

만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 뇌나트륨이노펩티드와 폐동맥압과의 상관관계에 관한 연구

¹서울대학교 의과대학 내과학교실 및 폐연구소, ²분당 서울대학교병원 폐센터
황용일¹, 박근민¹, 권성연^{1,2}, 윤호일^{1,2}, 이춘택^{1,2}, 한성구¹, 심영수¹, 이재호^{1,2}

Correlation Between NT-proBNP and Pulmonary Arterial Pressure in COPD Patients

Yong Il Hwang, M.D.¹, Geun Min Park, M.D.¹, Sung Youn Kwon, M.D.^{1,2}, Ho Il Yoon, M.D.^{1,2},

Choon-Taek Lee, M.D.^{1,2}, Sung Koo Han, M.D.¹, Young Soo Shim, M.D.¹, Jae Ho Lee, M.D.^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine, Lung Institute of Seoul National University Medical Research Center; ²Medicine and Respiratory Center, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Background: Pulmonary hypertension is one of the cardiovascular complications of in COPD. However, a diagnosis of pulmonary hypertension requires an invasive test, such as right heart catheterization. NT-proBNP is a cardiac hormone that is elevated when a cardiac volume or pressure overload is present. It was hypothesized that NT-proBNP might play a role in detecting of pulmonary hypertension in COPD patients.

Method: The 31 COPD patients, who underwent all of NT-proBNP, echocardiography, and spirometry in Seoul National University Bundang Hospital during the period from November 2003 to July 2005, were retrospectively analyzed.

Result: Of the 31 COPD patients, 9 patients had pulmonary hypertension. A significant positive correlation was observed between the NT-proBNP and pulmonary arterial pressure ($r=0.589$, $p=0.002$). However, there was no significant correlation observed between the FEV₁ and NT-proBNP and FEV₁ and pulmonary arterial pressure.

Conclusion: NT-proBNP might indicate the presence of pulmonary hypertension in COPD patients.
(*Tuberc Respir Dis* 2007; 63: 346-352)

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Pulmonary hypertension, Natriuretic peptide, NT-proBNP.

서 론

만성 폐쇄성 폐질환은 만성 기도 염증 및 진행성 기류 폐쇄를 특징으로 하는 질환으로 중요한 사망 원인의 하나이며 많은 만성 질환 중에서 유병률과 사망률이 증가하고 있는 질환이다¹. 국내에서 실시한 전국 실태 조사 결과 45세 이상 성인의 17.2%가 만성 폐쇄성 폐질환에 이환 되어 있다고 보고된 바 있다². 만성 폐쇄성 폐질환은 폐 이외의 다른 장기에도 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다³. 폐동맥 고혈압은 만성 폐쇄성 폐질환의 중요한 심혈관계 합병증으로 운동 능

력의 저하를 가져 올 뿐 아니라^{4,5} 나쁜 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{3,6-9}. 폐 이식을 기다리는 말기 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 25%에서 폐동맥 고혈압이 동반되어 있는 것으로 알려져 있고¹⁰ 경증 또는 중등도의 저산소혈증이 동반된 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 경우에 6년 동안 25%의 환자에서 새롭게 폐동맥 고혈압의 발생하는 것으로 알려져 있다¹¹.

폐동맥 고혈압의 확진을 위해서는 우심도자법과 같은 침습적인 방법이 요구되나 모든 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 실행하기는 어려운 것이 현실이다. 최근에는 심장 초음파 검사가 폐동맥 고혈압의 진단에 많이 이용되는데^{12,13} 일회성 검사로 폐동맥 고혈압을 배제하기 위해서는 도움이 되나¹⁰ 지속적으로 추적 검사로 이용하기에는 고가 장비와 전문 인력의 필요, 비싼 검사료 등의 여러 가지 제한점이 있다. 따라서 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 폐동맥 고혈압의 발생을 조기에 예측, 진단할 수 있는 새로운 검사가 필요한 실정이다.

