

확장성 심근증환자에서 ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 심근 스캔 소견 및 심근 MIBG 흡수 정도와 심초음파 지수와의 연관성*

연세대학교 의과대학 심장혈관센터 심장내과학교실, 진단방사선과학교실,**
상경대학 응용통계학과,*** 경희대학교 의과대학 분당 차병원 심장내과학교실****
하종원 · 이종두** · 정남식 · 장양수 · 김병수*** · 권 준
이문형 · 차동훈**** · 이영준 · 심원흠 · 조승연 · 김성순

= Abstract =

Iodine-123-metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Patients with
Dilated Cardiomyopathy : Correlation Between Myocardial MIBG Uptake
and Echocardiographic Parameters

Jong-Won Ha, M.D., Jong-Doo Lee, M.D.,** Namsik Chung, M.D.,
Yangsoo Jang, M.D., Byung-Soo Kim, Ph.D.,*** June Kwan, M.D.,
Moon-Hyung Lee, M.D., Dong-Hun Cha, M.D.,**** Young-Joon Lee, M.D.,
Won-Heum Shim, M.D., Seung-Yun Cho, M.D., Sung-Soon Kim, M.D.

Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center, Yonsei University, College of Medicine,
Seoul, Korea

Department of Diagnostic Radiology,** Yonsei University, College of Medicine,
Seoul, Korea

Department of Applied Statistics,*** Yonsei University, College of Business Administration,
Seoul, Korea

Department of Cardiology,**** Bundang Cha Hospital, Bundang, Korea

Background : The prognosis of patients with dilated cardiomyopathy remains poor. Doppler echocardiography and cardiac iodine-123-metaiodobenzylguanidine(MIBG) myocardial scintigraphy are useful non-invasive diagnostic modalities to assess the prognosis in these patients. However, the relationship between myocardial MIBG uptake and Doppler echocardiographic variables was not well investigated. We analyzed the cardiac MIBG imaging in 40 patients with dilated cardiomyopathy and assessed the correlation between the echocardiographic parameters and myocardial MIBG uptake. MIBG uptake(DHM), assessed as the heart/mediastinum ratio measured on anterior view image obtained 4 hours after injection, was compared with M-mode (left ventricular end-diastolic dimension, left ventricular ejection fraction) and Doppler parameters.

Results : 1) Early and delayed MIBG uptake of heart were significantly lower in patient

*본 연구는 1994년도 연세 심혈관연구소 연구비의 일부 보조로 이루어 졌음.

*본 연구의 일부는 1994년도 추계 순환기학회에서 발표되었음.

group compared with normal control subjects. There were no significant differences in lung and mediastinum uptake of MIBG between the two groups.

2) Early and delayed MIBG uptake ratios of the heart to lung and heart to mediastinum were significantly lower in patient group compared with those of normal control subjects.

3) DHM was significantly lower in patients with NYHA functional class 3, 4 than those with NYHA functional class 1, 2 in patient group. There was, however, no significant difference of DHM in patient group divided by the degree of mitral regurgitation and left ventricular diastolic filling pattern.

4) There were no significant correlations between DHM and other prognostic factors(left ventricular end-diastolic dimension, left ventricular ejection fraction, peak velocity of early diastolic filling(E velocity), deceleration time of E wave, cardiac output, pulmonary capillary wedge pressure, left ventricular end-diastolic pressure and 24hr urine norepinephrine).

Conclusion : Iodine-123-MIBG scan is a useful noninvasive imaging modality in the assessment of cardiac sympathetic neuronal integrity in patients with dilated cardiomyopathy. There were no significant correlations between cardiac MIBG uptake and other prognostic factors. The cardiac MIBG uptake probably can be utilized as an independent prognostic factor, hence it would be suggested that a large prospective clinical study is needed to consolidate these findings.

KEY WORDS : Iodine-123-Metaiodobenzylguanidine · Dilated cardiomyopathy.

서 론

수축기능의 장애로 인한 울혈성 심부전은 확장성 심근증의 전형적인 임상 양상이다. 울혈성 심부전증을 보이는 확장성 심근증 환자의 예후는 많은 치료 약제들의 발전에도 불구하고 여전히 불량하여 1년내 사망율이 15~30%에 이른다¹⁾. 최근 심장 이식술이 약물 치료등에 호전이 없는 중증 심부전 환자에게 획기적인 치료 방법으로 대두되고 있다^{2,5)}. 그러나 불행하게도 심장 이식을 기다리고 있는 환자수와 심장 기증자간의 수적 불균형이 문제가 되고 있다. 따라서 이와 같은 환자의 예후에 미치는 인자에 대한 연구는 의의가 크다 할 수 있다. 또한 예후가 나쁜 군과 상대적으로 좋은 군을 판별할 수 있는 지표를 알아냄으로써 심장 이식의 대상 선정, 시기 및 적응증을 정하는데 많은 도움을 줄 수 있다. 이제까지 알려져 있는 예후 예측 인자들로는 환자의 연령, 제3심음의 유무, 환자의 증상에 따른 functional class, 심장비대, 혈청 norepinephrine 농도, 폐동맥 췌기압, 심실 빈맥 유무 및 좌심실 구혈율등이 있다⁶⁻⁹⁾. 환자의 증상에 따른 functional class는 주관적이며 환자에 따라 증상의 정도 및 양상이 다양하여 예후 인자로서 객관성이 떨어

어 지며 폐동맥 췌기압등의 혈액학적 인자는 심도자술과 같은 침습적인 검사를 요한다. 이면성 및 도플러 심초음파 검사의 발전으로 초음파 검사를 통하여 확장성 심근증 환자의 진단 및 예후를 결정하는 인자에 대한 많은 연구가 있어 왔으며 특히 심초음파 검사를 통하여 수축기능의 장애뿐만아니라 확장기능의 장애가 확장성 심근증 환자의 증상 및 예후에 중요함이 알려지고 있다^{1,10)}. 또한 울혈성 심부전은 자율신경계에 중요한 변화를 일으킨다. 대개의 경우 교감신경계의 활성화도는 증가되는 반면에 부교감 신경계의 활성화도는 감소한다. 즉 확장성 심근증과 같은 심부전 환자에서 볼 수 있는 가장 특징적인 병태생리적 변화는 신경내분비계(neuroendocrine system)의 활성화이다. 심부전 환자에서 안정시 혈중 norepinephrine¹¹⁻¹⁴⁾, vasopressin¹⁵⁾, atrial natriuretic factor^{16,17)} 및 endothelin¹⁸⁾의 농도가 증가되어 있음이 알려져 있으며 renin-angiotensin-aldosterone계의 활성화도가 증가되어 있음이 보고되고 있다. 이와 같은 신경내분비계의 활성화는 보상되지 않은 심부전 상태에 의하여 나타난 현상으로 생각되어졌으나 최근 SO-LVD(Studies of Left Ventricular Dysfunction)연구¹⁹⁾에 의하면 신경내분비계의 활성화가 임상적인 심부전에 선행된다는 사실이 알려졌다. 이와 같은 관찰은 심부

전의 병태생리학적 기전에 자율신경계의 이상이 중요한 역할을 한다는 사실을 제시한다. 또한 최근 울혈성 심부전 환자에서 베타 차단제의 투여가 환자의 예후를 호전시킬 수 있다는 보고들²⁰⁻²³⁾이 있어 울혈성 심부전 환자에서 교감 신경계의 활성도를 측정하는 것은 중요한 의미를 갖는다. 그러나 혈중 norepinephrine 농도는 신체의 모든 자율신경계의 활동도를 대변하기 때문에 심장 자율신경계 활동도의 변화를 정확히 예측하는 지표가 되지 못하며 측정 자체에 문제가 있다.

Iodine-123-metaiodobenzylguanidine(MIBG)은 교감신경차단제인 guanethidine의 유사체(Fig 1)로서 최근 여러 질환에서 심장 교감 신경계의 활성도를 비관혈적으로 분석하는데 유용함이 보고되고 있다²⁴⁻³³⁾.

본 연구의 목적은 확장성 심근증 환자에서 iodine-123-MIBG 스캔의 소견을 분석하고 환자의 교감 신경계 활성도를 반영하는 24시간 소변내의 epinephrine,

norepinephrine치와 이면성 및 도플러 심초음파 검사로 측정된 인자들과의 연관성을 분석하여 확장성 심근증 환자의 예후를 측정하는데 심장 iodine-123-MIBG 스캔의 유용성을 평가하고자 함이다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1993년 5월부터 1995년 9월까지 연세심장혈관센터에 입원한 정상 동물동인 확장성 심근증환자 50명(연령 : 52.1 ± 14.2 세, 남자 25예 여자 25예, 평균 신장 및 체중 160.1 ± 8.2 cm, 58.4 ± 10.7 kg)과 정상대조군 4명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 대상 환자의 평균 증상 기간은 13.3 ± 21.4 개월이었으며 NYHA class 3-4의 중증 환자는 20명(40%)이었다. 확장성 심근증의 진단 기준은 임상상 및 검사상 다음과 같은 기준으로 하였다. (1) M-mode 심초음파 검사상 좌심실 확장말기내경이 55mm이상, 2) 좌심실 구혈율이 45% 이하, 3) 이면성 심초음파 검사상 좌심실에 thinning이나 scarring이 없는 경우, 4) 심전도상 심근색색증의 소견이 없는 경우, 5) 관상동맥 조영술상 유의한 관상동맥의 협착이 없으면서 좌심실조영술상 좌심실 수축기능이 감소되어 있는 경우, 6) 고혈압의 병력이나 임상적 혹은 조직학적으로 심근염의 증거가 없으며 과도한 알콜섭취 병력이나 원발성 판막질환이 없는 환자.] Iodine-123-MIBG 스캔의 정상 대조군은 임상상 및 신체검사상 심장질환의 증거가 없는 건강한 사람 4명을 대상으로 하였다. 환자의 임상 증상은 심초음파 검사 당시 문진을 통하여 New York Heart Association class에 따라 정하였다.

