

복막투석을 시행 중인 말기신부전환자에서 QTd의 연속적 변화

관동대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실*

이상철 · 한승혁* · 이정은* · 윤수영 · 김범석*
강신욱* · 이호영* · 한대석* · 최규현*

〈요 약〉

배 경 : QT dispersion (QTd)은 심혈관계질환 및 급성심정지의 예측인자로서 그 의미가 강조되고 있으며 말기신부전 환자에서도 심혈관계질환 발생의 위험인자로서의 연관성이 밝혀진 바가 있다. 그러나 복막투석을 시행 중인 말기신부전환자에서 QTd의 연속적 변화에 관해서는 연구된 바가 없어 본 연구는 복막투석 시행 전후로 QTd의 변화를 살펴보고 심혈관계 질환 발생 및 전체 사망률과의 연관성에 대해서 조사하고자 하였다.

방 법 : 신촌세브란스병원에서 1990년부터 1996년까지 복막투석을 시행 받았던 환자 총 101명을 대상으로 의무기록분석을 통한 후향적 관찰방법을 사용하였다. 복막투석을 시행하기 전, 복막투석을 시행한 후 1년 이내, 그리고 복막투석 시행 후 1년에서 3년 사이의 심전도를 분석하였다.

결 과 : QTd과 교정된 QTd (QTdc)은 복막투석을 시행 전후 비교에서 큰 차이를 보이지 않았으나 서로 비례하는 연관성을 보였다 ($r=0.530$, $p<0.001$) 복막투석을 시행 후 1년내 QTd 역시 복막투석을 시행 후 1-3년의 QTd과 비례하는 연관성을 보였다 ($r=0.487$, $p=0.019$). 전체 사망률의 예측인자로는 복막투석 시행 후 QTd의 변화율 (RR=1.055, $p=0.005$), QTd (RR=0.012, $p=0.007$)과 QTdc (RR=1.011, $p=0.006$)가 통계적으로 유의하였고 특히 QTd의 변화율 (RR=1.088, $p=0.007$) 과 복막투석 시행 1년내 QTd (RR=1.019, $p=0.010$)은 심혈관계 사망률의 위험인자로서도 유의하였다. 다변량 회귀분석에서 동반된 심혈관계질환 ($p=0.019$)과 심비대 ($p=0.039$)가 QTd의 변화율에 관련된 인자로 분석되었다.

결 론 : 복막투석을 시행 중인 말기신부전환 환자에서 QTd은 복막투석 전후로 큰 변화를 보이지 않았으나 서로 비례하는 양상을 보였고 복막투석 전후 QTd의 변화율과 복막투석 시행 1년내 QTd이 전체 사망률 및 심혈관계 사망률의 위험인자로 분석되었다.

서 론

심전도의 QT 간격은 심실근세포의 탈분극과 재분극을 반영하며 QT dispersion(QTd)은 각 12 심전도 유도의 QT값 중 최대값과 최저값의 차이를 말한다¹⁾.

접수 : 2006년 9월 13일, 승인 : 2006년 10월 11일

책임저자 : 최규현 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02)2228-1953, Fax : 02)364-7655

E-mail : khchoi6@yumc.yonsei.ac.kr

QTd은 심실 재분극의 국소적 변화를 나타내는 것으로서 말기신부전을 비롯한 여러 상황에서 심실의 부정맥이나 급사의 예측 인자로서 강조되고 있다²⁻¹¹⁾. 노인들을 대상으로 한 Rotterdam 연구에서 QTd의 증가가 전체 사망률과 심혈관계 사망률을 예측할 수 있다고 하였으며⁵⁾ 급성심근경색 후 발생한 QTd의 증가가 심근경색 이후에 발생하는 사망률과 연관성이 깊다고 밝혀진 바가 있다³⁾. 인디언들을 대상으로 한 The Strong Heart 연구에서도 교정된 QT 간격 (QTc)이 전체 사망률과 심혈관계 사망률의 위험인자로서

의미 있다고 결론 지었으며 QTd은 심혈관계질환의 예측인자로서 의미가 있었다⁶⁾. 그 외에도 울혈성 심부전^{2, 11)}, 급성심근경색³⁾, 관상동맥질환⁴⁾, 말초혈관질환⁹⁾, 제 1형 당뇨병⁸⁾, 제 2형 당뇨병^{7, 10, 12)} 그리고 말기신질환 환자에서도 사망률의 위험인자로서 그 중요성이 제시된 바가 있다^{13, 14)}.

말기신질환 환자는 심혈관계 사망률이 높으며 급사나 부정맥의 위험도 높은 것으로 잘 알려져 있다. 말기신질환 환자에서 QTd은 일반적으로 증가되어 있으나 복막투석 환자와 혈액투석 환자간의 그 차이는 뚜렷하지 않다¹⁵⁾. 한 연구에서는 혈액투석이나 복막투석을 시작하기 전 교정된 QTd (QTdc)가 전체 사망률이나 심혈관계 사망률이 높은 환자를 구별하는데 도움이 된다고 제시한 바가 있다¹⁶⁾. 투석이 QTd에 미치는 영향에 대해서는 혈액투석이 QTc와 QTdc를 증가시킨다고 보고한 바가 있다^{13, 17)}. 하지만 현재까지 복막투석이 QTd에 미치는 영향에 대해서는 그 연구가 진행된 바가 없어 본 연구에서는 복막투석을 시행하는 환자들에게서 복막투석 시행전후로 QTd의 변화를 연속적으로 살펴보았으며 전체 사망률 및 심혈관계 사망률과의 연관성에 대해서 연구해 보고자 하였다.

