

Tissue Doppler imaging을 이용한 소아 종양 환자에서의 심기능 평가

계명대학교 의과대학 소아과학교실

김 여 향

Evaluation of cardiac function by tissue Doppler imaging in children with cancer

Yeo Hyang Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

Purpose : The objectives of this study were to assess ventricular function by tissue Doppler imaging in children who were receiving chemotherapy or who had received chemotherapy, and to apply repeated tissue Doppler imaging to make an early assessment in cardiac toxicity studies.

Methods : This study was conducted on 23 oncology patients on-treatment or off-treatment from April 2005 to July 2005 at Dongsan Medical Center, Keimyung University. All patients(group 1) were divided into two groups, fractional shortening(FS) over 29 percent(group 2) and FS under 28 percent (group 3) in the first category. These same patients were also divided into the following groups : group treated with anthracyclin(group 4) and group treated without anthracyclin(group 5). Deceleration time(DT), isovolumic relaxation time(IVRT), FS, peak early diastolic(E), and peak late diastolic (A) velocity of transmitral flow were measured by M-mode and pulsed wave Doppler. Systolic(Sm), peak early diastolic(Em), and peak late diastolic(Am) velocity in apical 4-chamber and 2-chamber views were measured by tissue Doppler imaging. The author calculated a modified Tei index, E/A, E/Em ratio by using measured values.

Results : Twenty three patients were enrolled : 12 boys and 11 girls. The average age of patients was 8 years and 4 months. Thirteen out of 23 patients were in the group treated with anthracyclin (group 4) and 6 had FS under 28 percent(group 3). E/Em ratio showed a significant difference between group 1 and control group(6.46 ± 1.85 vs 7.06 ± 1.64 , $P < 0.05$). Other parameters had no difference statistically.

Conclusion : This study showed that the change of cardiac function developed earlier in diastolic function than in systolic function, as E/Em ratio reflecting the mean LV diastolic pressure showed a significant difference between the control group and chemotherapy groups. Echocardiography using tissue Doppler imaging is a non-invasive, comfortable and reliable method for post-chemotherapy follow up. (*Korean J Pediatr* 2006;49:417-423)

Key Words : Anthracyclin, Tissue Doppler imaging, Ventricular function

서 론

항암제와 방사선 치료의 개발, 골수나 조혈모세포 이식 기회

본 연구는 2005년도 계명대학교 비사연구기금으로 이루어졌음.
2005년 순환기 관련 학회 추계 통합 학술대회에서 구연 발표함.

접수 : 2005년 10월 12일, 승인 : 2006년 1월 12일
책임저자 : 김여향, 계명대학교 동산의료원 소아과

Correspondence : Yeo Hyang Kim, M.D., Ph.D.

Tel : 053)250-7524 Fax : 053)250-7783

E-mail : kimyh@dsmc.or.kr

의 증가로 소아 백혈병과 고형 종양을 가진 환아들의 3분의 2 이상이 장기 생존하게 되면서, 치료에 따른 장기 부작용에 크게 관심을 가지게 되었다¹⁾. 특히 항암 치료를 받는 환자의 반 이상이 사용하게 되는 anthracyclin은 심장에 대한 급성 및 만성 부작용이 주 관심거리가 되었다²⁾. 항암제에 의한 심장 독성을 파악하는데 가장 적절한 방법은 비침습적이면서 정량적으로 측정할 수 있는 심초음파라고 할 수 있다^{3, 4)}.

심초음파를 이용한 심실 기능 측정에는 전반적인 수축 기능을 평가하는 단축 분획(fractional shortening)이나 구혈률(ejection

fraction), 이완 기능을 평가하는 승모판 혈류(transmitral flow), 폐정맥 혈류(pulmonary venous flow), 수축과 이완 기능을 동시에 측정할 수 있는 심근 수행 지수(myocardial performance index, Tei index)가 많이 쓰이는 방법이나 비교적 전부하나 후부하에 영향을 받는 단점이 있다. 최근에 새로 개발되어 쓰이는 조직 도플러 영상(tissue Doppler imaging)은 수축기와 이완기의 심근의 움직임의 속도를 평가함으로써 기존의 방법들보다 전부하나 후부하의 심각한 변화에도 영향을 받지 않고 좀더 객관적이고 정량적으로 측정할 수 있다.

