

증등도 이상의 신부전 환자에서 B-type Natriuretic Peptide(BNP) 측정은 수축기 심부전의 진단에 유용한 검사인가?

연세대학교 원주의과대학 순환기내과학교실,¹ 응급의학교실²

왕희성¹ · 유병수¹ · 정일형¹ · 유호열¹ · 이낙원¹

김장영¹ · 이승환¹ · 황성오² · 윤정환¹ · 최경훈¹

Is B-type Natriuretic Peptide(BNP) Measurement Useful Test for Diagnosing Systolic Heart Failure in Patients with Moderate to Severe Renal Insufficiency?

Hee-Sung Wang, MD¹, Byung-Su Yoo, MD¹, Il-Hyung Chung, MD¹, Ho-Yoel Ryu, MD¹,
Nak-Won Lee, MD¹, Jang-Young Kim, MD¹, Seung-Whan Lee, MD¹,
Sung-Oh Hwang, MD², Junghan Yoon, MD¹ and Kyung-Hoon Choe, MD¹

¹Department of Cardiology and ²Emergency Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Plasma B-type natriuretic peptide (BNP) can be increased in patients with renal insufficiency (RI). The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of BNP for systolic heart failure (HF) in patients with moderate to severe RI. **Subjects and Methods :** Between Aug 2002 and May 2004, 433 patients found to have systolic HF or moderate to severe RI were included. The patients were divided into 3 groups (group I; only HF, group II; only RI, group III; HF and RI). The severity of RI was graded according to the calculated creatinine clearance (Ccr); moderate $30 \leq \text{Ccr} < 60$, severe $15 \leq \text{Ccr} < 30$ or end stage renal disease (ESRD) $\text{Ccr} < 15$ mL/min. **Results :** The mean age of the patients was 67.6 ± 12 , and 49% were male. There were significant differences in the mean BNP levels between group III and the other two groups ($p < 0.001$); group I ($n=65$, 837.3 ± 884), group II ($n=137$, 1049.4 ± 1332) and group III ($n=231$, 1738.3 ± 1501 pg/mL). A weak negative correlation was note between BNP and Ccr ($r=-0.335$, $p < 0.001$) in patients with RI. As the renal function deteriorated, the mean BNP of groups II and III was found to be elevated (moderate 625.5 ± 574 , 1183.0 ± 1056 ; severe 760.5 ± 1211 , 2205.4 ± 1470 ; ESRD 2157.6 ± 1831 , 3209.9 ± 1900 pg/mL, $p < 0.05$), with the mean BNP of group III being higher than that of group II for each grade ($p < 0.05$). From the ROC curve, the optimal cut-off point of BNP for the diagnosis of systolic HF in patients with RI was 829 pg/mL (accuracy 68%, sensitivity 66% and specificity 70%, $p < 0.001$). **Conclusion :** In the case of patients with moderate to severe RI, a higher BNP cut-off point for the diagnosis of systolic HF and a relatively lower diagnostic accuracy of BNP should be considered. (Korean Circulation J 2005;35:897-903)

KEY WORDS : B-type natriuretic peptide ; Heart failure, congestive ; Renal insufficiency.

서론

심부전은 인구의 고령화 및 심질환 환자의 증가 등의 여

러 인구 사회학적 요인들로 인해 발생빈도가 증가하고 있는
중요 질환이다.¹⁾ 이러한 심부전을 진단하기 위한 임상적 진
단기준인 Framingham criteria는 검사의 정확도가 떨어지

논문접수일 : 2005년 7월 14일

수정논문접수일 : 2005년 10월 5일

심사완료일 : 2005년 10월 27일

교신저자 : 유병수, 220-701 강원도 원주시 일산동 162 연세대학교 원주의과대학 순환기내과학교실

전화 : (033) 741-0917 · 전송 : (033) 741-1219 · E-mail : yubs@wonju.yonsei.ac.kr

며, 비교적 객관적으로 여겨지는 심초음파도 검사는 매우 유용하지만, 검사 비용이 비싸거나 일부 환자에서 접근이 다소 어려운 점 등의 제약이 있다.²⁻⁴⁾ 최근 각광 받고 있는 임상화학적 검사법인 혈중 B-type natriuretic peptide(이하 BNP)는 심실용적의 증가 및 압력과부하 등의 혈액학적 자극에 반응하여 주로 심실에서 생성 및 분비가 이루어지는 신경호르몬으로, 혈중 농도의 변화를 통해 심실의 기능이상 여부를 잘 나타내며, 다른 신경호르몬에 비해 혈액학적 변화를 반영하는데 있어서 예민도와 특이도가 높은것으로 알려져 있다.⁵⁻⁸⁾ 또한 방법이 간단하고 비침습적이면서, 비교적 정확한 결과를 빠르게 얻을수 있어 심부전의 진단적 측면에서 그 임상적 유용성이 증가되고 있으며,⁹⁻¹¹⁾ 심부전 환자의 예후와도 밀접한 관련이 있는것으로 알려져 있다.¹²⁾¹³⁾ 그러나 BNP의 특성상 심부전 이외에 혈액학적 변화를 야기할 수 있는 다른 원인이 동반되어 있는 경우 수치가 변화하여 임상적 판단에 혼돈을 초래할수 있다.

