

Adriamycin을 사용한 환아에서 심초음파를 이용한 좌심실 기능의 평가 : 심근 수축력의 부하 비의존적 지표 및 휴식시와 운동시의 비교

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실

박병수 · 박혜영 · 이해용

Assessment of Left Ventricular Function with Echocardiography in Patients Treated with Adriamycin : A Load-Independent Index of Myocardial Contractility and Comparisons between Rest and Exercise

Pyoung Soo Park, M.D., Hye Young Park, M.D. and Hae Yong Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

Purpose : The aim of this study was to evaluate myocardial injury in children treated with adriamycin by echocardiography, which is non-invasive and safe measurement for children.

Methods : Left ventricular dimensions, wall stress, and contractile function were determined by echocardiographic methods in 17 patient recipients with adriamycin chemotherapy at rest(group 1) and during stress(group 2). Twenty age-matched normal subjects were established as control group.

Results : End-diastolic dimension was decreased in both groups(group 1; $92 \pm 7\%$ of normal, group 2; $87 \pm 8\%$ of normal, $P < 0.05$). Left ventricular end diastolic volume and wall mass were also decreased in both groups(group 1; $96 \pm 12 \text{ mL/m}^2$ and $145 \pm 18 \text{ g/m}^2$, group 2; $87 \pm 8 \text{ mL/m}^2$ and $137 \pm 16 \text{ g/m}^2$, respectively, $P < 0.05$ and $P < 0.05$) and group 2 showed lower values than group 1. Meridional end systolic stress(ESSm) was increased in both groups but there was no significant difference between the two groups(group 1; $52.6 \pm 6.2 \text{ g/cm}^2$, group 2; $63.5 \pm 8.5 \text{ g/cm}^2$, $P < 0.05$, normal value $45.7 \pm 3.5 \text{ g/cm}^2$). The load-independent relation of rate-corrected circumferential fiber shortening velocity(Vcfc) to ESSm has a significant abnormal change in 7 out of 17(41%) in group 1 and 12 out of 17(71%) in group 2.

Conclusion : The load-dependent systolic index, such as fractional shortening, may fail to show abnormality because of the compensatory changes in preload and afterload which can mask the impaired contractility. Therefore, systolic performance also should be monitored by a load-independent contractility index such as slope value of the end-systolic pressure-dimension relation and the position of the left ventricular stress-fiber shortening velocity after exercise. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:214-222)

Key Words : Adriamycin, Contractility, Load-independent index, Rest and exercise

접수 : 2001년 8월 29일, 승인 : 2001년 10월 26일
책임저자 : 이해용, 연세의대 원주기독병원 소아과
Tel : 033)741-1286 Fax : 033)732-6229
E-mail : leehy@wonju.yonsei.ac.kr

는 항암제로서, 유방암, 난소암, 방광암, 폐암, 위암, 신경모세포종, 악성 임파선 암, 윌름스 종양 등 대부분의 고형종양과 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병과 같은 혈액암에서 주된 항암제로 쓰이고 있다. 그러나, 이와 같은 광범위한 효능에도 불구하고 심독성이라는 중대한 부작용이 있어 사용에 제한을 받아왔으며 이러한 심독성은 약물투여를 중단한 뒤에도 수년간 계속되는 것으로 알려져 있다¹⁻⁴⁾. Anthracyclines으로 인한 심독성은 주로 확장성 심근병증으로 나타나는데, 이는 울혈성 심부전으로 발전되기도 한다. 이러한 심근손상은 축적용량과 비례하며, 총 축적용량이 550 mg/m² 이상일 경우에 약 30%에서 이러한 심근병증이 발생된다고 한다⁵⁻⁷⁾. 따라서 anthracycline이 포함되는 항암 화학요법을 시행할 경우에는 장기간에 걸친 심장기능의 평가가 필요하다. 이에 방사능 혈관조영술, SPECT, 심전도, 심초음파 등을 이용한 다양한 비침습적인 방법들이 doxorubicin으로 유발된 심기능 저하를 발견하는데 사용되어져 왔으나⁸⁻¹¹⁾, 그 민감도나 특이도, 정확도 등에 있어서 많은 논란이 있어왔다. 최근에는 심장초음파를 이용하여 심장기능의 저하여부를 평가하기 위한 여러 지표가 제시되고 있는데¹²⁻¹⁵⁾, 종래에 사용되었던 심장 수축력을 평가하기 위한 지표로는, 구혈율(ejection fraction, EF), 평균 섬유단축율(mean rate of circumferential fiber shortening), 분획단축율(percent of fractional fiber shortening, %FS) 등이 있다. 분획단축율은 전부하나 후부하의 영향하에 심장기능평가에 이용되거나 부하의 영향을 많이 받기 때문에 심근수축력의 근소한 변화에 대하여서는 정상기능을 가진 심장과 구별하기 어렵다^{16, 17)}. 즉, 심기능이 심하게 저하되어 있는 경우에는 기존의 심초음파 지표로도 진단 및 추적 관찰이 가능하지만, 심기능이 경하거나 심지어는 중등도로 저하되어 있을 때에도 명백한 심부전증이 생기는 한계시점이 올 때까지 보상 작용에 의해서 정상적인 심장기능이 유지되기 때문에 기존의 심초음파 지표로는 심기능의 저하를 발견하기가 쉽지 않다.