대상 및 방법

신촌세브란스병원에서 1990년부터 1996년까지 복막투석을 시작한 환자 총 134명을 대상으로 생존하는 경우 총 9년간 추적하였고 사망시점이나 혈액투석으로 전환한 시점 또는 신이식을 시행 받은 시점까지를 추적하였다. 대상 환자 중 총 101명만이 기준에 적합하였고 나머지 33명의 환자는 제외기준에 포함되어 배제하였다. 제외 기준으로는 심방세동 (4명), 70세 이상 고령 (1명), 이미 기준에 혈액투석을 시행 받았던 환자 (2명), 각차단 (bundle branch block) (5명), 박동조율기 (pacemaker)가 삽입된 환자 (2명), 심전도가 불분명한 환자 (9명) 그리고 복막투석을 시행하기 전 심전도가 결여되었던 환자 (10명)이었다. 최초 복막투석을 시행하기 전 심전도는 복막투석을 시행하기 2개월 이내에 측정된 것을 인정하였다.

모든 자료는 의무기록을 후향적으로 분석하여 연령, 성별, 키, 체중, 투약내역 등 임상적인 특징을 조사하였고 심혈관계질환, 당뇨 등의 동반된 질환을 분

석하였으며 복막투석을 시행하기 전 심전도 측정 시점과 복막투석을 시행한 이후 1년 내 심전도를 측정 한 시점, 그리고 복막투석을 시행한 이후 1-3년 사이의 심전도를 측정 한 시점에서의 각종 혈청학적 검사 및 혈액학적 검사 결과를 분석하였다. 복막투석 시행 당시 심초음파는 45명 (41%)만이 시행하였으며 심비대는 흉부 X선 사진에서 심흉비 (cardiothoracic ratio) 0.6 이상으로 정의하였다.

심혈관계질환을 포함한 모든 종류의 사망한 시점으로 정의하였으며 혈액투석으로 전환하거나 신이식을 시행 받은 환자는 그 시점에서 제외시키고 (censor) 분석하였다.

심혈관계 사망은 급성심근경색, 울혈성 심부전, 또는 급사를 포함하였다.

환자는 표준 흉부 12유도 심전도 (25 mm/sec paper speed, 10 mm/mV)를 사용하였고 심전도 분석은 수동적으로 한명의 관찰자에 의해 진행되었다. QT간격은 QRS 복합체 (complex)의 시작부터 T파의 끝까지로 정의하여 caliper를 이용해 등전압의 기준선으로 회귀하는 지점까지를 12유도 각각 개별적으로 측정하였다. R파의 최고점 사이의 간격을 R-R간격으로 측정하였고 바제공식(Bazett's formula) 즉 $QTc=QT/R-R\ interval^{1/2}$ 을 사용하여 교정하였다. QTd은 심전도의 12 유도 각각에서 QT 간격의 최대치와 최저치의 차이로 정의하였고 교정된 QTd (QTdc)은 역시 심전도의 12 유도 각각의 교정된 QTd의 최대치와 최저치의 차이로 정의하였다.

관찰자의 신뢰도를 평가하기 위해 무작위로 50개의 심전도를 추출하여 QTd을 재측정한 결과 관찰자 내 차이의 평균값은 (mean intraobserver difference) 1.0 ms (64.0 ± 20.6 vs 65.0 ± 20.4)였고 상관관계분석에서도 유의한 연관성을 보였다 ($r=0.877$, $p<0.001$). 또한 무작위 추출한 50개의 심전도의 관찰자간의 차이 평균값은 1.8 ms로 역시 서로 상관관계가 통계적으로 유의하게 성립하였다 (64.0 ± 20.6 vs 60.2 ± 19.1 , $r=0.975$, $p<0.001$).

변화율은 복막투석 시행 후 1년 이내 시행한 QTd과 복막투석 시행 전 QTd의 차이를 두 기간으로 나눈 값으로 정의하였다 (ms/month).

분석은 SPSS 12.0 for Windows (SPSS Inc.)를 이용하였고 심전도의 연속적 차이 분석을 위해 paired t-test 를 사용하였으며 각 시점 간의 심전도 항목의

연관성을 살피기 위해서 Pearson's correlation 을 사용하였다. 전체 사망률 및 심혈관계 사망률과 연관된 인자 분석을 위해 Cox proportional hazard 모델을 사용하였고 Kaplan-Meier 분석을 통해 QTd의 평균과 QTd의 변화율에 따른 집단간의 차이를 조사하였다.

결 과

1. 임상적 특징 및 경과

환자들의 복막투석 시작 당시의 평균 나이는 54.3 ±12.6세였으며 총 101명의 대상 환자 중에서 복막투석 시작 후 1년 내 심전도가 존재하였던 환자는 54명이었고 복막투석을 시작하고 1-3년 사이의 심전도는 63명에서 존재하였다. 40명의 환자가 추적기간 동안에 사망하였고 28명이 생존하였으며 15명의 환자가 신이식을 시행 받았고 19명의 환자는 혈액투석으로 전환

하였다. 6명의 환자는 추적기간 도중에 소실되어 그 시점에 제외시켰다.

사망 원인 중 가장 흔한 것은 심혈관계질환 (n=18, 45%)였으며 감염은 9명 (22.5%), 뇌혈관계질환 6명 (15%), 악성종양 2명 (5%)였으며 기타 5명 (12.5%)였다. 심혈관계질환 사망원인은 세부적으로 급사가 14명, 급성심근경색이 2명 그리고 심부전이 2명이었다.

