

이식 전 심혈관계 선별검사

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실, 말기신부전 임상연구센터

김 용 립

Cardiovascular Screening before Transplantation

Yong-Lim Kim, M.D.

Clinical Research Center for ESRD and Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Because of the high prevalence of clinically silent cardiovascular disease and increased incidence of adverse cardiovascular events in transplant recipients, cardiovascular evaluation before transplantation is critical. The standard non-invasive screening tests for evaluating coronary artery disease include dobutamine stress echocardiogram and myocardial perfusion image (adenosine, dipyridamole nuclear scintigraphy). The optimal non-invasive screening test is unclear, with the optimal choice based upon the expertise of the particular medical center. The practitioner is advised to view current guidelines as recommendations rather than as strict rules and to combine them with clinical judgments. In addition, excessive reliance on noninvasive tests that are not sufficiently accurate to exclude significant coronary artery disease in high-risk candidates may engender a false sense of security.

Key Words: Transplantation, Mass screening, Cardiovascular diseases

중심 단어: 이식, 선별검사, 심혈관계 질환

서 론

심혈관계 질환은 신장이식 환자의 가장 흔한 사망 원인이며 성공적인 신장이식 후 이식신장 소실의 가장 흔한 원인인 만성 이식신장 기능 부전과도 밀접한 관계가 있다. 이식 전 심혈관계 합병증의 평가는 관상동맥 및 관막질환, 심근병증, 심막협착에 의한 심부전 상태를 찾고 치료하기 위하여 반드시 필요하다.

이식 대기 환자의 심혈관계 질환의 위험성

만성 콩팥병 환자에서 신장기능의 악화와 비례하여 심

혈관계 합병증이 증가됨은 대단위 코호트에서 잘 알려져 있다. 정상인에 비해 제5기 만성 콩팥병(e-GFR <15 mL/min/1.73 m²)의 경우 심혈관계 사건(cardiovascular event)은 3배 이상, 사망은 약 6배 가량 증가한다(1). 신장이식 대기환자에서는 심혈관계 질환의 위험인자의 빈도가 정상인보다 높고 그 빈도는 아래와 같다: 고혈압(75%), 당뇨(35%), 고콜레스테롤혈증(25%), 체질량지수 30 이상의 비만(20%), 흡연(24%), 좌심실비대(75%), 빈혈(25%) (2). 신장이식 후 심혈관계 합병증은 신장이식 직후 및 장기 신장이식 환자의 사망원인 중 가장 높은 빈도를 차지한다(3). 신장이식 후 첫 2주 동안 이식환자의 사망률은 신장이식 대기 환자에 비해 2.8배 높고 신장이식 106일까지도 대기 환자에 비해 높게 유지된다(4). 이는 이식 수술 초기 심혈관계 합병증에 의한 사망률이 급격히 증가하기 때문이다.

간이식 대기 환자들에서도 심혈관계 합병증의 빈도가 높다. 허혈성 심장질환의 병력이 없는 무증상의 간이식 대기 환자에서 관상동맥질환의 빈도는 5~26% 정도이고 (5) NASH (non- alcoholic steatohepatitis) 환자의 23%에서 치명적인 관상동맥질환을 가지고 있다(6).

책임저자 : 김용립, 대구시 중구 삼덕동 2가 50번지
경북대학교병원 내과, 700-721
Tel: 053-200-5553, Fax: 053-423-7583
E-mail: ylkim@knu.ac.kr

접수일 : 2011년 11월 19일, 게재승인일 : 2011년 11월 21일

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구 개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A102065).