본 연구는 기존의 이러한 단점을 보완하고 가려져 있는(masking) 심손상을 알아내기 위한 심초음파 지표를 알아보고자 고안되었다. 저자들은 기존의 부하 의존적(load-dependent)인 지표에서 탈피하여, 부하 비의존적(load-independent) 지표인 수축기 말 좌심실 벽긴장도(left ventricular end-systolic wall stress)

와 심박수보정 원주상 섬유 단축속도(rate-corrected velocity of circumferential fiber shortening, VcFc)의 비를 이용하고자 하였다. 연구대상에는 이전에 adriamycin을 투여받고 2년이상 생존해 있는 암환자들이 포함되었으며 이들의 심근의 기능을 평가하였다. 아울러 adriamycin의 투여량, 암의 종류, 진단될 당시의 연령, 종격동 방사선 요법 여부, 그리고 병용 투여했던 항암약물의 종류 등을 단면 조사법을 이용하여 조사하였다(Table 1).

대상 및 방법

1. 대 상

소아 암환자로서 adriamycin을 사용했던 17명의 환아들을 대상으로 하였으며, 모든 환아에서 복합 항암화학 요법의 한 부분으로 adriamycin이 사용되었다. 모든 환아들은 항암치료를 끝내고 완전관해에 도달한 상태였으며 치료를 끝낸지 적어도 1.6년(1.6-18.7년)이 지난 상태였다. 축적용량은 60 mg/m²에서 585 mg/m²로 범위가 비교적 다양하였으며 모든 환아들은 임상적으로 안정된 상태로 간주되었다. 정상 대조군은 심장이상이 없다고 심장초음파로 확인된 20명이 포함되었으며, 연령군은 2세에서 21.5세였고 중간 연령값은 12.5세였다(Table 2).

2. 심초음파 연구

심초음파검사시 환아의 자세는 누운자세 혹은 약간 좌측 와위(left lateral decubitus position)로 하였다. 어둡고 조용한 방을 선택하였으며, 필요한 경우 진정(sedation)을 시행하였다. 심초음파와 심음도(phonocardiogram), 간접 경동맥추적(indirect carotid pulse tracing), 심전도 등을 시행하였고 수축기 및 이완기 혈압이 기록되었다.

3. 측정 및 계산

5회 심박수 동안 이완기 말(end diastolic, Ed)과 수축기 말(end systolic, Es)에 좌심실 내부용적과 후벽 두께를 각각 측정하였고 그 평균값을 계산하였다. 이완기 말은 QRS의 시작점으로 정의하였고, 수축기 말은 제 2심음중 첫번째 고주파 성분으로 추정하였다. 좌심실 분출시간(ejection time, ET)은 경동맥 추적을 이용하여 5회의 평균값을 취하였으며, R-R 간격의 제

Table 1. Other Drugs Used and Radiation Therapy in Study Subjects

Patients No.	Diagnosis	Other drugs used	Radiation therapy(cGy)
1	Rhabomyosarcoma	VCR [*] , CTX [†] , Actinomycin-D	3,000
2	Burkitt lymphoma	CTX, VCR, Ara-C [‡] , MTX [§] , VP-16	No
3	Neuroblastoma	CTX, VCR, VP-16, Cisplatin	No
4	AML	Ara-C, VCR, L-Asp [¶] , VP-16, 6-TG ^{**}	360
5	Burkitt lymphoma	CTX, VCR, Ara-C, 6-TG, MTX	No
6	Hepatoblastoma	CTX, VCR, 5-FU ^{††} , Bleomycin	No
7	Non-Hodgkin lymphoma	VP-16, CTX, MTX, L-Asp	No
8	Wilms tumor	Actinomycin-D, VCR	No
9	Hodgkin disease	Nitrogen mustard, VCR, Ara-C, CTX, MTX	No
10	Osteosarcoma	MTX, CTX, Actinomycin-D, VCR, Bleomycin, Cisplatin	No
11	Osteosarcoma	MTX, CTX	No
12	ALL	Ara-C, 6-TG, MTX, VCR, L-Asp	300
13	Lymphoma	MTX, VCR, CTX, Ara-C, 6-TG	No
14	-	-	No
15	Hodgkin disease	Bleomycin	No
16	Ewing's sarcoma	-	No
17	Wilms tumor	VCR, Actinomycin-D	No

*VCR : vincristine, †CTX : cytoxane, ‡Ara-C : cytosine arabinoside, §MTX : methotraxate, ||VP-16 : etoposide, ¶L-Asp : L-asparaginse, **6-TG : 6-thioguanine, ††5-FU : 5-fluorouracil