Address for correspondence: **Jae Ho Lee, M.D.**
Medicine and respiratory center, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Goomi-dong, Bundang-gu, Seongnam, Gyeonggi, 463-707, Korea
Phone: 82-31-787-7011, Fax: 82-31-787-4052
E-mail: jhlee7@snubh.org
Received: Jun. 14. 2007
Accepted: Oct. 24. 2007

뇌나트륨이뇨펩티드(B-type Natriuretic Peptide, BNP)는 나트륨이뇨펩티드 중의 한 종류로서 심장의 용적 및 압력 과부하가 있을 때 생산이 증가 되는 것으로¹⁴ 2000년도에 미국 식품 의약품 안전청에서 울혈성 심부전의 진단, 예후, 치료에 대한 검사법으로 승인 받았다¹⁵. 또한 뇌나트륨이뇨펩티드는 폐성심이 동반된 만성 호흡부전 환자, 원발성 폐동맥 고혈압, 폐혈전색전증과 같이 우심에 압력 과부하가 있는 상황에서 증가되어 있음이 알려져 있다¹⁴.

뇌나트륨이뇨펩티드는 전구 물질인 proBNP상태로 존재 하다가 분비가 되기 시작하면 N-말단 부분이 떨어져 나가면서 호르몬 활성이 있는 BNP와 활성이 없는 NT-proBNP로 나뉘게 되는데 NT-proBNP는 BNP보다 안정적으로 높은 농도로 혈중에 존재하고 방치 했을 때도 분해가 적게 되는 것으로 알려져 있다^{15,16}.

저자들은 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 폐동맥 고혈압의 진단에 있어 뇌나트륨이뇨펩티드의 농도 측정의 유용성을 알아보고자 폐동맥압과 뇌나트륨이뇨펩티드와의 상관 관계를 분석하였다.

연구 대상 및 방법

2003년11월부터 2005년 7월까지 호흡 곤란을 주소로 분당서울대학교병원 폐센터에 내원하여 GOLD 진료 지침에 따라 1초율(FEV₁/FVC)이 0.7 미만으로 만성 폐쇄성 폐질환으로 진단 받고 폐기능 검사를 시행하고 1 주 이내에 단순 흉부 촬영, 뇌나트륨이뇨펩티드(NT-proBNP), 심장 초음파 검사를 모두 시행 받은 환자들을 대상으로 후향적으로 연구를 시행하였다.

2명의 임상외과가 대상 환자들의 의무 기록을 분석하여 대상 환자들의 연령, 성별, 흡연력 등의 기본적인 인구학적 특성과 동반 질환의 유무를 확인하였다. 허혈성 심질환, 울혈성 심부전, 심방 세동, 폐 색전증 등과 같이 뇌나트륨이뇨펩티드가 상승될 수 있다고 알려져 있는 동반 질환을 가진 환자들과 흉부 방사선 검사에서 결핵에 의한 폐 손상이 관찰되는 환자들은 분석 대상에서 제외하였다. 즉, 좌심실 구혈률이 정상이고 동반 질환이 없는 만성 폐쇄성 폐질환 환자들

중 분석 대상이 되었다.

심장 초음파 검사는 심장 내과 전문의가 시행하였으며 폐동맥압은 삼첨판 역류 속도로부터 추정하여 결정하였다 [폐동맥압 = 우심실 수축기압 = 삼첨판간 압력차 + 우심방압, 삼첨판간 압력차 = $4 \times (\text{최대 삼첨판 역류제트 속도})^2$]. 이렇게 구해진 폐동맥압이 40 mmHg 이상을 폐 동맥 고혈압으로 정의하였다^{17,18}.