심혈관계 합병증의 위험성 층화(stratification)

ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) 가이드라인의 심장 위험성 층화(cardiac risk stratification)에 의하면 신장이나 간이식 수술은 심장사나 심근경색의 위험성이 1~5%에 속하는 중등도 위험성을 가진 수술로 분류될 수 있다(7). 심혈관계 합병증의 위험성을 판단하기 위하여 병력 청취와 이학적 검사로 관상동맥질환, 협심증, 심부전, 대동맥관 협착증, 심한 고혈압 및 말초혈관질환 등의 유무를 판단한다. 이와 함께 심장기능용량(cardiac functional capacity)의 평가가 반드시 필요하다. 심장기능용량 평가에서 4-MET (계단이나 언덕을 뛰어 오르며 걷는 정도)를 할 수 없다면 수술 전후나 장기적인 심장 합병증의 위험성은 증가한다(7). 관상동맥질환의 위험인자로 나이(남, 45세 이상; 여, 55세 이상), 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 가족력(1촌 이내 허혈성 심장질환 유무), 장기간의 만성 콩팥병 기간, 장기 투석, 흡연 등이 있고(8) 이 중 수술 전 교정 가능한 인자들은 적극적인 조절이 필요하다. 관상동맥질환의 고위

Table 1. High risk patients needed for more intense monitoring for coronary artery disease

High-risk: >20% risk of cardiovascular event in the next 10 years based on Framingham risk score^a
Coronary artery disease history
Left ventricular ejection fraction ≤40%
Peripheral vascular disease

^aFramingham Predictor: 2 or more

Age, Diabetes, Smoking, Blood pressure, Total/LDL cholesterol
Adapted from Am J Kidney Dis 2005;45(4 Suppl 3):S1-153; Am J Transplant 2003;3:775-85 [9,10].

Table 2. Cardiac testing modalities for the presence of coronary artery disease: sensitivity, specificity, predictive value

Cardiac test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Resting EKG	67~77	52~58	43	47
Exercise stress	35	64	63	36
Stress echocardiography	47~88	85~95	63~90	66~89
Nuclear dipyrindamole	37~80	37~73	53~58	60~67

Abbreviations: PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value.

Adapted from Table 2 of reference [12].

험군으로 집중적인 관리가 필요한 환자군은 다음과 같다 (Table 1): Framingham 위험점수에 근거한 심혈관계 사건 위험 가능성이 20%가 넘는 군, 관상동맥질환의 병력이 있거나 좌심실 박출계수가 40% 이하인 군, 말초혈관질환이 있는 군(9,10).

심혈관계 합병증 판별을 위한 비침습적 선별검사(Noninvasive screening test)

심혈관계 합병증 유무를 판별하기 위한 이상적인 비침습적 선별검사가 무엇인지는 아직 불확실하다. 최상의 선택은 각 병원에서 가장 익숙하고 경험이 많은 검사법일 것이다. 운동부하 심전도(exercise EKG)나 초음파는 이식대기 환자들의 경우 운동능력이 떨어지고 좌심실비대의 빈도가 높아 위양성의 가능성이 있어 추천되지 않는다(9). 표준적 비침습적 선별검사로 도부타민 부하 심초음파와 adenosine 또는 dipyrindamole 핵 섬광조영술(nuclear scintigraphy)을 이용한 심근관류영상(myocardial perfusion image)이 추천된다. 도부타민은 심근의 혈류량을 증가시키고 dipyrindamole은 관상동맥을 확장시킨다. 도부타민 사용시 약 2~4%의 투석 환자에서 일시적인 심방세동이 생길 수 있어 주의를 요한다(11). 도부타민 부하 심초음파의 경우 도부타민 사용 전 영상으로 좌심실 박출계수, 심장판막질환, 폐동맥압, 체액과다의 정도 및 심낭 삼출액 유무를 알 수 있다는 장점이 있다(9). 위의 두 가지 선별검사들의 예민도와 특이도는 관상동맥조영술에 비하여 떨어진다(Table 2) (12). 그러나 메타분석에서 두 방법이 신장이식 대기자의 심장사나 심근경색증을 의미있게 예측할 수 있다고 밝혀져 있다(13). 또

Table 3. Recommendations for cardiac surveillance of kidney transplantation waitlisted patients

Initial evaluation negative
- Diabetic end-stage renal disease - annual
- Non-diabetic 'high risk' ^a - biannual
- 'Low risk' - every 3 years
Initial evaluation positive
- No prior revascularization - annual
- Prior percutaneous coronary intervention - annual
- Post coronary artery bypass - successful ^b (3 years), incomplete (annual)
- Asymptomatic moderate or severe aortic stenosis - annual echocardiogram

^aHigh-risk patients in Table 1; ^bComplete revascularization of all target vessels.

