ORIGINAL ARTICLE
Korean Circulation J 2006;36:526-534
ISSN 1738-5520
ⓒ 2006, The Korean Society of Circulation

급성 심근경색 이후 B-Type Natriuretic Peptide(BNP) 농도의 조기 변화와 예후 표지자로서의 의의

연세대학교 원주의과대학 순환기내과학교실,[1] 예방의학과학교실,[2] 응급의학과학교실[3]
최현민[1] · 유병수[1] · 유호열[1] · 고상백[2] · 장세진[2]
황성오[3] · 김장영[1] · 이승환[1] · 윤정한[1] · 최경훈[1]

The Early Changing Pattern of the B-Type Natriuretic Peptide Concentration and its Significance as a Prognostic Marker after Acute Myocardial Infarction

Hyunmin Choe, MD[1], Byung-Su Yoo, MD[1], Ho-Yeol Ryu, MD[1], Sang-Baek Koh, MD[2],
Sei-Jin Chang, MD[2], Sung-Oh Hwang, MD[3], Jang-Young Kim, MD[1],
Seung-Whan Lee, MD[1], Junghan Yoon, MD[1] and Kyung-Hoon Choe, MD[1]
[1]Department of Cardiology, [2]Preventive Medicine and [3]Emergency Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The BNP concentration varies considerably after the onset of AMI, and this makes it difficult to determine the right time to measure the BNP as a valid prognostic marker. The aim of this study was to examine the early changing patterns of BNP and to decide on the suitable time for measuring the BNP as a prognostic marker after the onset of AMI. **Subjects and Methods :** From Feb 2002 to May 2005, we analyzed the changing patterns of BNP in 321 AMI patients. BNP (Triage®) was measured at the acute phase (≤24 hr), the early phase (2 to 6 day), the late phase (1 to 4 week) & the long-term phase (>4 week) after the onset of AMI. The end points were major adverse cardiac events (MACE) and cardiovascular death (CVD). **Results :** The mean BNP was 306.2±802.8 at the acute phase (mean: 9.5 hours), 251.9±592.8 at the early phase (mean: 5.1 days), 103.1±172.9 at the late phase (mean: 26.8 days) and 179.7±353.3 pg/mL at the long-term phase (mean: 45.9 days). There were no significant differences of the demographic factors between the MACE and Non-MACE group. Multivariative analysis showed that early phase BNP (p=0.007) and male gender (p=0.009) were significant risk factors for MACE. The early phase BNP (p=0.037) and age (p=0.022) were the significant risk factors of CVD. On the ROC curve, the early phase BNP for predicting the CVD risk was 186 pg/mL (AUC=0.87, p<0.001). The Kaplan-Meier survival curve showed that the survival rate was higher for the patients with an early phase BNP<186 pg/mL than it was for those patients with a BNP≥186 pg/mL (p=0.000). **Conclusion :** The early levels or changing patterns of the BNP concentrations following AMI showed different patterns of change depending on several prognostic factors. The early phase (2 to 6 day) BNP concentration after the onset of AMI could be used as a significant prognostic marker. **(Korean Circulation J 2006;36:526-534)**

KEY WORDS : B-type natriuretic peptide ; Myocardial infarction ; Prognosis.

논문접수일 : 2006년 2월 20일
수정논문접수일 : 2006년 5월 16일
심사완료일 : 2006년 6월 28일
교신저자 : 유병수, 220-701 강원도 원주시 일산동 162 연세대학교 원주의과대학 순환기내과학교실
전화 : (033) 741-0917 · 전송 : (033) 741-1219 · E-mail : yubs@yonsei.ac.kr

서 론

B-type natriuretic peptide(이하 BNP)는 급성 심근경색증을 포함한 급성 관동맥 증후군 환자와[1] 만성 울혈성 심부전 환자에서 분비가 증가하며[2] 임상 예후의 지표로 매우 중요한 인자임이 확인 되었다.[3-6] 혈중 BNP 농도는 심근 허혈 범위와[7] 좌심실 기능 장애 정도에 비례하여 증가한다고 알려져 있으며[8-10] 급성 심근경색 이후 좌심실 확장은 경색부위의 확장과 비 경색부위의 용량 과부하에 따른 장력의 증가로 인해 발생되고[11] 임상적인 심부전으로 발전한다. 이에 따라 BNP 농도는 빠르고 급격한 상승을 보여주며,[12] 임상 양상과 심부전 정도에 따라 시간대별로 다양한 이분형 분포를 나타내는 것으로 보고되었다.[13][14]

최근 대규모 급성 관동맥 증후군 환자들을 대상으로 한 연구에서 72시간 이내 NT pro-BNP 농도가 새로 상승되거나 상승이 지속되는 경우 30일 이내 주요 심혈관계 사건(major adverse cardiac event 이하 MACE) 발생 가능성이 매우 높다고 보고하였고[14] 다른 연구들에서는 각각 급성 심근경색 이후 72~120시간 사이에 측정한 BNP 농도가 예후와 연관이 있고,[6][16] 급성 심근경색 이후 3~4주 기간 동안 측정한 BNP 농도가 예후와 밀접한 연관이 있음을 보고 하였다.[4][13] 그러나 급성 심근경색 이후 어느 시간대에 측정된 농도가 실제 예후와 관련이 있는가에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 따라서 본 연구는 급성 심근경색 환자에서 BNP 농도의 조기 변화 양상을 관찰하고 측정된 BNP 농도가 위험 및 예후 인자로서 의미가 있는지 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자

2002년 6월부터 2005년 5월까지 본원에서 흉통 발생 시간 24시간 이내로 내원하여 급성 심근경색 진단 하에 입원 치료를 받은 환자 516명 중 혈중 BNP 농도를 측정한 연속적인 321명의 환자를 대상으로 후향적 조사를 시행 하였으며 비 ST분절상승 심근경색 환자와 신기능 이상(Cr〉1.5 mg/dL) 또는 신증후군 환자, 간경화 환자, 내원 시 이미 심폐 소생술을 시행 받은 환자, 그리고 외래 추적 관찰이 되지 않았던 195명은 제외하였다. 급성 심근경색의 진단은 전형적인 흉통, 심전도상 2개 이상의 연속된 사지유도 또는 흉부유도에서의 1 mm 이상의 ST분절 상승, 그리고 심근 Troponin I 혹은 creatinine kinase MB(이하 CK-MB) 효소 수치의 상승이 동반된 경우 3가지 항목 중 2가지 이상의 항목을 만족할 경우에 진단하였다.

