대한내과학회지: 제 91 권 제 2 호 2016 http://dx.doi.org/10.3904/kjm.2016.91.2.139

In-depthreview

기능성 삼첨판막 역류-임상적 의의와 적절한 수술 시기

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과

김경진 · 김형관

Clinical Implications of Functional Tricuspid Regurgitation and Optimal Surgical Timing

Kyung-Jin Kim and Hyung-Kwan Kim

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Optimal surgical timing is of crucial importance for the treatment of valvular heart diseases. Clinical implications of functional tricuspid regurgitation (TR) are increasingly being recognized. In contrast to the well-established treatment strategies for left-sided valve disease, optimal surgical timing of functional TR has not yet been established. Several lines of evidence have accumulated over the past 10 years, and now is the perfect time to review the data. The present article reviews the clinical implications and treatment strategies of functional TR, particularly in relation to optimal surgical timing. (Korean J Med 2016;91:139-149)

Keyword: Tricuspid regurgitation

서 론

다른 판막 질환과 마찬가지로, 삼첨판막 역시 협착과 역류의 2가지 질환이 존재한다. 본 리뷰에서는 최근 인구의 노령화 및 심방세동의 증가와 더불어 그 빈도가 늘고 있어 임상에서 접할 기회가 점차 늘고 있는 기능성 삼첨판막 역류증과 이의 임상적 중요성 및 수술 시기 결정에 관하여 살펴보고자 한다.

그 동안 삼첨판막 역류증은 승모판막 역류증에 비하여 큰 관심을 받지 못해 온 것이 사실이다. 전 세계적으로 가장 큰 데이터베이스인 PubMed에서 검색을 해 보면, 그 불균형을 단적으로 알 수 있다. 1900년 1월부터 2016년 7월까지 "mitral regurgitation"이라는 용어로 검색을 시행할 경우 28,345개의 문헌을 찾을 수 있지만, "tricuspid regurgitation"과 관련된 문헌은 8,795개뿐으로 약 3배 정도의 차이가 난다. 이러한 관심의 불균형은 삼첨판막 역류증이 임상적으로 유의하지 않고, 또한 임상적으로 유의하다고 판단되는 경도 이상의 삼첨판막 역류증 자체가 흔하지 않다는 오래된 잘못된 믿음에서 기인했을 것으로 추정된다. 또한, 삼첨판막 역류증은 좌심실 판막 질환과 동반되어 발견되는 경우가 비교적 흔하기 때문에, 임상적 징후와 증상의 주 원인이 삼첨판막 역류증이 아

Correspondence to Hyung-Kwan Kim, M.D., Ph.D.
Cardiovascular Center, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-0243, Fax: +82-2-2072-2577, E-mail: cardiman73@gmail.com, hkkim73@snu.ac.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

닌 좌심실 판막 질환 자체에 기인하는 경우가 적지 않으며, 따라서 삼첨판막 역류증은 이차적인 현상으로 간주되거나, 이 자체가 중요 질환으로 생각되지 않는 경우가 많았다. 이러한 관점에서, 삼첨판막 역류증은 "고아 질환(orphan disease)" 혹은 "잊혀진 질환(forgotten disease)"으로 비유되어 왔다. 이러한 "잊혀진 질환(forgotten disease)"이라는 삼첨판막 역류증을 가장 잘 보여주는 예로는, 2001년에 Heart지에 보고된 삼첨판막에 이환된 감염성 심내막염 환자가 대표적인 경우이다[1]. 이 50세 남자 환자는 정맥 주사 남용으로 반복적인 감염성 심내막염이 발생하였고, 담당의사는 재발 가능성 예방 목적으로 삼첨판막 전절제술을 시행하였으며, 삼첨판막 전절제술 이후 다른 인공판막으로의 판막 대체술을 시행하지 않았다. 놀랍게도, 저자들은 이 50세 남자 환자가 삼첨판막 전절제술 이후에도 10년 이상 별다른 문제없이 생존했다고 보고하였다. 그러나 최근에 발표된 연구들에 따르면 임상적으로 유의한 삼첨판막 역류증은, 인위적으로 발생한 경우가 아니라면, 드문 질환이 아니라고 일관되게 보고하고 있으며, 또한 특정 상황과 관련된, 예를 들어 좌심실 판막 질환의 수술 경력이 있는 환자와 관련된 삼첨판막 역류증의 경우 그 유병률이 점진적으로 증가하고 있다고 보고하고 있다[2-6]. 만일 적절한 치료가 되지 않으면, 삼첨판막 역류증을 갖는 환자는 점진적인 임상적 악화를 경험하며, 우심실 기능부전과 동반된 난치성 심부전 증상을 겪고, 결국에는 사망에 이르게 된다[3,7-9]. 또한 이러한 과정은 좌심실 기능 부전이나 폐고혈압의 유무와는 연관이 없는 것으로 알려져 있다[9]. 최근 삼첨판막 역류증에 대한 관심이 높아져 임상 경과에 대한 지식이 축적되어, 삼첨판막 역류증은 경과 관찰을 할 수 있는 단순한 양성 질환이 아니며 예후에 막대한 영향을 끼칠 수 있는 질환임을 알게 되었다. 그러므로, 삼첨판막 역류증은 적절히 치료되어야 하는 질환임은 의심의 여지가 없다고 하겠다. 오늘날 심장 초음파(echocardiography)나 심장 자기공명영상(cardiac magnetic resonance imaging)과 같은 영상 진단기기의 비약적인 발전은 질환의 조기 발견뿐만이 아니라, 적절한 조기 치료를 가능하게 하였다. 따라서, 삼첨판막 역류증의 중요성에 대한 인식이 점차 증가하고, 고령화와 더불어 그 빈도가 증가하고 있는 이 시기에, 삼첨판막 역류증의 장기 예후를 살펴보고, 치료에 대한 인식을 가지는 것이 중요할 것으로 생각이 된다. 특히 승모판막 역류증에서의 적절한 수술 시기 결정이 중요한 것처럼, 삼첨판막 역류증에서 적절한 수술 시기 결정에 대하여 현재까지 우리가 알고 있는 지식을 정리하는 것도 중요하다고 생각된다. 삼첨판막 역류증의 치료와 예후에 관한 보다 적절한 이해를 위해서는 비교적 균질한 삼첨판막 역류증 환자군을 통한 접근이 필요할 것이라 판단되며, 이 리뷰에서는 다른 질환과 동반되지 않은 독립적 형태의 삼첨판막 역류증(isolated tricuspid regurgitation), 즉 동반된 좌심실 판막 질환이 없는 상태에서 발생한 삼첨판막 역류증에 초점을 두려고 한다. 하지만 실제 임상에서 많은 환자들은 한 가지 판막 질환 이상의 질환을 동반하는 경우가 흔하므로, 본 리뷰에서는 여러 판막 질환을 갖는 환자와 관련된 연구 결과도 일부 살펴보고자 한다.

