



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



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](#)

석사학위논문

심장이식 환자의 상태평가를 위한
생체전기저항분석의 유용성계명대학교 대학원
의학과

박민경

박민경

지도교수 김인철

2024년
2월

2024년 2월

심장이식 환자의 상태평가를 위한 생체전기저항분석의 유용성

지도교수 김 인 철

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2 0 2 4 년 2 월

계 명 대 학 교 대 학 원

의학과 내과학 전공

박 민 경

박민경의 석사학위 논문을 인준함

주 심 김 형 섭

부 심 김 인 철

부 심 황 종 민

계 명 대 학 교 대 학 원

2 0 2 4 년 2 월

감사문

본 논문이 완성되기까지 바쁘신 가운데에도 많은 가르침을 주신 김인철 지도교수님께 마음 깊은 감사를 드립니다. 또한, 심사과정에서 아낌없는 조언과 격려로 이끌어주신 김형섭 교수님, 황종민 교수님께도 진심으로 감사드립니다.

그 밖에도 격려와 관심을 가져주시고 도와주신 심장내과 연구실 선생님들께도 감사드립니다.

항상 저를 믿고 무한한 사랑을 주시는 부모님께 감사드립니다.

2024년 2월

박민경

목 차

1. 서 론	1
2. 재료 및 방법	3
3. 성 적	6
4. 고 찰	18
5. 요 약	22
참고문헌	23
Abstract	26
국문초록	29

표 목 차

<표 1> 일차 결과 변수에 따르는 대상자 특징	9
<표 2> 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수의 기준 ...	10
<표 3> 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수에 따른 결과 변수 분석	11
<표 4> 단변량 분석, 다변량 분석	12
<표 5> 분류 방식에 따른 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도	13

그림 목차

<그림 1> 연구 대상 선정의 흐름도	14
<그림 2> 세포외수분비* 10^4 과 NT-proBNP와의 상관관계	15
<그림 3> 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수, 세포외수분비* 10^4 , NT-proBNP, 세포외수분비* 10^4 의 표준편차의 ROC 곡선	16
<그림 4> 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수에 따른 카플란-마이어 생존곡선	17

1. 서론

심장이식은 더 이상의 내과적 및 외과적 치료가 불가능한 말기 심부전(advanced heart failure) 환자에서 권장되는 최적의 치료이다(1). 심장이식 치료 방법의 발달에 따라 1년 생존율 87%, 10년 생존율 57%로 우수한 성적을 보이고 있다(2, 3). 하지만 이식 후 발생하는 면역 거부 반응(rejection), 감염, 동종 이식 혈관병증(cardiac allograft vasculopathy), 신부전(renal failure)과 같은 합병증의 위험은 존재하며, 이는 질환 초기에 증상이 없이 진행되는 경우가 많고 이미 증상이 발생한 이후에는 중증 상태로 진행되어 치료가 어렵거나 심각한 후유증을 남기게 되므로 정기적 추적 관찰을 통한 조기 진단과 치료가 필수적이다(4).

심장이식 환자의 추적관찰에는 일반적으로 혈액 검사, 심초음파 검사(echocardiography), 심내막조직검사(endomyocardial biopsy)를 활용한다. 혈액 검사 중 N-terminal pro brain natriuretic peptide(NT-proBNP)와 같은 바이오마커를 통해 심장기능에 대한 평가가 가능하며, 크레아티닌을 사용하여 신장 기능 평가를 시행하고, 면역 억제제 농도 측정을 통해 적절한 면역 상태를 유지하도록 한다(5). 심초음파 검사를 통해서도 심근의 수축기능과 이완기능, 심근 두께, 심낭 삼출 여부 등 거부반응 여부에 대한 확인 및 이식 심장의 상태평가를 시행한다. 심내막조직검사는 직접 심근 내막의 조직을 채취하여 현미경을 통해 조직의 염증반응과 손상 정도를 평가하는 방법으로 이식편 거부반응에 대한 가장 정확한 검사법으로 받아들여지고 있다(4).

하지만 이러한 검사들은 병원에 방문 해야만 시행 가능하므로 심장이식 환자에서 잦은 정기 진료 과정은 불가피하며 증상이 명확하게 발현되지 않아 진단이 늦어진다면 불량한 예후로 이어질 수 있다는 위험이 존재한다. 뿐만 아니라 이러한 검사들은 비용과 시간이 소모되며 때로는 침습적인 과정을 거쳐야 한다는 한계점이 있다(6). 가장 정확한 검사 방법으로 간주되

는 심내막조직검사 역시 채취하는 조직이 극히 일부분이기 때문에 전체 심장 상태를 반영하기 어렵고, 검사자의 경험과 숙련도에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로 심장이식 환자에서 공여 심장 상태의 정확한 평가를 위한 간편하고 효과적인 자가 검사 방법의 필요성이 제기되었다.

생체전기저항분석(Bioelectrical Impedance Analysis, BIA)은 하나의 교류 회로인 인체에 교류 전류를 흘려보내어 얻은 전기저항(impedance) 정보를 바탕으로 하여 체지방, 근육량, 체수분량 등을 측정하는 검사 방법으로, 급성 또는 만성 심부전, 만성 신장 질환에서 유용성을 입증한 바 있다(7-10). 하지만, 심장이식환자에서 공여 심장과 함께 전반적인 상태 평가를 위한 생체전기저항분석의 역할에 대해 수행된 연구는 제한적이다.

따라서 심장 이식 후 추적 관찰에서 공여 심장 기능 평가 및 향후 임상 사건의 발생에 대한 예측 인자로서 생체전기저항분석의 역할에 대해 본 연구를 진행하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 연구대상:

2019년 12월부터 2022년 7월까지 3차 의료기관인 계명대학교 동산병원에서 심장이식을 시행한 환자 중 이식 1개월 이후 외래 방문 시 5회 이상의 생체 전기저항분석 검사를 시행한 환자 59명을 선별하였고, 1)생체전기저항분석 5회 미만인 환자, 2)재이식 환자, 3)다 장기 이식(multi-organ transplantation) 환자를 제외하여 최종 50명의 환자를 등록하였다. 본 연구는 본 기관의 윤리위원회 승인(연구번호: 2019-06-038)을 얻은 후 후향적 연구로 연구 참여 동의서는 면제되었다.

