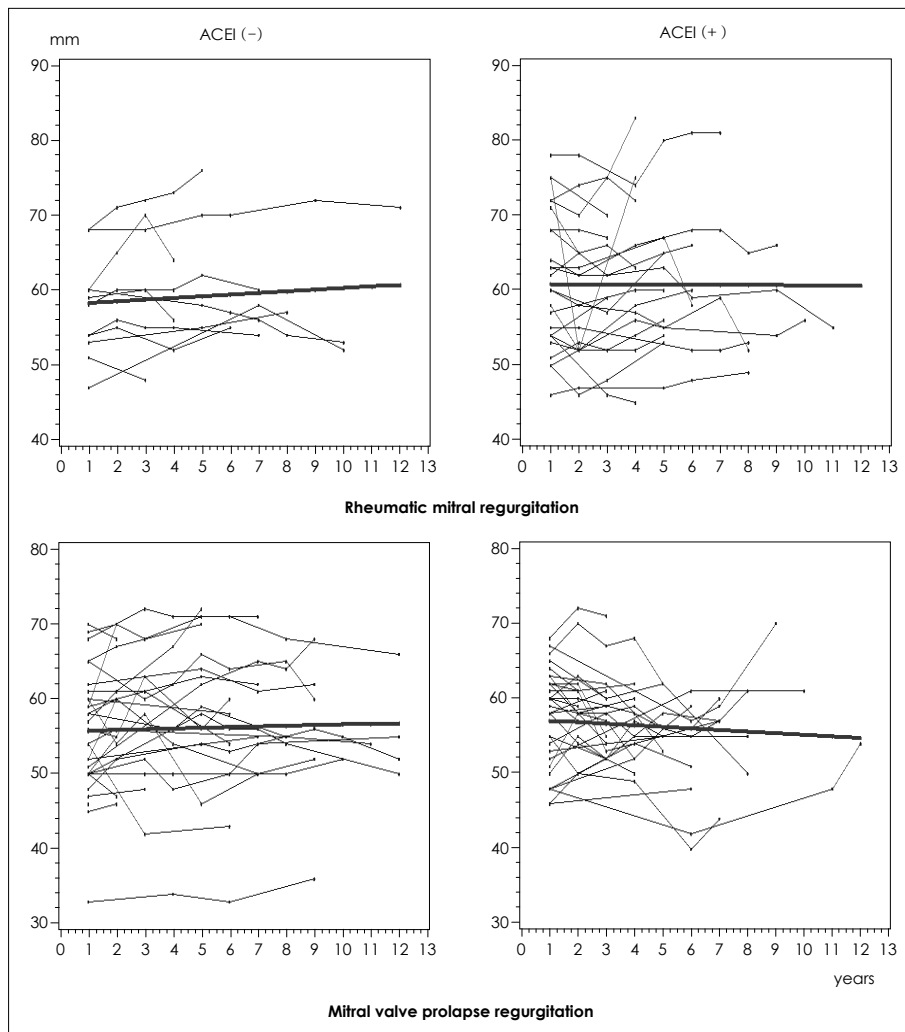


Fig. 3. Effects of ACE inhibitors on left ventricular end-diastolic dimension. ACE inhibitor did not decrease end-diastolic dimension in both MVP MR rheumatic mitral regurgitation patients. MVP: mitral valve prolapse, MR: mitral regurgitation, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibition.

