

좌심실 수축 기능이 보존된 만성 심방 세동 환자에서 혈장 BNP 농도에 영향을 미치는 인자들의 평가

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 순환기내과학교실

황상준 · 김병진 · 신현섭 · 윤장혁 · 성기철 · 김범수 · 강진호 · 이만호 · 박정로

Assessment of Factors Influencing Plasma BNP Level in Patients with Chronic Atrial Fibrillation and Preserved Left Ventricular Systolic Function

Sang Jun Hwang, MD, Byung Jin Kim, MD, Hun Sub Shin, MD,
Jang Hyuk Yoon, MD, Ki Chul Sung, MD, Bum Soo Kim, MD,
Jin Ho Kang, MD, Man Ho Lee, MD and Jung Ro Park, MD

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Several studies have reported that Brain Natriuretic Peptide (BNP) were increased in patients with chronic atrial fibrillation (AF). The objective of this study was to assess the factors influencing plasma BNP levels in patients with chronic AF and preserved left ventricular (LV) systolic function. **Subjects and Methods :** Transthoracic echocardiography was performed in 55 patients (25 men, 30 women; mean age 66.6 ± 11.5 years) with chronic AF. At the same time, plasma BNP was measured with a Triage[®] kit (Biosite, San Diego, California). **Results :** Women, long duration of AF and hypertension were more prevalent in the highest quartile group of BNP levels than in the lowest quartile group of BNP levels. Significant correlations were observed between plasma BNP levels and the following: mitral E velocity ($r=0.339$), mitral annular E'-velocity ($r=-0.396$), ratio of mitral E-velocity and mitral annular E' velocity ($r=0.473$), left atrium (LA) size ($r=0.648$), LA volume index ($r=0.744$), right atrium (RA) volume index ($r=0.554$), maximal velocity (Vmax) of mitral regurgitation (MR) ($r=0.444$), tricuspid regurgitation (TR) Vmax ($r=0.544$), MR grade ($r=0.431$), TR grade ($r=0.427$) and LV mass index ($r=0.570$). In stepwise multiple linear regression analysis, LA volume index ($\beta=0.299$, $p=0.014$), LV mass index ($\beta=0.404$, $p<0.001$) and duration of AF ($\beta=0.488$, $p<0.001$) independently predicted plasma BNP levels in this study subjects. The patients with increased LA volume index exhibited longer duration of AF, larger RA volume index and LV mass index, higher MR Vmax, TR Vmax, MR and TR grade and plasma BNP level. **Conclusion :** LA volume index, LV mass index and duration of AF were independent predictors of plasma BNP level in patients with chronic AF and preserved LV systolic function. (*Korean Circulation J* 2005;35:605-612)

KEY WORDS : Atrial fibrillation ; Diastole ; Natriuretic peptide, brain.

서 론

심실 용적 및 심실 내압의 증가에 의해 심실에서 분비되는

심장 신경 호르몬의 일종인 Brain Natriuretic Peptide(BNP)의 혈장 농도가 심부전증 환자에서 좌심실 확장기말압 및 폐 모세혈관 폐기압과 유의한 상관관계를 가지며, 이와 관련된

논문접수일 : 2005년 1월 28일

수정논문접수일 : 2005년 5월 12일

심사완료일 : 2005년 5월 20일

교신저자 : 김병진, 100-634 서울 중로구 평동 108 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 순환기내과학교실

전화 : (02) 2001-2001 · 전송 : (02) 2001-2400 · E-mail : bjake.kim@samsung.com

좌심실 기능장애를 반영한다는 것이 알려진 이래, 심부전증 환자의 진단과 치료 및 예후를 예측하는데 사용되고 있다.^{1,2)} 최근 만성 심방 세동 환자에서 혈장 BNP 농도가 정상인에 비해 증가되어 있다는 보고들이 있다.³⁻⁵⁾ 심방 세동 환자에서는 혈액동학적인 이상 및 심장의 기능적, 구조적 변화에 의해 좌심실 기능 장애가 동반될 수 있으며, 이러한 좌심실 기능 장애가 심방 세동의 유지 및 재발에 기여하는 악순환을 초래할 수 있기 때문에 심방 세동 환자에서 좌심실 기능 장애를 조기에 발견하는 것이 중요하다.⁶⁾ 이에 본 연구에서는 좌심실 수축기 기능이 보존된 만성 심방 세동 환자에서 혈장 BNP 농도와 임상적 인자들 및 심초음파 지수들과의 연관성과 혈장 BNP 농도에 영향을 미치는 인자들을 평가하여, 만성 심방 세동 환자에서 혈장 BNP 농도 증가의 임상적 의미를 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2004년 3월부터 2004년 7월까지 본원 순환기내과에 내원한 좌심실 수축 기능이 보존된 만성 심방 세동을 보이는 55명(남자 25명, 여자 30명)의 환자를 대상으로 하였다. 만성 심방 세동은 최소 1개월 이상의 기간에 걸쳐, 심전도에서 심방 세동이 계속 관찰되는 경우로 정의하였다. 보존된 좌심실 수축 기능은 '좌심실 구혈율 $\geq 50\%$ ' 및 국소벽 운동이상이 없는 경우로 판정하였다.

심실의 이완기 기능 장애를 초래하는 제한성 심근병증, 비후성 심근병증, 침윤성 심근병증 환자인 경우, 혈장 BNP 농도에 영향을 줄 수 있는 신부전(혈청 크레아티닌치 ≥ 1.5 mg/dL), 급성 관동맥 증후군, 폐성심을 가진 환자의 경우, 인공심장 판막 치환술을 받았거나 승모판 협착증이 있는 환자들의 경우는 대상에서 제외하였다.

