

급성 심부전 환자에서 조기 추적 BNP 수치와 울혈 정도 및 예후와의 관계

연세대학교 원주의과대학 순환기내과학교실,¹ 응급의학과학교실²

정일형¹ · 유병수¹ · 유호열¹ · 왕희성¹ · 최현민¹

김장영¹ · 이승환¹ · 황성오² · 윤정환¹ · 최경훈¹

The Relationship between the Early Follow-Up BNP Level and Congestive Status or Prognosis in Acute Heart Failure

Il-Hyung Chung, MD¹, Byung-Su Yoo, MD¹, Ho Yoel Ryu, MD¹, Hee-Sung Wang, MD¹,
Hyun-Min Choi¹, Jang-Young Kim, MD¹, Seung-Hwan 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 : A correlation between the BNP reduction ratio and prognosis could be expected to be found by evaluating the BNP reduction depending on the volume status during the early period. **Subjects and Methods :** Between October 2002 and June 2004, 120 patients with acute heart failure (AHF) (<1 month) were included. The patients were divided into three groups according to their volume status, as follows. Group I: patients with clinical & radiological wet status, Group II: clinical dry & radiological wet status and Group III: clinical & radiological dry status. The blood BNP (Triage[®]) level and clinical parameters were analyzed. The bad prognostic parameters were defined as readmission due to heart failure, a major adverse cardiac event or cardiovascular death. **Results :** The mean patient age was 68.0 ± 12.7 years, and 50.0% of the subjects were male. The most frequent etiology of AHF was ischemic heart disease (35.8%). There were 61.7, 24.1 and 14.2% in Groups I, III and III, respectively. The baseline BNP level was higher in group I and II than in group III patients (I: 1540.4 ± 1202.8 , II: 1482.8 ± 1281.6 , III: 666.4 ± 827.9 pg/mL, $p=0.036$) as was the early BNP reduction ratio (I: 69.8 ± 27.1 , II: 67.4 ± 32.8 , III: $1.3 \pm 144.9\%$, $p=0.007$). Sixteen (13.3%) patients had a poor prognosis. From a logistical analysis, the early BNP reduction ratio ($p=0.004$) and creatinine level ($p=0.029$) were significant predictors of the clinical outcomes. **Conclusion :** The early change in the BNP level varied depending on the degree of congestive status, and was also correlated with the level of clinical outcomes. Therefore, in our opinion, the early monitoring of the BNP level will provide significant clinical information in AHF patients. (Korean Circulation J 2006;36:200-207)

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

서 론

B-type natriuretic peptide(BNP)나 N-terminal pro-BNP

논문접수일 : 2005년 8월 23일

수정논문접수일 : 2005년 12월 28일

심사완료일 : 2006년 1월 24일

교신저자 : 유병수, 220-956 강원도 원주시 일산동 162

연세대학교 원주의과대학 순환기내과학교실

전화 : (033) 741-0917 · 전송 : (033) 741-1219

E-mail : yubs@wonju.yonsei.ac.kr

(NT-pro-BNP)의 혈중 농도는 심실 용적 증가 및 심실 압력 과부하 등의 혈액역학적인 자극에 반응하여 주로 심실에서 생성 분비되어 심실 기능 이상을 잘 반영하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 특히 급성 호흡곤란을 주소로 내원한 환자에 있어서 BNP 수치는 심부전의 진단에 유용하고²⁻⁶⁾ 예민도와 특이도가 높은 것으로 알려져 있으며^{7,8)} 최근에는 BNP 수치를 치료의 목표 혹은 추적 검사치로 이용하여 치료 반응 내지 약제의 용량 결정에 중요한 생화학적 지표로 사용될 수 있을지에 대한 연구가 진행되고 있다.⁹⁾ 또한 BNP 수치의 변화는

임상 상태 및 예후와 관련 있으며 대부분 BNP 수치 변화는 치료 초기에 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾¹¹⁾ 그러나 BNP 수치 변화는 환자의 임상 양상의 정도, 울혈 상태 및 약제 사용에 따라 다양하게 나타날 수 있으며 환자의 울혈 상태에 따른 BNP 수치의 감소 정도 및 환자의 임상 양상을 연구한 보고는 드물다. 따라서 저자들은 급성 심부전 환자를 대상으로 치료 초기에 환자의 울혈 상태와 BNP 수치 변화와의 관계 및 BNP 변화에 따른 임상 예후와의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자

2002년 10월부터 2004년 6월까지 호흡곤란을 주소로 본원에 내원하여 급성 심부전 또는 급성으로 악화된 심부전으로 진단된 환자를 후향적으로 분석하였고 이 중 내원 초기 BNP 및 초기에 BNP를 추적 검사하고 의무기록이 충실했던 연속적인 120명의 환자를 대상으로 하였다. 심부전의 정의는 내원 시 자가 증상 및 이학적 소견이 Framingham 기준에 해당하고¹²⁾ 심장 초음파 검사 상 좌심실 구혈율이 50% 미만인 경우나 50% 이상인 경우 심초음파 상 이완기 기능장애를 보이는 경우로 정의하였다.¹³⁾ 또한, 급성 심부전은 증상 악화가 한 달 이내였던 경우로 심부전의 증상 악화(NYHA 분류상 I도 이상 증가) 및 NYHA 분류상 II도 이상인 환자로 정의하였다.¹⁴⁾ 대상 환자 중 지난 한 달 내에 증상의 악화 없이 내원 시 심부전으로 진단된 만성 안정형 심부전 환자, 급성 혹은 만성 폐질환 환자, 수술적 치료가 필요한 심장 판막 질환 및 급성 판막 질환 환자, 급성 심근염, 내원 6개월 이내에 급성 심근 경색이 발병된 환자 및 심초음파 상 결과가 모호한 경우는 제외하였다.

