

심근경색 후 치사성 부정맥 발생의 예측인자로서 T-Wave Alternans의 유용성 평가

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실,¹ 연세대학교 의과대학 의용공학과 대학원²
황교승¹ · 전대근² · 최운정¹ · 유상용¹ · 안성균¹ · 최정현¹ · 최병주¹
정진국¹ · 최태영¹ · 최소연¹ · 윤명호¹ · 신준한¹ · 탁승제¹

Efficacy of T-Wave Alternans for the Prediction of Lethal Arrhythmic Events after Myocardial Infarction

Gyo-Seung Hwang, MD¹, Dae-Geun Jun, PhD², Un-Jung Choi, MD¹, Sang-Young Yoo, MD¹,
Sung-Gyun Ahn, MD¹, Jung-Hyun Choi, MD¹, Byoung-Joo Choi, MD¹,
Zhen-Guo Zhen, MD¹, Tae-Young Choi, MD¹, So-Yeon Choi, MD¹,
Myeong-Ho Yoon, MD¹, Joon-Han Shin, MD¹ and Seung-Jea Tahk, MD¹

¹Department of Cardiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, ²Department of Biomedical Engineering,
The Graduate School, Yonsei University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The prevention of sudden death in patients with a myocardial infarction (MI) remains the therapeutic target. T-wave alternans is as a heart rate dependent measure of repolarization, which correlates with ventricular arrhythmia vulnerability. The goals of this study were to clarify whether microvolt-level T-wave alternans (mTWA) can predict lethal arrhythmic events, and compare their role with other risk indices in predicting lethal events following a MI. **Subjects and Methods :** The mTWA was analyzed in 78 MI patients, using a power-spectral method during bicycle exercise testing. Additionally, the left ventricular ejection fraction (EF), late potentials (LP) and heart rate variability were also measured. **Results :** The mTWA was positive in 16 patients (21%), negative in 36 (46%) and indeterminate in 21 (33%). Lethal arrhythmic events developed in 7 patients (3 sudden deaths, 3 ventricular tachycardia and 1 ventricular fibrillation), during a mean follow-up of 12 ± 3 months. The event rate was significantly higher in patients with a positive mTWA (relative risk 12.0, 95% CI 1.2 to 118.1, $p=0.01$) or lower EF ($<40\%$) (relative risk 11.0, CI 1.9 to 65.0, $p=0.002$). The mTWA test exhibited the highest sensitivity, relative risk and negative predictive value, but the lowest specificity; positive predictive values were observed compared with the EF or a combination of the two indices. **Conclusion :** mTWA was closely related to the occurrence of lethal arrhythmic events in patients with a MI. Therefore, mTWA with a lower EF could be a useful screening test for the prediction of potentially lethal arrhythmic events following a MI. (Korean Circulation J 2005;35:597-604)

KEY WORDS : Myocardial infarction ; Sudden cardiac death ; Tachycardia, ventricular ; Ventricular fibrillation.

논문접수일 : 2004년 12월 15일

수정논문접수일 : 2005년 4월 11일

심사완료일 : 2005년 6월 8일

교신저자 : 황교승, 443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (031) 219-5712 · 전송 : (031) 219-5708 · E-mail : hwanggs@ajou.ac.kr

서 론

심근경색 환자에서 관상동맥성형술이나 약물요법 등 심근허혈을 개선하기 위한 적극적인 치료를 했음에도 불구하고 갑자기 사망하는 경우가 종종 있다. 급성 심근경색으로부터 생존한 환자의 5~10%는 퇴원 후 6~12개월 내에 사망하며,^{1,2)} 이중 절반이 심실빈맥이나 심실세동 등 치사성 부정맥에 의한 돌연사(sudden cardiac death) 형태인 것으로 알려져 있다.³⁾ 따라서 치사성 부정맥의 발생을 예측하여 적절한 예방적 치료를 하는 것은 기존의 약물요법,⁴⁾ 혈전용해요법,⁵⁾ 관상동맥성형술⁶⁾ 등과 더불어 심근경색의 치료와 예후에 있어 매우 중요한 부분을 차지한다고 할 수 있다.

치사성 부정맥의 발생을 예측하기 위한 검사 방법으로 심초음파에서 좌심실 구혈율(ejection fraction, EF),⁷⁾ Holter 심전도,⁸⁾ signal-averaged electrocardiography(SAECG)에 의한 late potentials,⁹⁾ heart rate variability(HRV),⁸⁾ QT dispersion,¹⁰⁾ baroreflex sensitivity(BRS)¹¹⁾ 등 다양한 비침습적 검사법이 시도 되었으며 그 유용성이 입증되기도 했으나 연구결과마다 이견이 있는 실정이다.

