

비허혈성 확장성 심근증 환자에서 C-반응성 단백질의 의의에 관한 전향적 연구

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

장혁재 · 정재훈 · 최정현 · 김민철 · 양형모 · 최태영
최소연 · 윤명호 · 황교승 · 신준한 · 탁승제 · 최병일

Prognostic Value of C-reactive Protein in Patients with Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy : Prospective Study

Hyuk-Jae Chang, MD, Jaehoon Chung, MD, Jung-Hyun Choi, MD, Min-Cheol Kim, MD,
Hyung-Mo Yang, MD, Tae-Young Choi, MD, So-Yeon, Choi, MD, Myeong-Ho Yoon, MD,
Gyo-Seung Hwang, MD, Joon-Han Shin, MD, Seung-Jea Tahk, MD and Byung-Il William Choi, MD

Department of Cardiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Previous studies advocated the C-reactive protein (CRP) as an objective marker of the inflammatory reaction in cardiovascular disease, and an independent risk factor for predicting the progression of heart failure (HF) of an ischemic origin. However, it is unclear if this can also be applied to non-ischemic HF. We report the measurement of the CRP in non-ischemic dilated cardiomyopathy (DCM), and its relationship to the prognosis. **Subjects and Methods** : Sixty-nine consecutive patients, with non-ischemic DCM, were enrolled based on their history, echocardiography and coronary angiography findings. The variables, including NYHA functional class, were examined. The CRP levels were measured with high sensitive turbidometry; and each patient followed up for 18 months. The endpoints of the study were considered as readmission and death. **Results** : Out of the 69 patients, there were 47 (68%) were males and 22 (32%) females, with an average age of 60 ± 12 . The CRP level (mg/d) in the patients with DCM (1.66 ± 2.91) was higher than in the controls (0.07 ± 0.25 ; $p < 0.001$), and increased in relation to the NYHA functional class on discharge (I : 0.98 ± 2.15 , II : 0.78 ± 1.48 , III : 3.55 ± 4.66 , IV : 2.94 ± 2.39 ; $p < 0.01$). During the follow-up, 19 (28%) experienced the aggravation of HF and had higher CRP and NYHA functional classes, and lower Na^+ , K^+ and hemoglobin levels. From a multiple regression analysis, only the K^+ and NYHA functional class on discharge revealed significant relationships with the aggravation of HF ($p < 0.05$). Moreover, an increased in the CRP level had a significant negative relation to the Na^+ only ($p < 0.05$). **Conclusion** : The patients with non-ischemic DCM exhibited an increase in CRP levels in relation to the severity of the HF. However, the levels of CRP in non-ischemic DCM could not elucidate the prognosis as with ischemic HF. (Korean Circulation J 2003;33(5):355-361)

KEY WORDS : C-reactive protein ; Heart failure, congestive.

논문접수일 : 2002년 9월 10일

심사완료일 : 2003년 3월 4일

교신저자 : 최병일, 442-749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지 아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (031) 219-5712 · 전송 : (031) 219-5708 · E-mail : hjchang70@hotmail.com

서론

다양한 원인의 심부전 환자에서 IL-1, IL-6, TNF- α 등의 proinflammatory cytokine이 증가되어 있으며 염증 반응이 일정 기간 동안 지속되는 경우 심실 재형성(ventricular remodeling), 심실 기능장애(ventricular dysfunction)을 유발한다. 이러한 염증반응은 교감 신경계 및 Renin-angiotensin-aldosterone system의 항진에 의해 이차적으로 활성화되는 동시에 환자의 혈액학적 상태와 독립적으로 직접 심장 및 혈액순환에 영향을 미쳐 심부전의 발병 및 진행에 관여한다고 알려져 있다.¹⁻⁴⁾

