심부전증에서 임상 양상에 따른 혈청 **Brain Natriuretic Peptide** 의 임상적 유용성 및 좌심실벽 긴장도와의 상관성

연세대학교 대학원
의 학 과
윤 세 정

심부전증에서 임상 양상에 따른 혈청 **Brain Natriuretic Peptide** 의 임상적 유용성 및 좌심실벽 긴장도와의 상관성

지도 교수 권 혁 문

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2002 년 **12** 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

윤 세 정

윤세정의 석사 학위 논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002 년 **12** 월 일

감사의 글

이 논문의 시작부터 마무리까지 격려와 가르침, 그리고 충고를 아끼지 않으신 권혁문 선생님께 먼저 진심으로 감사를 올립니다.

그리고 이 논문이 완성되기까지 성의와 관심으로 지도하여 주신 김동수 선생님과 진단검사의학과의 김정호 선생님께도 깊은 감사를 올립니다.

연구 진행에 많은 도움을 주신 의무기록실과 진단검사의학과 여러분, 그리고 영동 세브란스 내과 의국 동기들과 후배들에게도 많은 감사를 드립니다.

끝으로 오늘날까지 끊임없는 격려와 사랑을 주신 부모님과 논문 완성의 기쁨을 함께 하고 싶습니다.

저 자 씀

목 차

국문 요약 1

I. 서 론 3

II. 연구 방법 6

1.연구 대상 및 방법 6

가. 환자 및 대조군 설정 6

나. 진행 양상 및 기능적 환자군 분류 6

다. 혈청 BNP 측정 7

라. 임상적 지표 설정 8

마. 심초음파 지표 설정 8

바. 통계 분석 9

III. 결 과 10

IV. 고 찰 18

V. 결 론 21

참고 문헌 22

영문 요약 28

그 림 목 차

그림 1. 심부전증 환자군에서 BNP Cutoff 81.2 pg/ml 의 진단적 유용성 12

그림 2. NYHA 분류에 따른 각 군에서 BNP 의 유의한 차이 13

그림 3. LVEF와 Log BNP의 상관성 14

그림 4. Meridional wall stress index와 Log BNP의 상관성 15

그림 5. 임상 양상에 따른 심부전증 각 군에서 BNP의 유의한 차이 16

그림 6. Only diastolic heart failure 진단에 있어서 BNP 의 유용성 17

표 목 차

표 1. 대조군과 환자군의 심초음파도 지표와 혈청 BNP 12

국문 요약

심부전증에서 임상 양상에 따른 혈청 Brain Natriuretic Peptide 의 임상적 유용성 및 좌심실벽 긴장도와의 상관성

울혈성 심부전증(Congestive Heart Failure)은 높은 유병율과 사망률을 보이는 질환으로 조기 진단과 적절한 치료를 위한 평가 기준이 필요하다. 현재 임상적, 그리고 심초음파도상의 중증도를 기준으로 환자의 상태와 예후를 평가하고 있으나 이들의 임상적 지표 및 심초음파도는 임상의와 검사자의 숙련도에 의해 주관적인 판단의 한계로 인해 보다 객관적이고, 용이하고 반복검사시행이 가능한 정확한 진단적 접근방법이 필요하다.

최근 울혈성 심부전증에서 혈청 Brain (B-type) natriuretic peptide (이하 BNP)의 임상적 유용성과 다양한 임상적 지표와의 상관 관계를 보고된 바 있다. 본 연구에서는 혈청 BNP 가 질환의 중증도 및 좌심실벽 긴장도 분석에 유용한 지표인지에 대해 대조군(n=114)과 함께 임상적, 심초음파도상의 지표와 비교 분석하고자 하였다. 울혈성 심부전으로 인한 임상상을 주소로 내원한 환자 중 동반된 간 질환이나 신질환 등이 없는 환자를 대상(n=246)으로 심부전증을 임상 양상에 따라 네 군(Only diastolic heart failure, Chronic heart failure , Acute heart failure , Chronic heart failure with acute exacerbation)으로 분류하여 각각에서 혈중 BNP 및 심초음파도상의 지표를 비교 분석하였다.

심부전증 증상을 동반한 환자에서 혈청 BNP (상한치: 81.2 pg/ml)의 예민도와 특이도는 각각 53.3% / 98.4%를 보였다. 또한 혈청 BNP 수치는 NYHA 분류에 따라 차이가 있었으며 ($p<0.0001$), log BNP 는 좌심실 구혈율($r^2=0.3015$, $p<0.0001$), 산술 좌심실벽 긴장도 (Meridional wall stress index, $r^2=0.0452$, $p<0.0001$)와 유의한 상관관계를 보였다. 혈청 BNP 수치는 임상양상에 따른 각 환자군에서 유의한 차이를 보였고(only diastolic heart failure, n=84, Mean±SD, 89.8 ± 12.8 pg/ml; chronic heart failure, n=60, 208.2

± 210.2 pg/ml; acute heart failure, n=28, 477.9 ±498.4 pg/ml, Chronic heart failure with acute exacerbation , n=74, 754.1 ± 419.2 pg/ml, p<0.0001), 또한 증상을 동반한 Only diastolic heart failure 군에서 diastolic dysfunction 을 동반한 대조군보다 유의하게 높았다(각각 89.8 ± 12.8 및 22.8 ± 5.1 pg/ml, p<0.0001).

혈청 BNP 는 심실의 과부하에 대해 보상 및 평형을 유지하기 위해 심실벽의 긴장도의 증가에 비례하여 분비되는 신경호르몬(neurohormone)으로서 심실벽 긴장도와 밀접하게 연관성을 가지며 심부전증의 임상 양상에 따라 유의한 차이가 있는 객관적이고 유용한 혈중 지표중의 하나이다.

핵심 되는 말 : B-type (Brain) natriuretic peptide, congestive heart failure, myocardial wall stress

심부전증에서 임상 양상에 따른 혈청 Brain Natriuretic Peptide 의 임상적 유용성 및 좌심실벽 긴장도와의 상관성

< 지도교수 권 혁 문 >

연세대학교 대학원 의학과

윤 세 정

I. 서 론

울혈성 심부전증(Congestive Heart Failure)은 서구 사회에서 주된 사망원인중의 하나이며 미국의 경우 백만 명의 유병율과 연간 4 만 명의 사망율을 보고하고 있어 이의 조기 진단과 적절한 치료가 매우 중요하다.[1)]