급성 심근경색 환자의 검사 및 치료

급성 심근경색의 치료는 흉통 시작 12시간 이내에 내원한 경우, 일차적 관상동맥 중재시술 혹은 혈전용해 치료를 시행하였고, 흉통 시작 12시간 이후에 내원한 경우, 선택적 관상동맥 중재시술 혹은 중재시술이 불가능한 경우에는 보존적 치료만 하였다. 심초음파도 검사는 최초 입원 시 3일 이내(평균 1.56일)와 외래 추적 검사 기간(평균 3.8개월)에 실시하였고 M-mode상 이완기말과 수축기말의 좌심실 내경 및 좌심실 구혈율을 측정하고, 국소적 심실벽운동 분석은 16분절법을 사용하여 정상 또는 과운동은 1점, 저운동 2점, 무운동 3점, 역운동 4점, 심실류는 5점으로 국소적 심실벽 운동 점수를 주었고 각 분절의 점수를 모두 합한 다음 분절수로 나누어 wall motion score index(이하 WMSI)를 측정하였다.[17] 또한 심실의 이완기능은 간헐파 도플러를 이용한 승모판 혈류 속도측정을 통하여 E/A 비와 deceleration time(이하 DT)을 측정하고 폐정맥 혈류 속도인 수축기 좌심방의 이완기(PVs1) 및 승모판 하강기(PVs2) 속도, 확장기(PVd) 그리고 심방수축시 역행(PVa) 혈류 속도를 같이 측정하여 평가하였다. 승모판 혈류 E/A 비가 1~2, DT이 160~240 msec, PVs2≥PVd시 정상 유입(normal filling), E/A비가 〈1, DT 〉240 msec, PVs2 〉PVd시 이완장애(impaired relaxation), E/A 비가 1~1.5, DT 160~200 msec, PVa 〉35 cm/sec시 가성정상(pseudonormalization), 그리고 E/A 〉1.5, DT 〈160 msec, PVs2 〈 PVd시 제한성 유입(restrictive filling)으로 평가하였다. 수축기 심부전(systolic heart failure 이하 SHF)은 좌심실 구혈률 40% 미만으로 정의하였다. 그 외에 심근 효소 수치는 Troponin I와 CK-MB를 최초 내원 당시에 측정하였다.

혈중 BNP 농도 측정

혈중 BNP농도 측정은 최초 내원 당시 모두 측정하였고 이후 추적 관찰 시간대별로 BNP 농도를 재차 측정하였다. 급성 심근경색 이후 심실 재형성 시기에 따라 최초 내원 24시간 이내를 급성기(acute phase), 2일에서 6일까지를 초기 추적기(early phase), 1주에서 4주 이내를 후기 추적기(late phase), 그리고 4주 이상을 장기 추적기(long-term phase)로 나누어 정의 하였다. BNP측정은 전혈 혹은 최소 EDTA가 포함된 시험관에 3~5 mL 혈액을 채취한 후 BNP kit(Triage®, Biosite, San Diego, USA)를 이용하여 형광면역 측정법으로 정량적인 값을 산출 하였으며, 측정치의 하한값은 5 pg/mL 이었고, 상한값은 5,000 pg/mL이었다.

추적 관찰

본 연구는 후향적으로 대상 환자의 임상 경과를 추적 관찰하여 결과를 분석하였다. 최소 6개월 이상 외래 추적이 가능했던 환자들은 문진을 통해 임상 상태를 점검하였고 분석 시점 동안 외래 내원이 불가능 했던 환자들은 전화 면담을 통해 확인하였다. 추적이 되지 않았던 환자들은 본 연구 대상에서 제외 하였다. 본 연구의 종점은 MACE와 심혈관 사망(cardiovascular death 이하 CVD)으로 하였고 MACE에는 심혈관 및 심부전 합병증에 의한 사망, 심부전에 의한 재입

원, 목표 혈관 재개통술(target vessel revascularization 이하 TVR), 목표 병변 재개통술(target lesion revascularization 이하 TLR), 생명을 위협하는 부정맥(심실 빈맥, 심실 세동) 그리고 원인미상의 CVD를 포함하였다. 임상적 추적 검사상 MACE가 있었던 환자 군(MACE 군)과 없었던 환자 군(비 MACE 군), CVD가 있었던 환자 군(CVD 군)과 없었던 환자 군(비 CVD 군) 그리고 SHF가 있었던 군(SHF 군)과 없었던 군(비 SHF 군)을 각각 나누어 BNP 농도 변화와 예후를 비교하였다.

