



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0000655
(43) 공개일자 2020년01월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/00 (2006.01) A61B 5/024 (2006.01)
A61B 5/04 (2006.01) A61B 5/0456 (2006.01)
A61B 5/0464 (2006.01) A61B 5/0472 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61B 5/0002 (2013.01)
A61B 5/024 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0072728

(22) 출원일자 2018년06월25일

심사청구일자 2018년06월25일

(71) 출원인

울지대학교 산학협력단

경기도 성남시 수정구 산성대로 553 (양지동, 울지대학교)

주식회사 사이너스

대전광역시 서구 청사로 228 ,1동713호(둔산동)

(72) 발명자

강기운

서울특별시 서초구 서초중앙로29길 28 미도아파트
306동 10호

(74) 대리인

특허법인주원

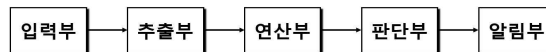
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **인공 심박동 유발 심근병 발생 모니터링 시스템**

(57) 요약

본 발명은 심전도 및 심박동기 모니터링 장치에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 심전도 데이터를 입력받는 입력부; 상기 입력된 데이터를 이용하여 QRS 피크, QRS 진폭 및 QRS 기울기를 추출하는 추출부; 상기 QRS 피크, QRS 진폭 및 QRS 기울기를 이용하여 박동 후 QRS 기간을 연산하는 연산부; 질병 발생 위험정도 판단부; 상기 판단부의 정보를 이용하여 심박동기 유발 질병 발생 위험정도를 알려주는 알림부;를 포함하는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61B 5/04012 (2013.01)

A61B 5/0456 (2013.01)

A61B 5/0464 (2019.05)

A61B 5/0472 (2013.01)

A61B 5/746 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

심전도(electrocardiogram) 및 심박동기(pacemaker) 모니터링 장치에 있어서,
 심전도(electrocardiogram) 데이터를 입력받는 입력부;
 상기 입력된 데이터를 이용하여 심전도 파형을 추출하는 추출부;
 상기 심전도 파형으로부터 심장의 전기파동의 측정값을 연산하는 연산부;
 질병 발생 위험정도 판단부;
 상기 판단부의 정보를 이용하여 심박동기 유발 질병 발생 위험정도를 알려주는 알림부;를 포함하는 것을 특징으로 하는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 판단부는 위험정도를 질병 발생 위험단계별로 판단하는 것을 특징으로 하는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 위험정도는 박동 후 QRS 기간(paced QRS duration, pQRSd) 값(ms)을 기준으로 단계를 구분하는 것을 특징으로 하는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 위험정도는 박동 후 QRS 기간 값이 140 내지 167 ms 일 때 경고, 167 ms 이상일 때 위험으로 판단하는 것을 특징으로 하는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 심박동기 유발 질병은 박동유발 심근병 (pacing-induced cardiomyopathy, PICM), 심방세동 (atrial fibrillation), 뇌경색 (stroke), 심부전 (heart failure) 또는 심장돌연사 (sudden cardiac death)인 것을 특징으로 하는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 심박동기 유발 질병을 박동유발 심근병 (pacing-induced cardiomyopathy, PICM)인 것을 특징으로 하는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 연산부는 PR 간격 (PR interval), QRS 기간 (QRS duration), QTc 간격 (QTc interval) 및 QRS 축 (QRS axis)을 연산하는 것을 특징으로 하는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 장치는 외부장치와 데이터를 송수신하는 인터페이스부를 구비하는 것을 특징으로 하는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 장치는 환자별 측정기록을 저장하는 메모리부를 추가로 구비하는 것을 특징으로 하는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 서맥성 부정맥 질환의 치료를 위해 심박동기를 이식받은 환자에게서 발생하는 심박동 유발 심근병인 질병을 예측하거나 진단할 수 있는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 심장 질환 혹은 노화에 의한 심장의 퇴행성 변화로 인해 동기능 부전 (sick sinus syndrome) 및 방실차단 (atrioventricular block)에 의한 서맥성 부정맥 질환이 점점 증가하는 추세로, 서맥성 부정맥 질환은 가슴불편, 어지럼증, 호흡곤란, 실신, 급성 심장돌연사를 일으키며, 의료비 지출은 물론 사회경제적으로도 많은 손실을 야기한다. 이러한 서맥성 부정맥 질환의 유일한 치료 수단은 영구형 인공 심박동기 이식이며, 심박동기 (pacemaker)는 박동기 (generator)와 박동유도 전극선 (pacing lead)으로 구성되어 있다. 상기 심박동기는 주로 가슴 쇄골 밑, 피부 밑에 삽입되고 환자의 심장리듬을 지속적으로 감지하여 전기 활동이 감지되지 않을 때 전기에너지를 내보내 심장을 수축시킨다. 박동기는 전기회로와 배터리로 구성되어 있는 작은 고성능 컴퓨터로, 심장에 전기자극을 주어 심장이 박동하게 하고 심장의 박동을 감지하여 박동기에서 나가는 전기자극을 제어하거나 발생시키는 역할을 하며, 박동유도 전극선은 절연된 금속 전선으로, 박동기로부터 에너지를 심장에 전달하여 심장의 수축기능을 야기 시키고, 심장 본연의 전기 활동을 박동기로 전달하는 역할을 한다. 이때 박동유도 전극선의 심실 내 위치는 인공적인 심실 조율을 위해 우심실 첨부가 선호되며, 우심실 첨부는 그 해부학적 특성으로 인해 전극선 위치를 쉽게 고정할 수 있다. 그러나 정상적인 전기생리학적 심박동의 경우 동방결절 (SA node)에서 생긴 전기자극이 방실결절 (AV node)을 거쳐 히스속 (His bundle), 각분지 (Bundle branch), 푸르키니에섬유 (Purkinje fiber), 심근 순으로 전달되나, 인공적인 심실 조율은 심실 내 자극 전달이 정반대의 방향으로 일어나기 때문에 일부 인공 심박동기 이식 환자에게서 심근의 전기적, 구조적 변형을 일으켜 심방 및 심실 기능에 악영향을 미친다. 이를 박동유발 심근병 (pacing-induced cardiomyopathy, PICM)이라 하며, 박동유발 심근병은 심방세동, 심부전, 심장돌연사 등의 심장 관련 합병증을 초래할 수 있다.

