심방세동의 병태생리학과 진단

신승용

중앙대학교 의과대학 내과학교실

Seung Yong Shin, MD

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul,
Republic of Korea

Received: June 16, 2017

Revision Received: August 26, 2017

Accepted: August 26, 2017

Correspondence: Seung Yong Shin, MD, PhD
Heart Research Institute, Cardiovascular and
Arrhythmia Center, Chung-Ang University
Hospital, 102, Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul
06973, Republic of Korea
Tel: +82-2-6299-2871; fax: +82-2-823-0160
E-mail: theshin@cau.ac.kr

Copyright © 2017 The Official Journal of Korean Heart
Rhythm Society Editorial Board & MMK Co., Ltd.

Pathophysiology and Diagnosis in Atrial Fibrillation

Atrial fibrillation is associated with a wide range of genetic, metabolic, and environmental causes. The number of patients with atrial fibrillation is increasing exponentially, predominantly due to aging and a variety of heart conditions such as ischemic heart disease and heart failure. Owing to a range of unmet clinical and social needs, atrial fibrillation has become a significant target for research studies. Thus far, research has revealed several important mechanisms related to the pathophysiology, diagnostic, and optimal treatment of atrial fibrillation. In this review, we aim to summarize the current status of research on atrial fibrillation and relate such progress to the European Atrial Fibrillation Guidelines (2016).

Key Words: ■ Atrial Fibrillation ■ Pathophysiology ■ Diagnosis

서론

심방세동은 가장 흔한 지속성 부정맥으로 다양한 상황에서 동반되는 것으로 알려져 있으며, 선천적, 후천적, 대사적, 환경적인 요인들과 같은 복합적인 인자들의 영향을 받는 것으로 밝혀졌다. 이처럼 다양한 인자들과 심방세동 발생 간의 인과관계를 찾고, 그 기전을 밝히고자 하는 많은 연구가 진행되고 있다. 이같은 최신 지식을 바탕으로 2016년 유럽심장학회에서는 새로운 심방세동 치료지침을 발간하였다. 이를 바탕으로 심방세동의 병태생리학과 진단에 대해 살펴보고자 한다.

심방세동의 병태생리

일반적으로 심방세동은 노화와 함께 발생하는 심방 근육의 재형성의 결과로 나타나는 경우가 많으며, 고혈압, 류마티스성 판막질환과 같은 구조적 심장질환, 당뇨병 등과 같이 심근 재형성을 가속, 악화시킬 수 있는 다양한 인자들과 관계가 있음이 밝혀져 있다. 반면, 매우 젊은 환자에서 발생하는 심방세동의 경우에는 다양한 심근병증 등과 같은 선천적, 유전적인 요소가 동반되어 있을 가능성이 높다.¹

전체 심방세동 환자의 약 1/3에서 심방세동과 연관된 유전적인 변이가 발견되는 것으로 알려져 있고, 그 중 가장 중요한 유전자는 4번 염색체에 위치한 paired-like homeodomain

transcription factor 2 (*Pitx2*)이며, 이 유전자의 변이는 심방의 활동 전위를 변화시키거나, 심방 근육의 재형성을 비정상적으로 진행시키는 등의 과정을 거쳐 심방세동의 위험도를 7배까지 증가시킬 수 있는 것으로 나타났다.² 그러나 현재까지는 이와 관련된 연구가 부족한 상태이므로 일반적인 진료에서 유전자 검사를 일상적으로 행할 것을 권장하지는 않고 있다.

심방세동의 기전

심방 재형성

고혈압, 심부전 등과 같은 외부적인 스트레스가 가해지면 심방에서는 염증 반응, 섬유화가 서서히 진행하면서 염증 세포 침윤, 심근 세포 비후, 괴사가 일어난다. 이와 같은 재형성이 일어난 심방에서는 심근 세포 사이의 전기적인 해리가 일어나기 때문에 불균일한 전도가 일어나거나 국소 회귀가 일어나기 쉬워지므로 심방세동이 발생하고 지속되게 된다.³ 그뿐만 아니라 심방세동이 오래 지속될수록 심방의 재형성을 더욱 심화시키며, 이와 같은 심방의 재형성 중 일부는 비가역적이므로 조기에 치료를 시작하는 것이 바람직하다.