이 질환은 심근 조직으로의 불충분한 산소 공급으로 인한 여러 증상을 특징으로 하며 증상만으로 확진을 내리기 어려워 심전도나 흉부 방사선 촬영, 그리고 심초음파도를 통해 좌심실의 이완성 혹은 수축성 장애가 있을 때 진단을 내리게 된다. 심초음파도는 심부전증 진단에 있어 구조적인 장애, 중증도 평가 그리고 예후 판단에 도움을 주는 비교적 객관적인 지표이다.[2)] 그러나 심부전증이 경한 경우, 심초음파도상의 수축능은 정상임에도 불구하고 호흡 곤란 등의 증상을 호소하는 심근 이완기능 장애에 의한 조기 심부전 등은 진단하기 곤란한 단점이 있다.[2)] 또한 심초음파도는 비용이 고가이므로 자주 시행하는 데에 어려움이 있다는 점, 그리고 어느 정도 환자의 협조가 필요한 검사라는 점(정신 혼란 상태나 자극에 과민한 경우가 아닌 상태), 검사결과에 검사자의 주관성이 개입될 수 있다는 점, 신체의 장애로 흉부의 시야 확보가 어려운 경우(근이영양증이나 골격근 강직), 심초음파도의 시야가 좋지 않은 경우(지나친 비만이나 만성 폐쇄성

폐질환인 경우) 등의 제한점이 있어, 심초음파도를 완전히 대신하지는 못해도 질환의 조기진단과 중증도 평가에 있어 객관성과 높은 예민도와 특이도를 가지는 보다 간단한 검사가 필요한 실정이다.

심부전증 상태에서는 여러 neurohumoral factor 들이 병적 상태에 적응하기 위한 방법으로 감소 또는 증가되며 각각 이를 겨냥한 약물 치료가 개발되고 있다. Natriuretic peptide family 는 심혈관계의 평형성을 유지하려는 성향을 가지고 분비되며 1981 년 처음 ANP(atrial natriuretic peptide)가 쥐의 심방에서 발견된 이후 1991 년 돼지의 뇌에서 BNP 가 추출되었으며 주된 분비는 심실에서 담당한다는 것이 밝혀지게 되었다. 이들은 신장에서 나트리움과 수분의 배출을 증가시키고 나트리움 재흡수를 억제하여 뇨배설량의 증가와 혈관확장의 기능을 가지며 레닌과 알도스테론의 분비를 방해하여 renin - angiotensin - aldosterone system 을 억제하고 혈압과 세포외액의 용적을 감소시키며 교감신경계를 억제한다. 이들 중 심부전증의 중증도에 비례하여 예민하게 증가하는 바가 보고된 BNP 는 32 개의 아미노산으로 구성된 펩타이드로서 환형으로 구성되었으며 주로 심실의 압력, 용적 증가에 의한 심실벽의 긴장도(ventricular wall strain/ stretch) 증가에 의해 분비된다. [3)4)]

심근세포에서 BNP 는 저장 형태인 108 개의 아미노산으로 이루어진 구조인 pro BNP 로 생성되며 분비시에는 모두 32 개의 아미노산으로 구성된 corin(transmembrane serine protease)에 의해 N - terminal 의 9 개 아미노산과 내분비적 활성을 갖는 나머지 23 개의 아미노산배열로 분할된다. [3)4)5)] 이들의 작용을 나타내기 위해 natriuretic peptide receptor (NPR)가 관여하는데 이들은 모두 3 종류(A, B, C)로서 BNP 의 작용에는 guanylate cyclase - linked receptor 인 NPR - A 가 관여하고 주로 혈관, 부신, 신장에 분포하며 guanosine triphosphate(GTP)를 강력한 혈관 확장제인 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)로 변환시켜 BNP 의 second messenger 역할을 하게 된다.[6)] 이외에 NPR - B 의 경우 뇌, 부신, 신장에 주로 분포하며 구조적으로

NPR-A 와 유사하고 c-GMP dependent signaling cascade 에 관여하여 CNP 와 결합한다. 다른 NPR-C 는 BNP 의 제거에 관련하며 BNP 와 결합, 세포 내에서 효소에 의해 붕괴시킨다. Neutral endopeptidase 역시 BNP 의 윤상 구조를 붕괴해 비활성화 시킨다.[7] BNP 합성의 조절은 유전자 발현 단계에서 이루어지며 mRNA 의 변환으로 시작되는 BNP 의 분비는 심방근세포 과립에 저장된 후 호르몬 분비 단계에서 조절되는 ANP 에 비해 신속하므로 급성기의 심부전증에서 혈중 측정이 용이하다.[3]

울혈성 심부전증의 임상적인 증상 및 증후를 가지고 있는 환자들에서 심장의 수축능은 정상이면서 이완능의 장애가 있는 초기 심부전에서는 특히 심초음파도를 이용한 심장 이완의 양상에 따른 중증도 판단이 필요하다.[8)23)28)] 이렇듯 심부전증의 진단과 치료시 심초음파도가 차지하는 비중은 매우 높으나 전술한 대로 검사 자체가 가지는 한계성으로 인해 유발되는 여러 문제들이 있다. 혈청 BNP 의 경우 이완능 및 수축능 장애와 함께 심부전의 중증도에 비례하여 유의하게 증가되는 것으로 보고되고 있으며[8)9)] 그 예민도와 특이도가 매우 높다고 알려져 있다.[8)14)15)16)17)] 그러므로 본 연구에서는 혈청 BNP 가 임상 양상 및 심초음파도 지표들과의 유의한 연관성이 있다는 가설을 세우고 임상적으로 심부전증 증상을 동반한 다양한 임상 양상을 보이는 환자에서 심초음파도를 시행하여 이들의 지표 및 산술 좌심실 긴장도를 혈청 BNP 와 비교 분석하여 임상상에 따른 심부전증의 중증도 판단과 임상적 척도로서의 BNP 의 유용성을 고찰하고자 한다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상 및 방법

가. 환자 및 대조군 설정

2002 년 1 월 1 일 이후 호흡곤란을 주증상으로 응급실, 또는 외래에 내원한 환자들 중 병력, 이학적 검사상 심부전증이 의심되면서 흉부 방사선 촬영상 폐부종의 소견이 관찰되거나 심초음파 검사상 좌심실 구혈율의 감소, 좌심실 충만 유형의 장애를 보이는 환자를 대상(n=246)으로 하였다. 이중 세포외 체액의 용적이 늘어날 수 있는 질환인 폐색전증, 급성 신부전, 만성 신부전, 말기 신부전증, 패혈증, 간경변, 만성 폐쇄성 폐질환, 쿠싱 증후군, 갑상선 기능 항진증, 일차성 고알도스테론증, 성인형 호흡곤란 증후군 등은 제외하기로 했다. 대조군으로는(n=114 명) 병력이나 이학적 검사, 증상, 흉부 방사선 촬영상 심부전증의 증거가 없으면서 심장 기능 평가를 의뢰 받은 환자들을 대상으로 했으며 대상군에서 제외한 질환이 있는 경우는 역시 제외하였다.