연구방법

1. 이면성 및 간헐파 도플러 심초음파검사

검사자간의 오차(interobserver variation)를 줄이기 위하여 심초음파 검사에 충분히 훈련된 심장내과 의사 1명이 지속적으로 시행하였다. 심초음파 기기는 Hewlett-Packard사의 SONOS 1000과 SONOS 1500을 사용하였고 탐촉자는 2.5 MHz를 이용하였다. 모든 심초음파 검사의 결과는 super-VHS 비디오 테이프에 녹화하였고 M-mode와 Doppler 검사는 50mm/sec 속도의 strip chart recorder에 기록하였다. M-mode 심초음파검사

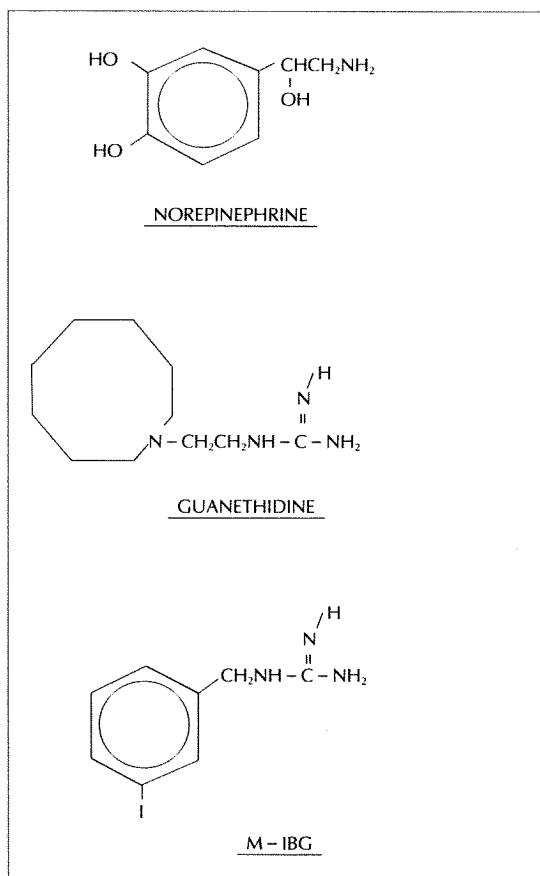


Fig. 1. Chemical structures of norepinephrine, guanethidine, and MIBG.

로 좌심실의 이완기말내경, 수축기말내경, 분획율(fractional shortening, FS), 좌심실 구혈율(ejection fraction, EF) 등을 측정하였다. 간헐과 도플러 심초음파 검사는 apical 4 chamber view 에서 2.5 MHz의 간헐과 도플러로 sample volume을 승모판막의 원위부에 위치한후 이완기 승모판 혈류를 측정하였으며 호흡에 의한 변화를 최소화하기 위해 평온하고 조용히 호흡할때 기록된 도플러 형태로 E(early diastolic filling)파의 최고치(Peak E), A(velocity at the time of atrial contraction)파의 최고치(Peak A), E/A비, E파 및 A파의 time-velocity integral, E파의 혈류감속시간(deceleration time, DT), 등용성 이완기(isovolumic relaxation time, IVRT)등을 측정하였다(Fig 2). 간헐과 도플러 검사의 sample volume을 좌심실 유출로(left ventricular outflow tract, LVOT)에 위치하여 수축기 혈류의 time velocity integral(TVI)을 측정하고 좌심실 유출로의 직경을 측정하여 심박출량(cardiac output, CO)을 계산하였다.

2. Iodine-123-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) 스캔

30분간 휴식후 정맥내로 일본 Daiichi사로 부터 공급 받은 iodine-123 MIBG(Daiichi Lab) 3 mCi를 투여하였다. ADAC Pegassys와 Siemens Orbiter 7500 감마 카메라 및 low energy high resolution parallel hole collimator를 사용하여 6도 간격으로 180도를 회

전시키며 단일 광자방출 전산화 단층 촬영(single photon emission tomography : SPECT) 영상을 얻었다. Butterworth filter를 이용해 심장을 횡측면으로 재구성한 영상과 이것을 다시 재배치하여 심장의 장축, 단축 및 횡축 단면상을 얻었다. 심근에서의 MIBG 섭취 정도를 정량화하기 위해 30분과 4시간의 단면상에서 가장 높은 활성도와 가장 낮은 활성도를 보이는 두 부분을 ROI(region of interest)로 지정하고 활동 계수(activity count)를 구한 후 ROI의 면적으로 나누어 평균 활동 계수(mean pixel activity count)를 구하였다. MIBG스캔의 횡축 단면상에서 간이 보이는 부분부터 시작하여 위쪽으로 올라 가면서 심장의 단면상에서 가장 활성도가 높은 부분이 나타나면 그 부분의 가장 외측 경계 부위를 따라 선을 그어 ROI를 지정한 후 그 면적 전체로부터의 활동계수를 얻은 후 그 측정치를 면적으로 나누었다. 가장 낮은 활성도를 보이는 곳은 MIBG의 섭취 결손이 가장 심하게 나타난 부분을 위와 같은 방법으로 ROI로 지정하였다. 폐와 상부 종격동에서도 한 부분을 지정하여 평균 활동 계수를 구한 후 심장 대 폐 및 심장 대 종격동의 비율(ratio)을 구함으로써 심장의 MIBG 섭취 정도를 평가하였는데 폐는 외곽선을 따라 선을 그어서 ROI를 지정하였으며 상부 종격동은 심장의 활성도가 관찰되지 않는 부분의 횡단면에서 폐의 활성도가 포함되지 않도록 하면서 양측 폐 사이의 종격동을 전부 ROI로 지정하였다(Fig 3). 이와 같이 폐, 종격동 및 심장부위에서

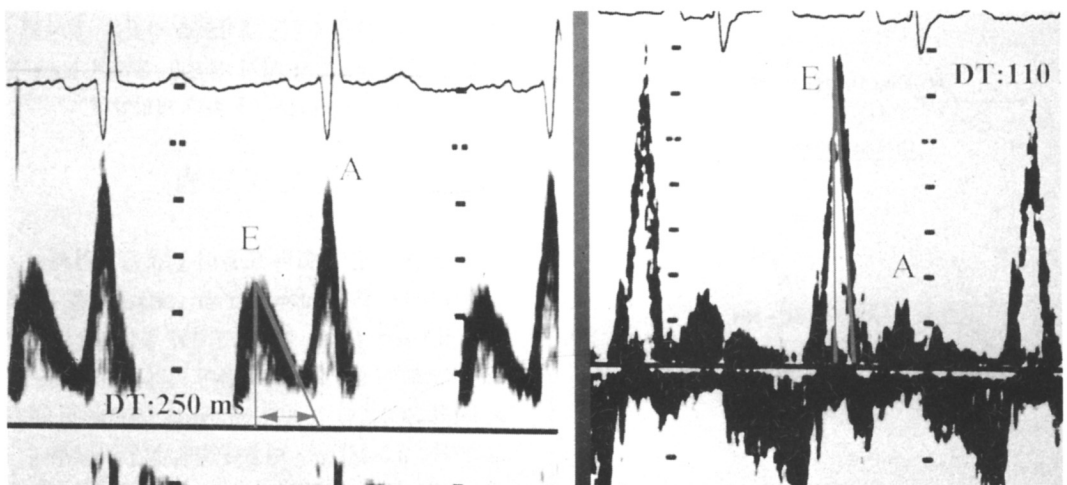


Fig. 2. Pulsed wave Doppler echocardiography of transmittal inflow pattern. Note the two distinctive patterns of diastolic abnormality : relaxation abnormality(prolongation of deceleration time of E wave and reversed E/A ratio) and restrictive hemodynamic(shortened deceleration time of E wave and increased E/A ratio).

평균활동계수를 구한후 심장 대 폐, 심장 대 종격동의 흡수비를 MIBG 투여 30분후와 투여 4시간후에 각각 계산하였다. 각 view당 MIBG스캔은 40초 동안 acquisition하였다. MIBG스캔은 심초음파 검사 시행후 2주 이내에 시행하였으며 검사전 투여중인 약물 반감기의 3배 이상의 시간동안 약의 복용을 금하였다.

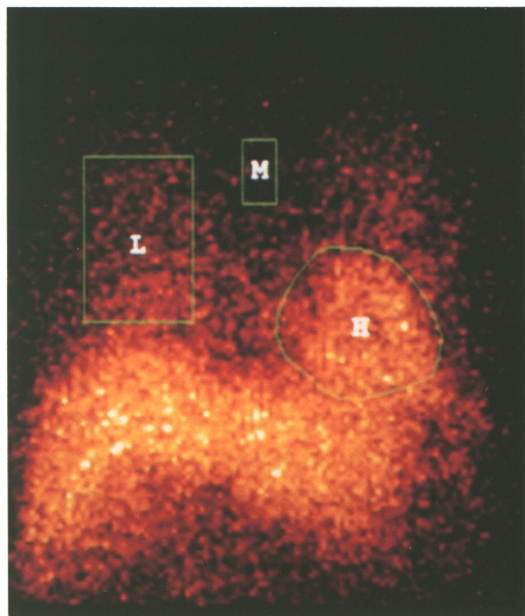


Fig. 3. Anterior planar image of iodine-123-MIBG scintigraphy. Regions of interest were drawn over the mediastinum(M), the lung(L) and the heart(H). Mean counts per pixel in each of the areas were obtained, and heart to mediastinal activity ratios were calculated.

