

스트레스 유발성 심근증 환자들의 원내 사망과 좌심실 기능 회복의 예측인자

¹영남대학교 의과대학 영남대학교의료원, ²계명대학교 의과대학 동산의료원, ³대구가톨릭대학교 의과대학 대구가톨릭대학교병원, ⁴동국대학교 의과대학 동국대학교경주병원, ⁵부산대학교 의학전문대학원 양산부산대학교병원, ⁶메리놀병원, ⁷연세대학교 원주의과대학 원주기독병원, ⁸한림대학교 의과대학 춘천성심병원 내과

조현수¹ · 홍그루¹ · 손창우¹ · 손장원¹ · 윤준철¹ · 이상희¹ · 박종선¹ · 신동구¹ · 김영조¹
김형섭² · 김기식³ · 김소연⁴ · 박용현⁵ · 조경임⁶ · 김장영⁷ · 홍경순⁸

Predictors of In-Hospital Mortality and Left Ventricular Functional Recovery in Korean Patients with Stress-Induced Cardiomyopathy: Stress-Induced Cardiomyopathy Registry Data

Hyun Su Jo¹, Gue Ru Hong¹, Chang Woo Sohn¹, Jang Won Sohn¹, Joon Chul Yoon¹, Sang Hee Lee¹, Jong Sun Park¹, Dong Gu Shin¹, Young Jo Kim¹, Hyung Seop Kim², Kee Sik Kim³, So Yeon Kim⁴, Yong Hyun Park⁵, Kyoung Im Cho⁶, Jang Young Kim⁷, and Kyung Soon Hong⁸

Department of Internal Medicine, ¹Yeungnam University Medical Center, Yeungnam University College of Medicine, Daegu; ²Keimyung University Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, Daegu; ³Daegu Catholic University Medical Center, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu; ⁴Dongguk University Gyeongju Hospital, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju; ⁵Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan; ⁶Maryknoll Medical Center, Busan; ⁷Wonju Christian Hospital, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; ⁸Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Background/Aims: The reported frequency of stress-induced cardiomyopathy (SCMP, Takotsubo cardiomyopathy) is increasing; however, there are no data regarding predictors of in-hospital mortality and the recovery of left ventricular (LV) systolic function in patients with SCMP. Therefore, in this study, we sought to identify clinical predictors of in-hospital mortality and of the recovery of LV dysfunction in Korean patients with SCMP.

Methods: From November 2004 to November 2010, 155 patients who fulfilled the clinical diagnostic criteria of the Mayo clinic for SCMP were enrolled retrospectively from eight medical centers in Korea. We checked in-hospital deaths and compared the LV

Received: 2011. 2. 20

Revised: 2011. 3. 9

Accepted: 2011. 5. 11

Correspondence to Gue Ru Hong, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yeungnam University Medical Center, 317-1 Daemyeong 5-dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea

Tel: +82-53-620-3835, Fax: +82-53-654-8386, E-mail: grhong@med.yu.ac.kr

ejection fraction (LVEF) and wall-motion score index (WMSI) upon enrollment for each patient with that after 1 week using echocardiograms. A total of 55 continuous variables and 52 nominal variables were analyzed to find variables associated with in-hospital mortality and the recovery of LV dysfunction. All significant variables were entered into a logistic regression analysis.

Results: The mean age of the patients was 64 ± 15 years; 118 (76.1%) patients were female. The in-hospital mortality rate was 5.2% (n = 8). An elevated initial platelet count was identified as a predictor of in-hospital mortality (odds ratio [95% CI]: 0.99 [0.99-1.00]). There were no predictors of the recovery of LVEF. Predictors of the recovery of WMSI were an absence of arrhythmic events (odds ratio [95% CI]: 22.89 [1.98-265.34]) and an elevated initial LV end-systolic diameter (odds ratio [95% CI]: 0.86 [0.74-1.00]).

Conclusions: An initial absence of arrhythmic events and elevated LV end-diastolic pressure in patients with SCMP may be predictors of the timely recovery of LV dysfunction. (Korean J Med 2011;81:64-72)

Keywords: Takotsubo cardiomyopathy; In-hospital mortality; Left ventricular dysfunction

