



11

심부전

- 심부전의 치료전략 – 급성기와 만성기, 어떻게 다를까?
- 심부전치료제로서 SGLT2 억제제의 유용성
- 이완기심부전의 임상적 중요성과 치료
- CRT, 어떤 환자에게 좋을까?

-
- 공공의대 유감
 - 인지장애의 예방/치료제
 - 고관절 치환술과 코발트 독성에 의한 심부전 증례

심혈관질환 최신정보지



Vol.3 No.4 11호 November 2020

움트의 매거진을 통해
다학적 최신 지견을
만 나 보 세 요 !

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

움트매거진



| 매거진 구독신청 |

- | | |
|--|--|
| ☐ eyeBit (안과) | ☐ WombStory (산부인과) |
| ☐ Bonejour (골다공증질환) | ☐ LiverUpdate (간내과) |
| ☐ UROworld (비뇨의학과) | ☐ JoinOS (정형외과) |
| ☐ HeartBit (순환기내과) | ☐ Mind Up (정신건강의학과) |

HeartBit

ADVISORY BOARD

김 철 호 교수	서울의대 분당서울대학교병원 명예교수	내 과
현 민 수 교수	순천향의대 순천향대학교 서울병원	심 장 내 과
최 기 준 교수	울산의대 서울아산병원	심 장 내 과
하 종 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 제11호 | 발행일 2020년 11월 20일 | 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), 하종원(연세의대)

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

신진호(한양의대), 윤창환(서울의대), 김성환(가톨릭의대)



ISSN 2586-6109

GREETING



HeartBit 11호를 발행하면서...

코로나 19 감염병이 지긋지긋하게도 계속되고 있습니다. 모여서 학회도 하고 식사도 하고 외국여행을 하던 때가 그리기도 하고 언제 다시 올까 마음 설레게 기다려지기도 합니다. 학회를 가도 보고싶은 사람을 볼 수 없고 강의를 하면서도 상대방을 볼 수도 없으니 답답하기도 하고 어떤 때는 회의가 들기도 합니다. 그러나 책은 익숙한 것이라서 그런지 더욱 친숙하게 느껴집니다. 저 같은 거물(去物, 한 물건 인간)의 생 각인지도 모르겠습니다. 하여튼 하트빗의 가을판을 내면서 어쩐지 독자들이 반겨 주실 것 같은 기대를 해 봅니다.

이번에는 겨울이 되면서 심부전을 주제로 선정하였습니다. 급성심부전과 만성심부전의 차이, 최근 유행중인 SGLT2 억제제에 대한 최근 연구들, 확장기 심부전, resynchronization therapy에 대해서만 취급하였습니다. 지면 관계로 한정적 분야만 취급하였지만 최근 지면을 습득하는 좋은 기회가 될 것입니다. 약제면에서는 고령화사회에 따라 증가되는 인지장애를 치료하거나 진행을 억제한다고 선전되고 있는 약제의 현황과 기타 전신질환의 관리가 인지 장애를 지연시키는 내용을 취급하였습니다. 무분별한 약제의 사용을 억제하기 위해서 좋은 내용을 제공할 것입니다. 중례로는 대퇴골 치환술 후 발생한 코발트 중독예를 취급하였습니다.

시론에서는 최근 정부가 주장하고 있는 공공의대 설립의 논란에 대해서 본인의 짧은 의견을 피력하였습니다. 이와 함께 의과대학생의 국시 문제는 향후 상당기간 의료계에 뜨거운 감자로 작용할 것입니다. 의료에서 정부의 역할이 중요하기는 하지만 수십년간 정부는 저수가를 고집하면서 땀질 대책을 난발하여 의료를 왜곡시켜 왔습니다. 마치 최근의 부동산 대책과 비슷하게 되어 버렸습니다. 이에 대한 본인의 견해는 매우 불충분 할 것으로 생각되지만 사건을 정리하여 보았습니다.

겨울이 오고 있습니다. 짙은 단풍은 수일 내에 떨어지고 추위가 닥칠 것입니다. 몸 조심하시고 건강하십시오. 조속히 코로나 백신이 나와서 자유로운 교류가 가능한 날을 기대합니다.

HeartBit 편집책임
서울의대 분당서울대학교병원 명예교수

김철호

— 상상만 하십니까?

움트와 함께 하면 **비즈니스**가 됩니다.



Contents

GREETING

03 김 철 호 _ 서울의대 분당서울대학교병원 내과

ISSUE

심부전

06 심부전의 치료전략—급성기와 만성기, 어떻게 다를까?

최 진 오 _ 삼성서울병원

11 심부전치료제로서 SGLT2 억제제의 유용성

신 진 호 _ 한양의대 한양대학교병원

14 이완기심부전의 임상적 중요성과 치료

홍 그 루 _ 연세의대 세브란스병원

19 CRT, 어떤 환자에게 좋을까?

변 성 욱 _ 가톨릭의대 서울성모병원

김 성 환 _ 가톨릭의대 서울성모병원

SPECIAL
ISSUE

22 공공의대 유감

김 철 호 _ 서울의대 분당서울대학교병원 명예교수

DRUGS

24 인지장애의 예방/치료제

김 광 일 _ 서울의대 분당서울대학교병원

CASE
STUDY

30 고관절 치환술과 코발트 독성에 의한 심부전 증례

이 상 언 _ 울산의대 서울아산병원

본지는 심혈관질환 전문의와 함께하는 최신 매거진입니다.

“ 심부전의 치료전략— 급성기와 만성기, 어떻게 다를까? ”

최 진 오
삼성서울병원



AT A GLANCE

심부전환자의 치료는 급성기와 만성기의 목표에 차이가 있다. 급성기 심부전은 환자의 혈액학적 상태가 급성으로 변할 수 있어 활력증후 및 주요 장기로의 혈류의 유지를 통하여 환자의 생명과 장기의 기능을 유지시키는 것이 최대 목표가 된다. 심부전 만성기는 환자의 증상에 따라 심부전 증상을 조절하는 약제와 심부전 환자의 장기 예후를 호전시키기 위한 약제의 용량을 최적화하고, 심실 기능저하 상태의 지속 여부에 따라 필요한 추가적인 치료 (예를 들면 삽입형 제세동기, 심실재동기화 치료 등) 등을 제때에 시행하여 환자의 장기 예후를 호전시키는 것이 중요 목표가 된다.

서 론

급성기와 만성기의 심부전 환자의 양상은 매우 상이하다. 급성기 심부전은 환자의 상태가 불안정하여 시시각각 환자의 상태가 변하여 시간 단위 분 단위로 환자상태를 모니터링하며 환자의 상태 안정 및 증상호전 위주의 치료계획을 세워야 하는 시기라면, 만성기 심부전은 비교적 안정되어 있는 상태이지만 환자의 장기적인 예후를 호전시키기 위해서는 환자상태에 대한 정확한 이해와 그에 따른 알맞은 치료전략이 필요한 시기라고 할 수 있다. 본 원고에서는 심부전의 급성기와 만성기에 대한 치료 전략과 고려사항에 대하여 주로 좌심실 박출량이 저하된 심부전(Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 환자를 대상으로 하여 설명하고자 한다.

본 론

급성기 심부전

1) 임상 양상

심부전 환자의 급성기는 원인 심장질환으로 인하여 심기능이

급속히 악화되거나 심기능이 만성적으로 저하되었던 환자가 여러 가지 원인으로 인하여 심부전 상태가 급속히 악화되는 두 가지로 나누어 볼 수 있다. 이러한 급성기 심부전은 급성 관동맥 증후군이나 심한 고혈압 등으로 발생하여 심한 수분저류로 인한 폐부종이 동반되거나 심근 수축력이 저하로 인한 심인성 속의 양상으로 발현되기도 한다. 심한 경우 우심부전까지 동반하는 매우 진행된 상태로 진단되기도 한다. 만성 심부전 환자가 급성 악화되는 양상도 다양하다. 많은 경우 염분 섭취량의 증가 및 이뇨제 등의 약물 용량 부족 등에 기인하여 염분 및 수분저류가 발생하여 체중이 증가하여 몸이 붓고, 호흡곤란이 악화되며 특히 숨차서 눕지 못하는 기좌호흡의 양상으로 발현하는 경우가 많다. 하지만, 만성적으로 수축력 저하가 심한 심부전 환자의 경우 주요 장기로의 관류 저하로 인한 증상을 주로 호소하며 병원을 내원하게 되며 이러한 경우 말기 불응성 심부전 상태로 진행할 가능성이 매우 높다.

2) 치료 전략

급성기 심부전의 치료 목표는 환자가 생존할 수 있도록 환자의 주요 장기로의 혈류를 유지하여 장기 기능의 손실을 최소화하는 것이다. 그리하여 심근 수축력이 저하되어 있으면서 주

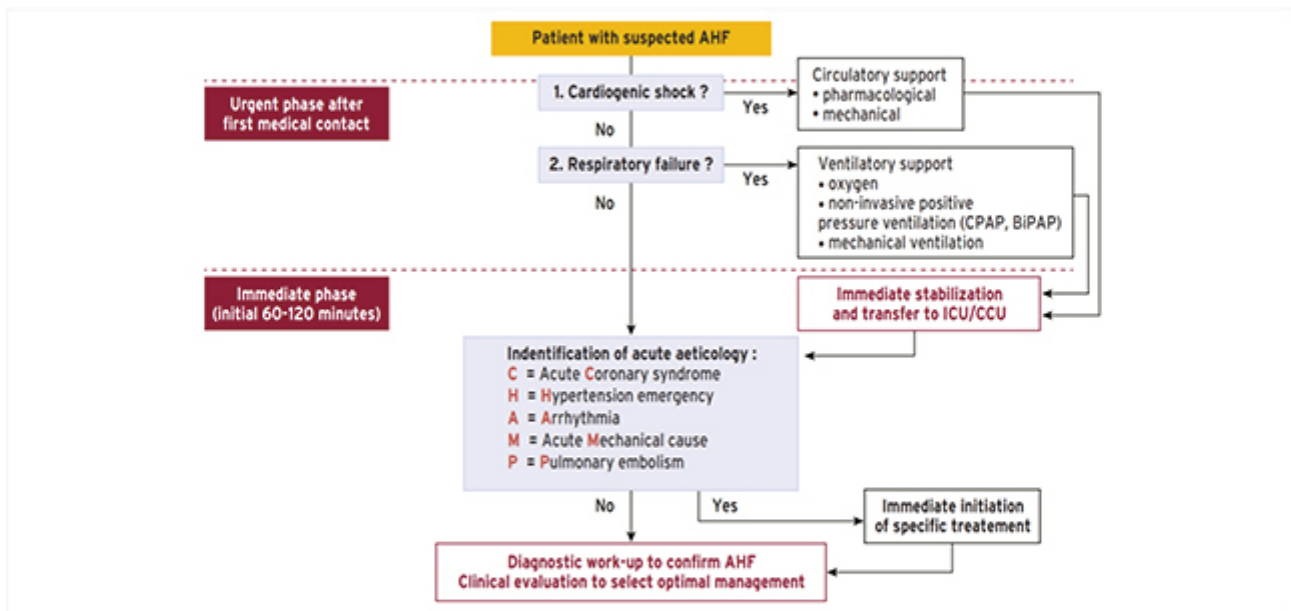


그림 1. 급성기 심부전 환자의 초기 치료 (modified from ref 1)

*출처 : Ref 1의 figure 12.2

요 장기로의 관류가 저하되어 있다면, 도부타민 혹은 밀리논과 같은 강심제를 사용하여 심박출량을 증가시켜 관류 저하로 인한 증상이 호전되는지를 확인하여야 한다. 또한, 주요 장기로의 관류 저하로 심인성 속까지 진행된 상태라면, 노르에피네프린과 같은 승압제를 같이 사용하여 볼 수 있으나 이러한 약제들은 일시적인 효과를 보일 수는 있으나 심부전 악화의 원인이 제거되지 않으면 대부분 속이 진행하게 되어 VA-에크모와 같은 기계적 순환 보조장치의 도움이 필요하게 된다. 염분 및 수분 저류로 인한 증상은 주로 호흡곤란으로 심한 폐부종이 동반되거나 폐울혈이 심한 급성 심부전의 경우 기관 삽관 및 인공호흡기 등의 치료가 필요한지 먼저 평가하여야 한다. 기관 삽관이 당장 필요하지 않은 경우라면, 대부분의 경우는 우선적으로 이뇨제를 사용하여 증상의 호전을 유도할 수 있다. 이러한 경우 강심제나 승압제는 필요하지 않는 경우가 대부분이나, 이뇨제를 투여하던 중에 악화된 경우거나, 우심부전이 동반되어 전신적인 수분 저류가 저명하여 장 부종 등의 이유로 경구 이뇨제의 생체 이용률이 저하될 수 있어, 대부분의 경우 루프형 이뇨제의 정맥내 투여가 필요하게 된다.

루프형 이뇨제를 사용하는 경우 저칼륨혈증이 동반될 수 있어 스피로노락톤과 같은 칼륨보존형 이뇨제를 같이 사용하기도 하며, 두 가지 약제를 같이 사용하는데도 이뇨효과가 충분하지 않은 경우 티아지드계열의 이뇨제 (예. 메톨라존) 등을 추가하

여 3제 요법을 사용해 볼 수도 있으나 이러한 경우 신기능의 악화, 저칼륨혈증 및 저나트륨혈증 등을 주의하여야 한다. 만일 저나트륨혈증이 동반되는 경우에는 톨바탄과 같은 V2-수용체 길항제를 사용하여 추가적인 저나트륨혈증의 교정 및 이뇨 효과를 유도해 볼 수 있으나 일시적 효과만 얻을 수 있을 뿐 장기적으로 환자의 경과 및 예후를 호전시키기는 어렵다. 저나트륨혈증이 동반되는 경우 3% 식염수의 정주와 함께 고용량 루프형 이뇨제를 사용하여 일시적인 증상의 호전을 가져올 수도 있다. 이러한 약물치료가 효과적이지 못한 경우에는 초미세여과법(ultrafiltration)으로 전해질 이상과 수분저류 상태를 교정할 수 있으나 역시 장기적인 예후를 호전시키기는 어렵다. 이러한 이뇨제 저항성 혹은 이뇨제를 사용하는 중에 신기능의 악화 및 전해질 이상이 동반되는 경우 환자의 주요 장기의 손상을 최소화하기 위하여 일시적으로 강심제를 정맥투여해 보기도 한다.

