

Cardiovascular involvement of rheumatic disease

울산대학교 의과대학 내과학교실

이 창 근

치료의 발전에 의해 수명이 증가함에 따라 류마티스 질환에서의 심혈관계 질환의 중요성과 빈도는 증가하고 있는 실정이다. 이번 강좌에서는 류마티스 질환들에서 발생하는 심혈관계가 질환을 vascular, myocardial, valvular, pericardial, conduction disease 로 분류해서 살펴 보고자 한다.

Rheumatoid Arthritis

1. Vascular disease

1) Atherosclerosis

류마티스 관절염 환자의 증가된 사망률은 대부분 심혈관 질환에 기인된다. 최근 연구에 따르면 증가된 위험도는 전통적인 동맥경화의 위험인자나 스테로이드 사용과는 관련이 없는 것으로 밝혀졌다. 동맥경화의 원인으로 만성염증이 중요시 인식되는 요즘 류마티스 관절염 자체가 하나의 위험인자이다. 한 연구에 따르면 preclinical atherosclerosis 의 빈도는 류마티스 관절염 환자에서 비슷한 전통적인 위험인자들을 가진 대조군에 비해 3배나 증가하였다. 이 연구에서 동맥경화의 위험도는 류마티스 관절염의 이환 기간과 anti-TNF 치료유무(질병의 중증도 반영)와 관련이 있었다¹⁾. 또한 vascular regeneration marker인 endothelial progenitor cell의 혈중 농도는 류마티스 관절염의 활동성과 반비례하는 것으로 밝혀졌다.²⁾ 이러한 연구들은 총체적인 inflammatory burden이 premature atherosclerosis와 연관이 있음을 시사한다. Methotrexate 치료가 심혈관 질환의 위험도를 낮추고 anti-TNF 치료가 cardiovascular event나 사망을 낮추었다는 연구들은 강력한 염증치료가 심혈관 질환의 발생을 줄일 수 있다는 점을 나타낸다.^{3,4)} 류마티스 관절염 환자에서 carotid atherosclerosis의 빈도는 당뇨병자와 비슷하기 때문에¹⁾ 당뇨병자에서 적용되는 secondary prevention 치료지침을 류마티스 환자들에게 적용해 보는 것도 하나의 방법으로 생각된다. 실제적으로는 aspirin사용과 LDL cholesterol을 낮게 유지하는 방법이 대안이 될 수 있다.

2. Myocardial Disease

류마티스 관절염 환자는 congestive heart failure의 위험도가 증가한다. 한 연구에 따르면 congestive heart failure는 류마티스 인자가 양성인 환자에서 많이 발생하며 전통적인 심혈관계 위험도와는 상관이 없다고 보고하였다⁵⁾. 또한 최근에 류마티스 관절염 환자에서는 left ventricular systolic dysfunction이 높다고 보고되고 있다⁶⁾.

3. Valvular Disease

류마티스 관절염에 의한 임상적으로 의미 있는 valvular disease는 드물다. Transthoracic 혹은 transesophageal echocardiography를 이용한 연구에서 대조군과 류마티스 환자군에서 valvular disease의 빈도는 차이가 없었다^{7, 8)}.

4. Pericardial Disease

류마티스 관절염 환자의 부검에서 fibrinous pericarditis가 발견될 수 있지만 임상적인 의미를 갖는 경우는 거의 없다. Pericardial effusion은 대조군과 비교하여 비슷하거나 약간 증가한 빈도를 갖는다는 보고들이 있다.