방 법

모든 환자들은 문진을 통하여 심방 세동의 유병 기간, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 허혈성 심질환 및 뇌혈관질환의 과거력 및 흡연력을 확인하였고, 경흉부 심초음파 검사(Sonos 5500, Hewlett-Packard, Andover, Massachusetts)를 시행하였으며, 심초음파 검사 당일 혈장 BNP 농도를 측정하였다. 심초음파 검사는 미국 심초음파 학회(American Society of Echocardiography)에서 추천하는 방법에 따라 M형과 이면성 심초음파 및 도플러 심초음파 검사를 시행하였다.⁷⁾ M형 심초음파로 심실 중격 두께, 좌심실 후벽 두께, 이완기말 좌심실 내경, 수축기말 좌심실 내경 및 좌우 심방 내경 등을 측정하였으며, modified Simpson method를 이용하여 좌심실 구혈율을 측정하였다. 도플러 심초음파상 심첨 4방도에서 승모판첨부에 표본 용적을 위치시키고 간헐파 도플러를 이용해 승모판 초기 이완기 혈류 속도(E velocity), 급속 유

입 peak 속도에서의 감속시간(Deceleration time), 등적이완 시간(Isovolumic relaxation time)을 측정하였고, 우측 폐정맥이 좌심방으로 들어오는 입구로부터 약 1 cm 근위부에 표본 용적을 위치시키고 간헐파 도플러를 이용하여 폐정맥 수축기 및 이완기 혈류 속도(Pulmonary vein systolic and diastolic velocities)를 측정하였다. 승모판륜 조직 도플러 영상에서 초기 이완기 승모판륜의 최고 속도(E')는 심실 중격에서 측정하였다. 좌우 심방 용적은 이면성 심초음파를 이용하여 심첨 4방도 및 심첨 2방도에서 Sonos 5500에서 지원하는 소프트웨어의 discs방법으로 측정하였으며, 좌심방 용적을 체표면적으로 나누어 좌심방 용적 지수를 구하였다.⁸⁾ 좌심실 질량은 Devereux와 Reichek 방법에 의해 산출하였으며, 좌심실 질량을 체표면적으로 나누어 좌심실 질량 지수를 구하였다.⁹⁾

좌심실 질량(gm)= $1.04 \times [(\text{확장기말심실중격두께} + \text{확장기말좌심실후벽두께} + \text{확장기말좌심실내경})^3 - (\text{확장기말좌심실내경})^3] \div 1.4$

모든 측정은 10회의 심장주기에서 측정하여, R-R 간격이 가장 길거나 짧은 2회를 제외한 8회의 심장주기에서 평균하였다.

혈장 BNP 농도는 EDTA(ethylene diamine tetraacetic acid)함유 시험관을 이용하여 전혈을 채취하여, Triage[®] BNP kit(Biosite, San Diego, California)를 사용하여 면역형광측정법으로 측정하였으며, 측정의 하한치는 5 pg/mL, 상한치는 1300 pg/mL였다.

통계 분석

자료의 통계분석은 SPSS version 10.0을 이용하였으며 연속형 변수 자료는 평균 \pm 표준 편차로 제시하였다. 혈장 BNP 농도 증가에 대한 임상적 인자들의 영향을 확인하기 위하여 카이제곱법을 이용한 경향 분석법을, 혈장 BNP 농도와 심초음파 지수들 간의 연관성을 확인하기 위하여 Pearson's correlation test를 이용하였다. 혈장 BNP 농도에 영향을 미치는 심초음파 지수들을 확인하기 위해서 상관 분석에서 혈장 BNP 농도와 유의한 상관 관계를 보였던 변수들과 혼란변수로 작용할 수 있는 연령,⁵⁾ 성별,¹⁰⁾ 심방 세동의 유병기간, 고혈압유무, 심혈관 작용 약제 사용 여부 등^{5,11)}에 대하여 다중 회귀 분석(entered and stepwise multiple regression analysis)을 시행하였다. 이때 심초음파의 지수들 중 순위 척도는 더미변수(dummy variable)로 처리하였다. 진입분석법의 방법으로 다중 회귀 분석(entered multiple regression analysis)을 시행하였을 때, 공선성 진단(collinearity analysis)에서 초기 승모판 혈류 속도, 초기 이완기 승모판륜의 최고 속도 및 초기 이완기 승모판륜의 최고 속도에 대한 초기 승모판 혈류 속도의 비들 간의 관계와, 좌심방 내경 및 좌심방 용적간의 관계에서, 분산팽창계수(variance inflation

factor)가 10이상으로 다중공선성이 의심되어, 회귀 모형을 재특정화(respecification)하기 위해 공선성이 있는 변수들을 제거하고, 단계선택 분석법의 방법으로 다중 회귀 분석(step-wise multiple regression analysis)을 다시 시행하였다. 심방 용적 지수의 증가 여부에 따른 비교에서 연속성 변수의 비교에는 independent sample t-test를, 범주형 변수의 비교에서는 카이제곱법을 사용하였다. P는 0.05 미만을 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