자료분석 및 통계

통계 분석은 통계프로그램 SPSS version 12.0(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 연속변수는 평균±표준편차로 표시하였다. 두 군 간의 연속 변수 비교는 student t-test를 시행하였고 비연속 변수인 경우 chi-square test를 시행하였다. MACE와 CVD의 위험 인자를 밝히기 위해 나이, 성별, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 흡연 등의 위험인자, 심근 효소 수치, 내원시 혈압, 시간대별 혈중 BNP 농도, 좌심실 구혈률, 그리고 WMSI 등의 변수를 포함하여 다변량 회귀분석을 시행하였고 독립적 사망 예측 인자는 Cox proportional hazard regression 모델을 이용하여 분석하였다. MACE, CVD 그리고 좌심실 SHF 위험도에 대한 BNP의 cut-off 농도는 receiver operating characteristic(이하 ROC) curve상 예민도와 특이도가 가장 높은 값으로 정의하였다. 모든 자료에 있어서 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 결과로 해석하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특성

대상 환자 321명 중 남자는 63.2%(n=203), 평균 나이는 62.4±12세였으며 관상동맥 중재시술을 받은 환자는 71.3%(229명), 혈전용해 치료를 받은 환자는 23.1%(74명)였으며 중재시술이 불가능하여 보존적 치료를 받은 환자는 5.6%(18명)였다. 관상동맥 중재시술을 받은 환자 중 일차적 관상동맥 중재시술을 받은 환자는 66.7%(189명), 구제 관상동맥 성형술을 받은 환자는 2.5%(8명), 그리고 선택적 관상동맥 중재시술을 받은 환자는 30.2%(98명)였다(Fig. 1). 대상 환자들은 급성 심근경색 이후 평균 15.6개월 동안 추적 관찰을 하였다. 이 중 6개월 추적 관상동맥 조영술을 시행받은 환자는 총 195명(86.6%)이었으며 재협착이 발생한 환자는 8명(4.1%)이었다. 추적 관찰 중 MACE 발생률은 평균 4.1개월에 총 26.8%(86명)였고 전체 사망률은 평균 4.8개월에 19.3%(62명)였다. MACE는 재발성 심근 경색 혹은 부정맥에 의한 급성 심장 사망(sudden cardiac death 이하 SCD)이 35.4%(22명), 심부전 합병증에 의한 사망은 27.4%(17명), 원인미상의 심혈관 사망은 37.1%(23명)이었으며 SHF에 의한 재입원이

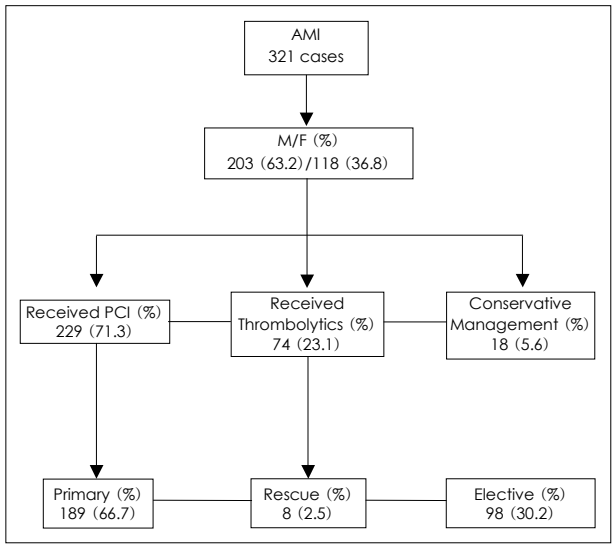

Fig. 1. Therapeutic strategy and result in patients with acute myocardial infarction. PCI: percutaneous coronary intervention, AMI: acute myocardial infarction, M/F: male/female.

Table 1. Demographic, therapeutic, and laboratory characteristics of patients in Non-MACE and MACE group

Variables	Non-MACE (n=235)	MACE (n=86)	p
Age (year)*	59.7±12.00	69.6±11.40	0.253
Male (%)†	155 (65.9)	48 (55.8)	0.095
Risk factor (%)†			
Smoking	71 (30.2)	27 (31.4)	0.849
Diabetes	93 (39.6)	43 (50.0)	0.094
Hypertension	113 (48.1)	46 (53.5)	0.391
Dyslipidemia	80 (34.3)	30 (37.0)	0.661
PCI (%)			
Primary	143 (60.9)	46 (53.5)	0.467
Elective	76 (32.3)	20 (23.3)	0.450
Rescue	7 (2.9)	1 (1.2)	0.100
Thrombolysis (%)†	57 (24.3)	17 (19.8)	0.398
Cardiac enzyme*			
CK-MB (ng/mL)	3.9±10.90	25.9±75.80	0.003
Troponin I (ng/mL)	1.0±4.57	6.8±20.60	0.006
Initial BP (mmHg)*	128.0±34.00	120.1±45.80	0.063
BNP conc. (pg/mL)*			
Acute phase (≤24 hr)	177.0±537.60	658.7±1207.80	0.001
Early phase (2-6 day)	145.3±253.30	680.5±1139.70	0.001
Late phase (1-4 wk)	105.5±181.60	85.3±89.50	0.276
Long-term phase (>4 wk)	156.3±359.00	308.5±316.40	0.557

*: by Chi-square test for dichotomous variables, †: by student t-test for continuous variables. MACE: major adverse cardiac event, PCI: percutaneous coronary intervention, CK-MB: creatinine kinase-MB, BP: blood pressure, BNP: brain natriuretic peptide, Conc.: concentration

31.4%(27명), TLR이 8.1%(7명) 그리고 TVR은 2.3%(2명)였다. 대상환자의 임상적, 관상동맥 조영술, 생화학적 지표, 그리고 심초음파도 상의 특징을 두 군별로 비교 분석한 결과