[0003] 이처럼 서맥성 부정맥 질환을 치료하기 위한 인공 심박동기는 오히려 박동유발 심근병을 발생시켜 심장 병적 상태를 더욱 악화시킬 수 있다. 이런 박동유발 심근병은 인공 심박동기를 가지고 있는 환자 일부에서 발생하기 때문에 박동유발 심근병 발생 가능성이 높은 환자를 선별하는 시기적절한 평가가 고려되어야 한다. 그러나 현재 박동유발 심근병은 심초음파상 확인된 심실 박출율 (ejection fraction, EF %) 감소만으로 정의되어 진단이 이루어지고 있으며, 그 이외에 박동유발 심근병 발생을 진단하고 예측하는 표지자가 없다. 추가적으로, 임상에서 인공 심박동기 이식 환자에 대한 정기적인 심박동기 검사항목 중 박동유발 심근병 관련 지표도 전혀 없어서 정기적인 검사상에서도 조기 진단이 불가능한 상황이다. 또한 박동유발 심근병의 치료는 히스속 인공심박동 (His-bundle cardiac pacing)이나 심장 동기화 치료 (cardiac synchronization therapy, CRT) 등에 관한 연구 및 기술이 초기 형태로 시행되고 있으나 아직까지 의학적 근거가 마련되지 않은 실정이다.

[0004] 따라서 박동유발 심근병의 발생 예측 표지자 및 조기 진단 필요성이 대두되고 있으며, 검사가 용이한 경제적인 진단도구를 사용한 민감도 및 특이도가 높은 새로운 진단 범주의 개발이 요구되는 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) KR 10-1839759 B1
(특허문헌 0002) KR 10-0748184 B1

비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) Dreger H, Maethner K, Bondke H, et al. Pacing-induced cardiomyopathy in patients with right ventricular stimulation for >15 years. *Europace* 2012;14:238-.42.
(비특허문헌 0002) Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014;11:1619-.25.
(비특허문헌 0003) Chan NY, Yuen HC, Choy CC, et al. Left ventricular volumes and systolic function after long-term right ventricular pacing may be predicted by paced QRS duration, but not pacing site. *Heart Lung Circ* 2014;23:43-.8.
(비특허문헌 0004) Khurshid S, Liang JJ, Owens A, et al. Longer Paced QRS Duration is Associated With Increased Prevalence of Right Ventricular Pacing-Induced Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:1174-.9.
(비특허문헌 0005) Chen S, Yin Y, Lan X, et al. Paced QRS duration as a predictor for clinical heart failure events during right ventricular apical pacing in patients with idiopathic complete atrioventricular block: results from an observational cohort study (PREDICT-HF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:352-.9.
(비특허문헌 0006) Pan W, Su Y, Gong X, et al. Value of the paced QRS duration. *J Card Fail* 2009;15:347-.52.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 상기의 문제점을 해결하기 위하여 본 발명은 기존 심실 박출율 (ejection fraction, EF %) 기준으로 진단 또는 예측할 수 없는 심박동기 유발 심근병의 질병을 조기 진단이 가능하게 하며, 진단 방법이 보다 간편하고 효율적인 심전도 및 심박동기 모니터링 장치를 통한 새로운 정보를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0008] 본 발명은 상기 목적을 달성하기 위하여, 심전도 및 심박동기 (pacemaker) 모니터링 장치에 있어서, 심전도 (electrocardiogram) 데이터를 입력받는 입력부; 상기 입력된 데이터를 이용하여 심전도 파형을 추출하는 추출부; 상기 심전도 파형으로부터 심장의 전기과동의 측정값을 연산하는 연산부; 질병 발생 위험정도 판단부; 상기 판단부의 정보를 이용하여 심박동 유발 질병 발생 위험정도를 알려주는 알림부;를 포함하는 것을 특징으로 하는 심전도 및 심박동기 모니터링 장치를 제공한다.
- [0009] 또한 본 발명은 상기 판단부가 위험정도를 질병 발생 위험단계별로 판단하는 장치를 제공하며, 상기 위험정도는 박동 후 QRS 기간 값 (ms)을 기준으로 단계를 구분하고, 박동 후 QRS 기간 값이 140 내지 167 ms 일 때 경고, 167 ms 이상일 때 위험으로 판단하는 것을 특징으로 한다.
- [0010] 상기 연산부는 PR 간격 (PR interval), QRS 기간 (QRS duration), QTc 간격 (QTc interval) 및 QRS 축 (QRS axis)을 연산하는 것을 특징으로 한다.
- [0011] 상기 심박동 유발 질병은 박동유발 심근병 (pacing-induced cardiomyopathy, PICM), 심방세동 (atrial

