

## 아밀로이드증과 심장



이 승 표  
서울대학교병원 내과



AT A GLANCE

- 심장 아밀로이드증은 모호한 증상으로 인하여 진단이 쉽지 않은 질환이다.
- 심전도, 심초음파 검사로 의심하며 심혈관 자기공명영상, 핵의학 스캔 그리고 유전자 검사 등으로 진단하며 그 분류가 가능하다. 이는 치료법의 결정에 유용하다.
- 최근 각종 약제 등 다양한 치료법의 개발로 심장 아밀로이드증은 점점 치료 가능성이 높아지고 있다.

### 서론

심장 아밀로이드증은 체내에서 원래 정상적으로 생성되는 단백질이 구조적 변화로 인하여 불용성으로 변하고 이같은 불용성 단백질이 심근세포 사이 세포외 기질 뿐만 아니라 혈관, 판막 및 심낭에 비정상적으로 축적되어 기능에 장애를 일으키는 심근 질환이다. 경쇄 면역 글로불린 (light chain immunoglobulin, 이하 AL) 또는 transthyretin (이하 ATTR)이 심장 아밀로이드증을 유발하는 가장 흔한 단백질이다.

심장 아밀로이드증은 드물게 발생하지만 지속적으로 개발되고 있는 치료법들로 인하여 최근에는 치료 가능성이 높아지고 있는 질병이다. AL 심장 아밀로이드증의 유병률은 미국에서 대략 십만명 정도이며, 형질 세포의 이형성이 원인이다. ATTR 심장 아밀로이드증의 유병률은 80세 이상의 환자들을 부검하였을 때, 최대 25% 정도인 것으로 보고되고 있다. 따라서 호흡곤란이 동반된 노인 환자들에서 ATTR 심장 아밀로이드증의 유병률은 실제 임상에서는 과소평가되었을 가능성, 진단되지 않았을 가능성도 있다.

### 본론

#### 1. 심장 아밀로이드증의 진단

심장 아밀로이드증을 진단하는 가장 표준 방법은 심장의 기능 장애를 설명할 수 있는 아밀로이드 단백질이 심장에 침착되어 있는지 확인하는 것이다. 따라서 심근의 일부를 조직 검사로 얻어서 면역조직화학염색으로 아밀로이드 단백질을 증명하여야 한다. 그러나, 심장 아밀로이드증은 신경, 지방 조직, 신장 등에 아밀로이드 단백질이 같이 침착된 경우가 많으므로 심장 이외의 기관에서 아밀로이드가 확인되고 심실이 두껍거나 혈청의 NT-proBNP 또는 BNP의 상승이 있는 경우, 심근 조직이 없어도 진단이 가능하다.

심장 아밀로이드증은 운동성 호흡 곤란, 실신, 흉통 또는 갑작스런 심장 마비에 이르는 모호한 증상으로 인해 늦게 진단되며, 때로는 이같은 모호한 증상 때문에 진단에 상당한 지연이 발생하고 부적절한 치료로 이어지는 경우도 많다. 따라서 다음의 몇가지 단서들을 조심스럽게 눈여겨보고 정확한 진단으로 이어지도록 해야 할 것이다.

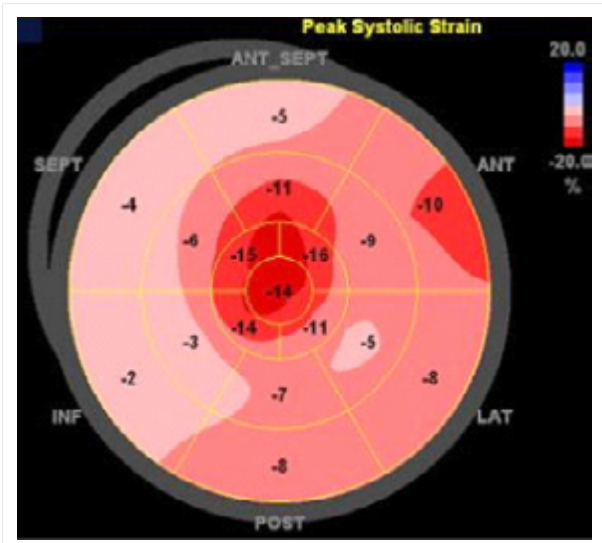


그림 1. 심초음파를 이용한 반점추적 영상에서 심첨부의 운동성이 보존된 apical sparing 패턴 양상. 심장 아밀로이드증의 특징적인 소견임.

