



저작자표시-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

박 사 학 위 논 문

# 중등도 대동맥판 협착 환자의 예후와 조기 악화 요인

계 명 대 학 교 대 학 원  
의 학 과

배 한 준

배  
한  
준

지도교수 김 형 섭

2  
0  
2  
0  
년  
2  
월

2 0 2 0 년 2 월

# 중등도 대동맥판 협착 환자의 예후와 조기 악화 요인

지도교수 김 형 섭

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2 0 2 0 년 2 월

계 명 대 학 교 대 학 원

의학과 내과학 전공

배 한 준

# 배한준의 박사학위 논문을 인준함

주 심 최 세 영

---

부 심 김 형 섭

---

부 심 허 승 호

---

부 심 한 성 욱

---

부 심 최 지 용

---

계 명 대 학 교 대 학 원

2 0 2 0 년 2 월

## 감사문

전임의 과정에 있어 일과 학업의 병행에 어려움이 있는 시기에 박사 학위 논문을 준비하였던 한해는 그리 녹록치 않은 과정이었습니다. 일과 후에도 바쁘고 힘든 하루 일이 지속되는 와중에도 한 걸음 더 나아갈 수 있도록 늘 곁에서 이끌어 주시던 김형섭 교수님과 더욱 좋은 논문이 될 수 있도록 지도해 주신 최세영 교수님, 허승호 교수님, 한성욱 교수님, 최지용 교수님께 감사드립니다. 아울러 같은 과에서 도움을 주신 심장내과 교수님들과 직원 분들, 그리고 앞서서 이끌어주신 많은 선배님들께도 감사의 마음을 전합니다.

의사로서의 한 걸음보다 학업에 한 걸음을 내어 딛는 길의 시작으로 오늘의 이 논문이 학자로서 첫 걸음이 되는 소중한 기회가 되었음을 다시 한번 새기면서 감사의 글을 맺습니다.

2020년 2월

배 한 준

# 목 차

1. 서론 .....	1
2. 재료 및 방법 .....	2
3. 성적 .....	5
4. 고찰 .....	12
5. 요약 .....	16
참고문헌 .....	17
영문초록 .....	20
국문초록 .....	22

## 표 목 차

표 1. 임상적 특징 .....	7
표 2. 심초음파 특성 .....	8
표 3. 단변량 및 다변량 콕스 회귀분석 .....	9

## 그림 목 차

그림 1. 중등도 대동맥관 협착 환자의 위험 요인에 따른 심장 사건 발생 생존곡선 .....	10
그림 2. 중등도 대동맥관 협착 환자에서 시간 경과에 따른 심장 사건의 누적 발생 .....	11

## 1. 서 론

대동맥판 협착은 퇴행성 변화와 관련이 있으며 고령에서 많이 발생하는 심질환에 해당된다(1). 중증 대동맥판 협착은 실신, 협심증, 호흡곤란과 같은 증상이 있거나 좌심실 기능장애가 있는 경우에 수술적 교정이 필요하다(2). 하지만 이런 환자들에서 수술 전후 사망률이 높기 때문에 반드시 위험도와 이득을 잘 고려하여야 한다(3). 현재 수술 고위험 환자의 경우, 경피적 대동맥판 치환술(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)과 수술적 치료인 무봉합 대동맥판 치환술(sutureless aortic valve replacement, SU-AVR)을 시행할 수 있으며, 최근에는 중등도 수술위험을 가진 환자에게도 이러한 치료 방법을 적용해 볼 수 있다(2,4). 따라서 중등도 대동맥판 협착 환자의 기존 치료 방침은 치료 방법의 발전에 따라서 변화될 수 있다.

현재의 가이드라인에 따른 일반적인 중등도 대동맥판 협착의 치료는 중증 대동맥판 협착으로 진행하여 치료 기준에 해당하기 전까지 특별한 치료 방법이 알려져 있지 않다(5). 중요한 것은 중등도 대동맥판 협착 환자의 예후는 일반적으로 양호할 것으로 예상되지만 심혈관계 사건의 위험도는 계속 존재하면서 여전히 심장사건이 발생한다는 점이다. 경피적 대동맥판 치환술(TAVI)이나 무봉합 대동맥판 치환술(SU-AVR)의 발전을 고려하여, 최근의 가이드라인에서는 제한적으로 좌심실 수축기 기능 이상이 있는 대동맥판 협착 환자의 경우에 치료를 기다리는 대신에 조기 교정을 고려해 볼 수 있다고 권고하고 있다(6,7). 따라서 저자들은 중등도 대동맥판 협착 환자의 임상 결과를 평가하고, 이러한 결과에 기여할 수 있는 위험 요인들을 파악하기 위해 연구하였다.

