

호흡곤란의 감별진단에서 혈중 BNP 농도의 유용성 및 6분 걷기와의 연관성

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실,¹ 강북삼성병원 종합건강센터²

신현섭¹ · 성기철¹ · 정찬희¹ · 김범수¹ · 강진호¹ · 이만호¹

박정로¹ · 임시영¹ · 유승호² · 백승호² · 현경순²

B-Type Natriuretic Peptide Blood Concentrations in Differential Diagnosis of Dyspnea and its Association to 6 Minute Walk

Hun Sub Shin, MD¹, Ki Chul Sung, MD¹, Chan Hee Jung, MD¹, Bum Soo Kim, MD¹,
Jin Ho Kang, MD¹, Man Ho Lee, MD¹, Jung Ro Park, MD¹, Si Young Lim, MD¹,
Seung Ho Ryu, MD², Sung-Ho Beck, MD² and Kyung Soon Hyun, RN²

¹Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul,

²Medical Screening Center, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : This study was performed to, 1) evaluate the diagnostic value of the Brain Natriuretic Peptide (BNP), which is known to be present in the heart ventricle, for patients with dyspnea for the assessing its causes ; diastolic or systolic heart failure or pulmonary disease, and 2) find if the BNP is correlated with the distance walked in 6 minutes, which is known to be a prognostic indicator for heart failure. **Subjects and Methods** : Fifty-seven patients who admitted to the Kangbuk Samsung Medical Center, with the chief complaint of dyspnea, were enrolled in the study. The subjects were classified into three groups according to the causes of their dyspnea, which were systolic heart failure, diastolic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. The plasma BNP levels were measured by a radioimmunoassay, both at admission and discharge. The BNP levels at admission were compared among the three groups. The presence of a correlation between the distance walked in 6 minutes and the BNP at discharge were also evaluated. **Results** : The patients group with systolic heart failure had the highest mean BNP concentration of 934.6 ± 386.7 pg/mL. The other two groups had significantly lower levels of BNP. The patients group with chronic obstructive pulmonary disease had significantly lower level than the group with diastolic heart failure (33.2 ± 25.6 vs. 181.8 ± 222.2 pg/mL). The BNP concentrations at discharge, and the distance walked in 6 minutes, between the three groups showed no statistical significance ($p=0.69$). **Conclusion** : This study showed that the mean plasma BNP level was highest in the group with systolic heart failure, followed by diastolic heart failure and lastly chronic obstructive pulmonary disease. These findings suggest that diagnostic value of the plasma BNP concentration in the assessment of the causes of dyspnea. Although this study has failed to show a correlation between the plasma BNP concentration at discharge and the distance walked in 6 minutes, prospective cohort studies, with larger sample sizes, need to be performed to establish the relationship, if any. (Korean Circulation J 2003;33(4):302-310)

KEY WORDS : Natriuretic peptide, brain ; Diagnosis ; Heart failure, congestive ; Chronic obstructive pulmonary disease ; Dyspnea.

논문접수일 : 2002년 11월 26일

수정논문접수일 : 2003년 1월 28일

심사완료일 : 2003년 2월 20일

교신저자 : 성기철, 110-746 서울 종로구 평동 108번지 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실

전화 : (02) 2001-2401 · 전송 : (02) 2001-2049 · E-mail : mdksung@samsung.co.kr

서 론

심부전과 만성폐쇄성폐질환은 나이가 증가하면서 발병빈도가 높아지며 호흡곤란의 원인 중 중요한 부분을 차지하고 있다. 호흡곤란을 호소하는 환자에서 수축기 또는 이완기 심부전과 폐질환과의 원인을 조기에 정확히 감별 진단하는 것은 각각의 치료 및 예후에 영향을 줄 수 있으므로 매우 중요하다.^{1,2)} 과거력, 이학적 소견과 증상, 흉부방사선검사, 심전도, 그리고 일반 혈액검사는 위 질환의 감별진단에 도움은 줄 수 있으나 그것만으로 정확한 진단을 얻을 수 없는 경우가 많고, 나이가 많은 환자나 비만한 환자의 경우처럼 특별한 상황에서는 호흡곤란의 원인을 감별진단 하기가 더욱 힘들다.³⁻⁵⁾ 심초음파는 좌심실 부전을 가장 잘 반영하는 검사로서 그 유용성이 인정되나 급성기에는 환자가 자세를 취하기가 힘들고 비만하거나 폐질환이 있는 경우는 이용에 제한점이 있으며 비용이 많이 든다는 단점이 있어, 호흡곤란의 원인을 감별진단할 수 있는 비침습적이면서도 간단한 검사의 필요성이 강조되고 있다.⁴⁾ 심방과 심실에 동시에 존재하는 atrial natriuretic peptide와는 달리 심실에만 분포되어 있는 것으로 알려진 B-type natriuretic peptide(BNP)는 심실의 팽창과 압력의 증가에 의해 분비되는 심장 신경호르몬으로서, 다른 호르몬보다 심실 기능을 가장 잘 반영하는 민감도와 특이도가 높은 검사로 생각되고 있으며, 혈중 BNP농도는 폐질환에서도 일부 증가한다는 보고가 있으나 특히 좌심실부전에 의하여 증가되고 심부전의 감별진단 및 예후를 반영하는 등 최근 그 임상적 유용성에 관한 보고가 증가하고 있다.⁶⁻¹¹⁾ 본 연구에서는 한국인을 대상으로 호흡곤란의 원인을 감별진단하는데 있어 빠르고 쉽게 측정할 수 있는 혈중 BNP가 유용한 선별검사로써 이용될 수 있는지를 조사해 보았다.