삼첨판막 역류증의 발병률과 임상적 의의

삼첨판막 역류증은 승모판막 단독이나 승모판막/대동맥 판막에 모두 질환이 있을 경우 2가지 판막을 모두 치료하는 혼합 판막 수술을 받는 환자에서 드물지 않게 관찰된다[10,11]. 과거에는, 성공적인 승모판막 혹은 승모판막/대동맥 판막 수술 이후 우심실의 용적과 압력 과부하가 감소하면 삼첨판막 역류증도 자연스럽게 호전될 것이라 믿었다[12]. 하지만 삼첨판막 역류증이 항상 기대했던 바대로 호전되는 것은 아니며, 드물지 않게 삼첨판막 역류증은 좌심실 판막 기능 이상과는 별개로 점차 진행하기도 하며[13,14], 수술 후 추적 관찰 기간 동안 수술 전에 존재하지 않았던 삼첨판막 역류증이 새롭게(de novo) 발생하기도 한다. 문헌들에 따르면, 문제가 있었던 좌심실의 판막을 수술적으로 교정한 이후 추적 관찰시 임상적으로 의미를 부여할 정도로 유의한 삼첨판막 역류증이 발생하는 빈도는 16%에서 67%로 폭넓게 알려져 있으며, 이는 연구 집단, 의미 있는 삼첨판막 역류증에 대한 정의 그리고 가장 중요하게는 추적 관찰의 기간에 따라 달라진다[3,15,16]. Matsuyama 등[16]은 승모판막 수술 후 삼첨판막 역류증의 발생률을 16%라고 보고하였으나, 이 연구는 추적 관찰 기간이 평균 8.2년으로 길지 않았다. Porter 등[14]은 좌심실 판막 수술 이후 평균 11.6년 동안 추적 관찰하였을 때 삼첨판막 역류증 발생률을 67%까지 보고하였다. 그러나 이 연구에 등록된 환자수는 오직 65명뿐으로 환자 수가 많지 않아 발생 빈도를 파악하기에는 환자 수가 적은 단점이 있었다. 서울대학교병원에서는 좌심실 판막 질환 교정 수술 직후 유의한 삼첨판막 역류증이 없었던 335명의 환자를 11.6년 동안 추적 관찰한 결과를 보고한 적이 있으며, 90명의 환자, 즉 약 26.9%의 환자들에서 유의한 삼첨판막 역류증이 관찰됨을

보고하였다[3]. 흥미로운 것은, 이 연구에서 좌측 심장 판막 수술을 시행하고 오랜 기간 이후에 발생하는 삼첨판막 역류증인 후기 삼첨판막 역류증(late tricuspid regurgitation)의 유일한 위험 인자가 수술 전 심방 세동(preoperative atrial fibrillation)의 존재라는 것이다[3]. 이후로도 유사한 결과가 다른 연구진이나 본 연구진에 의해 반복하여 발표되었다[2,14,16,17]. 후기 삼첨판막 역류증(late tricuspid regurgitation)의 발생과 관련하여 심방 세동의 임상적 중요성이 주목을 받게 되었으며, 삼첨판막 역류증 발생의 효과적인 예방법으로 maze 수술을 좌측 판막 수술 시에 함께 시행하는 술식이 주목을 끌게 되었다. Maze 술식이 향후 발생할 삼첨판막 역류증의 발생을 예방할 수 있음을 처음으로 밝힌 연구는 2005년 Circulation에 서울대학교병원 연구진에 의해 발표된 연구로, 이 연구에 따르면 maze 수술은 후기 유의한 삼첨판막 역류증을 79%까지 감소시킬 수 있었다[2]. 주목할만한 것은, maze 수술 후 Doppler 심초음파를 통해 객관적으로 심방 수축력이 유지되는 경우만이 maze 수술이 가지는 후기 삼첨판막 역류증의 발생을 예방할 수 있음을 보여 줌으로써, 단순히 maze 수술을 시행하는 것이 중요한 것이 아니라, maze 수술을 시행하여 심방의 수축력을 어느 정도 유지하는, 일종의 "효과적인 심방 수축력을 유지하는 maze 수술"이 시행되었을 경우에 기대하는 효과를 얻을 수 있음을 증명하였다는 사실이다[2]. 몇 년 후에, 후기 삼첨판막 역류증 발생을 예방하는 데에 있어 maze 수술의 긍정적인 효과가 Je 등[15]과 Stulak 등[18]에 의해 다시 한 번 증명이 되었다. 특히, Je 등[15]은 maze 수술이 삼첨판륜 성형술(tricuspid valve annuloplasty)보다 후기 삼첨판막 역류증 발생을 예방하는 효과에 있어서 더 우월함을 증명하였다.

Nath 등[9]은 유의한 삼첨판막 역류증은 좌심실 판막 질환을 동반하든 동반하지 않든 장기적인 이환율과 사망률에 나쁜 영향을 끼침을 잘 보여주었는데, 비록 본 연구는 좌심실 판막 수술 경력이 있는 환자를 제외하긴 하였지만, 후기 삼첨판막 역류증의 발생은 추적 관찰 기간 동안 무사건 생존율(event-free survival)과 밀접한 연관이 있음을 보였다[3]. 환자의 생존율뿐만이 아니라, 좌심실 판막 질환 수술 후 발생한 유의한 삼첨판막 역류증을 갖는 환자는 그 삶의 질 또한 현저히 저하된다. Groves 등[8]은 좌측 판막 수술 이후 발생한 중증의 삼첨판막 역류증을 갖는 환자의 운동 시간, 최대 산소 소모량 그리고 무산소 역치가 중증 삼첨판막 역류증을 갖지 않는 환자나 정상 인공 판막 기능을 갖는 환자에 비해 유의하게 저하됨을 보여, 삼첨판막 역류증이 있는 환자들은 그 삶의 질이 현저히 저하됨을 객관적으로 증명하였다.

유의한 삼첨판막 역류증의 발생을 조기에 확인하기 위해서는 최소한 10년 이상의 추적 관찰 기간이 필요하다고 판단된다. Kwak 등[3]이 발표한 연구의 그림 2를 보면 그 이유가 단적으로 보여지는데, 무사건 생존율(event-free survival) 곡선이 유의한 삼첨판막 역류증의 존재 여부에 따라 좌심실 판막의 교정 수술 이후 10년이 되는 시점에서 나누어지기 때문이다. 더군다나, 이러한 환자들은 증상이 비교적 늦게 발생하기 때문에, 증상이 없는 환자라 하더라도 좌심실 판막 수술을 받은 환자들에서는 정기적인 심초음파 검사를 수술 이후 최소 10년 이상 동안 시행할 것이 권고된다고 하겠다.

