



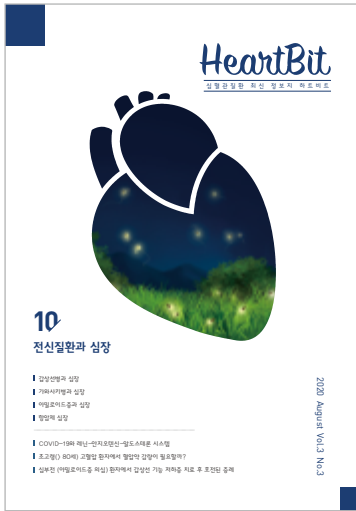
10

전신질환과 심장

- 갑상선병과 심장
- 가와사키병과 심장
- 아밀로이드증과 심장
- 항암제 심장

-
- COVID-19와 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템
 - 초고령(> 80세) 고혈압 환자에서 혈압약 감량이 필요할까?
 - 심부전 (아밀로이드증 의심) 환자에서 갑상선 기능 저하증 치료 후 호전된 증례

심혈관질환 최신정보지



Vol.3 No.3 10호 August 2020

움트의 매거진을 통해 다학적 최신 지견을 만나보세요!

UMT Medical Magazine 구독신청을 원하신다면,
네이버에서 [움트매거진]을 검색해주세요!

움트매거진



| 매거진 구독신청 |

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> eyefit (안과) | <input type="checkbox"/> WombStory (산부인과) |
| <input type="checkbox"/> Bonejour (골다공증질환) | <input type="checkbox"/> LiverUpdate (간내과) |
| <input type="checkbox"/> UROworld (비뇨의학과) | <input type="checkbox"/> JoinOS (정형외과) |
| <input type="checkbox"/> HeartBit (순환기내과) | <input type="checkbox"/> Mind Up (정신건강의학과) |

HeartBit

ADVISORY BOARD

김 철 호 교수	서울의대 분당서울대학교병원	내 과
현 민 수 교수	순천향의대 순천향대학교 서울병원	심 장 내 과
최 기 준 교수	울산의대 서울아산병원	심 장 내 과
하 중 원 교수	연세의대 신촌세브란스병원	심 장 내 과

EDITORIAL BOARD

정 해 역 교수	가톨릭의대 서울성모병원	순환기내과
온 영 근 교수	성균관의대 삼성서울병원	순환기내과
홍 그 루 교수	연세의대 신촌세브란스병원	심 장 내 과
김 광 일 교수	서울의대 분당서울대학교병원	내 과
신 진 호 교수	한양의대 한양대학교병원	심 장 내 과
윤 창 환 교수	서울의대 분당서울대학교병원	순환기내과
김 성 환 교수	가톨릭의대 서울성모병원	순환기내과

통권 제10호 | 발행일 2020년 8월 28일 | 발행인 신남철 ncshin@e-umt.com

발행처 움트(UMT) www.e-umt.com | T. 070-4818-8516 | F. 02-6442-8528

구독·광고/협찬 및 제보 문의 움트CBO cbo@e-umt.com

디자인 모아베이 | 편집 HeartBit 편집위원회

편집책임 김철호(서울의대), 현민수(순천향의대), 최기준(울산의대), 하중원(연세의대)

편집위원 정해역(가톨릭의대), 온영근(성균관의대), 홍그루(연세의대), 김광일(서울의대),

신진호(한양의대), 윤창환(서울의대), 김성환(가톨릭의대)



9 772586 610003
ISSN 2586-6109

GREETING



HeartBit 10호를 발행하면서...

지리하던 장마는 그쳤지만 코비드 19가 지긋지긋하게 계속되고 의대정원사태에 전공의 전임의의 진료공백이 발생하는 전대미문의 위기 속에 의료계가 흔들리고 있습니다. 20년전에도 의약분업 사태로 비슷한 어려움이 수개월간 지속되었고 그 당시의 기억이 악몽과 같아서 다시 이런 일이 재발되면 안된다고 생각했지만 무책임한 정부의 결정에 다시 생기게 되어 매우 유감입니다.

분과전문의의 오래하면 일반적으로 다른 장기의 질환을 간과하는 경우가 많습니다. 이는 관심이 작기 때문이기도 하지만 자연적인 현상이라고 생각이 됩니다. 이번 호에서는 심장을 침범하는 전신질환의 예를 일부이지만 다루었습니다. 갑상선 질환, 가와사키병, 최근 표적치료제의 부작용, 아밀로이드증이 심장에 미치는 영향을 취급하였는데 아주 중요한 문제들입니다. 특히 갑상선 질환은 노인에서 증상이 모호하므로 의심하지 않으면 진단이 될 수 없어서 노인 질환을 스크리닝시에는 TSH를 포함하는 것이 중요합니다. 시류에 따라 코비드 19의 renin angiotensin 계에 대한 영향을 취급하였고 초고령자에서의 고혈압 약제의 감량에 대해서 취급하였습니다. 증례로는 갑상선기능저하증이 아밀로이드증과 유사하게 심초음파 소견을 보였으나 갑상선 기능이 정상화 된 후 이런 소견이 없어진 희귀한 환자를 넣어보았습니다.

의학은 지속적으로 변화하는 학문입니다. 다른 분야와는 달라서 따라가지 않으면 낙오하게 되는 일생의 교육이 중요합니다. 어려운 시국에 환자의 건강을 지키는 것은 신체적, 정신적으로 매우 힘든 일입니다.

부디 건승하시기를 기원합니다.

HeartBit 편집책임
서울의대 분당서울대학교병원 내과

김철호

WEBSITE GRAND OPEN

Medical Magazine 웹사이트 오픈

움트 매거진 웹사이트가 새롭게 인사드립니다



‘구슬이 서 말이라도 꿰어야 보배’라는 옛말을 되뇌며,
어렵게 모아온 구슬을 다듬어 더욱 쓸모 있고 귀하게 만들고자
그 동안의 의학정보와 지견을 총망라하는
의료정보 교류의 대표 웹사이트를 구축하였습니다.

1

한눈에 보이는
8종 매거진

2

쉽고 편리한
정보 검색

3

키워드
검색 강화



QR코드 접속 ▲
매거진 웹사이트 바로가기

- 앞으로 더욱 향상된 서비스를 제공하고자 지속적으로 업데이트를 할 예정이니, 많은 관심과 이용 부탁드립니다 -

Contents

GREETING

03 김 철 호 _ 서울의대 분당서울대학교병원 내과

ISSUE

전신질환과 심장

06 갑상선병과 심장

최 기 준 _ 울산의대 서울아산병원 심장내과

10 가와사키병과 심장

하 종 원 _ 연세의대 신촌세브란스병원 심장내과

정 세 용 _ 연세의대 신촌세브란스병원 소아심장과

17 아밀로이드증과 심장

이 승 표 _ 서울대학교병원 내과

21 항암제와 심장

조 익 성 _ 세브란스병원

SPECIAL
ISSUE

25 COVID-19와 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템

김 광 일 _ 분당서울대학교병원 내과

DRUGS

30 초고령(> 80세) 고혈압 환자에서 혈압약 감량이 필요할까?

신 진 호 _ 한양의대 한양대학교병원 심장내과

CASE
STUDY35 심부전 (아밀로이드증 의심) 환자에서
갑상선 기능 저하증 치료 후 호전된 증례

김 철 호 _ 서울의대 분당서울대학교병원 내과

최 정 연 _ 서울의대 분당서울대학교병원 노인병내과

본지는 심혈관질환 전문의와 함께하는 최신 매거진입니다.

갑상선병과 심장

최 기 준

울산의대 서울아산병원 심장내과



AT A GLANCE

갑상선 호르몬은 심장-순환계에 직, 간접적으로 영향을 미치고 있고, 특히 갑상선 기능 항진증에서는 순환계의 혈액학적 변화와 연관된 임상소견들이 많이 나타나며, 일부에서는 유일한 변화일 수도 있다. 따라서 거의 모든 순환기계 환자들을 대상으로 갑상선호르몬 농도를 측정하여 갑상선기능에 따른 영향을 고려하는 것이 좋을 것으로 사료된다

갑상선 호르몬은 인체의 여러 조직의 대사과정에 큰 영향력을 갖고 있으며, 특히 심장은 이에 민감하게 반응하는데, 이는 태생학적으로 갑상선과 심장이 밀접한 관계를 갖고 있기 때문이기도 하다. 따라서 갑상선 기능의 이상이 심장-순환계에 영향을 미쳐 마치 일차적인 심장질환과 유사한 임상양상을 보일 수 있으므로 유의해야 한다.

1. 갑상선 호르몬이 심장-순환계에 미치는 영향 및 기전 (그림 1)

갑상선에서는 T4(tetra iodothyronine)를 80%정도, T3(Tri iodothyronine)를 20%정도 비율로 생성한다. 갑상선 호르몬의 활동형인 T3는 세동맥을 확장시켜 전신 혈관계의 저항을 저하시키고, 이러한 변화는 레닌(Renin) 분비의 증가와 안지오텐신 - 알도스테론(Angiotensin - Aldosterone) 축을 활성화시켜 콩팥에서의 나트륨 이온 재흡수의 증가를 통하여 혈액 용적의 증가를 일으킨다. 또한 갑상선 호르몬 자체가 적혈구 생성인자(erythropoietin)의 분비를 자극하므로 혈액 용적과 심장의 전부하(preload) 증가에 기여하게 되며, 이러한 전부하의 증가는 T3의 심박동수 및 수축력 증가 효과와 맞

물려 구혈분율의 증가를 배가시킨다.

2. 갑상선기능 항진증

갑상선기능 항진증의 임상 양상은 갑상선 호르몬이 심혈관계에 직접 영향을 미쳐 유발되는 것도 있지만 일부는 교감신경계의 활성도를 변화시켜 간접적으로 일어나기도 한다.

1) 빈맥

갑상선기능 항진증에서 동성빈맥(sinus tachycardia, 분당 100회 이상)은 특징적으로 안정 시나 수면 중에도 관찰되고 운동 시에는 맥박의 증가가 더욱 과장되는 양상을 갖는다. 빈맥은 기능항진증 환자에서 갑상선종(goiter) 다음으로 흔히 나타나는 이상으로 알려져 있으며, 진단에 큰 도움이 되고 있다. 기능 항진증에서는 구혈분율이 정상인보다 증가되어 있고 심실 수축기능이 항진되어 있다. 또한 심근수축기 기능의 항진은 T3의 직접 효과로 판단되며, 갑상선 기능 항진증 환자에게 베타차단제를 투여하면 심박동수는 감소되지만 수축기 및 이완기 기능은 크게 변화하지 않는다.

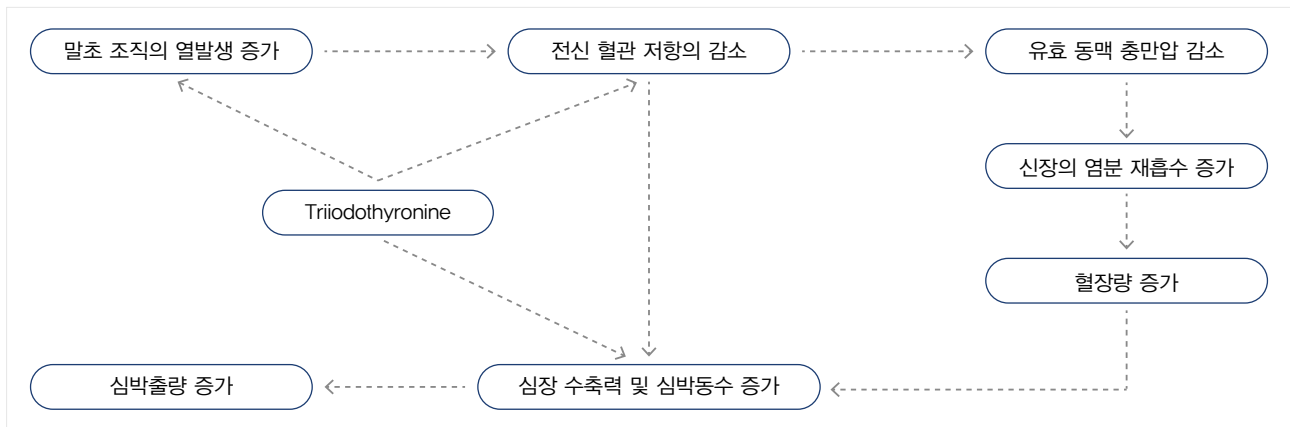


그림 1. 갑상선 호르몬이 순환계의 혈액학에 미치는 효과.

심방세동의 빈도는 전체 환자의 약 5-15%로 동성빈맥에 비해 상대적으로 낮지만, 그 임상적 의의는 오히려 더 크다. 특히 연령층이 높거나 기질적인 심질환이 있는 경우에는 그 빈도가 높아지며 심방세동 자체가 다른 증상들이 경미한 상태에서 갑상선 기능 항진증의 처음 증상일 수도 있다. 새롭게 발생하는 심방세동의 약 1% 정도에서 기능 항진증이 원인이라는 보고가 있다.

심방세동이 있는 환자에서 항응고요법을 시작할 것인가는 중요한 문제인데, 일부 연구에서 갑상선항진증을 동반한 심방세동의 경우 뇌졸중의 빈도를 높인다는 보고도 있으나 일반적으로 CHA2DS2-VASc 점수를 기준으로 판단하여 시행한다. 기능 항진증의 치료 후 정상 동물동으로 전환되는 경우가 60% 정도인데, 환자 나이가 많거나 심방세동이 만성적으로 오래 지속되거나 기질적인 심질환이 있는 경우에는 전환율이 상대적으로 낮다. 이 경우 정상 갑상선기능이 유지된 상태에서 약제나 전기충격을 이용한 동물동으로의 전환을 시도해 볼 수 있다.

2) 심부전

갑상선기능 항진증 환자들이 종종 운동시 호흡곤란과 같은 심부전 증상을 호소하는 경우가 있는데, 이는 갑상선 호르몬의 심실 수축기 및 이완기 기능항진 효과와 상충되는 면이 있다. 이는 갑상선기능 항진증 환자에서 구혈분율은 기저상태에서 이미 증가되어 있으며, 이 때문에 운동을 하더라도 정상

인처럼 심박동수의 증가나 말초 혈관 저항의 감소가 더 이상 일어날 수 없어 구혈분율이 제대로 증가하지 못하는 소위 '고박출 심부전(high-output heart failure)'이 발생하기 때문에 설명한다. 드물게 일부 환자에서 좌심실 수축기 기능이 저하되어 있고 구혈분율이 감소된 전형적인 심부전 양상을 갖기도 하는데, 이 경우는 대부분 심한 기능항진증이 아주 오래 지속되거나, 특히 동성 빈맥이나 박동수가 빠른 심방세동이 동반되어 있는 경우로 빈맥 유발성 심근병증(tachycardia-induced cardiomyopathy)이 발생한 것이다.

기존에 심장 질환을 갖고 있던 특히 노인 연령층의 환자들에서 기능 항진증이 병발하면 더욱 증가된 부하 때문에 심기능이 악화될 위험성이 있다. 특히 고혈압이나 허혈성 심질환을 갖고 있는 경우 일반적인 치료에 잘 반응하지 않는 특징이 있다. 따라서 이런 경우에는 한 번쯤은 갑상선 기능 항진증을 의심해 보아야 한다.

3) 치료

빈맥부터 호흡곤란의 심부전에 이르기까지 심장과 연관된 증상을 갖고 있는 모든 기능 항진증 환자들에 있어 초기 치료에는 베타차단제를 흔히 사용하며, 치료목표는 심박동수를 정상수준으로 낮추는 것이다. 베타차단제 치료는 빈맥과 연관된 심근기능 부전을 회복시키고 T3에 의한 심근수축력 항진 효과를 조절한다. Propranolol은 작용시간이 빠르고 기능 항진증의 다른 증상들까지 호전되는 효과가 저명하므로 만성

폐색성 폐질환이나 천식과 같은 금기조건이 없는 한 증상이 있는 모든 환자에게 투여하는 것이 일반적이다. 증상조절과 함께 기능항진증의 치료법인 iodine-131 혹은 항갑상선 약제의 단독 혹은 병합요법을 시행하게 된다.

4) 무증상 갑상선 기능 항진증 (subclinical hyperthyroidism)

갑상선자극호르몬(TSH)의 농도는 낮으나 갑상선 호르몬의 혈중 농도는 정상범위를 벗어나진 않지만, 약간 높은 정상범위를 보이는 경우를 '무증상 기능 항진증(subclinical hyperthyroidism)' 이라 부르는데, 이런 노인 연령층에서 심방세동의 발생빈도가 높다는 보고가 있다. 특히 갑상선자극 호르몬의 농도가 낮을수록 그 빈도가 더 높아져 혈중농도가 0.1 mU/L 미만인 군에서는 정상농도인 군에 비해 3배 정도의 발생률을 나타낸다. 노인 연령층에서 갑상선 기능 항진증의 별다른 증상이 없이 수축기 고혈압, 맥압의 증가, 최근에 시작된 협심증, 심방세동 혹은 허혈성 심질환의 악화를 보이는 경우, 갑상선자극호르몬의 측정이 도움이 될 수 있다.