혈청내의 C-반응성 단백질은 체내 염증반응의 객관적 지표로서 주로 IL-6의 조절에 의해 간에서 만들어지며 IL-1과 TNF- α 도 C-반응성 단백질의 생성에 관여한다고 알려져 있다.⁵⁾ 또한 cytokine과는 달리 일중 변동(diurnal variation)이 없고 반감기가 길어서 측정이 용이하고 비용도 저렴하다는 장점이 있으며 최근 경미한 염증반응이 급성 관상동맥 증후군을 유발하는 주요 원인으로 알려지면서 기존의 최소검출농도를 낮추어 저농도의 C-반응성 단백을 측정하는 방법이 개발되었다.⁶⁾⁷⁾

C-반응성 단백질이 허혈성 심부전에서 심부전의 진행 및 사망을 예측하는 독립적인 위험인자임은 잘 알려져 있으나 이러한 결과가 비허혈성 심부전 환자에서도 적용될 수 있는지의 여부는 아직 분명치 않다.⁸⁻¹⁰⁾ 이에 저자 등은 비허혈성 확장성 심근증으로 인한 심부전 환자에서 C-반응성 단백을 측정하고 전향적인 추적 관찰을 통해 예후와의 관련을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

대 상

심부전 증상으로 본원에 내원한 환자 중 병력청취 및 심초음파 검사와 관상동맥조영술을 통해 비허혈성 확장성 심근증으로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 병력조사 및 이학적 검사에서 명백한 감염의 증거가 있거나 최근 2주일 이내에 호흡기, 소화기, 비뇨기계의 감염증을 앓았던 병력이 있는 경우, 염증성 질환이 있는 경우와 만성 신질환(Cr>2 mg/dL) 또는 간질환이 있는 경우 대상에서 제외하였다. 대조군은 건강검진을 위해 내원한 환자

중 내과 및 외과적 특이 질환이 없으며 환자군과 연령 및 성별이 동일한 사람으로 하였다.

방 법

입원 및 퇴원시 각각 NYHA functional class를 측정하였으며 내원 1일째 혈액검사 및 혈청 C-반응성 단백을 측정하였다. 24시간 Holter 검사, 경흉부 심초음파 검사 및 관상동맥조영술을 시행하였다. 모든 환자는 심부전의 정도에 따라 이노제, Angiotensin converting enzyme inhibitors, digoxin, 베타 차단제를 처방하였다. 각각의 환자를 18개월간 추적 관찰하였으며 내원 6개월 후 추적 심초음파 검사를 시행하였다. 복용약제 및 심부전의 악화에 의한 재입원과 사망 여부를 조사하였다. 재입원 및 심부전에 의한 사망을 심부전의 악화로 정의하였다. 심부전의 악화를 경험하지 않은 군(A군)과 경험한 군(B군)으로 나누어 비교하였다. 대조군은 C-반응성 단백질이 환자군과 차이가 있는지 여부의 분석을 위해서만 이용되었다.

고민감도 C-반응성 단백질의 측정

Latex 응집법(Denka Seiken Ltd, Tokyo, Japan)을 이용하여 TBA 200FR 자동 분석기(Toshiba Inc, Tokyo, Japan)로 정량적으로 측정하였다.

통계 분석

자료의 통계적 분석은 SPSS/PC 통계 소프트웨어(SPSS for windows, Release 8.0.0)를 이용하였으며 모든 자료는 평균±표준편차로 나타내었다. 심부전의 악화를 경험한 집단과 그렇지 않은 집단 간의 이산변수의 비교는 χ^2 -test를, 연속변수의 비교는 Student's t-test를 이용하였다. 세 개 이상의 군의 비교는 ANOVA를 이용하였으며 p값이 0.05이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 로지스틱 다변량 회귀분석을 통해서 심부전의 악화에 영향을 주는 인자를 분석하였으며 C-반응성 단백질에 영향을 미치는 인자를 알기 위해 다변량 선형 회귀분석을 실시하였다.