## 2. 재료 및 방법

### 2.1. 연구 대상:

2008년 1월부터 2012년 12월까지 본 대학병원의 심초음파 결과에서 대동맥판 질환자의 모든 의무 기록 재검토를 통해서 대상 환자들을 모집하였다. 본 연구의 포함기준으로 1) 18세 이상, 2) 중등도 대동맥판 협착 환자, 3) 대동맥판 이외 중증 미만의 판막질환이 있는 환자를 대상으로 하였다. 2017년 미국 심초음파 학회의 기준에 따라서 중등도 대동맥판 협착은 1) 도플러 심초음파에서 대동맥판 최고 혈류 속도가 3.0-4.0 m/s; 2) 평균 판막 압력차가 30-40 mmHg; 3) 연속 방정식에 의한 대동맥판구 면적이 1.0-1.5 cm<sup>2</sup>(대동맥판구 면적 지수 0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>이상)의 3가지 기준 중 하나로 정의하였다(8). 경증이거나 중증의 대동맥판 협착 환자, 중증 판막 질환자, 판막 질환으로 수술적 교정을 받은 환자, 투석 중 이거나 신이식을 받은 환자, 악성 종양 환자, 중증의 전신 염증이나 감염 환자는 분석에서 제외하였다. 279명의 환자를 우선 선별하여 그 중 131명의 환자의 경우 최소 5년간의 추적 관찰 결과를 얻을 수 없었기에 제외하였고 최종적으로 148명의 환자를 분석에 포함하였다. 본 연구 계획서는 1975년의 헬싱키에서 선언된 윤리 가이드라인을 준수하였다. 기관 생명 윤리위원회의 승인을 얻었으며 후향적 연구로 인하여 서면 동의서는 면제되었다.

### 2.2. 심초음파:

심초음파 지침에 따라 2008년 1월부터 2012년 12월까지 본 대학병원에서 심초음파 검사를 시행하였다(9). 좌심실 용적 및 좌심실 구혈률은 biplane Simpson방법으로 심첨부 이방 및 사방 단면도에서 측정하였고, 좌심방 용적은 biplane area-length 방법으로 계산하였으며 좌심방 용적 지수는 좌심

방 용적을 체표면적으로 나누어 측정하였다. 승모관륜 최고 수축 및 조기 이완 조직 도플러 속도는 심첨부 사방 단면도의 중격에서 측정하였다. 대동맥관 협착의 중증도 평가로는 대동맥관 혈류 최고 속도와 대동맥관 평균 압력차를 측정하였고, 대동맥관구 면적은 연속 방정식으로 얻었으며 관구 면적 지수를 같이 계산하였다. 대동맥관 이외의 판막질환은 경증, 중등도, 중등도-중증으로 표기하였다.

### 2.3. 임상 결과:

본 연구의 일차 종결 목표는 최초 심초음파 검사 시행 이후 심장 관련 사망, 대동맥관 치환술, 심부전 악화로 인한 입원 등의 심장 사건으로 정의하였다. 심부전의 악화는 Framingham 심장 연구 기준에 따라 흉부 X선 검사에서 보이는 폐부종 및 호흡곤란 호전을 목적으로 정맥 주사 이노제의 사용을 위해 입원이 필요한 경우로 정의하였다. 심장 관련 사망은 환자의 의무기록과 보호자들과의 전화 인터뷰로 확인하였다. 경과 관찰 기간 중 여러 번의 심장 사건이 있었던 경우는 첫 번째 심장 사건을 일차 종결 목표로 표기하였다. 추적 관찰 자료는 의무기록의 검토나 전화 인터뷰로 심장 사건을 평가하였다. Clark 등(10)이 고안한 지수로 5년간 100% 추적 관찰이 가능하였던 환자들만 분석하였고, 53.4%에서 심장 사건이 발생하였다. 본 연구에서 환자들을 첫 심초음파 시행 이후 평균  $5.6 \pm 2.4$  년간 추적 관찰하였다.

### 2.4. 통계:

임상적 특성 중 범주형 변수는 수량(혹은 %)으로, 정규 분포의 연속형 변수에 대해서는 평균과 표준 편차로 표기하였고, 비정규 분포의 연속형 변수에 대해서는 중간값(사분위 범위(inter-quartile range, IQR))으로 표기하였다. 연속형 변수는 독립표본 T-검정으로, 범주형 변수는 chi-square 분석

을 사용하여 양 군 간을 비교하였다. 추적 관찰 기간 동안 일차 종결 목표의 독립적인 예측인자 평가를 위해 다변량 콕스 회귀분석 모델(multivariate cox regression model)을 사용하였으며 단변량 콕스 회귀분석(univariate cox regression)에서 수행된 유의한 예측 인자와 기존에 알려진 위험 인자를 다변량 분석에 포함하였다. 보정 위험 비(adjusted hazard ratio, HR)와 95% 신뢰 구간(confidence interval, CI)을 제시하였고 유의확률 0.05 미만을 통계적으로 의미 있는 것으로 분석하였다. 통계 분석은 Statistical Package for the Social Sciences(SPSS, IBM® SPSS Statistics®) 버전 23.0으로 시행하였다.

### 3. 성 적

#### 3.1. 전체 환자의 임상적 특징:

총 148명의 환자를 대상으로 분석이 이루어 졌으며 임상적 특징은 표 1에 표기하였다. 평균 나이는  $69.3 \pm 11.2$ 세였으며 남자는 53.4%, 고혈압은 45.9%에서 동반되었고, 29%에서 당뇨병 과거력을 가졌다(표 1). New York Heart Association(NYHA) 기능 분류상 III-IV 단계의 호흡곤란이 23%의 환자에서 나타났으며 심방세동은 23%의 유병률을 보여주었다. 혈색소는  $13.5 \pm 14.3$  g/dl이었고, 평균 NT-proBNP는 4563.6 pg/ml(IQR 367.7-4557.3)로 측정되었다. 5.6년의 평균 추적 기간 중에 일차 종결 목표는 79명(53.4%)에서 발생하였고, 심혈관계 사망은 16명, 대동맥판 치환술은 32명, 심부전의 악화로 인한 입원은 31명에서 발생하였다. 심장 사건 발생에 따른 양 군에서 나이, 치료 약물의 종류, 고혈압, 뇌졸중, 심방세동, 관상 동맥질환의 과거력 등은 유사하게 나타났다. 그러나 심장 사건이 발생한 군에서는 NYHA III-IV 단계의 호흡곤란 증상과 당뇨병의 높은 유병률 그리고 낮은 혈청 소듐 농도가 관찰되었다.