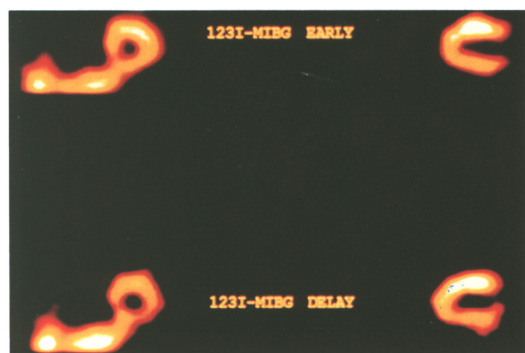


Fig. 4. A. Iodine-123-MIBG myocardial scintigraphy of normal subject. Note the homogenous uptake over the heart without any focal defect.

3. 방사선헤종 심실조영술(Radionuclide ventriculography, RVG)

모든 환자들은 국소심벽운동과 좌심실 구혈율을 측정하기 위하여 ECG gated RVG를 시행하였다. Pyrophosphate 1mg을 주사후 30분에 Tc-99m-pertechnetate 20 mCi(70 MBq)를 전주정맥에 주사하였다. 1,000K count에서 anteroposterior, left anterior oblique(LAO) 및 lateral view를 얻었다. R-R 간격은 24 frame으로 분할하였으며 좌심실 구혈율은 좌심실의 LAO view에서 region of interest(ROI)를 그렸으며 국소심벽운동은 육안으로 정성적으로 분석하였다.

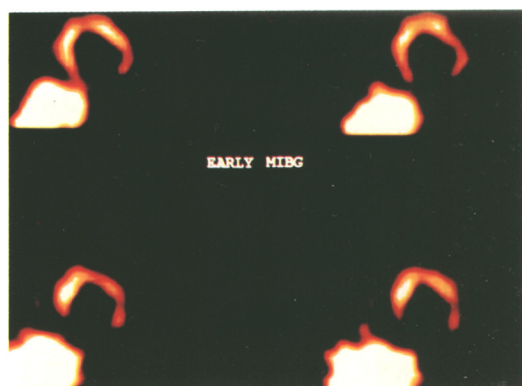


Fig. 4. B. Short axis view of iodine-123-MIBG SPECT in a patient with dilated cardiomyopathy. There was a dilatation of left ventricular cavity with focal defect of MIBG uptake at inferior wall in both early and delayed images. Note the increase in defect size at delayed image compared with early image.

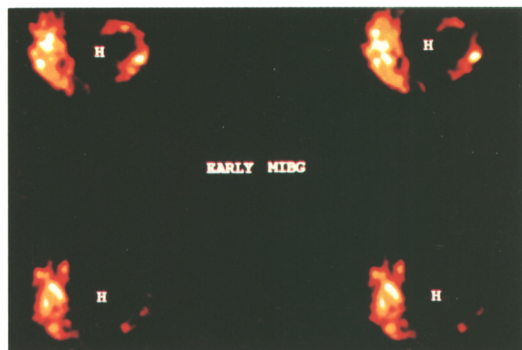


Fig. 4. C. Anterior planar image of iodine-123-MIBG scan in a patient with dilated cardiomyopathy. Diffuse homogenous defect of MIBG uptake was demonstrated in both early and delayed images.

4. 우측 심도자술, 관상동맥 조영술, 좌심실조영술 및 심근 조직생검

대퇴정맥을 이용하여 7F wedge balloon catheter를 폐동맥까지 유도하여 폐동맥 및 폐동맥폐기압력을 측정 한후 우심실, 우심방 압력을 pull back pressure tracing 하면서 측정하였다. 선택적 관상동맥 조영술은 Seldinger 방법으로 대퇴동맥에 경피적으로 심도자를 삽입하여 Judkins 혹은 Amplatz 방법으로 시행하였다. 좌심실 조영술은 pigtail 도자를 이용하여 30도 우전 사위에서 조영제를 25~30cc 주입하면서 초당 30장씩 35mm 필름에 영화촬영하였다. 좌심실수축기압력, 좌심실 이완말기 압력(left ventricle end diastolic pressure, LVEDP) 및 대동맥 압력은 좌심실에서 pull back pressure tracing하면서 측정하였다. 현상된 필름은 Tagarno 35CX projector로 2명 이상의 심장전문 의가 관찰하였고 유의한 관상동맥질환의 정의는 주요분지의 내경이 30% 이상 협착된 경우로 하였다. 우측 심도자술, 관상동맥 조영술 및 좌심실 조영술후 심장 조직생검을 실시하였다. 심장 조직생검은 대퇴정맥을 이용하여 8F Mullin sheath를 우심실에 위치한후 biptome을 이용하여 심실중격의 우측에서 최소한 3개 이상의 조직을 얻었다. 조직은 광학 현미경 및 전자 현미경하에서 관찰하였다.

5. 24시간 소변내의 catecholamine 측정

환자의 소변을 24시간동안 채취하여 24시간 소변내의 epinephrine(E), norepinephrine(NE), vanilyl mandelic acid(VMA)를 high performance liquid chromatography(HPLC)을 이용하여 정량분석하였다.

통계분석

모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였으며 자료의 통계학적인 분석은 SAS statistical package program(SAS Institute, North Carolina)을 이용하였다. 정상 대조군과 환자군간의 iodine-123-MIBG 스캔소견은 unpaired t-test로 비교하였으며 확장성 심근증환자에서 MIBG 흡수를 반영하는 MIBG투여 4시간후 심장 대 종격동의 MIBG 흡수비율(delayed heart to mediastinum ratio, DHM)과 다른 예후인자와의 상관관계는 Pearson 상관분석법을 이용한 bivariate correlation

analysis를 적용하였고 유의성 판정은 p값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

연구결과

1. 확장성 심근증환자의 심초음파 소견

M-mode 심초음파검사상 좌심실 확장기말내경은 $69.8 \pm 8.1(55 \sim 89)\text{mm}$, 좌심실 수축기말내경은 $62.3 \pm 8.4(44 \sim 81)\text{mm}$ 로 각각 증가되어 있었으며, 좌심실 구혈율은 $23.3 \pm 7.4(11 \sim 41)\%$, 좌심실 분획율은 $10.9 \pm 4.1\%$ 로 감소 되어 있었다. 컬러 도플러 검사상 승모판 폐쇄부전이 없는 경우가 11예, 1단계가 18예, 2단계 12예, 3단계이상의 심한 승모판 폐쇄부전이 9예였다. 삼첨판 폐쇄부전이 없는 경우가 14예, 1단계가 27예, 2단계 6예, 3단계이상의 심한 폐쇄부전이 동반된 경우가 3예였다(Table 1). 도플러 검사로 측정한 심박출량은 $2.59 \pm 0.92(1.23 \sim 5.03)\text{l/min}$ 였고, 간혈파 도플러검사상 경승모판혈류중 E파의 최고혈류속도는 $0.81 \pm 0.29(0.27 \sim 1.45)\text{m/sec}$, A파의 최고혈류속도는 $0.52 \pm 0.27(0.1 \sim 1.13)\text{m/sec}$, E/A의 비율은 2.25 ± 2.09 , E파의 time velocity integral(TVI)은 $9.91 \pm 3.24(4.84 \sim 17.7)\text{cm}$, A파의 TVI는 $5.02 \pm 2.59(1 \sim 11.2)\text{cm}$, E파의 혈류 감속시간(deceleration time)은 $164.5 \pm 86.9(50 \sim 430)\text{msecs}$ 였다. 등용성 이완기간(isovolumic relaxation time)은 $103.8 \pm 27.9(45 \sim 170)\text{msecs}$ 였다(Table 2).

