원 저

Korean Circulation J 2003;33(8):695-700

울혈성심부전 환자에서 B-type Natriuretic Peptide의 유용성

순천향대학교 의과대학 내과학교실

권순효 · 온영근 · 한대희 · 이상철 · 조윤행
이내희 · 현민수 · 김성구 · 권영주

Usefulness of B-type Natriuretic Peptide in Congestive Heart Failure

Soon-Hyo Kwon, MD, Young-Keun On, MD, Dae-Hee Han, MD,
Sang-Chul Lee, MD, Yoon-Hang Jo, MD, Nae-Hee Lee, MD,
Min-Su Hyun, MD, Sung-Koo Kim, MD and Young-Joo Kwon, MD

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : B-type natriuretic peptide (BNP) is released from the cardiac ventricles in response to increased wall tension. Early diagnosis of congestive heart failure (CHF) and assessment of the left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) are thought to be important in the diagnosis, treatment and follow up of patients with CHF. **Subjects and Methods** : Between March, 2002 and November, 2002, 50 patients, who were admitted for treatment and hemodynamic monitoring, were studied. For the BNP measurement, 3 to 5ml blood samples were collected into tubes containing EDTA. The BNP was measured with a fluorescence immunoassay kit (Triage, Biosite, San Diego, U.S.A.). Cardiac Catheterization was performed for the assessment of the LVEDP. **Results** : Of the 50 subjects, 34 with CHF had a mean BNP level of 483.1±77.8 pg/mL, whereas those without CHF had a level of 79.2±24.0 pg/mL. The difference between the groups was statistically significant (p=0.005). A significant positive correlation was seen between the BNP and the LVEDP (r=0.53, p=0.001). The correlation between the BNP and the left ventricular ejection fraction (LVEF) was not statistically significant (r=−0.226, p=0.198). **Conclusion** : The plasma BNP was significantly increased in CHF, and might reflect the LVEDP. Further study will be required to see whether the BNP is a useful parameter for the staging and treatment of CHF. **(Korean Circulation J 2003;33(8):695-700)**

KEY WORDS : Natriuretic peptide, brain ; Ventricular pressure ; Heart failure, congestive.

서 론

울혈성 심부전 환자의 초기 진단 및 좌심실 확장기말 압에 대한 평가는 심부전 환자의 치료 및 경과관찰 등의 여러 임상 상황에서 중요한 문제이다. 그러나 울혈성 심부전의 증상은 아주 미묘하고 비특이적이서 이학적 검사만으로 정확한 진단을 하는 데에는 어려움이 있다. 따라서 심부전 증상을 폐질환으로 오인하거나 노화의 결과로 판단하기 쉽다. 그 결과 울혈성 심부전이 일차 진료 환경에서 제대로 진단되지 못해 적절한 치료를 받지 못할 수 있다.[1)2)] 현재까지 심장 초음파 검사가 좌심실 기능 이상의 진단에 있어서 편리하고 유용한 검사로

논문접수일 : 2003년 1월 27일
수정논문접수일 : 2003년 4월 2일
심사완료일 : 2003년 6월 23일
교신저자 : 온영근, 140-743 서울 용산구 한남동 657
순천향대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (02) 709-9191 · 전송 : (02) 709-9554
E-mail : arrow123@hanmail.net

받아들여지고 있다. 그러나 비용의 문제, 응급환자에게 언제나 즉각 사용되어 질수 없다는 점, 그리고 급성 상태를 언제나 반영할수 없다는 것이 단점이 될 수 있다.[3] 울혈성 심부전 환자에서 심실체적의 확장과 압력의 과부하에 반응하여 심실에서 B-type Natriuretic Peptide (BNP)가 생성되며 강력한 혈관 확장 작용과 나트륨 이뇨 작용을 한다. 또한 다른 natriuretic peptide 보다 좌심실 이상의 지표로서 훨씬 민감하고 특이적인 것으로 연구 되고 있다.[4)5)] BNP의 측정이 심부전의 조기 진단에 효과적이라는 연구가 발표되고 있으며, BNP와 심부전을 평가할수 있는 여러 지표들에 대한 상관관계등이 연구되고 있다.[6)7)] 그러나 이에 대한 국내연구는 부족한 실정이다. 이에 심부전을 진단하는데 있어서 BNP의 유용성과 심부전의 정도를 반영하는 좌심실 확장기말압에 대한 상관관계를 연구하였다.

