



Usefulness of Cardiac Biomarkers in the Evaluation of Prognosis and Cardiac Involvement in Patients with Acute Aortic Syndrome

Jong Yoon Kim, Kye Hun Kim, Yi Rang Yim, Jae Yeong Cho, Doo Sun Sim, Hyun Ju Yoon, Nam Sik Yoon, Young Joon Hong, Hyung Wook Park, Ju Han Kim, Youngkeun Ahn, Myung Ho Jeong, Jeong Gwan Cho, Jong Chun Park

The Heart Center, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

급성 대동맥 증후군 환자에서 예후 및 심장 침범 여부 평가에 대한 심장 표지자의 유용성

김종윤, 김계훈, 임이랑, 조재영, 심두선, 윤현주, 윤남식, 홍영준, 박형욱, 김주한, 안영근, 정명호, 조정관, 박종춘

전남대학교병원 심장센터

Objective: To investigate the usefulness of cardiac biomarkers in the evaluation of prognosis and cardiac involvement (CI) in patients with acute aortic syndrome (AAS).

Methods: A total of 260 AAS patients with the measurements of cardiac biomarkers were divided into 2 groups; the survived ($n=215$, 60.6 ± 13.7 years, 110 males) vs the dead ($n=45$, 64.5 ± 13.6 years, 19 males). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac specific troponin-I (cTnI), C-reactive protein (CRP), creatinine kinase (CK), MB fraction of CK (CK-MB), and D-dimer were compared.

Results: NT-proBNP and D-dimer were significantly elevated in the dead group than in the survived group (3558.7 ± 5497.2 vs 949.9 ± 2307.3 pg/mL, $p < 0.001$, 4.5 ± 5.1 vs 2.0 ± 3.2 ug/mL, $p < 0.001$, respectively). CI was observed in 59 patients (22.7%), and NT-proBNP was significantly elevated in patients with CI than in patients without CI (2497.7 ± 4671.3 vs 722.5 ± 1489.1 pg/mL, $p = 0.034$). In univariate analysis, Stanford type A, CI, NT-proBNP, and D-dimer were significantly associated with mortality, but NT-proBNP was the only significant independent predictor of mortality in multivariate analysis. By receiver operating characteristic curve analysis, the optimal cut-off value to predict mortality was 517.0 pg/mL for NT-proBNP (area under the curve 0.797, sensitivity 86.7%, specificity 71.7%).

Conclusion: The elevation of cardiac biomarkers is not infrequent in patients with AAS. NT-proBNP is significantly associated with CI and is an independent predictor of mortality in patients with AAS. The measurement of NT-proBNP would be useful in the risk stratification of AAS. (J Lipid Atheroscler 2016 June;5(1):27-36)

Key Words: Aortic dissection, Biomarker, Prognosis

Received: December 22, 2015 | Corresponding Author: Kye Hun Kim, Director of Echocardiography Laboratory, The Heart Center of Chonnam National University Hospital, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Revised: April 19, 2016 | Tel: +82-62-220-6977, Fax: +82-62-223-3105, E-mail: christiankyehun@hanmail.net
Accepted: April 19, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

급성 대동맥 증후군(acute aortic syndrome)은 갑작스러운 흉통으로 응급실에 내원하는 환자에서 반드시 감별해야 할 질환 중 하나로 조기 진단과 치료가 늦어질 경우 급성 관상동맥 증후군처럼 환자의 사망률이 급격히 증가하기 때문에 임상에서 매우 중요한 질환이다.¹ 급성 대동맥 증후군 환자에서 심낭 압전, 심부전, 관상동맥 침범과 연관된 심근 허혈 등의 심장 침범이 동반된 환자의 경우 그렇지 않은 경우에 비해 예후가 불량하다고 알려져 있어 심장 침범 여부의 조기 진단은 정확한 치료 방침의 결정 및 예후 개선에 필수적이다.²

심장 표지자(cardiac biomarker)들은 초기에는 심장 사고, 특히 급성 심근경색증의 진단을 돕기 위해 개발되었다. 이후 많은 연구들을 통해 N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin T (cTnT), cardiac troponin I (cTnI), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) 등의 다양한 심장 표지자들이 심혈관 질환의 진단뿐 아니라 예후의 평가에도 유용함이 증명되었다.^{3,4} 그러나 급성 대동맥 증후군 환자의 진단이나 예후의 평가에서 이러한 심장 표지자들의 역할에 대한 연구는 많지 않다. 다만 일부 연구에서 d-dimer가 급성 대동맥 증후군 환자의 진단에 도움이 되며, CRP 수치가 급성 대동맥 증후군 환자의 장기 예후와 연관되어 있다고 보고가 되었다.⁵⁻¹³ Sbarouni 등¹⁴은 d-dimer, CRP, NT-proBNP 수치가 급성 대동맥 박리(acute aortic dissection: AAD) 환자에서 정상인에 비해 유의하게 증가되어 있으며, d-dimer는 CRP나 BNP와 달리 급성 대동맥 박리와 만성 비합병 대동맥류를 구별하는 데에도 유용하다고 보고하였다. 그러나 이들의 연구를 포함한 대다수의 연구에서 이런 심장 표지자들과 급성 대동맥 증후군 환자의 예후와의 연관성에 대해서는 보고하지 않았다. 최근 Sodeck 등¹⁵은 Stanford type A 급성 대동맥 박리 환자에서 수술 전 측정된 NT-proBNP가 초기 30일 이내의 사망을 예측할 뿐 아니라 재수술, 수술 후 심부전 발생, 신경 장애, 폐기능 부전, 심부전, 패혈증 등의 주요 합병증의 발생과 연관이 있음을 보고하여 급성 대동맥 증후군 환자에서 NT-proBNP 측정이 유용함을 제시하였다. 그러나 이들의 연구에서는 type A 급성 대동맥 박리 환자만을 대상으로 하였으므로, type A 대동맥 벽내 혈종(intramural hematoma: IMH) 환자나 type B 급성 대동맥 증후군 환자에서 이러한 심장 표지자들이 어떤 의미를 갖는지는 알 수가 없다.

