

확장성 심근병증 환자에서 ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine 스캔을 이용한 악성 심실성 빈맥의 예측

영남대학교 의과대학 순환기내과학교실,¹ 핵의학교실²

김동희¹ · 신동구¹ · 조인호² · 김 웅¹ · 이상희¹
홍그루¹ · 박종선¹ · 김영조¹ · 심봉섭¹ · 강상욱¹

The Significance of Cardiac Sympathetic Nerve Imaging with ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine for Predicting the Occurrence of Ventricular Tachycardia in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

Dong-Hee Kim, MD¹, Dong-Gu Shin, MD¹, In-Ho Jo, MD², Woong-Kim, MD¹,
Sang-Hee Lee, MD¹, Geu-Ru Hong, MD¹, Jong-Sun Park, MD¹,
Young-Jo Kim, MD¹, Bong-Sup Shim, MD¹ and Sang-Wook Kang, MD¹

¹Division of Cardiology, Departments of Internal Medicine and ²Nuclear Medicine, Yeungnam University Hospital, Daegu, Korea

ABSTRACT

Background and Objective: Ventricular arrhythmia is an important cause of death in patients suffering with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM). The decreased uptake or increased “washout” of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG)-derived radioactivity is associated with a worse prognosis or severe disease in patients with cardiac diseases. **Subjects and Methods:** Forty patients (28 men, mean age: 56.5 ± 13.0 years) with angiographically proven IDCM were studied and divided into 2 groups: the patients with clinically documented ventricular tachycardia (VT) and IDCM (group A; 17 patients), and the patients without VT, but with IDCM (group B; 23 patients). The normal control group (7 men, mean age 62.4 ± 7.9) was compared these patients. ^{123}I -MIBG was evaluated by the early (15 min) and delayed (3hours) uptake, the heart to mediastinum uptake (H/M) ratio and the global and regional washout ratio (WOR) that was defined as the [early H uptake-delayed H uptake]/early H uptake. The clinical variables, echocardiographic parameters and ^{123}I -MIBG-derived parameters were compared among three groups. **Results:** There were no significant differences in age and the echocardiographic parameters between the groups A and B. A significant negative correlation was present between the early inferior wall H/M ratio and the LVEDD (Spearman’s correlation, $r=-0.412$, $p=0.08$), and the early inferior H/M ratio and the LVESD (Spearman’s correlation, $r=-0.463$, $p=0.03$). Only the delayed lateral wall uptake was significantly lower in group A than that in group B (23.3 ± 5.3 versus 27.8 ± 8.4 , respectively $p=0.042$). The regional WOR was not statically different among the three groups. **Conclusion:** Cardiac ^{123}I -MIBG SPECT partially reflects the vulnerability for the occurrence of VT in patients suffering with IDCM. These results support the feasibility of using cardiac ^{123}I -MIBG SPECT as a prognostic tool in IDCM patients. (Korean Circulation J 2007;37:510-516)

KEY WORDS: Cardiomyopathy, dilated ; Radionuclide imaging ; Tachycardia, ventricular.

Received: March 20, 2007

Revision Received: June 22, 2007

Accepted: August 18, 2007

Correspondence: Dong-Gu Shin, MD, Division of Cardiology, Departments of Internal Medicine, Yeungnam University Hospital, 317-1 Daemyeong-dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea

Tel: 82-53-620-3843, Fax: 82-53-654-8386, E-mail: dgshin@med.yu.ac.kr

서론

심장 핵의학 영상에는 사용하는 방사성 의약품의 특성에 따라서 심근 관류 영상, 분자 영상, 수용체 영상이 있다. 수용체 영상 중 특히 장기에 분포된 자율신경을 영상화하기 위한 방법으로 잘 알려진 것이 ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG)이다.

흔히 갈색종의 진단에 사용되는 ^{123}I -MIBG는 노르에피네프린의 유사체로 접합 전 아드레날린 수용체에 수용되어 신경 자극이 오면 신경 말단으로 분비된다.¹⁾ 하지만 노르에피네프린과는 상이하게 monoamine oxidase (MAO)나 catechol-O-methyltransferase (COMT)와 같은 효소에 의해 파괴되지 않고 남아 있기 때문에 교감신경의 기능 부전 및 탈신경 정도를 영상화 할 수 있다.²⁾

심장의 ^{123}I -MIBG 영상은 부정맥, 관상동맥질환, 비후성 및 확장성 심근병증, 약제 유발성 심근병증에 이환되어 있는 환자에게 적용할 수 있다.³⁾

우리나라에서도 이미 약 10여 년 전에 확장성 심근병증 환자에서 심근 MIBG 섭취정도가 교감신경 분포의 손상유무와 관련이 있다는 연구가 있으며 또한 변이성 협심증 환자의 진단에 심근 MIBG 섭취 불균형이 민감하다는 등 MIBG 영상과 심근 교감신경 부전의 연관성에 관한 연구가 있었다.^{4,5)}

특히 울혈성 심부전 환자나 확장성 심근병증 환자의 급성 심장 사망의 예측 인자로 좌심실 구출률과 함께 ^{123}I -MIBG 영상을 이용한 지표의 중요성이 많은 연구에서 밝혀졌다.^{6,7)} 확장성 심근병증 환자들에서 심실성 부정맥이 심장돌연사의 주요한 원인이라는 것은 잘 알려져 있으며 심실성 부정맥의 발생 역시 심장 교감신경계와 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다.^{8,9)} 심실성 부정맥 발생의 기전으로 심근의 증가된 활동 전압 불응기가 전도장애를 유발하고 이로 인해 회귀성 부정맥이 발생한다고 알려져 있다.¹⁰⁾