Adapted from Table 4 of reference [10].

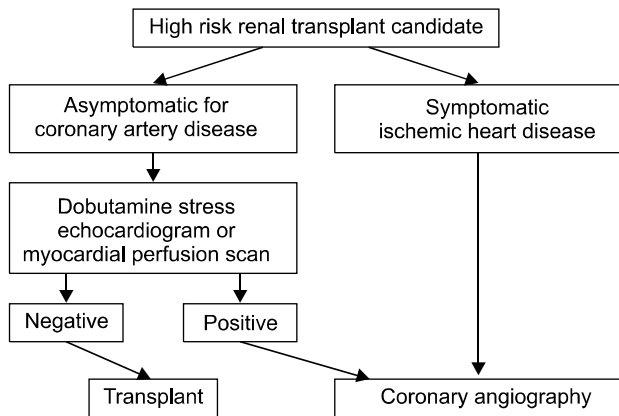


Fig. 1. Algorithm for cardiac assessment of high risk patients on the waiting list for kidney transplantation.

한 중증 간질환이 있는 환자에서 도부타민 부하 심초음파가 심혈관계 예후를 예측할 수 있다는 보고도 있다(14). 미국의 National Conference Report에서 권장하는 신장이식 대기 환자의 심장 위험도 감시 체계를 Table 3에 소개하였다(10).

관상동맥조영술(Coronary angiography)

비침습적 심혈관계 합병증 선별검사는 예민도와 특이도에서 한계가 있다. 관상동맥 조영술은 비침습적 검사에서 발견되지 않은 병변을 찾을 수 있어 관상동맥질환이 의심되는 모든 경우에 시행하는 것이 추천된다(15). 그러나 관상동맥 조영술로 확인된 협착보다 심근경색의 발병에 더 결정적인 역할을 하기 때문이다. 다음의 경우에 관상동맥 조영술을 시행할 수 있다: 비침습적 선별검사서 양성으로 나온 경우, 심근경색의 병력이 있는 경우, 불안정 협심증이 있는 경우, 심장병의 고위험군(16). 간단히 요약한 관상동맥 고위험군에 대한 심장질환 판정을 위한 접근법 요약을 Fig. 1에 소개한다.

뇌혈관질환의 선별검사

무증상 투석 환자의 반수 이상에서 불현성 뇌혈관질환(subclinical vascular disease)이 발견될 만큼 말기신부전 환자에서 뇌혈관질환의 빈도는 높다(17). 신장이식 대기자에서 경동맥 죽상판의 빈도는 24%에 달하고(18) 신장이식 후 15년이 지나면 뇌졸중이나 일과성 허혈 발작의 누적 발생률이 15%에 달한다(8). 뇌혈관질환의 고위험군

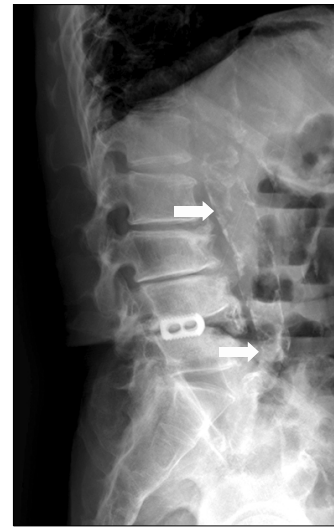


Fig. 2. Plain lumbar spine X-ray showing vascular calcification (white arrow).