혈중 BNP 농도의 변화에 영향을 주는 여러가지 요인 중에서 신기능 부전은 당뇨, 고혈압 등의 위험인자를 심부전과 공유하며, 병태생리학적으로 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 매개로 하여 심부전과 밀접한 관계를 가지고 있고, 또한 이러한 신기능의 저하는 심부전 환자에 있어 중요한 예후인자 중의 하나로 알려져 있어 다른 영향인자들보다 많은 연구와 관심의 대상이 되어 왔다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 그러므로, 심부전은 혈액학적 변화를 통해 혈중 BNP 농도를 상승시키고 또한 특히 중등도 이상의 심부전 환자에서는 심혈관계 위험도가 증가하며, 많은 심부전 환자가 심부전을 동반하므로¹⁷⁾¹⁸⁾ 심부전이 있는 환자에서는 심부전 진단을 위한 BNP의 새로운 참고치가 필요하다. 또한 기존의 연구는 심부전 환자에서 중증 심부전 환자를 제외하거나 혹은 말기 심부전 환자 일부만을 대상으로 하였다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 이에 저자 등은 신기능과 BNP의 연관성 및 중등도 이상의 심부전 환자에서 수축기 심부전을 진단하기 위한 BNP의 참고치 및 임상적 유용성에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2002년 8월부터 2004년 5월까지 NYHA class III 이상의 호흡곤란을 주소로 본원에 입원하여 심부전 혹은 수축기 심부전을 진단받은 환자 중 혈중 BNP 검사 및 심초음파도 검사를 시행한 연속적인 433명의 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다.

방 법

모든 대상 환자에서 신체지수, 심전도, 흉부 방사선검사, 혈중 크레아티닌 수치측정 및 생화학적 지질검사를 시행하였다. 혈중 BNP농도 측정은 최초 내원시 전혈 혹은 최소

EDTA가 포함된 시험관에 3~5 mL 혈액을 채취한 후 BNP kit(Triage®, Biosite, San Diego, USA)를 이용하여 혈장면역 측정법으로 정량적인 값을 산출하였으며, 측정치의 하한값은 5 pg/mL이었고, 상한값은 5000 pg/mL이었다. 입원기간 중에 심초음파도 검사를 시행하였으며 M-mode 상이완기말과 수축기말의 좌심실 내경 및 좌심실 구혈율을 측정하고, 도플러를 이용하여 이완기 기능을 평가 하였다.

신기능 평가를 위하여 National kidney foundation 이 제시하는 기준에 따라 Cockcroft-Gault equation으로 각 환자의 혈청 크레아티닌 청소율(Creatinine clearance; Ccr)을 아래와 같이 계산 하였다.¹⁹⁾

$$Ccr(mL/min) = \frac{[140 - \text{age in years}] \times \text{weight in kg}}{(72 \times Cr \text{ in mg/dL})}$$
(여성은 위 계산식의 결과에 0.85를 곱하여 산출).

중등도 이상의 신기능 부전은 크레아티닌 청소율이 60 mL/min 미만일 경우로 정의하였고, 신부전 정도에 따라 중등도($60 > Ccr \geq 30$ mL/min), 중증($30 > Ccr \geq 15$ mL/min), 말기신부전($Ccr < 15$ mL/min)으로 구분하였다.¹⁹⁻²³⁾ 수축기 심부전은 병력, 심초음파도 소견, 방사선 소견, 임상화학 검사소견 등을 종합하여 임상증후 및 증상이 Framingham criteria에 합당하고, 심초음파도상 좌심실 구혈률이 50% 미만이며 좌심실 확장기말 크기가 5.5 cm 이상인 경우로 정의하였다. 병력과 검사에서 만성 혹은 급성 호흡기 질환자, 간경화, 다발성 외상 등의 질환이 있는 환자, 최근 3개월내 급성 심근경색증의 병력이 있거나 심초음파도상 좌심실 구혈률이 50% 미만이나 좌심실 확장기말 크기가 5.5 cm 이하인 환자는 연구대상에서 제외하였다. 또한 대상환자 중 심부전의 증상이 명확하나 심초음파도상 수축기 기능이 정상이며 도플러 검사상 심각한 이완기 장애(pseudonormalization, restrictive physiology)를 보이는 이완기 심부전 환자의 경우도 분석에서 제외하였다. 대상 환자 중의 일부(241예, 55.7%)에서 관동맥 조영술을 시행하였다. 대상환자는 수축기 심부전만 있는 군(I군), 심부전만 있는 군(II군), 수축기 심부전과 심부전이 동반되어있는 군(III군)으로 나누어 분석하였다(Fig. 1).