한편, 최근 심부전환자의 질병의 정도와 예후를 알기 위해 시행되는 운동부하검사에 비해 용이하게 시행될 수 있는 6분 걷기 검사와 BNP와의 연관성에 대해서도 연구하였다.

대상 및 방법

대 상

New York Heart Association 3기 혹은 4기의 호흡

곤란을 주소로 강북삼성병원에 2002년 1월부터 12월 까지 내원한 57명을 대상으로 하였고 평균나이는 67.8 ± 14.3 세였으며, 이중 남자가 25명으로 평균나이 63.7 ± 15.3 세였고 여자는 32명으로 평균나이는 70.9 ± 12.9 세였다. 폐렴, 폐색전증, 기흉의 진단을 받은 환자는 제외 하였다.

방 법

모든 대상은 수축기심부전, 이완기심부전 그리고 만성폐쇄성폐질환으로 분류하였고, 심부전의 진단은 Framingham criteria를 만족하는 대상으로 정의하였다. 이중 수축기심부전은 27명으로 심초음파상 좌심실 박출률이 50%미만인 경우로 정의하였고, 이완기심부전은 13명으로 수축기 장애가 없고 55세 미만의 대상에서 심초음파상 E/A ratio<1 또는 DT>240 msec인 환자로 정의 하였으며, 55세 이상의 대상에서는 E/A ratio<0.8 이며 DT>240 msec인 환자로 정의하였다. 만성폐쇄성 폐질환은 17명으로 심부전 진단 기준에 부합하지 않은 환자 중 FEV1이 감소되어 있고 흉부방사선검사상 심비대가 없으며 심초음파상 좌심실 부전이 없고 심전도상 정상동율동이 관찰된 환자로 정의하였다. 이중 우심실부전의 양상이 저명한 환자는 배제하였으며, 2명의 호흡기 전문의에 의하여 확진하였다. 내원시 키, 체중, 흉부방사선검사, 심전도를 측정하였고, 내원 후 2일 이내에 미국 심초음파 학회(American Society of Echocardiography)에서 추천하는 방법에 따라 M-mode 심초음파와 Doppler 심초음파 검사를 시행하였다. M-mode 심초음파로 심실중격 두께, 이완기말 좌심실내경, 수축기말 좌심실내경, 좌심실 후벽 두께, 좌심방내경을 측정하였고, Doppler 심초음파상 심첨부 4방 단면도에서 표본용적을 승모판윤 위치에 두고 승모판윤 부위에서의 초기 좌심실 이완에 따른 혈류(E velocity), 후기 좌심방 수축에 따른 혈류(A velocity), 후기 좌심방 수축에 따른 혈류에 대한 초기 좌심실 이완에 따른 혈류의 비(E/A ratio), 급속 유입 peak 속도에서의 감속시간(DT)를 측정하였다. BNP농도는 입원시와 퇴원시에 EDTA 함유 시험관을 이용하여 전혈을 채취하여 Biosite사의 kit를 이용하여 형광면역측정법을 이용하여 측정하였으며 측정의 하한은 5 pg/mL였고 측정의 상한은 1300 pg/mL였다. 6분 걷기 검사는 심부전이 있는 환자에서 운동이 가능하고 검사에 동의한 14명을 대상으로 시행하였

으며, 퇴원 당일 50 m 거리의 병동을 6분동안 가능한 많이 걷게 하였고, 환자는 검사도중 멈춰서 쉴 수 있으며 환자 자신이 걸을 수 있다고 느낄 때부터 다시 걷게 하였으며 6분동안 총 걸은 거리를 계산하였다.

