

재생 불량성 빈혈 환자에서 심장초음파를 이용한 만성 철 과부하에 의한 심근의 변화

가톨릭대학교 의과대학 순환기내과학교실,¹ 혈액내과학교실²

정우백¹ · 홍은주¹ · 윤호중¹ · 박철수¹ · 오용석¹

정욱성¹ · 김재형¹ · 최규보¹ · 홍순조¹ · 이종욱²

Echocardiographic Characteristics Related to Chronic Iron Overload in Patient with Aplastic Anemia

Woo-Baek Chung, MD¹, Eun-Ju Hong, RN¹, Ho-Joong Youn, MD¹, Chul-Soo Park, MD¹,
Yong-Seog Oh, MD¹, Wook-Sung Chung, MD¹, Jae-Hyung Kim, MD¹,
Kyu-Bo Choi, MD¹, Soon-Jo Hong, MD¹ and Jong-Wook Lee, MD²

¹Department of Internal Medicine, Division of Cardiology and ²Division of Hematology,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : In patients with aplastic anemia, chronic iron overload due to multiple blood transfusions, leads to secondary hemochromatosis. Cardiac involvement in hemochromatosis is the leading cause of death. The goal of this study was to find the echocardiographic characteristics of patients with aplastic anemia and chronic iron overload. **Subjects and Methods :** Echocardiography was performed on 33 patients with aplastic anemia (age 33 ± 10 , M : F=14 : 19) and 15 controls (age 34 ± 8 , M : F=6 : 9). The regions of interest on digitalized 2-D images of the papillary muscle (PM) in the parasternal short-axis view and the interventricular septum (IVS) in the apical 4-chamber view were analyzed using histograms, which quantified the echoreflectiveness (256 gray scales; black=0, white=255) of the myocardium. The echocardiographic parameters of each group were compared, including wall thickness, chamber dimensions, systolic, diastolic function indexes and echoreflectiveness. The aplastic anemic patients were divided into two groups (22 with serum ferritin level $\geq 2,000 \mu\text{g/L}$ vs. 11 with $<2,000 \mu\text{g/L}$) and then compared. **Results :** The right ventricular (RV) wall was thicker in the patients than the controls ($4.1 \pm 1.2 \text{ mm}$ vs. $2.6 \pm 0.5 \text{ mm}$, $p < 0.01$). In the patients, the echoreflectiveness of the PM was typically higher than in the controls (gray scale, 173.9 ± 40.9 vs. 80.72 ± 34.1 , $p < 0.01$), with IVS showing higher reflectivity, but this was not statistically significant (80.4 ± 16.6 vs. 75.2 ± 13.7 , $p = 0.41$). Patients with a ferritin level $\geq 2,000 \mu\text{g/L}$ had a thicker RV wall ($4.4 \pm 1.2 \text{ mm}$ vs. $3.3 \pm 0.6 \text{ mm}$, $p = 0.01$) and larger left atrium (LA) dimension ($38.1 \pm 1.4 \text{ mm}$ vs. $32.2 \pm 1.9 \text{ mm}$, $p = 0.02$) than those with a ferritin level $<2,000 \mu\text{g/L}$. No considerable difference was found between the echoreflectiveness of each group. **Conclusion :** The echocardiographic findings, such as high echoreflectiveness in the PM, RV wall hypertrophy and LA dilation, might be characteristics suggestive of early myocardial changes due to chronic iron overload as a result of multiple transfusions. (**Korean Circulation J 2006;36:465-471**)

KEY WORDS : Anemia, aplastic ; Hemochromatosis ; Echocardiography, transthoracic.

논문접수일 : 2006년 3월 8일

심사완료일 : 2006년 5월 16일

교신저자 : 윤호중, 150-713 서울 영등포구 여의도동 62번지 가톨릭대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (02) 3779-1066 · 전송 : (02) 780-3174 · E-mail : younhj@catholic.ac.kr

서론

혈색소침착증(hemochromatosis)은 저장 철의 증가로 인하여 신체 조직의 병리학적 변화가 나타나는 질환으로서 일차성(유전성)과 이차성으로 나뉜다.¹⁾ 일차성 혈색소침착증은 북유럽 서구인에서는 약 300명 당 1명이 발병하며 인구 중 10%가 보인자인 것으로 알려진 비교적 흔한 유전질환이다.²⁾³⁾ 이차성 혈색소침착증은 빈혈로 인하여 장기간의 수혈을 시행하거나, 철 흡수 증가, 만성 간질환에 의한 철대사 이상, 경구 또는 비 경구 철 섭취의 증가 등으로 인해 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁾⁴⁾ 체내에 축적된 과량의 철은 심장을 포함한 여러 장기에 독성을 나타내며, 심부전은 혈색소침착증 환자의 주요 사망 원인의 하나로 알려져 있다.⁵⁾⁶⁾ 일차성 혈색소침착증의 국내 유병률은 보고된 바 없고, 이를 유발하는 유전자 이상은 한국인에서 매우 드물며,⁷⁾ 조직 검사나 부검으로 혈색소침착증으로 진단한 증례에서도 유전자 변이가 확인된 경우는 없었다.⁸⁾⁹⁾ 이차성 혈색소침착증은 만성 신부전으로 혈액 투석을 받는 환자¹⁰⁾와 재생불량성 빈혈 환자¹¹⁻¹³⁾에서 과다한 수혈에 의해 발생한 증례 보고가 있었고, 만성 철 과부하가 신체에 미치는 영향을 분석한 결과, 간 기능 이상 및 당뇨와 갑상선 기능저하 같은 내분비 기능 이상을 보인다고 하였으나,¹⁴⁾ 심장에 대한 보고는 없다. 심장의 침윤성 질환에서 심실 및 심방 벽의 비후와 심근의 에코결 이상이 심초음파로 관찰되며, 도플러 초음파로 이완기능 장애를 확인할 수 있다.¹⁵⁾ 국내에 가족성 심장 아밀로이드증 환자¹⁶⁾와 원발성 심장 아밀로이드증 환자¹⁷⁾의 증례 보고에서 심초음파로 이완기능 이상을 확인한 경우는 있었으나, 심초음파를 이용한 침윤성 심장 질환에 대한 연구는 드물다. 저자들은 재생불량성 빈혈 환자에서, 과다한 수혈로 인해 만성 철 과부하가 진행되면, 심근에 어떤 변화가 유발되는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대 상