자료분석 및 통계

통계 분석은 통계프로그램 SPSS version 12.0을 이용하였으며, 모든 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 세 군간의 연속 변수인 경우 One-way ANOVA를 시행하였고 비연속 변수인 경우 Pearson's chi-square test를 시행하였다. 두 군 간의 연속 변수의 비교는 t-test를 시행하였고 비연속 변수인 경우 chi-square test를 시행하였다. 신기능과 BNP의 연관성을 비교하기 위하여 선형회귀분석을 시행하였다. 또한 심부전이 있는 환자에서의 혈중BNP 농도측정이 수축기 심부전 진단에 가지는 정확도를 확인하기 위해 II군과 III군의 BNP수치를 통하여 예민도 및 특이도를 산출하였고 AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic) curve

를 이용하여 BNP검사의 진단적 정확도를 측정하였다. Cut-off 수치는 ROC curve에서 얻어진 2×2 Table을 이용하여 예민도와 1-특이도가 가장 높은 값으로 정의 하였다. 모든 자료에 있어서 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 결과로 해석하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특성 및 심초음파도 소견

대상환자는 NYHA class III 이상의 호흡곤란을 주소로 내원한 환자들로, 기존의 신부전 또는 수축기 심부전이 급성 악화되어 내원하였거나, 과거력은 없으나 연구기간 중 연속적으로 내원하여 신부전 또는 수축기 심부전을 처음 진단 받은 환자들로 전체 433명이었으며 남자가 49%(n=213), 평균 나이는 67.6±12세였다. 대상환자 중 중등도 이상의 신부전을 가진 환자는 총 368명(II군+III군; 혈액투석 39명, 복막투석 16명 포함)으로, 이 중에서 수축기 심부전이 없는 환

자(II군)는 137명, 신부전과 수축기 심부전을 동시에 가진 환자(III군)는 231명이었다(Fig. 1).

대상환자의 임상적, 심초음파도 상의 특징 및 생화학적 지표를 각 군별로 비교 분석하였다(Table 1). 병력상 동맥경화의 위험인자는 I군, II군, III군에서 각각 당뇨 26.2%(17명), 36.5%(50명), 34.6%(80명), 고혈압 38.5%(25명), 71.5%(98명), 49.4%(114명)였으며, 흡연은 72.3%(47명), 29.9%(41명), 44.6%(103명)였다. 또한 관동맥 조영술로 확인된 관동맥 질환의 경우는 44.6%(29명), 22.6%(31명), 41.6%(96명)로 III군에서 유의하게 많았으며(p<0.001), 수축기 심부전의 원인으로서는 허혈성 심질환의 빈도가 가장 높았다(I군: 32명, 49.2%, III군: 109명, 47.2%, Table 2). 혈중 크레아티닌 농도와 크레아티닌 청소율은 각 군 간에 유의한 차이를 보였고(p<0.001), 혈중 총 콜레스테롤농도, 중성지방 및 저밀도 지단백 검사는 세 군간에서 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.47, 1.38, 0.78). 혈중 BNP 농도는 III군에서 1738.3±1501 pg/mL로 다른 대상군보다 유의하게 높았으며(p<0.001), I

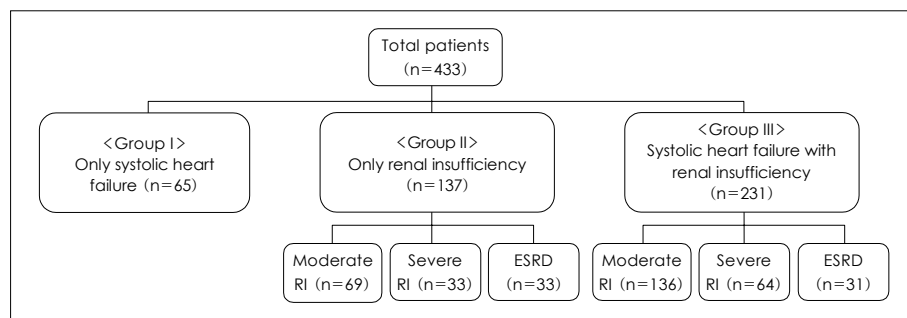


Fig. 1. The classification of all subjects. We classified patients into 3 groups (group I; patients with only systolic heart failure, group II; with only renal insufficiency, group III; with systolic heart failure and renal insufficiency). As severity of RI, group II and III were also divided into 3 stages (moderate; $30 \leq \text{Ccr} < 60$, severe; $15 \leq \text{Ccr} < 30$, end stage renal disease; $\text{Ccr} < 15 \text{ mL/min}$). RI: renal insufficiency (calculated by cockcroft-gault equation), ESRD: end-stage renal disease.

Table 1. Clinical and echocardiographic characteristics of subjects

	Group I HF (n=65)	Group II RI (n=137)	Group III HF+RI (n=231)	p*
Age (yrs)	57.4 ± 10.8	68.7 ± 11.2	69.7 ± 11.8	0.00
Male sex (%)	53 (81.5)	57 (41.6)	103 (44.6)	0.00
BMI	24.9 ± 4.8	22.5 ± 3.6	21.5 ± 3.5	0.00
Diabetes (%)	17 (26.2)	50 (36.5)	80 (34.6)	0.03
Hypertension (%)	25 (38.5)	98 (71.5)	114 (49.4)	0.00
Smoking (%)	47 (72.3)	41 (29.9)	103 (44.6)	0.00
Cr (mg/dL)	0.97 ± 0.2	3.0 ± 3.2	2.0 ± 2.3	0.00
Ccr (mL/min)	78.4 ± 17.3	29.6 ± 16.7	33.4 ± 14.3	0.00
BNP (pg/mL)	837.3 ± 884	1049.4 ± 1332	1738.3 ± 1501	0.00
EF (%)	35.9 ± 9.1	66.4 ± 8.5	34.3 ± 9.5	0.00
DT (msec)	172.5 ± 63.1	215.6 ± 58.2	174.4 ± 58.9	0.00
LVEDD (mm)	6.5 ± 1.0	5.2 ± 0.8	6.2 ± 0.9	0.00
LVMI (g/m ²)	186.0 ± 63.1	178.5 ± 71.8	198.5 ± 74.1	0.04
CAD (%)	29 (44.6)	31 (22.6)	96 (41.6)	0.00