서 론

스트레스 유발성 심근병증은 Takotsubo 심근병증, apical ballooning syndrome, broken heart syndrome 등의 여러 이름으로 불리며 일본에서 처음으로 동시다발적인 여러 관상동맥 연축으로 인한 심근의 stunning으로서 5예의 증례 보고 형식으로 보고되었으며[1]. 최근 이 질환의 빈도는 갈수록 증가하고 있는 추세이다[2-4]. 비록 많은 증례보고와 임상 연구 보고가 있었지만 스트레스 유발성 심근병증의 기전은 아직 완전하게 밝혀지지 않았다. 알려진 스트레스 유발성 심근증의 병태생리학적 기전에는 관상동맥의 수축, 미세순환의 장애, 좌심실 유출로의 폐색, catecholamine을 매개로 한 심근의 stunning, 호르몬의 상호작용, 그리고 염증 등이다[5-7]. 이러한 다양한 기전과 함께 스트레스 유발성 심근병증의 병인과 예후 등에 대한 연구가 다양하게 시행되고 있으나, 지금까지 보고된 국내외 연구들은 소규모 연구였고, 대부분 단일 기관에서만 진행되었기 때문에 그 임상양상과 유병률, 치사율 등이 연구마다 차이를 보일 수 밖에 없었고, 어떠한 한 연구가 대표성을 가질 수가 없었다[4,8-10]. 또한 현재까지 전세계적으로 스트레스 유발성 심근병증에 대한 대규모의 다기관 연구는 없었다.

따라서 우리는 국내 8개 병원에서 최근까지 스트레스 유발성 심근병증 환자로 확진 등록된 환자들을 후향적으로 조사 및 분석하여, 입원 중 사망률과 향후 심근 수축력의 회복과 관련된 예측인자들을 분석하여 스트레스 유발성 심근병증 환자의 치료에 도움이 되고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2004년 11월부터 2010년 11월까지 국내 8개 병원에 내원한 환자 중 스트레스 유발성 심근병증의 진단명이 의심되는 환자들의 진료기록을 분석하여, Mayo Clinic의 네 가지 포함 기준을 모두 만족하는 환자들만을 선별하여 등록된 총 155명의 환자들을 대상으로 하였다. Mayo Clinic의 4개의 진단 기준[11]은 1) ST 분절 상승 혹은 T 파 역전 같은 새로운 심전도 이상소견 2) 좌심실 첨부와 중간부위 심실 분절의 일시적인 akinesis 혹은 dyskinesis가 있지만 국소벽 운동 장애가 한 개의 관상동맥의 혈관영역을 넘어서는 경우 3) 폐쇄성 관상동맥 질환이나 관상동맥 촬영상 plaque의 파열소견이 없는 경우 4) 배제기준: 최근의 두부 손상, 뇌출혈, 갈색세포종, 폐쇄성 관상동맥 질환, 심근염, 비후성 심근병증 등이다.

대상 환자들의 과거 병력, 사회력, 현 병력을 상세히 검토하였고, 입원 당시, 질환 발생 당시, 그리고 퇴원 당시의 생체 징후, 심전도 소견, 그리고 입원 당시의 각종 생화학적 검사 수치들, 그리고 질환발생 당시와 퇴원시의 투약 종류 등을 분석하였다. 또한 흉부 엑스선 소견, 관상동맥 조영술 및 관상동맥 단층촬영술 소견 등을 분석하였고, 심초음파는 질환발생 당시와 일주일 후에 시행하였고, 좌심실 수축기능이나 국소 벽운동장애가 완전히 혹은 부분적으로 회복되지 않았을 경우 외래에서 추가로 한 번 더 시행하였다.

유발인자의 원인을 심리적 원인과 육체적 원인 및 기타 원인으로 구분하였고, 육체적 원인으로 심혈관계, 호흡기계, 암, 내분비계, 신장계, 시술, 외상, 약물 혹은 음식, 기타 감염

또는 그 이외의 원인으로 구분하여 기록하였다. 초기 증상은 흉통, 호흡곤란, 실신, 의식 이상, 기타 등으로 구분하였다. 흉부 X선은 정상과 심비대, 폐부종 등으로 분류하였고, 심전도 소견에 따라 정상 심전도, ST 분절 상승, ST 분절 하강, T 파 역전 등으로 구분하였으며, ST 분절 상승이나 하강, T 파 역전 등의 심근허혈을 의심할 만한 심전도 소견은 각각 연관된 심근 영역을 전벽, 전외측벽, 외측벽 그리고 하벽으로 각각 구분하여 기록하였다. 심전도상 리듬은 정상 동율동, 심방세동 등으로 분류하였다.