삼첨판막 역류증의 발생 기전

승모판막 질환이 동반된 환자에서 삼첨판막 역류증의 병인은 한 가지로 설명하기 어려운, 매우 복합적인 원인에 의해 발생한다. 자세한 설명은 이 리뷰의 논점을 벗어나기 때문에, 간략하게만 살펴보려 한다. 승모판막 질환이 동반된 환자에서 삼첨판막 역류증은 대부분 기능적 역류가 그 원인이다. 이는 승모판막 질환의 존재 하에서 증가한 좌측 심장의 압력이 폐순환계로 전달이 되어 이차적으로 삼첨판막륜의 확장을 일으키기 때문이며, 또한 좌심실 확장에 의하여 간접적으로 삼첨판막의 당겨짐(tethering)이 발생하기 때문으로 생각된다[8,19-21]. 이러한 기전은 좌심실 판막 수술 후 발생하는 후기 삼첨판막 역류증에도 비슷하게 적용될 수 있다[3,9,19-21]. 이러한 개념을 기반으로, 삼첨판막륜 성형술(tricuspid annuloplasty)은 링의 삽입 여부와 관계없이 삼첨판막륜(tricuspid annulus)의 직경을 줄이고 궁극적으로 삼첨판막 역류를 줄일 것으로 기대되어 널리 시행되어 왔다. 그러나 이러한 두 가지 기전이 삼첨판막 역류를 항상 설명해주지는 못하며, 실제적으로 초기 연구에서는 삼첨판막륜 성형술 그 차제로는 삼첨판막 역류증을 줄이거나 없애주지 못하였다[2,22,23]. 실제 서울대학교병원에서 경험한, NYHA II 기능성 분류의 호흡곤란을 주소로 내원했던 57세 여자 환자의 경우를 예로 들어보고자 한다. 환자는 내원 14년 전 기계판막을 이용한 승모판막 치환술(mitral valve replacement)을 받은 병력이 있었다. 수술 전 심초음파 소견은 중증의 삼첨판막 역류증을 보였고(Fig. 1A and 1B), 이에 따라 삼첨판막 역류를 줄이기 위한 교정 수술이 함께 시행되었다. 수술 후 시

행한 심초음파 소견은 삼첨판막륜 성형술과 링 삽입이 시행된 소견이 명확히 보였으나(Fig. 1C), 중증의 삼첨판막 역류는 도플러 초음파 상에서 여전히 관찰되었다(Fig. 1D). 이는 삼첨판막 역류의 형성에 삼첨판륜의 이완 이외에 다른 원인이 있음을 강력히 시사한다. Fukuda 등[22]은 삼첨판막의 당겨짐(tethering)으로 삼첨판막륜 성형술 이후 잔류 삼첨판막 역류를 예측할 수 있다고 보고하였으며, 또 다른 연구에서는 삼첨판막의 당겨짐(tethering)에 덧붙여 좌/우측 심실 기능이 삼첨판막륜 성형술 이후 잔류 삼첨판막 역류를 예측할 수 있는 또 다른 중요한 인자임을 보였다[23]. 우심실의 재형성 양상(right ventricle [RV] remodeling pattern) 역시 삼천판막 역류를 예측할 수 있는 중요한 인자이나, 아직까지는 그 인지도가 낮다[24]. 최근에는, 삼차원 심초음파를 통해 삼첨판막륜 성형술 전과 후 삼첨판막의 기하학적인 정보와 삼첨판막 역류 수술의 치료적 결과와 관련한 정보를 더욱 포괄적이며 자세하게 얻을 수 있게 되었다[25].

삼첨판막 역류증의 증상과 징후

독립적인 삼첨판막 역류증(isolated tricuspid regurgitation [TR])의 경우, 좌측 심장에 존재하는 판막에는 이상이 없는 상태이므로, 이러한 환자들을 관찰하면 삼첨판막 역류증 그 자체가 미치는 영향을 이해할 수 있다. 독립적인 삼첨판막 역류증의 경우 우심실은 용적-과부화 상태로 진행하고, 동시에 우심방은 이완되며 우심방의 압력 역시 증가하게 된다. 해부학적 관점에서 볼 때 우심방은 하대정맥과 상대정맥으로부터 유입되는 체정맥이 폐순환으로의 이행이 되는 공간으로 이해할 수 있다. 중증의 삼첨판막 역류증에서 우심방의 압력은 시간이 지날수록 증가하기 때문에, 상대정맥은 점차 늘어나게 되고, 이는 경정맥 울혈을 일으킨다. 이와 동시에 하대정맥 역시 늘어나 간정맥과 간문맥의 이완을 일으켜 결국 간비대(울혈성 간비대)로 인한 식욕저하를 일으킨다. 간비대 및 이차적으로 발생하는 심인성 간경화(cardiac cirrhosis)로 인하여 복수와 하지 부종이 발생하고, 이로 인하여 환자는 복부 팽만감을 호소하게 된다. 또한 간비대와 함께 비장정맥 순환이 제한되며 비장 비대가 동반될 수 있다. 중증의 삼첨판막 역류증으로 인하여 폐순환계로 들어가는 혈액량이 감소하게 되기 때문에, 좌심실의 전부하가 감소하게 되고, 이는 결국 좌심실 박출량(stroke volume)이 감소하는 결과를 가져오게 되며, 환자는 주관적으로 피로감과 운동시 호흡곤란 그리고 때로는 소화불량과 설사 증상을 호소하게 된다. 그러나 한가지 기억하여야 할 점은, 중증의 삼첨판막 역류증은 이러한 임상적 징후나 증상을 동반하지 않을 수 있다는 것이며[26] 주관적 증상은 비가역적인 장기 손상이 일어난 이후에나 임상적으로 발견될 수 있다는 점이다[4]. 그러므로 삼첨판막 역류증의 조기 교정 수술은 심부전 증상이 발생하기 전에 시행되는 것이 이상적이며, 이에 따라 정기적인 심장 초음파를 기반으로 하는 검사가 삼첨판막 역류증의 발생 가능성이 높은 환자나, 또는 이미 중증의 삼첨판막 역류증을 보이는 환자에서 매우 중요하다고 할 수 있다. 삼첨판막 역류증의 접근적 측면에서, 승모판막 역류와는 달리, 침습적인 우심실 조영술(right ventriculography)을 통한 판막 역류증의 중증도 평가는 조영술을 위해 삽입되는 도관이 오히려 삼첨판막 역류를 유발할 수 있고, 때로는 정확한 삼첨판막 역류증의 정도를 판단하는 것을 방해할 수 있어, 삼첨판막 역류증의 중증도를 판단할 때 도움이 되지 않을 수 있다.