*: p between group II and group III. HF: heart failure, RI: renal insufficiency, BMI: body mass index, Cr: creatinine, Ccr: creatinine clearance, EF: ejection fraction, DT: deceleration time, LVEDD: left ventricular end diastolic diameter, LVMI: left ventricular mass index, CAD: coronary artery disease, BNP: B-type natriuretic peptide

군(837.3 ± 884 pg/mL)과 II군(1049.4 ± 1332 pg/mL) 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.59$, Fig. 2). 대상환자에서 시행한 심초음파도상 좌심실 구혈율은 각각 $35.9 \pm 9.1\%$, $66.4 \pm 8.5\%$, $34.3 \pm 9.5\%$ 였으며($p<0.001$), 좌심실 확장기말 용적은 6.53 ± 1.0 cm, 5.2 ± 0.8 cm, 6.24 ± 0.9 cm로 II군에서 나머지 두 군과 유의한 차이를 보였다($p<0.001$).

신기능과 BNP농도의 관계

신기능과 혈중 BNP 농도사이의 연관성을 알기 위하여 중등도 이상의 신부전을 가진 II군과 III군의 BNP 농도에 대한 통계분석을 시행하였다. 환자를 신부전의 진행단계에 따라 중등도, 중증, 말기신부전으로 구분하였을 때 신부전의 진행단계가 같은 경우에는 심부전이 동반되어 있는 III군이 II군에 비해 평균 BNP 농도가 높게 측정되었다($p<0.05$, Fig. 3). 또한 각 군 내 비교를 보면 II군에서의 혈중 BNP 농도는 각각 625.5 ± 574 pg/mL, 760.5 ± 1211 pg/mL, 2157.6 ± 1831 pg/mL로 중등도와 중증의 신부전 사이에는 통계적으로 유의한 상승은 없었으나($p=0.862$), 말기신부전 단계에서는 중등도 및 중증의 신부전에 비해 BNP 농도가 통계학적

Table 2. Type of the heart failure

Type	Group I HF (n=65)	Group III HF+RI (n=231)
Ischemic (%)	49.2	47.2
Valvular (%)	7.7	5.2
Hypertensive (%)	9.2	10.0
Cardiomyopathy (%)	21.5	20.3
Unknown (%)	12.3	17.3

HF: heart failure, RI: renal insufficiency. All data showed statistically no significant differences

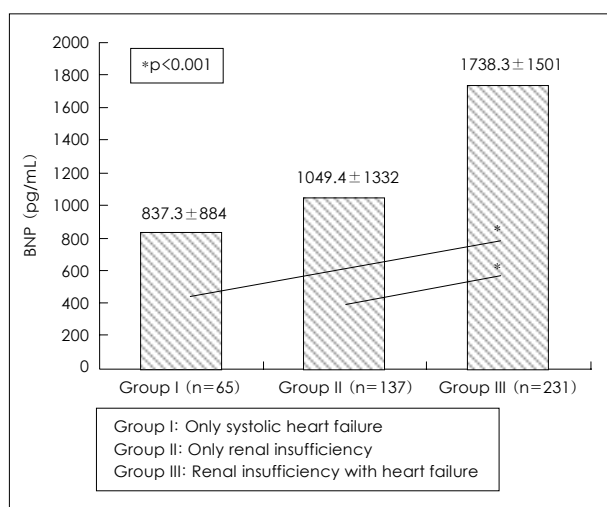


Fig. 2. Mean plasma BNP levels of the each group. There were significant difference in plasma BNP level between group III and other groups ($p<0.001$); group I (n=65, 837.3 ± 884 pg/mL), group II (n=137, 1049.4 ± 1332 pg/mL), group III (n=231, 1738.3 ± 1501 pg/mL). BNP: B-type natriuretic peptide.

으로 유의하게 높은 것으로 측정되었다($p<0.001$). 하지만 III군에서의 혈중 BNP 농도는 각각 1183.0 ± 1056 , 2205.4 ± 1470 , 3209.9 ± 1900 pg/mL로 신부전의 단계별로 모두 유