이면상 심초음파를 이용하여 좌심실 구혈률은 부피를 이용한 Simpson 방법으로 측정하였고, 심방, 심실의 크기 및 부피, 심실벽의 두께를 측정하였고, 좌심실 이완기말 압력을 나타내는 E/E'을 측정하였다. 그리고 apical cap을 포함한 17개 분절의 국소벽 운동장애를 측정하여 좌심실 벽운동 장애지수(wall motion score index, WMSI)를 구하였으며[12], 벽운동 장애의 종류, 승모판 역류의 정도, 좌심실 유출로의 폐쇄 여부, 좌심실내 혈전 유무, 우심실 침범 여부 등을 기록하였다. 좌심실 구혈률이 조금이라도 증가하거나 WMSI가 조금이라도 감소된 환자들을 회복된 군으로 정의를 하였고, WMSI가 정상화된 경우 완전히 회복된 군으로 정의를 하였다. 반대로 좌심실 구혈률이 조금이라도 감소하거나 WMSI가 조금이라도 증가된 환자들을 악화된 군으로 정의를 하였다. 또한, 입원 중 쇼크, 혈관 합병증, 심실 부정맥, 사망 등의 사건들과 퇴원 후 재발여부 등을 기록하였다. 재발은 임상 증상 및 심전도, 그리고 심초음파 소견 등이 완전히 정상으로 회복된 후에 다시 증상이 발생하여 Mayo Clinic의 네가지 포함 기준을 다 만족하는 경우로 정의하였다.

이렇게 얻어진 자료들로 입원 중 사망률을 알아보았고, 질환발생 당시와 일주일 후에 시행한 심초음파의 좌심실 구혈률과 WMSI를 이용하여 좌심실의 수축기능 및 벽운동 장애의 회복여부를 알아보았으며, 중환자실 환자의 사망률과 연관된 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACH II) score의 인자들인 나이, 체온, 분당 심박수 및 호흡수, 혈중 나트륨, 칼륨, creatinine, 혈색소, 백혈구 등[13,14]의 값을 포함한 55개의 연속변수와 52개의 명목변수들로 입원 중 사망률과 좌심실 구혈률 및 WMSI의 회복과 관련된 예후인자들을 분석하였다.

통계 분석은 SPSS 18.0을 이용하였으며, 측정값을 연속변수는 평균 ± 표준편차로 명목변수는 값과 퍼센트로 표시하

였다. 단변량 분석에서 연속형 변수의 평균간 차이 분석에는 독립 표본 *t* 검정이 사용되었으며, 환자의 기본적인 특성과 연관성 평가에는 카이 제곱 검정 및 Fisher's exact test가 사용되었다. 단변량 분석에서 의미 있게 나온 인자들을 대상으로 시행한 다변량 분석은 로지스틱 회귀분석(enter 방식)을 사용하였다. *p* 값은 단변량 분석 및 다변량 분석 모두에서 0.05 미만의 경우에 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

대상 환자의 일반적인 특성

대상 환자들의 평균 연령은 64 ± 15 세였으며 여자가 76.1%로 많았다. 고혈압 환자의 빈도가 41.3%로 높았고, 당뇨 환자의 빈도는 1.5%였고, 관상동맥 질환의 빈도는 5.2%였다. 질환 발생 당시 New York Heart Association (NYHA) 분류 3, 4단계에 해당하는 환자들의 빈도는 38.9%였다. 유발인자로 육체적인 원인(76.7%)이 심리적인 원인(13.5%)보다 훨씬 많았으며 그중에도 호흡기 질환(16.1%), 감염(14.8%) 및 시술(7.7%), 외상 관련 원인(7.1%)의 빈도가 높았고, 복합적인 원인이 작용한 경우가 5.8%였다. 초기 임상양상은 호흡곤란(37.4%)과 흉통(32.3%)이 가장 높았으며, 흉부 X-선 소견은 정상인 경우(43.3%)가 가장 많았다(Table 1).

심전도 소견

심전도 소견은 T 파 역전(33.5%)과 ST 분절 상승(29.7%)이 가장 많았고, 정상인 경우는 18.7%로 관찰되었다. 심전도상 리듬은 정상 동율동이 대부분을 차지하였고(78%), 심전도상 관련 심근 영역은 전벽(36.1%), 전외측벽(23.2%), 외측벽(12.3%), 하벽(11%) 순으로 많았다(Table 2).