통계분석

자료의 통계분석은 SPSS version 11.0을 이용하였으며 모두 평균±표준편차로 제시하였고, 세 그룹 간의 비교는 비모수적 방법인 Kruskal-Wallis 검정을 이용하였고, BNP 농도와 여러 변수와의 연관성은 Pearson's correlation을 이용하였으며, 입원시와 퇴원시 BNP 농도변화는 Wilcoxon 부호순위 검정을 시행 하였다. p-value 0.05미만을 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

수축기 심부전군, 이완기 심부전군 그리고 만성폐쇄성 폐질환군에서 평균나이는 각기 69.1 ± 16.1 세, 70.2 ± 7.1 세, 63.9 ± 15.6 세로 각 군간의 통계적 차이는 없었다($p=0.410$). 과거력상 각 군의 고혈압여부는 37%, 54%, 30%였고, 당뇨여부는 22%, 23%, 18%였으며, 흡연여부는 37%, 31%, 47%로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.385$, $p=0.917$, $p=0.645$). 수축기 혈압은 각기 144.8 ± 16.2 mmHg, 145.1 ± 14.4 mmHg, 135.6 ± 17.1 mmHg이었고, 이완기 혈압은 90.4 ± 11.6 mmHg, 92.3 ± 10.9 mmHg, 90.7 ± 12.6 mmHg이었으며, 심박동수는 92.5 ± 7.8 beats/minute, 87.6 ± 4.9 beats/minute, 89.1 ± 5.9 beats/minute로 각 군 간의 차이는

없었다($p=0.228$, $p=0.751$, $p=0.075$) (Table 1).

심초음파 검사 소견상 수축기 심부전군, 이완기 심부전군 그리고 만성폐쇄성폐질환군의 이완기말 좌심실 내경은 6.39 ± 0.92 cm, 4.90 ± 0.45 cm, 4.71 ± 0.31 cm로 수축기 심부전군에서 나머지 두 군에 비해 커져 있었다($p<0.001$). 수축기말 좌심실 내경은 5.39 ± 0.97 cm, 3.38 ± 0.46 cm, 3.13 ± 0.37 cm로 수축기 심부전군에서 나머지 두 군에 비해 커져 있었으며($p<0.001$), 심실중격두께는 0.92 ± 0.13 cm, 0.95 ± 0.14 cm, 0.89 ± 0.09 cm로 세 군 간에 차이가 없었으며($p=0.396$), 좌심실 후벽두께도 0.97 ± 0.10 cm, 0.94 ± 0.10 cm, 0.89 ± 0.09 cm로 차이가 없었고($p=0.067$), 좌심방 내경은 4.51 ± 0.59 cm, 3.65 ± 0.44 cm, 3.44 ± 0.28 cm로 수축기심부전군에서 나머지 두 군에 비해 커져 있었다($p<0.001$). 좌심실 구혈률은 각각 $32.4 \pm 9.2\%$, $58.7 \pm 6.4\%$, $59.7 \pm 4.1\%$ 로 수축기 심부전군에서 나머지 두 군에 비하여 감소하였고($p<0.001$), 좌심실 질량지수는 145.3 ± 39.1 g/m², 107.1 ± 17.1 g/m², 84.3 ± 13.3 g/m²로 수축기 심부전군에서 다른 두 군보다 증가되어 있었다($p=0.002$). 급속 유입 peak 속도에서의 감속시간은 각각 157.0 ± 48.6 msec, 293.5 ± 61.4 msec, 220.0 ± 50.1 msec로 나머지 두 군에 비하여 이완기 심부전군에서 증가되었으며($p<0.001$), 후기 좌심방 수축에 따른 혈류에 대한 초기 좌심실 이완에 따른 혈류의 비(E/A ratio)는 각각 1.72 ± 1.18 , 0.67 ± 0.09 , 0.82 ± 0.21 로 이완기 심부전과 만성폐쇄성폐질환군에서 수축기 심부전군보다 감소되어 있었으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.104$) (Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of study population

Clinical characteristic	Systolic dysfunction	Diastolic dysfunction	COPD	p
Numbers of subjects	27	13	17	
Sex (M/F)	13/14	4/9	8/9	
Age (years)	69.1 ± 16.1	70.2 ± 7.1	63.9 ± 15.6	0.410
History of HTN (%)	37	54	30	0.385
History of DM (%)	22	23	18	0.917
History of Smoking (%)	37	31	47	0.645
SBP (mmHg)	144.8 ± 16.2	145.1 ± 14.4	135.6 ± 17.1	0.228
DBP (mmHg)	90.4 ± 11.6	92.3 ± 10.9	90.7 ± 12.6	0.751
Heart Rate (BPM)	92.5 ± 7.8	87.6 ± 4.9	89.1 ± 5.9	0.075
Plasma creatine (mg/dL)	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.094

HTN : hypertension, DM : diabetes mellitus, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, BPM : beats per minute