2.2. 생체전기저항분석(Bioelectrical Impedance Analysis, BIA):

모든 환자에서 생체전기저항분석은 메디아나사의 체성분분석기(i35 body composition analyzer, Mediana, Korea)로 시행하였다. 측정 방식은 다중주파수 방식을 사용하였고 제품의 표준 사용법에 따라 8개의 전극은 각 부위(양측 손바닥, 엄지손가락, 발바닥 앞쪽, 발뒤꿈치)에 위치한 후 기립 자세로 측정하였다. 사지와 몸통을 나누어 측정하며 사지의 끝에서 낮은 주파수(5 kHz)와 고주파수(100 kHz, 250 kHz)의 전류를 흘려보낸 후 양 단의 전위차를 통해 부위별 전기저항 값을 획득하였다. 세포외수분비(Extra-cellular water ratio, ECWr)는 총체수분량(Total body water)에 대한 세포외수분(Extra-cellular water)의 비로 계산하였다. 소수점 아래 넷째 자리까지 표현되는 세포외수분비에 대한 용이한 평가를 위해서 10^4 을 곱하여 정수화하였다(세포외수분비* 10^4). 세포외수분비가 심부전에서 증가하는 부종의 정도를 평가하는 지수로 적합한지 평가하기 위해 NT-proBNP와의 상관관계를 평가하였다. 세포외수분비의 변동성이 임상 예후에 미치는 영향을 평가하기

위해서 세포외수분비* 10^4 의 표준편차(standard deviation, SD)를 추가적으로 분석하였다.

2.3. 일차 및 이차결과변수:

본 연구의 일차 결과변수는 치료한 거부반응, 심부전 사건, 좌심실 질환으로 인한 폐고혈압, 중증 신기능 장애의 통합 변수로 정의하였으며, 이차 결과변수는 치료한 거부반응, 심부전 사건, 좌심실 질환으로 인한 폐고혈압, 중증 신기능 장애 각각의 사건으로 평가하였다. 심부전 사건은 호흡곤란, 말초 부종과 같은 심부전 악화 증상으로 추가 이노제의 사용이 필요한 경우로 정의하였다. 좌심실 질환으로 인한 폐고혈압은 우심도자술 또는 심초음파에서 측정된 폐동맥 수축기압력이 35 mmHg 이상인 경우로 정의하였다(11). 중증의 신장기능 장애는 신장 투석을 시행한 경우로 정의하였다.

2.4. 통계:

통계분석은 IBM SPSS version.25(IBM SPSS Statistics for Windows, version 25.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA)로 시행되었다. 연속형 변수는 평균±표준편차로 표현하였다. 모수검정은 독립표본 T검정(Independent t-test)으로 비교하였고 비모수검정은 Mann-Whitney 검정(Mann-Whitney U test)으로 비교하였다. 범주형 변수는 빈도(%)로 표현하였고 모수 검정은 카이제곱 검정(Chi-square test)을, 비모수 검정은 Fisher의 정확 검정(Fisher's exact test)을 시행하였다.

세포외수분비와 NT-proBNP의 관계를 파악하기 위해 Pearson 상관 분석을 시행하였다. 기저 특성 분석에서 차이가 나거나 임상적으로 유의미한 변수들을 대상으로 콕스 회귀 분석(Cox proportional hazards regression analysis)을 시행하여 결과변수에 대한 영향을 분석하였다. 또, 세포외수분비의 진단적 유용성 및 최적의 절단점(cut-off value)을 구하기 위해 Receiver operating

characteristics(ROC) curve를 구하였다. ROC curve를 통해 구한 세포외수 분비와 표준편차의 최적 절단점(optimal cut-off value)에 따라 환자군을 재 분류하여 EVENT의 발생에 대한 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성 예측도(positive predictive value), 음성 예측도(negative predictive value)를 분석하였다. 재분류한 환자군의 생존율 차이를 파악하기 위해 카플 란-마이어 생존분석(Kaplan-Meier survival analysis)을 시행하였다. 콕스 회 귀 분석과 카플란-마이어 생존분석에서의 시간은 첫 생체전기저항분석 검사 시행 후부터 사건의 발생 시점으로 설정하였다. 모든 분석은 p -value < 0.05일 때 통계적으로 유의하다고 보았다.

3. 성적

등록된 총 50명의 환자들을 일차결과변수 발생 유무에 따라 EVENT(+) 18명, EVENT(-) 32명으로 분류하였다.

생체전기저항분석을 통해 측정된 세포외수분비와 NT-proBNP의 상관관계를 분석하여 Pearson 상관 계수는 0.512로 유의미한 양의 상관관계를 보였다($p < 0.001$)(그림 1).

기저 특성에서 EVENT(+)군이 EVENT(-)군에 비해 eGFR < 60 mL/min/1.73m²으로 정의한 만성 콩팥병(55.6% vs. 18.8%, $p = 0.007$)의 비율이 더 높았으며, 혈색소는 더 낮았고(12.0 ± 1.6 g/dL vs. 13.3 ± 2.2 g/dL $p = 0.029$), NT-proBNP는 더 높았으며(701.3 ± 655.4 pg/mL vs. 340.1 ± 323.1 pg/mL, $p = 0.012$), 심초음파에서 측정된 좌심방용적지수는 더 컸다 (58.3 ± 17.5 ml/m² vs. 44.8 ± 11.4 ml/m², $p = 0.007$). 생체전기저항분석 검사에서 세포외수분비*10⁴ (3980.3 ± 117.2 vs. 3887.4 ± 75.5 , $p = 0.001$)와, 세포외수분비*10⁴의 표준편차(68.6 ± 49.2 vs. 45.2 ± 24.6 $p = 0.029$) 모두 Event(+) 군에서 유의미하게 더 높았다. 이 외의 다른 변수들에 대해서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1).