대상 및 방법

2002년 3월부터 2002년 9월까지 순천향 대학병원 순환기 내과에 입원한 환자들을 대상으로 하였다. 연구를 시행한 대상의 평균 연령은 60±13세이며 대상 인원은 50명으로 남자가 25명, 여자가 25명 이었다. 울혈성 심부전 환자는 34명(남자 18명, 여자 16명) 이었으며 심부전이 없는 환자군은 16명(남자 7명, 여자 9명) 이었다. 울혈성 심부전은 심장전문의에 의하여 Framingham criteria(2개 이상의 주 진단기준 또는 1개의 주 진단기준과 2개 이상의 부수적 진단기준을 만족시키는 경우)를 기준으로 해서 진단하였다.[8)] 울혈성 심부전 환자의 대상에서 급성 심근 경색, 진행된 신부전(Cr>1.5 mg/dL)은 제외되었다. 모든 환자들을 대상으로 심전도, 흉부 방사선 촬영, 심장초음파 및 심도자술이 시행되었다. 심장 초음파로 modified Simpson method를 이용하여 좌심실 구혈율을 측정하였고, 좌심실 수축기말 내경, 좌심실 이완기말 내경 등이 측정되었다. 모든 대상 환자들은 20분이상 침상에서 안정후에 심도자술을 시행하기 직전에 EDTA가 포함된 시험관에 3~5mL 혈액을 채취한 후 형광면역분석법을 이용한 Triage® BNP(Biosite, San Diego, U.S.A.) 검사법으로 정량적으로 BNP 농도를 측정하였다. 좌심실 확장기말압을 측정하기 위하여 우측 대퇴동맥을 천자하여 6F 심도자를 좌심실내에 위치시킨후 심장내 압력을 측정하였다(Polygraph, Simens, 1993).

Table 1. Baseline characteristics

	CHF (Mean±SEM)	Non-CHF (Mean±SEM)	p
Age	58.9±2.4	62.3± 3.9	NS
Number	34	16	NS
Sex (M : F)	18 : 16	7 : 9	NS
Hypertension	9 (26%)	4 (25%)	NS
DM	8 (23%)	3 (19%)	NS
LVH	11	5	NS
Idiopathic DCMP	12		
Valvular heart Ds.	2		
LVEDP (mmHg)	14.9± 1.1	11.0± 1.2	0.026
BNP (pg/mL)	483.1±77.8	79.2±24.0	0.001
LVESD (mm)	46.1± 1.9	29.8± 1.5	0.001
LVEDD (mm)	59.9± 1.7	51.8± 2.7	0.020
LVEF (%)	40.3± 2.4	61.6± 4.7	0.001

DM : diabetes mellitus, LVH : left ventricular hypertrophy, Ds : disease, DCMP : dilated cardiomyopathy, LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure, BNP : B-type natriuretic peptide, LVEDD : left ventricular end-diastolic dimension, LVEF : left ventricular ejection fraction, NS : not significant

통 계

모든 통계는 SPSS 통계 프로그램(SPSS 10.0, SPSS Inc ; Chicago, Illinois)을 이용하여 시행하였다. 모든 통계에서 p값은 0.05이하를 의미있는 것으로 하여 선택하였다.

Table 2. Baseline characteristics of CHF

	ICMP (Mean±SEM)	Non-ICMP (Mean±SEM)	p
Age	58.2± 3.6	59.8± 3.1	NS
Number	20	14	NS
Sex (M : F)	12 : 8	6 : 8	NS
LVEDP (mmHg)	14.6± 1.7	15.4± 1.5	NS
BNP (pg/mL)	403.2±67.7	634.1±181.9	NS
LVESD (mm)	47.5± 2.1	43.9± 3.6	NS
LVEDD (mm)	62.2± 1.8	56.5± 3.2	NS
LVEF (%)	41.1± 0.02	39.3± 0.03	NS

LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure, BNP : B-type natriuretic peptide, LVEDD : left ventricular end-diastolic dimension, LVEF : left ventricular ejection fraction, NS : not significant