2005년 1월부터 2005년 9월까지 가톨릭대학교 의과대학 성모병원 순환기 내과에서 전향적으로 재생불량성 빈혈 환자에서 심초음파 검사를 시행하였다. 환자군은 모두 반복적으로 적혈구(packed red cells) 수혈을 시행하였고, 혈청 트랜스페린 포화도(transferrin saturation)가 50% 이상이면서 혈청 페리틴(ferritin) 농도가 350 $\mu\text{g/L}$ 이상으로 증가되어, 이차성 혈색소침착증으로 진단된²⁾⁴⁾ 33명(평균 연령 33 \pm 10세, 남 : 여=14 : 19)을 선택하였다. 환자군의 연령과 성별 구성에 맞추어 15명(평균연령 34 \pm 8세, 남 : 여=6 : 9)을 대조군으로 하였고, 혈색소가 12 g/dL 미만이거나, 혈액학적 질환 또는 혈색소를 감소시킬 만한 질환이 있는 환자는 대조군에서 제외하였다. 또, 환자군을 페리틴이 2,000 $\mu\text{g/L}$

이상인 22명(평균 연령 34 \pm 10세, 남 : 여=13 : 9)과 2,000 $\mu\text{g/L}$ 미만인 11명(평균 연령 31 \pm 9세, 남 : 여=6 : 5)으로 나누어 각각을 비교하였다.

심초음파 검사

심초음파(Sonos 5500, Hewlett-Packard, Andover, Massachusetts, USA)를 시행하여 기본적인 이면성, M형 및 도플러 초음파도를 측정하였다. 심초음파를 이용한 심기능의 평가는 이면성 심초음파에서 좌심실의 이완기 및 수축기 직경과 좌심실 후벽, 심실중격 및 우심실 벽의 두께, 좌심방 직경을 측정하였고, 좌심실 구혈율은 modified Simpson's method로 좌심실 확장기말용적지수와 수축기말용적지수를 측정하여 구하였다. 우심실 벽 두께는 이완기말 흉골연 단축단면도의 꼭지근 수준에서 세번의 심장 주기를 측정하여 평균치로 하였다. 심첨 4방 단면도에서 승모판의 이완기 초기 최고혈류속도(E속도), 이완기 후기 최고혈류속도(A속도)를 측정하여 비(E/A ratio)를 구하고, 감속시간 (deceleration time)을 측정하였다.

심근 에코반사율 평가

심근의 에코반사율을 정량화 하기 위하여 모든 대상에서 심초음파 깊이(depth) 및 gain을 일정하게 설치하여 기록하였다. 이면성 심초음파 영상을 컴퓨터로 디지털화하고, 각 화소의 회색도(gray scale)를 평가하여 0(흑색)부터 255(백색)으로 수치화한 뒤, 관심영역(regions of interest)을 구성하는 화소들의 회색도의 평균과 영역 내 분포 등을 정량화에 이용하는 통계적 방법을 사용하였다.¹⁸⁾ 관심 영역에 심장내막과 심장외막이 포함되지 않도록 하였으며, 각 사진 간의 밝기를 비교하기 위하여 대조군과 환자군의 심장막 회색도를 측정하여 평균을 비교하였다. 심초음파에서 얻은 사진은 1,500 \times 1,000화소(pixel)로 구성된 같은 해상도로 디지털 영상화(digitized image) 하였다. 두 명의 심장전문가가 관심영역을 결정하여, 10 \times 20에서 10 \times 30화소를 포함하는 사각형 부위의 회색도를 평가하였다(Fig. 1). 회색도 평가는 개인용 컴퓨터 프로그램(Adobe photoshop CS2)의 히스토그램(histogram)을 이용하여 관심영역을 구성한 화소들의 밝기를 평가하여 수치화하였고, 이완기말 흉골연 단축단면도와 심첨 4방단면도에서 꼭지근과 심실중격을 각각 평가 하였다.

통계분석

모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 나타내었고, 윈도우용 SPSS 13.0(Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA)의 paired t-test로 변수들을 비교하였다. 유의 확률 p값은 양측검정 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였으며 표본들의 평균값은 95% 신뢰구간으로 설정하였다.

결 과

환자군의 임상적 특징

대상 환자 33명의 평균 연령은 33 ± 10 세 였고, 평균 유병기간(period with disease)은 86.2 ± 51.4 개월 이었다. 환자들의 평균 혈색소는 6.63 ± 1.54 mg/dL였고, 평균 수혈 간 기간은 24.92 ± 15.66 일, 평균 수혈량은 102 ± 106.8 U