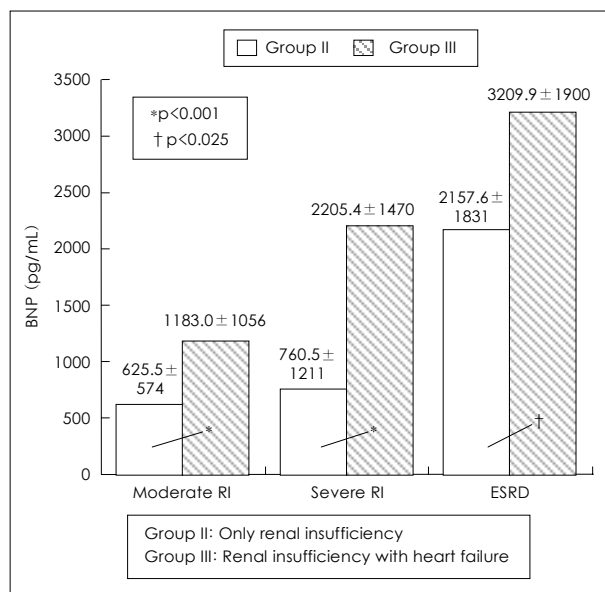


Fig. 3. Mean plasma BNP levels by the severity of renal failure. As the renal function deteriorate, mean BNP level of the group II (moderate 625.5 ± 574 , severe 760.5 ± 1211 , ESRD 2157.6 ± 1831 pg/mL, $p<0.05$) and III (moderate 1183.0 ± 1056 , severe 2205.4 ± 1470 , ESRD 3209.9 ± 1900 pg/mL, $p<0.05$) was elevated (no significant difference between moderate and severe RI in group II and any other subgroups in group II and III showed significant difference in subgroup analysis) and the mean BNP level of the group III was higher than that of group II in the each groups with the same grade of renal function ($p<0.05$). BNP: B-type natriuretic peptide, RI: renal insufficiency, ESRD: end-stage renal disease.

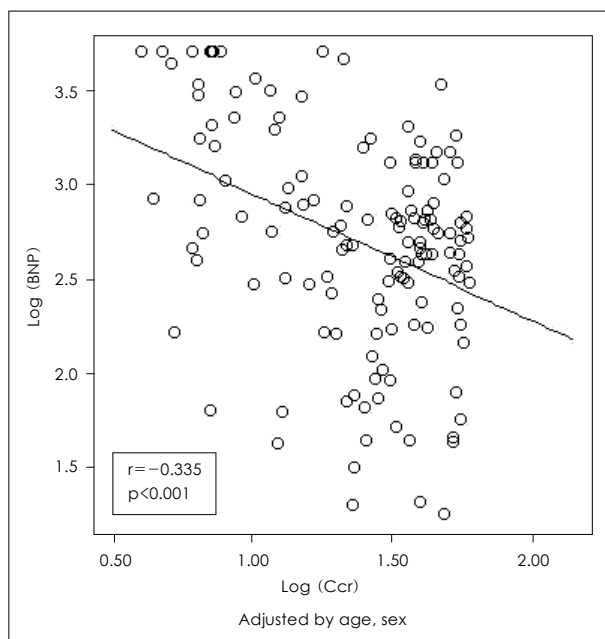


Fig. 4. The relationship between the BNP and renal function. In the group II, there was statistically significant negative correlation between log BNP and log Ccr ($r=-0.335$, $p<0.001$). BNP: B-type natriuretic peptide.

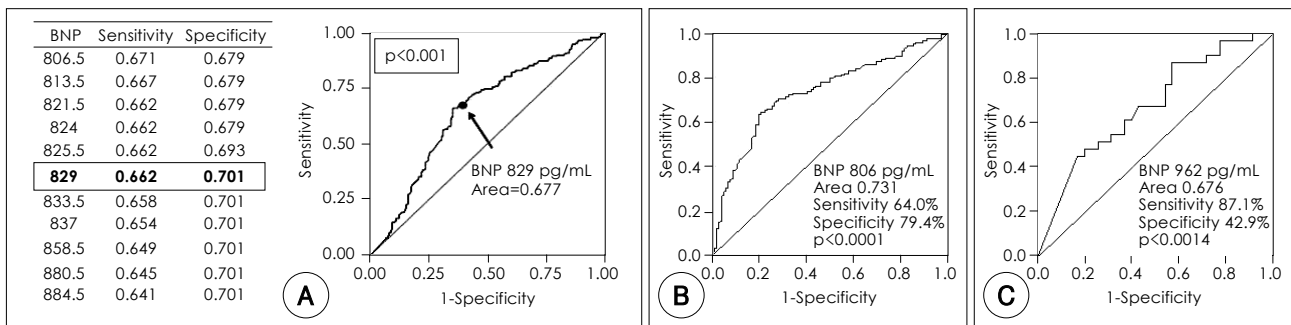


Fig. 5. A: the accuracy and reference value of plasma BNP for diagnosing systolic heart failure in patients with renal insufficiency. On the ROC curve, the diagnostic accuracy of BNP for defining systolic HF in patients with RI was 68% (sensitivity 66.2%, specificity 70.1%), and optimum cut-off point was 829 pg/mL ($p < 0.001$). B: the accuracy and reference value of plasma BNP for diagnosing systolic heart failure in patients with moderate to severe renal insufficiency. Patients with moderate to severe RI showed 73% of diagnostic accuracy of BNP for defining systolic HF (sensitivity 64.0%, specificity 79.4%), and optimum cut-off point was 806 pg/mL ($p < 0.001$). C: the accuracy and reference value of plasma BNP for diagnosing systolic heart failure in patients with ESRD. Patients with ESRD showed 68% of diagnostic accuracy of BNP for defining systolic HF (sensitivity 87.1%, specificity 42.9%), and optimum cut-off point was 962 pg/mL ($p = 0.014$). BNP: B-type natriuretic peptide, ROC: receiver operating characteristic, HF: heart failure, RI: renal insufficiency, ESRD: end-stage renal disease.