결 과

모든 환자들을 상대로 하여 좌심실 확장기말압, BNP, 좌심실 수축기말 내경, 좌심실 확장기말 내경, 좌심실 구혈율을 측정하였으며 울혈성 심부전의 유무로 각 변수의 평균치를 분석하였다(Table. 1). 34명의 울혈성 심부전 환자들 중 심부전의 원인에 따라 허혈성 심근병증과 비허혈성 심근병증으로 구분하여 각각의 지표들을 구분하였으며 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다(Table 2). BNP의 측정값은 울혈성 심부전에서 483.1±77.8 pg/mL 로 정상에서의 79.2±24.0 pg/mL보다 의미 있게 높았다($p<0.001$) (Fig. 1).

확장성 심근증으로 진단된 12예에서 BNP를 측정한 결과 평균 627.6 pg/mL 이었다. 울혈성 심부전의 정도가 심한 군(NYHA Ⅲ, Ⅳ) 8예의 평균 BNP는 719.8 pg/mL로 경한 군(NYHA Ⅰ, Ⅱ) 4예의 평균 BNP 422.1 pg/mL 보다 유의하게 높았고, 흉부 방사선 검사상 늑막삼출액이 있는 군 7예의 평균 BNP는 719.8 pg/mL로 늑막삼출액이 없는 5예의 BNP 보다 387.9 pg/mL 보다 유의하게 높았다.

각각의 변수들은 울혈성 심부전의 유무에 따라 의미있는 차이가 보였다. 좌심실 확장기말압, 좌심실 수축기말 내경, 좌심실 확장기말 내경 그리고 좌심실 구혈율에서

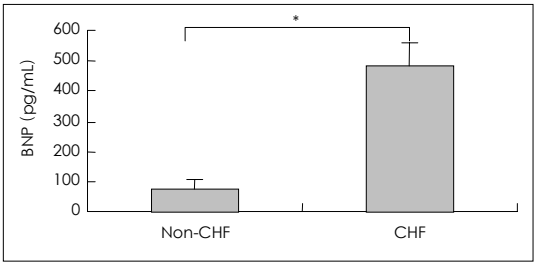

Fig. 1. Plasma BNP in subjects with or without CHF. * : $p<0.05$ between control and CHF group, BNP : B-type natriuretic peptide.

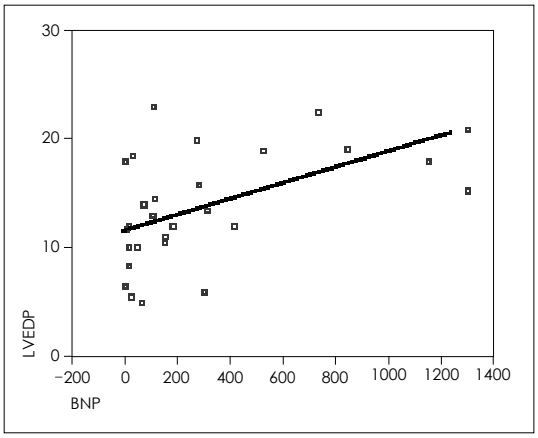

Fig. 3. Linear regression analysis demonstrating the relationship between LVEDP and BNP ($r=0.53$, $p=0.001$). LVEDP : left ventricular end diastolic pressure, BNP : B-type natriuretic peptide.