나. 진행 양상 및 기능적 환자군 분류

총 246 명의 대상군중 분명한 호흡곤란 등의 증상과 심초음파도상 심실 충만 유형의 장애는 있으나 좌심실 구혈율은 45% 이상인 경우 only diastolic heart failure(이하 HF)(84 명)로 구분하였고 최소한 3 개월 전에 심부전증의 진단을 받았으며 내원 후에도 증상 및 초음파도상 악화의 증거가 없는 경우 chronic heart failure(이하 HF) (60 명), 기왕의 심부전증의 임상적, 검사적 병력은 없었으나 급성적으로 발생한 호흡곤란 및 부종 등의 주소로 내원한 경우를 acute HF (28 명), 그리고 만성 심부전증의 진단

을 받았으며 내원시 증상 및 초음파상 악화의 증거가 뚜렷한 경우 chronic HF with acute exacerbation (74 명)으로 구분하였다. 참고로, 대조군 중 심실 충만 유형의 장애를 가지는 경우를 따로 분류하여 only diastolic HF 와 유의한 BNP 수치의 차이를 보고자 하였다.

환자군에서 활동성의 기능적 평가를 위해 New York Heart Association (NYHA)의 분류를 적용하였다.

NYHA 의 기능적 분류는 다음과 같았다.

1 단계 - 심장 질환을 가지고 있으나 일상적인 활동으로 피로나 흉통을 유발하지 않는 단계

2 단계 – 휴식시에는 증상이 없으나 일상적인 활동으로 인해 증상이 유발되는 단계

3 단계 - 적은 활동만으로도 증상이 유발되는 단계

4 단계 - 가장 심각한 상태로서 어떠한 활동도 증상을 유발시키는 단계

다. 혈청 BNP 측정

대상군의 경우 내원 6 시간내에 채혈하였으며 대조군의 경우는 심장내과에 의뢰된 시점에서 채혈하였다. 대상군 및 대조군에서 채혈 전 안정 시 혈압과 분당 맥박을 측정하고, 채혈 이후 6 시간 이내에 심초음파도를 시행하였다. 항 응고제로 EDTA 를 사용하여 최소한 4cc 의 혈액을 채혈한 후 상온에서 바로 원심분리(3,000 rpm)하거나 원심분리 전 보관 시에는 채혈후 4 시간까지 4°C 에서, 이후에는 -20°C 에서 보관하였다. 이후 형광면역 측정법(Biosite Diagnostics, Sandiego, CA, USA)으로 측정하였다. (측정 가능한 BNP 의 범위는 5 pg/mL 에서 1300 pg/mL 임.) BNP 가 5 pg/mL 이하인 경우에는 2.5 pg/mL 로 간주하여 통계 처리하였다.

라. 임상적 지표 설정

대상군과 대조군 모두 내원 시의 혈압과 맥박을 측정하고 pulse - pressure product(=mean blood pressure * pulse rate)를 구하였다.

마. 심초음파 지표 설정

(1) 좌심실 구혈율 (left ventricular ejection fraction : LVEF)(%)

$$= \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100(\%)$$

(2) 좌심실말기 이완기 직경(left ventricular end - diastolic dimesion:LVEDD)(mm)

(3) 좌심실말기 수축기 직경(left ventricular end - systolic dimesion:LVESD)(mm)

(4) 좌심실 직경 (left atrium dimension) (mm)

(5) 좌심실 충만 유형(left ventricle filling pattern)

(가) Normal LV filling pattern - E/A ratio of 1 to 2, normal DT(160 - 240 ms) 이면서 심장질환의 병력이나 증상이 전혀 없고 심초음파상 정상인 경우

(나) Relaxation abnormality - E/A ratio <1, DT 의 증가(>240 ms)

(다) Pseudonormalization pattern – E/A ratio of 1 to 1.5, normal DT(160 - 200ms)이면서 좌심실의 크기가 이상이 있거나 증가된 심벽의 두께, 또는 좌심실 수축능의 장애가 있는 경우

(라) Restrictive physiology - E/A >1.5, DT<160 ms 인 경우

(E : peak mitral flow velocity of the early rapid fillingwave, A : peak velocity of the late filling wave due to atrial contraction)

(6) 심벽 두께 (이완기 및 수축기 각각의 전벽과 후벽)

(7) 심벽 긴장도 (Meridional Wall Stress Index)

$$\text{Meridional Wall Stress Index} = \frac{p \times r}{2h\,(1 + h / 2r)}$$

h = posterior wall thickening (mm)

r = LV systolic diameter (mm)

p= systolic LV pressure (dyne/cm^2)

바. 통계 분석

BNP 수치 상한선인 81.2 pg/ml 의 sensitivity & specificity 는 Receiver operating characteristic curve (ROC) curve 는 Analyse-it™ software (version 1.62, Analyse-it™ software, Leeds, UK) 로 분석하였고 대조군과 환자군 사이의 단면적인 BNP 비교는 independent t – test 를 시행하였다. NYHA 및 CHF 의 여러 subgroup 간의 BNP 의 비교는 one way ANOVA 를 사용했고 BNP 와 기타 지표들간의 상관관계는 Pearson 상관분석을 이용했다. 통계 소프트웨어는 SAS version 8.01 (SAS institute, Cary, NC)를 사용하였다,

III. 결 과

1. 환자군과 대조군에서 성별, 나이, 혈압, 심초음파도적 지표 및 BNP 의 양상.

대조군과 환자군은 나이 (52.2 ± 15.3 vs 65.7 ± 12.6 years, p< 0.0001), LVEDD (48.8 ± 4.2 vs 58.5 ± 5.8 mm, p=0.0123), LVESD(32.4 ± 4.3 vs 38. 0 ± 9.9 mm, p<0.0001), LA(38.4 ± 4.7 vs 42.4 ± 7.4 mm, p<0.0001), LVEF(65.2 ± 7.6 vs 53.7 ± 16.5 %, p<0.0001), MWSI (180,945±192,538 vs 193,528±93,955 dyne / cm^2, p<0.0001), BNP (20.9 ± 31.4 vs 362.7 ± 417.4 pg/ml, p<0.0001), 및 log BNP(2.5 ± 1.1 vs 4.9 ± 1.7, p< 0.0001)의 유의한 차이를 보였다.
기타 성별이나 수축기 및 확장기압에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. (표 1)

2. 심부전증에서 BNP 의 진단적 유의성과 각 지표와의 연관성

혈청 BNP 의 cutoff 81.2 pg/ml 은 증상이 있는 심부전증 환자에서 각각 53.3% / 98.4%의 예민도/특이도를 보였다. (Area under curve, 0.882, p<0.0001)(그림 1). BNP 는 NYHA 분류의 각 군에서 유의한 차이를 보였고(p<0.0001)(그림 2) Log BNP 는 LVEF (r^2=0.3015, p<0.0001), 산술 좌심실벽 긴장도 지표인 Meridional wall stress index (r^2=0.4052, p<0.0001)와 유의한 연관성을 보였다 (그림 3).

