

심장질환 최신지견

제일생명보험(주) 부속의원 의학연구팀

라 세 철 · 박 민 선

Recent Advances in Cardiac Disease

Se Chul, Ra, M. D., Ph. D. & Min Sun, Park, M. D.

CMR Team, Medical Center, First Life Insurance Co., Ltd.

비후성 심근병증에 대하여

1. 비후성 심근병증이란?

비후성 심근병증은 혈역학적부하(Hemodynamic load)에 비하여 과도하게 심근의 비대가 발생하는 질환으로 약 50%의 환자에서는 유전적으로 발생하게 된다.

비후성 심근병증의 유병률은 약 0.2%로 알려져 있으며 임상 양상은 매우 다양하며 무증상에서 심부전증, 급사에 이르기까지 매우 다양한 형태로 발현한다.

이 질환으로 인한 연간 사망율은 3-4%로 보고되고 있으나 일반인구에서는 1%이하로 알려져 있다.

비후성 심근병은 분자생물학적으로 매우 다양한데 cardiac sarcomere 단백질을 encode하는 4개의 유전자 중 하나에 mutation이 있거나 myosin light chain을 encode하는 유전자에 결

함이 있는 것이 보고되고 있다. 비후성 심근병증의 임상적인 양상과 유전적인 결함이 매우 다양하여 이 질병의 치료에 대한 정확한 guideline을 제시하는 것은 불가능하고 환자 개인에 적절한 치료를 하는 것이 중요하다.

2. 비후성 심근병증의 치료

· 증상이 없을 경우 : 증상이 없는 환자에서는 특별한 치료가 필요 없다.

· 증상이 있는 경우 : 증상이 있는 경우에는 심근 확장기를 길게 하고 심근허혈을 감소시킬 수 있는 약물치료를 시행하게 된다. 그러나 약물치료에 반응이 없고 좌심실 유출로에 안정시 압력차이가 존재하는 경우에는 outflow gradient를 감소시킬 수 있는 치료로서 수술적으로 좌심실 유출로를 확장시키거나 비수술적으로 압력차이를 줄여주는 심장박동기 치료 및 알코올을 이용한 비후심근제거술 등을 시행할 수 있다.

1) 약물 치료

약물 요법에는 베타 차단제가 있는데 이는 심박수를 감소시켜서 심근 확장기를 연장시키고 심실충만을 증가시키며 운동시와 같이 sympathetic tone이 증가되어 있을 때 심근 산소요구량과 outflow tract gradient를 효과적으로 감소시킬 수 있다. 칼슘 길항제로 verapamil도 심실충만을 향상시키며 심근허혈을 감소시킨다. Nifedipine이나 diltiazem은 이들 약물에 혈관 확장 효과로 인해 outflow tract obstruction이 있는 환자에서는 주의해서 사용해야 한다. 항부정맥제인 disopyramide는 심근 수축력을 감소시켜서 outflow gradient를 감소시키고 증상을 호전시키나 이러한 혈액학적 그리고 임상적인 효과는 시간이 경과하면 감소한다고 알려져 있다. 또한 AV nodal conduction time을 감소시켜서 심방세동시에 심박동수를 증가시킬 수 있기 때문에 베타 차단제를 추가 사용하는 것이 권유된다. 어떤 약물이 더 효과적이나에 대해 명확히 밝혀진 바는 없으나 어떤 저자들은 운동시 호흡 곤란이나 outflow obstruction이 있는 경우 베타 차단제를 선호하고 흉통이 주증상이거나 outflow tract obstruction이 없는 경우에는 칼슘 길항제를 권한다. 두 약물을 동시에 사용하는 것이 단독 약물 요법보다 더 효과적이라는 보고는 아직 없다. Outflow obstruction이 심하거나 폐정맥압이 증가된 환자에서는 verapamil은 혈관 확장 효과가 있으므로 매우 주의해서 사용해야 하고 심부전의 증상이 이런 약물에도 반응하지 않는 경우 이노제를 사용할 수 있다.