Table 2. Echocardiographic data of study population

Parameter	Systolic dysfunction	Diastolic dysfunction	COPD	p
LVEDD (cm)	6.39 ± 0.92	4.90 ± 0.45	4.71 ± 0.31	<0.001
LVESD (cm)	5.39 ± 0.97	3.38 ± 0.46	3.13 ± 0.37	<0.001
IVST (cm)	0.92 ± 0.13	0.95 ± 0.14	0.89 ± 0.09	0.396
PWT (cm)	0.97 ± 0.10	0.94 ± 0.10	0.89 ± 0.09	0.067
LA dimension (cm)	4.51 ± 0.59	3.65 ± 0.44	3.44 ± 0.28	<0.001
EF (%)	32.4 ± 9.2	58.7 ± 6.4	59.7 ± 4.1	<0.001
LVMI (g/m ²)	145.3 ± 39.1	107.1 ± 17.1	84.3 ± 13.3	0.002
DT (msec)	157.0 ± 48.6	293.5 ± 61.4	220.0 ± 50.1	<0.001
E/A ratio	1.72 ± 1.18	0.67 ± 0.09	0.82 ± 0.21	0.104

LVEDD : left ventricular end-diastolic diameter, LVESD : left ventricular end-systolic diameter, IVST : interventricular septal thickness, PWT : posterior wall thickness, EF : ejection fraction, LVMI : left ventricular mass index, DT : deceleration time, E/A ratio : peak velocity during passive phase of diastolic filling of left ventricle/late peak of velocity following atrial contraction ratio, COPD : chronic obstructive pulmonary disease

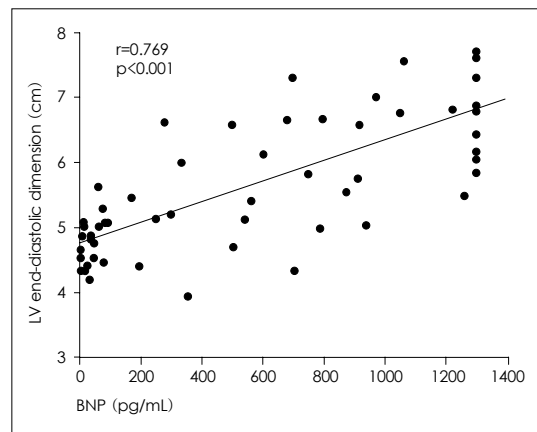
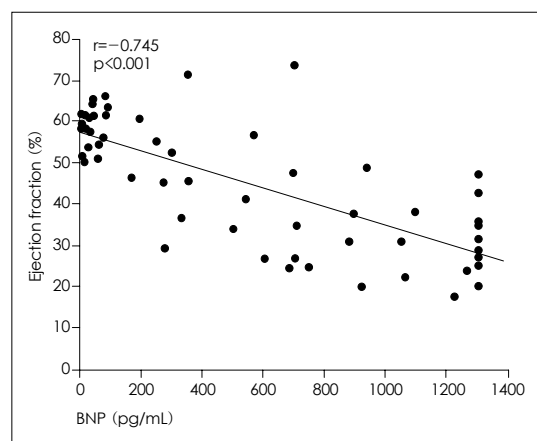
Table 3. Pearson's correlation coefficients between plasma BNP concentration when tested at admission and variables

	Correlation coefficient	p
Age	0.12	0.366
Systolic blood pressure	0.14	0.303
Diastolic blood pressure	-0.15	0.914
Heart rate	0.23	0.088
EF	-0.745	<0.001
LVEDD	0.769	<0.001
LVESD	0.786	<0.001
LA dimension	0.736	<0.001
LVMI	0.675	<0.001

EF : ejection fraction, LVEDD : left ventricular end-diastolic diameter, LVESD : left ventricular end-systolic diameter, IVST : interventricular septal thickness, PWT : posterior wall thickness, DT : deceleration time, E/A ratio : peak velocity during passive phase of diastolic filling of left ventricle/late peak of velocity following atrial contraction ratio, LVMI : left ventricular mass index

대상군 전체의 임상적 결과 및 심초음파 결과들과 입원시 혈중 BNP농도 사이의 상관관계를 본 결과, 혈중 BNP농도는 좌심실 구출률과 음의 상관관계를 보였고, 이완기말 좌심실 내경, 수축기말 좌심실 내경, 좌심방 내경, 좌심실 질량지수와의 양의 상관관계를 보였다(Table 3) (Fig. 1, 2).

입원시 평균 혈중 BNP 농도는 수축기심부전군에서 934.6 ± 386.7 pg/mL, 이완기심부전군에서 181.8 ± 222.2 pg/mL, 만성폐쇄성폐질환군에서 33.2 ± 25.6 pg/mL로 각 구간에는 통계적으로 유의한 차이를 보였고 (p<0.001), 퇴원시 혈중 BNP농도는 수축기심부전군에

**Fig. 1.** Correlation between BNP concentrations when tested at admission and LV end-diastolic diameter, BNP : brain natriuretic peptide.**Fig. 2.** Correlation between BNP concentrations when tested at admission and ejection fraction, BNP : brain natriuretic peptide.