ROC 곡선을 통해 세포외수분비*10⁴과, 세포외수분비*10⁴의 표준편차, NT-proBNP의 최적 절단점을 구하여 환자군을 범주화한 후 Area under curve(AUC)를 구하여 진단의 정확도를 비교하였다. 세포외수분비*10⁴의 최적 절단점은 3909.7로 AUC는 0.788이었다($p < 0.001$). 세포외수분비*10⁴의 표준편차의 최적 절단점은 38.7로 AUC는 0.686이었다($p = 0.031$). NT-proBNP의 최적 절단점은 559.5로 AUC는 0.717이었다($p = 0.012$)(그림 2).

세포외수분비*10⁴, 세포외수분비*10⁴의 표준편차의 최적 절단점을 기준으로 세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수를 설정하였다. 세포외수분비*10⁴이 3909.7이상인 경우, 세포외수분비*10⁴의 표준편차가

38.7이상인 경우에 각각 1점을 부여하여 하나도 만족하지 못하는 경우를 0점, 하나만 만족하는 경우를 1점, 모두 만족하는 경우를 2점으로 점수화하였다(그림 3). 세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수의 AUC값은 0.863으로 가장 높았고(p < 0.001). 세포외수분비*10⁴ 0.788 (p = 0.001), NT-proBNP 0.717(p = 0.012), 세포외수분비*10⁴의 표준편차 0.686(p = 0.031) 순으로 나타났다(그림 3).

세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수에 따른 결과 변수의 빈도를 분석하였다. 일차 결과 변수의 경우 0점, 1점, 2점으로 점수가 높아질수록 임상 사건의 발생 빈도가 순차적으로 증가하였다(0.0% vs 25.0% vs 73.7%, p < 0.001). 이차 결과 변수 중 심부전 사건의 경우에도 점수가 높아질수록 발생 빈도가 증가하였다(0.0% vs 25.0% vs 68.4%, p < 0.001). 그 외의 변수들에서는 유의미한 빈도 차이는 존재하지 않았다(표 2).

세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수에 따라 분류하여 시행한 카플란 마이어 생존분석에서 점수가 높을수록 유의미하게 낮은 누적 생존율을 보였다(그림 4).

기저 특성에서 유의미한 차이를 보였던 변수들과 임상적으로 의미 있는 변수들 중 일차 결과변수 발생에 독립적으로 영향을 미치는 인자들을 파악하기 위해 콕스 회귀 분석을 시행하였다.

단변량 분석에서는 세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수, NT-proBNP, 혈색소, 만성 콩팥병이 일차 평가 변수의 발생과 유의미한 연관성을 보였으며. 다변량 분석에서는 세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수(HR 12.391, CI 3.029-50.685, p < 0.001)와 NT-proBNP(HR 4.938 CI 1.158-21.057, p = 0.031)가 일차 결과 변수의 발생의 독립적인 예측 인자였다(표 3).

세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수, 세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수 1점 이상, 세포외수분비*10⁴, 세포외수분비*10⁴의 표준편차, 그리고 NT-proBNP의 진단적 유용성을 비교하였다. 세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수의 경우 74%의

가장 높은 양성 예측도를 보였고, 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수 1점 이상인 경우 100%의 민감도와 음성 예측도를 보였다. NT-proBNP의 경우 88%로 가장 높은 특이도를 보였다(표 4).

표 1. 일차 결과 변수에 따르는 대상자 특징

	EVENT(+) (n = 18)	EVENT(-) (n = 32)	p-value
나이, 세	59.38 ± 11.6	51.5 ± 15.4	0.374
여성, n(%)	7(38.9)	8(25.0)	0.304
키, cm	165.1 ± 7.6	167.6 ± 8.2	0.705
몸무게, kg	65.0 ± 13.0	66.3 ± 9.8	0.295
체질량지수, kg/m ²	23.9 ± 4.5	23.6 ± 2.9	0.775
수축기 혈압, mmHg	123.4 ± 11.3	123.2 ± 10.2	0.953
이완기 혈압, mmHg	70.8 ± 7.4	75.2 ± 9.0	0.083
흡연, n (%)	7(38.9)	14(43.8)	0.738
음주, n (%)	6(33.3)	12(37.5)	0.768
동반질환			
당뇨, n (%)	14(77.8)	21(65.6)	0.368
고혈압, n (%)	4(22.2)	7(21.9)	1.000
만성콩팥병, n (%)	10(55.6)	6(18.8)	0.007
이상지질혈증, n (%)	7(38.9)	11(34.4)	0.750
혈액 검사 결과			
헤모글로빈, g/dL	12.0 ± 1.7	13.3 ± 2.2	0.029
혈액요소질소, mg/dL	23.9 ± 10.6	20.2 ± 5.6	0.183
크레아티닌, mg/dL	1.3 ± 0.7	1.1 ± 0.3	0.151
사구체여과율, mL/min/1.73m ²	68.1 ± 21.1	79.9 ± 22.6	0.076
NT-proBNP, pg/mL	701.3 ± 655.4	340.1 ± 323.1	0.012
심장초음파 검사결과			
좌심실박출률, %	62.2 ± 7.77	63.9 ± 4.19	0.308
좌심실이완기말직경, cm	4.6 ± 0.41	4.4 ± 0.34	0.133
좌심실수축기말직경, cm	3.0 ± 0.44	2.8 ± 0.27	0.059
심실중격두께, cm	1.0 ± 0.12	1.0 ± 0.12	0.796
좌심실후벽두께, cm	1.0 ± 0.13	0.9 ± 0.10	0.454
좌심방 최대 용적지수, ml/m ²	58.3 ± 17.5	44.8 ± 11.4	0.007
조기 이완기 승모판 유입 혈류 속도, m/s	0.8 ± 0.21	0.8 ± 0.14	0.264
후기 이완기 승모판 유입 혈류 속도, m/s	0.4 ± 0.07	0.4 ± 0.10	0.879
조기 이완기 승모판 유입 혈류 속도/ 후기 이완기 승모판 유입 혈류 속도	1.9 ± 0.51	1.8 ± 0.37	0.307
조기 이완기 승모판 유입 혈류 속도/ 조기 이완기 승모판 유입 조직 속도	8.0 ± 2.37	7.1 ± 1.48	0.153
생체전자저항분석 결과			
세포외수분비*10 ⁴	3980.3 ± 117.2	3887.4 ± 75.5	0.001
세포외수분비10 ⁴ 의 표준편차	68.6 ± 49.2	45.2 ± 24.6	0.029