환자군은 복막투석 시작한 이후에도 혈청 총단백질, 알부민, 철분, 페리틴, 부갑상선호르몬은 큰 변화를 보이지 않았고 복막투석 시작 후 1-3년 사이의 혈청학적 검사에서도 뚜렷한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

2. QTd의 연속적 변화

복막투석 시행 전, 복막투석 시작 후 1년 내, 그리고 복막투석 시작 후 1-3년 사이의 심전도 비교에서 QTd, QTdc은 기간별로 평균을 비교해보면 큰 차이

Table 1. Patients' Clinical Characteristics

| Characteristics | Before CAPD (n=101) | Within one year after CAPD (n=54) | One to three years after CAPD (n=63) |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Age (years) | 54.3±12.6 | | |
| Male/number (%) | 58 (57.4) | 26 (48.1) | 36 (57.1) |
| Body mass index | 22.2±2.9 | 23.4±3.8 | 25.4±1.9 |
| DM (Type 2) (%) | 61 (60.3) | 37 (68.5) | 39 (61.9) |
| Hypertension (%) | 91 (90.0) | 49 (90.7) | 59 (93.6) |
| Previous cardiovascular disease (%) | 30 (29.7) | 14 (25.9) | 17 (26.9) |
| Cardiomegaly (%) | 70 (69.3) | 28 (51.8) | 31 (49.2) |
| β-blockers (%) | 28 (27.7) | 13 (25.5) | 35 (55.5) |
| Calcium channel blockers (%) | 62 (61.3) | 31 (60.8) | 41 (65.0) |
| ACE inhibitors (%) | 30 (29.7) | 17 (31.4) | 21 (33.3) |
| Digoxin (%) | 6 (5.9) | 1 (1.8) | 1 (1.5) |
| Corrected Ca (mg/dL)* | 8.3±0.9 | 9.4±1.2 | 9.6±0.8 |
| Calcium×phosphorus† | 45.0±11.8 | 36.3±14.5 | 43.7±16.4 |
| Hemoglobin (g/dL)* | 7.5±1.6 | 9.2±1.7 | 9.6±1.5 |
| Albumin (g/dL) | 3.1±0.5 | 3.0±0.5 | 3.0±0.7 |
| BUN (mg/dL)* | 87.5±35.5 | 42.5±16.3 | 51.0±17.3 |
| Creatinine (mg/dL) | 9.1±6.0 | 6.8±2.9 | 10.3±4.0 |
| Iron (ig/dL) | 57.8±35.6 | 79.9±32.5 | 65.3±30.4 |
| Ferritin (ng/mL) | 242.0±208.8 | 402.0±506.1 | 304.5±250.5 |
| Potassium (mEq/L)* | 5.7±5.1 | 4.0±0.9 | 4.2±0.7 |
| Bicarbonate (mEq/L)* | 17.0±4.6 | 25.7±3.3 | 25.3±3.1 |
| Intact parathyroid hormone (pg/mL) | 130.6±105.1 | 177.9±238.3 | 175.9±251.5 |

Note : Values are represented as means±SD or number (%).

Abbreviations : CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; DM, diabetes mellitus; ACE, angiotensin-converting enzyme; BUN, blood urea nitrogen; *p<0.001, †p<0.01

Table 2. ECG Data for CAPD Patients at the Baseline, within 12 Months after CAPD and One to Three Years after CAPD

| Parameter | Baseline (n=101) | Within one year after CAPD (n=54) | One to three years after CAPD (n=63) |
|---------------------|------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| QTc max | 452.7±32.1 | 468.2±37.8 | 452.8±30.7 |
| QTd | 68.5±21.3 | 78.29±36.5 | 74.8±31.4 |
| QTdc | 76.1±27.9 | 90.4±41.2 | 84.0±39.72 |
| Change rate of QTd | | 2.20±10.39 | 0.57±1.59 |
| Change rate of QTdc | | 3.18±11.00 | 0.67±2.09 |

Note. Values are represented as means±SD. We did not compare the mean of the ECG data at each of the three time intervals because it is possible statistically only by paired t-test. Abbreviations : ECG, electrocardiogram; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; QTd, QT dispersion; QTc, corrected QT interval; QTdc, corrected QT dispersion.

Table 3. Analysis of Serial Changes of ECG Data, QTd and QTdc with Paired T-test

| | Mean | Std. Deviation | 95% CI of the Difference | p-value |
|---------------------------------------|-------|----------------|--------------------------|---------|
| Baseline/one year post QTd | 8.66 | 31.55 | 0.57-18.12 | .065 |
| one year/one to three years post QTd | 2.88 | 28.10 | -9.53-15.37 | .648 |
| Baseline/one year post QTdc | 12.50 | 32.68 | 2.32-22.45 | .015 |
| One year/one to three years post QTdc | 5.65 | 41.53 | -11.78-23.28 | .523 |

Abbreviations : ECG, electrocardiogram; QTd, QT dispersion; QTdc, Corrected QT dispersion

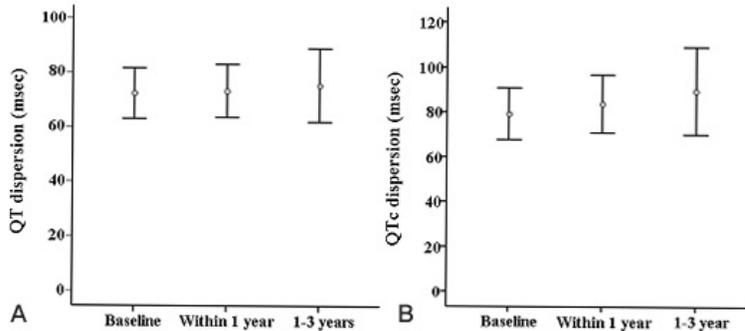


Fig. 1. Comparison of QT dispersion and QTc dispersion among those from the baseline until one to three years after CAPD. The closed circles represent the median value of QT dispersion or QTc dispersion.

를 나타나지 않았다 (Table 2, Fig. 1). 세 기간들을 서로 paired t-test를 통해 분석해 본 결과에서도 QTdc만 복막투석 시작한 이후 호전되지 않고 오히려 더 증가되었을 뿐 (p=0.015) QTd은 큰 차이를 보이지 않았다 (Table 3). 즉 복막투석 시작 전과 후로 QTd 및 QTdc은 큰 호전을 보이지 않았다.