심초음파 소견

입원 중 7일 전후로 71%의 환자가 추적 심초음파 검사를 시행하였고, 퇴원 후 31%에서 추적검사가 실시되었다. 진단 당시 평균 좌심실 구혈률은 $42.6 \pm 12.5\%$ 였고, 입원 중 추적 심초음파 검사에서 평균 좌심실 구혈률은 $57.9 \pm 12\%$ 였고, 좌심실 구혈률이 회복된 군은 101명(91.8%)이었고, 오히려 악화된 군도 5명(4.5%)이 있었다. WMSI가 회복된 군은 94명(85.5%)이었고, 그중 부분적으로 회복된 군은 72명(65.5%)이었고, 완전히 회복된 군은 20명(20%)이었으며, 오히려 악화

Table 1. Baseline clinical characteristics

Mean age	64 ± 15
Females	118 (76.1%)
Past medical history	
Diabetes mellitus	2 (1.3%)
Hypertension	64 (41.3%)
Chronic renal disease	5 (3.2%)
Chronic obstructive lung disease	15 (9.7%)
Cerebrovascular accidents	10 (6.5%)
Coronary arterial disease	8 (5.2%)
Hyperlipidemia	10 (6.5%)
Smoking	30 (19.4%)
Body mass index, kg/m ²	21.9 ± 3.5
NYHA class III, IV	58/149 (38.9%)
Trigger factors	
Emotional stress	21 (13.5%)
Physical stress	119 (76.6%)
Cardiopulmonary	10 (6.5%)
Pulmonary	25 (16.1%)
Cancer related	7 (4.5%)
Endocrinologic	6 (3.9%)
Nephrologic	5 (3.2%)
Procedure related	12 (7.7%)
Operation related	5 (3.2%)
Trauma	11 (7.1%)
Drug or food	6 (3.9%)
Other infection	23 (14.8%)
Others	22 (14.2%)
Mixed	9 (5.8%)
Unknown	6 (3.9%)
Initial symptom	
Chest pain	50 (32.3%)
Dyspnea	58 (37.4%)
Chest pain and dyspnea	10 (35.5%)
Syncope	2 (1.3%)
Mental change	18 (11.6%)
Other	19 (12.3%)

NYHA, New York Heart Association.

된 군은 2명(1.8%)이었다. 좌심실 구혈률이 회복되지 않았던 8명 중에서 6명이 퇴원 후 1개월에서 6개월 사이에 외래에서 추적 심초음파 검사를 시행하였는데 5명이 정상으로 회복되었고, 1명은 변화가 없었다. 또한 WMSI가 회복이 되지

Table 2. Baseline laboratory characteristics

Systolic blood pressure, mmHg	113.1 ± 33.6
Pulse rate, beats/min	92.5 ± 26.9
Initial chest X-ray	
Normal	67 (43.2%)
Cardiomegaly	23 (14.8%)
Pulmonary edema	34 (21.9%)
Cardiomegaly and pulmonary edema	25 (16.1%)
Other	7 (4.5%)
EKG morphology	
Normal	29 (18.7%)
ST elevation	46 (29.7%)
ST depression	7 (4.5%)
T wave inversion	52 (33.5%)
EKG rhythm	
Sinus rhythm	117 (75.5%)
Atrial fibrillation	15 (9.7%)
Other	4 (2.6%)
EKG territory	
Anterior	56 (36.1%)
Anterolateral	36 (23.2%)
Lateral	19 (12.3%)
Inferior	17 (11%)
Mixed	14 (9%)
Peak troponin-I, ng/mL	4.8 ± 8.6
Peak creatinine, mg/dL	1.6 ± 0.9

않았던 5명 중에서 4명이 정상으로 회복되었고, 1명은 크게 호전되는 양상을 보였다. Inverted type은 1명 있었고, 좌심실 유출로의 폐쇄소견을 보이는 환자와 우심실 침범을 보였던 환자는 각각 5명(3.2%)이었다(Table 3).

생화학적 검사 및 관상동맥 조영술 소견

Troponin-I의 최고 수치는 4.8 ± 8.6 ng/mL이었고, creatinine의 최고 수치는 1.6 ± 1.9 mg/dL이었다. 관상동맥 조영술을 시행한 환자는 전체의 80.6%이었고, 그중에는 정상인 경우가 60%로 가장 많았고, 경미한 관상동맥 질환(24%), 단일 혈관 질환(12.8%), 두 혈관 질환(0.8%) 순으로 많았다(Tables 2 and 3).

합병증

평균 입원 기간은 14 ± 18.2 일이었고, 이 기간 중 합병증은 쇼크의 빈도가 25.2%로 가장 많았고, 혈관 합병증은 3명에 서 있었는데 그중 2명이 뇌경색이었고, 1명이 좌심실내 혈전 이었다. 부정맥은 14명(9%)에서 있었는데 8명이 심방세동이 었고, 심실 빈맥이 8명, 고도 방실 차단이 3명이었고, 기타 다른 부정맥은 발견되지 않았다. 모든 원인에 의한 병원내 사망은 8명(5.2%)이었고, 이 중 심장사는 한 명도 없었고, 모 두 다 기저 질환의 진행에 의한 사망이었다. 각각의 사망 원 인은 폐렴에 의한 사망이 5명, 속립성 결핵에 의한 사망, 지 혈이 안 되는 출혈, 암 말기에 의한 사망이 각각 1명씩이었 다. 155명의 환자들 중에서 138명이 추적관찰되었는데, 평균

추적관찰 기간은 462 ± 95.5 일이었다. 그중 재발은 4명(2.6%) 이었다(Table 4).