환자의 울혈 정도와 BNP 수치와의 연관성을 알아 보기 위하여 환자의 울혈 상태를 임상적 울혈(clinical congestion: 부종이 있거나 청진상 수포음이 들리는 경우) 및 단순 흉부 방사선 사진에 따라 방사선학적 울혈(radiological congestion: 단순 흉부 촬영 상 폐부종이나 폐울혈이 있는 경우)로 나누었고 이를 근거로 대상 환자를 세 군으로 분류하였다. I 군은 부종이나 수포음이 있고 단순 흉부 사진 상 폐울혈이 있는(clinical wet & radiological wet status) 환자군, II 군은 부종, 수포음은 없으나 단순 흉부 사진상 폐울혈이 있는(clinical dry & radiological wet status) 환자군, III 군은 부종, 수포음이 없고 단순 흉부 사진 상 폐울혈이 없는(clinical dry & radiological dry status) 환자군으로 정의하였다.¹⁵⁾¹⁶⁾

대상 환자의 임상 검사 및 BNP 검사

모든 대상 환자에서 내원 당시 흉부 방사선 촬영, 심전도, 심장 초음파 검사를 시행하였고 혈액학 검사, 전해질 및 임상화학 검사, BNP 수치, 키, 몸무게를 측정하였다. 혈중 BNP

농도 측정은 최소 EDTA가 포함되어거나 혹은 전혈이 포함된 시험관에 3~5 mL 혈액을 채취한 후 BNP kit(Triage®, Biosite, San Diego, USA)로 형광 면역 측정법을 이용하여 정량적으로 측정하였고 측정값의 하한선은 5 pg/mL이었고 상한선은 5000 pg/mL이었다. 심장 초음파 검사를 시행하여 좌심실 구혈율 및 이완기 장애 정도를 측정하였다. 환자의 내원 초기 이후의 추적 검사는 초기 1~3개월에(평균 2.2±0.8개월) 재차 BNP 수치를 측정하여(early period BNP follow-up) 초기 BNP 감소율을 아래와 같은 방법으로 산출하였다.

초기 BNP 감소율=[(baseline BNP level-early follow up BNP level)/baseline BNP level]×100

대상 환자의 추적 관찰

평균 6개월 동안(평균 6.1±1.9개월) 환자를 추적 관찰하였고, 예후가 불량한 경우(poor prognosis)는 임상 증세의 악화로 인한 재입원, 주요 심혈관 사건(급성 심근 경색, 뇌졸중 등)의 발생 및 심장사가 발생한 경우로 정의하였다.¹⁷⁾

자료 분석 및 통계

통계 분석은 SPSS version 12.0(SPSS Inc, Chicago, US)을 이용하였으며, 모든 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 각 환자군 간의 좌심실 구혈율, 초기 BNP 수치, 초기 추적 BNP 수치, 초기 BNP 감소율 등의 명목 변수에 대한 비교는 one-way ANOVA를 사용하여 비교 분석하였고 비명목 변수는 chi-square test를 이용하여 분석하였다. 환자의 예후에 미치는 영향을 분석하고자 불량한 임상 결과 유무와 초기 BNP 수치, 초기 추적 BNP 수치, 초기 BNP 감소율, 좌심실 구혈율 및 여러 임상 변수 등을 단변량 혹은 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하여 그 연관성을 분석하였고, ROC (Receiver Operating Characteristic) curve를 그려 초기 추적 BNP 수치와 초기 BNP 감소율의 cut off value를 구하였다. 모든 통계 자료에 있어서 p<0.05인 경우에 통계학적으로 유의한 결과로 해석하였다.

결 과

대상 환자의 임상 양상

120명 대상 환자의 평균 나이(p=0.286), 성별(p=0.072), 체표 지수(p=0.502) 및 내원 시 평균 NYHA 지수(p=0.36)는 각 군간에 통계적으로 차이가 없었고 환자의 울혈 상태에 따른 환자군의 분포는 I 군 74예(61.7%), II 군 29예(24.1%), III 군 17예(14.2%)였고 부종이나 수포음은 있으나 단순 흉부 사진 상 폐울혈이 없는 경우(radiological dry status)의 환자군은 한 명도 없었다(Table 1).

각 환자 군에서 위험 인자인 당뇨(p=0.433), 고혈압(p=0.869), 흡연(p=0.152)의 빈도도 각 군 간에 통계적 유의성

Table 1. Demographics

	Group I	Group II	Group III	p
No.	74	29	17	
Age	68.7 ± 13.2	68.9 ± 8.8	63.5 ± 15.9	0.286
Male (%)	41.9 (31)	65.5 (19)	58.8 (10)	0.072
BSA (m ²)	1.53 ± 0.19	1.54 ± 0.24	1.45 ± 0.22	0.502
EF (%)	28.2 ± 7.6	29.6 ± 7.6	34.5 ± 0.7	0.453
Diabetes (%)	25.7 (19)	31.0 (9)	41.2 (7)	0.433
Hypertension (%)	54.1 (40)	48.3 (14)	52.9 (9)	0.869
Smoking (%)	40.5 (30)	62.1 (18)	52.9 (9)	0.152

Group I: patients with clinical & radiological wet status, Group II: clinical dry & radiological wet status, Group III: clinical & radiological dry status, BSA: body surface area, EF: ejection fraction