이에 저자들은 본 연구에서 확장성 심근병증이 있는 환자의 사망에 가장 중요한 원인인 악성 심실성 부정맥과 심근 교감신경계 기능의 상관성을 조사하여 이를 예후인자 및 위험인자로서의 임상적 효용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2004년 6월부터 2006년 6월까지 영남대학교 의료원 심장 내과에 내원한 40명의 특발성 확장성 심근병증 환자와 이와 비교할 정상군 21명을 대상으로 하였다. 모든 환자에서 심혈관 촬영을 하여 관상동맥질환이 있는 경우, 과거력상 심근경색이 있거나 심전도상 병적인 Q파가 있는 경우에는 배제하였고 최소 3개월 이상 약물 치료를 시행한 환자를 대상으로 하였다. 자발성 심실성 빈맥 (지속성 심실빈맥과 비지속성 심실성 빈맥이 24시간 심전도나 심전도에서 발견된

경우, 심실기외수축 제외)이 있는 17명 (A군)과 심실성 빈맥이 없는 23명 (B군, 이 중 17명에서는 단순 심실기외수축이 있었음)으로 분류하였다. 모든 환자에서 병력 청취, 약물복용력 (β -blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor, digoxin, spironolactone), 이학적 검사, 심장 초음파 검사 및 심혈관 촬영, 24시간 심전도, ^{123}I -MIBG 스캔을 시행하였고, 그 중 27명은 technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) single photon emission tomography (SPECT)를 시행하였다. 과거력을 조사하여 자율신경계에 영향을 줄 수 있는 당뇨병과 고혈압을 기록하였으며, 기저 혈압과 심장 박동수를 측정했다.

검사방법

심장초음파 검사

대상 환자에게 심부전 치료 최소 3개월 후 안정상태에서 심장 초음파 (Sequoia 216, Acuson, USA)를 이용하여 M-mode와 2-D에서 Simpson's volume 측정법을 이용하여 좌심실 수축기말 용적, 좌심실 이완기말 용적, 구출률을 구했고, ^{123}I -MIBG 스캔의 초기 영상과 지연 영상에서 ^{123}I -MIBG의 섭취 정도와 상관관계를 비교하였다.

24시간 심전도

모든 대상 환자들에게 24시간 심전도 (MARS 5000 system, Marquette, USA)를 시행하였다.

심근 교감 신경 영상 및 심근 관류 영상

^{123}I -MIBG 영상 (GE medical system Millennium MPS, Gamma camera, USA)은 ^{123}I -MIBG (111MBq)를 전주 정맥에 정맥주사 후 각각 15분 (조기섭취영상)과 3시간 뒤 (지연섭취영상)에, RAO 45° 부터 6° 간격으로 180° 회전시키며 LAO 135° 까지 단일광자방출전산화단층촬영 (SPECT) 영상과 전면, LAO 30°, LAO 70° 평면영상 (planar imaging)을 5분씩 얻었다. 이를 토대로 임상 정보를 모르는 숙련된 핵의학과 전문의에 의해 심장의 전면 영상에서 전체 심근을 포함하는 region of interest (ROI)를 그리고, 전면, LAO 30°, LAO 70° 영상에서는 전벽, 측벽, 심첨, 하벽, 중벽 부위에 ROI를 각각 그려서 방사능 계수를 구하였으며 동시에 중격동에 ROI를 그리고 초기 및 지연 방사능계수를 구한 후 ROI의 면적으로 나누어 평균 활동 계수를 구하였다. 또한 제거율은 다음 공식으로 계산하였다.

Wash out rate (WOR)

$$=[\text{early H uptake}-\text{delayed H uptake}]/\text{early H uptake}$$

대상 환자들 중 심근 관류 영상 검사는 동의한 27명에서 시행하였다. 심근 관류 영상은 심근 교감 신경 영상 시행 전이나 시행 후 6개월 이내에 시행했으며 안정상태에서 740MBq의 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI를 전주 정맥 주사 2시간 후 안정영상을 얻

었다. 이를 숙련된 핵의학 전문가에 의해 ^{123}I -MIBG의 섭취 영역의 불일치 여부를 조사하였다.

통계방법

통계분석에는 Statistical Package for Social Science (SPSS) for window version 11를 이용하여 상관관계 분석 및 비모수 검정하였다. 비모수 검정은 Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov test를, 상관관계 분석은 Spearman's correlation을, 범주형 변수간은 chi-square test를 이용하여 $p<0.05$ 를 통계적으로 유의성이 있다고 하였다.