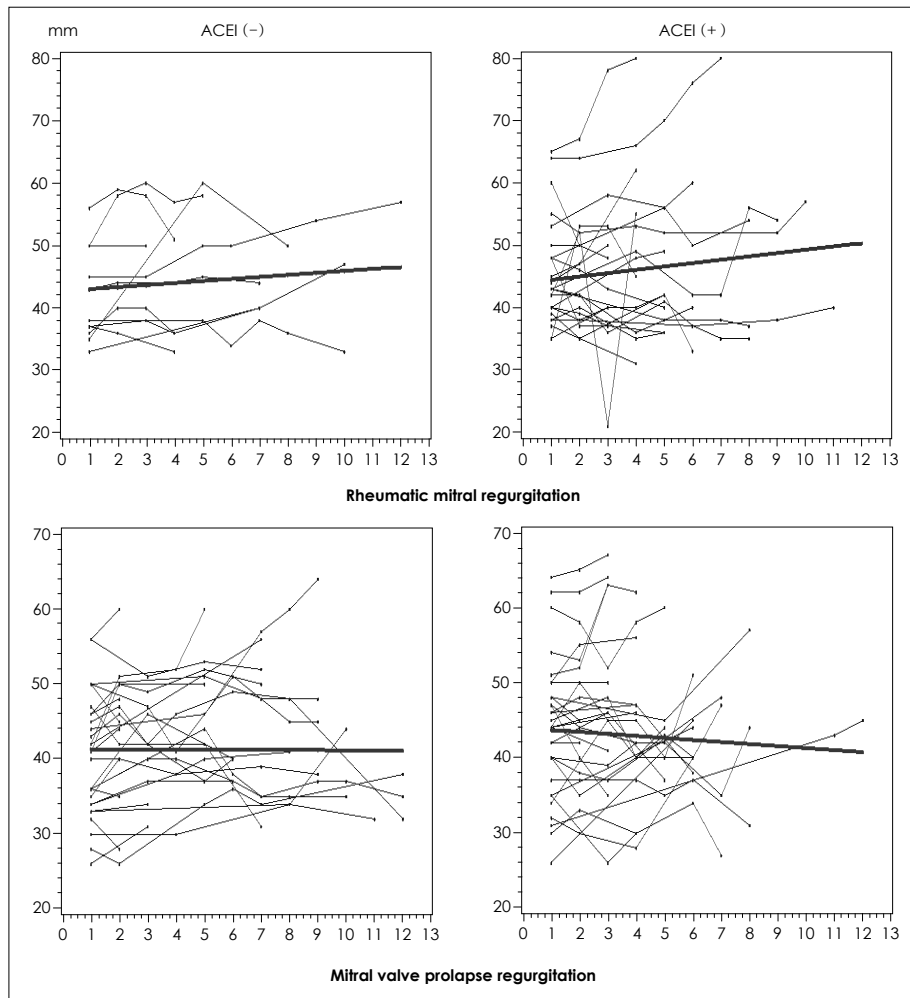


Fig. 4. Effects of ACE inhibitors on left atrial dimension. Thick lines illustrate mean values of the slopes. In MVP MR patients, the mean estimate of slopes of the left atrial dimension changes in ACEI group is -0.27 ± 0.37 mm/year, while that for the control group is -0.02 ± 0.47 mm/year, and there was statistically significant difference between the slopes of the ACEI group and the control group ($p=0.01$). But in rheumatic mitral regurgitation patients, no significant difference was observed. EF: ejection fraction, MVP: mitral valve prolapse, MR: mitral regurgitation, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibition.

의한 변화를 관찰할 수 없었다고 보고한 반면, Schon 등⁵⁾은 뉴욕기능분류 2도 이상의 환자가 다수 포함된(9/12) 환자군에 대해 Quinapril을 일일 10 mg 혹은 20 mg 투여하여 3개월 및 12개월 후, 방사선헤중 좌심실 조영술에서의 수축말기 용적지수, 이완말기 용적지수와 역류분 및 심초음파도에서의 좌심실 수축말기내경, 이완말기내경이 기저치와 비교하여 유의하게 감소한다고 보고하였다. 종래 이들 연구에 대한 분석에서는 각 환자군들 간의 증상의 경증이 중점적으로 거론되었고 이들 환자군 간의 승모판 폐쇄부전증의 병인에 대해서는 충

분한 고려가 이루어지지 않아서 실제로는 대상 환자군 간의 병인의 차이가 결과에 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없다. 이에 따라 이들 연구를 분석해 보면 Wisenbaugh 등⁴⁾의 환자군의 경우 대부분(29/32명)이 류마티스성 심질환이었다. 또한 Rothlisberger 등¹⁵⁾의 연구에서는 뉴욕기능분류 2도 이상의 증상을 보이며 주로 류마티스성 심질환자로 이루어진(12/16명) 환자군을 대상으로 Captopril 또는 Nifedipine의 1회 투여 후에 심도자상 좌심실 수축말기내경이 증가하고, 좌심실 박출분획이 감소함을 보고하였다. 반면, Schon 등⁵⁾의 연구에