Table 2. Comparisons of various parameters among three groups

	Group I (n=74)	Group II (n=29)	Group III (n=17)	p
Underlying disease (%)				
Ischemic HD	32.4 (24)	34.5 (10)	52.9 (9)	0.278
Hypertensive HD	13.5 (10)	24.1 (7)	11.8 (2)	0.366
Valvular HD	31.1 (23)	27.6 (8)	17.6 (3)	0.538
Dilated CMP	16.2 (12)	10.3 (3)	11.8 (2)	0.710
Others	6.8 (5)	3.4 (1)	5.9 (1)	0.813
Precipitating factor (%)				
Ischemia	40.5 (30)	48.3 (14)	52.9 (9)	0.570
Arrhythmia	17.6 (13)	20.7 (6)	29.4 (5)	0.542
Infection	35.1 (26)	24.1 (7)	17.6 (3)	0.267
Hypertension	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.731
Anemia	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.731
Inadequate therapy	4.1 (3)	6.9 (2)	0.0 (0)	0.527
Echo profile				
EF (%)	28.2 ± 7.6	29.6 ± 7.6	34.5 ± 0.7	0.453
DT (msec)	189 ± 71	194 ± 73	207 ± 44	0.817
Pseudonormal (%)	8.1 (6)	6.9 (2)	11.8 (2)	0.841
Restrictive (%)	12.2 (9)	10.3 (3)	0.0 (0)	0.320
Drug (%)				
ACEI	77.0 (57)	79.3 (23)	70.6 (12)	0.791
ARB	13.5 (10)	10.3 (3)	5.9 (1)	0.655
Beta blocker	52.7 (39)	72.4 (21)	52.9 (9)	0.175
Diuretics	100 (74)	93.1 (27)	76.5 (13)	0.000
Aldactone	87.8 (65)	72.4 (21)	58.8 (10)	0.013
Digitalis	16.2 (12)	10.3 (3)	17.6 (3)	0.715
Poor prognosis (%)				
Readmission	5.4 (4)	6.9 (2)	5.9 (1)	0.959
MACE	4.1 (3)	3.4 (1)	5.9 (1)	0.921
CV Death	4.1 (3)	3.4 (1)	0.0 (0)	0.702

Group I: patients with clinical & radiological wet status, Group II: clinical dry & radiological wet status, Group III: clinical & radiological dry status, HD: heart disease, CMP: cardiomyopathy, EF: ejection fraction, DT: deceleration time, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker, MACE: major adverse cardiac event, CV: cardiovascular

은 없었다(Table 1).

심부전증의 원인이 되는 기저 심질환은 허혈성 심질환이 가장 흔하였고(35.8%, n=43) 각 군별로도 허혈성 심질환이 I 군에서 32.4%(n=24), II 군에서 34.5%(n=10), III 군에서는 52.9%(n=9)였다(Table 2).

심부전의 악화인자는 심근 허혈이 가장 흔하였는데(44.2%, n=53) 심근 허혈은 급성심근경색 및 불안정성 협심증 양상의 심근 허혈을 모두 포함한다. 각 군별로도 I 군에서는 심근 허혈이 40.5%(n=30), II 군에서는 48.3%(n=14), III 군에서는 52.9%(n=9)였다. 그리고 심부전의 기저 질환 및 악화 요인 모두 환자 군 간의 유의한 차이는 없었다(p>0.05). 평균 좌심실 구혈율도 I 군에서 28.2±7.6%, II 군에서 29.6±7.6%, III 군에서 34.5±0.7%로서 각 군간에 유의한 차이는 없었으며(p=0.453) 이완기 장애에 대한 도플러 검사 결과도 각 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

대상 환자는 평균 6개월(평균 6.1±1.9개월) 동안 추적 관찰을 시행하였다. 환자 중 임상 증상의 악화로 인한 재입원 7예, 주요 심장 사건 5예, 심질환으로 인한 사망 4예로 모두 16예(13.3%)에서 임상 예후가 불량하였다. 이들 환자는 I 군 10예(13.5%), II 군 4예(13.8%), III 군 2예(11.8%)로서 각 군간에 유의한 차이는 없었다(p=0.978)(Table 2).

BNP 수치 변화 및 울혈 상태에 따른 BNP 변화

전체 환자 120명을 대상으로 분석하였을 때 평균 초기 BNP 수치는 I 군에서 1517.4±1194.1 pg/mL, II 군에서 1404.3±1226.6 pg/mL, III 군에서 607.9±793.7 pg/mL로 울혈 상태가 청진 및 흉부 사진 상 관찰된 환자 군에서 가장 높았고 울혈 상태가 없었던 환자군에서 유의하게 낮았으며(p=0.016) 평균 초기 추적(평균 2.2±0.8개월) BNP 수치는 I 군에서 681.5±1212.2 pg/mL, II 군에서 643.2±884.1 pg/mL, III 군에서 500.5±543.1 pg/mL로 세 군간의 유의한 차이는 없었다(p=0.870). 평균 초기 BNP 감소율은 예후가 좋은 104명의 환자에서 59.9±61.7%였고 예후가 불량한 16명의 환자에서는 -504.7±852.4%였으며(p<0.001) 울혈 상태에 따른 초기 추적 BNP 수치의 감소 정도는 예후가 양호한 104명의 환자를 대상으로 비교 분석하였다. 그 결과 초기 BNP 수치와 초기 추적 BNP 수치 간의 차이는 I 군, II 군에서 통계적으로 유의성이 있었으나(p<0.001, p<0.001) III 군에서는 유의성이 없었고(p=0.533) 평균 초기 BNP 수치는 I 군에서 1540.4±1202.8 pg/mL, II 군에서 1482.8±1281.6 pg/mL, III 군에서 666.4±827.9 pg/mL로 울혈 상태가 청진 및 흉부 사진 상 관찰된 환자 군에서 가장 높았고 울혈 상태가 없었던 환자군에서 유의하게 낮았다(p=0.036)(Fig. 1). 평균 초기 추적 BNP 수치는 I 군에서 442.6±814.3 pg/mL, II 군에서 418.2±497.7 pg/mL, III 군에서 464.7±571.2 pg/mL였으며 세 군간의 유의한 차이는 없었다(p=0.985)(Fig. 1). 평균 초기 BNP 감소율은 I 군에서 69.8±27.1%, II 군에서 67.4±32.8%, III 군에서 1.3±144.9%로 I 군과 II 군에서 III 군 보다 유의한 감소율을 나타내었다(p=0.007)(Fig. 2). 그러나 예후가 불량한 16명의 환자를 대상으로 울혈 상태에 따른 BNP 수치의 감소 정도를 비교 분석한 결과 초기 BNP 수치, 초기 추적 BNP 수치 및 초기 BNP 감소율 모두 세 군