분석 대상 환자들의 GOLD 진료 지침에 따른 만성 폐쇄성 폐질환의 병기에 따른 뇌나트륨이뇨펩티드의 차이와 1초간 노력성 폐활량(FEV₁)을 1.0 L를 기준으로 나누었을 때의 뇌나트륨이뇨펩티드의 차이, 그리고 폐동맥 고혈압 유무에 따른 뇌나트륨이뇨펩티드의 차이를 알아 보았다. 뇌나트륨이뇨펩티드 값과 폐동맥압, 1초간 노력성 폐활량, 흡연량과의 상관관계를 알아 보았고 폐동맥 고혈압의 진단을 위한 뇌나트륨이뇨펩티드의 임계값을 구하기 위해 수신자판단특성 곡선(receiver-operating characteristics, ROC curve)을 그린 후 민감도와 특이도가 최대가 되는 점을 구하였다.

통계처리는 윈도우형 SPSS(version 12) 통계 프로그램을 사용하였다. GOLD 병기, 1초간 노력성 폐활량 1.0 L 기준, 폐동맥 고혈압 유무에 대한 뇌나트륨이뇨펩티드의 차이에 대해서는 비모수적 검정 법인 Mann-Whitney U test를 시행하였다. 뇌나트륨이뇨펩티드와 1초간 노력성 폐활량, 폐동맥압, 흡연량 사이의 상관관계는 뇌나트륨이뇨펩티드의 로그값을 이용하여 Pearson 상관계수를 구하였다. 0.05 미만의 p 값을 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Total (n=31)	
Median age (range)	70 years (49-82)
Mean FEV ₁ (L)	1.12 ± 0.59
FEV ₁ < 1 L (subjects)	18
FEV ₁ ≥ 1 L (subjects)	13
Mean FEV ₁ (% of predicted value)	50.7 ± 21.1
Mean Smoking amount (pack-years)	29.3 ± 24.8
GOLD stage 1 / 2 / 3 / 4 (subjects)	4 / 14 / 6 / 7
Mean NT-proBNP level (pg/mL)	506.0 ± 1513.8
Mean pulmonary arterial pressure (mmHg)	40.7 ± 15.4

Table 2. NT-proBNP , PAP according to the GOLD stage

	GOLD 1 (n=4)	GOLD 2 (n=14)	GOLD 3 (n=6)	GOLD 4 (n=7)
NT-proBNP (pg/mL)*	297.3 ± 357.2	801.5 ± 2227.2	264.6 ± 455.4	241.1 ± 302.0
PAP (mmHg)*	35.3 ± 6.1	40.7 ± 14.6	38.0 ± 17.5	46.6 ± 21.0
No. of PH (subjects)	1	4	2	2

PAP: Pulmonary Arterial Pressure; PH: pulmonary Hypertension.

*p > 0.05.

결 과

1. 대상환자의 특성

연구 기간 동안 총 51명의 만성 폐쇄성 폐질환 환자가 흉부 방사선 검사와 뇌나트륨이뇨펩티드, 심장 초음파 검사를 모두 시행 받았다. 이 중 울혈성 심부전, 심방 세동과 같이 뇌나트륨이뇨펩티드의 상승을 가져올 수 있는 기저 질환을 가진 환자와 흉부 방사선 검사에서 결핵에 의한 폐 손상이 관찰되는 20명을 제외하고 31명의 환자가 분석 대상에 포함되었다. 환자들의 나이의 중앙값은 70세이었으며 남자가 22명, 여자가 9명이었다. 총 29명에서 흡연력이 확인 되었으며 이 중 흡연자는 11명, 과거 흡연자는 10 명, 비흡연자가 8명이었고, 평균 흡연량은 29.3 ± 24.8 갑년이었다. 1초간 노력성 폐활량의 평균값은 1.12 ± 0.59 L (정상 예측치의 50.7 ± 21.1 %)이었다. GOLD 진료 지침에 따른 환자 분포는 각 병기별로 4명, 14명, 6명, 7명이었다. 1초간 노력성 폐활량이 1 L 미만인 환자는 18명, 1 L 이상인 환자는 13명 있었다. 폐동맥압이 40 mmHg 이상으로 폐동맥 고혈압이 있는 환자는 9명 (26.7%)이었다.