Table 1. Clinical and echocardiographic difference between control and patients

	Control	Patient	p
Clinical characteristics			
N	15	33	
Age	34 ± 8	33 ± 10	
Gender (M : F)	6 : 9	14 : 19	
BSA	1.86 ± 0.22	1.66 ± 0.17	
Period with disease (months)		86.2 ± 51.4	
Hemoglobin (mg/dL)		6.6 ± 1.5	
Transferrin Sat. (%)		85.7 ± 8.9	
Transfusion interval (day)		25 ± 16	
Transfusion amount (U)		102 ± 106	
Echocardiographic parameter			
IVS thickness (mm)	9.8 ± 0.7	9.5 ± 2.1	0.56
LVPW thickness (mm)	10.9 ± 0.8	11.1 ± 2.7	0.76
RV thickness (mm)	2.6 ± 0.5	4.1 ± 1.2	<0.01
Fractional shortening (%)	38.7 ± 5.2	36.3 ± 6.3	0.21
LA dimension (mm)	36.5 ± 3.6	36.9 ± 5.3	0.81
LV Tei index	0.33 ± 0.1	0.31 ± 0.08	0.32
Ejection fraction (%)	58.8 ± 2.4	57.2 ± 7.5	0.41
E/A	1.85 ± 0.29	1.68 ± 0.57	0.27
Deceleration time (msec)	188.8 ± 9.9	208.1 ± 33.2	0.03
Gray level			
Papillary muscle (PM)	80.7 ± 34.1	173.9 ± 40.9	<0.01
Interventricular septum (IVS)	75.2 ± 13.7	80.4 ± 16.6	0.41
Pericardium	230.9 ± 12.2	230.5 ± 8.8	0.91

LVPW: left ventricular posterior wall, RV: right ventricle, LA: left atrium, LV: left ventricle, E: early diastolic mitral inflow velocity, A: late diastolic mitral inflow velocity, BSA: body surface area

이었다. 평균 트랜스페린 포화도는 $85.4 \pm 8.9\%$ 였다. 대상 환자 중에서 심전도와 흉부 X선 검사 소견에 이상을 보이는 경우는 없었고, 심부전의 증상이나 징후는 없었으나 3명의 환자에서 좌심실 구혈율이 45% 미만으로 나타났다.

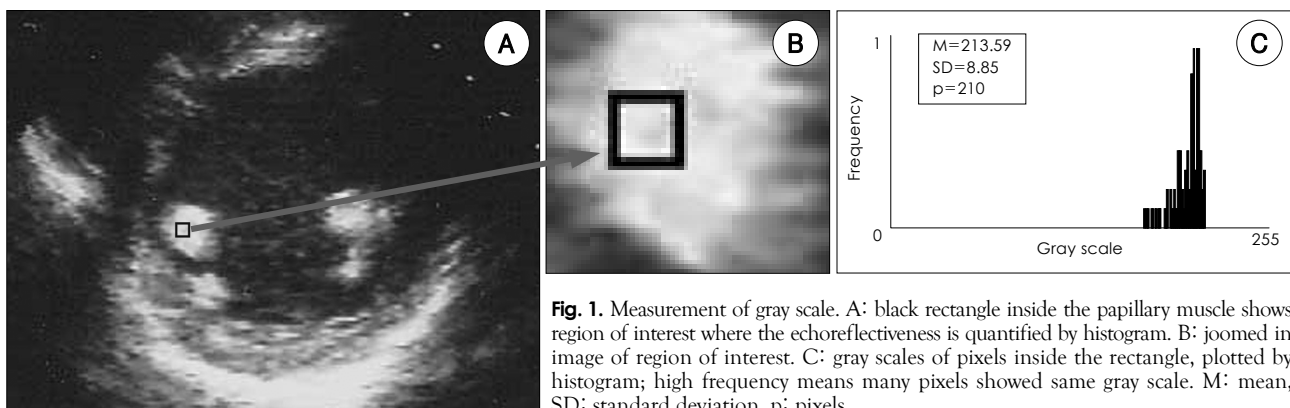
환자군과 대조군의 비교(Table 1)

환자군의 우심실벽 두께가 4.1 ± 1.2 mm로 대조군의 2.6 ± 0.5 mm에 비해 유의하게 두꺼운 것으로 나타났다($p < 0.01$). 좌심실 후벽 두께도 환자군에서 11.1 ± 2.7 mm로 대조군의 10.9 ± 0.8 mm보다 두껍게 나타났으나 유의한 차이는 없었다($p = 0.76$). 심실 중격 두께는 환자군에서 9.5 ± 2.1 mm, 대조군에서 9.8 ± 0.7 mm로서 유의한 차이는 없었다($p = 0.56$). 심장의 기능 평가에서 수축 기능은 두 군간에 유의한 차이는 없었으나, 이완 기능에서 환자군의 감속시간(deceleration time)이 208.1 ± 33.2 msec로 대조군의 188.8 ± 9.9 msec보다 유의하게 증가되었다($p = 0.03$).

흉골연 단축단면도에서 육안으로도 꼭지근에 에코반사율이 특징적으로 증가되는 경향을 관찰하였고(Fig. 2A), 회색도는 173.9 ± 40.9 로 나타나 대조군(Fig. 2B)의 80.7 ± 34.1 에 비하여 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다($p < 0.01$). 심첨 4 방단면도에서 육안으로는 심실 중격의 국소적인 에코반사를 증가를 관찰할 수 있었으나(Fig. 2C), 회색도는 80.4 ± 16.6 로 대조군(Fig. 2D)의 75.2 ± 13.7 과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.41$)(Fig. 3A). 대조군의 심실 중격과 꼭지근의 에코반사율 간에는 차이가 없었으나, 환자군에서는 꼭지근의 회색도가 심실 중격에 비해 통계적으로 유의하게 높게 나타나($p < 0.01$), 꼭지근의 에코반사율이 심실 중격의 에코반사율보다 높은 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3B). 심낭막 에코반사율을 비교한 결과, 대조군은 230.9 ± 12.2 , 환자군은 230.5 ± 8.8 로 차이가 없었다($p = 0.91$).