### 1) 심전도

형태학적으로 심실 비대에도 불구하고, 이와 대조적인 낮은 QRS 전압, V1, V2를 비롯한 리드에서 QS파로 대표되는, pseudo-infarction 양상이 있으면 의심할 수 있다.

### 2) 심초음파

심실벽의 비후가 흔하며 특히 국소적 비후가 아닌 동심성 비후 형태로 나타난다. 수축기능 장애는 흔하지 않으나 현저한 이완

기능 장애가 있다. 이같은 소견을 바탕으로 비후성 심근증으로 오진되는 경우도 흔하다. 이와 함께 반점추적영상에서 심첨부의 strain만 보존되는, 'apical sparing' 양상이 전형적이다(그림 1).

### 3) 심혈관 자기공명영상

심장 아밀로이드증 진단에서 최근 심혈관 자기공명영상을 2차영상법으로 많이 이용하는 추세이다. 심근의 두께 및 심장 전체 구조, 심장내 혈전의 여부 평가가 용이할 뿐만 아니라 가돌리늄을 이용하여 심근 변화 자체의 평가에도 유용하기 때문이다.

가돌리늄을 이용하여 심근 조성을 평가할 경우, 심근의 지연 조영증강이 심근내막에만 있는 등 통상적 허혈성 심질환과 다른, 다발성의 조영증강 등이 심장 아밀로이드증의 전형적 자기공명영상 소견이다(그림 2). 심혈관 자기공명영상은 심초음파보다 신호 대 잡음비가 우수하기에 심장내 혈전 등 부수적 소견도 잘 발견할 수 있다.

### 4) 핵의학 영상

99mTc-PYP, 99mTc-DPD와 같이 칼슘 침착을 보기 위한 분자영상법으로 SPECT를 많이 이용하며 심장 아밀로이드증, 특히 ATTR 유형의 진단에 사용될 수 있다. 혈중에 AL 단백질의 농도를 보기 위한 serum free light chain assay, immunofixation에서 경쇄 면역 글로불린의 농도가 정상 범위이며 상기 핵의학 영상법에서 양성으로 나오는 경우에는

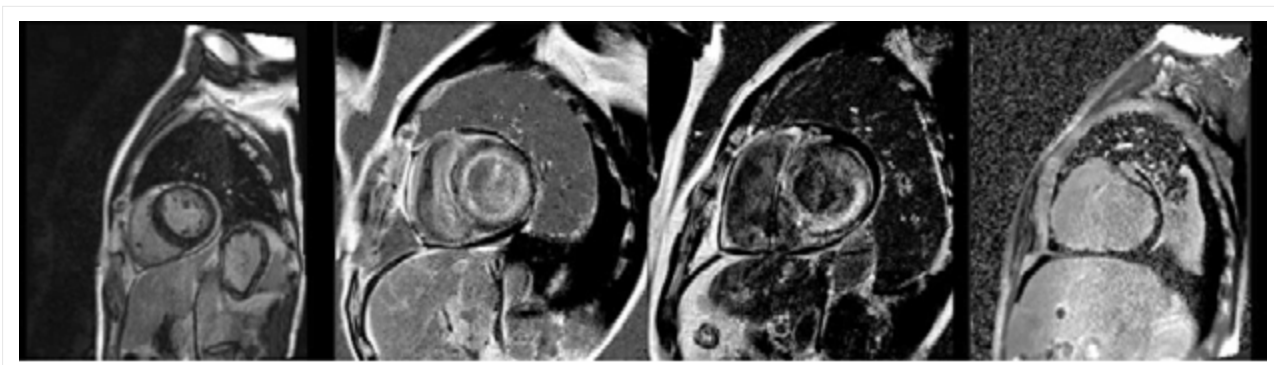


그림 2. 심장 아밀로이드증에서 나타나는 특징적 지연조영증강 영상의 심혈관 자기공명영상 소견들.