상 관상 동맥 위험인자는 비 MACE군, MACE군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 혈중 생화학 검사 결과상 내원 당시 CK-MB(302명), Troponin Ⅰ(321명) 농도는 MACE군이 비 MACE 군 보다 CK-MB(3.9±10.9 vs. 25.9±75.8 ng/mL, p=0.003) 농도와 Troponin Ⅰ(1.0±4.6 vs. 6.8±20.6 ng/mL, p=0.006) 농도가 유의하게 높았다(Table 1). 관상동맥 조영술 결과상 단일 혈관 질환은 비 MACE군 52.9%(119명), MACE군 35.3%(24명)로 비 MACE군에서 유의하게 많았고(p=0.010), 삼중 혈관 질환은 비 MACE군 16.4% (37명), MACE군 30.9%(21명)로 MACE군에서 유의하게(p=0.012) 많았다. 최초 내원시 심초음파도 결과(305명)는 좌심실 구혈률이 비 MACE군 52.9±12.1%, MACE군 45.9±14.7%로 MACE군에서 유의하게 낮았고(p=0.032), 심실 이완 기능 결과상 정상유입이 비 MACE군 12.8%(30명), MACE군 4.2%(3명) 이완장애는 비 MACE군 79.0%(185명), MACE군 64.7%(46명)으로 비 MACE군에서 정상유입과 이완장애가 의미있게 많았으며(p=0.001) 가성정상은 비 MACE군 4.3%(10명), MACE군 11.3%(8명) 제한유입은 비 MACE군 3.8%(9명), MACE군 19.7%(14명)으로 MACE군에서 가성정상과 제한유입이 의미있게 많았다(p=0.001). 추적 관찰 심초음파도 검사를 시행받은 105명(32.7%) 결과상 이완기말 심실 직경은 비 MACE군이 5.48±0.68 cm, MACE군이 5.91±1.07 cm였고(p=0.044), 추적 관찰 WMSI는 비 MACE군이 1.38±0.34, MACE군이 1.53±0.46으로(p=0.043) MACE군에서 모두 유의하게 높았다(Table 2).

Table 2. Angiographic and echocardiographic characteristics of patients in Non-MACE and MACE group

Variables	Non-MACE (n=225)	MACE (n=68)	p
CAD extent (%)* (n=293)			
1VD	119 (52.9)	24 (35.3)	0.010
2VD	61 (27.1)	23 (33.3)	0.279
3VD	37 (16.4)	21 (30.9)	0.012
IRA (%)* (n=292)			
LAD	102 (45.5)	33 (48.5)	0.671
LCX	25 (11.2)	9 (13.2)	0.642
RCA	95 (42.4)	26 (38.2)	0.536
LV EF (%)†			
Initial (n=305)	52.9±12.10	45.9±14.70	0.032
FU (n=105)	53.6±14.00	47.3±16.60	0.941
LV filling (%)* (n=305)			
Normal	30 (12.8)	3 (4.2)	0.001
Impaired relaxation	185 (79.0)	46 (64.7)	0.001
Pseudonormalization	10 (4.3)	8 (11.3)	0.001
Restrictive	9 (3.8)	14 (19.7)	0.001
LV dimension (cm)†			
LVEDD (n=284)	5.34±0.62	5.46±0.85	0.112
LVEDD FU (n=105)	5.48±0.68	5.91±1.07	0.044
WMSI†			
Initial (n=288)	1.4±0.32	1.53±0.37	0.214
FU (n=101)	1.38±0.34	1.53±0.46	0.043

*: by Chi-square test for dichotomous variables, †: by student t-test for continuous variables. CAD: coronary artery disease, VD: vessel disease, IRA: infarct related artery, LAD: left anterior descending artery, LCX: left circumflex artery, RCA: right coronary artery, LV EF: left ventricular ejection fraction, LVEDD: left ventricular end diastolic dimension, LVESD: left ventricular end systolic dimension, FU: follow-up, WMSI: wall motion score index

혈중 BNP 농도와 시간대별 변화 양상

평균 혈중 BNP농도는 급성기에 306.2±802.8, 초기 추적기에 251.9±592.8, 후기 추적기에 103.1±172.9, 그리고 장기 추적기에 179.7±353.3 pg/mL로 측정되었다. 전체 환자는 모두 내원 당시에 BNP 농도 검사가 이루어 졌으며 이후 초기 추적기에는 73.5%(236명), 후기 추적기에는 28.7%(92명), 그리고 장기 추적기에는 12.1%(39명)의 추적 검사율을 보였다(Fig. 2). 급성기와 초기 추적기 평균 BNP 농도는 여성이 남성보다 급성기(여성 465.3±906.4 vs. 남성 213.7±722.4 pg/mL, p=0.002)와 초기 추적기(여성 417.6±759.5 vs. 남성 171.6±474.8 pg/mL, p=0.000)에 높았으며 전벽 경색이 하벽 경색 보다 초기 추적기(전벽 281.3±620.5 vs. 하벽 128.7±217.8 pg/mL, p=0.003)에 높았고, SHF군이 비 SHF군보다 급성기(SHF군 686.1±1237.7 vs. 비 SHF군 178.6±498.6 pg/mL, p=0.000)와 초기 추적기(SHF군 671.8±1083.5 vs.

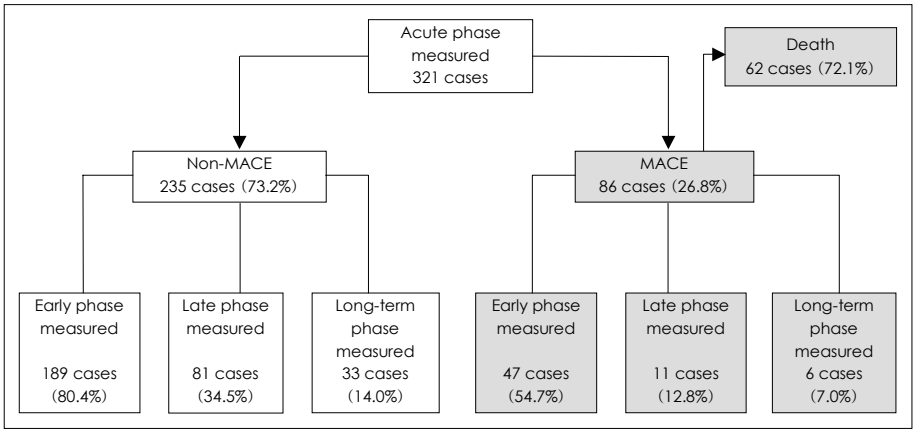

Fig. 2. Follow-up rates of plasma BNP concentration at each phases. MACE: major adverse cardiac event, BNP: brain natriuretic peptide.