환자군에서 페리틴 2000 이상인 군과 2000 미만인 군 간의 비교(Table 2)

두 군간에 평균 연령, 혈색소, 트랜스페린 포화도에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 수혈 양은 페리틴 2,000



$\mu\text{g/L}$ 이상인 군이 125 ± 20 U로 2,000 $\mu\text{g/L}$ 미만인 군의 46 ± 19 U에 비해 유의하게 많은 것으로 나타났고($p < 0.01$), 수혈 간 기간(interval)은 21 ± 13 일로 2,000 $\mu\text{g/L}$ 이상인 군이 2,000 $\mu\text{g/L}$ 미만인 군의 33 ± 19 일 보다 짧았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.1$). 심초음파 소견에서는 2,000

$\mu\text{g/L}$ 이상인 군의 우심실이 4.4 ± 1.2 mm로 2,000 $\mu\text{g/L}$ 미만인 군의 3.3 ± 0.6 mm 보다 유의하게 두꺼웠으며($p = 0.01$), 좌심방 내경도 38.1 ± 1.4 mm로 2,000 $\mu\text{g/L}$ 미만인 군의 32.2 ± 1.9 mm 보다 유의하게 증가 되었다($p = 0.02$). 그러나 에코반사율은 꼭지근과 심실 중격 모두 두 군 간에 차

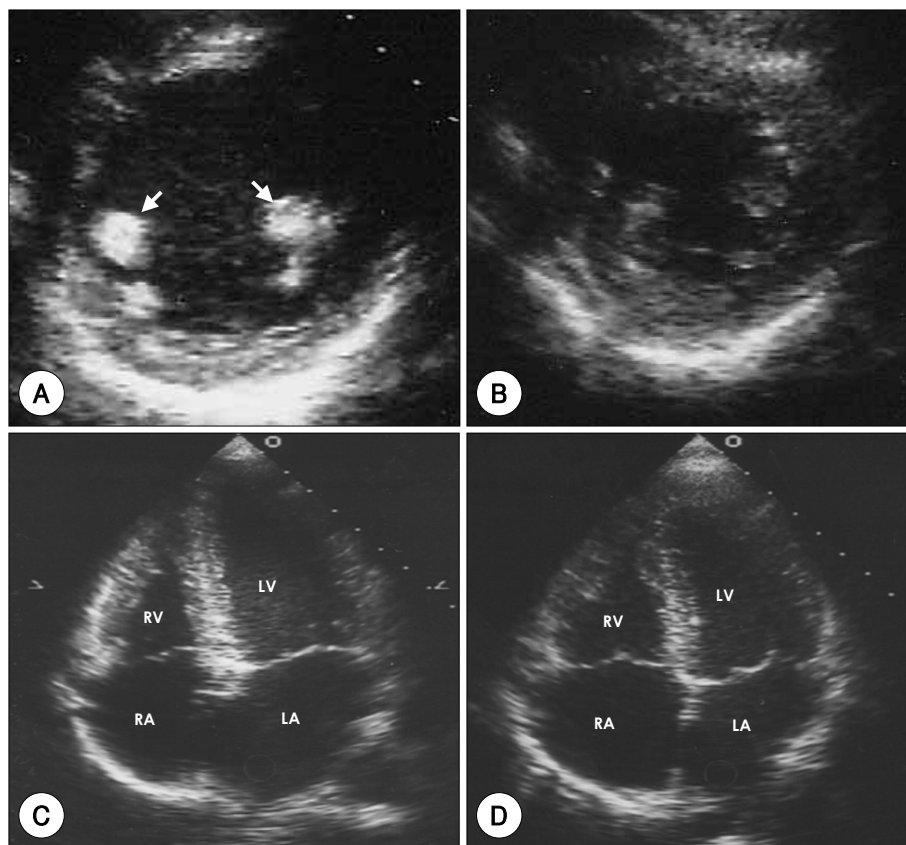


Fig. 2. 2-D images of patients with hemochromatosis. Parasternal short-axis image from patient (A) shows typically increased echorefectiveness in papillary muscle (arrow) compared with control (B). In apical 4-chamber view, the interventricular septum of patients (C) shows increased focal echorefectiveness compared with control (D), but not as much as papillary muscle. RV: right ventricle, RA: left atrium, LV: left ventricle, LA: left atrium.

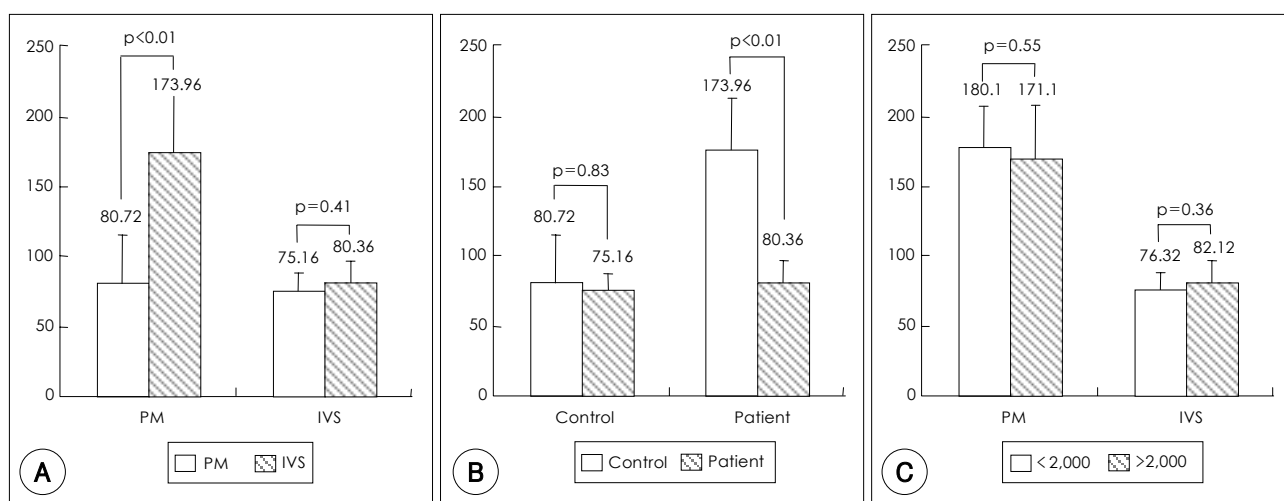


Fig. 3. Comparisons of echorefectiveness. A: comparison of gray scale in papillary muscle and interventricular septum between control and patients. B: comparison of gray scale in control and patients between papillary muscle and interventricular septum. C: comparison of gray scale in papillary muscle and interventricular septum between patients with serum ferritin level $\geq 2,000 \mu\text{g/L}$ and $< 2,000 \mu\text{g/L}$. PM: papillary muscle, IVS: interventricular septum.