Table 2. Characteristics and Hemodynamic Results of 17 Study Subjects

Patients No.	Diagnosis	Age at study (yr)	Total doses of adriamycin (mg/m ²)	BSA [*] (m ²)		LVEDD [†] (cm)		LVESS [‡] (g/Gm ²)		VCFC [§]		HR (times/min)		LVET [¶] (sec)		LVPWd ^{**}	
				Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise
1	Rhabomyosarcoma	2	300	0.89	3.7	3.6	45.6	43.7	1.26	0.93	68	75	0.28	0.28	1.2	0.7	
2	Burkitt lymphoma	14	474	1.68	5.0	4.6	50.9	71.1	0.97	0.73	75	75	0.29	0.28	1.6	1.0	
3	Neuroblastoma	17	229	1.46	4.3	4.6	30.8	26.9	1.07	1.25	70	80	0.31	0.30	1.6	1.0	
4	AML	17	225	1.75	4.4	4.1	32.1	40.9	1.01	0.67	68	75	0.28	0.29	2.1	1.1	
5	Burkitt lymphoma	16	400	1.5	4.1	4.5	37.2	38.5	0.97	0.95	75	85	0.31	0.37	1.4	0.9	
6	Hepatoblastoma	2	66	1.01	3.5	3.6	16.1	19.8	1.46	1.32	90	100	0.25	0.24	2.0	1.1	
7	Non-Hodgkin lymphoma	17	75	1.15	3.8	4.3	72.1	67.6	0.78	0.95	88	90	0.25	0.26	1.0	0.8	
8	Wilms tumor	8	125	0.78	3.6	3.7	19.8	28.9	1.77	1.21	100	100	0.26	0.27	1.3	0.9	
9	Hodgkin disease	14	225	1.75	5.6	5.8	113.2	133.3	0.81	0.11	82	75	0.25	0.27	1.1	0.9	
10	Osteosarcoma	3	450	1.6	4.0	4.2	26.7	36.12	0.98	1.01	72	87	0.27	0.29	2.0	1.6	
11	Osteosarcoma	8	585	0.89	3.5	3.6	72.6	103.0	0.71	0.81	120	126	0.23	0.24	0.9	0.7	
12	ALL	11	95	1.57	4.3	4.4	44.2	44.6	1.06	1.02	63	68	0.30	0.30	1.2	0.9	
13	Non-Hodgkin lymphoma	15	60	1.95	4.9	4.7	58.9	49.2	1.05	1.08	70	74	0.29	0.31	1.4	1.0	
14	-	2	225	0.7	3.8	4.5	50.9	53.5	0.76	0.68	90	98	0.33	0.29	1.0	0.6	
15	Hodgkin disease	9	286	1.55	4.8	4.6	47.8	42.5	1.13	1.09	86	88	0.28	0.29	1.5	1.1	
16	Ewing's sarcoma	16	370	1.56	5.8	5.8	81.4	82.7	0.82	0.55	96	107	0.23	0.24	1.3	1.0	
17	Wilms tumor	6	245	0.83	3.8	4.0	62.7	66.1	0.85	0.81	100	110	0.23	0.25	1.0	0.8	

*BSA : Body surface area, †LVEDD : Left ventricular end-diastolic dimension, ‡LVESS : Left ventricular end-systolic stress, §VCFC : Velocity of circumferential fiber shortening, ||HR : Heart rate, ¶LVET : Left ventricular ejection time, **LVPWd : Left ventricular end-diastolic posterior wall thickness

곱근으로 나눔으로써 분당 60회의 심박수로 교정하였다. 수축기 말 압력(Pes)은 Borow 등^{4, 18)}의 방법을 이용하여, 경동맥압의 최하점으로부터 최대 수축기 혈압까지를 평가함으로써 추정되었으며, $0.66 \times$ 수축기압력 + 13의 공식에 의거하여 산출하였다^{19, 20)}. 분획단축(fractional shortening, FS)은 이완기말 좌심실 내경(left ventricular end-diastolic dimension, Ded)과 수축기말 내경(end-systolic dimension, Des)을 측정하여(Ded-Des)/Ded에 의해서 계산되었고, 원주상 섬유 단축속도는 분획단축을 좌심실 분출시간으로 나눔으로써 산출되었다. 심박수교정 원주상 섬유 단축속도는 분획단축을 심박수 교정 분출시간(rate-corrected ejection time, ETc)으로 나누어 산출하였다. 좌심실 수축기말 경선 벽 긴장도(left ventricular end-systolic meridional wall stress, ESSm)는 Grossman 등¹¹⁾이 사용했던 방법으로 다음과 같이 계산하였다.

$$ESSm = \frac{1.35(Pes)(Des)}{4(hes)[1 + (hes/Des)]}$$

여기서 Pes는 수축기말 압력(mmHg)이고 hes는 좌심실 후벽 두께(cm)이며, 1.35는 전환인자(mmHg to g/cm²)이다. 4는 기하학 인자로서 parameter가 지름에서 내경으로 전환되기 때문에 생기는 상수이다. Ded의 정상치는 Gutgesell 등의 연구에 의거하여 $37.75 + 12.88 \log(\text{body surface area, BSA})$ 에 의해서 추산되었다.

4. 등척성 검사(Isometric Testing)

모든 환자는 등척성 운동을 하는 동안에 좌심실 기능이 평가되었다. 휴식하면서 시행한 검사 후에는 (group 1) 환아들로 하여금 이전의 최대힘의 25-30% 정도로 손아귀를 꼭 쥐는 운동(gripping)을 하게 하였다. 2분 동안의 기초 운동(Baseline exercise) 후 다음 2분에 걸쳐서 자료를 얻었다(group 2).

5. 통계분석

모든 자료는 평균 AEM 값으로 표현되었다. 변수와 group unpaired two tailed test를 이용하여 운동을 했던 군과 휴식을 취했던 군과의 비교가 시행되었으며, P value가 0.05보다 작으면 통계학적으로 유의하다고 판정하였다. 수축기말 심실벽 긴장도와 심박수 보정 주위 섬유 단축속도와의 연관성이 각 항목의 정상치와 비교되어 계산되었고, 정상편위(normal devi-

ate, Z-score)로 나타내었다. 휴식시와 운동 후에 시행된 연구에 각각 참여한 환자들의 좌심실기능을 분석하기 위해서 paired data에 대한 Student-t test 검정을 시행하였다.