환자의 주요장기로의 관류 및 혈압 등의 생체활력증후를 안정시키고, 염분 및 수분 저류 상태를 조절하여 폐울혈로 인한 호흡곤란 증상을 조절함과 동시에, 심부전 급성 악화의 원인을 찾아 교정해 주어야 한다. 최근의 유럽 가이드라인에서는 CHAMP 라는 약자를 사용하여 급성 관상동맥 증후군, 고혈압성 위기, 부정맥, 급성 기계적 이상, 폐색전증 등의 원인을 확인하는 것이 중요하다고 강조하고 있다(그림1). 즉, 관상동맥 질환으로 인한 심부전의 경우 관상동맥질환에 대한 조기 평가

및 시술이 도움이 될 수 있고, 부정맥 특히 새로 생긴 심방세동 등의 경우 혈액학적으로 불안정하거나, 장기 부전이 진행되는 상황이라면, 조기에 심율동전환을 유도하는 것이 급성기 심부전 상태의 호전에 도움이 될 수 있다. 이때 아미오다론과 같은 항부정맥약제의 정맥내 투여를 고려할 수 있으나 아미오다론은 심실 수축력을 저하시키는 베타차단제의 효과를 가지고 있어 급성기에 오히려 환자상태를 악화시킬 수 있어 환자상태가 불안정한 경우라면 직류전류 심율동전환을 우선적으로 고려하여야 한다.

급성기 심부전 환자가 입원하여 안정되는 기간은 급성기 심부전이 만성기로 이행되는 시기로 환자의 예후, 치료 방침 및 심부전 질환에 대하여 환자에게 충분히 상의하고 교육할 수 있는 중요한 시점이다. 특히 우리나라와 같이 외래에서의 환자 평가 및 교육이 제한될 수 밖에 없는 의료 현실에서는 환자에게 심부전 질환에 대하여 충분히 교육할 수 있는 유일한 시점이 된다. 이 시기에 환자의 좌심실 구혈률이 정확히 평가되었는지, 심부전의 원인은 무엇인지, 심부전의 증상이 악화된 원인은 무엇인지에 대하여 명확히 평가하고, 좌심실 구혈률이 저하된 심부전의 경우 심부전 환자의 예후를 호전시킬 수 있는 약제를 사용하고 있지, 사용하고 있다면 용량은 적절한지 등을 확인하여야 한다. 지속적으로 약물 복용이 필요하여 퇴원 후 2주 이내 외래에서 약물 조절을 하게 됨을 교육하여야 한다. 특히 퇴원 당시 증상이 없더라도 심부전 약제를 지속적으로 꾸준히 복용하지 않으면 심부전 증상이 재발할 수 있으며, 향후 증상이 심하지 않더라도 심부전약제를 지속적으로 복용하는 것이 장기적인 예후를 좋게 할 수 있다는 점을 반드시 교육하여야 한다.

만성기 심부전

1) 임상 양상

심부전의 만성기는 급성기 이후 퇴원하여 증상이 비교적 안정된 상태의 환자 혹은 초기 급성기 심부전 증상이 심하지 않아 경구 이뇨제 등으로 증상이 잘 조절된 환자 등을 외래에서 추적 관찰하게 되는 시기이다. 이러한 경우 증상이 거의 없는 기능등급 1에 해당하는 환자부터, 조금만 움직여도 숨찬 증상이 발생하여 일상생활이 거의 불가능한 정도의 기능등급 4에 해당하는 환자까지 다양한 정도의 심부전 환자들이 포함

된다. 지속적으로 기능등급 4에 해당하는 환자의 경우는 심장이식 혹은 좌심실 보조장치와 같은 심장 대체 치료를 고려하거나 호스피스 개념의 말기 심부전 치료가 필요한 상태로 이를 담당할 수 있는 전문 심부전 센터가 있는 3차 의료기관으로 전원이 필요하다. 기능등급 2-3의 환자들의 경우 대부분 증상은 안정되어 있으며 환자의 체액 저류 상태에 따라 부종, 기좌호흡, 운동 시 호흡곤란 혹은 전신 쇠약감 및 어지럼증 등의 다양한 증상을 호소하게 된다. 또한 운동 시 호흡곤란도 거의 없는 기능등급 1에 해당하는 환자의 경우에도 좌심실 박출률이 저하된 상태로 유지되는 환자들의 경우 본인이 심부전 환자이며 여전히 심부전에 의한 심장 사망률이 높은 상태라는 점을 모르는 경우도 있어 이러한 경우 환자에게 질환의 상태를 알려 주는 것이 중요하다.

2) 치료 전략

만성기 심부전은 초기 증상 발현 혹은 급성기 악화 기간에 사용하기 시작한 심부전 치료약제들을 지속적으로 사용하고 용량을 최적화하여 장기적인 예후를 호전시키기 위한 치료 과정이라 볼 수 있다. 이들 만성기 심부전 환자들의 증상과 치료 방침은 다양하다. 상당히 많은 수가 기능등급 1-2에 속하는 호흡곤란 정도의 증상만 남아있는 경우 이뇨제의 사용은 최소화하고 심부전환자의 예후를 호전시킬 수 있는 베타차단제, 레닌안지오텐신 억제제, 알도스테론 길항제 등의 약제를 환자의 증상, 혈압, 맥박수, 신기능 및 칼륨 농도 등을 모니터링하며 심부전 치료의 목표 용량까지 증량하여 복용하도록 한다(그림 2). 이러한 치료에도 불구하고 증상이 지속되고 좌심실 박출률이 지속적으로 낮은 경우 레닌 안지오텐신 억제제를 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제(ARNI)로 변경해 볼 수 있고, 심전도 상태에 따라 심실재동기화 치료(EF<35%, LBBB, QRS duration>130msec 등)나 삽입형 제세동기 치료가 필요하기도 하며, 동율동이면서 심박수가 빠른 경우(분당 75회 이상) 이바브라딘 등의 약제를 사용할 수 있다.

이러한 심부전 약제를 투여할 때 가장 흔하게 겪게 되는 치료상의 어려움은 낮은 혈압과 함께 동반되는 어지럼증, 신기능 저하 등이다. 특히 최근 ARNI와 같은 약제를 가이드라인대로 사용하게 되면 혈압 저하와 함께 심한 어지럼증을 호소하는 환자들을 볼 수 있다. 이러한 경우 대부분의 환자들은

호흡곤란은 좋아졌으나 이제는 어지럼증 때문에 힘들다는 증상을 호소하는데, 이때 환자의 체내 수분 저류 상태를 평가하여 보면 대부분 수분량이 적은 상태로 루프형 이뇨제의 용량을 줄이거나 중단하고 수분섭취를 늘리면 증상이 호전되는 경우가 많다.

최근에는 SGLT-2 억제제 및 Vericiguat 등의 심부전 약제 등도 이러한 환자들의 예후를 호전시킬 수 있다는 것이 대규모 임상시험에서 확인된 바 있어 향후 만성기 심부전 환자에게 사용하여 도움이 될 수 있는 약물치료법은 더 다양해질 것으로 사료된다.

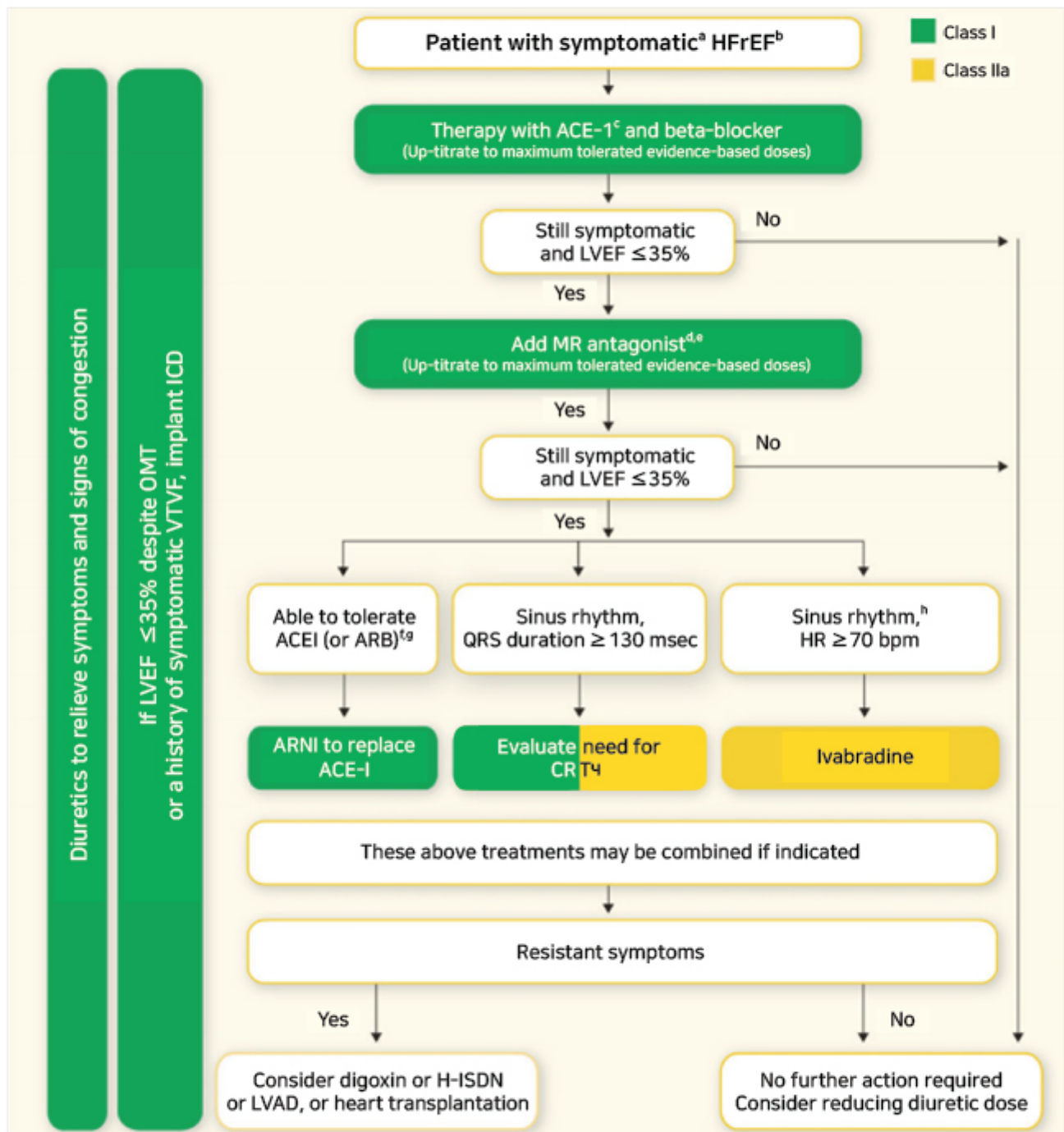


그림 2. 만성기 심부전 환자의 치료 전략 (modified from ref 1)

*출처 : Ref 1의 figure 7.1

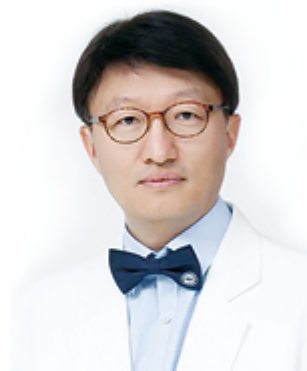
결론

급성기와 만성기의 심부전은 임상양상이 매우 다르므로 치료 전략이 크게 다를 수밖에 없다. 급성기에는 환자의 생존을 위해 주요 장기로의 혈류를 유지하여 장기 기능을 보존하는 것이 중요하며 안정되어 만성기 심부전 환자의 경우에는 예후의 호전을 위한 약제 및 시술 등을 적절하게 시행하여 장기 예후를 호전시키는 것이 중요하게 된다. 이를 위하여는 의료진은 심부전 환자의 상태를 잘 파악하고, 환자 및 보호자는 심부전 상태 및 치료 목표를 잘 이해하여, 최적의 시점에 최선의 치료가 잘 시행될 수 있도록 다학제 팀 접근에 의한 통합적인 치료가 이루어지도록 하는 것이 필요하다. *HeartBit*.

참고문헌

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
2. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-93.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.

심부전치료제로서 SGLT2 억제제의 유용성



신 진 호

한양의대 한양대학교병원



AT A GLANCE

SGLT2 억제제는 심부전에 있어서, 첫째, 사구체여과율이 감소함에 따라 SGLT2 억제제의 혈당 조절 효과가 줄어드는 반면 심혈관계 효과는 상대적으로 보존되고 심지어 사구체여과율이 30 ml/min/m² 근처로 떨어져도 cardiorenal syndrome 영역에서 일관된 효과를 보인다는 점, 둘째, 대사작용의 관점에서는 당뇨병의 유무와 무관하게 효과를 기대할 수 있는 점, 셋째, 심근 섬유화 및 염증에 대한 억제작용을 고려할 때 아직까지 치료 방법이 없는 박출률보존성 심부전에 대한 효과를 기대할 수 있다는 점을 고려할 때 앞으로도 매우 중요한 약제가 될 것으로 전망된다.

서 론

당뇨병 치료 약제의 심혈관 안전성에 대한 이슈가 지속적으로 제기되어 thiazolidinediones 계열의 약제는 심부전을 조장할 수 있다는 경고가 약제 정보에 포함되었고 신규 당뇨병 약에 대한 심혈관 안전성에 대한 자료가 의무적으로 요구됨에 따라 SGLT2 억제제도 심혈관계에 대한 영향에 관한 연구를 시행하였으며 놀랍게도 사망을 포함한 심혈관 사건의 발생을 30~40% 정도 낮추는 것으로 밝혀졌다. 이러한 효과는 임상연구 디자인의 특성에 따라 차이는 있지만, 스타틴과 유사하게 약제의 계열 전반에 걸쳐서 나타나는 효과로 볼 수 있다. 대표적인 임상연구로서 EMPA-REG OUTCOME 연구와 CANVAS 연구에서도 이러한 효과는 심부전 병력과 유의한 상호작용이 없이 심부전에 대한 일차 예방 효과와 심부전 병력이 있는 환자에 대한 이차예방 효과를 모두 보여 주었으며 SGLT2 억제제의 심혈관 효과는 아마도 심부전에 대한 효과가 가장 주요한 효과로 받아들여지고 있다.