세 기간 사이의 QTd 및 QTdc 상관관계 분석 결과 복막투석 시행 전의 QTd과 복막투석 시작 후 1년 내의 QTd이 서로 밀접한 상관관계를 보였다 (Fig.

2A) (r=0.530, p<0.001). 뿐만 아니라 복막투석 시작 후 1년 내의 QTd도 복막투석 시작 후 1-3년 사이의 QTd과 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다 (Fig. 2B).

QTdc도 QTd과 마찬가지로 복막투석 시행 전과 복막투석 시행 후 1년 내의 QTdc 비교에서 유의한 상관관계를 보였고 (r=0.523, p<0.0001) 복막투석 시행 후 1년 내 QTdc과 1-3년 사이의 QTdc도 연관성이 높았다 (r=0.577, p=0.012).

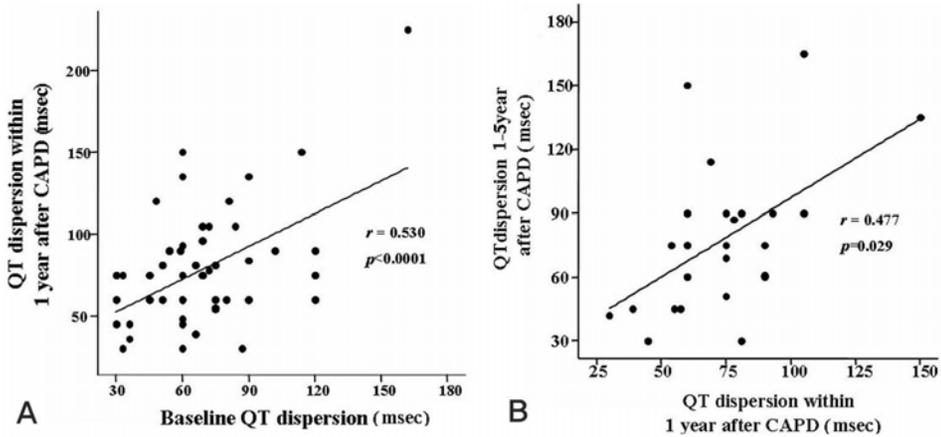


Fig. 2. Correlation analysis of QT dispersion. QT dispersion correlation between that before CAPD and within one year after CAPD (A) ($r=0.530$, $p<0.0001$). QT dispersion correlation between that within one year after CAPD and one to three years after CAPD (B) ($r=0.477$, $p=0.029$).

이러한 사실로 QTd과 QTdc은 복막투석을 시행한 이후에도 큰 호전을 보이지 않았으며 복막투석 시행 전과 비교해서 서로 밀접하게 비례하는 상관관계를 유지하고 있음을 알 수 있다.

3. 전체 사망률

단변량 분석에서 전체사망률과 연관된 인자로는 연령 ($RR=1.07$, $p<0.0001$), 제 2형 당뇨 ($RR=4.483$, $p<0.0001$), 심혈관계질환의 동반 ($RR=1.922$, $p=0.046$), QTd의 변화율 ($RR=1.038$, $p=0.020$), 복막투석 시작 후 1년 내의 QTd ($RR=1.013$, $p=0.008$) 및 QTdc ($RR=1.011$, $p=0.003$)과 QTc max ($RR=1.015$, $p=0.027$)였다. 이 인자들로 다변량 분석을 실시한 결과 연령, 당뇨, QTd의 변화율이 통계적으로 유의한 예측 인자로 분석되었다 (Table 4). QTd의 변화율, QTdc, 그리고 QTc max간에는 multicollinearity가 존재하기 때문에 QTd의 변화율 대신 QTd, QTdc 그리고 QTc max를 포함하여 분석하였고 그 결과 복막투석 시작 후 1년내의 QTd ($RR=1.012$, $p=0.007$)과 QTdc ($RR=1.011$, $p=0.006$)이 전체 사망률의 독립적인 예측인자로서 통계적으로 유의하였다.

Kaplan-Meier 생존분석에서 복막투석 시행 1년내 QTd의 변화속도 평균 (2.2 msec)을 기준으로 두 환자군으로 나눠 비교한 결과 통계적으로 유의하게 생존율에 차이를 보였다 ($p=0.038$, Fig 3A). 또한 복막투석 시행 후 1년내 QTd의 평균을 기준으로 나눠 분

Table 4. Multivariate Analysis of All-cause Mortality (Cox Proportional Hazard Model)

| | p-value | RR | 95.0% CI for RR |
|---------------------------------|---------|-------|-----------------|
| Age | .001 | 1.096 | 1.039-1.154 |
| DM | .003 | 6.474 | 1.877-22.386 |
| Change rate of QTd (msec/month) | .005 | 1.055 | 1.017-1.097 |
| Cardiovascular disease | .579 | 1.340 | .479-3.753 |

Abbreviations: QTd, QT dispersion; DM, diabetes mellitus; RR, relative risk.

석한 결과에서도 역시 두 환자군 간에 차이를 보여 QTd이 짧은 환자군이 더 나은 결과를 보였다 ($p=0.029$, Fig 3C).