Table 1. Clinical characteristics of the study patients

	Control (n=21)	IDCM VT (+) (n=17)	IDCM VT (-) (n=23)
Men	7	12	16
Age (years)	62.4 ± 7.9	56.3 ± 12.1	57.3 ± 13.8
Diabetes	9	1 [†]	9
Hypertension	12	7	7
HR [§]	80.8 ± 12.9*	69.7 ± 10.1	71.5 ± 16.4
SBP	130 ± 25	127 ± 28	119 ± 19
DBP	75 ± 15	76 ± 12	75 ± 12
Echocardiographic parameter			
LVEF (%) [§]	62.2 ± 9.0* [†]	24.4 ± 8.8	29.7 ± 13.3
LVEDD (mm) [§]	46.1 ± 3.9* [†]	69.2 ± 10.1	64.5 ± 10.0
LVESD (mm) [§]	29.9 ± 3.8* [†]	60.8 ± 10.1	55.0 ± 11.8
Medication used			
ACEI/ARB	9	13	20
β -blocker	4	5	13
Digoxin	0	12	17
Spironolactone	14	7	0

Values are mean ± SD. * $p<0.05$, between control and IDCM VT (+), [†] $p<0.05$, between control and IDCM VT (-), [‡] $p<0.05$, between IDCM VT (+) and IDCM VT (-), [§] $p<0.05$, among three groups. IDCM: idiopathic dilated cardiomyopathy, LVEF: left ventricular ejection fraction, EF: ejection fraction, LVEDD: left ventricular end-diastolic dimension, LVESD: LV end-systolic dimension, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin converting enzyme receptor blocker, VT: ventricular tachycardia, HR: heart rate, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, SD: standard deviations

결 과

환자의 특성

대상 환자에서 특발성 확장성 심근병증과 심실성 빈맥 유무 그룹 간에는 당뇨를 제외한 연령, 성별, 고혈압이 있는 환자의 비율, 좌심실 구출률 및 용적, 그리고 사용 약물의 빈도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나 정상군과 확장성 심근병증의 환자군에서는 심장 초음파 지표에서 통계적으로 유의한 차이를 보이고 있었다 (Table 1). 또한 특발성 심근병증 환자 중 심실성 빈맥이 있는 군에서는 New York Heart Association (NYHA) Class II에 해당하는 환자가 3명, III는 9명, IV는 5명이었으며 심실성 빈맥이 없는 군에서는 Class I은 2명, II는 7명, III는 8명, IV는 6명 있었다.

좌심실 구출률과 ^{123}I -MIBG 지표의 상관관계

정상군에서는 심장초음파 지표와 ^{123}I -MIBG 지표의 비교에서 유의한 상관관계는 없었다. 하지만 특발성 확장성 심근병증 환자들에서는 좌심실 구출률은 ^{123}I -MIBG 조기 혹은 지연 섭취비율과는 양의 상관관계를 보였으며, 그중 조기 하벽 심장 종격동 비가 통계학적으로 가장 유의한 (Spearman's ρ $r=0.444$, $p=0.004$) 연관성이 있는 지표였다. 좌심실 이완기말 용적 및 수축기말 용적 역시 ^{123}I -MIBG 조기 혹은 지연 섭취율과는 음의 상관관계를 가지나, 그중 조기 하방 심장 종격동 비가 통계학적으로 가장 유의한 (Spearman's ρ $r=-0.412$, $p=0.008$ 및 Spearman's ρ $r=-0.463$, $p=0.003$) 연관성이 있는 MIBG 지표였다 (Fig. 1).

심실성 빈맥의 유무에 따른 ^{123}I -MIBG 지표의 차이

정상인과 확장성 심근병증 환자의 ^{123}I -MIBG SPECT를 Fig. 2에 나타내었다. 세 그룹간의 비교에서는 심장초음파 지표 (좌심실 구출률, 좌심실 이완기말 및 수축기말 용적)와 ^{123}I -MIBG 지표 즉 조기 전체적 심장 종격동 비, 지연 전체적 심장 종격동 비, 지역적 심장 종격동 비 (조기 전벽, 측벽,

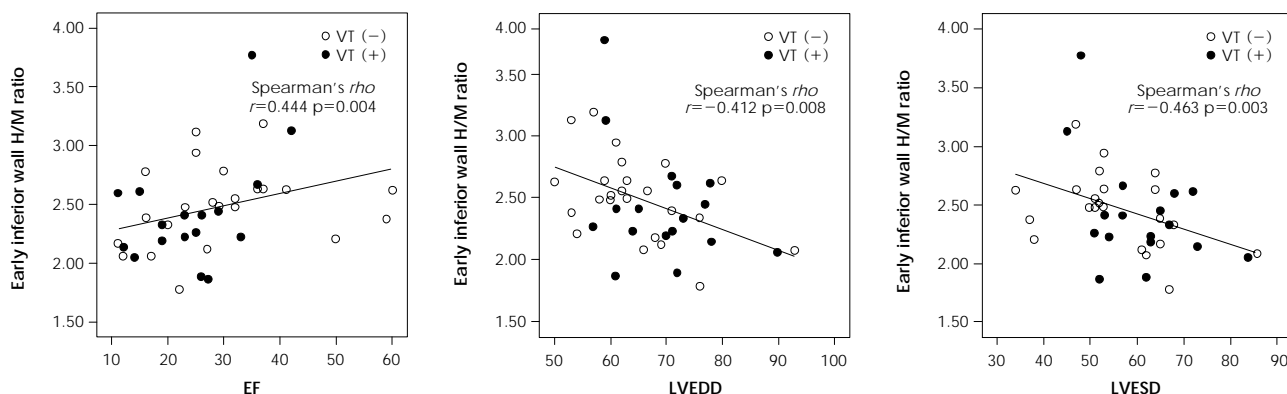


Fig. 1. Correlation between left ventricular (LV) function and early inferior wall H/M ratio. There was positive correlation between early inferior wall H/M ratio and LV ejection fraction (EF), and negative correlation is shown between LV end-diastolic dimension (LVEDD), LV end-systolic dimension (LVESD) and early inferior wall H/M ratio. VT: ventricular tachycardia, H/M: heart to mediastinum uptake.