fibrillation), 뇌경색 (stroke), 심부전 (heart failure) 또는 심장돌연사 (sudden cardiac death)을 포함하며, 본 발명은 바람직하게 박동유발 심근병을 진단 또는 예측할 수 있는 장치를 제공한다.

[0012] 또한 본 발명은 외부장치와 데이터를 송수신하는 인터페이스부를 구비할 수 있으며, 환자별 측정기록을 저장하는 메모리부를 추가로 구비한다.

발명의 효과

[0013] 본 발명의 심전도 및 심박동기 모니터링 장치는 심실 박출을 감소로만 정의되던 기존의 박동유발 심근병 진단을 보완하여 새로운 진단 및 예측 표지자로서 박동 후 QRS 기간(pQRSd)을 활용하였으며, 이를 이용하여 심박동기 유발 질병 발생을 위험정도에 따라 손쉽게 진단할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 심박동기 모니터링 장치의 구성도이다.

도 2는 생리적인 정상 심박동 전도 방향과 비생리적인 인공 심박동 전도 방향을 나타낸 것이다.

도 3은 일반적인 심전도 신호의 기본 파형을 나타낸 것이다.

도 4는 인공 심박동기의 심전도 신호의 파형을 나타낸 것이다.

도 5는 ROC 곡선 분석을 나타낸 것이다.

도 6은 (a) pQRSd 140 ms, (b) pQRSd 167 ms에 대한 Kaplan-Meier curve 분석을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명한다. 본 발명을 설명함에 있어, 관련된 공지 구성 또는 기능에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명은 생략한다.

[0016] 본 명세서에서 사용된 용어는 실시예들을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 명세서에서, 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0017] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 달리 언급하지 않는 한, 하기 용어의 의미는 하기와 같으며, 이를 도 3을 참조하여 상세히 설명한다.

[0018] 본 명세서에서 사용된 용어 "심전도 (electrocardiogram, ECG)"란 심장활동으로 발생하는 전기변화를 기록한 것을 의미한다. 심장세포의 세포 내부는 음성, 세포 외부는 양성 전위를 가지고 있는데, 탈분극 (depolarization)이 되면 세포 내부와 외부의 극성이 반대로 되며, 재분극 (repolarization)이 되면 안정시 전위로 회복된다. 심장세포의 탈분극과 재분극이 반복되면서 자극의 전도가 발생하고 전기적인 신호가 형성되는데, 이 형성된 전기적 신호를 피부에 있는 전극 (electrode)에서 감지하여 용지 또는 스크린 상에 그래프로 표시하는 것이 심전도이다. 심전도의 주요 파형은 도 3과 같이 P파 (P wave), QRS군 (QRS complex), T파 (T wave)로 구성된다. P파는 동방결절 (SA node)을 통해 심방에 전달된 자극이 심방을 탈분극 (depolarization)시키면서 나타나는 파장이며, 탈분극이란 심장의 수축을 의미한다. 이때 심방의 탈분극은 동방결절 부근에서 시작되어 심방을 가로질러 오른쪽에서 왼쪽으로 진행되므로, P파의 첫부분은 우심방의 탈분극을 나타내며, P파의 뒷부분은 좌심방의 탈분극을 나타낸다. QRS군은 심실 탈분극에 의해 형성되며, 처음 나타나는 하향파 Q, 다음으로 나타나는 상향파 R, 다음의 하향파 S인 3개 파로 구성되어 있다. T파는 심실의 재분극에 의해 형성되며, 재분극은 심장의 이완을 의미한다.

[0019] 본 명세서에서 사용된 용어 "PR 간격 (PR interval)"이란 P파의 시작부터 QRS군 시작까지의 간격으로, 심방의 수축으로부터 심실의 수축이 일어나기까지의 시간을 의미한다.