결 과

환자군은 전체 69명이었고 연령은 60 ± 12 세였다. 남자는 47명(68%), 여자는 22명(32%)이었다. 과거력상

고혈압, 당뇨, 뇌졸중의 빈도는 각각 26명(38%), 23명(34%), 8명(12%)였으며 흡연자는 41명(59%)이었다. 각각 17명(25%), 7명(10%)에서 관찰되었다. 6개월 후 내원시 심초음파 검사에서 좌심실 구혈율은 $26 \pm 8\%$ 이었으며 Grade 3/4이상의 승모판 역류와 삼첨판 역류는 각각 17명(25%), 7명(10%)에서 관찰되었다. 6개월 후 추적 검사에서 좌심실 구혈율은 $38 \pm 16\%$ 이었다. 내원

Table 1. Demographic, biochemical and hemodynamic characteristics of 69 patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy according to prognosis

Clinical features	Group A (N=50)	Group B (N=19)
General		
Age (years)	60 ± 12	60 ± 8
Male	36 (72%)	11 (58%)
Laboratory		
Na ⁺ (mEq/l)	139.1 ± 2.6	$136.4 \pm 4.5^*$
K ⁺ (mEq/l)	4.4 ± 0.6	$3.9 \pm 0.4^*$
Hb (g/dL)	13.6 ± 2.0	$12.2 \pm 1.4^*$
WBC ($N \times 10^3/mm^3$)	7.2 ± 2.5	8.3 ± 3.2
ESR (mm/hr)	20.2 ± 21.3	35.1 ± 32.5
Cr (mg/dL)	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.4
Electrocardiogram		
Atrial fibrillation	5 (10%)	2 (11%)
Intraventricular conduction delay	11 (22%)	5 (26%)
PVCs during Holter monitoring ($\times 10^3$ beats)	3.0 ± 6.4	1.6 ± 4.4
Echocardiography		
Initial		
MR III/IV	11 (22%)	6 (32%)
TR III/IV	5 (10%)	2 (10%)
LVEDD (mm)	66.4 ± 8.2	69.3 ± 11.5
LVESD (mm)	56.0 ± 8.6	59.0 ± 12.5
LVEF (%)	26.4 ± 8.2	23.5 ± 7.9
Follow-up		
MR III/IV	3 (10%)	3 (21%)
TR III/IV	1 (3%)	0
LVEDD (mm)	61.9 ± 10.2	68.1 ± 13.2
LVESD (mm)	48.2 ± 12.1	54.6 ± 14.7
LVEF (%)	39.4 ± 16.1	34.5 ± 14.4

PVCs : premature ventricular complexes, LVEDD : left ventricular end diastolic diameter, LVESD : left ventricular end systolic diameter, LVEF : left ventricular ejection fraction, * : $p < 0.05$ vs. group A

Table 2. Prescribed medications of 69 patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy according to prognosis

Prescribed medications	Group A (N=50)	Group B (N=19)
Diuretics (%)	34 (68)	16 (84)
Furosemide 20 mg+spironolactone 25 mg	24 (48)	10 (53)
Furosemide 40 mg+spironolactone 25 mg	10 (20)	6 (32)
Digoxin (%)	25 (50)	12 (63)
ACE inhibitors (%)	28 (56)	8 (42)
Angiotensin receptor blocker (%)	16 (32)	7 (37)
β -blocker (%)	13 (26)	2 (11)

ACE : angiotensin converting enzyme, * : $p < 0.05$ vs. group A

시에 실시한 심전도 검사에서 심방세동은 7명(10%)에서 관찰되었고 심실내의 전도지연은 16명(23%)에서 나타났다. Holter monitor에서 심실성 조기 수축은 $2.6 \pm 5.9 (\times 10^3 \text{ beats})$ 이었다(Table 1). 추적 관찰 기간 중 이노제는 50명(72%), digoxin은 37명(54%), ACE inhibitors는 36명(52%), angiotensin receptor blocker는 23명(33%), β 수용체 차단제는 15명(22%)에서 처방하였다(Table 2). NYHA functional class는 내원시 class I : 18명(26%), II : 21명(30%), III : 12명(18%), IV : 18명(26%)이었으며 퇴원시 class I : 19명(27%), II : 28명(41%), III : 15명(22%), IV : 7명(10%)으로 변화되었다(Fig. 1).