비 SHF군 179.9±442.1 pg/mL, p=0.000)에 평균 BNP 농도가 유의하게 높았다(Table 3). 또한 MACE 유무로 평균 BNP 농도를 비교하였을 때 급성기 BNP 농도(비 MACE군 177±537.6 vs. MACE군 658.7±1207.8 pg/mL, p=0.000)와 초기 추적기 BNP 농도(비 MACE군 145.3±253.3 vs. MACE군 680.5±1139.7 pg/mL, p=0.000)는 MACE군에서 유의하게 높았다(Table 3). MACE군의 시간대별 BNP 농도는 급성기(658.7±1207.8 pg/mL)와 초기 추적기(680.5±1139.7 pg/mL) 모두 급격하게 증가하며 후기 추적기(85.6±89.3 pg/mL)에서 감소하다가 장기 추적기(308.3±316.8 pg/mL)에 다시 증가하는 이상성 상승 양상(biphasic elevation pattern)을 보여주고 있으며 비 MACE군에서도 같은 변화 양상이 관찰되나 BNP농도의 증가는 크지 않았다. 연구 기간 동안 BNP 농도는 급성기, 초기 그리고 장기 추적기에서 모두 MACE군이 유의하게 높았다(Fig. 3). 또한CVD와 SHF유무에 따른 BNP 농도 변화 양상도 유사한 결과를 보여 주었다(Fig. 4, 5).

Table 3. Acute and early phase BNP concentration according to sex, infarct area, SHF and MACE

	Acute phase BNP (mean) pg/mL	p	Early phase BNP (mean) pg/mL	p
Sex				
Male	213.7±722.4	0.002	171.6±474.8	0.000
Female	465.3±906.4		417.6±171.6	
Infarct area				
Anterior	287.2±733.4	0.993	281.3±620.5	0.003
Inferior	250.5±744.0		128.7±217.8	
SHF				
Yes	686.1±1237.7	0.000	671.8±1083.5	0.000
No	178.6±498.6		179.9±442.1	
MACE				
Yes	658.7±1207.8	0.000	680.5±1139.7	0.000
No	177.0±537.6		145.3±253.3	

Boldfacing indicates variables that retained statistical significance. BNP: B-type natriuretic peptide, SHF: systolic heart failure, MACE: major adverse cardiac event

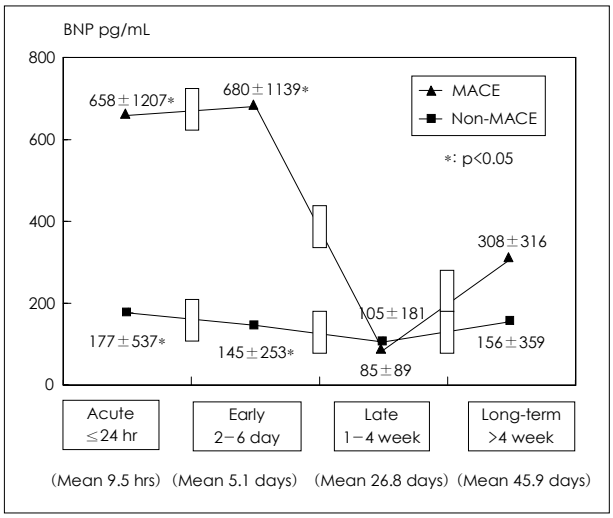

Fig. 3. Plasma BNP concentrations at acute, early, late and long-term phase of patients in MACE and Non-MACE. Significant difference between MACE and Non-MACE groups at acute and early phase BNP concentrations expressed as *: p<0.05. BNP: B-type natriuretic peptide, MACE: major adverse cardiac event.

예후 분석

MACE와 CVD의 독립적 위험 인자를 찾기 위해 다양한 인자들에 대해 다변량 회귀 분석을 실시하였으며 결과상 MACE의 독립적 위험 인자로는 초기 추적기 BNP 농도(p=0.007)와 남성(p=0.009)이었으며(Table 4), CVD의 독립적 위험 인자로는 초기 추적기 BNP 농도(p=0.037)와 연령(p=0.022)이었다(Table 5). 독립적 CVD예측 인자 분석을 위해 Cox proportional hazard regression 모델을 적용했을 때 나이(p=

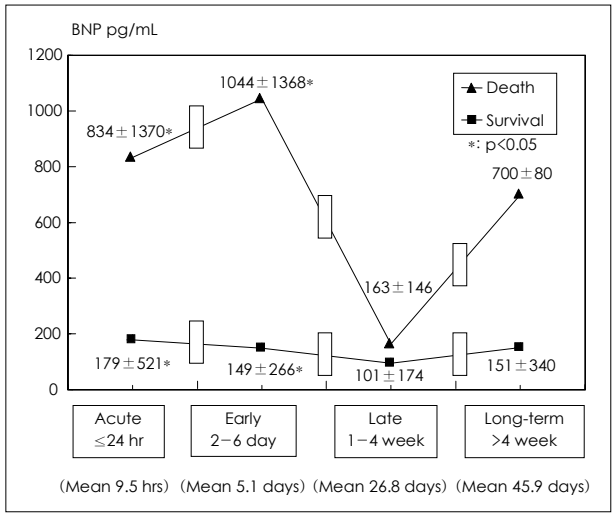

Fig. 4. Plasma BNP concentrations at acute, early, late and long-term phase of patients in survival and death groups. Significant difference between survival and death groups at acute and early phase BNP concentrations expressed as *: p<0.05. BNP: B-type natriuretic peptide.

