Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 56, No. 6, Jun, 2004

□ 원 저 □

만성폐쇄성폐질환의 급성 악화시 예후 인자로서의 혈중 B-type Natriuretic Peptide의 역할

포천중문 의과대학교 내과학교실[1], 응급의학과교실[2]

이지현[1], 황일준[1], 오소연[1], 김옥준[2], 김현국[1], 김은경[1], 이지현[1]

=Abstract=

The Prognostic Role of B-type Natriuretic Peptide in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Ji Hyun Lee, M.D.[1], So Yeon Oh, M.D.[1], Iljun Hwang, M.D.[1], Okjun Kim, M.D.[2], Hyun Kuk Kim, M.D.[1], Eun Kyung Kim, M.D.[1], Ji-Hyun Lee, M.D.[1]

Department of Internal Medicine[1], Department of Emergency Medicine[2], College of Medicine, Pochon CHA University, Seongnam, Korea

Background : The plasma B-type natriuretic peptide(BNP) concentration increases with the degree of pulmonary hypertension in patients with chronic respiratory disease. The aim of this study was to examine the prognostic role of BNP in the acute exacerbation of chronic obstructive lung disease (COPD).

Method : We selected 67 patients who were admitted our hospital because of an acute exacerbation of COPD. Their BNP levels were checked on admission at the Emergency Department. Their medical records were analyzed retrospectively. The patients were divided into two groups according to their in-hospital mortality. The patients' medical history, comobidity, exacerbation type, blood gas analysis, pulmonary function, APACHE II severity score and plasma BNP level were compared.

Results : Multiple logistic regression analysis identified three independent predictors of mortality: FEV_1, APACHE II score and plasma BNP level. The decedents group showed a lower FEV_1(28±7 vs. 37±15%, p=0.005), a higher APACHE II score(22.4±6.1 vs. 15.8±4.7, p=0.000) and a higher BNP level (201±116 vs. 77±80pg/mL, p=0.000) than the sSurvivors group. When the BNP cut-off level was set to 88pg/mL using the receiver operating characteristic curve, the sensitivity was 90% and the specificity

Address for correspondence :
Ji-Hyun Lee, M.D.
Division of Pulmonology & Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,
Bundang CHA Hospital, College of Medicine, Pochon CHA University
351 Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam, Kyeonggi-do 463-712, Korea
TEL : 82-31-780-6094 FAX : 82-31-780-5219 E-mail : plmjhlee@cha.ac.kr

was 75% in differentiating between the survivors and decedents. On Fisher's exact test, the odds ratio for mortality was 21.2 (95% CI 2.49 to 180.4) in the patients with a BNP level > 88pg/mL.

Conclusion : The plasma BNP level might be a predictor of mortality in an acute exacerbation of COPD as well as the FEV_1 and APACHE II score. **(Tuberculosis and Respiratory Diseases 2004, 56:600-610)**

Key words : Chronic obstructive pulmonary disease, Acute exacerbation, B-type natriuretic peptide.

서 론

만성폐쇄성폐질환은 국내 통계는 아직까지 알려지지 않고 있으나 미국의 경우 만성 이환율과 사망률의 네 번째를 차지하며, 2020년에는 세계적으로 5위의 질병 부담이 될 것으로 전망되는 만큼[1] 중요한 공중 보건 문제이다. 특히 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화는 사망률과도 연관이 있고 환자의 삶의 질에도 영향을 미치며, 폐기능이 감소할수록 빈도가 증가하고[2], 급성 악화를 반복하는 환자의 경우 그렇지 않은 환자에 비해 폐기능 감소가 더욱 가속화된다고 한다[3].

폐고혈압으로 인한 폐성심은 일반적으로 만성폐쇄성폐질환의 말기에 나타나는 소견으로, 사망을 예견하는 독립적인 예후 인자로 알려져 있으나[4,5], 흡연으로 인한 폐혈관의 기능 이상 및 구조적인 변화는 경증의 만성폐쇄성폐질환에도 종종 확인되는 소견이다[6]. 만성폐쇄성폐질환 환자들이 폐성심을 갖는 빈도는 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV_1)이 1L 이하인 경우는 40%, 0.6L 이하에서는 70%까지 보고되지만[7,8] 초기의 폐고혈압 및 폐성심은 증상이 거의 없어 안정 시에는 발견되기 힘들고, 운동 등으로 인해 폐의 과팽창, 저산소증, 과탄산혈증 및 교감신경계의 항진 등이 있을 때 종종 악화되어 나타나게 된다[9,10].