따라서 본 연구를 통해 급성 대동맥 증후군으로 내원한 환자를 대상으로 심장 표지자 들을 측정하여 급성 대동맥 증후군 중 급성 대동맥 박리와 대동맥 벽내 혈종 군 간에 차이가 있는지 등을 포괄적으로 평가해 보고자 하였다. 또한 급성 대동맥 증후군 환자의 예후에 중요한 심장 침범 여부를 따라 심장 표지자들에 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 방법 및 대상

본 연구는 급성 대동맥 증후군에서 심장 표지자 측정의 유용성 평가를 위한 단일 기관 후향적 관찰 연구로 전남대학교병원 임상 연구 심사위원회의 허가를 받아 이루어졌다.

연구 대상은 2007년 1월부터 2012년 8월까지 전남대학교 병원에 급성 흉통으로 내원하여 급성 대동맥 증후군으로 진단된 380명의 환자를 대상으로 하였다. 이 중 심장 표지자 측정이 이루어지지 않은 87명, 혈중 creatinine 값이 2 mg/dL 이상인 13명, 기존에 이미 유의한 심장판막질환이나 심부전으로 치료 중이던 10명을 제외한 260명의 환자가 본 연구의 분석에 포함되었다. 이 중 생존한 환자를 생존군(215명, 60.6±13.7세, 남자 110명), 사망한 환자를 사망군(45명, 64.5±13.6세, 남자 19명)으로 분류하여 두 군 간에 심장 표지자들을 비교 분석하였다.

2. 급성 대동맥 증후군의 정의

급성 흉통으로 내원한 환자 중 전산화 단층촬영 혈관조영술(computed tomographic angiography: CTA)이나 심초음파 검사에서 급성 대동맥 박리, 급성 대동맥 벽내 혈종 또는 대동맥 벽의 침윤성 궤양(penetrating ulcer)이 진단된 환자를 급성 대동맥 증후군으로 정의하였다.^{11,16}

급성 대동맥 박리는 대동맥의 중막이 장축으로(길이 방향으로) 찢어지면서 대동맥이 진성 내강(true lumen, 원래 피가 흐르던 공간)과 가성 내강(false lumen, 박리로 인해 분리되어 새로이 생긴 공간)으로 분리되는 질환으로 정의하였다.⁶ 대동맥 박리와 대동맥 벽내 혈종 또는 침윤성 궤양이 혼재되어 있는 경우도 본 연구에서는 대동맥 박리로 분류하였다.

급성 대동맥 벽내 혈종은 대동맥 벽내에 작은 맥관 혈관(vasa vasorum)이 파열되어 혈종이 형성되고, 이로 인하여 대동맥 벽이 초승달 모양으로 두꺼워지는 질환으로 정의하였다.¹⁷

대동맥 침윤성 궤양은 대동맥 중막쪽으로 발생한 죽상판 덮개의 미란으로 정의하였다.¹⁷

급성 대동맥 증후군은 Stanford 분류에 따라 상행대동맥 침범이 동반된 경우는 type A로, 원발 부위와 관계없이 type A가 아닌 경우 type B로 정의하였다.¹⁷

3. 심장 침범의 정의

급성 대동맥 증후군 환자에서 심전도, 심초음파 검사 및 CTA에서 다음의 소견이 동반될 때 심장 침범 또는 합병증이 발생한 것으로 정의하였다: 1) 급성 심근경색증, 2) 중등도 이상의 대동맥 판막 역류증, 3) 수축기 심기능 저하 (좌심실 구혈률<50%), 4) grade 2 이상의 이완기 기능 장애, 5) 중등도 이상의 심낭 삼출(pericardial effusion), 6) 심낭 압전(cardiac tamponade)

심초음파 검사는 내원 후 가능하면 빠른 시간 안에 시행되었다. 혈액학적으로 안정한 경우 수축기, 이완기 기능 및 판막 상태 평가를 포함한 포괄적인 검사를 시행하였으며, 혈액학적으로 불안정한 환자에서는 이동형 심초음파기를 이용하여 가능하면 포괄적인 평가를 하려고 노력하였다.

4. 심장표지자의 측정

본 연구에서는 NT-proBNP, cTnI, CRP, creatinine kinase (CK), MB fraction of CK (CK-MB) 및 d-dimer를 심장 표지자로 측정하였으며, 검사를 위한 혈액 채취는 응급실 내원 후 가능하면 빨리, 늦어도 24시간 이내에 시행하였다.

NT-proBNP는 Elecsys 2010 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)의 sandwich 전기화학적 발광면역분석법을 이용하여 측정하였다. 분석 범위는 5 pg/mL에서 35,000 pg/mL이며, 참고치는 나이와 성별에 따라 다르지만 본원에서의 참고치는 남성에는 88 pg/mL 미만, 여성에서는 153 pg/mL 미만이다.

cTnI는 Dimension Rxl-Max (Siemens, Germany)의 sandwich 전기화학적 발광면역분석법을 이용하여 측정하였다. 측정 범위는 0 ng/mL에서 40 ng/mL이며, 정상치는 0 ng/mL에서 0.05 ng/mL이다.

