

소동물의 비대성심근증

Hypertrophic Cardiomyopathy in Small Animals

| 현 창백 Changbaig Hyun, DVM, PhD

1. 서론

심근증 (Cardiomyopathy)은 크게 1. 비대성 심근증 (hypertrophic cardiomyopathy; HCM), 2. 확장성 심근증 (dilated cardiomyopathy; DCM), 3. 부정맥원성 우심실 이형성증 (arrhythmogenic right ventricular dysgenesis; ARVD), 4. 제한성 심근증 (restrictive cardiomyopathy; RCM)으로 분류된다.

원발성 심근증 (일명, 특발성 심근증)은 특별한 원인없이 발병하는 증례로 가족성/유전성 요인이 주된 원인으로 생각되며, 속발성 심근증은 심근증의 종류에 따라 영양성 요인, 대사성 요인, 면역성 요인, 감염성 요인 및 약물 중독성에 속발하여 발병하는 증례를 말한다. 대부분의 심근증이 급사 (sudden death)의 주요한 원인이되며 종국엔 모두 울혈성 심부전증 (congestive heart failure; CHF)으로 진행하지만, 그 진행 방법과, 발병 기전, 임상 증상 및 병리 소견에 다소 차이가 있다.

HCM은 좌심실의 비대를 동반하는 심장의 이완기 장애이며, DCM은 심장의 모든 chamber의 확장을 동반하는 심장 수축기 장애이고, RCM은 HCM과 유사한 이완기 장애이지만 좌심실의 비대는 관찰되지 않고 아밀로이드나 글리코젠 같은 대사산물이나



호산구등이 침착되어 심내막이 비대되는 질환이며, ARVD는 근세포 소실과 판막에 지방 침윤에 의해 심실이 오히려 얇아지고, chamber의 확장이 동반되어 특징적인 supraventricular arrhythmia 를 유발하는 우심실성 장애이다.

하지만 본 질환들이 진행되면 심장내 혈액학적 균형을 깨뜨려서 결국엔 모든 chamber가 영향을 받게되고, CHF로 진행하게된다.

축종에 따라 다발하는 심근증 종류에도 차이가 있어서 고양이의 경우, HCM이 가장 흔히 발생하는 심근증인데 반해, 개의 경우HCM은 드물고DCM이 보다 흔히 발생한다. 개의 DCM에 대해선 이미 발표된 저자의 종설을 참고하기 바람에 본 글에서는 주로 고양이의 증례를 중심으로 HCM에 대해 기술하고자 하며, 더나가 지금까지 밝혀진 사람의HCM의 분자 유전학적 발병 기전에 대해 간략하게 설명하고자 한다.

2. HCM의 발병 원인 및 발병 기전

HCM의 발병 원인은 개나 고양이 모두 아직까지 밝혀진 소인은 없다.

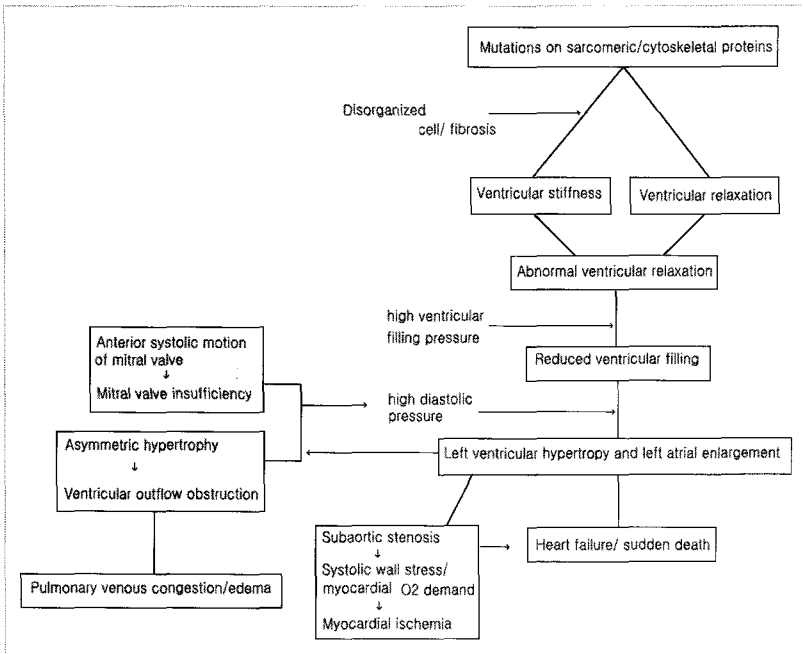
다만 속발성HCM의 소인으로 신장 질환에 의한 고혈압에 의해 속발하는 경우와 갑상선 기능 항진증 (특히 고양이)에 속발하는 것으로 보고되어 있으며, 최근 연구에 따르면 growth hormone 장애 역시 발병에 관련이 있는 것으로 추측된다.