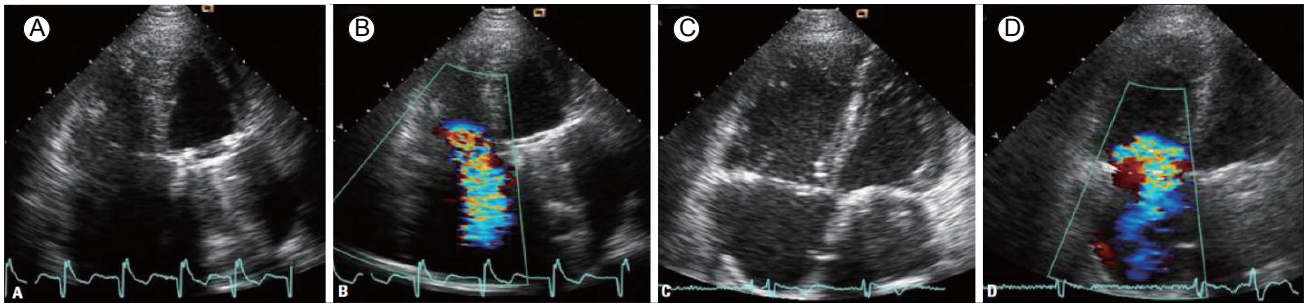

Figure 1. Echocardiographic pre- and postoperative findings of a patient with severe tricuspid regurgitation. Severe tricuspid regurgitation (TR) was observed via preoperative two-dimensional (A) and Doppler (B) echocardiography. Even after tricuspid annluoplasty with an annular ring, severe TR remained (C and D). Reprinted, with permission, from J Cardiovasc Ultrasound 2013;21:1-9.

삼첨판막 역류증의 적절한 수술 시기 결정

이전에 설명한대로, 유의한 삼첨판막 역류증은 드문 질환이 아니며, 좌심실 판막 수술 전 삼첨판 역류증의 정도가 경증 이하인 환자에서도 드물지 않게 유의한 삼첨판막 역류증이 발생한다[3,4]. 비록 삼첨판막 역류증 교정 수술이 적절한 약물 치료에 비하여 우월하다는 데이터는 없지만, 삼첨판막 역류증 교정 수술이 적절한 시기에만 시행이 된다면 예후적 측면에서 그 장점을 기대할 수 있다[4,7,27]. 또한 중증의 삼첨판막 역류증에서 시기 적절하게 시행된 중증 삼첨판막 역류증의 교정 수술은 증상과 생존율 향상의 측면에 더하여 우심실 재형성의 환원(RV reverse remodeling)을 유도할 수 있다[7]. 그러나 현재까지 삼첨판막 역류증 교정 수술의 초기 사망률이 10%에서 30%에 이른다고 알려져 있어 적절한 수술 시기 결정에 대한 논란이 있다[4,28,29]. 과거 발표된 연구들에 따르면, 삼첨판막 역류증 수술 그 자체가 문제가 아니라, 중증의 삼첨판막 역류증으로 인하여 이차적으로 발생하는 환자의 상태가 수술의 예후를 결정하는 인자였다. 약 2년 전, 서울대학교병원에서는 전향적 자료를 통하여 독립적인 삼첨판막 역류증(isolated tricuspid regurgitation) 수술의 예후에 관해 발표한 바 있다. 이 연구에는 61명의 독립적 삼첨판막 역류증(isolated tricuspid regurgitation)을 갖는 환자들이 전향적으로 등록되었고, 수술 전 혈색소 수치와 심초음파로 측정한 우심실의 수축기말용적 그리고 환자가 느끼는 주관적인 증상이 수술 후 예후와 연관된 인자로 나타났으나, 환자가 느끼는 주관적 증상은 통계적 유의성을 확보하는 데는 실패하였다[4]. 한국의 다른 기관에서 수행된 중증의 삼첨판막 역류증 환자에 관한 또 다른 연구에서는, 좌심실 판막 질환의 동반 여부와 관계없이, 연령, 남성, NYHA class IV의 증상, 간경화의 존재, 수술 전 혈색소 수치, 수술 전 알부민 수치 그리고 추정된 사구체여과속도가 예후를 결정하는 독립적 인자로 보고되었다. 특히, 시술의 종류나 삼첨판막 역류증의 원인은 모두 사망을 예측하지 못했다. 기존 연구 결과들을 종합하여 보면, 비록 확고한 근거가 부족하기는 하지만, 삼첨판막 역류증 교정 수술이 늦지 않은, 적절한 시기에 시행된다면, 적절한 수술위험도로 좋은 결과를 얻어낼 수 있을 것으로 기대된다[4-6,28]. 하지만 안타깝게도, 중증의 삼첨판막 역류증에서 적절한 수술 시기 결정과 관련한 적절한 가이드라인은 아직까지 없다. 비록 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)과 European Society of Cardiology (ESC)가 중증의 삼첨판막 역류증의 수술 시기와 관련한 가이드라인을 제시하고는 있지만[26,30], 이러한 가이드라인은 현재까지 축적된 근거에 기반하여 설정되지 않았다. 실질적으로, 이러한 가이드라인과는 대조적으로 최근에 발표된 많은 연구들은 조기 수술이 수술 후 단기 그리고 장기 예후를 향상시킨다는 점에서 중요함을 제안하고 있다. 특히, 초기의 연구는 NYHA class II의 증상을 보였던 환자조차도 수술 후 정상적인 삶으로의 회복이 어려움을 보였으며, 이는 삼첨판막 역류증의 교정 수술이 심부전 증상이 발생하기 전에 이루어져야 함을 다시금 강조하고 있다[6]. 2008년 ACC/AHA 가이드라인은 삼첨판막 수술을 중증의 '일차적(primary)' 삼첨판막 역류증에서 '증상을 동반한 경우에서만' level of evidence C로 권유하고 있으며, 원발성(isolated) 중증 삼첨판막 역류증과, 이전 좌심실의 판막 수술을 받았던 환자에서 발생한 이차적인(functional) 삼첨판막 역류증에 관해서는 언급조차 하지 않았다[26,30]. 2014년 개정된 ACC/AHA 가이드라인은 삼첨판막 역류증 수술의 적응증을 다음과 같이 정의하였다; 1) 좌심실 판막 수술시 동반된 중증 삼첨판막 역류증(Class I/level of evidence: C), 2) 좌심실 판막 교정 수술시, 삼첨판륜의 확장이 동반되거나(> 40 mm 직경 혹은 21 mm/m^2 체표면적당 직경) 혹은 우심부전의 객관적인 근거를 동반한 경증이나 중등도 혹은 그 이상의 삼첨판막 역류증(Class IIa) 그리고 3) 적절한 약물 치료에도 호전이 없는, 증상을 동반한 중증 일차적 삼첨판막 역류증(Class IIa/level of evidence: B). 그 외 class IIb 정도의 근거로 고려할 수 있는 적응증은 다음과 같다; 1) 좌심실 판막 수술시 폐동맥 고혈압을 동반하는 중등도 이상의 삼첨판막 역류증에서 시행하는 삼첨판막 교정술(Class IIb/level of evidence: C), 2) 증상이 없거나 경미한 중증 일차적 삼첨판막 역류증이나, 중등도 혹은 그 이상의 우심실 확장이나 수축 능력 저하를 동반한 진행형 삼첨판막 역류증에서의 삼첨판막 수술(Class IIb/level of evidence: C) 그리고 3) 이전 좌측 심장 판막 교정 수술을 받았던 환자 중 중증의 삼첨판막 역류증이 발생하여 이로 인한 증상을 동반한 환자에서, 중증 폐고혈압이나 유의한 우심실 수축 기능 장애를 동반하지 않을 경우 시행하는 독립적인 삼첨판막 교정술 혹은 교체 수술(Class IIb/level of evidence: C) [31]. ESC 가이드라인은 ACC/AHA 가이드라인에 비하여 다소 진보적이기는 하지만 만족할 만한 수준은 아니다[30,32]. 중증의 삼첨판막 역류증을 다루었던 과거의 많은 연구들에서, 수술적 지연(delayed surgery)은 자주 언급

되어 왔는데[4-7,16,17,28,33], 이는 환자의 증상 발생이 비교적 늦다는 사실 이외에도, 수술 시기 결정과 관련한 적절한 가이드라인이 없었던 것이 중요한 원인의 하나라고 볼 수 있다. 그러므로 널리 이용되고 있는 임상적, 혈액 검사적(laboratory) 그리고 심초음파적 지표를 기반한 가이드라인의 정립이 중요하다는 것은 의심할 필요가 없겠다. 표 1과 표 2는 ACC/AHA 진료지침 그리고 이를 ESC 진료지침과 비교, 정리한 것이다.