CRP는 Olympus AU 5431(Olympus, Tokyo, Japan), TBA-200FR (Toshiba, Tokyo, Japan)의 면역탁도법을 이용하여 측정하였다. 측정 범위는 0.5 mg/dL에서 20.0 mg/dL이며, 정상치는 0.1 mg/dL에서 1.0 mg/dL이다.

Creatinine kinase (CK)는 Lx20, DxC 8000 autoanalyzer (Beckman Coulter Inc., CA, USA)의 enzymatic rate를 이용하여 측정하였다. 분석 범위는 0 IU/L에서 1272 IU/L이며, 참고치는 남성에서 49 IU/L에서 397 IU/L, 여성에서 38 IU/L에서 234 IU/L 이다.

CK-MB는 Cobas E411 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)의 sandwich 전기화학적 발광면역분석법을 이용하였다. 분석 범위는 0.300 ng/mL에서 300 ng/mL이며, 참고치는 남성에서 4.87 ng/mL, 여성에서 3.61 ng/mL이다.

D-dimer는 CA-7000 (Sysmex Corporation, Tokyo, Japan)을 이용한 면역탁도법을 이용하여 측정되었으며 정상치는 0 mg/L에서 0.3 mg/L이다.

5. 통계 분석

자료의 분석은 Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, version 18.0 (Chicago, Illinois, USA)를 사용하였다. 연속변수 자료는 평균±표준편차로 표시하였으며, 명목 변수는 백분율로 표시하였다. 명목 변수 간의 차이는 카이제곱 검정(Chi-square test)을 사용하였으며, 연속 변수 간의 차이는 독립 표본 T 검정(independent t-test)을 통해 분석하였다. 사망의 독립적인 예측 인자를 찾기 위하여 단변량분석에서 유의한 인자를 포함한 다변량분석을 시행하였다. Receiver operating characteristic (ROC) curve 분석을 통해 민감도와 특이도 및 적정 측정치를 구하였다. 분석에서 $p < 0.05$ 인 경우만 통계적으로 유의한 차이로 간주하였다.

결 과

1. 임상적 특징

전체 260명의 급성 대동맥 증후군 환자 중 45명(17.3%)이 사망하였으며, 응급실 내원 후 24시간 이내 사망 9명(20.0%), 입원 중 사망 14명(31.1%), 퇴원 후 1개월 이내 사망 6명(13.3%), 퇴원 1개월 이후 사망이 16명(35.6%)이었다.

대상 환자들의 임상적 특징들은 Table 1에 요약하였다. 전체 260명 환자 중 대동맥 박리증이 215명(82.7%)이었고, 순수하게 대동맥 벽내 혈종만 있는 환자가 45명(17.3%)이었다. 대동맥 박리 환자 215명 중 49명(18.8%)은 벽내 혈종이 동시에 존재하였으며, 대동맥 침윤성 궤양만 단독으로 진단된 환자는 없었다.

Table 1. Baseline clinical characteristics between the groups

	The survived (n=215)	The dead (n=45)	<i>p</i> value
Age (years)	60.6±13.7	64.5±13.6	0.082
Males (%)	110 (51.1)	19 (42.2)	0.177
Hypertension (%)	125 (58.1)	25 (55.6)	0.437
SBP (mmHg)	137.8±30.1	121.4±27.2	0.001
DBP (mmHg)	81.9±18.9	76.1±16.2	0.061
Heart rate (beat/min)	77.6±15.5	80.0±20.0	0.454
Smoking (%)	71 (33.0)	12 (26.7)	0.736
Diabetes mellitus (%)	12 (5.6)	0 (0.0)	0.400
Total cholesterol (mg/dL)	186.2±25.7	204.8±42.9	0.100
LDL cholesterol (mg/dL)	112.6±24.4	130.7±39.1	0.380
HDL cholesterol (mg/dL)	54.4±17.1	55.5±17.6	0.786
Triglyceride (mg/dL)	138.5±88.7	135.7±65.9	0.863
Presentation of AAS			0.733
AD (%)	177 (82.3)	38 (82.2)	
Pure IMH (%)	38 (17.7)	7 (17.8)	
Stanford classification			0.001
Type A (%)	104 (48.4)	34 (75.6)	
Type B (%)	111 (51.6)	11 (24.4)	

Values are means±SD.

SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, LDL; low-density lipoprotein, HDL; high density lipoprotein, AAS; acute aortic syndrome, AD; aortic dissection, IMH; intramural hematoma

Table 2. Echocardiographic findings between the groups

	The survived (n=215)	The dead (n=45)	<i>p</i> value
LVEDD (mm)	51.0±7.6	46.4±6.2	0.005
LVESD (mm)	31.6±7.0	30.2±5.6	0.327
LVEF (%)	65.6±9.0	64.4±8.6	0.524
E (m/s)	0.6±0.2	0.5±0.2	0.131
A (m/s)	0.8±0.2	0.7±0.1	0.280
DT (ms)	217.3±68.9	225.7±59.3	0.645
Em (cm/s)	6.0±2.2	5.0±1.8	0.084
E/Em	10.7±4.1	11.6±5.8	0.446
Diastolic dysfunction			0.712
Grade 1 (%)	184 (85.6)	38 (84.4)	
≥grade 2 (%)	31 (14.4)	7 (15.6)	
≥Moderate AR	9 (4.2)	6 (13.3)	0.017
Pericardial effusion (%)	52 (24.2)	22 (48.9)	0.001

Values are means±SD.