SGLT2 억제제의 심부전에 대한 효과의 메커니즘

1. Sodium glucose cotransporter 2의 억제 효과

나트륨과 포도당을 근위부 세뇨관에서 재흡수하지 못함으로써 소변으로 당분과 염분이 배설되는 효과를 얻을 수 있다. 이로써 혈압이 감소하는 효과를 얻을 수 있으며 원위부 세뇨관으로 전달되는 나트륨은 macula densa(치밀반)의 JG세포에 작용하여 tubuloglomerular feedback을 통하여 사구체로 유입되는 세동맥의 수축을 유발하여 사구체의 과다여과에 의한 손상을 줄여줄 수 있다. 이러한 혈압조절의 효과와 신장 보호의 효과는 RAS 억제제와 같이 작용함으로써 장기적으로 심부전에 대한 cardiorenal syndrome의 영향으로부터 보호하는 효과를 기대할 수 있다.

나트륨과 더불어 포도당의 배설로 인해 osmotic diuresis를 기대할 수 있으며 이로써 심장으로 전달되는 preload를 줄여준다. Mediation analysis 결과 이러한 체내 나트륨의 총량 감소가 EMPA-REG OUTCOME 연구의 전체 효과의 50%를 매개하는 hemoconcentration과 직접 관련이 된

다. SGLT2 억제제의 이뇨효과가 기존의 이뇨제와 중요한 차이점은 SGLT2 억제제가 적혈구량의 증가시킨다는 점이다. 그리고 기존의 이뇨제에 비해서 간질액의 감소가 더 두드러지고 상대적으로 혈관 내 용적의 감소가 약하다는 연구 결과가 있는데 이로써 과다한 용적감소에 의한 neurohormonal activation의 부작용이 적게 나타날 것으로 기대할 수 있다.

이러한 혈액학적인 효과는 혈압감소와 혈관보호에도 도움이 될 수 있다. 중심동맥압의 감소나 24시간 혈압의 감소 효과에 대한 연구 결과와 내피세포 기능 및 대동맥 경직도 개선 효과를 연구한 결과도 보고된 바 있다.

2. Na H exchanger에 대한 억제 효과

Na H exchanger (NHE)는 세포막에서 H⁺를 배출하고 동시에 나트륨 이온과 맞교환 작용을 함으로써 세포 내의 pH와 나트륨 조절에 관여한다. NHE는 과다발현 시 염분저류가 유발되며 안지오텐신 II는 근위부 세뇨관에서 NHE3를 자극하여 염분의 저류를 일으킨다. 이를 억제함으로써 염분의 배설을 증가시키므로 혈압 감소 효과 및 사구체 보호 효과를 기대할 수 있다.

NHE의 여러 아형 중에서 NHE1은 심근세포에도 존재하며 심근수축의 관점에서 보면 당뇨병이 동반된 심부전에서는 NHE1의 기능이 활성화되는데 이로 인해 세포 내의 H⁺는 세포 밖으로 배출되면서 동시에 세포 내로 나트륨이 유입되는데 이는 Na⁺-Ca⁺⁺ antiporter를 통해 세포 밖으로 배출되면서 결국 세포 내 칼슘의 농도 증가에 관여한다. 칼슘 농도의 증가는 장기적인 관점에서 심부전을 악화시킬 수 있는데 SGLT2 억제제에 의해 NHE1이 차단되면 세포 내의 나트륨과 칼슘의 농도가 감소하여 잠재적 허혈로부터 심근의 손상을 줄여줄 수 있다.

3. Voltage gated potassium 채널에 대한 효과

Dapagliflozin에 대한 실험적 연구에서 기존의 K⁺ 채널들 및 Ca²⁺ 채널들, 세포 내 Ca²⁺ 농도, 그리고 내피세포 기능과 무관하면서 protein kinase G와 Voltage gated potassium 채널에 대한 작용으로 혈관을 확장시키는 효과가 있음이 보고된 바

있다. 이러한 혈관 확장 작용은 동맥경직도의 관점에서 임상적으로 유용성을 기대해 볼 수 있는 메커니즘이라 할 수 있다.

4. 심근섬유화 억제 효과

심근섬유화는 심부전의 최종적 단계로서 공통적으로 심근의 섬유아세포에 의해 분비되는 세포외 기질에 의해 심근이 구조적으로 변형되고 compliance가 떨어지면서 비가역적으로 진행된다. 최근의 심근경색 모델을 이용한 연구에 의하면 M2 대식세포를 활성화시키고 근섬유아세포의 분화를 억제시킴으로써 콜라겐의 합성을 억제하는 강력한 효과를 보인다. 또한 인체 유래 심근세포 배양 연구에 따르면 TGF-1 유발성 섬유아세포 활성화를 억제하고 세포외 기질의 재형성을 유발하여 심근섬유화와 직결되는 섬유화 촉진인자라고 할 수 있는 제1형 콜라겐, α-평활근 액틴, 결제조직 성장인자(connective tissue growth factor) 및 matrix metalloproteinase의 발현을 억제하는 효과가 있다. 이러한 효과는 박출률감소성 심부전에 대한 SGLT2억제제의 효과를 설명하는 데 중요하고 한편으로 박출률보존성 심부전에 대한 SGLT2의 효과에 대한 향후 연구 결과에 대한 긍정적인 기대를 갖게 하는 근거가 되기도 한다.

5. 아디포카인에 대한 효과

비만이 관련된 당뇨병과 심혈관 질환에 있어서 아디포카인에 대한 SGLT2 억제제의 효과도 주목할 만하다. 혈관주변 또는 심근주위의 지방 조직은 아디포카인에 대한 paracrine 기전의 변화와 관련된 심근에 대한 부정적인 영향으로 심부전과 관련되어 있을 수 있다는 보고가 있다. SGLT2 억제제는 염증을 조장하는 아디포카인과 염증을 억제하는 아디포카인의 균형을 회복하는 작용을 하는 것으로 기대할 수 있다. 즉, SGLT2 억제제는 렙틴 농도를 낮추고 심근 염증과 섬유화를 감소시킨다. 임상연구에서도 52주간 canagliflozin을 투여한 연구에서 렙틴은 25% 감소하였고 염증을 억제하는 아디포카인은 17% 증가하였다. 또한 TNF-α는 변화가 없는 반면 IL-6는 현저히 감소하였다. 또 다른 연구에서 dapagliflozin은 심근주위 지방을 감소시키는 효과를 보였다. 다만 이들 효과에 대해서는 향후 더 많은 연구를 통해 직접적인 효과를 증명할 필요가 있어 보인다.

향후 전망과 요약

SGLT2 억제제는 심부전에 대한 효과의 관점에서 보면 당화혈색소로 대변되는 당뇨병 조절 효과와 심혈관보호 효과는 불일치하게 나타나며 혈압 및 콜레스테롤 조절 상태와도 독립적이라는 점에서 향후 심혈관계 질환의 예방 및 치료 효과에 관한 추가 연구가 매우 기대되는 약제이다. 특히 심전에 있어서는 첫째, 사구체여과율이 감소함에 따라 SGLT2 억제제의 혈당 조절 효과가 줄어드는 반면 심혈관계 효과는 상대적으로 보존되고 심지어 사구체여과율이 30 ml/min/m² 근처로 떨어져도 cardiorenal syndrome 영역에서 일관된 효과를 보인다는 점, 둘째, 대사작용의 관점에서는 당뇨병의 유무와 무관하게 효과를 기대할 수 있는 점, 셋째, 심근 섬유화 및 염증에 대한 억제작용을 고려할 때 아직까지 치료 방법이 없는 박출률보존성 심부전에 대한 효과를 기대할 수 있다는 점에서 향후 연구 결과를 주목할 만하다. *HeartBit*.

참고문헌

1. Li H, Shin SE, Seo MS et al (2018) The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci* 197:46–55.
2. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2108–2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30132036.
3. M Packer. Activation and inhibition of sodium hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation*. 2017;136:1548–1559

이완기심부전의 임상적 중요성과 치료

홍 그 루
연세의대 세브란스병원



AT A GLANCE

HFpEF는 노인 인구가 증가하는 현대 사회에서 가장 흔한 형태의 심부전증이며 심부전 증 치료법의 발전에도 불구하고 예후는 아직 개선되지 않고 있고, 뚜렷한 약물치료가 없는 실정이다. HFpEF의 병태 생리학적 기전은 복잡하고 불명확하나, 여러 가지 동반 질환이 포함된 다인성이며 진단을 위해서 심초음파를 이용한 정확한 이완기능 평가가 필요하다. HFpEF의 치료는 다양한 임상적 표현형에 따라 다르게 접근해야 하며, 실제 임상에서 HFpEF 환자를 치료함에 있어서 HFpEF의 다양한 본질을 이해하고 각 환자에게 개별적으로 접근하는 것이 필요하다.

서론

심부전증은 심혈관계 질환으로 인한 사망 중 가장 많은 원인으로 알려져 있을 뿐 아니라 심혈관계 원인으로 인한 입원환자에서 가장 흔한 원인으로 알려져 있다. 이완기 심부전 또는 박출을 보전 심부전(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)은 심초음파 검사 등을 통해 검사한 좌심실 수축 기능이 정상으로 보임에도 불구하고 임상적으로 심부전증의 증상과 검사 소견을 보이는 경우를 일컫는다. HFpEF는 노령층에서 가장 흔한 형태의 심부전으로 전체 심부전증 환자의 절반 이상을 차지하는 것으로 보고되고 있으며, 점차 노령 인구가 증가하면서 HFpEF의 유병률도 꾸준히 증가하고 있다. HFpEF의 사망률과 급성 악화 비율은 박출을 감소 심부전(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)과 유사한 것으로 보고되고 있고 재입원율은 HFrEF만큼이나 높다. 또한, HFpEF 환자는 HFrEF 환자보다 삶의 질(QOL)이 비슷하거나 더 나쁜 것

로 알려져 있다. 이렇게 HFpEF가 흔하고 중요함에도 불구하고 최적의 치료법은 없는 실정이며 HFpEF의 다양한 원인과 임상 양상 때문에 약물 요법의 효과가 입증된 HFrEF와 달리 HFpEF는 효과가 입증된 약제가 아직 없어 예후 개선이 이루어지지 않고 있어서 이 질환에 대한 관심과 이해가 더 요구되는 실정이다.

표 1. HFpEF가 잘 발생할 수 있는 위험인자

고령 (남자 ≥ 70세 또는 여자 ≥ 75세)
비만
대사성 증후군/당뇨병
신체활동 제한 (Physical inactivity/deconditioning)
고혈압
심방세동
심전도 이상
Natriuretic peptide 상승 (BNP ≥ 35pg/mL, NT-proBNP ≥ 125pg/mL)

원인 및 병태생리

HFpEF의 병태생리적 기전은 복잡하고 아직 불명확하다. HFpEF 환자에서는 좌심실의 확장기능이 저하되어 있는데, 주로 좌심실의 이완기능 이상으로 인해 확장기 좌심실압이 상승하는 것이 주된 기전으로 되어 있다. HFpEF 환자는 주로 나이가 많고 여성에 더 흔하며 고혈압, 비만, 관상동맥질환, 당뇨병, 빈혈, 심방세동, 심부전증, 수면 무호흡증을 포함한 질환이 잘 동반된다. 이러한 동반 질환은 좌심실 및 혈관의 재형성에 영향을 미치며, 전신 및 관상동맥 미세 혈관의 내피 기능 장애를 유발하여 HFpEF가 더욱 악화되도록 한다는 보고가 있다(표1).

진단

심부전증은 심장의 수축기 혹은 이완기의 구조적 또는 기능적 장애로 인해 발생하는 임상 증후군이다. 현재 HFpEF는 심부전증의 전형적인 증상과 징후가 있으면서, 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)이 보존된 경우 진단될 수 있다. HFpEF로 진단할 수 있는 LVEF는 여러 임상 시험에서 40%, 45% 및 50%로 다양하게 사용되었으나, 현재 대부분의 가이드라인에서 HFpEF는 심부전증의 증상과 징후가 있으면서 심근 이상의 증거가 있고 LVEF가 50% 이상인 경우 진단할 수 있다. 이렇게 보면 HFpEF의 진단은 비교

적 간단해 보이지만 실제 임상에서 HFpEF의 진단은 여전히 어려운 것이 현실이다. HFpEF를 확진하기 위한 표준 테스트는 좌심실 이완기말 압력(left ventricular filling pressure, LVFP)의 상승을 심도자법으로 측정하는 것이다(PCWP $\geq$ 15mmHg). 하지만 모든 환자들에게 우심도자술을 시행하기 어렵기 때문에 실제 임상에서는 BNP(B-type natriuretic peptide), NT-proBNP(N-terminal proBNP) 등의 바이오마커나 심초음파를 이용한 이완기능 평가를 주로 이용한다. 하지만 HFpEF를 진단하기 위해 많이 사용되는 NT-proBNP의 경우도 민감도가 낮아, 실제로 증상이 있는 HFpEF 환자에서도 정상 범위를 보일 수 있고, 이완기능 평가를 위해 널리 사용하는 심초음파 검사도 주로 안정 시의 혈역학적 상태를 반영한다는 것과 여러 가지 이완기능 평가 지표들이 임상 양상과 다르게 불일치하는 경우가 많다는 것이 한계점으로 지적되고 있다. 특히 좌심실 구조적 이상이 동반된 환자의 경우 HFpEF 진단을 위해 안정 시 평가된 심초음파 검사 지표들은 분명히 제한이 있으며, 이런 환자들에서 HFpEF의 감별 진단은 매우 어려울 수밖에 없다. 따라서 안정 시 심초음파 검사로 환자의 증상을 완전히 설명할 수 없는 경우, 운동 부하 검사를 시행하여 HFpEF 환자의 진단에 도움을 줄 수 있다. 운동 부하를 이용한 이완기 스트레스 심초음파(diastolic stress echocardiography)는 누운 상태에서 자전거 페달을 돌리면서 심초음파 검사를 시행하는 것인데, 이완기 기능 장애 평가를 위한 비침습적 검사로 유용하게 사용할 수 있고 미국심초

표 2. HFpEF의 진단

	HFpEF의 진단 Guideline		
	2016 KSHF	2016 ESC	2013 AHA
임상증상	심부전의 증상 및 징후	심부전의 증상 및 징후	심부전의 증상 및 징후
LVEF	$\geq 50\%$	$\geq 50\%$	$\geq 50\%$
Natriuretic peptide	BNP ≥ 35 pg/mL or NT-proBNP ≥ 125 pg/mL	BNP ≥ 35 pg/mL or NT-proBNP ≥ 125 pg/mL	
심초음파 소견	좌심실 이완기능 이상	좌심실비후/좌심방확장 좌심실 이완기능 이상 -LAVI > 34 mL/m ² -LVMI $\geq 115/95$ g/m ² (M/W) -E/e' ≥ 13 -Mean e' < 9 cm/sec	좌심실 이완기능 이상

HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; KSHF, Korean Society of Heart Failure; ESC, European Society of Cardiology; AHA, American Heart Association; HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; BNP, B-type natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-B type natriuretic peptide; LAVI, left atrial volume index; LVMI, left ventricular mass index; M/W, men/women.

