



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](#)

의학석사 학위논문

심방세동 중 복잡 파쇄형 전기도와
심방 심근의 두께 및 섬유화
정도와의 연관성에
대한 연구

2020 년 8 월

서울대학교 대학원
의학과 중개의학전공
이 태 민

심방세동 중 복잡 파쇄형 전기도와
심방 심근의 두께 및 섬유화
정도와의 연관성에
대한 연구

지도교수 오 세 일

이 논문을 의학 석사 학위논문으로 제출함

2020 년 7 월

서울대학교 대학원

의학과 중개의학전공

이 태 민

이 태 민의 석사 학위논문을 인준함

2020 년 7 월

위 원 장	김 명 아	(인)
부 위 원 장	오 세 일	(인)
위 원	구 본 권	(인)

Abstract

Association of Complex Fractionated Electrograms with Atrial Myocardial Thickness and Fibrosis

Tae-Min Rhee

Department of Translational Medicine

The Graduate School

Seoul National University College of Medicine

Although ablation of complex fractionated atrial electrograms (CFAE) in atrial fibrillation (AF) is one of strategies for atrial substrate modification, mechanism behind CFAE as an electrophysiological substrate remains unclear. We investigated structural differences between CFAE sites and their matched non-CFAE sites by comparing their histopathologic characteristics in canine AF models. Atrial electrograms of four dogs were obtained from the epicardial site. AF was induced through burst atrial pacing at 600 bpm for 30 minutes. CFAE sites were identified during AF according to patterns on the electrograms, and their matched non-CFAE sites were selected at the adjacent region within 5 mm from each CFAE site. Tissues were harvested at CFAE sites and their matched non-CFAE sites at various locations in both atria. Histopathologic

differences were identified between CFAE and non-CFAE sites. A total of 24 atrial tissues (12 with CFAE, 12 with non-CFAE) were evaluated. The atrial myocardium was significantly thicker at CFAE sites ($1757.5 \pm 560.5 \mu\text{m}$) than at non-CFAE sites ($1279.5 \pm 337.2 \mu\text{m}$) ($p=0.036$). The atrial myocardium at CFAE sites was filled with significantly larger amounts of fibrotic tissues than at non-CFAE sites ($22.8 \pm 6.9\%$ versus $7.2 \pm 4.7\%$, $p < 0.001$). Results were consistent across various tissue locations. The distribution of autonomic nerve innervation was similar between CFAE and non-CFAE sites. This study could provide a better understanding of histological characteristics of CFAE sites that showed a thicker wall and greater amount of fibrosis. These findings may be associated with the development of CFAE and its pathophysiological contribution to AF.

Key Words: atrial fibrillation, complex fractionated electrograms, radiofrequency catheter ablation, fibrosis

Student Number: 2015-22435

목차

1. 서론	1
2. 연구 방법	2
3. 결과	5
4. 고찰 및 결론	15
5. 참고문헌	22

서론

고주파 절제술 (radiofrequency ablation)은 지속성 심방 세동 (persistent atrial fibrillation)에 대한 중요한 치료 전략 중 하나이지만, 여전히 그 결과가 만족스럽지 못한 경우가 많다. (1) 비-발작성 (non-paroxysmal) 심방 세동의 재발률과 장기 예후를 개선하기 위해 여러 심방 기질 수정 (substrate modification) 전략들이 시도되어 왔다. Nademanee 등은 복잡 파쇄형 전기도 (complex fractionated atrial electrograms, CFAE)를 보이는 부위가 치료에 반응하지 않는 심방 세동 환자에서 고주파 절제술의 목표 지점이 될 수 있으며, 복잡 파쇄형 전기도 유도하 고주파 절제술을 추가하는 것은 단순 폐정맥 격리술 (pulmonary vein isolation)만 시행하는 것에 비해 높은 시술 성공률을 보인다는 사실을 보고하였다. (2,3) 높은 시술 성공률과 단기간의 재발률 감소에도 불구하고, 폐정맥 격리술에 추가로 시행하는 복잡 파쇄형 전기도 부위 절제술은 단순 폐정맥 격리술에 비해 우월한 장기 성적을 보이는 데는 실패했다. (4,5) 그러나, 장기 지속성 심방세동 환자에서 단계적 접근 방법으로서 시행되는 추가적인 복잡 파쇄형 전기도 부위 절제술을 통해 80% 이상에서 심방세동을 심방빈맥이나 동율동으로 전환시킬 수 있다는 보고도 있었다. (6) 즉, 절제술 후 재발한 심방세동 환자나 장기 지속성의 치료 불응성 심방세동 환자에서 복잡 파쇄형 전기도는 추가적인 기질 목표로서 여전히 그 의미를 가진다.

그러나 복잡 파쇄형 전기도의 병태생리학적 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으며, 복잡 파쇄형 전기도를 보이는 부위의 구조적 특징과 심방 세동 사이의 연관성에 대해서도 알려진 바가 없다. 심장 전기생리학적 기질로서 복잡 파쇄형 전기도 영역의 조직학적 특성은 보다 명확히 밝혀질 필요가 있으며, 이를 통해 복잡 파쇄형 전기도가 심방세동의 절제술 전략에 있어 추가적으로 가질 수 있는 임상적 의미에 대해서도 고찰이 필요하다. 본 연구진은 복잡 파쇄형 전기도 영역과 비-복잡 파쇄형 전기도 영역의 조직병리학적 특징 비교를 통해 두 영역의 구조적 차이에 대해 연구해 보고자 하였다.