본 연구에서는 이미 소아암으로 진단을 받고 치료를 받는 중이거나 치료를 종료한 환아들을 대상으로 조직 도플러 영상을 사용하여 심실 기능을 평가하고, 향후 동질환의 환아에서 심독성을 조기에 발견하기 위한 방법으로 반복적인 조직 도플러 영상을 적용하는데 기여하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2005년 4월 1일부터 7월 1일까지 계명대학교 동산의료원 소아 중양 클리닉을 방문한 항암치료 중이거나 항암치료 종료된 환아 23명을 대상으로 하였다. 전체 대상 환아군(1군)은 M-mode를 사용하여 측정된 단축 분획에 따라 29% 이상인 군(2군)과 28% 이하의 군(3군)으로 나누었고, anthracyclin 사용 유무에 따라 사용군(4군)과 미사용군(5군)으로 다시 나누었다. 대조군은 같은 기간 동안 심초음파로 진원되어 심초음파를 시행하고 이상이 없어 무해성 심잡음으로 진단받은 환아 9명을 대상으로 하였다. 모든 환아는 가슴사진과 심전도를 같이 시행하였다.

2. 심초음파 검사

심초음파 검사는 Acuson사의 Sequire 기기(Mountain view, USA)로 탐촉자(transducer)는 4 Mh 짜리를 사용하여 시행하였다. 시행된 모든 검사는 심초음파 기기의 하드웨어와 MO 디스크, super-VHS 비디오 테이프에 동시 저장하였고, 이 연구를 위해 모든 환아의 저장된 영상을 재검토하고 적절한 영상을 선택하여 초음파 기계안에 내장된 프로그램을 이용하여 계측치들을 측정하였다.

3. M-mode와 도플러를 이용한 좌심실 기능 평가

1) 단축 분획

전반적인 좌심실 수축 기능은 흉골하 장축상(parasternal long axis view)의 M-mode를 이용하여 단축 분획과 구혈률을 측정하였고 각각 29%, 55% 이상을 정상으로 간주하였다⁵⁾.

2) 승모판 혈류

간헐과 도플러(pulsed wave Doppler)를 이용하여 열린 승모판 판막의 끝에 표본 양(sample volume)을 설정하고 최고 조기 이완기 승모판 혈류(E) 속도, 최고 후기 이완기 승모판 혈류(A)

속도, 최고 E 혈류 속도부터 E 혈류 속도가 기준점(baseline)에 도달할 때까지의 시간인 early filling deceleration time(DT), 대동맥판이 닫힌 다음부터 승모판 판막이 열릴 때까지의 시간인 isovolumic relaxation time(IVRT)을 측정하였다(Fig. 1).

2) 폐정맥 혈류

간헐과 도플러를 이용하여 우측 상부 폐정맥의 유입부에서 뒤쪽으로 5-10 mm 떨어진 곳에 표본 양을 설정하고 수축기 혈류 속도(S), 조기 이완기 혈류 속도(D)를 측정하였다(Fig. 2).

4. 조직 도플러 영상을 이용한 좌심실 기능 평가

심초음파 기기의 프로그램을 조직 도플러 영상 프로그램으로 바꾼 후 심첨 4방도(apical 4 chamber view)와 심첨 2방도에서 색을 입혀 심실 중격, 좌심실 외벽(lateral wall), 후벽(inferior wall), 전벽(anterior wall) 각각에서 기저부, 중간, 심첨 부위에 표본 양을 위치시키고(Fig. 3) 최고 수축기 심근 속도(Sm)와 최고 조기 및 후기 이완기 심근 속도(Em, Am)를 측정하였다(Fig. 4). 이때 표본 양은 3 mm로 하였다. 또한 4군데 위치의 판막륜에서 측정한 조직 도플러 영상에서 승모판 판막륜 속도의 끝에서 시작까지의 시간(a')과 수축기 시간(b')를 측정하여(a'-b') 값을 b'로 나누어 수정 심근 수행 지수(modified Tei index)를 구하였다⁶⁾(Fig. 5).

5. 통계처리

측정한 각각의 지표들에 대하여 먼저 SPSS 12.0을 사용하여 대조군과 1군간에 independent t-test를 이용하여 비교하였고, 대조군과 2, 3군, 대조군과 4, 5군의 비교는 ANOVA 검정 후

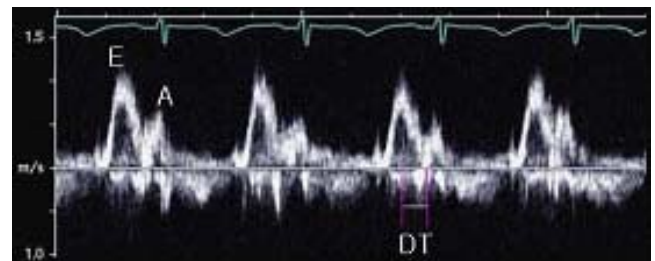


Fig. 1. Doppler waveform from mitral valve. E: peak early diastolic velocity, A: peak late diastolic velocity, DT: deceleration time.