하지만 사람의 경우, 심근의 force generation과 transmission에 관여한 유전자의 돌연변이가 주요한 원발성HCM의 원인으로 밝혀져있다. 아직까지 개나 고양이에서 이와 관련된 유전자 돌연변이가 밝혀진바 없으나, 고양이의 경우 autosomal dominant inheritance (상염색체 우성 유전)이 되는 증례가 보고된바 있다.

2.1 발병 기전

HCM은 left ventricular filling (좌심실에 혈액이 채워지는 기전의 장애)이 심실벽의 비후, 심실 이완기의 장애등으로 발생하는 심장 이완기 장애이다. 더나가 심근의 섬유소 침착에 의한 ventricular stiffness가 증가되고 허혈성 손상이 공존한다. 심장 수축기의 기능은 대부분 정상이다. 지금까지 밝혀진 연구를 토대로HCM의 발병기전을 그림 1에 기술하였다.

[그림 1] 비대성심근증의 발병 기전



2.2 HCM 발병 유전자에 대한 분자 유전학적 고찰

사람의 경우, 대부분의 특발성 비대성 심근증은 분자 유전학적 결함과 관련이 있는 것으로 보고 있지만 아직까지 개나 고양이에선 여기에 대한 연구가 거의 부재한 실정이다.

사람의 HCM의 경우, 1) sarcomere protein에 관련된 유전자의 결함으로 force generation에 문제가 발생하거나, 2) cytoskeletal protein에 관련된 유전자의 결함

으로 force transmission에 문제가 유발되는 경우, 3) ATP regulatory protein의 유전자 결함으로 심근의 에너지 고갈로 force generation에 문제가 유발되는 경우, 4) 심근에서 칼슘의 항상성을 유지하는데 관여한 유전자 결함으로 심근에서 칼슘의 availability의 변경과 심근 세포의 칼슘이온에 대한 sensitivity에 문제가 유발되는 경우가 발병 원인으로 보고되어 있다.

지금까지 사람에서 보고된 발병 유전자로는 β -myosin heavy chain gene (MYH7), cMyBP-C gene (MYPBC3), cardiac troponin T gene (TNNT2), cardiac troponin I gene (TNNI3), cardiac troponin C gene (TNNC1), α -tropomyosin gene (TPM1), regulatory MLC gene (MYL2), essential MLC gene (MYL3), cardiac actin gene (ACTC), Titin gene (TTN), 2-regulatory subunit of AMPK gene (PRKAG2) 및 cardiac muscle LIM protein gene (CLP) 등이 있다.

3. 임상 소견

개의 비대성 심근증은 드물고, 심실벽의 stiffness의 증가로 인하여 이완기 기능 장애가 유발되어 발생한다. 다양한 연령의 발생 분포를 가지며 스포츠에서 더 발생 빈도가 높다. 또한 독일산 셰퍼드같이 대형 견종에서 발생빈도가 높다. 고양이 경우, 비대성 심근증은 발병 빈도가 DCM 보다 흔히 발생하며 6개월에서 5년령 고양이, 특히 중년의 고양이에서 다발한다. 개와 같이 스포츠에서 더 빈발하며, Persian, Maine Coons, American and British shorthair종 고양이에서 그 발생 보고가 많다.

임상 증상으로 갑작스럽게 호흡 곤란 증상이 나타나기도하고, 식욕 부진, 기면, 허약 같은 일반적인 질병 증상을 보이기도하며, 실신 및 급사같은 응급 증상을 보이기도 한다. 때로 아무런 조기 증상없이 급사의 형태로 나타나는 경우도 있으며 고양이의 경우, 사지 마비증 (특히, 후지)이 혈전증에 속발하여 나타나기도 한다.

4. 진단

임상 검사시, 울혈성 심부전증의 증상과 흉수 (pleural effusion)가 흔히 관찰된다. 부정맥 증상과 박동의 약화 (pulse deficit)같은 증상이 관찰되기도 한다. 만약 혈전증이 비대성 심근증에 속발할 경우, 사지 마비 증상이 (딱딱하고 차갑고 painful한 근육; 이환된 사지의 동맥 박동이 약하거나 소실됨; 발톱을 깎았을때 출혈이 일어나지 않음) 나타난다.