C-반응성 단백은 환자군에서 $1.66 \pm 2.91 \text{ mg/dL}$ 로 대조군의 $0.07 \pm 0.25 \text{ mg/dL}$ 에 비해 높았으며($p < 0.001$), 입원시의 NYHA functional class와는 상관관계를 보이지 않았으나 퇴원시의 NYHA functional class에 따라 증가하는 양상을 보였다(Fig. 2).

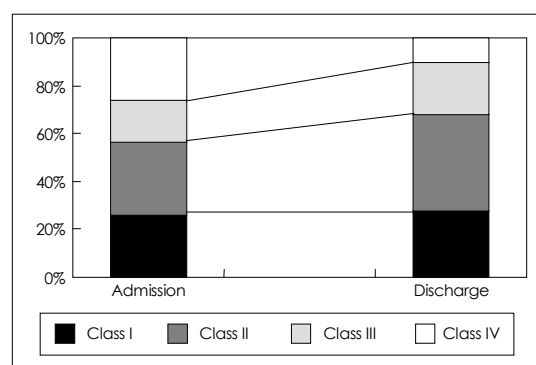


Fig. 1. Comparison of the NYHA functional class on admission and discharge, NYHA : New York heart association functional class.

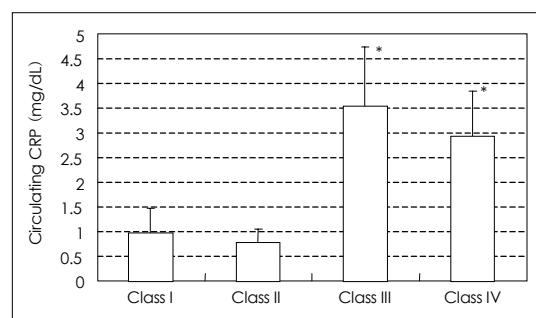


Fig. 2. CRP level according to the NYHA functional class on discharge. Data are means \pm SE. * : $p < 0.05$ vs. Class I, CRP : C-reactive protein, NYHA : New York heart association functional class.

18개월간의 추적 관찰 기간 동안 19명(28%)의 환자가 심부전의 악화를 경험하였다. 이 중 14명(20%)의 환자가 재입원하였으며 6명(9%)의 환자가 사망하였다. 심부전의 악화를 경험한 환자군(B군)이 심부전의 악화를 경험하지 않은 환자군(A군)에 비해 C-반응성 단백(3.24 ± 4.02 vs. 1.06 ± 2.12 ; $p < 0.05$)과 퇴원시 NYHA functional class(2.8 ± 1.1 vs. 1.9 ± 0.7 ; $p < 0.05$)가 높았으며 혈청 Na^+ (136.4 ± 4.5 vs. 139.1 ± 2.6 ; $p < 0.05$), K^+ (3.9 ± 0.4 vs. 4.4 ± 0.6 ; $p < 0.05$)과 혈액소치(12.2 ± 1.4 vs. 13.6 ± 2.0 ; $p < 0.05$)가 낮았으나 두 군간 과거력이나 심초음파 검사 및 심전도 소견과 처방한 약제의 종류에는 유의한 차이가 없었다(Table 1, 2) (Fig. 3).

로지스틱 다변량 회귀분석시 퇴원시의 NYHA functional class(odd ratio=4.74)와 혈청 K^+ (odd ratio=0.12)만이 심부전의 악화와 관련되었다($p < 0.05$). 다변량 선형 회귀분석시 혈청 Na^+ ($R=0.53$; $p < 0.05$)을 제외한 다른 변수는 C-반응성 단백질의 증가와 관련이 없었다.