NT-proBNP, n-terminal pro-brain natriuretic peptide

표 2. 세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수의 기준

0점	세포외수분비*10 ⁴ < 3909.7, 세포외수분비*10 ⁴ 의 표준편차 < 38.7
1점	세포외수분비*10 ⁴ ≥ 3909.7, 세포외수분비*10 ⁴ 의 표준편차 < 38.7 또는 세포외수분비*10 ⁴ < 3909.7, 세포외수분비*10 ⁴ 의 표준편차 ≥ 38.7
2점	세포외수분비*10 ⁴ ≥ 3909.7, 세포외수분비*10 ⁴ 의 표준편차 ≥ 38.7

표 3. 세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수에 따른 결과 변수 분석

	전체 (n = 50)	0점 (n = 15)	1점 (n = 16)	2점 (n = 19)	p value
1차 결과 변수, n(%)	18(36.0)	0(0.0)	4(25.0)	14(73.7)	< 0.001
2차 결과 변수					
치료한 거부반응, n(%)	4(8.0)	0(0.0)	1(6.3)	3(15.8)	0.368
심부전 사건, n(%)	17(34.0)	0(0.0)	4(25.0)	13(68.4)	< 0.001
중증 신기능 장애, n(%)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	1.000

표 4. 단변량 분석, 다변량 분석

변수	단변량 분석			다변량 분석		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
세포외수분비*10 ⁴ 과 세포외수분비*10 ⁴ 의 표준편차 점수	8.711	2.506 - 30.277	0.001	12.391	3.029 - 50.685	< 0.001
NT-proBNP ≥ 559.5	14.521	1.928 - 109.391	0.009	4.938	1.158 - 21.057	0.031
헤모글로빈	0.734	0.557 - 0.968	0.028	1.211	0.869 - 1.689	0.258
만성콩팥병	3.334	1.311 - 8.475	0.011	0.954	0.242 - 3.775	0.946

HR, hazard ratio; CI, confidence interval;

NT-proBNP, n-terminal pro-brain natriuretic peptide

표 5. 분류 방식에 따른 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도

	민감도	특이도	양성 예측도 (positive predictive value)	음성 예측도 (negative predictive value)	AUC	P value
세포외수분비*10 ⁴ 과 세포외수분비*10 ⁴ 의 표준편차 점수	78%	84%	74%	87%	0.863	< 0.001
세포외수분비*10 ⁴ 과 세포외수분비*10 ⁴ 의 표준편차 점수 1점 이상	100%	47%	51%	100%	0.734	0.006
세포외수분비*10 ⁴	83%	75%	65%	89%	0.788	0.001
세포외수분비*10 ⁴ 의 표준편차	94%	56%	55%	95%	0.686	0.031
NT-proBNP	56%	88%	71%	78%	0.717	0.012

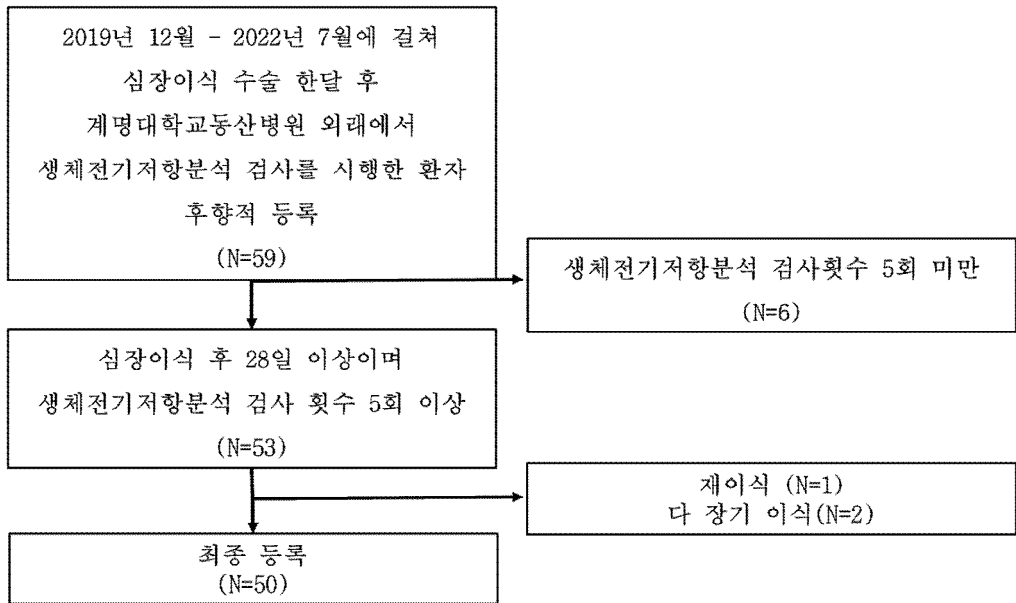


그림 1. 연구 대상 선정의 흐름도.