요약하자면, 현재까지의 근거에 기반할 때, 증상 발생 이전 그리고/혹은 혈액학적 이상(빈혈과 같은)의 발생 이전, 그리고/혹은 심초음파적 이상 소견의 발생 이전에 시행된 조기 수술은 더 나은 수술 결과를 만들 수 있으며, 이는 좋은 예후와 직결될 수 있다. 이 중에서 주관적 증상, 혈색소 수치 그리고 심초음파적 지표들이 중증 삼첨판막 역류증의 수술 시기 결정에 사용될 수 있을 것이다.

환자가 느끼는 주관적 증상

NYHA 기능적 분류는 심부전 증상 평가에 있어 가장 간단

Table 1. Comparison of ACC/AHA 2014 and ESC 2012 guidelines

Symptoms	Stage	Valve anatomy	At time of left-sided valve surgery	Tricuspid annular dilation	Pulmonary hypertension	RV dysfunction	ESC 2012	ACC/AHA 2014
	Mild, moderate	Functional	O	O			IIa	IIa
	Mild, moderate	Functional	O			O		IIa
	Mild, moderate	Functional	O	X	O			IIb
	Moderate	Primary	O				IIa	
±	Severe	Functional	O				I	I
±	Severe	Primary	O				I	
±	Severe	Primary				O	IIa	IIb
O	Severe	Functional	O				I	I
O	Severe	Primary				Not severe	I	
O	Severe	Primary					IIa	IIa
O	Severe	Previous left-sided valve surgery			Not severe	X	IIa	IIb

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; ESC, European Society of Cardiology; RV, right ventricle.

Table 2. ACC/AHA 2014 guideline

Valve anatomy		Symptoms	At time of left-sided valve surgery	Tricuspid annular dilation	Pulmonary hypertension	RV dysfunction		
Functional	Mild, moderate		O	O			TV repair	IIa
	Mild, moderate		O	X	O		TV repair	IIb
	Severe	X	O				TV repair or TVR	I
	Severe	O	O				TV repair or TVR	I
Primary	Severe	X				O	TV repair or TVR	IIb
	Severe	O					TV repair or TVR	IIa
Previous left-sided valve surgery	Severe	O			Not severe	Preserved	TV repair or TVR	IIb

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; RV, right ventricle; TV, tricuspid valve; TVR, tricuspid valve replacement.

하고 널리 쓰이는 지표이다. 이는 단순하면서 사용하기 쉬운 지표이지만 그 예후적 가치는 좌심실과 관련한 심부전 환자에서 잘 입증이 되어 있으며, 실제 임상에서 많이 사용이 되어 오고 있다. 수술 전 NYHA 기능적 분류를 이용하여 중증의 삼첨판막 역류증 환자의 수술 후 예후를 예측하는 것은, Kim 등[4]에 의해 2008년 Circulation에 발표된 연구 전까지는 불확실한 채로 남아있었다. 비록 통계적인 유의성 확보에는 실패하였으나, NYHA 기능적 분류가 적절한 수술 시기에 대한 근거를 제공할 수도 있을 가능성이 이 연구에서 처음으로 제시되었다[4]. 그리 멀지 않은 과거에도 많은 임상의들은 중증 삼첨판막 역류증 수술은 높은 이환율과 사망률을 동반한다고 믿어 왔기 때문에, 중증의 삼첨판막 역류증 수술을 시행하는데 대한 일종의 '두려움'이 있었고, 이로 인해 중증의 삼첨판막 역류증 환자들은 이뇨제, 소화제 등을 이용한 증상적 약물 치료만을 주로 받아왔다. 이와는 대조적으로 중증의 승모판막 역류의 경우, 대부분 심부전 증상이 발생하거나, 증상이 없더라도 좌심실 기능 부전이 발생할 때까지 기다리지 않고 교정 수술을 진행하며, 현재 이러한 수술 치료 적응증이 비교적 명확하게 제시가 되어 있지만, 중증 삼첨판막 역류증 교정 수술의 경우는 아직 정립된 수술 시기에 대한 의견 합의가 없는 실정이며[4-6], 현재 증상에 기반한('symptom-guided') 수술의 적응증은 대부분 불량한 수술 후 예후를 가져왔었다. 하지만 현재까지 시행된 연구들을 기준으로 보았을 때 중증 삼첨판막 역류증은 심부전 증상이 발생하기 전에 시행이 되어야 좋은 예후를 기대할 수 있는 것으로 판단된다. Kim 등[4]이 보였듯이, NYHA II의 기능적 분류를 갖고 있는 환자의 경우 수술 후 사망률은 오직 4.8%였으며, 2년 무사건 생존율(event-free survival)은 90%에 달했고, 이는 NYHA III 혹은 IV의 기능적 분류를 보였던 환자에서 얻어진 결과와는 확연히 다른 예후였다. 이후에 시행된 다른 연구에서도 진행된 심부전의 증상은 독립된 사망률의 예측 인자였다[5]. Topilsky 등[6]에 따르면 중증의 삼첨판막 역류증에서 다른 판막 질환의 수술 동반 여부와 관계없이, 수술 사망률은 환자가 NYHA IV의 기능적 분류에 도달하기 전에 수술이 이루어질 경우 6%까지도 줄일 수 있었다고 보고하였다. 가장 흥미로운 사실은, 이 연구 결과에 따르면 비록 경미한 증상의 환자들(NYHA II 혹은 III의 기능적 분류를 가진 환자들)이 기능적 분류 IV를 보인 환자들보다 명확히 더 나은 수술 후 예후를 보이지만, 성공적인 수술이 시행되었더라도 정상 생활로의 복귀는 증상이 경미했던 NYHA 기능적 분류상 II에 해당하는 환자들일지라도 불가능하였다는 점이다[6]. 이러한 사실은 중증의 삼첨판막 역류증 환자에서 수술 후 예후를 판단하기 위해서는 더욱 민감한, 객관적인 예후 인자(surrogate marker)가 필요하다는 것을 제시한다고 하겠다. 현재까지 서울대학교병원에서의 경험에 의하면 혈액학적 검사, 심초음파 및 심장 자기공명영상이 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 판단된다.