3. 갑상선 기능 저하증

갑상선 기능 저하증은 기본적으로 갑상선 기능 항진증의 혈역학적 변화와 반대 양상을 보이며 임상적으로는 서맥, 경도의 확장기 고혈압, 맥압의 감소 등이 가장 흔한 이상 소견이다. 그 외 혈중 콜레스테롤 및 심근효소(creatinine kinase, MM)의 증가가 비특이적으로 동반될 수 있으며, 아주 오랫동안 지속된 갑상선 기능 저하증에서 심낭삼출(Pericardial effusion)과 비함요부종(non-pitting edema)을 관찰할 수 있다. 갑상선 기능 항진증에서는 심방에서 일어나는 부정맥의 발현이 높고 심실부정맥은 드문데 반하여, 갑상선 기능 저하증에서는 심근의 활동전위(action potential)를 연장시켜 심전도상 QT interval이 늘어나게 되어 심실에서 기인하는 부정맥을 유발하기도 한다. 이는 T3가 세포막에 있는 여러 이온 통로들에 직접적인 영향을 주기 때문이다.

노인 연령층의 여성에서 갑상선자극호르몬(TSH)의 수치는 높고 갑상선 호르몬은 정상 수치인 '무증상 갑상선 기능 저하증'의 빈도가 상대적으로 높다. 이들에게 호르몬 치료로 임상

증상의 호전을 기대할 수 있으며 심실의 수축기 및 이완기 기능의 호전도 뒤따른다. 또한 폐경기 여성을 대상으로 한 연구에서 무증상 갑상선 기능 저하증 환자들이 심근경색이나 대동맥의 석회화 유병률이 의미있게 높은 경향을 보였다. 무증상 갑상선 기능 저하증 환자들이 호르몬 치료를 받아야 하는지 여전히 논란의 여지는 있지만 치료로 인한 위험도가 거의 없으므로 치료로 인한 이득이 더 많을 것으로 추정되고 있다.

4. 심장질환과 연관된 갑상선 기능 변화

갑상선 호르몬은 다양한 심장질환에서 변화한다고 알려져 있는데, 급성 심근경색증 환자의 40%에서 free T3가 감소되어 있고 심부전 환자의 상당수에서도 이와 유사한 양상을 보인다. 심폐기를 이용한 개심술 직후에 일시적으로 free T3의 농도가 감소한다고 알려져 있다. 아미오다론(amiodarone)은 요오드가 풍부한 항부정맥 약제로 T4가 T3로 전환되는 과정을 억제한다. 또한 요오드 성분이 많으므로 호르몬 생성 및 분비를 억제하는 작용도 한다. 이 약을 투여받는 환자의 20-25%에서 T3의 농도가 낮아지고, 5-25%에서는 기능 저하증이 발생한다. 또한 2-10%의 환자에서는 갑상선 기능 항진증이 발생하기도 한다. 따라서 약제 투여 시 1년에 1-2회 갑상선자극호르몬의 혈중 농도를 확인하는 것이 좋다. 이 약제의 항부정맥 효과는 혈중 호르몬 수치와 상관없이 없으므로 만약 갑상선 기능 저하증이 발생하면 아미오다론 투여를 줄이거나 끊을 필요 없이, 호르몬을 투여하면 된다.

표 1. 갑상선 기능검사가 도움이 되는 임상상황.

1. 특별한 심장질환이 없는 경우

- » 원인 모를 호흡곤란 및 허탈감(easy fatigability)
- » 안정 시에도 맥박이 빠르거나(> 90/min) 심방세동이 새로 생긴 경우
- » 원인 모르는 hypercholesterolemia
- » 호흡곤란과 함께 체중 감소를 같이 호소하는 경우 (특히 식사량은 줄지 않는데 체중 감소가 있는 경우)
- » 심한 변비
- » 원인 모를 부종

2. 기저 심장질환이 있는 경우

- » 잘 설명되지 않는 호흡곤란이나 흉통의 악화
- » 심방세동의 발생이나 악화

5 결론 및 임상적 유의사항

표 1은 갑상선 기능검사가 도움이 될 수 있는 임상상황을 정리한 것으로 일반 심장질환 환자들이 주로 호소하는 호흡곤란, 흉통 혹은 심계항진(palpitation) 등의 증상이 모두 포함된다. 특히, 노인 연령층의 환자에서는 전형적인 전신증상이나 신체소견(예를 들어 기능 항진증에서의 체중감소나 발한, 갑상샘종(goiter) 및 안구돌출증)등은 거의 없이 호흡곤란이나 전신 무력감, 변비 혹은 심비대(cardiomegaly)증상을 주소로 외래를 방문하게 되어 확진까지 많은 고생을 하는 경우가 있다. 또한 기저 심장질환이 있는 경우 심부전 악화요인의 대표 질환인 갑상선 기능 항진증이 원인인 경우가 있어, 감별 진단에 포함시켜야 한다. HeartBit

참고문헌

1. Klein I, Ojamaa K. Thyroid and the cardiovascular system. N Engl J Med. 2001;344:501-9.
2. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease; thyroid gland. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E ed. Heart disease. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2018. pp. 1813-21.

가와사키병과 심장

하 중 원, 정 세 용

연세의대 신촌세브란스병원 심장내과, 소아심장과



AT A GLANCE

가와사키병은 원인 미상의 급성, 자가 제한(self-limiting) 혈관염으로, 주로 영·유아에게 발생한다. 치료받지 않은 가와사키병 환자의 12~25%에서 관상동맥류(coronary artery aneurysm)와 관상동맥확장(coronary artery ectasia)이 발생하며 심근경색, 급사 및 허혈성 심질환이 나타날 수 있다. 급성기 치료의 목표는 관상동맥의 염증반응을 줄이고 관상동맥 혈전증(coronary thrombosis)을 방지하는 것이며 장기적 치료의 목표는 관상동맥류가 있는 환자에서 심근 허혈 및 경색을 예방하는 것이다. 실제 증례와 함께 가와사키병에 합병된 관상동맥 혈전증의 치료와 장기 치료 전략을 살펴보고자 한다.

증례

특이 출생력이 없는 23개월 남아가 2주전 인플루엔자에 의한 6일간의 고열로 타미플루를 5일간 복용하였고, 최근 일주일은 발열 없이 잘 지냈으나, 내원 당일 점심을 잘 먹지 않고 쳐지는 증세를 보이더니, 낮잠을 자고 일어나서 구토 후 청색증을 동반한 전신 강직간대발작(generalized tonic-clonic seizure)을 보여 타 병원 응급실에 내원하였다. 내원 시 PEA

소견 보여 CPR을 시작하였으며 이후 심실세동에 대해 제세동 후 자발순환 회복되어 (총 CPR 시간 10분) 본원으로 전원되었다.

활력징후를 안정시키고, 저산소성-허혈성 뇌손상에 준하여 적극적인 치료를 하는 동시에 원인 감별을 위한 다양한 검사를 시행하였다. 뇌질환에 의한 경련, 흡인에 의한 호흡 정지 등은 다른 검사들로 배제되었다. 환아가 응급실 내원 당

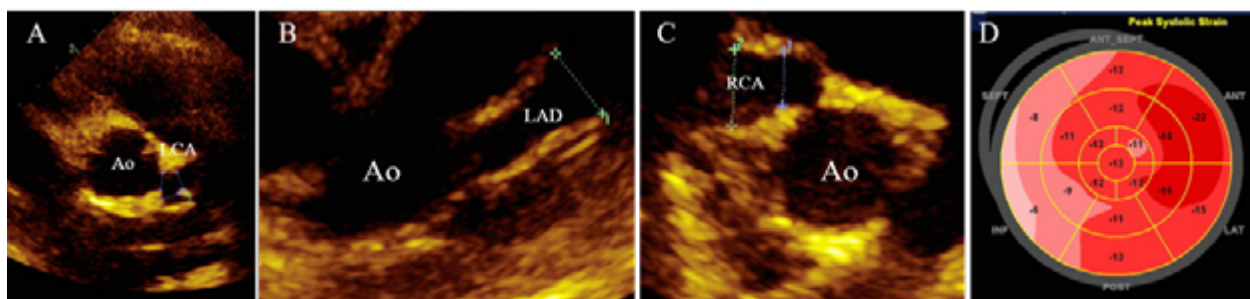


그림 1. 경흉부 심초음파. Parasternal short-axis view에서 A)좌측 주관상동맥의 확장이 보인다. B)좌전하행동맥의 전반적인 심한 확장이 관찰된다. C) 우관상동맥 ostium의 심한 협착과 근위부의 심한 확장을 확인할 수 있다. 원위부의 혈류는 확인되지 않았다. D) 좌심실의 Longitudinal strain 분석에서 우관상동맥 territory 인 좌심실 interior 및 septum의 wall motion이 감소해 있음을 확인할 수 있다.

시부터 심근효소 수치가 상승되어 있었기에 심근염, 좌측 관상동맥의 폐동맥기시 (anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery, ALCAPA) 등의 가능성을 염두에 두었다. 심초음파검사 결과 좌심실의 수축기능은 보존되어 있었으나, 좌전하행동맥의 거대 관상동맥류 (최대 직경 8 mm, Z-score: 8.6) 및 우관상동맥 ostium의 심한 협착, 거대 관상동맥류 (최대 직경 8.2 mm, Z-score: 7.7)가 확인되었고, 원위부의 혈류는 명확하게 확인되지 않았다 (그림1).

심장CT 결과 양측 관상동맥의 관상동맥류 및 우관상동맥의 혈전으로 인해 우관상동맥 심근경색이 합병되었음을 확인할 수 있었다 (그림2). 추가적인 병력 청취를 하였을 때 내원 3주 전에 38도 이상의 발열이 5일 이상 지속되었고, 1) 양측 결막 충혈, 2) 입술과 혀가 빨강게 보였고, 3) 전신의 발진, 4) 손의 발적 및 부종이 있었음을 확인하였고, 이를 토대로 할 때 환아는 가와사키병 진단 기준에 해당하였다 (표1).

증례를 토대로 가와사키병의 진단과 치료, 가와사키 병에서

표 1. 국내 가와사키병의 진단 기준

5일 이상 지속되는 발열 (발열 시작일을 1일로 계산)

다음 다섯 가지 중 4항목 이상

- 1) 화농이 없는 양측 결막 충혈
- 2) 입술, 입 안의 변화: 입술의 홍조 및 균열, 딸기 혀, 구강 점막 홍조
- 3) 다양한 형태의 발진 (BCG 접종 부위 발적 포함)
- 4) 비화농 경부 림프절 비대 (지름 1.5 cm 이상)
- 5) 손발의 변화: 급성기의 손발 경화 부종과 홍조, 아급성기의 손, 발가락 끝의 막양박설 (membranous desquamation)

참고- BCG 접종 부위 발적의 경우 국내 및 일본 가이드라인에는 명시적으로 언급되어 있으나, 미국 및 이탈리아 가이드라인에는 언급되어 있지 않다. JCS 가이드라인의 경우에는 발열도 하나의 주요 임상 증상으로 포함하여 6개 증상 중 5개 이상인 경우에 완전형 가와사키병으로 진단한다.

의 급성관상동맥증후군 (acute coronary syndrome)의 치료 방침, 관상동맥류의 장기적인 관리 및 치료방침에 대해 살펴보고자 한다. 가와사키병에 대해 많은 진료지침이 있으나 2017년 미국심장학회 (American Heart Association) 가이드라인과 2020년 일본 가이드라인 (Japanese Circulation Society, JCS) 및 국내 진료 지침 (2020년 홍창의 소아과학

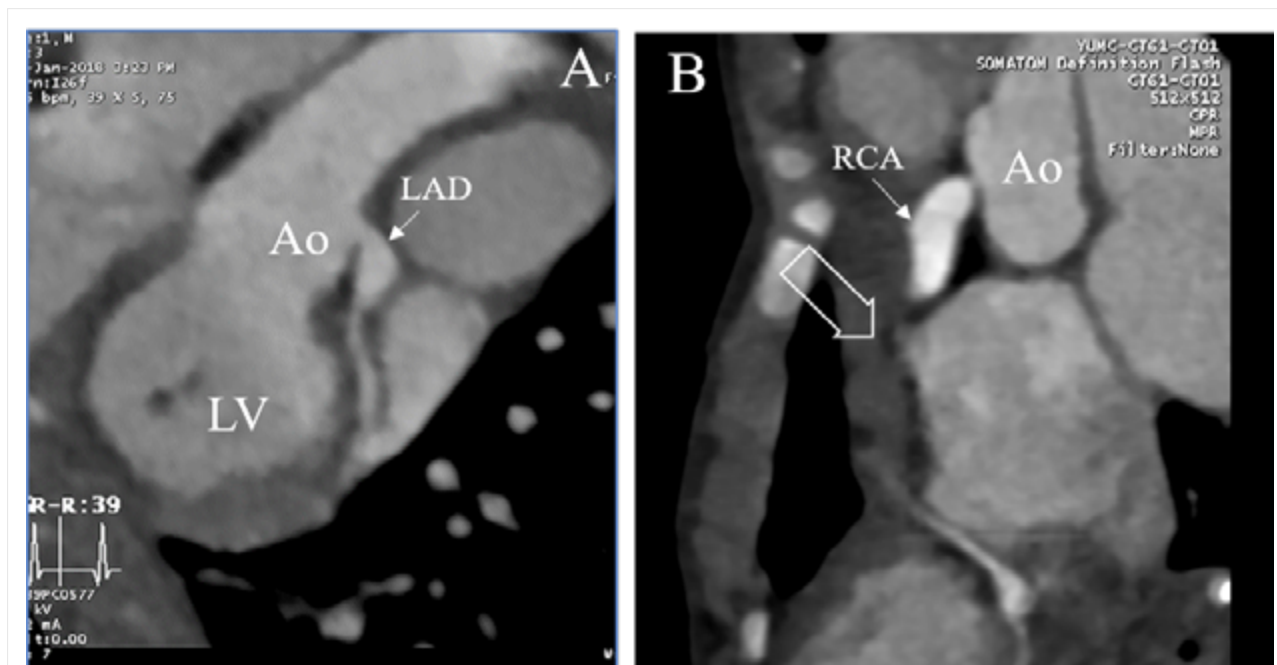


그림 2. 심장 CT. 다중 평면 재구성기법으로 재건한 A)좌측 주관상동맥에서 근위부의 거대 관상동맥류 및 원위부의 다발성 협착 부위가 관찰되며, B)우관상동맥 ostium 은 심하게 좁아져 있고, 근위부에 거대 관상동맥류가 관찰된다. 관상동맥류 직후부터 원위부까지 긴 구간의 우관상동맥이 혈전에 의한 폐쇄로 인해 보이지 않는다 (빈 화살표).

12판, 2012년 대한가와사키병 학회 진료 지침 등)에 기반하여 기술하려 한다.

본 론

1. 가와사키병의 진단 및 치료

1) 진단

완전 가와사키병 (Typical or classic Kawasaki Disease)의 진단은 5일 이상의 발열 그리고 5가지의 주요 임상증상 중 4가지 이상이 나타나면 진단할 수 있다 (표1). 4가지 이상의 주요 임상 증상 (특히 손 발의 부종, 발적이 있는 경우)이 있으면 발열 4일째에도 진단할 수 있으며, 가와사키병 전문가들의 경우에는 발열 3일째에도 진단을 내릴 수 있다고 기술함으로써 조기 진단과 치료의 중요성을 강조하고 있다.

표 2. 가와사키병의 다양한 임상 증상들

심혈관계	<ul style="list-style-type: none"> » 심근염, 심막염, 판막 역류, 쇼크 » 관상동맥 이상 » 관상동맥 외의 중간 크기 혈관의 동맥류 » 말초 괴저 (Peripheral gangrene) » 대동맥궁 확장
호흡기계	<ul style="list-style-type: none"> » Peribronchial and interstitial infiltrates on CXR » 폐 결절
근골격계	<ul style="list-style-type: none"> » 관절염, 관절통
위장관계	<ul style="list-style-type: none"> » 설사, 구토, 복통 » 간염, 황달 » 담낭 수종 (Gallbladder hydrops) » 췌장염
신경계	<ul style="list-style-type: none"> » 심한 보챔 (Extreme irritability) » 무균성 수막염 » 안면신경 마비 » 감음신경성 청각손실 (Sensorineural hearing loss)
비뇨생식기	<ul style="list-style-type: none"> » 요도염, 요도구염 (meatitis), 음낭 수종
기타	<ul style="list-style-type: none"> » 서혜부 표피탈락성 발진 (Desquamating rash in groin) » 후인두 봉소염 (Retropharyngeal phlegmon) » 전방 포도막염

불완전 가와사키병 (incomplete Kawasaki Disease)와 비전형 (atypical) 가와사키병은 종종 혼용되어 왔으나, 최근 들어서는 한국과 일본을 중심으로 세계적으로 불완전 가와사키병으로 통일되는 추세이다. 불완전 가와사키병은 5일 이상의 발열과 2-3가지의 주요 임상증상을 보이는 환자에게 가와사키병의 다른 임상 징후, 혈액 검사 소견 등을 종합적으로 고려하고, 감별 진단을 배제한 후 진단할 수 있다. 이를 위해서 가와사키 병의 다른 임상 징후들에 대해서 충분히 숙지하는 것이 매우 중요하며 (표2), 감염성 (홍역, 아데노바이러스, 엔테로바이러스 감염, 렙토스피라증 및 리케치아 감염증 등) 및 비감염성 질환 (소아 특발성 관절염, 스티븐-존슨 증후군 등 약물 과민성 반응 및 포도상구균, 연쇄상구균 독성 매개 질환 등)을 포함한 다양한 감염 진단에 대해서도 주의를 기울여야 한다. 불완전 가와사키병의 진단 흐름에 대해서는 2017년 AHA 가이드라인의 정독 및 숙지를 권유한다.