#### 3.2. 심초음파:

심장 사건이 발생한 환자들은 좌심실 용적이 더 확장되어 있었고 폐동맥 수축기압 및 E/e' 비율의 상승이 있었다(표 2). 좌심방의 크기는 양 군에서 저명한 차이를 보이지는 않았지만, 중등도 또는 중등도-중증의 승모판 폐쇄부전이 있는 경우에 심장 사건이 더 많이 발생하였다. 대동맥판의 경우 대동맥판구 면적 혹은 판구 면적 지수가 작을수록 심장 사건이 많이 발생하였다. 그러나 대동맥판 혈류 도플러의 시간-속도 적분(time-velocity integral), 최고 혈류 속도 및 평균 압력 차이 등의 인자들은 양 군 간에 유

의한 차이를 보이지 않았다.

### 3.3. 심장 사건과 동반 위험 인자와의 관계:

평균 5.6년의 추적 기간 동안, 심장 사건 발생에 대한 단변량 콕스 회귀 분석의 위험 요소로 당뇨병이 동반되거나, NYHA III-IV의 호흡곤란이 있을수록, 대동맥판구 면적이  $1.25 \text{ cm}^2$  미만일수록, 중등도 혹은 중등도-중증의 승모판 폐쇄부전이 있을수록 심장 사건이 많이 발생하였다(표 3). 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존곡선에서 당뇨병이 동반되거나, NYHA III-IV의 호흡곤란이 있을수록, 대동맥판구 면적이  $1.25 \text{ cm}^2$  미만일수록, 중등도 혹은 중등도-중증의 승모판 폐쇄부전이 있을수록, 심장 사건 발생이 6개월 이후부터 의미 있게 증가함을 볼 수 있었다(그림 1A - 1D). 다변량 콕스 회귀분석에서는 당뇨병이 동반되거나(HR 1.70, 95% CI 1.03-2.78), NYHA III-IV의 호흡곤란이 있을수록(HR 3.29, 95% CI 1.99-5.46), 중등도 혹은 중등도-중증의 승모판 폐쇄부전이 있을수록(HR 2.5, 95% CI 1.46-4.38) 심장 사건이 발생하였다(표 3). 특히 관찰 기간 5년 이후 부터는 심부전 혹은 심장 관련 사망보다 대동맥판 치환술이 아주 두드러지게 시행되었음을 관찰할 수 있었다(그림 2).

**표 1. 임상적 특징**

변수	전체 환자 (N = 148)	심장 사건 (+) (N = 79)	심장 사건 (-) (N = 69)	P-value
남성, 수(%)	79 (53.4)	40 (50.6)	32 (46.4)	NS
나이, 세	69.34 ± 11.19	68.75 ± 11.74	70.03 ± 10.58	NS
키, cm	156.27 ± 18.67	155.29 ± 24.08	157.41 ± 8.80	NS
몸무게, kg	59.05 ± 10.50	59.09 ± 11.15	58.99 ± 9.76	NS
체표면적, m <sup>2</sup> /kg	1.59 ± 0.21	1.58 ± 0.24	1.60 ± 0.17	NS
수축기혈압, mmHg	121.44 ± 17.07	122.38 ± 19.64	120.35 ± 13.55	NS
이완기혈압, mmHg	72.32 ± 11.76	73.32 ± 13.32	71.16 ± 9.61	NS
맥박수, 회/분	77.15 ± 17.48	79.67 ± 18.47	74.22 ± 15.89	NS
NYHA III-IV, 수(%)	34 (23.0)	32 (40.5)	2 (2.9)	< 0.001
<b>과거력</b>				
고혈압, 수(%)	68 (45.9)	41 (51.9)	27 (39.1)	NS
당뇨병, 수(%)	43 (29.1)	33 (41.8)	10 (14.5)	< 0.001
뇌졸중, 수(%)	20 (13.5)	11 (13.9)	9 (13.0)	NS
허혈성 심질환, 수(%)	34 (23.0)	17 (21.5)	17 (24.6)	NS
심방세동, 수(%)	34 (23.0)	18 (22.8)	16 (22.8)	NS
<b>치료 약물</b>				
항혈소판제, 수(%)	76 (51.4)	41 (51.9)	35 (50.7)	NS
항응고제, 수(%)	29 (19.6)	18 (22.8)	11 (15.9)	NS
베타차단제, 수(%)	63 (42.6)	39 (49.4)	24 (34.8)	NS
칼슘차단제, 수(%)	39 (26.4)	24 (30.4)	15 (21.7)	NS
ACEI/ARB, 수(%)	65 (43.9)	40 (50.6)	32 (46.4)	NS
이뇨제, 수(%)	66 (44.6)	41 (51.9)	25 (36.2)	NS
<b>혈액학적 검사</b>				
NT-ProBNP, pg/mL, [IQR]	4563.6 [367.7 - 4557.3]	5711.5 [534.5 - 6302.5]	2811.5 [202.4 - 4018.5]	NS
혈색소, g/dL	13.46 ± 14.33	13.03 ± 1.54	13.98 ± 1.89	NS
나트륨, mEq/L	139.44 ± 14.33	138.72 ± 4.79	140.35 ± 4.22	< 0.05
칼륨, mEq/L	4.62 ± 3.13	5.01 ± 1.22	4.22 ± 1.41	NS
크레아티닌, mg/dL	1.54 ± 1.82	1.79 ± 1.28	1.24 ± 0.90	NS