LVEDD; left ventricular end-diastolic dimension, LVESD; left ventricular end-systolic dimension, LVEF; left ventricular ejection fraction, E; early diastolic mitral inflow velocity, A; late diastolic mitral inflow velocity, DT; deceleration time, Em; early diastolic velocity of septal annulus, AR; aortic regurgitation

사망군에서 생존군에 비해 수축기 혈압이 유의하게 낮았으며, Stanford 분류상 type A가 유의하게 많았다. 다른 임상적 특징들은 두 군 간에 차이가 없었다.

2. 심초음파 검사

심초음파 검사 소견은 Table 2에 요약하였다. 사망군에서 생존

Table 3. Cardiac biomarkers and mortality between the groups

	The survived (n=215)	The dead (n=45)	p value
NT-proBNP (pg/mL)	950.0±2307.3	3558.7±5497.2	0.003
cTnI (ng/mL)	0.6±4.4	1.1±6.0	0.491
CRP (mg/dL)	3.5±5.3	3.7±6.5	0.858
CK (U/L)	255.4±547.7	256.1±356.4	0.993
CK-MB (U/L)	7.8±9.1	13.3±24.0	0.120
D-dimer (ug/mL)	2.0±3.2	4.5±5.1	<0.001

Values are means±SD.

NT-proBNP; N-terminal pro B-type natriuretic peptide, cTnI; cardiac troponin I, CRP; C-reactive protein, CK; creatinine kinase, CK-MB; MB fraction of CK

Table 4. Differences of cardiac biomarkers according to the Stanford classification of acute aortic syndrome

	Type A (n=138)	Type B (n=122)	p value
NT-proBNP (pg/mL)	1482.6±3120.6	1444.1±3604.2	0.958
cTnI (ng/mL)	1.1±6.2	0.3±1.6	0.152
CRP (mg/dL)	2.5±3.9	4.8±6.7	0.002
CK (U/L)	187.1±310.0	334.3±678.2	0.024
CK-MB (U/L)	7.7±9.2	10.0±16.6	0.173
D-dimer (ug/mL)	2.5±3.7	2.3±3.7	0.733

Values are means±SD.

NT-proBNP; N-terminal pro B-type natriuretic peptide, cTnI; cardiac troponin I, CRP; C-reactive protein, CK; creatinine kinase, CK-MB; MB fraction of CK

군에 비해 좌심실 이완기말 내경이 유의하게 작았으며, 중등도 이상의 대동맥 판막 역류증과 심낭 삼출액이 동반된 환자가 사망군에서 유의하게 많았다.

3. 급성 대동맥 증후군과 심장 표지자

1) 생존 여부와 심장 표지자

급성 대동맥 증후군 환자에서 NT-proBNP는 1465.6±3322.6 pg/mL, cTnI는 0.69±4.67 ng/mL, CRP는 3.5±5.5 mg/dL, CK는 255.5±519.0 U/L, CK-MB는 8.8±13.2 U/L, d-dimer는 2.4±3.7 µg/mL이었다. 심장 표지자 중 NT-proBNP와 d-dimer는 사망군에서 생존군에 비해 유의하게 상승되어 있었다(Table 3).

ROC curve 분석에서 사망을 예측하기 위한 NT-proBNP의 area under the curve는 0.797이었고, d-dimer의 area under the curve는 0.675이었다. NT-proBNP 517.0 pg/mL 이상은 민감도 86.7%, 특이도 71.7%로 사망의 발생을 예측할 수 있었고, d-dimer 0.8 µg/mL 이상은 민감도 80%, 특이도 49.1%로 사망의 발생을 예측할 수 있었다(Fig. 1).

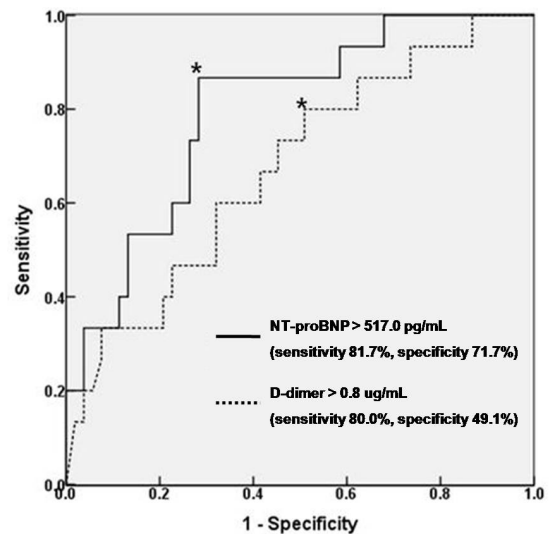


Fig. 1. Receiver operating characteristic curve analysis to predict mortality in acute aortic syndrome. Asterisk indicates the optimal cut-off value. NT-proBNP; N-terminal pro B-type natriuretic peptide.

2) Stanford 분류와 심장 표지자

Stanford 분류에 의한 심장 표지자들의 차이는 Table 4에 요약하였다. NT-proBNP, cTnI, d-dimer 및 CK-MB는 두 군

Table 5. Differences of cardiac biomarkers according to the cardiac involvement in patients with acute aortic syndrome

	Cardiac involvement (n=59)	No cardiac involvement (n=201)	<i>p</i> value
NT-proBNP (pg/mL)	2497.7±4671.3	722.5±1489.1	0.034
cTnI (ng/mL)	0.9±3.0	0.6±5.0	0.561
CRP (mg/dL)	3.2±5.3	3.7±5.6	0.566
CK (U/L)	191.7±273.8	273.5±568.8	0.135
CK-MB (U/L)	9.1±16.8	8.7±12.0	0.828
D-dimer (ug/mL)	3.1±4.7	2.2±3.4	0.168

Values are means±SD.