Table 1. Baseline characteristics of the study groups variables

Variables	
Baseline characteristics	
Age (years)	66.6 ± 11.5
Sex (men/women)	25/30
Systolic blood pressure (mm/Hg)	128.0 ± 12.9
Diastolic blood pressure (mm/Hg)	79.4 ± 6.5
Current smoker	16 (29.1%)
Medical history	
Duration of atrial fibrillation (years)	5.1 ± 6.2
Hypertension	30 (54.5%)
Diabetes	14 (25.5%)
Hyperlipidemia	13 (24.2%)
Previous history of IHD	7 (12.7%)
Previous history of CVA	10 (18.2%)
Medications	
ACE inhibitor or ARB	32 (58.2%)
Beta-blocker	28 (50.9%)
Calcium-channel blocker	21 (38.2%)
Digoxin	12 (22.2%)
BNP (pg/mL)	242.5 ± 104.4
Values are number (percent) or mean ± SD (95% confidence interval). IHD: ischemic heart disease, CVA: cerebrovascular accident, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARB: angiotensin receptor blocker, BNP: brain natriuretic peptide	

결 과

대상 환자의 임상적 특징

대상 환자 55명 중 남자가 25명(45.5%), 여자가 30명(54.5%)이었고, 평균 연령은 66.6 ± 11.5세였다. 이들의 심방 세동 평균 유병기간은 5.1 ± 6.2년이었으며, 동반된 질환은 고혈압이 30명(54.5%), 당뇨병이 14명(25.5%), 고지혈증이 13명(24.2%), 뇌혈관 질환이 10명(18.2%), 허혈성 심질환이 7명(12.7%)의 순이었다. 현재 약제를 복용중인 환자는 안지오텐신 전환 효소 억제제 및 안지오텐신 수용체 차단제가 32명(58.2%), 베타 차단제가 28명(50.9%), 칼슘채널 차단제가 21명(38.2%), 디곡신이 12명(22.2%)의 순이었으며, 혈장 BNP의 평균 농도는 242.5 ± 104.4 pg/mL였다(Table 1).

혈장 BNP 농도와 임상적 인자들과의 관계

대상 환자들의 혈장 BNP 농도를 4군으로 나누어 임상적 인자들의 차이를 비교 분석한 결과, 혈장 BNP 농도가 가장 낮은 군에 비해 가장 높은 군에서 여성의 비율 및 심방 세동의 유병 기간, 고혈압의 유병율이 유의하게 높았다(Table 2).

혈장 BNP 농도와 심초음파 지수들과의 상관관계

대상군 전체에서 혈장 BNP 농도와 심초음파 지수들과의 상관관계를 보았을 때, 초기 승모판 혈류 속도($r=0.339$, $p=0.011$), 초기 이완기 승모판혈류의 최고 속도에 대한 초기 승모판 혈류 속도의 비(E/E')($r=0.473$, $p<0.001$), 좌심방 내경($r=0.648$, $p<0.001$), 좌심방 용적 지수($r=0.744$, $p<0.001$), 우심방 용적 지수($r=0.554$, $p<0.001$), 좌심실 질량 지수($r=0.570$, $p<0.001$), 승모판 폐쇄 부전증의 정도($r=0.431$, $p=0.001$), 승모판 역류 최대 속도($r=0.444$, $p=0.001$), 삼첨판

Table 2. Association between plasma BNP level and covariates among study groups

Variable	Quartiles of plasma BNP levels (pg/mL)				p for trend [†]
	Lowest (<76.8)	Second (76.8-220)	Third (220-301)	Highest (>301)	
Age, years [‡]	63.9 ± 10.1	65.0 ± 14.9	66.0 ± 49.40	71.0 ± 10.5	0.102
Women sex	6 (46.2%)	5 (35.7%)	7 (50.0%)	12 (85.7%)	0.026*
Systolic BP (mm/Hg) [‡]	126.1 ± 12.4	126.1 ± 11.8	132.7 ± 12.6	127.2 ± 24.9	0.537
Diastolic BP (mm/Hg) [‡]	79.2 ± 6.1	79.6 ± 5.7	78.6 ± 6.6	127.2 ± 14.9	0.874
Current smoker	4 (30.8%)	8 (57.1%)	3 (21.4%)	1 (7.1%)	0.091
Duration of AF, years [‡]	1.34 ± 1.2	2.41 ± 0.4	3.9 ± 4.4	11.4 ± 7.9	0.024*
Hypertension	2 (15.4%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	5 (33.3%)	0.012*
Diabetes	3 (21.4%)	2 (14.3%)	4 (28.6%)	5 (35.7%)	0.099
Hyperlipidemia	2 (15.4%)	3 (21.4%)	3 (23.1%)	5 (35.7%)	0.122
History of IHD	3 (23.1%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	1 (7.1%)	0.322
History of CVA	1 (7.7%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	4 (28.6%)	0.140
ACEi or ARB use	6 (46.2%)	9 (64.3%)	6 (46.2%)	11 (78.6%)	0.184
Beta-blocker use	5 (38.5%)	8 (57.1%)	6 (42.9%)	9 (64.3%)	0.308
CCB use	6 (46.2%)	5 (35.7%)	5 (35.7%)	5 (35.7%)	0.607
Digoxin use	-	4 (28.6%)	3 (21.4%)	5 (35.7%)	0.062

Data are No. (%) unless otherwise specified. BNP: brain natriuretic peptide, BP: blood pressure, AF: atrial fibrillation, IHD: ischemic heart disease, CVA: cerebrovascular accident, ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker, CCB: calcium channel blocker. *: denotes statistically significant value ($p<0.05$), [†]: p for trend as linear by linear association in chi square test, [‡]: expressed as mean ± SD

