

Diagnosis of Coronary Artery Disease in Patients with Chest Pain by Means of Magnetocardiography

H. Kwon^{*,a}, K. Kim^a, J. M. Kim^a, Y. H. Lee^a, T. E. Kim^a, H. K. Lim^a, Y. K. Park^a,
Y. G. Ko^b and N. Chung^b

^a Biomagnetism Research Center, Korea Research Institute of Standards and Science, Daejeon, Korea

^b Cardiovascular Center, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Received 18 August 2006

흉통환자에서 심자도를 이용한 관상동맥질환의 진단

권혁찬^{*,a}, 김기웅^a, 김진목^a, 이용호^a, 김태은^a, 임현균^a, 박용기^a,
고영국^b, 정남식^b

Abstract

Magnetocardiography (MCG) has been proposed as a novel and non-invasive diagnostic tool for the detection of cardiac electrical abnormality associated with myocardial ischemia. In our previous study, we have proposed a new classification method of MCG parameters, based on the different populations of the parameters between coronary artery disease (CAD) patients, symptomatic patients and healthy volunteers. We used four parameters, representing the directional changes of the electrical activity in the period of an R-ST-T interval. In patients with chest pain and without ST-segment elevation, who were selected consecutively from all patients admitted to the hospital in 2004, the patients with CAD could be classified with a higher sensitivity than conventional methods, showing that the proposed method can be useful for the diagnosis of CAD with MCG. In this study, we examined the validity of the algorithm with the prior probability distribution in diagnosis of new patients admitted to the hospital in 2005. In the results, presence of CAD could be found with sensitivity and specificity of 81.3 % and 71.4 %, respectively, in patients with chest pain and non-diagnostic ECG findings.

Keywords : SQUID, Magnetocardiography, Coronary artery disease, Myocardial ischemia, diagnostic accuracy

I. 서론

스퀴드는 초전도를 이용한 고감도 자기 센서로서 심장의 전기활동으로 발생하는 미약한

자기 신호를 측정할 수 있다. 인체는 자기적으로 투명하기 때문에 심자도를 측정하면 심전도와 달리 신호의 왜곡이 비교적 작아 심장의 전기생리학적 활동 정보를 보다 정확하게 알 수 있다. 심자도는 심전도 검사에서 확인하기 어려운 심근 허혈이나 태아 심장의 이상, 부정맥

*Corresponding author. Fax : +82 42 868 5290
e-mail : hckwon@kriss.re.kr

과 같이 심장의 자극 전도계에 발생된 이상 부위를 찾는데 매우 유용한 것으로 알려져 있다 [1]. 따라서 심자도 기술은 뇌자도와 함께 스쿼드의 가장 유망한 응용 분야이다.

심근 허혈은 심장 근육에 일시적으로 산소가 부족하여 심장이 제대로 활동하지 못하는 것을 말한다. 허혈의 대표적인 증상이 협심증으로 호흡 곤란이나 흉통이 나타난다. 허혈이 장시간 계속되면 심근 세포가 괴사하여 회복불능 상태가 되고 심하면 심근 경색에 이르게 된다. 심장에 혈액을 공급하는 관상동맥은 Fig. 1과 같이 우관 동맥 (RCA: right coronary artery)과 좌관 동맥 (LM: left coronary artery)으로 갈라지고 좌관 동맥은 다시 좌회선지 (LCX: Left circumflex branch)와 좌전하행지 (LAD: Left anterior descending branch)로 갈라지는데 심근 허혈은 이들 중 일부에 협착이 생겨 혈관이 좁아지는 관상동맥질환 (coronary artery disease: CAD)이 주된 요인이며 혈관이 상당부분 막힐 때까지 별다른 증상을 느끼지 못하고 협심증, 심근경색, 돌연사 등으로 이어지는 경우가 많다.

미국에서는 10 여년 전부터 모든 종류의 사망원인 중에서 심장질환이 1위를 차지하고 있는데 2003년의 경우 68만5천여명이 심장질환으로 사망했으며 이중 48만여명이 협심증이나 심근경색과 같은 허혈성 심장질환으로 사망하였다 [2]. 또한 580만명이 허혈성 심장질환이 의심되는 증상으로 응급실을 찾았다 [3].