원내 사망률에 대한 예측인자

단변량 분석에서 좌심실 전벽 두께가 얇은 경우와 초기 혈소판 수치가 높은 경우가 원내 사망률의 유의한 예측인자 였으나, 다변량 분석에서는 초기 혈소판 수치가 높은 경우만 의미 있는 예측인자였다(Table 5).

좌심실 수축기능 및 벽운동 이상의 회복에 대한 예측인자

좌심실 구혈률의 회복과 관련된 단변량 분석에서는 통계 적으로 유의한 어떠한 예측인자도 발견할 수 없었다. WMSI 의 회복과 관련된 단변량 분석에서 흉통이 존재하고, 입원 중 부정맥의 합병증이 없고, 초기 좌심실 수축기 말 직경이 크고, 초기 WMSI가 클수록 WMSI의 회복이 더 잘 되는 것 으로 결과가 나왔으나, 다변량 분석에서는 유일하게 입원 중 부정맥 발생이 없는 경우와 초기에 좌심실 수축기 말 직경 이 큰 경우가 WMSI 회복의 의미 있는 예측인자였다(Tables 6 and 7).

Table 3. Baseline echocardiographic and angiographic characteristics

Patients with follow-up echocardiogram	110 (71%)
Initial LVEF, %	42.6 ± 12.5
Follow-up LVEF, %	57.9 ± 12
Left ventricular end-systolic diameter, mm	8.8 ± 2.2
Septal E/E'	13.2 ± 5.5
Inverted type	1 (0.6%)
Left ventricular outflow obstruction	5 (3.2%)
Right ventricular involvement	5 (3.2%)
Patients who performed CAG	125 (80.6%)
CAG morphology	
Near normal	75 (60%)
Minimal	30 (24%)
1 vessel disease	16 (12.8%)
2 vessel disease	1 (0.8%)

CAG, coronary angiography; LVEF, left ventricular ejection fraction; WMSI, wall-motion score index.

Table 4. Complications during hospitalization and follow-up

Shock	39 (25.2%)
Vascular complications	3 (1.9%)
Cerebrovascular accidents	2 (1.3%)
Left ventricular thrombus	1 (0.6%)
Arrhythmic events	14 (9%)
Atrial fibrillation	8 (5.2%)
Ventricular tachycardia	3 (1.9%)
High-degree atrioventricular block	3 (1.9%)
In-hospital deaths	8 (5.2%)
Recurrence	4 (2.6%)

Table 5. Predictors of in-hospital mortality

Predictors	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	<i>p</i> value	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> value	
Lower LV anterior wall thickness	0.03	1.31 (0.86-1.99)	0.21	
Elevated initial platelet count	0.01	0.99 (0.999-1.00)	0.02	

LV, left ventricular; BNP, brain natriuretic peptide.

Table 6. Comparison of variables between the recovered and unrecovered wall-motion score index groups

	Unrecovered group (n = 16)	Recovered group (n = 94)	<i>p</i> value
Age	64.1 ± 15.8	62.6 ± 16.4	0.74
Males	0	30 (31.9%)	
Diabetes mellitus	2 (12.5%)	13 (13.8%)	1.00
Hypertension	7 (43.8%)	34 (36.2%)	0.59
NYHA class III, IV	10 (62.5%)	38 (41.3%)	0.17
Trigger factor			
Emotional stress	1 (6.3%)	10 (11%)	
Physical stress	12 (75%)	71 (78%)	0.61
Unknown	3 (18.8%)	10 (11%)	
Initial symptom			
Chest pain	1 (6.3%)	31 (33%)	0.04
Dyspnea	9 (56.3%)	37 (39.4%)	0.27
Chest pain and dyspnea	1 (6.3%)	4 (4.3%)	0.55
Systolic blood pressure, mmHg	125.3 ± 17.4	121.5 ± 27.2	0.59
Pulse rate, beats/min	94.1 ± 25	98.2 ± 28.8	0.60
LV anterior wall thickness	10.9 ± 3.6	8.6 ± 1.9	<0.01
LV end systolic diameter	34.1 ± 8.7	39.3 ± 7.5	<0.01
Wall motion score index	1.4 ± 0.3	1.7 ± 0.3	0.02
LV ejection fraction	44.4 ± 17.1	41.2 ± 12.6	0.39
Arrhythmic events	4 (25%)	6 (6.4%)	0.04
In-hospital mortality	0	4 (4.3%)	
Shock	6 (37.5%)	25 (26.6%)	0.38
Vascular complications	0	3 (3.2%)	

NYHA, New York Heart Association; LV, left ventricular.