Table 3. Correlations between echocardiographic parameters and plasma BNP levels among study groups

Variables	Mean \pm SD (range)	r	p
Mitral E-velocity (cm/s)	81.8 \pm 31.7	0.339	<0.011*
Mitral annular E'-velocity (cm/s)	6.8 \pm 2.3	-0.396	<0.003*
E/E'	14.3 \pm 10.4	0.473	<0.001*
DT (ms)	201.4 \pm 99.2	0.087	<0.533
IVRT (ms)	79.6 \pm 13.2	-0.118	<0.395
PVs (cm/s)	40.2 \pm 13.4	-0.169	<0.236
PVd (cm/s)	47.1 \pm 15.1	0.252	<0.075
PV S/D	0.8 \pm 0.3	-0.318	<0.057
Left atrium size (cm)	4.8 \pm 0.6	0.648	<0.001*
LAVI (mL/m ²)	50.3 \pm 19.6	0.744	<0.001*
Right atrium size (cm)	5.3 \pm 7.2	-0.041	<0.769
Right atrium volume index (mL/m ²)	27.8 \pm 14.1	0.554	<0.001*
Left ventricular mass index	108.9 \pm 33.3	0.570	<0.001*
Left ventricular EF (%)	58.8 \pm 6.8	-0.247	<0.069
MR Vmax (m/s)	3.2 \pm 2.2	0.444	<0.001*
TR Vmax (m/s)	2.1 \pm 0.9	0.544	<0.001*
MR grade, No. (%) [†]		0.431	<0.001*
Grade 0	10 (18.2%)		
Grade 1	24 (43.6%)		
Grade 2	14 (25.5%)		
Grade 3	4 (7.3%)		
Grade 4	2 (3.6%)		
TR grade, No. (%) [†]		0.427	<0.001*
Grade 0	5 (9.1%)		
Grade 1	28 (50.9%)		
Grade 2	13 (23.6%)		
Grade 3	7 (12.7%)		
Grade 4	1 (1.8%)		

r: Pearson's correlation coefficient, E/E': ratio of mitral E-velocity and mitral annular E'-velocity, DT: deceleration time, IVRT: isovolumic relaxation time, PVs: pulmonic vein systolic velocity, PVd: pulmonic vein diastolic velocity, PV S/D: ratio of PVs/PVd, LAVI: left atrium volume index, EF: ejection fraction, MR: mitral regurgitation, TR: tricuspid regurgitation. *: denotes statistically significant value (p<0.05). †: expressed as number (%)

폐쇄 부전증의 정도(r=0.427, p=0.001)와 삼첨판 역류 최대 속도(r=0.544, p<0.001)가 유의한 양의 상관관계를 보였고, 초기 이완기 승모판류의 최고 속도(E')(r=-0.396, p=0.003)와는 음의 상관관계를 보였다(Table 3).

혈장 BNP 농도에 영향을 미치는 임상적 인자 및 심초음파 지수

상관 분석에서 혈장 BNP 농도와 유의한 상관관계를 보였던 심초음파 지수들과 혼란 변수로 작용할 수 있는 임상적 인자들에 대하여 다중 회귀 분석을 시행한 결과 좌심방 용적 지수(β =0.299, p=0.014) 및 좌심실 질량 지수(β =0.404, p<0.001)와 심방 세동의 유병 기간(β =0.488, p<0.001)이 혈장 BNP 농도의 독립적인 예측인자로 나타났다(Table 4).

Table 4. Relations of clinical and echocardiographic parameters to plasma BNP level by stepwise multiple linear regression analysis

Independent variables	β	t	p
Age	0.008	0.083	0.934
Sex	-0.024	-0.242	0.811
Systolic BP	0.063	0.710	0.483
Diastolic BP	0.053	0.591	0.559
Presence of hypertension	-0.033	-0.370	0.714
Duration of AF	0.488	4.673	<0.001*
ACEi or ARB use	0.082	0.878	0.378
Beta blocker use	-0.034	-0.373	0.712
CCB use	-0.003	-0.038	0.970
Digoxin use	-0.021	-0.239	0.813
E/E'	-0.183	-1.616	0.117
Left atrium volume index	0.299	2.602	0.014*
Right atrium volume index	0.006	0.048	0.962
MR grade	0.021	0.223	0.825
TR grade	-0.025	-0.275	0.785
MR Vmax	0.094	0.836	0.410
TR Vmax	0.002	0.018	0.985
Left ventricular mass index	0.404	4.105	<0.001*

β : standardized coefficient, t: t-statistic, BNP: brain natriuretic peptide, BP: blood pressure, AF: atrial fibrillation, ACE: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker, CCB: calcium channel blocker, E/E': ratio of mitral E-velocity and mitral annular E'-velocity, MR: mitral regurgitation, TR: tricuspid regurgitation. *: denotes statistically significant value (p<0.05)

좌심방 용적에 따른 임상적 인자, 심초음파 지수 및 혈장 BNP 농도의 비교

좌심방 용적 지수의 증가를 좌심방 용적 지수가 남자에서 33 mL/m²이상, 여자에서 30 mL/m²이상으로 하였을 때,¹²⁾ 좌심방 용적 지수가 정상인 군과 좌심방 용적 지수가 증가된 군 간의 비교에서, 심방 세동의 유병 기간, 우심방 용적 지수, 좌심실 질량 지수, 승모판 폐쇄 부전증의 정도, 승모판 역류 최대 속도, 삼첨판 폐쇄 부전증의 정도, 삼첨판 역류 최대 속도, 혈장 BNP 농도 등이 양 군간에 유의한 차이를 보였다(p<0.05)(Table 5).