4. 심혈관계 사망률

심혈관계사망률의 단변량 분석에서는 QTd의 변화율 ($RR=1.054$, $p=0.016$)과 복막투석시작 후 1년 내의 QTd ($RR=1.019$, $p=0.010$)만이 심혈관계사망률의 예측인자로서 통계적으로 유의한 것으로 분석되었다. 그러나 연령, 당뇨, 그리고 심혈관계 질환이 비록 단변량 분석에서는 의미가 없었으나 일반적인 심혈관계질환의 위험인자로 간주되고 있으므로 QTd의 변화율과 함께 다변량 분석에 포함시켜 조사하였다 (Table 5). QTd의 변화율은 독립적인 심혈관계 사망률의 예측인자였으며 ($RR=1.088$, $p=0.007$) 복막투석 시행 후 1년 내

의 QTd도 또한 통계적으로 유의한 예측인자로 분석되었다 (RR=1.019, p=0.010). Kaplan-Meier 생존분석에서는 전체 사망률의 분석과 같은 기준으로 두 환자군으로 나눠 비교한 결과 QTd 변화율이 2.2 msec/month이하인 환자군에서 생존율이 더 좋았으며 (p=0.017) 복막투석 시행 후 1년 내의 QTd이 78 msec이하인 환자군이 78 msec 초과하는 환자군에 비해 역시 심혈관계 사망률이 통계적으로 유의하게 낮았다 (p=0.008, Fig. 3B, 3D).

5. QTd의 변화속도와 연관된 인자

다변량 선형회귀분석에서 심혈관계 질환의 병력 (p=0.019)과 심비대 (p=0.039)가 통계적으로 유의한 독립적인 QTd 변화율의 연관 인자로 분석되었다 (Table 6).

고 찰

QTd 또는 QTdc은 심실 흥분성의 회복이 불일치

Table 5. Multivariate Analysis of Cardiovascular Mortality (Cox Proportional Hazard Model)

| | p-value | RR | 95.0% CI for RR |
|---------------------------------|---------|--------|-----------------|
| Age | .034 | 1.149 | 1.011-1.305 |
| DM | .037 | 14.730 | 1.183-183.377 |
| Change rate of QTd (msec/month) | .007 | 1.088 | 1.023-1.158 |
| Cardiovascular disease | .790 | 1.334 | 0.161-11.082 |

Abbreviations: QTd, QT dispersion; DM, diabetes mellitus; RR, relative risk.

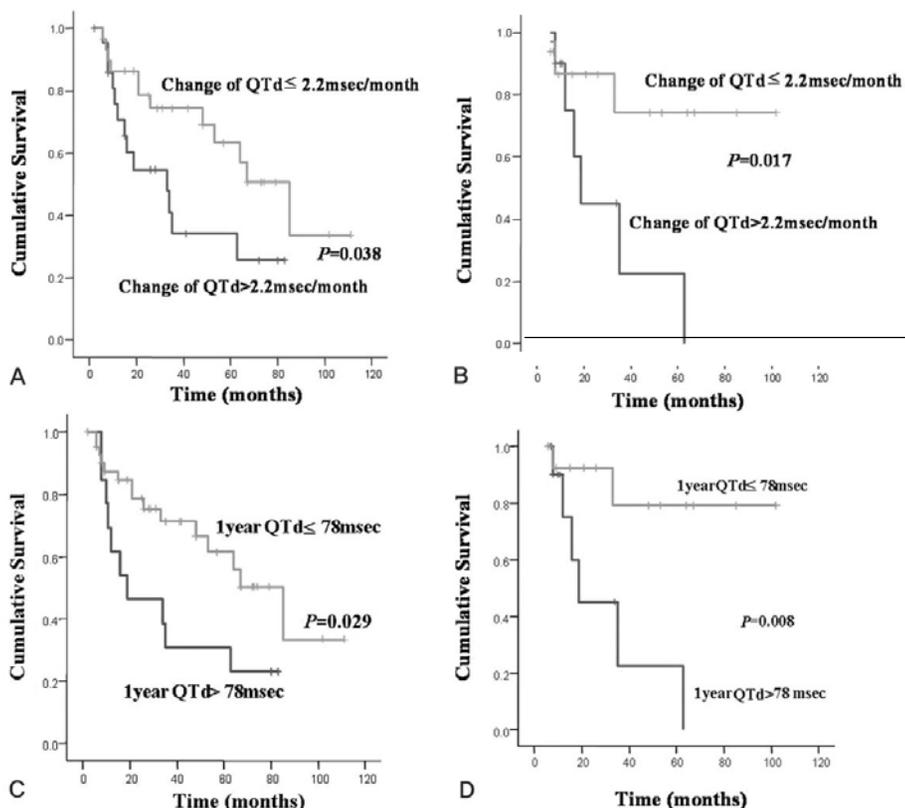


Fig. 3. Kaplan-Meier survival graph predicting all-cause mortality and cardiovascular mortality of CAPD patients above and below the mean of changes rate of QT dispersion (QTd) (A, B) and the mean of QTd within one year after CAPD (C, D) with log-rank test.

Table 6. Risk Factors Associated with the Change Rate of QTd

| | Beta | p-value | 95% CI for B |
|------------------------|-------|---------|--------------|
| Cardiomegaly | 0.323 | .019 | 1.117-13.220 |
| Cardiovascular disease | 0.288 | .039 | 0.343-12.855 |

Abbreviations: QTd, QT dispersion; B, beta

됨을 반영하며 또한 각 유도간의 다양성을 알 수 있는 인자로 알려져 있다. 특히 혈액투석을 시행하거나 복막투석을 시행 중인 말기신부전 환자에서는 이 인자들이 연장되어 있는 것이 특징이다^{13-15, 17-20}. 이런 점은 말기신부전 환자들에서 급사나 부정맥에 의한 사망률이 높은 배경을 시사하는 것이라 할 수 있다. 혈액투석 환자와 복막투석 환자를 비교한 연구에서는 혈액투석 환자군이 복막투석 환자군에 비해 QTd이 더 연장되어 있거나¹⁴ 비슷하다고 조사된 바가 있다¹⁵.

혈액투석은 비록 다른 이견도 있긴 하지만²¹ 투석 시행 전에 비해 시행 직후 심근경색환자와 비슷한 수준으로 QTd이 연장되는 것이 보고된 바가 있다¹³. 그 가능성 있는 원인으로는 혈액투석 전후로 발생하는 전해질 및 산염기의 변화가 주요 원인으로 제시되고 있고^{13, 22} 그 외에 세포 내 또는 간질체액의 조성의 변화가 심실의 재분극을 증가시키기 때문이기도 하다^{20, 23, 24}.