대상 환자들의 뇌나트륨이뇨펩티드의 평균값은 $506.0 \pm 1,513.2$ pg/mL (범위 6.20-8,505 pg/mL)이었다. 심초음파 검사에서 삼첨판 역류 속도로 추정된 폐동맥압의 평균은 40.7 ± 15.4 mmHg이었다(Table 1).

2. 폐기능과 뇌나트륨이뇨펩티드, 폐동맥압과의 상관관계

GOLD 병기에 따른 뇌나트륨이뇨펩티드와 폐동맥압은 통계적인 유의성이 관찰되지 않았었다.(Table 2)

Table 3. NT-proBNP , PAP according to the FEV₁ level

	FEV ₁ < 1L (n=18)	FEV ₁ ≥ 1L (n=13)
NT-proBNP (pg/mL)*	711.4 ± 1970.6	221.6 ± 268.5
PAP (mmHg)*	43.7 ± 18.8	36.5 ± 7.9
No. of PH (subjects)*	6	3

PAP: Pulmonary Arterial Pressure; PH: pulmonary Hypertension.

*p > 0.05.

Table 4. Correlation of FEV₁ and NT-proBNP, pulmonary arterial pressure

	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (% of predicted value)
Log (NT-proBNP)	r=-0.259	r=0.065
Pulmonary arterial pressure	r=-0.183	r=-0.128

r: Pearson's correlation coefficient.

All p > 0.05.

또한 1초간 노력성 폐활량 1 L를 기준으로 차이를 알아 보았을 때도 통계적 유의성은 관찰되지 않았으며 폐동맥 고혈압의 발생빈도도 통계적인 유의성은 관찰되지 않았다(Table 3).

1초간 노력성 폐활량과 폐동맥압 사이에는 유의한 상관 관계가 관찰되지 않았으며 뇌나트륨이뇨펩티드와 1초간 노력성 폐활량 사이에도 유의한 상관관계는 관찰할 수 없었다(Table 4).

3. 뇌나트륨이뇨펩티드과 폐동맥압

삼첨판 역류 속도로부터 추정된 폐동맥압이 40 mmHg 이상인 폐동맥 고혈압이 있는 환자는 연구 대상 중 9명(26.7%)이었다. 폐동맥 고혈압이 있는 환자들의 뇌나트륨이뇨펩티드의 값은 폐동맥 고혈압이 없는 환자들에 비해 통계적으로 의미 있게 높게 측정되

Table 5. NT-proBNP, FEV₁ vs. pulmonary hypertension

	Pulmonary hypertension (+) (n=9)	Pulmonary hypertension (-) (n=22)
NT-proBNP (pg/mL)*	1,350.2 ± 2,711.4	160.6 ± 200.0
FEV ₁ (L)	1.05 ± 0.56	1.14 ± 0.60
FEV ₁ (% of predicted value)	51.1 ± 20.4	50.5 ± 21.9

* p=0.013.

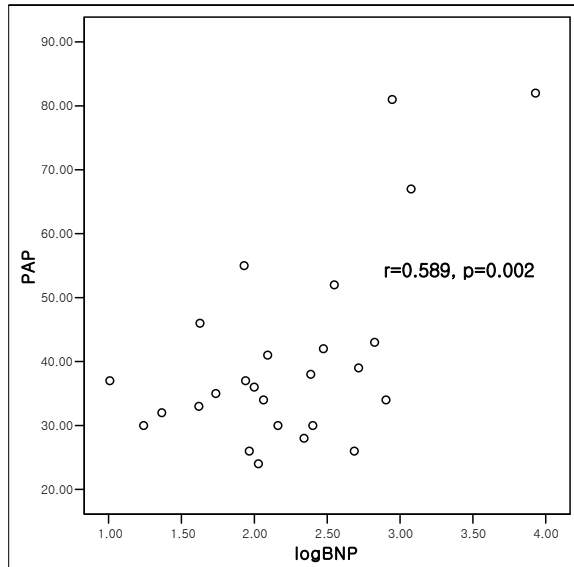


Figure 1. Correlation of NT-proBNP and pulmonary arterial pressure.