만성폐쇄성폐질환의 급성 악화는 호흡기 감염, 심부전, 부정맥 등과 동반되며[11], 원내 사망률은 4%에서 14%까지 보고되고 있고[11-15], 지금까지의 연구들에 따르면 동맥혈 탄산가스분압[11,13], 산소포화도[11,12], 체질량지수[11,13], 고령[11,12,14], 심부전[11,14], 동반 질환[14], 부정맥[12], 혈중 알부민 수치[13], 활동 정도(functional status)[11], 폐성심[15] 등이 사망률을 예측하는 인자로 알려져 있다. 특히 폐성심의 유무는 급성 악화로 내원한 환자의 원내[15] 및 퇴원 후[14] 사망률과 연관이 있으며, 재원 기간과도 관련되는 요인으로 보고되고 있으나[16], 이 연구들에서 폐성심은 안정시 심전도나 심초음파 검사를 토대로 확인한 것으로, 응급실 내원 당시의 우심 부하 상태를 그대로 반영한다고 하기엔 어려움이 있다.

급성 악화로 응급실에 내원한 모든 만성폐쇄성폐질환 환자가 기존에 폐성심을 갖고 있지는 않을 것이나, 저산소증 혹은 과탄산혈증으로 인한 폐혈관 수축, 기도 폐쇄 및 호흡수 증가로 인한 폐의 과팽창과 자가 호기말양압의 발생 및 교감신경계의 항진 등으로 폐혈압의 상승이 있을 것으로 추정되며, 내원 당시의 폐고혈압 및 우심부전 등 혈역학적 불안정이 심각할수록 예후가 좋지 않을 것으로 추측할 수 있다. 그러나 이러한 환자에서 내원 후 즉시 심초음파 검사를 시행하여 폐고혈압의 정도를 측정하기는 매우 어렵고, 대개 심초음파 검사가 시행되는 시간이면 기관지 확장제, 산소, 스테로이드 등의 투여로 저산소증 및 폐의 과팽창이 어느 정도 호전된 상태이므로, 이때 시행된 심초음파가 환자의 내원 당시 혈역학적 상태를 제대로 반영한다고는 볼 수 없다.

혈중 B-type natriuretic peptide (BNP)는 심실

의 부피 증가나 압력 부하에 의해 수시간 내에 심실에서 분비되고[17,18], 좌심부전 뿐만 아니라 폐고혈압 및 우심부전에서도 증가하며[19], 우심 부하의 정도에 비례하여 상승한다[20-23]. 또한 형광면역분석(radioimmunoassay; RIA)을 이용한 신속한 BNP의 측정은 채혈 후 30분내에 결과를 확인할 수 있고 혈액 검사 후 결과를 기다리는 동안 바로 처치를 시행할 수 있다는 장점이 있으므로, 환자가 응급실로 내원한 당시의 혈역학적인 상태를 정확히 반영해 줄 수 있는 지표로 사용될 수 있다[17]. 이에 저자들은 급성 악화로 응급실에 내원한 만성폐쇄성폐질환 환자의 혈역학적 불안정 정도가 환자의 예후와 상관이 있을 것으로 생각하였고, 이를 반영하는 지표로 혈중 BNP 검사를 이용하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 6월부터 2003년 12월까지 포천중문의대 분당 차병원 응급실을 통해 호흡기내과로 입원한 환자 중 퇴원 시 진단명이 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화였으며, 응급실에서 응급 혈액 검사와 함께 혈중 BNP 검사가 시행되었던 환자들을 대상으로 하여 의무 기록을 검토하였다. 만성폐쇄성폐질환은 속효성 기관지 확장제 사용후 FEV_1이 예측 추정치의 70% 미만이고, 1초간 노력성 호기량/노력성 폐활량(FEV_1/FVC)이 70% 미만이며 속효성 기관지 확장제에 대한 FEV_1 의 증가가 15% 미만이거나 200mL 미만인 경우로 정의하였으며, 천식, 기관지 확장증, 폐암, 이외 다른 호흡기 질환이 있었던 경우 제외하였다[24]. 급성 악화는 객담의 양이 증가하거나, 객담이 누렇게 변하거나 호흡곤란이 악화된 3가지 중 1개라도 만족하는 경우로 정의하였고, Anthonisen 등의 분류에 따라 type 1, 2, 3으로 구분하였다[25]. 즉 type 1은 호흡곤란과 객담 양 증가 및 새롭게 발생하거나 악화된 화농성 객담이 있었던 경우로, type 2는 위 3가지 중 2개를 만족한 경우로, type 3는 위 3가지 중 1개와 함께 5일 이내에 발생한 인후통이나 콧물; 열; 천명음; 기침 증가; 호흡수가 안정시보다 20%이상 증가한 경우 중 1개라도 만족했을 때로 정의하였다. 신장 기능이 감소하면 혈청 BNP 값이 증가할 수 있으므로 내원 당시 혈청 크레아티닌이 1.3 이상이었던 환자는 포함시키지 않았고, 좌심부전이나 부정맥의 기왕력이 있거나, 내원 후 시행한 심초음파에서 심구출률이 55% 이하로 수축기 심부전을 보이거나, E/A ratio가 역전되고 이완시간(decelerating time) 이 210msec 이상으로 증가되는 등의 이완기의 심부전 증거가[26] 있던 환자는 제외하였다. 응급실 내원 당시의 심전도에만 부정맥을 보이고 추적 심전도 검사상 소실된 경우는 급성 악화와 연관하여 발생한 것으로 생각하고 포함시켰다.