허혈성 심장질환에 쉽게 사용되는 진단방법은 심전도이다. 일반적으로 흉통이 있고 심전도에서 ST 분절의 상승이 있으면 심근경색 환자로 분류한다. 반면에 ST 분절의 하강이나 T파의 이상만으로는 분명하게 CAD로 진단할 수 없는 환자와 흉통은 있지만 심전도에서 정상인 환자는 우선 증세를 완화시키고 추가적인 검사 결과에 따라 심근 경색이나 불안정형 협심증으로 진단하거나 다른 질환으로 분류한다 [4]. 또한 세계보건기구에서는 급성흉통환자 중 심전도에서 ST 분절의 상승 또는 병리적 Q파가 있으면 심근 경색으로 정의하고 심전도가 정상이라도 troponin과 같은 약물 검사에서 심근 세포의 괴사로 나타나면 심근 경색으로 정의하고 있다. 약물로 심근 세포의 손상을 측정

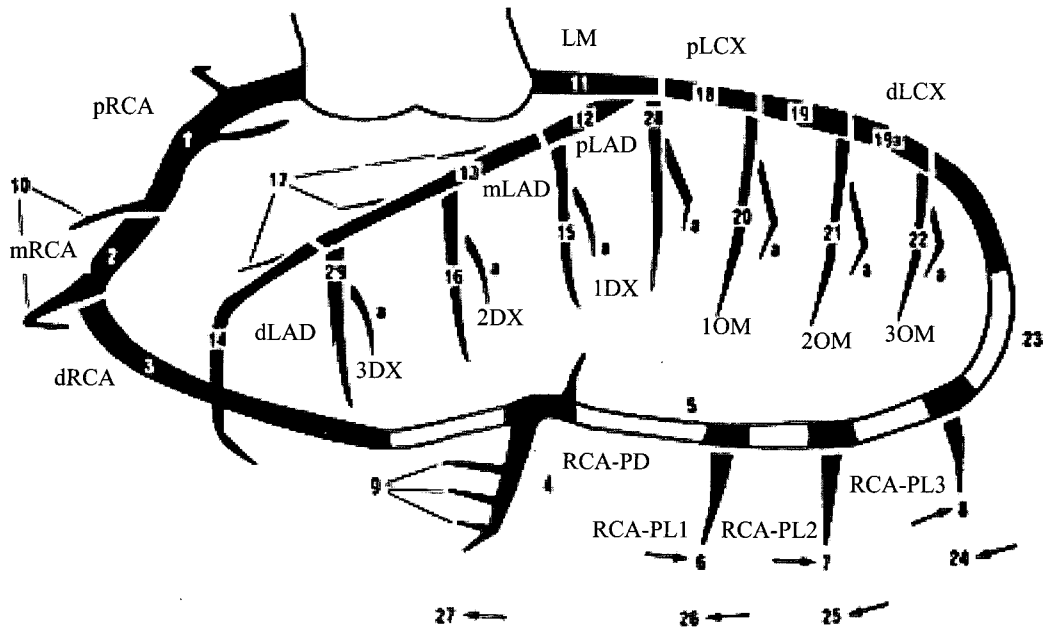


Fig. 1. The coronary artery map. Reprinted from Alderman and M. Stadius [6].

하는 검사는 응급실에서 경색을 진단하는데 널리 사용되지만 경색 발생시간에 따라 민감도(sensitivity)가 달라지는 한계를 갖는다. 또 심초음파로 심장의 운동 상태를 보고 경색부위를 진단하기도 한다.

이와 같은 검사는 특이도(specificity)가 높아 경색환자가 아닌 사람에게서 양성 반응이 나오는 경우는 드물지만 민감도는 낮기 때문에 경색 환자를 환자로 진단하지 못하는 경우가 많고 경색이 일어나지는 않았지만 혈관이 어느 정도 막혀 경색으로 진행될 가능성이 있는 허혈 환자는 진단이 어려워 증상만으로 진단하는 경우가 많다. 다만 방사선 동위원소를 주입하여 혈류의 흐름을 보는 sestamibi가 허혈 환자 진단에 사용될 수 있지만 검사 비용이 비싸고 환자가 아닌 사람을 환자로 진단하는 경우가 있다.

