

류마티오이드 관절염에서의 좌심실 확장 기능

한양대학교 의과대학 내과학교실

김정호 · 김정현 · 임현길 · 이방헌 · 이정균

한양대학교 의과대학 류마티스센터

배상철 · 유대현 · 김성운

= Abstract =

Does the Alteration of Left Ventricular Diastolic Function Occur in Rheumatoid Arthritis ?

Jeong Ho Kim, M.D., Jeong Hyun Kim, M.D., Heon Kil Lim, M.D.,

Bang Hun Lee, M.D., Chung Kyun Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Sang Cheol Bae, M.D., Dae Hyun Yoo, M.D., Seong Yoon Kim, M.D.

Department of Rheumatism Center, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Background : The objective of the present study was to evaluate whether left ventricular diastolic function is altered in rheumatoid arthritis.

Methods : Thirty-six patients of rheumatoid arthritis diagnosed by 1988 revised criteria for rheumatoid arthritis and 20 cases of normal control group were matched with respect to left ventricular ejection fraction and diastolic parameters.

Results : Parameters of diastolic function such as peak filling rate, time to peak filling rate and 1/3 filling rate were not significantly different between patients with rheumatoid arthritis and control groups, although time to peak filling rate was significantly prolonged in seropositive group ($p < 0.05$).

Conclusion : Left ventricular diastolic function is noted not to be impaired in patients with rheumatoid arthritis.

KEY WORDS : Rheumatoid arthritis · Diastolic function.

서 론

류마티오이드 관절염(Rheumatoid arthritis, RA)은 주로 관절을 침범하는 것을 특징으로 하는 만성 염증성 질환이다. 관절 이외에 피부, 심장, 폐등을 침범하며 심장을 침범할때는 약 40~50%에서 주로 심낭을 침범하고, 심근, 판막을 침범하여 심 탐포

나드(cardiac tamponade), 교액성 심낭염, 국소 간 질성 심근염, 판막폐쇄부전증을 일으켜 호흡곤란, 심부전, 부종등 심맥관계 증상을 일으킨다¹⁾.

저자들은 류마티오이드 관절염 환자에서 좌심실 확장기능의 변화가 일어나는지를 알기위해 radio-nuclide angiography(RNA)를 이용하여 좌심실의 수축 및 확장기능을 분석하였기에 문헌 고찰과 함께

보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

본원 류마티스 센터에서 미국 류마티즘 협회(American Rheumatism Association)의 기준에 의해(Table 1) 류마티드 관절염으로 진단받아 치료 받고 있는 환자를 대상으로 하였다. 환자 대상군은 남자 20명, 여자 18명 모두 36명이었고 이들의 평균 연령은 46.3세, 평균 이환기간은 6.4년이였다. 연령과 성별이 비슷한 정상 대조군은 모두 20명으로 남자 12명, 여자 8명이었고, 평균 연령은 49.8세이고 환자 중 다른 심질환, 즉 관상동맥 질환, 판막질환, 심낭질환 및 심근증을 갖고 있는 환자는 제외하였다.

2. 연구 방법

류마티드 인자는 환자의 혈청을 채취하여 Latex 응집반응에 의하여 검사하였다.

방사성핵종 심실조영술은 고해상력의 collimator를 지닌 gamma scintillation camera(ELSCINT, Israel; Apex, 405W)를 사용하였다. 와위에서 ^{99m}Tc -human serum albumin 20mCi를 전주정맥(antecubital vein)에 순간주사하고 5분후 방사성 핵종이 심혈관에 균일하게 퍼진 후, gamma camera를 좌심실과 우심실의 분리가 잘되도록 좌사전위 45°에 고정한 후 조영술을 실시하였다.

심전도상 각 심박주기의 R파를 기점으로 하여 하나의 R-R간격을 24화면(frame)으로 등분하여, 반복되는 같은 지점의 각 화면의 tracer count를 포착하여 자료를 수록하였다. 수록된 각 화면중에서 최대 방사능치를 가진 것을 확장기말 화면, 최저

방사능치를 가진 것을 수축기말 화면으로 하였다.

각 화면에서 배후 방사능을 제거하기 위하여, 심실내 관심영역(region of interest; ROI)과 심실 주위의 ROI를 각각 정하여 심실내 ROI의 방사능치에서 심실주위 ROI의 방사능치를 뺀 후 시간-방사능 곡선(time-activity curve)을 그렸다.