음파 학회 가이드라인에서도 권고되고 있다. 이 검사법은 운동 중 이완기 기능 평가에 유리하며, 운동의 각 단계에서 연속적인 영상을 얻을 수 있으며, 안정 시 심초음파 검사에서 HFpEF의 진단이 확실하지 않은 경우 운동으로 인한 LVFP의 상승을 평가하기 위해 유용하게 사용할 수 있다(표2).

치료

1) 약물치료

HFpEF의 치료로서 뚜렷하게 예후를 뚜렷하게 개선시키는 약물은 아직 발견되지 않았으며 이는 HFpEF의 원인 병태 생리학적 기전이 다양하며 이질적인 환자들로서 구성되어 있어 단일 약제의 효과를 입증하기가 쉽지 않은 것이 원인으로 생각된다. 따라서 장기적인 예후 관리를 위한 치료는 특정 약물 치료보다는 환자에서 동반된 질환 혹은 위험인자들을 관리하는 것이 기본적인 전략이 된다.

2) 이뇨제치료

울혈의 해소를 위해서는 이뇨제가 필요하며 급성기에는 loop diuretics의 정맥 투여가 주로 이용된다. 그러나 HFpEF의 경우는 체액 증가가 많지 않을 수 있기 때문에 과도한 이뇨를 피하고 적절한 용량을 사용하도록 권고되고 있다.

3) Renin-angiotensin-aldosterone system 억제제

레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS)의 부적절한 활성화는 HFrEF와 공통적으로 HFpEF의 발달 및 진행에 깊이 관여하는 것으로 밝혀져 있다. RAAS는 동맥과 심근의 경직을 촉진하고 HFpEF에서 좌심실 비대를 유발한다. 따라서 RAAS의 효과적인 봉쇄는 HFpEF의 치료와 예후 향상에 중요할 것으로 생각되어 다양한 임상 시험이 수행되었다. 하지만 HFpEF 환자에서 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)는 대규모 임상 시험에서 의미있는 심혈관계 사망 및 심부전증으로 인한 입원 감소를 보이지 못했다. 알도스테론 길항제 역시 대규모 임상 시험에서 유의한 결과에 도달하지 못했고, 최근 개발되어 HFrEF에서 적극적으로 사용되고 있는 안지오텐신 수

용체-네프릴라아신 억제제(ARNI)인 사쿠비트릴-발사르탄(sacubitril-valsartan)은 2상 연구에서 NT-proBNP를 유의하게 감소시키고 좌심방 크기를 감소시켜 각광받았으나, PARAGON-HF 연구에서 증상이 있는 HFpEF 환자들에서 더 낮은 심혈관 사건 발생률에도 불구하고, 통계적인 유의성을 얻지는 못했다.

4) 베타차단제

심부전증 환자에서 교감신경계의 활성화는 심박수의 증가를 유도하고 좌심실 확장기 충전 시간을 단축시켜 심부전 증상을 악화시킨다. 따라서 HFrEF에서 적절한 베타차단제의 사용은 치료에 필수적인 치료로 자리매김했듯이 HFpEF에서도 심박동수를 낮추고 교감신경계의 과잉 활성화를 억제하면 HFpEF 환자의 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되었고, 실제로 퇴원 시 낮은 심박수는 HFpEF 환자의 생존율 향상에 도움을 준다는 보고도 있었다. 몇몇 관찰 연구에서 HFpEF에서 베타 차단제가 생존율 개선에 도움을 준다는 보고가 있었지만, 최근 발표된 대규모 임상 시험이나 메타 분석에서 HFpEF 환자에서 심부전증으로 인한 입원뿐 아니라 사망률에 대한 베타차단제의 효능은 여전히 논란의 여지가 있다. 하지만 일부 환자 특히 심방세동이 동반되어 있거나 좌심실의 구조적 이상이 동반되어 있는 HFpEF에서는 베타 차단제의 효과는 좋은 것으로 되어 있기 때문에 적절한 환자에서 적극적인 사용이 도움을 줄 수 있다.

5) SGLT-2 억제제(Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)

당뇨병은 HFpEF 환자의 20~40%에서 관찰될 만큼 흔하기 때문에 당뇨병 환자에서 HFpEF의 관리와 치료는 매우 중요하다. 최근 심혈관 위험이 높거나 심혈관계 질환이 동반된 2형 당뇨병 환자에서 SGLT2(sodium-glucose cotransporter-2) 억제제는 좋은 효과가 보고되고 있다. SGLT2 억제제의 유익한 효과의 잠재적 메커니즘은 삼투성 및 나트륨 이뇨를 통해 혈관 내 부피를 감소시킬 뿐 아니라 신경 호르몬 활성화를 감소시키고, 대사 효율을 높이고 심근 에너지 공급을 증가시킴으로 인한 것으로 추정되고 있다. 또한, SGLT2 억제제는 산화 스트레스 및 섬유증 감소, 내피 기능 증

가 및 혈관 순응도를 개선시키는 등 HFpEF에 유리한 기전을 많이 가지고 있어 최근 활발한 연구가 진행되고 있다. 향후 진행되고 있는 다양한 연구 결과를 주목할 필요가 있다

일반적 관리와 예방

잘 조절되지 않은 동반 질환은 HFpEF를 악화시킬 수 있다. 특히 적절한 혈압 조절이 중요하며 조절되지 않은 당뇨와 심근 허혈 역시 기존의 좌심실의 구조적 기능 이상에 영향을 미쳐 이완기능을 떨어뜨린다. 그러므로 HFpEF 환자에서 심근 허혈의 증거가 있는지를 살피고 허혈이 HFpEF의 유발요인으로 보일 때 적극적인 재개통 치료가 필요하다. 심근혈압의 관리 특히 수축기 혈압은 좌심실 확장기압과 밀접하게 관련되어 있으며 혈압의 상승은 좌심실 확장기압과 좌심방압을 증가시키므로 혈압조절은 장기적인 관점에서뿐 아니라 급성기 치료에서 매우 중요하다. 특히 HFpEF 환자에서는 좌심실과 대동맥의 경직도가 증가되어 있고 혈압 변동에 따른 좌심실 내 압력 변화가 크므로 혈압의 조절이 신속한 임상증상 개선으로 이어질 수 있다. 빈맥, 특히 심방세동에 동반된 빠른 심실 박동은 확장기 시간을 감소시켜서 관상동맥 혈류를 저해하고 좌심실 충만을 방해하여 확장기압을 올리게 된다. 맥박수 감소를 위해서는 베타 차단제 혹은 non-dihydropyridine 계열 칼슘 차단제 사용을 고려한다. 동율동이던 HFpEF 환자에서 심방세동의 발생은 급성 심부전 악화의 원인이 된다. 심방 수축기능의 소실과 빈맥이 주된 기전이다. 심방세동을 동율동으로 회복시키면 도움은 당연히 되나, HFpEF 자체가 고령, 좌심실비대, 좌심방 확장 등 만성적인 조건을 가지고 있어서 동율동 전환/유지가 쉽지 않다. 그러므로 동율동 전환/유지가 용이한 경우는 율동 회복을 시키는 시도를 해야 하지만 그렇지 못한 대다수 환자에서는 동율동 전환보다는 맥박수 조절이 일차적 목표가 되어야 한다. 또한, 운동, 체중 감소, 식이요법을 포함한 생활 습관 수정은 심부전증 발생 예방 및 치료에 도움이 된다. 비록 RCT 또는 코호트 연구에서 생활습관 개선요법의 이점이 완전히 밝혀지지 않았지만, 운동의 효과는 지구력 및 운동 능력 향상, HFpEF의 삶의 질을 포함하는 여러 연구에서 긍정적으로 보고되고 있다. 또한, HFpEF 환자의 약 절반이 비만이고 신체 지방이 증가하면 전신 염증과 심장, 혈관 및 골격근 기능 손상이 유발되는 것으로 보고되고 있어 적절한 체중조절이 매우 중요하다.

결론

HFpEF는 노인 인구가 증가하는 현대 사회에서 가장 흔한 형태의 심부전증이며 예후는 아직 개선되지 않고 있음에도 이를 치료할 여러 가지 약물의 임상 시험은 효과가 중립적이거나 HFrEF에 비해 제한적이다. HFpEF의 병태 생리학적 메커니즘은 여러 가지 동반 질환이 포함된 다인성이며 HFrEF와는 차이가 있다. 특히 HFpEF는 심장, 혈관계 및 주변의 복잡한 상호작용으로 인해 발생하며, 여기에는 좌심실 크기, 수축기능, 자율 신경의 불균형 등 다양한 상호작용을 포함한다. 따라서 단순히 LVEF만을 가지고 HFpEF를 특성화하는 것은 무리가 있다. 최근 HFpEF에서 유망해 보이는 새로운 진단 전략이 제안되고 있으며 운동부하 이완기 스트레스 심초음파가 HFpEF의 진단과 위험도 평가에 유용하게 이용될 수 있다. HFpEF의 치료는 다양한 표현형에 따라 다르게 접근해야 하며, 여러 가지 치료 방법들에 대한 임상 시험들이 진행 중이다. 실제 임상에서 HFpEF 환자를 치료함에 있어서는 HFpEF의 다양한 본질을 이해하고 각 환자에게 개별적으로 접근하는 치료법이 필요하다. *HeartBit*.

참고문헌

1. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14:591-602.
2. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: In perspective. *Circ Res*. 2019; 124:1598-1617.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 128:1810-1852.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2016; 18:891-975.
5. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure Clin*. 2014; 10:407-18.
6. Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic stress test: invasive and noninvasive testing. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13:272-82.
7. Kim MN, Park SM. Heart failure with preserved ejection fraction: insights from recent clinical researches. *Korean J Intern Med* 2020;35(3):514-34.
8. Shim CY, Park S, Choi D, et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:1226-33.
9. Ha JW, Lee HC, Kang ES, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. *Heart*. 2007; 93:1571-6.
10. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC Heart Fail* 2019;6: 927-935.

“ CRT, 어떤 환자에게 좋을까? ”

변 성 욱, 김 성 환
가톨릭의대 서울성모병원



AT A GLANCE

좌심실 수축 기능이 저하된 심부전 환자에서 심장재동기화시술은 심장의 전기적 조율을 통해 효율적인 심실 운동을 가능하게 하여, 적절한 약물요법에도 불구하고 효과가 없거나 증상이 지속되는 심부전 환자에게 좋은 치료 옵션이 될 수 있다.

서 론

현재 심부전 치료 가이드라인에서는, 좌심실 수축 기능이 저하된 심부전 환자에서 적절한 약물요법을 시행했음에도 효과가 없거나 증상이 지속되는 경우, 적응증에 해당되는 환자에서 심장재동기화시술(Cardiac Resynchronization Therapy, CRT)을 시행할 것을 권고하고 있다. CRT는 심방과 우심실, 그리고 좌심실의 전기적 조율을 통해 효율적인 심실 운동을 가능하게 함으로써 심박출량 증가, 증상 개선, 생존율 상승의 효과를 나타낸다. 심부전 치료에서 CRT의 도입 배경 및 임상적 효과, 적응증에 대하여 알아보고자 한다.

본 론

1. 심부전과 전도 장애

좌심실 수축 기능이 저하된 심부전에서 전도 장애는 빈번하게 동반되며, 가장 흔한 양상으로는 방실 전도 지연(atrioventricular conduction delay), 심실 사이 또는 심실 내 전도 지연(interventricular & intraventricular

conduction delay)이 있다. 실제로 진행성 심부전 환자의 약 1/3에서 QRS 간격 증가(> 120ms) 소견이 관찰되며 주로 좌각차단의 형태로 나타난다. 방실 전도 지연은 이완기 충만(diastolic filling)의 감소를 유발하여 전부하(preload)를 감소시킬 뿐만 아니라 이완기 좌심실압을 상승시켜 이완기 승모판 역류를 초래한다. 또한, 심실 사이 또는 심실 내 전도 지연은 좌심실과 우심실 사이, 좌심실 내에서의 비동시성 수축, 즉 심실 비동기화(Ventricular dyssynchrony)를 일으켜 비효율적인 심실 운동으로 인한 심실 수축력의 저하를 유발하게 된다. 심실 수축력의 저하는 전부하의 감소, 이완기 승모판 역류와 함께 결과적으로 심박출량을 저하시킬 뿐만 아니라, 장기적으로 심실 재형성(remodeling)을 유발하여 심부전의 악화, 사망률 증가와 밀접하게 연관되어 있다.

2. CRT의 치료 기전

심실 비동기화가 동반된 심부전 환자에서 우심방과 우심실, 좌심실을 전기적으로 조율할 수 있는 전극을 위치시키고 시간 간격을 조정해주면 좌심실과 우심실이 동시에 수축하도록 만들 수 있다. CRT 기기 전극의 삽입은 영구형 심박동기 전극 삽입과 유사하다. 추가로 좌심실을 조율하는 전극은 상대정맥, 우심방,

관상정맥동(coronary sinus), 관상동맥동의 분지 정맥을 통해 좌심실 측벽에 위치하게 된다(그림1). CRT 기기는 기본적으로 심박동조율(pacemaker) 기능을 갖고 있으며 제세동 기능이 있는 CRT-D와 제세동 기능이 없는 CRT-P로 나뉜다.