3. 심부전증의 진행양상에 따른 BNP 수치의 차이

심부전증의 진행 양상에 따른 각 군에 있어서 심벽 긴장도의 차이가 있을 것이라는 점에 착안하여 심부전증을 진행 양상에 따라 네 군(Only diastolic heart failure, Chronic heart failure , Acute heart failure , Chronic heart failure with acute exacerbation)으로 나누고 그에 따른 혈중 BNP 의 차이를 조사하였으며 각 군간의 유의한 차이를 볼 수 있었다. 단 control 군과 only diastolic heart failure 군에서의 BNP 의 유의한 차이는 없었다.(only diastolic HF, n=84, 89.8 ± 117.6 pg/ml; chronic HF, n= 60, 208.2 ± 210.2 pg/ml; acute HF, n=28, 477.9 ± 498.4 pg/ml; chronic HF with acute exacerbation, n= 74, 754.1 ± 419.2 pg/ml; p< 0.0001)(그림 5).

심벽 긴장도가 급격히 증가하게 되는 급성기에는 만성기보다 높은 반응을 보이는 것을 알 수 있었고 급격히 악화되는 만성 심부전증에서 급성기 보다 유의하게 높은 수치를 보였다.

4. 좌심실 이완장애를 동반한 대조군과 조기 심부전증의 비교

Only diastolic heart failure 군에서 대조군중에 diastolic dysfunction 을 가진 군보다 유의하게 높은 BNP 수치를 보였다(각각 89.8 ± 12.8 및 22.8 ± 5.1 pg/ml, p<0.0001)(그림 6).

표 1. 대조군과 환자군의 심초음파적 지표와 혈청 BNP.

	Control (n =114)	Heart failure (n= 246)	P Value
Age (years)	52.2 ± 15.3	65.7 ± 12.6	< 0.0001
Sex (female/male)	45/69	104/142	0.6155
SBP (mmHg)	150.2 ± 129.4	133.2 ± 19.6	0.1659
DBP (mmHg)	88.4 ± 68.4	79.1 ± 10.9	0.1537
PPP (per min)	7,436.9 ± 2,682.2	7,214.7 ± 1,364.7	0.4047
LVEDD (mm)	48.8 ± 4.2	58.5 ± 5.8	0.0123
LVESD (mm)	32.4 ± 4.3	38. 0 ± 9.9	< 0.0001
LA (mm)	38.4 ± 4.7	42.4 ± 7.4	< 0.0001
LVEF (%)	65.2 ± 7.6	53.7 ± 16.5	< 0.0001
MWSI (dyne / cm^2)	180,945±192,538	193,528±93,955	< 0.0001
BNP (pg/ml)	20.9 ± 31.4	362.7 ± 417.4	< 0.0001
Log BNP	2.5 ± 1.1	4.9 ± 1.7	< 0.0001

PPP : Pulse pressure product, LVEDD : LV end - diastolic diameter, LVESD : LV end - systolic diameter, LA : Left atrium, LV : Left ventricle, SBP : Systolic blood pressure, DBP : Diastolic blood pressure

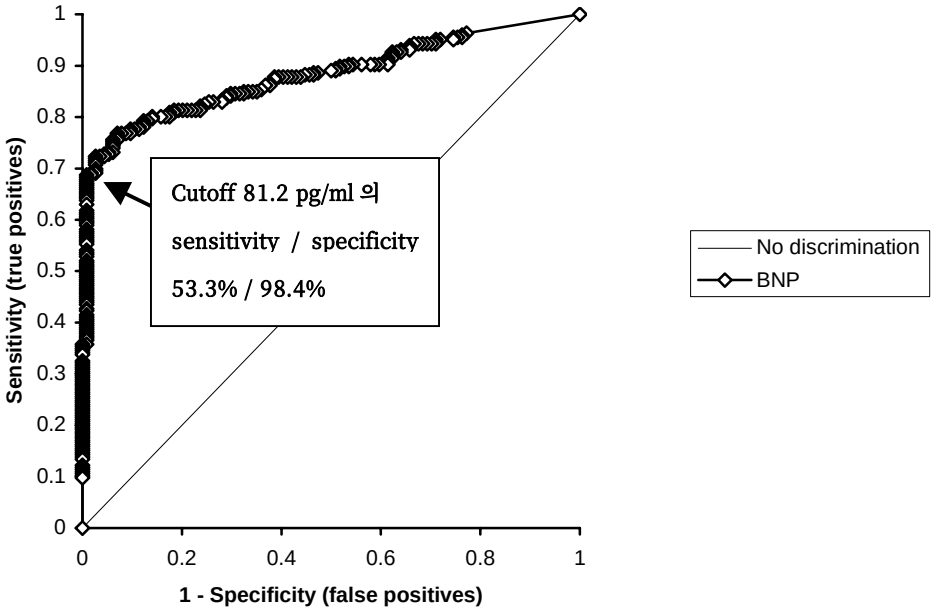

그림 1. 심부전증 환자군에서 BNP cutoff 81.2 pg/ml 의 진단적 유의성. 심부전증 환자군에서 BNP 의 cutoff 81.2pg/ml 은 각각 53.3%/98.4%의 예민도/특이도를 보였다. (Area under curve, 0.882, p<0.0001)

BNP(pg/ml)

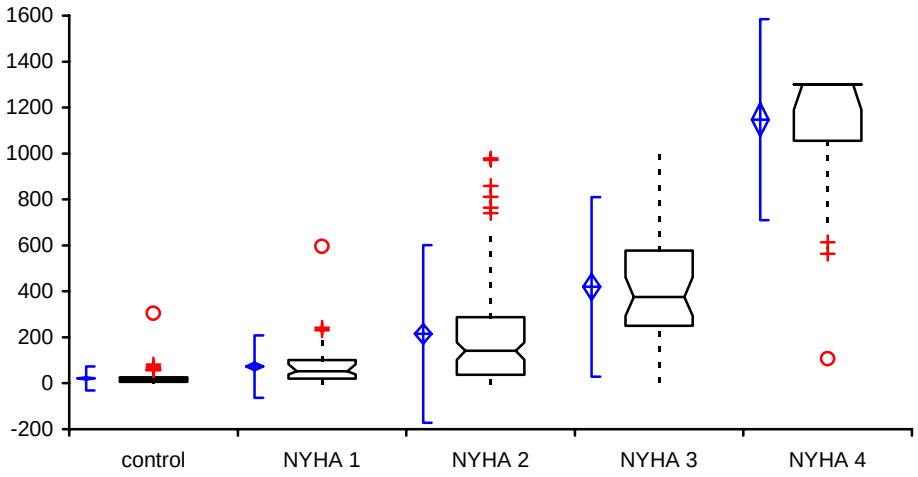

그림 2. NYHA 분류에 따른 각 군에서 BNP 의 유의한 차이. BNP 는 NYHA 분류 각 군에서 유의한 차이를 보였다. 단, control 군과 NYHA 1 군에서의 BNP 는 유의한 차이가 없었다. (control ; n=114, 20.9 ± 31.4 pg/ml, NYHA 1 : n= 72, 72.9 ± 82.6 pg/ml, NYHA 2 : n=85, 214.5 ± 235.2 pg/ml, NYHA 3 : n= 50, 419.4 ± 237.7 pg/ml, NYHA 4 : n= 39, 1147.6 ± 265.9 pg/ml, p< 0.0001) * NYHA : New York Heart Association classification of heart failure, ** BNP : B-Type natriuretic peptide.