2. 확장성 심근증환자와 정상대조군의 iodine-123-MIBG 스캔 소견

확장성 심근증환자에서 MIBG 투여 30분 및 4시간후의 pixel당 평균 MIBG 활동계수는 심장에서는 $10.5 \pm$

Table 1. Two dimensional and M-mode echocardiographic variables in patient group(N=50)

LVEDD(mm)	69.8 ± 8.1
LVESD(mm)	62.3 ± 8.4
LVEF(%)	23.3 ± 7.4
LVFS(%)	10.9 ± 4.1
MR grade I/II/III	18/12/9
TR grade I/II/III	27/6/3

LVEDD : left ventricular end-diastolic dimension, LVESD : left ventricular endsystolic dimension, LVEF : left ventricular ejection fraction, LVFS : left ventricular fractional shortening, MR : mitral regurgitation, TR : tricuspid regurgitation

Table 2. Doppler echocardiographic variables in patient group(N=50)

Peak E velocity(m/sec)	0.81 ± 0.29
Peak A velocity(m/sec)	0.52 ± 0.27
E/A ratio	2.25 ± 2.09
Deceleration time(msecs)	164.5 ± 86.9
IVRT(msecs)	103.8 ± 27.9
CO(l/min)	2.59 ± 0.92

IVRT : isovolumic relaxation time, CO : cardiac output

Table 3. Early and delayed MIBG uptake of heart, lung and mediastinum in patients and normal control groups

	Patient (N=40)	Control (N=10)	p value
Early heart	10.5 ± 1.1	12.4 ± 1.0	0.006
Early lung	11.7 ± 1.4	10.5 ± 1.1	0.100
Early mediastinum	6.5 ± 0.6	6.8 ± 1.3	0.407
Delay heart	9.7 ± 1.1	12.1 ± 0.9	0.000
Delay lung	10.1 ± 0.9	10.3 ± 1.2	0.716
Delay mediastinum	6.4 ± 0.5	6.8 ± 1.1	0.163

Table 4. Early and delayed cardiac MIBG uptake ratios in patients and normal control groups

	Patient(N=40)	Control(N=10)	p value
Early H/L	0.9 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.015
Delay H/L	1.0 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.001
Early H/M	1.6 ± 0.2	2.0 ± 0.1	0.000
Delay H/M	1.5 ± 0.2	2.0 ± 0.1	0.000

H : heart, L : lung, M : mediastinum

1.1 및 9.7 ± 1.1로 정상 대조군의 12.4 ± 1.0 및 12.1 ± 0.9 보다 유의하게 낮았으나(p < 0.05) 폐나 종격동에서는 두군간에 유의한 차이는 없었다. MIBG 투여 30분 및 4시간후의 심장대 폐의 MIBG 흡수비율은 각각 0.9 ± 0.2 및 1.0 ± 0.1로 정상 대조군의 1.2 ± 0.2 및 1.3 ± 0.1보다 통계적으로 유의하게 낮았으며(p < 0.05) MIBG 투여 30분 및 4시간후의 심장 대 종격동의 MIBG 흡수비율은 1.6 ± 0.2 및 1.5 ± 0.2 로 정상 대조군의 2.0 ± 0.1 및 2.0 ± 0.1 보다 통계적으로 유의하게 낮았다(p < 0.05)(Table 3, 4).

3. 24시간 소변의 catecholamine치

확장성 심근증환자의 24시간 소변의 epinephrine치는 23.9 ± 30.6(정상범위 : 1.7 ~ 22.4)ug/24hr urine, norepinephrine치는 80.8 ± 120.8(정상범위 : 12.1 ~ 85.5)ug/24hr urine, vanillyl mandelic acid치는 4.7 ± 2.6(정상범위 : 1.4 ~ 6.5)mg/24hr urine으로 다양

Table 5. 24 hour urine catecholamine in patient group (N=24)

	Patient	Normal Range
Epi(ug/24hr urine)	23.9 ± 30.6	1.7 ~ 22.4
NE(ug/24hr urien)	80.8 ± 120.8	12.1 ~ 85.5
VMA(mg/24hr urine)	4.7 ± 2.6	1.4 ~ 6.5

Epi : epinephrine, NE : norepinephrine, VMA : vanillyl mandelic acid

Table 6. Hemodynamic variables in patient group(N=24)

PCWP(mmHg)	18.7 ± 8.9
MPASP(mmHg)	36.7 ± 12.1
MPADP(mmHg)	18.6 ± 7.9
MPAMP(mmHg)	25.0 ± 8.9
RVSP(mmHg)	38.9 ± 12.2
RAP(mmHg)	6.1 ± 5.3
LVEDP(mmHg)	20.6 ± 6.4

PCWP : pulmonary capillary wedge pressure, MPASP : main pulmonary artery systolic pressure, MPADP : main pulmonary artery diastolic pressure, MPAMP : main pulmonary artery mean pressur, RVSP : right ventricular systolic pressure, RAP : right atrial pressure, LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure

한 범위를 보였다(Table 5).

4. 방사선 핵종 심실조영술조건

확장성 심근증환자에서 방사선택종 심실조영술상의 좌심실 구혈율은 25.5 ± 9.2(12 ~ 43)%로 현저히 감소되어 있었으며 대상 환자중 국소심벽운동장애를 보인 경우는 없었다.

5. 혈액학적 소견 및 심근 생검 소견

확장성 심근증환자 50명중 24명에서 우측 심도자술이 시행되었으며 이들 환자의 평균 폐동맥 폐기압은 18.7 ± 8.9(4 ~ 37)mmHg였으며 좌심실 이완기말압력은 20.6 ± 6.4(7 ~ 33)mmHg였다. 50명중 9명에서 심근 생검을 시행하였으며 생검 결과 다양한 양상의 섬유화 및 심근 세포의 비대 소견등 비특이적인 소견이 관찰되었으며 뚜렷한 원인이 될 만한 병리 소견을 보인 경우는 없었다(Table 6).

6. 확장성 심근증환자의 NYHA functional class 및 확장기 승모판 혈류양상에 따른 심근 MIBG 흡수정도

확장성 심근증환자중 NYHA functional class가 3, 4인 군의 DHM이 NYHA functional class 1,2 인 환자의 DHM에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으며(1.

39±0.23 대 1.55±0.18, $p=0.025$) 확장기 승모판 혈류양상에 따라 확장 장애군(relaxation abnormality)과 제한성 혈역학군(restrictive hemodynamic)으로 분류하여 DHM을 비교하였으나 양 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(1.55±0.19 대 1.49±0.23, $p=0.485$)(Table 7).

7. 확장성 심근증환자에서 MIBG 투여 4시간후 심장 대 종격동의 활동도비(DHM)와 다른 예후인자와의 상관관계

DHM과 환자의 증상 기간과는 유의한 상관관계가 없었으며($r=-0.108$, $p=0.511$) DHM과 이면성 및 M-mode에서 측정된 심초음파지수(좌심실확장기말내경, 좌심실수축기말내경, 좌심실구혈율)와도 유의한 상관관계가 없었다(DHM 대 좌심실확장기말내경 : $r=-0.2938$, $p=0.066$, DHM 대 좌심실수축기말내경 : $r=-0.2109$, $p=0.192$, DHM 대 좌심실 구혈율 : $r=0.0158$, $p=0.923$). DHM과 간혈과 도플러 심초음파지수(심박출량, E파의 최고혈류속도, E파의 혈류감속시간)와는 유의한 상관관계가 없었다(DHM 대 심박출량 : $r=-0.615$, $p=0.926$, DHM 대 E파의 최고혈류속도 :

$r=-0.1121$, $p=0.496$, DHM 대 E파의 혈류감속시간 : $r=0.1382$, $p=0.459$)(Fig 5, 6). DHM과 방사선헤중 심실조영술상의 좌심실구혈율과는 양(positive)의 상관관계를 보이는 경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었다(DHM 대 방사선 헤중 심실조영술상 좌심실구혈율 : $r=0.4025$, $p=0.063$)(Fig 7). DHM과 혈역학지수(폐동맥쇄기압, 좌심실이완기말압)와도 유의한 상관관계가 없었다(DHM 대 폐동맥쇄기압 : $r=-0.0974$, $p=0.710$, DHM 대 좌심실이완기말압력 : $r=-0.177$, $p=0.495$)(Fig 8, 9). DHM과 24시간 소변의 norepinephrine치간에도 통계적으로 유의한 상관관계는 없었다(DHM 대 24시간 소변 NE : $r=0.1544$, $p=0.493$)(Fig 10).

Table 7. Early and delayed heart/mediastinum MIBG uptake ratios in patient group divided by functional class and mitral filling pattern

	EHM	DHM	p value
NYHA 1, 2(n=23)	1.64±1.15	1.55±0.18	0.021
NYHA 3, 4(n=17)	1.48±0.27	1.39±0.23	0.025
Relaxation abn(n=13)	1.62±1.18	1.55±0.19	0.589
Restrictive(n=27)	1.62±1.18	1.49±0.23	0.485

NYHA : New York heart association, EHM : early heart/mediastinum, DHM : delayed heart/mediastinum, abn : abnormality

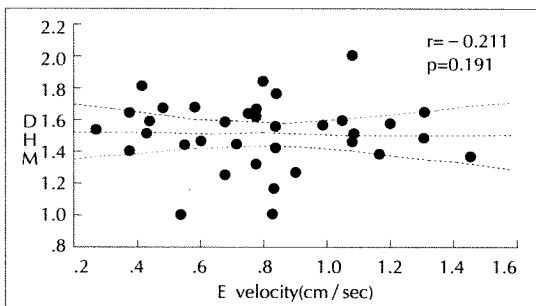


Fig. 5. Bivariate correlation analysis between myocardial MIBG uptake(DHM) and peak E vlocity(33 cases : $r=-0.211$, $p=0.191$, $DHM=1.593-0.069*\text{peak E velocity}$, DHM : delayed heart to mediastinum ratio, peak E velocity(m/sec).

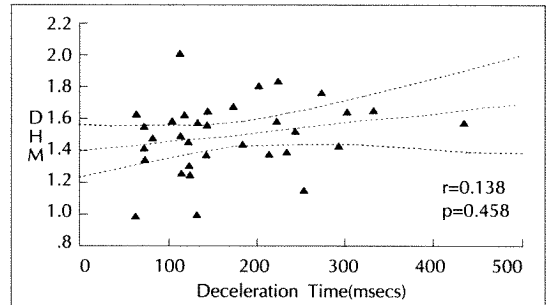


Fig. 6. Bivariate correlation analysis between myocardial MIBG uptake(DHM) and DT(31 cases : $r=0.138$, $p=0.458$, $DHM=1.458+0.000*DT$, DHM : delayed heart to mediastinum ratio, DT : deceleration time of E wave(msecs).