수치는 평균±표준편차 또는 빈도 (%)로 표기

ACEI = Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB = Angiotensin receptor blocker;  
 IQL = The inter-quartile range; NT-ProBNP = N-terminal prohormone of brain  
 natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association Functional Classification

**표 2. 심초음파 특성**

변수	전체 환자 (N=148)	심장 사건 (+) (N= 79)	심장 사건 (-) (N= 69)	P- value
좌심실 이완기 직경, cm	5.04 ± 0.75	5.09 ± 0.88	4.98 ± 0.57	NS
좌심실 수축기 직경, cm	3.35 ± 0.91	3.48 ± 1.06	3.19 ± 0.68	NS
좌심방 직경, cm	4.60 ± 1.01	4.59 ± 1.02	4.60 ± 1.01	NS
좌심실 구혈률, %	59.51 ± 14.52	58.60 ± 14.87	60.22 ± 14.30	NS
사방 이완기 용적, mL	106.95 ± 61.54	118.04 ± 76.65	93.44 ± 31.72	NS
사방 수축기 용적, mL	54.02 ± 54.43	66.23 ± 67.64	39.13 ± 25.78	< 0.05
이방 이완기 용적, mL	104.40 ± 60.22	114.17 ± 71.67	92.49 ± 40.32	NS
이방 수축기 용적, mL	53.49 ± 51.85	66.36 ± 61.76	37.80 ± 30.55	< 0.05
중벽 두께, cm	1.00 ± 0.02	1.00 ± 0.20	1.01 ± 0.17	NS
후벽 두께, cm	0.99 ± 0.02	0.99 ± 0.20	1.00 ± 0.16	NS
좌심방 용적, mL	115.32 ± 84.50	122.72 ± 107.52	107.93 ± 54.13	NS
좌심방 용적지수, mL/m <sup>2</sup>	62.45 ± 31.05	62.65 ± 22.32	62.22 ± 38.53	NS
폐동맥 수축기압, mmHg	34.23 ± 13.40	36.71 ± 14.04	31.47 ± 12.19	< 0.05
<b>승모판 유입혈류 분석</b>				
E, m/s	0.95 ± 0.44	1.10 ± 0.53	0.85 ± 0.34	NS
감속시간, ms	27.51 ± 138.05	279.77 ± 148.97	277.12 ± 126.00	NS
등용성 이완시간, ms	102.87 ± 23.27	98.21 ± 19.22	108.30 ± 26.35	< 0.01
E/e'	20.86 ± 13.21	23.52 ± 16.38	18.26 ± 8.48	< 0.05
s', cm/s	6.16 ± 1.70	5.91 ± 1.88	6.43 ± 1.46	NS
e', cm/s	5.46 ± 2.12	5.46 ± 2.47	5.46 ± 1.71	NS
중등도-중증 AR, 수(%)	35 (23.6)	14 (17.7)	21 (30.4)	NS
중등도-중증 MR, 수(%)	25 (16.9)	20 (25.3)	5 (7.2)	< 0.001
중등도-중증 MS, 수(%)	16 (10.8)	8 (10.1)	8 (11.6)	NS
중등도-중증 TR, 수(%)	19 (12.8)	12 (15.2)	7 (10.1)	NS
<b>대동맥판 분석</b>				
최고 혈류속도, m/s	3.06 ± 0.53	3.02 ± 0.59	3.09 ± 0.45	NS
대동맥판 TVI, cm	58.51 ± 14.85	57.18 ± 16.13	60.31 ± 13.12	NS
좌심실 유출로 TVI, cm	19.97 ± 6.18	18.61 ± 6.44	21.62 ± 5.55	NS
압력차이, mmHg	24.69 ± 5.51	24.70 ± 5.46	24.68 ± 5.63	NS
판구 면적, cm <sup>2</sup>	1.24 ± 0.15	1.20 ± 0.13	1.29 ± 0.15	< 0.001
판구 면적 지수, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	0.80 ± 0.13	0.77 ± 0.13	0.83 ± 0.13	< 0.01

수치는 평균±표준편차 또는 빈도 (%)로 표기

AR = Aortic regurgitation; E = Mitral early inflow; MR = Mitral regurgitation; MS = Mitral stenosis; MV = Mitral valve; TR = Tricuspid regurgitation; TVI = Time-velocity integral.