Table 2. Comparisons between patient groups with serum ferritin level $\geq 2,000$ $\mu\text{g/L}$ and $<2,000$ $\mu\text{g/L}$

	Ferritin level ($\mu\text{g/L}$)		p
	<2,000	$\geq 2,000$	
Clinical characteristics			
N	11	22	
Age	31 ± 9	34 ± 10	0.32
Gender (M : F)	6 : 5	13 : 9	
Hemoglobin (mg/dL)	7.1 ± 1.9	6.4 ± 1.4	0.28
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	1164.5 \pm 670.2		
Transferrin Sat. (%)	74 ± 26.2	87 ± 8.9	0.16
Transfusion interval (day)	33 ± 20	21 ± 13	0.1
Transfusion amount (U)	46 ± 19	125 ± 20	<0.01
Echocardiographic parameter			
IVS thickness (mm)	9.9 ± 2.6	9.3 ± 1.6	0.40
LVPW thickness (mm)	11.9 ± 3.3	10.8 ± 2.2	0.25
RV thickness (mm)	3.3 ± 0.6	4.4 ± 1.2	0.01
Fractional shortening (%)	39.8 ± 5.1	34.8 ± 6.4	0.05
LA dimension (mm)	32.2 ± 1.9	38.1 ± 1.4	0.02
LV Tei index	0.29 ± 0.09	0.3 ± 0.07	0.62
Ejection fration (%)	58.8 ± 4.6	56.3 ± 8.5	0.37
E/A	1.67 ± 0.4	1.68 ± 0.6	0.97
Deceleration time (msec)	208.5 ± 40.2	207.8 ± 30.1	0.96
Gray level			
Papillary muscle	180.1 ± 34.4	171.1 ± 44.2	0.55
Interventricular septum	76.3 ± 16.2	82.1 ± 16.8	0.36
Pericardium	228.5 ± 11.1	231.4 ± 7.7	0.47

N: number, IVS: interventricular septum, LVPW: left ventricular posterior wall, RV: right ventricle, LA: left atrium, LV: left ventricle, E: early diastolic mitral inflow velocity, A: late diastolic mitral inflow velocity

이가 없었다(Fig. 3C). 두 군의 심낭막 에코반사를 간에는 차이가 없었다($p=0.47$).

관찰 내 및 관찰자 간 변이도

회색도 측정 시 꼭지근의 관찰 내의 오차(intra-observational variation)는 2.26%, 관찰자 간의 오차(inter-observational variation)는 4.42% 이었고, 심실 중격의 관찰 내의 오차는 5.4%, 관찰자 간의 오차는 9.7%로 나타났다.

고 찰

철 과부하는 여러가지 질환의 결과로 나타날 수 있으며, 조직 손상의 동반 여부와 관계없이 저장 철의 증가로 정의할 수 있다.⁴⁾ 철 과부하와 혈색소침착증은 혼용되고 있으나, 유전성인 경우와 조직 내에서 침윤된 철과 병리학적 변화가 확인되면 혈색소침착증으로 진단한다.²⁴⁾ 혈색소침착증은 만성 피로, 관절통 등의 증상과, 피부의 착색, 간 비대, 간 기능 이상, 연골 내 석회화 등이 보이면 의심하고,²⁾ 진단을 위해서는 철 대사 이상을 시사하는 생화학 검사 이상이 있어야 한

다. 트랜스페린 포화도와 혈청 페리틴이 증가 한 상태에서 유전자 이상이 발견되면 일차성으로 진단하고, 과다한 수혈, 만성 용혈성 빈혈 같은 철 과부하의 원인이 동반되면 이차성으로 진단할 수 있다.²⁴⁾ 철의 침윤을 확인하기 위해 조직 검사가 반드시 필요한 것은 아니며, 조직 손상 여부와 철의 양을 평가하기 위하여 간 조직 검사를 시행할 수 있다.⁴⁾

심근 조직검사를 통한 철의 침윤 양상은 연구에 따라 조금씩 다르게 보고 되는데,¹⁹⁻²²⁾ 세포핵 주변에 침윤이 관찰되고,¹⁹⁾²⁰⁾ 국소적¹⁹⁾ 또는 고르게²⁰⁾ 침윤이 일어나며, 페리틴 농도²⁰⁾나 트랜스페린 포화도²¹⁾와 연관 관계를 보인다고 하였다. 또한, 심근의 비후와 간질 및 혈관주위 섬유화 등 확장성 심근증에서 보이는 조직 소견과 일치한다.²⁰⁾ 심초음파에서 좌심실 비대와 수축 기능 이상이 있었던 환자들은 심근 조직 검사에서 모두 세포 내에 침윤된 철을 관찰할 수 있어,²²⁾ 침윤된 철이 심장의 병리학적 변화를 유발하여 심부전에 이르게 한다는 것을 시사한다.

