

혈액투석 환자에서의 B-type Natriuretic
Peptide와 Impedance Cardiography의
의의

연세대학교 대학원
의 학 과
양 재 원

혈액투석 환자에서의 B-type Natriuretic
Peptide와 Impedance Cardiography의
의의

지도 한 병 근 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2005년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

양 재 원

양재원의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2005년 12월 일

감사의 글

쌀쌀해지는 날씨에 첫눈이 오고 나니 2005년도 저물어가고 있음을 느끼게 합니다. 주위의 많은 도움으로 석사 과정을 마치고 논문을 쓰게 되어 개인적으로 기쁘고 도움을 주신 분들께 감사의 마음을 전합니다. 우선 내과를 선택하여 지금까지 물심양면으로 도와주시고 현 과정의 진행하는데 조언과 지도로 방향을 잡아주신 최승옥 교수님과 바쁘신 데도 흔쾌히 지도교수를 맡아서 논문의 완성을 대부분 지도해주신 한병근 교수님께 감사드립니다. 내과학을 하면서 진정한 내과의사의 길을 걸을 수 있도록 교육해주신 내과학의 심영학 교수님께 감사드리며, 권상옥 교수님을 비롯한 내과학교실의 교수님들께 감사를 드립니다. 실제 이번 논문의 집필과 확인에 심혈을 기울여 주신 어영 교수님과 유병수 교수님께 또한 감사드립니다. 논문을 쓰면서 주위에서 함께 고생했던 내과 레지던트 동료 선·후배님들과 인공 신장실 직원 분들께 감사의 마음을 전합니다.

저를 낳아 키워주신 부모님과 장인, 장모님께 공을 돌리고 싶고 항상 이해해주고 기다려준 사랑하는 아내와 두 아들 수환, 혁준이에게 기쁨을 전합니다.

저자 드림

차 례

그림 차례	iii
표 차례	iv
국문요약	v
제1장 서론	1
제2장 재료 및 방법	2
2.1. 재료	2
2.2. 방법	2
2.2.1. BioZ ICG monitor를 이용한 ICG의 측정	2
2.2.2. 화학발광법(direct chemiluminescence)을 이용한 혈청 BNP 측정	3
2.2.3. 심장질환 환자군 선정	3
2.2.4. 통계 처리	3
제3장 결과	4
3.1. 인구통계학적 자료	4
3.2. 검사결과	4
3.2.1. 환자군과 대조군 비교	4
3.2.2. 투석전후 심장기능 비교	6
3.2.3. 당뇨군과 비당뇨군 비교	7
3.2.4. 투석전 BNP와의 상관성	7
3.2.5. 다중회귀분석	7
3.2.6. BNP의 정확도, 예민도 및 특이도	10
제4장 고찰	11
제5장 결론	14
참고문헌	15
영문요약	17

그림 차례

- Fig. 1. Impedance cardiography requires 4 dual sensors with 8 lead wires placed on neck and chest 2
- Fig. 2. Receiver operating characteristic curve for plasma B-type natriuretic peptide level determining cardiac alternations vs. no alternations. AUC = area under the curve 10

표 차례

Table 1.	Comparison of several parameters between control and hemodialysis (HD) groups	5
Table 2.	Changes in several parameters after hemodialysis (HD)	8
Table 3.	Comparison of several parameters between non-diabetes (non-DM) and diabetes (DM) groups	9
Table 4.	Correlation between pre-HD BNP and other parameters	10

국 문 요 약

혈액투석 환자에서의 B-type Natriuretic Peptide와 Impedance Cardiography의 의의

정기적 혈액투석 치료 중인 환자에서 유병률과 사망률의 가장 많은 부분을 차지하는 심혈관계 질환에 대해 평가할 수 있는 비침습적인 방법 중의 한가지로 알려진 B-type natriuretic peptide (BNP)의 측정은 혈액투석을 받고 있는 환자들의 심장기능 평가에 제한적인 요소들이 많은 것이 사실이다. 이에 저자들은 비침습적인 방법으로 신체의 impedance를 이용하여 cardiac index (CI)와 같은 심장기능을 평가하고 BNP와 impedance cardiography (ICG)와의 연관성 및 임상적 유용성에 대해 평가하였다.

정기적으로 혈액투석 치료를 받고 있는 환자 40명 (남자 18명, 여자 22명)과 10명의 정상 대조군을 대상으로 하였으며 환자군은 모두 투석 전후에 BNP와 ICG를 측정하여 비교하였다.

1. BNP뿐만 아니라 ICG의 여러 요소들이 정상 대조군에 비해 환자군에서 의미있게 높았다 ($p < 0.05$).
2. BNP, stroke index (SI), stroke volume (SV) 및 thoracic fluid content (TFC)는 투석 후에 의미있는 변화를 보였다($p < 0.05$).
3. 당뇨군은 투석전 BNP, 투석후 BNP, SI, SV 및 velocity index (VI) 등이 비당뇨군과 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).
4. 투석전 BNP 측정치는 투석후 BNP, 수축기 혈압, 확장기 혈압, cardiac output (CO), systemic vascular resistance (SVR), systemic vascular resistance index (SVRI) 및 TFC 등과 의미있는 상관관계를 보였다($p < 0.05$).