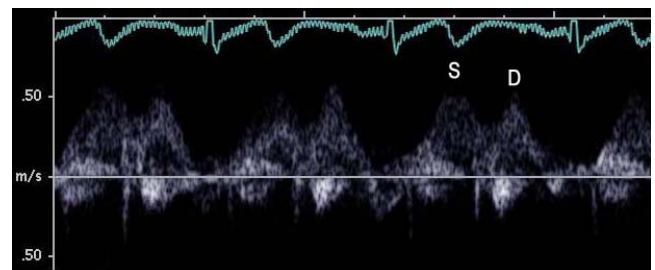


Fig. 2. Doppler waveform from pulmonary vein. S: systolic velocity, D: diastolic velocity.

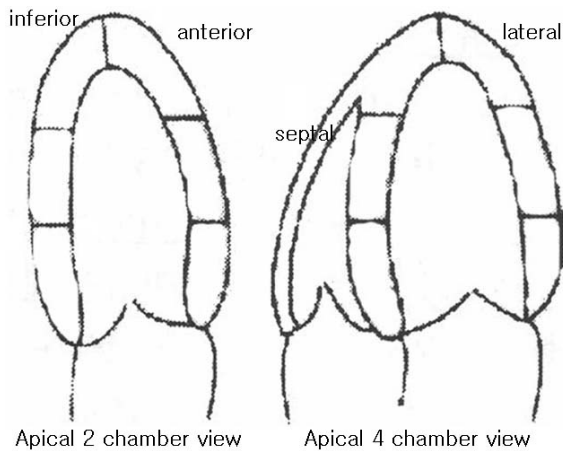


Fig. 3. Schemes of apical four and two chamber view. Analysis of myocardial velocities was done within the basal, mid and apical parts of walls.

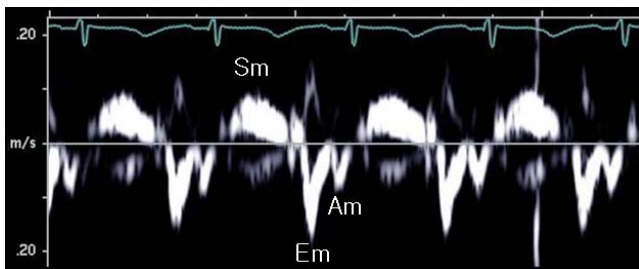


Fig. 4. Pulsed wave tissue Doppler velocity curves. Sm: peak systolic velocity, Em: peak early diastolic velocity, Am: peak late diastolic velocity.

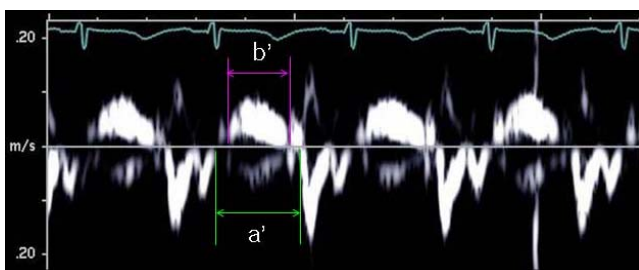


Fig. 5. Time intervals of the modified myocardial performance index. The a' is the time interval between end and onset of mitral annular diastolic velocity. The b' is the duration of mitral annular systolic velocity. The modified Tei index was calculated as $(a' - b')/b'$.

유의한 변수에 대한 사후검정은 Scheffe's test를 이용하였다. $P < 0.05$ 일 때 통계학적으로 유의한 차이가 있다고 보았다.

결 과

대상 환자의 평균 나이는 8년 4개월(3년 11개월-16년 6개월)이었고 남아 12명, 여아 11명이었다. 환자의 항암치료 시작 당시

Table 1. Data of Patients Characteristic

Group	Number of patient	Control
Total	23	9
Age(mean)	8 yr 4 mo	6 yr 6 mo
Sex	M/F	6/3
FS	>29% / <28%	17/6
Anthracyclin	+/-	13/10
Radiation	4	0

Abbreviation: FS, fractional shortening

Seven patients had anthracyclin cumulative dose under 200 mg/m² and 6 had 200 mg/m² or more

Table 2. Data of Pulsed Wave Doppler Study

	Patients(n=23)	Control(n=9)
FS(%)	34±6	35±4
E velocity(cm/s)	101±14	108±19
A(cm/s)	59±14	64±13
E/A	1.75±0.38	1.75±0.49
IVRT(msec)	56±12	69±23
DT(msec)	141±36	125±19
S(cm/s)	56±7	49±9
D(cm/s)	56±10	49±6

Abbreviations: FS, fractional shortening; E, peak early diastolic velocity in transmitral flow; A, peak late diastolic velocity in transmitral flow; IVRT, isovolumic relaxation time; DT, deceleration time; S, systolic velocity in pulmonary venous flow; D, diastolic velocity in pulmonary venous flow; ns, nonspecific, no significant difference