의한 차이를 보였다($p < 0.01$).

BNP와 크레아티닌 청소율에 대하여 신부전만을 가진 II군에 대하여 선형회귀분석을 시행한 결과 BNP 농도는 크레아티닌 청소율과 통계학적으로 유의한 음의 상관관계를 나타내었다($r = -0.335$, $p < 0.001$) (Fig. 4).

중등도 이상의 신부전 환자에서 심부전에 대한 BNP 검사의 진단적 정확도

중등도 이상의 신부전이 있는 환자에서 수축기 심부전을 진단하기 위한 BNP 검사의 정확도를 알아보기 위하여 중등도 이상의 신부전이 있는 II군과 III군을 대상으로 BNP 수치를 분석하였다. II군과 III군 전체를 대상으로 하였을 때 Receiver Operating Characteristic (ROC) curve 상 혈중 BNP 농도 829 pg/mL에서 예민도가 66%, 특이도가 70%로 정확도가 가장 높게 측정되었다(accuracy 68%, $p < 0.001$) (Fig. 5A). 또한 신부전의 단계에 따른 평균 BNP 농도의 차이가 유의하므로 중등도-중증의 신부전을 가진 환자 군과 말기신부전을 가진 환자 군으로 나누어 각 군에서의 BNP 검사의 정확도를 측정하였을 때 중등도-중증의 신부전 군은 혈중 BNP 농도 806 pg/mL에서 예민도가 64%, 특이도가 79%였고(accuracy 73%, $p < 0.001$) (Fig. 5B), 말기신부전 군은 혈중 BNP 농도 962 pg/mL에서 예민도가 87%, 특이도가 43%였다(accuracy 68% $p = 0.014$) (Fig. 5C).

고 찰

BNP는 좌심실의 혈액학적 변화에 반응하여 분비되는 신경호르몬으로 이에 영향을 미칠 수 있는 여러가지 요인(나이, 성별, 신부전, 허혈성 심질환, 만성 폐질환, 간질환, 감염 등)에 의해 혈중 농도가 변화할 수 있어, BNP를 통하여 심기능을 평가하는데 어려움이 있다. 그 중에서도 신기능 부전은 역학적, 병태생리학적으로 심부전과 밀접한 관련을 가

지고 있는 것으로 혈중 BNP 농도에 영향을 미치는 중요한 요인으로 알려져 있다.¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾ 기존의 연구들에 의하면 사구체 여과율(Glomerular Filtration Rate; GFR)의 변화에 따른 만성 신질환의 진행단계 중 GFR 60 mL/min/1.73 m² 일때를 역치로 하여 신기능이 저하될수록 심부전의 발생률이 증가하며, 기존 심부전 환자의 사망률이 증가하고, 또한 BNP 수치가 신기능의 영향으로 의미있게 상승하는 것으로 알려져 있다.²¹⁻²⁴⁾ 본 연구에서 경도의 신부전 환자(GFR ≥ 60 mL/min)를 제외하고 중등도 이상의 환자를 대상으로 한 이유는 중등도 이상의 신부전에서 심부전과 연관된 임상적 의미를 가지고 있고, 또한 많은 환자가 최초 내원시 이뇨제, 혈압강하제 등의 약물을 이미 복용 중인 상태로 약제에 의한 GFR의 경미한 감소가 존재하고 있을 가능성이 있어 경도의 신부전 환자의 경우 실제 신부전 환자가 아닐 수 있기 때문이다. McCullough 등¹⁸⁾은 BNP와 신기능 사이에는 통계학적으로 유의하지만 약한 음의 상관관계가 있고($r = -0.19$, $p = 0.00$), 심부전 환자에서 신기능에 따른 평균 BNP 수치로 GFR 59~30 mL/min/1.73 m² 일때 745.6 pg/mL, 30 mL/min/1.73 m² 미만일때 850.7 pg/mL이며, 심부전이 없는 환자에서는 GFR이 59~30 mL/min/1.73 m² 일때 297.2 pg/mL, 30 mL/min/1.73 m² 미만일때 285.0 pg/mL로 보고하였다. McCullough 등¹⁸⁾이 보여준 BNP와 신기능 사이의 상관관계는 본 연구에서의 결과와 비교적 일치하나, BNP의 평균 수치는 본 연구에서 현저하게 높았다. 신기능부전이 없는 환자들을 대상으로 한 유 등⁶⁾의 연구에 의하면 수축기 심부전을 진단하는데 BNP 농도는 108 pg/mL을 기준으로 하여 98%의 정확도를 보였으며(예민도 92.5%, 특이도 88.9%), McCullough 등¹⁸⁾은 GFR이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 경우에 심부전을 진단하는데 적절한 BNP의 참고수치로 200 pg/mL를 제시하였으며(GFR 59~30 mL/min/1.73 m² 일때 201.2 pg/mL, GFR < 30 mL/min/1.73 m² 일때 225.0 pg/mL), 이 결과 또한 본 연구에서 제시한 829 pg/mL과 비교할 때 현