이상의 결과로 BNP와 ICG의 측정은 비침습적인 방법으로 서로 상호보완 기능을 가지고 혈액투석을 받고 있는 환자의 심장변화를 평가할 수 있는 유용한 진단도구로써 생각되며 더 많은 환자를 대상으로 한 연구·검토가 필요할 것으로 생각된다.

핵심 되는 말 : B-type natriuretic peptide, Impedance cardiography, 혈액투석

혈액투석 환자에서의 B-type Natriuretic Peptide와 Impedance Cardiography의 의의

<지도교수 한 병 근>

연세대학교 대학원 의학과

양 재 원

제1장 서 론

말기 신부전증은 각종 장기의 구조적, 기능적 변화를 유도하는데, 그중 심혈관계에 미치는 영향은 매우 다양하여 심혈관계 질환으로 인한 유병률과 사망률이 제일 많은 부분을 차지한다. 또한 말기 신부전증을 일으킨 원인 질환에 의한 차이점도 있지만 투석요법의 차이에서 오는 심혈관계 질환도 많은 차이점을 나타낸다. 임상적으로 이러한 심혈관계 질환을 사전에 평가하고 조기에 발견을 하여 유병률과 사망률을 줄일 수 있는 진단적 방법이 많이 개발되어 있고 그에 따른 치료 방법도 많이 개발된 것은 사실이다. 그러나 혈액투석이라는 치료 방법으로 인해 혈액투석 중에 나타나는 급격한 혈액동학적 변화는 필연적으로 감수해야만 한다. 혈액투석 요법을 받고 있는 환자들의 심혈관계 질환을 미리 평가하기 위한 진단적 접근 방법 중 침습적인 방법은 많은 제약을 받고 있어 비침습적인 방법의 개발은 투석 요법을 받고 있는 환자들에게 많은 도움을 줄 수 있다.

이에 혈액투석 환자에서 투석 전후에 비침습적인 방법으로 체액 변화에 따른 BNP의 혈중 농도 변화와 impedance를 이용하여 cardiac index (CI)와 같은 심기능 및 혈액역학적인 상태의 변화를 관찰하고 임상적 유용성에 대해 평가해 보고자 한다.

제2장 재료 및 방법

1. 재료

2004년 7월 현재 6개월 이상 정기적으로 혈액투석 치료를 받고 있는 환자 40명(남자 18명, 여자 22명)을 대상으로 하였으며, 정상 대조군은 건강검진센터에 내원한 10명의 지원자를 대상으로 하였다.

2. 방법

(1) BioZ ICG monitor를 이용한 ICG의 측정

대상 환자는 모두 투석 전후에 BioZ ICG monitor (Cardiodynamics, San Diego, CA, USA)를 이용하여 impedance cardiography (ICG)를 측정하였으며 투석 기계에 의한 오차를 줄이기 위해 기계와의 연결은 없는 상태, 즉 혈액투석용 바늘을 삽입하기 전에 측정을 하였으며 혈액투석이 끝나면 기계와의 연결은 차단하고 바늘만 동정맥루에 삽입된 상태에서 측정하였다. 8개의 측정 선을 연결할 수 있는 4개의 dual sensing 패치를 목과 가슴의 좌, 우에 부착을 하며, 측정에 사용된 패치는 투석전에 사용한 것을 제거하지 않고 몸에 부착해 두었다가 투석후에 다시 사용하였다. ICG는 impedance 기본값을 측정한 후 심장 박동, 대동맥을 지나는 혈액의 양과 속도 변화를 고려하여 변화된 impedance 값을 컴퓨터로 계산을 하여 혈액학적 상태(hemodynamic parameters)를 수치화해서 나타낸다. 나타낼 수 있는 요소들은 심박출량, 혈관의 저항치, 심장의 수축력 및 체내 수분 상태 등을 평가할 수 있다 (Fig 1).