연구 방법

동물 실험 준비

본 연구의 연구 계획서는 서울대학교 IACUC (Seoul National University Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인을 받았다. (승인 번호 16-0136-S1A0) 총 4마리, 20-25 kg 정도의 잡종견이 실험에 사용되었다. 통상적인 동물 실험에 있어 승인된 절차에 따라, 모든 실험견들은 티오펜탈 정맥주사 20 mg/kg로 마취되었고, 1-2% isofluorane/O₂ 혼합 기체를 통한 가스 마취 상태를 유지하며 기관내 도관이 삽관되어 기계 호흡을 적용하였다. 모든 절차는 실험견의 통증, 불편감, 손상 및 상처 등을 최소화하는 방향으로 진행되었다. 표준 체표면 심전도를 실험 과정

전체에 걸쳐 지속적으로 감시하였고, 간헐적으로 동맥혈 가스 분석 결과를 활용한 기계 호흡 조절을 통해 실험 도중 발생하는 대사 이상을 교정하였다. 전기 가열 패드를 이용하여 실험견의 체온을 36-37℃로 유지하였다. 전기생리학적 연구 (electrophysiologic study) 및 조직 채취를 위해, 중앙 흉골 절개술 및 심낭 절제술을 통해 실험견의 심장에 직접 접근하였다. 전기생리학적 연구를 위한 심외막의 패치 전극들은 심방 외벽에 봉합하여 고정하였다.

전기생리학적 연구 절차

Prucka Cardiolab EP System (GE Medical Systems, Fairfield, CT, USA)을 이용하여 심방 전기도를 증폭한 후 0.05에서 500 Hz 사이로 걸러냈으며, 이를 화면에 표시하면서 동시에 기록, 저장하였다. 심방 페이스는 기본 임계값의 2배로 시행되었다. 2 mm의 말단 전극과, 1 mm의 밴드형 전극, 그리고 2 mm의 전극간 간격을 갖는 표준 진단용 카테터를 이용하여 심외막의 양극 전기도를 기록하였다. (Livewire, St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA)

심방 세동의 유발과 복잡 파쇄형 전기도 인식 프로토콜

30분간 600-bpm의 심방 페이스를 통해 심방 세동을 유도하였고, 최소 10분 이상 심방 세동이 지속된 경우만 분석에 활용하였다.

복잡 파쇄형 전기도 영역은 전기도의 패턴에 따라 정의되었다. 다음의 두 가지 특징을 동시에 가지는 경우 복잡 파쇄형 전기도로 간주되었다: 1) 2회 이상의 편향으로 구성된 파쇄형 전기도, 그리고/또는 10초 이상 지속되는 활성화된 복합체 (prolonged activation complex)의 연속적인 기준선에 대한 편향; 2) 10초 이상의 시간 동안 평균적으로 매우 짧은 사이클 길이 (≤ 120 ms)를 갖는 심방의 전기도. 비전형적인 영역을 배제하고 명확한 파쇄 형태를 확인하기 위해, 복잡 파쇄형 전기도 여부를 판정하는 시간은 10초로 하였다. 또한, 이에 상응하는 비-복잡 파쇄형 전기도 영역을 각각의 복잡 파쇄형 전기도 영역으로부터 5 mm 이내의 인접한 부분에서 선택하였다.

조직병리학적 검사

양측 심방의 다양한 부위에서 복잡 파쇄형 전기도 영역, 비-복잡 파쇄형 전기도 영역에 해당하는 심근 조직들을 채취하였다. 절제된 두 영역의 조직들은 염색과 조직병리학적 검사를 위해 4% 포르말린 용액에 48시간 이상 고정 처리되었다. 마이크로톰으로 확보된 조직을 2 mm 두께로 절단하였고, 헤마톡실린-에오신 (hematoxylin-eosin), 마손 트리크롬 (Masson's trichrome), 티로신 하이드록실라제 (tyrosine hydroxylase), 콜린 아세틸트랜스퍼라제 (choline acetyltransferase) 4가지 시약으로 염색하였다. 현미경 관찰 사진은 40배, 100배 및 200배율의 디지털 사진으로 촬영하였고 (BX51TF; Olympus, Tokyo, Japan), 이미지

분석 소프트웨어 (ImageJ, National Institutes of Health, USA)를 통한 정량적인 분석을 위해 컴퓨터로 전송되었다. 심방 심근의 두께는 40배율에서 헤마톡실린-에오신으로 염색된 조직으로 측정하였다. 심방 심근 섬유화의 정도를 정량적으로 측정하기 위해, 모든 마손 트리카롬으로 염색된 섹션에 대해 200배율 하에서 3개 내지 5개의 시야를 무작위로 선택하였고, 각각의 섹션에서 전체 면적에 대한 섬유화 면적의 비율을 계산하였다. 심방 심근에서 티로신 하이드록실라제 및 콜린 아세틸트랜스퍼라제 염색의 정도를 확인함으로써 교감 및 부교감 신경의 분포에 대해 정량적으로 분석하였다.

통계 분석

연속형 변수는 평균 \pm 표준편차로 표기하고 대응 표본 t 검정을 이용하여 분석하였다. 모든 확률 값들은 양측성으로 p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. 통계 분석은 SPSS 통계 패키지 버전 19.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA)을 사용하여 수행하였다.