Systemic Lupus Erythematosus

1. Vascular Disease

1) Atherosclerosis

루푸스 환자에서 coronary artery disease 발생은 류마티스 관절염 환자와 마찬가지로 전통적인 심혈관계 위험인자에 진단시 고령, 루푸스 이환 기간, high damage score, higher level of oxidized LDL, homocystein 등과 관련이 있다. 또한 atherosclerosis 진행속도는 대조군에 비해 두 배정도 정도 빠르며 이는 질병의 이환기간과 homocystein level과 관련이 있다는 보고도 있다.⁹⁾

2. Myocardial Disease

루푸스 환자에서는 arterial stiffness 가 증가되어 있다. 루푸스 환자에서는 고혈압과 동반된 left ventricular hypertrophy 가 종종 관찰되는데 이는 만성 염증과 관련이 있는 arterial stiffness 가 원인으로 생각된다¹⁰⁾. 스테로이드 치료가 일반적인 요즘에는 루푸스에 의한 myocarditis는 드물다. 루푸스에 의한 myocarditis 는 면역억제제 치료에 의해 segmental wall motion abnormality와 systolic function의 저하가 회복된다¹¹⁾.

3. Valvular Disease

루푸스 환자의 부검 시 valvular nodules 발견되지만 임상적으로 의미있는 valvular disease는 부검 시 발견되는 것 보다 훨씬 적은 편이다.¹²⁾ 심초음파를 이용한 많은 연구들에서 vegetations 혹은 nodules 은 mitral (7~15%) , aortic (3~10%) valve에서 다양한 빈도로 관찰된다. 루푸스 환자에서 valvular disease와 antiphospholipid antibody와의 연관성은 valvular disease의 정의 (thickening, nodules, presence of regurgitation), antiphospholipid antibody 양성 정의의 다양성 때문에 쉽게 결정하기 어렵다. 하지만 대규모 연구에서 high titer의 anticardiolipin antibody와 valvular nodules, significant regurgitation 은 관련이 있는 것으로 보고되었다^{13,14)}. 루푸스 환자에서 valvular heart disease 의 수술 치료방침은 일반적인 valvular heart disease 수술 치료방침과 다르지 않다. 다만 antiphospholipid antibody가 존재하는 경우 thrombosis의 위험도가 증가한다.

4. Pericardial Disease

루푸스 환자에서 pericardial disease 는 가장 흔한 심혈관계 질환이며 분류기준의 하나이다. 대규모 연구에서 pericarditis는 20~50% 정도 보고되고 있다. Pericardial effusion은 활동성 루푸스에 나타나며 일반적으로 적은 양이다. 또한 루푸스에서 발생하는 pericardial effusion은 cardiac tamponade 혹은 constrictive pericarditis로 잘 진행되지 않는다.

Systemic Sclerosis

1. Myocardial and Coronary Vascular Disease

전신성경화증에서 myocardial disease 는 다양한 원인에 기인한다. 고혈압 혹은 pulmonary or renal involvement 가 원

인으로 생각된다. 하지만 부검에 따르면 primary myocardial disease 가 존재한다. Johns Hopkins Hospital 부검 연구에 따르면 부검을 시행한 52명 중 32명에서 focal areas of contraction band necrosis, fibrosis, reperfusion lesion이 관찰되었는데 이들에서 epicoronary arteries, intramural coronary arteries 는 정상이었다¹⁵⁾. 간헐적인 intramyocardial arteries 의 수축이 myocardial abnormalities 를 유발하는 것으로 생각된다. 한편, 172명의 전신경화증 환자에서 coronary artery disease가 의심되는 경우(angina or exertional dyspnea) angiography 에서 epicardial coronary artery disease 는 비슷한 증상을 가진 대조군과 차이가 없었다¹⁶⁾. 경구 nifedipine 투여 후 myocardial perfusion이 증가되었다는 연구들은 spasm에 의한 microvascular disease 가 전신경화증 환자에서 존재함을 시사한다.¹⁷⁾

2. Conduction Disease

Electrophysiology연구를 통해 전신 경화증 환자에서 diffuse conduction system disease 와 tachyarrhythmia에 대한 감수성이 증가되어 있음이 보고되었다¹⁸⁾.

3. Pericardial Disease

부검에서 uremia와 관련없는 pericardial disease 가 보고되기도 하였지만 임상적으로 중요한 pericardial disease는 매우 드물다.