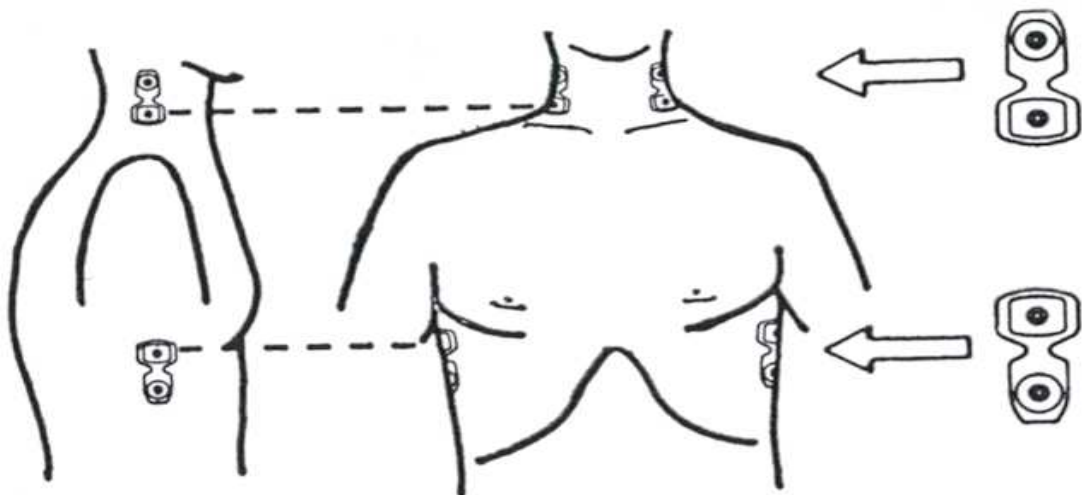


Figure 1. Impedance cardiography requires 4 dual sensors with 8 lead wires placed on neck and chest.

(2) 화학발광법(direct chemiluminescence)을 이용한 혈청 BNP 측정

대상 환자는 모두 투석 전후에 화학발광법(direct chemiluminescence)을 이용한 two-site sandwich immunoassay 방법(사용 장비 : ADVIA Centaur, Bayer Corporation, MA, USA)으로 하였으며 투석 전후 모두 혈액채취 후 즉시 측정하였다.

(3) 심장질환 환자군 선정

심장질환이 동반된 환자군은 연구 시점부터 6개월 이내에 관상동맥질환이 혈관촬영에서 확인된 경우, 급성 심근경색이 있었던 경우, 심초음파 검사상 심장의 심박출계수가 45% 이하인 경우를 포함하였다.

(4) 통계 처리

T-test를 이용하여 정상 대조군과 환자군, 당뇨군과 비당뇨군의 변수들을 비교하였고, 투석 전후의 측정값은 paired t-test를 시행하여 비교하였으며, 투석전 BNP 측정치와 다른 측정치와의 상관관계는 Spearman's correlation coefficient를 이용하여 p 값이 0.05 미만일 때 통계적인 의의를 두었고, 단계선택법(stepwise method)을 이용한 다중회귀분석을 시행하였다. 심장의 기능적, 구조적 변화를 구분하기 위하여 receiver operating characteristic(ROC) curve를 구하였다.

제3장 결 과

1. 인구통계학적 자료

대상 환자 40명 중 남자 18명, 여자 22명으로 평균 연령이 56.4 ± 11.4 세이었고 정상 대조군 10명(남자 5명, 여자 5명)은 평균 연령이 40.7 ± 8.2 세이었다. 투석기간은 61.2 ± 43.5 개월이었고 투석은 모두 4시간씩 주 3회 받았다. 원인질환으로는 당뇨병 20명(50%), 고혈압 10명(25%), 사구체 신염 7명(17.5%), 다낭성신증 3명(7.5%)이었다. 당뇨병이 있는 환자는 모두 20명(남자 7명, 여자 13명)으로 평균 연령이 58.8 ± 9.3 세이었으며 당뇨병이 없는 환자는 모두 20명(남자 11명, 여자 9명)으로 평균 연령이 54.0 ± 13.0 세이었다. 심장질환이 동반된 환자는 총 15명(남자 6명, 여자 9명)으로 평균 연령이 55.9 ± 11.9 세이었으며 동반되지 않은 환자는 총 25명(남자 12명, 여자 13명)이었고 평균 연령은 56.7 ± 11.4 세이었다.

2. 검사결과

(1) 환자군과 대조군 비교

수축기 혈압, 확장기 혈압, 심박수, 투석전 BNP, CI, cardiac output (CO), stroke index (SI), stroke volume (SV), systemic vascular resistance (SVR), systemic vascular resistance index (SVRI), acceleration index (ACI), velocity index (VI), thoracic fluid content (TFC) 및 left ventricular ejection time (LVET) 등은 대조군에 비해서 환자군에서 의미 있게 높았다($p < 0.05$, Table 1).

Table 1. Comparison of several parameters between control and hemodialysis (HD) groups

	Control group (N=10)	HD group (N=40)	p value
SBP (mmHg)	113.30±14.53*	153.25±21.33	<0.05
DBP (mmHg)	73.90±10.97	86.98±15.50	<0.05
HR (/min)	58.40±7.34	68.45±10.70	<0.05
BNP (pg/mL)	15.92±10.50	1109.20±1360.38	<0.05
CI (L/min/m ²)	2.69±0.32	2.21±0.50	<0.05
CO (L/min)	4.53±0.58	3.50±0.96	<0.05
SI (mL/m ²)	46.10±3.99	33.68±7.33	<0.05
SV (mL)	78.20±9.39	53.03±14.26	<0.05
SVRI (dyne×s×cm ⁵ ×m ²)	2457.2±593.0	3809.7±1184.3	<0.05
SVR (dyne×s×cm ⁵)	1441.6±274.3	2506.2±981.7	<0.05
ACI (/100/s ²)	97.60±37.60	73.10±32.13	<0.05
VI (/1000/s)	58.60±14.30	38.42±14.18	<0.05
TFC (/kOhm)	28.10±1.72	38.97±6.65	<0.05
LCWI (kg×m/m ²)	2.89±0.38	2.99±0.80	NS
LCW (kg×m)	4.94±0.96	4.71±1.38	NS
STR	0.32±0.04	0.34±0.11	NS
LVET (ms)	330.80±11.37	306.95±33.15	<0.05

