

폐동맥고혈압 진단에 있어 N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide 측정의 유용성

¹연세대학교 의과대학 내과학교실, ²폐질환연구소, ³BK21 의학사업단

한창훈¹, 강석민¹, 문진욱¹, 조재희¹, 황상연¹, 이종민¹, 박무석¹, 정재호¹, 김영삼^{1,2}, 김세규^{1,2,3}, 장 준^{1,2}, 심원흠¹, 김성규^{1,2*}

=Abstract=

The Utility of Measurement of Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide in Diagnosis of Pulmonary Hypertension

Chang Hoon Hahn, M.D.¹, Seok Min Kang, M.D.¹, Jin Wook Moon, M.D.¹,
Jae Hee Cho, M.D.¹, Sang Yon Hwang, M.D.¹, Jung Min Lee, M.D.¹,
Moo Suk Park, M.D.¹, Jae Ho Chung, M.D.¹, Young Sam Kim, M.D.^{1,2},
Se Kyu Kim, M.D.^{1,2,3}, Joon Chang, M.D.^{1,2}, Won Heum Shim, M.D.¹,
Sung Kyu Kim, M.D.^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²The Institute of Chest Diseases,

³Brain Korea 21 Project for Medical Sciences, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Pulmonary hypertension is a poor prognostic factor in patients with chronic respiratory disease. However, diagnosing pulmonary hypertension is a difficult procedure which often requires an invasive test. Thus new alternative biochemical markers would be useful in clinical field and are in search. We sought to assess the role of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP) in patients with pulmonary hypertension.

Method : We measured plasma NT-proBNP level in twenty nine patients suspected for pulmonary hypertension. Pulmonary hypertension was defined as being right ventricular systolic pressure more than 35 mm Hg estimated by Doppler echocardiography. Plasma NT-proBNP level was measured by electrochemiluminescence sandwich immunoassay.

Results : The log-transformed values for plasma NT-proBNP levels showed a linear correlation (correlation coefficient: 0.783, p-value <0.001) with right ventricular systolic pressure. Plasma

Address for correspondence :

Sung kyu Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University

College of Medicine, Seoul 120-752, Korea.

Phone : 82-2-361-5420 Fax : 82-2-393-6884 E-mail : skkimpul@yumc.yonsei.ac.kr

NT-proBNP levels closely correlated with right ventricular systolic pressure, right ventricular hypertrophy, interventricular septal flattening and right ventricular dilatation.

Conclusion : Our results suggest that the measurement of plasma NT-proBNP level is an useful marker of the presence of pulmonary hypertension. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2004, 56:67-76)

Key words : N-terminal pro-brain natriuretic peptide, Pulmonary hypertension, Echocardiography.

서 론

만성호흡기질환 환자에서 폐동맥고혈압이 발생하게 되면 예후가 불량하기 때문에 폐동맥고혈압을 조기에 진단하고 치료하는 것이 필요하다. 폐성심을 세계보건기구(World Health Organization)에서는 폐와 호흡기계 순환질환으로 유발된 폐동맥고혈압으로 인하여 이차적인 우심실 확대가 나타나는 질환으로 정의 하고 있다¹. 우리나라는 아직도 폐결핵의 유병율이 높고, 만성폐쇄성폐질환이 지속적으로 증가하는 추세에 있기 때문에 치료법의 발달로 생존율이 점차 향상되고는 있지만 폐성심 병발하는 경우 사회경제적 손실이 크다는 점을 고려하면 조기 진단과 적절한 치료를 통해 폐동맥고혈압의 진행을 억제하는 것이 필요한 상황으로 생각된다.

폐동맥고혈압은 특이 증상이 없어 신체 징후, 방사선검사, 심전도검사, 도플러 심초음파검사, 핵의학검사, 심도자술 검사 결과 등을 종합하여 진단한다. 그러나 심전도상 관찰되는 우심실 비대, 우심방 확장, p-pulmonale 소견 등은 폐동맥압의 증가를 정확히 예측하지는 못하며 단순 흉부 X-선 검사 뿐 아니라 고해상 전산화 단층촬영도 폐동맥고혈압의 규명에 진단적인 도움이 되지 못한다. 우심도자술은 가장 정확하게 폐동맥압을 측정할 수 있는 방법이지만 침습적이므로 비침습적인 도플러 심초음파검사가 현재까지 우심실의 크기와 폐동맥고혈압의 정도를 객관화 시킴으로써 폐동맥고혈압