2) 초기 치료 및 불응성 가와사키병의 치료

가와사키병 급성기 치료의 목표는 관상동맥의 염증 반응을 줄이고, 관상동맥 혈전증을 방지하는 것으로 치료의 기간은 고용량 IVIG (2g/kg)를 중등도 용량 (30~50mg/kg, 한국 및 일본 가이드라인)의 아스피린 (AHA 가이드라인에서는 80~100mg/kg의 고용량)과 함께 투여하는 것이다. 치료 받지 않은 환아에 비해 IVIG + 아스피린 치료군이 2주 후 관상동맥 합병증 발생 빈도가 24% vs 7%로 현저하게 낮은 것을 포함하여 다양한 연구에서 효과가 입증되었다. IVIG는 발열 10일 이내에는 진단 후 가능한 빨리 투여하는 것이 원칙이며, 발열 10일 이후에 늦게 진단된 경우에는 지속적인 발열, 염증수치의 상승, 관상동맥의 이상 등의 특수한 경우에 IVIG를 투여하는 것이 권고되며 일반적인 투여는 하지 않는다. 고용량 아스피린은 발열이 있는 동안 유지하며, 발열이 소실된 후 약 48시간 후 저용량 아스피린 (3-5mg/kg)로 변경하여 관상동맥 합병증의 여부에 따라 지속 기간 및 병용 요법 여부를 결정한다.

IVIG 불응성 가와사키병의 치료는 명확하게 정립되어 있지는 않으나, IVIG 재치료, IVIG 재치료 + steroid (prednisolone) 치료, Infliximab 등이 가장 흔하게 쓰이며, Cyclosporine, Cyclophosphamide, Recombinant IL-1 receptor antagonist인 anka-1 및 methotrexate 등이 2차 약제로

쓰이고 있으나 대부분이 off-label로 사용되고 있음을 유의해야 한다. 자세한 용법은 AHA 가이드라인, 이탈리아 가이드라인 등을 통해 숙지하여야 하겠다.

2. 가와사키병 관상동맥 합병증의 치료

1) 가와사키병에 합병된 급성 관상동맥혈전 (acute coronary thrombus) 치료 전략

극히 드문 관상동맥류의 파열을 제외한다면, 가와사키병에서 가장 치명적인 합병증은 관상동맥류가 급성 혈전으로 막히는 것으로 심근경색 또는 급사를 유발할 수 있으며, 영아 및 소아에서는 구토, 처짐 또는 과도한 울음, 쇼크 등의 모호한 증상으로 나타날 수 있음을 명심해야 한다. 가와사키병 발병 1-2년 후에 가장 호발하는 것으로 알려져 있으나, 어느 시기에도 나타날 수 있고, 본 증례처럼 치료받지 않은 가와사키병의 드문 첫 증세일 수도 있어 주의를 요한다.

가와사키병에서의 급성 혈전은 드물기에 randomized control trial의 데이터가 없어 성인 죽상경화증 (atherosclerosis) 환자의 급성관상동맥 증후군에서의 치료 전략을 주로 차용하고 있으며, 작은 수의 소아 가와사키병 환자에서의 경험을 추가적으로 활용하고 있는 실정이다. 가와사키병에서 혈관 폐색을 유발하는 급성 관상동맥 혈전의 치료는 경피적 관상동맥중재술 (percutaneous coronary intervention (PCI)) 또는 혈전 용해제 치료이며, AHA 가이드라인에서는 혈전 용해제로 치료해야 하며, 충분히 큰 환자에서는 관상동맥 중재술을 하는 것을 권고하고 있고 JCS 가이드라인에서는 급성 심근경색환자에서 primary PCI를 권고하고 있으며, 여의치 않은 경우에 전신 혈전 용해제 (또는 intracoronary)를 권장하고 있는 차이를 보이고 있으나, 대체로 유사하다. 상세한 mechanical revascularization의 지침과 PCI 및 관상동맥 우회술 (coronary artery bypass graft, CABG)의 적절한 선택에 대해서도 가이드라인을 기준으로 하여, 치료하는 기관의 소아에서의 관상동맥 중재술 경험과 환자의 임상적인 상황을 고려하여 결정하여야 하겠다.

혈전 용해제 중 알테프라제(Alteplase) 용법은 0.1-0.6 (주로 0.5) mg/kg/hr for 6 hour continuous infusion 용법과,

성인 뇌경색 프로토콜에서 따른 0.2mg/kg (max 15mg) IV bolus 0.75mg/kg (max 50 mg) for 30 min 0.5 mg/kg (max 35mg and a total max 100 mg) for 60 min 용법이 권고되고 있다. 우로키나제(Urokinase)의 추천 용량 및 용법에 대해서는 JCS 가이드라인에 기술되어 있다.

Alteplase 투여전 FFP 10-20 mL/kg를 수혈하여 fibrinogen >100 mg/dL를 유지하며, platelets > 50,000/mm³을 유지한다. Aspirin 및 low dose heparin을 Alteplase와 함께 투여하면서 출혈성 경향에 대해 주의 깊은 모니터링을 한다 혈전 용해제 투여가 끝나면 Heparin을 권장 용량으로 증량하며, 관상동맥에 대해 추적 영상 검사를 시행한다.

증례 환자의 경우 급성기/아급성기에 발생한 심근경색인 점과 나이를 고려하여 Alteplase 0.5 mg/kg/hr for 6 hour continuous infusion 요법으로 치료하였고 경도의 위장관 출혈 이외에는 특별한 합병증은 없었다. 심장 초음파 및 심장 CT를 통해 우관상동맥의 재관류를 확인하였다. 환아는 타 병원 응급실에서의 적절한 CPR 및 본원에서의 적절한 치료로 2년간의 추적관찰 중으로 신경학적 후유증이 전혀 없이 성장, 발달 중이다. 심초음파 및 추적 심장 CT 촬영결과 관상동맥 혈전의 재발없이, 양측 관상동맥류 및 협착에 대해 이중 항혈소판제 및 항응고제 투여 중이다 (그림 3).

2) 관상동맥 합병증의 장기 치료 전략

가와사키병 장기 치료의 목표는 관상동맥류가 있는 환아에서 심근 허혈 및 경색을 예방하는 것이다. 이를 위해서는 정확한 관상동맥병변에 대한 평가가 필요하며 Z-score와 절대적인 수치를 활용하여 분류한다.

AHA 가이드라인에서는 관상동맥의 확장을 토대로 1: No involvement (Z-score <2), 2: Dilation only (2 ≤ Z <2.5), 3: small aneurysm (2.5 ≤ Z <5), 4: Medium aneurysm (5 ≤ Z <10, and absolute diameter <8 mm), 5: Large and giant aneurysm (10 ≤ Z or absolute diameter ≥ 8 mm)로 분류하며 각각을 호전 여부에 따라 세부분류하고 있다.

JCS 가이드라인에서는 병변의 현재 상태를 토대로 1: No

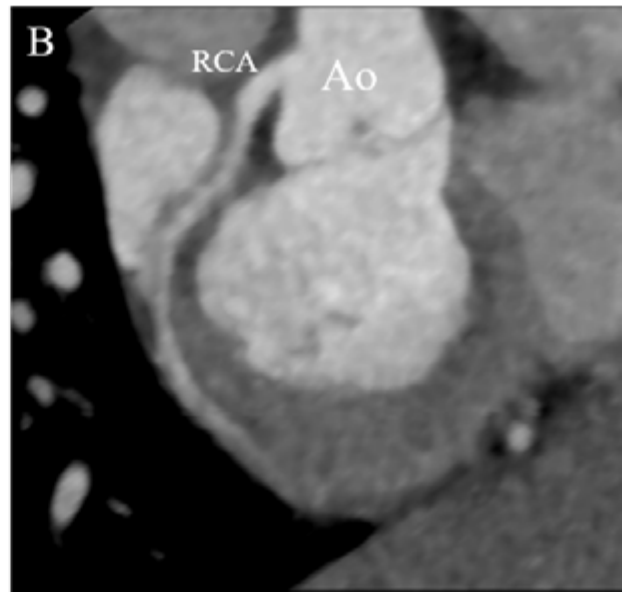
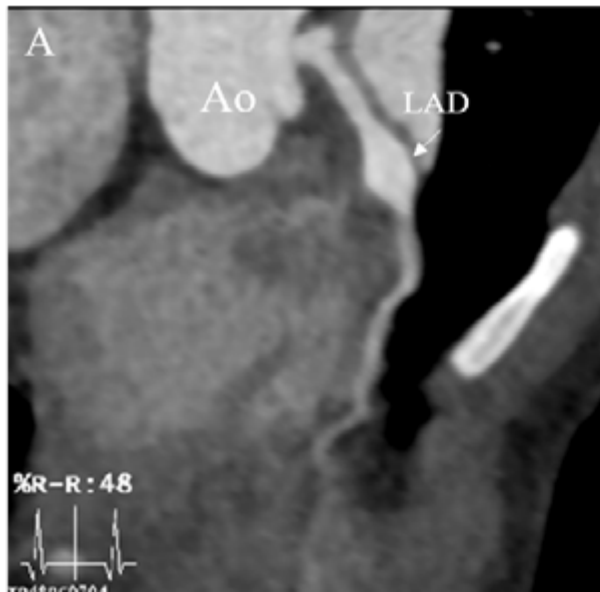


그림 3. 2년 후 심장 CT 추적관찰 검사. 다중 평면 재구성기법으로 재건한 A)좌측 주관상동맥에서 근위부 관상동맥류의 경도 호전이 보이나 중간 부분의 관상동맥류의 악화 및 그 원위부의 급격한 협착소견을 확인할 수 있었다. 향후 원위부의 혈전성 폐쇄에 유의하며 추적 관찰하여야 하겠다. B) 혈전성 폐쇄를 보였던 우관상동맥의 혈류는 혈전 용해제 치료 이후 재관류되어 현재까지 잘 유지중이며, 근위부의 경도의 관상동맥류를 제외하고는 혈관의 크기는 정상화된 것을 확인하였다. 혈관 내 벽의 불규칙성 (irregularity) 등에 대해서 지속적인 추적관찰이 역시 필요하겠다.

dilatation, 2: Transient dilatation, 3: Regression, 4: Remaining coronary aneurysm, 5:Coronary artery stenosis 로 분류하고 있으며, 3,4의 경우에는 초기 관상동맥류의 크기를 토대로, 5의 경우에는 허혈(ischemia) 여부에 따라 세부분류하고 있다. AHA 가이드라인의 경우 여러 곳에서 소개된 바 있어 본 챕터에서는 JCS 가이드라인을 부분 발췌하여 소개하도록 하겠다 (표3).

다소 차이가 있으나, 1-2단계의 경우 아스피린 치료를 하며, 3-5단계의 경우 적절하게 항 혈소판제 치료 (필요시 dual) 및 추가적인 와파린 치료를 하며 경과에 따라 중단하는 것을 권장하고 있다. NOAC은 가와사키병 관상동맥류에서 적응증이 확립되지 않아 권고되고 있지 않다.

증례의 환아의 경우에는 AHA 가이드라인으로는 5.1 Large and giant aneurysm, persistent, JCS 가이드라인으로는 V. Coronary artery stenosis without ischemia로 평가할 수 있어 이중 항혈소판제 요법 및 와파린의 병합요법이 여전히 권고되는 상황이다.

Beta-blocker, Statin, ACE inhibitor 및 ARB 등의 사용에 대해서는 가이드 라인의 세세한 지침과 용법을 참조하고 개개인의 risk-benefit을 고려하여야 하겠다.

3. 가와사키병의 관상동맥 외 심장 질환

관상동맥 이상을 제외한 가와사키병에 의한 심장 질환은 심근염, 심막염, 판막 역류 및 가와사키 쇼크 증후군 (Kawasaki Disease Shock Syndrome) 등으로 가와사키병에 대한 일반적인 치료 방침과, 각각의 질환에 대한 일반적인 치료 방침을 따르며 이러한 특수 상황에 따른 특별한 치료 방법이 있는 것은 아니다.

이 중 심근염은 가와사키 병의 초기에 (관상동맥질환 합병 이전에) 일시적으로 나타나고, 대부분 자연적으로 또는 IVIG 치료에 의해 후유증 없이 회복되는 것으로 알려져 있으며, 심근염의 정도와 관상동맥병변의 중증도와는 연관이 없다. 드물지만 중증의 심근염 또는 가와사키 쇼크 증후군에 의해 사망할 수 있어 주의를 요하며 적절한 수액 요법을 동반한 IVIG 치료,

승압제 보조요법이 필요하며, 심실보조장치, 심장 이식 등의 치료가 필요한 경우도 있겠다. 승모판막 역류의 경우 일반적으로 경도의 형태로 나타나며 대대부분 호전되는 편이나, 심근경색의 후유증, 만성적인 염증상태시 심하게 나타날 수 있으며 수술적 치료를 요하는 경우도 있겠다. 대동맥 판막의 경우 대동맥 확장에 의해 발생하는 경도의 형태이나, 오랫동안 계속 유지될 수 있다. 염증 마커와의 연관성은 낮은 것으로 생각된다. 재발성 가와사키 환자에서 심한 대동맥 확장 및 판막 역류가 보고된 바 있으며 대동맥 판막 치환술을 필요로 했다.

가와사키 병에서의 CABG 치료의 적응증을 포함하여, 판막 역류, 좌심실 기능 부전 등 다양한 상황에 대한 수술적 치료의 적응증에 대해서는 일본 JCS 가이드라인에 잘 기술되어 있다.

COVID-19와 관련되어 소아의 경우 감염 되더라도 비교적

경증의 경과를 보이는 것으로 보고 되고 있지만, 팬데믹 시기에 가와사키병의 유병률, 중등도 및 가와사키 쇼크 증후군이 증가되었다는 미국 및 유럽의 관찰도 보고된 바 있어, 극심한 소아 다기관 염증증후군(multisystem inflammatory syndrome in children)과 overlap되기도 함을 인지해야 한다. 가와사키병의 병인이 명확하게 밝혀지지는 않았으나 감염으로 인해 trigger 되는 부분이 있음은 잘 알려진 사실로 COVID-19 역시 가와사키병을 trigger 할 수도 있지 않을까 하는 부분에 유념하며 진료 현장에 임해야 하겠다.

결론

가와사키병은 특징적인 임상 증상과 관상동맥 합병증으로 인해 매우 중요한 질환이다. 증례를 통해 임상에서 흔하게 만나

표 3. 가와사키병 관상동맥 중등도에 따른 장기 치료 방침, JCS 가이드라인

관상동맥 중등도 분류		심전도, 심초음파	부하검사	영상검사 (CT, MRI, CAG)	약물치료	PCI CABG
I	정상 관상동맥	1,2,6,12개월, 5년, (또는 매년) 5년까지	필요하지 않음	필요하지 않음	필요하지 않음	
II	일시적 확장					
III	급성기 작은 관상동맥류	1년 간격	필요하지 않음	회복기에, 발병 1년째 관상동맥류 호전시 고등학교 졸업시 고려	약물 치료 중단을 고려 필요시 아스피린 또는 statin	필요하지 않음
	급성기 중간/큰 관상동맥류	6-12개월 간격	3-5년 간격 고려	회복기에, 1년 이후 3-5년 간격 고려		
IV	작은 관상동맥류	1년 간격	3-5년 간격 고려	회복기에, 1년 이후 3-5년 간격 고려	아스피린에 추가적인 항혈소판제, 와파린 고려 ACEi, ARB 및 statin 고려	
	중간 관상동맥류	6-12개월 간격	3-5년 간격 고려	회복기에, 1년 이후 2-5년 간격 고려		
	큰 관상동맥류	6-12개월 간격	2-5년 간격 고려	회복기에, 1년 이후 1-5년 간격 고려		
V	협착이 없는	6-12개월 간격	1-5년 간격 고려	회복기에, 1년 이후 1-5년 간격 고려	위 약물에 추가로 Coronary dilator /anti-anginal drug 고려	협착 정도에 따라
	협착이 동반된	적절한 때에	매년 고려	적절한 때에		적응증

기 어려운 유아에서의 관상동맥 혈전증의 치료에 대해 짚어 보고 이를 토대로 가와사키병의 관상동맥류의 복잡한 장기 치료전략의 원칙을 이해하여 적절한 치료를 할 수 있도록 하여야 하겠다. *HeartBit*

참고문헌

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e999.
2. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2020.
3. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Italian journal of pediatrics*. 2018;44(1):102.
4. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. *Italian journal of pediatrics*. 2018;44(1):103.
5. Kim KY, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei medical journal*. 2016;57(1):15-21.
6. 안효섭, 신희영, 홍창의 소아과학 12판, 제24장, 결체조직질환, 미래엔 출판사, 2020, p1277-1280

“ 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.