3. CRT의 임상적 근거

CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) 연구에서는 약물치료를 시행함에도 NYHA class III, IV 심부전이 있고 심구혈율 35% 이하이면 QRS 간격이 150ms 이상인 환자, QRS 간격이 120~149ms인 경우에는 심초음파에서 심실 비동기화가 관찰되는 환자를 대상으로 약물 치료 단독군과 약물치료+CRT 삽입군을 비교 분석 결과 약물 치료+CRT 삽입군에서 사망률의 감소를 보여주었다 (CRT 군 20% vs. 약물치료군 30%; $P<0.002$).¹⁾ MIRACLE ICD-II (Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation II) 연구에서는 NYHA class II 심부전이 있고 심구혈율 35% 이하, QRS 간격 130ms 이상인 환자에서 CRT-D 삽입 후, CRT 기능을 끈 군과 CRT 기능을 유지한 군을 비교한 결과, CRT 기능 유지한 군에서 증상 개선, 심구혈율의 상승효과

가 있었고, 좌심실 용적의 감소와 같은 심실 재형성에 관련된 지표의 호전을 보여주었다.²⁾ RAFT(Resynchronization-defibrillation for Ambulatory Heart Failure) 연구에서는 NYHA class II, III 심부전 환자 중 심구혈율 30% 이하, QRS 간격 120ms 이상인 환자를 대상으로 CRT-D 삽입군, ICD 삽입군을 비교한 결과 CRT-D 삽입군은 ICD군에 비해 사망률은 25%, 심부전으로 인한 입원은 42% 감소하였다.³⁾ REVERSE (Resynchronization reverses remodeling in Systolic left ventricular dysfunction) 연구는 NYHA class I, II의 경증 심부전에서 심구혈율 40% 이하, QRS 간격 120ms 이상인 환자를 대상으로 CRT군과 약물 치료군을 비교하여 CRT군에서 심부전으로 인한 입원과 사망을 감소시킴을 확인하였다.⁴⁾ 위의 연구 및 기타 연구 결과들을 종합하면 QRS 간격이 증가된 심부전 환자에서 CRT는 사망률 감소, 심부전 악화 빈도의 감소, 증상 및 심구혈율 개선, 심실 재형성 억제 효과를 나타낸다고 할 수 있다.

4. CRT의 적응증

2012년 미국심장학회(ACCF/AHA/HRS) CRT 가이드라인에서는 Class Ia 적응증으로 약물치료에도 불구하고 증상이 지속되는 NYHA class II, III 또는 거동 가능한 IV 심부전 환자 중에서 좌심실 구혈율 35% 이하, 심전도에서 좌각차단 소견, QRS 간격 150ms 이상인 환자를 제시하고 있다.⁵⁾ 여기서 좌각차단 소견이 있지만, QRS 간격이 120~149ms 이거나, QRS 간격이 150ms 이상이라도 좌각차단 소견이 없는 환자들은 Class IIa 적응증에 해당하게 된다. NYHA class I 환자의 경우 좌각차단이 있고 QRS 간격이 150ms 이상이라면 Class IIb 적응증에 해당하나 좌각차단이 없고 QRS 간격이 150ms 이하라면 CRT가 권고되지 않는다. 심구혈율 35% 이하인 심방세동 환자의 경우 심실 조율이 필요하거나 그 외 CRT 기준을 충족할 때 또는 심박수 조절을 위해 방실결절 차단술 필요시 Class IIa로 CRT가 권고된다. 또한 심박동기에 의한 심실 조율 비율이 40% 이상으로 예상되는 심구혈율 35% 이하 심부전 환자 역시 Class IIa로 CRT가 권고된다.

국내의 CRT 삽입 인정 기준은 위의 가이드라인과 유사하며 표1에 정리되어 있다.

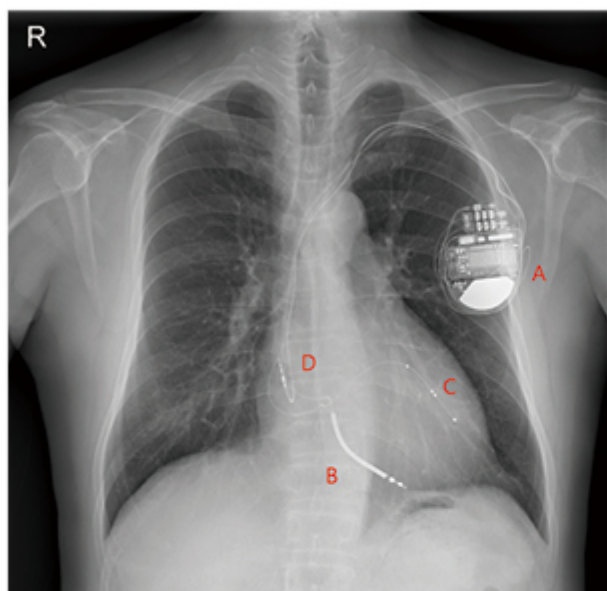


그림 1. CRT 삽입 환자의 흉부 X선 사진

- A. CRT device
- B. RV lead
- C. LV lead
- D. Atrial lead

표 1. 국내 CRT 삽입 인정 기준

CRT-P 삽입 인정 기준	
동율동	좌각차단, QRS 간격 130ms 이상, 심구혈율 35% 이하, NYHA class I, II, III, IV 환자
	비 좌각차단, QRS 간격 150ms 이상, 심구혈율 35% 이하, NYHA class III, IV 환자
영구형 심방세동	QRS 간격 130ms 이상, 심구혈율 35% 이하 NYHA class III, IV 환자
	심구혈율 35% 이하 환자에서 심박수 조절을 위해 방실결절 차단술이 필요시
기존 심박동기나 삽입형 제세동기의 기능 향상이 필요한 경우	
심박동기의 적응증에 해당하는 심구혈율 40% 이하 환자에서 심조율의 비율이 40%이상으로 예상되는 경우	
CRT-D의 경우 CRT-P와 삽입형 제세동기 기준에 모두 적합한 경우 인정	

5. CRT에 대한 반응

PROSPECT (Predictors of Response to CRT) 연구는 심구혈율 35% 이하, QRS 간격 130ms 이상인 NYHA class III, IV 환자군에서 CRT 효과를 심초음파 소견 호전 여부(좌심실 수축기말 용적 15% 이상 감소)를 통하여 분석하였다.⁶⁾ 그 결과 여성, 비허혈성 심부전, QRS 간격이 넓을수록, 좌각차단이 동반될 때 반응군(responder) 비율이 높았고, 반대로 QRS 간격이 좁을수록, 좌각차단이 없는 경우 무반응군(non-responder) 비율이 높았다. 남성, 허혈성 심부전은 중간 정도의 반응군에 해당하였다. 이처럼 여러 요인에 의해 CRT에 대한 반응이 결정되므로 환자 선택 및 치료 전략 결정 시 이에 대한 고려가 필요하다.

결론

적절한 약물치료에도 불구하고 증상이 지속되는 심부전이 있고, 좌심실 구혈율이 35% 이하이면서 심전도 상 좌각차단을 동반하며 QRS 간격이 130ms 이상인 경우, 좌각차단이 아니라면 QRS 간격이 150ms 이상인 경우 국내에서 CRT 삽입이 인정되며 동일 조건에서 좌심실 구혈율이 30% 이하이면 CRT-D가 권고된다. 약물치료가 한계인 상황에서 심실보조장치 또는 심장 이식을 고려하기 전에 CRT는 적응증에 해당되는 환자에게서 좋은 효과를 얻을 수 있는 치료 옵션이다. HeartBit

참고문헌

1. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
2. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864-8.
3. Gillis AM, Kerr CR, Philippon F, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on hospitalizations in the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure trial. *Circulation* 2014;129:2021-30.
4. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837-46.
5. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1297-313.
6. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.

“ 공공의대 유감 ”

김 철 호

서울의대 분당서울대학교병원 명예교수



공공이라는 용어는 영어로는 public, community일 것이고 공공이 한자어일 것이다. 즉 여러 사람을 위한, 여러 사람이 함께하는 등의 의미로 사용되는 것이다. 따라서 공공의료는 전체 국민의 건강을 보호하기 위한 국민을 위한 의료라는 넓은 의미에서부터 저소득층을 위한 의료의 좁은 의미로 적용될 수 있을 것이다. 따라서 이러한 3가지 관점에서 공공의대가 필요한가를 살펴볼 필요가 있다.

1. 국민 전체를 위해서 공공의대가 필요한가?

의료는 기본적으로 국민을 위해서 제공되는 것이고 기존의 의대는 모두 국민을 위해서 의료서비스를 제공하기 위해서 필요한 인재를 기르기 위해서 존재하고 있다. 이러한 관점에서 보면 공공의대가 추가로 필요하지 않다

2. 저소득층이나 의료 취약지역을 위해서 공공의대가 필요한가?

저소득층을 위한 의료기관이나 취약지역(의사가 근무하고자 하지 않는 지역)에서 일할 의사를 양성하고자 공공의대가 필요하다는 주장은 근거가 없다. 이들을 양성하는 의학교육이 기존의 의학교육과 다른 점이 없기 때문이다. 이 두 가지 문제는 국가가 시스템으로 해결하여야지 특수한 의대의 설립으로 해결될 수 없다.

3. 전체 국민의 건강을 지키기 위해서(감염병 등의 관리를 위해서) 공공의대가 필요한가?

의과대학은 감염만 가르치는 곳이 아니다. 감염 예방은 국민의 건강을 지키는 것은 정부가 만든 시스템에서 일하는 직원

을 통해서 이루어진다. 그런 제도를 만들고 의사를 배치하고 전문가를 양성하는 것이 국가의 역할이다. 공공의대를 나온다고 그런 곳에서 일하라고 하는 것은 앞과 뒤가 바뀐 발상이다. 감염병에 관심을 가진 의사를 뽑아서 운영하는 것이 자발성을 이용하는 방법이다.

이외에도 기초연구를 위해서 특수분야(구급의학 등)를 위해서 공공의대가 필요하다는 주장이 있으나 같은 이유에서 근거가 부족한 주장일 뿐이다. 다만 우리 같은 특수한 상황에 있는 국가에서는 군진 의학을 유지할 필요가 있다고 생각이 들지만 그런 일이 발생하면 안 되겠으나 유사시에는 보훈병원 등을 포함한 모든 병원을 동원하여야 되기 때문에 평시에는 이에 대한 계획과 훈련이 오히려 필요하지 국방의대 등이 꼭 필요하다고 생각되지 않는다. 이런 이론적인 논란을 내려놓더라도 정치권과 행정부는 다른 생각을 하고 있지 아닌가 하는 의구심이 들기도 한다. 의사집단을 이익단체로 규정하여 이에 장기적으로 대항하기 위한 다른 집단을 만들려 하는 것이 아닌가 하는 피해 의식이 작동되는 것은 본인 본인의 느낌이 아니기를 바란다.

우리나라는 선진국이 되었다. 의료수준도 이에 어울리는 질적 향상을 기울여야 할 것이다. 의료는 국가의 정책에 의해서 왜곡되고 있다. 의료 저수가에 의해서 고수입이 보장되는 미용성형으로 의사의 상당 부분이 집중하고 있다. 대형병원에서는 비슷한 보수를 받기 때문에 힘든 분야의 의학은 지원자가 줄어들고 있다. 공공의대를 세워서 개선하는 것보다는 좋은 시스템을 마련하여 어려운 분야를 지원하는 의사를 우대하여 의료서비스를 정상화하고 의료의 질이 향상되도록 노력하는 편이 국민을 위한 정책이라고 생각된다. [HeartBit](#)

WEBSITE GRAND OPEN

Medical Magazine 온라인 회원가입

움트 메디컬매거진을 온라인으로 만나세요



- 움트 매거진 웹사이트 회원가입 안내 -

1. 옆의 QR코드로 움트매거진 웹사이트로 접속하신 후
2. 화면의 가장 밑에 있는 **신청하기 버튼 클릭!**
3. 구독을 원하시는 매거진을 선택하신 후, 이메일을 남겨주시면
구독자의 이메일로 움트매거진 웹사이트를 접속해서
볼 수 있는 **News Letter**를 보내드립니다.

Tel : 070-4818-8500 이나 EMAIL : cbo@e-umt.com
으로 문의하시면 움트매거진 정기구독회원가입이 더 빠릅니다.



QR코드 접속 ▲
매거진 웹사이트 바로가기

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

“ 인지장애의 예방/치료제 ”

김 광 일

서울의대 분당서울대학교병원



치매는 노인 환자와 그 가족들이 매우 두려워하는 질환이다. 치매는 단일 질환이 아니라 인지기능 저하로 인한 신체 기능제한 및 행동 증상 등이 문제를 특징으로 하는 증후군이기 때문에 치료제 개발이 쉽지 않다. 특히 질병 경과를 개선시키고 예후에 영향을 미치는 약제는 아직까지 개발되지 못한 상황이다. 하지만, 노년기의 대표적인 만성질환 (고혈압, 당뇨병 등)을 효과적으로 잘 관리하고, 생활습관 교정(운동, 금연, 체중관리 등)을 성실하게 유지하면 치매의 발생위험을 줄인다는 근거가 많기 때문에 현재 실행 가능하고 효과적인 예방법을 잘 준수하는 것이 보다 더 중요하다.

서론

치매는 노인 인구의 증가로 인해 최근 가장 많은 관심을 받고 있는 질환이며, 일반인들이 가장 두려워하고 있기 때문에 노인 환자를 진료하는 임상 의들이 관심을 가져야 하는 질환이다. 알츠하이머병으로 대표되는 치매의 근본적인 치료제가 없는 현실에서 치매의 발생을 예방하거나 발병을 늦추는 방법에 대해 이해하고 노력해야 할 것이다.

본 원고에서는 현재 널리 사용되고 있는 인지장애의 예방, 치료제의 근거를 살펴보고, 새로운 약제의 개발에 관한 전망을 고찰해보고자 한다. 또한, 대표적인 내과질환인 고혈압, 당뇨병, 고지질혈증과 치매의 상관관계를 알아보고, 노인에서 치매의 발생을 예방하기 위한 만성질환의 관리전략에 대해 최근까지 밝혀진 근거를 중심으로 살펴보도록 하겠다.

본론

가. 인지장애 치료제 현황

치매는 기억력, 판단력, 실행력, 추상적 사고력 등 다발성 인지기능의 장애로 일상생활 수행하는 능력의 장애를 초래하는 질환군이다. 알츠하이머 질환과 혈관성 치매 등 다양한 원인 질환이 치매를 일으킨다. 치매는 아직 완치 가능한 치료제가 없어, 체계적인 돌봄과 함께 약물치료를 보완할 수 있는 비약물 치료가 중요하다. 또한, 인지기능을 유지하고 저하를 예방할 수 있는 조치를 통해 치매를 예방하는 것이 매우 중요하다.