2. 방 법

환자가 내원 기간 중 혹은 퇴원 24시간 내 사망한 경우 사망군으로 생존한 경우 생존군으로 분류하였다. 임상 기록을 토대로 과거력 상 재택 산소치료 여부, 지난 1년간 3달 이상 하루 5mg의 prednisolone과 동량 이상의 스테로이드를 사용하고 있었는지 여부 및 흡연력과 동반 질환을 확인하였다. 응급실 내원 기록을 참고로 악화 양상을 type 1, 2, 3으로 구분하였고, 내원 당시 활력 징후와 혈액 검사 및 의식상태를 포함한 Acute Physiologic and Chronic health Evaluation (APACHE) II score를 계산하여 기록하였고, 응급실에서 시행한 동맥혈 가스 및 BNP 검사 결과를 확인하였다. 입원기록을 통해 체질량 지수(body mass index), 폐기능 검사, 재원 기간과 내원 24시간 내 중환자실로 입원하였는지, 인공환기 치료를 받았는지 여부를 확인하였다. 폐기능 검사는 입원 중 시행하지

못한 경우 가장 가까운 때에 시행한 기록을 참고로 하였고, 중환자실로 입원하여 사망하고 검사를 하지 못했던 환자들은 missing value로 처리 하였다.

3. 통계분석

SPSS 10.0 프로그램을 이용하였고, 생존군과 사망군의 내원 당시 및 입원 기간 중의 여러 변수에 대한 비교는 student t-test와 Mann-Whitney U test를 이용하여 비교하였고, 통계적으로 두군 간 차이를 보였던 변수들에 대해 다중회귀분석을 시행하였다. 다중회귀분석상 생존군과 사망군간 의미있는 차이를 보였던 연속변수에서 생존과 사망을 구분할 수 있는 기준 값을 정하기 위해 receiver operating characteristic (ROC) curve를 그린 후 민감도 및 특이도가 최대가 되는 점을 구하였고, 이 수치를 기준으로 2군으로 나누어 생존에 대한 Fisher's exact test를 시행하고 교차비(odds ratio)를 구하였다. 또한 상관분석을 이용하여 혈중 BNP 값과 다른 변수들 간의 상관관계를 확인하였다.