결국 허혈 환자를 직접적으로 진단하기는 어렵기 때문에 경색의 원인이 되는 혈관의 협착 정도를 확인할 수 있는 관동맥 조영술(coronary angiography)이 gold standard로 사용되고 있지만 이는 해부학적으로 혈관이 막힌 정도를 보여줄 뿐 실제적으로 심장의 기능에 미치는 영향을 알 수는 없다. 더구나 방사선에 장시간 노출되어야 하고 검사 비용이 비싸 환자가 쉽게 사용하기는 어렵다. 따라서 심전도 검사 결과가 불분명한 CAD 환자인 경우 심자도를 이용하여 CAD를 비침습적으로 간단하게 진단할 수 있으면 경색이 발생하기 전에 조기 진단이 가능하고 관동맥 조영술과 같은 정밀검사의 필요성을 쉽게 판단할 수 있어 불필요한 검사를 줄일 수 있을 것이다.

심자도는 허혈을 비침습적으로 측정할 수 있는 방법으로 제안되었지만 측정된 심자도 결과의 분석 방법에 대한 기준이 확립되지 않아 임상적으로 활용하는데 어려움이 많았다. 본 연구실에서는 선행 연구에서 CAD 유무에 따라 심자도 변수의 확률 분포가 다른 점을 이용하면 80 % 정도의 정확도로 CAD 환자를 분류할 수 있음을 보고한 바 있다 [5]. 본 연구는 선행연구에서 제안한 분석 방법과 변수의 확률

분포를 심전도에서 진단이 불분명한 환자에게 보편적으로 적용할 수 있는지를 조사하였다.

II. 측정 및 분석 방법

1. 측정 대상

2005년에 흉통으로 세브란스 병원을 찾은 환자의 심자도를 분석하였다. 이중 심전도에서 각차단, 좌심실비대, 부정맥 등 허혈성 심장질환과 관련없는 환자를 제외하면 허혈성 심장질환이 의심되는 환자는 249명이었다. 이중 심전도에서 ST 분절 상승 또는 병리적 Q파가 있어 심근 경색이 진단된 환자 70명도 제외하고 나머지 179명의 환자 (남107명 59.6세, 여72명 62.4세)에 대해 심자도를 이용한 CAD 진단의 정확도를 조사하였다. 179명의 환자는 관동맥 조영술 결과에 따라 CAD 환자 여부를 판단하였다. 즉 관동맥 조영술로 관상동맥의 1차 가지, 즉 Fig. 1의 LAD, LCX, RCA 등의 1차 가지에서 50 % 이상의 협착이 있거나 여기서 갈라진 2차 가지, 즉 DX (Diagonal branch segment), OM (Obtuse marginal branch segment), PL (Posterolateral segment) 등에서 60 % 이상의 협착이 있으면 CAD 환자로 분류하였다. 이 기준에 의하면 179명중 119명이 관상동맥 질환을 가진 환자로 분류되었으며 협착 정도가 기준보다 작은 나머지 60명중 56명은 정상으로 진단 받았으나 4명은 약물검사에서 심근세포의 손상이 있어 심근경색이 확인되었으므로 관상동맥 질환 환자에 포함시켰다. 따라서 관상동맥질환을 가진 환자는 123명이며 이중 44명은 약물검사를 비롯한 여러 가지 검사결과를 종합적으로 고려할 때 심근경색이 이미 발생되었다고 판단하였다.