고 찰

심부전은 다양한 원인에 의한 심장 질환의 공통된 마지막 단계로 다양한 임상경과를 취하며 이러한 심부전 환자에서 예후 판정은 심장 이식술을 포함한 치료 방침의 결정에 매우 중요하다. 그러나 현재까지 질환의 예후를 만족할 정도로 예측할 수 있는 인자는 없으며 알려진 것들도 대부분 측정이 용이하지 않거나 침습적인 방법으로 측정해야 하는 경우가 많다.¹¹⁾

최근 여러 보고에 의하면 심부전 환자에서 원인에 관

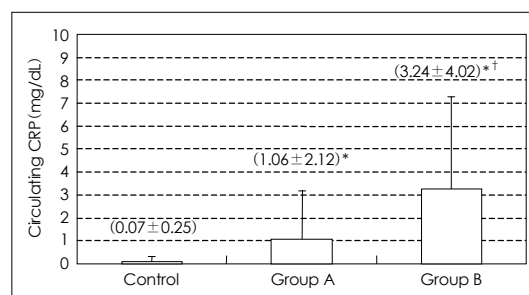


Fig. 3. CRP was significantly higher in group B than in control and group A. Data are means \pm SD. * : $p < 0.05$ vs. control, † : $p < 0.05$ vs. group A, CRP : C-reactive protein.

계없이 체내에 Proinflammatory cytokine인 IL-1, IL-6, TNF- α 등이 증가되어 있음이 알려져 있으며,¹²⁻¹⁴⁾ Limas 등¹⁵⁾은 심부전 환자에서 비정상적으로 항진된 체액성 및 세포성 면역반응을 관찰하고 지속적으로 항진된 T 림프구가 cytokine을 증가시킨다고 보고하였다. 또한 Kadokami 등¹⁶⁾은 심근에 TNF- α 를 과다 발현토록 유전적으로 조작한 mice에서 심부전이 유발되었고 이들에게 TNF- α 항체를 투여한 후 심부전이 호전되었음을 보고하였다. 이러한 염증반응은 감소된 심장의 pumping capacity를 보상하기 위해서 항진된 교감신경계 및 Renin-angiotensin-aldosterone system(이하 RAAS)에 의해 이차적으로 활성화되는 동시에 환자의 혈액학적 상태와는 독립적으로 심장 및 순환계에 apoptosis, 섬유화 그리고 β 수용체에 대한 반응 감소 등을 유발하며 심부전의 발병 및 진행에 관여한다고 알려져 있다.¹⁻⁴⁾ 이를 바탕으로 다양한 원인에 의한 심부전 환자에서 이들 염증표지자와 심부전의 예후에 관한 많은 보고가 있다.⁸⁻¹⁰⁾ Levine 등¹⁷⁾은 심부전의 정도에 비례해서 TNF- α 가 증가한다고 보고하였으며 Kell 등¹⁸⁾은 중증 심부전 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 IL-6가 장기 생존(long-term survival)을 예측할 수 있다고 하였다.

C-반응성 단백질은 분자량(MW) 120-kDa인 pentraxin계 단백질로 주로 간세포에서 만들어지며 체내 염증반응이나 감염시 민감하게 증가하는 염증 표지자이다. 주로 IL-6가 전사(transcription) 조절에 관여하지만 IL-1과 TNF- α 도 생성에 일부 관여하는 것으로 알려져 있다. C-반응성 단백질은 IgG처럼 보체의 고전적 경로를 활성화 시키며 대식세포의 Fc receptor에 결합해서 opsonin으로 작용해서 면역능을 증가시킨다. C-반응성 단백질은 다른 proinflammatory cytokines에 비해서 검사 비용이 저렴하고 일중 변동(diurnal variation)도 없으며 반감기가 길어 측정이 용이한 반면 기저치가 나이에 따라 증가하고 고혈압, 흡연, 비만, 당뇨가 있을 때, 그리고 폐경 후 호르몬 대체 요법시에도 증가한다고 알려져 있다.⁵⁻⁷⁾

Liuzzo 등¹⁹⁾은 불안정형 협심증 환자에서 내원시 측정된 C-반응성 단백질값에 따라 단기적인 급성 심근경색 증의 재발여부를 예측할 수 있었다고 보고하였다. Ridker 등²⁰⁾은 C-반응성 단백질의 값이 증가할수록 장기적인 추적관찰에서 심근경색이 재발할 확률이 높다고 보고

하는 등 허혈성 심질환 환자에서 C-반응성 단백질의 가치에 대해서는 기존에 많은 보고가 있다.