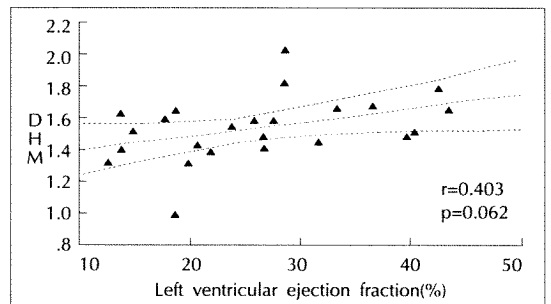


Fig. 7. Bivariate correlation analysis between myocardial MIBG uptake(DHM) and RVGLVEF(22 cases : $r=0.403$, $p=0.062$, $DHM=1.365+0.007*RVGLVEF$, DHM : delayed heart to mediastinum ratio, RVGLVEF : radionuclide ventriculography left ventricular ejection fraction(%).

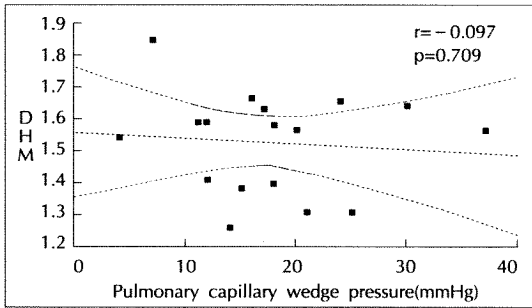


Fig. 8. Bivariate correlation analysis between myocardial MIBG uptake(DHM) and PCWP(17 cases : $r = -0.097$, $p = 0.709$, $DHM = 1.557 - 0.002 \times PCWP$, DHM : delayed heart to mediastinum ratio, PCWP : pulmonary capillary wedge pressure(mmHg).

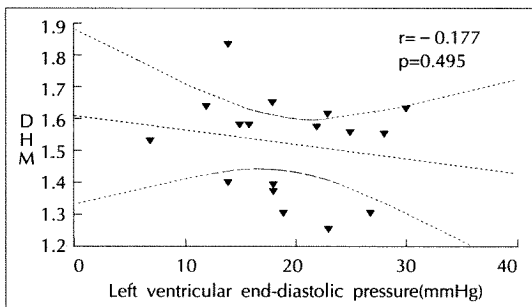


Fig. 9. Bivariate correlation analysis between myocardial MIBG uptake(DHM) and LVEDP(17 cases : $r = -0.177$, $p = 0.495$, $DHM = 1.611 - 0.004 \times LVEDP$, DHM : delayed heart to mediastinum ratio, LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure(mmHg).

고 찰

교감신경계는 심장의 기능을 조절하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 특히 심장의 수축을 강화하며 심장의 보조역할을 담당하고 있는 하나의 중요한 기전이다. 확장성 심부전증은 심실의 수축기능의 장애로 인하여 심한 심부전을 일으키는 대표적인 질환이다. 심부전이 발생하면 교감 신경계, 부교감 신경계, renin-angiotensin-aldosterone계 및 혈장내 vasopressin 등이 보상적인 변화를 나타낸다. 이와 같은 변화가 궁극적으로 혈관 저항의 증가 및 혈액량의 증가등을 초래하여 심부전의 양상을 악화시킨다. 또한 여러 연구들에서 atrial natriuretic peptide 및 renin등이 중요한 예후 인자로 보고되고 있으며³⁴⁾ 특히 혈장의 norepinephrine 농도와 환자의 예후가 밀접하다는 보고 등^{11,35)}에

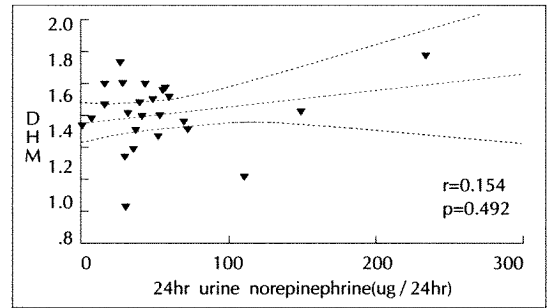


Fig. 10. Bivariate correlation analysis between myocardial MIBG uptake(DHM) and 24hr urine NE(22 cases : $r = 0.154$, $p = 0.492$, $DHM = 1.485 + 0.000 \times 24hr$ urine NE, DHM : delayed heart to mediastinum ratio, NE : norepinephrine(ug / 24hr urine).

의하여 심부전의 병태생리에 미치는 교감신경계의 역할에 대하여 많은 관심을 불러 일으켰다. Renin-angiotensin-aldosterone계를 차단하는 ACE 차단제가 울혈성 심부전환자의 예후 및 증상을 향상시키는 이미 잘 알려져 있으며 교감신경계를 억제하는 베타 차단제 역시 심부전환자에서 예후 및 혈액학적 소견등을 향상시킨다는 보고들이 있다²⁰⁻²³⁾. 그러나 이와 같은 교감신경계의 활성화가 심부전이 있는 모든 환자에서 관찰되지 않을 뿐더러 심부전이외에 경증의 고혈압, 간경화 및 노화등에서도 관찰할 수 있는 현상으로 알려져 있다³⁶⁾.

일반적으로 사람에서 교감신경계의 활성도를 측정할 수 있는 방법으로는 근육이나 피부에 분포하는 신경에 미세한 전극을 삽입하는 efferent postganglionic 교감신경의 활성도 측정법³⁷⁾, 분비된 norepinephrine에 의한 반응인 혈압, 맥박, 혈관 저항등을 측정하는 방법과 혈장에서 norepinephrine을 측정하는 방법 등이 있다^{38,39)}. 맥박수의 변화를 관찰하는 방법 역시 교감신경계의 활성도를 측정할 수 있는 용이한 방법중에 하나이다⁴⁰⁻⁴²⁾. 즉, 심부전증 환자에서 교감신경계의 활성화로 인하여 심박수의 변화가 감소되고 맥박수가 고정되어 나타나는 현상을 관찰할 수 있다. 그 중 혈장의 norepinephrine 측정은 용이하고 저렴하며 반복적으로 실시할 수 있어 여러 연구에서 이용된 바 있다. 혈장 norepinephrine의 농도는 교감신경계의 긴장도를 나타내는 지표이며 여러 연구에서 심부전환자에서 혈장 norepinephrine이 증가되어 있음이 관찰되고 이것은 바로 교감신경계의 과도한 활성화에 의한 것으로 생각되고 있다. 특히 혈장내 norepinephrine의 농도가 800pg/ml 이상의 경우 연간 사망률이 70% 이상이라 하며^{11,21)}

35) Keogh 등⁴³⁾은 심장이식을 위해 전원된 232명의 확장성 심근증환자에서 평균 10개월 추적 관찰 결과 functional class, 폐동맥폐기압과 함께 혈장내 atrial natriuretic peptide와 norepinephrine의 농도가 예후를 예측할 수 있는 중요한 인자들임을 보고하였다. 그러나 혈장의 norepinephrine농도는 혈장내에 나타나는 일부 분만을 측정하는 것이며 특히 신경전달물질의 분비라기보다 혈장내로 빠져나온 양과 제거율과의 균형에 따라 더 좌우될 수 있다^{44,45)}. 또한 교감신경계는 부위에 따라 다른 정도의 활성화를 일으킬 수 있으므로 팔의 정맥등에서 측정할 양이 다른 부위 특히 심장에서의 교감신경계의 활성도를 대변하기 어렵다. 혈장내 norepinephrine이 증가되어 있음에도 불구하고 심근내에는 norepinephrine이 고갈되어 있는 양상을 보이며 이것의 기전은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않다.

심장은 풍부한 교감신경의 분포를 가지고 있으며 여러 심장 질환의 병태 생리에 연관이 되어 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 최근까지 생체내에서 심장 교감신경의 분포를 평가하는 것은 심장의 교감신경에 미세전극을 설치하는 등의 관혈적 검사가 필요함등으로 인하여 용이하지 않았다. 최근 norepinephrine의 유사체인 metaiodobenzylguanidine(MIBG)이 여러 질환에서 비관혈적인 방법으로 심장 자율신경계의 활성도를 측정하는데 이용되고 있다. MIBG는 심장 교감 신경세포에서의 흡수와 이동에서 norepinephrine과 서로 경쟁적으로 작용하며 MIBG는 norepinephrine과 동일한 기전으로 자율신경세포에 흡수된 후 말단 신경 저장소소에 저장되며 acetylcholine반응으로 분비된다. 그러나 MIBG는 norepinephrine과는 달리 monoamine oxidase나 catechol-o-methyltransferase에 의하여 대사되지 않는다⁴⁶⁾. Norepinephrine의 심장 자율신경세포내로의 흡수는 2가지 기전에 의한다. 즉, 특이적이고 높은 친화성을 가지면서 주로 postganglionic 교감신경에 국한되어 작용하는 uptake 1 기전과 친화성은 작으나 적은 농도에서도 작용하며 주로 신경외에서의 흡수를 담당하는 uptake 2 기전으로 나눌 수 있다⁴⁷⁾. 신경에 부착된 카테콜아민은 대개 저장소소(storage vesicle)에 장기간 저장되며 norepinephrine의 경우 신경외에 존재하는 경우 빠른 속도로 대사되어 심근에서 사라진다. 심근 MIBG 스캔에서 MIBG 투여 30분후 초기 영상과 4시간후의 지연 영상을 얻는 이유는 초기 영상시 신경뿐만아니라

신경이외에 비특이적으로 부착되어 있는 동위원소에 의한 영상이며 지연 영상은 신경이외에 부착되어 있던 동위원소가 washout된후 신경세포에 존재하는 동위원소에 의한 영상이라 할 수 있다. Dae 등²⁷⁾은 개를 이용한 동물실험에서 교감신경을 파괴시키는 6OH-dopamine을 전처치 한후 심근의 MIBG흡수를 관찰하였는데 초기영상에서 심장의 균일한 분포를 관찰할 수 있었으나 지연 영상에서 MIBG가 완전히 washout된 것을 관찰하여 지연영상에서의 MIBG흡수가 교감신경에 축적된 것임을 반영하는 사실을 입증하였다.