* mean±SD

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; BNP, B-type natriuretic peptide; CI, cardiac index; CO, cardiac output; SI, stroke index; SV, stroke volume; SVRI, systemic vascular resistance index; SVR, systemic vascular resistance; ACI, acceleration index; VI, velocity index; TFC, thoracic fluid content; LCWI, left cardiac work index; LCW, left cardiac work; STR, systolic time ratio; LVET, left ventricular ejection time; NS, nonsignificant

(2) 투석전후 심장기능 비교

투석 전후의 측정값을 비교해 볼 때 투석전 BNP, SI, SV 및 TFC 등은 투석후에 측정된 값들과 통계학적으로 유의하게 차이를 보였다($p < 0.05$, Table 2).

Table 2. Changes in several parameters after hemodialysis (HD)

	pre-HD (N=40)	post-HD (N=40)	p value
SBP (mmHg)	153.25±21.33*	153.03±22.72	NS
DBP (mmHg)	86.98±15.50	87.13±14.39	NS
BNP (pg/mL)	1109.20±1360.38	944.50±1263.72	<0.01
CI (L/min/m ²)	2.21±0.50	2.22±0.53	NS
CO (L/min)	3.50±0.96	3.43±1.00	NS
SI (mL/m ²)	33.68±7.33	31.85±8.44	<0.05
SV (mL)	53.03±14.26	49.43±15.14	<0.05
SVRI (dyne×s×cm ⁵ ×m ²)	3809.7±1184.3	3869.8±1295.1	NS
SVR (dyne×s×cm ⁵)	2506.2±981.7	2595.5±1049.7	NS
ACI (/100/s ²)	73.10±32.13	71.50±29.46	NS
VI (/1000/s)	38.42±14.18	36.92±15.16	NS
TFC (/kOhm)	38.97±6.65	33.28±7.26	<0.01
LCWI (kg×m/m ²)	2.99±0.80	3.00±0.83	NS
LCW (kg×m)	4.71±1.38	4.64±1.43	NS
STR	0.34±0.11	0.36±0.14	NS
LVET (ms)	306.95±33.15	300.80±37.72	NS

* mean±SD, pre-HD : pre-hemodialysis, post-HD : post-hemodialysis

Other abbreviations: see Table 1.

(3) 당뇨병과 비당뇨군 비교

당뇨군과 비당뇨군 간에는 투석전 BNP, 투석후 BNP, SI, SV 및 VI 등이 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$, Table 3).

(4) 투석전 BNP와의 상관성

투석전 BNP는 통계학적으로 유의하게 투석후 BNP, 수축기 혈압, 확장기 혈압, CO, SVRI, SVR 및 TFC 등과 의미있는 상관관계를 보였다($p < 0.05$, Table 4).

(5) 다중회귀분석

단계선택법(stepwise method)을 이용한 다중회귀분석에서는 SVR과 TFC만이 투석전 BNP를 설명할 수 있었다($R^2 = 0.289$).

Table 3. Comparison of several parameters between non-diabetes (non-DM) and diabetes (DM) groups

	Non-DM group (N=20)	DM group (N=20)	p value
SBP (mmHg)	113.30±14.53*	153.25±21.33	NS
DBP (mmHg)	73.90±10.97	86.98±15.50	NS
HR (/min)	58.40±7.34	68.45±10.70	NS
pre-HD BNP (pg/mL)	674.75±536.46	1543.65±1764.52	<0.05
post-HD BNP (pg/mL)	553.80±477.18	1335.20±1651.96	<0.05
CI (L/min/m ²)	2.69±0.32	2.21±0.50	NS
CO (L/min)	4.53±0.58	3.50±0.96	NS
SI (mL/m ²)	46.10±3.99	33.68±7.33	<0.05
SV (mL)	78.20±9.39	53.03±14.26	<0.05
SVRI (dyne×s×cm ⁵ ×m ²)	2457.2±593.0	3809.7±1184.3	NS
SVR (dyne×s×cm ⁵)	1441.6±274.3	2506.2±981.7	NS
ACI (/100/s ²)	97.60±37.60	73.10±32.13	NS
VI (/1000/s)	58.60±14.30	38.42±14.18	<0.05
TFC (/kOhm)	28.10±1.72	38.97±6.65	NS
LCWI (kg×m/m ²)	2.89±0.38	2.99±0.80	NS
LCW (kg×m)	4.94±0.96	4.71±1.38	NS
STR	0.32±0.04	0.34±0.11	NS
LVET (ms)	330.80±11.37	306.95±33.15	NS

* mean±SD

Abbreviations: see Table 1.