결과

다양한 심방 심근 조직 내 복잡 파쇄형 전기도의 분포

총 24개의 심방 심근 조직 (12개의 복잡 파쇄형 전기도 영역과 12개의 대응되는 비-복잡 파쇄형 전기도 영역)을 분석하였다. 표 1에 분석한 조직들의 해부학적 위치와 분포에 대해 기술하였다. 12개의 복잡 파쇄형 전기도 영역들 중 7개는 우심방 (우-전 신경총 [anterior right ganglionated plexus] 근위부 전외측 벽, 종말구 [sulcus terminalis] 영역, 동방 결절 영역)에, 5개는 좌심방 (마살 인대 중간 부분, 좌심방 후벽, 좌심방 천장 영역, 좌폐정맥강)에 위치하였다.

표 1. 복잡 파쇄형 전기도 영역과 비-복잡 파쇄형 전기도 영역의 해부학적 분포

위치	복잡 파쇄형 전기도 영역 (n = 12)	비-복잡 파쇄형 전기도 영역 (n = 12)
우심방		
우-전 신경총 근위부 전외측 벽	2	2
종말구 영역	3	3
동방 결절 영역	2	2
좌심방		
마살 인대 중간 부분	2	2
좌심방 후벽	1	1
좌심방 천장 영역	1	1
좌폐정맥강	1	1

복잡 파쇄형 전기도 여부에 따른 심방 심근의 두께 및 섬유화 정도의 차이

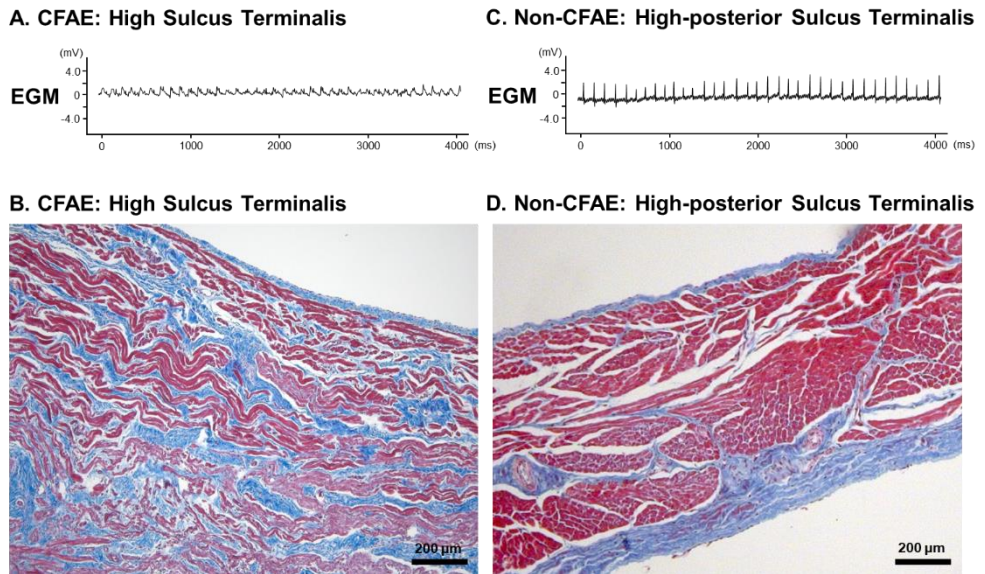
표 2에 복잡 파쇄형 전기도 영역과 비-복잡 파쇄형 전기도 영역의 조직병리학적 차이에 대해 요약하여 기술하였다. 심방 심근은 복잡 파쇄형 전기도 영역에서 ($1757.5 \pm 560.5 \mu\text{m}$) 이에 대응되는 비-복잡 파쇄형 전기도 영역 ($1279.5 \pm 337.2 \mu\text{m}$)에 비해 유의하게 두꺼웠다. ($p=0.036$) 좌심방 및 우심방 각각의 하위 그룹 분석에서도 같은 경향성이 확인되었다. 특히, 심방 심근 두께의 차이는 우심방의 동방 결절 영역과 (복잡 파쇄형 전기도 영역, $1536.5 \pm 114.7 \mu\text{m}$; 비-복잡 파쇄형 전기도 영역, $825.5 \pm 134.3 \mu\text{m}$) 우-전 신경총 근위부 전외측 벽 (복잡 파쇄형 전기도 영역, $1935.9 \pm 539.2 \mu\text{m}$; 비-복잡 파쇄형 전기도 영역, $1409.3 \pm 275.7 \mu\text{m}$)에서 가장 컸다. 양 군 간의 정량적 섬유화 정도 또한 의미있는 차이를 보였다. 복잡 파쇄형 전기도 영역의 심방 심근은 대응되는 비-복잡 파쇄형 전기도 영역에 비해 유의하게 높은 비율의 섬유화 조직으로 구성되어 있었다. (복잡 파쇄형 전기도 영역, $22.8 \pm 6.9\%$; 비-복잡 파쇄형 전기도 영역, $7.2 \pm 4.7\%$, $p<0.001$) (그림 1) 좌심방 및 우심방의 모든 영역에서 같은 결과가 나타났다. 특히 좌심방 후벽 부위에서 이 차이가 두드러지게 확인되었다. (복잡 파쇄형 전기도 영역, 30.3% ; 비-복잡 파쇄형 전기도 영역, 6.6%)