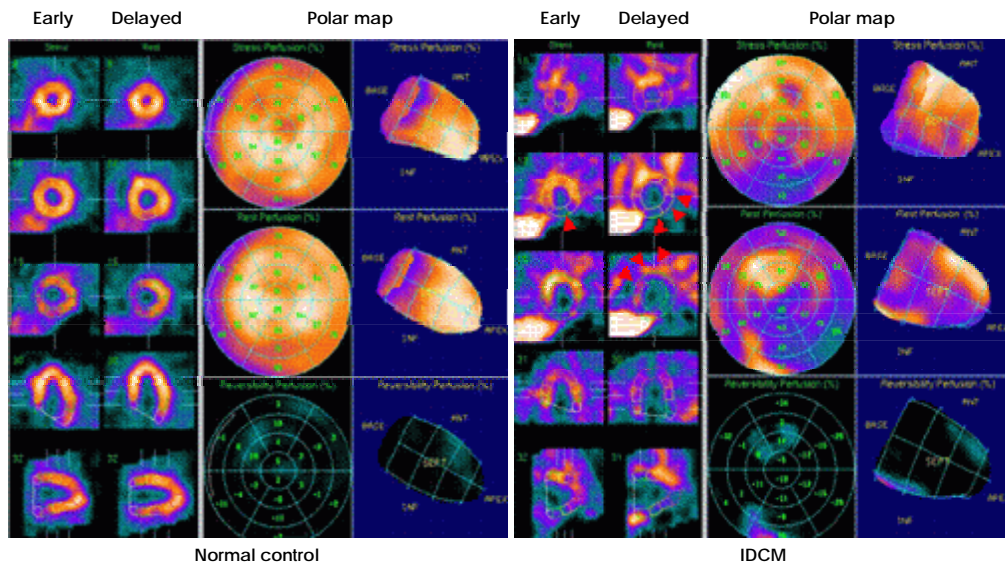


Fig. 2. Difference of ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) finding in a control patient and a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM). Compared with early and delayed ^{123}I -MIBG uptake in control (2.04 and 2.34 respectively), idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM) patient showed diminished early and delayed ^{123}I -MIBG uptake (1.50 and 1.31 respectively), and an increase of washout rate (arrowhead) (0.13 vs 0.41 respectively).

심첨, 하벽 및 중벽의 심장 종격동 비, 지연 측벽, 심첨 심장 종격동비) 및 지연 전벽, 중벽, 하벽을 제외한 조기 및 지연 심장 섭취율은 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 특발성 확장성 심근병증 환자 중 심실성 빈맥의 유무에 따른 심장초음파 지표 (좌심실 기출물, 좌심실 이완기말 및 수축기말 용적)는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 ^{123}I -MIBG 지표 즉 조기 전체적 심장 종격동 비, 지연 전체적 심장 종격동 비, 지역적 심장 종격동 비 (조기 전벽, 측벽, 심첨, 하벽 및 중벽의 심장 종격동 비, 지연 전벽, 측벽, 심첨, 하벽, 중벽의 심장 종격동비), 지역적 제거율 (전벽, 측벽, 심첨, 하벽, 중벽의 제거율), 조기 및 지연 심장 섭취율 및 지연 측벽 심장 섭취율을 제외한 지역적 섭취율은 특발성 확장성 심근병증 환자의 심실성 빈맥의 유무간의 통계학적으로는 유의한 차이는 없었다. 하지만 ^{123}I -MIBG의 조기 및 지연 섭취율은 심실성 부정맥을 가진 확장성 심근병증 환자군에서 더 낮았지만, 제거율은 두 군 사이에 크게 유의한 차이를 보이지는 않았다 (Table 2-4). 또한 지연 측벽 섭취율이 심실성 부정맥이 동반된 확장성 심근병증 환자군에서 통계학적으로 유의하게 낮았다 (23.3 ± 5.3 versus 27.8 ± 8.4 , $p=0.042$).

또한 대조군과 심실성 빈맥을 가진 특발성 확장성 심근병증 환자와 ^{123}I -MIBG 섭취율 비교는 조기 측벽 심장 종격동비와 지연 전벽 및 중벽, 하벽 심장 종격동 비를 제외한 모든 지표에서 통계학적으로 의미있는 차이를 보였으며, 심실성 빈맥을 가지지 않은 확장성 심근병증 환자와 비교에서는 지연 심장 전벽 및 심첨의 섭취율과 조기 전체적 심장 종격동 비, 지연 전체적 심장 종격동 비, 지역적 심장 종격동 비 (조기 전벽, 심첨, 하벽 및 중벽의 심장 종격동 비, 지연 측벽, 심첨, 중벽의 심장 종격동비)가 통계학적 차이를 가지는 지표였다. 하지만 제거율은 대조군과 확장성 심근병증 환자

Table 2. Global and regional ^{123}I -MIBG uptake at early and delayed phase according to the presence of VT