유무를 확인하는데 유용한 검사법으로 주로 이용되어 왔다. 심초음파검사상 삼첨판 역류에 따른 폐동맥압의 예측치와 우심도자술을 시행하여 측정된 폐동맥압 간에는 좋은 상관성을 보이는 것으로 알려져 있다. 그러나 도플러 심초음파검사는 1차 진료기관이나 응급실에 내원한 환자에게 바로 시행하기는 어려우며, 검사시 많은 시간과 노력이 필요하고 검사자의 숙련도를 요구하는 검사이며, 또한 폐기종 환자에서와 같이 공기음영이 증가된 경우는 검사가 어려운 점 등 모든 환자를 대상으로 실시할 수 없는 한계가 있어 대중적인 선별검사로 이용하기에는 한계가 있다^{2,3}. 따라서 반복 측정이 가능하고 손쉽게 진단할 수 있는 비침습적 방법으로서 최근 알려진 생화학적 표지자들을 이용하는 방법이 고려되어 왔다. 울혈성심부전의 표지자로는 atrial natriuretic peptide(ANP), N-terminal proANP, brain type natriuretic peptide(BNP), N-terminal proBNP 등이 알려져 있다. BNP는 심근이 늘어나게 되면 빠르게 심근세포에서 합성되어 혈중으로 유리되는데 주로 심방에서 유리되는 ANP와 달리 심실에서 주로 유리되고 심실의 부피 팽창과 과부하 정도에 비례하여 ANP보다 더 높은 농도차로 증가하므로 상대적으로 민감도와 특이도가 높을 것으로 기대할 수 있다^{4,5}. NT-proBNP는 76개의 아미노산 펩타이드로 구성되어 있으며, 총 108개의 아미노산 펩타이드로 구성된 BNP의 전구 물질인 proBNP에서 BNP와 NT-proBNP로 분할되어 생긴다. BNP와 비교하였을 때 NT-proBNP는 건강인의 혈중에

서 BNP보다 다량 존재하여 측정이 용이하고, 반감기가 더 길고 반복 측정시 개인간 변동이 낮으며 실험실적 안정성이 더 좋은 것으로 알려져 있고, 분자량이 더 크므로 항체를 제작하기 쉬워 측정이 용이할 수 있다^{2,4,5}. 혈청 NT-proBNP 농도를 측정하는 방법이 현재 전기화학발광 면역분석법(electrochemiluminescence immunoassay)으로 개발되어 자동화 장비로 측정이 가능하여 빠른 측정 시간과 정밀도 등에서 좋은 평가를 받고 있다. 그러나 N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)를 이용하여 폐동맥고혈압과의 상관성에 관한 연구는 아직까지 보고된 바 없다.

따라서 저자들은 만성호흡기질환 환자의 중요한 예후 인자인 폐동맥고혈압을 진단하는데 있어서 혈청 NT-proBNP 농도 측정의 유용성을 알아보고자 도플러 심초음파검사로 측정된 혈류동태 수치와의 상관관계를 분석하여 보았다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2002년 12월부터 2003년 3월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 내과에 내원한 임상증상의 급성 악화가 있는 환자들 가운데 임상적으로 폐동맥고혈압이 의심되는 환자들을 대상으로 전향적 연구를 수행하였다.

가. 포함 기준⁶

- (1) 내원시 좌위호흡, 경정맥 돌출, 하지부종 등의 임상소견을 보이는 경우
- (2) 심전도상 우심실 비대, 우심방 확장, p-pulmonale 소견을 보이는 경우
- (3) 단순 흉부 X-선 후전 촬영상 우측 중간 기관지 외측에서 측정되는 우측엽간 폐동맥의 횡경이 남자 16 mm, 여자 15 mm를 초과하거나 측면 촬

영상 좌상엽 기관지에 연한 폐동맥이 18 mm를 초과하는 경우

나. 제외 기준

- (1) 허혈성심질환, 판막성심질환, 심근병증, 고혈압, 신부전 등의 병력이 있는 경우
- (2) 심초음파검사상 좌심실 구혈율이 55% 미만인 경우
- (3) 심초음파검사상 좌심실 비대 및 국소적 심실벽 운동장애를 보이는 경우
- (4) 혈청 creatinine이 1.5 mg/dL를 초과하는 경우

2. 용어의 정의⁷⁻¹⁰

가. 폐동맥고혈압 : 도플러 심초음파검사를 통하여 삼첨판 역류의 최대 속도를 이용하여 계산한 우심실 수축기압이 35 mm Hg를 초과하는 경우로 정의하였다. 우심실 유출의 폐쇄가 없는 경우 우심실 수축기압은 폐동맥 수축기압과 동일한 것으로 간주하였다.