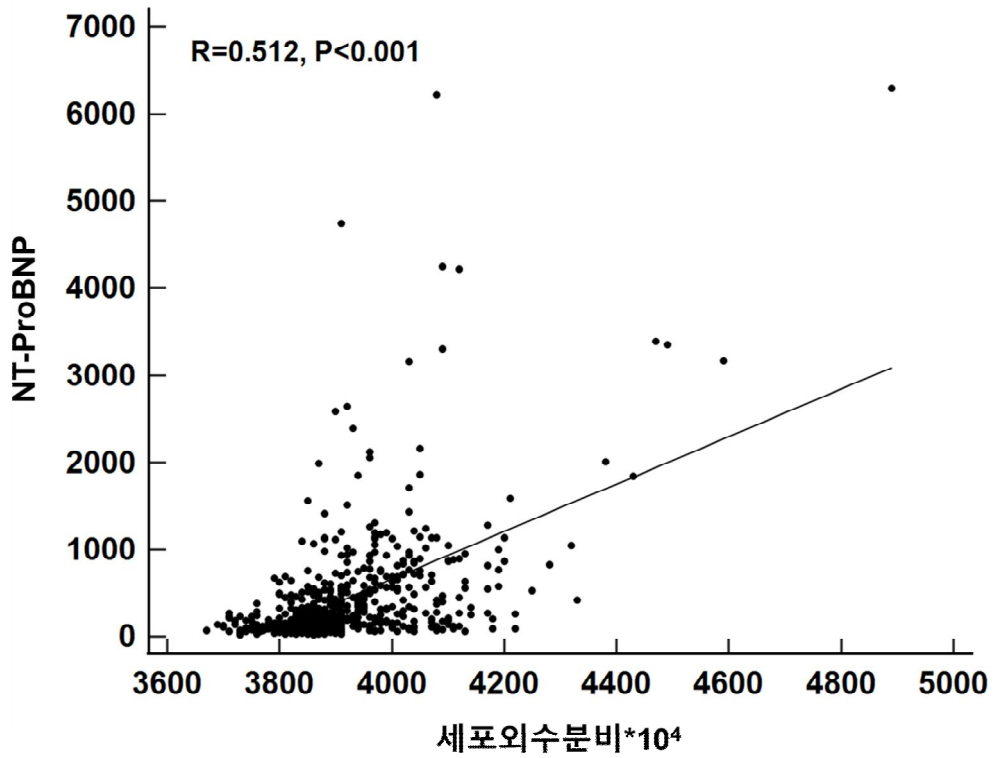
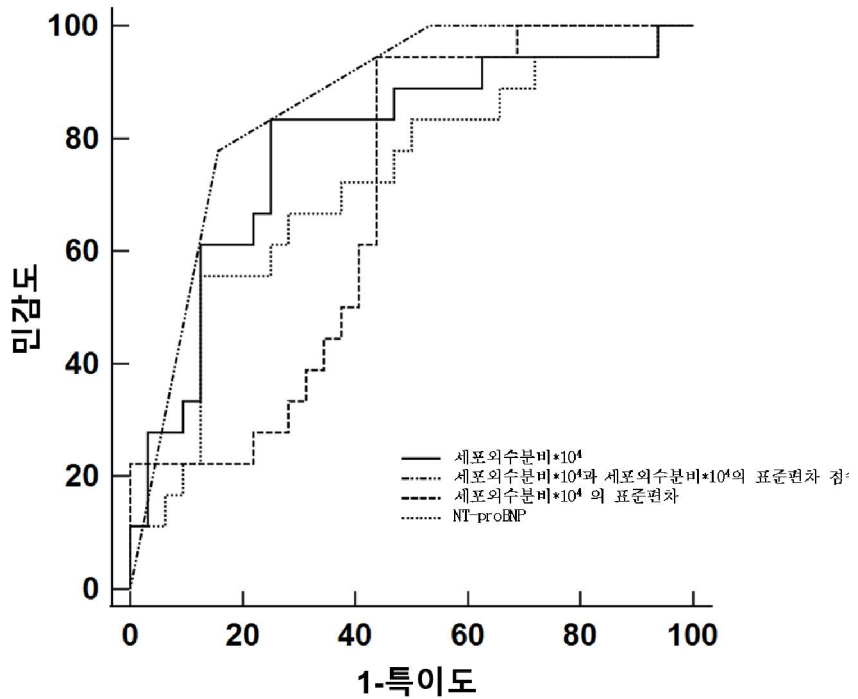


그림 2. 세포외수분비*10⁴과 NT-proBNP와의 상관관계.



항목	AUC	Cut-off
세포외수분비*10 ⁴ 과 세포외수분비*10 ⁴ 의 표준편차 점수	0.863	< 0.001
세포외수분비*10 ⁴	0.788	0.001
NT-proBNP	0.717	0.012
세포외수분비*10 ⁴ 의 표준편차	0.686	0.031

그림 3. 세포외수분비*10⁴과 세포외수분비*10⁴의 표준편차 점수, 세포외수분비*10⁴, NT-proBNP, 세포외수분비*10⁴의 표준편차의 ROC곡선.