진단은 급성 림프구성 백혈병 7명, 급성 골수성 백혈병 3명, 신경모세포종 1명, 뇌종양 4명, 비호치킨스 림프종 2명, 호치킨스 림프종 1명, 간세포종 1명, 윌름 종양 1명, rhabdomyosarcoma 1명, 위림프종 1명, Langerhans cell histiocytosis 1명이었다. 단축 분획이 29% 이상인 환자(2군)는 17명, 28% 미만인 환자(3군)는 6명이었다. Anthracyclin을 사용한 환자(4군)는 13명이었고, 사용하지 않은 환자(5군)는 10명이었다. 4군 환자 중에서 anthracyclin 축적 용량 200 mg/m² 이하였던 경우는 7명, 이상 이었던 경우는 6명이었다. 방사선 치료를 받은 환자는 4명이었다(Table 1). 대조군의 평균 나이는 6년 6개월(2년 7개월-10년 11개월)이었고 남아 6명, 여아 3명이었다. 두 군간에 성별, 나이에 있어서 유의한 차이는 없었다.

환자군의 단축 분획은 34±6%, 구혈률은 63±3%이었고, 승모판 혈류의 E 속도는 101±14 cm/s, A 속도는 59±14 cm/s, DT는 141±36 msec, IVRT는 56±12 msec였으며, 폐정맥 혈류의 S 속도는 56±7 cm/s, D 속도는 56±10 cm/s였다. 대조군의 단축 분획은 35±4%, 구혈률은 65±5%였고, 승모판 혈류의 E 속도는 108±19 cm/s, A 속도는 64±13 cm/s, DT는 125±19 msec, IVRT는 69±23 msec였으며, 폐정맥 혈류의 S 속도는 49±9 cm/s, D 속도는 49±6 cm/s였다(Table 2). 두 군간에 간헐과 도플러 측정치에서는 유의한 차이가 없었다.

대조군과 환아군의 심첨 4방도와 심첨 2방도에서 심실 중격, 좌심실 외벽, 후벽, 전벽에서 기저부, 중간, 심첨 부위에서 측정 한 최고 수축기 심근 속도(Sm)와 초기 및 후기 이완기 심근 속도(Em, Am), 측정된 간혈과 도플러 및 조직 도플러 측정값들을 이용하여 얻은 E/A, Em/Am, E/Em, modified Tei index는 Table 3, 4와 같다. 대조군의 측정치와 비교하였을 때 유의한 차이는 없었다. 심실의 이완기 기능을 나타내는 E/Em 이 측정 한 모든 부위에서 대조군과 비교하여 의미있는 감소가 있었으나 다른 값들에서는 유의한 차이가 없었다.

2군과 3군, 4군과 5군 사이에는 어떠한 측정값도 유의한 차이가 없었다(Table 5).

환아군의 심실 4벽에서 측정된 조직 도플러 측정값들 중 기저부 부위의 값들을 서로 비교하였을 때 외벽이 다른 벽에 비해 Sm, Em, Em/Am에서 의미있게 값이 높았고, E/Em에서는 의미있게 값이 낮았으며, Am, modified Tei index는 차이가 없었

다(Table 6).

고 찰

최근 수년간 암에 대한 치료가 상당히 발전함에 따라 사망률이 감소하게 되고 소아암 환자의 3분의 2 이상이 장기 생존하게 되었다. 현재의 암 치료는 항암제를 사용한 약물 치료와 방사선 치료, 수술 요법의 조합으로 이루어져 있으며, 이러한 치료는 상당 부분에서 심장에 부작용을 미치게 되었고 환자의 예후에 의미있는 영향을 주었다⁷⁾.

심혈관계의 부작용은 임상 전(preclinical)과 임상(clinical) 상태의 독성으로 나누어 볼 수 있는데, 임상 전 독성은 조직병리학적 또는 생화학적 방법으로 알아낼 수 있다. 1981년 WHO에서 발표한 자료에서는 항암제의 심혈관계에 대한 부작용을 보고 하면서 검사 조건에서의 변화는 고려하지 않았지만⁸⁾, 이후 Na-

Table 3. Data of Tissue Doppler Imaging Study on Apical 4 and 2 Chamber View in Control

		Sm	Em	Am	Em/Am	E/Em	mTI
Septum	Basal	8.69±1.31	-14.76±1.59	-7.69±1.53	2.00±0.48	7.32±1.08	0.46±0.03
	Mid	7.24±0.09	-12.42±1.38	-5.48±1.09	2.34±0.46	8.83±1.96	
	Apical	4.62±0.99	-9.48±2.02	-3.77±1.01	2.65±0.74	11.80±2.99	
Lateral wall	Basal	11.06±1.99	-20.74±3.65	-8.19±1.25	2.59±0.59	5.28±0.93	0.40±0.04
	Mid	9.47±1.44	-18.73±3.06	-6.19±1.27	3.14±0.69	5.91±1.35	
	Apical	8.66±2.29	-14.60±2.93	-4.96±1.07	3.08±0.88	7.65±2.12	
Inferior wall	Basal	9.78±1.14	-17.33±3.08	-8.59±1.87	2.13±0.65	6.41±1.59	0.44±0.08
	Mid	7.86±1.13	-15.13±2.11	-6.33±1.48	2.52±0.64	7.23±1.48	
	Apical	6.29±1.37	-11.28±1.95	-4.78±0.93	2.44±0.59	9.89±2.59	
Anterior wall	Basal	10.89±2.23	-16.47±4.34	-9.23±2.37	1.85±0.54	7.02±2.39	0.42±0.09
	Mid	8.90±2.28	-13.27±2.30	-5.04±0.65	2.71±0.80	8.45±1.81	