[0020] 본 명세서에서 사용된 용어 "QTc 간격 (corrected QT interval, QTc interval)"이란 QT 간격 (QT interval)에 대하여 심박수의 영향을 보정한 값이며, $(QT \text{ 간격}) / (RR \text{ 간격})^{1/2}$ 을 의미한다. 상기 QT 간격 (QT interval)이란 QRS군 시작부터 T파 끝까지의 간격으로, 심실의 탈분극부터 재분극까지의 시간을 의미하며, 심박수에 따라 반비례로 변동한다.

- [0021] 본 명세서에서 사용된 용어 "QRS 기간 (QRS duration)"은 QRS군 시작부터 QRS군 끝까지의 간격이며, 심실의 총 탈분극시간을 의미한다. 박동전 QRS 기간 (native QRS duration, nQRSd)은 심박동기 이식 전 QRS 기간이고, 박동 후 QRS 기간 (paced QRS duration, pQRSd)은 심박동기 이식 후 QRS 기간이다.
- [0022] 본 명세서에서 사용된 용어 "QRS 축 (QRS axis)"은 QRS 전기축을 나타내며, 심근이 탈분극하는 동안의 평균 QRS 벡터를 의미한다.
- [0023] 본 명세서에서 사용된 용어 "박출율 (ejection fraction)"은 1회 심박출량을 확장기의 좌심실용량으로 나눈 값을 의미한다.
- [0024] 본 명세서에서 사용된 용어 "nPRI (native PR interval)" 은 심박동기 작동 전 자가 P 파 시작부터 QRS 파 시작까지 간격이며, pPRI (paced PR interval) 은 P 파가 시작이전에 심박동기 작동으로 발생한 spike (뽕족한 지점) 부터 P 파를 포함한 QRS 파 시작까지 간격을 의미한다.
- [0025] 본 명세서에서 사용된 용어 "nQRSd (native QRS duration)" 은 심박동기 작동 전 자가 QRS파 시작 시작부터 자가 QRS파 끝나는 시간이며, pQRSd (paced QRS duration) 은 QRS 파 시작 이전에 심박동기 작동으로 발생한 spike (뽕족한 지점) 에서 부터QRS 파 끝까지 시간을 의미한다.
- [0026] 본 명세서에서 사용된 용어 "nQTI (native QT interval)" 은 심박동기 작동전에 자가 QRS 시작부터 T 파가 끝까지 간격이며, pQTI (paced QT interval) 은 QRS 파 시작이전에 심박동기 작동으로 발생한 spike (뽕족한 지점) 에서 부터 Q파 끝까지 간격을 의미한다.
- [0028] 다른 정의가 없다면, 본 명세서에서 사용되는 모든 용어 (기술 및 과학적 용어를 포함)는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공통적으로 이해될 수 있는 의미로 사용될 수 있을 것이다. 또 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 용어들은 명백하게 특별히 정의되어 있지 않는 한 이상적으로 또는 과도하게 해석되지 않는다.
- [0030] 이하, 본 발명의 일 측면에 따른 심전도 및 심박동기 모니터링 장치에 대하여 상세히 설명한다.
- [0032] 먼저, 도 1을 통해 본 발명의 심전도 및 심박동기 모니터링 장치의 구성에 대하여 설명한다. 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 심박동기 모니터링 장치의 구성도이다.
- [0033] 도 1에 나타난 바와 같이 본 발명의 실시예에 따른 심전도 및 심박동기 모니터링 장치는 입력부, 추출부, 연산부, 판단부 및 알림부를 포함한다.
- [0034] 먼저, 상기 입력부는 심전도 데이터를 입력받는다. 상기 심전도 데이터는 ECG 신호이다.
- [0035] 상기 추출부는 상기 심전도 데이터를 이용하여 P파, QRS군, T파의 파형을 추출한다.
- [0036] 다음으로, 상기 연산부는 상기 추출부로부터 전달받은 파형으로부터 심장의 전기파동의 측정값을 계산하며, 상기 측정값은 PR 간격 (PR interval), QRS 기간 (QRS duration), QTc 간격 (QTc interval) 및 QRS 축 (QRS axis)이다.
- [0037] 상기 판단부는 상기 연산부로부터 계산된 박동 후 QRS 기간을 이용하여 측정 대상자의 심박동기 유발 질병 발생 위험정도를 판단한다. 이때, 판단부는 연산된 박동 후 QRS 기간과 위험정도에 대응하는 QRS 기간의 기준 범위를 비교하여 위험단계를 구분하고, 박동 후 QRS 기간 값이 140 내지 167 ms 일 때 경고, 167 ms 이상일 때 위험으로 판단한다.
- [0038] 상기 알림부는 상기 판단부의 정보를 이용하여 심박동기 유발 질병 발생 위험정도를 알려주는 역할을 하며, 음향수단 또는 표시수단 중 적어도 하나를 포함하도록 할 수 있다.
- [0039] 한편, 상기 장치는 외부장치와 데이터를 송수신하는 인터페이스부를 구비할 수 있으며, 상기 인터페이스부는 외부 장치, 즉 심전도 측정장치와의 유무선 데이터 통신을 위해 구비된다. 심전도 측정장치에서 측정된 ECG 신호는 인터페이스부를 통해 입력부로 전달된다.