결 과

1. 크기의 측정치 및 부피 자료 (Dimensions and Volume data)

이완기말 좌심실 내경은 휴식시에는(group 1) 평균 43 ± 82 mm였고, 운동 후에는(group 2) 42 ± 83 cm로 각각 정상치의 $92 \pm 7\%$, $87 \pm 8\%$ 였다. 두 값 모두 정상 대조군(49 ± 67 mm)보다 낮은 수치였고 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나($P < 0.05$), 두 군간의 통계학적 차이는 없었다(Fig. 1). 수축기말 좌심실 내경은 group 1에서는 정상의 $91 \pm 5\%$ 였으며, group 2에서는 정상의 $86 \pm 7\%$ 로 두 값 모두 정상치(25 ± 22 mm)보다 낮은 수치였고 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 그러나 두 군간의 통계학적인 차이는 없었다. 이완기말 좌심실 용적은 group 1 및 group 2에서 각각 평균 87 ± 8 mL/m², 96 ± 12 mL/m²으로 두 값 모두 정상치(105 ± 54 mL/m²)보다 낮았으며 통계학적으로 의미가 있었다($P < 0.05$). Group 1의 환자들은 group 2의 환아들에 비해 심장의 용적이 더 적었는데 통계학적인 의미는 없었다(Fig. 2). 수축기말 좌심실의 용적은 두 group에서 모두 적었는데, group 1에서는 31 ± 5 mL/m²였으며 정상치(35 ± 3 mL/m²)와 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. 그러나 group

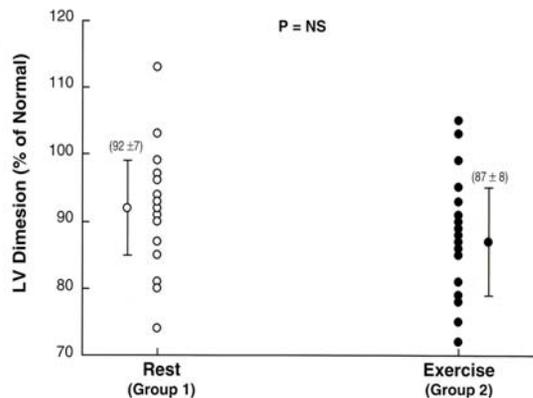


Fig. 1. Left ventricular end-diastolic dimension during rest and exercise. Both values were lower than normal($P < 0.05$), but were not different between the two groups.

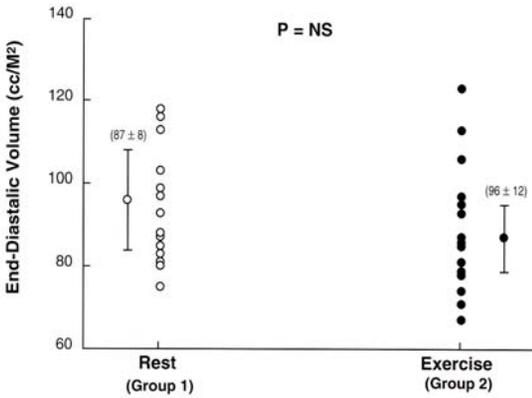


Fig. 2. Left ventricular end-diastolic volume during rest and exercise. Both were lower than normal value($P < 0.05$), but were not different between the two groups.

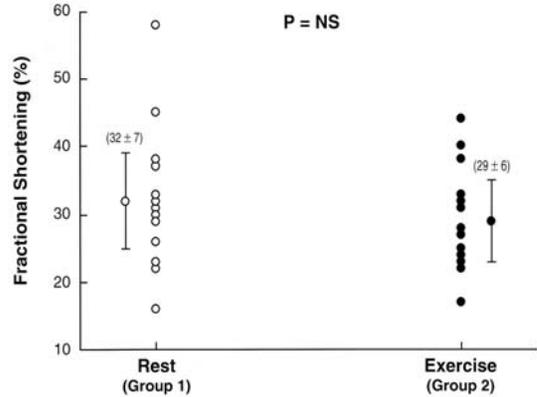


Fig. 4. Fractional shortening during rest and exercise. Both were less than normal value($36 \pm 1\%$, $P < 0.05$), but were not different between the two groups.

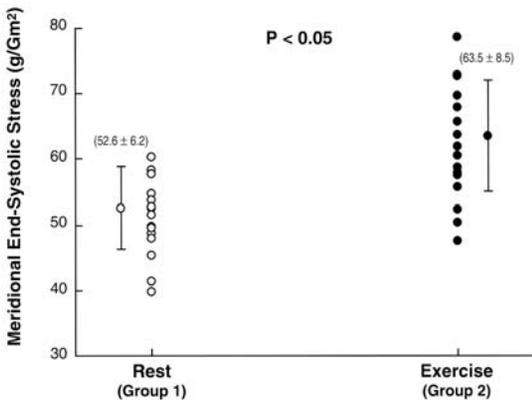


Fig. 3. Meridional end-systolic stress(ESSm) during rest and exercise. Both were greater than normal values($45.7 \pm 3.5 \text{ g/cm}^2$, $P < 0.05$), but were not different between the two groups.