NT-proBNP; N-terminal pro B-type natriuretic peptide, cTnI; cardiac troponin I, CRP; C-reactive protein, CK; creatinine kinase, CK-MB; MB fraction of CK

Table 6. Cardiac involvement and Stanford classification

	Type A (n=138)	Type B (n=122)	<i>p</i> value
Moderate to large PE (%)	21 (15.2)	3 (2.5)	<0.001
Cardiac tamponade (%)	7 (5.1)	1 (0.1)	0.048
Advanced DD (%)	11 (8.0)	7 (5.7)	0.479
Moderate to severe AR (%)	11 (8.0)	4 (3.3)	0.105
LV dysfunction (%)	7 (5.1)	1 (0.8)	0.048
AMI (%)	3 (2.2)	0 (0.0)	0.101
Overall (%)	44 (31.9)	15 (12.3)	<0.001

PE; pericardial effusion, DD; diastolic dysfunction, AR; aortic regurgitation, LV; left ventricular, AMI; acute myocardial infarction

Table 7. Cardiac involvement between the survived and the dead

	The survived (n=215)	The dead (n=45)	<i>p</i> value
Moderate to large PE (%)	15 (7.0)	9 (20.0)	0.011
Cardiac tamponade (%)	5 (2.3)	3 (6.7)	0.144
Advanced DD (%)	15 (7.0)	3 (6.7)	0.941
Moderate to severe AR (%)	9 (4.2)	6 (13.3)	0.028
LV dysfunction (%)	5 (2.3)	3 (6.7)	0.144
AMI (%)	1 (0.5)	2 (4.4)	0.078
Overall (%)	44 (20.5)	15 (33.3)	0.002

PE; pericardial effusion, DD; diastolic dysfunction, AR; aortic regurgitation, LV; left ventricular, AMI; acute myocardial infarction

간에 차이가 없었으나, CRP와 CK는 type B 환자에서 유의하게 증가되어 있었다.

3) 심장 침범과 심장 표지자

급성 대동맥 증후군 환자에서 동반된 심장 합병증으로는 중등도 이상의 심낭 삼출 24명, grade 2 이상의 이완기 기능 장애 18명, 중등도 이상의 대동맥 판막 역류증 15명, 심낭 압전 8명, 수축기 심기능 저하 7명, 급성 심근경색증 3명이었다. 이 중 일부 환자는 2가지 이상의 심장 합병증이 함께 있어서 심장 합병증이 동반된 환자는 총 59명이었다.

심장 침범 여부에 따른 심장 표지자의 차이는 Table 5에 요약하였다. 심장 침범과 연관된 합병증이 발생한 환자의 경우 그렇지 않은 환자에 비해 NT-proBNP가 유의하게 상승되어 있었으며, 다른 심장 표지자는 차이가 없었다.

4) Stanford 분류와 심장 침범

전체로서 심장 침범의 빈도는 Stanford 분류 type A에서는 type B에 비해 유의하게 많았으며, Stanford 분류에 따른 심장 침범의 세부적인 내용은 Table 6에 요약하였다. Stanford 분류 type A에서는 type B에 비해 중등도 이상의 심낭 삼출과 심낭

Table 8. Independent predictor of mortality in acute aortic syndrome

Variables	Odd ratio	95% confidence interval		<i>p</i> value
		Lower limit	Upper limit	
Age	1.051	0.996	1.109	0.070
Sex	0.434	0.082	2.299	0.434
Stanford type A	3.419	0.521	22.434	0.200
Cardiac involvement	3.374	0.690	16.502	0.133
LogNT-proBNP	33.772	5.659	201.569	<0.001
D-dimer	1.177	0.993	1.394	0.060
cTni	0.489	0.191	1.254	0.137
CK-MB	0.224	0.971	1.132	0.224

NT-proBNP; N-terminal pro B-type natriuretic peptide, cTni; cardiac troponin I, CK-MB; MB fraction of crastinine kinase

압전 및 수축기 심기능 저하가 많았다(Table 6).

5) 사망과 심장 침범

전체로서 사망군에서 생존군에 비해 심장 침범이 유의하게 많았으며, 두 군 간의 심장 침범의 세부적인 내용은 Table 7에 요약하였다. 사망군은 생존군에 비해 중등도 이상의 심낭 삼출과 대동맥 판막 역류증의 동반이 유의하게 많았다.

4. 사망의 독립 예측 인자

사망의 독립적인 예측 인자를 찾기 위하여 나이, 성별, Stanford 분류, 심장 침범 여부와 심장 표지자들을 모두 포함하여 다변량 분석을 시행하였다. 다변량 분석에서 NT-proBNP의 log 값만이 사망의 독립적인 예측 인자이었다(Odds ratio 33.772, CI: 5.659-201.569, $p < 0.001$) (Table 8). D-dimer는 Odds ratio 1.177 (CI: 0.993-1.394, $p = 0.06$)로 사망과 연관된 경향은 있었으나 독립적인 예측 인자는 아니었다.

고 찰

본 연구는 급성 대동맥 증후군 환자에서 심장 표지자 측정의 유용성을 평가한 연구로서 다음의 몇 가지 임상적으로 중요한 같은 점들을 보여주었다.