[0040] 또한, 상기 장치는 환자별 측정기록을 저장하는 메모리부를 추가로 구비할 수 있다.

[0041] 한편, 상기 심박동기 유발 질병은 박동유발 심근병 (pacing-induced cardiomyopathy, PICM)이며 이 질환의 합병증으로 심방세동 (atrial fibrillation), 뇌경색 (stroke), 심부전 (heart failure) 또는 심장돌연사 (sudden cardiac death) 중 하나일 수 있으며, 다만 이에 한정하는 것은 아니고, 정상적인 심전도와는 다른 비정상적인 양상을 보이는 심박동기 유발 질병이라면 모두 포함될 수 있다.

[0043] 데이터 획득

[0044] 인공 심박동기 이식 환자에 대한 데이터는 2001년 12월부터 2015년 8월까지 세 의료기관으로부터 후향적으로 수집하였다. 완전방실차단과 박동유발 심근병 사이의 관계에 영향을 줄 수 있는 요소를 제거하기 위하여 총 900명의 인공 심박동기 이식 환자 중 이식 전에 심근경색증, 다른 입증된 심근증, 중증심장관막증을 포함하는 허혈성 심장질환을 동반한 동기능부전증후군 및 발작성/발전성 방실차단 환자 482명, 지속적/영구적 심방세동 환자 140명, 이식 전 좌심실 기능장애를 갖는 환자 148명을 분석대상에서 제외하고, 이식 전후 심초음파검사로 측정된 좌심실 박출을 기록을 지닌 완전방실차단 환자 130명에 대해 분석을 실시하였다. 심초음파검사 전문가 및 부정맥 전문의 2명이상이 이식 전후 심초음파검사 데이터를 분석하였으며, 전자의료기록으로부터 기초 임상 및 인구통계학적 데이터, 심전도, 심초음파검사, 약물 데이터를 수집하였다. 모든 환자는 동의서를 제공하였고, 연구 프로토콜은 1975년 헬싱키 선언의 윤리 가이드를 준수하였으며, 추적 기간 동안 심근경색증 발병 환자는 없었다.

[0045] 본 발명의 실시예에서 박동유발 심근병은 인공 심박동기 이식 후 좌심실 박출율이 50% 미만이며, 이식 전과 비교하여 좌심실 박출율이 10% 이상 감소하였을 때를 의미한다. 또한, 박동유발 심근병 진단 시기는 좌심실 박출율이 인공 심박동기 이식일로부터 처음으로 감소된 시기로 정의한다.

[0047] 기초 특성 분석

[0048] 하기 표 1은 평균 4.7 ± 3.5 년의 추적 기간 동안 분석 대상 환자의 기초 임상 데이터를 정리한 것이며, 박동유발 심근병 발병률은 16.1%로 발병률이 9%~26%로 보고된 종래의 연구 결과와 유사하였다. 박동유발 심근병 비발병 환자와 발병 환자의 추적 기간은 각각 4.8 ± 3.5 년, 4.2 ± 3.5 년으로 유사하였으며, 추적기간 동안 당뇨병과 뇌졸중 또는 일과성뇌허혈증을 제외한 평균 나이, 남성 비율, 헤모글로빈 및 총 빌리루빈 수치 등 기초 임상 데이터 또한 박동유발 심근병 비발병 환자와 발병 환자간 유사하였다.

표 1

	총 환자	without PICM	with PICM	P value
환자 수	130	109	21	-
나이	64 ± 11	64 ± 11	62 ± 11	0.472
남성, n (%)	47 (36.2)	40 (36.7)	7 (33.3)	0.768
고혈압, n (%)	75 (57.7)	58 (53.2)	16 (76.2)	0.146
당뇨병, n (%)	31 (24.0)	30 (27.5)	1 (5.0)	0.030
허혈성 심장질환, n (%)	15 (11.5)	11 (10.1)	4 (19.0)	0.239
뇌졸중 또는 일과성뇌허혈증, n (%)	9 (6.9)	5 (4.6)	4 (19.0)	0.017
음주, n (%)	16 (12.3)	13 (11.9)	3 (13.3)	0.763
흡연, n (%)	18 (13.8)	16 (14.7)	2 (9.5)	0.531
헤모글로빈, g/l	12.3 ± 2.1	12.1 ± 1.9	12.4 ± 2.6	0.660
총 빌리루빈, mg/dl	1.0 ± 0.8	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.8	0.556

[0051] 심전도 분석

[0052] 하기 표 2는 분석 대상 환자의 이식 전후 심전도 파라미터를 비교한 것으로, 심전도 파라미터는 인공 심박동기 이식 기간과 가장 가까운 시기에 측정된 데이터를 기준으로 하였으며, 박동 전 QRS 간격 (nQRSd)과 박동 후 QRS 간격 (pQRSd)은 각각 이식 전후 7일 이내에 측정하였고, X-ray로 우심실 박동유발 위치를 분석하였다. 이식 전