본 연구에서 다른 예후 인자와 심근 MIBG 흡수정도를 비교시 지표로 삼은 것이 MIBG 투여 4시간후의 값이었다. 또한 심근의 MIBG 흡수를 측정함에 있어서 MIBG의 심장 대 폐 및 심장 대 총격동의 MIBG 흡수 비율을 사용할 수 있으나 심장 대 폐의 흡수비율의 의미는 회의적이다. 그 이유로 MIBG의 첫 폐 흡수는 sodium dependent saturable process에 의존하나 폐의 상피 세포는 storage vesicle이 없어 MIBG를 저장할 수 없으며⁴⁸⁾ 또한 regression rate이 폐정맥 압력에 영향을 받기 때문에 증가된 post-capillary pulmonary pressure의 경우 정상적인 심장 자율 신경흡수에도 불구하고 MIBG 심장 대 폐의 흡수비율이 낮게 나올 수 있다. 따라서 심장 대 폐의 MIBG 흡수 비율은 심장 자율신경계를 평가하는데 정확한 표식자가 되지 못한다. 최근에는 MIBG에 iodine-123가 부착됨으로 하여 심장의 자율 신경계의 영상화를 가능하게 되었으며^{24,25,26,46,49)} doxorubicin에 의한 심근독성^{50,51)}, 심근경색증¹²⁾, 당뇨병⁵³⁾ 등의 질환에서 이로 인한 심장 교감신경계 이상을 평가하는데 이용되고 있다.

Henderson 등²⁸⁾은 16명의 중증 확장성 심근증환자와 14명의 정상 대조군에서 iodine-123-MIBG 스캔을 시행한 결과 확장성 심근증 환자에서 MIBG흡수율이 초기 영상(MIBG투여 15분후)에서는 유의한 차이가 없었으나 지연 영상(MIBG투여 85분후)에서 현저히 감소됨을 관찰하였고 정상 대조군에서는 균일한 MIBG의 분포를 보이나 확장성 심근증환자는 균일하지 않으며 국소적인 MIBG 분포 장애소견을 보인다고 하였다. Schofer 등²⁹⁾은 28명의 확장성 심근증 환자에서 iodine-123-MIBG 심근 스캔 및 심장 생검을 시행하여 심근 MIBG 섭취 정도와 심근 생검으로 얻은 조직내의 norepinephrine의 농도와 연관성을 관찰하였다. 그 결과 심근 MIBG의 섭

취 정도와 좌심실 구혈율 및 심근내 norepinephrine의 농도와 유의한 연관성이 있음을 보고하였다. 본 연구에서 대상 환자중 9명에서 심근 생검을 시행하였으나 심근내 norepinephrine의 농도를 측정하지 못하였으며 심근 MIBG의 섭취 정도와 좌심실 구혈율과는 양의 상관관계를 보였으나 통계적 유의성은 없었다. Glowniak 등³⁰⁾은 관동맥조영술 및 thallium 심근 관류스캔상 정상 소견을 보인 6명의 울혈성 심부전환자와 심장이식을 받은 4명의 환자에서 iodine-123-MIBG 심근 스캔을 시행하였다. 그 결과 울혈성 심부전 환자에서 초기 심장 MIBG 섭취, 심장 대 폐 MIBG 섭취비등이 정상 대조군에 비해 유의하게 감소되었으며 심장이외에 폐, 간, 비장등에서는 양 군간에 유의한 차이가 없었다.

본 연구에서도 MIBG 투여 30분 및 4시간후의 심근 MIBG 흡수비율이 확장성 심근증 환자에서 정상 대조군보다 모두 통계적으로 유의하게 낮았으며 심장 이외의 다른 장기 즉 폐 나 종격동에서는 확장성 심근증환자와 정상 대조군 사이에 MIBG흡수의 유의한 차이를 보이지 않았다. 이와 같은 결과는 확장성 심근증에서 교감신경의 이상이 주로 심장에 국한됨을 알 수 있다. 심장이식 환자의 경우 수술로 인한 교감신경의 절단으로 인하여 교감신경의 분포가 없는 상태가 된다. 따라서 심장이식 후 graft coronary vasculopathy로 인한 심근 허혈시증상에 따른 진단이 어려우며 따라서 정기적인 관동맥조영술을 시행하고 있다. DeMarco 등⁵⁴⁾은 최근 I-123-MIBG 심근 스캔을 이용하여 심장 이식환자에서 추적 검사결과 심장이식후 관찰할 수 없었던 심근의 MIBG 섭취가 수술후 1년이후에 다시 나타남을 알 수 있으며 이와 같은 교감신경의 재분포 현상은 심장 이식전 진단이 특발성 심근증의 경우에서 적게 관찰된다고 하였다. Merlet 등⁵⁵⁾은 157명의 심부전환자에서 예후를 장기 추적관찰한 결과 환자의 생존에 가장 독립적인 영향을 미치는 인자로 지면 영상에서 심장 대 종격동의 MIBG 흡수비와 좌심실의 구혈율이라 하였다. 심부전증에서 심근 MIBG의 흡수 감소는 여러 가지의 요인에 의한다. Merlet 등⁵⁶⁾은 심근의 MIBG흡수와 좌심실의 내경간에 상관관계가 있으며 좌심실의 확장 자체에 의하여 MIBG 흡수가 감소될 수 있다고 하였다.

그러나 본 연구에서는 좌심실의 확장말기 및 수축기말 내경과 심근의 MIBG 흡수와는 유의한 상관 관계를 보이지 않았다. 심부전증으로 신경내분비계의 활성화로 증

가된 혈중 norepinephrine이 수용체부위에서 MIBG와 경쟁적으로 작용한다. Nakajo 등⁵⁷⁾은 크롬친화세포증 환자에서 MIBG 투여 24~48시간에 심근의 MIBG 농도와 혈중 및 요중 catecholamine의 농도와 역상관계가 있다하였으며 크롬친화세포증환자의 심근 MIBG 스캔상 심장부위에 결손 양상이 나타남을 관찰 할 수 있는데 이것 역시 심장의 교감신경 손상이라기 보다 혈중의 증가된 catecholamine에 의하여 심근의 MIBG 흡수가 경쟁적으로 억제된 결과로 생각된다. 본 연구에서 혈중의 norepinephrine등의 혈중 농도를 측정하지는 않았으나 이를 반영하는 지표로 24시간 소변의 catecholamine을 측정하였으며 심근의 MIBG흡수 정도와 비교 분석한 결과 유의한 상관 관계를 보이지는 않았다. 그러나 중등도의 심부전환자에서 혈중 norepinephrine의 농도가 모두 증가되어 있는 것이 아니며 혈중 norepinephrine 농도가 정상임에도 심근 MIBG 흡수가 감소될 수 있으며 이는 혈중 norepinephrine의 증가가 심근 MIBG흡수 감소의 유일한 요인이 아님을 의미한다 할 수 있다.

최근 심초음파는 M-mode, 이면성 초음파, 도플러 및 컬러 도플러 검사등의 발전으로 여러 심장 질환의 기능 및 예후를 평가하는데 유용하게 이용되고 있다. 확장성 심근증환자의 진단, 심기능의 평가 및 예후를 평가하는데 심초음파 검사가 아주 중요한 역할을 하고 있다. Wong 등⁵⁸⁾은 이면성 심초음파에서 확장성 심근증의 예후를 결정하는 인자로는 E point septal separation(EPSS), 좌심실 수축기말 내경, 좌심실 내경과 두께의 비율이라고 하였고 Pinamonti 등¹⁰⁾은 79명의 확장성 심근증 환자에서 간헐파 도플러 검사를 한 결과 E파의 감속시간이 115msec 이하로 감소된 환자가 115msec 이상인 환자보다 functional class가 높고 좌심실 이완기말 압력이 높음을 관찰하여 환자의 예후에 영향을 미치는 인자는 E파의 최고속도가 증가되고 E파의 감속시간이 감소되는 제한성 혈액역(restrictive hemodynamic) 소견이라고 하였으며 Werner 등¹⁾도 57명의 확장성 심근증환자에서 관동맥 조영술, 좌심실 조영술 및 심근생검과 더불어 심초음파 검사 등을 시행후 평균 28개월 추적 관찰한 결과 E파의 감속시간이 140 msec 이하로 짧아져 있는 환자의 2년 생존율이 52%로 E파의 감속시간이 140msec이상인 환자의 2년 생존율 94%에 비해 유의하게 낮았다. 따라서 간헐파 도플러 검사에서