표준 심전도에서 육안으로 관찰할 때 교대로 나타나는 T파 모양의 변화 즉 T파교대파(T wave alternans, TWA)는 재분극의 이상 소견을 나타내는 것으로 치사성 부정맥이 발생하기 쉬운 상태인 것을 의미하며 심근경색,¹²⁾ long QT 증후군,¹³⁾ 대사나 전해질 이상¹⁴⁾ 등 여러 임상적 상황에서 심실성 부정맥의 발생을 예측할 수 있는 지표임이 증명되었으나 실제로 임상에서 심전도의 TWA 소견을 관찰할 수 있는 경우는 드물다. 최근 심전도 전기신호의 microvolt level에서 TWA를 분석할 수 있는 기술이 개발되었고 이러한 microvolt-level의 TWA(mTWA)도 치사성 심실성 부정맥의 발생 가능성을 예측할 수 있는 유용한 지표임이 증명된 후¹⁵⁾ 돌연사 발생이 흔한 확장성 심근증,¹⁶⁾ Brugada 증후군,¹⁷⁾ 심근경색증¹⁸⁾ 등 여러 심장질환을 대상으로 치사성 심실성 부정맥의 발생을 예측함에 있어 mTWA의 역할에 대한 연구가 진행되었고 그 유용성이 어느 정도 입증된 바 있다. 하지만 연구자마다 연구대상이나 방법에 차이가 있어 일관된 결과는 보여주지 못하고 있다.

mTWA를 측정하는 프로그램이 아직 국내에는 도입되지 않아 이에 대한 연구가 전무한 상태였으나 최근 국내 의공학팀에 의해 mTWA를 측정할 수 있는 프로그램이 자체 개발되었다. 따라서 본 연구는 급성심근경색 환자를 대상으로 돌연사를 일으키는 치사성 심실성 빈맥의 발생을 예측하기 위해 mTWA와 기존의 여러 예측인자 late potentials, 좌심실 구혈율, heart rate variability 등을 측정하고 그 유용성을 비교 평가하는 전향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대상 환자의 선정

2002년 5월부터 2004년 1월까지 아주의료원 순환기 내과를 방문한 심근경색 환자 중 검사에 동의한 78명을 대상으로 하였으며 이중 69명(88%)이 급성심근경색 환자였다. 연구기간 중 입원한 급성심근경색 환자는 모두 퇴원 시 검사를 권유하였고 이때 동의한 69명의 환자가 연구에 포함되었다. 나머지 9명은 심근경색 발생 후 경과 기간이 1년 이내인 환자들이었다. 심근경색의 진단기준은 1) 전형적인 흉통이나 호흡곤란이 30분 이상 지속, 2) 심근효소의 수치가 정상치의 2배 이상 상승, 3) 심전도의 연속되는 2개 이상의 전극에서 심근경색에 특징적인 ST 상승 등 조건에서 2개 이상 해당되면 심근경색으로 진단한다. 모든 대상 환자는 primary PTCA 혹은 delayed PTCA를 시행하여 성공적인 재관류 시술이 이루어진 경우에 한하였다. 제외기준은 1) 75세 이상의 고령, 2) 심방세동, 3) 빈번한 심실조기박동(≥ 10 beats/min), 4) 서맥(<40 beats/min), 5) 각차단(bundle branch block), 6) 심장판막질환, 심근증, 심근염, 7) 영구형 심박동기 삽입상태, 8) 베타차단제 등 항부정맥제의 복용 등이었다.

mTWA의 측정

연세대학교 의공학과에서 독자적으로 개발한 스펙트럼 분석법을 이용하여 측정하였으며 심근경색 후 적어도 2주 이상 경과한 상태에서 시행하였다. 측정 프로그램의 신뢰도 문제는 25세에서 32세 사이의 건강한 성인 남자 10명을 대상으로 하여 검증하였는데 특별한 심장질환이 없고 과격한 운동에도 무리를 느끼지 않는 피검자의 경우에는 TWA가 존재하지 않는다고 가정하여도 크게 문제되지 않으므로 TWA가 존재하지 않는 심전도를 측정하여 가상의 TWA를 첨가하여 실험하였다. 심전도 측정은 X, Y, Z 리드를 측정하였고, Sampling frequency 혹은 Resolution은 1,000 샘플/초에 16 bit 해상도의 A/D 변환기를 사용하였다. 실험에 사용한 가상의 TWA는 Gaussian 함수를 이용하여 생성하였고, V_{alt} 값이 $5 \mu V$ 내외가 되도록 크기를 조정하였다. 심박수에 따라 QT 간격이 계속 변한다는 점을 고려하여 Bazett가 고안한 QTc 식을 이용하여 심박수에 따라 맥동의 폭을 변화시켜 첨가하였다. 즉 심전도 데이터에 임의의 비율로 T파의 크기를 변화시켜 TWA가 측정되는지 확인하였다. 본 연구에 사용된 운동부하방법과 심전도 분석 방법은 다음과 같다.

Exercise protocol

mTWA를 측정하기 위한 적절한 심박수는 보통 100~120 beats/min이므로 bicycle ergometer(ERG 550A MARQUETTE)를 이용하여 심박수를 110 beats/min까지 올린다.

분석 방법

mTWA를 측정하기 위한 신호 분석은 5단계로 구분된다. 각 단계는 신호 측정, QRS 검출 및 기점 설정, 데이터 재배열, 주파수 분석 및 최종 spectrum 구성, alternans voltage(V_{alt})와 alternans ratio(R_{alt}) 값 계산 순으로 진행된다.