서의 환자군은 뉴욕기능분류 2도 이상의 증상을 나타낸 환자군이 다수(75%)를 차지하며 다양한 질환군(승모판탈출증 5, 확장성심근증 3, 류마티스성 심질환 2, 심내막염의 과거력 2)을 포함하고 있다. 이들 연구에 대한 분석에서 Levine과 Gaasch 등¹⁶⁾은 Rothlisberger 등¹⁵⁾과 Wisenbaugh 등⁴⁾의 연구 결과가 환자군의 대부분이 고정된 판구면적을 가지는 류마티스성 승모판 폐쇄부전증이었던 것에 기인할 가능성을 제기하였다. 또 이러한 가설은 Jeang 등⁷⁾의 연구에서 지지받고 있는데, Jeang 등은 류마티스성 승모판 폐쇄부전증 환자군과 승모판탈출증 환자군에서의 경구 isosorbide dinitrate의 투여 효과를 비교한 연구에서 류마티스성 승모판 폐쇄부전증 환자군에서는 역류 분율의 유의한 증가가 관찰된 반면 승모판탈출증 환자군에서는 유의한 감소가 관찰됨을 보고하였다.

이론상으로 혈관 확장제에 의한 후부하 감소는 좌심실에서 대동맥으로의 혈류 구출시의 저항을 감소시켜 역류 용적을 감소시킬 것으로 생각된다. 그러나 이러한 영향은 후부하 증가가 주된 병인인 대동맥판 폐쇄부전증에서는 큰 효과를 나타내지만, 후부하 자체가 크지 않으며 좌심실 질량/용적비의 감소가 주된 병인인 승모판 폐쇄부전증에서는 큰 효과를 나타내지 못할 가능성이 있고,¹⁷⁾¹⁸⁾ 또한 Tischler 등¹⁹⁾은 승모판 폐쇄부전증 환자에서 Enalapril을 6개월간 투여한 결과 좌심실 질량/용적비의 감소가 관찰되었음을 보고하여 이의 사용이 좌심실 질량의 감소를 통해 승모판 폐쇄부전증을 악화시킬 가능성을 제기하였다. 이러한 결과는 좌심실 용적의 변화가 역류 판구 면적에 영향을 미치지 못하는 류마티스성 승모판 폐쇄부전증에서 혈관 확장제의 장기 투여가 효과를 나타내지 못하는 것으로 나타난 연구 결과들과 일치하는 현상이다. 그러나 좌심실 내경과 압력의 변화가 역류 판구 면적에 역동적 변화를 가져올 수 있는 승모판탈출증의 경우에는 안지오텐신 전환효소억제제에 의한 후부하 감소의 효과가 크게 나타날 수 있고 이를 통한 역류량의 감소와 나이가 승모판 폐쇄부전증 자체의 호전을 가져올 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 뉴욕기능분류 2도 이하로 증상이 현저하지 않은 만성 승모판 폐쇄부전증 환자를 류마티스성 승모판 폐쇄부전증과 승모판탈출증의 병인에 따라 나눈 후 안지오텐신 전환효소억제제 투여 효과를 비교하였고, 그 결과 류마티스성 승모판 폐쇄부전증 환자군에서는 투

여군과 대조군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 승모판 탈출증 환자군에서는 투여군에서 대조군에 비해 좌심실 수축말기내경의 유의한 감소와 구출률 유의한 증가가 있음을 관찰할 수 있었다. 따라서 이러한 소견은 비록 증상이 경미하더라도 좌심실의 유의한 확장이 관찰되는 승모판 탈출증에 의한 승모판 폐쇄부전증 환자에서 안지오텐신 전환효소억제제의 장기간 투여가 좌심실 확장의 진행을 둔화시키는 데 효과가 있을 가능성을 제시하고 있다.

본 연구의 제한점으로는 첫째 역류량 자체에 대한 정량적 평가가 이루어지지 않았다는 점을 들 수 있다. 본 연구에서는 심초음파 검사상 역류량에 대한 정량적 평가가 검사자간, 검사 장비간 오차가 심하며 특히 승모판 탈출증에서의 편측성 역류에 대해서는 그 오차의 정도가 더욱 크기에 초음파상 역류량의 정성적 평가와 함께 좌심방내경의 변화로서 역류량의 변화를 간접 평가하였으나, 심도자술이나 방사선핵종을 이용한 좌심실조영술에 의한 역류량의 정량적 추적 관찰이 이루어지지 않았다는 제약점이 있다.