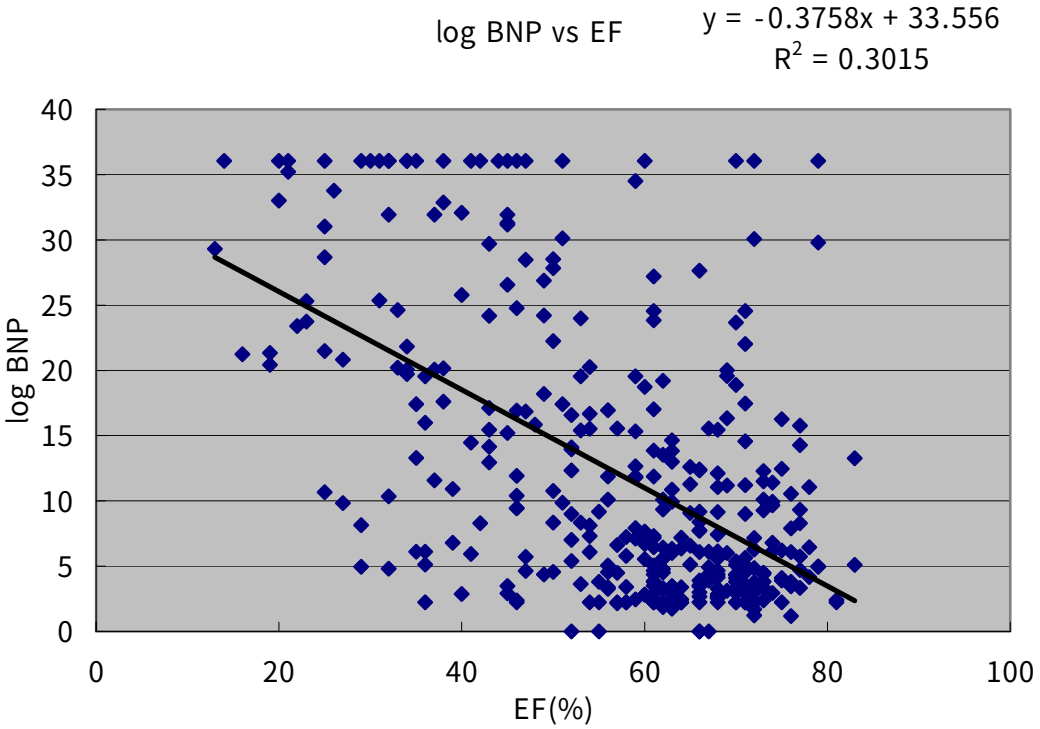

그림 3. LVEF 와 Log BNP 의 상관성. Log BNP 는 LVEF (r^2=0.3015, p<0.0001)과 유의한 상관성을 보였다. * LVEF : Left ventricular ejection fraction
** BNP : B - Type natriuretic peptide.

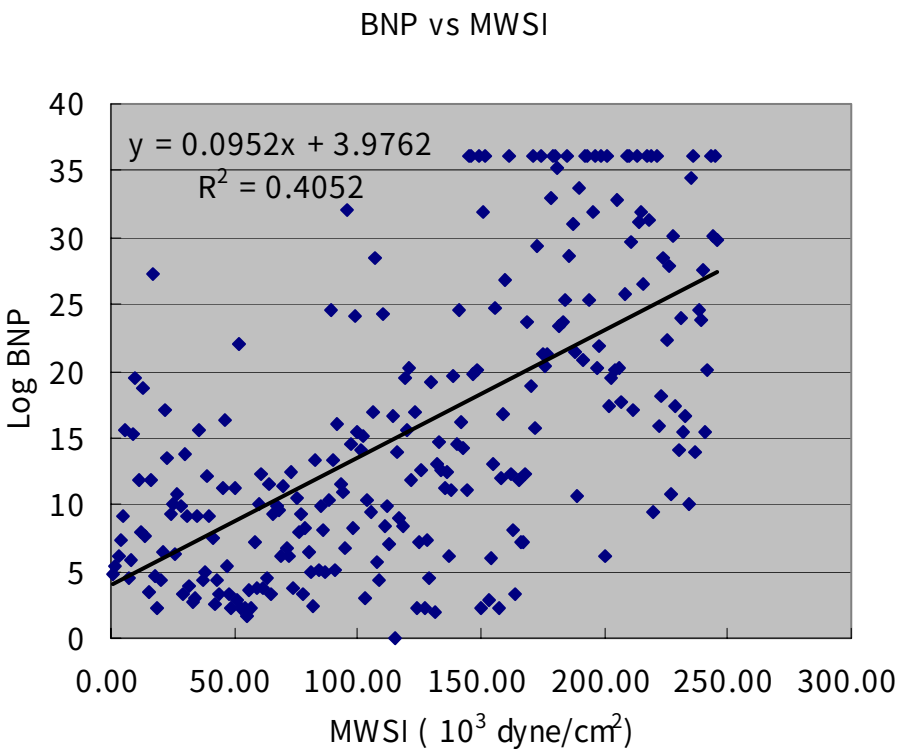

그림 4. Meridional wall stress index(MWSI)와 Log BNP 의 상관성. Log BNP 는 Meridional wall stress index(r^2=0.4052, p<0.0001)와 유의한 상관성을 보였다.
* BNP : B - Type natriuretic peptide