표 2. 복잡 파쇄형 전기도 여부에 따른 조직병리학적 특성

	심방 심근 두께 (μm)			심방 심근 섬유화 비율 (%)		
	복잡 파쇄형	비-복잡 파쇄형	P	복잡 파쇄형	비-복잡 파쇄형	P
	전기도 영역 (n = 12)	전기도 영역 (n = 12)		전기도 영역 (n = 12)	전기도 영역 (n = 12)	
전체 조직	1757.5 \pm 560.5	1279.5 \pm 337.2	0.036	22.8 \pm 6.9	7.2 \pm 4.7	< 0.001
우심방	1678.6 \pm 599.3	1192.4 \pm 293.9	0.088	23.4 \pm 6.5	8.2 \pm 5.8	0.001
우-전 신경총 근위부 전외측 벽	1935.9 \pm 539.2	1409.3 \pm 275.7	0.529	22.1 \pm 4.1	6.3 \pm 0.5	0.130
종말구 영역	1621.0 \pm 821.5	1267.4 \pm 204.1	0.498	26.5 \pm 7.9	10.1 \pm 8.3	0.061

동방 결절 영역	1536.5 ± 114.7	825.5 ± 134.3	0.012	18.5 ± 2.3	6.5 ± 1.3	0.134
좌심방	2073.0 ± 253.7	1627.7 ± 339.8	0.086	21.8 ± 8.1	5.5 ± 1.5	0.006
마살 인대 중간 부분	1893.6 ± 0.0	1387.4 ± 0.0	–	15.9 ± 10.7	4.0 ± 1.0	0.335
좌심방 후벽	–	1395.7 ± 0.0	–	30.3 ± 0.0	6.6 ± 0.0	–
좌심방 천장 영역	2252.4 ± 0.0	1868.0 ± 0.0	–	24.6 ± 0.0	6.9 ± 0.0	–
좌폐정맥강	–	872.8 ± 0.0	–	22.2 ± 0.0	6.3 ± 0.0	–

그림 1. 복잡 파쇄형 전기도와 비-복잡 파쇄형
 전기도 영역의 대표 전기도와 심방 심근의
 섬유화 정도에 대한 예시



(A, B) 상방 종말구에 위치한 복잡 파쇄형 전기도 영역의 전기도와 마손 트릭롬 염색 조직 (100 배율)과, (C, D) 5 mm 이내 인접한 상방 종말구 후방에 위치한 비-복잡 파쇄형 전기도 영역의 전기도와 마손 트릭롬 염색 조직 (100 배율). 심방 조직의 섬유화 정도는 복잡 파쇄형 전기도 영역에서 34.5%, 비-복잡 파쇄형 전기도 영역에서 2.0%로 측정되었다.

자율신경계 신경 분포

신경 섬유 밀도의 정량적인 분석을 통해 확인한 자율신경계의 신경 분포는, 교감 신경계 (복잡 파쇄형 전기도 영역, $1128.1 \pm 186.5 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$; 비-복잡 파쇄형 전기도 영역, $1170.4 \pm 187.1 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$, $p=0.570$) 및 부교감 신경계 (복잡 파쇄형 전기도 영역, $299.0 \pm 106.4 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$; 비-복잡 파쇄형 전기도 영역, $373.7 \pm 136.8 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$, $p=0.145$) 모두에서 복잡 파쇄형 전기도 영역과 이에 대응되는 비-복잡 파쇄형 전기도 영역 사이에 의미있는 차이를 보이지 않았으며, 이 결과는 분석한 다양한 심방 조직의 위치와 무관하게 일관적으로 확인되었다. (표 3)

표 3. 복잡 파쇄형 전기도 여부에 따른 자율 신경계 분포의 비교

	교감 신경계 밀도 ($\mu\text{m}^2/\text{mm}^2$)			부교감 신경계 밀도 ($\mu\text{m}^2/\text{mm}^2$)		
	복잡 파쇄형 전기도 영역 (n = 12)	비-복잡 파쇄형 전기도 영역 (n = 12)	P	복잡 파쇄형 전기도 영역 (n = 12)	비-복잡 파쇄형 전기도 영역 (n = 12)	P
전체 조직	1128.1 ± 186.5	1170.4 ± 187.1	0.570	299.0 ± 106.4	373.7 ± 136.8	0.145
우심방	1113.3 ± 196.7	1125.5 ± 167.0	0.878	295.1 ± 118.3	369.1 ± 152.5	0.240
우-전 신경총 근위부 전외측 벽	1080.5 ± 63.7	1102.8 ± 259.2	-	348.1 ± 135.8	325.9 ± 86.3	-
종말구 영역	1038.9 ± 152.2	1102.8 ± 77.7	-	219.4 ± 99.1	366.7 ± 227.9	-

동방 결절 영역	1327.8 ±	1216.6 ±	—	366.7 ± 62.9	438.9 ± 7.9	—
	385.0	102.1				
좌심방	1157.8 ±	1260.0 ±	0.567	316.7 ± 23.6	394.4 ± 7.9	0.177
	181.6	211.5				
마살 인대 중간 부분	1194.4 ± 7.9	1316.6 ± 23.6	—	—	—	—
좌심방 후벽	1311.1 ± 0.0	1200.0 ± 0.0	—	333.3 ± 0.0	388.9 ± 0.0	—
좌심방 천장 영역	1244.4 ± 0.0	944.4 ± 0.0	—	—	—	—
좌폐정맥강	844.4 ± 0.0	1522.2 ± 0.0	—	300.0 ± 0.0	400.0 ± 0.0	—

고찰 및 결론

연구의 주요 결과

본 연구에서, 복잡 파쇄형 전기도는 좌심방 및 우심방 전반에 걸친 다양한 부위에서 관찰되었다. 인접한 위치에서 대응되는 비-복잡 파쇄형 전기도 영역과 비교하여, 복잡 파쇄형 전기도 영역에서는 심방 심근의 두께가 더 두껍고, 섬유화된 심근 조직의 비율이 더 높은 것으로 확인되었다. 그러나, 자율신경계의 분포는 양 군 사이에 의미있는 차이를 보이지 않았다.