우심실과 관련한 심초음파적 지표(index)

ACC/AHA 그리고 ESC 진료지침에 따르면, 무증상의 중증 승모판막 역류증을 갖는 환자는 좌심실 기능 부전이 동반되었을 경우(좌심실 박출량 ≤ 60% 혹은 좌심실 수축기말 직경 ≥ 40 mm 이상) 승모판막 교정술 혹은 승모판막 치환술을 위해 심혈관계 외과의에게 의뢰되어야 한다고 명시하였다[31,32]. 이러한 사실은 심초음파를 통해 얻어진 지표들이 질환의 진행을 대변하는 더욱 민감하고 신뢰할 수 있는 지표라는 것을 시사하는 것으로, 이와 유사한 전략적 접근(strategy)이 중증 삼첨판막 역류증에도 적용될 수 있을 것이다. 그러나 좌심실과는 달리, 우심실은 복잡한 구조뿐만 아니라, 도드라진 섬유주(trabeculatoin)로 인하여 정확한 심내막 표면을 파악하기 어려우며, 우심실의 모양이 대칭적이 아닌 초승달(crescent) 모양으로, 우심실의 기능과 크기의 양적 평가는 이차원 심초음파로는 쉽지 않다는 문제점이 있다[4,6]. 그럼에도 불구하고, 3차원 초음파가 개발되기 이전, 우심실의 수축기말과 이완기말 용적 그리고 그에 파생적으로 우심실의 구획영역변화율(RV fractional area change)은 우심실의 수축 능력을 평가하기 위해 자주 사용되어 왔으며 일부 연구에서는 임상적인 효용성도 증명이 된 바가 있다. 실제로, 서울대학교병원에서 시행한 연구에 따르면, 우심실의 수축기말 영역(right ventricular end-systolic area)은 중증 삼첨판막 역류증 수술의 예후 예측의 독립적 인자로도 밝혀진바 있으며(cutoff value; 20 cm^2), 이는 무사건 생존율(event-free survival)의 예측에 있어 73%의 민감도, 67%의 특이도를 보였다[4]. 수술 후 우심실 구획영역변화율(post-operative right ventricular fractional area change)의 조기 평가 또한 중증의 삼첨판막 역류증에서 수술 전 지표들에 추가적으로 유용한 정보를 줄 수 있음을 보인 바도 있다[28]. 그러나 이러한 이차원 심초음파를 통해 얻어진 우심실의 지표들(indexes)은 또 다른 연구에서는 유용성을 입증하지 못하여 임상에서 환자 진료에 직접

적용하기에는 아직까지 부족한 부분이 있는 것으로 판단된다[6]. 그 이유는 아마도 이러한 우심실의 지표들이 좌심실의 지표만큼 재현성(reproducibility)이 좋지 않기 때문일 것이다[34]. 이에 대한 해결책의 하나로, 우심실을 구성하는 우세한 근육 섬유들의 방향이 주로 장축(long axis)이라는 사실에 기반하여 수축기 삼첨판륜 이동(tricuspid annular plane systolic excursion)과 이의 속도가 우심실의 수축 능력을 반영하는 지표로 소개되었다. 우심실 수축 능력과 수축기 삼첨판륜 이동 간의 좋은 상관관계가 처음으로 발표된 이후[35] 이는 우심실 수축 능력의 간접적인 지표로 널리 사용되어 왔다. 사실 몇몇의 다른 연구자들에 의해 수축기 삼첨판륜 이동 폐고혈압[36], 승모판이완[37] 그리고 심부전[38]에서도 예후 예측 능력이 있음이 보여진 바 있다. 게다가, 조직 도플러 기술(tissue Doppler technique)로 측정한 삼첨판륜 수축기 속도(tricuspid annular systolic velocity) 또한 중증 삼첨판막 역류증 교정 수술 이후 예후 예측 능력이 있음이 보고된 바 있다[33]. 그러나 최근 발표된 연구는 중증의 삼첨판막 역류증 환자에서 수축기 삼첨판륜 이동과 자기공명영상으로 측정한 우심실 수축력 간에 연관성이 적음을 보고하여 수축기시 삼첨판륜 이동 혹은 편위 정도, 이의 속도 변화의 유용성에 대한 의문이 제기되고 있다[39]. 게다가 서울대학교병원에서는 삼첨판륜 수축기 속도가 중증의 삼첨판막 역류증으로 수술이 예정된 환자에 있어서 예후 예측 능력이 제한적임을 더욱 큰 집단의 코호트를 통해 밝힌 바 있다[4].

약 5년 전까지만 해도, 실제 임상에서 실제로 사용할 수 있는 우심실 수축 기능 평가에 사용할 수 있는 영상학적 진단방법은 이차원 심초음파 외에는 없었다. 효과적으로 그리고 정량적으로 우심실의 수축 기능을 평가할 수 있는 적절한 방법의 부재는 우심실에 대한 연구가 부족했던 한 이유라고 생각이 된다[24]. 그러나 우리는 현재 새로운 시대에 접어들었다. 삼차원 심초음파와 심장 자기공명영상이라는 두 새로운 주역으로 우심실의 평가가 일상적으로 가능하게 되었다. 사실 이 두 방법은 이미 우리의 일상적 진료 패턴의 일부가 되었다. Min 등[25]은 삼첨판막 역류증 수술 후 중증 이상의 잔존 삼첨판막 역류증을 보일 환자의 위험 인자를 확인하는데 있어서, 실시간 삼차원 심초음파(real-time three-dimensional echocardiography)의 가치를 명확히 보였다. 서울대학교병원에서는 심장 자기공명영상을 이용해, 성공적인 중증 삼첨판막 역류증 수술이 좌심실의 전부하와 심장지수(cardiac index)를 유의하게 증가시킴을 확인하였고, 이는 중증 삼첨판막 역류증 환자에서 NYHA 기능 분류로 측정한 유의한 일상생활 능력(functional capacity)의 향상으로 이어졌다[7]. 또한, 우리는 심장 자기공명영상이 중증 삼첨판막 역류증의 적절한 수술 시기 결정에도 도움이 됨을 밝혔다[7]. 비록 이 두 가지의 영상기법은 출발 단계이지만, 멀지 않은 미래에 우심실의 심근 혹은 판막 질환과 연관된 수축 능력을 평가하는데 있어 필수적인 역할을 수행할 것으로 기대가 된다.