Abbreviations : Sm, peak systolic velocity in tissue Doppler imaging; Em, peak early diastolic velocity in tissue Doppler imaging; E, peak early diastolic velocity in transmitral flow; Am, peak late diastolic velocity in tissue Doppler imaging; mTI, modified Tei index

Table 4. Data of Tissue Doppler Imaging Study on Apical 4 and 2 Chamber View in Patients

		Sm	Em	Am	Em/Am	E/Em	mTI
Septum	Basal	9.22±1.13	-15.85±1.92	-8.55±2.18	1.94±0.46	6.40±1.18*	0.43±0.08
	Mid	6.80±1.14	-12.04±1.69	-6.12±1.03	2.00±0.33	8.46±1.41*	
	Apical	4.82±1.10	-8.78±1.89	-4.31±0.91	2.12±0.63	11.87±2.37	
Lateral wall	Basal	11.54±3.19	-21.24±5.79	-8.53±1.54	2.53±0.71	5.10±1.62*	0.35±0.10
	Mid	10.09±3.36	-17.63±3.46	-6.67±1.34	2.73±0.67	5.87±1.13*	
	Apical	10.14±3.48	-13.96±2.93	-5.81±1.15	2.49±0.69	7.43±1.43	
Inferior wall	Basal	9.52±1.41	-17.32±3.62	-9.17±3.91	1.64±0.85	5.96±1.05*	0.44±0.12
	Mid	7.79±1.43	-14.74±3.37	-7.35±2.16	2.09±0.59	7.06±1.43*	
	Apical	5.99±0.98	-10.55±1.92	-5.08±1.37	2.15±0.46	9.79±1.61	
Anterior wall	Basal	10.76±2.22	-16.89±3.75	-9.85±3.00	1.78±0.42	6.18±1.28*	0.45±0.82
	Mid	10.13±1.96	-15.33±2.39	-6.52±1.69	2.53±0.65	6.61±1.04*	
	Apical	8.47±2.37	-12.01±2.57	-4.73±1.32	2.57±0.59	8.51±1.52	

*P value <0.05, Study group vs Control group

Abbreviations : Sm, peak systolic velocity in tissue Doppler imaging; Em, peak early diastolic velocity in tissue Doppler imaging; E, peak early diastolic velocity in transmitral flow; Am, peak late diastolic velocity in tissue Doppler imaging; mTI, modified Tei index

Table 5. Data of Pulsed Wave and Tissue Doppler Imaging Study on Patients Groups

	Group 2(n=17)	Group 3(n=6)	Group 4(n=13)	Group 5(n=10)
FS(%)	37±4	26±1	34±6	35±7
E velocity(cm/s)	102±15	97±13	101±18	97±7
A(cm/s)	62±17	52±5	64±18	58±12
E/A	1.72±0.41	1.89±0.26	1.67±0.41	1.74±0.34
IVRT(msec)	52±11	67±9	58±14	57±10
DT(msec)	147±34	127±41	130±33	154±38
S(cm/s)	57±7	51±5	54±8	56±5
D(cm/s)	58±10	52±9	53±8	55±13
Sm	10.55±2.09	9.79±1.56	11.23±2.19	10.12±1.69
Em	18.39±3.73	17.13±3.68	18.67±3.90	18.15±3.44
Am	8.95±3.02	9.38±1.44	9.49±2.46	8.38±2.47
Em/Am	2.03±0.67	1.88±0.36	2.05±0.52	2.01±0.67
E/Em	6.33±1.30	6.42±1.21	6.30±1.18	6.11±1.33

Group 2: fractional shortening over 29%, Group 3: fractional shortening under 28%, Group 4: group treated with anthracyclin, Group 5: group treated without anthracyclin

Abbreviations: FS, fractional shortening; E, peak early diastolic velocity in transmitral flow; A, peak late diastolic velocity in transmitral flow; IVRT, isovolumic relaxation time; DT, deceleration time; S, systolic velocity in pulmonary venous flow; D, diastolic velocity in pulmonary venous flow; Sm, peak systolic velocity; Em, peak early diastolic velocity; Am, peak late diastolic velocity

Table 6. Comparison between Four Basal Portion of Tissue Doppler Imaging Study on Apical 4 and 2 Chamber View