표 3. 단변량 및 다변량 콕스 회귀분석

	단변량 분석			다변량 분석		
	HR	95% CI	P -value	HR	95% CI	P -value
나이, 세	0.994	0.974 - 1.014	NS	0.998	0.978 - 1.019	NS
당뇨병 과거력	2.195	1.401 - 3.439	< 0.001	1.696	1.034 - 2.781	< 0.05
고혈압 과거력	1.320	0.848 - 2.055	NS	0.988	0.606 - 1.609	NS
NYHA III-IV의 호흡곤란	10.669	5.519 - 20.626	<0.001	3.294	1.988 - 5.460	< 0.001
중등도-중증 승모판 폐쇄부전	3.147	1.876 - 5.279	<0.001	2.524	1.455 - 4.379	< 0.001
대동맥판구 면적 ≥1.25 cm <sup>2</sup>	0.585	0.376 - 0.912	< 0.05	0.785	0.496-1.240	NS

수치는 평균±표준편차 또는 빈도 (%)로 표기

CI = Confidence interval, HR = Hazard Ratio, NYHA = New York Heart Association Functional Classification

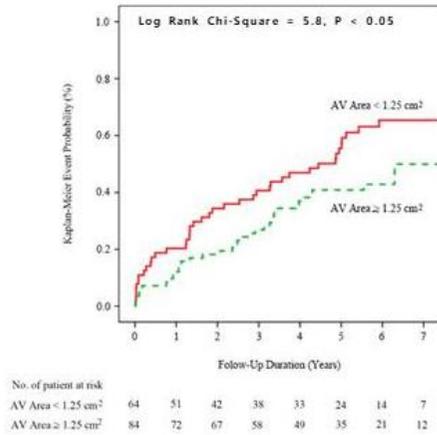
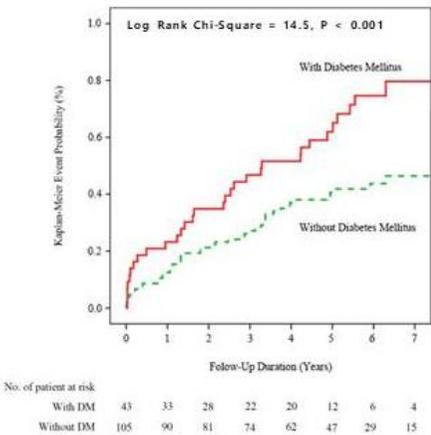
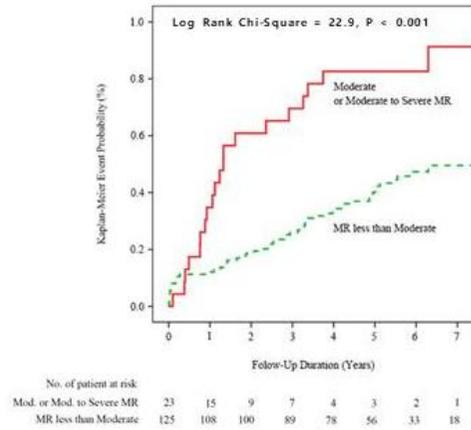
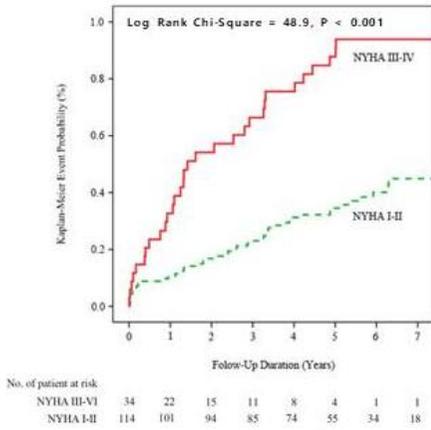


그림 1. 중등도 대동맥판 협착 환자의 위험 요인에 따른 심장 사건 발생 생존곡선. (A) NYHA III-IV의 호흡곤란, (B) 중등도 혹은 중등도-중증의 승모판 폐쇄부전, (C) 당뇨병의 동반, (D) 대동맥판구 면적이 1.25 cm<sup>2</sup> 전후의 경우.

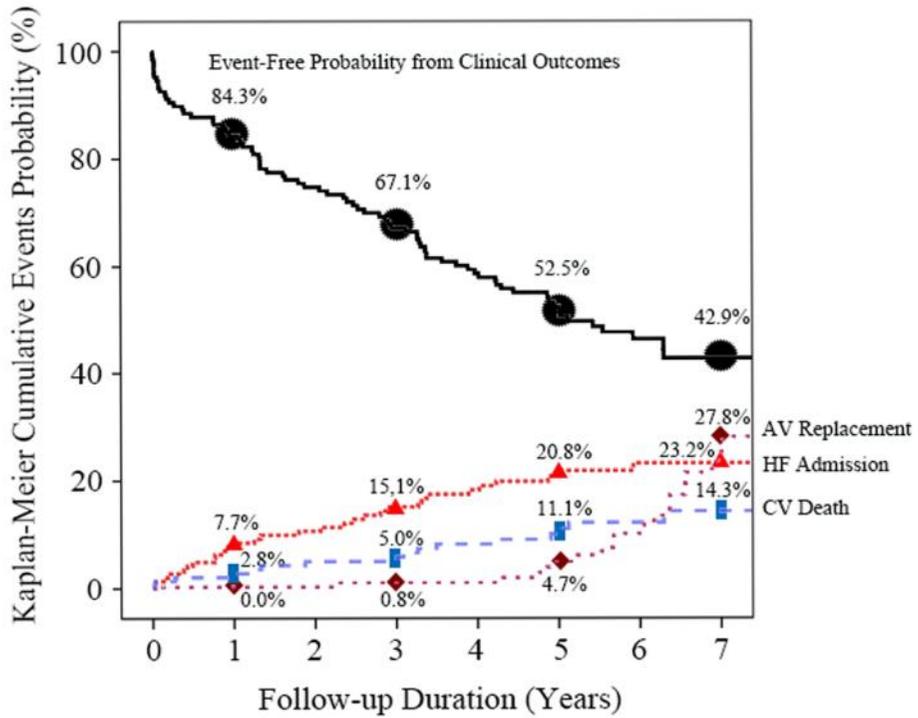


그림 2. 중등도 대동맥판 협착 환자에서 시간 경과에 따른 심장 사건의 누적 발생.