1) Cholinesterase inhibitor

Acetylcholinesterase(AChE)의 활성을 억제하여 acetylcholine의 분해를 억제함으로써 신경접합부의 아세틸콜린 농도를 증가시켜 인지기능의 향상을 유도한다. 현재 donepezil (Aricept®), rivastigmine(Exelon®), galantamine(Reminyk®) 이 FDA 승인을 받고 전 세계적으로 사용 중에 있다. cholinesterase inhibitor는 오심, 구토, 식

욕감퇴, 복통 등의 소화기 계통의 부작용이 흔해 노인 환자에
서 사용할 때 순용도가 떨어지는 단점이 있다. 이들 약제는 치
매의 진행속도를 저하시켜 요양 시설의 입소를 늦추고 돌봄
비용을 감소시키는 효과가 관찰되나 경도 인지장애 환자에서
치매를 예방하지는 못하는 것으로 알려져 있다.

2) NMDA 수용체 길항제

알츠하이머병에서 NMDA 수용체는 glutamate에 의해 활
성화되어 흥분독성과 신경퇴행을 유발한다. 또한, 비정
상적 과활성은 A β 와 tau 단백질의 생성 증가에 관여한
다. memantine(Ebixa®)은 비경쟁적 NMDA 수용체 길
항제로서 glutamate의 과활성을 억제한다. 부작용은
cholinesterase inhibitor와 비교하였을 때 상대적으로 드
물게 나타나지만, 두통, 기면, 피로, 불안, 초조 등이 있다.
memantine은 경증-중증도(moderate-to-severe)에서 그
효과가 승인되었다.

3) Choline alfoscerate

Choline alfoscerate는 뇌에 아세틸콜린의 전구체인 콜린
을 증가시켜 인지기능을 개선시키고자 한다. 아세틸콜린은
기억력과 근육계를 조절하는 신경전달물질이지만 알츠하이
머병 환자나 치매 환자에서는 그 농도가 낮아져 있어 외부에
서 투여함으로써 아세틸콜린의 생성을 증가시켜 증상 개선
을 도모한다. Choline alfoscerate는 Blood Brain Barrier (이
하 BBB)를 통과하여 뇌내로 들어가게 되는데 섭취되는 양 중
45% 정도가 이 BBB를 통과하여 뇌내로 유입된다. Choline
alfoscerate의 대표적인 임상연구는 ASCOMALVA Trial인데
donepezil과 병합 사용 시 증상의 악화를 예방하는 것으로 보
고된 바 있다. 최근 치매의 예방효과에 관한 논란으로 이전과
같이 광범위한 사용은 위축될 것으로 예상된다.

4) 기타 뇌기능 개선제

은행잎 추출물, 비타민 E, selegiline, cerebrolysin 등이 뇌
기능을 개선시키고 치매 발생을 예방할 수 있을 것으로 기대
하고 사용된다. 하지만 이들 약제가 실제 인지기능 저하 및
치매를 예방하는가에 대해서는 명확하게 밝혀진 바가 없고,

은행잎 추출물(*Ginkgo biloba*)의 경우 치매를 예방하지 못
하였다.¹

나. 인지장애 예방 치료제 개발 전망

치매 치료제는 콜린성 신경계 조절, 신경보호 약물 등의 “증
상개선 목적”으로 사용하는 약물이 있고, 아밀로이드 베타 생
성/용집을 억제하거나, 아밀로이드 베타 백신, 타우 단백질
관련 치료제인 “질환 조절제”, 그리고 그 외 항산화제, 콜레스
테롤 합성 저해제 등의 기타 치료제로 나눌 수 있다. 알츠하이
머 치매의 새로운 치료제로 아밀로이드 이론에 따른 여러 약
제가 개발되어 임상시험이 수행되었지만 아직까지 치매를 예
방하고, 환자의 예후를 뚜렷하게 개선시키는 약제가 없었다.
이로 인해 아밀로이드 이론에 대한 의심이 제시되고 있지만,
질환이 발생하기 훨씬 이전부터 병적 상태가 진행된다는 점
을 고려할 때는 아직까지 논란의 여지는 남아있다. 향후 알츠
하이머 치매에 관한 병태생리 연구로 기전에 대한 명확한 규
명이 진전되면 질환의 진행을 억제할 수 있는 약제 개발에 큰
도움을 받을 것이다(그림 1).

다. 내과 질환 관리를 통한 치매 예방

1) 고혈압

고혈압은 혈관성 치매의 원인이 되는 뇌혈관질환과 밀접하게
관련되어 있으며, 혈압을 조절하면 뇌혈관질환의 발생을 효과
적으로 감소시킬 수 있기 때문에, 고혈압은 치매, 특히 혈관성
치매 발생의 유의한 위험인자이다. 특히 중장년기의 혈압 수치는
향후 치매의 발생 위험과 밀접하게 관련되어 있다는 사실이
잘 밝혀져 있는데, 흥미롭게도 혈관성 치매뿐 아니라 알츠
하이머 치매의 발생과도 관련성이 보고되고 있다(그림 2).³

하지만, 아직까지 고혈압 치료, 특히 노인 환자에서 고혈압 치
료가 치매의 발생을 감소시킬 수 있는가에 대해서는 명확하
게 밝혀지지 않았다. HYVET-COG, SPRINT-MIND 연구 결과
에서는 고혈압 치료군에서 치매 발생이 유의하게 감소하지
않았으나, 사망률의 이득이 관찰되어 연구가 조기에 중단된
점을 고려하면, 혈압 조절에 따른 이득이 추후에 관찰되는 측
면을 고려해야 할 것이다. 한편 고혈압 치료와 치매 발생에 관

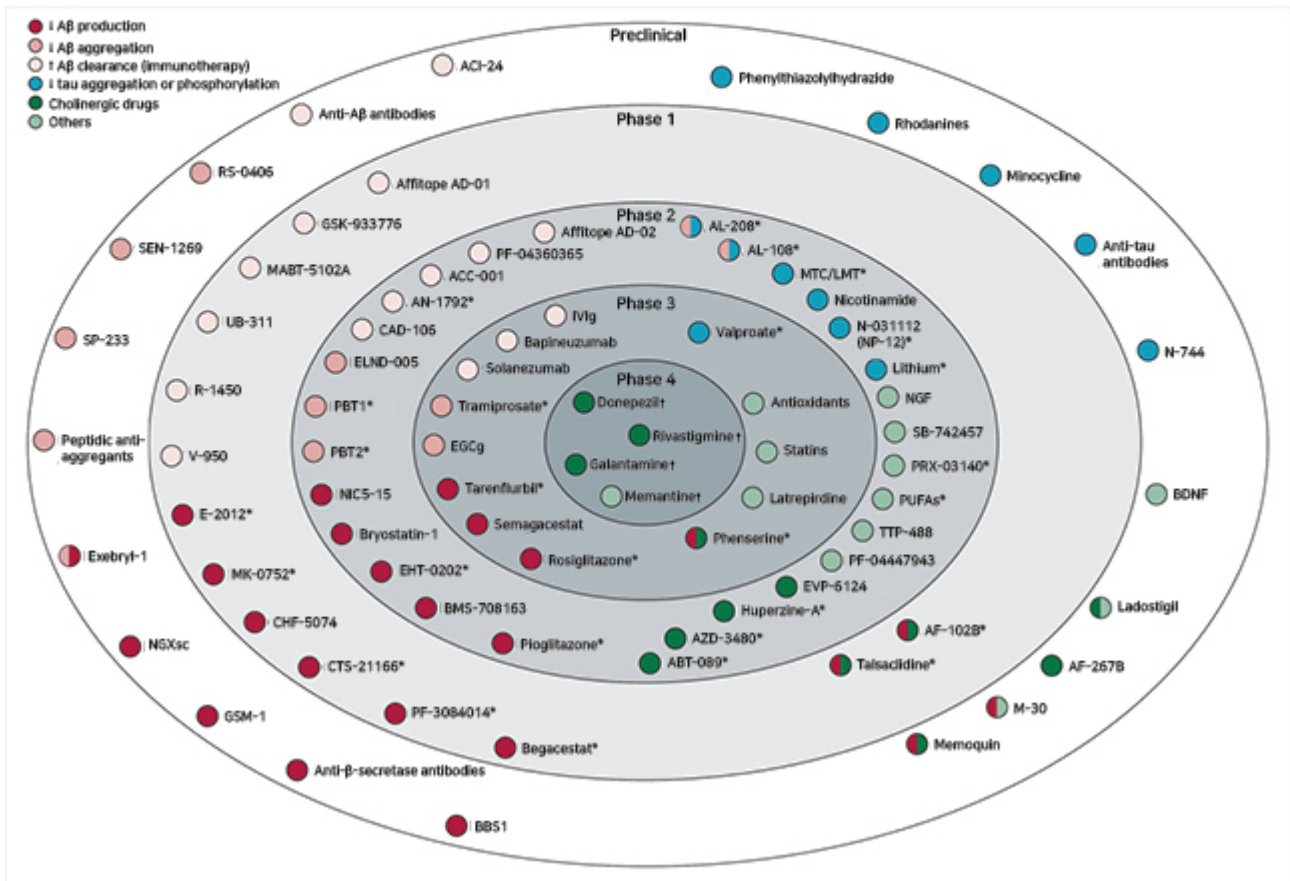


그림 1. 알츠하이머 치매의 치료제 개발 현황²

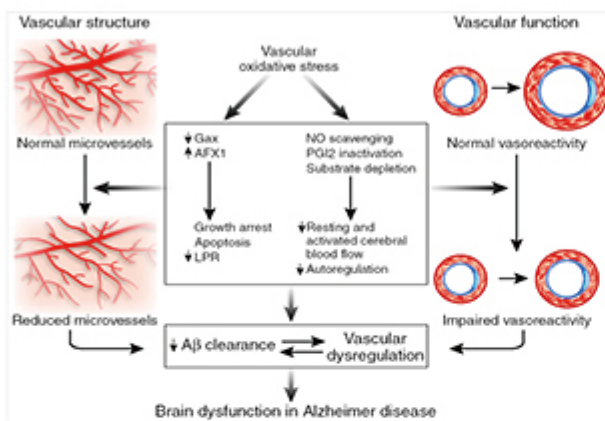


그림 2. 알츠하이머 치매 환자에서 관찰되는 혈관의 변화와 이로 인한 뇌기능 저하

한 연구를 메타분석 하면 수축기 혈압을 10mmHg 감소시킬 때 치매 발생위험은 12% 감소한다. 따라서 치매 예방을 위해서는 적극적인 혈압 관리가 매우 중요하다.

2) 당뇨병과 치매

당뇨병도 혈관합병증 발생으로 인해 혈관성 치매의 발생위험을 증가시킨다(그림 4). 한편, 당뇨병 환자에서도 알츠하이머 치매 등의 퇴행성 뇌질환에 의한 치매 발생이 증가되는 것으로 알려져 있는데 특히 고혈압과 마찬가지로 중장년기의 당뇨병은 노년의 치매 발생 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

한 가지 흥미로운 사실은 치료받는 당뇨병 환자에서는 고혈당뿐만 아니라 저혈당도 치매의 발생위험을 증가시킬 수 있기 때문에 과도한 혈당 저하는 오히려 치료받는 노인 당뇨병 환자에서는 위험할 수도 있겠다. 이러한 이유로 최근 발표되는 진료지침에서는 환자의 건강 상태를 고려하여 혈당의 목표치를 제시해주고 있어, 획일적인 접근방식보다는 노인의 여명과 건강 상태, 그리고 동반 질환을 고려한 치료가 필요하겠다(그림 5).

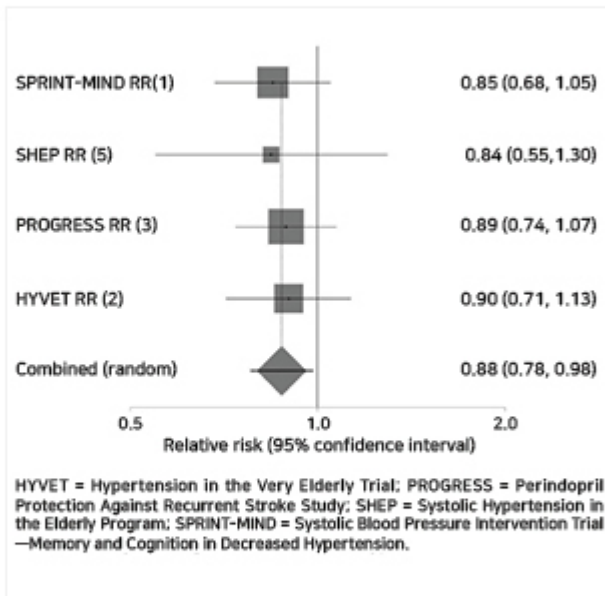


그림 3. 혈압 조절이 치매 발생에 미치는 영향

3) 고지혈증과 치매

노인환자에게서도 스타틴을 사용하여 콜레스테롤 수치를 조절하는 것이 뇌혈관질환 예방을 통한 혈관성 치매 발생위험을 낮출 수 있을 것으로 기대된다. 하지만 과도하게 LDL 콜레스테롤을 저하시킨 경우에 출혈성 뇌혈관 질환의 발생위험이 증가한다는 결과가 보고되고 있어, 특히 혈압이 잘 조절되지 않거나, 이전에 출혈성 뇌혈관질환의 병력이 있는 환자에서 과도하게 콜레스테롤 수치를 낮추는 것은 주의가 필요하겠다. 한편, 스타틴은 Amyloid- β 생성 또는 수용체 결합과정을 억제하고, 항염증, 항산화 기전을 통해 알츠하이머 치매의 발생을 감소시킬 수 있을 것으로 기대되었다(그림 6). 하지만 심바스타틴 및 아토르바스타틴을 이용한 임상시험에서 스타틴 사용이 치매의 발생을 유의하게 줄이지는 못하였다. 하지만 단기간에 효과를 평가하기에는 제한이 있고, 특히 이미 치