수술 전 혈색소(hemoglobin)

과거 발표된 여러 연구들에 따르면 빈혈이 좌심실부전 예후와 밀접한 관계가 있었다[40-43]. 또한, 철분 결핍이 좌심실부전에서 보이는 빈혈의 원인으로 강력히 추정되고 있으며[44,45], 철분의 보충은 이런 환자들의 예후를 명확히 호전시켰다[46,47]. 낮은 신관류, 흡수 장애, 영양 부족 그리고 혈액 희석은 모두 좌심실부전 환자에서 관찰되는 빈혈의 원인으로 생각되어 왔으며, 이러한 기전은 중증의 삼첨판막 역류증 환자에게도 적용될 수 있다. 그러나 중증 삼첨판막 역류증이 장기간 지속됨으로써 동반되는 만성적인 우심실과 우심방의 확장, 이로 인하여 발생하는, 우심방으로 들어오는 하대정맥의 확장, 간울혈 및 비대, 이로 인한 간문맥과 비장정맥의 울혈 그리고 이러한 용적 과부하로 발생하는 비장 비대는 중증 삼첨판막 역류증 환자에서 관찰되는 빈혈의 강력한 원인으로 제시된 바 있다[4]. 이 기전은, 중증의 삼첨판막 역류증 환자들이 낮은 혈소판 수치와 알부민 저하증을 동반한다는 사실로 더욱 지지되는 기전이다[4,5,28]. 이런 관점에서, 중증의 삼첨판막 역류증 환자에서 혈색소 수치는, 전신 정맥울혈의 만성화 정도를 나타내며, 질환의 중증도를 객관적으로 반영할 수 있는 지표로 볼 수 있다. 서울대학교병원에서 발표한 연구 결과에 따르면[4], 중증 삼첨판막 역류증 환자에서 무사건 사망률을 예측하는 수술 전 혈색소 수치의 경계치(cutoff)를 11.3 g/dL로 보고한 바 있다. WHO의 정의에 따르면, 남자일 경우 혈색소 수치 13 g/dL 미만, 여자일 경우 12 g/dL 미만이면 빈혈이 있다고 정의할 수 있다. 재미있는 사실은 서울대학교병원 연구진이 과거에 발표한 혈색소 수치의 경계치가 여자에서 12 g/dL로 이와 매우 유사했다는 점이다[4]. 이 연구에 참여했던 대상의 대부분이 여자임을 고려할 때[4], 남성의 경계치는 아마도 약간 더 높은 13 g/dL가 될 것으로 예상할 수 있다. 이는 향후 추가적인 연구가 필요한 부분이지만, 그럼에도 불구하고, 현재까지

발표된 연구 결과에 기반할 때, 수술의 예후를 향상시키기 위해서는, 중증 삼첨판막 역류증 교정 수술의 시행이 수술 전 혈색소 수치가 11 g/dL에 도달하기 전에 이루어져야 할 것이다.

Brain natriuretic peptide (BNP)

BNP는 우심실 혹은 좌심실의 용적 혹은 압력의 과부하에 반응하여 분비된다[48]. 혈장 BNP 수치는 심부전과 심실 비대를 갖는 환자에서 증가하는 것으로 알려져 있다[49,50]. 유사한 현상이 좌심실 판막 질환, 즉 대동맥협착이나 승모판막 역류증에서 관찰될 수 있다[51-53]. 특히, BNP 수치의 상승은 기능적 수행 능력 저하 및 나쁜 예후와도 유의한 연관성이 있다고 알려져 있다[51-53]. 이러한 연관성은 교정 수술을 받는 중증 삼첨판막 역류증 환자에게도 적용 가능할 것이다. 원발성 중증 삼첨판막 역류증(isolated severe TR)에서 BNP 수치의 상승은 삼첨판막 역류증 교정 수술 이후 나쁜 예후를 예측할 수 있다는 사실도 발견된 바 있지만, 이 연구는 환자 수의 제한이 있어, 이는 향후 대규모 연구에서 다시 확인이 필요하다.

수술 후 추적 관찰

수술적 방법 및 약물 치료법의 발전으로, 좌심실 판막 수술의 수술 사망률은 경험이 풍부한 심장 센터에서는 현재 1-2%에 달할 정도로 낮아졌다[54]. 그러나 아쉽게도 중증 삼첨판막 역류증의 교정 수술은 아직까지도 좌심실 판막 수술의 매혹적인 결과와 비교할 때, 실망스러운 수준이다. 이는 최근까지도 삼첨판막 역류증(중증이라고 하더라도)이 중요하지 않은 '현상'이나, 중요하지 않은 '질환'으로 여겨진 것과 무관하지 않을 것이다. 그러므로 가까운 과거에는, 많은 중증 삼첨판막 역류증 환자에서 수술 시기가 지연되었었고, 이는 많은 경우에서 심장성 간경화(cardiac cirrhosis), 심방세동 등의 동반 이환 질환을 유발하였다. 그러므로 성공적인 교정 수술 후라도, 삼첨판막 역류증 환자들은 향후 삶의 질을 악화시킬 수 있는 동반 이환 질환 여부의 확인을 위해 지속 추적 관찰이 필요하다. 또한 루프 이뇨제, 스파이로노락톤 그리고 와파린과 같은 약제를 포함한 최적의 약물 치료 역시 중단 없이 지속되어야 한다. 이러한 논점과 관련하여서는 아직 근거가 부족하지만, 주의 깊고 포괄적인 치료가 삼첨판막 교정 수술 이후 지속되어야 할 것이다.

결 론

중증 삼첨판막 역류증은, 그 잠재적인 삶의 질과 기능적 운동 능력, 또한 생존에 대한 영향력을 고려하였을 때, 결코 간과되어서는 안될 것이다. 좌심실 판막 질환의 성공적인 수술로 기능적 삼첨판막 역류증이 항상 호전되는 것이 아니므로, 삼첨판막 역류증 교정술을 함께 하거나(비록 삼첨판막 역류증이 경증일지라도) maze 수술(심방세동이 있을 경우)을 함께 시행하는 것이 반드시 고려되어야 할 것이다. 비록 최적의 수술 시기를 결정하는 것은 가장 중요한 일이지만, 원발성 삼첨판막 역류증(isolated TR)의 시기 적절한 수술적 교정은 우심실의 용적 및 기능, 심장 지수(cardiac index) 그리고 운동 능력을 향상시킬 것이다. 우심실은 그 복잡한 기하학적 구조로, 이차원적 접근은 태생적으로 제한적이다. 따라서, 향후 삼차원 심장 초음파와 심장 자기공명영상을 통한 진단과 예후적 가치에 대한 새로운 접근이 고려되어야 한다. 중증 삼첨판막 역류증 교정 수술을 성공적으로 받은 많은 환자들이 동반 이환 질환들로 힘들어하는 만큼, 향후 이런 환자들을 위한 최적의 약물 치료와 치료방침을 결정할 수 있는 연구들도 필요할 것이다.

중심 단어: 삼첨판막 역류

REFERENCES

1. Nihoyannopoulos P. Tricuspid valvectomy following tricuspid valve endocarditis on an intravenous drug addict. Heart 2001;86:144.
2. Kim HK, Kim YJ, Kim KI, et al. Impact of the maze operation combined with left-sided valve surgery on the change in tricuspid regurgitation over time. Circulation 2005;112(9 Suppl):I14-I19.
3. Kwak JJ, Kim YJ, Kim MK, et al. Development of tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: a single-center experience with long-term echocardiographic examinations. Am Heart J 2008;155:732-737.
4. Kim YJ, Kwon DA, Kim HK, et al. Determinants of surgical outcome in patients with isolated tricuspid regurgitation. Circulation 2009;120:1672-1978.
5. Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Surgical outcomes of severe tricuspid regurgitation: predictors of adverse clinical outcomes. Heart 2013;99:181-187.