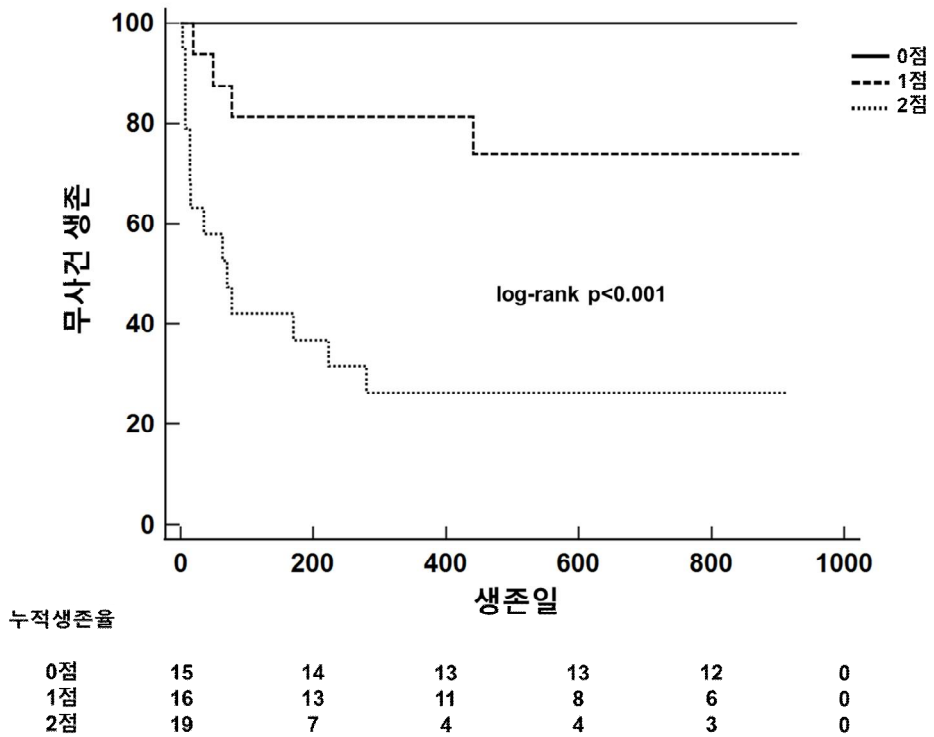


그림 4. 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수에 따른 카플란-마이어 생존곡선.

4. 고찰

이 연구에서는 생체전기저항분석을 통한 세포외수분비가 심장이식 환자의 예후 예측 및 상태 평가에 유용한 검사 방법인지에 대하여 평가하였다. 먼저, 세포외수분비* 10^4 은 NT-proBNP와 유의미한 양의 상관관계를 보여 심부전 상태 평가를 위한 표지자가 될 수 있음을 확인하였다. 두 번째로 세포외수분비* 10^4 은 심장이식 환자에서 심장기능과 신장기능의 악화와 연관된 독립적인 인자였다. 세 번째로 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차의 측정값을 기준으로 점수화하였을 때 점수에 따른 위험도의 상승을 확인할 수 있었다. 마지막으로 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 값이 모두 낮을 경우 음성 예측도가 100%로 심장이식 환자이 선별검사로 고려될 수 있었다.

생체전기저항분석은 생체의 전기적 특성을 이용하여 조직 및 체액의 전기적 특성을 측정하고 해석하는 기술이다. 이 기술은 인체의 건강 상태, 체성분 구성, 세포 및 조직의 상태 등을 비침습적으로 평가하는 데 사용된다. 주로 저주파 및 고주파 전기 신호를 이용하여 조직의 전기적 저항을 측정하고, 이를 통해 다양한 생리학적 및 건강 관련 정보를 얻어낼 수 있다.

생체전기저항분석의 기본 원리로 인체의 조직과 체액은 전기를 통과시킬 때 전기적으로 저항하는 특성을 가지고 있다. 이러한 특성은 조직의 형태, 구성 및 상태에 의해 영향을 받는 전기적 특성을 가진다. 주로 낮은 주파수에서의 전기 신호(저주파)와 높은 주파수에서의 전기 신호(고주파)가 사용되는데 저주파 신호는 체액량과 관련이 있고, 고주파 신호는 세포와 같은 세부적인 조직의 특성과 관련이 있다. 생체전기저항분석은 체성분 즉 체지방량, 근육량, 체액량 등의 구성을 측정할 수 있으며 심장 및 호흡기의 기능, 혈액순환 상태에 대한 평가가 가능하다. 기존 연구에서 생체전기저항분석이 BNP 및 말초 부종의 임상 식별과 비교하여 만성 심부전 및 급성 심부전 환자에서 말초부종을 감지하는 데 신뢰성 있는 결과를 보여주었으며

(7), 투석하지 않는 만성 신장 질환에서 질병 악화를 예측하는데 유용함을 보여 준 바 있다(10).

다양한 원인의 심부전 환자에서 세포외수분비와 심부전의 주요 표지자인 NT-proBNP는 유의한 상관관계를 가진다고 연구된 바 있다. Masaki Sato et al에 의하면 선천성 심장질환(congenital heart disease)에 의한 심부전 환자를 대상으로 측정된 세포외수분비와 NT-proBNP는 유의한 양의 상관관계($r = 0.51, p < 0.001$)를 보였다(9). 본 연구에서도 심장이식 환자에서 NT-proBNP와 세포외수분비* 10^4 은 유의미한 양의 상관관계를 보였다. NT-proBNP와 세포외수분비의 상관관계는 심장이식 환자에서도 세포외수분비가 진단적 유용성을 가진다는 것을 시사한다. 좌심실의 확장에 따라 분비가 증가하는 NT-proBNP가 심부전의 상태를 반영한다면 전신의 부종 상태를 예민하게 평가하는 세포외수분비는 심장뿐만 아니라 신장을 포함한 주된 장기 부전으로 인한 체액량의 증가를 함께 반영할 수 있다.

심장이식은 말기 심부전 환자에서 고려되는 가장 최적의 치료로 생존율 향상과 삶의 질 개선 효과가 있다. 심장이식 환자는 수술 후 동반질환에 대한 지속적인 관리가 필요하고 이식 심장의 상태를 정기적으로 평가 하는 것이 중요한데 이 연구에서는 생체전기저항분석을 통해 얻을 수 있는 세포외수분비 값과 표준편차의 점수 체계가 심장이식환자의 상태 평가를 위한 효과적인 선별검사로서 유용함을 입증하였다. 세포외수분비는 심장 또는 신장 기능에 따라 변하는 환자의 체액량과 분포를 실시간으로 평가할 수 있으며 그 변화 추이를 함께 모니터링할 경우 환자 개인마다 존재하는 편차를 보정하여 불안정한 체액 균형 상태 또한 평가가 가능하다. 일차 결과 변수에 대해 독립적으로 영향을 미치는 인자를 파악하기 위해 시행한 다변량 분석에서 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수와 NT-proBNP가 일차 결과 변수에 대한 독립적인 예측 인자로 작용하였다.