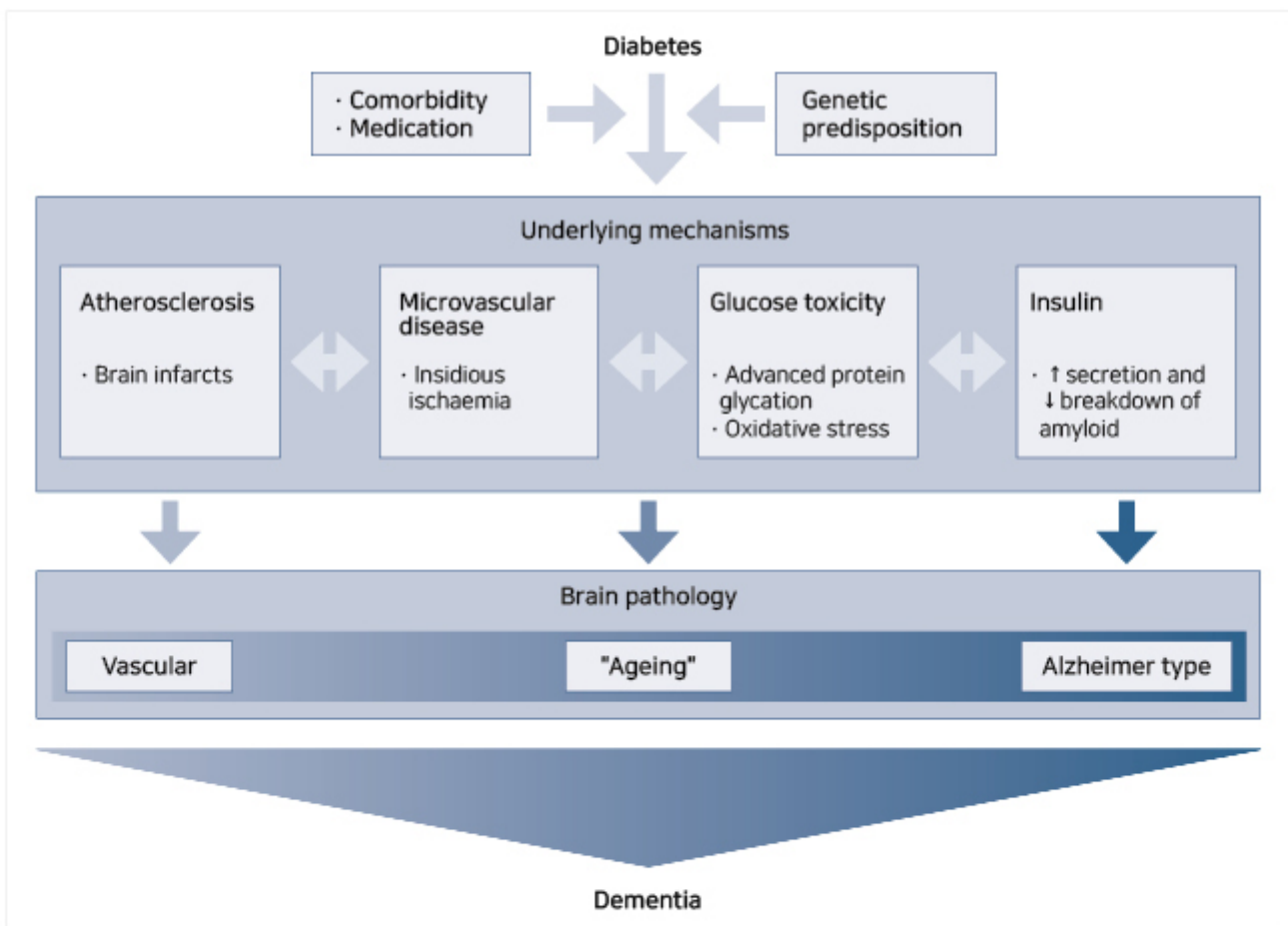


그림 4. 당뇨병에 의한 인지기능 저하의 병태생리기전*

	Independent or robust	Frail or mild disability	Moderate or severe disability or cognitive impairment	End of life
HbA _{1c} concentration	Range 7-7.5% (53-59 mmol/mol)	Range 7-8% (53-64 mmol/mol)	<8.5% (<69 mmol/mol)	Avoid symptomatic hyperglycaemia
Systolic/diastolic blood pressure	<140/90 mm Hg	<140/90 mm Hg	<150/90 mm Hg	Avoid short-term life-threatening blood pressure levels
LDL cholesterol	<2 mmol/L; individualised in people aged ≥80 years	Individualise	Not necessary	Not necessary
HDL cholesterol	>1 mmol/L	Individualise	Not necessary	Not necessary

그림 5. 노인 당뇨병 환자의 건강상태에 따른 치료목표⁵

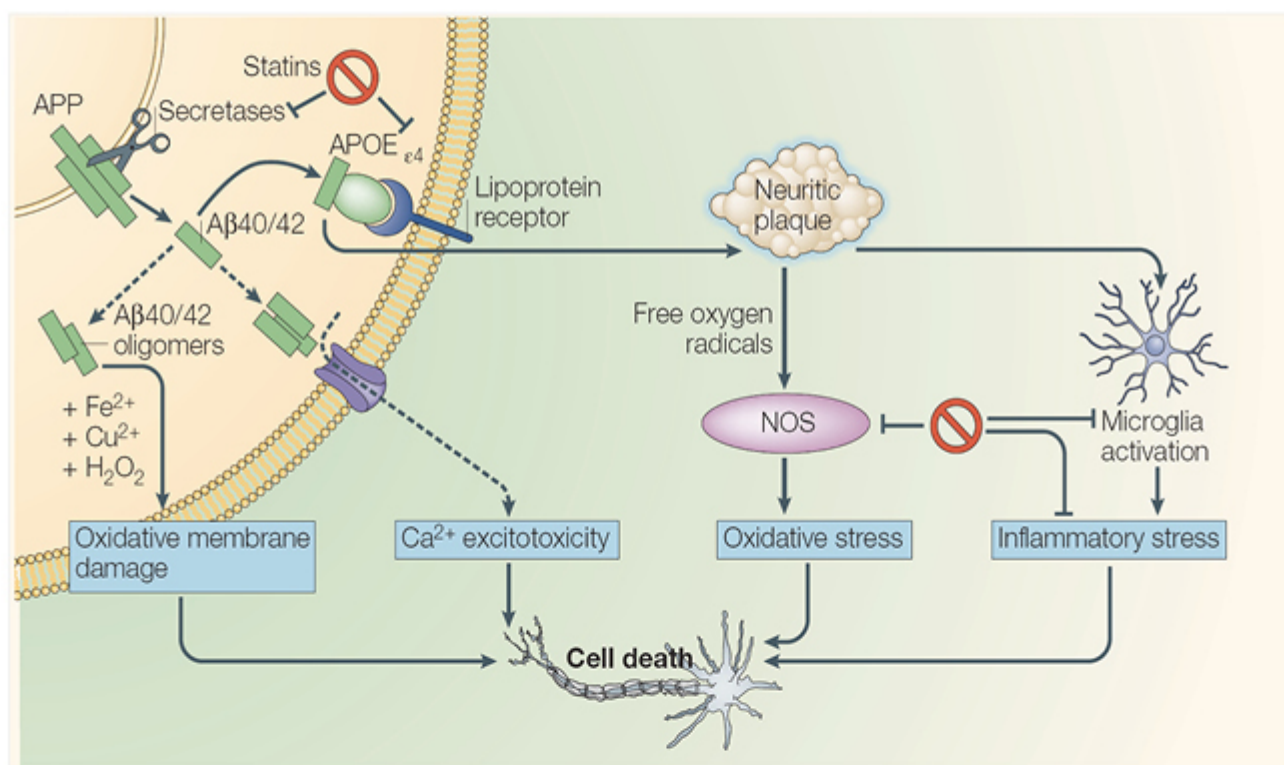


그림 6. 스타틴이 알츠하이머 치매의 발생에 미치는 영향⁶

매의 증상이 발생한 환자에서 약제를 사용하기 시작하는 것은 질병의 경과를 효과적으로 예방할 수 없다고 생각되기 때문에 보다 일찍, 질병의 증상이 발생하기 이전, 고위험군을 대상으로 연구가 수행되면 스타틴의 치매 예방 효과에 대해 더욱 확실하게 알 수 있을 것으로 생각된다.

결론

치매는 노년기 건강 및 삶의 질에 큰 영향을 미치며, 개인뿐 아니라 가족과 사회의 돌봄 부담을 증가시키는 질환이다. 아직까지 치매를 예방하는 데 효과적인 약제가 개발되어 있지

는 않으나 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등을 잘 관리하고 운동, 사회적 관계유지, 금연, 적정 체중 유지 등을 통해 치매 발생을 줄일 수 있다는 근거가 있다.^{7,9} 건강한 노년 생활을 위해서는 중장년기부터 이들 만성질환에 대한 효과적인 관리를 통해 인지기능 저하를 예방하려는 시도가 더 효과적이고 많은 이득을 가져올 수 있을 것으로 생각된다. **HeartBit**

참고문헌

1. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, Lopez OL, Burke G, Carlson MC, Fried LP, Kutler LH, Robbins JA, Tracy RP, Woolard NF, Dunn L, Snitz BE, Nahin RL, Furberg CD and Ginkgo Evaluation of Memory Study I. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;300:2253-62.
2. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P and Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*. 2010;9:702-16.
3. Iadecola C. Rescuing troubled vessels in Alzheimer disease. *Nat Med*. 2005;11:923-4.
4. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C and Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5:64-74.
5. Sinclair A, Dunning T and Rodriguez-Manas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3:275-285.
6. Menge T, Hartung HP and Stuve O. Statins--a cure-all for the brain? *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:325-31.
7. Brasure M, Desai P, Davila H, Nelson VA, Calvert C, Jutkowitz E, Butler M, Fink HA, Ratner E, Hemmy LS, McCarten JR, Barclay TR and Kane RL. Physical Activity Interventions in Preventing Cognitive Decline and Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018;168:30-38.
8. Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, Hemmy LS, Butler M, Davila H, Ratner E, Calvert C, Barclay TR, Brasure M, Nelson VA and Kane RL. Pharmacologic Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018;168:39-51.
9. Fink HA, Linskens EJ, MacDonald R, Silverman PC, McCarten JR, Talley KMC, Forte ML, Desai PJ, Nelson VA, Miller MA, Hemmy LS, Brasure M, Taylor BC, Ng W, Ouellette JM, Sheets KM, Wilt TJ and Butler M. Benefits and Harms of Prescription Drugs and Supplements for Treatment of Clinical Alzheimer-Type Dementia. *Ann Intern Med*. 2020;172:656-668.

고관절 치환술과 코발트 독성에 의한 심부전 증례

이 상 언
울산의대 서울아산병원



AT A GLANCE

코발트 독성은 드물지만, 심부전을 일으키는 중요한 원인이다. 원인이 분명치 않은 심부전 환자에서는 고관절 수술을 받은 병력을 확인하고 특히 재수술을 받은 경우나 고관절에 통증을 호소하는 경우에는 드물지만, 코발트 독성에 의해 심부전이 발생할 수 있음을 유념하고 혈중 코발트 농도 검사를 고려해 보는 것이 추천된다.

인공 관절은 고관절 질환 환자의 삶의 질에 향상을 가져왔으나 인공 관절 치환 후에 발생하는 골용해와 삽입물의 해리는 고관절 치환술의 주요한 합병증으로 환자들의 삶의 질을 떨어뜨리고 생명은 단축시키는 주요 원인으로 보고되고 있다. 특히, 인공 관절 재료로 빈번히 사용되는 코발트는 해리되어 혈액 내로 흡수되었을 때 심부전을 유발할 수 있는 것으로 보고되었다.

46세 남자환자가 NYHA class 3의 호흡곤란을 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 1년 전 총수술기염으로 치료를 받았고 당시 고혈압과 stage 3a의 만성신부전을 진단받았다. 응급실 내원 당시 심박 수는 102회로 상승해 있었으며 심전도에서 낮은 voltage QRS가 관찰되었고 흉부 사진상 심비대(CT ratio 66%)와 흉수가 관찰되었다(그림1). 심초음파 상에서 좌심실의 두께가 전반적으로 두꺼워져 있었으며 좌심방, 우심방 모두 확장되어 있었다. 좌심실 심박출

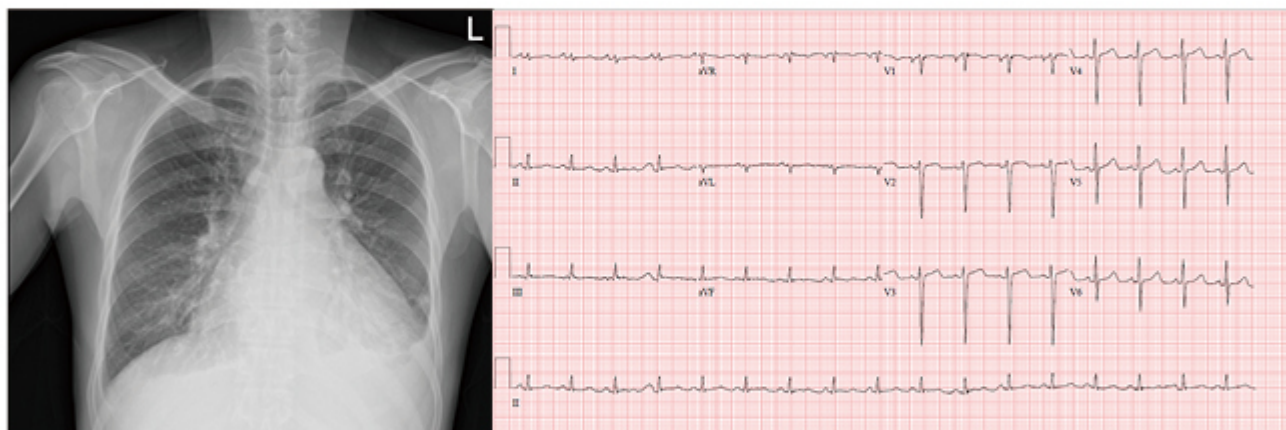


그림 1. 응급실 내원시 흉부사진에서 심장의 비대와 흉수가 관찰되며, 심전도 상에서 낮은 voltage QRS가 보인다.