2. 측정 방법

심자도는 본 연구실에서 제작되고 세브란스 병원에 설치된 평면형 64 채널 스쿼드 장치를 이용하여 자기 차폐실내에서 측정하였으며 [7] 측정 전후에 환자는 특별한 운동부하없이 안정

된 상태를 유지하였다. 이 장치는 자기 센서로 DROS (Double Relaxation Oscillation SQUID)를 이용하였고, 검출 코일은 baseline이 40 mm인 미분형으로 제작되었다. 듀아 바닥에 평행한 두 접선 성분을 측정하도록 배열된 센서의 측정 범위는 162 mm x 162 mm이다. 아날로그 필터 (0.1-100 Hz)를 지난 신호는 A/D 카드를 통해 500 Hz의 sampling rate로 컴퓨터에 수집된다. 저장된 신호는 P-Q 구간을 기준으로 기저선 보정을 하고 30 초 동안의 신호를 가산 평균하였다. 따라서 심자도 측정 시간은 준비과정을 포함해도 5-10분 정도이다.

3. 분석 방법

심자도 측정 결과로부터 CAD의 유무를 판단하기 위해 먼저 심자도의 심자도의 공간적 분포로부터 역문제를 풀어 심근 전류원의 분포를 재구성한 전류원맵을 구하였다 [8]. 또한 대다수의 심자도 장치는 가슴에 수직인 법선 성분을 측정하므로 앞에서 구한 전류원을 이용하여 심자도의 법선 성분을 나타내는 가상 신호를 구한 후 자장맵을 계산하였다. 마지막으로 이렇게 구한 전류원과 자장맵으로부터 심실의 재분극 과정을 나타내는 T 구간의 변화와 관련이 있는 다음의 네 가지 변수를 정의하였다. 여기서 전류의 방향은 Fig. 2과 같이 왼팔을 기준으로 시계방향의 각도로 나타내었으며, 자장맵에서는 자장의 방향이 아래(몸)쪽을 향하는 법선 성분을 +로 정의할 때 +최대값에서 - 최대값의 방향을 자장맵의 방향으로 정의하여 왼팔을 기준으로 시계방향의 각도로 표시하였다.

FMA_T: 자장맵으로부터 T peak에서 구한 자장맵의 방향을 나타낸다.

FMA_RT: T peak에서 자장맵의 각도를 R peak에서의 각도와 비교하여 상대적인 각도 변화로 나타낸 값. 이는 사람마다 심장의 구조나 측정 조건이 약간씩 다르기 때문에 T peak에서의 자장맵을 단순 비교할 때 생기는 오차를 줄이기 위함이다.

MCA_TT: T파의 시작점인 T_b 에서 최대값에 도달하는 T_{max} 에 이르는 재분극 과정에서

최대 전류원이 나타내는 각도 중 최대값으로서 전류원맵에서 구한다 (Fig. 3).

CMD_TT: T_b 에서 T_{max} 에 이르는 구간에서 전류원 벡터의 크기를 추적하여 30 ms 동안의 최대 변화폭을 나타내며 전류원맵에서 구한다.

이들 변수는 정상인, 관상동맥의 협착이 50 % 미만인 nCAD 환자와 CAD 환자 그룹에

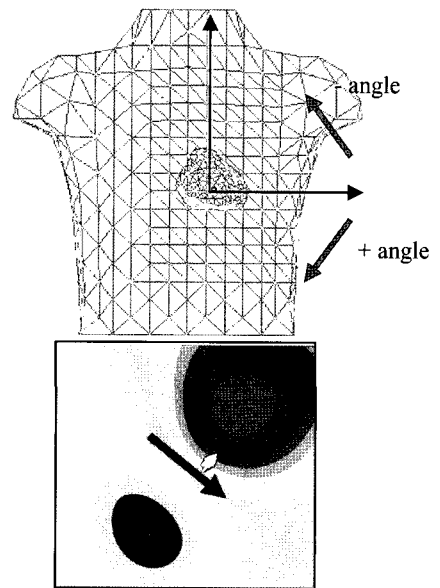


Fig. 2. Orientation of the magnetic field and current vector was measured clockwise from the patient's right-left line.