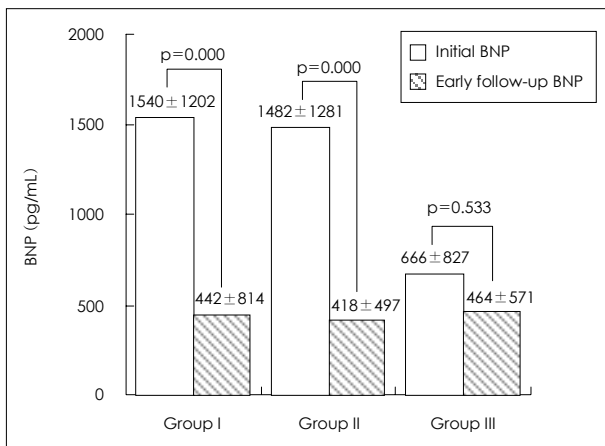


Fig. 1. Initial BNP level and early follow-up BNP levels (mean \pm SD) in good prognosis group. There was significant difference between initial BNP and early follow-up BNP in group I, II ($p < 0.001$, $p < 0.001$), but, not in group III ($p = 0.533$). There was significant difference among 3 groups in initial BNP level ($p = 0.036$). But, there was no significant difference among 3 groups in the early follow-up BNP level ($p = 0.985$). Group I: patients with clinical & radiological wet status, Group II: clinical dry & radiological wet status, Group III: clinical & radiological dry status, BNP: B-type natriuretic peptide.

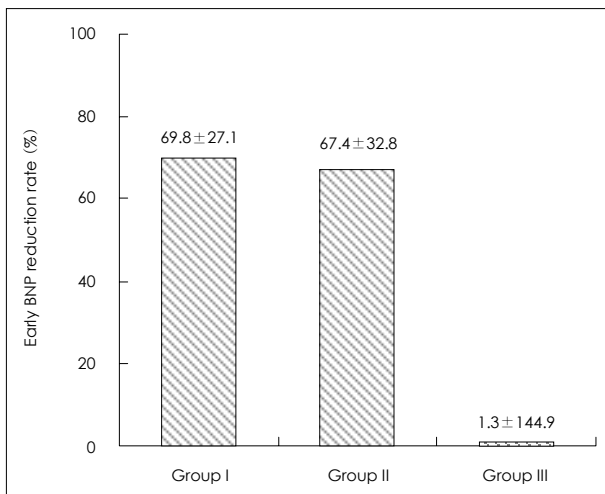


Fig. 2. The early BNP reduction rates (mean \pm SD) in good prognosis group. There was significant difference in early BNP reduction rates among three groups ($p = 0.007$). There was no significant difference between group I and group II ($p = 0.765$). Group I: patients with clinical & radiological wet status, Group II: clinical dry & radiological wet status, Group III: clinical & radiological dry status, BNP: B-type natriuretic peptide.

간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.338$, $p = 0.660$, $p = 0.605$).

조기 BNP 수치 변화와 임상 예후

임상 예후가 양호한 환자 군과 불량한 환자 군을 비교 시 두 군간의 임상 양상, 심 초음파 소견, 검사실 소견 등은 차이가 없었고 올혈 정도 또한 두 군 간에 차이가 없었으나 ($p = 0.837$) 초기 추적 BNP 수치, 초기 BNP 감소율은 두 군 간에 유의한 차이가 관찰되었다($p = 0.000$, $p = 0.000$). 그러나 초기 BNP 수치는 두 군간에 유의한 차이가 관찰되지 않

Table 3. Comparisons of various parameters between good and poor prognosis group

	Good prognosis (n=104)	Poor prognosis (n=16)	p
Age	67.4 \pm 13.3	71.3 \pm 7.2	0.258
Male (%)	48.1 (50)	62.5 (10)	0.283
Systolic BP (mmHg)	139.6 \pm 27.5	133.6 \pm 26.2	0.411
Diastolic BP (mmHg)	82.4 \pm 15.0	78.9 \pm 21.8	0.422
Heart Rate (/min)	90.2 \pm 24.4	87.8 \pm 22.2	0.706
Creatinine (mg/dL)	1.05 \pm 0.22	0.94 \pm 0.20	0.125
Creatinine clearance (mL/min)	50.5 \pm 22.2	56.8 \pm 25.1	0.452
LV dimension (cm)	5.9 \pm 0.9	6.3 \pm 0.9	0.174
LA dimension (cm)	4.9 \pm 0.7	4.5 \pm 0.7	0.083
Ejection fraction (%)	31.3 \pm 9.9	30.7 \pm 7.4	0.855
Initial BNP (pg/mL)	1400.5 \pm 1205.4	1106.1 \pm 1062.7	0.358
Early follow-up BNP (pg/mL)	439.1 \pm 697.6	1804.3 \pm 1770.2	0.000
Early BNP reduction rate (%)	59.9 \pm 61.7	-504.7 \pm 852.4	0.000
Congestion*	85.6 (89)	87.5 (14)	0.837

BP: blood pressure, LV: left ventricle, LA: left atrium, BNP: B-type natriuretic peptide. *: clinical congestion or radiological congestion

Table 4. Univariable logistic regression analysis of various parameters for prognosis