복잡 파쇄형 전기도 영역의 조직병리학적 특성

복잡 파쇄형 전기도 영역은 낮은 전압과 느린 전도 속도를 보이는 것으로 알려져 있다. (7) 또한, 복잡 파쇄형 전기도 영역에서 관찰되는 국소적인 방출과 전파 단절 및 융합, 피보팅 활성화 양상은 심방 세동의 유지에 기여하는 것으로 보인다. (8) 복잡 파쇄형 전기도 영역은 세동형 파동의 재진입이나, 같은 장소에서 시간차를 둔 다른 파동의 중첩 현상을 나타내는 지표일 수 있다. (1) 또한 이 영역은 안정적인 박동 형성 구동점 (rotor)이라기보다는, 구동점의 경계에 있거나, 이동하는 구동점 혹은 파동 절단과 연관이 있을 수 있다. (9) 본 연구진의 기존 연구에서, 복잡 파쇄형 전기도 영역은 심방 세동 동지 (atrial fibrillation nest)와는 다른 심방 세동의 기질임을 밝힌 바 있다. (10) 한 컴퓨터 시뮬레이션 연구에서는 복잡 파쇄형 전기도가 전기적 활성화 체계보다는 심방

기질의 조직적 특성에 보다 강하게 연관되어 있을 것이라는 결과를 보였다. (11) 즉, 복잡 파쇄형 전기도 영역은 심근 자체의 복합적인 구조적 특징과 밀접한 연관이 있을 가능성이 있다. You 등은 병리학적 연구를 통해 복잡 파쇄형 전기도 영역의 심근이 보다 이질적으로 구성되어 있고 세포 간 물질이 많다고 보고한 바 있다. (12) 그러나, 현재까지 복잡 파쇄형 전기도 영역의 조직병리학적 특성에 대해 분석한 연구는 이 연구뿐이며, 정성적인 분석만을 시행하였다. 본 연구에서 우리는 복잡 파쇄형 전기도 영역과 인접한 비-복잡 파쇄형 전기도 영역의 정량적인 대응 분석을 통해, 복잡 파쇄형 전기도 영역의 조직병리학적 특성에 대해 명확하게 제시하였다.

먼저, 우리는 복잡 파쇄형 전기도 영역의 조직학적 특성 중 하나로써 보다 두꺼운 심방 심근의 두께를 확인하였다. Park 등의 심장 전산화 단층 촬영 연구에 따르면, 심방 중격의 두께가 복잡 파쇄형 전기도 영역의 정도 및 고주파 절제술의 단기 시술 성공률과 연관이 있었다. (13) 또한, 다른 연구에서도 본 연구의 결과와 유사하게, 심장 전산화 단층 촬영 결과 좌심방의 벽 두께가 복잡 파쇄형 전기도 부위에서 (3.0 ± 1.0 mm) 비-복잡 파쇄형 전기도 부위보다 (2.2 ± 0.9 mm) 두꺼운 것으로 나타났다. (14) 이러한 결과들은 심방의 심근 두께가 복잡 파쇄형 전기도와 밀접한 연관이 있음을 시사한다. 또한 복잡 파쇄형 전기도 영역의 조직 구성과 배열이 보다 이질적으로 구성되어 있을 가능성도 시사하며, 이는 심방 세동과 심방 기질의 고주파 절제술의 성공 여부에도

의미있는 영향을 주는 요소일 수 있다.

또한, 우리는 높은 심방 심근의 섬유화 정도가 복잡 파쇄형 전기도 영역의 또 다른 조직병리학적 특징임을 확인하였다. 섬유화는 이미 여러 동물 심방 세동 모델 연구와 인간에서의 연구들에서 심방 세동 기질의 중요한 부분 중 하나로 제시되어 왔다. (15) 뿐만 아니라, 조직의 구조적인 이질성, 즉 무작위적인 미세 조직의 변화 등은 복잡 파쇄형 전기도 뿐만 아니라 지속성 심방 세동을 유발하는 주된 병태생리학적 기전으로 보고되어 왔다. (16) 특히 복잡 파쇄형 전기도 영역 기저의 구조적 이상에는 섬유화 조직의 증가와 코넥신 43 (connexin 43) 단백질의 발현 감소가 기여할 것이라는 보고도 있었다. (17) Jacquement 등은 컴퓨터 미세 구조 모델링 연구에서 미세 섬유화가 복잡 파쇄형 전기도의 생성에 기여할 수 있다고 주장하였다. (18) 단순한 콜라겐 축적에 더하여, 심방에서의 섬유아세포 (fibroblast)의 증식 역시 복잡 파쇄형 전기도의 생성에 영향을 미치는 것으로 나타났다. (19) 본 연구에서 심방 심근의 높은 섬유화 비율이 복잡 파쇄형 전기도의 미세적 특징 중 하나임을 밝힘으로써, 우리는 복잡 파쇄형 전기도 유도 하 심방 세동 고주파 절제술이 효과를 보일 수 있는 기전에 대해 보다 정확하게 이해할 수 있게 되었다. 그러나, 본 연구 및 기존 연구들의 결과와는 반대로 한 좌심방 벽의 구성 성분에 대한 심장 자기 공명 영상의 지연 가돌리늄 증강 (late gadolinium enhancement) 영상 분석 연구에서는, 복잡 파쇄형 전기도 영역이 섬유화된 영역보다 정상적인 심방 심근 기질에 더욱

밀접하게 연관되어 있다고 보고하였다. (20) 비록 일관적이지 않은 보고도 존재하지만, 적어도 섬유화 여부가 복잡 파쇄형 전기도 영역과 연관이 있는 것은 분명하며, 이는 후속 연구들을 통해 더욱 명확하게 밝혀져야 할 것이다.