었으나 폐기능 검사 결과에서는 차이가 관찰되지 않았다(Table 5).

폐동맥압과 뇌나트륨이노펩티드와의 상관 관계를 알아 보기 위해 뇌나트륨이노 펩티드의 로그값을 취하여 Pearson 상관 계수를 구하였을 때 유의한 양의 상관 관계를 나타내었고($r=0.589$, $p=0.002$) 이를 연령으로 보정 하였을 때에도 양의 상관 관계가 유지 되었다($r=0.566$, $p=0.003$) (Figure 1).

4. 수신자판단특성곡선 (receiver-operating characteristics, ROC curve)

뇌나트륨이노펩티드가 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 폐동맥 고혈압의 발생을 알아 보는 선별 검사로서의 역할을 알아 보기 위하여 수신자판단특성곡선 (receiver-operating characteristics, ROC curve) 을

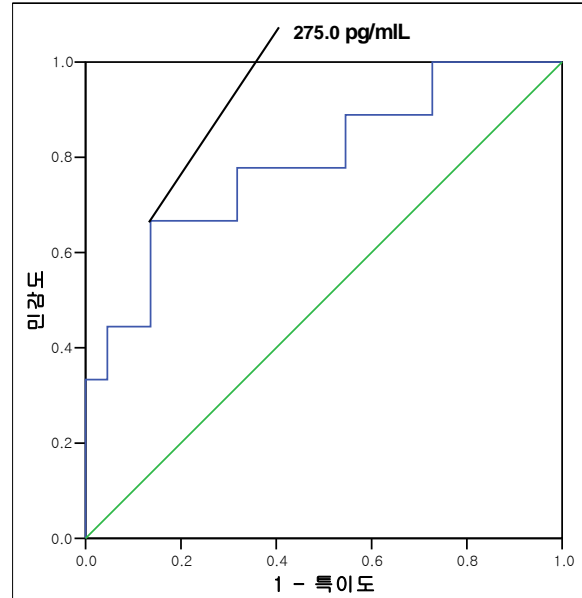


Figure 2. ROC curve.

이용하여 임계값(cutoff value)을 구하였다. 민감도를 어느 정도 유지하면서 최대한의 특이도를 얻을 수 있는 값을 구하였으며 뇌나트륨이노펩티드 값이 275.0 pg/mL일 때 민감도 66.7%, 특이도 86.4%가 얻어졌다 (Figure 2).

고 찰

폐동맥 고혈압은 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 자연 경과 중에서 비교적 흔히 보게 되는 심혈관계 합병증이다^{3,6,7}. 만성 폐쇄성 폐질환에 동반되는 폐동맥 고혈압은 일반적으로는 경증 또는 중등도인 경우가 많지만^{19,20} 급성 호흡 부전으로 입원한 병력이 있는 환자에서는 중증의 폐동맥 고혈압이 동반되는 경우가 드물지 않고⁵ 나쁜 예후와 관련이 있음이 알려져 있다^{3,6,7}. 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 폐동맥 고혈압의

발생 빈도는 보고마다 차이가 있지만^{6,21} 최근의 연구들에서는 약 25%의 발생 빈도를 보고하고 있다^{10,11}. 폐동맥 고혈압의 확진을 위해선 우심도자법과 같은 침습적인 방법이 필요하나 최근에는 심장 초음파 검사가 폐동맥 고혈압의 진단에 이용되고 있다^{12,13}. 전통적으로 심장 초음파 검사에서 측정된 삼첨판 역류 속도로부터 추정된 폐동맥압이 35 mmHg를 넘으면 폐동맥 고혈압이 있다고 판정해 왔으나 50세 이상에서는 정상인에서도 6%의 대상에서 폐동맥압이 40 mmHg를 초과함이 알려져 있어^{17,18} 본 연구에서는 폐동맥압이 40 mmHg를 초과하는 경우를 폐동맥 고혈압이 있다고 정의하였고, 대상 환자의 26.7%에서 폐동맥 고혈압이 동반되어 있었다.