고 찰

본 연구의 의의는 국내 최초의 스트레스 유발성 심근병증 환자의 다기관 등록 연구라는 점과, 대상 환자가 155명으로 국내에서 발표된 두 논문[4,8] (각각 39명, 18명)보다 월등히 대상 환자가 많았다는 점에 있다. 비록 외국에서 발표된 자료 중 Gianni 등[4]이 논문에서 발표한 268명의 대상 환자보다 적긴 하지만, 그 연구는 문화와 인종이 다르고 시점이 다른 14개의 연구들을 종합하여 얻은 자료인 반면, 본 연구는 한 시점에서 국내 다기관에서 동시에 연구가 이루어졌다는 데 더 큰 의의가 있을 것이다.

대상 환자들의 평균연령은 64 ± 15세로, 다른 국내 연구

들과 비슷하였고[8,9,13], Gianni 등[4]의 연구보다는 조금 높았다. 여성 환자들의 비율은 76.1%로 Gianni 등[4]과 Lee 등[8], Lee 등[13]의 연구에 비해서 낮은 경향을 보였으나, Lee 등[9]의 연구보다는 조금 높은 경향을 보였다. 고혈압 환자들의 비율은 Lee 등[9]의 연구에서만 26% 정도로 낮은 편이었고, 본 연구(41%)와 기타 다른 연구[4,8]에서는 전체적으로 비슷하였다.

스트레스 유발성 심근병증의 증상으로는 주로 흉통이나 호흡곤란이 많은 것으로 되어 있으며, 기존의 해외 연구에서는 흉통이 호흡곤란증상보다 더 많다고 보고하고 있다[15-17]. 특히, Gianni 등[4]의 연구에서는 흉통의 비율이 압도적으로 높았으나, 본 연구를 포함한 국내 연구에서는 오히려 호흡곤

Table 7. Predictors of recovery of wall motion score index

Predictors	Univariate analysis	Multivariate analysis	
	<i>p</i> value	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> value
Presence of chest pain	0.04	2.86 (2.56-2.99)	0.06
Absence of arrhythmic events	0.04	22.89 (1.98-265.34)	0.01
Elevated initial LVEDD	<0.01	0.86 (0.74-1.00)	0.05
Elevated initial WMSI	0.02	0.37 (0.02-7.09)	0.51
Lower LV anterior wall thickness	<0.01	0.25 (0.03-2.00)	0.19

LVEDD, left ventricular end-systolic diameter; LV, left ventricular; WMSI, wall-motion score index.

란의 비율이 높거나 비슷한 경향을 보였다[8,9,13]. 그리고 유발인자에서 Gianni 등[4]의 연구에서는 심리적인 원인과 신체적인 원인에서는 차이가 아주 크지는 않았으나, 본 연구를 포함한 Lee 등[9]과 Lee 등[13]의 국내 연구들에서는 신체적인 원인이 압도적으로 많았다. 이는 최근 이 질환에 대한 관심이 높아지고 진단율이 증가하고 있으며, 특히 입원 환자 중에서 중한 질환을 가진 환자들에서 진단율이 증가하고 있기 때문이라 추정된다.

심전도 소견은 Gianni 등[4]의 논문에서는 ST 분절 상승의 비율이 가장 높았으나, 본 연구를 포함한 국내 연구들에서는 T 파 역전의 비율이 더 높은 경향을 보였다. 평균 좌심실 구혈률은 전체적으로 40% 전후였고, 추적검사에서도 60% 전후로 연구마다 큰 차이를 보이지는 않았다.

일반적으로 이 질환의 예후는 나쁘지 않아, 급성기 동안 적절한 치료가 이루어진다면 대부분의 경우에서 임상적으로 거의 회복되었다고 보고하고 있다[18-20]. Gianni 등[4]의 연구에 286명의 환자 중에 2명은 다발성 장기 부전으로, 나머지 한 명은 난소암으로 사망하여 사망률은 1.1%로 낮다고 보고하였으나, 본 연구를 포함한 Lee 등[9]과 Lee 등[13]의 연구에서는 각각 5.2%, 7.7%, 16%로 비교적 높은 경향을 보였다. 이러한 사망률의 변화는 본 연구를 포함한 국내 연구들이 질환에 대한 관심과 빈도 및 진단율이 증가하고 있는 비교적 최근에 이루어졌고, 특히 중환자실 등 비교적 기존 질환이 중한 경우에도 적극적인 진단을 통해 많이 포함되었을 가능성 등이 이유가 될 수 있을 것이다. 그런데 특징적인 것은 모든 연구에서 공통적으로 심혈관계 사망이 단 한 건도 없었고, 모두 폐렴이나 감염 등의 스트레스 유발성 심근병증을 유발한 기저 질환에 의한 사망이었다는 것이다. 이러한 소견은 이 질환의 예후가 발견 당시 심혈관계 침범의 중