신호 측정

미세한 TWA를 측정하기 위해서는 일반적으로 late potential을 측정하는 수준이 요구되며, 신호를 측정할 때는 시간 축이 어긋나서 발생하는 오차를 없애기 위해 신호 샘플링 간격을 1 ms, A/D 변환기의 해상도는 16-bit로 측정한다. 신호를 디지털로 변환하기 전에 심전도 이외의 고주파 잡음신호 제거 및 anti-alias를 위해 300 Hz의 저역통과용 필터를 사용한다.

QRS 검출 및 기점 설정

측정되어 디지털 신호로 변환된 데이터는 심전도 특징에서 구분하기 쉬운 QRS를 검출한다. 검출 알고리즘은 QRS의 구성하는 주파수 성분 중에서 다른 신호와 신호 대 잡음비가 가장 높은 영역인 17 Hz 정도의 신호를 강조하는 방법으로 17 Hz를 중심으로 하는 대역 통과필터를 이용하고, 일정한 임계 값을 넘는 부분을 QRS로 정하는 방법이다. 이 방법으로 QRS의 대략적 위치를 검출한다. 검출된 QRS 위치를 중심으로 일정한 영역을 선택하여 각각의 QRS를 상호상관관계(cross-correlation)를 구하는 알고리즘에 적용하면, 서로 상관관계가 가장 높은 순간을 찾을 수 있으며, 이 때의 시간 축 위치를 각 QRS의 기점으로 정한다.

데이터 재배열

정해진 기점을 기준으로 128개의 연속된 QRS와 ST-T 구간을 발생 순서에 따라 배열하고 이를 수식으로 고려하면 QRS의 발생순서와 정해진 기점을 기준으로 한 시간이라는 두 가지 차원의 2차 행렬로 구성된다. 즉, 하나의 QRS, ST-T 구간을 $v_n=[x_n(1) \ x_n(2) \ \dots \ x_n(t)]$ 라는 1차 행렬로 표현하고, 재배열한 데이터는 다음과 같은 2차 행렬로 표현된다.

$$V = \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ \vdots \\ v_{128} \end{bmatrix}$$

이 행렬의 행의 개수는 128이고, 열의 개수는 QRS에서 T 끝 부분까지의 길이에 따라 다르게 설정된다.

주파수 분석 및 최종 Spectrum 구성

재배열된 형태에서 2차 행렬의 열을 구성하는 성분은 각 QRS의 기점에서 같은 시간 간격을 갖는다. 이 열을 구성하

는 128개의 데이터를 취하면, 동일한 모양에서 발생된 128개의 연속된 신호가 취해진다. 이는 128개의 시간에 대한 순열 데이터로 표현된다. 이 연속적 데이터를 FFT(fast Fourier transform)로 변환하여, power spectrum을 관찰한다. 분석할 필요가 없는 QRS 구간은 제외하고 ST-T 구간에 대한 모든 시점에서 FFT 변환으로 power spectra를 구하고, 구해진 각각의 power spectra를 더하여 하나의 spectrum를 만든다. 주파수 분석에서 TWA 이외에 호흡과 폐달을 돌릴 때 생기는 신호가 두드러지게 나타난다.

V_{alt} 와 R_{alt} 값 계산

최종 spectrum의 0.5 cycles/beat 위치에 있는 값이 repolarization alternans이고, 이를 ΣT 로 표시한다. 그러나 이 값은 0.33~0.49 cycles/beat으로 정의되는 잡음대역의 영향을 받으며, 이를 고려하여 R_{alt} 를 구하는데, 이 값은 다음 식으로 정의 된다.

$$R_{alt} = (\Sigma T - \mu_{noise}) / \sigma_{noise}$$

또한 잡음의 영향을 받지 않은 순수한 alternans 값 V_{alt} 은

$$V_{alt} = \sqrt{\Sigma T - \mu_{noise} / \text{ST-T duration}}$$

여기에서, μ_{noise} 는 잡음대역의 평균값이고, σ_{noise} 는 잡음대역의 표준편차이다.

판정 방법

mTWA의 판정에서는 V_{alt} 과 R_{alt} 에 대한 임계 값과 심박수에 관한 상호 관계를 나타내는 일정한 규칙에 따라 이루어진다. V_{alt} 의 임계 값은 $1.9 \mu V$, R_{alt} 의 임계 값은 3이며, 두 값이 모두 임계 값 이상일 경우에 alternans가 존재한다고 보며, 심박수와와의 관계를 나타내는 규칙을 적용하여 양성(positive), 음성(negative) 그리고 불확정(indeterminate)의 3가지 결과로 판정한다. Alternans가 110 beats/min의 심박수 이하에서 1분 이상 지속되면 양성으로 판정하고 105 beats/min 이상의 심박수에서도 양성 기준에 들지 않으면 음성으로 판정하였다.¹⁹⁾

Heart rate variability(HRV)의 측정

Holter 심전도의 기록은 SEER Light Ambulatory Recorder/Controller(Software Version 1, GE Medical Systems)를 이용하여 심근경색 발생 6개월 이내에 2회 이상 측정하여 치사성부정맥의 발생유무를 관찰함과 동시에 heart rate variability와 비지속성 심실빈맥의 발생유무도 관찰하였는데 heart rate variability는 24시간 전체 데이터를 분석하여 SDNN(the standard deviation of consecutive RR intervals)가 70 ms 이하일 때 양성으로 판정하였다.⁸⁾

좌심실구혈율(Left ventricular ejection fraction: EF)

심근경색 2일에서 7일 사이에 심초음파(Sequoia, C256,

Siemens, California, USA)를 시행하여 EF를 측정하였다.