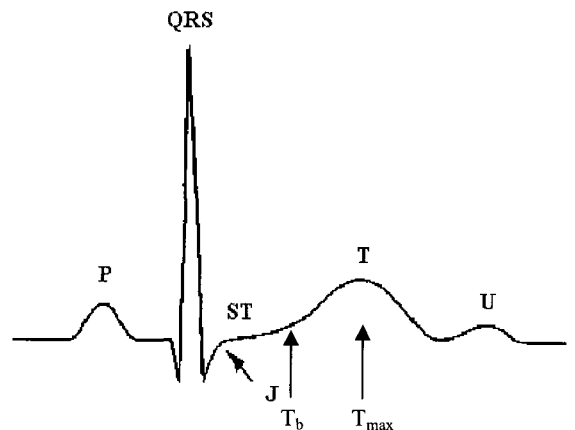
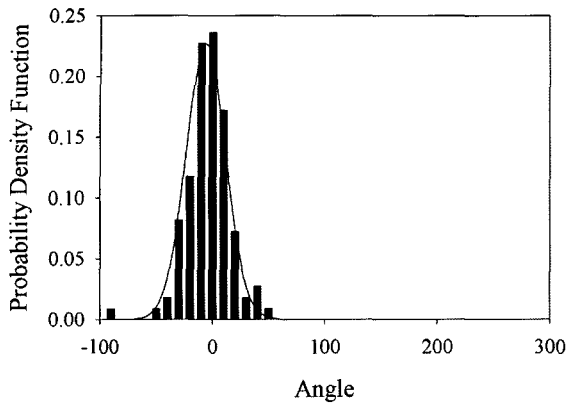
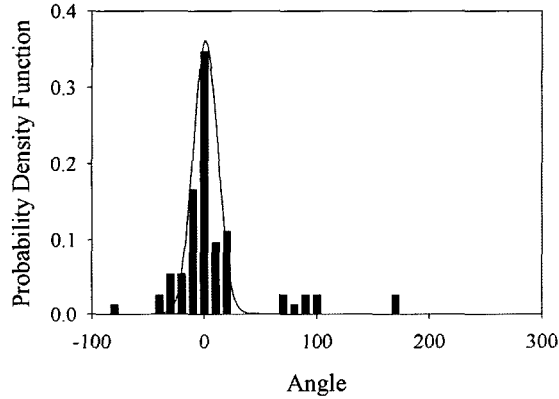


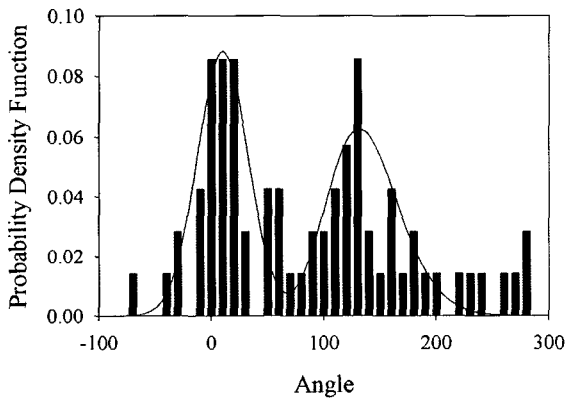
Fig. 3. T_b and T_{max} are defined as a beginning and a peak of T wave, respectively.



(a) Healthy group



(b) nCAD group



(c) CAD group

Fig. 4. Population and its estimated probability density function of the parameter FMA_RT in the three groups.

서 서로 다른 분포를 가지며 분포 함수의 모양은 Fig. 4와 같이 여러 개의 분포 함수가 혼합된 모양을 갖는 것으로 밝혀진 바 있다 [5]. 따라서 통상적으로 변수 분석에서 사용되는 이분법적 점수 부여 방법 [9], 즉, 변수의 값이 정상 범위에 들어가는지 아닌지를 판단하여 0 과 1을 부여하는 방법은 사용하기 어렵기 때문에 본 연구실에서는 확률 개념을 도입한 바 있다. 이를 간단히 요약하면 다음과 같다. 그룹 g 에서 변수 x_i 의 분포를 $f_g(x_i)$ 라고 하면 측정값 x_i 를 갖는 환자가 그룹 g 에 속할 확률을 $f_g(x_i)/\sum_g f_g(x_i)$ 로 표시한다. 결국 4가지 변수에 대한 확률을 모두 더하면 환자가 그룹 g 에 속할 확률은 $D_g = \sum_i b_i (f_g(x_i)/\sum_g f_g(x_i))$ 가 되고 D_g 가 가장 큰 값을 갖는 그룹 g 에 환자가 속하는 것으로 판단한다. 이때 b_i 는 CAD에 대한 각 변수의 민감도를 고려한 가중치이며 실험적으로 결정하였다. 여기서 $f_g(x_i)$ 는 2004년도 환자를 대상으로 결정된 분포함수를 그대로 사용하였다.