둘째, 후향적인 연구로서 무작위 연구가 아니었다는 점을 들 수 있는데, 따라서 환자들의 심초음파 검사 횟수와 기간이 일정하지 않으며 추적 관찰에서 제외되는 경우에는 추적 관찰에서 제외된 시점까지의 자료만을 기준으로 하였으므로 환자들간의 추적 관찰 기간이 서로 상이 하여 통상적인 fixed effect model을 적용할 수 없었으며, random effect model을 적용하여 통계적으로 유용한 결과를 얻어 내었다.

또한 안지오텐신 전환효소 억제제외의 다른 약제로 이뇨제와 디곡신에 대한 고려를 할 수가 있는데, 디곡신을 사용한 사람의 대부분은 심방세동 환자로서 심박수 조절을 위해 사용되었다고 생각되나 이뇨제의 경우는 thiazide 계통의 이뇨제가 대부분으로 고혈압 약제로서 혹은 경도의 증상 조절을 위해 사용되었을 가능성이 제일 높지만 증상이 심해서 이뇨제를 복용하고 있는 환자가 차트상의 정보부족으로 인해 경증의 환자로 잘못 분류되었을 가능성도 완전히 배제 할 수 없으며 이는 후향적 연구의 한계라 하겠다.

이미 우리나라도 선진국형 질병 양상으로 변화하여 일차성 고립성 승모판 폐쇄부전증의 유병률이 감소하고 있는 현실에서 다수 환자에 대한 장기 추적 연구를 위해서는 불가피했다고 생각되나 앞으로의 전향적인 추적 관

찰을 통한 연구가 필요하리라고 생각된다.

요 약

배경 및 목적:

안지오텐신 전환 효소 억제제는 전부하 및 후부하의 감소 작용을 통해 많은 심질환에서의 치료 효과가 알려져 있으며, 급성 승모판 폐쇄부전증에 있어서도 그 효과가 입증되어 있으나 만성 승모판 폐쇄부전증 환자에서 장기 투여시의 효과에 대해서는 논란이 있는 실정이다.

방 법:

1984년 4월에서 2002년 7월까지 본원에서 심초음파 검사를 시행받은 승모판 폐쇄부전증 환자 중 류마티스성 승모판 폐쇄부전증과 승모판탈출증에 의한 승모판 폐쇄부전증 환자 100명을 대상으로 승모판 폐쇄부전증의 병인에 따른 안지오텐신 전환 효소 억제제의 장기 투여 효과를 알아보았다. 중등도 이상의 승모판 폐쇄부전증 환자를 대상으로 하였고 정도 이상의 동반 판막 질환을 지닌 환자는 제외하였으며 의무 기록과 심초음파 기록을 검토하여 안지오텐신 전환효소 억제제 투여군과 대조군 간에 폐쇄부전증의 병인과 투여 기간에 따른 수축기 및 이완말기 좌심실 내경, 좌심방 내경, 구출율의 변화를 관찰하였다.

결 과:

평균 관찰 기간은 5.0 ± 3.2 년이었고 류마티스성 승모판 폐쇄부전증 환자군과 승모판 탈출증 환자군에서 투여군과 대조군간에 연령, 혈압, 심초음파 지표 기저치, 안지오텐신 전환효소 억제제를 제외한 다른 복용 약제에 유의한 차이는 없었다. 류마티스성 승모판 폐쇄부전증 환자군의 경우 안지오텐신 전환효소억제제 투여군과 대조군 간에 좌심실 수축말기내경 및 이완말기내경의 변화에 있어 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 구출율의 변화 역시 투여군과 대조군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았으며, 좌심방 내경의 변화 역시 유의하지 않았다. 반면 승모판 탈출증에 의한 승모판 폐쇄부전증 환자군의 경우 안지오텐신 전환효소억제제 투여군과 대조군 간에 좌심실 이완말기내경의 유의한 차이는 관찰되지 않았으나, 수축말기내경의 경우 안지오텐신 전환효소억제제 투여군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하는 양상이었다($p=0.0014$). 이에 따라 구출율 역시 투여군에서

유의하게 증가하는 양상이 관찰되었으며($p=0.007$), 좌심방 내경도 투여군에서 유의하게 감소하였다($p=0.01$).