이 곡선으로 수축기말과 확장기말 방사능치를 구한 다음 심실 구혈율은 다음과 같은 공식을 사용하여 산출하였다.

$$\text{심실구혈율} = (\text{확장기말 방사능치} - \text{수축기말 방사능치}) / (\text{확장기말 방사능치} - \text{배후방사능치})$$

심실의 확장기능은 시간-방사능 곡선에서 최대충만속도, 최대충만시까지의 시간 및 1/3 충만분획을 측정하였다.

자료는 평균치±표준편차(Mean±SD)로 계산하였으며, 각 군에 분포된 환자수와 평균치간의 차이는 student t-test를 이용하여 p-값을 구하였고 p<0.05인 경우를 의의가 있다고 판정하였다.

결 과

환자군과 정상대조군에 대해서 동위원소 ^{99m}Tc 를 이용한 RNA의 시간방사능 곡선에서 수축기능과 확장기능을 평가하였다.

류마티드 환자군과 정상대조군에서 수축기능 중 구혈율은 $63.3 \pm 7.6\%$ 와 $65.6 \pm 7.0\%$, 최대구혈율까지의 시간은 $98.1 \pm 8.2\text{msec}$ 와 $83.3 \pm 6.5\text{msec}$, 1/3 구혈분획은 $19.7 \pm 2.3\%$ 와 $20.1 \pm 2.3\%$ 로 양 군 사이에 차이가 없었다(Table 2). 또 확장기능의 평가를 위해 최대충만속도, 최대충만을까지의 시간

Table 2. Systolic parameters by radionuclide ventriculography

	RA* (n=36)	Control group (n=20)	P-value
LVEF (%)	63.3 ± 7.6	65.6 ± 7.0	NS
TPER(msec)	98.1 ± 8.2	83.3 ± 6.5	NS
EF (%)	19.7 ± 2.3	20.1 ± 2.3	NS

RA*: rheumatoid arthritis

LVEF: left ventricular ejection fraction

TPER: time to peak ejection rate

EF: ejection fraction

Table 1. The 1988 revised criteria for rheumatoid arthritis

- 1) Morning stiffness for at least 1hr(> 6wks)
- 2) Swelling of 3 or more joints(> 6wks)
- 3) Swelling of wrist, MCP or PIP joints(> 6wks)
- 4) Symmetrical swelling
- 5) Hand X-ray changes
- 6) Subcutaneous nodules
- 7) Rheumatoid factor

* Any 4 of these 7 criteria

Table 3. Diastolic parameters by radionuclide ventriculography

	RA* (n=36)	Control group (n=20)	P-value
PFR(msec)	3.9± 1.6	3.5± 0.7	NS
TPFR(msec)	161.9± 56.2	186.3± 72.1	NS
1/3FF(%)	32.4± 12.3	42.6± 14.4	NS
PFR : peak filling rate			
TPFR : time to peak filling rate			
FF : filling fraction			
RA* : rheumatoid arthritis			

Table 4. Diastolic parameters by radionuclide ventriculography between seropositive and seronegative patients

	Seropositive (n=24)	Seronegative (n=12)	P-value
PFR(msec)	4.0± 2.2	4.0± 2.1	NS
TPFR(msec)	174.7± 20.9	128.3± 32.6	p<0.05
1/3FF(%)	37.3± 6.1	45.4± 8.3	NS
PFR : peak filling rate			
TPFR : time to peak filling rate			
FF : filling fraction			

및 1/3 충만분획을 측정한 결과 류마티스 환자군과 대조군에서 최대충만속도는 3.9 ± 1.6 msec과 3.5 ± 0.7 msec, 최대충만율까지의 시간은 161.9 ± 56.2 msec와 186.3 ± 72.1 msec, 그리고 1/3 충만분획은 $32.4 \pm 12.3\%$ 와 $42.6 \pm 14.4\%$ 로 모두 두 군 사이에 통계학적으로 유의있는 차이는 없었다(Table 3). 그러나 혈청 류마티스 인자 양성군 24명과 음성군 12명 사이에서는 최대충만율까지의 시간이 양성군에서 174.7 ± 20.9 msec, 음성군에서는 128.3 ± 32.6 msec으로 두군 사이에 차이가 있었다($p < 0.05$) (Table 4).