III. 결과 및 논의

본 연구에서는 심자도 변수의 값에 따라 부여하는 점수를 변수의 분포 형태를 고려한 확률분포로 나타낸 뒤 CAD 유무를 판정하였다. Table 1에서 보듯이 123 명의 CAD 환자 중 100 명이 심자도 검사에서 CAD 환자로 분류되어 81.3 %의 민감도를 보였다. 또 심근경색 환자 44 명중에서는 42 명이 양성으로 판정되어 95.5 %의 높은 민감도를 보였으며 아직 심근 경색이 일어나지 않은 79 명의 허혈 환자 중에서는 58 명이 양성으로 판정되어 73.4 %의 민감도를 가지는 것으로 나타났다. 이 결과는 심근 경색 환자는 물론 아직 심근 경색이 일어나지는 않았지만 협착이 심하여 앞으로 경색이 일어날 가능성이 높은 허혈 환자도 심자도로

Table 1. Results of CAD diagnosis by the proposed method.

MCG TEST	CAD by coronary angiography			nCAD by coronary angiography	
	MI	Non MI	Total		
Number	44	79	123	56	179
Test Positive	42	58	100	16	PPV 86.2 %
Test Negative	2	21	23	40	NPV 63.5 %
Accuracy	Sensitivity 95.5 %	Sensitivity 73.4 %	Sensitivity 81.3 %	Specificity 71.4 %	Total 78.2 %

Table 2. Results of CAD diagnosis by the method in reference [9].

MCG TEST	CAD by coronary angiography			nCAD by coronary angiography	
	MI	Non MI	Total		
Number	44	79	123	56	179
Test Positive	37	44	81	30	PPV 73.0 %
Test Negative	7	35	42	26	NPV 38.2 %
Accuracy	Sensitivity 84.1 %	Sensitivity 55.7 %	Sensitivity 65.9 %	Specificity 46.4 %	Total 59.8 %

Table 3. Results of CAD diagnosis by echocardiography.

MCG TEST	CAD by coronary angiography			nCAD by coronary angiography	
	MI	Non MI	Total		
Number	38	65	103	42	145
Test Positive	20	13	33	4	PPV 89.2 %
Test Negative	18	52	70	38	NPV 35.2 %
Accuracy	Sensitivity 52.6 %	Sensitivity 20.0 %	Sensitivity 32.0 %	Specificity 90.5 %	Total 49.0 %

조기에 진단할 수 있음을 보여준다. 반면에 민감도가 높으면 특이도가 낮은 것이 일반적인데도 불구하고 56 명의 nCAD 환자중 40 명이 정상으로 분류되어 71.4 %의 높은 특이도를 보였다.

한편 심자도를 이용하여 CAD를 진단하기 위한 기존의 연구에서는 QT 간격의 변화나 전류 벡터의 패턴을 비교하여 70 % 내외의 정확도를 보고한 바 있다 [10, 11]. 또 J. -W. Park 등 [9]은 전류원맵에서 전류원 벡터의 방향, 자장맵에서 + pole의 방향, 거리, 크기 등을 변수로 하고 이분법적 점수 부여 방법을 사용하여 90 % 내외의 정확도를 보고한 바 있으나 이는 응급실의 환자를 대상으로 하였고, 측정환자의 24 % 정도는 잡음이 커서 분석 대상에서 제외하였기 때문에 본 연구의 결과와 직접 비교하기는 어렵다. 대신 위 방법을 본 연구에 적용하면 Table 2에서 보듯이 65.9 %의 민감도와 46.4 %의 특이도를 가지면서 전체적으로 59.8 %의 진단 정확도를 보임으로써 본 연구에서 사용한 방법에 비해 진단의 정확도가 상당히 떨어지는 것을 알 수 있었다. 또 심초음파에 의한 진단 결과를 보면 Table 3에서 보듯이 심자도보다 훨씬 낮은 32.0 %의 민감도와 90.5 %의 특이도를 가지면서 전체적으로 49.0 %의 정확도를 보였다.