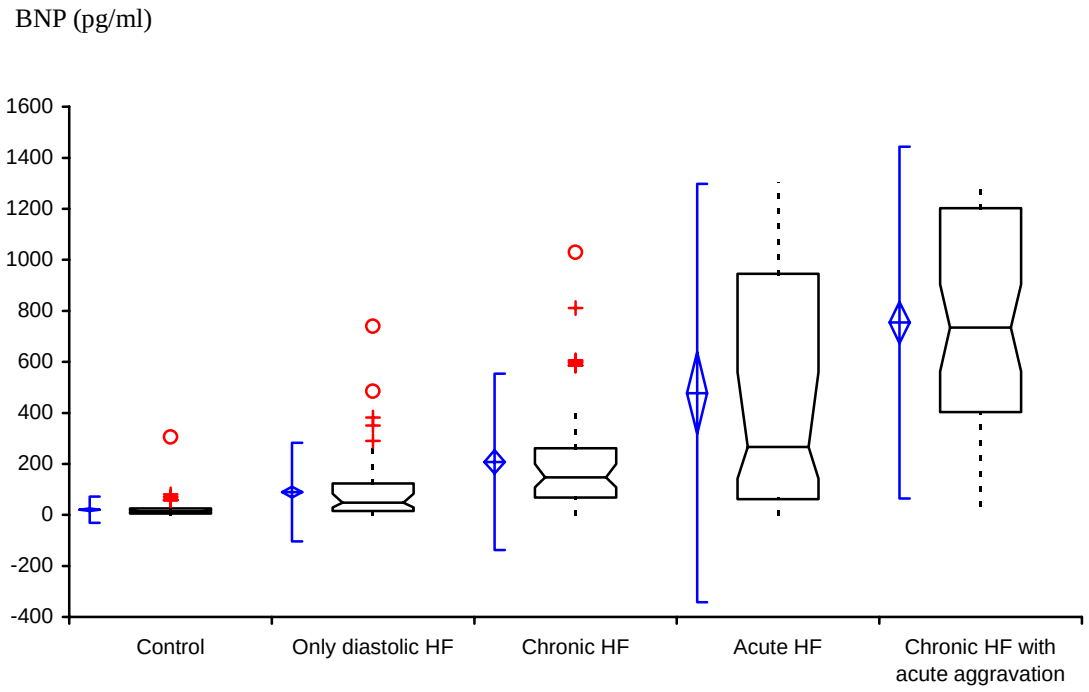

그림 5. 진행 양상에 따른 심부전증 각 군간에서 BNP의 유의한 차이. 혈중 BNP는 진행 양상에 따른 심부전증 각 군간에서 유의한 차이를 보였다. 단, control 과 only diastolic HF군에서는 유의한 차이가 없었다. (control : n= 114, 20.9 ± 31.4 pg/ml, only diastolic HF : n= 84, 89.8 ± 117.6 pg/ml, chronic HF : n= 60, 208.2 ± 210.2 pg/ml, acute HF : n=28, 477.9 ± 498.4 pg/ml, chronic HF with acute exacerbation: n= 74, 754.1 ± 419.2 pg/ml , p< 0.0001)

* HF : heart failure, *** BNP : B - Type natriuretic peptide

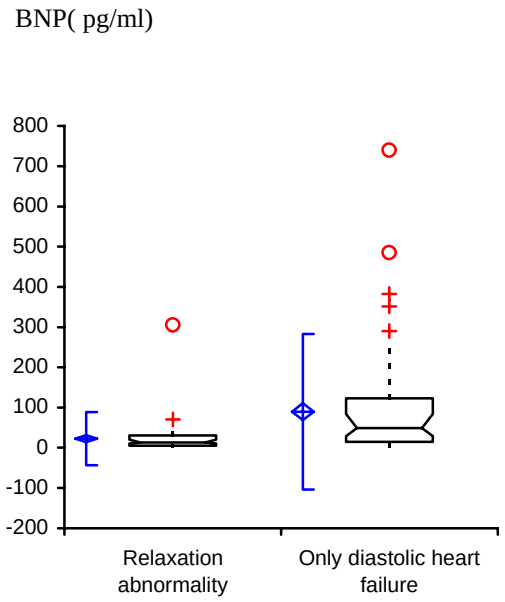

그림 6. only diastolic heart failure(early heart failure)의 진단에 있어서 BNP 의 유용성. only diastolic heart failure 군(n=84)에서 BNP 는 대조군중에 좌심실 이완 장애가 있는 군(n=61)보다 유의하게 높은 BNP 수치를 보였다(각각 89.8 ± 12.8 및 22.8 ± 5.1 pg/ml, p<0.0001).

* BNP : B - Type natriuretic peptide

IV. 고 찰

울혈성 심부전증은 유병율과 사망률이 높아서 이의 조기 진단과 적절한 치료가 매우 중요한 질환이다.[1] '심부전증'은 환자가 호소하는 증상이 이학적, 흉부 방사선 및 심초음파도적 소견 등에 의해 객관적으로 뒷받침이 되는 경우 그 진단을 내리고 치료를 시작하게 된다. 그러나 심부전증은 다양한 임상 양상을 가지고 있으며 심부전의 원인 기저질환, 유병기간, 일상생활상의 중등도에 의해서 다양하게 분류된다.

BNP 는 수축능 및 이완능 손상시 그 심실부전의 정도에 따라 유의하게 증가되는 neurohormone 으로 보고되고 있으며 [8)9)] 그 예민도와 특이도가 매우 높다고 알려져 있다.[8)14)15)16)] BNP 는 신장에서 요배설량의 증가와 혈관확장의 기능을 가지며 renin - angiotensin - aldosterone system 을 억제하고 혈압과 세포외액의 용적을 감소시키며 교감신경계를 억제한다. BNP 는 임상적, 혈역학적인 위험 인자들과 독립적으로 만성 심부전증의 예후 판정에 있어 ANP, endothelin, norepinephrine 보다 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다 [42)].

이에 본 연구에서는 심부전증의 다양한 임상 양상에 따른 분류와 혈중 BNP 의 상관 관계를 연구하고자 하였으며 심초음파도를 이용한 혈류 역학적 지표들과의 연관성을 보고자 하였다. 혈중 BNP 는 심부전증 환자에서 대조군에 비해 높은 예민도와 특이도를 보이며 임상적 지표(NYHA 분류) 및 심초음파도상의 혈류 역학적 지표 (좌심실 구혈율, 산술 좌심실벽 긴장도)와 유의한 상관 관계를 갖는 객관적 유용한 지표로 판정되었다.

심근의 BNP 분비는 위와 같이 임상 증상을 동반한 심근 구혈율의 감소와 심부전의 기능적 장애에 의한 심벽의 긴장도 증가를 감지하고 이를 보상하려는 작용으로 비롯된다는 점을 알 수 있으며 급격하게 심벽 긴장도가 증가하는 급성기에 활발한 보상작용

으로 인해 만성적인 경우보다 높은 혈중 BNP 수치를 보인다. 특히 심부전증군에서 보이는 심벽 긴장도와 BNP사이의 유의한 연관성은, 심근의 기능부전으로 인한 심벽의 긴장도 증가에 대해 지속적인 보상작용이 개입하고 있음을 나타낸다. [3)4)8)9)]

흥미로운 점은 급격하게 악화된 만성 심부전증군에서 급선 심부전증군보다 의미 있게 높은 BNP를 보인다는 점이었는데 이에 대한 이유로는 만성 심부전증에서 지속적인 NPR(receptor)의 자극으로 인한 수용체의 desensitization 등을 원인으로 생각해 볼 수 있다. Harrison 등은[30)31)] BNP로서 사망률 등의 예후를 예측할 수 있다는 보고를 했으며 이에 따르면 위의 환자군 4군 중에 악화된 만성 심부전증의 경우 예후가 가장 나쁠 것이라는 사실을 추측할 수 있다. 또한 Rudolf 등에 따르면[35)] 만성 심부전증 환자에서 급사를 예측할 수 있는 지표로서 BNP를 강조하였다. 만성 심부전증에서 급사의 높은 발생율(대부분 심실 빈맥, 그외 폐색전증, 뇌경색, 동맥류 파열, 심근 경색, 고칼륨혈증, 서맥성 부정맥 등이 원인이 된다.[36)37)] 이에 대한 예방으로 삽입형 제세동기의 시행을 제안하면서 대상이 되는 환자의 선별에 있어 혈중 BNP 측정의 유용성을 언급하였다. 그러므로 위와 같이 BNP의 수치가 가장 많이 증가한 chronic heart failure with acute exacerbation 의 경우, 급사를 포함한 사망률의 증가와 합병증의 증가를 예측할 수 있다.