심초음파에서 환자군의 우심실 벽 비후가 관찰 되었고, 페리틴 2,000 $\mu\text{g/L}$ 이상인 군이 더 심한 것으로 나타났다. 좌심방 내경은 대조군과 환자군 간의 비교에서는 유의한 차이가 없었나, 환자군 간의 비교에서는 2,000 $\mu\text{g/L}$ 이상인 군이 더 큰 것으로 나타났다. 혈색소침착증과 심부전이 동반된 환자들을 분석한 결과, 대부분의 환자들이 우심실 심근경색증에서 보이는 심초음파 소견을 보인다고 하였는데,²³⁾ 저자들은 그 원인으로 우심실 벽이 얇아서 기능 이상이 더 빨리, 쉽게 발생할 가능성이 높기 때문이라고 보았다. 환자군이 만성 빈혈인 점을 고려하면 빈혈에 의한 폐동맥압의 증가가 우심실 벽 비후에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 그러나 심도자술을 이용하여 우심방압 및 폐동맥압을 측정한 결과²³⁾ 심부전의 임상 증상이 없는 환자들 의 경우 압력 증가가 심하지 않다고 하였고, 생리식염수 정맥 주사를 통한 전부하 증가로 인한 압력 증가 역시 중증 심부전 환자에서 더 심한 것으로 보고하였다. 본 연구의 환자군 중 심부전의 증상이나 징후를 보이는 환자가 없었고, 폐동맥 고혈압을 시사하는 소견을 보이는 환자 역시 없어, 우심실 벽 비후가 혈색소침착증에 의한 변화일 가능성을 제시할 수 있을 것이다. 또 환자군의 좌심실 후벽과 심실 중격 두께는 대조군과 유의한 차이가 없지만, 우심실 벽은 유의하게 두꺼운 것으로 볼 때, 우심실 벽이 좌심실 후벽이나 심실 중격 보다 먼저 영향을 받았을 가능성을 제시해 볼 수 있다. 이전의 연구에서 좌심방 내경의 증가가 혈색소침착증의 특징적인 심초음파 소견이라고 하였으나,²⁴⁾ 본 연구의 결과는 환자군에서 증가하는 경향은 보이나 유의한 차이가 없어, 이를 뒷받침 하기에는 미흡하며, 좌심방의 비대가 만성 빈혈에 의한 전부하 증가로 인한 소견일 가능성도 있으므로, 이에 대한 추가 분석 없이 좌심방 내경의 증가를 혈색소침착증의 특징적인 심초음파 소견으로 보기는 어렵다.

심초음파를 이용한 심근의 에코반사를 분석하는 방법에

는 통계적 방법(statistical techniques), Fractal법, Fourier 분석, Wavelet법 등이 있다.¹⁸⁾ 통계적 방법은, 이면성 심초음파 영상을 디지털 영상(digitized image)으로 변환하고, 디지털 영상을 구성하는 각 화소의 밝기를 가장 밝은 것을 255, 가장 어두운 것을 0으로 수치화하여, 관심 영역을 구성하고 있는 화소들의 평균과 영역 내 분포를 분석에 이용하는 방법으로, 아미로이드증과 같은 침윤성 심장 질환에서 나타나는 심근의 에코반사를 증가를 정량화하는데 이용되었다.²⁵⁾²⁶⁾ 회색도를 이용한 에코반사의 평가에서 환자군의 꼭지근이 특징적으로 증가한 소견을 보였고, 심실 중격은 증가하는 경향을 보였으나 통계적인 의미는 없었다. 이는 심실 중격과 좌심실 후벽의 에코반사율이 증가했다는 이전의 관찰 결과²⁷⁾²⁸⁾와 다른 양상인데, 이러한 차이는 환자군이 평균 15.9 ± 5.1 년간 수혈을 받았고, 킬레이트 요법(chelation therapy)을 받았음에도 평균 혈청 페리틴 농도가 $1,938 \pm 1,573 \mu\text{g/L}$ 로 높게 나타나, 본 연구의 환자군 보다 수혈 기간과 양이 많았기 때문으로 보인다. 또 임상 소견이나 심초음파 소견에서 심장 기능 이상이 관찰되지 않아도 심근의 에코반사율이 증가하며, 혈액학적 소견과 에코반사율 간에 연관 관계는 없다고 하였고,²⁷⁾²⁸⁾ 이는 본 연구의 결과와 일치 하였다. 혈액소침착증 환자들의 심장은 심초음파에서 정상 소견을 보이더라도 저용량 dobutamine 부하 심초음파를 시행하면 심근 수축력이 현저히 떨어져 심근 기능 이상이 확인된다²⁹⁾는 보고가 있어, 반복적으로 수혈을 시행한 환자에서는 임상 증상이나 심초음파 소견에서 심장의 기능 이상을 발견하지 못하였더라도 심근의 병리학적 변화는 이미 진행이 되고 있음을 예상할 수 있다. 환자군의 꼭지근과 심실 중격을 비교한 결과, 심실 중격 보다 꼭지근의 에코반사율이 증가하는 소견을 보였으나 이전의 연구에서 환자군의 심근 부위 별로 비교한 연구는 없었다. 본 연구의 결과만으로 꼭지근이 먼저 침윤된다고 단정할 수는 없지만 수혈로 인한 철 과부하의 초기 변화임을 제시할 수는 있을 것으로 보인다.