고 찰

본 연구는 좌심실 수축 기능이 보존된 만성 심방 세동 환자 55명(남자 25명, 여자 30명)을 대상으로 혈장 BNP 농도와 임상적 인자들 및 심초음파 지수들 간의 상관관계를 알아보았고, 특히 좌심방 용적 지수 및 좌심실 질량 지수와 심방 세동의 유병 기간이 혈장 BNP 농도에 독립적으로 영향을 미치는 인자임을 확인하였다.

심방 세동은 지속성 부정맥 중 가장 흔하며, 빈맥 심근증으로 인한 좌심실 확장 및 불규칙한 심박동으로 인한 혈액 동화적인 이상으로 좌심실 수축 기능의 이상을 초래할 수 있으며, 빈맥으로 인한 좌심실 확장기의 단축 및 심방 수축의 소실에 의하여 좌심실 이완 기능의 이상을 동반할 수 있다.

Table 5. Comparison of clinico-echographic and laboratory parameters in patients with normal or increased left atrial volume index*

Variables	Normal LAVI (n=9)	Increased LAVI (n=46)	p
Age, years	59.8±7.8	67.9±11.7	0.064
systolic BP (mmHg)	126.8±13.7	128.0±13.0	0.797
diastolic BP (mmHg)	80.6±4.2	79.4±6.7	0.606
Duration of AF, years	1.0±1.1	5.6±6.5	<0.001 [†]
Mitral E-veolicty (cm/s)	68.5±23.5	84.0±33.0	0.208
Mitral annular E'-velocity (cm/s)	7.8±3.9	6.6±1.9	0.423
E/E'	9.6±3.3	15.1±11.0	0.169
DT (ms)	216.3±84.0	198.8±102.2	0.650
IVRT (ms)	82.5±13.6	79.1±13.2	0.503
PVs (cm/s)	44.6±18.1	39.2±12.0	0.296
PVd (cm/s)	42.9±13.6	48.3±15.2	0.352
PV S/D	1.1±0.4	0.9±0.3	0.087
Right atrial size (cm)	7.2±11.7	5.0±6.2	0.619
Right atrium volume index (mL/m ²)	13.8±4.7	30.2±13.8	<0.001 [†]
LV mass index	81.9±19.1	114.3±33.1	0.010 [†]
Left ventricular EF (%)	60.0±4.3	58.5±7.1	0.557
MR Vmax (m/s)	1.7±2.3	3.5±2.1	0.029 [†]
TR Vmax (m/s)	1.1±1.0	2.3±0.7	<0.001 [†]
MR grade, No. (%)			0.010 [†]
Grade 0	5 (50.0%)	5 (50.0%)	
Grade 1	3 (12.5%)	21 (87.5%)	
Grade 2	-	14 (100%)	
Grade 3	-	4 (100%)	
Grade 4	-	2 (100%)	
TR grade, No. (%)			0.043 [†]
Grade 0	3 (60.0%)	2 (40.0%)	
Grade 1	3 (10.7%)	25 (89.3%)	
Grade 2	2 (15.4%)	11 (84.6%)	
Grade 3	-	7 (100%)	
Grade 4	-	1 (100%)	
BNP (pg/mL)	62.9±95.5	273.9±206.2	0.007 [†]

Values are mean±SD or No (%) Abbreviations are same as in Table 3.

*: comparison between groups were performed by independent sample t-test in continuous variables and by chi-square test in categorical variables, †: p<0.05 between groups

또한 심방 세동 환자에서 발생한 좌심실 기능 장애는 좌심실 충만압의 증가 및 심방의 재구조(atrial remodeling)를 초래하여, 심방 세동의 유지 및 재발에 기여하는 악순환을 초래할 수 있다.⁶⁾ 따라서 심방 세동 환자에서 좌심실 기능 장애를 조기에 발견하는 것이 중요하다.

최근 심실 용적 및 심실 내압의 증가에 의해 분비되는 심장 신경 호르몬인 Brain Natriuretic Peptide(BNP)의 혈장 농도 검사가 좌심실 기능 장애를 평가하는데 사용되고 있다.¹²⁾ 만성 심방 세동 환자에서도 혈장 BNP 농도가 좌심실 기능 장애와 관련된 좌심실 충만압 및 좌심방압의 증가를 반영한다는 보고가 있으나, 만성 심방 세동 환자에서 혈장 BNP

농도의 측정이 좌심실 기능 장애를 평가하는데 유용할 것인지에 대한 확실한 결론은 없는 상태이다.³⁻⁵⁾

이에 본 연구에서는 좌심실 수축기 기능이 보존된 만성 심방 세동 환자에서 혈장 BNP 농도와 임상적 인자들 및 심초음파 지수들과의 연관성을 확인함으로써, 혈장 BNP 농도에 영향을 미치는 인자들을 평가하고, 만성 심방 세동 환자에서 혈장 BNP 농도 증가의 임상적 의미를 알아 보고자 하였다.