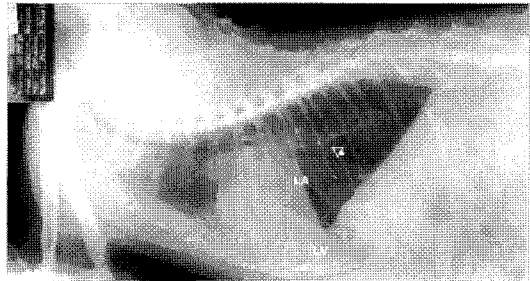
청진시 gallop rhythm이나 수축기성 잡음 (이첨판 폐쇄 부전증이나 ventricular outflow obstruction 의한) 및 심한 부정맥증이 관찰되며, 만약 흉수가 있을 경우, muffled heart sound 가 청진된다.

고양이의 경우, 20%이상의 증례에서 이러한 심장 잡음이 청진되지 않기때문에 이러한 소견이 없다고해서 HCM을 rule out 하면 안된다. ECG 소견은 정상이거나 QRS axis의 좌측 변위 (고양이 ; $-30 \sim -60^\circ$) 와 심실 종대 소견인 tall R wave 가 관찰되며 심실상 조기 수축 (supraventricular premature beat) 같은 부정맥 소견이 관찰되기도 한다.

흉부 방사선상, 심장은 고양이의 경우, D-V view에서 'valentine-shape' 으로 경미한 심장 종대 소견을 보이지만, 50%이상의 증례에서 확장성 심근증 (DCM)에서 볼수있는 심한 심장 종대



[그림 2] 비대성 심근증의 흉부 방사선 소견 (D-V view). 10살된 domestic shorthair 종 수고양이, HR=240, RR=30, B.W=5.6kg, 환축은 빈맥증과 후지 마비증상을 보임, 좌측 심첨부에서 grade 2의 심장 잡음과 gallop rhythm이 청진됨. 방사선상 좌측의 cardiac silhouette이 뚜렷히 종대되어있음이 관찰된다 (화살표).



[그림3] 비대성 심근증의 흉부 방사선 소견 (Lateral view). 그림2의 종례의 다른 각도의 방사선 소견. Patchy interstitial pulmonary edema (화살표 머리) 소견과 함께 좌심방 (LA)과 좌심실 (LV)의 종대 소견이 관찰된다.

(cardiomegaly)을 보이기도 한다 (그림2 와 3). 흉수 유출이 있을 경우, cardiac silhouette이 희미하게되어 정확한 진단을 어렵게한다.

개의 경우, 정상 소견을 보이기도 하고, 폐 울혈 소견이나 부종 소견을 동반한 좌심방 및 심실의 종대소견을 보이기도 한다. 보다 정확한 진단은 심장 초음파 촬영을 통해 이루어진다.

좌심실의 중심성 비대증 (concentric hypertrophy ; 심실간 중격과 심실 free wall의 비대로 심실강이 좁아짐; 그림 4)이 관찰되며, 이러한 비대는 어느 특정부위에 (특히, 심실간 중격, 심첨 및 free wall) 국한되어 나타나기도 하고 심실 전체에 미만성으로 나타나기도 한다.

HCM은 패색성과 비패색성으로 나뉜다. 패색성 HCM은 left ventricular outflow tract (LVOT)이 비정상적으로 비대된 심실간 중격에 의해 패색되거나 이첨판의 판막의 전방 이동 (anterior systolic motion of mitral valve)으로 판막의 움직임을 둔화시켜 발생된다. 패색성 HCM의 경우, LVOT 부위에서 혈류 속도가 급속히 증가되므로 이에 대한 turbulance가 도플러 촬영에서 관찰되기도 한다. 비패색성 HCM의 경우, LVOT에 대한 패색이 존재하지 않는 경우로, 좌심실벽과 심실 중격간에 대칭적인 비대가 존재하거나, 심실 중격, 심첨주, 또는 심실 free wall 등지에 국소적인 비대만이 일어나 있어서LVOT 부위에서 혈류 속도의 증가가 관찰되지 않는다.

그외의 초음파 소견으로 좌심방 종대와 흉수 및 심낭수가 관찰되기도 한다.