폐동맥 수축기압

$$= \text{우심실 수축기압} = \text{삼첨판간 압력차} + \text{우심방압}$$

삼첨판간 압력차 :

$$4 \times (\text{최대 삼첨판 역류 제트 속도})^2$$

나. 우심실 비대 : 우심실 자유벽 두께가 0.5 cm를 초과하는 경우

다. 심실간 중격의 편평화 : 이완기 심실간 중격이 평형하게 움직일 경우

라. 우심실 확장 : 우심실 확장기말 면적과 좌심실 확장기말 면적의 비율을 구하여 0.6이상인 경우

3. 연구 방법

선정된 환자들을 대상으로 성별 및 연령과 함께 원인 질환, 심질환, 신질환 등 동반 질환의 과거력

Table 1. Characteristics of patients between pulmonary arterial hypertension group and non pulmonary arterial hypertension group

	Non PAH Group	PAH* Group	<i>p</i> value
Number(Male:Female)	11(7:4)	18(12:6)	1.000
Age(years)	63.0(53.0~68.0) [†]	76.0(68.0~78.0)	0.016
Creatinine(mg/dL)	0.8(0.7~1.1)	1.0(0.8~1.1)	0.352
FEV ₁ [‡] (%)	50.8(40.9~75.0)	35.4(24.7~69.5)	0.280
FVC [§] (%)	60.9(49.0~75.0)	44.5(36.0~66.5)	0.268
FEV ₁ /FVC(%)	63.0(50.0~76.5)	62.2(53.9~70.7)	0.732
PaO ₂ (mm Hg)	79.6(75.6~88.9)	63.1(49.6~80.9)	0.111
PaCO ₂ [¶] (mm Hg)	40.7(32.8~42.8)	43.1(37.3~59.0)	0.271
Plasma NT proBNP(pg/mL)	90.5(51.2~212.9)	777.5(190.6~2162.0)	< 0.001
log(NT proBNP)(pg/mL)	2.0(1.7~2.3)	2.9(2.3~3.3)	< 0.001

*Pulmonary arterial hypertension (PAH) was defined as more than 35 mm Hg of right ventricular systolic pressure estimated by Doppler echocardiography.

[†] The data are expressed as the median and interquartile range.

[‡] Forced expiratory volume in 1 sec, [§]Forced vital capacity, ^{||} Arterial oxygen tension,

[¶]Arterial carbon dioxide tension

Table 2. Characteristics of echocardiographic parameters between pulmonary arterial hypertension group and non pulmonary arterial hypertension group

	Non PAH Group (n=11)	PAH* Group (n=18 [†])	<i>p</i> value
Left atrial dimension(mm)	37.0(31.0~41.0) [‡]	38.0(36.0~42.0)	0.417
LVES [§] dimension(mm)	31.0(27.0~32.0)	29.0(24.0~33.0)	0.685
LVED dimension(mm)	45.0(40.0~47.0)	46.5(40.0~51.0)	0.719
LV [¶] ejection fraction(%)	66.0(61.0~69.0)	69.5(66.0~76.0)	0.032
RV** systolic pressure(mm Hg)	28.0(20.3~29.6)	52.0(44.9~58.6)	<0.001
Tricuspid regurgitant jet(m/sec)	0.0(0.0~2.4)	3.3(3.2~3.6)	<0.001
RV hypokinesia	0/11	3/17	0.258
RV hypertrophy	0/11	7/17	0.023
Interventricular septal flattening	0/11	7/17	0.023
RV dilatation	0/11	8/17	0.01

*Pulmonary hypertension (PAH) was defined as more than 35 mmHg of right ventricular systolic pressure estimated by Doppler echocardiography.