이와 같은 연구결과는 CAD 진단에서 심자도가 심전도나 심초음파보다 훨씬 우수한 정확도를 가지고 있으며 또한 본 연구에서 사용한 분석 방법이 기존의 방법보다 우수함을 보여준다. 더구나 심전도에서 심근 경색이 확인된 70명을 포함하면 193 명의 CAD 환자중 170명을 심전도와 심자도로 진단할 수 있으므로 (민감도 88.1 %) 임상적인 유용성은 더욱 크다고 할 수 있다.

IV. 결론

본 연구에서는 흉통을 가진 허혈 의심환자 중 심전도만으로 CAD를 진단하기 어려운 환

자의 심자도 측정 결과를 분석하여 CAD의 유무를 진단하는 데 있어서 본 연구실에서 제안했던 진단 기준과 방법이 적용될 수 있는지를 조사하였다. 본 연구결과는 심자도가 심전도나 심초음파보다 우수한 진단 특성을 보였으며, 심자도 변수의 분석 방법에 있어서도 기존의 분석 방법보다 진단의 정확도가 매우 높은 것을 확인하였다.

결론적으로 본 연구에서 제안된 분류 기준과 방법을 이용하면 심근 경색 환자는 물론 협착이 심하여 앞으로 경색이 일어날 가능성이 높은 허혈 환자의 CAD 진단에 심자도가 유용하게 활용될 수 있으며 심전도 검사 결과와 결합하면 관동맥 조영술과 같은 추가 검사가 필요한 환자를 구분하는데 매우 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

References

- [1] S. Yamada and I. Yamaguchi, "Magnetocardiograms in clinical medicine: Unique information on cardiac ischemia, arrhythmias, and fetal diagnosis," *Internal Medicine*, 44, 1-19 (2005).
- [2] National Center for Health Statistics, *National Vital Statistics Reports*, 54, 1-120 (2006).
- [3] L. F. McCaig, and C. W. Burt, "National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2003 emergency department summary," in *Advance data from Vital and Health Statistics* 358 (2005).
- [4] M. E. Bertrand *et al*, "Management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation," *Eur. Heart J.*, 23, 1809-1840 (2002).
- [5] H. Kwon *et al*, "Classification of magnetocardiographic parameters based on the probability density function," *J. Kor. Phys. Soc.*, 48, 1114-1116 (2006).
- [6] E. L. Alderman and M. Stadius, "The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI)," *Coron Artery Dis.*, 3, 1189-1207 (1992).
- [7] Y. H. Lee *et al*, "A 64-channel SQUID Planar Gradiometer System for Magnetocardiogram," 한국초

- 전도학회 2005년도 학술발표회 (KSS 2005), (2005).
- [8] H. Kwon, Y.H. Lee and J.M. Kim, "Source current reconstruction based on MCG signal," *Progress in Superconductivity*, 4, 48-52 (2002).
- [9] J. -W. Park, P. M. Hill, N. Chung, P. G. Hugenholtz and F. Jung, "Magnetocardiography predicts coronary artery disease in patients with acute chest pain," *A.N.E.*, 10, 312-323 (2005).
- [10] P. van Leeuwen, B. Hailer, S. Lange and D. Grönemeyer, "Spatial distribution of repolarization times in patients with coronary artery disease," *PACE* 26, 1706-1714 (2003).
- [11] B. Hailer, I. Chaikovsky, S. Auth-Eisernitz, H. Schäfer and P. van Leeuwen, "The value of magnetocardiography in patients with and without relevant stenoses of the coronary arteries using an unshielded system," *PACE*, 28, 8-16 (2005).