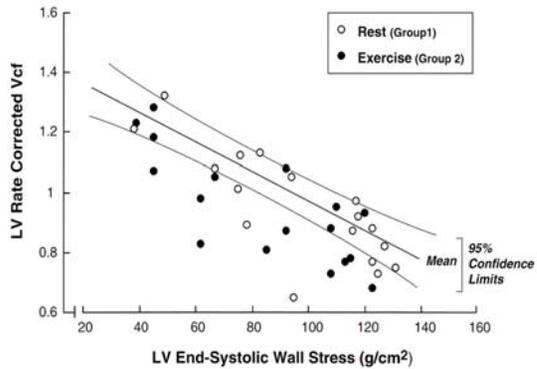


Fig. 5. Nonparametric tests comparing the percentage of patients in group 1 and group 2 with abnormal VcF showed no significant difference but there were significant difference between group 1 and group 2 in VcF related ESSm.

2에서는 $28 \pm 6 \text{ mL/m}^2$ 로서 정상치에 비해 통계학적으로 의미 있게 낮았다($P < 0.05$). 이 경우에 group 1에서 group 2보다 수축기말 좌심실 용적이 더 크을 알 수 있다. 좌심실 벽의 수축기말 경선긴장도는 group 1과 group 2에서 각각 평균 $52.6 \pm 6.2 \text{ g/cm}^2$ 및 $63.5 \pm 8.5 \text{ g/cm}^2$ 로서, 정상치($45.7 \pm 3.5 \text{ g/cm}^2$)에 비해 모두 높았다($P < 0.01$). 그러나 두 군간의 통계학적인 차이는 없었다(Fig. 3). 좌심실의 크기(left ventricular wall mass)는 group 1과 group 2에서 각각 $78 \pm 12 \text{ g/m}^2$, $72 \pm 9 \text{ g/m}^2$ 로서 정상치($95 \pm 8 \text{ g/m}^2$)에 비해 현저하게 낮았으며 통계학적으로 의미가 있었다($P < 0.01$). Group 2에서 group 1보다 좌심실의 크기가 더 작았으나 두 군간의 통계학적인 차이는 없었다.

2. 수축 기능(Contractile function)

분획단축과 구혈율은 두 그룹에서 모두 정상보다 낮았다. 즉, 분획단축은 group 1과 group 2에서 각각 0.32 ± 0.07 , 0.29 ± 0.06 로 정상(0.36 ± 0.01)보다 낮았고 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며($P < 0.05$), 구혈율은 group 1과 group 2에서 각각 0.56 ± 0.02 , 0.52 ± 0.02 로 정상(0.63 ± 0.01)보다 모두 낮았으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P < 0.05$). 한편, 분획단축과 구혈율 모두에서 두 그룹간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 4). Group 1에서 17명 중 7명(41.1%)은 심박수교정 원주상 섬유 단축속도가 수축기말 경선 긴장도보다 현저하게 낮은 결과를 보였으며

며, group 2에서는 17명 중 12명(70.5%)에서 같은 결과를 보였다($P < 0.01$). 이러한 group 1과 group 2에서 수축기말 경선 긴장도와 비교하여 비정상적인 심박수 교정 원주상 섬유 단축속도값을 보인 퍼센트를 비교하여 비모수 테스트(nonparametric tests)로 검정해본 결과 정상대조군과는 통계학적인 의의는 없었으나, 두 군간에는 통계적인 의의가 있었다(Fig. 5). 연령의 차이 및 환자의 심박수가 이러한 변수에 어떠한 영향을 미치는가에 대해 알아보기 위하여 나이와 심박수를 연관시켜 분석을 시행하였는데 심박수는 어떠한 group에도 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

고 찰

Adriamycin은 세포독성 anthracycline계 항생제로서 소아암에서 널리 사용되어지고 있는 매우 효과적인 항암제이다. 그러나, 용량의존성의 심장독성이라는 심각한 합병증이 있어서 각별한 주의를 요한다. 급성 심장독성의 빈도는 약물을 사용한 전체 환자의 2-10%라고 하며, 총 축적용량이 400-500 mg/m²일 때 약 5%에서 발생한다고 알려져 있다¹⁻³). 또한 소아에서 심부전의 위험성은 치료 종료 후 첫 1년내에 나타난다고 하며^{7, 21}), 마지막 dose후 평균 1-2개월 후에 생기는 것으로 보고되고 있다. 초기의 조직학적 소견으로는 cardiomyocyte sarcoplasmic reticulum swelling, myofibrillar dropout 및 cytoplasmic vacuolization 등이 있다²¹). 이러한 변화는 미만성 심근손상과 괴사로 진행하며 임상적 심근증에 선행된다. 대부분의 경우, 심근기능저하는 비침습적 검사에 의하여 발견될 수 있으며, 한번 나타난 심근기능저하는 약물치료 후 수년까지 회복되지 않는다. 그러나, 이전 보고에 의하면 adriamycin 사용을 중단한 이후에 일부 환자에서 심근 손상이 호전되었다고 하였다²²⁻²⁶). 대개는 확장성 심근병증이 생긴다고 알려져 있으나, 심막염, 심근염, 부정맥, 제한성 심근병증, 심근경색 등 여러 형태로 나타날 수 있다. 만성 심장독성은 급성보다 흔하며 울혈성 심근병증, 부정맥 및 임상증세가 없는 심실기능 장애 등으로 나타나기도 한다. 이러한 심장독성이 어떤 환자에서는 40 mg/m² 이하에서도 발생하는 반면, 5,000 mg/m² 이상에서도 발생되지 않는 경우도 있다. 그러나 adriamycin의 용량이 550 mg/m² 이상일 때 그 빈도가 갑자기 상승하는 것으로 보아, 적어도 고용량