첫째, 급성 대동맥 증후군 환자에서 NT-proBNP를 포함한 다양한 심장 표지자들의 상승이 드물지 않게 관찰되었으며, 이러한 심장 표지자들의 상승은 Stanford type A 뿐 아니라 type B에서도 관찰되었다. 둘째, 다양한 심장 표지자들 중 NT-proBNP는 급성 대동맥 증후군 환자의 독립적인 예후 인자이었으며, NT-proBNP 측정치 517.0 pg/mL 이상은 민감도 86.7%와 특이

도 71.7%로 사망의 발생을 예측할 수 있는 유용한 심장 표지자였다. 셋째, 급성 대동맥 증후군 환자의 22.7%에서 심혈관계를 이상이 동반되어 있었으며, 심장 표지자들 중 NT-proBNP는 심장 침범과도 유의하게 연관된 인자이었다. 넷째, NT-proBNP나 d-dimer 등 급성 대동맥 증후군의 예후와 연관된 심장 표지자는 Stanford 분류에 따라서는 차이 없었다.

본 연구의 결과를 보면 급성 대동맥 증후군 환자의 적지 않은 경우에 NT-proBNP, d-dimer, troponin 및 CRP 등 심장 표지자들의 상승을 관찰할 수 있었다. 기존의 연구에서도 급성 대동맥 증후군 환자의 경우 CRP나 d-dimer 등이 상승되며, 이 중 d-dimer의 경우는 급성 흉통을 보고하는 환자에서 급성 대동맥 증후군의 조기 진단에도 유용함이 보고되고 있다.⁵⁻¹³ NT-proBNP를 포함하는 일부의 연구도 보고되었는데, 이들 연구에서는 type A 급성 대동맥 박리 환자만을 대상으로 하였으므로 전체 급성 대동맥 증후군 환자에게 일반화하기에는 제한점이 있다.¹⁴⁻¹⁵ 급성 대동맥 증후군 환자에서 심장 표지자들이 증가하는 이유는 불분명하지만, 대부분의 심장 표지자들이 심장의 부하 상태에서 증가^{18,19}하는 점을 감안하여 볼 때 급성 대동맥 증후군 환자에서 동반된 심장 침범으로 인한 심장 합병증의 발생이 이와 연관이 있을 가능성이 있다. 따라서 본 연구에서는 심장 침범 발생의 여부에 따라 심장 표지자들에 차이가 있는지 분석해 보았다. 본 연구에서 심장 침범은 59명(22.7%)의 환자에서 발생하였는데, 중등도 이상의 심낭 삼출이 24명, grade 2 이상의 이완기 기능 장애 18명, 중등도 이상의 대동맥 판막 역류증 15명, 심낭 압전 8명, 수축기 심기능 저하 7명, 급성 심근경색증 3명이었다. 심장 침범으로 인한 합병증이 있는 환자는 다른 심장 표지자들에는 차이가 없었으나, NT-proBNP가 심장 침범이 없는 환자에 비해 유의하게 상승되어 있었다. NT-proBNP가 심장 침범시 특별히 증가된 이유로는

NT-proBNP의 경우 대동맥 박리증과 연관된 급성 대동맥 폐쇄 부전이나, 이완기 심기능 장애 및 심근경색과 같은 대다수 심장 합병증에서 증가되는 심장 표지자이어서 다른 심장 표지자들보다 더 상승된 것으로 생각된다.²⁰ 반면 cardiac troponin이나 CK-MB 등은 심근 손상이 있는 경우 주로 증가하지만 본 연구의 대상 환자에서는 심근경색증의 병발이 비교적 적은 수에서 발생하였기 때문에 이런 심장 표지자들은 차이가 없었을 것으로 생각된다.^{21,22} 따라서 본 연구의 결과는 급성 대동맥 증후군 환자에서 NT-proBNP가 상승되어 있다면 수술 시행 전 심장 합병증 동반 여부를 신중히 평가하여 수술 시 함께 교정해야 함을 시사한다.

급성 대동맥 증후군 환자의 예후는 상행대동맥 침범 여부(type A involvement), 주요 장기 침범 여부 및 동반된 심장 침범 여부와 연관이 있는 것으로 알려져 있다.²³ 본 연구에서도 type A 급성 대동맥 증후군이 type B에 비해 유의하게 사망률이 높아서 기존의 연구와 유사한 결과를 보였다. 이전의 연구에서는 급성 대동맥 박리가 급성 대동맥 벽내 혈종보다 예후가 좋지 않다고 보고되었다.^{17,23} 그러나 본 연구에서는 급성 대동맥 증후군의 발현 양상이 벽내 혈종인지 대동맥 박리인지 여부에 따라 예후에 차이는 없었는데, 이는 본 연구의 대상 환자 수가 예후를 비교하기에는 비교적 적었기 때문일 수 있다. 본 연구에서 급성 대동맥 박리군으로 분류했던 215명의 환자 중 49명은 대동맥 벽내 혈종과 대동맥 박리가 동시에 관찰되었다. 이러한 결과는 급성 대동맥 벽내 혈종이 급성 대동맥 박리와 다른 질환이 아니라 일찍 진단된 대동맥 박리의 한 단계라는 이론을 뒷받침 한다고 생각되며, 최근 Uchida 등의 연구에서 보여 준 대동맥 벽내 혈종은 대부분 re-entry가 없는 형태의 내막 박리를 가진 대동맥 박리로서 혈전형 대동맥 박리로 표현하는 것이 맞다는 주장과 같은 맥락으로 볼 수 있다.²⁴ 본 연구에서는 사망군에서 내원 시 혈압이 생존군에 비해 유의하게 낮았고, 심초음파상 좌심실의 이완기말 내경이 작았다. 이는 출혈성 심낭 삼출이나 흉수 또는 대동맥 파열 등으로 인해 혈관내 유효 혈류량 감소 또는 심낭 압전 등과 연관된 것으로 생각된다. 본 연구에서는 향후 예후를 예측할 수 있는 유의한 심장 표지자를 찾고자 하였으며, 단변량 분석에서는 여러 심장 표지자들 중 NT-proBNP와 d-dimer가 사망과 연관이 있었다. 기존의 연구 중 Stanford type A 급성 대동맥 박리 환자에서 수술 전 측정된 NT-proBNP가 초기 30일 이내의 사망 및 주요 합병증의 발생과 관련이 있다는 보고가 있어 본 연구와 유의한 결과를 보였다. 그러나 이전 연구에서는 type A 급성 대동맥