혈장 BNP 농도와 심초음파 지수들과의 상관 분석을 시행하였을 때, 초기 승모판 혈류 속도, 초기 이완기 승모판류의 최고 속도, 초기 이완기 승모판류의 최고 속도에 대한 초기 승모판 혈류 속도의 비, 좌심방 내경 및 좌심방 용적, 우심방 용적 지수, 좌심실 질량 지수, 승모판 역류 최대 속도, 삼첨판 역류 최대 속도, 승모판 폐쇄 부전증의 정도, 삼첨판 폐쇄 부전증의 정도 등이 혈장 BNP 농도와 유의한 상관관계를 보였다. 그러나 상관 분석에서 유의한 지수들과 혼란 변수로 작용할 수 있는 연령,⁵⁾ 성별,¹⁰⁾ 심방 세동의 유병 기간, 고혈압유무, 심혈관 작용 약제 사용 여부 등⁵⁾¹¹⁾에 대하여 다중 회귀 분석을 시행하였을 때, 도플러 심초음파 지수들은 통계학적으로 의미가 없었으며, 좌심방 용적 지수 및 좌심실 질량 지수와 심방 세동의 유병 기간이 의미 있는 결과를 보였다.

만성 심방 세동 환자에서 혈장 BNP 농도가 좌심방 용적과 연관성을 갖는 것은 기존의 연구결과와 일치되는 결과이나 그 이전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.⁴⁾⁵⁾ 부정맥이나 판막 질환이 없는 환자를 대상으로 심초음파 및 심도자술을 시행한 결과에서 좌심실 충만압과 좌심방 내압 및 용적 사이에 유의한 상관관계를 보여, 좌심실 충만압의 증가가 좌심방 용적의 증가와 연관성을 갖는 것으로 알려져 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 만성 심방 세동의 경우 심방 수축 소실 및 혈액동학적인 불안정으로 의해 좌심실 충만압이 지속적으로 증가된 상태에 있기 때문에 좌심방 용적이 증가되리라 추측할 수 있다.³⁻⁵⁾ 따라서 좌심실 충만압의 증가에 의한 심실 벽에서의 BNP 분비의 증가가 좌심방 용적의 증가와 연관성을 가진다고 생각된다. Inoue 등¹⁶⁾은 만성 심방 세동으로 인한 심방 근세포의 변화로 심방에서 BNP가 직접 분비되었을 가능성이 있음을 지적하였다. 실제로 심방 세동 환자의 좌심방 벽에서 조직 검사를 시행하였을 때 근세포의 염증 및 섬유화, 비후 등의 소견이 관찰되며, 이는 심실에서 BNP의 분비가 증가되는 경우의 심실 벽의 조직학적 소견과 유사하다.¹⁷⁾¹⁸⁾ 또한 심방압의 증가로 인해 심방 벽에서 BNP 유전자의 메신저 RNA 합성이 증가된다는 보고도 있다.¹⁹⁾ 따라서 좌심방의 확장은 지속된 좌심실 충만압의 증가로 인한 심방의 조직학적, 구조적 변화의 결과이며 혈장 BNP 농도의 증가가 이를 반영한다고 볼 수 있다. 실제로 본 연구에서 심방 용적 증가의 여부에 따라 심초음파 지수들을 비교하였을 때, 심방 용적이 증가된 군에서 혈장 BNP 농도가 유의하게 상승되어 있었으며, 승모판 폐쇄 부전의 정도 및 승모판 역류 최대 속도에서

유의한 차이를 보였다. 혈장 BNP 농도가 좌심방 확장과 관련된다는 것은 중요한 임상적 의미를 가질 수 있다. 심방 세동 환자에서 좌심방 확장은 심방의 전기 생리적 재구도(atrial electro-physiological remodeling)와 함께 심방 세동의 지속 및 재발에 기여하며,²⁰⁾ 심방 세동으로 인한 뇌경색 등의 합병증 및 사망과의 연관성이 있다는 점에서,²¹⁾²²⁾ 심방 세동의 예후를 예측하는데 있어 혈장 BNP 농도가 유용할 수 있음을 시사한다.

좌심실 질량 지수와 혈장 BNP 농도와의 상관 관계는 심실의 경직도(stiffness)와 관련된 것으로 보인다. 심부전증 환자에서 혈액동화학적 변수들을 비교한 연구들에서,²³⁾²⁴⁾ 좌심실 질량은 심실벽의 경직도와 관련이 있다고 보고하였다. 또한, Kitzman 등²⁵⁾은 좌심실 질량과 좌심실 용적의 비가 심실벽의 경직도와 관련되며 이는 특히 이완기 심부전증 환자에서 더 저명하였다고 하였다. 따라서 좌심실 질량의 증가는 심실벽의 경직도를 높이며, 이로 인한 심실 충만압의 증가로 BNP 분비가 증가하는 것으로 설명할 수 있다.

본 연구에서 혈장 BNP 농도와 좌심방 용적 지수 및 좌심실 질량 지수가 유의한 상관관계를 보인 것은 혈장 BNP 농도의 증가가 좌심실의 이완기 장애와 관련이 있을 가능성을 시사한다. 정상 심율동을 가진 고혈압 환자를 대상으로 한 연구이기는 하나 좌심실 수축기능이 정상인 환자들에서 좌심방 크기 및 좌심실 벽 두께가 이완기 장애의 지표가 될 수 있다고 한 Simek 등¹⁴⁾의 연구 결과를 고려할 때, 좌심실 수축 기능이 보존된 만성 심방 세동 환자들을 대상으로 한 본 연구에서 혈장 BNP 농도의 증가가 좌심실 이완기 기능 장애에 기인하였을 가능성이 있다. 이는 혈장 BNP 농도의 증가가 좌심실 수축기 및 이완기 기능 장애를 구분하여 반영할 수는 없으나, 심초음파상 좌심실 수축 기능이 보존된 환자에서 혈장 BNP 농도가 좌심실 이완기 기능 장애를 평가하는데 유용하다는 기존의 연구 결과가 심방 세동 환자에서도 적용될 수 있음을 시사한다.¹⁾²⁶⁾