	Control (n=21)	IDCM VT (+) (n=17)	IDCM VT (-) (n=23)
Early global uptake §	$42.2 \pm 10.3^*$	32.1 ± 9.6	36.5 ± 9.3
Delayed global uptake §	$30.4 \pm 9.3^*$	22.9 ± 5.3	26.3 ± 7.6
E-Anterior §	$43.4 \pm 11.1^*$	33.1 ± 9.8	37.9 ± 10.7
E-Lateral §	$44.1 \pm 10.9^*$	33.6 ± 10.9	40.2 ± 10.3
E-Septum §	$40.5 \pm 9.3^*$	32.2 ± 9.4	35.9 ± 9.4
E-Inferior §	$43.3 \pm 10.8^*$	33.5 ± 10.8	37.7 ± 9.5
E-Apex §	$40.0 \pm 10.9^{*,\dagger}$	24.1 ± 8.9	30.7 ± 8.6
D-Anterior	$30.8 \pm 9.5^*$	24.1 ± 5.6	27.6 ± 8.9
D-Lateral §	$32.4 \pm 10.5^*$	$23.3 \pm 5.3^\ddagger$	27.8 ± 8.4
D-Septum	$31.1 \pm 11.2^*$	23.6 ± 6.3	26.7 ± 8.0
D-Inferior	$30.9 \pm 9.3^*$	25.0 ± 7.2	28.1 ± 8.1
D-Apex §	$26.6 \pm 8.3^{*,\dagger}$	18.5 ± 5.2	21.5 ± 6.1

* $p<0.05$, between control and IDCM VT (+), $^\dagger p<0.05$, between control and IDCM VT (-), $^\ddagger p<0.05$, between IDCM VT (+) and IDCM VT (-), § $p<0.05$, among three groups. IDCM: idiopathic dilated cardiomyopathy, VT: ventricular tachycardia, E: early, D: delayed

군에서 차이를 보이지 않았다 (Table 2-4).

심근 교감 신경 영상과 심근 관류 영상의 불일치 정도에 따른 특발성 확장성 심근병증 환자의 심실성 빈맥의 유무에 따른 차이는 없었다 (Table 5). 심근 교감 영상과 심근 관류 영상의 불일치의 예를 Fig. 3에 나타냈다. 심실성 빈맥의 유무에 따른 심근 교감신경 영상의 지역적 이질성은 조기 및 지연 섭취율, 제거율 사이에 유의한 차이는 없었다.

고 찰

심기능 및 부정맥에 있어 자율신경계 특히 교감신경계가

Table 3. Global and regional H/M ratio at early and delayed phase according to the presence of VT

	Control (n=21)	IDCM VT (+) (n=17)	IDCM VT (-) (n=23)
Early global H/M ratio [§]	2.73 ± 0.51 ^{*,†}	2.31 ± 0.33	2.42 ± 0.34
Delayed global H/M ratio [§]	2.43 ± 0.49 ^{*,†}	2.12 ± 0.37	2.13 ± 0.35
E-Anterior H/M [§]	2.81 ± 0.55 ^{*,†}	2.37 ± 0.37	2.49 ± 0.36
E-Lateral H/M [§]	2.86 ± 0.56 [*]	2.42 ± 0.50	2.66 ± 0.41
E-Septum H/M [§]	2.62 ± 0.49 [†]	2.33 ± 0.37	2.36 ± 0.28
E-Inferior H/M [§]	2.79 ± 0.53 ^{*,†}	2.42 ± 0.46	2.49 ± 0.34
E-Apex H/M [§]	2.58 ± 0.56 ^{*,†}	2.01 ± 0.42	2.03 ± 0.39
D-Anterior H/M	2.48 ± 0.56	2.22 ± 0.33	2.22 ± 0.38
D-Lateral H/M [§]	2.59 ± 0.57 ^{*,†}	2.16 ± 0.49	2.25 ± 0.41
D-Septum H/M	2.47 ± 0.62 [†]	2.16 ± 0.37	2.15 ± 0.35
D-Inferior H/M	2.48 ± 0.49	2.29 ± 0.35	2.27 ± 0.37
D-Apex H/M [§]	2.13 ± 0.45 ^{*,†}	1.71 ± 0.42	1.75 ± 0.36

*p<0.05, between control and IDCM VT (+), †p<0.05, between control and IDCM VT (-), ‡p<0.05, between IDCM VT (+) and IDCM VT (-), §p<0.05, among three groups. IDCM: idiopathic dilated cardiomyopathy, VT: ventricular tachycardia, H/M: Heart to mediastinum ratio, E: early, D: delayed

Table 4. Global and regional ¹²³I-MIBG washout rate according to the presence of VT

	Control (n=21)	IDCM VT (+) (n=17)	IDCM VT (-) (n=23)
WOR Global	0.28 ± 0.11	0.28 ± 0.10	0.28 ± 0.08
WOR Apex	0.33 ± 0.11	0.32 ± 0.14	0.29 ± 0.12
WOR Anterior	0.28 ± 0.11	0.27 ± 0.13	0.27 ± 0.08
WOR Lateral	0.27 ± 0.95	0.30 ± 0.14	0.31 ± 0.09
WOR Inferior	0.28 ± 0.12	0.25 ± 0.11	0.26 ± 0.09
WOR Septum	0.24 ± 0.15	0.27 ± 0.13	0.26 ± 0.08

WOR: washout rate, ¹²³I-MIBG: ¹²³I-metaiodobenzylguanidine, VT: ventricular tachycardia, IDCM: idiopathic dilated cardiomyopathy

Table 5. Mismatch between ^{99m}Tc-MIBI and ¹²³I-MIBG according to the presence of VT