	Sm	Em	Am	Em/Am	E/Em	mTI
Septum	9.22±1.13	-15.85±1.92	-8.55±2.18	1.94±0.46	6.40±1.18	0.43±0.08
Lateral wall	11.54±3.19*	-21.24±5.79*	-8.53±1.54	2.53±0.71*	5.10±1.62*	0.35±0.10
Inferior wall	9.52±1.41	-17.32±3.62	-9.17±3.91	1.64±0.85	5.96±1.05	0.44±0.12
Anterior wall	10.76±2.22	-16.89±3.75	-9.85±3.00	1.78±0.42	6.18±1.28	0.45±0.82

*P value <0.05

Abbreviations: Sm, peak systolic velocity in tissue Doppler imaging; Em, peak early diastolic velocity in tissue Doppler imaging; E, peak early diastolic velocity in transmitral flow; Am, peak late diastolic velocity in tissue Doppler imaging; mTI, modified Tei index

tional Cancer Institute에서 임상양상과 검사결과의 변화를 모두 고려한 심혈관계 부작용의 분류를 발표하였다.

대부분의 항암제가 심독성을 가지게 되는데 약 자체의 성질과 환자 개인의 요소들로 인해 정도에 차이가 있다. 약 자체의 요소에 있어서는 한번 주는 용량, 축적 용량, 약이 들어가는 주기, 주입 방법, 다른 약제와의 공동 투여 여부 등이 관여되고, 환자 개인의 요소에 있어서는 환자의 나이, 암의 종류, 심혈관계 질환의 과거력 등이 관여된다.

심독성을 가진 항암제 중 가장 연구가 많이 되었고 잘 알려진 것은 anthracycline이다. FDA에서 공인되어 혈액암과 고형종양에 쓰이는 anthracyclin으로는 doxorubicin, daunorubicin, epirubicin이 있다^{9, 10}. 심내막 조직검사가 anthracyclin 심독성을 진단하는 민감도와 특이도가 가장 좋은 검사로 여겨졌지만¹¹ 침습적이어서 시행하는 데는 제한이 따른다. 대신 비침습적이면서 효과적인 방법이 방사선 동위원소를 이용한 심실조영술이나 심초음파를 이용한 좌심실 수축기능의 평가이다. Kismet 등¹²은 심초음파를 시행함과 동시에 cardiac troponin T를 동시에 측정하여 두 결과를 비교하였는데 troponin T는 거의 상승된 예가

없이 심초음파 소견과 연관성이 없으므로 심초음파가 더 나은 심독성 추적 방법임을 보고하였다. 다른 연구들에서는 anthracyclin에 의한 심장 기능 부전의 초기에 수축기 기능 장애가 아닌 이완기 기능 장애가 오히려 도플러 심초음파를 이용하여 이완기 기능을 평가하는 것이 심독성을 초기에 찾아내는데 더 민감한 방법이라고 제시하였다^{13, 14}.

심초음파를 이용한 심실 기능 측정에는 전반적인 수축 기능을 평가하는 단축 분획이나 구혈률, 이완 기능을 평가하는 승모판 혈류, 폐정맥 혈류¹⁶, 수축과 이완 기능을 동시에 측정할 수 있는 심근 수행 지수^{6, 17, 18})가 많이 쓰이는 방법이나 비교적 전부하나 후부하에 영향을 많이 받고 심독성의 임상 전 단계를 초기에 발견해 내는 데는 덜 민감하다는 단점이 있다³. 최근에 새로 개발되어 쓰이는 조직 도플러 영상은 수축기와 이완기의 심근의 움직임의 속도를 평가함으로써 기존의 방법들보다 전부하나 후부하의 심각한 변화에도 영향을 받지 않고 좀더 객관적이고 정량적으로 측정할 수 있다¹⁹⁻²¹).

본 연구에서는 기존에 쓰이던 간헐과 도플러를 이용한 심실 기능 평가의 지표들은 물론 새로운 기법인 조직 도플러 영상을

이용한 지표들을 동시에 측정하였다. 전반적인 심실기능을 평가하는 방법으로 심근 수행 지수를 이용하였는데, 간헐과 도플러를 이용하여 승모판 유입 혈류와 대동맥판 유출 혈류에서 따로 측정하는 것이 아닌, 조직 도플러 영상을 이용하여 한 심박수 안에서 측정함으로써 심박수의 변동에 거의 영향없이 측정할 수 있는 modified Tei index를 구하였다⁶⁾.