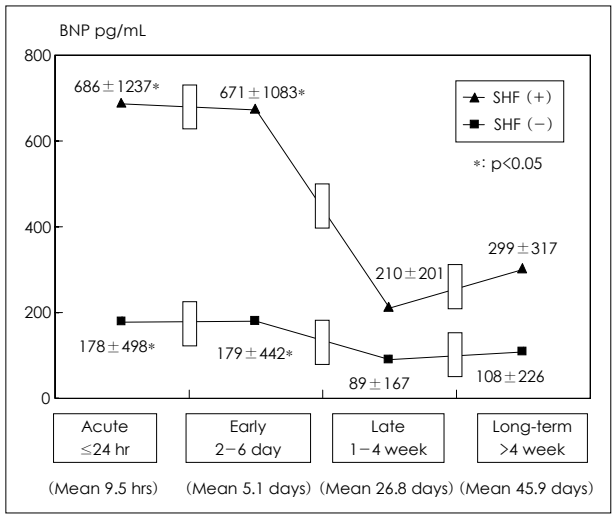

Fig. 5. Plasma BNP concentrations at acute, early, late and long-term phase of patients in SHF and Non-SHF. Significant difference between SHF and Non-SHF group at acute and early phase BNP concentration expressed as *: p<0.05. BNP: B-type natriuretic peptide, SHF: systolic heart failure.

Table 4. Multivariative analysis of independent risk factors of MACE

Variables	Odd ratio	95% CI		p*
		Lower	Upper	
Age (years)	0.959	0.919	1.001	0.057
Sex	0.222	0.071	0.691	0.009
Hypertension	1.228	0.519	2.903	0.640
Smoking	1.019	0.402	2.587	0.968
Diabetes	1.078	0.444	2.616	0.869
Dyslipidemia	1.443	0.603	3.450	0.410
Serum creatine (mg/dL)	1.157	0.684	1.959	0.586
Serum CK-MB (ng/mL)	1.002	0.997	1.007	0.445
Serum troponin I (ng/mL)	1.003	0.979	1.028	0.811
Initial systolic BP (mmHg)	0.993	0.980	1.007	0.325
Acute phase BNP (pg/mL)	1.000	0.999	1.001	0.794
Early phase BNP (pg/mL)	0.998	0.997	1.000	0.007
LV ejection fraction (%)	1.020	0.961	1.083	0.514
WMSI	0.594	0.079	4.487	0.614

*: by multinominal logistic regression model. Boldfacing indicates variables that retained independent risk factors in the multivariative model. CK-MB: creatine kinase-MB, BP: blood pressure, BNP: B-type natriuretic peptide, LV: left ventricle, WMSI: wall motion score index, CI: confidence interval, MACE: major adverse cardiac event

Table 5. Multivariative analysis of independent risk factors of CVD

Variables	Odd ratio	95% CI		p*
		Lower	Upper	
Age (years)	1.126	1.107	1.247	0.022
Sex	7.243	0.922	56.926	0.060
Hypertension	0.151	0.023	1.015	0.052
Smoking	3.445	0.429	27.699	0.245
Diabetes	1.552	0.328	7.331	0.579
Dyslipidemia	0.813	0.159	4.150	0.804
Serum creatine (mg/dL)	0.805	0.280	2.319	0.688
Serum CK-MB (ng/mL)	1.004	0.997	1.012	0.256
Serum troponin I (ng/mL)	0.934	0.860	1.013	0.100
Initial systolic BP (mmHg)	0.998	0.974	1.022	0.842
Acute phase BNP (pg/mL)	1.001	1.000	1.002	0.177
Early phase BNP (pg/mL)	1.002	1.000	1.004	0.037
LV ejection fraction (%)	0.946	0.855	1.046	0.278
WMSI	0.558	0.015	20.404	0.750

*: by multiple logistic regression model. Boldfacing indicates variables that retained independent risk factors in the multivariative model. CVD: cardiovascular death, CK-MB: creatine kinase-MB, BP: blood pressure, BNP: B-type natriuretic peptide, LV: left ventricle, WMSI: wall motion score index, CI: confidence interval

0.002)가 독립적 CVD 예측 인자로서 의미가 있었다(Table 6). MACE와 CVD를 예측할 수 있는 초기 추적기 BNP 농도의 정확도를 알아보기 위하여 MACE군과 비 MACE군, 그리고 CVD군과 비 CVD군을 대상으로 각 시간대별 BNP 농도를 분석하였으며 다변량 회귀 분석상 의미가 있었던 초기 추적기 BNP 농도로 작성한 ROC curve상 MACE 예측 BNP 농도는 199 pg/mL에서 예민도가 53.2%, 특이도가 83.1%, accuracy (이하 AUC)가 0.715($p<0.001$)(Fig. 5), CVD 예측 BNP 농도는 186 pg/mL에서 예민도 81.5%, 특이도 79.9%, AUC가 0.855($p<0.001$)(Fig. 6), 그리고 좌심실 SHF 예측 BNP 농도는 151 pg/mL에서 예민도 65.6%, 특이도 72.9%, AUC가 0.713($p<0.001$)으로 나타났다(Fig. 7). 초기 추적기 BNP 농