	IDCM VT (+) (n=17)	IDCM VT (-) (n=23)	p*
MIBI			0.332
Match	8	6	
Mismatch	5	8	

*chi-square test. ^{99m}Tc-MIBI: ^{99m}Tc-methoxy isobutyl isonitrile ¹²³I-MIBG: ¹²³I-metaiodobenzylguanidine, VT: ventricular tachycardia, IDCM: idiopathic dilated cardiomyopathy

중요한 역할을 한다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다. 심장의 아드레날린성 시스템은 심기능의 항상성에 중요한 역할을 하며 만약 심기능의 이상이 초래되면 심장의 구조적, 해부학적 변화에 앞서 아드레날린성 시스템이 먼저 변화하게 되므로, 심장의 아드레날린성 기능의 정도를 측정하는 것이 심장 병변의 조기 진단 및 예후를 반영할 수 있을 것이다.²⁾

심장에 분포하는 아드레날린성 신경 섬유는 좌우측 별 신경절에서 시작되며 좌측 별신경절은 우심실에, 우측 별신경절은 심장의 전면과 측면에 분포하고, 부교감신경 섬유는 동성결절과 방실결절의 기능을 조절하며 주로 심방에 분포하고 심실에는 드물다.³⁾

노르에피네프린은 타이로신 (tyrosine)에서 도파민 (dopa-

mine)으로 변환된 뒤 베타수산화효소 (β -hydroxylase)에 의해 만들어지며, 이는 시냅스 내에서 uptake-1 시스템에 의해 재흡수 된다. 노르에피네프린은 시냅스 내 β_1 수용체에 결합하여 G 단백을 자극하여 cAMP를 형성하고 결과적으로 칼슘을 유입하여 심근의 탈분극화를 유발하게 된다. ¹²³I-MIBG의 신경성 섭취는 주로 uptake 1 기전에 따라 시냅스 전으로 흡수되어 심근의 교감 신경을 영상화 할 수 있다.

확장성 심근병증 환자에서 초기에는 교감신경계가 항진되며 이는 심박수와 심장의 수축력을 증가시키고 혈압을 유지하는 등 항상성에 중요한 역할을 한다. 이러한 변화된 교감신경계는 시냅스 후 베타 수용체에 탈 감작화를 유발하고 레닌 안지오텐신 시스템을 활성화시키고 이로 인해 부정맥과 심근 괴사를 유발한다. 또한 장기적으로 증가된 아드레날린 시스템은 심비대, 심허혈, 섬유화, 부정맥을 유발할 수 있다.¹¹⁾ ¹²³I-MIBG는 심장의 아드레날린성 시스템의 신경전달물질인 노르에피네프린과 비슷한 성질을 가지며 시냅스 전 신경말단에서 흡수되며 신경이 탈분극화 되었을 때 연결 틈새에서 분비되나 노르에피네프린처럼 효소에 의해 분해되지는 않는다.³⁾¹²⁾ 따라서 교감신경의 기능장애가 있는 환자에서는 ¹²³I-MIBG 영상의 조기 및 지연 섭취율이 감소되어 있고 또한 지연 섭취율이 조기 섭취율보다 더욱 더 감소됨으로 인해 제거율은 증가하게 된다.¹³⁾ 이에 대한 연구로 좌측 성상 신경절을 제거한 경우 좌심실의 후방이 우측 성상 신경절을 제거한 경우 좌심실의 전방이 ¹²³I-MIBG 섭취가 감소되나 3개월 후에 추적 관찰에서는 회복되었으며 이것은 재신경화가 일어난 결과라고 하였다.¹⁴⁾ 또한 ¹²³I-MIBG의 조기 및 지연 섭취율 및 제거율이 심장 병변의 병리학적 변화와 예후에 있어 중요한 측도가 된다는 보고도 있다.⁶⁾¹³⁾ 최근의 연구들은 4시간 지연영상의 추적자 섭취율의 감소가 IL-1, 6, 18, TNF- α 와 같은 확장성 심근병의 예후에 영향을 주는 cytokine의 증가와 연관이 있다는 것

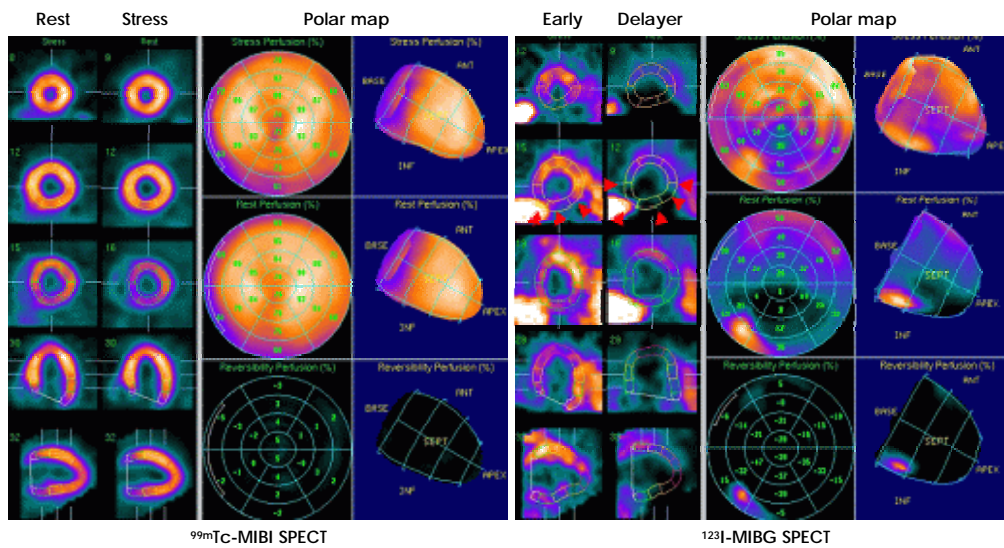


Fig. 3. Example of mismatch between ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxy isobutyl isonitrile ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) single photon emission computed tomography (SPECT). Compared with the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, ^{123}I -MIBG SPECT shows more extensive uptake defect in inferior and lateral wall especially in delayed image (arrowhead). That means sympathetic denervation is more severe or extensive than the degree of myocardial dysfunction.