Signal-averaged electrocardiogram(SAECG)

SAECG(HiRes, GE Medical Systems, filtering frequency: 40~250 Hz)는 mTWA 검사 시 동시에 시행하였으며 i) filtered QRS duration >114 ms ii) root mean square voltage of the terminal 40 ms of the filtered QRS complex <20 μ V iii) duration of signals <40 μ V in the terminal filtered QRS >38 ms의 3가지 조건 중 2개 이상 해당되면 late potentials이 양성인 것으로 판정하였다.⁹⁾

주적관찰 및 연구종료 시점

2주 내지 4주 간격으로 외래 추적관찰하면서 환자의 상태를 검진하고 환자가 도중에 심계항진, 어지러움, 실신 등 증상을 호소하면 가능한 한 빨리 응급실을 찾을 것을 권유하였다. 치사성 부정맥이 발생하면 연구를 종료하는데 치사성 부정맥의 정의는 혈액학적으로 안정된 증상을 동반한 30초 이상 지속되는 심실빈맥이나 혈액학적으로 불안정한 심실빈맥이나 심실세동, 돌연사가 해당된다. 심근경색 발병 7일 이내에 발생한 치사성 부정맥은 연구에서 제외하였다.

통계 분석

통계 분석은 SPSS for Windows version 11.5(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였으며 모든 측정값은 평균값 \pm 표준편차로 표시하였고 치사성 부정맥의 발생 유무에 따른 예측인자의 비교를 위해 연속변수의 경우 student t-test, 연속변수가 아닌 경우에는 Chi-square test를 시행하였다. 치사성 부정맥의 발생과 관련된 예측인자를 찾기 위해 Cox regression model을 이용하여 relative risk와 95% confidence intervals을 계산하였고 치사성 부정맥의 발생률의 차이는 Kaplan-Meier method를 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

총 78명의 환자가 연구에 참여하였으며 추적관찰기간은 평균 12 \pm 3개월 이었다. 이중 치사성 부정맥은 7명(9%)에서 발생하였다. 치사성 부정맥이 발생한 시기는 급성 심근경색 후 평균 2.9 \pm 2.3개월 이었고 치사성 부정맥의 발생양상은 지속성 심실빈맥 3명, 심실세동 1명, 돌연사 3명이었다. 치사성부정맥의 발생 유무에 따라 환자 군을 나누었을 때 성별이나 연령, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연과 같은 과거력, 이전에 심근경색을 앓은 경력, 전벽심근경색, 베타차단제의 복용유무 등 기준에 위험인자로 알려진 여러 항목에서 두 군 간에 차이는 없었다. 관상동맥성형술은 전례에서 시행되었다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of 78 patients with and without lethal arrhythmic events after myocardial infarction

Variables	LAE	No LAE	p
Patients (n)	7	71	
Age (yr)	53.7 \pm 11.8	60.6 \pm 11.5	NS
Sex, male (n)	6	57	NS
History			
Hypertension (n)	6	24	NS
DM (n)	2	9	NS
Hyperlipidemia (n)	0	25	NS
Smoking (n)	4	51	NS
Previous MI (n)	1	4	NS
Anterior MI (n)	3	32	NS
PTCA (n)	7	71	NS
Beta blocker (n)	4	40	NS
mTWA (n)	4	12	0.011
EF (<40%, n)	5	10	0.002
Late potential (n)	3	11	NS
HRV (SDNN<70 ms, n)	2	5	NS

LAE: lethal arrhythmic event, DM: diabetes mellitus, MI: myocardial infarction, PTCA: percutaneous coronary angioplasty, mTWA: micro-volt level T wave alternans, EF: ejection fraction, LP: late potential, HRV: heart rate variability, SDNN: standard deviation of consecutive RR intervals, NS: not significant

위험예측인자의 분석 결과

mTWA

mTWA 측정은 심근경색 후 평균 23.6 \pm 14.1일 후에 시행하였으며 총 78명 중 양성 16명(21%), 음성 37명(47%), 불확정 25명(32%)이었다. 양성과 음성으로 판정된 대표적인 예는 Fig. 1과 같다. 불확정으로 판정된 25명 중 13명은 전극과 피부와의 접촉 불량이나 운동부하검사 시 발생하는 몸의 움직임, 호흡 등에 의해 발생하는 잡음에 의해, 4명은 운동부하검사 시 발생한 빈번한 심방 혹은 심실 조기수축으로 인해, 8명은 mTWA를 1분 이상 지속 시킬 수 없어 불확정 판정을 받았다. 치사성 부정맥의 발생유무와 관련지어 비교하였을 때 mTWA가 양성일 경우 유의하게 두 군 간에 차이가 있었다(Table 1, 2).