등도보다 기저 질환의 중등도에 의해서 더 큰 영향을 받을 가능성을 시사한다. Lee 등[13]의 연구에서는 원내 사망률과 관련된 독립적인 인자가 APACH II score와 좌심실 수축 기능의 회복의 실패라고 보고하고 있지만, 본 연구에서는 초기 혈소판 수치가 높은 경우에서 사망률이 높다고 나왔지만 아직까지 근거를 발견하기 힘든 부분이라고 보았을 때, 발견하고자 했던 원내 사망률에 영향을 미치는 의미 있는 인자들이 발견되지 않은 이유 중에 하나도, 본 연구에서 포함시킨 여러 인자들이 기저 질환의 중등도를 제대로 반영하지 못하였기 때문일 수도 있을 것으로 생각한다.

아직까지 전 세계적으로 스트레스 유발성 심근병증 환자에 있어서 좌심실 구혈률과 WMSI의 회복에 관여하는 인자에 대한 연구는 없었다. 본 연구에서는 좌심실 구혈률이 회복된 군과 오히려 악화된 군으로, 그리고 WMSI가 완전히 회복된 군, 부분적으로 회복된 군, 그리고 오히려 악화된 군으로 나누어 그 비율을 알아 보았고, 이러한 변화의 예측인자를 알아 보았다. WMSI와 좌심실 구혈률은 좋은 선형 상관관계를 보이며, 급성심근경색 환자에서는 오히려 WMSI가 좌심실 구혈률보다 더 강력한 사망률의 예측인자라는 연구도 있어[21], 본 연구에서는 좌심실 수축기능의 지표로 좌심실 구혈률과 함께 WMSI를 사용하게 되었다. 연구 결과 좌심실 구혈률의 회복과 관련된 의미 있는 예측인자는 없었고, 입원 중 부정맥 발생이 없는 경우와 초기 좌심실 수축기 말 직경이 큰 경우가 WMSI의 회복의 의미 있는 예측인자였다. 이 예측인자가 보편적으로 가장 많이 사용되는 좌심실 수축기능의 지표인 좌심실 구혈률의 회복과는 관련이 없이 WMSI 회복과의 관계만 있다는 것은 예측인자로서의 임상적인 의미를 크게 두기는 힘든 부분일 것이다. 기저질환의 회복이 없이 WMSI의 회복이 적을 것 같지만, WMSI가 완전히 혹은

불완전하게라도 회복되지 않은 환자 중에서 사망한 환자는 한 명도 없었다는 것은 WMSI의 회복은 기저 질환의 중증도에는 영향을 적게 받을 가능성을 암시한다.

Gianni 등[4]의 연구에서는 169명 중 3명(3.5%)이 재발하였지만 추적관찰이 모든 환자에서 이루어지지 못해서 한계가 있었고, 추적 평가 시기가 8일에서 4년으로 다양하여 실제 재발의 평가에는 제한이 있었다[4]. 국내 연구들 중에는 Lee 등[13]의 연구에서만 56명 중에서 2건(3.6%)의 재발을 보고하고 있는데, 이는 본 연구에서의 4건(2.6%)과 비슷하였다. 그러나 본 연구에서는 추적관찰이 많은 환자들에서 제대로 이루어지지 못하여 실제 재발의 평가에는 한계가 있었다.

이 연구의 가장 큰 제한점은 전체적인 자료가 아직까지 양적으로 많이 부족하여 사망환자가 8명밖에 되지 않으며, 그조차도 다 심장사가 아닌 기저 질환에 의한 사망이었기 때문에 원내 사망의 예측인자를 구하는 것에 많은 제한이 있었다. 또한, 입원 중 추적 심초음파 검사를 시행한 환자의 비율이 70%밖에 되지 않는 점, 심초음파 추적 검사가 7일 전후로 너무 일찍 시행되었다는 점과 외래에서 제대로 추적관찰이 되지 않았다는 점에서 좌심실 구혈률 및 WMSI의 추가 회복여부와 재발 여부에 대한 추가 자료가 있었다면 이 연구 결과가 달라졌을 수도 있었을 것이다.