고 안

류마티스 관절염은 주로 관절을 침범하는 것 이외에도 폐, 심장, 피부등 다른 장기를 침범하는 만성 전신성 염증성 질환이다. 이 관절은 세계 어느 곳에서나 발생할 수 있으며, 그 발병율은 0.3~1.5%로 추산되며 미국의 Yakima, Chippewa 부족에서 실시한 발병율은 3.5~5.3%로 나타났고 원인은 잘

모르지만 여러 조사에 따르면 유전적인 요인, 면역조절 및 자가 면역장애, 그리고 유발인자로 나누어 질 수 있다²⁾. 류마티스 관절염에 잘 이환될 수 있는 유전적 요소로는 HLA-DR4가 정상인에서 30% 정도 양성인데 비해서 관절염 환자에 있어서 50%~70%로 의미있게 증가되어 있고 최근 분자 유전학적인 발달로 HLA-DR 사슬의 3번째 가변부분의 몇 개의 아미노산의 차이로 말미암아 HLA-DR 4의 아류가 생긴다고 알려졌다³⁾. 면역글로부린 G의 Fc부분에 대한 자가면역 항체가 류마티스 관절염 환자의 혈청과 활액조직에서 약 80% 정도에 양성으로 나타내는 것으로 면역조절 및 자기면역 장애에 대한 가설을 뒷받침하고 있다. 또한, streptococci, diphtheroids, mycoplasma, clostridium perfringens들이 유발인자로 제시되고 있지만 이에 대한 구체적인 증거는 아직 없다. 이러한 류마티스 관절염은 관절연골 및 연골하골에 침식을 일으키는 것과 더불어 활액막의 증식을 동반하는 조직학적 특징을 나타내고 이런 골 변화는 수부, 수근관절, 슬관절 등에서 쉽게 관찰할 수 있고, 이런 관절 병변에 따르는 임상 증상이외에도 관절외 증상을 관찰할 수 있다. 류마티스 관절염 환자에서 20~25%에서 피하결절을 관찰할 수 있고 그외에 혈관염, 수장홍조가 피부에 나타날 수 있으며 흉막 침범, 결절, 미만성 실질성 섬유화와 같은 흉부 증상을 일으킬 수 있다.

류마티스 관절염에서 심장에 오는 형태는 육아종성 또는 혈관염의 다양한 형태로 올 수 있으며 대별하여 심낭염, 심근염, 심내막염, 전도장애, 관상동맥 혈관염, 육아종성 대동맥염등으로 나눌 수 있다²⁾. 심낭염은 가장 많이 오는 질환으로 부검에서 류마티스 관절염 환자의 약 50%에서 발견되었고 MacDonald등⁴⁾의 보고에 의하면 심초음파상으로 환자의 31%에서 심낭 삼출액이 관찰되었으며 교액성 심낭염과 심tamponade(cardiac tamponade)도 발생할 수 있다. 또 만성 관절염 환자의 심근에서 단핵구의 미만성 침윤이 관찰되기도 하지만 임상적 의미는 없으며 Weintraub등⁵⁾, Ahern등⁶⁾이 승모판 전엽의 E-F slope 감소로 승모판 이상을 발견할 수 있다고 보고하기도 하였고 완전방실 차단과 같은 전도 장애도 관절환자의 약 30%에서 발견된다고 보고하였지만 류마티스 관절염 환자에서 비교적