그러나 복막투석을 유지중인 환자는 혈액투석 환자와 달리 투석을 지속적으로 유지하고 있어서 산염기 또는 전해질의 변화가 상대적으로 적을 것으로 예상되어 복막투석환자에서 연속적으로 QTd을 살펴보면 혈액투석 환자에서 일어나는 잦은 변화가 없이 안정적으로 유지될 것으로 기대하였고 다만 복막투석 시행 전후로는 혈관내액의 적절한 조절 및 전해질, 산염기 변화 등으로 인해 QTd 연장이 호전되는 양상을 보일 것으로 예상하였다. 복막투석 환자들에 관한 QTd의 분석이 이뤄진 이전의 연구들에서는 이미 복막투석을 유지중인 환자에서만 조사가 있었고 아직까지 복막투석 시행 전후 비교하는 구체적인 연구가 없어 이러한 복막투석의 특성이 QTd에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 복막투석을 시행하기 전후로 QTd이 호전 될 것으로 기대하고 그 변화를 후향적으로 살펴보았고 또한 복막투석을 시행 중인 가운데서 QTd의 변화가 안정적으로 유지되고 있을 것으로 생각하여 복막투석 시행 후

1년 내 QTd과 1-3년 사이의 QTd을 비교하였다.

QTd의 복막투석 시행 전후로의 변화를 비교 분석한 결과는 두 기간 사이 뚜렷한 차이를 보이지 않았고 복막투석을 유지 중에도 큰 차이를 보이지 않았다. 따라서 복막투석 자체가 QTd에 미치는 영향이 그리 크지 않을 것으로 추정되며 혈액투석 환자에서와 같은 투석으로 인한 QTd의 연장 효과는 관찰 할 수 없었다.

비록 복막투석 전후로 큰 차이를 보이지 않았으나 서로간의 비례적인 상관관계는 성립하였으며 복막투석을 유지하는 동안 이러한 관계는 지속되었다. 즉 복막투석 전에 QTd이 연장되어 있었던 환자의 경우는 복막투석을 유지중인 기간 중에도 지속적으로 연장된 QTd을 보이고 있었다.

QTd의 연장과 연관된 인자로는 혈액투석 환자의 경우에 혈청칼륨의 급격한 변화²², 저칼슘 투석액²³, 세포내 마그네슘 과다유입²⁴, 철분 과잉 투여²⁵, 그리고 급격한 중탄산염의 증가²⁶ 등으로 알려져 있다. 급성심근경색의 병력이 있거나 허혈성심질환도 또한 QTd의 연장과 연관이 깊으며¹⁷ 비록 복막투석 환자에서는 다른 결과를 보이긴 했으나 혈액투석 환자에서는 좌심실 mass index와 유의한 상관관계가 성립한다고 보고된 바 있다^{14, 25}.

복막투석 환자에서는 혈액투석 환자에 비해 QTd과 연관된 인자가 덜 알려져 있으며 Transferrin saturation (TSAT)을 QTdc의 독립적인 예측인자로 분석한 연구에서는 저장철이 심근세포의 전기전도에 영향을 미쳐 QTdc를 연장시킨다고 주장한 바가 있었다²⁵. 본 연구에서는 복막투석 시행 전이나 시행 후로 QTd와 연관된 인자로 유의한 것이 없었다. 하지만 QTd의 변화율과 관련된 인자를 분석하였을 때 복막투석 시행 전 심비대와 기저 심혈관계질환이 QTd 변화율의 독립적 예측인자로서 분석되었다. 심비대와 관련해서는 좌심실비후가 고혈압 환자에서 QTd 연장과 연관되어 있다고 밝혀진 바가 있으며^{27, 28} 좌심실비후의 호전이 QTd을 감소시킨다는 연구도 있다²⁹. 혈액투석 환자에서도 동일한 결과를 보였다고 보고된 바가 있고¹³ 신이식을 시행 받은 후에 나타난 QTd의 감소가 좌심실 비후의 호전과 연관되어 있었다¹⁹. 심비대가 QTd과 관련된 기전으로는 심근세포의 비후와 간질의 섬유화 때문인 것으로 알려져 있다³⁰. 본 연구에서는 심초음파를 시행되지 않은 환자가 많아서 좌

심실 mass index를 알 수 없었다는 점이 아쉬웠으며 따라서 단순흉부촬영에서 관찰되는 심흉비를 통해 간접적으로 심비대를 측정하였고 QTd의 변화율의 예측 인자로서 유의한 결과를 보였다.

본 연구에서 QTd의 변화율과 연관된 인자로서 분석된 다른 인자는 기저 심혈관계 질환인데 QTd 연장 과 심혈관계질환 발생과의 연관성은 잘 알려져 있을 뿐 아니라 반대로 심근경색이 발생한 이후에 QTd이 더욱 증가되는 것으로 알려져 있고³¹⁾ 이런 현상이 요독증이 동반된 환자에서 더욱 뚜렷하다고 연구된 것을 참고로 하면³²⁾ 이미 기존의 심혈관계질환 발생이 QTd을 연장시키는 요인이 된다고 할 수 있겠다.

전체 사망률과 QTd과의 연관성을 분석한 결과에서는 복막투석 시행하기 전의 QTd은 전체 사망률과 관련이 없었으나 복막투석을 시작 후 1년 내의 QTd은 전체 사망률과 연관성이 높았고 ($p=0.007$) 이때의 QTdc 또한 비슷한 결과를 보였다 ($p=0.006$). 이런 결과를 보이는 이유는 복막투석을 시행하기 전에 전해질, 산염기 상태 그리고 체액 과다 등으로 인해 QTd이 영향을 받을 수 있고 예후를 정확하게 반영하기는 힘들기 때문으로 추측된다. 예를 들어 심비대가 QTd을 결정하는 중요 인자로 분석되었는데 만일 투석 전에 체액이 증가된 상태에 있다면 심비대가 나타날 수 있고 QTd도 또한 영향을 받을 수 있기 때문이다.