Table 4. Correlation between pre-HD BNP and other parameters

parameters	Pre-HD BNP	
	r	p
pre-HD BNP	1	
SBP (mmHg)	0.436	0.005
DBP (mmHg)	0.364	0.021
HR (/min)	-0.11	NS
post-HD BNP (pg/mL)	0.991	0.000
CI (L/min/m ²)	-0.251	NS
CO (L/min)	-0.318	0.045
SI (mL/m ²)	-0.249	<0.05
SV (mL)	-0.307	0.054
SVRI (dyne×s×cm ⁵ ×m ²)	0.449	0.004
SVR (dyne×s×cm ⁵)	0.452	0.003
ACI (/100/s ²)	0.106	NS
VI (/1000/s)	-0.033	NS
TFC (/kOhm)	0.441	0.002
LCWI (kg×m/m ²)	0.069	NS
LCW (kg×m)	-0.057	NS
STR	0.129	NS
LVET (ms)	-0.189	NS

Abbreviations: see Table 1.

(6) BNP의 정확도, 예민도 및 특이도

심장의 기능적, 구조적 변화가 동반된 심질환군과 심장질환이 동반되지 않은 환자의 투석 전 BNP를 비교한 receiver operating characteristic(ROC) curve에서 정확도를 반영하는 area under curve (AUC)는 0.749이었고 BNP의 cut-point는 560 pg/mL이었으며, 예민도와 특이도는 각각 80%와 72%이었다(Fig 2).

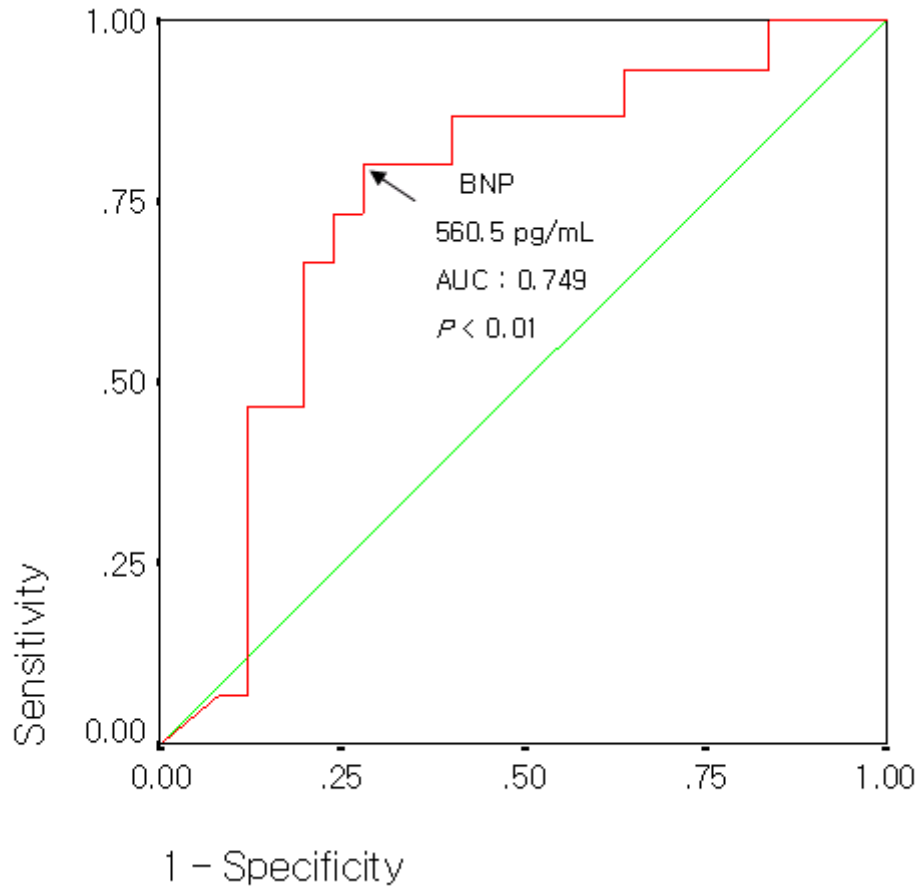


Fig. 2. Receiver operating characteristic curve for serum B-type natriuretic peptide level determining cardiac alterations vs. no alterations. AUC = area under the curve

제4장 고 찰

혈액투석을 받는 환자들은 복막투석을 받는 환자들에 비해 빈혈이 심하고 동정맥루 자체에 의한 혈액역동학적 변화와 혈액 투석간의 체액 증가 및 혈액투석 후 체액 감소에 따른 혈액역동학적 변화로 인해 심장의 정상적인 구조와 기능에 많은 변화를 초래한다. 이러한 변화로 인해 나타나는 심근병증, 허혈성 심질환, 투석 중 저혈압, 부정맥 등을 예측하고 대비할 수 있는 진단적 접근 방법에는 많은 제한점이 있다. 최근 들어 컴퓨터 공학의 발달은 의료 공학의 발달에도 많은 공헌을 하고 있으며 특히 비침습적인 진단법의 정확성과 유용성은 과거에 비해 많은 향상을 가져와 충분히 주목할 만한 가치가 있다. 신체의 impedance를 이용한 신체 각 부위의 기능을 평가하는 것은 임상적으로 여러 분야에서 응용할 수 있게 되었다. 특히 ICG는 침습적 진단 방법을 대체할 수 있을 정도로 그 연구와 임상 활용도가 높아 유용성에 대한 많은 연구 결과들이 발표되고 있다^{1,2}.