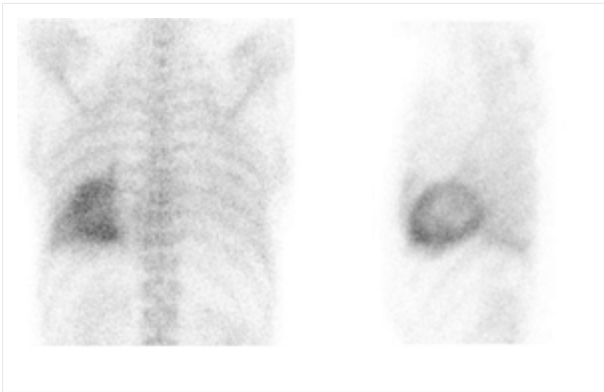


그림 3.  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD 핵의학 스캔에서 양성으로 나온 ATTR 심장 아밀로이드증 환자.

특히 추가적인 심근의 조직 검사 없이도 ATTR 심장 아밀로이드증을 진단할 수 있다(그림 3). 최근에는 PET을 이용한 검사의 유용성도 증명되고 있는 추세이다.

#### 5) 병리학적 진단

심장 아밀로이드증을 진단할 수 있는 가장 확실한 방법이다. 면역조직화학염색으로 자주 사용하는 염색법으로는 Congo Red 염색을 하여 편광현미경하에서 녹색의 아밀로이드를 보는 방법 그리고 amyloid P를 면역조직화학염색으로 보는 방법 등이 있다(그림 4). 단백질의 침착 패턴은 미만성 양상에서 세포간 간질에서 군데군데 덩어리 형태로 다양하게 나타날 수 있다. 면역조직화학염색으로 AL, ATTR 등 어떤 종류의 아밀로이드 단백질인지도 판별할 수 있으며 AL 중 kappa 또

는 lambda 경쇄 면역 글로불린 중 어떤 것인지도 알 수 있다는 장점이 있다.

## 2. 심장 아밀로이드증의 원인 찾기

심장 아밀로이드증을 일으키는 단백질의 종류를 찾는 것이 중요한 이유는 치료와 직결되기 때문이다. 상기 진단법들로 심장 아밀로이드증을 진단하면 가장 흔한 AL 또는 ATTR인지, 매우 드문 종류의 아밀로이드 단백질인지 결정해야 한다. 면역조직화학염색으로 판별하기도 하며 혈중의 단백질 농도를 정상화하기 위한 질량 분석법(mass spectrometry)을 이용하기도 한다.

AL은 serum free light chain assay, immunofixation로 혈중에 상승된 경쇄 면역 글로불린의 종류와 양을 결정한다. 골수의 형질 세포 이형성으로 인하여 질환이 생겼다면 혈중 kappa 또는 lambda중 어느 하나만의 경쇄 면역 글로불린만 상승하여 있을 것이다. 형질 세포의 이형성 정도를 보기 위하여 골수 검사 또한 필수적이다.

ATTR은 혈중 TTR 단백질 농도를 측정하는 것으로는 알 수 없다. 오히려 심근에서 TTR의 침착을 조직에서 증명하거나 혈중 경쇄 면역 글로불린이 상승되어 있지 않으면서 핵의학 영상과 같은 비침습적 영상에서 ATTR에 합당한 소견일 경우에 진단한다. ATTR에서 더 중요한 것은 TTR 유전자의 변이에 의한 hereditary인지 아니면 유전자 변이가 없이 자발적으로 TTR 단백질에 문제가 생기는 wild type인지를 알아내는