저하게 낮은 수치이다. 이와 같이 본 연구에서 혈중 BNP 농도의 평균치와 진단적 참고치는 기존의 연구에 비해 매우 높게 측정되었다. 그 이유로 첫째, 본 연구에서는 연구기간 중 중등도 이상(NYHA III)의 호흡곤란을 호소하는 보상성의 심부전 환자를 대상으로 하였고 둘째, 경도의 신부전 환자를 제외한 중등도 이상의 신부전 환자들을 대상으로 하여, 이로 인해 BNP의 진단적 기준치가 보다 높게 나타난 것으로 생각된다. 말기신부전 환자에서 혈액투석을 받는 경우 투석 전후의 BNP 수치를 비교해보면 투석후 BNP 농도는 20~40%까지 감소한다.¹⁷⁾¹⁹⁾ 본 연구에서 대상자들의 BNP 측정시점은 내원 직후이므로, 투석환자의 경우 투석이전의 BNP 수치가 반영되었으며 이것이 전체적인 결과수치가 높은 것에 영향을 다소 미쳤을 것으로 생각된다. 셋째, 말기 신부전으로 진행된 만성 신질환 환자의 단지 16%만이 심초음파도상 정상 심실을 보이며, 말기 신부전 환자라도 심초음파도상 정상 심기능을 가지고 좌심실 비대가 없는 경우에는 BNP 수치가 상승되지 않는다는 기존의 연구결과를 고려할 때,²⁵⁾ 본 연구에서 신부전만을 가진 군으로 분류한 환자들 중에서도 수축기 기능은 정상이라도, 좌심실비대, 이완기능의 장애 등 BNP 상승에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 심인성 요소들이 완전히 배제되지 않은것이 또한 평균 BNP 상승의 중요한 원인 중의 하나가 될 것으로 생각된다. 이렇게 신기능 이외에도 나이, 성별, 좌심실질량, 고혈압 동반유무 등의 인자들은 BNP 상승을 유발할 수 있는데, BNP와 신기능사이의 관계뿐만 아니라 각 군간의 비교에 있어서 이러한 영향인자들이 정확히 보정되어 비교되지 못한 점은 본 연구의 제한점의 하나로 들 수 있다.

신기능평가를 위한 방법으로는 혈청 크레아티닌 농도만을 이용한 방법, Cockcroft-Gault equation 또는 The Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) study equation을 이용하여 사구체여과율(GFR)을 구하는 방법 등이 있다. 그러나 어떤 방법도 정확한 신기능평가를 위해 모든 환자에게 적용하기에는 무리가 있다.²⁰⁾²⁵⁾ 본 연구에서는 Cockcroft-Gault equation을 사용하여 신기능을 평가하였으며 MDRD의 equation의 결과보다 0.83배 정도 높게 계산되므로 기존 MDRD의 equation의 결과를 적용한 연구들과 비교를 위해서는 두 가지 equation간의 차이를 이해하고 판단하는 것이 필요하리라 생각되며, 본 연구의 결과를 임상적으로 적용하는데 있어서도 참고하여야 할 것이다.

본 연구를 포함하여 기존의 여러 연구결과를 참고로 하였을 때 신부전, 특히 중등도 이상의 신부전이 있는 환자에서 BNP 수치를 통해 심부전을 진단하기 위해서는 신기능 저하의 정도에 따라 더 높은 기준점을 필요로 하며, 신기능이 정상인 경우에 비하여 심부전 진단을 위한 BNP의 정확도가 다소 낮아진다는 것을 고려해야 한다. 또한, 신부전으로 인한 심장의 구조적, 기능적 변형이 BNP 수치에 다소 영향을 미칠 수 있으므로, 신부전 환자를 대할 때 심부전 여부를 평가

하기 위해서는 BNP 수치 뿐만 아니라 임상적 증상, 심초음파도 소견을 종합적으로 참고하여 판단해야 하리라 생각된다.

본 연구에서 제시하는 결과는 무증상의 외래환자보다는 입원을 요하는 NYHA class III 이상의 호흡곤란을 가진 중등도 이상의 신부전환자에 있어서 수축기 심부전의 동반여부를 확인하기 위해 BNP 검사를 적용할 때 임상적 판단의 참고가 되는 기준점을 제시하는데 의의를 가질 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서의 제한점의 하나로 혈중 BNP 측정은 내원 후 즉시 시행되었지만 심초음파의 시행시기에 대해서는 현재 자료의 부족으로 정확하게 제시하지 못하였다는 점을 들 수 있다. 신체의 혈액학적 상태는 항상 변화하는 것이므로 이를 반영하는 혈중 BNP와 심초음파도의 시기가 일치하지 않을 경우 이에 대한 상관성을 제시하고 분석하기에는 다소 어려운 점이 있으리라 생각된다. 그러나, 본 연구기간 동안에 시행한 심초음파는 대부분 내원일로부터 2~3일 이내에 시행한 것이며, 본 연구의 주된 관심사는 BNP와 신기능으로 이를 반영하는 혈중 크레아티닌은 내원 당시 BNP와 같이 측정되었으므로 실제로 심초음파도의 소견은 심부전 여부를 진단하는 것 외에 큰 의미를 갖지 못하리라 생각되므로 이로 인해 본 연구에서 목적하는 바를 분석하는데는 큰 어려움은 없으리라 생각되는 바이다. 그리고 마지막으로 본 연구는 연구기간 내에 연속적으로 내원한 환자를 대상으로 한 후향성 단면적 연구로 나이, 성별, 동맥경화의 위험인자 등에서 비교 대상군간의 기본적인 임상적 특성이 균일하지 못하며, 정상 대조군과의 비교가 없다는 것이 제한점이며 향후 이를 보완한 구체적인 연구가 더 필요하리라 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