에서는 용량에 비례하는 것으로 보인다. 이와 같이 독작용을 일으킬 수 있는 용량의 범위가 다양하기 때문에 anthracycline을 고용량으로 써야 효과를 보는 환자에서 심장독성의 우려로 인해 약물을 일찍 끊게 되거나, 반대로 용량을 약간 올렸다가 치명적인 심장독성을 초래하는 경우가 있어 주의가 필요하다. 심장독성은 급성일수도 있고 만성일수도 있는데, 급성독성은 한번 혹은 일회경과를 사용한 후에 생기는 것을 말하며, 여기에 속하는 것으로는 심막염-심근염 증후군, 부정맥, 심근 기능장애, 그리고 심박출량이 적은 울혈성 심근병증 등이 있다. 위험요소가 없는데도 불구하고 소아들은 성인에 비해 이러한 심장독성에 영향을 받기가 더 쉽다²⁷). 성인에서는 고용도의 anthracycline을 사용한 후에도 반수 이상에서 심장기능장애가 임상적으로 잘 나타나지 않는 경우가 많은데, 이것은 생리적인 예비(reserve)와 보상작용에 의해서 어느 한계시점에 도달할 때까지 심장의 기능이 어느 정도 유지되고 있기 때문이다. 소아에서는 anthracycline을 사용함으로써 좌심실의 성장이 25% 가량 억제되고 심실벽의 두께가 얇아지며 이로 인해 후부하가 증가되어 심부전에 빠질 수 있다고 한다. 이전의 보고에 의하면, adriamycin의 축적용량이 300 mg/m² 이하일 때는 adriamycin의 용량이 100 mg/m² 증가될 때마다 심장초음파로 심근수축력에 대한 검사를 해야하며 축적용량이 300 mg/m² 이상되는 경우에는 40-50 mg/m² 증가될 때마다 연속적으로 검사를 하는 것이 추천된다고 하였다⁶). 이와 같이 평가를 자주 해야하므로 현재로서는 초음파와 같은 비침습적인 검사법들이 많이 활용되고 있는데, 기존의 지표중 상당수가 전부하 및 후부하의 영향을 받는 부하의존적 지표여서, 심근수축력의 경미한 저하에 있어서는 정상조건이 나올 수도 있다는 단점이 있었던 것에 반하여, 최근에는 부하에 영향을 받지 않는 지표가 많이 제시되고 있다¹²⁻¹⁵). 본 연구에서 제시한 지표는 수축기말 좌심실 벽 긴장도와 심박수보정 원주상 섬유 단축속도와의 관계이다. 이는 부하 비의존적 지표로서, 주어지는 부하의 변화에 따라 변할 수 있는 수축상태의 변화를 감별할 수 있다²⁸). Anthracycline을 포함한 여러 항암제를 암환자에게 사용한 후에 좌심실의 후부하나 심장 수축력의 이상이 심장초음파로 발견되는 경우는 흔히 있다. 일반적으로 수축력의 감소 특히 후부하의 증가는 시간이 갈수록 심화되며 anthracycline의 축적용량, 치

료할 당시의 환자의 나이, 추적검사의 기간 등과 관련된다. 환자들은 처음엔 대개 무증상이며, 증세가 있다 하더라도 여러 심장초음파적 지표와 연관이 잘 되지 않는다. 운동에 대한 내성이 자주 감소되지만 그것이 심실 기능의 이상을 예견하지는 못한다. 본 연구에서는 여러 심장초음파적 지표에 대해 휴식시와 운동시를 심장초음파로 비교하였는데, 후부하의 증가가 가장 흔한 비 정상조건이었다. 수축기말 좌심실 벽 긴장도(후부하)는 혈압, 심실강의 크기, 그리고 심실벽의 두께의 작용에 의해서 발생된다. 본 연구의 환아에서는 혈압과 심실강의 크기는 정상이었고 시간이 갈수록 심실벽과 심실크기의 불균형은 증가하였으며, 이러한 진행은 실질적인 신체의 성장이 있었던 환아에서 더욱 두드러졌다. 좌심실 벽의 긴장도가 지속적으로 증가되는 경우에 어떤 결과가 초래될지는 확실하지 않으나, 과도한 후부하는 좌심실의 과용적-과압력성 병변을 만들어 결과적으로 심근의 기능을 악화시키는 원인을 제공하는 것 같다. 심근의 수축력이 감소되는 것이 후부하가 증가되는 경우보다 더 적으며, group 1과 group 2 사이에서의 통계적인 차이는 발견하지 못하였다. 수축상태는 Borow 등²⁹⁾이 사용했던 방법과 유사한 방법으로 추정하였는데, 그들은 이전에 이러한 요소들이 부하에 비의존적이며 수축력의 변화에 민감하다는 것을 보였었다. 이러한 심실기능의 저하는 휴식 중에는 일어나지 않으나 운동 중에는 잘 일어난다³⁰⁾. 이러한 사실은 특히 운동 중에는 상당수에서 비정상적인 수축기능을 나타낸다는 것을 시사한다. 본 연구에서 흥미로운 것은, 환자의 연령이 증가되면서 점차 수축기능이 향상되었다는 것이다. 게다가 많은 환아에서 매우 높은 수축기말 긴장도를 보였는데, 이는 심실에 매우 비정상적으로 부하가 가해졌거나 혹은 심실기능을 평가하기 위하여 부하 비의존적인 방법을 사용해야 한다는 필요성을 시사하는 것이라고 할 수 있다. 최근에 수축기압과 용적 및 직경비가 후부하나 전부하의 영향을 적게 받는, 믿음만한 수축기 기능지표가 종종 보고되고 있다. Itaya 등¹²⁾은 심초음파로 얻어진 수축기 직경(end systolic diameter, ESD)과 동시측정한 수축기 혈압(peak systolic pressure, PSP)을 이용하여 좌심실 수축기 기능의 지표로서 수축기 혈압과 수축기 직경과의 비(PSP/ESD)를 제시하고, 이는 전부하, 심박수에 의해 영향을 받지 않고 후부하에 다소영향을 받으나 심근수축력을 알 수 있는