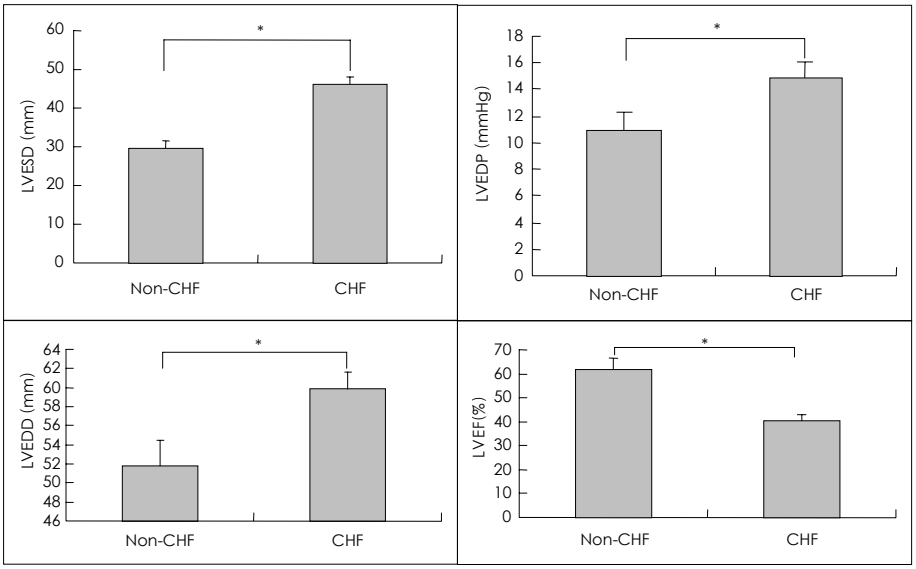

Fig. 2. LVEDD, LVEDP, LVESD and LVEF in subjects with or without CHF. * : $p<0.05$ between control and CHF group, LVEDD : left ventricular end-diastolic dimesion, LVEF : left ventricular ejection fraction, LVEDP : left vent ventricular end-diastolic pressure.

Table 3. P of LVEDP related factors in multivariate analysis

	r	p
BNP	0.53	0.015
LVESD	0.01	0.991
LVEDD	0.16	0.560
LVEF	−0.226	0.198

LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure, BNP : B-type natriuretic peptide, LVEDD : left ventricular end-diastolic dimension, LVEF : left ventricular ejection fraction

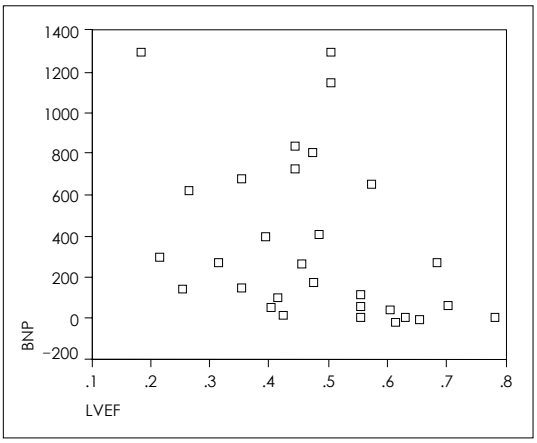

Fig. 4. Linear regression analysis demonstrating the relationship between LVEF and BNP (r=−0.226, p=0.198). LVEF : left ventricular ejection fraction, BNP : B-type natriuretic peptide.

도 울혈성 심부전의 유무에 따라 의미 있는 차이를 보였다(Fig. 2). BNP는 좌심실 확장기말압과 의미있는 양의 상관관계를 보여주고 있다(r=0.53, p=0.001)(Fig. 3). 좌심실 확장기말압과 다른 지표들과의 관계를 다변량 분석을 시행하였을 때 BNP만이 p값 0.015로 의미 있는 상관관계를 나타내었으며 다른 지표들과는 통계학적으로 의미가 없었다(Table 3). 좌심실 구혈율과 BNP는 다변량 분석결과 의미있는 상관관계를 나타내지는 못했다(r=−0.226, p=0.198)(Fig. 4).