정상적인 좌심실 기능을 갖는 완전방실차단 환자 총 130명 중 박동유발 심근병 비발병 환자인 109명은 추적 종료 시점까지 정상적인 좌심실 기능을 유지하였으며, 박동유발 심근병 발병 환자인 나머지 21명은 좌심실 박출율이 이식 전 $65\pm 10\%$ 에서 이식 후 $37\pm 8\%$ 로 감소하였고, 비발병 환자에 비해 nQRSd, QTc 간격, pQRSd가 각각 149 ± 32 ms ($P=0.004$), 495 ± 44 ms ($P=0.035$), 167 ± 28 ms ($P<0.001$)로 상당히 넓었다. 이를 통해 pQRSd는 박동유발 심근병 발생에 대한 강력한 독립적 표지자임을 확인하였다. 한편, 박동유발 심근병 비발병 환자와 발병 환자의 심실 박동 정도는 각각 $85\pm 18\%$, $85\pm 17\%$ 이며, 심방세동 발생 정도는 각각 14.6%, 14.2%로 유사하였다. 또한 우심실 침부 조율 ($23\pm 23\%$ vs $22\pm 22\%$, $P=0.954$)과 non-침부 조율 (40.4% vs 33.3% , $P=0.546$)은 유의한 차이를 보이지 않음에 따라 우심실 non-침부 조율이 우심실 침부 조율과 비교하여 좌심실 기능에 보호 효과가 있다고 보기에는 어려움이 있어 박동 조율 위치를 박동유발 심근병 발생의 독립적 예측 표지자로 간주하기에는 다소 무리가 있음을 확인하였다.

표 2

[0054]

		총 환자	without PICM	with PICM	P value
환자 수		130	109	21	-
이식 전	박출률, n (%)	65 ± 10	66 ± 9	65 ± 10	0.607
	좌심방 직경, mm	39 ± 9	38 ± 7	40 ± 8	0.552
	심박수, bpm	60 ± 30	57 ± 18	60 ± 12	0.550
	PR 간격, ms	190 ± 81	170 ± 115	213 ± 130	0.203
	nQRSd, ms	136 ± 26	124 ± 34	149 ± 32	0.004
	QTc 간격, ms	480 ± 37	466 ± 54	495 ± 44	0.035
이식 후	듀얼 챔버, n (%)	110 (84.6)	90 (82.5)	20 (95.2)	0.142
	박출률, n (%)	45 ± 8	61 ± 7	37 ± 8	<0.001
	좌심방 직경, mm	40 ± 7	39 ± 7	40 ± 6	0.266
	심방세동 발생, n (%)	19 (14.6)	16 (14.6)	3 (14.2)	0.962
	심박수, bpm	68 ± 30	69 ± 14	67 ± 9	0.616
	PR 간격, ms	178 ± 81	168 ± 80	187 ± 62	0.337
	pQRSd, ms	149 ± 26	139 ± 29	167 ± 28	<0.001
	pQRS 축, degree	2 ± 78	2 ± 78	1 ± 91	0.971
	조율 QTc 간격, ms	490 ± 37	484 ± 46	496 ± 36	0.254
	non-침부 조율, %	51 (39.1)	44 (40.4)	7 (33.3)	0.546
	침부 조율, %	23 ± 22	23 ± 23	22 ± 22	0.954
	심실 조율, %	85 ± 17	85 ± 18	85 ± 17	0.860

[0056]

약물 복용 분석

[0057]

하기 표 3은 분석 대상 환자의 약물 복용을 비교한 것으로, 박동유발 심근병 비발병 환자와 달리, 발병 환자는 이식 전에 ACE 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제 약물을, 이식 후 베타-차단제와 이노제를 더 자주 복용하였다.

표 3

		총 환자	without PICM	with PICM	P value
환자 수		130	109	21	-
이식 전	ACE 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제, n (%)	50 (38.5)	37 (33.9)	13 (61.9)	0.016
	베타-차단제, n (%)	16 (12.3)	11 (10.1)	5 (23.8)	0.080
	칼슘통로차단제, n (%)	26 (20.0)	22 (20.2)	4 (19.0)	0.905
	이노제, n (%)	30 (23.1)	22 (20.2)	8 (38.1)	0.074

이식 후	ACE 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제, n (%)	58 (44.6)	45 (41.3)	13 (61.9)	0.082
	베타-차단제, n (%)	22 (16.9)	15 (13.8)	7 (33.8)	0.029
	칼슘통로차단제, n (%)	31 (23.8)	28 (25.7)	3 (14.3)	0.262
	이노제, n (%)	32 (24.6)	23 (21.1)	9 (42.9)	0.034

[0061] 통계학적 분석

[0062] 하기 표 4는 박동유발 심근병 발생에 대한 콕스 회귀 분석 결과로, 박동유발 심근병 발생의 독립적인 예측 표지자 결정을 위해 다변량 콕스 회귀 위험 모델 (multivariate Cox regression hazard model)을 이용하여 분석하였다. 단변량 분석에서 nQRSd (위험비 1.02, $P<0.010$)는 약간 유의하였고, 다변량 콕스 회귀 분석에서 nQRSd는 위험비 1.01, 95% 신뢰구간 1.00~1.03, P 값 0.051, pQRSd는 위험비 1.05, 95% 신뢰구간 1.02~1.09, $P<0.001$ 을 보였다. 종래에 nQRSd가 115 ms 이상일 때 박동유발 심근병 발생에 대해 매우 높은 특이도 (90%)를 보임이 보고되었으며, 본 발명에서 nQRSd가 115 ms 이상인 환자 비율이 박동유발 심근병 발병 환자에서 더 높게 나타남에 따라 넓은 nQRSd는 박동유발 심근병 발생의 표지자일 수 있음을 확인하였다.