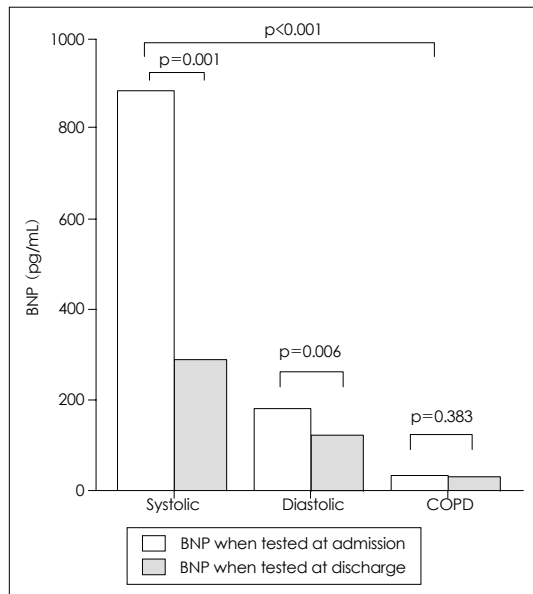


Fig. 3. Mean BNP concentrations related to causes of dyspnea, BNP : brain natriuretic peptide.

Table 4. Sensitivity and specificity of BNP when tested at admission and diagnosis of congestive heart dysfunction patient

BNP (pg/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value
20	93	59	79
52	90	82	92
78	85	89	94
85	82	95	97

Patients with congestive heart failure (systolic heart failure and diastolic heart failure) and COPD were included. AUC=0.912 ($p<0.001$), COPD : chronic obstructive pulmonary disease

서 287.7 ± 286.7 pg/mL, 이완기심부전군에서 123.1 ± 224.1 pg/mL, 만성폐쇄성폐질환에서 30.1 ± 34.7 pg/mL로 수축기심부전과 이완기심부전환자에서는 치료 후 혈중 BNP농도가 유의하게 감소했음을 알 수 있었고 ($p=0.001$, $p=0.006$), 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 유의한 변화가 없었다($p=0.383$) (Fig. 3). 심부전을 진단하기 위하여 만성폐쇄성폐질환과 비교시 혈중 BNP 농도 52 pg/mL를 경계값으로 하면 민감도 90%, 특이도 82%, 양성예측도 92%였고, 78 pg/mL를 경계값으로 하면 민감도 85%, 특이도 89%, 양성예측도 94%였다(Table 4). 만성폐쇄성폐질환과 비교하여 이완기심부전을 진단하기 위해 혈중 BNP농도 52 pg/mL를 경계값으로 하면 민감도 70%, 특이도 82%, 양성예측도 75%였고,

Table 5. Sensitivity and specificity of BNP when tested at admission and diagnosis of diastolic heart dysfunction patient

BNP (pg/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value
20	77	60	50
52	70	82	75
78	53	90	77

Patients with diastolic dysfunction and COPD were included. AUC=0.729 ($p=0.035$)

Table 6. Sensitivity and specificity of BNP when tested at admission and diagnosis of systolic heart dysfunction patient

BNP (pg/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value
262	96	77	89
315	92	85	92
582	78	93	95

Patients with systolic dysfunction and diastolic dysfunction were included. AUC=0.946 ($p<0.001$)

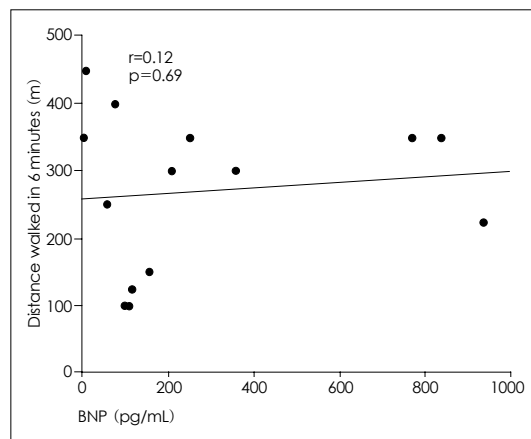


Fig. 4. Correlation between BNP concentrations when tested at discharge and distances walked in 6minutes.

이완기심부전과 비교하여 수축기심부전을 진단하기 위해 혈중 BNP농도 315 pg/mL를 경계값으로 하면 민감도 92%, 특이도 85%, 양성예측도 92%였다(Table 5, 6).

환자가 6분동안 걸은 거리와 퇴원시 혈중 BNP농도 간에는 통계적 연관성을 관찰할 수 없었다($r=0.12$, $p=0.69$) (Fig. 4).