[†] In one patient, Doppler echocardiography could not be carried out due to poor window.

[‡] The data are expressed as the median and interquartile range.

[§] Left ventricular end systolic, ^{||} Left ventricular end diastolic, [¶] Left ventricular,

**Right ventricular

을 조사하였다. 동맥혈가스검사를 시행함과 동시에 혈청 albumin, BUN, creatinine 등을 자동 생화학 분석기기인 Hitachi 747(Hitachi Co, Nagashi, Japan)을 이용하여 측정하였다. NT-proBNP는 채혈

한 혈액으로부터 혈청을 분리하여 전기화학발광 면역분석법(Electrochemiluminescence sandwich immunoassay)으로 측정하였고, Elecsys 2010(Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany)을 사용

하였다. 검체는 내원 30분 이내에 측정이 가능하였다. 같은 날 폐기능검사는 Masterlab(Jaeger, Wuerzburg, Germany) 기기로 1초간 노력성호기량, 노력성폐활량, 1초간 노력성호기량의 노력성폐활량에 대한 비를 측정하였고, 도플러 심초음파검사는 Sonos 5500(Philips, USA)을 통해 우심실 수축기압과 우심실 운동저하, 우심실 확장, 우심실 비대, 심실간 중격의 편평화 유무 등을 측정하였으며, 두 명의 심장내과 전문의(SM Kang, WH Shim)가 재검토 하였다.

4. 통계 및 분석

혈청 NT-proBNP 농도는 정규분포가 아닌 좌측으로 편향된 비대칭적인 분포를 보여 편중 분포의 영향을 줄이기 위해 로그 값으로 치환하여 분석하였다. 자료 분석과 통계 처리는 개인용 컴퓨터 프로그램 SAS for Windows 8.0을 이용하였다. 결과치는 편향된 비대칭적 분포 때문에 중간값과 사분위수 범위(25%-75%)로 표시하였다(Table 1,2,4). 폐동맥고혈압이 있는 군과 없는 군을 나누어 폐기능, 동맥혈가스검사 수치, 도플러 심초음파검사 소견 등을 Mann-Whitney *U* test를 이용하여 비모수 통계 분석하였고, 상관분석을 이용하여 혈청 NT-proBNP 값과 다른 변수와의 Spearman correlation coefficient를 구하였고, 연령과 성별을

보정하여 각 변수를 다중 회귀분석하였다. 폐동맥고혈압 유무를 진단하는 혈청 NT-proBNP의 cutoff 값을 구하기 위해 receiver-operating characteristic(ROC) 곡선을 그린 후 민감도와 특이도가 최대가 되는 점을 구하였다. p-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

연구기간 동안 연세대학교 의과대학 세브란스병원 내과에 내원한 환자들 중 임상적으로 폐동맥고혈압을 의심하여 본 연구에 등록된 환자는 총 29명으로 남성 및 여성은 각각 19명(65.5%), 10명(34.5%)이었다. 수축기 폐동맥고혈압 유무에 따라 두 군으로 나누어 비교를 하였을 때 수축기 폐동맥고혈압 군으로 분류된 환자는 18명이었으며, 원인은 폐결핵 후유증이 8명, 만성폐쇄성폐질환 8명, 만성폐색전증 2명이었다. 전체 환자의 연령은 49~87세이었고, 폐동맥고혈압 군에서 연령의 중간값과 사분위수 범위는 76(68~78)세로 폐동맥고혈압이 없는 군에 비해 유의하게 높았다. 성별, 혈청 creatinine, 폐기능, 동맥혈가스검사 결과 등은 모두 두 군간에 차이가 없었다. 전체 환자의 혈청 NT-proBNP 농도는 26~14778 pg/ml이었고, 수축

Table 3. Relationship between plasma NT proBNP levels and age, pulmonary function data, arterial blood gases and right ventricular systolic pressure

	NT-proBNP	
	Spearman correlation coefficients	<i>p</i> value
Age	0.431	0.020
FEV ₁	0.185	0.366
FVC	0.237	0.244
FEV ₁ /FVC	0.120	0.559
PaO ₂	0.214	0.266
PaCO ₂	0.160	0.406
RVSP	0.764	< 0.001