	Exp (B)	95% C.I. for Exp (B)		p
		Lower	Upper	
Age	1.030	0.979	1.084	0.257
Systolic BP (mmHg)	0.992	0.972	1.012	0.408
Diastolic BP (mmHg)	0.987	0.955	1.019	0.419
Heart rate (/min)	0.996	0.973	1.019	0.704
Creatinine (mg/dL)	2.025	1.075	3.815	0.029
Congestion*	0.848	0.175	4.113	0.837
LV dimension (cm)	1.460	0.845	2.524	0.175
LA dimension (cm)	0.504	0.231	1.102	0.086
Ejection fraction (%)	0.964	0.925	1.004	0.078
Initial BNP (pg/mL)	1.000	0.999	1.000	0.364
Early follow-up BNP (pg/mL)	1.001	1.000	1.002	0.003
Early BNP reduction rate (%)	0.988	0.979	0.996	0.004

BP: blood pressure, LV: left ventricle, LA: left atrium, dummy variable, BNP: B-type natriuretic peptide. *: clinical congestion or radiological congestion

았다($p = 0.358$)(Table 3). 임상 결과에 영향을 미치는 변수를 알아보려고 임상 결과와 초기 BNP 수치, 초기 추적 BNP 수치, 초기 BNP 감소율, 좌심실 구혈율, 크레아티닌 수치 및 여러 임상 변수와의 관계를 로지스틱 회귀분석을 사용하여 분석하였다. 그 결과 단변량 로지스틱 회귀분석에서는 초기 BNP 감소율, 크레아티닌 수치가 임상 결과와 통계적으로 유의성이 있었으나($p = 0.004$, $p = 0.029$) 다변량 로지스틱 회귀분석에서는 크레아티닌 수치만이 통계적으로 유의성이 있었다($p = 0.048$)(Table 4, 5). 그리고 불량한 예후와 좋은 예후를 결정하는데 있어서 초기 추적 BNP 수치와 초기 BNP 감

소울의 cut off value를 구하기 위하여 ROC curve를 분석하였다. 조기 추적 BNP 수치의 AUC(area under the curve)는 0.872($p=0.000$)이고 cut off value는 494.5 pg/mL(sensitivity 81.8%, specificity 79.4%)였고, 조기 BNP 감소율의 AUC(area under the curve)는 0.905($p=0.000$)이고 cut off value는 37.06%(sensitivity 80.6%, specificity 81.8%)였다(Fig. 3, 4).

고 찰

본 연구에서 BNP 수치의 변화는 환자의 율혈 상태에 따

Table 5. Multivariable logistic regression analysis of various parameters for prognosis

	Exp (B)	95% C.I. for Exp (B)		p
		Lower	Upper	
Age	1.180	0.868	1.603	0.291
Systolic BP (mmHg)	0.971	0.832	1.134	0.713
Diastolic BP (mmHg)	0.943	0.713	1.248	0.684
Heart rate (/min)	1.078	0.974	1.194	0.145
Creatinine (mg/dL)	33.537	1.036	1085.820	0.048
Congestion*	0.000	0.000		0.998
LV dimension (cm)	2.263	0.055	92.886	0.667
LA dimension (cm)	0.681	0.030	15.379	0.809
Ejection fraction (%)	1.020	0.810	1.283	0.867
Initial BNP (pg/mL)	0.997	0.989	1.005	0.437
Early follow-up BNP (pg/mL)	1.002	0.996	1.008	0.530
Early BNP reduction rate (%)	0.975	0.936	1.015	0.213

BP: blood pressure, LV: left ventricle, LA: left atrium, BNP: B-type natriuretic peptide. *: clinical congestion or radiological congestion, dummy variable

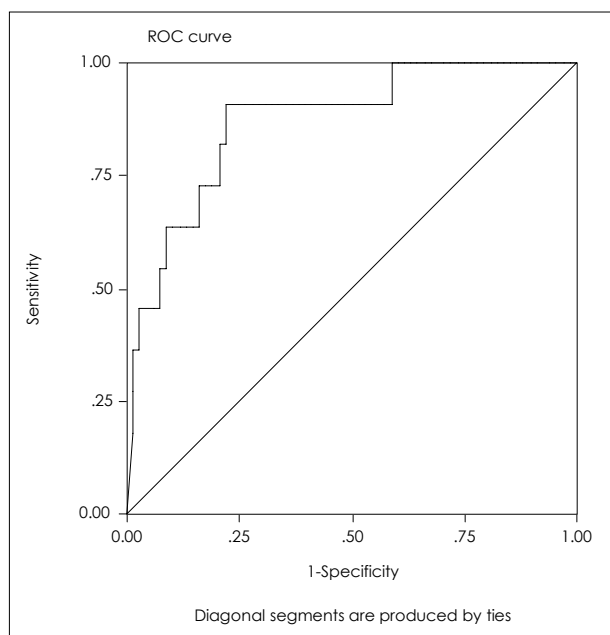


Fig. 3. ROC curve of early follow-up BNP levels. AUC (area under the curve) was 0.872 and it was significant statistically ($p=0.000$). The cut off value of early follow-up BNP levels was 494.5 pg/mL (sensitivity 81.8%, specificity 79.4%). BNP: B-type natriuretic peptide, ROC: receiver operating characteristic.

라 다양하게 나타났으며 조기에 추적 관찰한 BNP 수치의 변화(조기 BNP 감소율)는 급성 심부전 환자에서 크레아티닌 수치와 함께 환자의 예후와 연관성이 있음을 입증하였다.