고 찰

심부전을 진단 받은 환자 중 40~50%는 정상 수축기

능을 가지고 있는 이완기심부전 환자이고, 대부분의 경우 문진, 이학적 검사, 흉부방사선검사, 심전도만으로 수축기 심부전과 구분하기 힘들며, 임상적으로 심부전이 의심되는 환자에서 수축기 심부전을 배제하는 것으로 진단이 이루어진다.¹²⁾¹³⁾ 좌심실부전을 가진 환자들은 안지오텐신전환효소억제제와 베타차단제 같은 약의 사용으로 생존율을 증가시키고 삶의질을 향상시킬 수 있으므로 정확한 진단을 하는 것이 중요하고, 진단을 잘못하였을 경우 급성기 환자에서는 사망률과 이환율이 증가될 수 있어 진단의 정확성과 신속성이 더욱 강조된다.¹⁴⁾¹⁵⁾ 더욱이 심부전과 만성폐쇄성폐질환은 고령자에서 많이 발생하고, 동일한 환자에서 서로 동반될 수 있기 때문에 두 질환을 감별진단 하는 것은 쉽지 않다. 직접적인 폐정맥압의 측정없이 심부전을 감별진단하기 위해서는 증상과 징후, 흉부방사선 검사가 중요하나 심부전의 증상과 징후는 비특이적이며, 심부전의 중요한 증상인 호흡곤란은 나이가 많고 비만한 환자에서도 비특이적인 흔한 증상이다.³⁾⁴⁾ 심초음파는 좌심실 부전을 평가하는데 가장 유용한 방법으로 인정되고 있으나 비용이 많이 들고 응급상황에서는 시행하기가 용이하지 않다는 단점이 있고, 급성 호흡곤란시 심초음파를 위해 오랜시간 자세를 유지하는 것이 힘들며 비만하거나 폐질환이 있을 때에는 영상을 얻기도 힘들다.⁴⁾ 따라서 급성 호흡곤란으로 내원한 환자에서 민감도 및 특이도가 높을 뿐 아니라 신속한 결과를 얻을 수 있는 혈액검사가 유용하게 쓰일 수가 있다.

B-type natriuretic peptide(BNP)는 다른 natriuretic peptide와 17-아미노산 고리를 공유한 32 아미노산 다단백으로서 심실에서 심실의 팽창과 압력의 증가에 의해 분비되므로 atrial natriuretic peptide(ANP)보다 심실의 질환을 반영하는 지표로서 더 인정받고 있다.¹⁶⁾¹⁷⁾ BNP 검사가 최근 각광을 받는 이유는 과거 이용하던 방법들에 비해 일반검사실에서 빠르고 정확한 결과를 얻을 수 있고 원심침전, 추출, 항온배양 과정을 생략할 수 있기 때문에 진단적, 치료적 결정이 빠르게 요구되는 질환들에서 빠른 치료 방침을 결정할 수 있게 도와준다.¹⁸⁾¹⁹⁾

본 연구에서 BNP 농도는 심장의 기능을 잘 반영하는 지표로 알려진 좌심실 박출률과는 음의 상관관계를 보

였고($r=-0.745$ $p<0.001$), 이는 Davis 등¹⁰⁾의 연구결과와 일치하였으며, 이 결과로 BNP농도의 상승이 좌심실 부전을 반영한다고 생각할 수 있겠다.²⁰⁾ Davis 등¹⁰⁾은 좌심실 부전은 좌심실 박출률로서 진단을 내릴 수 있으나 내원 당시의 BNP농도가 좌심실 박출률이나 ANP 농도보다 더 정확한 결과를 얻어냈다고 보고하였다. 심부전 진단시 Cowie 등⁸⁾은 BNP농도 76 pg/mL를 경계값으로 하였을 때 특이도가 98%였고, Dao 등²¹⁾은 BNP 농도 80 pg/mL를 경계값으로 하였을 때 민감도 98% 특이도 92%를 보인다고 보고하여 BNP 농도가 심부전진단의 검사로써 유용함을 발표하였고, 본 연구에서는 수축기와 이완기 심부전 모두를 진단하기 위하여 만성폐쇄성폐질환군과 비교시 혈중 BNP 농도 52 pg/mL를 경계값으로 하면 민감도 90%, 특이도 82%, 양성예측도 92%였고, 78 pg/mL를 경계값으로 하면 민감도 85%, 특이도 89%, 양성예측도 94%였으며, 이완기 심부전을 진단하기 위해 만성폐쇄성폐질환군과 비교시 BNP 농도 52를 경계값으로 하였을시 민감도 70%, 특이도 82%, 양성예측도 75%를 보였고, 이는 대상의 수가 적다는 제한점이 있으나 앞의 두 연구에서는 정상군으로 분류하였던 이완기심부전을 추가하여 경계값을 정하였다.