서 론

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 80 세 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.

본 론

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 없이도 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.

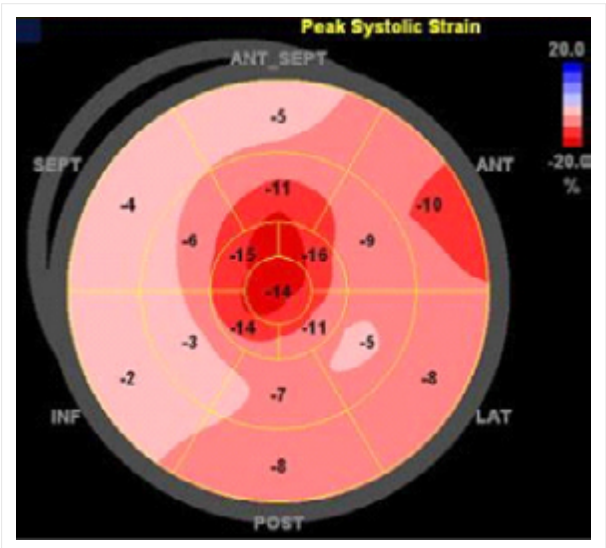


그림 1. 심초음파를 이용한 반점추적 영상에서 심첨부의 운동성이 보존된 apical sparing 패턴 양상. 심장 아밀로이드증의 특징적인 소견임.

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 심 초음파보다 신호 대 잡음비가 우수하기 때문에 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 경색 면역 글로불린의 농도가 정상 범위이며 상기 핵의학 영상법에서 양성으로 나오는 경우에는

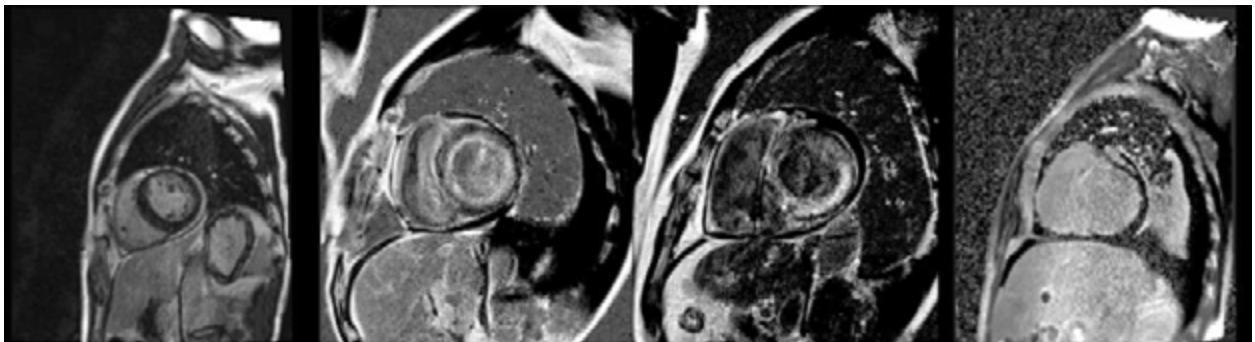


그림 2. 심장 아밀로이드증에서 나타나는 특징적 지연조영증강 영상의 심혈관 자기공명영상 소견들.

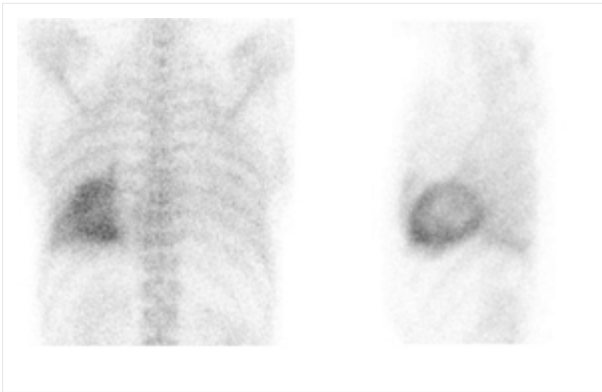


그림 3. 99mTc-DPD 핵의학 스캔에서 양성으로 나온 ATTR 심장 아밀로이드증 환자.

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 정량화하기 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 lambda 중 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

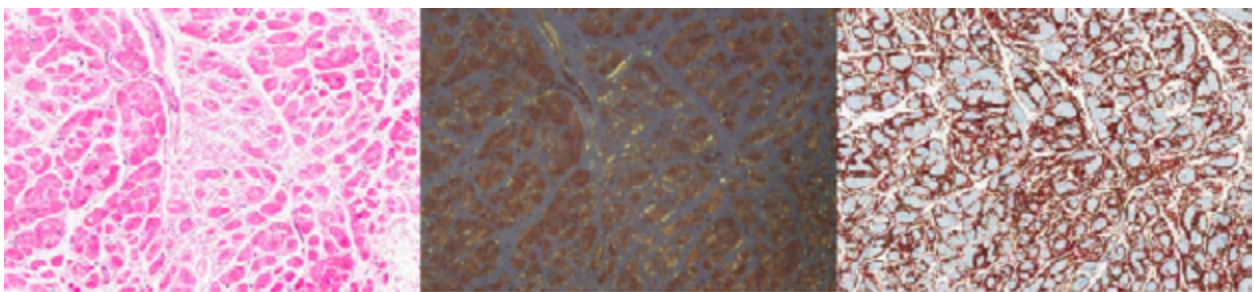


그림 4. 심근에서 심장의 아밀로이드 침착을 보기 위한 염색 결과들. (좌) H&E 염색, (중) Congo Red 특수 염색, (우) Amyloid P 면역조직화학염색.

출처 : http://www.cerckorea.org/board/list.html?num=352&code=ash&key=subject_body&cate=35

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.

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

1. 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.
2. 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.
3. Lee SP, Park JB, Kim HK, et al. Contemporary Imaging Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. J Cardiovasc Imaging 2019;27:1-10.
4. 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.
5. 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.
6. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379:1007-1016.

결론

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

“ 항암제와 심장 ”

조 익 성
세브란스병원



항암치료를 받는 암 환자들은 심혈관계 합병증 발생 위험이 증가되어 있으며, 이는 기존 심장 질환 병력이 있는 환자보다도 높은 것으로 알려져 있다. 이러한 심장 관련 합병증에는 심근증, 부정맥, 관상동맥 폐색증(occlusion) 혹은 연축(spasm), 심낭 질환 등이 포함된다. 심장 관련 항암제 독성은 초기에 발견하지 못할 경우 치명적인 경우가 많아, 항암 치료 환자를 진료하는 임상 의는 심장 합병증 유발 가능 항암제 및 합병증에 대해 염두에 두고 있어야 한다. 본 글에서는 질환 별로, 흔히 사용되는 항암제를 중심으로 하여 항암제 관련 심장 합병증에 대해 살펴보고자 한다.

1. 심부전

Anthracycline계 항암제 (doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin 등)는 심부전을 일으킬 수 있는 대표적인 약제이다. 누적 용량이 증가함에 따라 위험도가 증가하는데, doxorubicin은 누적 용량이 400mg/m²일 때 3~5%, 550mg/m²일 때 7~26%, 700mg/m²일 때 18~48%의 빈도로 심부전이 발생한다. 누적 용량 이외에도 항암제 투약 연령 (4세 미만, 70세 이상), 성별 (여성), 종격동(mediastinum)에 방사선 치료를 받은 병력, 기존 심장 질환 병력 등이 있을 경우 심부전 발생 빈도는 증가한다. 발생 기전은 다양한 것으로 알려져 있으며, 그 중 유리 라디칼의 형성이 주요한 기전으로 알려져 있다. Anthracycline 투여가 예정된 환자는 심초음파를 통해 기저 심기능 평가를 시행해야 하며, 심박출률이 50% 초과이며, 기저 심질환 및 위험인자를 가지고 있지 않은 환자에서 예방적 치료는 불필요하다. 그러나 심박출률이 40~50%이며 기존에 심부전 진단을 받지 않은 환자에서는 anthracycline을 대체할 수 있는 항암요법을 우선 고려하고, 투여가 불가피할 경우 안지오텐신 전환효소 억제제 (angiotensin converting enzyme inhibitor)나 안지오텐신 II

수용체 길항제와 함께 베타차단제를 투여하는 것을 고려해볼 수 있다. Doxorubicin을 투여하는 환자는 일생 동안 누적 용량이 450mg/m²를 넘지 않는 것이 일반적으로 권고된다. 누적 용량이 300mg/m²을 넘을 경우, 유방암 환자에서 심근증의 위험을 줄이기 위해 dexrazoxane을 투여할 수 있다.

Trastuzumab은 human epidermal growth factor receptor-2(HER2) 단백질의 특정 epitope에 붙어 신호 전달을 방해함으로써 항암효과를 나타내는 약제로, 유방암 혹은 위암 등에 널리 사용된다. Trastuzumab또한 매우 잘 알려진 심독성 약제로, 심부전을 일으킬 수 있다. Trastuzumab 사용에 따른 심부전 빈도는 5~30%로 알려져 있으며, 심부전으로 인해 2~16% 환자에서 항암제 투여를 중단했다. Anthracycline에 의한 심독성과는 다르게 누적 용량 의존적으로 발생하지 않으며, 일반적으로 anthracycline에 의한 심부전보다 경하고, 가역적인 경우가 많은 것으로 알려져 있다 (그림 1). 보통 breast cancer등의 질환에서 anthracycline과 함께 투여되는 경우가 많은데 이럴 경우 심독성(cardiotoxicity)의 위험이 증가한다. Trastuzumab 치료 시 좌심실 박출률을 이용한 기저 좌심실 기능 평가 및 주기적

추적이 권고되며, 수술 후 재발방지를 위한 보조 항암요법 시에는 무증상이라도 심기능 이상이 발생하면 일반적으로 투여를 중단한다. 전이를 동반한 환자에서 trastuzumab 투여 중 심기능 이상이 발생한 경우, 투여 여부 결정은 trastuzumab 투여에 따른 이득 및 위험에 대해 종합적 평가 후 신중하게 이루어져야 한다. 최근에는 좌심실 박출률 이외에도 반점 추적 심초음파 (speckle tracking echocardiography)를 이용한 strain등이 심기능 저하를 조기 발견하고, 고위험 환자를 선별하기 위해 이용되고 있다.

그 외에도 alkylating agent인 cyclophosphamide, ifosfamide가 급성 심근증을 일으킬 수 있다고 알려져 있으며, tyrosin kinase inhibitor의 일종인 sunitinib, imatinib, lapatinib과 같은 약제 역시 심부전을 일으킬 수 있다.

2. 허혈성 심질환 및 동맥 혈전 사건 (arterial thromboembolic event)

Fluorouracil이나 capecitabine과 같은 fluoropyrimidines 계열의 항암제는 다양한 암에서 사용되는 주요 항암제로, 특히 fluorouracil은 고형암 치료에 가장 흔히 사용되는 항암제 중 하나이다. 가장 흔한 심혈관계 합병증은 흉통인데, 이는 비특이적으로 발생하여 투여 후 소실되는 경우가 많지만, 실제 심근효소

수치 상승 및 심전도 변화를 동반하기도 하며, 드물게 심근 경색을 유발하기도 한다. 대부분의 증상은 첫 번째 투여 주기에 발생하나 지연성으로 나타날 수도 있다. 흉통 유발의 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, 관상동맥의 연축이 중요한 원인 중 하나로 제시되고 있다. 흉통이 발생하면 우선 약제 투여를 중단하여야 하며, 기저 심질환 여부 및 약제 관련성을 확인하기 위해 관상동맥 조영술이나 관상동맥 CT촬영 등을 고려할 수 있다.

그 외에도 Paclitaxel을 사용한 환자의 약 5% 정도의 환자에서 심근허혈이 발생했다는 보고가 있으며, 대부분의 환자에서 고혈압이나 관상동맥질환이 동반 이환 되어 있었다. Tyrosine kinase 길항제인 bevacizumab은 허혈성 심질환 외에도, 뇌졸중 등 동맥 혈전 사건을 유의하게 증가시킨다. Fluorouracil과 함께 투여했을 때 4~5% 정도의 중증 동맥혈전사건이 전향적 연구를 통해 보고되었으며, 이는 bevacizumab이 포함되지 않은 항암요법 환자보다 2~3배 높은 것이다.

3. 고혈압

Vascular endothelial growth factor (VEGF)는 혈관을 확장시키는 nitro oxide생성을 증개하고 새로운 혈관 형성을 통해 혈관 저항을 감소시키는 데 관여한다. 따라서 VEGF 길항제를 사용할 경우 고혈압이 발생할 수 있으

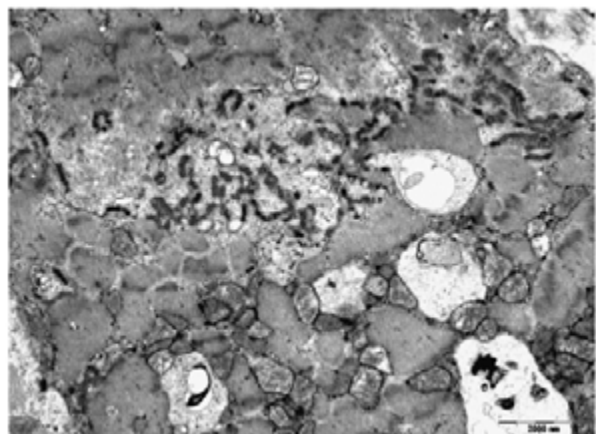
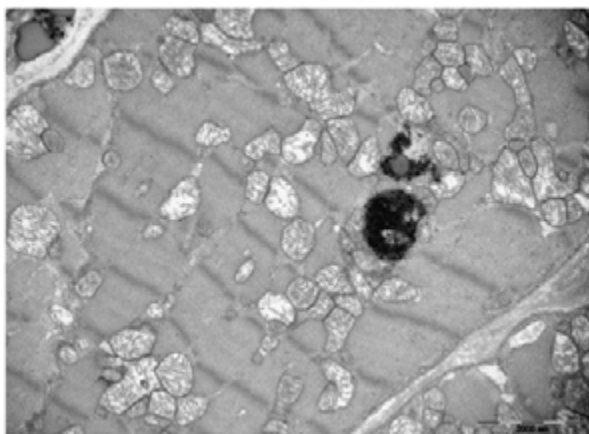


그림 1. Trastuzumab 투여 (좌) 및 doxorubicin 투여 (우) 후 발생한 심부전 환자에서 시행한 심근 생검조직의 전자현미경 사진. Trastuzumab 투여 후 발생한 심근증 환자에서는 경한 myocyte hypertrophy 이외에 특이 소견이 없는 반면 (좌), doxorubicin 투여에 의한 심근증 환자에서는 myofibrillar dropout, Z-line의 파괴, 부분적 vacuoles 등의 특징적 소견들이 관찰된다.

며, 현재 사용 중인 bevacizumab, aflibercept, sorafenib, sunitinib, pazopanib, vandetanib, axitinib, regorafenib, cabozantinib 등 모든 혈관 신생 억제제에서 공통으로 나타날 수 있다. 여러 메타 분석에서 VEGF 길항제는 4~43%의 빈도로 고혈압을 유발한다고 알려져 있으며, 비사용 군에 비해 고혈압 발생 확률이 대략 4~5배 정도 증가하는 것으로 보고되고 있다. 신생혈관생성 억제제를 사용하는 환자들에서 유발된 고혈압의 치료는 표준적인 고혈압 진료 지침을 따라 시행하도록 권고되고 있으며, 대부분 복합요법의 고혈압 억제 사용이 필요하다. 또한, sorafenib이나 sunitinib의 경우 cytochrome P450을 통해 부분적으로 대사되는데, verapamil이나 diltiazem 등의 약제가 이를 저해하므로 고혈압 약제로 사용하는 것은 바람직하지 않다.