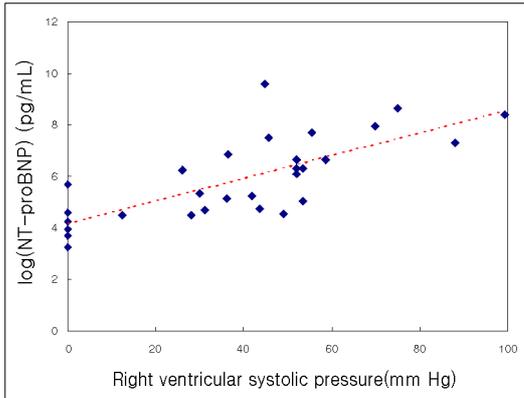


Fig. 1. Correlation between plasma NT proBNP level and right ventricular systolic pressure. That showed a linear correlation. Correlation coefficient: 0.783, *p* value < 0.001

기 폐동맥고혈압이 있는 경우 측정된 혈청 NT-proBNP 농도의 중간값과 사분위수 범위는 777.5(190.6~2162.0) pg/mL로 수축기 폐동맥고혈압이 없는 군 90.5(51.2~212.9) pg/mL보다 유의하게 높았다(Table 1).

도플러 심초음파검사로 측정된 지표들의 특성을 보면 좌심실 구혈율은 모든 환자에서 55% 이상이고, 우심실 수축기압은 중간값과 사분위수 범위가 52.0(44.9~58.6) mm Hg로 수축기 폐동맥고혈압이 있는 군에서 유의하게 높았다. 또한 우심실 비대, 심실간 중격의 편평화, 우심실 확장 소견은 차이

좋지 않아서 심초음파 지표를 측정하지 못한 한 명을 제외하고 수축기 폐동맥고혈압이 있는 경우에서만 관찰되었다(Table 2).

혈청 NT-proBNP 농도와 연령, 폐기능검사, 동맥혈가스검사 지표, 우심실 수축기압 등과의 상관성을 분석한 결과 혈청 NT-proBNP 농도는 연령, 우심실 수축기압과 상관성이 있는 것으로 나타났다(Table 3).

2. 혈청 NT-proBNP 농도와 심초음파검사 지표와의 상관성

로그 값으로 치환한 혈청 NT-proBNP 농도와 심초음파검사를 통하여 측정된 우심실 수축기압 사이에는 강한 선형 상관 관계가 있었다(Correlation coefficient: 0.783, *p*-value < 0.001, Fig. 1).

심초음파검사로 측정된 우심실 지표들 유무에 따라 혈청 NT-proBNP 농도를 비교한 결과 우심실 수축기압이 35 mm Hg를 초과하는 경우가 35 mm Hg이하인 경우와 비교하여 NT-proBNP 값이 의미 있는 차이가 있었다. 또한 우심실 비대, 심실간 중격의 편평화, 우심실 확대가 있는 군이 없는 군에 비해 NT-proBNP 농도가 의미있게 차이가 있었다(Table 4).

도플러 심초음파검사를 통해 얻은 지표들을 연

Table 4. The comparison of plasma NT proBNP level according to presence of various echocardiographic parameters

		NT proBNP(pg/mL)	Number	<i>p</i> value
RVSP* > 35 mm Hg	absence	90.5(51.2~212.9) [†]	11	0.0003
	presence	777.5(190.6~2162.0)	18	
RV [‡] hypertrophy	absence	169.1(90.5~505.9)	21	0.0049
	presence	1466.0(768.0~4450.0)	7	
IVS [§] flattening	absence	169.1(90.5~505.9)	21	0.0296
	presence	768.2(538.5~1844.0)	7	
RV dilatation	absence	179.9(90.5~522.2)	20	0.0136
	presence	1126.0(461.6~3306.0)	8	

*Right ventricular systolic pressure, [†] Plasma NT proBNP levels are expressed as the median and interquartile range. [‡] Right ventricular, [§] Interventricular septal

Table 5. Multiple regression analysis of the comparison of plasma NT proBNP level according to presence of echocardiographic parameters

	Regression coefficients	Standard error	p value	R ²
RVSP* > 35 mm Hg (n=18)	0.8155	0.235	0.002	0.5233
RV [†] hypertrophy (n=7)	0.8272	0.2457	0.0026	0.3968
IVS [‡] flattening (n=7)	0.6907	0.2649	0.0155	0.3149
RV dilatation (n=8)	0.7091	0.2489	0.0089	0.3427

*Right ventricular systolic pressure, [†] Right ventricular, [‡] Interventricular septal Plasma NT proBNP levels are corrected by age and gender using multiple regression analysis.