을 밝혀냈으며 이것은 아드레날린성 시스템이 cytokine의 생성과 관련이 있다는 것을 의미하며 향후 더 연구 되어야 할 부분이다.¹⁵⁾ 이밖에도 ^{123}I -MIBG 지연섭취율과 제거율은 확장성 심근병증을 가진 환자의 예후와 생존에 있어 강한 독립적 변수라고 알려져 있다. 최근의 연구에서는 심부전 환자의 사망률에 가장 영향을 미치는 인자로 B-natriuretic peptide의 증가와 감소된 ^{123}I -MIBG 섭취율이라고 한다.¹⁶⁾ 또한 심부전의 치료로 쓰이는 대표적 약제인 angiotensin converting enzyme inhibitor, β -blocker, spironolactone의 장기간 사용은 심실의 구출률을 높이며 ^{123}I -MIBG의 지연 섭취율은 향상시키고 제거율은 감소시키는 것으로 밝혀져 치료 효과 판단에도 활용할 수 있다.¹⁷⁾

여기서 한 가지 더 고려되어야 할 점은 심근 관류 영상에서 섭취의 지역적 이질성이 의미가 있는 것처럼 심근 교감신경 영상 역시 지역적 이질성이 존재하지만 이는 현재까지는 그 기전이나 의의가 명확히 밝혀지지 않았다. 일부 연구에서는 부정맥의 발생에 있어 이러한 지역적 이질성이 증가한다는 것이 밝혀졌다.¹⁷⁾¹⁸⁾ 지역적 이질성의 임상적 의의 및 활용도는 향후 연구되어야 할 부분이다.

부정맥의 연관성에 있어서도 ^{123}I -MIBG에서 섭취율이 감소된 부분이 불응기가 길어지며 이는 부정맥 발생의 기전 중 활동성 불응기의 증가로 인해서 전도장애가 발생하고 이는 회귀성 부정맥의 발생과 연관이 있어야 한다.¹⁰⁾ 또한 활동성 불응기의 증가는 외향정류를 감소시킴으로써 조기 후 탈분극을 유발하고 이의 방아쇠 작용에 의해 부정맥을 일으킨다.

본 연구에서는 비록 통계학적 유의성은 없었으나 ^{123}I -MIBG의 조기 혹은 지연 섭취율이 심실빈맥이 없는 특발성

확장성 심근병증 환자에 비해서 심실 빈맥이 있는 군이 낮게 나타나는 경향이 있으며 특히 지연 측벽 섭취율은 심실 빈맥이 있는 군이 없는 군에 비해 낮게 측정되었다. 이것은 교감신경의 부전이 심할수록 지연 섭취율은 감소하고 제거율은 증가한다는 기존의 연구 결과들을 뒷받침해주며 향후 ^{123}I -MIBG 스캔의 임상적 활용의 가능성을 보여준다. 아드레날린성 신경이 심실의 전벽과 측벽에 주로 분포하므로 지연 측벽 섭취율이 민감한 지표가 될 것이라고 생각 되나 그 기전은 향후 더 연구되어야 할 부분이다.

하지만 본 연구의 제한점은 소규모의 연구였으며 ^{123}I -MIBG 역동에 영향을 줄 수 있는 약물의 사용 (angiotensin converting enzyme inhibitor, β -blocker, spironolactone)과 연령, 고혈압과 같은 자율신경계에 영향을 주는 인자가 고려되지 않은 점이다. 또한 당뇨의 유무에 따라서 각각의 지표를 통계처리하였으나 통계학적 차이는 없었다. 하지만 대규모의 연구가 시행된다면 그 결과는 틀려질 수도 있을 것이다. 향후에는 현재 사용되는 ^{123}I -MIBG 지표 (조기 및 지연 섭취율, 제거율) 이외의 다른 지표 및 cytokine과의 연관성에 대해 더 연구되어야 할 부분이며 ^{123}I -MIBG 자료의 일반화를 위한 대규모 연구 또한 필요한 실정이다. 이러한 것들이 선행된다면 미래에는 ^{123}I -MIBG 영상을 이용한 심장병의 조기 진단 및 치료 효과 판정, 예후 판정과 같은 임상적 활용도가 증가할 것이라 판단된다.

요 약

배경 및 목적 :

일반적으로 자율신경계가 심장기능에 있어 중요한 역할을

담당하며 특히 교감신경계는 부정맥과 연관이 있음이 알려져 있다. 심실성 부정맥은 특발성 확장성 심근병증 환자에서 있어 가장 중요한 사망 원인 중 하나이다.