4. 부정맥

Paclitaxel은 microtubule-targeting 약제로 서맥 및 심장 전도로 차단을 유발 가능한 대표적 약제이다. 그러나 대부분 무증상이며, 전체적인 빈도도 높지 않아, 서맥 혹은 방실차단의 위험도가 높은 환자가 아니라면, 투여 시 심전도 모니터링은 권고되지 않는다. 또한, 암환자의 경우 항암제 치료에 의해 발생하는 구역, 구토, 설사 등으로 인한 전해질 불균형으로 인해 QT 연장이 유발되기 쉽다. 만약 이러한 환자에서 QT연장을 유발하는 약제를 투여할 경우 QT연장으로 인한 부정맥 발생의 위험이 증가할 수 있다. 대표적인 QT연장 유발 약물로는 histone deacetylase inhibitor나 small molecule tyrosine kinase 억제제 등이 알려져 있으며, 약 1~10% 정도의 비율로 QT 연장이 발생된다고 알려져 있다.

5. 심근/심낭염

최근 활발히 사용되고 있는 immune checkpoint inhibitor antibody는 환자의 면역시스템을 증강시켜 암을 치료한다. 주요한 치료 목표는 Programmed cell death receptor 1 (PD-1) 및 programmed cell death ligand 1 (PD-L1)과 Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) 이다. PD-1를 목표로 하는 약제에는 nivolumab, pembrolizumab, cemiplima 등이 있으며, PD-L1은 atezolizumab, avelumab, durvalumab, CTLA-4의 경우 ipilimumab 과 같은 약제가 있다. 이러한 immune checkpoint inhibitor는 간독성, 설사/장염, 내분비계 독성과 함께, 빈도는 높지 않으나 심독성을 나타낼 수 있다. 주로 심근염 및 심낭염의 형태로 나타나는데, 심근염이 발생하면 고농도 스테로이드 치료를 즉시 시행할 것이 권고되며, 일부 환자에서는 심장 이식이 필요할 정도의 중증 심부전으로 진행하기도 한다.

그 외에도 antitumor antibiotics인 bleomycin이나, antimetabolite인 cytarabine이 드물지만 심낭염 및 심낭 삼출을 유발할 수 있다고 알려져 있으며, 백혈병 치료에 사용되는 all-trans retinoic acid (ATRA) 약제 투여환자의 10~15%에서 심낭삼출 및 심근허혈등을 동반한 'differentiation syndrome'이 발생할 수 있다.

이상으로 anthracycline 과 같은 전통적으로 심독성이 알려진 약제에서부터 최근 도입되어 활발히 사용되고 있는 immune checkpoint inhibitor까지의 약제에서 나타날 수 있는 심독성을 각 질환별로 살펴보았으며, 이를 표1에 요약하였다. 항암제 관련 심독성은 조기 발견하여 약제를 중단하

표 1. 항암제에 의한 대표적인 심장 합병증 및 유발 약제

심부전	허혈성 심질환 및 동맥 혈전 사건	고혈압	부정맥	심근/심낭염
Anthracycline Trastuzumab Cyclophosphamide Ifosfamide Sunitinib Imatinib Lapatinib trametinib	Fluoropyrimidines (5-fluorouracil, capecitabine) Taxanes Bevacizumab Sorafenib Vinca alkaloids (특히 vinblastine) Cisplatin	Vascular endothelial growth factor inhibitors (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib 등) Cisplatin	Taxanes QT 연장 유발약제 (histone deacetylase inhibitor, nilotinib, ponatinib, vandetanib, crizotinib, vemurafenib)	bleomycin cytarabine all-trans retinoic acid (ATRA) Immune checkpoint inhibitors

거나 치료할 경우 피해를 최소화할 수 있으나, 진단이 늦어질 경우 치명적일 수 있다. 따라서 항암치료중인 환자를 치료하는 임상에서는 항암제 독성의 종류 및 유발약제에 대해 항상 염두에 두고 있어야 한다. 나아가, 심초음파를 통한 심근 strain 혹은 심장MRI등 심독성을 조기 발견할 수 있는 영상 진단법에 대한 연구도 지속되고 있어 향후 연구결과를 주시할 필요가 있다. 이러한 영상진단법은 심독성이 발생할 수 있는 고위험환자를 미리 선별하고, 임상적 증상이 나타나기 전 조기 진단할 수 있는 도구로 활용되어 항암제에 의한 심독성 예방 및 치료에 기여할 것으로 기대된다. *HeartBit*

참고문헌

1. Montesinos, P. et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 113, 775-783 (2009).
2. Salem, J. E. et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 380, 2377-2379 (2019).
3. Brahmer, J. R. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* 36, 1714-1768 (2018).
4. Cardinale, D. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 213-220 (2010).
5. Zangari, M. et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J. Clin. Oncol.* 27, 4865-4873 (2009).
6. Abdel-Qadir, H., Ethier, J. L., Lee, D. S., Thavendiranathan, P. & Amir, E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 53, 120-127 (2017).
7. Henry, M. L., Niu, J., Zhang, N., Giordano, S. H. & Chavez-MacGregor, M. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. *JACC Cardiovasc. Imaging* 11, 1084-1093 (2018).
8. Eiger, D. et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br. J. Cancer* 122, 1453-1460 (2020).
9. Rowinsky, E. K. et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J. Clin. Oncol.* 9, 1704-1712 (1991).
10. Singal, P. K., Iliskovic, N., Li, T. & Kumar, D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J.* 11, 931-936 (1997).
11. Khouri, M. G. et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 126, 2749-2763 (2012).
12. Hudis, C. A. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N. Engl. J. Med.* 357, 39-51 (2007).

COVID-19와 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템



김 광 일

분당서울대학교병원 내과



AT A GLANCE

- SARS-CoV2 수용체가 ACE2 라는 사실로 인해 ACEi 와 ARB를 사용하여 ACE2 발현이 증가되면 COVID-19 위험이 증가할 수 있다는 우려가 있었다.
- 하지만, RAS blocker는 염증 반응을 줄여 폐렴의 위험성을 줄인다는 보고도 있어 임상에서 RAS blocker를 사용해야 하는지에 대한 혼선이 있었다.
- 지금까지 발표된 결과에서는 고혈압 약제가 COVID-19의 위험을 증가시키지는 않고, 오히려 고혈압약제를 잘 복용하는 환자군에서 감염위험이 낮기 때문에 COVID-19 PANDEMIC 시기에도 고혈압 약제를 잘 복용하는 것이 중요하겠다.

2019년 12월부터 시작된 COVID-19 감염증은 전세계적으로 대유행을 지속하고 있다. 이미 전세계적으로 1100만 명 이상이 감염되었고, 53만명 이상이 사망하였다. 백신이나 치료제가 개발되어 있지 않고, 사회적 거리두기로 인한 경제적 어려움과 피로감을 느끼는 사람들이 늘어나면서 잠시 주춤하였던 확진자 숫자가 다시 증가하기 시작하여 아마도 조만간 2차 대유행이 오지 않을까 하는 불안감이 더욱 증폭되고 있다. 그런데 COVID-19는 단지 급성 감염성 질환에 국한된 문제가 아니라 기존 치료중인 만성질환자의 의료기관 접근성에 영향을 미치며 급성심근경색이나 뇌졸중 등 급성기 질환으로 치료받아야 할 환자들이 적절하게 치료받지 못하게 되면서 국가 전체의 의료시스템에도 많은 영향을 주고 있다.

그런데 COVID-19가 심혈관계 질환에 보다 밀접하게 관련이 있을 수 있다는 우려가 제시된 바 있다. 바로 COVID-19를 일으키는 병원체인 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)의 수용체가 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) 이라

는 사실이 밝혀지면서 COVID-19와 심혈관 질환, 그리고 COVID-19와 레닌-안지오텐신 억제제의 관련성에 관해 많은 이야기들이 나왔다. 본 원고에서는 COVID-19의 수용체인 ACE2에 대해서 알아보고, 레닌-안지오텐신 억제제 복용이 COVID-19 감염 및 질병 중증도와 관련이 있는가에 대해 고찰해보도록 하겠다.

1. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)의 이해

레닌-안지오텐신-알도스테론계(Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)는 혈관 수축과 신장에서 나트륨의 재흡수를 통하여 혈압과 체액의 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. RAAS는 레닌이 안지오텐시노겐(angiotensinogen)을 분해하고, 이후 안지오텐신 전환효소에 의해 안지오텐신(angiotensin, 이하 Ang) I 으로부터 안지오텐신 II을 생성되어 안지오텐신 수용체를 통해 작용한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 차단하는 약제로는 레닌 억제제, 안지오텐신 전환효소 억제제 (angiotensin

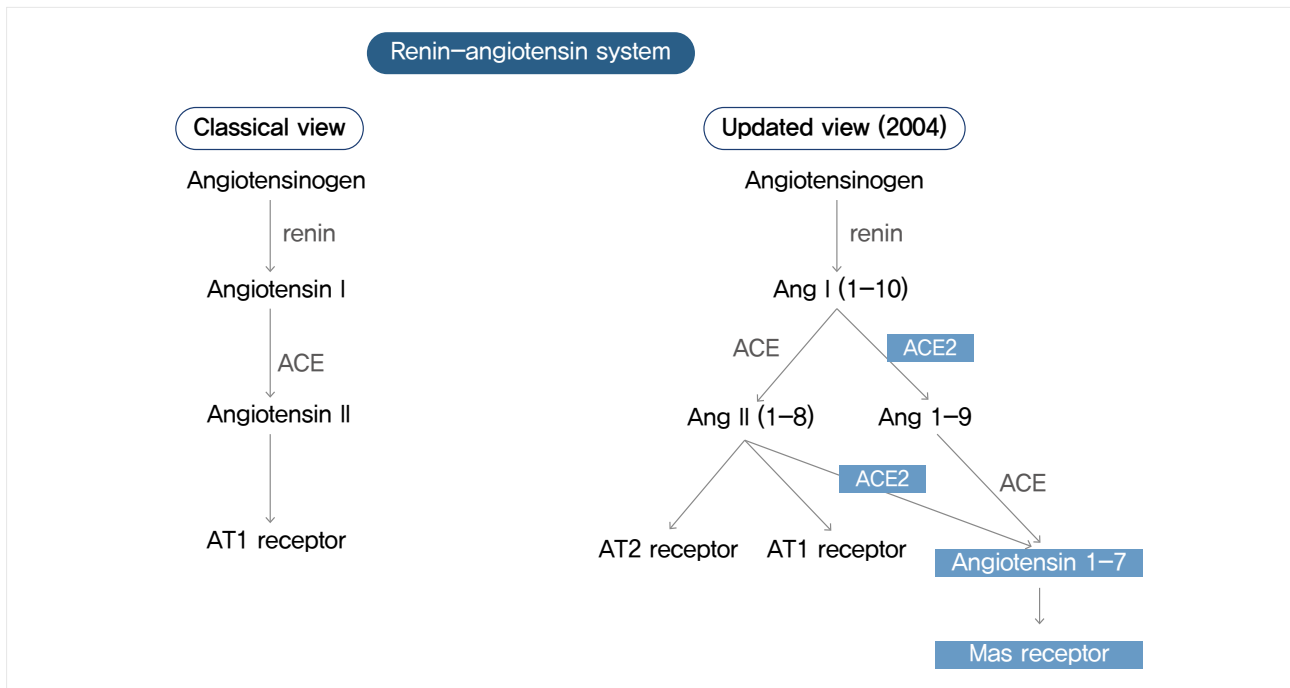


그림 1. 레닌-안지오텐신 시스템

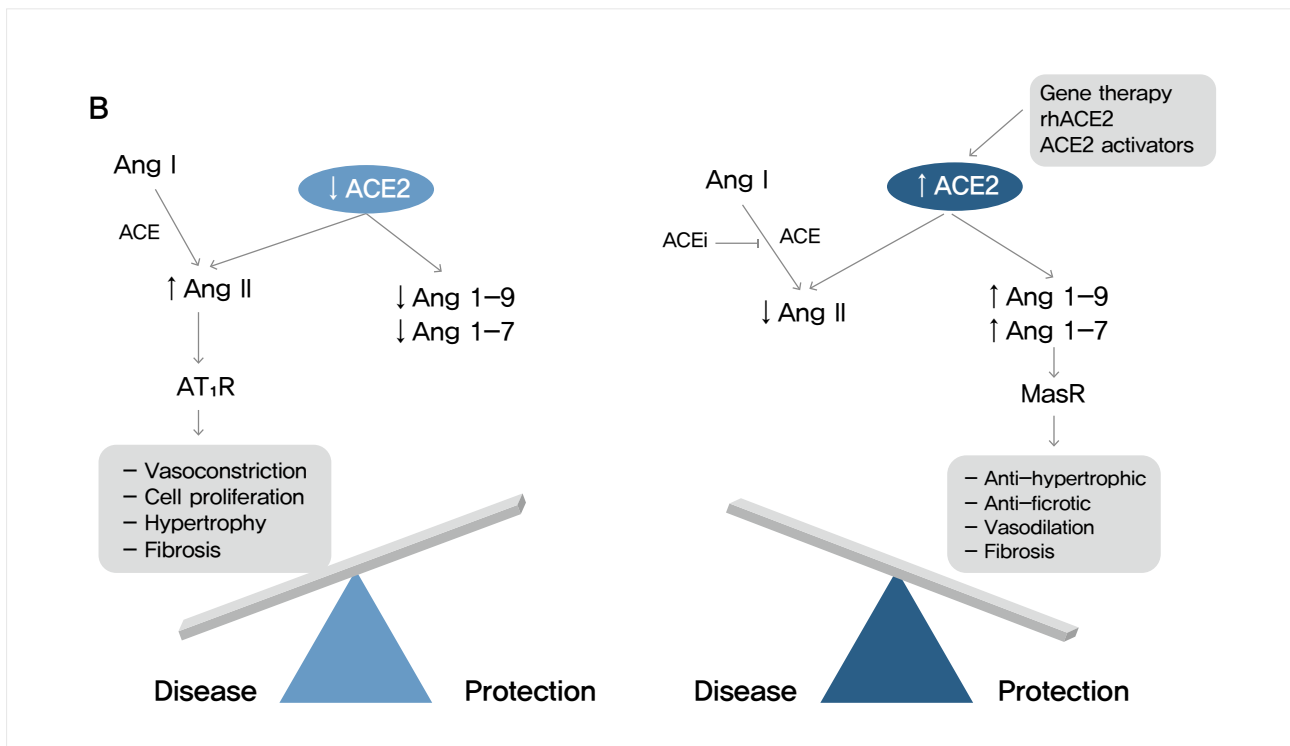


그림 2. ACE2 가 억제 또는 항진되었을 때 작용 비교

converting enzyme inhibitor, ACEi), 안지오텐신 수용체 차단제 (angiotensin II receptor blocker, ARB), 그리고 알도스

테론 길항제가 있으며 현재 국내에서는 레닌 억제제를 제외하고는 임상에서 널리 사용되고 있다.¹ 레닌-안지오텐신계는

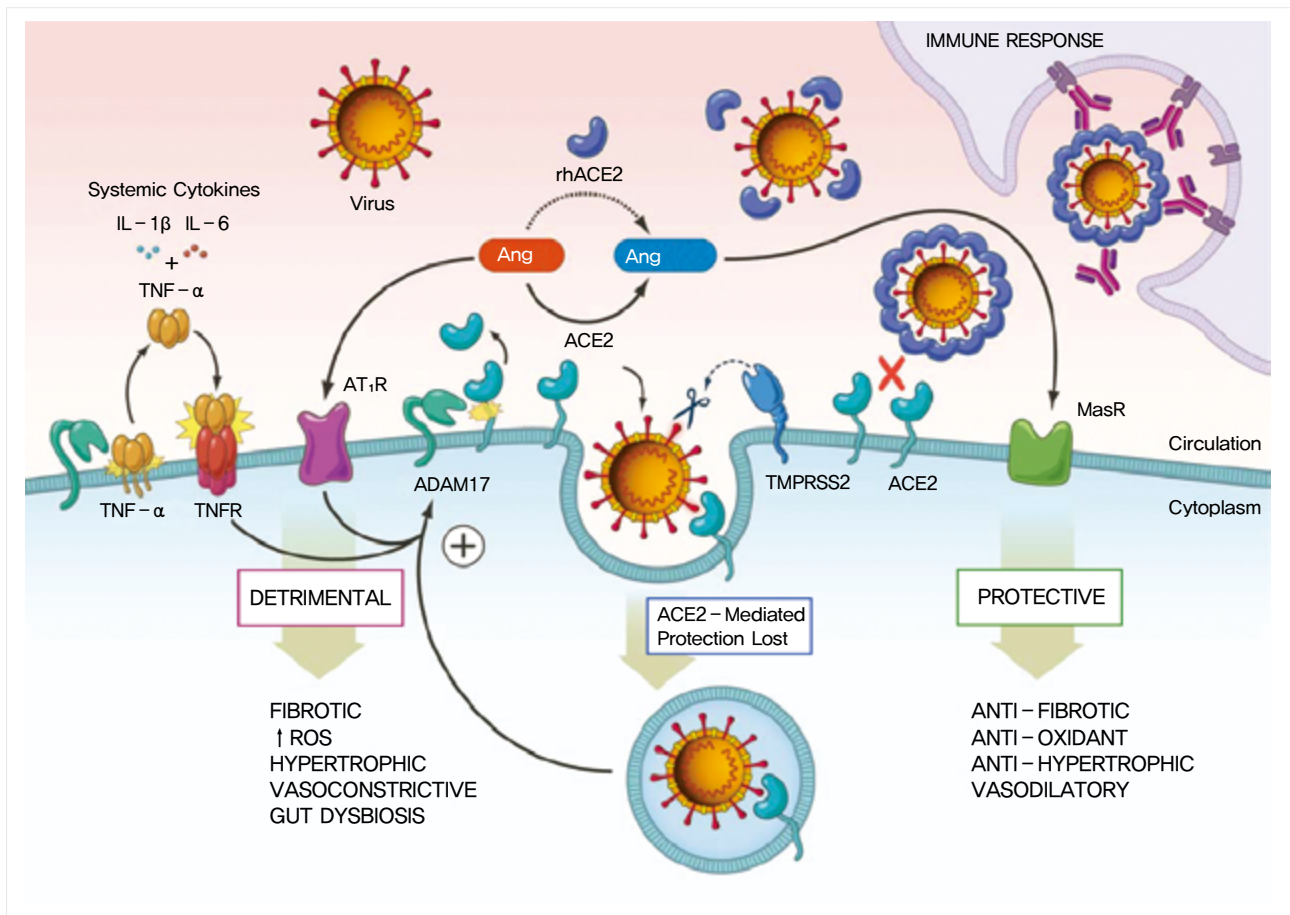


그림 3. COVID-19 감염 및 질병발생에 있어 ACE2의 보호/위해 효과⁵

안지오텐신 II의 주된 작용을 통해 심뇌혈관 질환의 합병증 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.^{2,3} 따라서 안지오텐신 II의 생성을 억제하거나 (ACEi), 수용체와 결합하는 것을 차단하게 되면 (ARB) 심뇌혈관 질환의 합병증 발생을 효과적으로 예방할 수 있으며 실제 많은 임상연구에서 이들 약제의 유용성이 증명된 바 있다 (그림 1).