무증상 비후성 심근병증 환자에서의 치료는 정립된 것이 없다. 베타 차단제나 Verapamil이 급사를 예방한다는 임상연구 결과는 없고 질환의 경과를 연장시키고 예후를 호전시키기 위해 사용하는 것도 논란이 많다. 하지만 증상이 없더라도 성인에서 심한 hypertrophy 즉 심근벽의 두께가 35mm이상인 경우나 소아나 청소년에서 매우 심한 outflow tract obstruction이 있

는 경우에는 약물 치료가 혈액학적 부담을 호전시키고 임상 경과를 호전시킬 목표로 사용할 수 있다.

심방세동이 비후성 심근병증에서 흔히 동반되는 부정맥이고 혈전증, 심부전과 급사의 위험을 증가시킬 수 있다. 발작성 심방세동은 심실충만을 감소시키고 심박출량을 감소시킬 수 있고 심방세동 예방을 위해 amiodarone을 사용할 수 있다. 심박동수가 증가된 경우 베타 차단제나 verapamil을 사용할 수 있다. 재발을 반복하거나 만성 심방세동인 경우 혈전증을 예방하기 위해서 항응고요법을 시행해야 한다.

약물치료에 반응하지 않는 경우에 outflow tract obstruction이 동반되지 않고 심부전이 심한 경우에는 베타차단제나 verapamil의 사용을 중단하고 심부전 치료의 주된 약물인 ACE inhibition 이노제와 디곡신을 사용하고 이에 효과가 없는 경우 심장이식을 고려할 수 있다.

2) 수술적 치료 (Surgical Myectomy / myotomy)

Outflow tract obstruction 감소와 증상 감소를 위해 수술치료를 고려할 수 있다. 이는 매우 심한 outflow tract obstruction 즉 50mmHg 이상의 압력차가 있고 심한 심부전 증상이 있는 환자에 선택적으로 시행될 수 있다. 수술의 방법은 basal septum의 심근 일부를 제거하는 것 (myotomy-myectomy)이 주된 수술법이다. mitral valve prolapse 같은 승모판 자체의 질환으로 심한 승모판 폐쇄부전이 있거나 유두근이 anterior mitral valve leaflet에 비정상적으로 insertion 되어 있거나 심중격 비후가 심하지 않아서 수술 후 중격 결손의 발생 위험이 높거나 부적절한 혈액학적 효과가 기대되는 경우 승모판 치환술을 동시에 시행할 수 있다. Mitral valve leaflet이 elongation 된 경우는 승모판 성형수술을 시행해 볼 수 있다. 수술을 시행하면 90% 이상의 환자에서 basal outflow

gradient를 감소시키고 70%의 환자에서 증상 호전을 기대할 수 있고 수술 사망률은 적게는 2%, 많게는 10% 이상으로 보고된다. 수술이 생존을 향상에 미치는 영향은 밝혀진 바 없다. 또한 surgical myectomy는 경험이 매우 필요한 수술이며 operative mortality가 5-10%에 이른다.

3) 비수술적 치료 (Nonoperative Alternatives to Surgical Myectomy)

Surgical Myectomy는 operative mortality가 5-10%에 이르며 경험이 매우 필요한 수술이다. 따라서 약물치료에도 계속 증상이 있는 환자로 left ventricle outflow tract (LVOT) obstruction이 30mmHg 이상인 경우 수술적인 방법을 대체하기 위하여 다음의 방법들이 고안되었다.

(A) Dual chamber pacemaker

Surgical myectomy 후 LVOT obstruction이 많이 없어졌던 예와 남아 있던 예를 비교시 ECG 상 left bundle branch block (LBBB) pattern이 많이 보인다는 것에서 착안된 것이 pacemaker 치료이다. 우심실의 apex에서 ventricle pacing을 시도시 심전도 상에는 LBBB 형태로 나타나는데 이는 정상적인 심실의 activation시와는 다른 activation sequence를 갖기 때문이다. 즉 좌심실의 outflow tract에 해당하는 Septum 부위가 정상 심실 activation시에는 초기에 activation되나 우심실의 apex에서 pacing시에는 늦게 activation되게 된다. 이러한 activation sequence의 차이가 비후성 심근병증 환자에서 LVOT obstruction 정도를 줄여주게 된다. 현재까지 dual chamber pacing (DDD pacing)에 대한 여러 연구 결과가 발표되었다. 이들 중 대표적인 2가지 연구에 대하여 소개하기로 하겠다. 1994년 circulation에 미국 보건 연구원 (NIH)에 있는 Faranazapir 등은 약물치료에도 증상이 계속되는 84명의 비후성 심근병증