최근 Alonso-Martinez 등²¹⁾은 다양한 원인의 심부전 환자를 대상으로 18개월 추적 관찰한 소규모 연구에서 C-반응성 단백질이 독립적 예후 인자로서 가치가 있음을 보고하였으며 Kaneko 등²²⁾은 후향적 연구를 통해 비허혈성 심부전인 특발성 심근증 환자에서도 C-반응성 단백질이 독립적인 예후 인자로서 가치가 있음을 한 차례 보고한 바 있다. 그러나 허혈성 심질환과는 병태생리가 다른 비허혈성 심부전에서 C-반응성 단백질의 가치에 대해서는 분명치 않다.

본 연구에서 환자군의 C-반응성 단백질은 대조군에 비해서 유의하게 증가되어 있어 비허혈성 심부전 환자에서도 체내 염증 반응이 증가되었음을 확인할 수 있었으며 C-반응성 단백질은 입원시 환자들의 NYHA functional class와는 연관이 없었으나 Alonso-Martinez 등²¹⁾의 연구에서와 같이 치료 후 안정시 환자들의 NYHA functional class에 따라서 증가하는 소견을 보였다. 이는 C-반응성 단백질이 반감기가 길어 일시적인 혈액학적 상태의 악화에 따라 민감하게 변화를 하지 않았거나 혈액학적 상태가 면역학적 병태생리와 독립적으로 작용하기 때문으로 추정할 수 있다.

본 연구에서 심부전의 악화를 경험한 환자군과 심부전의 악화를 경험하지 않은 환자군을 비교하였을 때 NYHA functional class, 혈청 Na⁺, K⁺, 헤모글로빈을 제외한 기존에 심부전의 악화와 관련되어 있다고 알려진 대부분의 인자-임상소견, 심전도 소견과 좌심실 구혈율을 비롯한 심초음파 소견 및 처방한 약제의 통계적 차이도 없었다. 그러나 심부전의 악화를 경험한 환자군에서 C-반응성 단백질이 증가되어 있고 혈청 Na⁺이 감소되어 Kaneko 등²²⁾의 보고와 동일한 결과를 보였다. 반면 다변량 회귀분석시 혈청 K⁺만이 심부전의 악화와 관련되어 허혈성 심부전 환자에서와 달리 C-반응성 단백질은 심부전의 악화를 예측하지 못하였다. 또한 다변량 선형 회귀분석에서 C-반응성 단백질의 증가는 혈청 Na⁺과만 관련을 보여 이를 종합할 때, 이미 알려진 바와 같이 RAAS이 심부전의 악화와 관련되어 중요한 역할을 하는 것을 확인할 수 있었으며 이를 통해, Samsonov 등²³⁾이 심부전 환자에서 RAAS과 neopterin, TNF- α , soluble TNFR 등 간의 연관성이 존재한다고 지적한 바와 같이 비허혈성 심부전 환자에서 염증반응이 RAAS의 항

진과 관련이 있음을 추정할 수 있다.

심부전 환자에서 저나트륨혈증에 의해 헤모글로빈이 감소될 뿐만 아니라 tumor necrosis factor는 직접 조혈모세포의 분화와 증식을 억제한다고 알려져 있는데²⁴⁾ 본 연구에서도 심부전의 악화를 경험한 군에서 헤모글로빈이 감소되었다. Volpe 등²⁵⁾은 심부전이 심해질수록 저산소증이 증가하기 때문에 erythropoietin이 증가해서 적혈구 수가 증가한다는 보고를 하였던 바 이에 대해서는 추가 연구가 필요하다고 사료된다.