표 4

[0064]

	단변량			다변량		
	위험비	95% 신뢰구간	P 값	위험비	95% 신뢰구간	P 값
나이	1.01	0.97-1.06	0.371	-	-	-
남성	0.90	0.35-2.30	0.833	-	-	-
당뇨병	0.29	0.03-2.26	0.297	-	-	-
nQRSd, per ms	1.02	1.00-1.04	0.010	1.01	1.00-1.03	0.051
nQTc 간격, per ms	1.00	0.99-1.08	0.195	-	-	-
pQRSd, per ms	1.05	1.03-1.08	<0.001	1.05	1.02-1.09	0.001
non-점부 조율	0.35	0.11-1.10	0.074	-	-	-

[0066] 도 1은 수신자 조작 특성 (receiver operating characteristic; ROC) 곡선으로, 박동유발 심근병 발생에 대한 가장 높은 민감도와 특이도의 절단값을 확인하였다. 그 결과, pQRSd가 140 ms 이상일 때 박동유발 심근병 발생 민감도가 95%로 가장 높았으며, 이때 특이도는 36%이고, pQRSd가 167 ms 이상일 때 특이도가 90%로 가장 높았으며, 이때 민감도는 52%이다. 이를 통해 pQRSd와 박동유발 심근병의 관련성이 상당히 높음을 확인하였다.

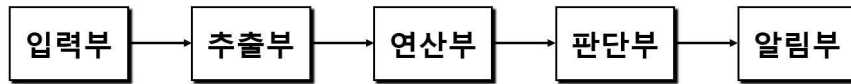
[0067] 도 2는 Kaplan-Meier curve로, pQRSd 140 ms ($P=0.03$)와 167 ms ($P<0.001$)는 박동유발 심근병 발생과 유의한 상관관계를 보였다.

[0069] 결과적으로, pQRSd는 박동유발 심근병의 주요 결정 표지자임을 확인하였으며, pQRSd가 넓은 환자가 박동유발 심근병 발생 위험이 높음을 확인하였다.

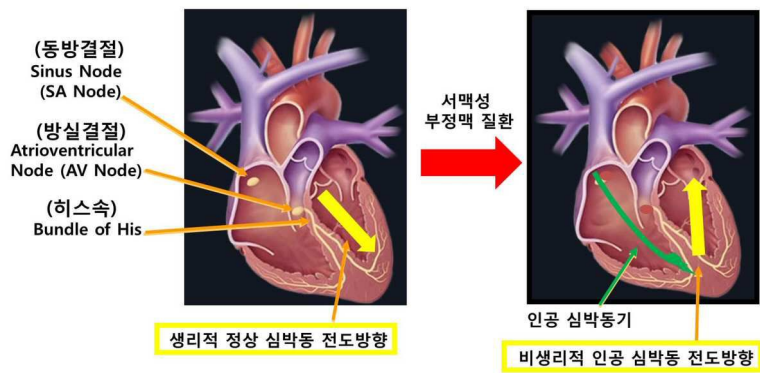
[0071] 이상, 본 발명을 예시적으로 설명하였으며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가지는 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 변형이 가능할 것이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 실시예들은 본 발명을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 사상과 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술은 본 발명의 권리범위에 포함하는 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