민감한 지표로서, Emax와 비슷하며 정상치는 3.7 ± 0.8 mmHg/cm라고 하였다. 또한 여러 가지 질환에서 이 지표를 적용시켰으며 심비대나 후부하가 증가된 상태에서는 정상치보다 높고 전부하가 증가되는 대동맥 또는 승모판 폐쇄부전에서는 이 수치가 낮아진다고 하였다. Higuma 등¹³⁾은 수축기 혈압과 수축기 말 좌심실 용적의 비(PSP/ESV)도 Emax와 상관관계가 좋아서 수축기 기능의 지표로 유용하다고 하였다. Sasaki 등¹⁴⁾은 비관혈적으로 측정된 유용한 좌심실 수축기 기능지표로서 수축기 말 용적지수(end systolic volume index, ESVI)를 응용하여, 수축기 혈압과 수축기 말 용적지수의 비(PSP/ESVI)를 제시했는데, 고혈압 환아에서는 증가된다고 하였다. Garavaglia 등¹⁵⁾은 수축기 말 경선 벽긴장도와 수축기 말 용적지수의 비(ESSm/ESVI)도 부하의 영향을 받지 않는 좌심실 수축기 지표라고 보고하였고, 미만성 고혈압 환자에서 구혈율, 분획단축율, 평균 원주상 섬유 단축속도는 정상이지만 수축기 말 경선 벽긴장도와 수축기 말 용적지수의비가 감소됨을 보고하고, 이는 체질량지수(BMI), 이완기 말 좌심실 크기(left ventricular end diastolic dimension, EDD) 및 좌심실 질량지수(left ventricular mass index, LVMI)와 역상관 관계가 있음을 지적하였다. 한편, 이와 같이 여러 심장초음파적 기법을 이용하여 임상적으로 증세를 보이기 전에 심근손상이 조기발견 되었을 때, 그 단계의 손상이 가역적일지의 여부는 아직까지 확실하지 않다. 항후 anthracycline을 사용한 환아에서 심근병증으로 발전되는지 여부를 평가하기 위하여 소아영역에서 적용시키기에 좀 더 간편하고 민감한 지표가 무엇인지에 대해 구체적이고 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료되며, 아울러 심기능의 저하가 조기발견 되었을 때 더 심화되는 것을 막기 위한 효과적인 예방책에 대한 임상연구가 시도되어야 할 것으로 보인다.

요 약

목 적 : Anthracyclines계 약물은 매우 효과적이며 널리 사용되고 있는 항암제이다. 그러나 심근손상이라는 중요한 합병증이 있으며 이는 종종 중하거나 심지어는 치명적이다. 본 연구의 목적은 anthracycline을 사용했던 소아 암환자에서 비침습적이고 비교적 안전한 심장초음파를 이용하여, 기존의 지표에 비해 좀 더

정확하고 주위변수의 영향을 덜 받으면서 심근손상 여부를 판정하기 위해 고안되었다.

방 법 : Adriamycin을 투여 받았던 17명의 환자군과 20명의 대조군을 대상으로 좌심실 내경, 심실벽 긴장도 그리고 수축기능이 평가되었다. 17명의 환자에 대해서는 2번에 걸쳐 검사가 시행되었는데, 휴식상태(group 1)와 운동을 하고 난후(group 2)에 검사를 각각 시행하였다.

결 과 : 이완기 말 좌심실 내경은 두 군에서 모두 정상 대조군에 비해 감소된 소견을 보였고 통계적으로 의미가 있었다. 그러나 두 군간의 통계적인 차이는 없었다. 이완기 말 좌심실 용적과 심실벽 크기는 두 군에서 정상 대조군에 비해 감소된 소견을 보였으며, 통계적으로 모두 의미가 있었다. Group 2에서 group 1보다 낮은 값을 보였으나, 두 군간의 통계적인 의미는 없었다. 수축기말 경선 긴장도는 두 군에서 모두 증가하였으며, group 1에서 group 2 보다 낮은 값을 보였으나, 두 군간의 통계적인 의미는 없었다. 분획단축으로 평가된 수축능력은 group 1에서는 17명 중 5명(29%)에서 비정상적인 결과를 나타내었고, group 2에서는 17명 중 6명(35%)에서 수축능력의 이상을 나타내었다. 그러나 nonparametric testing으로 검정한 결과 두 군간의 특이한 차이는 없었다. 한편, 부하 비의존적 지표인 원주상 섬유 단축속도와 수축기말 경선 긴장도와와의 관계에 있어서는 두 군간에 차이가 있음이 관찰되었는데, group 1에서 17명 중 7명(41%), group 2에서는 17명 중 12명(71%)에서 현저한 비정상 변화를 보였으며, 이는 통계적으로 의미가 있었다.