Ankylosing spondylitis

1. Aortic Disease

강직성 척추염과 aortic disease 혹은 aortic regurgitation과의 연관성은 강직성척추염이 류마티스 관절염으로부터 독립된 질환으로 분리되기 전부터 잘 알려져 있다. 심장 초음파를 이용한 연구에서 aortic regurgitation 은 보통 경하며 5~13%의 강직성 척추염 환자에서 발견된다고 보고되고 있다¹⁹⁾.

2. Conduction Disease

강직성 척추염 환자에서 conduction abnormalities는 2~20% 정도로 보고되고 있으며first degree atrioventricular (AV) block 이 가장 흔하다¹⁹⁾. High-degree AV block, right and left bundle branch block 도 보고되고 있다.

3. Myocardial Disease

Early diastolic filling 이상이 보고되기도 하였지만 좀 더

특이적인 tissue Doppler imaging 방법을 사용한 경우 대조군과 강직성 척추염 사이에는 early diastolic relaxation에는 차이가 없음이 밝혀졌다. LV systolic dysfunction, LV hypertrophy는 보고된 적이 없다.

4. Atherosclerosis

강직성 척추염에서 microvascular disease, premature atherosclerosis, coronary heart disease가 증가 되었다는 정확한 증거는 현재까지 부족한 상태이다.

REFERENCES

- 1) Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA et al. *Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: prevalence and associated factors. Ann Intern Med. 144:249-256, 2006*
- 2) Girsar J, Aletaha D, Steiner CW et al. *Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. Circulation. 11:1774-1779, 2005*
- 3) Choi HK, Herna MA, Seeger JD et al. *Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet. 359:1173-1177, 2002*
- 4) Jacobsson LTH, Turesson C, Ghlfe A et al. *Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 32:1213-1218, 2005*
- 5) Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL et al. *The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. Arthritis Rheum 52:412-420, 2005*
- 6) Bhatia GS, Sosin MD, Patel JV et al. *Left ventricular systolic dysfunction in rheumatoid arthritis: an unrecognized burden? J Am Coll Cardiol 4:1169-1174, 2006*
- 7) Mody GM, Stevens JE, Meyers QL. *The heart in rheumatoid arthritis: a clinical and echocardiographic study. Q J Med. 65:921-928, 1987*
- 8) Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B et al. *Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal study in 30 patients. Arthritis Care Res 45:129-135, 2001*
- 9) Roman JK, Corw MK, Lockshin MD et al. *Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 56:3412-3419, 2007*
- 10) Pieretti J, Roman MJ, Devereux RB et al. *Systemic lupus erythematosus predicts increased left ventricular mass independent of traditional stimuli to hypertrophy. Circulation. 116:419-426, 2007*
- 11) Law WG, Thong BY, Lian TY et al. *Acute lupus myocarditis: clinical features and outcome of an oriental case series. Lupus 14:827-831, 2005*
- 12) Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. *An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. N Eng J Med. 335:1424-1430, 1996*
- 13) Nihoyannopoulos P, Comez PM, Johi J et al. *Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: association with raised anticardiolipin antibodies. Circulation. 82:369-375, 1990*
- 14) Khamasta MA, Cervera R, Asherson RA et al. *Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. Lancet 335:1541-1544, 1990*
- 15) Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. *Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis: a cause of cardiac dysfunction. Circulation 53:483-490, 1976*
- 16) Akram MR, Handler CE, Williams M et al. *Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. Rheumatology 45:1395-1398, 2006*
- 17) Vignaux O, Allanore Y, Meune C et al. *Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue doppler echocardiography in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 64:1268-1273, 2005*
- 18) Rokas S, Mavrikakis M, Agrios N et al. *Electrophysiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis. J Electrocardiol 29:17-25, 1996*
- 19) Yildirim A, Aksoyok S, Calguneri M et al. *Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 21:129-143, 2002*
- 19) Sukenik S, Pras A, Buskila D et al. *Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 6:588-592, 1987*