Cabanes 등²²⁾의 연구에서는 BNP농도가 만성폐쇄성폐질환을 가진 환자에서 14 ± 12 pg/mL, 이완기심부전 환자에서 224 ± 240 pg/mL의 값을 보였고, Lubien 등²³⁾의 연구에서는 정상군에서 33 ± 3 pg/mL, 이완기심부전군에서 286 ± 31 pg/mL의 값을 보여 정상군과 만성폐쇄성폐질환군과는 달리 이완기 심부전군에서 BNP 농도가 증가되는 것을 확인할 수 있었고, 본 연구에서도 BNP 농도는 수축기심부전군에서 934.6 ± 386.7 pg/mL, 이완기심부전군에서 181.8 ± 222.2 pg/mL, 만성폐쇄성폐질환군에서 33.2 ± 25.6 pg/mL로 이완기와 수축기 심부전에서 만성폐쇄성폐질환 보다 통계적으로 유의하게 높은 값을 보여 심부전과 폐질환을 구분하는 표지자로 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 BNP는 좌심실 뿐 아니라 우심실에서도 분비가 가능하기 때문에 우심실기능 부전이 동반되는 폐색전증이나 말기폐질환에서는 BNP의 농도가 정상인보다 증가할 수 있고, Morrison 등²⁴⁾의 보고를 보면 폐색전증시에도 207 ± 272 pg/mL로 증가된 것을 볼 수 있으나 심부전 환자에서는

731±764 pg/mL로 더 높은 농도를 보여 BNP 농도가 폐질환과 심부전환자 간의 감별진단에 사용될 수 있음을 볼 수 있었으나 본 연구에서는 폐색전증 환자나 우심실 부전의 양상이 저명하게 보이는 대상은 제외하였다.

Maisel 등²⁵⁾은 수축기와 이완기 심부전에서 모두 BNP가 정상인들 보다 증가되어 있었으며 이 때 수축기심부전에서 이완기심부전보다 높은 BNP 값을 보였으나 통계적으로 두 군간의 차이는 없었다고 보고하였고, 좌심실 수축기능이 정상인 환자에서 BNP 농도의 증가는 이완기 심부전을 반영하는 것으로 생각된다. 본 연구에서도 수축기 심부전에서 이완기 심부전 보다 더 높은 BNP 농도를 보였고($p<0.001$), 수축기 심부전을 진단하기 위해 이완기 심부전과 비교시 혈중 BNP농도 315 pg/mL를 경계값으로 하였을때 민감도 92% 특이도 85% 양성예측도 92%로, 이완기와 수축기 심부전을 감별진단 하는데 BNP가 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

심부전환자에서 주된 치료의 목적은 증상을 완화하고 예후를 개선시키는 것이다. 따라서 심부전환자의 치료에 있어서 심부전의 진행을 평가하고 치료의 효과를 판정할 수 있는 간단하고 객관적인 방법의 필요성이 강조되고 있다. 6분 걷기 검사는 많은 시간을 소모하지 않고 특별한 장치없이도 시행될 수 있는 간단하고 비침습적인 방법으로 만성폐질환 환자들의 평가에 널리 이용되고 있을 뿐 아니라 심부전 환자에서 생존율과 이환율을 예측하는데도 쓰이고 있다.²⁶⁾ 그러나 외상을 당한 사람이나 심부전이 심하여 활동이 제한된 환자나 고령에서는 운동부하검사뿐 아니라 6분 걷기 검사도 시행할 수 없는 경우가 흔하다. Kruger 등¹⁹⁾은 운동량과 휴식시 BNP 농도 간에 연관성이 있는 것을 관찰하였고 비용이 많이 들고 시간이 많이 소모되는 운동부하검사를 대체할 수 있는 방법으로 BNP의 유용성을 강조 하였다. 이에 본 연구는 심부전 환자에서 BNP농도가 예후를 예측하는 6분 걷기 검사를 대체할 수 있는지 알아보기 위해 6분 걷기검사에서 총 걸은 거리와 BNP와의 연관성을 비교하였으나 통계적인 유의성은 없었다($r=0.12$, $p=0.69$). 하지만 본 연구의 대상 환자 중 6분 걷기는 일부에서만 시행 가능하였으므로 향후 더 많은 수를 대상으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 본 연구의 제한점으로는 대상의 수가 적었고, 이완기심부전환자에서 제한

성 충만을 가진 환자들을 따로 분류하지 않은 점과, 만성폐쇄성폐질환환자에서 우심부전 양상을 보인 환자들을 배제하였다는 점 등이 있겠다.

결론적으로 본 연구에서는 호흡곤란을 주소로 하는 환자에서 만성폐쇄성폐질환, 이완기심부전, 수축기심부전을 조기 감별진단하는데 있어 혈중 BNP의 농도의 차이가 빠르고 쉬운 검사방법으로 유용하게 쓰일 수 있음을 알 수 있었고 퇴원시 혈중 BNP농도와 6분 걷기 검사와는 연관성이 없었으나 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요하겠다.