심방세동이 진행됨에 따라서 심방은 커지고 기능은 저하되므로 혈류는 정체되게 된다. 이와 같은 상황에서 좌심방이(left atrial appendage)는 혈전이 생기기 쉬운 상태가 된다. 그뿐만 아니라 심방세동으로 인한 불규칙한 혈류는 혈관 내피세포를 손상시키고, 혈소판을 활성화시키므로 심방뿐만 아니라 전신적으로 혈전이 생기기 쉬운 상태가 된다.

심방세동의 전기생리학적 기전

심방세동이 생기면 Ca^{2+} inward current를 감소시키고, inward rectifier K^{+} current를 증가시키므로 심방의 불응기는 짧아지게 된다. 반면, 구조적 심장질환은 심방의 불응기를 길어지게 하므로 전기적으로 불균일하게 되어 심방세동이 발생하기 쉬운 상태가 된다. 그 외에도 다양한 Ca^{2+} 의 과부하와 연관된 불안정하고 증가된 이소성 자극 발생이 심방세동의 발생과 유지에 기여하는 것으로 알려져 있다.⁴ 그리고 자율신경 활성도의 변화도 Ca^{2+} 을 불안정하게 변화시킴으로써 심방세동의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

이와 같은 이소성 자극의 주요 병소는 폐정맥에 위치하고 있으며, 폐정맥을 전기적으로 격리시킴으로써 심방세동의 발생을 억제시킬 수 있음은 잘 알려진 사실이다.⁵ 이소성 자극 외에도 심방세동의 원인이 될 수 있는 회전자(rotor), 회귀 회로(reentrant circuit) 등은 모두 매우 불균일하고 불규칙적이지만, 잔물결들(wavelets)과 같이 서로 독립적으로 심방 근육으로 끊임 없이 전도되면서 심방세동을 지속시키게 되는데, 잔물결의 개수가 일정한 수 이상이면 심방세동은 멈추지 않고 유지되게 된다(multiple wavelet hypothesis).^{6,7}

그 외에도 전도 속도에 관여하는 gap junction의 기능 저하로 인한 느린 전도도 심방세동의 발생과 유지에 연관되어 있음이 밝혀졌다.^{8,9} 이와 같은 전기생리학적인 변화는 심근 세포가 동시에 수축하지 못하게 함으로써, 심근의 수축력 저하를 가져오게 되며, 그 외에도 myosin과 myofibril의 변화와 같은 다양한 과정을 통해서 심근의 수축력 저하를 일으키게 된다(Table 1).

심방세동의 진단

심방세동의 진단은 '불규칙적으로 불규칙적(irregularly irregular)' RR 간격을 보이면서 명확한 P파가 보이지 않는 심전도 소견을 기록하는 것이 가장 일반적인 진단 방법이며, 보통 30초 이상 지속되는 경우에 임상적으로 의미가 있는 것으로 간주한다. 이전에 진단받은 적이 없는 무증상 심방세동인 경우에도 뇌경색과 같은 심각한 결과를 일으키는 경우가 적지 않으므로 심방세동의 진단이 중요하다. 만성적인 경우에는 심전도 기록만으로 진단할 수 있으나, 지속시간이 길지 않은 발작성 심방세동인 경우에는 심전도 모니터링 기간을 길게 함으로써 진단의 가능성을 높일 수 있다. 75세 이상의 고령 환자에서는 매일 짧은 시간 심전도를 찍는 것 만으로도 심방세동의 진단율을 높일 수 있다. 그러나 조기 발견으로 치료를 일찍 시작하는 경우, 치료 결과를 좋게 할 수 있는지는 아직 불확실하다.

심박동기나 제세동기를 이식받은 환자에서 심방 유효를 갖고 있는 경우 심방의 빠른 맥박 사건(atrial high rate episodes)의 유무를 알 수 있는데, 약 10–15%의 환자에서 이 같은 사건이 발견된다.¹⁰ 이와 같이 이식형 기구에서 심방의 빠른 맥박 사건이 기록된 경우 심방세동으로 진단받을 가능성은 5배 이상 증가하며, 뇌경색이나 전신성 혈전 색전증의 위험성이

Table 1. Pathophysiological alterations in atrial tissue associated with atrial fibrillation and clinical conditions that could contribute to such alterations