기저 특성에서 차이가 있었던 Left atrium volume index(LAVI)는 다변량 분석에 포함하지 않았는데 기존 연구에서 심장이식 환자의 경우 좌심방의 크기가 갖는 임상적 의미가 희석되는 경우가 많았기 때문이다. 공여자

수혜자의 심장 크기 차이와 수술 방법 등 다양한 요인이 좌심방의 크기에 영향을 미칠 수 있으므로 일반인구와 달리 심장이식 환자에서 강력한 예후 인자로 고려되지는 않기에 연구자의 판단에 따라 다변량 분석에서 제외를 했지만 LAVI가 포함되더라도 세포외수분비와 표준편차는 지속적으로 유의미한 예측 인자로 나타났다.

세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수는 임상적으로 다양하게 활용 가능하다. 먼저, 심장 이식 환자가 가정에서 체중 측정과 함께 생체전기저항분석을 정기적으로 시행하여 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수가 0점일 경우 정기적인 병원 방문을 최소화하면서 집에서 지속적인 관리가 가능할 것이다. 만약 점수에 변동이 생긴다면 병원 방문 주기를 짧게 하고 점검하여 조기 치료를 통해 임상 사건의 발생을 최소화할 수 있다. 또한, 심장이식 환자가 외래에서 정기적인 추적 검사를 시행하면서 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수가 0점으로 안정적인 환자에서는 심내막 조직검사와 같은 침습적인 검사를 최소화하면서 추가적인 합병증의 부담을 줄이고 의료비 또한 절감하는 효과를 기대할 수 있을 것이다.

이 연구에서 고려해야 할 제한점으로는 첫째, 본 연구는 단일 기관의 환자들을 대상으로 한 후향적(retrospective) 연구라는 점에서 한계점이 있다. 기저 특성에서 군 간의 차이가 존재했다는 것이다. 이는 기저 특성에서 차이가 존재한 요인들을 대상으로 콕스 회귀 분석을 시행하여 일차 결과 변수의 독립적 예측 인자를 평가함으로써 극복하고자 하였다. 둘째, 연구 대상의 수가 적어 임상 사건과 관련한 예후를 분석하는데 제한점이 있을 수 있다. 셋째, 생체전기저항분석의 시행 주기가 환자마다 일정하지 않았다. 넷째, 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수가 서로 다른 환자의 특성에 따라 다르게 적용될 수 있는데 이에 대해서는 환자 수의 제한으로 상세한 분석 및 논의를 시행하기에 한계가 있을 수 있다. 다섯째, 높은 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차가 임상 사건의 발생에 영향을 미치지 않지만, 검사 결과의 비정상적인 변화가 나타난 후 실제 임상 사

건이 언제 발생하는지에 대해서는 예측하기 어렵다는 한계가 있다. 이러한 제한점은 추후 지속적인 데이터의 축적 및 빅데이터 분석 연구를 통해 극복 가능할 것으로 기대된다.

5. 요약

본 연구는 심장이식 환자에서 생체전기저항분석의 역할과 심부전 및 심부전 관련 임상 사건을 예측하는 선별검사로서 생체전기저항분석의 유용성을 평가하기 위한 연구로 심장이식 환자에서 세포외수분비의 상승은 NT-proBNP 증가와 관련 있었으며 높은 세포외수분비를 보이거나 세포외수분비의 편차가 큰 경우 향후 임상 사건 발생 위험도가 높음을 확인할 수 있었다. 생체전기저항분석은 심장이식 후 상태 평가 및 향후 임상 사건의 발생에 대한 예측인자로서 의미를 가질 수 있다.

본 연구 결과를 바탕으로 심장이식 환자에서 생체전기저항분석을 정기적으로 시행한다면 가정에서 안정적인 모니터링이 가능하고, 병원 방문 시에 선별적으로 침습적 검사를 시행하여 합병증의 발생을 줄이고 임상 사건의 발생에 적절한 대처를 통해 장기적으로 심장이식 환자의 생존율 및 삶의 질 개선 효과를 기대할 수 있을 것이다. 향후 대규모의 무작위 대조 연구를 통한 추가적인 입증이 필요하다.

참고문헌

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al.: 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 145: e895-e1032.
2. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al.: The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report-2019; focus theme: donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2019; 38: 1056-1066.
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.: Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e139-e596.
4. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al.: The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation* 2010; 29: 914-956.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al.: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and

treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal 2021; 42: 3599-3726.

6. Crespo-Leiro MG, Zuckermann A, Bara C, Mohacsi P, Schulz U, Boyle A, et al.: Concordance among pathologists in the second cardiac allograft rejection gene expression observational study (CARGO II). Transplantation 2012; 94: 1172-1177.
7. Massari F, Iacoviello M, Scicchitano P, Mastropasqua F, Guida P, Riccioni G, et al.: Accuracy of bioimpedance vector analysis and brain natriuretic peptide in detection of peripheral edema in acute and chronic heart failure. Heart & Lung 2016; 45: 319-326.
8. Lyons, KJ, Bischoff MK, Fonarow GC, Horwich TB: Noninvasive bioelectrical impedance for predicting clinical outcomes in outpatients with heart failure. Critical Pathways in Cardiology 2017; 16: 32-36.
9. Sato M, Inai K, Shimizu M, Sugiyama H, Nakanishi T: Bioelectrical impedance analysis in the management of heart failure in adult patients with congenital heart disease. Congenital Heart Disease 2019; 14: 167-175.
10. Mayne, Kaitlin J, Shemilt R, Keane DF, Lees JS, Mark PB, et al.: Bioimpedance indices of fluid overload and cardiorenal outcomes in heart failure and chronic kidney disease: a systematic review.