그 외 예측인자

Late potential은 총 64명에서 mTWA 검사 직전 시행하였으며 14명(22%)이 양성, 50명(78%)이 음성이었다. 이중 치사성 부정맥이 발생한 경우는 6명, 발생하지 않은 경우는 58명이었고 late potential이 양성이면 치사성 부정맥이 발생한 경우는 3명이었다. Heart rate variability는 57명 중 7명(12%)에서 양성, 50명(88%)에서 음성이었고 이중 치사성 부정맥이 발생한 경우는 7명, 발생하지 않은 경우는 50명이었다. HRV가 양성이면 치사성 부정맥이 발생한 경우는 2명이었다. 비지속성 심실빈맥은 3명이 관찰 되었으나 모두 치사성 부정맥이 발생하지 않은 경우였다. EF가 40%이

하인 경우는 78명 중 15명(19%)이었다. 이 중 EF가 40% 이하인 경우만이 치사성 부정맥의 발생과 유의한 연관성을 보였다(Table 1, 2).

치사성 부정맥이 발생한 7명의 환자에 대한 위험예측인자

의 검사 결과를 종합해 보면 mTWA의 경우 양성 4명, 음성 1명, 불확정 2명이었다. LP와 HRV는 각각 2명이 양성이고 EF가 40%이하인 경우는 5명이었다. 4개의 위험예측인자 모두가 양성인 경우는 1명 있었다.

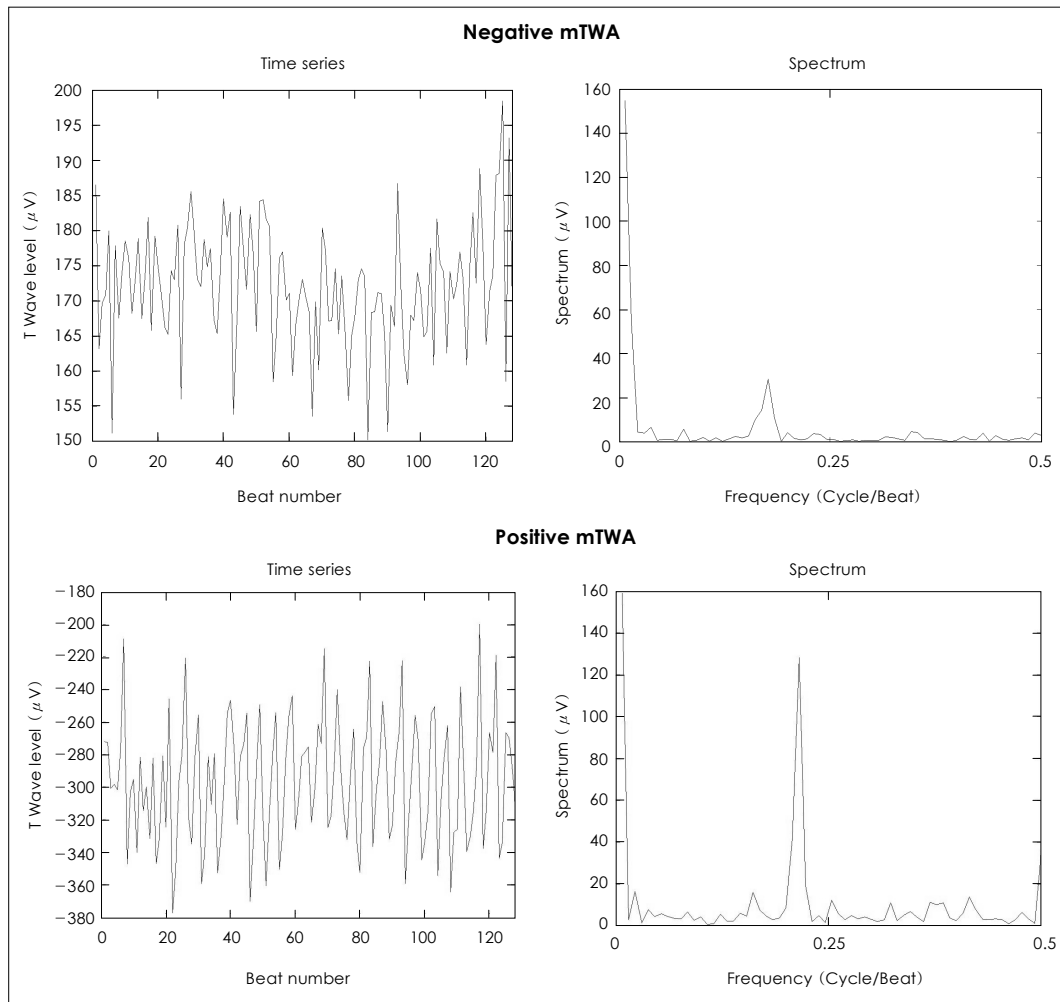


Fig. 1. Representative alternans negative and positive results. The amplitudes of the corresponding points on the T wave for 128 beats are measured. A time series consisting of these 128 amplitudes is created. The power spectrum of this time series is computed using fast fourier transform (FFT) methods. Microvolt-level T wave alternans appears as a peak at exactly one half of the beat frequency (0.5 cycles/beat). mTWA: micro-volt level T wave alternans.