Table 6. Multivariative analysis of independent predictors of CVD

Variables	Odd ratio	95% CI		p*
		Lower	Upper	
Age (years)	1.140	1.048	1.240	0.002
Sex	3.464	0.784	15.310	0.101
Hypertension	0.322	0.086	1.204	0.092
Smoking	1.836	0.350	9.632	0.473
Diabetes	2.284	0.567	9.201	0.245
Dyslipidemia	0.984	0.257	3.769	0.981
Serum creatine (mg/dL)	0.592	0.268	1.309	0.195
Serum CK-MB (ng/mL)	1.005	0.998	1.011	0.159
Serum troponin I (ng/mL)	0.953	0.892	1.019	0.159
Initial systolic BP (mmHg)	0.992	0.973	1.012	0.443
Acute phase BNP (pg/mL)	1.000	0.999	1.001	0.507
Early phase BNP (pg/mL)	0.998	0.999	1.002	0.252
LV ejection fraction (%)	0.962	0.890	1.041	0.334
WMSI	0.483	0.034	6.792	0.590

*: on Cox proportional hazard regression model. Boldfacing indicates variables that retained independent predictors of cardiovascular death in the multivariative model. CK-MB: creatine kinase-MB, BP: blood pressure, BNP: B-type natriuretic peptide, LV: left ventricle, WMSI: wall motion score index, CI: confidence interval

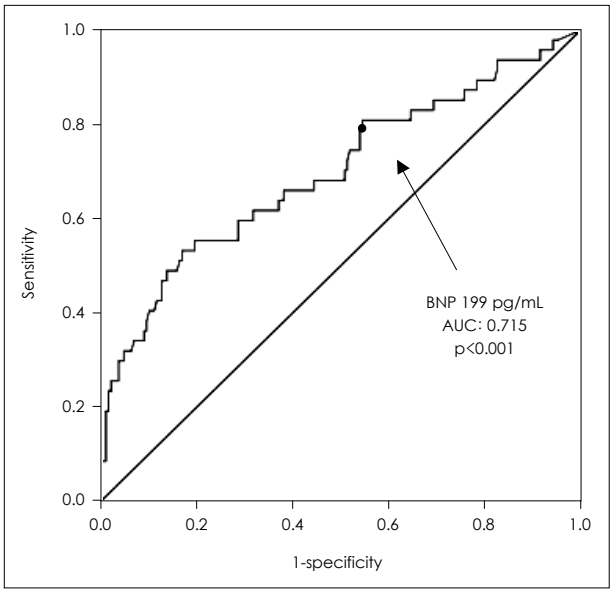

Fig. 6. On the ROC curve, the AUC of early period BNP concentration for predicting MACE in patients with AMI was 0.715 (sensitivity 53.2%, specificity 83.1%), and optimum cut-off point was 199 pg/mL ($p<0.001$). ROC: receiver operating characteristic, AUC: accuracy, BNP: B-type natriuretic peptide, MACE: major adverse cardiac event, AMI: acute myocardial infarction.

도의 ROC 곡선상 CVD예측에 예민도와 특이도가 가장 높았던 BNP 186 pg/mL를 기준으로 작성한 Kaplan-Meier 생존곡선상 누적 생존율은 BNP≤186 pg/mL 환자 군이 유의하게($p=0.000$) 높았다(Fig. 8).

고 찰

본 연구에서는 관찰된 급성 심근경색 이후 혈중 BNP 농도의 변화를 관찰하였고 그 결과 각 시간대별로 측정된 BNP

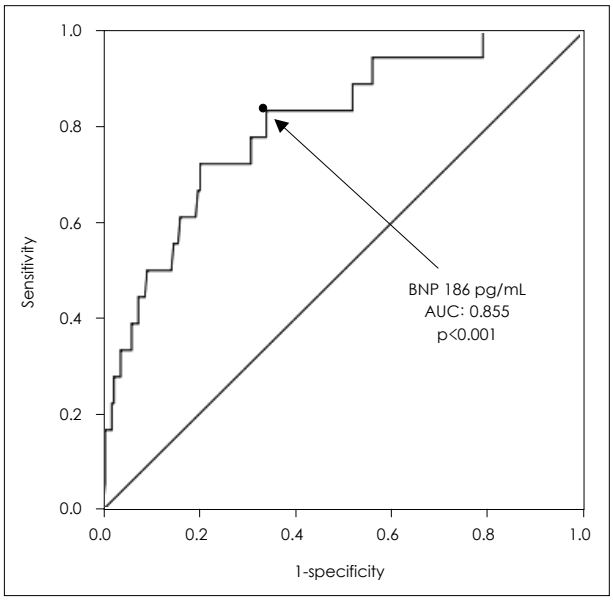

Fig. 7. On the ROC curve, the AUC of early phase BNP concentration for predicting survival in patients with AMI was 0.855 (sensitivity 81.5%, specificity 79.9%), and optimum cut-off point was 186 pg/mL (p<0.001). ROC: receiver operating characteristic, AUC: accuracy, BNP: B-type natriuretic peptide, AMI: acute myocardial infarction.

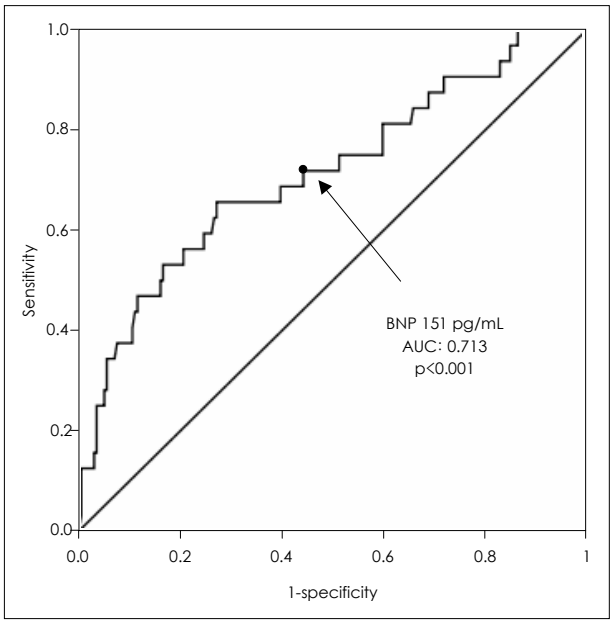

Fig. 8. On the ROC curve, the AUC of early phase BNP concentration for predicting left ventricular SHF in patients with AMI was 0.713 (sensitivity 65.6%, specificity 72.9%), and optimum cut-off point was 151 pg/mL (p<0.001). ROC: receiver operating characteristic, AUC: accuracy, BNP: B-type natriuretic peptide, AMI: acute myocardial infarction, SHF: systolic heart failure.