조기 BNP 추적 검사

BNP가 기전적으로 생화학적 Swan-Ganz 도자로 생각되며 이는 당뇨 환자에서의 당화 혈색소 혹은 간암 환자에서의 alpha fetoprotein(AFP)과 같은 역할을 할 것으로 기대된다.¹⁶⁾ 이는 심부전의 기전적인 측면을 고려할 때 병이 호전되고 안정화 된다면 BNP 수치는 감소할 것으로 생각된다.¹⁶⁾¹⁷⁾ 치료 후 BNP 수치의 감소는 신경 호르몬의 활성화가 되는 심부전의 기전에서 natriuretic peptide가 레닌-안지오텐신-알도스테론 및 교감 신경계 호르몬의 역 호르몬(counter-hormone)이므로 이와 같은 신경 호르몬이 안정화되는 시점까지 분비될 것이라 생각된다.¹⁶⁾ 이와 같은 근거는 Kazanegra 등¹⁸⁾이 실제 심부전 환자에서 Swan-Ganz 도자를 통한 폐동맥 췌기압과 BNP 수치의 감소 정도를 관찰하였고 폐동맥 췌기압은 심부전 치료 후에 감소하면서 일정 시간이 지난 후에는 압력 변화가 없지만 BNP는 그 이후에도 지속적으로 감소하여 혈액학적 지표 보다도 BNP를 추적하는 것이 실제 환자의 추적에 유용함을 주장하였다. 또한 Lee 등¹⁹⁾은 실제 임상 연구에서 심부전 환자의 BNP 수치는 NYHA class의 객관적인 생화학적 지표임을 보고하였고 심부전을 치료하는 동안 NYHA class를 객관적으로 평가 하는데 있어서 BNP의 우수성을 입증하였다. 본 연구에서는 환자의 추적 검사 시 명확한 증상의 정도를 반영하는 NYHA class가 자료 부족으로 누락되어 있어 실제 호전 여부와 BNP 변화 정도를 객관적으로 비교 분석하지는 못하였다. 그러나 급성 심

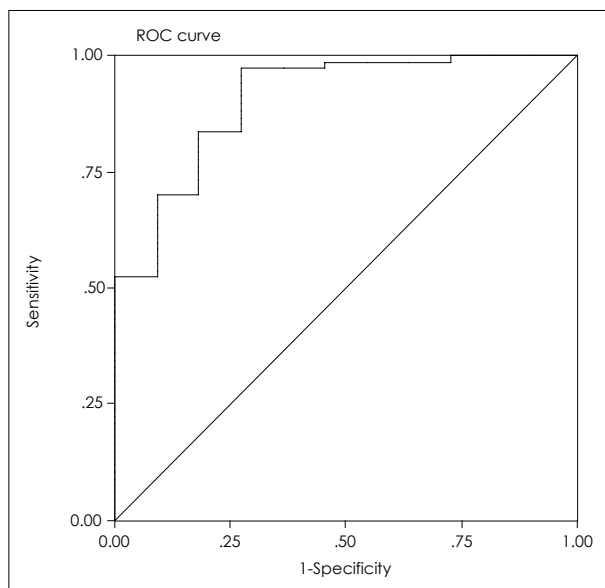


Fig. 4. ROC curve of early BNP reduction rates. AUC (area under the curve) was 0.905 and it was significant statistically ($p=0.000$). The cut off value of early BNP reduction rates was 37.057% (sensitivity 80.6%, specificity 81.8%). BNP: B-type natriuretic peptide, ROC: receiver operating characteristic.

부전의 특성 상 초기에 임상적 변화(clinical course)가 예후 인자에 반영되어 임상 변화에 대한 간접적인 분석을 시행하였고, 또한 실제 많은 연구에서 다양한 시기에 BNP를 측정하여 그 유용성 및 이에 따른 다양한 감소율을 보고 하였다. Bayes 등²⁰⁾이 호흡 곤란을 동반한 좌심실 기능 부전 환자를 대상으로 NT-pro-BNP 수치를 측정하고 로지스틱 회귀분석을 사용하여 분석한 결과 입원 후 7일째 측정된 NT-pro-BNP 수치는 입원 당시와 비교하였을 때 통계적으로 의미 있게 감소하였음을 보여 입원 기간 동안 치료에 따른 임상 결과를 모니터 하는 지표로서 NT-pro-BNP가 유용함을 입증하였다. Logeart 등²¹⁾은 퇴원 전의 BNP 수치가 재입원이나 사망의 강력한 독립적인 지표임을 증명하였고 임상 양상, 심장 초음파 소견, 급성 치료 후의 BNP 수치 변화보다도 중요하다고 보고하였다. Gackowski 등²²⁾은 급성 심부전의 임상 결과 및 예후 판정에 있어 입원 2일째 BNP 수치가 내원 시 BNP 수치의 10% 이상 감소하거나 입원 7일째 BNP 수치가 300 pg/mL 이하일 경우에 임상 결과 및 예후가 좋다고 보고하였다. 대규모 임상 연구인 Val-HeFT trial에서는 평균 BNP 감소가 12% 이내인 21 pg/mL만 감소 되었다고 보고 하였다.²³⁾²⁴⁾ 또한 이전의 NT-pro-BNP 연구에서도 지속적인 비보상성 심부전 상태로 유지되는 환자는 BNP 수치가 21% 정도 감소되었으나 안정형 심부전으로 완전 회복한 환자는 57% 정도 회복되었음을 보고 한 바 있고 Knebel 등²⁵⁾은 심부전의 급성 악화 환자에서 혈액학적 변화 없이 비보상성 상태로 유지되는 환자군에서는 초기 BNP 수치의 13.5%가 감소한 반면 혈액학적 소견이 호전된 보상성 심부전 환자군에서는 57.7%가 감소하였다고 보고하였다. 본 연구에서도 실제 좋은 임상 결과를 보인 급성 심부전 환자에서 내원 시 평균 BNP가 1~3개월(평균 2.2 ± 0.8 개월) 후 약 70% 감소되었고 예후가 불량한 환자 군보다 양호한 환자 군에서 유의하게 더 감소되었다. 그러나 대상 환자가 만성 심부전 혹은 급성 심부전으로 각기 다르기 때문이고 또한 다양한 시기에 BNP를 측정 하여 일률적인 비교는 어려울 것으로 생각된다. 그리고 다양한 시기에 여러 번 BNP를 반복 측정하여 그 임상적 의의를 분석할 수 있으면 좋겠지만 실제 환자의 추적 검사 시 많은 비용이 소요되어 임상적 적용에 제한 점이 될 수 있다. 저자 등은 급성 심부전의 임상 변화를 고려할 때 초기에 반복 측정하는 것이 좋을 것으로 판단된다. 그러나 이러한 추적 검사가 실제로 치료 방침을 결정하고 약물의 용량을 판단하는 guideline인지, 또한 어느 정도 감소 하는 효과가 실제 임상 양상과 관계가 있는지는 더 연구가 필요할 것으로 생각되며 실제 단순한 감소 정도만을 가지고 평가하기에는 무리가 있으나 대규모 임상 연구의 결과에 따라 BNP 수치에 따른 치료의 guideline이 세워질 수 있으리라 생각되며 추후 좀 더 많은 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.