심방 세동의 유병기간과 혈장 BNP 농도와의 연관성에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. Wozakowska-Kaplon 등²⁷⁾은 발작성 심방 세동 환자군과 지속성 심방 세동 환자군에서 정상 심율동으로의 전환 후 혈장 BNP 농도가 모두 감소하나 양 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없다고 하여 심방 세동의 지속 기간과 혈장 BNP 농도의 변화와는 관계가 없다고 하였다. 이는 심방 근세포의 과립 내에 저장되었다가 분비되는 Atrial natriuretic peptide와 달리 자극에 의해 일시적으로 생성이 증가하여 분비되는 BNP 분비의 특성과 관련이 있어 보인다.²⁸⁾ 따라서 심방 세동의 유병 기간 자체가 BNP 생성에 직접적으로 영향을 준다고 보다는 장기간에 걸친 좌심실 충만압 및 좌심방압의 증가로 인한 좌심방 확장이나 좌심실 비대에 의해 간접적으로 영향을 미치는 것으로 설명될 수 있을 것이다. 이에 대해서는 전향적인 연구에 의해 심방 세동의 유병 기간에 따른 혈장 BNP 농도와 심장의 기능적,

구조적 변화를 비교함으로써 확인해 볼 수 있을 것이다.

본 연구에서는 만성 심방 세동 환자를 대상으로 한 기존의 연구들에서 좌심실 충만압과 유의한 상관관계를 보였던 몇 가지 도플러 심초음파 지수들이 혈장 BNP 농도와 유의한 연관성을 보여주지 못하였다.³⁾¹³⁾²⁹⁾³⁰⁾ 이러한 원인으로 심방 세동 환자의 경우 심장 주기마다 승모판 혈류 속도 및 폐정맥 혈류 속도의 변화가 심하여, 도플러 심초음파 지수들이 좌심실 충만압을 제대로 반영하지 못했을 가능성을 고려해 볼 수 있다. 또한 도플러 심초음파 지수들이 좌심실 부하의 변화나 안지오텐신 전환 효소 억제제나 베타 차단제, 이뇨제 등의 약제 사용으로 인한 좌심실 충만압의 일시적 변동에 의해 빠르게 변화하는데 비해, 혈장 BNP 농도는 신경내분비계의 보상작용으로 변화가 서서히 진행된다는데 원인이 있을 수 있다.¹⁰⁾ 따라서 한 시점에서 좌심실 충만압을 반영하는 도플러 심초음파 지수들은 좌심실 충만압이 지속적으로 증가되어 있으면서, 여러 요인에 의해 변동이 심한 만성 심방 세동 환자에서는 이완기 장애를 평가하는데 적절하지 못할 수 있다. 이에 비해 심방 용적 지수나 좌심실 질량 지수는 장기간에 걸친 좌심실 충만압의 증가를 반영하기 때문에,¹⁴⁾ 만성 심방 세동 환자에서 이완기 장애를 예측하는데 유용할 것으로 보이나 이에 대해서는 심도자술을 포함한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있었다. 첫째, Pritchett 등¹²⁾은 좌심방 용적이 이완기 장애의 정도와 유의한 상관관계를 가지기는 하나, 경도나 중등도의 이완기 장애에서는 상관성이 떨어진다고 하였으나, 본 연구에서는 대상군이 대부분 외래로 추적 관찰하는 환자들이어서 혈액동화학적 지수들을 측정하기 위한 심도자술을 시행하지 못하여, 이완기 장애의 정도에 따라 심초음파 지수들의 연관성을 비교할 수 없다. 둘째, 대상군에 심방 세동 발생에 원인이 될 수 있는 좌심방 확장이나 좌심실 비대를 초래할 수 있는 고혈압 환자가 포함되어 있어, 이들 간의 인과관계를 정확히 확인할 수 없었다. 향후 심방 세동 외에 심장의 구조적, 기능적인 이상을 동반하지 않은 환자들을 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

셋째, 본 연구의 결과에서 우심장에 대한 몇 가지 심초음파 지수들이 혈장 BNP 농도와의 상관 분석 및 좌심방 용적 증가 여부에 따른 인자 비교에서 의미 있는 결과를 보였으나, 우심장에 대한 심초음파 지수들에서 결측치(missing value)가 많아, 이에 대한 추가적인 분석은 시행하지 못한 제한점이 있었다.

결론적으로, 좌심실 수축 기능이 보존된 만성 심방 세동 환자를 대상으로 한 본 연구에서 좌심방 용적 지수 및 좌심실 질량 지수와 심방 세동의 유병 기간이 혈장 BNP 농도에 독립적인 예측인자였으며, 이는 심방 세동으로 인한 지속적인 좌심실 충만압의 증가로 인한 심장의 기능적, 구조적인 변화를 혈장 BNP 농도가 반영하는 것으로 보이나, 이를 확인하

기 위해서는 향후 심도자술을 포함한 전향적인 연구가 필요 하리라 사료된다.

요 약

배경 및 목적 :

최근 만성 심방 세동 환자에서 혈장 BNP 농도가 증가되어 있다는 보고들이 있다. 본 연구에서는 좌심실 수축 기능이 보존된 만성 심방 세동 환자에서 혈장 BNP 농도에 영향을 미치는 인자들에 대해 알아 보고자 하였다.