확장성 심근증환자의 예후를 결정하는 인자로 이완기 승모판 혈류에서 E파의 감속시간과 E파의 최고속도라 하였다. 최근 연구들의 결과를 종합해 볼 때 확장성 심근증의 예후를 결정하는 인자로 이완기 승모판 혈류 양상, 좌심실 구혈율 및 심근의 MIBG 흡수정도 등을 들 수 있으며 아직까지 이들 간의 연관성에 대한 연구는 없었다. 본 연구에서 50명 환자의 간헐과 도플러 심초음파 지수중 E파의 최고속도는 0.81 ± 0.29 m/sec, E파의 감속시간은 103.8 ± 27.9 msec였으며 MIBG투여 4시간후의 심장 대 종격동의 MIBG 흡수비율 즉 delayed heart to mediastinum ratio(DHM)와 E파의 최고속도와 E파의 감속시간과의 상관관계는 각각 DHM vs Peak E velocity $r = -0.069$, $p = 0.534$, DHM vs Deceleration time $r = 0.138$, $p = 0.458$ 로 DHM과 예후인자로 알려진 간헐과 심도플러 검사상의 경승모판 혈류의 E 파의 최고속도와 E 파의 혈류 감속 시간과는 유의한 상관관계를 보이지 않아 서로 독립적인 행태를 나타냄을 알 수 있었다. 본 연구에서 좌심실의 이완기능의 장애의 형태에 따라 두 군으로 나누어 보았을 때 relaxation abnormality를 보인 13예의 DHM은 1.54 ± 0.19 , restrictive hemodynamic을 보인 27예의 DHM은 1.49 ± 0.23 으로 두 군사이의 DHM의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p > 0.05$). 승모판 폐쇄부전증의 정도에 따라 DHM과의 유의한 차이는 없었으며, DHM이 1.5 이하인 군과 1.5 이상인 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이는 인자는 연령 및 cardiac index로 DHM이 1.5 이하인 군의 연령이 58.7 ± 10.5 세, cardiac index 1.21 ± 0.73 으로 DHM이 1.5 이상인 군의 연령 46.9 ± 15.6 세, cardiac index 1.65 ± 0.63 에 비해 통계적으로 유의하게 연령이 높으며 cardiac index가 낮음을 보였다($p < 0.05$).

본 연구에서 NYHA functional class가 1 혹은 2인 환자가 27예, functional class가 3 혹은 4인 경우가 21예였으며 NYHA class 3, 4인 군의 DHM이 1.39 ± 0.23 으로 NYHA class 1, 2인 군의 DHM 1.55 ± 0.18 보다 통계학적으로 유의하게 낮아 NYHA functional class와 DHM이 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있었으며 환자의 증상기간 혹은 발병 기간과 심근 MIBG의 흡수와 연관성 여부를 분석하였으나 유의한 상관 관계를 보이지 않았다. 본 연구에서 시행한 혈액학적 소견은 폐동맥 췌기압 및 좌심실 확장말기 압력이 각각 $18.7 \pm$

8.9 mmHg, 20.6 ± 6.4 mmHg로 증가 되어있었으나 DHM과 폐동맥 췌기압 및 좌심실 확장말기 압력과 유의한 상관관계를 보이지 않았다(DHM vs 폐동맥 췌기압 $r = -0.097$, $p = 0.709$; DHM vs 좌심실 확장말기 압력 $r = -0.177$, $p = 0.495$). 심근 MIBG 흡수와 심근 수축력과의 상관성은 아직도 논란이 있으나 Merlet⁵⁶⁾ 등은 약한 상관관계를 보인다 하였으나 Schofer 등²⁹⁾은 강한 상관관계를 보인다고 하였으며 본 연구에서는 방사선 핵종 심실조영술상 측정된 좌심실 구혈율과 양의 상관관계를 보이는 경향이 있었으나 통계적인 유의성은 없었다($r = 0.403$, $p = 0.062$).

본 연구에서 확장성 심근증환자에서 정상 대조군에 비해 유의하게 심근의 MIBG흡수가 감소되어 있으며 그 양상도 다양하였다. 이 사실은 확장성 심근증환자에서 심장 교감신경 분포에 손상을 시사하였으며 심장의 수축 및 이완기능을 대변하는 지표들과 심장의 교감신경의 활동도를 나타내는 인자간에 유의한 상관 관계가 없는 사실은 이제 까지 알려진 예후 인자와 심장 MIBG의 흡수정도가 서로 독립적인 행태를 나타내며 예후를 예측하는데 서로 독립적인 효용성을 가지며 이용될 수 있을 것으로 생각된다. 추후 이들 환자에서 모든 인자들을 대상으로 Cox proportional hazard model을 이용하여 장기 추적 결과를 분석하여 가장 독립적이고 유용한 예후 예측 인자를 판별해내는 연구 등이 더 진행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

확장성 심근증과 같은 울혈성 심부전 환자의 예후는 많은 치료 약제들의 발전에도 불구하고 여전히 불량하다. 확장성 심근증환자에서 불량한 예후를 판정할 수 있는 예측 인자로서 혈액학적 소견, 심실 기능 및 도플러 심초음파 소견등이 제시되고 있으나 확장성 심근증환자에서 감소되는 것으로 알려진 심근 교감신경의 분포 양상과 이러한 예측 인자와의 관계에 대한 연구 보고는 아직 없다.

목 적 :

좌심실의 수축 기능이 현저히 감소(좌심실 구혈율 $< 45\%$)되어 있으며 정상 동조율을 보인 확장성 심근증 환자에서 iodine-123-MIBG 심근 스캔을 시행하여 이를

분석하고 이면성 및 도플러 심초음파 지수들과의 연관성을 분석하여 확장성 심근증환자의 예후를 측정하는데 iodine-123-MIBG 심근 스캔의 유용성을 평가하고자 함이다.

방 법 :

확장성 심근증 환자 50예를 대상으로 심장 초음파를 시행하였으며 환자 40예와 정상 대조군 4예에서 iodine-123-MIBG 스캔을 시행하였으며 그외 심도자술, 관상동맥조영술, 심근 조직생검, 방사선 핵종 심실 조영술을 시행하였으며 24시간 소변 catecholamine을 측정하였다.

결 과 :

1) 확장성 심근증 환자군에서 심장의 MIBG 투여 30분 및 4시간후의 pixel당 평균 MIBG 활동계수는 정상 대조군보다도 유의하게 감소되어 있었으나 폐나 종격동에서는 두 군간에 유의한 차이는 없었다.

2) 확장성 심근증 환자군의 MIBG 투여 30분 및 4시간후의 심장 대 폐 및 심장대 종격동의 MIBG 흡수비율은 정상 대조군보다도 유의하게 낮았다.

3) 확장성 심근증에서 MIBG 투여 4시간후의 심장대 종격동의 MIBG 흡수비율(delayed heart to mediastinum ratio, DHM)은 심초음파 지수(좌심실 확장기말 내경, 좌심실 수축기말 내경, 좌심실 구혈율), 간헐과 도플러 심초음파 지수(심박출량, E파의 최고 혈류 속도, E파의 혈류 감속 시간), 방사선 핵종 조영술상의 좌심실 구혈율, 혈액학적 지수(폐동맥 폐기압, 좌심실 이완기말압력), 24시간 소변의 norepinephrine 치들과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

결 론 :

확장성 심근증환자에서 I-123-MIBG 스캔 소견상 심근 MIBG 흡수가 감소되어 있으며 이 사실은 이들 환자에서 교감신경 분포의 손상을 시사한다. 심근의 MIBG 흡수를 대변하는 MIBG투여 4시간후 심장 대 종격동의 MIBG 흡수비율과 다른 예후인자들과는 유의한 상관관계를 보이지 않았으며 임상적, 혈액학적 및 심초음파 지수들과 더불어 심근의 MIBG 흡수는 확장성 심근증환자의 예후를 예측하는데 서로 독립적인 효용성을 가지며 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

■감사의 글

심초음파 검사 및 자료 분석에 많은 도움을 주신 심초음파실 김지영, 오은경, 박성애, 황은경씨들께 깊은 감사

를 드립니다. 심도자 검사에 많은 도움을 주신 최창선, 성진희, 서효숙, 안미숙, 백성일, 박경진, 황정화, 김수영 씨 등께도 깊은 감사를 드립니다.