6. Topilsky Y, Khanna AD, Oh JK, et al. Preoperative factors associated with adverse outcome after tricuspid valve replacement. Circulation 2011;123:1929-1939.
7. Kim HK, Kim YJ, Park EA, et al. Assessment of haemodynamic effects of surgical correction for severe functional tricuspid regurgitation: cardiac magnetic resonance imaging study. Eur Heart J 2010;31:1520-1528.
8. Groves PH, Lewis NP, Ikram S, Maire R, Hall RJ. Reduced exercise capacity in patients with tricuspid regurgitation after successful mitral valve replacement for rheumatic mitral valve disease. Br Heart J 1991;66:295-301.
9. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. J Am Coll Cardiol 2004;43:405-409.
10. Czer LS, Maurer G, Bolger A, et al. Tricuspid valve repair. Operative and follow-up evaluation by Doppler color flow mapping. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;98:101-110; discussion 110-111.
11. Goldman ME, Guarino T, Fuster V, Mindich B. The necessity for tricuspid valve repair can be determined intraoperatively by two-dimensional echocardiography. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:542-550.
12. Hannoush H, Fawzy ME, Stefadouros M, Moursi M, Chaudhary MA, Dunn B. Regression of significant tricuspid regurgitation after mitral balloon valvotomy for severe mitral stenosis. Am Heart J 2004;148:865-870.
13. McGrath LB, Gonzalez-Lavin L, Bailey BM, Grunkemeier GL, Fernandez J, Laub GW. Tricuspid valve operations in 530 patients. Twenty-five-year assessment of early and late phase events. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:124-133.
14. Porter A, Shapira Y, Wurzel M, et al. Tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement: clinical and echocardiographic evaluation. J Heart Valve Dis 1999;8:57-62.
15. Je HG, Song H, Jung SH, et al. Impact of the Maze operation on the progression of mild functional tricuspid regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;136:1187-1192.
16. Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, Nishizawa J, Tokuda Y, Matsuo T. Predictors of residual tricuspid regurgitation after mitral valve surgery. Ann Thorac Surg 2003;75:1826-1828.
17. Izumi C, Iga K, Konishi T. Progression of isolated tricuspid regurgitation late after mitral valve surgery for rheumatic mitral valve disease. J Heart Valve Dis 2002;11:353-356.
18. Stulak JM, Schaff HV, Dearani JA, Orszulak TA, Daly RC, Sundt TM 3rd. Restoration of sinus rhythm by the Maze procedure halts progression of tricuspid regurgitation after mitral surgery. Ann Thorac Surg 2008;86:40-44; discussion 44-45.
19. Ubago JL, Figueroa A, Ochoteco A, Colman T, Duran RM, Duran CG. Analysis of the amount of tricuspid valve anular dilatation required to produce functional tricuspid regurgitation. Am J Cardiol 1983;52:155-158.
20. Mikami T, Kudo T, Sakurai N, Sakamoto S, Tanabe Y, Yasuda H. Mechanisms for development of functional tricuspid regurgitation determined by pulsed Doppler and two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1984;53:160-163.
21. Come PC, Riley MF. Tricuspid anular dilatation and failure of tricuspid leaflet coaptation in tricuspid regurgitation. Am J Cardiol 1985;55:599-601.
22. Fukuda S, Song JM, Gillinov AM, et al. Tricuspid valve tethering predicts residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. Circulation 2005;111:975-979.
23. Fukuda S, Gillinov AM, McCarthy PM, et al. Determinants of recurrent or residual functional tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. Circulation 2006;114(1 Suppl):I582-I587.
24. Kim HK, Kim YJ, Park JS, et al. Determinants of the severity of functional tricuspid regurgitation. Am J Cardiol 2006;98:236-242.
25. Min SY, Song JM, Kim JH, et al. Geometric changes after tricuspid annuloplasty and predictors of residual tricuspid regurgitation: a real-time three-dimensional echocardiography study. Eur Heart J 2010;31:2871-2880.
26. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2008;118:e523-e661.
27. Yang WI, Shim CY, Kang MK, et al. Vena contracta width as a predictor of adverse outcomes in patients with severe isolated tricuspid regurgitation. J Am Soc Echocardiogr 2011;24:1013-1019.
28. Park K, Kim HK, Kim YJ, et al. Incremental prognostic value of early postoperative right ventricular systolic function in patients undergoing surgery for isolated severe tricuspid regurgitation. Heart 2011;97:1319-1325.
29. Filsoufi F, Anyanwu AC, Salzberg SP, Frankel T, Cohn LH, Adams DH. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. Ann Thorac Surg 2005;80:845-850.
30. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:230-268.
31. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:e57-e185.
32. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Dise ase of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33:2451-2496.
33. Kwon DA, Park JS, Chang HJ, et al. Prediction of outcome in patients undergoing surgery for severe tricuspid regurgitation following mitral valve surgery and role of tricuspid annular systolic velocity. Am J Cardiol 2006;98:659-661.
34. Haeck ML, Scherptong RW, Marsan NA, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Imaging 2012;5:628-636.
35. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. Am Heart J 1984;107:526-531.
36. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1034-1041.
37. Dini FL, Fontanive P, Panicucci E, Andreini D, Chella P, De Tommasi SM. Prognostic significance of tricuspid annular motion and plasma NT-proBNP in patients with heart failure and moderate-to-severe functional mitral regurgitation. Eur J Heart Fail 2008;10:573-580.
38. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Goode K, et al. Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure. J Card Fail 2012;18:216-225.
39. Hsiao SH, Lin SK, Wang WC, Yang SH, Gin PL, Liu CP. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr 2006;19:902-910.
40. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery. Circulation 1992;86:12-21.
41. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. Circulation 2005;112:1121-1127.
42. Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. Circulation 2006;113:2713-2723.
43. Choi DJ, Han S, Jeon ES, et al. Characteristics, outcomes and predictors of long-term mortality for patients hospitalized for acute heart failure: a report from the korean heart failure registry. Korean Circ J 2011;41:363-371.
44. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. J Am Coll Cardiol 2011;58:474-480.
45. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. J Am Coll Cardiol 2011;58:1241-1251.
46. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. Eur Heart J 2013;34:30-38.
47. Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail 2012;14:423-429.
48. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J Clin Invest 1991;87:1402-1412.
49. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Kosoglou T. Combined neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: role of natriuretic peptides and angiotensin II. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:116-125.
50. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation 2008;117:3010-3019.
51. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. Circulation 2005;111:2391-2397.
52. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 2009;54:1099-1106.
53. Hwang IC, Kim YJ, Kim KH, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with chronic mitral regurgitation undergoing surgery: mid-term follow-up results. Eur J Cardiothorac Surg 2013;43:e1-e6.
54. Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, Ferguson TB, Peterson ED. Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation. Circulation 2007;115:881-887.