환아군의 간헐과 도플러 측정값들은 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이는 없어 이것으로는 좌심실의 수축기와 이완기 심실 기능 차이를 볼 수는 없었다. 환아군과 대조군에서 조직 도플러 영상을 이용하여 측정한 Sm, Em, Am은 그 자체만으로는 두 군간에 차이가 없었지만 E/Em은 환아군에서 의미 있게 낮은 수치를 보임으로써 심실 이완기 기능이 대조군에 비해 변화가 있음을 알 수 있었다. 이는 이전의 다른 연구들^{13, 14)}에서 anthracyclin에 의한 심장 기능 부전의 초기에 수축기 기능 장애가 아닌 이완기 기능 장애가 오는 연구 결과를 보여준 것과 같은 결과라고 할 수 있으나 환아군에서의 좌심실 이완기 기능이 대조군에 비해 떨어진다는 것을 의미하기는 어려울 것으로 생각되고 이에 대해서는 같은 환아군에서 장기 추적 관찰이 필요할 것이다.

또한 우심실 근육의 영향을 거의 받지 않을 것으로 생각되는 외벽이 다른 벽에 비해 조직 도플러 영상 측정값들의 의미있는 차이를 보임으로써 같은 좌심실이라도 서로 다른 벽간에 항암제에 의한 영향 정도가 다른 것을 알 수 있었다.

단축 분획 변화 유무에 따라 환아군을 나누어 비교한 결과에서는 통계학적으로 의미있는 차이가 없었는데 이는 각 군의 환아수가 적고 단축 분획의 변화가 두 군간에 의미있는 차이가 아니었기 때문으로 생각된다.

Anthracyclin 용량과 심기능의 관계에 대한 연구들^{12, 15)}에서는 doxorubicin 평균 용량이 각각 214 mg/m², 480 mg/m²였던 환자들을 대상으로 치료 종료 후 추적관찰을 했더니 통계학적으로는 측정된 심초음파 측정값들과 축적된 anthracyclin 용량과는 상관관계가 없었지만, 심초음파 측정값에서 이상소견을 보이는 비율이 전자에서는 15%였는데 비해 후자에서는 37.5%로 증가됨에 따라 anthracyclin 축적 용량이 증가할수록 심독성 확률이 높아지고 따라서 더 잦은 추적관찰이 필수적이라고 보고하였다. 저자는 anthracyclin 사용 유무에 따라 환아군을 나누어 비교한 결과에서 군간에 통계학적으로 의미있는 차이를 볼 수 없었고 anthracyclin 축적 용량의 증가에 따른 변화도 볼 수 없어 이전^{12, 15)}의 연구와는 차이를 보였다. 이는 대부분의 anthracyclin 독성이 축적 용량 550 mg/m² 전후에서 10-30% 정도로 알려져 있고^{22, 23)}, 본 연구에서는 대상 환아군이 적고, 추적관찰 기간이 비교적 짧은 것과 상관이 있을 것이다.

저자는 기존의 연구들과 본 연구에서 보여진 바와 같이 항암 치료 이후의 심독성 유무와 심초음파 소견이 반드시 일치하지는 않는다고 하더라도 어느 정도 연관성이 있는 것으로 보이므로 조기 심독성 진단에 있어서 가장 좋은 방법이 심초음파 검사라

고 생각된다. 특히 암치료를 있어서 고용량 항암치료가 필요한 이식 치료법이 발달하고 많이 시행되고 있는 현실점에서 항암제에 따른 심독성에 더 관심을 가지고 심장 기능에 대한 잦은 추적 관찰이 필요하겠고, 추적 관찰하는 방법으로는 조직 도플러 영상이 더 빠르고 민감한 것으로 생각되며 심기능 평가와 추적 관찰에 있어 하나의 유용한 방법일 수 있다.

요 약

목 적 : 항암제와 방사선 치료의 개발, 골수나 조혈모세포 이식 기회의 증가로 소아 백혈병과 고형 종양을 가진 환아들이 장기 생존하게 되면서 치료에 따른 장기 부작용, 특히 심장 독성에 크게 관심을 가지게 되었다. 항암제에 의한 심장 독성을 파악하는데 가장 적절한 방법은 비침습적이면서 정량적으로 측정할 수 있는 심초음파라고 할 수 있다. 본 연구에서는 이미 소아 암으로 진단을 받고 치료를 받는 중이거나 치료를 종료한 환아들을 대상으로 조직 도플러 영상을 사용하여 심실 기능을 평가하고, 향후 동질환의 환아에서 조기 및 후기 심독성을 조기에 발견하기 위한 방법으로 반복적인 조직 도플러 영상을 적용하는데 기여하고자 하였다.

방 법 : 2005년 4월 1일부터 7월 1일까지 계명대학교 동산의료원 소아 종양 클리닉을 방문한 항암치료 중이거나 항암치료 종료된 환아 23명을 대상으로 하였다. 전체 대상 환아군(1군)은 단축 분획 29% 이상(2군), 28% 이하의 군(3군)으로 나누고, anthracyclin 사용군(4군)과 미사용군(5군)으로 다시 나누었다. M-mode와 간헐과 도플러를 이용하여 단축 분획, 구혈률, 승모판막으로 유입되는 혈류의 E, A 속도, DT, IVRT를 측정하였고, 조직 도플러 영상을 이용하여 심첨 4, 2 방도에서 중격, 전벽, 하벽, 측벽의 기저부, 중간, 심첨 부위의 Sm, Em, Am 속도를 측정하였다. 측정한 값을 이용하여 modified Tei index, E/A, E/Em ratio를 구하였다.