환자에서 DDD pacing 치료의 결과를 보고하였다. 평균 2.3년 (최대 3.5년)을 추적 관찰하였다. 84명의 환자 중 DDD pacemaker 치료시 48(65%)명에서는 증상이 완전히 없어졌고, 20(27%)명에서는 현저히 감소되어 92%에서 효과가 있었다. 50명의 환자에서는 평균 3개월과 16개월 뒤에 cardiac catheterization을 실시하여 LVOT obstruction의 호전 여부를 측정하였는데 DDD pacemaker 시술 전 LVOT obstruction이 100 ± 47 mmHg 였으나 3개월 후에는 41 ± 36 mmHg로 감소하였고 16개월 뒤에는 29 ± 34 mmHg로 감소하였다. 또 48명에서 심초음파 검사시 11명 (23%)에선 심실 중격의 두께가 4-17mm정도 줄어들었다. 이 논문에서 Faranazapir 등의 약물치료에 반응하지 않는 비후성 심근병증 환자에서 DDD pacemaker 치료는 90%의 환자에서 증상이 현저히 개선이 있으며 LVOT obstruction을 뚜렷이 감소시킬 수 있는 치료라고 결론을 지었다. 그러나 1997년 Journal of American College of Cardiology에서 Mayo Clinic의 Nishimura 등은 비후성 심근병증환자에서 DDD pacemaker 치료가 정말로 도움이 되는 지를 알기 위하여 prospective controlled crossover study를 시행하였다. Nishimura 등은 DDD pacemaker의 효과를 비교하기 위한 대조군으로 pacemaker를 시술 받지 않은 환자들을 선택하는 것은 잘못된 선택이므로 DDD pacemaker 시술 후 pacing mode를 AAI backup mode를 조정해 준 self control을 대조군으로 하였다. 이는 pacemaker를 시술했다는 것만으로도 환자들은 증상의 개선을 느낄 수 있기 때문이다. 19명의 환자에서 baseline period를 거쳐 DDD pacemaker를 시술한 후 무작위로 DDD pacing mod-AAI backup mode와 AAI backup mode-DDD pacing mode의 두 그룹으로 나누어서 각 시기에서의 운동능력, 증상 개선 정도와 LVOT obstruction을 측정하였다. LVOT obstruction은 DDD pacing mode시 확실히 감소하나 AAI backup에선 감소가 없었다. 그러나 놀랍게도 quality-of-life score와 exercise durat-

ion은 두 pacing mode 간에 차이 없이 다 개선되었고 객관적인 증상의 개선도 DDD pacing mode시 63%에서, AAI backup mode시 42%에서 나타나 양군에서 차이가 없었다. 결론적으로 Nishimura 등은 DDD pacing therapy 후 증상의 개선은 placebo 효과가 관여하고 또 반복되는 exercise test에 대한 training 효과가 관여할 것으로 보았다.

DDD pacing 치료는 아직까지 효과나 장기간의 생존을 개선 등에 대한 대규모의 전향적인 연구가 없는 상태이고 또 DDD pacemaker 시술 후 hemodynamically 가장 효과 있는 AV interval을 정하기가 쉽지 않을 문제점들이 있다.

(B) Nonoperative septal ablation

1995년 영국의 Sigwart 등은 약물치료에도 계속 증상이 있는 비후성 심근병증 환자 3명에서 100% ethanol을 이용하여 비후된 심실 중격에 분포하는 Septal branch를 폐쇄시킴으로써 LVOT obstruction이 현격히 감소되고 증상이 호전되었음을 Lancet에 보고하였다.