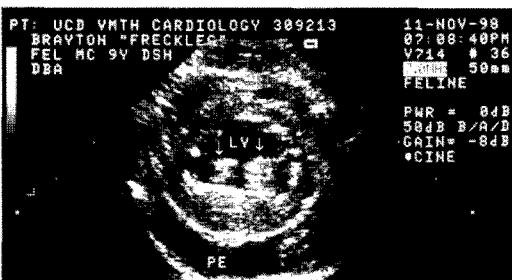
5. 치료 방법

HCM의 치료는 1) 좌심실의 이완기 기능을 개선하고 2) 폐부종이나 흉수를 완화 시키며, 3) 혈전증이 공존할 경우 이에 대한 치료를 병행하고, 4) 원발 원인이 확인될 경우 이에 대한 치료를 실시함으로 이루어진다.

5.1 좌심실의 이완기 기능 개선

좌심실에 대한 이완기 기능 개선을 위해 베타 차단제나 칼슘 채널 차단제 및 ACE-억제제 (ACE-inhibitor)를 투여한다. 이러한 치료를 통해 ventricular filling이 개선되고, stroke volume이 증가되므로 폐부종을 완화 시킨다.

β -아드레날린 수용기 차단제 (β -Adrenoreceptor antagonist)는 심박동을 감소시키고 심근의 혈액 관류를 개선함으로써 ventricular filling을 개선하므로 심장의 이완기 기능을 간접적으로 개선시킨다. Negative inotropic 효과를 통해 근세포의 산소 요구량을 감소시키므로 허혈 현상을 완화시키며 항부정맥 효과도 있어서 cardiac rhythm을 정상화하는데 일조하기도 한다. β -차단제는 LVOT의 패색을 완화시키거나 소멸시키므로 패색성HCM에 더욱 효과적인 치료법이다. 더나가 만성적인 교감 신경 흥분 (혈관 수축, 심근 괴사, 관상동맥 경련, 부정맥 유발)을 차단하므로 증상 완화에 유익하다.



[그림 4] 비대성 심근증의 심장 초음파 소견 (Cross-sectional view). 그림2의 증례. 심실간 중격 (LV 뒷쪽)의 두께는 4mm 정도로 정상이지만 좌심실의 free wall (LVFW)는 그 두께가 10mm로 크게 증가되어 있다. 특히 두 개의 유두근의 비후가 뚜렷이 관찰되며 (화살표) 심낭수 유출 (PE)이 관찰된다.

임상적으로 이용되는 약물로는 atenolol, carvedilol, metoprolol, bucinodolol 및 bisoprolol등이 일반 치료제와 병용되어 사용된다. Carvedilol은 제3세대 비선택성 β -차단제로 아주 경미한 β -아드레날린 수용기 차단 효과만 가지고 있어 부작용이 적다. 최근 연구에 따르면, 본 약물은 좌심실 기능 강화 및 임상 증상 완화 효과가 탁월하다고 한다.

칼슘 채널 차단제는 심박과 심근의 산소 요구량을 감소시킨다.

또한 심근의 이완 기능을 직접적으로 개선 시킨다고 하며, 사람의 경우 비패색성 HCM의 치료에 흔히 이용된다고 한다. Diltiazem이 치료에 흔히 이용되는 칼슘 차단제이다.

ACE-억제제 (Angiotensin converting enzyme-inhibitor ; ACE-inhibitor)는 전통적으로 HCM의 치료는 negative inotropic therapy을 초점을 맞추므로 ACE-억제제는 치료에 응용되지 않았다 (동맥성 혈관 확장으로 과도한 저혈압이 유발될 수 있기 때문에). 그러나 최근 연구에 따르면 renin-angiotensin-aldosterone system이 심근 비대에 중요한 역할을 담당함이 밝혀짐에 따라 (이완기 기능을 악화시킴), 일부 유형의 HCM의 치료에 유용한 것으로 보고있다.



고양이를 대상으로 실시한 연구 보고에 따르면 그 치료 효과가 β -차단제나 칼슘 채널 차단제보다 나은 경우도 관찰되었다. 하지만 이에 대한 확실한 근거는 아직 부족하다. 수의 분야에서 이 사용되는 약물로 enalapril (Enacard™, Vasotec®)이 대표적인 약물이다.

5.2 폐부종이나 흉수 유출을 완화

Furosemide (Lasix®)같은 이뇨제가 폐부종을 완화시키는데 유용하게 사용되지만 다른 추가적인 치료가 이루어짐에 따라 부종의 발생이 조절되면 이뇨제의 투여량을 최소화할 수 있도록 해야한다.