박리 환자만을 대상으로 하였으므로, type A 대동맥 벽내 혈종 (intramural hematoma: IMH) 환자나 type B 급성 대동맥 증후군 환자에서 이러한 심장 표지자들이 어떤 의미를 갖는지는 알 수가 없었다. 본 연구에서는 type B 급성 대동맥 박리 및 대동맥 벽내 혈종 환자를 포함하는 전체 급성 대동맥 증후군 환자를 대상으로 하였으며 기존의 연구 내용을 일반화할 수 있는 근거가 된다. 기존의 연구에서는 예후를 예측할 수 있는 적정 측정치(cut-off value)를 제시한 연구는 없었으므로 본 연구에서는 ROC curve 분석을 통해 사망을 예측할 수 있는 심장 표지자의 적정 측정치를 제시하고자 하였다. 본 연구에서는 NT-proBNP가 517 pg/ml 이상인 경우 민감도 86.7%, 특이도 71.7%로 향후 사망의 발생을 예측할 수 있었으며, d-dimer 0.8 µg/mL 이상은 민감도 80%, 특이도 49.1%로 사망을 예측할 수 있었다. 그러나 다변량 분석에서는 d-dimer는 사망과 연관된 경향은 보였으나 독립된 예측 인자는 아니었고 NT-proBNP만이 독립적인 예측 인자이었으며, 사망 발생 예측의 민감도와 특이도를 고려할 때 본 연구의 결과는 d-dimer보다는 NT-proBNP가 향후 예후를 평가하는 중요한 심장 표지자임을 시사하였다. D-dimer는 박리된 대동맥으로부터 조직 인자가 노출되면서 가성 내강 내에 혈전이 형성되고, 이러한 혈전의 섬유소 용해 후 혈중에 존재하게 되는 섬유소분해산물이다. 따라서 d-dimer의 혈중 농도는 Ohlmann 등의 연구에서 보여진 것처럼 대동맥 박리의 심한 정도와 및 입원 중 사망과 같은 예후 인자가 될 수 있을 것으로 생각되며, 본 연구의 결과에서는 독립적인 사망의 예측 인자는 아니었으나 d-dimer의 증가와 사망과 연관된 경향을 보여 주었다.^{25,26}

본 연구에서는 예후에서 가장 중요한 Stanford 분류에 따라서 심장 표지자들에 차이가 있는지도 분석하였는데, 본 연구의 결과에서 예후와 연관이 있었던 NT-proBNP 및 d-dimer는 차이가 없었다. 다만 type B 환자에서 CK와 CRP의 상승이 관찰되었다. 이는 type A의 경우 대동맥 궁이나 하행 대동맥 침범 여부에 상관없이 상행 대동맥만 침범하면 type A로 분류되었으므로, type B에 비해 전체 대동맥에서 병변이 침범된 부위가 더 작아서 CK나 CRP가 type A보다 B에서 높았을 것으로 추정해 볼 수 있다. 본 연구의 결과를 종합해 볼 때 NT-proBNP의 상승은 급성 대동맥 증후군의 Stanford 분류보다는 심장 침범 여부와 더 연관되어 있는 것으로 생각되며, 따라서 급성 대동맥 증후군 환자의 예후 평가에 있어서 예후의 주요 인자인 Stanford 분류 상의 형태에 더하여 NT-proBNP를 측정하는 것이 상호 보완적인 역할

을 할 수 있을 것으로 생각된다.

이 연구의 다음과 같은 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 본 연구는 후향적 연구이기 때문에 후향적 연구가 가지고 있는 일반적인 제한점을 모두 가지고 있다. 둘째, 가능하면 빠른 시간 안에 심장 표지자를 측정하려고 하였으나 증상 발생이나 내원 시간으로부터 심장 표지자 측정 및 심장 초음파 검사가 시행된 시간이 환자마다 일정하지 않아 검사 결과가 영향을 받았을 가능성이 있다. 또한 혈액학적으로 불안정한 7명의 환자에서는 이동식 심초음파 검사가 시행되었고, 이 중 2명은 비록 그 수가 적다 하더라도 이완기 기능 평가가 이루어지지 못한 제한점이 있다. 셋째, CTA에서 관찰되는 폐색적증은 모두 배제 되었으나 CTA에서 보이지 않는 매우 작은 미세혈관폐색전증은 배제할 수 없다. 이는 d-dimer의 증가에 다소나마 영향을 줄 수 있다는 제한점이 있다. 넷째, 본 연구에서는 환자에서 사용되어진 약제나 수술 결정 및 수술 방법 등에 대한 분석은 이루어지지 않았다. 이는 환자의 예후에 영향을 주었을 가능성이 있어 연구 결과에 영향을 줄 가능성이 있다.