본 연구에서는 지금까지 다른 연구와는 달리 QTd의 변화율에 주목하였는데 QTd 연장 자체보다 그 변화율이 예후와 더 밀접한 연관성을 가질 것이라는 추측에서 분석을 시행하였다. 그 결과 앞에서 언급한 QTd 연장 자체와 더불어 QTd의 변화율이 전체 사망률 (Table 4) 및 심혈관계 사망률 (Table 5)을 결정하는 독립적인 위험인자로 의미가 있었다. QTd의 변화율의 평균을 기준으로 두 환자군으로 나눠 분석한 결과에서도 QTd의 변화율이 중요하게 작용할 수 있다는 것을 확인 할 수 있었다 (Fig. 3A, 3B). 그 외에 복막투석 시작 1년 내 QTd도 전체 사망률 ($p=0.007$) 및 심혈관계 사망률 ($p=0.010$)의 통계적으로 유의한 위험인자였고 78 msec를 기준으로 두 환자군으로 나눈 Kaplan-Meier 생존분석에서도 두 환자군 간에 유의한 차이가 확인되었다 (Fig. 3C, 3D).

본 연구의 제한점으로는 전향적 연구방법이 아니고 후향적인 방법을 사용하였다는 점이고 추적 기간 동안 일부 환자들이 소실되어 분석에서 누락되었다는

점이다. 또한 후향적 분석의 특성상 정확하게 일치하는 시간간격을 두고 심전도를 분석하기가 어려웠다는 점 등을 들 수 있다. 하지만 선택오차 (selection bias)를 줄이기 위해 대부분의 환자들을 포함시키려고 했기 때문에 그만큼 추적 기간 동안 소실된 환자가 많았다.

그러나 이러한 제한점에도 불구하고 현재까지는 복막투석환자에서 QTd의 연속적인 변화 특히 복막투석 시행 전후로 QTd의 변화를 분석한 연구가 없다는 점에서 이 연구가 시사하는 점이 많을 것으로 판단되며 향후 전향적인 분석을 통해 복막투석환자에서 QTd의 변화 및 변화속도 등을 분석하는 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 본 연구에서는 수동적인 방법을 통해 한 연구자가 반복 측정하는 방법을 사용하였으나 향후 자동화된 분석방법을 사용한다면 더욱 정확한 연구가 가능할 것으로 기대 된다.

결론적으로 본 연구에서는 복막투석이 말기신부전 환자에서 QTd에 미치는 영향은 적으며 QTd 연장 및 QTd의 변화율이 중요한 전체 사망률 및 심혈관계 사망률의 위험인자로서 중요한 의미가 있다고 분석하였고 심비대가 있는 환자들에서는 투석을 통해 체액 조절을 적절하게 유지하여 심비대를 호전시킬 필요성이 있으며 특히 기존에 심혈관계질환이 동반된 경우에는 더욱 적극적으로 조절해야 하겠다.

= Abstract =

Serial Changes of QT Dispersion in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients

Sang Choel Lee, M.D.^{*}, Seung Hyeok Han, M.D.[†],
Jeung Eun Lee, M.D.[†], Soo Young Yoon, M.D., Ph.D.^{*}
Beom Seok Kim, M.D., Ph.D.[†]
Shin-Wook Kang, M.D., Ph.D.[†]
Ho Yung Lee, M.D., Ph.D.[†]
Dae-Suk Han, M.D., Ph.D.[†]
and Kyu Hun Choi, M.D., Ph.D.[†]

Department of Nephrology^{}, Kwandong University College of Medicine, Myongji Hospital, Goyang, Korea*
Division of Nephrology[†], Department of Internal Medicine, Institute of Kidney Disease, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : To evaluate the changes of QT dispersion (QTd) in CAPD patients serially from the

period before the initiation of CAPD until several years after CAPD, and to find any associated factors.

Methods : We performed a retrospective cohort study with a total of 101 patients who initiated CAPD between 1990 and 1996. All data were recruited from the patients' medical records before CAPD initiation, within one year after CAPD, and between one and three years after CAPD.

Results : QTd and Corrected QTd (QTdc) values after CAPD did not show differences in the paired t-test of those before CAPD and within one year after CAPD. There was a definite correlation between the QTds before CAPD and that within one year after CAPD ($r=0.530$, $p<0.001$). In addition, the QTds from within one year after CAPD showed a correlation with those taken from one to three years after CAPD ($r=0.487$, $p=0.019$). Upon analysis of all-cause mortality, the change rate of QTd after CAPD initiation was revealed as a predicting factor along with the QTd, QTc max, and QTdc within one year after CAPD (RR=1.055, $p=0.005$). The change rate also remained a predictor of cardiovascular mortality (RR=1.088, $p=0.007$). In a multivariate Cox regression, cardiomegaly and previous cardiovascular disease were revealed to be independent factors for the change rate of QTd.