또한 신장 기능에 대한 monitoring 을 이뇨제가 투여되는 동안엔 꾸준히 실시해야한다.

5.3 혈전증에 대한 치료

혈전증에 의해 사지 마비증상이 있거나 이를 예방하기위해 aspirin을 투여 할 수 있고 (혈소판 응집을 막아서 혈전을 예방; 치료 효과는 불확실), warfarin을 투여하기도 한다 (외상이 일어나지 않게 주의 요망).

5.4 기타.

갑상선 기능저하증이나 신장 질환에 대한 전신성 고혈압 같은 HCM에 대한 원발 증상이 확인될 경우, 이에 대한 치료를 실시한다. 환축은 운동을 제한하고 소금 농도가 낮은 Hill's h/d 나 Purina CNMVCV(r) 같은 사료를 급여하는 것이 바람직하다.

6. 예후

많은 증례의 경우, 그 생존 기간이 6개월에서 몇년 정도이며, 첫 증상 관찰후, 평균2년정도라고 한다. 예후는 내원 당시 발현되는 임상 증상에 따라 다양하여 무증상의 경우 최고 6년이상 생존하며, 심부전증상이 있을 경우 보통 3-4개월 정도 밖에 생존하지 않는다.

일반적으로 심부전증을 보이는 경우가 혈전증을 동반하는 증례보다 생존 기간이 길다.

패색성HCM이 비패색성 HCM보다 길게 생존한다는 연구 보고는 없고 무증상성 증례가 증상을 보이는 증례보다 길게 예후가 낫다고 볼수도 없다 (무증상에서 급사로 바로 진행되는 경우도 있기 때문에). 본 질환에 대한 전반적인 예후는 불량한 편이고 궁극적인 치료 방법은 없으므로 (사람의 경우, 심장 이식을 실시한다) 이 점을 축주에게 숙지시켜야한다.

7. 결론

비대성 심근증 (HCM)은 심장의 이완기 기능 부전에 의해 유발되는 심근 질환으로 대부분 발병 원인이 불확실하며 아마도 심근의 sarcomere와 cytoskeletal protein을 구성하는 여러가지 유전자의 결함에 의해 발병하는 것 같다.

궁극적인 진단은 심장 초음파 촬영을 통해 비대된 좌심실을 확인하고 이상 관류현상을 확인하는데 있고 치료는 심장의 이완기 기능을 개선시키고 이완기 기능 장애에 의해 발생하는 증상 (부종이나 혈전)을 완화 시키는데 중점을 두어야한다.

DCM과 같이 예후는 불량하다. **대수**

참고 문헌

1. WHO/ISFC task force. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 44:672-673, 1980.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B et al. Report of 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 93:841-842, 1996.
3. Liu SK, Roberts WC, Maron BJ. Comparison of morphological findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats and dogs. *Am J Cardiol* 72:944-951, 1993
4. Meurs KM, Fox PR, Magnon AL, Liu S, et al. Molecular screening by PCR detects panleukopenia virus DNA in formalin-fixed hearts from cats with idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. *Cardiovascular Pathol* 9:119-126, 2000
5. Atkins CE, Gallo AM, Kurzman ID, Cowen P. Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc* 201:613-618, 1992.
6. Pion PD, Kittleson MD, Rogers QR, Morris JG. Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science* 237:764-768, 1987
7. Van Vleet JF, Ferrans VJ, Weirich WE. Pathological alterations in hypertrophic and congestive cardiomyopathy of cats. *Am J Vet Res* 41:2037-2048, 1980.
8. Fox PR. Feline cardiomyopathies In *Textbook of canine and feline cardiology, principles and clinical practice*, ed. Fox PR, Sisson D, and Moise NS, WB Saunders, Philadelphia p621-678, 1999.
9. Fox PR, Maron BJ, Basso C, Liu SK, et al. Spontaneously occurring arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy in the domestic cat: a new animal model of human disease. *Circulation* 102:1863-1870, 2000.
10. Fox PR, Liu SK, Maron BJ. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation* 92:2645-2651, 1995.
11. Peterson EN, Moise NS, Brown CA, Erb HN, et al. Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. *J Vet Intern Med* 7:183-189, 1993.
12. Bright M, Golden AL, Dnaile GB. Feline hypertrophic cardiomyopathy: variations on a theme. *J Small Anim Pract* 33:266-274, 1992.