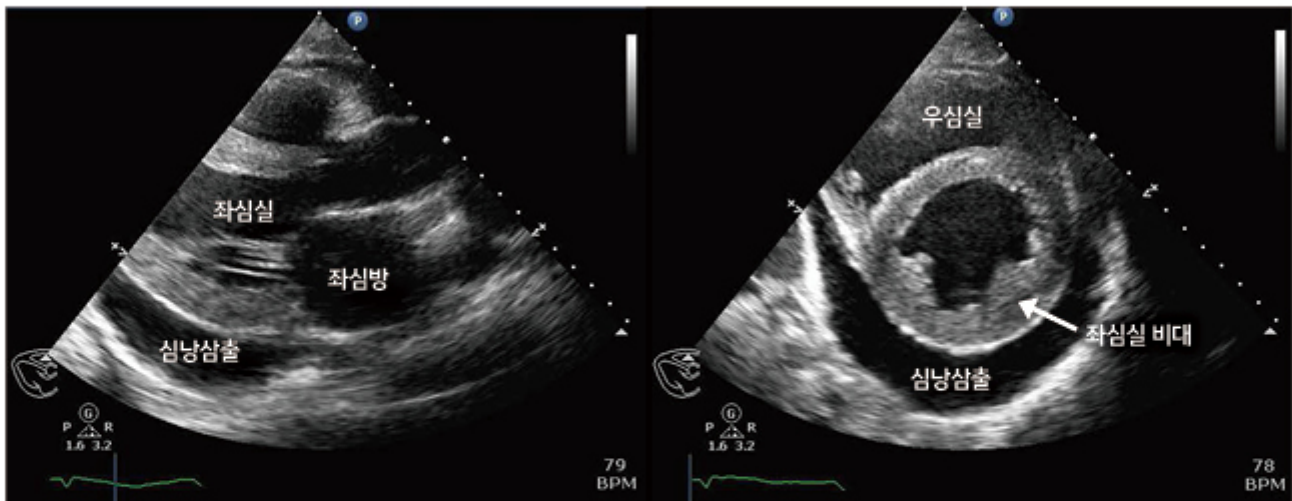


그림 2. 응급실 내원시 심초음파 소견. 좌심실벽이 두꺼워져 있으면 심낭삼출이 관찰됨.

률은 24%로 감소되어 있었으나 좌심실의 크기는 증가하지 않았으며 중등도의 심장막삼출이 관찰되었다(그림 2). 혈액 검사상 creatinine은 2.9mg/dL로 상승해 있었고, B-type natriuretic peptide는 >5,000pg/mL, troponin I는 0.406 ug/L, CK-MB는 17.6 ng/mL로 상승해 있었다.

상기 결과를 바탕으로 아밀로이드증과 같은 침습성 심근병증(infiltrative cardiomyopathy)를 의심하여 심장조직검사를

시행하였으나 심장조직 검사상에서는 심근 퇴화 소견 외 다른 특이 소견이 관찰되지 않았다. 이에 이노제 치료 후 안정되어 beta-blocker와 digoxin을 추가로 처방받고 퇴원하였다.

퇴원 1개월 후 다시 호흡곤란이 발생하여 응급실에 내원하였고 심장막삼출이 증가하여 심장눌림증(cardiac tamponade)가 관찰되어 응급 심낭천자를 시행하였다. 이후에도 환자의 심부전과 신부전을 진행하여 응급 투석을 시작하였고 체외막성산소화장치(extracorporeal membrane oxygenation)를 삽입하였으며 심장-신장 동시 이식을 받았다. 심장-신장 이식 후 안정된 상태에서 이식 신장에 대한 검사를 위해 시행한 복부 CT 검사에서 오른쪽 엉덩이 근육에 8cm의 석회화된 종양이 관찰되었고(그림 3), 이에 시행한 MR 검사에서 metallosis가 확인되었고 오른쪽 인공관절 cup의 위치의 이상이 관찰되었다.

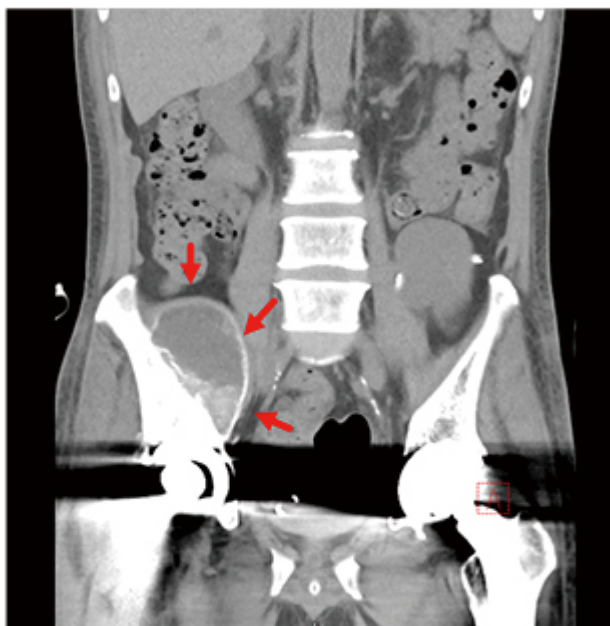


그림 3. 복부 CT 상 발견된 엉덩이 근육 부위의 종괴

이에 고관절 수술에 대한 자세한 병력을 확인한 결과 환자는 14년 전 대퇴골두 골괴사(femoral head osteonecrosis)로 양쪽 고관절 모두 세라믹-세라믹 관절면을 이용한 인공관절 치환술을 받았고, 5년 뒤 오른쪽 인공관절의 세라믹 머리 부분의 손상으로 코발트-폴리에틸렌 관절면 인공관절 치환술을 다시 받았다. 이후 4년 뒤 다시 고관절 수술을 받았는데 이때 기록은 명확하지 않다. 이에 시행한 혈중 코발트 농도는 111.98 ug/L로 상승해 있었다. 심장이식 때 적출한 심장의 병리학적 소견에서는 lipofuscin pigment와 myocyte

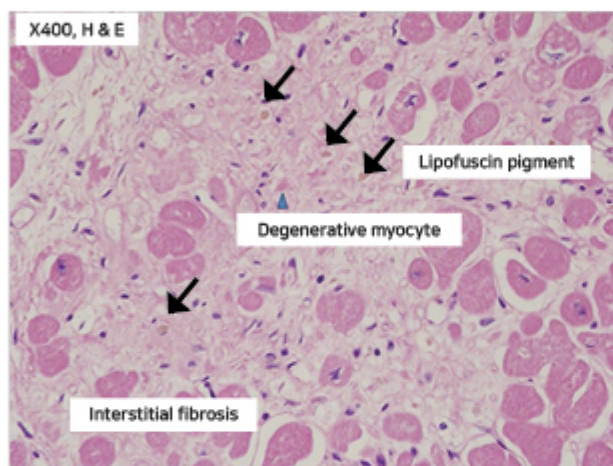


그림 4. 적출 심장의 병리 소견. 섬유화와 vacuolization 그리고 lipofuscin pigment가 관찰된다. [hematoxylin-eosin (H&E) stain, original magnification $\times 400$]

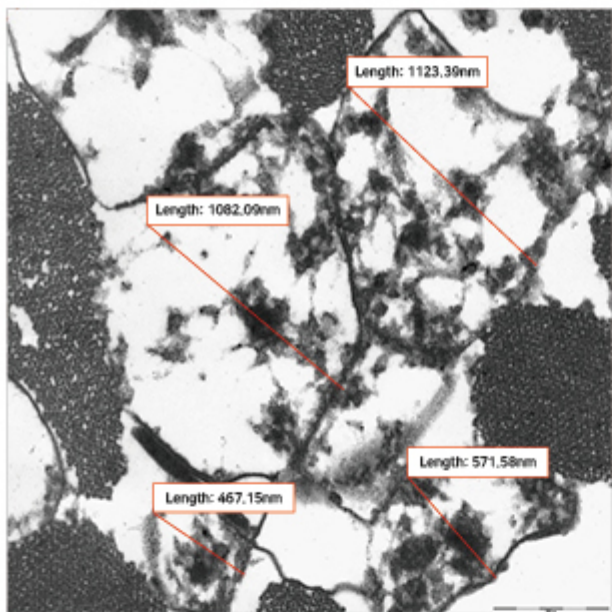


그림 5. 적출 심장의 전자현미경 소견. 미토콘드리아의 부종과 cristae 및 outer membrane의 손상 및 코발트 독성의 특징적인 소견인 0.3~0.4 μm 의 dense, osmophilic, intramitochondrial particles이 관찰됨 ($\times 40,000$).

vacuolization(그림 4)이 관찰되었으며 전자현미경 검사에서 미토콘드리아의 부종과 cristae 및 outer membrane의 손상 및 코발트 독성의 특징적인 소견인 0.3~0.4 μm 의 dense, osmophilic, intramitochondrial particles이 관찰되었다(그림 5).

심장이식 30일 후 고관절 수술을 통해 metallosis를 제거하고 인공관절의 cup을 교체하였다(그림 6). Edeate calcium disodium [EDTA]로 chelating 치료를 하였으며 1개월 후 28.74 $\mu\text{g/L}$ 로 감소하였다.

코발트의 심장 독성은 1960년대 퀘벡에서 맥주를 많이 마시는 사람들에서 심근병증이 많이 발생했던 것으로 처음 보고되었다. 당시 코발트는 맥주의 거품을 안정시키기 위해 많이 사용했다. 당시 환자들도 본 케이스의 환자와 유사한 특징을 보였다. 갑자기 발생하여 빠르게 진행되는 좌우 심실 부전, 낮은 QRS voltage, 그리고 심낭삼출을 보였으며 심인식 속으로 진행하여 사망률이 10~40%에 이르렀다. 최근에도 인공관절 수술을 받은 환자들에서 코발트 독성에 의한 심부전이 드물게 보고되고 있다. 이러한 환자들에서 드물지만, 그 원인을 밝히지 못하면 심장이식 후에도 다시 심부전이 진행하여 사망에 이를 수 있으므로 가능성이 있는 환자일 경우에는 의심을 하고 혈중 코발트 농도를 측정하여 인공 관절 주변에 metallosis가 없는지 확인해 봐야 한다.

코발트의 경우 EDTA, sodium 2, 3-dimercaptopropane sulfonate, dimercaprol and N-acetyl cysteine, 등으로 chelation 할 수 있다는 보고들이 있다. 본 환자에서도 수술을 통한 metallosis제거와 함께 EDTA를 이용한 chelation 치료를 통해 코발트 농도를 낮출 수 있었다. 본원에서는 좀 더 일찍 코발트 독성을 발견하여 chelation만으로도 심부전이 호전된 환자 케이스도 있다. 따라서 원인이 분명치 않은 심부전 환자에서는 고관절 수술을 받은 병력을 확인하고 특히 재수술을 받은 경우나 고관절에 통증을 호소하는 경우에는 드물지만, 코발트 독성에 의해 심부전이 발생할 수 있음을 유념하고 혈중 코발트 농도 검사를 고려할 것을 추천한다. [HeartBit](#).

참고문헌

1. Gilbert, C.J., et al., Hip pain and heart failure: the missing link. *Can J Cardiol*, 2013. 29(5): p. 639 e1-2.
2. Machado, C., A. Appelbe, and R. Wood, Arthroprosthetic cobaltism and cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*, 2012. 21(11): p. 759-60.
3. Smith, S.W., The Role of Chelation in the Treatment of Other Metal Poisonings. *J. Med. Toxicol*, 2013. 9: p. 355-369.
4. Morin, Y., A. Tetu, and G. Mercier, Cobalt cardiomyopathy: clinical aspects. *Br Heart J*, 1971. 33: p. Suppl:175-8.
5. Morin, Y., A. Tetu, and G. Mercier, Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy: clinical and hemodynamic aspects. *Ann N Y Acad Sci*, 1969. 156(1): p. 566-76.
6. Pazzaglia, U.E., et al., Cobalt, chromium and molybdenum ions kinetics in the human body: data gained from a total hip replacement with massive third body wear of the head and neuropathy by cobalt intoxication. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2011. 131(9): p. 1299-308.
7. Repo, E., et al., Capture of Co(II) from its aqueous EDTA-chelate by DTPA-modified silica gel and chitosan. *J Hazard Mater*, 2011. 187(1-3): p. 122-32.
8. Giampreti, A., et al., N-Acetyl-Cysteine as Effective and Safe Chelating Agent in Metal-on-Metal Hip-Implanted Patients: Two Cases. *Case Rep Orthop*, 2016. 2016: p. 8682737.
9. Kim CH, Ryu JJ, Jeong MY, Kim JW, Chang JS, Yoon PW. Serum Metal Ion Levels in Cementless Metal-On-Metal Total Hip Arthroplasty: Long-Term Follow-Up Trends. *J Arthroplasty*. 2019 Mar;34(3):534-537.



onglyza
Control, you can trust.

P2016-0121(20160128)V1.1C

근육과 뼈 건강을 위한 든든한 한 컵!

정상적인 면역기능에서 장건강/배변까지 간편하게~
산양유단백 등 5대 단백질과 8종 기능성분 플러스+



하이~하이~
하이문이야~♪

- 근육을 위한 단백질 밸런스(동물성:식물성=6:4)
- 정상적인 면역기능을 위한 아연
- 뼈 건강을 위한 칼슘, 마그네슘, 비타민D
- 장건강, 배변을 위한 프리바이오틱스
- 활발한 신진대사를 위한 비타민
- 콜라겐 500mg, 류신 2000mg 함유(부원료)

5대
균형
단백질

8종
기능성
영양소

구입 상담 02-2049-2066

하이문 프로틴밸런스

트롯신사 장민호



www.foodis.com

※유동기질 확인하여 식품선택 올바르게
※본 제품은 질병의 예방 및 치료를 위한 의약품이 아닌 건강기능식품입니다

대한민국 유명 상권
유동인구가 이어지는
변하지 않는 동성로 가치
동성로 100년 상권

460여개 의료복지시설 밀집
고정수요가 365일 이어지는
흔들리지 않는 의세권 가치
경대병원 메디컬 상권



병원 개원, 실력만큼 중요한건 입지다!

동성로 **SK** Leaders' VIEW Avenue



동성로 100년 상권의 시그니처 상업시설 - 동성로 SK리더스뷰 애비뉴

연1천2백만의
압도적 유동인구

병원개원에 최적화된
경북대병원 안접

동성로를 대표하는
랜드마크 상업시설

주변 주차시설 대비
여유로운 주차공간

3~4층에 조성될
전문 메디컬존

SK 건설

11월 OPEN (예정)
(상업시설) 1~4층

세제 한국토지신탁
세금 SK 건설

주최 KfB

053) 256-8402



※상기 CG 및 이미지는 소비자의 이해를 돕기 위한 것으로 실제와 차이가 있을 수 있습니다. ※상기 CG에 표현된 건물 외관 등은 관련 상의 등 인·허가 관련 절차에 따라 실제 시공 시 변경될 수 있습니다. ※상업시설 MD는 현재 권장업종으로 입점 시 변경될 수 있습니다. ※상기 의료복지시설 현황은 당 사업지 반경 1km 기준, 소상공인시장진흥공단 상권분석 보고서 20. 10. 27일자 기준으로 입점 수는 변동될 수 있으며, 당사와는 무관합니다.