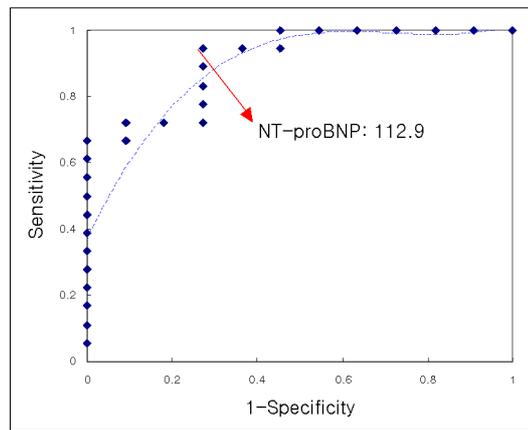
령, 성별에 따른 영향을 교정하기 위해 다중회귀분석을 하였다. 폐동맥고혈압을 반영할 수 있는 네 가지 우심실 지표들 중에서 우심실 수축기압이 결정계수(R²)가 0.5233으로 혈청 NT-proBNP 농도와 연관성이 가장 높은 것으로 나타났다(Table 5).

3. 폐동맥고혈압 유무에 대한 ROC 곡선

혈청 NT-proBNP 농도로 폐동맥고혈압 유무를 구별할 수 있는 능력을 알아보기 위해 ROC 곡선 분석을 하였다. 폐동맥고혈압을 진단하는데 있어 혈청 NT-proBNP의 cutoff 값을 112.9 pg/mL로 하였을 때 민감도는 94.4%, 특이도는 72.7% 이었다 (Fig. 2).

고 찰

국내에서는 아직도 폐결핵이 폐성심의 가장 흔한 원인으로 알려져 있는데 폐동맥고혈압은 장기적이고 점진적으로 우심실에 과다한 부하를 주어 우심실 비대와 부전, 그리고 결과적인 폐성심을 초래하게 한다. 국내의 경우 박 등¹¹이 만성폐성심 환자의 원인과 예후를 보고한 바에 의하면 폐결핵과 만성폐쇄성폐질환이 가장 흔한 원인이며, 1년 생존율은 57%, 3년 생존율은 34%에 불과하다. 본 연구에서도 대상 환자 29명 중에서 폐동맥고혈압으로 분류된 18명중 원인 질환으로 폐결핵이 8명으로



NT proBNP cutoff levels(pg/mL)	Sensitivity(%)	Specificity(%)
94.47	100.0	54.5
112.9	94.4	72.7
154.5	88.9	72.7
190.6	77.8	72.7

Fig. 2. Receiver-operating characteristic curve for various cutoff levels of plasma NT-proBNP between patients with and without pulmonary hypertension

44%를 차지하였다.

급성 호흡곤란 증세를 호소하는 환자를 대상으로 측정된 혈청 BNP 농도는 울혈성심부전을 진단하고 배제 하는데 유용한 표지자로 이용할 수 있으며, 좌심실부전 환자에서는 질병의 예후와도 관련이 있는 것으로 알려져 있다¹²⁻¹⁵. 우심실 과부하에 따른 혈청 BNP 농도에 대한 연구는 좌심실 과부하에 따른 연구에 비해 상대적으로 적는데, 만성

호흡부전 환자를 대상으로 한 연구에서 도플러 심초음파검사를 이용하여 확인한 폐동맥고혈압은 혈청 BNP 농도와 상관관계가 있고¹⁶, 우심도자술을 시행하여 측정된 혈청 BNP 농도는 평균 폐동맥압과 폐혈관저항 사이에 밀접한 상관관계가 있어서 우심실 과부하에 대한 지표라고 한다¹⁷. 그러므로 혈청 BNP 농도는 생화학적 표지자로서 좌심실부전 뿐 아니라 우심실부전과 폐동맥고혈압의 발현 여부 판단에 이용할 수 있다고 한다¹⁶⁻¹⁸. 따라서 본 연구에서는 BNP와 비교하여 측정이 용이하며 빠르게 진단할 수 있는 방법으로 새로운 생화학적 표지자인 NT-proBNP를 이용하여 폐동맥고혈압과의 상관성을 알아보고자 하였으며 연구 결과 혈청 NT-proBNP 농도가 폐동맥고혈압이 있는 군에서 유의하게 높고 우심실 수축기압과 양성 선형 상관관계를 보여 혈청 NT-proBNP 농도 측정이 폐동맥고혈압을 평가하는데 유용한 인자일 가능성을 보여주었다.