그런데 레닌-안지오텐신계는 기존에 알려진 고전적인 경로 이외에 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)를 통한 경로가 있다는 사실이 새롭게 밝혀졌다. 즉, 안지오텐신 I 이 ACE2를 통해 angiotensin 1-7 생성되면 Mas 수용체와 결합하여 세포의 비후를 억제하고, 혈관을 확장시키며, 항산화 작용을 매개하여 결론적으로 심혈관 질환이 발생/악화하는 것을 억제할 수 있다. 즉, 심혈관질환 발생에 악영향을 미치는 안지오텐신 II를 분해하며, 반대가 되는 작용을 함으로써 상호 보완할 수 있는 역할을 담당하는 것이다 (그림 2).

2. COVID-19 와 ACE2

이와 같이 심혈관계를 보호하는 작용을 하는 ACE2가 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 수용체라는 사실로 인해 레닌-안지오텐신 억제제를 복용하는 심혈관질환 환자에서 어떻게 영향을 미칠 것인가에 관해 혼란이 야기되었다. 즉, ACE2가 SARS-CoV-2의 수용체이기 때문에 ACE2 발현이 증가된 상태에서 감염위험이 증가할 것이고, 이전 연구에서 레닌-안지오텐신 억제제인 ACEi와 ARB를 복용하는 환자에서 ACE2 발현이 증가되었다는 결과가 있기 때문에 고혈압 또는 심혈관질환의 치료를 위해 레닌-안지오텐신 억제제를 복용하는 환자는 다른 계열의 약제로 바뀌어야 한다는 주장이 나오기 시작하였다⁴ 한편, 이전 SARS 감염에서는 ACE2 발현이 감소하는 경우에 보다 중증의 폐렴이 발생하였고, 폐렴 환자 중 ACEi나 ARB를 사용하는 환자의 사망률이 더 낮다는 결과를 근거로 폐렴 진행에 있어 염증을 진행시키는 안지오텐신 II를 차단하

는 것이 환자에게 도움이 되지 않을까 하는 추측도 있었다. 또한 COVID-19 환자에서 SARS-CoV-2가 ACE2에 결합하게 되면 ACE2를 통한 안지오텐신 1-7의 생성이 감소하고, 안지오텐신 II를 통한 염증 반응이 항진되어 ACE2 감소한 경우 오히려 폐렴의 임상경과가 악화되는 것이 아닌가 하는 우려가 제시되기도 하였다. 결국 심혈관질환 환자에서 호흡기계 ACE2 발현이 증가되어 있어 감염에 취약한 것인지, ACEi 또는 ARB

를 복용하는 환자에서 ACE2 발현이 증가되어 COVID-19 감염 위험이 증가할 것인지, 아니면, ACEi 또는 ARB를 복용하는 환자에서 중증의 폐렴을 예방하는 결과가 나올 것인지에 대한 많은 상반된 의견들이 제기되었다 (그림 3).

표 1. RAS blocker 사용과 COVID-19 감염에 관한 뉴욕과 이탈리아 연구 결과

Data from New York University (NYU) Langone Health EHR

Reynolds, et al, NEJM 2020

Table 2. Likelihood of Positive Test for Covid-19, According to Treatment with Various Antihypertensive Agents, among Propensity-Score-Matched Patients, with Hypertension and Overall.*

Medication	Matched Patients with Hypertension			All Matched Patients		
	Covid-19 in Patients Treated with Medication	Covid-19 in Patients Not Treated with Medication	Median Difference (95% CI)	Covid-19 in Patients Treated with Medication	Covid-19 in Patients Not Treated with Medication	Median Difference (95% CI)
	no./total no. (%)	no./total no. (%)	percentage points	no./total no. (%)	no./total no. (%)	percentage points
ACE inhibitor	584/954 (61.2)	583/954 (61.1)	0.1 (-4.3 to 4.5)	627/1044 (60.1)	653/1044 (62.5)	-2.5 (-6.7 to 1.6)
ARB	629/1057 (59.5)	612/1057 (57.9)	1.6 (-2.6 to 5.8)	664/1137 (58.4)	639/1137 (56.2)	2.2 (-1.9 to 6.3)
ACE inhibitor or ARB	1019/1692 (60.2)	986/1692 (58.3)	2.0 (-1.4 to 5.3)	1110/1909 (58.1)	1101/1909 (57.7)	0.5 (-2.6 to 3.6)
Beta-blocker	792/1381 (57.3)	829/1381 (60.0)	-2.7 (-6.3 to 1.0)	912/1686 (54.1)	976/1686 (57.9)	-3.8 (-7.1 to -0.4)
Calcium-channel blocker	950/1577 (60.2)	930/1577 (59.0)	1.3 (-2.2 to 4.7)	992/1672 (59.3)	976/1672 (58.4)	0.9 (-2.3 to 4.3)
Thiazide diuretic	515/903 (57.0)	520/903 (57.6)	-0.6 (-5.1 to 3.9)	549/986 (55.7)	590/986 (59.8)	-4.2 (-8.5 to 0.2)

Table 3. Likelihood of Severe Covid-19, According to Treatment with Various Antihypertensive Agents, in Propensity-Score-Matched Patients with a Positive Test for Covid-19, with Hypertension and Overall.*

Medication	Matched Patients with Hypertension			All Matched Patients		
	Severe Covid-19 in Patients Treated with Medication	Severe Covid-19 in Patients Not Treated with Medication	Median Difference (95% CI)	Severe Covid-19 in Patients Treated with Medication	Severe Covid-19 in Patients Not Treated with Medication	Median Difference (95% CI)
	no./total no. (%)	no./total no. (%)	percentage points	no./total no. (%)	no./total no. (%)	percentage points
ACE inhibitor	139/584 (23.8)	158/583 (27.1)	-3.3 (-8.2 to 1.7)	150/627 (23.9)	169/653 (25.9)	-1.9 (-6.6 to 2.8)
ARB	161/629 (25.6)	156/612 (25.5)	0.1 (-4.8 to 4.9)	162/664 (24.4)	165/639 (25.8)	-1.4 (-6.1 to 3.3)
ACE inhibitor or ARB	252/1019 (24.7)	249/986 (25.3)	-0.5 (-4.3 to 3.2)	275/1110 (24.8)	274/1101 (24.9)	-0.1 (-3.7 to 3.5)
Beta-blocker	210/792 (26.5)	231/829 (27.9)	-1.4 (-5.7 to 3.0)	230/912 (25.2)	250/976 (25.6)	-0.4 (-4.3 to 3.6)
Calcium-channel blocker	253/950 (26.6)	207/930 (22.3)	4.4 (0.5 to 8.2)	263/992 (26.5)	235/976 (24.1)	2.4 (-1.4 to 6.2)
Thiazide diuretic	116/515 (22.5)	114/520 (21.9)	0.6 (-4.5 to 5.7)	120/549 (21.9)	149/590 (25.3)	-3.4 (-8.3 to 1.6)

* Severe Covid-19 was defined as admission to the intensive care unit, the use of noninvasive or invasive mechanical ventilation, or death.

Data from New Lombardy region of Italy

Mancia, et al, NEJM 2020

A total of 6272 case patients of COVID-19 (+) matched with 30,759 controls

Variable	Odds Ratio for Covid-19 (95% CI)*				
	ACE Inhibitors	ARBs	Calcium-Channel Blockers	Diuretics	Beta-Blockers
Severity of clinical manifestations†					
Mild to moderate	0.97 (0.88–1.07)	0.96 (0.87–1.07)	1.01 (0.92–1.10)	1.07 (0.97–1.19)	0.98 (0.89–1.07)
Critical or fatal	0.91 (0.69–1.21)	0.83 (0.63–1.10)	1.15 (0.91–1.44)	0.96 (0.74–1.26)	1.07 (0.84–1.37)
Sex‡					
Female	0.95 (0.81–1.12)	0.89 (0.76–1.05)	1.06 (0.92–1.23)	1.12 (0.94–1.34)	1.04 (0.91–1.20)
Male	0.98 (0.87–1.11)	0.98 (0.86–1.11)	1.00 (0.90–1.11)	1.02 (0.91–1.15)	0.97 (0.87–1.08)
Age at diagnosis§					
<60 Yr	0.94 (0.71–1.25)	0.89 (0.67–1.18)	1.13 (0.88–1.46)	0.99 (0.75–1.31)	1.00 (0.78–1.29)
≥60 Yr	0.97 (0.87–1.08)	0.95 (0.85–1.06)	1.01 (0.93–1.11)	1.07 (0.97–1.19)	0.99 (0.90–1.08)

3. 레닌-안지오텐신 저해제와 COVID-19 관련성

중국에서 발표된 초기 자료를 보면 COVID-19 감염자 중 고혈압, 심혈관질환자 등이 많고, 예후가 불량하였다. 이러한 사실로부터 ACEi 나 ARB를 사용하는 환자에서 ACE2 발현이 증가하게 되어 감염의 위험이 높고 예후가 나쁜 것이 아닌가 하는 우려가 제기되었다. 고혈압은 전세계적으로 가장 흔한 만성질환이며 고혈압 환자의 상당수가 레닌-안지오텐신 억제제를 복용하고 있기 때문에 전세계에 대유행하는 감염질환의 위험을 높인다고 하면 의사들은 다른 계열의 약제로 변경을 고려할 것이고, 고혈압 및 심혈관질환자는 약제 복용을 중단할 위험성이 있기 때문에 유럽, 미국, 한국 고혈압/심장 학회에서는 학회의 의견을 발표하여 레닌-안지오텐신 억제제와 COVID-19의 관련성이 아직까지 명확하지 않으니 우선은 복용하고 있는 약제를 지속하고 투약이 중단되지 않도록 하는 것을 권고하였다.⁶

이러한 관심 속에 드디어 2020년 5월 1일 3편의 논문이 New England Journal of Medicine에 온라인 출판되면서 (그 중 한편의 논문은 나중에 철회됨) 레닌-안지오텐신 억제제와 COVID-19와의 관련성에 대한 궁금증이 해소되었고, 이후 JAMA에도 덴마크에서 수행된 후향적 코호트 연구결과가 발표되었다⁷⁻⁹ (표 1). 이들 논문들의 일관된 결과는 “고혈압 약제는 COVID-19의 감염위험도와 관련이 없으며 레닌-안지오텐신 억제제를 사용하였다고 하여 예후가 불량해지는 것은 아니다” 라고 정리할 수 있다. 한편, 국내에서도 청구자료를 기반으로 비슷한 분석을 수행하였고, 외국의 논문과 마찬가지로 고혈압 약제 종류에 따라 COVID-19의 감염위험이 증가하거나 예후가 나빠지는지는 않았기 때문에 COVID-19로 인해 야기된 레닌-안지오텐신 억제제와 관련된 논란은 어느정도 해결되었다고 생각된다. 흥미롭게도 국내의 연구에서는 혈압약의 종류와 무관하게 약제를 잘 복용하는 환자가 COVID-19에 감염될 위험성이 낮게 나왔기 때문에 막연한 두려움으로 인해 기존 처방약을 복용하지 않는 것은 반드시 피해야겠다. 향후에는 recombinant human ACE2 항체를 활용하여 SARS-CoV2를 중화시켜 치료제로 사용할 수 있겠는가 하는 것과 조직에서 ACE2 발현이 항진되어 있는 것이 질병의 경과에 어떠한 영향을 미칠 것인가에 주제에 대해 추가적인 연구가 수행되어야 할 것이다. *HeartBit*

참고문헌

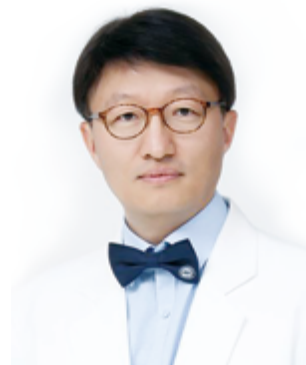
1. Ingelfinger JR. Aliskiren and dual therapy in type 2 diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 2008;358:2503-5.
2. Givertz MM. Manipulation of the renin-angiotensin system. Circulation. 2001;104:E14-8.
3. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ and Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation. 2006;114:2850-70.
4. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF and Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? Eur Heart J. 2020.
5. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB and Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. Circ Res. 2020.
6. Park S, Lee HY, Cho EJ, Sung KC, Kim J, Kim DH, Ihm SH, Kim KI, Sohn IS, Chung WJ, Kim HC, Ryu SK, Pyun WB, Shin J and Korean Society of H. Is the use of RAS inhibitors safe in the current era of COVID-19 pandemic? Clin Hypertens. 2020;26:11.
7. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G and Hochman JS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382:2441-2448.
8. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G and Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382:2431-2440.
9. Curfman G. Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors and Susceptibility to and Severity of COVID-19. JAMA. 2020.

초고령(> 80세) 고혈압 환자에서 혈압약 감량이 필요할까?



신 진 호

한양의대 한양대학교병원 심장내과



AT A GLANCE

복합질환을 동반한 초고령 환자에서 2가지 이상의 약제로써 혈압이 150/90 mmHg 미만으로 잘 조절될 때 3개월간 약제를 1개 정도 감량하면서 주의 깊게 경과를 관찰한 결과 노쇠, 혈압약제에 의한 부작용 감소나 삶의 질 개선과 같은 단기적 효과는 없었던 반면에 수축기 혈압은 3.4 mmHg 상승하였다.

초고령 환자들이 갈수록 늘어나는 시대인 만큼 혈압약제를 복용하는 초고령 환자들 중 복합질환을 동반하고 있고 힘들다거나 전신상태가 허약해진다고 호소하는 환자들을 대할 때면 혈압을 너무 엄격하게 조절해서 환자의 노쇠, 삶의 질 저하, 약제에 의한 부작용 등이 우려될 때가 많다. 이러한 직관에 의지하여 약제를 일부 감량하고자 하는 충동을 느낄 때가 있는데 이에 대한 해답을 줄 만한 연구결과가 발표되어 해당 논문을 자세히 살펴보고 논평을 가해 보고자 한다.

서론

고혈압은 심혈관계 질환의 주요 위험인자로서 노인에서 가장 흔하다. 고위험군 노인에 대한 혈압치료는 뇌졸중과 심혈관 질환을 방지하고 80세 이상의 노인의 약 절반 정도가 여전히 혈압약을 복용하고 있다. 이러한 치료의 근거가 되고 있는 연구 중 SPRINT 연구는 일반인구 집단의 노인 중 약 3분의 1 정도만을 포함하고 있어서 대표성에 문제가 제기된 바 있다. 특히 이 연구의 결과가 노쇠한 노인에게 적용될 수 있는지에 대해서 논란이 가라앉지 않고 있다. 여러가지 약제를 복용 중인 복합질환을 앓는 노인에서 혈압을 낮추기 위해 고혈압약제를 여러 개를 투여하는 것이 해로울 수 있다는 관찰연구 결과도 있다. 진료지침에서는 노쇠한 노인에게 대해서 임상가의 판단에 의해 개별화된 접근법을 취할 것을 권고하고 있으며 삶의 질의 관점에서 약제 감량(deprescribing)을 고려할 수 있다고 하였다. 그러나 이러한 권고는 근거에 의한 것이 아니기 때문에 임상 연구가 필요하다.