혈청 페리틴 농도 $2,000 \mu\text{g/L}$ 이상인 군이 수혈 양이 많았다는 점을 고려하면, 페리틴 농도와 심근 내 철의 침윤 정도 및 에코반사율 증가 정도가 관련이 있을 가능성이 높으나, 이번 연구에서는 페리틴 농도가 $2,000 \mu\text{g/L}$ 이상이면 정량화 되지 않아 그 상관 관계를 정확히 분석할 수 없었다. 그러나 $2,000 \mu\text{g/L}$ 미만인 군과 이상인 군 간의 비교에서 에코반사율의 차이가 유의하게 나타나지 않는 것으로 보아 $2,000 \mu\text{g/L}$ 미만에서 이미 심근의 변화가 진행 되지만, 페리틴 농도가 증가하여도 변화가 심화되지는 않는 것으로 추정해 볼 수 있다. 혈청 페리틴 농도가 $1,000 \mu\text{g/L}$ 이상이면 간세포 내 철의 침윤과 염증, 세포 괴사 등 소견을 보이며,³⁰⁾ 페리틴 $2,500 \mu\text{g/L}$ 미만인 경우 심장 질환의 유병률이 낮아진다는 보고가 있어,³¹⁾ 페리틴 $2,000 \mu\text{g/L}$ 이상인 군도 정량화 되면, 페리틴 농도에 따른 심근의 형태 및 에코반사율의 변화 양상에 대한 연구가 필요할 것이다. 킬레이트 요법은 철 과부

하로 인한 합병증을 줄여 생존율을 높이며,³¹⁾³²⁾ 순응도가 좋을수록 심장 질환의 발병이 줄어든다는 연구 결과가 있어,³³⁾ 재생불량성 빈혈 환자에서도 반복적인 수혈을 시행할 경우 킬레이트 요법을 병행해야 할 것이다. 또한 향후 킬레이트 요법을 시행한 환자들에 대한 비교 연구가 필요하다.

본 연구의 가장 큰 제한점은 환자들의 출혈 경향과 감염의 위험 때문에 심근 조직 검사를 통한 심근 내 철의 침윤 양상과 심초음파 소견과의 관계를 분석하지 못하였다는 것이다. 환자군이 만성 빈혈 상태임을 고려할 때, 고박출성 심부전이 동반될 가능성이 있어, 심초음파에서 수축 기능 이상이 발견되지 않았다고 해서 심장 기능이 정상이라고 단정하기 어렵다는 점 역시 제한점으로 볼 수 있다. 또한 본 연구에서는 육안으로 에코반사율이 증가되어 보이는 부위만 정량화를 시도하였으나, 육안 검사는 민감도가 낮아³⁴⁾ 심근 전체에 대한 분절 간 비교가 필요할 것으로 보이며, 이번 결과 만으로는 꼭지근의 에코반사율이 먼저 증가하는 이유를 설명할 수 없다는 점 역시 추가 연구의 필요성을 제안할 수 있게 한다.

이 연구는 재생불량성 빈혈환자에서 수혈로 인해 철 과부하가 발생하였을 때, 심근의 변화를 심초음파로 관찰하고, 혈청 페리틴 수치와 심초음파 소견에서 나타나는 심근 변화간에 상관 관계를 확인하고자 한 최초의 국내 연구이다. 이 연구를 통해 철이 심근 내에 침윤되면, 심초음파에서 에코반사율 증가로 나타남을 관찰할 수 있었고, 꼭지근의 에코반사율 증가, 우심실의 비후가 철 과부하에 의한 심근의 초기 변화임을 제시할 수 있었다. 특히 꼭지근의 에코반사율 증가는 특징적인 소견으로 혈액소침착증의 초기 진단에 이용할 수 있을 것으로 보인다.

요 약

배경 및 목적 :

만성 철 과부하가 동반된 재생 불량성 빈혈 환자들에서 심초음파를 이용하여 심근 내 변화를 알아보고자 하였다. 가톨릭대 성모병원에서 심장초음파를 시행한 재생불량성 빈혈환자 33명(남 : 여=14 : 19, 평균 연령 33 ± 10 세)을 대상으로 하였다. 심부전의 증상과 징후를 보이는 환자는 제외되었고, 혈청 트랜스페린 포화도(transferrin saturation)가 50% 이상인 환자를 선택하여 대조군과 비교하였다.

방 법 :

심초음파를 시행하여 기본적인 이면성, M형 및 도플러 초음파도를 측정하여, 심장의 형태적 변화와 수축기능, 이완기능을 평가하였다. 심근의 에코반사율은 흉골연 단축단면도에서 꼭지근을 평가하고, 심첨 4방단면도에서 심실 중격을 평가하였다. 이면성 심초음파 사진을 디지털 영상화 하고, 히스토그램을 이용한 회색도로 수치화 하여 에코반사율을 정량 분석하였다. 환자군과 대조군을 비교하고, 환자군을 페리틴 $2,000 \mu\text{g/L}$ 이상인 군과 $2,000 \mu\text{g/L}$ 미만인 군으로 나

누어 각각 비교하였다.

결 과 :

환자군의 우심실 벽 두께가 4.1 ± 1.2 mm로 대조군의 2.6 ± 0.5 mm에 비해 유의하게 두꺼운 것으로 나타났다($p < 0.01$). 꼭지근의 회색도는 173.9 ± 40.9 로 나타나 대조군의 80.7 ± 34.1 에 비하여 유의하게 증가되어($p < 0.01$), 꼭지근에서 에코반사율이 특징적으로 증가됨을 확인하였다. 페리틴 $2,000 \mu\text{g/L}$ 이상인 군의 우심실이 4.4 ± 1.2 mm로 $2,000 \mu\text{g/L}$ 미만인 군의 3.3 ± 0.6 mm 보다 유의하게 두꺼웠으며($p = 0.01$), 좌심방 내경도 38.1 ± 1.4 mm로 $2,000 \mu\text{g/L}$ 미만인 군의 32.2 ± 1.9 mm 보다 유의하게 증가 되었다($p = 0.02$). 두 군 간에 통계적으로 유의한 에코반사율 차이는 없었다.

결 론 :

심초음파는 혈색소침착증에서 심근의 형태적 변화를 확인하는데 유용한 검사 방법이고, 꼭지근의 에코반사율 증가, 우심실의 비후가 혈색소침착증에 의한 심근의 초기 변화임을 예상할 수 있다.

중심 단어 : 재생불량성 빈혈 ; 혈색소침착증 ; 경흉부 심초음파.