혈청 NT-proBNP 농도는 여성 및 고령에서 증가하는 것으로 알려져 있는데⁵ 본 연구에서는 연령과 상관관계가 있었으나 성별과는 무관하였다. 이러한 결과는 폐동맥고혈압이 있는 군의 연령이 유의하게 높아서 연령 증가에 따른 혈청 NT-proBNP 농도 증가가 폐동맥고혈압군의 높은 NT-proBNP 농도에 상대적으로 영향을 주었을 가능성이 있다. 또한 신기능이 저하된 경우 BNP 농도가 증가한다는 보고가 있어 신기능이 저하된 경우를 배제하기 위하여 본 연구에서는 신부전의 병력이 없으며 creatinine 수치가 높지 않은 환자만을 대상으로 하였다. 동맥혈가스검사의 경우 동맥혈 이산화탄소분압의 상승이 폐동맥압의 상승과 관련이 있다는 보고가 있으나 본 연구에서는 도플러 심초음파도를 통해 측정된 우심실 수축기압과 관련성을 보이지 않았다.

혈청 NT-proBNP 농도가 연령 및 성별에 영향을 받는다는 점과 연구 결과 폐동맥고혈압이 있는 군에서 유의하게 연령이 높은 것으로 나타나 연령

을 보정하여 혈청 NT-proBNP 농도와 우심실 수축기압이 35 mm Hg를 초과하는 경우 및 우심실 비대, 심실간 중격의 편평화, 우심실 확장이 있는 경우의 상관성에 대해 통계적인 유의성을 살펴본 결과 이러한 지표들 중에서 삼첨판 역류를 통해 예측한 우심실 수축기압이 35 mm Hg를 초과하는 경우가 혈청 NT-proBNP 농도와 가장 밀접한 상관관계가 있었다. 따라서 우심실 수축기압이 35 mm Hg를 초과하는 경우가 우심실 과부하를 시사하는 다른 지표에 비해 더 좋은 지표일 것으로 생각된다. 우심실 확장, 우심실 비대, 심실간 중격의 편평화 소견을 보이는 경우에도 폐동맥고혈압 발현의 지표로 이용이 가능할 것으로 생각되며 삼첨판 역류 소견을 판단하기 어려운 대상에게서 보조적인 지표로 진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구에서 도플러 심초음파검사로 측정된 우심실 수축기압이 99.3 mm Hg까지 높게 측정된 경우가 있었는데 우심실 수축기압과 로그값으로 치환한 혈청 NT-proBNP 농도가 양성 선형관계를 보였으며 다른 연구들^{16,17}에서 우심실부전 시의 측정된 혈청 BNP 값과 비교하여 상대적으로 혈청 NT-proBNP의 값이 14778 pg/ml 까지 높은 측정치가 나왔다는 점 들을 고려하면 대상환자를 좌심실 구혈율이 55% 초과하는 경우만으로 제한하였지만 높은 우심실 수축기압을 고려할 때 좌심실 이완기 충만 결손을 동반하여 결국 양측성 심부전이 동반되어 NT-proBNP 농도가 급격히 증가했을 가능성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 대상 환자수가 적었기 때문에 혈청 NT-proBNP 농도 cutoff 값 112.9 pg/mL를 폐동맥고혈압의 진단 기준으로 임상에 적용하기에는 어려움이 있을 것으로 생각되며, 정확도를 높이기 위해서 심초음파검사를 반복적으로 시행하지 못한 점과, 진행된 폐질환 환자에서는 심초음파검사를 통한 폐동맥고혈압의 예측이 종종 부정확하며 과

대 평가될 가능성이 있다고 하므로¹⁹ 심초음파검사로 측정된 우심실 수축기압이 폐동맥압과 직접적인 관련성이 있는지를 입증하기 위한 우심도자술을 시행하지 못한 한계점이 있다. 한편 BNP등 다른 생화학적 표지자들과 같이 연구하지 못하여 기존에 보고된 ANP나 BNP보다 NT-proBNP가 폐동맥고혈압에 대한 민감도, 특이도가 우수한 지에 대해 비교 분석하지는 못하였다.