복잡 파쇄형 전기도 형성에 있어 자율신경 계통이 미치는 영향에 대해서도 알려져 있다. (21) 그러나, 신경 섬유의 밀도에 대한 정량적 분석을 통한 자율신경계의 분포를 확인한 결과, 본 연구에서는 복잡 파쇄형 전기도 영역과 비-복잡 파쇄형 전기도 영역 사이에 의미있는 차이가 관찰되지 않았다. 그러나, 본 연구에서 자율신경계의 분포에 대한 분석은 신경 섬유의 밀도에만 국한되어 있었기 때문에, 후속 연구를 통해 신경절 신경총 (ganglionated plexus)의 분포 및 숫자 등을 포함하는 보다 포괄적인 정량적 신경 분포 분석이 필요하다.

임상적 적용

복잡 파쇄형 전기도에 대한 심방 세동 고주파 절제술의 임상 연구 결과들은 특히 장기적인 측면에서 일관적이지 않다. Nademanee 등은 복잡 파쇄형 전기도 목표의 고주파 절제술이 갖는 임상적 이득에 대해 최근까지 연속적으로 연구들을 발표하고 있다. (2,3,22) 반면, STAR AF II, BOCA, CHASE AF 임상 시험 등에서는 복잡 파쇄형 전기도 영역을 폐정맥 격리술에 추가하는 것이 장기적으로는 이득이 없다는 결과들을 보였다. (23-25) 이를 종합한 메타 분석들에서도 아직 결론을 내릴만한 결과를 보여주지

못하였다. (4,5,26) 그러나, 재발성 또는 치료 불응성 심방세동 환자나 장기 지속성 심방세동 환자에서 추가적인 기질 수정 목표에 대한 절제술의 효과에 대해서는 여전히 근거가 많이 부족하여 후속 연구들을 요한다.

특히, 현재까지 어떻게 복잡 파쇄형 전기도 영역이 심방 세동의 기질로서 기능하는지 불분명했고, 복잡 파쇄형 전기도 영역을 목표로 하는 심방 세동 고주파 절제술이 심방 세동을 종결시키는데 어떤 기전으로 작용하는지 역시 잘 알려지지 않았다. 본 연구 결과는 복잡 파쇄형 전기도 영역의 조직학적 특성에 대해 그에 상응하는 인접 부위의 비-복잡 파쇄형 전기도 영역과의 비교를 통해 잘 보여주었으며, 적어도 심방 심근의 두께와 심근의 섬유화 정도가 복잡 파쇄형 전기도 영역과 밀접한 연관이 있다는 사실은 분명해졌다. 그러나, 본 연구를 통해 밝혀진 동물에서의 조직학적 특성들이 실제 심방세동을 이환하고 있는 사람에서 복잡 파쇄형 전기도 부위의 특성과 일치하는지는 불명확하므로 인간을 대상으로 하는 후속 연구가 필요하다. 이를 위해서는 실시간으로 복잡 파쇄형 전기도 부위를 측정하면서 그에 해당되는 정확한 위치를 표기하여 조직을 확보해야 하겠으나 실제 환자를 대상으로 하기에는 윤리적, 기술적으로 여러 제한점이 예상된다. 전산화 단층 촬영 (CT)이나 심장내초음파 (intracardiac echocardiography)를 활용하여 간접적으로 심방 벽의 조영증강 정도, 초음파음영의 차이를 확인해 볼 수 있겠으나, 조직 해상도가 낮아 정량화를 통한 정밀한 비교 연구가 어렵다. 고해상도 심장 자기 공명 영상 (MRI)의 가돌리늄

지연 영상 및 T1 매핑 등으로 기본 영상을 확보하고, 전기생리학적 검사시 심장내초음파를 병행함으로써 영상 진단기법의 한계를 상호 보완하고 정밀도를 높일 수 있을 것이다. 이러한 방법을 통해 복잡 파쇄형 전기도 영역의 영상 검사상 특성을 여러 영상 검사 기법을 통해 동시에 확인, 비-복잡 파쇄형 전기도 영역의 특성과 비교함으로써 본 연구의 결과를 재현하는 후속 연구를 계획해 볼 수 있을 것이다.

이러한 연구를 통해 인간 대상 연구에서도 유사한 조직학적 특성이 확인된다면, 사전 영상 검사에서 심방 벽 두께나 조영증강 정도가 다른 부위를 파악하고, 절제술시 해당 부위에서 지속적으로 활성화되는 복잡 파쇄형 전기도 여부를 확인하여 추가 절제 목표로 삼는 방법을 절제술 후 재발한 경우나 장기 지속성 심방세동 환자에서 새로운 절제술 전략으로 삼고 임상 연구를 계획해 볼 수 있을 것이다.