Table 2. Prevalence of positivity of four risk indicators

	mTWA	LP	HRV	EF (< 40%)
Positive (n)	16 (21%)	14 (22%)	7 (12%)	15 (19%)
Negative (n)	37 (47%)	50 (78%)	50 (88%)	63 (81%)
Indeterminate (n)	25 (32%)			

mTWA: micro-volt level T wave alternans, LP: late potential, HRV: heart rate variability, EF: ejection fraction

Table 3. Predictive values of each risk indicator when used alone or combined two risk indicators

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV	RR (95% CI)	p
mTWA	80	75	25	97	12.0 (1.2-118.1)	0.011
EF (<40%)	71	86	33	97	11.0 (1.9-65.0)	0.002
MTWA+EF (<40%)	43	92	33	94	8.1 (1.4-45.1)	0.007

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, RR: relative risk, CI: confidence interval, mTWA: micro-volt level T wave alternans, LP: late potential, HRV: heart rate variability, EF: ejection fraction

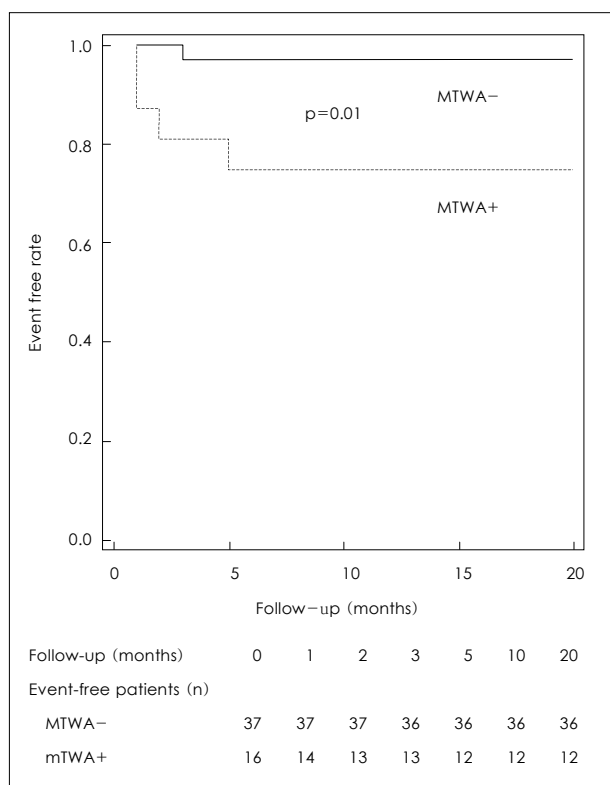


Fig. 2. Kaplan-Meier curves for lethal arrhythmic event-free rates based on the result of micro-volt level T wave alternans measurement during exercise. mTWA: micro-volt level T wave alternans.

치사성 부정맥 발생과의 연관관계에서 통계적 유의성이 입증된 mTWA와 EF를 각각 혹은 둘을 조합하였을 때의 민감도, 특이도, 양성예측율, 음성예측율, 비교위험도를 비교하였을 때 mTWA의 경우 민감도, 음성예측율, 비교위험도에서 가장 높은 수치를 보였고 특이도와 양성예측율은 가장 낮았다(Table 3).

Fig. 2는 mTWA의 분석 결과에 따른 event-free curve를 나타내며 mTWA가 음성일 때 생존율이 유의하게 높은 것을 알 수 있다.

고 찰

전기적교대파(electrical alternans)는 1908년 Hering²⁰⁾에 의해 처음 보고 되었고, 이어 이 현상이 심박수의 현저한 상승이나 심근이 손상되거나 중독 되었을 때 나타난다는 것을 알게 되었으나²¹⁾ 임상적으로 관찰할 수 있는 경우가 매우 드물어²²⁾ 이후 별로 큰 관심을 끌지는 못하였다. 하지만 TWA가 허혈성 심질환을 비롯한 여러 가지 심장질환에서 심실성 부정맥의 발생과 연관이 있다는 것이 밝혀지고 microscopic level에서의 TWA의 측정법이 개발되고 이 또한 치사성 심실성 부정맥의 발생과 밀접한 연관이 있다는 것이 증명됨¹⁶⁾으로써 광범위하게 임상적 적용을 할 수 있게 되었다.

전기적교대파의 발생기전은 박동마다 교대로 다른 세포군

이 흥분되거나,²³⁾ 활동전위 파동의 변화,²⁴⁾ 흉곽내 심장의 움직임 자체²⁵⁾ 등에 의한 것으로 알려져 있다. 또한 전기적 교대파가 심실성 부정맥을 발생시키는 기전은 심실내 재분극의 연장(prolongation of repolarization)이 균일하게 일어나지 않고 불응기의 분산(dispersion of refractoriness) 정도가 증가되어 회귀(reentry)의 발생이 용이하게 된다는 가설²⁶⁾과 활동전위의 교대파에 의한다는 가설²⁷⁾이 있다. 활동전위의 교대파는 활동전위기간과 바로 전 이완기간(diastolic interval)의 상관관계를 나타내는 상환곡선(restitution curve)의 영향을 받으며 활동전위 상환곡선의 기울기가 1 이상일 때 파동의 깨짐이 나타나 나선파(spiral wave)의 회귀가 용이하게 된다.²⁸⁾