방 법 :

좌심실 수축 기능이 보존된 만성 심방 세동을 보이는 55명(남자 25명, 여자 30명)의 환자를 대상으로 하였다. 모든 대상 환자에게 경흉부 심초음파 검사를 시행하였으며, 심초음파 검사 당일 Triage® kit를 이용하여 혈장 BNP 농도를 측정하였다.

결 과 :

대상 환자들의 혈장 BNP 농도를 4군으로 나누어 임상적 인자들의 차이를 비교 분석한 결과, 혈장 BNP 농도가 가장 낮은 군에 비해 가장 높은 군에서 여성의 비율 및 심방 세동의 유병 기간, 고혈압의 유병율이 유의하게 높았다. 혈장 BNP 농도는 초기 승모판 혈류 속도($r=0.339$), 초기 이완기 승모판류의 최고 속도($r=-0.396$), 초기 이완기 승모판류의 최고 속도에 대한 초기 승모판 혈류 속도의 비($r=0.473$), 좌심방 내경($r=0.648$) 및 좌심방 용적 지수($r=0.744$), 우심방 용적 지수($r=0.554$), 승모판 역류 최대 속도($r=0.444$), 삼첨판 역류 최대 속도($r=0.544$), 승모판 폐쇄 부전증의 정도($r=0.431$), 삼첨판 폐쇄 부전증의 정도($r=0.427$)와 좌심실 질량 지수($r=0.439$)가 유의한 상관관계를 보였다. 상관 분석에서 혈장 BNP 농도와 유의한 상관관계를 보인 심초음파 지수들과 혼란 변수로 작용할 수 있는 연령, 성별, 심방 세동의 유병기간, 고혈압 유무 등에 대하여 다중 회귀 분석을 시행하였을 때, 좌심방 용적($\beta=0.299$, $p=0.014$) 및 좌심실 질량 지수($\beta=0.404$, $p<0.001$)와 심방 세동의 유병기간($\beta=0.488$, $p<0.001$)이 의미 있는 결과를 보였다.

결 론 :

좌심실 수축 기능이 보존된 만성 심방 세동 환자에서 심방 세동의 유병 기간과 심초음파 지수들 중 좌심방 용적 지수 및 좌심실 질량 지수가 혈장 BNP 농도의 독립적인 예측 인자였다.

중심 단어 : 심방 세동 ; 이완기 장애 ; BNP.

REFERENCES

- 1) Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, 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.
- 2) Kwon SH, On YK, Han DH, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide in congestive heart failure. *Korean Circ J* 2003;33:695-700.
- 3) Matsukida K, Kisanuki A, Toyonaga K, et al. Comparison of transthoracic Doppler echocardiography and natriuretic peptides in prediction mean pulmonary capillary wedge pressure in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1080-7.
- 4) Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1256-62.
- 5) Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1124-7.
- 6) Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction. *Circulation* 2004;109:2839-43.
- 7) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by 2-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
- 8) Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999;84:829-32.
- 9) Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977;55:613-8.
- 10) Yoo BS, Kim WJ, Jung HS, et al. The clinical experiences of B-type natriuretic peptide blood concentration for diagnosis in congestive heart failure. *Korean Circ J* 2004;34:684-92.
- 11) Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Atrial and brain natriuretic peptides: secretion during exercise in patients with essential hypertension and modulation by acute angiotensin-converting enzyme inhibition. *Clin Exp pharmacol physiol* 1992;19:193-200.
- 12) Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:87-92.
- 13) Lee HS, Bak NK, Kim DS, et al. Evaluation of the left atrial size and function in addition to analysis of the mitral and pulmonary venous flow velocity in the estimation of left ventricular filling pressures. *Korean Circ J* 1996;26:533-40.
- 14) Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:37-47.
- 15) Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9.
- 16) Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000;6:92-6.
- 17) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.
- 18) Nishigaki K, Tomita M, Kagawa K, et al. Marked expression of plasma brain natriuretic peptide is a special feature of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1234-42.
- 19) Mantymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. *Endocrinology* 1993;133:1470-3.
- 20) Shi Y, Ducharme A, Li D, Gaspo R, Nattel S, Tardif JC. Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2001;52:217-25.
- 21) Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. *Circulation*

- 1995;92:835-41.
- 22) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: echocardiographic features of patients at risk.* *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.
- 23) Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. *Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle.* *N Engl J Med* 2004;350:1953-9.
- 24) de Simone G, Kitzman DW, Palmieri V, et al. *Association of inappropriate left ventricular mass with systolic and diastolic dysfunction.* *Am J Hypertens* 2004;17:828-33.
- 25) Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. *Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure.* *JAMA* 2002;288:2144-50.
- 26) Lubien E, DeMaria A, Kishnaswamy P, et al. *Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction.* *Circulation* 2002;105:595-601.
- 27) Wozakowska-Kaplon B. *Effect of sinus rhythm retoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation.* *Am J Cardiol* 2004;93:1555-8.
- 28) Yoshimura M, Yasue H, Okamura K, et al. *Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with CHF.* *Circulation* 1993;87:464-9.
- 29) Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. *Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation.* *Circulation* 1996;94:2138-45.
- 30) Chirillo F, Brunazzi MC, Barbiero M, et al. *Estimation mean pulmonary wedge pressure in patients with chronic atrial fibrillation from transthoracic Doppler indexes of mitral and pulmonary venous flow velocity.* *J Am Coll Cardiol* 1997;30:19-26.