Pathophysiological alteration	Clinical conditions contributing to the alteration	Pro-arrhythmic mechanism/functional consequence
Changes of the extracellular matrix, fibroblast function and fat cells		
Interstitial and replacement fibrosis	AF (especially forms with a high AF burden), hypertension, heart failure, valvular heart disease (via pressure and volume overload)	Electrical dissociation, conduction block, enhanced AF complexity
Inflammatory infiltration		Profibrotic responses, enhanced AF complexity
Fatty infiltration	Obesity	Localized conduction block Profibrotic / proinflammatory responses
Amyloid deposition	Aging, heart failure, coronary artery disease (via atrial scarring), genetic factors	Conduction disturbances
Ion channel alterations		
Ion channel remodelling	AF (especially forms with a high AF burden), genetic predisposition to AF	AF cycle shortening (if due to atrial tachycardia), AF cycle length prolongation (if due to heart failure), enhanced heterogeneity of atrial repolarization
Ca ²⁺ handling instability	AF (especially forms with a high AF burden), heart failure and hypertension (possibly through increased sympathetic activation)	Enhanced propensity to ectopy
Gap-junction redistribution	AF	Conduction disturbances
Myocyte alterations		
Apoptosis and necrosis	Coronary artery disease, heart failure (through cardiomyocyte death and atrial scarring)	May induce replacement fibrosis
Myocyte hypertrophy	Atrial dilatation, AF	Aggravates conduction disturbances
Endothelial and vascular alterations		
Microvascular changes	Atherosclerosis, coronary and peripheral artery disease, possibly atrial fibrillation	Aggravation of atrial ischaemia, heterogeneity of electrical function, structural remodelling
Endocardial remodelling		Enhanced risk for thrombus formation
Changes of the autonomic nervous system		
Sympathetic hyperinnervation	Heart failure, hypertension	Enhanced propensity to ectopy

AF, atrial fibrillation

있는 경우 2배 이상 증가하는 것으로 나타났다. 그러나 심방의 빠른 맥박 사건 발생과 뇌경색 발생 사이의 시간적 연관성은 아직까지는 불명확하므로 심방세동과 같이 치료해야 하는지에 대해서는 연구가 진행 중이다.

뇌경색을 경험한 환자에서 체계적인 심전도 모니터링을

시행한 경우 심방세동이 발견되는 가능성은 11–24%로 연구에 따라서 그 차이가 크다. 그 중 여러 검사에서 원인을 찾을 수 없는 특발성 뇌경색(cryptogenic stroke)의 경우 심방세동을 확진하기 위해 장기간에 걸친 심전도 모니터링을 하는 것이 도움이 될 수 있다.¹¹

결론

지금까지 심방세동의 병태생리와 진단에 대해서 2016년 유럽심장학회 치료지침을 기반으로 하여 새롭게 밝혀진 내용들을 간단히 살펴 보았다. 심방세동의 병태생리는 아직 까지 밝혀내지 못했거나 연구가 진행 중인 부분이 많지만, 다양한 심방세동의 양상에 따라서 그와 같은 양상을 나타내게 하는 환자 개개인의 유전적, 대사적, 환경적 특성을 찾고, 그에 맞게 적합한 치료를 찾기 위한 노력이 필요하다. 심방세동의 진단에 있어서는 임상적으로 아직 진단되지 않은 심방세동을 조기에 효과적으로 찾아낼 수 있는 방법과 찾아낸 이후의 적절한 치료와 그것의 효용성에 대한 연구가 필요하다.

References

- 1) Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291:2851-2855.
- 2) Gudbjartsson DE, Arnar DO, Helgadottir A, Gretarsdottir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjansson K, Palsen A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Palsdottir E, Helgason A, Sigurjonsdottir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RC, Ellinor PT, Thorgeirsson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007;448:353-357.
- 3) Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265-325.
- 4) Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XH, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:145-156.
- 5) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666.
- 6) Greiser M, Kerfant BG, Williams GS, Voigt N, Harks E, Dibb KM, Giese A, Meszaros J, Verheule S, Ravens U, Allesie MA, Gammie JS, van der Velden J, Lederer WJ, Dobrev D, Schotten U. Tachycardia-induced silencing of subcellular Ca^{2+} signaling in atrial myocytes. *J Clin Invest*. 2014;124:4759-4772.
- 7) Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:406-426.
- 8) Igarashi T, Finet JE, Takeuchi A, Fujino Y, Strom M, Greener ID, Rosenbaum DS, Donahue JK. Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125:216-225.
- 9) Hagendorff A, Schumacher B, Kirchhoff S, Luderitz B, Willecke K. Conduction disturbances and increased atrial vulnerability in Connexin40-deficient mice analyzed by transesophageal stimulation. *Circulation*. 1999;99:1508-1515.
- 10) Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:377-387.
- 11) Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.