결 과

1. 환자군의 임상적 특징

기간 중 총 84명의 환자가 95회 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 응급실에 내원하여 입원하였고 이 중 63명, 73회에서 응급실 내원 당시 BNP 검사를 시행 받았다. 혈중 BNP 가 200pg/mL 이상이었던 환자 14명 중 9명이 심초음파 검사를 시행 받았고 이중 수축기 및 이완기의 심부전 증거가 있었던 3명의 환자가 제외되었다. 또한 혈중 크레아티닌이 1.3 이상이었던 2명이 제외되어 총 58명의 환자가 포함되었다. 포함된 58명 중 5명의 환자가 2번 이상의 입원치료를 받았으며, 본 연구에서는 각각을 다른 경우로 여기고 포함시켜 총 67회가 포함되었다. 이중 남자는 52명이었고, 평균 연령은 71세였다. 총 8명이 재택 산소치료를 받고 있었고, 7명이 최근 1년 내에 평균 6개월간 스테로이드를 투여 받고 있었다. 총 31명이 내원 당시까지 담배를 피우고 있었다. 67명중 57명이 생존하였고, 9명이 병원 내에서 사망하고 한 환자가 집으로 퇴원 후 24시간 이내에 사망하여 총 10명이 사망하였다.

2. 생존군과 사망군의 비교

병원 내 혹은 퇴원 24시간 내에 사망한 환자들을 사망군으로 나머지 생존한 환자를 생존군으로 나누었을 때, 생존군과 사망군간 성별, 연령, 재택 산소치료 유무, 스테로이드 투여 유무, 체질량 지수, 흡연 습관, 동반 질환 및 급성 악화의 양상에는 차이를 보이지 않았다(Table 1). 응급실 내원 당시 시행하였던 동맥혈 산소 및 이산화탄소 분압에도 두군 간 차이를 보이지 않았다. 67명중 39명은 응급실 내원 24시간 내에 21명은 24시간 이후에 폐기능 검사를 시행하였으나, 5명은 입원 중 시행하지 않아 입원 일에서 가장 가까운 날짜에 외래에서 시행했던 폐기능 검사를 이용하였고, 중환자실로 입원하여 사망하고 검사를 하지 못했던 2명은 missing value로 처리 하였다. 폐기능 검사상 속효성 기관지 확장제 사용후 FEV_1(% of predicted)은 사망군이 28±7%로 생존군의 37±15%에 비해 의미 있게 낮았다(p=0.005). 혈중 BNP 수치는 사망군에서 201±116pg/mL로 생존군의 77±80pg/mL에 비해 의미있게 높았고(p=0.000), 내원 당시의 APACHE II score도 사망군에서 22.4±6.1, 생존군에서 15.8±4.7로 사망군에서 의미 있게 높았다(p=0.000). 생존군 57명중 11명이 중환자실로 입원하였고 8명이 인공환기 치료를 받았으며 사망군 10명중 5명이 중환자실로 입원하여 5명 모두 인공환기 치료를 받아, 두군 간 중환자실 입원 여부(p=0.008) 및 인공환기 여부(p= 0.001)에는 차이를 보였다(Table 2).

Table 1. Descriptive characteristics of the patients: Survivors vs. Decedents

Variables	Survivors (n=57)	Decedents (n=10)	p value
Male gender, (%)	45, (79%)	7, (70%)	0.446
Mean age, yr	71±9	73±11	0.435
Home oxygen	7	1	0.563
Chronic oral steroid use	6	1	0.960
Body mass index	20.2±3.6	19.2±4.3	0.436
Smoking habitus,			
Current smoker,(PY)	28, (56±20)	3, (43±23)	0.344
Exsmoker,(PY)	21, (47±18)	4, (50±37)	
Comobidity			
Diabetes mellitus	7	1	0.839
Hypertension	8	3	0.212
Chronic liver disease	1	0	0.675
Exacerbation type,			0.173
Type 1	23	6	
Type 2	28	4	
Type 3	7	0	

Data are presented as the means±standard deviation. p value=p value of survivors versus decedents

Table 2. Patients' characteristics at and duringupon admission: Survivors vs. Decedents

Variables	Survivors (n=57)	Decedents (n=10)	p value
Initial PaO_2, mm Hg	66±15	61±15	0.283
Initial $PaCO_2$, mmHg	43±10	41±10	0.497
Initial FEV_1,% of predicted	37±15.0	28±7	0.005
BNP, pg/ml	77±80	201±116	0.000
APACHE II score	15.8±4.7	22.4±6.1	0.000
ICU admission	11	5	0.008
Mechanical ventilation	8	5	0.001
Hospital stay	16±21	20±22	0.567