^{123}I -MIBG scan은 심근의 교감 신경지배에 연관되며 감소된 추적자 섭취율과 증가된 제거율은 심장병에 있어 나쁜 예후나 더 중한 상태라는 것을 의미한다.

따라서 본 연구에서는 특발성 확장성 심근병증 환자에서 심실성 빈맥의 발생여부와 MIBG scan 지표 사이의 연관성을 알아보고자 하였다.

방 법 :

심혈관 조영술을 통해 증명된 관상동맥질환이 없는 확장성 심근병증 환자 총 40명 중 심실성 부정맥이 있는 17명 (A군)과 심실성 부정맥이 없는 23명 (B군)과 정상 대조군 21명을 대상으로 세 군 간의 심초음파 지표 및 ^{123}I -MIBG 지표, 심근 관류 영상 및 심근 교감 신경 영상 불일치 유무에 따른 차이점을 후향적 방법으로 조사하였다.

결 과 :

심장초음파와 ^{123}I -MIBG 지표와의 비교에서 좌심실 구출률과 조기 하벽 심장 종격동비와는 양의 상관관계 (Spearman's ρ $r=0.444$, $p=0.004$)를, 이완기말 심실 용적 및 수축기말 심실용적과 조기 하벽 심장 종격동 비와는 음의 상관관계 (Spearman's ρ $r=-0.412$, $p=0.008$ 및 Spearman's ρ $r=-0.463$, $p=0.003$)를 가지며 이는 통계학적으로 유의하였다. 두 군 간의 ^{123}I -MIBG 지표 중 심실성 부정맥이 있는 확장성 심근병증 환자에서 조기 혹은 지연 섭취율과 지역적 섭취율 모두 심실성 빈맥이 없는 확장성 심근병증 환자보다 감소하였으나 지연 측벽 섭취율만 통계학적으로 유의성 (23.3 ± 5.3 versus 27.8 ± 8.4 , $p=0.042$)을 가지는 지표였다.

결 론 :

결론적으로 지연 측벽 섭취율은 확장성 심근병증 환자의 악성 심실성 빈맥의 발생을 부분적으로 반영하여 주며 이는 앞으로 장기적 예후 및 위험인자로서 반영될 수 있는 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 특발성 확장성 심근병증 ; ^{123}I -MIBG ; 심실성 빈맥.

REFERENCES

- Higuchi T, Schwaiger M. Imaging cardiac neuronal function and dysfunction. *Curr Cardiol Rep* 2006;8:131-8.
- Knuuti J, Sipola P. Is it time for cardiac innervation imaging? *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;49:97-105.
- Kang DY. Clinical application of I-123 MIBG cardiac imaging. *Korean J Nucl Med* 2004;38:331-7.
- Ha JW, Lee JD, Chung N, et al. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in patient with dilated cardiomyopathy: correlation between myocardial MIBG uptake and echocardiographic parameter. *Korean Circ J* 1996;26:651-66.
- Ha JW, Lee JD, Jang Y, et al. Assessment of cardiac sympathetic neuronal integrity using Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and its clinical efficacy as a new non-invasive screening test for the diagnosis of coronary artery spasm. *Korean Circ J* 1998;28:183-93.
- Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med* 2001;42:1757-67.
- Imamura Y, Fukuyama T. Prognostic value of myocardial MIBG scintigraphy findings in patients with cardiomyopathy: importance of background correction for quantification of MIBG activity. *Ann Nucl Med* 2002;16:387-93.
- Gill JS, Hunter GJ, Gane J, Ward DE, Camm AJ. Asymmetry of cardiac ^{123}I -meta-iodobenzyl-guanidine scans in patients with ventricular tachycardia and a "clinically normal" heart. *Br Heart J* 1993;69:6-13.
- Mitrani RD, Klein LS, Miles WM, et al. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1344-53.
- Yoshioka K, Gao DW, Chin M, et al. Heterogeneous sympathetic innervation influences local myocardial repolarization in normally perfused rabbit hearts. *Circulation* 2000;101:1060-6.
- Ferrans VJ, Hibbs RG, Walsh JJ, Burch GE. Histochemical and electron microscopical studies on the cardiac necroses produced by sympathomimetic agents. *Ann N Y Acad Sci* 1969;156:309-32.
- Kim SJ, Lee DY, Lee JD, et al. Evaluation of sympathetic innervation in cardiomyopathy with I23I-MIBG. *Korean J Nucl Med* 1993;27:195-202.
- Gao DW, Talke PO, Dae MW. Effects of reduced sympathetic activity on myocardial metaiodobenzylguanidine (MIBG) washout. *J Auton Pharmacol* 2001;21:159-64.
- Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH, et al. Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation* 1989;79:634-44.
- Turpeinen A, Vanninen E, Magga J, Tuomainen P, Kuusisto J, Sipola P. Cardiac sympathetic activity is associated with elevated levels of proinflammatory cytokines in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 2004;31:S292.
- Kyuma M, Nakata T, Hashimoto A, et al. Incremental prognostic implications of brain natriuretic peptide, cardiac sympathetic nerve innervation, and noncardiac disorders in patients with heart failure. *J Nucl Med* 2004;45:155-63.
- Maeno M, Ishida Y, Shimonagata T, et al. The significance of $^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ MIBG (metaiodobenzylguanidine) mismatched myocardial regions for predicting ventricular tachycardia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Kaku Igaku* 1993;30:1221-9.
- Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, et al. Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1988;78:1192-9.