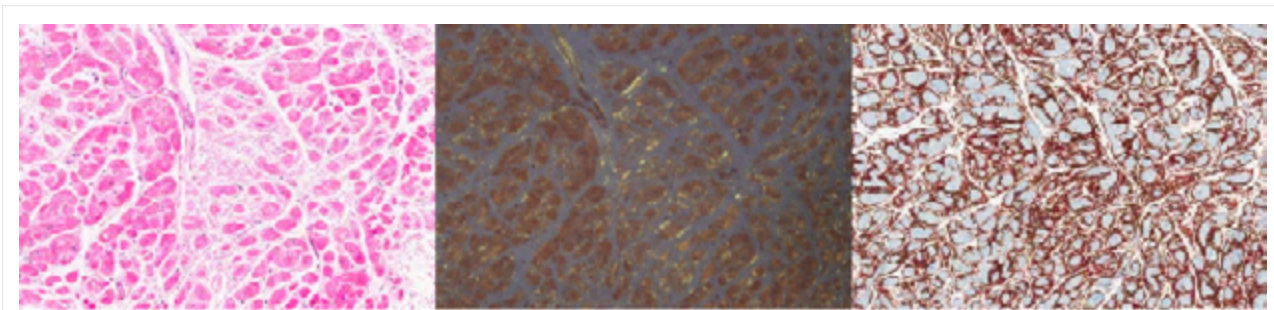


그림 4. 심근에서 심장의 아밀로이드 침착을 보기 위한 염색 결과들. (좌) H&E 염색, (중) Congo Red 특수 염색, (우) Amyloid P 면역조직화학염색.

출처 : [http://www.cerckorea.org/board/list.html?num=352&code=ash&key=subject\\_body&cate=35](http://www.cerckorea.org/board/list.html?num=352&code=ash&key=subject_body&cate=35)

것이며 이같은 판별에는 TTR 유전자 검사가 중요하다.

### 3. 심장 아밀로이드증의 치료

#### 1) 아밀로이드 단백질에 대한 치료

AL 심장 아밀로이드증은 형질 세포 이형성이 원인이므로 형질 세포의 제거와 심장의 추가 손상 예방이 치료의 중심이다. 항암화학요법 그리고/또는 조혈모세포 이식이 주된 치료법이며 환자의 상태가 좋으면 조혈모세포 이식을 적극 추천한다.

ATTR의 경우, 치료는 ATTR 제거, TTR 단백질 생성 억제 또는 TTR 단백질의 안정화 등의 방법이 있다. TTR 단백질의 생성을 억제하는 방법으로 TTR 전사체에 대한 siRNA로 patisiran, inotersen 등이 효과를 검증 중이다. TTR 단백질을 안정화시키는 방법으로 tafamidis는 TTR의 티록신 결합 부위에 결합하여 단량체로의 TTR 해리를 억제하여 그 효과가 III 상 임상 시험에서 환자들의 생존률을 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 이외에 비슷한 효과로 AG10과 같은 약제도 개발되고 있다.

#### 2) 심부전 증상의 조절과 치료

아밀로이드 침착 자체의 치료 이외에도, 심장 아밀로이드증 치료의 또다른 목표는 심부전 증상 조절이다. 체내 수분 조절을 위하여 루프 이뇨제 등을 종종 사용하나 심장 아밀로이드증 환자의 상당수가 자율 기능 장애를 동반하기에 과도한 수분의 고갈을 피하기 위해 이뇨제 사용은 주의해야 한다. 레닌-안지오텐신 시스템 차단제 또는 베타 차단제와 같은 심부전의 표준 약물도 신중하게 사용해야 한다.

아밀로이드 단백질에 의한 심장 침범이 한때 심장 이식의 금기 사항으로 여겨졌지만, 요즘에는 이같은 개념이 변하고 있으며 경험이 많은 병원에서는 적극적으로 고려하기도 한다.

## 결론

심장 아밀로이드증은 진단이 쉽지 않은 질환이나 고령화 사회로 접어들면서 발병률이 높아지고 각종 약제 등 다양한 치

료법의 개발로 점점 치료 가능성이 높아지는 질환이기도 하다. 따라서 임상 의사들은 심전도, 심초음파 검사를 비롯한 1차 검사에서 심장 아밀로이드증을 늘 의심할 수 있어야 하며 그 진단 과정에도 관심을 기울여야 할 것이다. [HeartBit](#)

#### 참고문헌

- Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2851-2862.
- Lee SP, Suh HY, Park S, et al. Pittsburgh B Compound Positron Emission Tomography in Patients With AL Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:380-390.
- Lee SP, Park JB, Kim HK, et al. Contemporary Imaging Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Imaging* 2019;27:1-10.
- Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019;12:e006075.
- Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Et al. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart* 2017;103:1065-1072.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.