드물다. 이와같이 류마티오이드 관절염시 심낭염이나 전도장애등과 같은 소견은 약간 보고되고 있으나 심장의 기능적 평가에 대한 논문은 거의 없는 실정이다. 심장의 확장기능은 수축기능의 이상시에 동반 될 수 있지만 수축기능이 정상인 상태에서 확장기능의 장애가 올 수 있다. 즉 심장의 수축과 확장은 어떤자극에 대해 서로 다르게 변화하여 심근의 확장은 수축작용에 의존하지 않음을 알수 있다. 울혈성 심부전에서 시행한 심초음파와 RNA에서 수축기능이 정상인 환자에서 확장 기능 장애 즉, 평균 급속 충만속도, 완속 충만속도가 의미있게 감소하여 있다는 보고⁷⁾와 더불어 Echeverria등⁸⁾은 심초음파를 사용하여 울혈성 심부전 환자에서 정상 수축기능을 가지면서 확장기능의 장애가 있음을 보고하였고 Dougherty등⁹⁾도 RNA를 사용하여 보고한 바 있다. 또 Warnowicz 등¹⁰⁾은 급성 심근 경색증과 폐부종을 가진 39명의 환자에서 16명이 좌심실의 구혈분획이 정상이었다고 보고하고 있다. 본 연구에서는 확장기능의 장애를 알기 위해 관상동맥 질환, 부정맥, 고혈압 및 좌심실 비후가 있는 환자는 제외하였다. 심장 핵의학검사에 의한 확장기능은 급속충만속도와 완속충만속도, 충만용적비, 급속충만시간, 총 이완시간등으로 측정할 수 있으나, 본 연구에서는 시간 방사능 곡선에서 얻은 급속충만시간(peak filling rate), 급속충만속도시까지의 시간(time to peak filling rate), 1/3 충만분획(filling fraction)으로 평가하였다.

연구 결과 류마티오이드 관절염환자에서 수축기능은 정상이었으며 확장기능도 정상소견을 보였다. 단지 혈청검사상 양성인 군에서 급속 충만속도시까지의 시간이 의미있게 증가한 것으로 보아 등용적 이완시간(isovolumic relaxation time)에서의 이상이 있지 않을까 의심된다. 이의 빈도와 기전에 대해서는 향후 더욱 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

류마티오이드 관절염 환자에서 심장기능 특히 확장기능의 이상 올수 있는지 알기 위해서 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

미국 류마티즘 협회의 기준에 의해 류마티오이드 관절염으로 진단 받은 환자 36명(남자 20명, 여자 18명)을 대상으로 하였으며 평균 이환 기간은 6.4년 이었다. 이들을 대상으로 안정시 방사선 핵종 심실 조영술을 시행하여 좌심실의 수축기능은 물론 확장기능을 평가하였다.

결 과 :

류마티오이드 관절염 환자의 좌심실 구혈분획은 정상이었으며 확장기능의 지표 즉 최대충만속도, 최대충만율까지의 시간 및 1/3 충만분획도 정상대조군과 유의있는 차이가 없었다. 단지 혈청 검사상 양성인 군에서 음성인 군에 비해 최대충만율까지의 시간이 유의있게 증가된 소견을 보였다.

결 론 :

본 연구결과 류마티오이드 관절염 환자에서 좌심실의 확장기능 장애는 관찰할 수 없었다.

References

- 1) James BW, Smith LH, Jr : *Cecil textbook of medicine*, 18th ed. Saunders, pp1998-2004, 1988
- 2) William NK, Edward DH, Jr, et al : *Textbook of rheumatology*, 3rd ed, Saunders, pp943-981, 1989
- 3) Bell JI, Esters P, St John T, Saiki R, Watting D, Erlich HA, and McDevitt HD : *DNA sequence and characterization of human class II MHC chain from the DR, haplotype. Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 3405, 1985
- 4) MacDonald WJ, Jr, Crawford MH, Klippel JH, Zvaifler NJ, and O'Rourke RA : *Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. Am J Med* 63 : 890, 1977
- 5) Weintraub AM, and Zvaifler NJ : *The occurrence of valvular and myocardial disease in patients with chronic joint disease. Am J Med* 35 : 145, 1963
- 6) Ahern M, Lever JV, and Cash J : *Complete heart block in rheumatoid arthritis. Ann Rheuma Dis* 42 : 389, 1983
- 7) Lee BH, Kim JH, Lim HK, and Lee CK : *Preserved left ventricular systolic function in clinical congestive heart failure, Korean Journal of Internal Medicine*

cine, Vol 2, No 1, Jan, 1987

- 8) Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, Kessler KM : *Congestive heart failure : Echocardiographic in sights. Am J Med 75 : 750, 1983*
- 9) Dougherty AH, Maccarelli GV, Gray EI, Hicks CH, Goldstein RA : *Congestive heart failure with normal systolic function. Am J Cardiol 54 : 778, 1984*
- 10) Warnowicz MH, Parker H Cheltlin : *Prognosis of patients with acute pulmonary edema and normal ejection fraction after acute myocardial infarction. Circulation 67 : 330, 1983*