Data are presented as the means±standard deviation. p value=p value of survivors versus decedents; FEV_1, Forced expiratory volume in 1 second; APACHE, acute physiologic and chronic health evaluation

3. 사망에 대한 예측 변수

사망군과 생존군의 비교에서 통계적으로 의미를 보였던 FEV_1(% of predicted), BNP 수치, APACHE II score, 중환자실 입원, 인공환기 치료 여부 등과, 통계적으로 의미는 없었으나 BNP 값과 상관 관계를 보였던 나이와 동맥혈 산소분압(Table 3)을 포함하여 다중회귀분석을 시행한 결과 FEV_1(% of predicted), BNP 수치 및 APACHE II score가 사망을 예측할 수 있는 변수였다(Table 4). BNP 값은 환자의 연령 및 APACHE II score, 동맥혈 산소 분압과 연관을 보였으나(p=0.003, 0.005, 0.003) 만성폐쇄성폐질환의 중증도 지표인 FEV_1과는 의미 있는 연관을 보이지 않았다(Table 3).

Table 3. Correlation between the BNP level and the other variables

	Pearson correlation coefficient	P value
BNP vs. Age	0.361	0.003
BNP vs. APACHE Ⅱ score	0.342	0.005
BNP vs. PaO_2	-0.359	0.003
BNP vs. FEV_1,% of predicted	0.058	0.641

APACHE, acute physiologic and chronic health evaluation; FEV_1, Forced expiratory volume in 1 second

Table 4. Multiple logistic regression analysis for the prediction of in-hospital mortality

Variables	Odds ratio	95% Confidence intervals	Coefficient	p value
Age	0.979	0.844-1.136	-0.021	0.783
FEV_1, % of predicted	1.263	1.007-1.585	0.234	0.043
BNP	0.982	0.966-0.998	-0.018	0.024
APACHE Ⅱ score	0.688	0.495-0.955	-0.375	0.025
PaO_2	0.922	0.814-1.043	-0.082	0.196
ICU admission	19993	0-3.48E+43	9.903	0.830
Mechanical ventilation	0.000	0-4.42E+34	-10.619	0.818

FEV_1, Forced expiratory volume in 1 second; APACHE, acute physiologic and chronic health evaluation

Table 5. Fisher's exact test of the BNP level and APACHE Ⅱ score vursusversus mortality

		Survivors	Decedents	Total	p value	Odds ratio
BNP(pg/mL)	< 88	40	1	41	0.001	21.2
	≥ 88	17	9	26		
APACHE Ⅱ score	< 17.5	37	2	39	0.013	7.4
	≥ 17.5	20	8	28		

APACHE, acute physiologic and chronic health evaluation

생존과 사망에 대해 통계적으로 두군 간 차이를 보였던 BNP 수치와 APACHE Ⅱ score 및 FEV_1 (% of predicted)으로 ROC 곡선을 그렸을 때 곡선 아래 면적(area under curve)은 BNP가 0.832(95% 신뢰구간; 0.687-0.978), APACHE Ⅱ score 가 0.810(95% 신뢰구간; 0.657-0.962)으로 FEV_1(% of predicted) 0.661(95% 신뢰구간; 0.515-0.806)에 비해 컸으며, BNP 값 88pg/mL를 기준으로 하였을 때 88pg/mL 이상에서 사망에 대한 민감도는 90%, 특이도는 75%를 보였고 APACHE Ⅱ score 17.5 이상에서는 민감도 및 특이도가 각각 80%, 67%였다(Fig 1). 이를 근거로 하여 BNP 88pg/mL를 기준으로 생존과 사망에 대한 Fisher's exact test를 시행하였을 때 사망환자 10명중 9명이 BNP 수치 88pg/mL 이상을 보여 p 값은 0.001로 의미를 보였고, 교차비는 21.2로 BNP 88pg/mL 이상에서 사망할 확률이 BNP 88pg/mL 미만의 환자보다 약 21배 높음을 예상할 수 있었다. 또한 APACHE Ⅱ score 17.5를 기준으로 한 경우 생존에 대한 Fisher's exact test 상 p 값은 0.013, 교차비는 7.4였다(Table 5).