연구의 제한점

본 연구는 전임상 동물 실험 연구로서, 이 결과가 실제 임상에 직접적으로 적용되기는 어렵다. 우선, 정상적으로 건강한 실험견에 심방 세동을 유발하는 것은 실제 인간에서 발생하는 심방 세동과 양상이 다를 수 있다. 둘째, 모든 전기도는 심외막의 전극을 통해 확보되었기 때문에, 인간에서와 같이 심내막의 전기도를 도식화하는 것은 본 연구의 결과와는 다소 다르게 나타날 수 있다. 셋째, 복잡 파쇄형 전기도 영역은 시간에 따라 변화할 수 있으므로, 본 연구의

결과 해석에 있어 다소 짧은 전기도 측정 시간과 이에 따른 시공간적 불안정성에 대해서도 고려가 필요하다. 넷째, 일부 복잡 파쇄형 전기도 영역, 특히 좌심방 후벽 및 좌폐정맥강의 경우 채취 과정에서 조직이 일부 손상되면서 정확한 심방 심근 두께의 측정이 어려웠기 때문에 최종 분석에서 제외되었다. 다섯째, 본 연구에서 복잡 파쇄형 전기도를 정의함에 있어 가장 대표적인 Nademanee 등이 제시한 기준을 사용하였다. (1) 그러나, Rostock 등은 복잡 파쇄형 전기도를 등전선으로부터 2개 이상의 편향을 나타내는 분쇄 전위 그리고/또는 등전선 없이 연속적인 전기 활동을 보이는 전위로 정의하였다. (27) 반면 Oral 등은, 관정맥동에서 120 ms보다 짧은 주기를 갖는 전기도, 또는 파쇄되거나 연속적인 전기적 활동을 보이는 전기도로 정의하였다. (28) 이렇게 복잡 파쇄형 전기도의 정의가 연구마다 통일되어 있지 않기 때문에, 본 연구의 결과가 모든 복잡 파쇄형 전기도 관련 연구들에 확장 적용되기는 어렵다.

결론

복잡 파쇄형 전기도 영역이 비-복잡 파쇄형 전기도 영역과 대응 비교시 보이는 가장 중요한 조직병리학적 특성은 보다 두꺼운 심방 심근과 보다 많은 양의 섬유화된 조직으로 확인되었다. 본 연구의 결과는 복잡 파쇄형 전기도가 심방 세동의 고주파 절제술 목표로서 적용될 수 있는 병태생리학적 기전에 대해 보다 명확히 제시하였다.

참고문헌

1. Aksu T, Guler TE, Yalin K, Oto A. Unanswered Questions in Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:1269–1278.
2. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044–2053.
3. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, Karwecki M, Moran MD, Visessook N, Michael AD, Ngarmukos T. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:843–849.
4. Fadahunsi O, Talabi T, Olowoyeye A, Iluyomade A, Shogbesan O, Donato A. Ablation of Complex Fractionated Atrial Electrograms for Atrial Fibrillation Rhythm Control: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016;32:791–802.
5. Scott PA, Silberbauer J, Murgatroyd FD. The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2016;18:359–367.

6. Michel Haïssaguerre, Prashanthan Sanders, Méléze Hocini, Yoshihide Takahashi, Martin Rotter, Frederic Sacher, Thomas Rostock, Li-Fern Hsu, Pierre Bordachar, Sylvain Reuter, Raymond Roudaut, Jacques Clémenty, Pierre Jaïs. Catheter Ablation of Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation: Critical Structures for Termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1125–1137.
7. Park JH, Pak HN, Kim SK, Jang JK, Choi JI, Lim HE, Hwang C, Kim YH. Electrophysiologic characteristics of complex fractionated atrial electrograms in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:266–272.
8. Yamabe H, Morihisa K, Tanaka Y, Uemura T, Enomoto K, Kawano H, Ogawa H. Mechanisms of the maintenance of atrial fibrillation: role of the complex fractionated atrial electrogram assessed by noncontact mapping. *Heart Rhythm* 2009;6:1120–1128.
9. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, Warren M, Vaidyanathan R, Auerbach D, Pandit S, Vikstrom KL, Ploutz-Snyder R, Talkachou A, Atienza F, Guiraudon G, Jalife J, Berenfeld O. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation* 2006;113:626–633.

10. Oh S, Kong HJ, Choi EK, Kim HC, Choi YS. Complex fractionated electrograms and AF nests in vagally mediated atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1497–1503.
11. Varela M, Aslanidi OV. Role of atrial tissue substrate and electrical activation pattern in fractionation of atrial electrograms: a computational study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014;2014:1587–1590.
12. You DJ, Chang D, Zhang SL, Yang DH, Gao LJ, Yin XM, Chu ZL, Xia YL, Wang YC, Dong YX, Yang YZ. Substrate of complex fractionated atrial electrograms: evidence by pathologic analysis. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:4393–4397.
13. Park YM, Park HC, Ban JE, Choi JI, Lim HE, Park SW, Kim YH. Interatrial septal thickness is associated with the extent of left atrial complex fractionated atrial electrograms and acute procedural outcome in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1700–1707.
14. Wi J, Lee HJ, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee M, Kim YJ, Joung B. Complex fractionated atrial electrograms related to left atrial wall thickness. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1141–1149.
15. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, Kottkamp H, Dhein S. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004;90:400–405.