만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 폐동맥 고혈압의 발생 빈도는 병이 진행할수록 증가하는 것으로 알려져 있다. 초기의 연구에서 1초간 노력성 폐활량이 1 L 미만인 경우에는 40%의 환자에서 폐동맥 고혈압이 동반되고 0.6 L 이하인 환자에서는 그 빈도가 70%까지 상승됨이 보고되었지만^{22,23} 본 연구에서는 1초간 노력성 폐활량 1 L를 기준으로 나누었을 때 폐동맥 고혈압의 발생 빈도는 통계적인 유의성이 관찰되지 않았다. 뇌나트륨이노펩티드의 값도 1초간 노력성 폐활량이 1 L 미만인 군에서 더 높게 측정되었지만 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. 또한 GOLD 병기에 따른 폐동맥 고혈압의 빈도나 뇌나트륨이노펩티드의 값도 통계적 유의성이 관찰되지 않았다.

뇌나트륨이노펩티드는 다양한 원인에 의해 폐동맥 고혈압이 발생했을 때 우심실의 기능 부전에 비례해서 상승됨이 알려져 있다^{14,24-27}. 하지만 만성 폐쇄성 폐질환 환자만을 대상으로 하여 폐동맥 고혈압 유무와 뇌나트륨이노펩티드 값의 상승 여부에 대해서는 알려진 바가 없다. 본 연구에서 폐동맥 고혈압이 있는 만성 폐쇄성 폐질환 환자들의 뇌나트륨이노펩티드의 값이 폐동맥 고혈압이 없는 환자들보다 통계적으로 유의하게 높게 측정되었다. 또한 폐동맥압과 뇌나트륨이노펩티드 사이에 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 관찰할 수 있었다. 뇌나트륨이노펩티드가 고령자에서도 상승됨이 알려져 있어²⁸ 연령을 보정하였을 때도 이 상관 관계는 통계적 유의성을 유지하였다.

비록 본 연구에서 폐기능 검사와 뇌나트륨이노펩티드 검사가 같은 날 시행되지는 않았지만 본 연구에서 측정된 NT-proBNP의 긴 반감기를 고려하면^{15,16} 폐기능 검사 시행 당시의 뇌나트륨이노펩티드를 반영한다고 해석하는 데는 무리가 없을 것으로 생각된다.

본 연구는 대상 환자가 수가 적고 대상 환자의 혈중 산소 분압을 알 수 없어 뇌나트륨이노펩티드의 임계값인 275.0 pg/mL을 폐동맥 고혈압의 진단에 바로 적용하는 무리가 따를 것으로 보인다. 하지만 다른 동반 질환이 없는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 뇌나트륨이노펩티드의 수치가 상승 되어있을 경우 폐동맥 고혈압을 의심할 수 있는 선별 검사로서의 역할은 있을 것으로 생각된다.

결론적으로, 좌심실의 기능이 정상인 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 폐동맥 고혈압이 있는 만성 폐쇄성 폐질환 환자는 폐동맥 고혈압이 없는 환자들보다 높은 뇌나트륨이노펩티드 값을 보였고 폐동맥압과 뇌나트륨이노펩티드 사이에 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 관찰할 수 있었다. 하지만 만성 폐쇄성 폐질환 환자들의 병기를 구분하는데 사용되는 1초간 노력성 폐활량은 폐동맥 고혈압의 유무와는 상관이 없었으며 또한 폐동맥압과의 상관 관계도 관찰할 수 없었다. 뇌나트륨이노펩티드의 수치가 275.0 pg/mL일 때 민감도 66.7%와 특이도 86.4%가 얻어졌으며 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 뇌나트륨이노펩티드가 폐동맥 고혈압 발생에 대한 선별 검사로서의 역할을 할 수 있을 것으로 기대 된다. 하지만 본 연구는 폐동맥압을 우심도자법인 아닌 심장 초음파 검사를 통해서 추산하여 정확한 폐동맥압이 측정되지 않았고 대상 환자의 수가 적은 후향적 연구이기 때문에 이러한 결과를 바로 적용 하기에는 제한점을 지닌다. 향후 정확한 폐동맥압을 측정할 수 있는 검사법을 가지고 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 전향적인 연구가 시행되어야 할 것이다.