Sigwart 등은 비후된 심실 중격을 supply하는 septal branch를 풍선도자를 사용하여 일시적으로 폐쇄시 비후된 심실 중격이 ischemia로 인하여 수축이 없어지면서 LVOT obstruction이 감소한다는데 착안하여 이전부터 myocardium의 necrosis를 만들기 위하여 사용되어 왔던 100% ethanol을 septal branch에 주입하여 chemical ablation을 만드는 방법을 고안하였다.

① Immediate and mid-term results

1997년 Sigwart등은 18명의 환자에서 시행한 septal ablation 결과를 circulation에 발표하였다. 시술 직후 18명 모두에서 LVOT obstruction이 평균 51mmHg에서 8mmHg로 감소하였고, 3개월 뒤에 추적 검사시에도 감소된 상태로 유지되었으며 증상 (NYHA function class)도 1명을 제외하고는 모두에서 호전이 되었다. 1995년 Sigwart 등에 의하여 이 방법이 보고된 이

후로 여기에 대한 몇몇 보고들이 나왔다. 1998년 제 48 차 Acc Scientific Session에서는 100여명에 가까운 환자들에서 이 방법이 시술된 후 1년여에 기간관찰결과가 보고되었다. 독일의 Seggewiss 등은 83명의 비후성 심근병증 환자에서 septal ablation을 실시하였다. 시술 직후 LVOT obstruction이 50% 이상 감소한 경우가 84%에서 나타났고 25% 이상 감소한 경우는 총 94%에서 있었다. 감소 정도는 resting 상태에서 평균 74.4mmHg에서 17.3mmHg로 감소하였고, 심실기의 수축으로 provocation시는 평균 147.3mmHg에서 62.3mmHg로 감소하였다. 3개월 뒤 추적 관찰시 93% 환자에서 운동능력이 개선되었고 55% 환자에서는 LVOT obstruction이 시술 직후보다 더 감소하였다. 심초음파를 측정한 심실 중격의 두께도 평균 21.5mm에서 17.7mm로 감소하였다. 1년 뒤에 관찰시 45%에서 LVOT obstruction 정도가 더 감소하였으며 증상의 지속적인 호전이 있었다. Gietzen 등도 60여명의 환자에서 septal ablation을 실시하여 5개월까지 추적 관찰시 지속적인 LVOT obstruction의 감소와 증상의 개선을 보고하였다.

② Complications

비후된 심실 중격의 파괴는 His-Purkinje system의 선상을 야기시킬 수 있어 완전방실차단 (Complete AV block)을 일으킬 가능성이 있다.

1997년 Sigwart 등은 일시적인 Complete AV block은 1/3정도에서 있었으나 permanent pacemaker를 시술해야 하는 영구 완전방실 차단은 없었다고 보고하였다. 그러나 Seggewiss와 Gietzen 등은 10-20%에서 영구 인공심장 박동기가 필요했다고 보고하였다.

Alcohol을 이용한 septal ablation은 chemical agent에 의한 심근경색을 만드는 것이다. 따라서 효성 심근경색의 초기에 나타날 수 있는 ventricular tachyarrhythmia가 나타날 수 있고 또 late arrhythmogenicity에 대한 우려가 있어 왔다. Sigwart 등은 18명 중 2명이 6시간 내에

ventricular fibrillation이 있어 cardioversion을 하였다고 보고하였고, Seggewiss 등은 83명 중 1명에서 시술 후 9일째 ventricular tachyarrhythmia가 있었다고 하였다. 시술후 장기간 추적 관찰시 Sigwart 등은 holter monitoring을 실시하였는데 ventricular tachyarrhythmia나 AV block 등의 risk 증가가 없다고 하였고, Seggewiss 등은 시술 전후로 electrophysiologic study를 시행하여 ventricular tachyarrhythmia의 유발 여부를 보았는데 차이가 없었다.