mTWA를 이용한 임상연구는 다양하게 진행되어 왔는데 1998년 Hohnloser 등¹⁹⁾은 95명의 심실성 빈맥을 경험한 환자를 대상으로 체내제세동기(implantable cardioverter defibrillator, ICD)를 삽입한 후 치사성 부정맥의 발생과 mTWA를 비롯한 좌심실 구혈율, Baroreflex sensitivity, late potentials, heart rate variability, QT dispersion 등 여러 위험예측인자와의 상관관계를 관찰하였다. 이 연구에서 관찰 종료시점은 심실성 부정맥의 발생으로 적절한 전기충격이 발생했을 때로 정하였고, 환자는 허혈성심질환 75%, 확장성 심근증 17%, 비대성심근증 2% 등으로 구성 되었으며, 연구 결과 mTWA가 양성인 경우와 좌심실구혈율이 저하되어 있을 때만이 위험예측인자로서 통계적 의미가 있었다. 이 연구에서 체내제세동기 시술 전 심전기생리검사를 시행하여 심실성 빈맥의 유발유무를 관찰하였는데 프로그램 된 전기자극에 의해 심실성 빈맥이 유발된 경우도 위험예측인자로서의 유용성이 없는 것으로 나타났다. 그 후 313명의 실신이나, 심정지, 비지속성 심실빈맥, 상심실성 빈맥을 경험한 환자를 대상으로 한 다기관 연구에서도 mTWA, late potentials, 심전기생리검사 등을 비교했을 때 mTWA의 비교 위험도(relative risk)가 가장 높았으며 독립적인 위험예측인자로서 의미가 있었다.²⁹⁾ 심근경색 환자만을 대상으로 한 Ikeda 등의 연구에서는 mTWA, late potentials, 좌심실기능부전 모두가 독립적인 위험예측인자로서 그 가치가 입증되었으나 mTWA의 경우 민감도(93%)와 음성예측율(98%)은 매우 높으나 양성예측율(28%)은 매우 낮았다. 그러나 mTWA와 late potential을 조합하면 가장 높은 양성예측율(50%)을 얻을 수 있었다고 보고하였다.¹⁹⁾ 그러나 심근경색 환자를 대상으로 한 Tapanainen 등의 연구 결과는 이와 달랐는데 mTWA의 판정 결과에는 상관없이 mTWA 검사 당시 환자가 운동부하검사를 수행할 운동능력이 없거나 목표 심박수인 분당 105회에 이르지 못하는 경우가 심장사를 예측하는데 가장 중요한 예측인자라고 보고하였다.³⁰⁾

본 연구에서는 심근경색 환자에서 치사성 부정맥의 발생을 예측할 수 있는 여러 인자 중 mTWA가 양성이거나 좌심실 부전이 있을 때만이 치사성 부정맥의 발생과 밀접한 관

련이 있는 것으로 나타났으며 나머지 late potentials이나 heart rate variability는 관련이 없었다. mTWA와 좌심실 부전 혹은 둘 다 양성인 경우를 비교 분석하였을 때 mTWA는 민감도, 음성예측율, 비교위험도에서 가장 높았으며 특이도와 양성예측율은 가장 낮았다. 이중 음성예측율은 97%로 이전의 다른 연구들과 같이 비교적 높은 수치를 보였다. mTWA와 좌심실부전이 동시에 양성일 경우 예측지표들의 수치가 상승할 것으로 예상했으나 특이도만 상승했을 뿐 나머지 예측지표에는 상승효과가 없었다. 대상 환자 중 4가지 위험예측인자가 모두 양성인 경우가 1예 있었는데 추적관찰 중 치사성 부정맥이 발생하였다. 따라서 심근경색 환자에서 좌심실부전 혹은 mTWA가 양성인 경우 치사성 부정맥이 발생할 가능성이 매우 높다고 예측할 수 있으며 이를 근거로 ICD 시술 등 적극적인 예방적 치료를 한다면 돌연사의 발생을 줄여 심근경색 환자의 전체 사망률을 낮추는데 크게 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

연구의 제한점

대상 환자인 심근경색 환자를 선택함에 있어 진구성심근경색 환자 9명이 포함되어 급성심근경색 환자만을 대상으로 했을 때와 다른 결과가 나왔을 가능성이 있고 다 기관 연구가 아닌 단일 기관의 연구라는 한계 때문에 환자 대상이 일정 부분 제한되고 선택적이었다는 점이다. 이는 향후 상용화 된 프로그램이 도입됨으로써 많은 환자를 대상으로 하는 다 기관 연구 등을 통해 극복될 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

배경 및 목적 :

심근경색 환자에서 돌연사의 주요 원인인 치사성 부정맥의 발생을 미리 예측하고 이를 적극적으로 예방하는 것은 심근경색 치료의 매우 중요한 부분을 차지한다고 할 수 있다. Micro-volt level T-wave alternans(mTWA)는 심박수에 따른 재분극의 이상 소견을 나타내며 심실성 빈맥의 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 mTWA와 더불어 기존의 위험예측인자가 심근경색 후 치사성 부정맥의 발생과 연관성이 있는지 규명해 보고자 하였다.

방 법 :

78명의 심근경색 환자를 대상으로 mTWA, 좌심실 구혈율, late potentials, heart rate variability 등을 측정하고 치사성 부정맥의 발생과의 연관성을 비교 분석하는 전향적 연구를 시행하였다.