결 과 : 환아의 평균 나이는 8년 4개월이었고 남아 12명, 여아 11명이었다. 항암제 중 anthracyclin을 사용한 환아(4군)는 13명이었고, 방사선 치료를 받은 환아는 4명이었으며 단축 분획이 28% 이하인 환아(3군)는 6명이었다. 대조군의 평균 나이는 6년 6개월이었고 남아 6명, 여아 3명이었다. 환아군과 대조군간에 성별, 나이에 있어서 유의한 차이는 없었다. 대조군과 1군의 E/Em ratio는 7.06±1.64, 6.46±1.85로 두 군간에 P<0.05로 의미있는 차이가 있었으나 다른 측정값들은 유의한 차이가 없었다. 대조군과 2, 3, 4, 5군간에도 E/Em ratio는 P<0.05로 의미있는 차이가 있었다. 2, 3군과 4, 5군간에는 측정값들의 군간의 유의한 차이가 없었다.

결 론 : 좌심실 평균 이완기압을 반영한다고 알려져 있는 E/Em ratio에서 대조군과 항암 치료 군간에 차이가 확인됨으로써 항암 치료 이후의 심장 기능 부전은 수축기 기능 변화가 아닌 이완기 기능 변화가 먼저 오는 것을 알 수 있었다. 심장 이완기

기능을 평가하는 간헐과 도플러 측정값들에서는 두 군간에 차이가 없음으로 이완기 기능을 평가하는데는 조직 도플러 영상을 이용하는 것이 더 민감한 방법이었다. 따라서 항암 치료 이후에도 장기적으로 관심을 가지고 심장 기능에 대한 잦은 추적 관찰이 필요하겠고, 추적 관찰하는 방법으로는 조직 도플러 영상을 이용한 심초음파 검사가 비침습적이고 간편하며 유용한 방법일 수 있다.

References

- Truesdell SC, Schwartz CL, Clark E, Constine LS. Cardiovascular effects of cancer therapy. Survival of childhood cancer, assessment and management. New York: Mosby 1994:159-75.
- Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324:808-15.
- Haq MM, Legha SS, Choksi J, Hortobrgyi GN, Benjamin RS, Ewer M, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer* 1985;56:1361-5.
- Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy. report of the cardiology committee of the childrens cancer study group. *Pediatrics* 1992;89:942-9.
- Iacuone JJ, Steinherz L, Oblender MG. Supportive care of children with cancer. 2nd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press 1997:79-109.
- Harada K, Tamura M, Toyono M, Oyama K, Takada G. Assessment of global left ventricular function by tissue doppler imaging. *Am J Cardiol* 2001;88:927-32.
- Schultz PN, Beck ML, Stava C, Vassilopoulou SR. Health profiles in 5836 long-term cancer survivors. *Int J Cancer* 2003;104:488-95.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
- Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunorubicin-induced cardiotoxicity in children and adults: a review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62:200-8.
- Torti FM, Bristow MM, Lum BL, Carter SK, Howes AE, Aston DA, et al. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res* 1986;46:3722-7.
- Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:857-64.
- Kismet E, Varan A, Ayabakan C, Alehan D, Portakal O. Serum troponin T levels and echocardiographic evaluation in children treated doxorubicin. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42:220-4.
- Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989;118:92-8.
- Ewer MS, Ali MK, Gibbs HR, Graff KL, Cangir A, Jaffe N, et al. Cardiac diastolic function in pediatric patients receiving doxorubicin. *Acta Oncol* 1994;33:645-9.
- Bossi G, Lanzarini L, Laudisa ML, Klersy C, Raisaro A, Arico M. Echocardiographic evaluation of patients cured of children cancer, A single center study of 117 subjects who received anthracyclines. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:593-600.
- Oh JK, Appleton CP, Halte LK, Nishimura RA, Reward JB, Tajik AJY. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:246-70.
- Tei C. New noninvasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995;26:135-6.
- Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracyclin cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2001; 87:1120-2.
- Rychik J, Tian ZY. Quantitative assessment of myocardial tissue velocities in normal children with doppler tissue imaging. *Am J Cardiol* 1996;77:1254-7.
- Eidem BJ, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin J, et al. Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:212-21.
- Weidemann F, Eyskens B, Sutherland GR. New ultrasound methods to quantify regional myocardial function in children with heart disease. *Pediatr Cardiol* 2002;23:292-306.
- Lefrak EA, Pitha J, Roseheim S. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
- Von H, Layard MW, Basa P. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91: 710-7.