③ Future

약물 치료에 반응이 적은 비후성 심근병증 환자에서 alcohol을 이용한 transcatheter septal ablation은 적어도 80% 이상에서 좌심실 유출로 (LVOT)의 압력차를 확실히 줄여주는 새로운 방법이다. 이제 1년 정도의 경과 관찰결과가 보고되고 있는 새로운 방법이나 현재까지의 보고로 보면 결과는 매우 만족 할 만하다. 물론 보고자에 따라서는 10-20%에서 permanent pacemaker를 시술 받게 되나 사실 이들 환자들에서 transcatheter alcohol septal ablation을 시행하지 않았다면 nonsurgical treatment로는 DDD pacing therapy 밖에는 없었을 것이다. 아직까지 longterm follow-up시 효과나 부작용에 대한 보고가 없고 또 다른 치료방법인 DDD pacing therapy와 surgical myectomy와의 전향적인 비교 연구가 없는 실정이나 transcatheter septal ablation은 앞으로 새로운 치료법으로 자리를 잡아 갈 것으로 기대되고 있다.

3. 예 후 (Prognosis)

비후성 심근병증은 급사의 위험도가 상당히 높은 것으로 알려져 있으며 이런 가능성이 높은 환자를 밝혀 내는 것은 매우 어려운 일이다. 급사의 기전으로 가장 중요한 것이 심실 빈맥이며 이는 비후된 심근 부위에 연관된 유발성

현상이거나 심근허혈, 심실이완부전, outflow tract obstruction, 저혈압이나 심실 상성 부정맥에 이차적으로 나타날 수 있으며 심근 허혈과 심실 이완 및 수축부전에 따른 심박출량의 감소와 관상동맥 perfusion의 감소가 악순환을 이루어 유발될 수 있고 sinus node dysfunction이나 AV block 같은 서맥으로도 드물게 급사 할 수 있다.

급사의 위험 인자로 알려진 인자로는 다음과 같은 것이 있다. 이전에 심실세동으로 심정지 되었으나 소생된 경우 sustained ventricular tachycardia (VT)가 있었던 경우, 급사의 가족력(가계에 젊은 나이에 급사한 경우가 2명 이상)이 있는 젊은 환자의 경우, high risk mutation이 있는 경우이다. Nonsustained VT는 임상적 의의에 대하여 논란이 많으나 하루에 5번 이상 있거나 10 beat 이상 지속되는 경우 예방적인 치료를 할 수 있다. 반대로 급사의 위험이 낮은 환자는 증상이 없거나 경한 경우 그리고 다음 사항이 모두 없는 경우이다. 비후성 심근병증으로 인한 급사의 가족력, Holter 검사상 nonsustained VT, 심한 outflow obstruction, 심근의 비후가 20mm이상, 좌심방확장 그리고 운동시 비정상적인 혈압 반응 등이 모두 없는 경우에는 약물치료는 필요 없다.

Syncope가 비후성 심근병 환자의 예후에 미치는 효과는 아직 밝혀져 있지 않다. 한번 정도의 syncope는 적지 않은 환자에게 나타나며 급사 환자에서 바로 직전에 syncope가 없었던 경우도 있다. 따라서 syncope를 한번 경험한 경우는 비관혈적 검사 즉 홀터 검사, event detector 또는 운동시 혈압반응을 평가하는 것으로 충분하지만 syncope가 반복하는 경우는 syncope를 유발하는 다양한 원인에 따른 개별화된 치료를 요한다. 심한 비후가 있는 경우는 이전에 언급된 급사의 위험인자가 동반된 경우 예방적 치료를 시행할 수 있다.

급사의 위험은 유전적 결함에 따라 다른데 이병에 30-40%에서는 beta myosin heavy chain에 mutation이 있고 이 mutation에 따라

예후가 다름을 보고한 연구도 있다. Cardiac troponin T에 mutation이 있는 경우는 전체의 10- 20%를 차지하고 심근 비후는 상대적으로 심하지 않으나 예후는 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 유전적 진단이 가능해짐에 따라 유전적 결함은 있으나 임상양상은 발현되지 않은 preclinical case가 있을 수 있으나 이의 임상적 의의는 아직 알 수 없다. 급사 예방 치료에는 amiodarone과 implantable cardioverter defibr-

illator가 있다.

참 고 문 헌

Cardiology update : June 1998, Vol. 9 Asan Medical Center Cardiovascular Center (서울 중앙병원 심장내과 김재중, 김준)