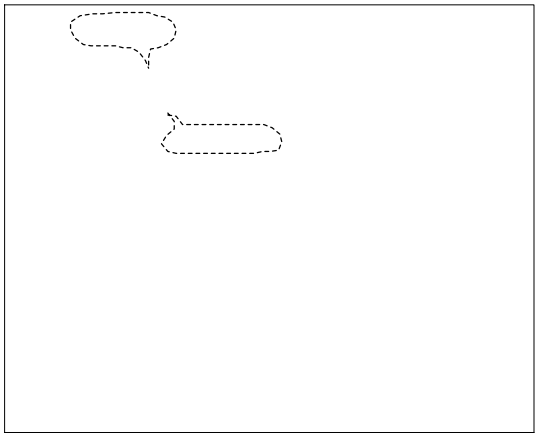

Fig. 1. ROC curve for the cut-off level of the BNP level and the APACHE II score in differentiating between survivors and decedents.
Receiver operating curve of BNP vs. APACHE II score vs. FEV_1(% of predicted) for the in-hospital mortality. BNP, B-type natriuretic peptide; APACHE, acute physiologic and chronic health evaluation; FEV_1, Forced expiratory volume in 1 second.

고 찰

만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 응급실에 내원한 환자의 경우, 기도 폐쇄에 의한 폐포압 증가, 저산소증이나 과탄산혈증으로 인한 혈관 수축, 교감신경계 활성화로 인한 심박수 및 심박출량 증가 등이 있을 것이며 이런 변화들은 기존의 폐혈관의 기능적, 구조적 변화에 더하여 폐고혈압을 악화시키는 요인으로 작용할 수 있을 것이다[27]. 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화시 사망과 연관된 변수들로는 여러 가지가 제시되었으나 혈역학적인 변수들이 사망과 연관이 있는지에 대한 연구는 별로 없으며, 현재까지 이에 대한 몇몇 연구들도 안정 상태의 심전도나 심초음파 결과로 진단된 폐성심이 예후와 연관된 인자라고 보고하고 있다[15,16]. 하지만 급성 악화로 내원 후 치료의 경과에 따라 혈역학적인 상태가 수시로 변화하기 때문에, 안정 상태에서 시행한 검사들이 내원 당시의 혈역학적 상태를 그대로 반영한다고는 볼 수 없고, 정확한 측정을 위해서는 응급실 내원 직후에 바로 시행한 검사 결과를 토대로 해야 한다.

혈청내 BNP는 폐동맥압이나 폐혈관 저항에 비례하여 증가하므로 우심부전의 정도를 평가하는데 유용하며[20-23], 폐성심이나 우심부전에서 예후와도 관련이 있고[22] 치료 후 반응 및 예후를 평가하는 방법으로도 유용하다[28]. 만성폐질환으로 인한 폐고혈압시 BNP의 역할에 대해서는 몇 개의 연구가 보고되었는데[21,22,29], 대부분이 폐고혈압의 정도와 혈청 BNP 농도가 연관을 보인다는 내용이며, 이 중 한 연구에서는 결핵성 파괴폐, 만성폐쇄성폐질환, 폐섬유화증 등의 만성 호흡기 질환 환자에서 우심도자술로 측정한 평균 폐동맥압 및 폐혈관저항이 혈청 BNP 농도와 밀접한 상관 관계가 있을 뿐 아니라 BNP가 폐질환으로 인한 사망을 예견하는 지표로도 사용될 수 있다고 제시하였다[22]. 또한 Lang 등은 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화 시 혈중 BNP가 동맥혈 산소분압과 역의 상관관계가 있음을 보고하였지만($r=-0.65$, $p=0.03$), 이외 병의 경과나 예후 등과의 연관 관계는 밝히지 않았다[29]. 실제로 만성폐쇄성폐질환에서 폐고혈압이 기도폐쇄 정도와는 독립적인 예후 인자인 것처럼, 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화 시 우심 부하의 정도가 기도 폐쇄 정도 및 질환의 중증도와는 독립적인 예후 인자인지를 알아보는 것은 의미 있을 것이나 아직까지 이에 대한 연구는 거의 없었다. 본 연구 결과, 환자의 혈역학적 상태를 반영하는 지표인 BNP도 APACHE II score 및 FEV_1(% of predicted)과 함께 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 내원한 환자의 원내 사망을 예측할 수 있는 독립적인 인자임을 알 수 있었다.