요 약

연구 배경: 폐동맥 고혈압은 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 중요한 심혈관계 합병증이다. 뇌나트륨이노

펩티드는 허혈성 심질환과 심부전의 경우에서 진단적 효율성과 예후 예측인자로서의 효율성이 잘 알려져 있고 우심에 압력 과부하가 있는 상황에서도 증가된다. 뇌나트륨이노펩티드의 측정이 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 폐동맥 고혈압의 진단에 유용성이 있는지 알아보려고 폐동맥압과 뇌나트륨이노펩티드와의 상관관계를 분석하였다.

연구 방법: 의무 기록 분석을 통하여 뇌나트륨이노펩티드, 심초음파, 폐기능 검사를 모두 실시한 만성 폐쇄성 폐질환 환자들을 대상으로 연구를 수행하였다. 뇌나트륨이노펩티드(NT-proBNP), 폐동맥압(PAP), 1초간 노력성 폐활량(FEV₁)과의 상관관계를 분석하였다.

결 과: 총 31명의 환자가 분석에 포함되었으며 폐동맥 고혈압이 동반된 환자는 9명(26.7%)이었다. 폐동맥압과 뇌나트륨이노펩티드 사이에 유의한 상관관계가 관찰되었다($r=0.589, p=0.002$).

결 론: 뇌나트륨이노펩티드는 만성 폐쇄성 폐질환 환자들에서 동반된 폐동맥 고혈압의 진단에 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization. Global initiative for chronic obstructive lung disease: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA [revised 2006]. Available from: URL: <http://www.goldcopd.com>
2. Kim DS, Kim YS, Jung K-S, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:842-7.
3. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
4. Higenbottam T. Pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: a case for treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:12-9.
5. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:20-2.
6. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
7. Naeije R, Barbera JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care* 2001;5:286-9.
8. Weitzenblum E, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD: is it a distinct disease? *Chest* 2005;127:1480-2.
9. Lee-Chiong Jr TL, Matthay RA. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:263-72.
10. 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.
11. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219-24.
12. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest* 2005;127:1836-43.
13. Kim NH. Diagnosis and evaluation of patient with pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004;22:367-73.
14. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and right heart. *Chest* 2004;126:1330-6.
15. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24:341-56.
16. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004;50:33-50.
17. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary arterial systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797-802.
18. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:40S-7S.
19. Voelkel NF, Cool CD. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003;46:28S-32S.
20. Chaouat A, Bugnet A, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-94.
21. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE; National Emphysema Treatment Trial

- (NETT) Research Group. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:314-22.
22. Mitchell RS, Vincent TN, Ryan S, Filley GF. Chronic obstructive bronchopulmonary disease, IV: The clinical and physiological difference of chronic bronchitis and emphysema. *Am J Med Sci* 1964;247:513-7.
23. Renzetti AD Jr, McClement JH, Litt BD. The Veterans Administration cooperative study of pulmonary function, 3. Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1966;41:115-29.
24. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70.
25. 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.
26. 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 evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta* 2000;301:19-30.
27. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202-8.
28. Ueda R, Yokouchi M, Suzuki T, Otomo E, Katagiri T. Prognostic value of high plasma brain natriuretic peptide concentrations in very elderly persons. *Am J Med* 2003;114:266-70.
-