결론적으로 본 연구를 통해서 비허혈성 확장성 심근증 환자에서 정상인들에 비해서 NYHA functional class의 정도에 따라 혈청내 C-반응성 단백질이 증가되어 있음을 알 수 있었으나 허혈성 심부전에서와는 달리 심부전의 악화를 예측할 수는 없었다. 비허혈성 심부전에서는 허혈성 심부전과는 달리 혈청 내 C-반응성 단백질의 증가가 RAAS 등의 항진에 의한 이차적 현상으로 추정되었다. 본 연구의 제한점으로는 추적 관찰기간이 비교적 짧았으며 proinflammatory cytokines, renin이나 angiotensin을 직접 측정하지 않고 다양한 변화 요인을 많이 가지고 있는 Na^+ , K^+ 을 통해서 간접적으로 RAAS와 C-반응성 단백질 간의 관련성을 추정한 것이다.

요 약

배경 및 목적 :

다양한 원인에 의한 심부전 환자에서 심근에 염증반응이 존재하며 여러 염증 표지자와 예후와의 관련에 대한 보고가 있다. 혈청내 C-반응성 단백질은 체내의 염증 정도에 대한 객관적 지표로 가격이 저렴하며 측정이 용이하다는 장점이 있다. 동맥경화에 의한 허혈성 심부전에서 C-반응성 단백질이 심부전 진행을 예측하는 독립적인 위험인자임이 알려져 있으나 비허혈성 심부전 환자에서도 적용될 수 있는지 여부는 분명치 않다. 이에 연자 등은 비허혈성 확장성 심근증에 의한 심부전 환자에서 C-반응성 단백을 측정하고 예후와의 관련을 알아보 고자 하였다.

방 법 :

심부전으로 본원에 내원한 환자를 대상으로 병력조사, 심초음파, 관동맥조영술을 통해 비허혈성 확장성 심근증을 진단하였으며 고민감도 비탁법(turbidometry)을 이용하여 C-반응성 단백을 측정하였다. 입원 및 퇴원시

NYHA functional class를 측정하였으며 명백한 감염의 증거나 염증성 질환이 있는 경우는 제외하였다. 각각의 환자를 첫 입원 후 18개월간 추적관찰 하였으며 심부전 악화에 의한 재입원과 사망여부를 조사하였다. 건강검진을 위해 내원한 연령과 성별이 동일한 환자를 대조군으로 비교하였다.

결 과 :

69명의 환자 중 남성은 47명(68%)이었으며 연령은 60 ± 12 세였다. C-반응성 단백질(mg/dL)은 1.66 ± 2.91 로 대조군의 0.07 ± 0.25 에 비해 높았으며($p < 0.001$) 좌심실 구혈율은 $26 \pm 8\%$ 였다. C-반응성 단백질은 퇴원시 NYHA functional class에 따라 I : 0.98 ± 2.15 , II : 0.78 ± 1.48 , III : 3.55 ± 4.66 , IV : 2.94 ± 2.39 로 증가하였다($p < 0.01$). 추적 관찰기간 중 심부전의 악화로 인해 14명(20%)의 환자가 재입원하였으며 6명(9%)의 환자가 사망하였다. 심부전의 악화를 경험한 환자에서 C-반응성 단백질과 퇴원시 NYHA functional class가 높았으며 혈청 Na^+ , K^+ 과 혈색소치가 낮았으나 로지스틱 다변량 회귀분석에서는 퇴원시 NYHA functional class (odd ratio=4.74)와 혈청 K^+ (odd ratio=0.12)만이 심부전의 악화와 관련되었다($p < 0.05$). C-반응성 단백질의 증가는 다변량 선형 회귀분석에서 혈청 Na^+ 와만 관련되었다($R=0.53$, $p < 0.05$).

결 론 :

비허혈성 확장성 심근증 환자에서도 정상인에 비해 안정시 심부전의 정도에 따라 혈청내 C-반응성 단백질이 증가되었으나 허혈성 심부전과 달리 심부전의 악화를 예측하지는 못하였으며 심부전 악화에 따른 이차적 증가로 추정된다.

중심 단어 : C-반응성 단백질 ; 심부전.