울혈 정도와 초기 추적 BNP 수치의 변화

급성 심부전의 치료에 따른 BNP 수치의 감소와 치료 효과 판정의 예측 인자로서의 BNP에 대한 연구는 현재까지 많이 있었지만²⁶⁻²⁹⁾ 울혈 정도를 임상적, 방사선학적으로 구분하여 치료에 따른 BNP 수치의 변화에 대한 연구는 아직까지 없었고 본 연구에서 저자들은 심부전 환자의 급성 악화 혹은 급성 심부전 환자에서 임상적 울혈 정도에 따른 BNP 수치의 감소 정도를 증명하였다. 저자들은 방사선학적으로 울혈 상태를 보인 환자군에서는 그렇지 않은 군보다 상대적으로 초기 BNP 수치가 높으며 초기 BNP 감소율도 높음을 증명하였고 이는 내원 당시에 호흡 곤란을 호소하면서 단순 흉부 촬영 상 폐부종 및 폐울혈을 보인 환자군은 초기 BNP 수치가 상대적으로 더 높으나 치료를 함에 따라 BNP 수치가 상대적으로 많이 감소함을 나타내고 있다. 이는 환자의 울혈 상태에 따라 BNP 감소 정도가 다르게 나타남을 시사하며 환자의 추적 검사에 따른 BNP 수치를 분석할 때 환자의 울혈 상태를 고려해야 할 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서는 울혈 정도가 환자의 예후에는 직접적인 영향을 미치지지는 못하였다.

급성 심부전의 예후 인자와 초기 BNP 감소율

Fonarow 등³⁰⁾이 ADHERE registry를 기반으로 하여 급성 심부전 환자에 있어 신장 기능의 악화 및 수축기 혈압의 감소는 높은 원내 사망률과 관련 있다고 보고하였다. 그러나 본 연구 결과 수축기 혈압은 임상 결과와 연관성이 없었고 단변량 분석에서는 초기 BNP 감소율 및 크레아티닌 수치가 심부전의 급성 악화 및 급성 심부전 환자의 임상 결과와 연관성이 있는 것으로 나타났으며 다변량 분석에서는 크레아티닌 수치만이 임상 결과와 연관성이 있는 것으로 나타났다. 그러나 예후가 양호한 군과 불량한 군 사이의 크레아티닌 수치의 평균 값이 Table 3과 같이 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타나는데 이는 전체 대상 환자 군의 수가 적어서 발생한 것으로 본 연구의 제한점으로 사료되지만 환자가 급성 심부전 또는 심부전의 급성 악화로 내원하였을 당시에 크레아티닌 수치가 높다면 불량한 임상 결과를 예측할 수 있을 것으로 생각되며 ADHERE registry cart analysis³⁰⁾와 일치하는 결과이다. 그리고 초기 BNP 감소율도 단변량 분석시 임상 결과와 연관성이 있는 것으로 나타났으며 이는 급성 심부전시 치료를 함에 따라 초기 BNP 감소율이 높다면 좋은 임상 결과를 기대할 수 있을 것으로 생각되며 초기에 방사선적으로 울혈 상태를 보인 환자군에서는 그렇지 않은 환자군에 비해 치료를 함에 따라 높은 초기 BNP 감소율을 보이고 있어 내원 시 심한 울혈 상태를 보이더라도 적절한 치료를 하여 초기 BNP 감소율을 높인다면 좋은 임상 결과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 울혈 상태를 방사선 및 청진 상태만으로 분류하였고 실제 환자의 울혈 및 관류(perfusion) 정도로 구분하지

나 혈액학적 지수로 울혈 정도를 정확히 평가하지 않아 울혈 상태에 따른 변화가 실제 울혈 상태와 차이가 있을 것으로 생각된다. 또한 환자의 임상 양상이 다양하고 전향적 연구가 아니어서 실제 울혈 상태 외에 다른 요소가 BNP 변화에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 그리고 심장 초음파 검사 시점이 심부전 치료 후 상당한 시간이 지난 후에 시행되어 좌심실 이완기능 평가가 적절치 못했던 점은 본 연구가 후향적인 연구로 진행됨으로써 가질 수 밖에 없는 제한점으로 사료되지만 제한된 환자에서 비교적 임상적으로 판단이 용이한 울혈 상태에 따른 BNP 수치의 변화 정도와 이에 따른 임상 경과를 규명하는 것은 의의가 있을 것으로 생각되며 앞으로 보다 많은 환자 군을 대상으로 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

임상 양상에 따른 BNP 수치의 변화는 다양하다. 따라서 저자들은 급성 심부전 또는 급성 악화된 심부전 환자를 대상으로 치료 초기에 울혈 상태에 따른 BNP 수치의 감소 정도 및 예후 인자를 알아보고자 하였다.