결 론 : 분획단축과 같은 부하 의존적 수축기 지표는 전부하 혹은 후부하의 보상적 변화에 의해서 비정상소견을 보이지 않을 수 있으며, 이로 인해 수축력의 장애가 가려질 수 있다. 따라서 부하 비의존적 지표인 수축기 말 압력과 내경과의 기울기 관계 및 운동 후 수축기말 심실벽 긴장에 따른 원주상 섬유 단축속도의 변화를 규명함으로써 심장의 수축능력을 지속적으로 감시하는 것이 심근손상의 조기발견에 도움이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Von Hoff DD, Layard MW, Basa P. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure.

Ann Intern Med 1979;91:710-7.
 2) Goorin AM, Chauvenet AR, Perez-Atayde AR, Cruz J, McKone R, Lipshultz SE. Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. J Pediatr 1990;116:144-7.
 3) Young RC, Ozols RF, Myers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. New Engl J Med 1981;305:139-51.
 4) Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline cardiotoxicity. Cancer Treat Rep 1978;62:873-9.
 5) Rinehart JJ, Lewis RP, Balcerzak SP. Adriamycin cardiotoxicity in man. Ann Intern Med 1974; 81:475-8.
 6) Hutter JJ, Sahn DJ, Woolfenden JM, Carnahan Y. Evaluation of cardiac effects of doxorubicin by serial echocardiography. Am J Dis Child 1981; 135:653-7.
 7) Silber JH, Kaizer H. Marginal analysis applied to the dose response curve. Med Pediatr Oncology 1988;16:344-8.
 8) Lefrak EA, Pitha J, Rusenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer 1973;32:302-14.
 9) Scotte, Klewe BS, Stanley J. Dobutamine stress echocardiography: a sensitive indicator of diminished myocardial function in asymptomatic doxorubicin treated long term survivor of childhood cancer. JACC 1992;19:2:394-401.
 10) Bilingham ME, Mason JW, Bristow MR. Anthracycline cardiotoxicity monitored by morphological changes. Cancer Treat Rep 1978;62:865-72.
 11) Grossman W, Braunwald E, Mann T, McLaurin LP, Green LH. Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from the end-systolic pressure-volume relation. Circulation 1977;56:45-52.
 12) Itaya M, Takahashi H, Faruta Y, Ogata Y, Fujiyama M, Jinnochi J, et al. Clinical study of ventricular end-systolic dimension and systolic blood pressure/end diastolic dimension ratio as the indices of the left ventricular function. J Cardiology 1981;11:529-34.
 13) Higuma N, Tsutsui M, Toeda T, Yamazoe M, Matsuda H, Kasahara T, et al. Significance of peak left ventricular systolic pressure/end-systolic volume rates for the assessment of left ventricular contractility: Comparisons of the left ventriculography and echocardiography. J Cardiology 1980;10:441-5.
 14) Sasaki T, Matsuzaki M, Takuhashi Y, Toma T, Ogawa H, Natito H. Significance of noninvasive parameter(PSP/ESVI) in assessing left ventric-

- ular contractility. *J Cardiography* 1981;11:543-8.
- 15) Roman MJ, Deveraux RB, Cody RJ. Ability of left ventricular stress-shortening relations, end-systolic stress/volume ratio and indirect indexes to detect severe contractile failure in ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989;64:1338-43.
 - 16) Nivatpumin T, Katz S, Schever J. Peak left ventricular systolic pressure/end-systolic volume ratio; A sensitive detector of left ventricular disease. *Am J Cardiol* 1979;43:969-74.
 - 17) 손성식, 김석환, 정진원, 박양규, 박옥규. 고혈압 환자에서 심초음파를 이용한 좌심실 수축기 기능지표에 관한 연구. *한국심초음파학회지* 1996;4:57-65.
 - 18) Rao PS, Thapar MK. Influence of race and sex on the echocardiographic measurement in children. *J Cardiovasc Ultrasonography* 1984;3:75-88.
 - 19) Wilson JR, Reichek N, Hirshfeld J, Keller CA. Noninvasive assessment of load reduction in patients with asymptomatic aortic regurgitation. *Am J Med* 1980;68:665-74.
 - 20) Troy AD, Chukko CS, Gash AK, Bore AA, Spann JE. Left ventricular function in systemic hypertension. *J Cardiovasc Ultra Sonogr* 1983;2:251-60.
 - 21) Goorin AM, Borow KM, Goldman A. Congestive heart disease due to adriamycin cardiotoxicity; Its natural history in children. *Cancer* 1981;47:2810-6.
 - 22) Bloom KR, Bini RM, Williams CM. Echocardiography in adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1978;41:1265-9.
 - 23) Alexander J, Dainiak N, Berger HJ. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med* 1979;300:278-83.
 - 24) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weuman A. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: Result of survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
 - 25) Rao PS, Thapar MK, Haggard RJ, Strong WB. Left ventricular muscle mass by M-mode echocardiography in children. *J Cardiovasc Ultrasonography* 1983;2:381-9.
 - 26) Rao PS. Non-invasive evaluation of left ventricular function in infants and children. *Saudi Med J* 1983;4:197-210.
 - 27) Mosijczuk AD, Ruymann FB, Mease AD. Anthracycline cardiomyopathy in children. *Cancer* 1979;44:1582-7.
 - 28) Sander GG, Popov R, De Souza E, Morris S, Johnston B. Rate-corrected mean velocity of fiber shortening-stress at peak systole as a load-independent measure of contractility. *Am J Cardiol* 1992;69:403-7.
 - 29) Borow KM, Colan SD, Neumann A. Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation; a load-independent index of myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:715-24.
 - 30) Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and pattern of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-62.