최근 한 연구에서는 응급실로 내원한 폐색전 환자에서 혈중 BNP 50pg/mL을 기준으로 했을 때

50pg/mL 이상의 환자에서 사망률이 높았음을 보고하여 BNP가 폐색전과 같은 급성 폐고혈압 질환에서도 예후 인자가 될 수 있음을 보고한 바 있다[30]. 이는 본 연구에서 사망과 연관된 BNP 값이 88pg/mL이었던 것에 비하면 낮은 수치이며, 이것은 아마도 본 연구에서 대상으로 했던 환자들이 평균 추정 예측치의 35.5% 정도의 FEV_1을 갖는 중증의 기도폐쇄가 있는 경우였으므로 기존에 심혈관계에 기저 질환이 없던 정상인에 비해 지속적인 우심실 부하가 있었기 때문으로 생각된다.

저자들의 이전 연구에 따르면 호흡곤란 환자에서 혈중 BNP 80.5pg/mL를 기준으로 우심부전이 없는 폐질환과 우심부전을 구분할 수 있었고, 좌심부전과 우심부전은 BNP 219pg/mL을 기준으로 구분할 수 있었으므로[31], 본 연구에서 혈중 BNP 88pg/mL 이상을 보였던 환자들은 대부분 내원 당시 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 폐고혈압이 악화되고 우심부전이 있었을 것으로 생각된다. 하지만 BNP 값이 80pg/mL 이상인 19 명의 환자 중 심초음파를 시행 받은 11명에서 응급실 내원부터 심초음파를 시행한 시간까지는 평균 26시간 정도의 지연이 있었으므로 BNP 값과 폐고혈압의 연관을 보는 데는 사용할 수 없다고 판단하여 본 연구의 결과에서는 제시하지 않았다. 심초음파를 시행 받지 않은 환자의 경우 좌심부전의 동반 가능성을 의심해 볼 수 있으나, 이 환자들 모두 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화에 대한 치료로 호전을 보였기 때문에 연구에 포함된 환자 중 중증의 좌심부전을 의심할 만한 환자는 없었다고 생각되었다.

결론적으로 본 연구 결과 혈중 BNP 값은 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화 시에 예후를 예측할 수 있는 인자일 가능성이 있으며, 이는 만성폐쇄성폐질환 환자의 내원 당시 혈역학적인 상태도 예후와 연관된 중요한 인자임을 시사하는 소견으로 생각된다. 특히 BNP 88pg/mL 이상에서는 88pg/mL 이하의 환자에 비해 사망에 대한 교차비가 20배 이상이었으므로, 내원 당시 혈중 BNP 값이 높은 환자들에 대한 적극적인 처치가 필요할 것으로 사료되었다.

본 연구는 환자수가 적었고 특히 사망군의 환자수가 10명 밖에 되지 않아 정확한 비교가 이루어지지는 못했었다고 판단되며, 임상적으로 만성폐쇄성폐질환의 급성악화를 정의하기가 애매한 경우가 많고, 환자의 연령이 고령이어서 동반된 좌심부전의 가능성이 높아, 보다 많은 환자에서 심초음파가 시행되었어야 했으나 후향적인 연구로 그리하지 못했으므로 향후 좀 더 많은 환자를 대상으로 하는 전향적인 연구가 필요하리라 사료된다. 또한 본 연구 결과대로 급성 악화시 폐혈압 상승으로 인한 BNP의 증가가 사망을 예측할 수 있는 변수라면, 그것이 단지 예후를 예측할 수 있는 인자인지, 아니면 폐고혈압의 상승에 대한 적극적인 치료를 통해 생존율의 향상을 기대할 수 있는 변수인지에 대한 연구도 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

혈중 BNP 의 측정은 간단한 혈액검사로 바로 시행할 수 있고 우심부하의 정도에 비례하여 증가하므로, 혈액 검사 당시의 혈역학적 상태를 잘 반영할 수 있다. 이에 저자들은 급성 악화로 응급실에 내원한 만성폐쇄성폐질환 환자의 혈역학적 불안정 정도가 환자의 예후와 상관이 있을 것으로 생각하였고, 이를 반영하는 지표로 혈중 BNP 검사를 이용하였다.