방 법 :

2002년 10월부터 2004년 6월까지 급성 심부전 또는 급성 악화된 심부전으로 진단된 120명의 환자를 대상으로 하여 울혈 상태에 따라 다음 세 군으로 분류하였다. I 군은 부종, 수포음이 있고 흉부 사진상 폐울혈이 있는(clinical & radiological wet status) 환자군, II 군은 부종, 수포음은 없으나 단순 흉부 사진 상 폐울혈이 있는(clinical dry & radiological wet status) 환자군, III 군은 부종, 수포음이 없고 단순 흉부 사진 상 폐울혈이 없는(clinical & radiological dry status) 환자군으로 정의하였다. 초기 BNP 수치, 초기 추적 BNP 수치(평균 2.2개월) 및 임상 변수와의 예후와 연관성을 분석하였고 불량한 예후는 심부전의 악화로 인한 재입원, 주요 심장 사건 및 심장사가 발생한 경우로 정의하였다.

결 과 :

대상 환자의 평균 나이는 68세였고 성별은 남성이 50%였다. 기저 심질환은 허혈성 심질환이 가장 흔하였고(35.8%) 심부전의 악화 인자는 심근 허혈이 가장 흔하였다(44.2%). 평균 NYHA 수치는 2.79였다. I 군은 61.7%(n=74), II 군은 24.1%(n=29), III 군은 14.2%(n=17)였다. 내원 시 BNP 수치는 I, II 군에서 유의하게 증가되어 있었고(I 군 1540.4 ± 1202.8 , II 군 1482.8 ± 1281.6 , III 군 666.4 ± 827.9 pg/mL, $p=0.036$) 초기 BNP 감소율도 I, II 군에서 유의하게 증가되어 있었다(I 군 69.8 ± 27.1 , II 군 67.4 ± 32.8 , III 군 $1.3 \pm 144.9\%$, $p=0.007$). 임상 결과가 불량한 환자는 13.3%(n=16)였고 임상 결과와의 연관성은 단변량 분석 결과 초기 BNP 감소율 및 크레아티닌 수치($p=0.004$, $p=0.029$), 다변량 분

석 결과 크레아티닌 수치만이 통계적으로 유의성이 있었다($p=0.048$).

결 론 :

심부전 환자에서 초기 추적 BNP는 환자의 울혈 상태에 따라 다양한 변화를 보이고 환자의 예후와 연관성이 있을 가능성이 있고 크레아티닌 수치는 환자의 예후와 연관이 있으며 BNP 초기 추적 검사는 급성 심부전 환자에서 유용한 임상 정보를 제공할 것으로 생각된다.

중심 단어 : B-type natriuretic peptide ; 울혈성 심부전 ; 예후.

REFERENCES

- 1) Muders F, Kromer EP, Griesse DP, et al. Evaluation of plasma natriuretic peptides as marker for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997;134:442-9.
- 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) Shin HS, Sung KC, Jung CH, et al. B-type natriuretic peptide blood concentrations in differential diagnosis of dyspnea and its association to 6 minute walk. *Korean Circ J* 2003;33:302-10.
- 4) Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-53.
- 5) 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.
- 6) McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106:416-22.
- 7) Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra 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.
- 8) Choi HJ, Hwang SO, Jang YS, Kim H, Lee KH. The usability of blood BNP concentration for differentiating the patients with acute dyspnea. *J Korean Soc Emerg Med* 2002;2:124. Abstract.
- 9) Spevack DM, Schwartzbard A. B-type natriuretic peptide measurement in heart failure. *Clin Cardiol* 2004;27:489-94.
- 10) Alehagen U, Lindstedt G, Levin LA, Dahlstrom U. Risk of cardiovascular death in elderly patients with possible heart failure: B-type natriuretic peptide (BNP) and the aminoterminal fragment of ProBNP (N-terminal proBNP) as prognostic indicators in a 6-year follow-up of a primary care population. *Int J Cardiol* 2005;100:125-33.
- 11) Watanabe J, Shiba N, Shinozaki T, et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide combined with left ventricular dimensions in predicting sudden death of patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2005;11:50-5.
- 12) McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-6.
- 13) Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:1195-201.
- 14) 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.

- 15) Grady KL, Dracup K, Kennedy G, et al. *Team management of patients with heart failure: a statement for healthcare professionals from the Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. Circulation* 2000;102:2443-56.
- 16) Maisel AS. *Use of BNP levels in monitoring hospitalized heart failure patients with heart failure. Heart Fail Rev* 2003;8:339-44.
- 17) Yoo BS, Jung HS, Kim JY, et al. *The clinical value of brain natriuretic peptide (BNP) level monitoring after acute exacerbation in congestive heart failure patients. Heart Fail Rev* 2004;10: S51. Abstract.
- 18) Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. *A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. J Card Fail* 2001;7:21-9.
- 19) Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, et al. *The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. J Card Fail* 2002;8:149-54.
- 20) Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, et al. *N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnea and ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail* 2004;6:301-8.
- 21) Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. *Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of readmission after decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol* 2004;43:635-41.
- 22) Gackowski A, Isnard R, Golmard JL, et al. *Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. Eur Heart J* 2004;25:1788-96.
- 23) Latini R, Masson S, Anand I, et al. *Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation* 2002;106:2454-8.
- 24) Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. *Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation* 2003;107:1278-83.
- 25) Knebel F, Schimke I, Pliet K, et al. *NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation. J Card Fail* 2005;11 (Suppl): S38-41.
- 26) Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. *B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. Circulation* 2002;105:2392-7.
- 27) Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, et al. *Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. J Card Fail* 2000;6:306-13.
- 28) Selvais PL, Robert A, Ahn S, et al. *Direct comparison between endothelin-1, N-terminal proatrial natriuretic factor, and brain natriuretic peptide as prognostic markers of survival in congestive heart failure. J Card Fail* 2000;6:201-7.
- 29) Cheng V, Kazanegra 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.
- 30) Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. *Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA* 2005;293:572-80.