고 찰

본 연구에서 저자들은 BNP의 측정값이 울혈성 심부전 환자에서 울혈성 심부전이 없는 경우보다 의미있게 높은 것을 확인할 수 있었다. 또한 BNP가 좌심실 확장기말압을 잘 반영하는 것을 확인하였다. 울혈성 심부전은 미국에서 매년 50만명이상이 새로이 발생하고, 매년 30만 명이상이 사망할 정도의 중요한 보건문제이다.[9] 울혈성 심부전의 증상은 아주 미묘하고 비특이적이어서 이학적 검사만으로 정확한 진단을 하는 것은 충분하지 않다. 따라서 심부전 증상을 폐질환으로 오인하거나 노화의 결과로 판단하기 쉽다.[1)2)] 또한 초기에 울혈성 심부전과 유사한 증상을 보이는 만성 폐쇄성 질환과 같은 다른 환자에게 울혈성 심부전에 해당하는 의료처치를 하는 것은 유해할 수 있다.[4)12)] BNP는 심실 체적의 확장과 압력의 부하에 의하여 심실의 심근에서 분비되어 강력한 혈관 확장작용과 나트륨 이뇨작용을 한다. 이러한 이유로 다른 Natriuretic peptide 보다 심실 이상의 지표로서 훨씬 민감하고 특이적인 것으로 연구되었다.[4)5)] 여러 연구에서 BNP의 농도와 울혈성 심부전의 병기가 상관관계가 있는 것으로 보고 되었고, 좌심실 기능이상이 있으나 증상이 없는 울혈성 심부전 환자에서도 BNP의 농도가 증가되어 있음이 밝혀졌다.[16)]이러한 이유로 울혈성 심부전에 있어서 BNP의 예후적 중요성이 강조되었다.[10)11)15)18)] 저자들의 연구 결과도 울혈성 심부전에서 BNP의 농도가 높은 것으로 나타나서 응급실에서의 급성 호흡곤란의 감별 진단과 일차진료에 있어서의 울혈성 심부전의 진단에 BNP의 유용성이 높다는 것을 확인할 수 있었다. 좌심실 확장기말압은 심실의 전부하를 나타내는 지표이고 심실의 기능을 나타내는 혈역학적인 평가이다. 따라서 높은 좌심실 확장기말압은 좌심실의 기능이상을 반영한다고 할 수 있다.[7)19)20)] 그러나 이러한 좌심실 확장기말압 측정은 침습적인 혈역학적 검사를 통해 가능하다. 최근 비침습적인 도플러 심초음파적 지표로 좌심실 확장기말압을 간접적으로 측정하려는 논의가 있어왔다.[13)14)] 그러나 아직까지 울혈성 심부전 환자 및 정상인에 모두 만족할만한 심초음파 및 비침습적인 방법이 부족한 실정이며 이에 대한 국내 연구도 드문 실정이다. Maeda 등[7)]은 좌심실 기능부전이 있는 환자에 있어서 BNP의 농도가 다른 호르몬 펩타이드 보다 상승된 좌심실 확장기말압을 예측하는데 유용한 지표로 보고하였다. Kazanegra 등[17)]은 BNP와 폐동맥 쐐기압, 심박출량 등과 같은 여러 가지 혈역학적인 수치들과의 비교를 통하여 울혈성 심부전의 치료를 함으로써 BNP와 다른 혈역학적 수치들의 변화와 상관관계가 있음을 보고하였다. 본 연구에 있어서도 좌심실 확장기말압과 초음파상의 여러 지표들, 그리고 BNP의 농도에 대한 상관관계에서 BNP만이 유일한 양의 상관관계를

나타냄으로써(r=0.53, p=0.001) Maeda 등의 연구를 확인할 수 있었다. Harrison 등[11]은 325명의 환자들을 대상으로한 6개월간의 연구에서 응급실에서 측정된 BNP의 농도가 480 pg/mL 이상이었던 환자들 중 54 퍼센트에서 6개월안에 울혈성 심부전 증상의 재발이 있었음을 보고하였다. 저자들의 연구결과에 의한 상관관계식에서 좌심실확장기말 압의 높은 정상범위를 18 mmHg로 설정하였을때 BNP의 농도가 465 pg/mL의 결과가 나왔으며, 이러한 수치를 증가된 좌심실 확장기말압의 cut-off 값(민감도 62.5%, 특이도 100%)으로 설정할 수 있을 것이다. 본 연구의 제한점으로는 대상환자의 수가 적고 대상 환자가 모두 동일한 환자군이 아니라는 점, 그리고 높은 양성 및 음성 예측도를 보이는 cut-off값을 제시하지 못한다는 점을 들 수 있어 향후 연구가 필요하리라 생각된다. 결론적으로 울혈성 심부전 환자에서 BNP 농도의 측정은 의미있는 높은 수치를 보였으며, BNP와 좌심실 확장기말압의 양의 상관관계를 확인함으로써 BNP가 좌심실 확장기말압을 잘 반영한다는 것을 보여주었다.