REFERENCES

- 1) Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human hearts. *Circulation* 1996;93:704-11.
- 2) Habib FM, Springall DR, Davis GJ, Oakley CM, Yacoub MH, Polak JM. Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996;347:1151-5.
- 3) Paulus WJ. How are cytokines activated in heart failure? *Eur J Heart Fail* 1999;1:309-12.
- 4) Mann DL. Mechanism and models in heart failure: a combinational approach. *Circulation* 1999;100:999-1008.

- 5) Volanakis JE. *Human C-reactive protein: expression, structure and function.* *Mol Immunol* 2001;38:189-97.
- 6) Ridker PM. *High sensitivity C-reactive protein: potential adjuvant for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease.* *Circulation* 2001;103:1813-8.
- 7) de Ferranti S, Rifai N. *C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions.* *Clin Chim Acta* 2002;317:1-15.
- 8) Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S. *C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave acute myocardial infarction.* *Circulation* 1997;96:778-84.
- 9) Pietila K, Harmoinen A, Teppo AM. *Acute phase reaction, infarct size and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasminogen activator.* *Ann Med* 1991;23:529-35.
- 10) Pietela KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. *Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment.* *Eur Heart J* 1996;17:1345-9.
- 11) Bahler RC. *Assessment of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy.* *Chest* 2002;121:1016-8.
- 12) Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM. *Circulating concentration of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.* *Am J Cardiol* 1996;77:723-7.
- 13) Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aass H, Espevik T, Simonsen S, Frøland SS, Gullestad L. *Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.* *Am J Cardiol* 1999;83:376-82.
- 14) Kubota T, Miyagishima M, Alvarez RJ, Kormos R, Rosenblum WD, Demetris AJ, Semigran MJ, Dec GW, Holubkov R, McTiernan CF, Mann DL, Feldman AM, McNamara DM. *Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and end-stage congestive heart failure.* *J Heart Lung Transplantation* 2000;19:819-24.
- 15) Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C. *Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy: correlation with disease severity and cardiac autoantibodies.* *Circulation* 1995;91:631-4.
- 16) Kadokami T, Frye C, Lemster B, Wagner CL, Feldman AM, McTiernan CF. *Anti-tumor necrosis factor- α antibody limits heart failure in a transgenic model.* *Circulation* 2001;104:1094-7.
- 17) Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. *Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure.* *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
- 18) Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, Zugck C, Kubler W, Haass M. *Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients?* *Eur Heart J* 2002;23:70-8.
- 19) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. *The prognostic value of C-reactive protein serum amyloid A protein in severe unstable angina.* *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
- 20) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moge LA, Goldman S, Flaker GC, Brownwald E. *Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.* *Circulation* 1998;98:839-44.
- 21) Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieto-Echezarreta M, Gonzalez-Arencibia C. *C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure.* *Eur J Heart Fail* 2002;4:331-6.
- 22) Kaneko K, Kanda T, Yamauchi Y, Hasegawa A, Iwaaaki T, Arai M, Suzuki T, Kobayashi I, Nagai R. *C-reactive protein in dilated cardiomyopathy.* *Cardiology* 1999;91:215-9.
- 23) Samsonov M, Lopatin J, Tiltz GP, Artner-Dworzak E, Nassonov E, Mareev V, Belenkov J, Wachter H, Fuchs D. *The activated immune system and the renin-angiotensin-aldosterone system in congestive heart failure.* *J Intern Med* 1998;243:93-8.
- 24) Peetre C, Gullberg U, Nilsson E, Olsson I. *Effects of recombinant tumor necrosis factor on proliferation and differentiation of leukemic and normal hematopoietic cells in vitro: relationship to cell surface receptor.* *J Clin Invest* 1986;78:1694-700.
- 25) Volpe M, Tritto C, Testa U, Rao MA, Martucci R, Mirante A, Enea L, Russo R, Rubattu S, Condorelli G, Cangianiello S, Trimarco B, Peschle C, Condorelli M. *Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic and hormonal profiles.* *Am J Cardiol* 1994;74:468-73.