B-type natriuretic peptide(BNP)는 신기능 장애를 가진 환자에서도 상승될 수 있다. 이에 저자들은 신기능과 BNP의 연관성 및 중등도 이상의 신부전을 가진 환자에서 수축기 심부전을 진단할 때 BNP 측정의 유용성에 대하여 평가하였다.

방 법 :

2002년 8월부터 2004년 5월까지 NYHA class III 이상의 호흡곤란을 주소로 본원에 내원하여 중등도 이상의 신부전 혹은 수축기 심부전을 진단받고 BNP 측정 및 심초음파도 검사를 시행받은 433명의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자를 수축기 심부전만 있는 군(I군), 신부전만 있는 군(II군), 수축기 심부전과 신부전이 동반되어있는 군(III군)으로 나누어 비교하였다. 혈중 BNP는 Triage® kit(Biosite, San Diego, USA)를 이용하여 정량적으로 측정하여 비교하였다. 신기능 평가를 위하여 Cockcroft-Gault equation을 이용하여 크레아티닌 청소율(Ccr)을 산출하였으며, 중등도 이상의 신기능

부전은 Ccr이 60 mL/min 미만인 경우로 정의하였다.

신부전은 진행 정도에 따라 중등도($30 \leq \text{Ccr} < 60$), 중증($15 \leq \text{Ccr} < 30$), 말기신부전($\text{Ccr} < 15 \text{ mL/min}$)으로 구분하였다.

결 과 :

전체 대상환자는 433명으로 평균연령은 67.5 ± 12 세였으며, 남자 213명(49%)이었다. 대상환자 각 군의 평균 BNP 농도는 I군($n=65$) 837.3 ± 884 , II군($n=137$) 1049.4 ± 1332 , 그리고 III군($n=231$) $1738.3 \pm 1501 \text{ pg/mL}$ 으로 III군에서 유의하게 높았으며($p < 0.001$), I군과 II군 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.59$). 신부전 환자에 있어서 BNP 수치는 Ccr의 변화와 유의한 음의 상관관계를 보였으며($r=-0.43$, $p=0.00$), 말기신부전인 경우에 유의하게 상승되었다(중등도; 625.5 ± 574 , 중증; 760.5 ± 1211 , 말기신부전; $2157.6 \pm 1831 \text{ pg/mL}$, $p < 0.001$). 신부전이 동반된 경우 수축기 심부전 유무를 평가하는데 BNP 검사의 정확도는 ROC curve 상에서 BNP 수치가 829 pg/mL일때 예민도와 특이도가 각각 66.2%, 70.1%였다(accuracy 68%, $p < 0.001$).

결 론 :

중등도 이상의 신기능 장애가 동반된 경우 BNP 수치는 정상 신기능인 환자에 비해 유의하게 상승하므로, BNP 검사를 통한 수축기 심부전의 진단 시에는 보다 높은 수치를 기준으로 삼아야 하며, 또한, 신기능 장애가 없는 경우에 비하여 진단의 정확도가 상대적으로 낮다.

중심 단어 : B-type natriuretic peptide ; 심부전 ; 신부전.

REFERENCES

- Han SW, Ryu KH, Chae SC, et al. Multicenter analysis of clinical characteristics and prognostic factors of patients with congestive heart failure in Korea. *Korean Circ J* 2005;35:357-61.
- Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
- 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.
- Devereux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension* 1987;9:1197-104.
- 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.
- Yoo BS, Kim WJ, Jung HS, et al. The clinical experiences of B-type natriuretic peptide blood concentrations for diagnosis in congestive heart failure: the single hospital experience based on the large clinical database. *Korean Circ J* 2004;34:684-92.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
- Muders F, Kromer EP, Griesse DP, et al. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997;134:442-9.
- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High level of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized for heart failure are independent risk factor for mortality and morbidity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1587-93.
- Dao Q, Krishnaswamy P, Katanga R, et al. 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.
- Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001;120:2047-50.
- 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.
- Cheng V, Kazanerga R, Garcia A, et al. 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.
- Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci* 2003;326:15-24.
- McCullough PA, Kuncheria J, Mathur VS. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:S3-12.
- Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-9.
- Akiba T, Tachibana K, Togashi K, Hiroe M, Marumo F. Plasma human brain natriuretic peptide in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995;44:S614.
- McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571-9.
- Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1111-9.
- Levy AS, Coresh J, Balk E, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
- McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev* 2003;8:355-8.
- Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:4755.
- Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:10428.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2140-4.