앞으로 폐동맥고혈압이 있으면서 우심실부전이 있는 경우와 없는 경우에 혈청 NT-proBNP 농도가 유의한 수준의 차이가 있는지에 대한 추가적인 연구가 필요하며, 폐동맥고혈압의 위험인자가 있는 환자와 추적 관찰 중 급성 악화의 조기 진단 표지자로서 이용 가능한 지에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

만성호흡기질환 환자에서 폐동맥고혈압은 불량한 예후를 나타낸다. 접근성이 용이하고 비침습적인 방법으로서 혈청 NT-proBNP농도 측정이 폐동맥고혈압 진단에 유용성이 있는지 알아보기 위하여 본 연구를 진행하였다.

방 법 :

임상적으로 수축기 폐동맥고혈압이 의심되는 환자 29명을 대상으로 전기화학발광 면역분석법을 이용하여 혈청 NT-proBNP농도를 측정하였고, 동맥혈 가스검사, 혈청 생화학검사, 폐기능검사, 그리고 도플러 심초음파검사를 실시하여 우심실 수축기압을 통해 수축기 폐동맥압을 예측하였다.

결 과 :

로그 값으로 치환한 혈청 NT-proBNP농도와 수축기 폐동맥압과는 양성 선형 상관관계를 갖고 있었다 (Correlation coefficient: 0.783, p-value < 0.001). 혈청 NT-proBNP 농도는 우심실 수축기압, 우심

실 비대, 심실간 중격의 편평화, 우심실 확장과 유의한 관련이 있었다.

결 론 :

임상적으로 폐동맥고혈압을 의심하는 환자에서 혈청 NT-proBNP 농도 측정은 간단하게 폐동맥고혈압 유무를 알 수 있는 유용한 표지자로서 사용이 가능할 것으로 보이며, 이에 대한 추가 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Report of an expert committee. Chronic cor pulmonale: Clinical progress. Circulation 1963; 27:594-615.
2. 김신영, 김정호, 김동수, 권오현. 혈중 N-terminal pro-brain type natriuretic peptide 농도와 심초음파 검사 지표와의 상관관계. Korean J Lab Med 2003;23:82-7.
3. Zompatori M, Battaglia M, Rimondi MR, Battista G, Stambazzi C. Hemodynamic estimation of chronic cor pulmonale by Doppler echocardiography. Clinical value and comparison with other noninvasive imaging techniques. Rays 1997;22:73-93.
4. Schulz H, Langvik TA, Lund Sagen E, Smith J, Ahmadi N, Hall C. Radioimmunoassay for N-terminal probrain natriuretic peptide in human plasma. Scand J Clin Lab Invest 2001;61:33-42.
5. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. Reliability of N-terminal probrain natriuretic peptide assay in diagnostic of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. BMJ 2002;324:1498.
6. 장중현. 만성 저산소성 폐질환의 폐동맥고혈압

- 에 대한 심초음파 검사. 결핵 및 호흡기 질환 1999;46:846-55.
7. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography. 2nd Ed. St. Louis: W.B. Saunders Company; 2000. p. 120-9.
 8. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691-700.
 9. Tutar E, Kaya A, Gulec S, Ertas F, Erol C, Ozdemir O, et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in chronic cor pulmonale. *Am J Cardiol* 1999;83:1414-7.
 10. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111:209-17.
 11. 박용인, 김상현, 하재경, 김성호, 안병재, 배우형, 등. 만성폐성심의 원인 질환 및 예후 인자에 관한 연구. 결핵 및 호흡기 질환 1999;47:609-17.
 12. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
 13. Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001;120:2047-50.
 14. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal probrain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310:193-7.
 15. 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.
 16. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999;93:507-14.
 17. Ishii J, Nomura M, Ito M, Naruse H, Mori Y, Wang JH, et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta* 2000;301:19-30.
 18. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998;113:576-83.
 19. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735-40.