BNP는 좌심실 기능부전, 심근경색, 고혈압에 의한 좌심실 비대, 폐고혈압에 의한 우심실 기능부전, 관상동맥 질환 등에서 증가하는 것으로 나타나 심장질환을 진단하는 것 뿐만 아니라 심장질환의 예후를 예측할 수 있는 유용한 생화학적 지표인자로 잘 알려져 있다. 또한 혈액투석 중인 환자에서도 앞서 언급한 질환들이 동반되는 경우에 BNP 측정치는 증가하며 동등한 임상적인 지표인자로 인식되고 있다³⁻⁵. 그러나 심부전 환자에서 BNP의 역할에 대해 반론^{6,7}을 제기하는 부분도 있으며 BNP 측정만으로 심장의 기능을 포함한 혈액역동적인 상태를 모두 반영할 수 없어 심장 초음파, 관상동맥 촬영 및 폐동맥 췌기압 등을 측정하기 위한 침습적인 진단 방법이 요구되기도 한다. 최근에 Barcarse 등⁸은 응급실로 내원한 환자의 심부전을 단순히 BNP만 측정하는 것이 아니라 비침습적인 방법인 ICG를 이용하여 심장의 수축기능이 유지되는지 또는 수축기능의 장애가 있는지를 평가하여 BNP가 가지고 있는 진단적인 기능을 보완 내지는 증진시킴으로써 호흡곤란 환자의 원인을 빠르게 감별하고 적절한 치료를 할 수 있다고 하였으며, BNP와 ICG를 동시에 측정함으로써 원인 질환을 좀더 세분화할 수 있고, 치료의 반응 정도를 정확히 평가할 수 있으며 환자의 상태를 지속적으로 추적 관찰하는데 유용한 측정인자들이라고 발표하였다. ICG는 심부전 환자의 혈액역동적인 상태와 약물에 대한 반응을 추적할 수 있고 고혈압 환자의 약물치료에 대한 반응 및 이상소견을 추적 검사할 수 있으며 심박동기를 사용하는 환자의 혈액역동적인 요소까지 분석하는 등 비침습적인 진단 기법이라는 장점으로 인해 광범위하게 응용범위를 넓혀가고 있다^{9,10}. 특히 혈압이 높고, 변화가 심하여 심혈관계 질환이 합병증으로 잘 나타나는 환자는 급성으로 나타나는 변화에 대한 집중적인 치료를 도모할 수 있고 오랜 기간에 걸쳐서 변화하는 심혈관 장기의 구조적, 기능적 변화를 추적할 수 있어 적절한 혈압의 조절, 투석 환자의 수분 조절, 좌심실 기능의 조절과 유지, 관상동맥 질환과 연계된 허혈성 심부전의 진단과 고위험 환자의

조기 발견 등에 이용할 수 있다¹¹. ICG는 운반이 용이하고 비용이 침습적인 방법들 보다 상대적으로 낮기 때문에 ICG가 실시간으로 환자의 혈액학적인 상태를 모니터로 나타낼 수만 있다면 혈액투석을 받는 동안이나 중환자실 환자의 혈액투석 시에 비침습적으로 환자의 상태를 파악할 수 있어 적절한 평가와 치료를 하는데 많은 도움을 줄 것으로 생각된다. 본 연구에서 혈액투석군은 대조군에 비해 유의하게 혈압이 높고 심장의 수축기 기능이 저하된 혈액역학적 특징을 확인할 수 있었다(Table 1).

혈액투석 환자에서 측정된 BNP 값은 신기능이 정상인 경우보다 월등하게 높은 수치를 보인다. 투석 전후 체중의 변화량과 BNP 측정값 사이에 연관성이 없어 단시간 동안의 체내 수분 변화가 심장에 미치는 영향보다는 오랜 기간 동안 심장에 과부하가 걸리는 요인에 의해 BNP가 생성, 분비되는 것을 암시하는 연구도 있다¹²⁻¹⁴. 본 연구에서도 체중의 변화량과 투석전에 측정된 BNP 측정치 사이에 연관성이 없는 것으로 나타나 장기간의 체액량 변화를 알려주는 인자로서는 가능성이 있지만 투석 중의 체액량 변화로 수분 상태를 반영하는 측정인자로는 사용할 수 없을 것으로 생각된다^{12,15}. 반면에 ICG의 일부 parameter (SV, SI, TFC)들은 혈액투석 전후에 의미 있는 차이를 보이고 있는데 이는 투석으로 인해 전부하(preload)가 유의하게 감소하여 일회박출량이 감소한 것으로 생각된다(Table 2). 이는 혈액투석 동안의 체액량의 변화와 심장기능의 변화를 평가할 수 있는 기초적인 자료를 얻을 수 있고 단순히 전체중만을 조절하는 것 이외에 기초 자료를 바탕으로 심장의 구조적, 기능적 상태를 비교하면서 체액량을 조절하는 하나의 진단 도구로 사용될 수 있으리라 생각된다.