Conclusion : QTd in CAPD patients did not change after initiation of CAPD, and the change rate of QTd after CAPD initiation was revealed as a risk factor for both all-cause mortality and cardiovascular mortality. (**Korean J Nephrol 2006;25(6):951-960**)

Key Words : CAPD, Cardiovascular mortality, Corrected QT dispersion, QT dispersion

참 고 문 헌

- 1) Vassallo JA, Cassidy DM, Kindwall KE, Marchlinski FE, Josephson ME : Nonuniform recovery of excitability in the left ventricle. *Circulation* **78**:1365-1372, 1988
- 2) Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD : QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* **343**:327-329, 1994
- 3) Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP : QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* **345**:945-948, 1995
- 4) Manttari M, Oikarinen L, Manninen V, Viitasalo M : QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. *Heart* **78**:268-272, 1997
- 5) de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE : QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* **97**:467-472, 1998
- 6) Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK : Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* **101**:61-66, 2000
- 7) Veglio M, Bruno G, Borra M, Macchia G, Bargerò G, D'Errico N, Pagano GF, Cavallo-Perin P : Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Intern Med* **251**:317-324, 2002
- 8) Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC : Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* **25**:702-707, 2002
- 9) Darbar D, Luck J, Davidson N, Pringle T, Main G, McNeill G, Struthers AD : Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *BMJ* **312**:874-879, 1996
- 10) Cardoso CR, Salles GF, Deccache W : Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a long-term follow-up prospective study. *J Diabetes Complications* **17**:169-178, 2003
- 11) Padmanabhan S, Silvet H, Amin J, Pai RG : Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of $\leq 40\%$. *Am Heart J* **145**:132-138, 2003
- 12) Rana BS, Lim PO, Naas AA, Ogston SA, Newton RW, Jung RT, Morris AD, Struthers AD : QT interval abnormalities are often present at diagnosis in diabetes and are better predictors of cardiac death than ankle brachial pressure index and autonomic function tests. *Heart* **91**:44-50, 2005
- 13) Morris ST, Galiatsou E, Stewart GA, Rodger RS, Jardine AG : QT dispersion before and after hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* **10**:160-163, 1999
- 14) Yildiz A, Akkaya V, Sahin S, Tupek T, Besler M, Bozfakioglu S, Korkut F : QT dispersion and signal-averaged electrocardiogram in hemodialysis and CAPD patients. *Perit Dial Int* **21**:186-192, 2001
- 15) Kantarci G, Ozener C, Tokay S, Bihorac A,

- Akoglu E: QT dispersion in hemodialysis and CAPD patients. *Nephron* **91**:739-741, 2002
- 16) Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ : Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis* **39**:834-842, 2002
 - 17) Lorincz I, Matyus J, Zilahi Z, Kun C, Karanyi Z, Kakuk G : QT dispersion in patients with end-stage renal failure and during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* **10**:1297-1302, 1999
 - 18) Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J : Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* **17**:811-819, 1980
 - 19) Yildiz A, Akkaya V, Tukek T, Sahin S, Sever MS, Bozfakioglu S, Korkut F : Increased QT dispersion in hemodialysis patients improve after renal transplantation: a prospective-controlled study. *Transplantation* **72**:1523-1526, 2001
 - 20) Cupisti A, Galetta F, Morelli E, Tintori G, Sibilia G, Meola M, Barsotti G : Effect of hemodialysis on the dispersion of the QTc interval. *Nephron* **78**:429-432, 1998
 - 21) Covic A, Diaconita M, Gusbeth-Tatomir P, Covic M, Botezan A, Ungureanu G, Goldsmith DJ : Haemodialysis increases QT(c) interval but not QT(c) dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* **17**: 2170-2177, 2002
 - 22) Buemi M, Aloisi E, Coppolino G, Loddo S, Crasci E, Aloisi C, Barilla A, Cosentini V, Nostro L, Caccamo C, Floccari F, Romeo A, Frisina N, Teti D : The effect of two different protocols of potassium haemodiafiltration on QT dispersion. *Nephrol Dial Transplant* **20**:1148-1154, 2005
 - 23) Nappi SE, Virtanen VK, Saha HH, Mustonen JT, Pasternack AI : QTc dispersion increases during hemodialysis with low-calcium dialysate. *Kidney Int* **57**:2117-2122, 2000
 - 24) Averbukh Z, Rosenberg R, Galperin E, Berman S, Cohn M, Cohen N, Modai D, Efrati S, Weissgarten J : Cell-associated magnesium and QT dispersion in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **41**: 196-202, 2003
 - 25) Wu VC, Huang JW, Wu MS, Chin CY, Chiang FT, Liu YB, Wu KD : The effect of iron stores on corrected QT dispersion in patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* **44**:720-728, 2004
 - 26) Yetkin E, Ileri M, Tandogan I, Boran M, Yanik A, Hisar I, Kutlu M, Cehreli S, Korkmaz S, Goksel S : Increased QT interval dispersion after hemodialysis: role of peridialytic electrolyte gradients. *Angiology* **51**:499-504, 2000
 - 27) Mayet J, Shahi M, McGrath K, Poulter NR, Sever PS, Foale RA, Thom SA : Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* **28**:791-796, 1996
 - 28) Oikarinen L, Nieminen MS, Viitasalo M, Toivonen L, Wachtell K, Papademetriou V, Jern S, Dahlöf B, Devereux RB, Okin PM : LIFE Study Investigators: Relation of QT interval and QT dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE study. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction. *J Hypertens* **19**: 1883-1891, 2001
 - 29) Karpanou EA, Vyssoulis GP, Psychogios A, Malakou C, Kyrozi EA, Cokkinos DV, Toutouzas PK : Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension. *Am Heart J* **136**:765-768, 1998
 - 30) Weber KT, Brilla CG, Janicki JS : Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* **27**:341-348, 1993
 - 31) Anderson KJ, Sear JW : QTc dispersion is prolonged in patients with early postoperative adverse cardiovascular events and those with silent myocardial ischemia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **18**:281-287, 2004
 - 32) Wang CL, Lee WL, Wu MJ, Cheng CH, Chen CH, Shu KH : Increased QTc dispersion and mortality in uremic patients with acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* **39**:539-548, 2002
 - 33) Xue Q, Reddy S : Algorithms for computerized QT analysis. *J Electrocardiol* **30**(Suppl):181-186, 1998