임상진료 환경에서 약제를 감량하는 조치의 안전성과 효과에 대한 무작위 임상시험은 거의 없다. 복합질환을 가지고 있으면서 혈압이 150/90 mmHg 미만으로 조절되는 노인은 약제를 계속 지속할 때 이득과 손해를 고민하게 된다. 약제를 유지하는 것의 이득보다는 위험성이 더 커 보이는 환자에게 적용할 만한 근거를 도출하기 위해서 본 연구에서는 2개 이상의 약제로 혈압이 조절되는 노인에서 약제를 감량하는 것을 체계적인 방법으로 연구하기 위하여 약제를 일부 감량한 후 12주 동안 혈압조절상태, 노쇠 정도, 삶의 질, 부작용, 심각한 사건, 수축기 및 확장기 혈압의 변화를 측정하였다.

연구방법

The Optimising Treatment for Mild Systolic Hypertension in the Elderly (OPTIMISE) 연구는 일차의료 기관 기반의 무작위 배정, 비맹검, 평행군, 비열등성 연구이며

통상치료 군과 약제 감량 군의 무작위 배정 비율은 1대1이었으며 12주동안 진행되었다.

1. 연구참여자

중남부 영국의 1차 진료기관에서 80세 이상이면서 2개 이상의 약제로 150/90mmHg 미만으로 혈압이 조절되는 환자에게 최소 12주간 진행되었으며 약제 감량의 잠재적 이득이 있을 것인지 아닌지는 사전에 표준 진료지침에 대한 교육을 받은 연구 참여자의 판단에 따라 결정되었으며 다중약제 복용, 동반질환, 순응도 불량, 또는 노쇠와 같은 특성을 기반으로 하였다. 이러한 임상가의 자의적 판단에 의존할 수밖에 없었던 이유는 결정에 도움이 될 만한 표준진료지침이 현재는 없기 때문이다. 그러나 12개월 이내에 좌심실기능 이상, 심근경색, 뇌졸중에 의한 심부전, 이차성 고혈압, 동의 절차를 진행할 수 없는 환자는 제외되었다. 병원 의무기록을 스크리닝함으로써 대상자를 선정하였고 개별적으로 초청장을 발송하여 관심을 보이는 대상자를 모집하였다.

2. 무작위 배정과 눈가림

Nondeterministic minimization algorithm을 이용하여 양군 간 연구기관과 기저 수축기 혈압을 최소한으로 조정하여 배정하였으며 첫 3 환자는 단순한 무작위 배정을 진행한 이후부터는 양군 간 균형을 확보하기 위해 0.8의 확률로 대상자를 배정하였다. 참여자는 동의서 작성과 기저 검사가 완료된 이후에 어느 군에 배정되었는지 알게 되었다. 본 연구는 눈가림이 없는 상태에서 진행되었으며 통계 분석은 눈가림 상태에서 진행되었다.

3. 연구진행 절차

연구자는 약제감량 군에 배정될 경우 어느 약을 중단할 것인지를 미리 주어진 알고리즘에 따라 결정하였으며 고정병합제는 영국에서는 사용되지 않기 때문에 별도의 조치는 없었다. 약제 감량 후 안전성 관찰 지침을 준수하여 4주 후 경과를 관찰하고 혈압이 150/90 mmHg 이상으로 1주 이상 지속되거나, 부작용 발생, 혈압이 빠르게 상승하는 경우에는 다시 약제를 투약하였다. 약제 감량군에 배정된 환자들은 원하

면 자가혈압측정을 할 수 있었다. 그러나 자가혈압측정자의 비율은 체계적으로 기록되지 않았다. 기저 상태의 독립적 기능성과 인지기능을 측정하기 위해 Modified Rankin scale과 Montreal Cognitive Assessment를 활용하였다. 인종은 백인, 비백인, 모름으로 구분하였다.

4. 결과지표

일차결과지표는 12주 시점에서 수축기 혈압 조절 상태(150mmHg 미만)의 상대위험도(relative risk, RR)로 표시하였다. 이차결과지표는 12주 시점에서 약제감량 군에서 약제 감량을 유지하는 대상자의 비율, 양군 간 노쇠, 삶의 질, 부작용, 심각한 사건, 수축기 및 확장기 혈압의 변화 차이였다. 노쇠는 Frailty index (54항목), Electronic Frailty Index (36항목), Morley FRAIL scale (5영역)으로 측정하였고 삶의 질은 EQ-5D-5L로 측정하였으며 약제의 부작용은 Revised Illness Perception Questionnaire (24증상 중 개수)로 표시하였고, 심각한 사건은 사망 또는 사망 위험, 입원 또는 입원기간 연장, 지속적이고 뚜렷한 장애, 또는 이러한 위험을 유발하거나 미리 예방하기 위한 조치가 필요한 기타의 의학적 사건으로 표시하였다. 추가적인 사후지표는 초기 결과를 살펴본 후 약제감량 군의 효과를 더 잘 이해하기 위해 약제 개수 변화의 평균치 차이, 수축기 혈압이 상승하지 않은 환자의 비율, 의료비용의 차이, 12주 기간 동안의 심각하지 않은 부작용의 차이를 지정하였다.

5. 통계분석

12주 시점에서 대조군 100%, 약제감량군 96%가 혈압이 조절된다는 전제하에 연구대상자 수는 비열등성 한계 0.90, 검정력 90%, 단측검정 유의수준 2.5%, 추적 소실 10%, 양군간 교차에 의한 희석효과 10%에 근거하여 540명의 대상자 수가 산출되었다. 비열등성 한계는 특별히 근거는 없지만, 약제를 감량할 때 대상자에게 10명 중 9명은 혈압이 조절된 상태로 유지되면 비열등하다고 설명하기 위해서 특정되었다. 일차결과지표는 fixed effect로서 기저수축기 혈압을, random effect로서 연구기관을 포함하는 generalized linear mixed-effects model을 이용하여 분석하였다. 그러나 실제 분석 때는 convergence로 인해 연구기관 변수는

제거하고 기저수축기 혈압에 대해 보정한 robust Poisson regression model을 이용하였다. 결론자료에 대해서는 기저 특성이 1차 결과 변수의 결론과 관련성이 있는지 여부를 logistic regression model로 확인하여 1차결과 변수의 결론과 관련된 성별, Montreal Cognitive Assessment score, EQ-5D-5L Index, 및 frailty Index를 1차 결과 지표의 분석에 공변량으로 보정하였다. 6개의 EQ-5D-5L scores와 10개의 EQ-5D VAS scores는 평균값으로 대체하였다. 비열등성은 RR의 신뢰구간의 하한치가 0.9를 침범하지 않을 때로 판정

하였다. 이차결과지표 분석에 있어서도 일차결과지표 분석과 동일한 수준에 따라 모델을 적용하여 분석하였다.

일차결과지표는 약제를 감량하지 않은 대상자와 다시 약제를 증량한 대상자를 제외하는 per-protocol 분석을 시행하였다. 민감도 분석으로 결측치와 수축기 혈압의 극단 값의 영향을 분석하였으며 유의수준은 비열등성은 단측검정 2.5%, 우월성은 양측검정 5%로 판정하였다. 이차결과변수의 중복비교에 따른 유의수준 문제 때문에 탐색적 분석 결과로 해석되어야 한다.

표 1. 항암제에 의한 대표적인 심장 합병증 및 유발 약제

심부전	Medication reduction group		Usual care group		Adjusted mean difference (95% CI)	P value ^a
	No.analyzed			Mean (95% CI)		
SBP ^{b,c}	265	133.7(131.7 to 135.6)	269	130.8 (128.9 to 132.7)	3.4 (1.0 to 5.8)	.005
DBP ^{b,d}	265	70.9 (69.6 to 72.1)	269	69.7 (68.5 to 70.8)	2.2 (0.9 to 3.6)	.001
Quality of life at 12 weeks ^{e,f}						
EQ-5D-5L index	260	0.79 (0.77 to 0.81)	263	0.79 (0.77 to 0.81)	-0.01 (-0.03 to 0.01)	.50
EQ-5D-5LVAS	259	78.5 (76.6 to 80.4)	259	78.3 (76.5 to 80.1)	-0.76 (-2.86 to 1.33)	.47
Frailty at 12 weeks ^{e,f}						
Frailty index	282 ^g	0.137 (0.130 to 0.145)	287 ^g	0.145 (0.136 to 0.152)	-0.00003 (-0.005 to 0.005)	.77
Electronic frailty index	278 ^g	0.134 (0.126 to 0.141)	285 ^g	0.140 (0.132 to 0.148)	0.001 (-0.003 to 0.005)	.77
Morley frailty score	265	0.74 (0.62 to 0.86)	269	0.83 (0.71 to 0.96)	0.01 (-0.10 to 0.12)	.88
Post hoc outcomes						
SBP (per-protocol analysis, mm Hg) ^{c,h}	185	134.4 (132.1 to 136.7)	269	130.8 (128.9 to 132.7)	4.9 (2.4 to 7.5)	<.001
DBP (per-protocol analysis, mm Hg) ^{d,h}	185	71.6 (70.2 to 73.1)	269	69.7 (68.5 to 70.8)	3.4 (1.8 to 4.9)	<.001
Change in antihypertensive prescriptions	276 ^g	-0.68 (-0.74 to -0.61)	283 ^g	-0.05 (-0.08 to -0.01)	-0.63 (-0.70 to -0.56)	<.001

Abbreviation : DBP, diastolic blood pressure ; EQ-5D-5L, EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels questionnaire ; SBP, systolic blood pressure ; VAS, visual analog scale.

^a P values are given for superiority, in contrast to Table 2 (in which they are given for noninferiority).

^b Analyses conducted in the primary analysis population (all available participants) unless otherwise stated.

^c Adjusted for baseline SBP, sex, cognitive function (Montreal Cognitive Assessment score), and EQ-5D-5L Index and Frailty Index (both of which were predictive of missingness. eTable 13 in Supplement 3) with a random effect for primary care site.

^d Adjusted for baseline SBP and DBP, sex, cognitive function Montreal Cognitive Assessment score, and EQ-5D-5L Index and Frailty Index (both of which were predictive of missingness. eTable 13 in Supplement 3) with a random effect for primary care site.

^e Adjusted for baseline level of the outcome ; baseline SBP fitted as a fixed effect. Six missing baseline EQ-5D-5L scores and 10 missing baseline EQ-5D VAS scores were replaced with the overall mean of the covariate at baseline.

^f See Table 1 for definitions of quality of life and frailty indices. The EQ-5D-5L VAS has values between 0 (worst health) and 100 (best health).

^g The number analyzed includes all participant for whom data could be collected from the electronic health record and therefore exceeds the numbers (265 and 269) who underwent 12-week face-to-face follow-up.

^h The per-protocol population excluded patients from the intervention group who did not reduce treatment or who had medication reinstated during follow-up as part of the safety algorithm (although this latter action was part of the medication reduction protocol).

결 과

6,194명이 초청되어 739명이 스크리닝을 시행하였고 그 중 569 명(7.0%)이 무작위 배정되었다. 대상자의 특성을 일반 인구의 특성과 유사했다. 284명은 약제감량군, 287명은 대 조군에 배정되었고 12주 시점에 534명이 분석 가능했다.

1. 일차결과지표

약제감량군과 대조군 중 각각 229명(86.4%), 236명 (87.7%)이 수축기 혈압이 150mmHg 미만이었으며 (RR, 0.98 [97.5% 신뢰구간 0.92 to 무한대]), 민감도 분석과 per-protocol 분석에도 일관된 결과를 보였다.

2. 이차결과지표

약제감량군의 66.3%에서 약제감량이 유지되었다. 기저 평 균 수축기 혈압은 약제감량군과 대조군 각각 129.4mmHg, 130.5mmHg 였고 12주 시점에는 각각, 133.7mmHg, 130.8mmHg였다. 노쇠, 삶의 질, 부작용, 심각한 부작용은 양군 간 차이가 없었다. 기저혈압을 보정한 약제감량군은 수 축기 혈압이 3.4mmHg, 확장기 혈압이 2.2mmHg 상승하였 다. 노쇠, 삶의 질, 부작용 및 심각한 사건에 있어서 차이는 없 었다 (표1).

3. 하위군분석

사전에 정의된 하위군과 일차 및 이차 결과 지표 간 유의한 상 호작용은 없었다.

4. 사후분석

약제감량군의 평균 약제 개수는 대조군에 비해 0.6개가 적 었다. Per-protocol 분석에서 약제감량군에서 수축기 혈압 이 상승하지 않은 환자는 34.6%였다. 최소한 하나 이상의 부 작용을 겪을 위험은 약제감량군에서 유의하게 높았고 (RR, 1.28 [95% CI, 1.06 to 1.54]) 약제감량군의 27%는 약제감 량과 관련된 부작용으로 평가되었다. 순환계통의 부작용이 유의하게 높았으나 심각한 사건은 관찰되지 않았다. 또한, 약

제감량군이 유의하게 더 많은 건강자원을 이용하였다.

5. 논평

2제 이상의 혈압약으로 혈압이 150/90mmHg 미만으로 조 절되는 여러 동반질환을 갖는 80세 이상 환자에서 잠재적인 부작용을 고려하여 혈압약제를 감량하면 3개월 후 혈압이 150/90mmHg 미만으로 조절되는 비율은 열등하지 않다. 그러나 약제감량군은 수축기 혈압이 상승하여 장기적인 관점 에서 심혈관계 사건에 대한 잠재적인 위험을 고려하여야 할 것이다.

기존의 연구 중 비록 무작위 임상 시험은 아니지만 Luymes 등이 보고한 연구에서도 deprescribing은 일단 67.8%에 서 감량은 가능했지만 수축기 혈압은 7.4mmHg 상승하였 다. 본 연구에서 이 연구에 비해 혈압상승의 정도가 덜 했던 이유는 객관화된 약제감량 알고리즘에 따라 수축기 혈압이 20mmHg 상승할 때까지는 약제를 중단하도록 하였기 때문 일 가능성이 있고 Luymes등의 연구에서는 약제감량군의 기 전 혈압이 148/81mmHg로 더 높았기 때문으로 볼 수도 있 겠다. 약제감량에 찬성하는 입장에서는 삶의 질을 높이고 부 작용을 줄일 수 있으며 인지기능 개선도 기대하겠지만 본 연 구에서는 단기간에 나타날 법한 부작용의 감소나 삶의 질 개 선과 같은 이득은 관찰되지 않았으며 인지기능과 같이 장기 간의 관찰결과가 필요한 이득에 대해서는 본 연구로는 부족 하고 더 큰 규모의 무작위 임상시험이 필요하다. 낮은 혈압과 인지기능감소의 연관성에 대한 주요 관찰연구의 결과를 고 려하면 고령환자에서 혈압이 낮아지면 인지기능 감소로 이 어지는 임상경과가 우려되나 이들 연구에서 혈압이 낮아지 는 현상이 인지기능장애와 관련이 있는 다른 인자들로 대사 지표 이상, 신체활동, 후각장애 등과 밀접하게 연관되어 있 기 때문에 혈압 약제 치료의 영향으로 혈압이 낮아진 것과 관 련성이 있을지는 완전히 미지수라고 봐야 할 것이다. 오히려 SPRINT와 같은 무작위 임상 시험결과를 고려한다면 환자가 감내할 수 있는 범위 내에서 혈압을 엄격히 조절하는 것이 인 지기능의 악화를 지연시키는 관점에서는 더 유리한 접근 방 식이라 할 수 있다. 본 연구가 가지고 있는 임상적 의의는 오히려 혈압이 비교적 잘 조절되고 있는 환자에서 의사의 지시 와 관찰 하에 일시적으로 투약이 중단될 때의 심각한 위험성

은 250명 정도의 규모에서는 그다지 문제가 되지 않는다는 점이 더 중요한 의미가 있을 수 있겠다. 여행, 치과 치료 문제로 인한 섭식 문제, 수술 후 전신 허약 등, 다양한 이유로 3개월 정도 혈압약제를 1개 정도 중단하게 되는 상황이 얼마큼 위험한지에 대해 간접적으로 도움이 되는 정보를 제공하고 있어서 큰 위험 없이 약제를 감량한 상태로 관찰해 볼 수 있을 수 있다.