결 론:

안지오텐신 전환효소억제제는 승모판탈출증에 의한 정도 이하의 증상을 가진 승모판 폐쇄부전증 환자에서 장기 투여시 질병 경과의 호전을 가져올 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어: 승모판 폐쇄부전증; 승모판탈출증; 안지오텐신 전환효소억제제.

REFERENCES

- 1) Goodman DJ, Rossen RM, Holloway EL, Harrison DC. Effect of nitroprusside on left ventricular dynamics in mitral regurgitation. *Circulation* 1974;50:1025-32.
- 2) Greenberg BH, Massie BM, Brundage BH, Botvinick EH, Parmly WW, Chatterjee K. Beneficial effects of hydralazine in severe mitral regurgitation. *Circulation* 1978;58:273-9.
- 3) Greenberg BH, de Mots H, Murphy E, Rahimtoola SH. Arterial dilators in mitral regurgitation: effects on rest and exercise hemodynamics and long term clinical follow-up. *Circulation* 1982;65:181-7.
- 4) Wisenbaugh T, Sinovich V, Dullabh A, Sareli P. Six month pilot study of captopril for mildly symptomatic, severe isolated mitral and isolated aortic regurgitation. *J Heart Valve Dis* 1994;3:197-204.
- 5) Schon HR, Schroter G, Barthel P, Schomig A. Quinapril therapy in patients with chronic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 1994;3:303-12.
- 6) Yeon TJ, Oh BH, Cho YS, Hwhng KG, Park DG, Chae IH, Kim HS, Shon DW, Kim CH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Shu JD, Lee YW. Effects of long-term angiotensin converting enzyme inhibitor administration in chronic mitral regurgitation. *Korean Circ J* 1996;26:978-84.
- 7) Jeang M, Petrovich L, Adyanthaya A, Alexander J. Effects of isosorbide dinitrate on rheumatic and non-rheumatic mitral regurgitation. *J Texas Heart Inst* 1986;13:453-7.
- 8) Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802.
- 9) Braunwald E. Heart disease-a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.1026-9.
- 10) Wisenbaugh T, Skudicky D, Sareli P. Prediction of outcome after valve replacement for rheumatic mitral regurgitation in the era of chordal preservation. *Circulation* 1994;89:191-7.
- 11) Carabello BA. Mitral valve regurgitation. *Curr Probl Cardiol* 1998;23:202-41.
- 12) Kizilbash AM, Willett DL, Brickner ME, Heinle SK, Grayburn PA. Effects of afterload reduction on vena contracta width in mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:427-31.
- 13) Yoran C, Yellin EL, Becker RM, Gabbay S, Frater RW, Son-

- nenblich EH. *Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy. Am J Cardiol* 1979;43:773-7.
- 14) Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, Lee RT, Reimold SC. *The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in regurgitant orifice size. J Am Coll Cardiol* 1998;32:1819-24.
 - 15) Rothlisberger C, Sareli P, Wisenbaugh T. *Comparison of single dose nifedipine and captopril for chronic severe mitral regurgitation. Am J Cardiol* 1994;73:978-81.
 - 16) Levine HJ, Gaasch WH. *Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. J Am Coll Cardiol* 1996;28:1083-91.
 - 17) Sutton M, Plappert T, Spiegel A, Raichlen J, Douglas P, Reich N, Edmunds L. *Early postoperative changes in left ventricular chamber size, architecture, and function in aortic stenosis and aortic regurgitation and their relation to intraoperative changes in afterload: a prospective two-dimensional echocardiographic study. Circulation* 1987;76:77-89.
 - 18) Carabello BA. *The relationship of left ventricular geometry and hypertrophy to left ventricular function in valvular heart disease. J Heart Valve Dis* 1995;4 (Suppl 2):S132-9.
 - 19) Tischler MD, Rowan M, le Winter MM. *Effect of enalapril therapy on left ventricular mass and volume in asymptomatic chronic, severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. Am J Cardiol* 1998;82:242-5.