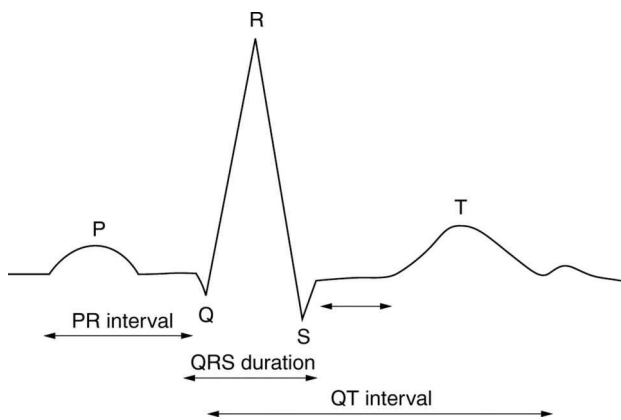
도면1



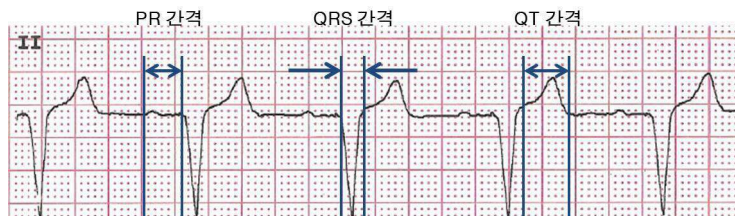
도면2



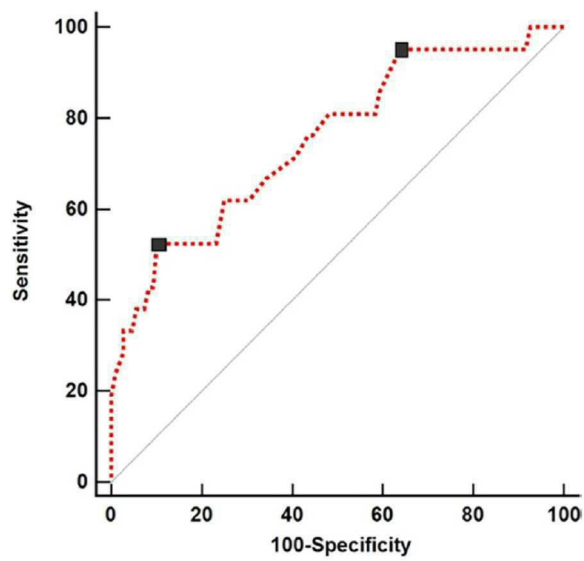
도면3



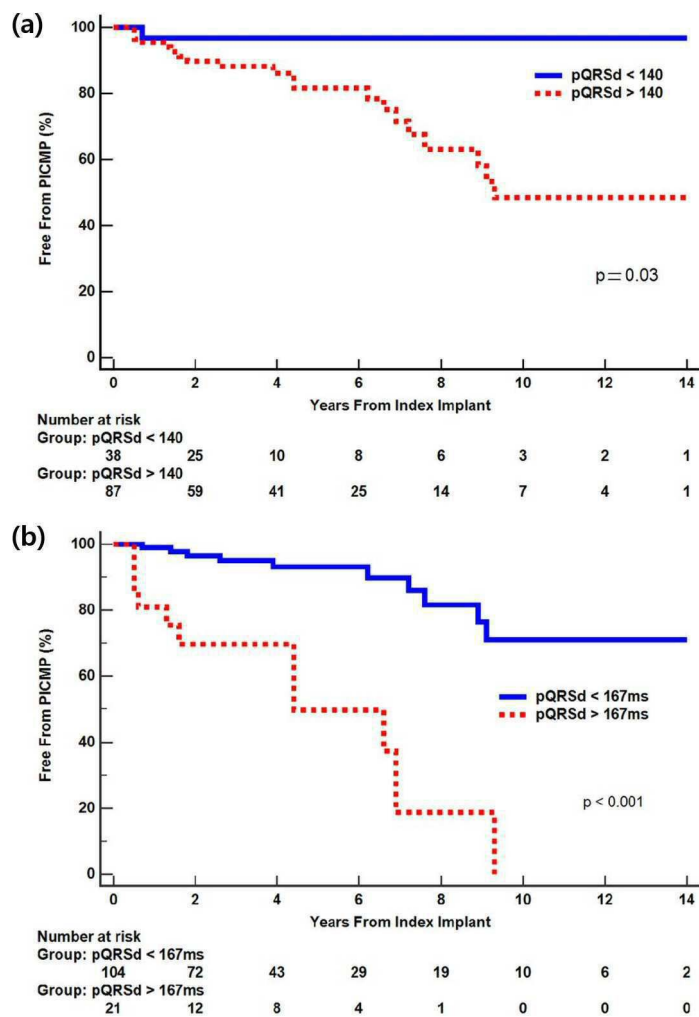
도면4



도면5



도면6



专利名称(译)	起搏性心肌病监测系统		
公开(公告)号	KR1020200000655A	公开(公告)日	2020-01-03
申请号	KR1020180072728	申请日	2018-06-25
[标]申请(专利权)人(译)	EULJI UNIV标志ACAD合作		
申请(专利权)人(译)	选择加入大学学术合作		
[标]发明人	강기운		
发明人	강기운		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/024 A61B5/04 A61B5/0456 A61B5/0464 A61B5/0472		
CPC分类号	A61B5/0002 A61B5/024 A61B5/04012 A61B5/0456 A61B5/0464 A61B5/0472 A61B5/746		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于监测心电图和起搏器的设备技术领域本发明涉及一种用于监测心电图和起搏器的设备。更具体地，用于监视心电图的设备和起搏器包括：输入单元，其接收心电图数据；以及提取单元使用接收到的数据提取QRS峰值，QRS幅度和QRS轴；计算单元使用QRS峰值，QRS幅度和QRS轴计算心跳后的QRS周期；确定单元确定疾病出现的风险程度；警报单元，使用判断单元的信息，对起搏引起的疾病的风险程度进行警报。