대상 및 방법 :

2002년 6월부터 2003년 12월까지 본원 응급실을 통해 만성폐쇄성폐질환의 급성악화로 입원한 환자 중 응급실 내원 당시 혈중 BNP 검사를 시행 받았던 환자를 대상으로 하여 입원 중이나 퇴원 후 24시간 이내에 사망한 환자와 생존한 환자를 두군으

로 나누고 후향적으로 비교하였다.

결 과 :

다중회귀분석상 생존군과 사망군간에는 FEV_1(% of predicted), APACHE II score, BNP 수치만이 의미 있는 차이를 보였다(p=0.043, 0.025, 0.024). ROC curve 상 BNP 88pg/mL 이상에서 사망을 예측하는 민감도는 90%, 특이도는 75%를 보였고, BNP 88pg/mL를 기준으로 사망에 대한 Fisher's exact test를 시행하였을 때 교차비는 21.2였다.

결 론 :

본 연구 결과 혈중 BNP 값은 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화 시에 예후를 예측할 수 있는 인자일 가능성이 있으며, 내원 당시 BNP 값이 높은 환자들에 대한 적극적인 처치가 필요할 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Marray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy lessons from the global burden of disease study. Science 1996;274:740-3.
2. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TMA, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. Eur Respir J 2003;22:931-6.
3. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002;57:847-52.
4. Cooper R, Ghali J, Simmons BE, Castaner A. Elevated pulmonary artery pressure: An independent predictor of mortality. Chest 1991;99:112-20.
5. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1158-68.
6. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. Am J Physiol 1998;274:L908-13.
7. Renzetti AD Jr, McClement JH, Litt BD. The Veterans Administration cooperative study of pulmonary function. III, Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 1966;41:115-9.
8. Mitchell RS, Vincent TN, Filley GF. Chronic obstructive bronchopulmonary disease. IV, The clinical and physiological differential of chronic bronchitis and emphysema. Am J Med Sci 1964;247:513-7.
9. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabiowits M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1972;282:912-8.
10. Voelkel NF, Cool CD. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Repir J 2003;22:28S-32S.
11. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). Am J Respir Crit Care Med 1996;154:959-67.
12. Fuso L, Inccalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G. et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely

exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 1995;98:272-7.
13. Gray DK, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG.. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:961-6.
14. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F,. Rapiti E, Nardecchia B, et al Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997;10:2794-800.
15. Eriksen N, Hansen EF, Munch EP, Rasmussen FV, Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease. Admission, course and prognosis. Ugeskr Laeger 2003;165:3499-502.
16. de la Iglesia F, Valino P, Pita S, Ramos V, Pellicer C, Nicolas R, et al. Factors predicting a hospital stay of over 3 days in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J Intern Med 2002;251:500-7.
17. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest 1995;96:1280-7.
18. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. Am Heart J 1998;135:825-32.
19. Hill NS, Klinger JR, Warburton RR, Pietras L, Wrenn DS. Brain natriuretic peptide: possible role in the modulation of hypoxic pulmonary hypertension. Am J Physiol 1994; 266:L308-15.
20. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1998;31:202-8.
21. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. Respir Med 1999;93:507-14.
22. Ishii J, Nomura M, Ito M, Naruse H, Mori Y, Wang JH, et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. Clin Chim Acta 2000;301:19-30.
23. 한창훈, 강석민, 문진욱, 조재희, 황상연, 이중민 등. 폐동맥고혈압 진단에 있어 N-terminal pro-brain type natriuretic peptide 측정의 유용성. 결핵 및 호흡기 질환 2004; 56:67-76.
24. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:S77-S120.
25. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987;106:196-204.
26. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Chapter 5. Assessment of diastolic dysfunction In: The

echo manual. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1999.p45-57.
27. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part one. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:833-52.
28. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2000;102:865-70.
29. Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD, Dhillon DP, Winter JH, Lipworth BJ. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci 1992;83:529-33.
30. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation 2003;107:2545-7.
31. 박홍훈, 김세현, 최정은, 김강호, 천석철, 이지현 등. 호흡곤란을 주소로 내원한 환자에서 혈청 B-type natriuretic peptide 검사의 유용성: 폐성심과 좌심부전의 감별에 대하여. 결핵 및 호흡기 질환 2003;54:320-9.