요 약

배경 및 목적 :

호흡곤란을 호소하는 환자를 진단하는데 있어 과거력, 이학적 소견, 흉부방사선, 심전도 및 심초음파의 유용성은 인정되나 수축기 또는 이완기 심부전과 폐질환을 감별 진단하는 것은 쉽지 않다. 심실에 분포되어 있는 것으로 알려진 Brain natriuretic peptide(BNP)는 심부전의 감별진단 및 예후에 대한 선별 검사로서 그 유용성이 보고되고 있으나 아직까지 한국에서는 이러한 보고가 없어 각 질환의 감별진단에 있어 BNP의 유용성을 보고자 하였으며, 또한 심부전환자의 예후를 일부 반영하는 6분 걷기 검사와 BNP와의 연관성에 대하여 연구해 보았다.

방 법 :

호흡곤란을 주소로 강북삼성병원에 내원한 57명의 환자를 대상으로 하였다. 모든 대상들은 수축기심부전, 이완기심부전 그리고 만성폐쇄성폐질환으로 분류하였다. BNP는 입원시와 퇴원시에 전혈을 채취하여 형광면역 측정법을 통하여 혈중농도를 구하였다. 수축기장애, 이완기장애, 만성폐쇄성폐질환 환자에서 입원시 혈중 BNP 농도의 차이를 비교하였다. 환자의 예후를 반영하는 6분 걷기 검사를 통해 총 걸은 거리를 측정하여 혈중 BNP 농도와의 연관성을 구하였다.

결 과 :

전체를 대상으로 임상적 결과 및 심초음파 결과들과 입원시 혈중 BNP농도 사이의 상관관계를 관찰한 결과, 혈중 BNP농도는 좌심실 구출률과 음의 상관관계를 보였고, 이완기말 좌심실 내경, 수축기말 좌심실 내경, 좌

심실 내경, 좌심실 질량지수와 양의 상관관계를 보였다. 입원시 평균 혈중BNP 농도는 수축기심부전군에서 934.6 ± 386.7 pg/mL, 이완기심부전군에서 181.8 ± 222.2 pg/mL, 만성폐쇄성폐질환군에서 33.2 ± 25.6 pg/mL로 각 군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$). 6분동안 걸은 거리와 퇴원시 혈중 BNP 농도 간에는 통계적 연관성을 관찰 할 수 없었다($r = 0.12$, $p = 0.69$).

결론:

혈중 BNP 농도는 수축기 심부전 환자에서 가장 높은 값을 보였고 이완기 심부전, 만성폐쇄성폐질환 순이었으며 이 결과로써 호흡곤란의 원인을 감별진단하는데 혈중 BNP 농도측정이 유용함을 보여 주었으며, 퇴원시 혈중 BNP 농도와 6분 걷기 검사와는 연관성이 없었으나 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요 하겠다.

중심 단어 : Brain natriuretic peptide ; 진단 ; 심부전 ; 만성폐쇄성폐질환 ; 호흡곤란.

REFERENCES

- 1) Consensus recommendations for the management of chronic heart failure: on behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1A-38A.
- 2) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- 3) Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
- 4) Devereux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension* 1987;9:II97-104.
- 5) Davie AP, Love MP, McMurray JJ. Value of ECGs in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;313:300-1.
- 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 against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96:1280-7.
- 7) Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. *Lancet* 1998;351:4.
- 8) Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-53.
- 9) McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
- 10) Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, Drennan C, Richards M, Turner J, Yandle T. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994;343:440-4.
- 11) Maisel A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clin* 2001;19:557-71.
- 12) Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-74.
- 13) Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1992;117:502-10.
- 14) Sander GE, McKinnie JJ, Greenberg SS, Giles TD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors angiotensin II receptor antagonists in the treatment of heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Prog cardiovasc Dis* 1999;41:265-300.
- 15) Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in CHF. *Ann Emerg Med* 1992;21:669-74.
- 16) Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides: relevance in cardiovascular disease. *JAMA* 1998;280:1983-4.
- 17) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukui 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 natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16.
- 18) Fischer Y, Filzmaier K, Stiegler H, Graf J, Fuhs S, Franke A, Janssens U, Gressner AM. Evaluation of a new, rapid bedside test for quantitative determination of B-type natriuretic peptide. *Clin Chem* 2001;47:591-4.
- 19) Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:718-22.
- 20) Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, Imura H. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: production in the ventricle. *Hypertension* 1991;17:1152-5.
- 21) Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amrinovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P, Maisel AS. 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.
- 22) Cabanes L, Richard-Thiriez B, Fulla Y, Heloïre F, Vuillemand C, Weber S, Drusser D. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001;120:2047-50.
- 23) Lubien E, de Maria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
- 24) Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide

- assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
- 25) Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, Morrisey R, Garcia A, Chiu A, de Maria A. *Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. Am Heart J* 2001;141:367-74.
- 26) Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guillothe M. *Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. JAMA* 1993;270:1702-7.