결 과 :

mTWA의 측정결과는 총 78명 중 양성 16명(21%), 음성 37명(47%), 불확정 25명(32%)이었다. 평균 12±3개월 간의 추적관찰 기간 중 7명에서 치사성 부정맥이 발생하였다. 위

험예측인자 중 mTWA(relative risk 12.0, 95% confidence interval 1.2 to 118.1, p=0.01)와 좌심실기능부전(relative risk 11.0, confidence interval 1.9 to 65.0, p=0.002)이 치사성 부정맥의 발생을 미리 예측할 수 있는 지표로 통계적 의미가 있었다. 특히 mTWA는 좌심실기능부전, 혹은 mTWA와 좌심실부전이 동시에 있는 경우와 비교했을 때 민감도, 비교위험도, 음성예측율은 가장 높았고 특이도, 양성예측율은 가장 낮았다.

결 론 :

mTWA는 심근경색 후 치사성 부정맥의 발생과 밀접한 관련이 있었으며 좌심실기능부전과 더불어 치사성 부정맥의 발생을 예측하는 유용한 지표가 될 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어 : 심근경색 ; 돌연심장사 ; 심실빈맥 ; 심실세동.

본 논문은 2003년 대한순환기학회 산학협동 연구비의 지원을 받았음.

REFERENCES

- 1) Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s: their risk factors, stratification and survival in Canada. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1119-27.
- 2) Volpi A, DeVita C, Franzosi MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of the GISSI-2 data base. *Circulation* 1993;88:416-29.
- 3) Underwood RD, Sra J, Akhtar M. Evaluation and treatment strategies in patients at high risk of sudden death post myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1997;20:753-8.
- 4) Yoon MH, Tahk SJ, Choi SY, et al. Microvascular integrity and ventricular function according to early ST-segment resolution in myocardial infarction. *Korean Circ J* 2003;33:183-95.
- 5) Yoo BS, Yoon JH, Park KS, et al. The effect of thrombolysis on the status of infarct-related coronary artery and left ventricular function in acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 1995;25:738-46.
- 6) Tahk SJ. Editorial intracoronary stenting in acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 1997;27:7-12.
- 7) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleriger R, Miller JP, Rolnitski LM. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the two years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-8.
- 8) Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era: The GISSI-2 results. *Circulation* 1996;94:432-6.
- 9) Gomes JA, Winter SL, Martison M, Machac J, Stewart D, Targonsky A. The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables relative to clinical variables, ejection fraction and ventricular premature beats: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:377-84.
- 10) Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:945-8.
- 11) la Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478-84.
- 12) Verrier RL, Nearing BD. Electrophysiologic basis for T-wave alternans as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:445-61.

- 13) Zereba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ. *T-wave alternans in idiopathic long QT syndrome. J Am Coll Cardiol* 1994;23:1541-6.
- 14) Reddy CV, Kiok JP, Khan RG, el-Sherif N. *Repolarization alternans associated with alcoholism and hypomagnesemia. Am J Cardiol* 1984;53:390-1.
- 15) Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. *Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmia. N Engl J Med* 1994;330:235-41.
- 16) Kitamura H, Ohnishi Y, Okajima K, et al. *Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol* 2002;39:295-300.
- 17) Ikeda T, Sakurada H, Skabe K, et al. *Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. J Am Coll Cardiol* 2001;37:1628-34.
- 18) Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. *Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 2000;35:722-30.
- 19) Hohnloser SH, Klingenhoben T, Li YG, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ. *T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1258-68.
- 20) Hering HE. *Das Wesen des Herzalernans. Munchen Med Wochenshr* 1908;4:1417-21.
- 21) Lewis T. *Notes upon alternation of the heart. Q J Med* 1910;4:141-4.
- 22) Kalter HH, Schwartz ML. *Electrical alternans. N Y State J Med* 1948;1:1164-6.
- 23) Brody JG, Rossman PL. *Electrical alternans: report of two additional cases. JAMA* 1937;108:799-802.
- 24) Boyett MR, Jewell BR. *Analysis of the effects of changes in rate and rhythm upon electrical activity in the heart. Prog Biophys Mol Biol* 1980;36:1-52.
- 25) Colvin J. *Electrical alternans: case report and comments on the literature. Am Heart J* 1958;55:513-7.
- 26) Kuo CS, Amlie JP, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. *Dispersion of monophasic action potential durations and activation times during trial pacing, ventricular pacing, and ventricular premature stimulation in canine ventricles. Cardiovas Res* 1983;17:152-61.
- 27) Chinushi M, Restivo M, Caref EB, el-Sherif N. *Electrophysiological basis of arrhythmogenicity of QT/T alternans in the long-QT syndrome: tridimensional analysis of the kinetics of cardiac repolarization. Circ Res* 1998;83:614-28.
- 28) Karma A. *Spiral breakup in model equations of action potential propagation in cardiac tissue. Phys Rev Lett* 1993;71:1103-6.
- 29) Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al. *A comparison of T-wave alternans, signal-averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. J Am Coll Cardiol* 2000;36:2247-53.
- 30) Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KEJ, Huikuri HV. *Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: result of a prospective follow-up study. J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:645-52.