16. Haissaguerre M, Shah AJ, Cochet H, Hocini M, Dubois R, Efimov I, Vigmond E, Bernus O, Trayanova N. Intermittent drivers anchoring to structural heterogeneities as a major pathophysiological mechanism of human persistent atrial fibrillation. *J Physiol* 2016;594:2387–2398.
17. Liu X, Shi HF, Tan HW, Wang XH, Zhou L, Gu JN. Decreased connexin 43 and increased fibrosis in atrial regions susceptible to complex fractionated atrial electrograms. *Cardiology* 2009;114:22–29.
18. Jacquemet V, Henriquez CS. Genesis of complex fractionated atrial electrograms in zones of slow conduction: a computer model of microfibrosis. *Heart Rhythm* 2009;6:803–810.
19. Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Namba T, Ikeda T, Nakazawa Y, Ozawa T, Ito M, Horie M, Trayanova NA. The role of fibroblasts in complex fractionated electrograms during persistent/permanent atrial fibrillation: implications for electrogram-based catheter ablation. *Circ Res* 2012;110:275–284.
20. Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, Kim SJ, Duncan E, Miyazaki S, Sermesant M, Lehrmann H, Lederlin M, Linton N, Forclaz A, Nault I, Rivard L, Wright M, Liu X, Scherr D, Wilton SB, Roten L, Pascale P, Derval N, Sacher F, Knecht S, Keyl C, Hocini M, Montaudon M, Laurent F, Haissaguerre M, Jais P. Inverse

relationship between fractionated electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation: combined magnetic resonance imaging and high-density mapping. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:802–812.

21. Chaldoupi SM, Linnenbank AC, Wittkamp FH, Boldt LH, H VANW, VJ VAND, Doevendans PA, Hauer RN, JM DEB, Loh P. Complex fractionated electrograms in the right atrial free wall and the superior/posterior wall of the left atrium are affected by activity of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:26–33.

22. Nademanee K, Amnueypol M, Lee F, Drew CM, Suwannasri W, Schwab MC, Veerakul G. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2015;12:44–51.

23. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:1812–1822.

24. Wong KC, Paisey JR, Sopher M, Balasubramaniam R, Jones M, Qureshi N, Hayes CR, Ginks MR, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. No Benefit of Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Circumferential Pulmonary Vein Ablation

and Linear Ablation: Benefit of Complex Ablation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1316–1324.

25. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Luker J, Servatius H, Schaffer B, Moser J, Hoffmann BA, Steven D. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE–AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2743–2752.

26. Afzal MR, Samanta A, Chatta J, Ansari B, Atherton S, Sabzwari S, Turagam M, Lakkireddy D, Houmsse M. Adjunctive ablation strategies improve the efficacy of pulmonary vein isolation in non–paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta–analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15:227–235.

27. Rostock T, Rotter M, Sanders P, Takahashi Y, Jais P, Hocini M, Hsu LF, Sacher F, Clementy J, Haissaguerre M. High–density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006;3:27–34.

28. Oral H, Chugh A, Good E, Wimmer A, Dey S, Gadeela N, Sankaran S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Frederick M, Fortino J, Benloucif–Moore S, Jongnarangsin K, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation* 2007;115:2606–2612.

요약 (국문초록)

심방세동에서 복잡 파쇄형 전기도의 고주파 절제술은 심방의 기질 수정에 대한 전략 중 하나이지만, 복잡 파쇄형 전기도를 보이는 부위가 갖는 전기생리학적 특성에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 우리는 복잡 파쇄형 전기도 부위와 이에 상응하는 비-복잡 파쇄형 전기도 부위의 구조적 특징에 대해 심방세동의 실험견 모델에서 조직병리학적 검사를 통해 분석하였다. 네 마리의 실험견의 심외막 부위에서 심방의 전기도를 획득하였다. 30 분간 분당 600 회의 속도로 심방 페이스를 통해 심방세동을 유발하였다. 심외막 심방 전기도의 실시간 관찰을 통해 복잡 파쇄형 전기도 부위를 특정하였고, 해당 위치로부터 5 mm 이내에 인접한 비-복잡 파쇄형 전기도 부위를 선택하였다. 양측 심방의 다양한 위치에서 복잡 파쇄형 전기도 부위와 비-복잡 파쇄형 전기도 부위의 조직을 수확하였고, 조직병리학적 차이에 대해 분석하였다. 총 24 개의 심방 조직 (복잡 파쇄형 전기도 부위 12 개, 비-복잡 파쇄형 전기도 부위 12 개)을 분석하였다. 심방 심근 조직의 두께는 복잡 파쇄형 전기도 부위에서 ($1757.5 \pm 560.5 \mu\text{m}$) 비-복잡 파쇄형 전기도 부위 ($1279.55 \pm 337.2 \mu\text{m}$)에 비해 유의하게 두꺼웠다 ($p = 0.036$). 또한 복잡 파쇄형 전기도 부위의 심방 심근 조직은 비-복잡 파쇄형 전기도

부위에 비해 섬유화 조직의 양이 유의하게 많았다 (복잡 파쇄형 전기도 부위, $22.8 \pm 6.9\%$; 비-복잡 파쇄형 전기도 부위, $7.2 \pm 4.7\%$; $p < 0.001$). 이 결과는 다양한 심방 조직의 위치에 무관하게 일관적으로 관찰되었다. 자율 신경계의 분포는 복잡 파쇄형 전기도 부위와 비-복잡 파쇄형 전기도 부위 사이에 의미있는 차이를 보이지 않았다. 본 연구의 결과는 심방세동 모델에서 복잡 파쇄형 전기도 영역이 비-복잡 파쇄형 전기도 영역과 비교하였을 때 보다 두꺼운 심방 심근과 보다 많은 양의 섬유화된 조직으로 나타나는 조직병리학적 특성을 가진다는 사실을 밝혔다. 본 연구의 결과는 복잡 파쇄형 전기도 영역의 발생과 심방세동에 미치는 병태생리학적 기전을 설명하는 데 있어 중요한 단서를 제공한다.

주요어: 심방세동, 복잡 파쇄형 전기도, 고주파 절제술, 섬유화

학 번: 2015-22435