은 다음과 같다: 뇌졸중 혹은 일과성 허혈 발작의 병력이 있는 경우, 다낭성 신증 환자, 뇌졸중의 가족력이 있는 경우, 심방세동이 있는 경우(19). 고위험군 이식 대기자에서는 병력 청취와 이학적 검사 외에 경동맥 초음파로 경동맥의 협착 혹은 폐쇄나 죽상판의 확인이 필요하다. 뇌출혈의 가족력이 있거나 두통 등 뇌동맥류 고위험군인 다낭성 신증 환자의 경우 컴퓨터 단층 촬영이나 자기공명영상으로 뇌동맥류의 확인이 필요하다(8).

말초혈관질환의 선별검사

이식 대기 환자군의 나이가 증가함에 따라 말초혈관질환의 빈도도 증가하고 있다. 골반내 혈관질환은 수술의 장애 요인이 될 수 있고 당뇨병에서는 하지 절단의 원인이 될 수 있다(15). 병력 청취와 이학적 검사로 말초혈관질환 유무를 확인하고 필요한 경우 도플러 초음파나 컴퓨터 단층 촬영을 이용한 혈관 조영술로 부위를 확인한다(8). 혈관의 석회화는 요추의 단순 촬영으로도 확인 가능하다(Fig. 2).

결론

이식대기 환자는 정상인에 비해 심혈관계 질환의 유병률이 높다. 특히 급성관상동맥증후군의 높은 발병률과 나쁜 예후 때문에 이식 전 심장상태의 평가는 대단히 중요하다. 비침습적 선별검사로 심근관류스캔과 도부타민 부하 심초음파를 시행할 수 있다. 이 검사들의 결과는 사

망률 예후와 관련이 있지만 관상동맥조영술에 비하여 예민도와 특이성이 떨어진다. 운동부하 검사는 대부분의 투석환자에서 운동능력의 장애로 용이하지 못하다. 비침습적인 방법으로 확인되지 못한 관상동맥질환의 부위가 관상동맥조영술을 이용한 전향적인 연구에서 발견된다. 그러므로 의심되는 경우에는 적극적으로 관상동맥조영술을 시행해야 한다. 환자군의 나이가 증가함에 따라 말초혈관질환의 빈도가 증가하고 있다. 골반 내 혈관질환은 수술의 장애 요인이 될 수 있고 당뇨병에서는 하지 절단의 원인이 될 수 있다. 경동맥의 혈관질환에 관해서도 특별한 주의가 필요하다.

REFERENCES

- 1) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- 2) Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82: 603-11.
- 3) Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2009 53(1 Suppl):S1-374.
- 4) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
- 5) Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Gafoor S, Blei A, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 2006;98: 178-81.
- 6) Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007;191:235-40.
- 7) Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007;116:1971-96.
- 8) Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1 Suppl 2:3-95.
- 9) K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45 4 Suppl 3:S1-153.
- 10) Gaston RS, Danovitch GM, Adams PL, Wynn JJ, Merion RM, Deierhoi MH, et al. The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:775-85.
- 11) Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, White CW, Rao VK, Dick CD. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1080-90.
- 12) Delos Santos RB, Gmurczyk A, Obhrai JS, Watnick SG. Cardiac evaluation prior to kidney transplantation. *Semin Dial* 2010;23:324-9.
- 13) Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, Ludwin D, Cook DJ. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:431-9.
- 14) Tsutsui JM, Mukherjee S, Elhendy A, Xie F, Lyden ER, O'Leary E, et al. Value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography in patients with advanced liver disease. *Liver Transpl* 2006;12:592-9.
- 15) EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation); European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ Transplantation (ESOT). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 7:1-85.
- 16) De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003;42: 263-8.
- 17) Kim CD, Lee HJ, Kim DJ, Kim BS, Shin SK, Do JY, et al. High prevalence of leukoaraiosis in cerebral magnetic resonance images of patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;50:98-107.
- 18) Barbagallo CM, Pinto A, Gallo S, Parrinello G, Caputo F, Sparacino V, et al. Carotid atherosclerosis in renal transplant recipients: relationships with cardiovascular risk factors and plasma lipoproteins. *Transplantation* 1999;67:366-71.
- 19) Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005;173:1181-4.