그리고 단지 예후에서만이 아니라, 심부전증 환자 자신이 직접 체험하는 기능부전의 증증도를 객관적으로 측정하려는 시도에서 Stefan[34)] 등은 만성 심부전증 환자의 기능적 역량의 측정을 위해 산소 소모량(VO_2)을 지표로 삼고 혈중 BNP 와의 연관성을 연구하였다. 최대 운동시 산소 소모량(VO_2)의 증가는 임상적 안정과 내원 감소의 효과를 가져오며 [38)] 많은 저자들이 최대 산소 소모량이 만성 심부전의 예후 추정에 도움이 되고 있슴을 발표한 바 있다 [39)]. 이에 Stefan 등은 532 pg/ml 의 BNP 수치가 10ml/min/kg 미만으로 감소한 최대 산소 소모량을 예측하는 데 좋은 지표가 되고 있음을 보이고 316 pg/ml 의 수치는 14ml/min/kg 미만으로 감소한 최대 산소

소모량을 예측하는 데 유용함을 보였다. 따라서 심부전증에서 BNP 의 측정은 예후 뿐 아니라 환자의 기능적 활성도를 추측하는 데도 도움이 되며 본 연구에서와 같이 다양한 임상 양상과 NYHA 분류에 따른 기능성 분류에서도 유의한 상관 관계를 갖는다. 특히 chronic HF with acute exacerbation 과 같은 경우 환자의 임상적 악화를 조기 진단할 수 있는 유의한 검사이며 반복 검사를 시행하여 치료의 효과와 예후를 반영할 수 있다고 하겠다.

또한 심부전증의 증거가 없는 정상군에서 노령이나 고혈압 등 심근에 대한 여러 요인으로 diastolic dysfunction 이 있는 경우에 이완기 심부전과 유의한 차이를 보였다는 점은, 정상적인 구혈율을 보이나 심부전증의 증상이 있는 경우에 “diastolic heart failure“로서 진단을 하고 치료를 시작해야 한다는 점과 추후 심각한 심부전증으로 발전할 가능성이 크다는 점을 시사한다.[8)23)28)32)33)]

결론적으로, BNP 는 울혈성 심부전증에서 진행 양상에 따라 각각 다른 차이를 보이며 질병의 조기 진단에 유용하게 쓰일 수 있고 심벽 긴장도와 밀접하게 연관되는 신경호르몬(neurohormone)으로서 추후 만성적 심부전증, 그리고 급성기에서 회복된 환자군에서 추적 관찰한 BNP 수치의 변화에 대한 연구가 지속적으로 필요할 것으로 보인다.

BNP 와 침습적인 혈역학적 지표와의 상관성, 즉 좌심실 말기 이완기 압력(left ventricular end diastolic pressure : LVEDP)이나 추적 관찰시 약물의 영향 (베타 차단제 사용시의 BNP 의 감소양상[40)]이나 안지오텐신 전환효소 억제제, digitalis 사용시의 증가양상[41)] 등)에 대하여는 이미 시행한 여러 연구가 있으나 본 연구에서 시도하지 못했던 부분들이며 추후 BNP 와 연관성 있는 다른 지표와 관련하여 심부전의 진단, 치료, 그리고 치료 반응 평가에 있어 깊은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

BNP 의 경우 수축능 및 이완능 손상시 그 심실부전의 정도에 따라 유의하게 증가되는 것으로 보고되고 있으며 심부전증의 양상에 따른 차이 및 심초음파적 소견과의 연관성을 보기 위한 본 연구에서 혈청 BNP 수치는 심부전증의 중증도에 따른 차이와 심벽 긴장도와의 밀접한 연관성이 있슴을 알 수 있었다.

BNP 는 심장의 과부하에 대해 평형을 유지하고자 심벽의 긴장도의 증가에 비례하여 분비되는 neurohormone 으로서 병의 각 진행 양상에 따라 다른 수치를 보이며 특히 울혈성 심부전증의 조기 진단에도 사용할 수 있는 심부전 진단의 유용한 지표이다.

추후 만성적 심부전증, 그리고 급성기에서 회복된 환자군에서 추적관찰한 BNP 수치의 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 보이며 BNP 의 증가를 보이는 기타 상태, 즉 폐색전증, 급성 신부전, 만성 신부전, 말기 신부전증, 패혈증, 간경변, 만성 폐쇄성 폐질환, 쿠싱 증후군, 갑상선 과다증, 일차성 고알도스테론증, 성인형 호흡곤란 증후군 등과 심부전증 군의 수치상 차이에 대한 연구, 또는 심박동기 증후군(Pacemaker syndrome)이 의심되는 환자에서 BNP 의 유의한 증가 등의 연구가 필요할 것으로 보인다.

VI. 참고 문헌

1) Levin ER, Gardener DG, Samson WK. Mechanism of disease ; Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998;339 : 321 - 28.

2) Davies MK, Gibbs CR, Lib YM. ABC of heart failure ; investigation. BMJ 2000;320:297 - 300.

3) Mair J, Hammerer - Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. Clin Chem Lab Med 2001;39 : 571 - 88.

4) Cowie MR. BNP: soon to become a routine measure in the care of patients with heart failure? Heart 2000;83:617 - 618.

5) Yandle T. Biochemistry of natriuretic peptides. J Intern Med 1994;235:561 - 76.

6) Stein B, Levin R. Natriuretic peptides ; physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. Am Heart J 1998;135:913 - 23.

7) Davidson NC, Struthers AD. Brain natriuretic peptide. J Hypertens 1994;12 :329 - 36.

8) Talwar S, Downie PF, Ng LL, Squire IB. Towards a blood test for heart failure : the potential use of circulating natriuretic peptides. Br J Clin Pharmacol 2000; 50:15 - 20.

9) Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. Heart 1999;81:114 - 20.

10) Francis GS, Benedict C, Johnstone DE. Comparison of neuroendocrine

activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. Circulation 1990;82:1724 - 9.