장기적인 관점에서 혈압이 2mmHg 감소하면 심혈관계 사건이 10% 감소하는 것으로 알려져 있기 때문에 약제감량에 의한 3mmHg 정도의 혈압 상승이 매우 중요한 위험을 야기할 수 있음에 유의하여야 하며 특히 고령환자는 약간의 혈압 상승과 더불어 혈압변동성 증가도 큰 잠재적 위험인자가 될 수 있으므로 단기간 감량을 시도할 경우라도 하더라도 반드시 면밀하게 경과를 관찰해야 한다. [HeartBit](#)

참고문헌

1. Luymes CH, Poortvliet RKE, van Geloven N, et al. Deprescribing preventive cardiovascular medication in patients with predicted low cardiovascular disease risk in general practice—the ECSTATIC study: a cluster randomized non-inferiority trial. BMC Med. 2018;16(1):5
2. Evaluation of the Concurrent Trajectories of Cardiometabolic Risk Factors in the 14 Years Before Dementia Maude Wagner, Catherine Helmer, Christophe Tzourio, Claudine Berr, Cécile Proust-Lima, Cécilia Samieri JAMA Psychiatry. 2018 Oct; 75(10): 1033–1042. Published online 2018 Jul 24.
3. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. JAMA. 2019 Aug 13; 322(6): 524–534. Published online 2019 Aug 13. doi: 10.1001/jama.2019.10551

심부전 (아밀로이드증 의심) 환자에서 갑상선 기능 저하증 치료 후 호전된 증례

김 철 호, 최 정 연

서울의대 분당서울대학교병원 내과, 노인병내과



AT A GLANCE

갑상선 기능 저하증이 동반된 심부전 증상, 심초음파상 확장성 심근병증, 아밀로이드증 의심 환자에서 갑상선 호르몬의 보충만으로 심부전 증상 및 심초음파 이상 소견이 모두 소실되었다. 따라서 가역적인 심부전의 원인 인자로서 심부전 초진 환자에서 갑상선 기능 검사를 시행해 볼 수 있겠다.

서 론

심부전이란 심장의 구조적 기능적 이상으로 심장이 혈액 공급을 하는 기능을 제대로 하지 못하면서 여러 가지 증상이 발생하는 질환으로, 심장혈관이 가장 흔한 원인이지만 심장근육질환, 고혈압, 판막질환, 부정맥, 약물중독 등이 위험요인으로 알려져 있다. 인구가 고령화되면서 국내의 심부전 유병률도 꾸준히 증가하고 있는데 특히 80대 이상에서는 남녀 모두 10% 이상의 유병률을 보이고 있다. 갑상선 기능 저하증 또한 노인에서 흔한 질환으로 현성 갑상선 기능 저하증 (Overt hypothyroidism)은 0.2~5.7%, 불현성 갑상선 기능 저하증 (Subclinical hypothyroidism)은 1.5~12.5%로 노인에서 매우 흔하다.¹ 갑상선 기능 이상은 심부전의 위험인자로 작용하는 것으로 알려져 있으며 본 원고를 통하여 아밀로이드증이 의심되던 심부전 노인 환자에서 갑상선기능 저하증 교정 후 호전된 증례를 살펴보고자 하겠다.

진 단

87세 남자 환자 A는 전립선 비대증 외에 과거 병력 없이 건강히 지내던 분으로, 약 6개월 전부터 시작된 식욕 저하, 전신 쇠약, 3개월 전부터 시작된 체중 증가, 부종, NYHA class 3의 호흡곤란을 주소로 외래를 통하여 정밀 검사를 위해 입원하였다. 검진상 환자는 전신 부종이 있었으며 특히 양하지는 허벅지부터 발끝까지 grade 3의 부종이 있었다. 또한, 양폐하에 수포음이 청진 되었다. 혈액 검사 소견상 경도의 백혈구 감소증 (white blood cell count 2890/ μ l), 빈혈 (Hemoglobin 9.8g/dl), 간수치 이상 (AST 60IU/L) 소견 있었으며, 빈혈에 대한 정밀 검사상 철 결핍성 빈혈 소견을 보였다 (Ferritin 20.2ng/mL, Iron 23 μ g/dl, TSAT 9.5%). 일반 흉부 사진상 폐울혈과 양측 흉수가 관찰되었으며 심전도 소견상 nonspecific t abnormality 외 특이소견 없었다 (그림 2). 장기간 복용 중인 전립선 비대증 투약 내역 외에 최근 통풍으로 인해 NSAID가 포함된 약물을 2회정도 복용한 것 외에는 특이 약물 투약력은 없었다.

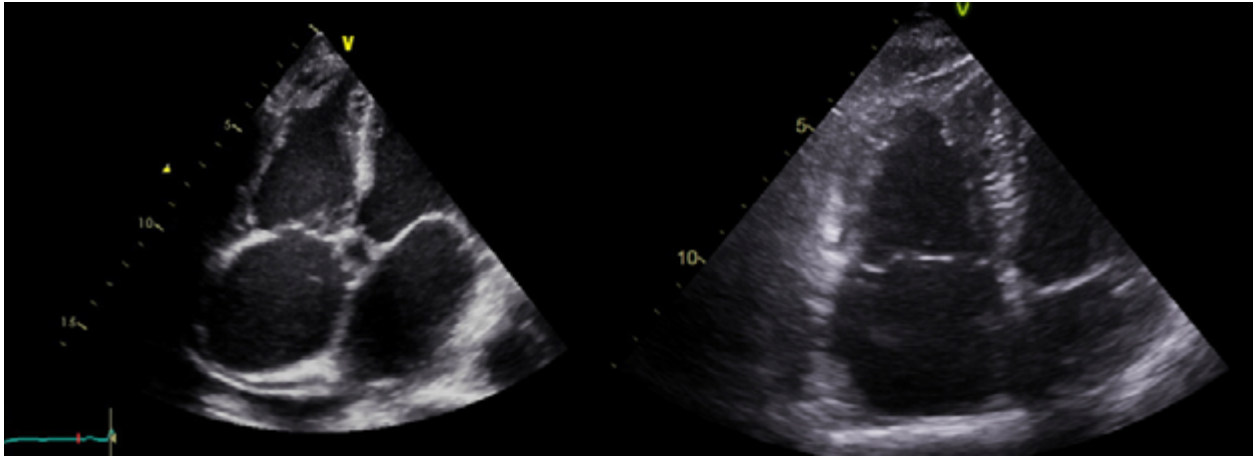


그림 1 (좌) 진단 시 (우) levothyroxine 16개월 복용 후 심장 초음파 사진

심부전을 의심하여 심초음파를 시행하였으며 좌심실 확장 (LVEDD 56mm)과 함께 구혈분율이 감소한 소견 보였다 (구혈분율 15%). 동반된 판막 이상은 없었으며 grade 1 이완기 심부전, 양심방 확장, 중등도의 폐고혈압 소견 (RVSP=62mmHg) 등의 울혈성 심부전에 합당한 동반 소견 관찰 되었다. 심장근육의 초음파 신호강도가 높은 경향을 보여 아밀로이드증을 의심 소견을 보였다 (그림 1). 따라

서 소변, 혈액 Protein electrophoresis 를 시행하였고, 혈액에서 polyclonal gammopathy를 시사하는 소견을 보여 monoclonal gammopathy 를 감별하기 위해 혈액 Immuno electrophoresis 를 시행 하였고 여전히 polyclonal gammopathy를 시사하는 결과가 나왔다. 혈액의 Kappa/Lambda ratio 1.28로 큰 이상 소견 없었다. 그 외 심부전의 원인 감별을 위해 시행한 갑상선 기능 검사에서 TSH

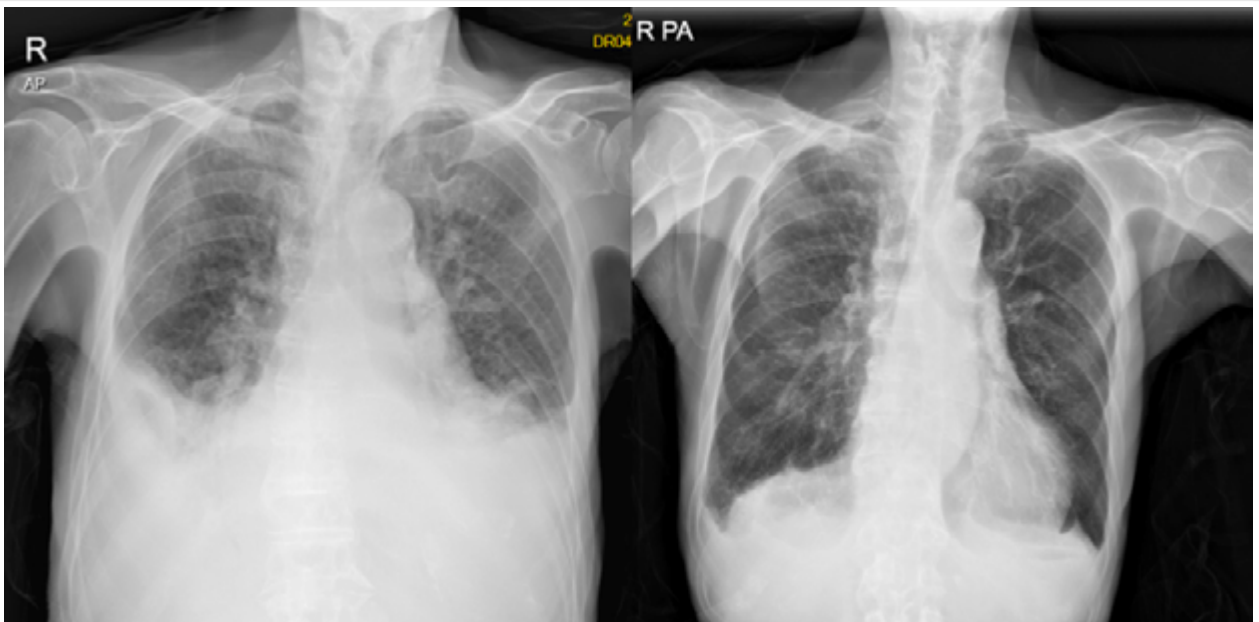


그림 2 (좌) 진단 시 (우) levothyroxine 3주 복용 후 일반 흉부 사진

37.92uIU/mL, T3 <20ng/dL, free T4 0.87ng/dL으로 현상 갑상선 기능 저하증 소견을 보였다.

치 료

환자는 심부전에 대한 증상 조절을 위하여 이뇨제를 시작하였고, 수축기 심부전 생존율 개선약제로 ACE inhibitor 복용을 시작하였다. 또한 빈혈 교정을 위하여 경구 철분제 복용을 시작하였다. 심방세동 등 부정맥은 없는 상태로 신속한 교정을 위해 Levothyroxine 150mcg 를 4개월간 복용 하였다. 4개월 후 청진 소견상 호흡음은 깨끗하였고 부종도 모두 사라졌다. Levothyroxine 복용 4개월째 심초음파를 추적 관찰하였을 시 좌심실 확장은 호전된 소견이었으며 (LVEDD 56mm → 50mm) 구혈분율도 다소 호전되었다 (구혈분율 15% → 39%). 폐고혈압 소견도 호전 추세였으나 (RVSP 62mmHg → 54mmHg) 심장근육의 초음파 신호강도는 여전히 높았다.

Levothyroxine 복용을 지속하면서 100mcg 으로 감량하여 유지 지속하였으며 Levothyroxine복용 시작 16개월까지 심부전 증상 없이 유지 하였다. Levothyroxine 복용 16개월째 심초음파를 추적관찰 하였는데, 좌심실 확장은 모두 호전된 소견이었으며 (LVEDD 56mm → 50mm → 42mm) 구혈분율은 정상화되었다 (구혈분율 15% → 39% → 58%). 폐고혈압 소견도 정상화되었으며 (RVSP 62mmHg → 54mmHg → 36mmHg) 심장근육의 초음파 고신호강도 소견도 사라졌다 (그림 1).

고 찰

대표적인 심부전의 가역적인 원인 인자로는 갑상선 질환, 빈혈, 알코올 남용, 빈맥, 급성 판막기능 이상, 임신과 관련된 심부전이 있다. 따라서 심부전의 증상이 강력히 의심되어 검사를 시행 할 때 상기 원인 인자에 대한 검사를 함께 진행하는 것을 추천한다. 심부전 환자, 특히 고령자에서는 아밀로이도시스가 의심되는 에코 고신호강도 소견이 관찰되는 경우가 많다. 이 경우 아밀로이도시스에 대한 혈액검사, bone scan, amyloidosis protocol CT 등의 영상 검사를 시행할 수 있

나 확진을 위해서는 침습적인 골수 검사를 시행해야 하며, 확진이 되더라도 혈액 질환으로서 항암 치료를 건디기 어려운 경우가 많다. 따라서 많은 경우 임상적으로 판단하여 증상을 조절하는 대증적 치료를 유지 하게 된다.

갑상선호르몬은 심장 기능과 심혈관계의 혈액학에 중요한 역할을 한다. 갑상선호르몬의 부족은 서맥, 전도장애, 심낭 삼출, 수축기능 저하, 전신 혈관 저항의 증가로 인한 심장 afterload 증가를 유발한다고 잘 알려져 있다. 따라서 일회 박출량과 구혈분율을 감소시켜 심부전으로 인한 증상을 유발 할 수 있다. 또한, 갑상선기능저하는 동맥경화와 심장혈관 질환을 가속화 할 수 있다고도 알려져 있다.² 갑상선기능 저하증이 심혈관계 이상을 유발하는 정확한 mechanism 은 명확하지 않으나, 갑상선 호르몬 자체가 심장 근육의 myosin heavy chain α, sarcoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCA), Na-K-ATPase, β-adrenergic receptor 그리고 atrial natriuretic peptide 유전자 전사에 영향을 주는 것으로 알고 있으며 동물 모델에서 증명된 바가 있다.^{3,4}

본 증례는 심혈관계 위험인자가 없고 심장질환, 심장 질환의 과거력, 알코올이나 독성 약물의 사용 과거력이 없던 환자에서 진단된 확장성 심근병증 동반 심부전이었으며, 심장 아밀로이도시스가 의심되는 심초음파 에코 소견과 동반되어 정확한 감별은 어려웠으나, 갑상선기능 저하증을 교정 후 정상소견으로 회복하였다. 이와 같이 갑상선 기능저하증은 보통 확장성 심근병증으로 동반하여 나타날 수 있는데, 이를 myxedema heart, hypothyroidism heart 라고도 한다. 갑상선 기능 저하증에 의한 심부전은 주관적인 심부전 증상을 동반하며, 갑상선 호르몬 보충으로 심장의 구조적, 기능적 회복을 정상 수준까지 하는 것으로 알려져 있다.^{5,6} 본 증례는 흔한 경우는 아니지만, 저비용의 경구 갑상선 약제만으로도 심부전 증상과 심초음파상 이상 소견까지 모두 정상화된 증례로 심부전 초진 진단 시 갑상선 호르몬 검사를 해서 확인함으로써 간단한 진단이 가능하므로 유의하게 진료에 적용할 수 있다. [HeartBit](#)

참고문헌

1. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res.* 2019;12:2. Published 2019 Feb 8. doi:10.1186/s13044-019-0063-3
2. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725–35.
3. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002;12:447–52
4. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, et al. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994;75:245–51.
5. FAHR G. MYXEDEMA HEART. *JAMA.* 1925;84(5):345–349. doi:10.1001/jama.1925.02660310019006
6. N Madan, N Tiwari, M Stampfer et al. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2015212045.

아모잘탄
플러스Perfect Package for
CV Risk Management

“Amosartan Family”

아모잘탄 큐

아모잘탄



심혈관 질환 위험 관리를 위한 아모잘탄 3 법칙



세계최초
Amlodipine camsylate
+ Losartan K 복합제

아모잘탄® 정
5/50mg
5/100mg
10/50mg

제 1 법칙

단독요법에 반응이 없거나 또는
2기 고혈압 환자의 초기요법은

“아모잘탄”^{1) 2) 3)}

세계최초
CCB + ARB + Chlorthalidone
3제 복합제

아모잘탄 플러스® 정
5/50/12.5mg
5/100/12.5mg
5/100/25mg

제 2 법칙

적극적인 목표혈압 관리가
필요한 환자는 보다 강력한

“아모잘탄 플러스”^{4) 5)}

세계최초
CCB + ARB + Rosuvastatin
3제 복합제

아모잘탄 큐® 정
5/50/5mg
5/50/10mg
5/100/5mg
5/100/10mg
5/50/20mg
5/100/20mg

제 3 법칙

24시간 중심/활동혈압과
LDL-C의 동시 관리는

“아모잘탄 큐”^{6) 7)}

Reference

- 1) Kang SM et al. Clin Ther. 2011 Dec;33(12):1953-63. 2) Hong BK et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2012 Jun 1;12(3):189-95. 3) Kim SH, et al., BMC Res Notes. 2011 Oct 28;4:461
4) Hong SJ et al. Clin Ther. 2017;39(10):2049-60. 5) The SPRINT Research Group. N Engl J Med 2015;373:2103-16 (SPRINT연구에서 3가지 항고혈압제로 혈압을 intensive하게 조절한
고위험군 환자군에서 CV risk가 더욱 감소하였습니다) 6) Data on file, Hanmi. 7) Lee HY et al. Clin Ther. 2017 Dec;39(12):2366-2379.



onglyza
Control, you can trust.

P2016-0121[20180128]-V1.1C