투석 전후의 BNP 측정치에는 서로 상이한 연구 결과들이 보고되어 왔으며, 투석후에 측정된 값이 증가되었다는 결과들과 달리 본 연구에서는 투석후에 BNP의 측정값이 의미있게 감소하였다. 기존의 연구 대상자와 환자 분포에 차이가 있는 점과 혈액채취를 하고 나서 BNP를 측정하기까지의 시간에 차이가 있다는 점이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 BNP 보다 반감기가 긴 전구물질을 측정하지 않았기 때문에 혈액채취 즉시 검사를 시행하였으며, 결과 값으로 자료를 제시하지 않았지만 투석으로 인한 BNP의 변화량((투석전 측정치-투석후 측정치)×100/투석전 측정치)과 ICG parameter들의 변화량과의 상관분석상 당뇨병에서는 거의 모든 parameter들이 서로 상관성을 보이지 않았으나, 비당뇨군에서는 CI, CO, SI, SV, VI, left cardiac work (LCW), left cardiac work index (LCWI)의 변화량과 의미있는 상관성이 발견되어 혈액투석으로 인한 비당뇨군의 혈액역학적 변화와 당뇨병의 혈액역학적 변화에 차이가 있을 것으로 판단되며, 균일하면서도 많은 환자를 포함하는 연구가 필요하다고 생각된다.

McCullough 등¹⁶은 사구체 여과율이 많이 감소된 만성 신부전증 환자에서 신기능은 혈중 BNP 수치에 영향을 미치기 때문에 신기능이 정상인 경우와 달리 울혈성 심부전을 진단하기 위한 BNP의 적절한 cutoff-point는 더욱 높게 설정되어야 한다고 주장하였으며, GFR이

30 mL/min/1.73m² 보다 낮은 환자의 cutoff-point로 225 pg/mL을 제시한 바 있다. 또한 만성 신부전증 환자의 신기능을 고려할 때 BNP 값이 500 pg/mL을 초과하면 90.9%에서 울혈성 심부전이 동반되어 있으므로 BNP는 울혈성 심부전을 예견하는 하나의 독립된 인자로 생각할 수 있다고 하였다. 그러므로 일부에서는 BNP 측정값을 해석할 때는 신장기능, 연령, 인종 등을 고려하여 면밀히 해석하는 것을 권하고 있다¹⁷. 본 연구에서는 연구 시점으로부터 6개월 이내에 심장질환이 동반된 환자군과 동반되지 않은 환자군을 대상으로 구한 BNP의 cutoff-point가 560 pg/mL로 나타났다(Fig 2). 그러므로 투석 치료를 받지 않는 만성 신부전증 환자보다도 혈액투석 중인 환자에서 더욱 높은 수치를 기준으로 설정할 때 심장질환에 대해 의미있게 설명하고 예측할 수 있으리라 생각된다. 이번 연구에서 AUC가 통계학적으로 의미있는 수치를 보인 것은 SVR (AUC = 0.688, p < 0.05)이었으며, SVRI (AUC = 0.675, p = 0.06), LCWI (AUC = 0.248, p < 0.05), LCW (AUC = 0.221, p < 0.05) 등이 있었으며 BNP와 더불어 ICG 검사의 parameter들이 심장질환을 평가할 수 있는 비침습적 측정 방법으로서의 가능성을 제시하였다고 생각한다.

결론적으로 BNP와 ICG의 측정은 비침습적인 방법으로 서로 상호보완 기능을 가지면서 혈액투석을 받고 있는 환자의 심장변화를 평가할 수 있을 것으로 생각되나 더 많은 환자를 대상으로 한 연구검토가 필요할 것으로 생각된다.

제5장 결 론

혈액 투석 치료중인 환자에서 유병률과 사망률의 가장 많은 부분을 차지하는 심혈관계 질환에 대해 비침습적인 검사 방법인 B-type natriuretic peptide(BNP) 측정은 환자들의 심장 기능 평가에 제한적인 요소들이 많은 것은 사실이다.

이에 저자들은 비침습적인 방법으로 신체의 impedance를 이용하여 cardiac index(CI)등의 심장기능을 평가하고 BNP와 impedance cardiography(ICG)와의 연관성 및 임상적 유용성에 대해 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 정상 대조군과 비교하여 환자군에서 BNP뿐만 아니라 ICG의 여러 요소들의 의미 있게 높았다($p < 0.05$).
2. 투석전·후를 비교했을 때 BNP, stroke index(SI), stroke volume(SV) 및 thoracic fluid content(TFC) 가 의미 있는 변화를 보였다($p < 0.05$).
3. 당뇨병군과 비당뇨군 사이 비교에서 투석전 BNP, 투석후 BNP, SI, SV 및 velocity index(VI) 등이 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).
4. 투석전 BNP 값은 투석후 BNP 외에 심장기능 평가하는 ICG 각각과 의미있는 상관관계를 보였다($p < 0.05$).