이러한 제한점들에도 불구하고 결론적으로 본 연구의 결과는 급성 대동맥 증후군 환자에서 심장 표지자들의 상승이 드물지 않게 관찰됨을 입증하였으며, NT-proBNP 및 d-dimer와 같은 심장 표지자의 측정이 급성 대동맥 증후군 환자에서 향후 예후를 예측 할 수 있는 유용한 지표임을 보여주었다. 또한 본 연구에서는 기존 연구들과 달리 NT-proBNP의 상승이 급성 대동맥 증후군 환자에서 Stanford 분류보다는 심장 침범에 의한 심장 합병증의 발생과 연관됨을 보여 주었으며, 이러한 심장 침범의 동반이 향후 예후에 매우 중요한 예측 인자임을 보여주었다. 본 연구를 통해 볼 때 급성 대동맥 증후군에서 NT-proBNP가 상승된 환자는 심장 침범에 대한 세심한 평가가 필요하며 이에 대한 적절한 조치를 하는 것이 예후에 연관될 수 있음을 알 수 있다. 따라서 급성 흉통을 주소로 내원한 환자에서 NT-proBNP 및 d-dimer와 같은 심장 표지자의 측정은 급성 대동맥 증후군 환자에서 고위험군을 조기에 발견하고 적절한 치료방침을 세우는 데 도움을 줄 것으로 기대된다.

감사의 글

본 연구는 2011년도 한국지질동맥경화학회의 연구비 지원에 의하여 이루어졌음.

REFERENCES

1. Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *Lancet* 2008; 372:55-66.
2. Song JK, Kang SJ, Song JM, Kang DH, Song H, Chung CH, et al. Factors associated with in-hospital mortality in patients with acute aortic syndrome involving the ascending aorta. *Int J Cardiol* 2007;115:14-18.
3. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335-2362.
4. McLean AS, Huang SJ. Cardiac biomarkers in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2012;2:8-18.
5. Mir MA. Aortic dissection--in pursuit of a serum marker. *Am J Emerg Med* 2008;26:942-945.
6. Wen D, Zhou XL, Li JJ, Hui RT. Biomarkers in aortic dissection. *Clin Chim Acta* 2011;412:688-695.
7. Sugano Y, Anzai T, Yoshikawa T, Satoh T, Iwanaga S, Hayashi T, et al. Serum C-reactive protein elevation predicts poor clinical outcome in patients with distal type acute aortic dissection: association with the occurrence of oxygenation impairment. *Int J Cardiol* 2005;102:39-45.
8. Linder N, Treitl M, Nikolaou K, Juchem G, Pichlmaier M, Reiser MF, et al. Acute aortic syndrome. *Radiologe* 2012;52:844-848.
9. Parthenakis F, Koutalas E, Patrianakos A, Koukouvas M, Nyktari E, Vardas P. Diagnosing acute aortic syndromes: the role of specific biochemical markers. *Int J Cardiol* 2010;145:3-8.
10. Tokita Y, Kusama Y, Kodani E, Tadera T, Nakagomi A, Atarashi H, et al. Utility of rapid D-dimer measurement for screening of acute cardiovascular disease in the emergency setting. *J Cardiol* 2009;53:334-340.
11. Evangelista Masip A. Progress in the acute aortic syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:428-439.
12. D'Aloia A, Faggiano P, Brentana L, Dei Cas L. D-dimer serum levels in a case of type B aortic dissection. A rapid test for the early diagnosis of acute aortic disease? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7:216-218.
13. Wen D, Wu HY, Jiang XJ, Zhang HM, Zhou XL, Li JJ, et al. Role of plasma C-reactive protein and white blood cell count in predicting in-hospital clinical events of acute

- type A aortic dissection. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:2678-2682.
14. Sbarouni E, Georgiadou P, Marathias A, Geroulanos S, Kremastinos DT. D-dimer and BNP levels in acute aortic dissection. *Int J Cardiol* 2007;122:170-172.
 15. Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, Janata K, Thalmann M, Ehrlich MP, et al. Pre-operative N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts outcome in type A aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1092-1097.
 16. Cho JR, Shin S, Kim JS, Ko YG, Hong MK, Jang Y, et al. Clinical characteristics of acute aortic syndrome in Korean patients: from the Korean multi-center registry of acute aortic syndrome. *Korean Circ J* 2012;42:528-537.
 17. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation* 2005;112:3802-3813.
 18. Yamashita T, Seino Y, Ogawa A, Ogata K, Fukushima M, Tanaka K, et al. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency. *J Cardiol* 2010;55:377-383.
 19. Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:331-335.
 20. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005;26:2277-2284.
 21. Kehl DW, Iqbal N, Fard A, Kipper BA, De La Parra Landa A, Maisel AS. Biomarkers in acute myocardial injury. *Transl Res* 2012;159:252-264.
 22. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Chabaud S, Touboul P. Significance of serum troponin I elevation in patients with acute aortic dissection of the ascending aorta. *Acta Cardiol* 2005;60:165-170.
 23. Nienaber CA, Powell JT. Management of acute aortic syndromes. *Eur Heart J* 2012;33:26-35b.
 24. Imoto K, Uchida K, Karube N, Yasutsune T, Cho T, Kimura K, et al. Risk analysis and improvement of strategies in patients who have acute type A aortic dissection with coronary artery dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:419-424.
 25. Ohlmann P, Faure A, Morel O, Petit H, Kabbaj H, Meyer N, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating D-dimers in patients with acute aortic dissection. *Crit Care Med* 2006;34:1358-1364.
 26. Ranasinghe AM, Bonser RS. Biomarkers in acute aortic dissection and other aortic syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1535-1541.