Journal of cardiac failure 2022; 28: 1628-1641.

11. Merlos P, Nunez J, Sanchis J, Minana G, Palau P, Bodi V, et al.: Echocardiographic estimation of pulmonary arterial systolic pressure in acute heart failure. Prognostic implications. European journal of internal medicine 2013; 24: 562-567.

The Utility of Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Clinical Status in Heart Transplant Patients

Park, Min Kyung

Department of Physiology

Graduate School

Keimyung University

(Supervised by Professor Kim, In-Cheol)

(Abstract)

Heart transplantation is considered the definition treatment for end-stage heart failure, however regular monitoring of potential complications is necessary after the heart transplant surgery. Bioelectrical Impedance Analysis (BIA), which analyzes body composition by measuring changes in cell permeability based on alternating current frequencies, has the advantage of non-invasively allowing patients to assess their health status. This modality can be effectively utilized in monitoring the clinical status of post-heart transplant patients. This study was to explore the significance of bioelectrical impedance analysis in evaluating the condition of patients after heart transplantation.

From December 2019 to July 2022, patients who underwent

bioelectrical impedance analysis after heart transplantation were enrolled at a single tertiary medical institution. Patients were grouped according to the presence or absence of primary outcome variables, such as treated rejection, heart failure events, pulmonary hypertension due to left heart disease, and severe renal dysfunction. Independent predictors for the occurrence of outcome variables are also examined. Diagnostic utility of extracellular water ratio (ECWr) and the standard deviation (SD) of changes in ECWr ($ECWr \times 10^4 - SD$) were analyzed using Receiver Operator Characteristics (ROC) curves.

A total of 50 heart transplant patients were evaluated with 18 experiencing primary outcome variables (Event (+)). The analysis of baseline characteristics revealed that the Event (+) group had higher $ECWr \times 10^4$, $ECWr \times 10^4 - SD$, and NT-proBNP compared to the Event (-) group. Cox regression analysis indicated that high $ECWr \times 10^4$ and $ECWr \times 10^4 - SD$, along with elevated NT-proBNP, were significant independent predictors of outcome occurrence. The $ECWr \times 10^4$ and $ECWr \times 10^4 - SD$ score showed the highest AUC value according to the

ROC curve, based on the optimal cut-off value. A higher $ECWr * 10^4$ and $ECWr * 10^4 - SD$ score was associated with an increased occurrence of primary outcome variables, and a score of 1 or higher demonstrated 100% sensitivity and negative predictive value for primary outcome variables.

In heart transplant patients, elevated $ECWr * 10^4$ or $ECWr * 10^4 - SD$ indicated a higher risk of cardiac or renal-related clinical events. The measurement of $ECWr$ using bioelectrical impedance analysis in heart transplant patients can be utilized as a screening tool for future evaluations of their clinical status.

심장이식 환자의 상태평가를 위한 생체전기저항분석의 유용성

박 민 경

계명대학교 대학원

의학과 내과학 전공

(지도교수 김 인 철)

(초록)

심장이식은 말기 심부전의 궁극적 치료방법으로 이식 후 발생할 수 있는 합병증에 대한 정기적인 모니터링이 중요하다. 교류 주파수에 따른 세포투과도 변화를 이용하여 체성분을 분석하는 생체전기저항분석(Bioelectrical Impedance Analysis, BIA)은 비침습적으로 환자 스스로 건강 상태를 평가할 수 있다는 장점이 있어 심장이식 후 환자의 임상 상태 모니터링에 유용하게 활용될 수 있다. 심장이식 후 환자의 상태 평가에 생체전기저항분석의 의미에 대한 연구가 필요하다.

2019년 12월부터 2022년 7월까지 단일 3차 의료기관에서 생체전기저항분석을 시행한 심장 이식 환자를 후향적으로 등록하였다. 등록된 환자를 치료한 거부반응, 심부전 사건, 좌심실 질환으로 인한 폐고혈압, 중증 신기능 장애의 복합 일차 평가 변수의 유무에 따라 기저 특성을 분석하고, 결과 변수 발생의 독립적인 예측 인자를 분석했다. Receiver operator characteristics(ROC)

curve를 통해 세포외수분비* 10^4 (extra-cellular water ratio, ECWr)와 변화값의 세포외수분비* 10^4 의 표준편차(standard deviation, SD)에 대한 진단적 유용성을 분석했다.

총 50명의 심장이식 환자가 등록되었으며 이 중 18명에서 일차 결과 변수가 발생하였다(Event (+)). 기저 특성 분석 결과 Event(+)군이 Event(-)군보다 세포외수분비* 10^4 , 세포외수분비* 10^4 의 표준편차, NT-proBNP가 더 높았다. 콕스 회귀 분석 결과 높은 세포외수분비* 10^4 및 세포외수분비* 10^4 의 표준편차와 높은 NT-proBNP는 Event 발생의 유의한 독립적 예측 인자였다. ROC curve에 따른 최적 절단점을 바탕으로 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수가 가장 높은 AUC값을 보였다. 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수가 높을수록 일차 결과변수의 발생이 더 증가하였다. 세포외수분비* 10^4 과 세포외수분비* 10^4 의 표준편차 점수가 1점 이상일 때 일차 결과 변수에 대한 민감도와 음성 예측도는 100%였다.

심장이식 환자에서 높은 세포외수분비* 10^4 또는 세포외수분비* 10^4 의 표준편차는 심장 또는 신장 관련 임상 사건 발생 위험도가 높았다. 심장이식 환자에서 생체전기저항분석을 사용한 세포외수분비의 측정은 향후 심장이식

환자의 상태평가를 위한 선별검사로서의 활용을 기대할 수 있다.