REFERENCES

- Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. *Iron deficiency and overload. Hematology*; 2003. p.40-61.
- Brissot P, Guyader D, Loreal O, et al. *Clinical aspects of hemochromatosis. Transfus Sci* 2000;23:193-200.
- Bothwell TH, MacPhail AP. *Hereditary hemochromatosis: etiology, pathologic, and clinical aspects. Semin Hematol* 1998;35:55-71.
- Piperno A. *Classification and diagnosis of iron overload. Haematologica* 1998;83:447-55.
- Engle MA, Erlandson M, Smith CH. *Late cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis. Circulation* 1964;30:698-705.
- Zurlo MG, de Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al. *Survival and causes of death in thalassaemia major. Lancet* 1989;2:27-30.
- Lee JY, Yoo KH, Hahn SH. *HFE gene mutation, C282Y causing hereditary hemochromatosis in Caucasian is extremely rare in Korean population. J Korean Med Sci* 2000;15:179-82.
- Suh YL, Khang SK, Kim KN. *Neonatal hemochromatosis: report of an autopsy case. J Korean Med Sci* 1991;6:267-72.
- Kook JH, Kim BY, Cha YS, et al. *A case of hemochromatosis. Korean J Med* 1998;54:708-12.
- Shin WH, Shim DS, Ryu KL, et al. *Secondary hemochromatosis in a long term hemodialysis patients. Korean J Med* 1993;45:676-80.
- Kim HS, Lee S, Lee SH, et al. *A case of secondary hemochromatosis after allogeneic bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Korean J Hematol* 1997;32:297-305.
- Hong SM, Yoon GS, Kim YM, Lee H, Kang GH, Kim OJ. *Secondary hemochromatosis in a patient with aplastic anemia: an autopsy case report. Korean J Pathol* 1998;32:608-12.
- Lee YW, Jang MW, Jeong SD, et al. *A case of secondary hemochromatosis revealed in gastrofiberscopy. Korean J Gastrointest Endosc* 1998;18:889-93.
- Kwon HJ, Joo SW, Kook JH, et al. *Endocrinopathy in hemochromatosis patients multiple transfused for aplastic anemia. Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2001;8:181-8.
- Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbaa R. *Amyloid heart disease: new frontiers and insights in a pathophysiology, diagnosis, and management. Tex Heart Inst J* 2005;32:178-84.
- Kim YJ, Choi SO, Kim MK, et al. *A case of familial cardiac amyloidosis. Korean Circ J* 2004;34:520-6.
- Kim NH, Jeong JW, Rhee SJ, et al. *A case of primary cardiac amyloidosis. J Korean Soc Echocardiogr* 2002;10:74-8.
- Kerut EK, Given M, Giles TD. *Review of methods for texture analysis of myocardium from echocardiographic images: a means of tissue characterization. Echocardiography* 2003;20:727-36.
- Fitchett DH, Coltart DJ, Littler WA, et al. *Cardiac involvement in secondary haemochromatosis: a catheter biopsy study and analysis of myocardium. Cardiovasc Res* 1980;14:719-24.
- Lombardo T, Tamburino C, Bartoloni G, et al. *Cardiac iron overload in thalassemic patients: an endomyocardial biopsy study. Ann Hematol* 1995;71:135-41.
- Borosi G, Arbustini E, Gavazzi A, Grasso M, Pucci A. *Myocardial iron grading by endomyocardial biopsy: a clinico-pathologic study on iron overloaded patients. Eur J Haematol* 1989;42:382-8.
- Olson LJ, Edwards WD, Holmes DR Jr, Miller FA Jr, Nordstrom LA, Balducci WP. *Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinico-pathologic correlates in six cases. J Am Coll Cardiol* 1989;13:116-20.
- Hahalis G, Manolis S, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis G, Zoumbos NC. *Right ventricular cardiomyopathy in β -thalassaemia major. Eur Heart J* 2002;23:147-56.
- Henry WL, Nienhuis AW, Wiener M, Miller DR, Canale VC, Piomelli S. *Echocardiographic abnormalities in patients with transfusion-dependent anemia and secondary myocardial iron deposition. Am J Med* 1978;64:547-55.
- Pinamonti B, Picano E, Ferdeghini EM, et al. *Quantitative texture analysis in two-dimensional echocardiography: application to the diagnosis of myocardial amyloidosis. J Am Coll Cardiol* 1989;14:666-71.
- Chandrasekaran K, Aylward PE, Fleagle SR, et al. *Feasibility of identifying amyloid and hypertrophic cardiomyopathy with the use of computerized quantitative texture analysis of clinical echocardiographic data. J Am Coll Cardiol* 1989;13:832-40.
- Lattanzi F, Bellotti P, Picano E, et al. *Quantitative ultrasonic analysis of myocardium in patients with thalassemia major and iron overload. Circulation* 1993;87:748-54.
- Lattanzi F, Bellotti P, Picano E, et al. *Quantitative texture analysis in two-dimensional echocardiography: application to the diagnosis of myocardial hemochromatosis. Echocardiography* 1996;13:9-20.
- Mariotti E, Agostini A, Angelucci E, Lucarelli G, Sgarbi E, Picano E. *Reduced left ventricular contractile reserve identified by low dose dobutamine echocardiography as an early marker of cardiac involvement in asymptomatic patients with thalassemia major. Echocardiography* 1996;13:463-72.
- Deugnier YM, Loreal O, Turlin B, et al. *Liver pathology in genetic hemochromatosis: a review of 135 homozygous case and their biochemical correlation. Gastroenterology* 1992;102:2050-9.
- Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. *Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. Blood* 2003;102:17-24.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, de Stefano P, et al. *Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica* 2004;89:1187-93.
- Wolfe L, Oilvieri N, Sallan D, et al. *Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. N Engl J Med* 1985;312:1600-3.
- Bhandari AK, Nanda NC. *Myocardial texture characterization by two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol* 1983;51:817-25.