11) Omland T, Aarsland T, Aakvaag A. Prognostic value of plasma atrial natriuretic factor, norepinephrine and epinephrine in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1993;72:255 - 9.

12) Davidson NC, Naas AA, Hanson JK. Comparison of atrial natriuretic peptide, B - type natriuretic peptide, and N - terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol 1996;77:828 - 31

13) Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ihram H, Sharpe N, et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Circulation 1999;99:786 - 92.

14) Cowie M, Struthers AD, Wood DA. The value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997;350:1349 - 53.

15) McDonanagh T, Robb SD, Murdoch DR. A formal assessment of how good natriuretic peptide concentrations are in screening for LV systolic dysfunction in the community. Biochemical detection of LV systolic dysfunction. Lancet 1998;351:9 - 13.

16) Struthers AD. The diagnosis of heart failure. Heart 2000;84:334 - 8.

17) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B - type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347:161 - 7.

18) Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B - natriuretic peptide as a rapid, point - of care test for screening

patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. Am Heart J 2001;141: 367 - 74.

19) McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A. Symptomatic and asymptomatic left - ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997;350:829 - 33.

20) SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293 - 302.

21) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG. Treatment of heart failure guided by plasma amino terminal brain natriuretic peptide (N - BNP) concentrations. Lancet 1994;355:1126 - 30.

22) Murdoch DR, McDonaugh TA, Byrne J. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. Am Heart J 1998;138:1126 - 32.

23) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R. Utility of B - natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with doppler velocity recordings. Ciculation 2002;105:595 - 601.

24) Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L. Utility of B - type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent - care setting. J Am Coll Cardiol 2001;37:379 - 85.

25) Cheung, BM, Kumana CR. Natriuretic peptides - relevance in cardiovascular disease. JAMA 1998; 280:1983 - 4.

26) Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T. High

levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin - 6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. J Am coll Cardiol 2000;36:1587 - 93.

27) Valli, N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. J Lab Clin Med 1999; 134:437 - 44.

28) Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Castro A, Martins L, Cerqueira - Gomes M. Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. Cardiology 2000;93:19 - 25.

29) Selvais P, Donckier J, Robert A, Laloux O, Van Linden, Ahn S, et al. Cardic natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure : influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation. Eur J Clin Invest 1998; 28:636 - 42.

30) Alan M. B - type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure : what's next? Circulation 2002;105:2328 - 31.

31) Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P. B - type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. Ann of Emerg Med. 2002;39:131–38.

32) Pierre A, Christiane O, Gilbert H. Utility of B - Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. Circulation 2002;106:70.

33) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P. Utility of B - Natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. Circulation 2002;105:595– 601.

34) Stefan K, Ju¨rgen G, Dagmar K, Tina S, Peter H, Uwe J. Brain natriuretic

peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2002;40:718 –22.

35) Rudolf B, Martin H, Karin S, Anja B, Petra M, Brigitte S, et al. B - type natriuretic peptide predicts sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. Circulation 2002;105:2392 - 7.

36) Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. Circulation 1993;88:2953 - 61

37) Pratt CM, Greenway PA, Schoenfeld ML. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death : implication for the interpretation of the clinical trials. Circulation 1996;93:519 - 24.

38) Stevenson LW, Steimle AE, Fonarow G. Improvement in exercise capacity of candidates awaiting heart transplantation. J Am Coll Cardiol 1995;25:163–70.

39) Pardaens K, van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Peak oxygen uptake better predicts outcome than submaximal respiratory data in heart transplant candidates. Circulation 2000;101:1152–7.

40) Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during ; beta - blocker therapy: a potential of hormone - guided treatment. Am Heart J 2001;141:925–32.

41) Talwar S, Squire IB, Downie PF. Profile of plasma N - terminal proBNP following acute myocardial infarction: correlation with ventricular systolic dysfunction. Eur Heart J 2000;21:1514–21.

42) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or

minimally symptomatic left ventricular dysfunction: comparison with plasma angiotensin II and endothelin - 1. Eur Heart J 1999;20:1799–807.

43) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. Am Heart J 1997;134:910–6.

Abstract

The clinical utility of serum B-Type Natriuretic Peptide (BNP) according to the clinical patterns of congestive heart failure and correlation with myocardial wall stress

Se Jung Yoon

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hyuck Moon Kwon)

Congestive heart failure(CHF) is a serious disease with high prevalence and mortality rate, it necessitates standardized methods for early diagnosis and proper management. Up to now most physicians rely on clinical and echocardiographic severity for the diagnosis and treatment of CHF for which role of echocardiography is very important. But since there are some limitations in this tool, more accessible, inexpensive and accurate diagnostic approach is required.

Recently, there were many reports about Brain(B-type) natriuretic peptide (BNP), a neurohormone

secreted from ventricular myocardium in response to wall stress, significantly increases in CHF. This study was performed to find correlation of BNP with clinical and echocardiographic markers in determining the disease severity and myocardial wall stress. The subjects of this study were the patients without hepatic or renal dysfunction who admitted to hospital complaining the symptoms of CHF. We subgrouped them into four pattens according to the clinical progression (only acute diastolic heart failure(HF), acute HF, chronic HF, chronic HF with acute exacerbation), then checked plasma BNP level and performed echocardiography.

A sensitivity / specificity at a cutoff 81.2 pg/ml of BNP levels was 53.3% / 98.4% for detecting symptomatic CHF (Area under curve, 0.882; $p<0.0001$). BNP level was closely related with NYHA classification except relation between control group and NYHA 1 ($p<0.0001$). Log BNP was related with LVEF ($r^2=0.3015$, $p<0.0001$) and Meridional wall stress index ($r^2 = 0.4052$, $p<0.0001$).

Analysis of subgroups of patients, who had only diastolic HF with LVEF ≥ 45% (n= 84, 89.8 ± 117.6 pg/ml), chronic HF (n= 60, 208.2 ± 210.2 pg/ml), acute HF (n=28, 477.9 ± 498.4 pg/ml), chronic HF with acute exacerbation (n= 74, 754.1 ± 419.2 pg/ml),($p< 0.0001$) except relation between control group and only diastolic heart failure.

In only diastolic heart failure group (symptomatic patients with normal LV systolic function and diastolic dysfunction), the level of BNP was significantly higher than control group with diastolic dysfunction (89.8 ± 12.8 vs. 22.8 ± 5.1 pg/ml, $p<0.0001$).

Chronic ventricular loading results the overflow of BNP into the circulation in proportion to myocardial wall stress and might reflect to failure of adequate compensation under chronic condition of impending ventricular damage. BNP might also be a good indicator for differential diagnosis of broad spectrum of heart failure, especially in patients of early heart failure (only diastolic heart failure) with normal LV systolic function as well as establishing or excluding the diagnosis of congestive heart failure in patients with dyspnea.

Key Words : B-type (Brain) natriuretic peptide, congestive heart failure, myocardial wall stress