AV = Aortic valve; HF = Heart failure; CV = Cardiovascular.

## 4. 고 찰

중등도 대동맥판 협착에 대한 본 연구에서는 1) 일차 종결 목표인 심장 관련 사망, 심부전의 악화로 인한 입원, 대동맥판 치환술은 총 53.4%에서 발생하였고 2) 중등도 이상의 승모판 폐쇄부전, 당뇨병의 과거력, NYHA III-IV의 호흡곤란이 있는 경우가 심장 사건과 관련된 독립적 위험 요인으로 확인되었다.

### 4.1. 중등도 대동맥판 협착에서 승모판 폐쇄부전이 심기능에 미치는 영향:

중등도 대동맥판 협착 환자는 실제로는 예후가 좋지 않고 예상보다도 심장 사건이 많이 발생할 수 있지만, 치료에 대한 명확한 가이드라인은 없는 상태이다. 대동맥판 협착으로 인한 압력 부하와 더불어 중등도 이상의 승모판 폐쇄부전이 동반되면 좌심실 용적의 과부하와 심기능의 장애가 쉽게 발생하여 좌심실 섬유화를 초래할 수 있다(11,12). 이러한 변화는 심초음파상 좌심실 용적이 더 증가되어 있는 것으로 확인 가능하였으며, 이와 함께 확장된 좌심방 용적이나 E/e' 비율의 증가는 이완기 장애가 쉽게 발생할 수 있음을 확인하였다(13). 본연구의 심장 사건이 발생한 군에서 관찰된 중등도 이상의 승모판 폐쇄부전 환자에서도 좌심실 용적의 증가 및 E/e' 소견이 확인되었다. 그러나 본 연구에서는 중등도 대동맥판 협착이 있는 환자의 대부분에서 이미 확장된 좌심방이나 좌심방용적 지수의 증가를 보이고 있었기 때문에 좌심방 크기 차이는 심장 사건 발생에 중요한 인자가 될 수 없었던 것으로 생각된다. 그리고 좌심실 구혈률의 감소 역시 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 점에서 볼 때, 승모판 폐쇄부전에 의한 혈액학적 변화는 수축기 장애인 좌심실 구혈률보다 이완기 기능장애의 악화에 더 많이 관여할 것으로 생각되어 진다.

## 4.2. 중등도 대동맥판 협착과 임상 증상:

본 연구에 따르면, 중등도 대동맥판 협착을 가진 환자 중 대동맥판 치환술은 5년 이후로 미루어짐을 확인하였는데, 이러한 소견은 중증으로 진행이 되지 않고 중등도로 잘 유지될 것이라는 믿음이나 수술 대신 5년간의 주의 깊은 추적 관찰 등이 이루어진 것으로 생각된다. 그러나 가장 중요한 점은 대동맥판 치환술 이전에 심장 사건들이 발생할 수 있다는 것이다. 운동 중 호흡곤란 여부는 대동맥판 협착과 관련된 주요 증상의 하나이며 병의 진행을 반영하는 요소이다. 하지만 병이 많이 진행되지 않은 중등도 상태에서는 호흡곤란이나 심부전의 증상이 나타나지 않는 경우가 흔히 있다. 그러나 중등도 이상의 승모판 폐쇄부전이 있어 좌심실 이완기말 압력이 증가된 경우이거나 다른 판막 질환이 동반된 경우에는 호흡곤란이 쉽게 나타날 수 있다. 따라서 다른 판막 질환이 동반되어 중등도 대동맥판 협착으로는 설명할 수 없는 호흡곤란의 소견을 보이는 경우에, 호흡곤란이 없는 경우보다 예후가 좋지 않기 때문에 조기에 수술적 치료를 고려해 볼 수 있을 것이다. 결국 호흡곤란은 수술 시기를 결정할 임상적 지표가 될 수 있으며, 좌심실 기능장애 역시 위험 인자로 간주될 수 있다(6,14).

## 4.3. 심장 사건과 동반 위험 요소와의 관계:

대동맥판 협착의 자연 경과에 따라서, 증상이 없는 중등도 대동맥판 협착 이더라도 심장 사건이 쉽게 발생할 수 있음이 이전의 연구에서 보고되었다(14). 또 다른 코호트 연구에서도 중등도 대동맥판 협착 환자에서 35-40%의 심장 사건이 발생함을 보여 주었다(15). 특히, 중등도 이상의 승모판 폐쇄부전이 동반되는 경우는 수술 시기를 결정하기 어려울 수 있다. 현재의 가이드라인에 따르면, 중증 대동맥판 협착으로 진행할 때까지 주의 깊은 관찰을 하면서 기다리거나 다른 판막의 수술 시 조기 수술을 고려하는 이외에는 명확한 권고사항이 없다. 본 연구에서는 대동맥판의 평가요소 중, 대