References

- 1) Werner GS, Schaefer C, Dirks R, Figulla HR, Kreuzer H : *Prognostic value of Doppler echocardiographic assessment of left ventricular filling in idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol 73 : 792-798, 1994
- 2) Barnard CN : A human cardiac transplant : An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J 41 : 1271-1274, 1967
- 3) Copeland JG, Stinson EB : *Human heart transplantation*. Current Prob Cardiol 4 : 1, 1979
- 4) Pennock, JL, Oyer PE, Reitz BA, Jamieson SW, Bieber CP, Wallwork J, Stinson EB, Shumway NE : *Cardiac transplantation in perspective for the future*. J Thorac Cardiovasc Surg 83 : 168, 1982
- 5) 김재중 · 송명근 · 서동만 · 이재원 · 송재훈 · 정상식 · 강덕현 · 홍명기 · 송재관 · 박성욱 · 박승정 · 이인철 · 하희선 · 손관현 · 이종구 : *Heart transplantation : 초기 성적 및 2년 생존. 순환기* 25 : 545-553, 1995
- 6) Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Feters JK, Leier CV : *Factors influencing the one year mortality of dilated cardiomyopathy* Am J Cardiol 54 : 147-152, 1984
- 7) Juilliere Y, Danchin N, Briacón S, Khalife K, Etchevenot G, Balaud A, Gilgenkrantz JM, Pernot C, Cherrier F : *Dilated cardiomyopathy : Long-term follow-up and predictors of survival*. Int J Cardiol 21 : 269-277, 1988
- 8) Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, Gallo P, Barila F, Critofani R, Reale A : *Determinants of end stage idiopathic dilated cardiomyopathy : A multivariate analysis of 104 patients*. Clin Cardiol 12 : 387-392, 1989
- 9) Stevenson LW, Fowler MB, Schroeder JS, Stevenson WG, Dracup KA, Fond V : *Poor survival of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy considered too well for transplantation*. Am J Med Cardiol 73 : 792-798, 1994

- 10) Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F : *Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography : Clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. J Am Coll Cardiol* 22 : 808-815, 1993
- 11) Cohn JN, Levine TB, Olivari V, Garberg D, Lura GS, Francis A, Simon A, Rector T : *Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med* 316 : 1429-1435, 1987
- 12) Hansking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Korner PI : *Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity Circulation* 73 : 615-621, 1986
- 13) Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN : *Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relationship to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. Am J Cardiol* 49 : 1659-1666, 1982
- 14) Thomas JA, Marks BH : *Plasma norepinephrine in congestive heart failure. Am J Cardiol* 41 : 233-243, 1978
- 15) Creager MA, Faxon DP, Cutler SS, Kohlmann O, Ryan TJ, Gavras H : *Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure : Comparison with the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system. J Am Coll Cardiol* 7 : 758-765, 1986
- 16) Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, Heser DW, Heublein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS : *Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. Science* 231 : 1145-1147, 1986
- 17) Hirsch AT, Creager MA, Dzau VJ : *Relation of atrial natriuretic factor to vasoconstrictor hormones and regional blood flow in congestive heart failure. Am J Cardiol* 63 : 211-216, 1989
- 18) Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelly R : *Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. Circulation* 85 : 504-509, 1992
- 19) Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirklin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretzky, Yusuf S for the SOLVD investigators : *Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure : A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). Circulation* 82 : 1724-1729, 1990
- 20) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Walentin I : *Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J* 37 : 1022-1036, 1975
- 21) Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Walentin I : *Preliminary communication : Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. Lancet* 1 : 1374-1376, 1979
- 22) Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Walentin I : *Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J* 44 : 117-133, 1980
- 23) Heibrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valentine HA, Ginsburg R, Gowler MB : *Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. Circulation* 79 : 483-490, 1989
- 24) Sisson JC, Wieland DM, Shermen P, Manger TJ, Tobes MC, Jacques S Jr : *Metaiodobenzylguanidine as a index of the adrenergic nervous system integrity and function. J Nucl Med* 28 : 1620-1624, 1987
- 25) Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, et al : *Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic system in man. J Nucl Med* 28 : 1625-1636, 1987
- 26) Sisson JC, Wieland DM, Johnson J, et al : *Scintigraphy of beta receptors in the heart. Circulation* 78 : II 349, 1988
- 27) Dae MW, O'Connel JW, Chin M, et al : *Scintigraphic assessment of global adrenergic nerve density with MIBG washout maps. J Am Coll Cardiol* 11 : 214, 1988
- 28) Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, Ugolini V, Akers MS, Hansen C, Buja LM, Parkey RW, Willerson JT : *Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. Circulation* 78 : 1192-1199, 1988
- 29) Schofer J, Spielman R, Schuchert A, Weber K : *I-123- metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy :*

- A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol* 12 : 1252-1258, 1988
- 30) Glowniak JV, Turner FE, Gray LL, Palac RT, Lagunas-Solar MC, Woodward WR : *Iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. J Nucl Med* 30 : 1182-1191, 1989
 - 31) Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EW, et al : *Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. Circulation* 79 : 634-644, 1989
 - 32) McGhie AL, Corbett JR, Akers MS, Kulkarni Sills MN, Kremers M, Buja LM, Drant-Reville M, Parkey RW, Willerson JT : *Regional cardiac adrenergic function using I-123-meta-iodobenzylguanidine tomographic imaging after myocardial infarction. Am J Cardiol* 67 : 236-242, 1991
 - 33) Simmons WW, Freeman MR, Grima EA, Hsia TW, Armstrong PW : *Abnormalities of cardiac sympathetic function in pacing-induced heart failure as assessed by 123-I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. Circulation* 89 : 2843-2851, 1994
 - 34) Nicklas JM, Benedict C, Johnstone DE, et al : *Relationship between neurohormonal profile and one year mortality in patients with congestive heart failure and/or left ventricular dysfunction. Circulation* 84 Suppl II : II-468, 1991
 - 35) Cohn JN, Simon A, Johnson G, and the V-HeFT Study Group : *Relationship of plasma norepinephrine and plasma renin activity to mortality in heart failure : V-HeFT II. Circulation* 84 Suppl II : II-310, 1991
 - 36) Floras JS : *Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. J Am Coll Cardiol* 22(suppl A) : 72A-84A, 1993
 - 37) Wallin BG, Fagius J : *Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans. Ann Rev Physiol* 50 : 565-576, 1988
 - 38) Folkow B, DiBona GF, Hjelm Dahl P, Toren PH, Wallin BG : *Measurements of plasma norepinephrine concentrations in human primary hypertension : A word of caution on their applicability for assessing neurogenic contributions. Hypertension* 5 : 399-403, 1983
 - 39) Floras JS, Jones JV, Hassan MO, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P : *Failure of plasma norepinephrine to consistently reflect sympathetic activity in man. Hypertension* 8 : 641-649, 1986
 - 40) Floras JS, Hassan MO, Jones JV, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P : *Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive man. Hypertension* 11 : 273-281, 1988
 - 41) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S : *Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation* 84 : 482-492, 1991
 - 42) Kienle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ : *Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. Am J Cardiol* 69 : 761-767, 1992
 - 43) Keogh AM, Baron DW, Hickie JB : *Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. Am J Cardiol* 65 : 903-908, 1990
 - 44) Esler M, Jennings G, Korner P, et al : *Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurement of norepinephrine turnover. Hypertension* 11 : 3-20, 1988
 - 45) Goldstein DS, Zimlichman R, Stull R, Keiser HR, Kopin IJ : *Estimation of intrasynaptic norepinephrine concentrations in humans. Hypertension* 8 : 471-475, 1986
 - 46) Wieland DM, Brown LE, Tobes MC, et al : *Imaging the primate adrenal medullae with [123I] and [131I] metaiodobenzylguanidine : Conscious communication. J Nucl Med* 22 : 358-364, 1981
 - 47) Jacques S Jr, Tobes MC : *Comparison of the secretory mechanisms of metaiodobenzylguanidine (MIBG) and norepinephrine(NE) from cultured bovine adrenomedullary cells. J Nucl Med* 26 : 17, 1985
 - 48) Ravinovich MA, Rose CP, Schwab AJ, et al : *A method of dynamic analysis of Iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigrams in cardiac mechanical overload hypertrophy and failure. J Nucl Med* 34 : 589-600, 1993
 - 49) Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, et al : *Myocardial imaging in man with I-123 metaiodobenzylguanidine. J Nucl Med* 22 : 129-32, 1981
 - 50) Wakasugi S, Wada A, Hasegawa Y, Nakano S, Shibata N : *Detection of abnormal cardiac adrenergic neuron activity in adriamycin induced cardiomy-*

- opathy with Iodine-123-metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 33 : 308-214, 1992
- 51) Olmos RAV, Huinink WWB, Greve JC, Hoefnagel CA : I-123-MIBG and serial radionuclide angiocardiology in doxorubicin related cardiotoxicity. *Clin Nucl Med* 17 : 163-167, 1992
 - 52) Stanton MS, Yuli MM, Radrke NL, et al : Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in human detected noninvasively using I-123-metaiodobenzylguanidine. *J Am Coll Cardiol* 14 : 1519-1526, 1989
 - 53) Kim SJ, Lee JD, Shim YW, Jun P, Ryu YH, Yoo HS, Park CY, Lim SG : Evaluation of cardiac sympathetic neuronal integrity in diabetic patients using I-123-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med*(in press).
 - 54) DeMarco T, Dae M, Yuen-Green MSF, Kumar S, Sudhir K, Keith F, Amidon TM, Rifkin C, Kliniski C, Lau D, Botvinick EH, Chatterjee K : Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scitigraphic assessment of the transplanted human heart : Evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol* 25 : 927-931, 1995
 - 55) Merlet P, Benvenuti C, Dubois-Rande J, Pouillart F, Vallette H, Duboc D, Loisan D, Syrota A, Castaigne A : Cardiac I-123 metaiodobenzylguanidine imaging as a prognostic guide in congestive heart failure. *Circulation* 88 : I-257, 1993
 - 56) Merlet P, Vallette H, Dubois-Rande J, Moysse D, et al : Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 33 : 471-477, 1992
 - 57) Nakajo M, Shapiro B, Glowinski J, et al : Inverse relationship between cardiac accumulation of I-123 metaiodobenzylguanidine(MIBG) and circulating catecholamine in suspected pheochromocytoma. *J Nucl Med* 24 : 1127-1134, 1983
 - 58) Wong M, Johnson G, Shabetai R, Hughes V, Bhat G, Lopez B, Cohn JN : Echocardiographic variables as a prognostic indicators and therapeutic monitors in chronic congestive heart failure. *Veterans Affairs Cooperative Studies V-HeFT I and II. Circulation* 87<suppl VI> : VI65-VI70, 1993