이상의 결과로 BNP와 ICG의 측정은 비침습적인 방법으로써 서로 상호보완 기능을 가지고 혈액투석을 받고 있는 환자의 심장변화를 평가할 수 있는 유용한 진단도구로써 생각되며 더 많은 환자를 대상으로 한 연구검토가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Strobeck JE, Silver MA : Beyond the four quadrants: the critical and emerging role of impedance cardiography in heart failure. *Congest Heart Fail* 10(2 Suppl 2):1-6, 2004
2. Drazner MH, Thompson B, Rosenberg PB, Kaiser PA, Boehrer JD, Baldwin BJ, Dries DL, Yancy CW : Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 89:993-995, 2002
3. Naganuma T, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, Sugimura T, Masuda C, Uchida J, Nakatani T : The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 22:437-444, 2002
4. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS : Creed Investigators : Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12:1508-1515, 2001
5. Goto T, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Kurita Y, Tsuru N, Masuda H, Hayashi K, Ueda R, Dohi Y : Increased circulating levels of natriuretic peptides predict future cardiac event in patients with chronic hemodialysis. *Nephron* 92:610-615, 2002
6. Packer M : Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 108:2950-2953, 2003
7. Lubarsky L, Mandell K, Coplan N : B-type natriuretic peptide: practical diagnostic use for evaluating ventricular dysfunction. *Congest Heart Fail* 10:140-143, 2004
8. Barcarse E, Kazanegra R, Chen A, Chiu A, Clopton P, Maisel A : Combination of B-type natriuretic peptide levels and non-invasive hemodynamic parameters in diagnosing congestive heart failure in the emergency department. *Congest Heart Fail* 10:171-176, 2004
9. Pickett BR, Buell JC : Usefulness of the impedance cardiogram to reflect left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 71:1099-1103, 1993
10. Woltjer HH, Bogaard HJ, Bronzwaer JG, de Cock CC, de Vries PM : Prediction of pulmonary capillary wedge pressure and assessment of stroke volume by noninvasive impedance cardiography. *Am Heart J* 134:450-455, 1997
11. Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Vered Z, Cotter G : Recent developments in cardiac output determination by bioimpedance: comparison with invasive cardiac output

and potential cardiovascular applications. *Curr Opin Cardiol* 19:229-37, 2004

12. Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ, Kim MJ : Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 41:1257-1266, 2003

13. Nitta K, Kawashima A, Yumura W, Naruse M, Oba T, Kabaya T, Nihei H : Plasma concentration of brain natriuretic peptide as an indicator of cardiac ventricular function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 18:411-415, 1998

14. Ishikura F, Ando Y, Park YD, Tani A, Shirai D, Matsuoka H, Miyatake K : Changes of plasma atrial and brain natriuretic peptide levels during hemodialysis. *Ren Fail* 18:261-270, 1996

15. McCullough PA, Joseph K, Mathur VS : Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 5:16-25, 2004

16. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators : B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 41:571-579, 2003

17. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D, Perruchoud AP : B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: Insights from a randomized comparison. *Kidney Int* 67:278-284, 2005

ABSTRACT

Clinical significance of B-type natriuretic peptide levels and impedance cardiography in maintenance hemodialysis patients

Yang, Jae Won

Dept. of Medicine

The Graduate School

Yonsei University

The risk for cardiovascular morbidity and mortality is higher in hemodialysis (HD) patients than in general population. Early diagnosis, treatment and prevention of cardiovascular disease (CVD) are the best way to reduce the most important cause of death. However, cardiac geometric and/or functional alterations including left ventricular hypertrophy, atherosclerosis and/or systolic and diastolic dysfunction are not easily known to nephrologist in that diagnostic procedure is limited because cardiac angiography and echocardiography are frequently needed.

To evaluate the cardiac alteration by non-invasive tools, we measured pre- and post-HD B-type natriuretic peptide levels and performed impedance cardiography (ICG) in 40 HD patients and 10 healthy adults as control.

Pre- and post-HD BNP level, cardiac index (CI), cardiac output (CO), stroke volume (SV), systemic vascular resistance index (SVRI), systemic vascular resistance (SVR), acceleration index (ACI), velocity index (VI) and thoracic fluid content (TFC) in patients were significantly higher than those in normal control group ($p < 0.05$). Pre-HD BNP level, stroke index (SI), SV and TFC were significantly different after HD ($p < 0.05$). There were significant differences in pre-HD BNP level, SI, SV and VI between diabetes and non-diabetes groups ($p < 0.05$). Pre-HD BNP level correlated significantly with post-HD BNP level, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, CO, SVRI, SVR and TFC ($P < 0.05$). In multiple linear regression analysis, SVR and TFC were positively associated with pre-HD BNP level ($R^2 = 0.289$). The area under the ROC curve for cardiac alterations was 0.749 for pre-HD BNP level. A cutoff-point of 560

pg/mL for pre-HD BNP level was 80% sensitive and 72% specific in determining cardiac alterations.

Even though cardiac alterations of patients were heterogeneous in our study, serum BNP level and some parameters (SVR, TFC) of ICG seem to be available to nephrologist for detecting and monitoring cardiac conditions in HD patients.

Key words : B-type natriuretic peptide, Impedance cardiography, Hemodialysis