요 약

배경 및 목적 :

울혈성 심부전환자에서 심실체적의 확장과 압력의 과부하에 반응하여 심실에서 B-type Natriuretic peptide가 생성된다. 울혈성 심부전 환자의 초기 진단 및 좌심실 확장기말압에 대한 평가는 심부전 환자의 진단, 치료 및 경과관찰 등의 임상 상황에서 중요한 문제이다. 저자들은 울혈성 심부전에서 BNP의 상승과 좌심실 확장기말압과의 상관관계를 확인하고자 하였다.

방 법 :

순천향 대학 병원에 입원한 환자들을 대상(남자 25명, 여자 25명, 평균 연령 60±13)을 대상으로 Triage BNP kit를 이용하여 BNP를 정량검사 하였고, 심도자술을 시행하여 좌심실 확장기말압을 측정하였다. 심초음파를 이용하여 좌심실 구혈율, 좌심실 수축기말 내경, 좌심실 이완기말 내경을 측정하였다.

결 과 :

50명의 환자들 중 34명의 울혈성 심부전 환자에서 BNP의 농도는 483.1±77.8 pg/mL(mean±SEM) 로 비울혈성 심부전 환자의 79.2±24.0 pg/mL에 비해 유의하게 높았다(p<0.001). BNP와 심도자술을 이용한 좌심실 확장기말압과의 상관계수는 r=0.53으로 유의하였다(p=0.001).

결 론 :

심실에서 생성되는 BNP는 울혈성 심부전 환자에서 의미있는 높은 수치를 보였으며, 좌심실 확장기말압을 잘 반영하고 있다. BNP와 울혈성 심부전의 병기와의 관계 및 치료에 따른 변화에 대한 지속적인 연구가 필요할 것 이라고 생각된다.

중심 단어 : 울혈성 심부전 ; BNP ; 좌심실 확장기말압.

REFERENCES

1) Stevenson LW, Perloff JK. *The limited reliability of physical sign for estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA 1989;261:884-8.*
2) Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. *Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. Eur Heart J 1991;12:315-21.*
3) Devereaux RB, Liebson PR, Horan MJ. *Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. Hypertension 1987;9:II97-104.*
4) Bales AC, Sorrentino MJ. *Cause of congestive heart failure: prompt diagnosis may affect prognosis. Postgrad Med 1997; 101:44-9, 54-6.*
5) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M. *Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriurtic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. Circulation 1997;96: 509-16.*
6) Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K. *Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone aganist ventricular overload. J Clin Invest 1995;96:1280-7.*
7) Maeda K, Tsutamota 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.*
8) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347:161-7.*
9) O'Conell JB, Bristow M. *Economic impact of heart failure in the United State: time for a different approach. J Heart Lung Transplant 1993;13:S107-S12.*
10) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K. *Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic func-*

tion and long term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. Circulation 1996;93: 1963-9.

11) Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kasanegra R, Clopton P, Dao Q, Hlavin P, Maisel AS. *B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patient presenting to the emergency department with dyspnea. Ann Emerg Med 2002;39:131-8.*

12) Packer M, Cohn JN, Abraham WT, Colucci WS, Fowler MB, Greenberg BM, Leier C, Massie BM, Young JB. *Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. Am J Cardiol 1999;83 (Supp l) :1A-38A.*

13) Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. *Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30:1527-33.*

14) Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA. *Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: a new application of tissue Doppler imaging. Circulation 1998;98:1644-50.*

15) Mair J, Fridel W, Thomas S, Puschendorf B. *Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. Scan J Clin Lab Invest Suppl 1999;230:132-42.*

16) Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. *Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. Heart 1996;76:129-36.*

17) Kazanegra R, Cheng V, Gracia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. *A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressure in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. J Card Fail 2001;7:21-9.*

18) Cheng V, Kazanerga R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. *A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. J Am Coll Cardiol 2001;37:386-91.*

19) Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Sawaki M, Fuji M. *High level of plasma BNP at discharge is an independent risk factor for mortality and morbidity in patients with congestive heart failure [abstract]. J Am Coll Cardiol 1999;192A:1140-3.*

20) Muders F, Kromer EP, Griese DP, Pfeifer M, Hense HW, Riegger GA, Elsner D. *Evaluation of plasma natriuretric peptides as marker for left ventricular dysfunction. Am Heart J 1997;134:442-9.*