동맥관구 면적이거나 대동맥관구 면적 지수는 단변량 콕스 회귀분석에서는 유의한 위험 요소로 확인되었다. 하지만 혈역학과 관련된 도플러 결과에서 승모판 폐쇄부전이 동반된 경우에는 심박출량의 감소로 대동맥관 압력차의 감소를 유발 하여 대동맥관 협착의 정도가 저평가 될 수 있으며, 대동맥관구 면적은 좌심실 유출로가 타원형인 경우 정확한 평가가 어려울 수 있다. 이러한 점으로 인해서 대동맥관구 면적의 중요성이 통계적으로 본 연구의 다변량 분석에서는 유효하지 않았을 수 있다. 심장 사건이 발생한 군에서 당뇨병이 동반되어 있거나, 폐동맥 수축기압의 증가, 증가된 E/e' 비율이 있거나, 다른 판막 질환이 동반되었을 경우 좌심실 혈역학적 변화는 더욱 심해져, 미세 관상동맥 기능장애 및 동반된 판막질환으로 인한 좌심실 기능의 과도한 압력을 유발할 수 있다(16,17). 그러므로 대동맥관구 면적이 적절하게 측정되기 어려운 경우, 대동맥관 혈류 최고 속도나 평균 압력차로 평가되는 대동맥관 협착 정도가 실제보다 저평가 될 수 있다.

따라서 대동맥관 협착의 조기 교정은 대동맥관과 승모판 사이의 혈역학적 상호 관계를 쉽게 호전시켜 좋은 예후를 보여줄 수 있기에(2) 동반 질환으로 인한 비가역적인 좌심방 및 좌심실 기능장애가 발생하기 전에 수술적 치료를 고려하는 것이 좋을 것으로 판단된다. 특히 좌심실 기능장애가 동반된 중등도 대동맥관 협착 환자는 본 연구에서의 생존곡선 결과를 고려해 볼 때 진단 이후 5년 이내에 대동맥관 교정을 시행할 경우 상대적으로 좋은 예후를 가질 수 있을 것으로 생각된다.

#### 4.4. 제한점:

본 연구는 몇 가지 제한점이 있었다. 우선 단일 연구 기관에서 시행한 후향적 연구이다. 따라서 추후 더 많은 환자들을 포함한 전향적 연구가 필요할 것이다. 두 번째는 승모판 및 대동맥관 폐쇄부전 등 판막 질환에 대한 상세한 중증도 분류 및 중증도에 따른 연구가 진행되지 못하였다. 그러나 본 연구는 경증이 아닌 중등도 이상의 판막 폐쇄부전을 포함하였다. 임상적

으로 쉽게 증증을 판별하는 것이 가능하고, 경증을 제외한 중등도 이상의 판막질환에 대한 추가 분석에서 승모판 폐쇄부전이외의 영향은 크지 않다. 그러므로 대동맥판 이외 다른 판막질환의 엄격한 증증도 기준을 적용시키지 않아도 본 연구의 의미는 충분히 유지할 수 있을 것으로 판단된다.

## 5. 요약

중등도 대동맥관 협착은 현재의 가이드라인에서는 수술 적응증에 해당하지 않지만, 호흡곤란의 악화나 중등도 이상의 승모관 폐쇄부전이 있는 경우에는 예후가 불량한 것으로 여겨진다. 그러므로 중등도 대동맥관 협착 환자에서, 대동맥관의 자연경과를 악화시키는 위험 요인을 평가하고, 해당되는 위험 요인이 있는 경우에는 조기 판막 교정은 좋은 예후를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Passik CS, Ackerann DM, Pluth JR, Edwards WD: Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 119-23.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al: 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252-89.
3. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, et al: ESC working group on valvular heart disease position paper: Assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012; 33: 822-8.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al: 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-91.
5. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, et al: Mild and moderate aortic stenosis. natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004; 25: 199-205.
6. van Gils L, Clavel MA, Vollema EM, Hahn RT, Spitzer E, Delgado V, et al: Prognostic implications of moderate aortic stenosis in

- patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2383-92.
7. Spitzer E, Van Mieghem NM, Pibarot P, Hahn RT, Kodali S, Maurer MS, et al: Rationale and design of the transcatheter aortic valve replacement to unload the left ventricle in patients with advanced heart failure (TAVR UNLOAD) trial. *Am Heart J* 2016; 182: 80-8.
  8. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al: Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the european association of cardiovascular imaging and the american society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 372-92.
  9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.
  10. Clark TG, Altman DG, De Stavola BL: Quantification of the completeness of follow-up. *Lancet* 2002; 359: 1309-10.
  11. Ahmed MI, Gladden JD, Litovsky SH, Lloyd SG, Gupta H, Inusah S, et al: Increased oxidative stress and cardiomyocyte myofibrillar degeneration in patients with chronic isolated mitral regurgitation and ejection fraction > 60%. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 671-9.

12. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA: Mitral valve regurgitation in the contemporary era: Insights into diagnosis, management, and future directions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 628-43.
13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al: Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277-314.
14. Yechoor P, Blaustein AS, Bakaeen FG, Cornwell LD, Coselli JS, LeMaire SA, et al: The natural history of moderate aortic stenosis in a veteran population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1550-3.
15. Bahler RC, Hawi R, Rovner A, Finkelhor RS, Thomas CL, Dawson NV: Predicting outcomes in patients with asymptomatic moderate to severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2018; 122: 851-8.
16. Benfari G, Nistri S, Faggiano P, Clavel MA, Maffei C, Enriquez-Sarano M, et al: Mitral effective regurgitant orifice area predicts pulmonary artery pressure level in patients with aortic valve stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2018; 31: 570-7.
17. Banovic M, Brkovic V, Nedeljkovic I, Nedeljkovic M, Popovic D, Djordjevic-Dikic A, et al: Diabetes mellitus and coronary microvascular function in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and nonobstructed coronary arteries. *Diab Vasc Dis Res* 2016; 13: 220-7.

# Predictor of Clinical Outcomes in Patients with Moderate Aortic Valve Stenosis

Bae, Han Jun

Department of Internal Medicine  
Graduate School

Keimyung University

(Supervised by Professor Hyungseop Kim)

(Abstract)

While the surgical correction of moderate aortic stenosis (AS) can be deferred with watchful waiting according to the present guideline, the clinical outcomes for moderate AS with comorbidity have not been extensively studied. We aimed to explore which factors would contribute to the outcomes of moderate AS at least 5 years of follow-up duration. Medical records review identified patients with moderate aortic valve (AV) stenosis from January 2008 and December 2012. Echocardiographic data were gathered, and the final 5-year clinical outcomes, defined as the composite of cardiovascular (CV) death, admission for heart failure (HF) aggravation, and AV replacement, were evaluated. Among 148 patients (mean age, 69.3 years; mean AV area 1.24 cm<sup>2</sup>), 79 had adverse outcomes (16 CV deaths, 33 AV replacement, and 24 HF cases) during

a mean follow-up of 5.6 years. The event group showed worse dyspnea of NYHA III-IV and a higher frequency of diabetes mellitus (DM). They had higher frequency of moderate or moderate-to-severe mitral regurgitation (MR) and smaller AV area. In the uni/multivariate analysis, moderate or moderate-to-severe MR, DM, and NYHA III-IV were independently associated with adverse outcomes. In patients with moderate AS, concomitant significant MR and DM with worse dyspnea could affect clinical outcomes.

## 중등도 대동맥판 협착 환자의 예후와 조기 악화 요인

배 한 준

계명대학교 대학원

의학과 내과학 전공

(지도교수 김 형 섭)

### (초록)

중등도 대동맥판 협착은 주의 깊은 추적 관찰이 권유되지만 동반된 질환이 있는 경우에 그 임상적 결과는 잘 알려지지 않고 있다. 본 연구는 최소 5년 이상의 추적 관찰을 하면서 중등도 대동맥판 협착의 임상적 결과에 기여하는 예후 인자의 확인을 목표로 하였다. 2008년 1월부터 2012년 12월까지 본 대학병원에서 중등도 대동맥판 협착 환자들의 의무기록을 수집하고, 대동맥판 치환술, 심부전의 악화로 인한 입원, 심장 관련 사망에 대한 5년 이상의 심장 사건 등을 조사하였다. 평균 5.6년 관찰 기간 중 총 148명의 환자(나이 69.3세, 대동맥판구 면적  $1.24 \text{ cm}^2$ )에서 79명에서 심장 사건이 발생하였다(대동맥판 치환술 32명, 심부전의 악화로 인한 입원 31명, 심장 관련 사망 16명). NYHA III-IV의 호흡곤란, 당뇨병, 중등도 혹은 중등도-중증 승모판 폐쇄부전, 좁은 대동맥판구 면적 등이 심장 사건 발생과 관련이 있었다. 심장 사건 발생에 기여하는 위험 요소로는 당뇨병, NYHA III-IV의 호흡곤란, 중등도 혹은 중등도-중증 승모판 폐쇄부전 그리고  $1.25 \text{ cm}^2$

미만의 대동맥판구 면적이 유의한 단변량 변수로 확인되었고, 다변량 분석을 통해서는 중등도 혹은 중등도-중증의 승모판 폐쇄부전(HR 2.52, 95% CI 1.46-4.38), 당뇨병(HR 1.70, 95% CI 1.03-2.78) 그리고 NYHA III-IV의 호흡곤란 (HR 3.29, 95%CI 1.99-5.46) 등이 독립된 위험 요소로 판명되었다. 요컨대 중등도 대동맥판 협착에서 중등도 이상의 승모판 폐쇄부전이 있거나 NYHA III-IV의 호흡곤란 혹은 당뇨병이 동반된 경우에는 불량한 임상적 결과를 보일 수 있다.

## □ 저자 약력

1981년 대구 출생

계명대학교 의과대학 의학과 졸업

계명대학교 대학원 내과학 석사

계명대학교 심장내과 전임의

연세대학교 심장내과 임상연구 조교수

대구카톨릭대학교 순환기내과 임상연구 조교수(현)

## □ 논문 및 저서

「A case of amiodarone hepatotoxicity in patient with atrial fibrillation」

계명의대 학술지 2011; 30: 240-3

「베체트병 환자에서 발생한 횡단 척수염」 대한 류마티스 학회지 2012; 19:  
39-42

「Trends in oral anticoagulation therapy among korean patients with at-  
rial fibrillation: The KORean Atrial Fibrillation Investigation」 Korean  
Circulation Journal 2012; 42: 113-7