따라서 우리의 연구가 국내 스트레스 유발성 심근병증 환자들에 대한 대표성을 가지려면 전향적인 다기관 등록사업을 통해서 임상적인 특징과 결과에 대한 자료 수집이 있어야 할 것이고, 이것이 우리 한국 내 스트레스 유발성 심근병증 환자 등록 사업을 앞으로 계속 해야 하는 의미이기도 하다.

요 약

목적: 스트레스 유발성 심근병증은 최근까지 그 빈도가 증가하고 있다. 그러나 아직까지 다기관 등록 자료를 통한 연구가 없었고, 또한 원내 사망률과 좌심실 수축기능의 회복과 관련된 예측인자에 대한 연구는 없었다. 본 연구는 한국 내 다기관 등록자료를 통하여 스트레스 유발성 심근병증 환자에 있어서 원내 사망률과 좌심실 수축기능의 회복과 관련된 예측인자에는 어떠한 것이 있는지 알아보려고 하였다.

방법: 2004년 11월부터 2010년 11월까지 한국 내 8개 병원에서 후향적으로 수집하여, Mayo Clinic에서 제안하는 네 가지 임상적인 진단 요건을 만족하는 총 155명의 환자들을

대상으로 하였다. 기본적인 임상자료들과 검사실 결과들을 분석하였고, 발병 당시와 일주일 후 추적 심초음파 검사를 시행하여 좌심실 구혈률 및 WMSI 등을 비교하였으며, 원내 사망 및 재발 등을 측정하였다. 통계분석은 *t*-검정(독립 표본), 교차분석, 로지스틱 회귀분석 등을 사용하였다.

결과: 총 8명(5.2%)의 원내 사망이 있었고, 원내 사망과 관련된 의미 있는 예측인자는 초기의 높은 혈소판 수치였다. 좌심실 구혈률의 회복과 관련된 의미 있는 예측인자는 없었고, WMSI의 회복과 관련된 의미 있는 예측인자는 발병 당시 부정맥의 부재와 초기 좌심실 수축기 말 직경이 큰 경우였다.

결론: 발병 당시 부정맥이 발생하지 않고 좌심실 수축기 말 직경이 큰 경우에 시기 적절한 좌심실 수축기능의 회복을 좀 더 기대해 볼 수 있었다.

중심 단어: 스트레스 유발성 심근증, 병원내 사망률, 수축기 심실 기능 부전

REFERENCES

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21:203-214.
2. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004;94:343-346.
3. Pillière R, Mansencal N, Digne F, Lacombe P, Joseph T, Dubourg O. Prevalence of tako-tsubo syndrome in a large urban agglomeration. *Am J Cardiol* 2006;98:662-665.
4. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: A systematic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523-1529.
5. Nef HM, Möllmann H, Akashi YJ, Hamm CW. Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:187-193.
6. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-548.
7. Morel O, Sauer F, Imperiale A, et al. Importance of inflammation and neurohumoral activation in Takotsubo cardiomyopathy. *J Card Fail* 2009;15:206-213.
8. Lee HH, Gwon HC, Kim BJ, et al. Clinical manifestation of novel stress-induced cardiomyopathy mimicking acute myocardial infarction: single center prospective registry. *Korean Circ J* 2002;32:1054-1063.

9. Lee JW, Kim JY, Youn YJ, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of stress-induced cardiomyopathy. *Korean Circ J* 2010;40:277-282.
10. Song BG, Park SJ, Noh HJ, et al. Clinical characteristics, and laboratory and echocardiographic findings in takotsubo cardiomyopathy presenting as cardiogenic shock. *J Crit Care* 2010;25:329-335.
11. Berman M, Saute M, Porat E, et al. Takotsubo cardiomyopathy: expanding the differential diagnosis in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:295-298.
12. Manuel DC, Neil JW, Vasken D, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-542.
13. Lee PH, Song JK, Sun BJ, et al. Outcomes of patients with stress-induced cardiomyopathy diagnosed by echocardiography in a tertiary referral hospital. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:766-771.
14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
15. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:858-865.
16. Grawe H, Katoh M, Kühl HP. Stress cardiomyopathy mimicking acute coronary syndrome: case presentation and review of the literature. *Clin Res Cardiol* 2006;95:179-185.
17. Hahn JY, Gwon HC, Park SW, et al. The clinical features of transient left ventricular nonapical ballooning syndrome: comparison with apical ballooning syndrome. *Am Heart J* 2007;154:1166-1173.
18. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-548.
19. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:737-742.
20. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005;111:472-479.
21. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151:419-425.