변화는 이상성 양상을 보여 주었으며 초기 추적기 BNP 농도가 MACE, CVD 등의 독립 위험인자로서 유의한 인자임이 관찰되었다.

급성 심근경색 이후 BNP 농도의 변화

급성 심근경색 이후 급성기와 초기 추적기 혈중 BNP 농도

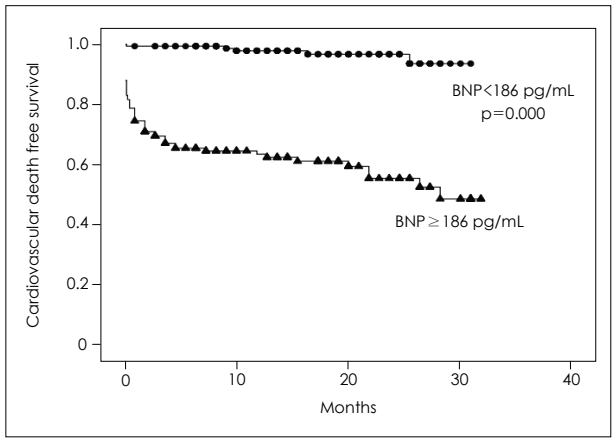

Fig. 9. Kaplan-Meier survival curve of cumulative survival rates in patients with acute myocardial infarction divided into 2 groups according to BNP concentration. Patients with BNP≥186 pg/mL differed meaningfully from patients with BNP<186 pg/mL. The significant difference between patients with BNP≥186 pg/mL and with BNP< 186 pg/mL within group was expressed as *: p=0.000. BNP: B-type natriuretic peptide.

의 상승 기전은 시기에 따라 차이가 있다. 급성기에는 심근내 저장되어 있던 BNP가 심근 괴사와 더불어 분비되며 농도 증가는 경색 발생 20시간 전후에 시작하여 초기 추적기 120시간 전후까지 나타난다.[13] 초기 추적기 BNP 농도 증가는 압력을 받는 경색 경계부의 확장에 의해 나타나며 이 시기가 심실 재형성의 시작을 의미하므로 SHF의 신호라 할 수 있다.[18)19)]

본 연구에서 BNP 농도 측정 시기는 급성 심근경색 이후 급성기 평균 9.5시간, 초기 추적기 평균 5.1일, 후기 추적기 평균 26.8일, 그리고 장기 추적기 평균 45.9일에 측정 하였다. 후기 및 장기 추적기에서 경색부위의 BNP 합성은 거의 없으며 경색이 없었던 심실 부분의 재형성이 완성되는 시기라고 볼 수 있다. 본 연구에서 후기와 장기 추적기 BNP 농도는 급성기와 초기 추적기 BNP 농도보다 비교적 안정되어 있는 것을 관찰할 수 있는데 이는 심실 확장이 지속적으로 진행되지 않는 경우, 경색부위의 섬유화가 일어나 좌심실이 받는 압력이 완화되므로 BNP 농도가 안정화되는 것으로 추정되며 반대로 심실 확장이 진행되는 경우에는 심실이 받는 장력과 과용적에 따른 압박의 지속으로 인해 BNP 농도가 상승 할 수 있을 것으로 예측된다.

BNP 변화와 임상 예후와의 관계

혈중 BNP 농도는 심근경색과 좌심실 SHF로 인해 증가하며 특히 좌심실 SHF로 인해 MACE와 CVD의 발생 위험이 증가한다고 볼 수 있다. 또한, 허혈과 관계없이 경색 부위와 정상 심근 부위간의 일관된 탈분극과 재분극이 없어져 발생하는 부정맥이 혈중 BNP 농도를 상승시킬 수 있다는 사실은 BNP 농도가 심근경색 이후 나타나는 다양한 합병증의 위험인자로 이용될 수 있음을 의미한다. 예전부터 혈중 BNP 농도가 급성 심근경색 환자의 중요한 예후 인자이며[3-5] 급성기에 측정된 BNP 농도가 예후 인자로서 의미가 있다는 여러 보

고가 있었다.[20-24] 특히, Talwar 등[16]은 초기 48시간 동안 NT pro-BNP 농도의 상승이 조직괴사를 의미하며 72~120시간 동안 NT pro-BNP 농도의 상승은 경색 부위의 확장 및 좌심실 SHF의 진행을 반영하므로 72~120시간 동안 측정한 NT pro-BNP 농도가 CVD와 좌심실 SHF의 독립적 위험 인자로서 의미가 있음을 보고하였고, Suzuki 등[13]은 BNP 농도의 일차 최고점(First peak)이 심근경색 발생 후 20시간 이내에 나타나고 이후 약 5일 이내에 이차 최고점(Second peak)이 나타나지만 환자 개인에 따라 이차 최고점이 나타나는 시기가 달라 정확한 농도 측정시기를 알 수 없으므로 BNP 농도가 안정적인 심근경색 발생 후 3~4주 기간 동안 측정한 BNP 농도가 믿을만한 이차 최고점을 반영할 수 있어 이 시기에 측정한 BNP 농도가 예후 인자로서 의미가 있음을 보고하였다. 하지만 본 연구에서는 후기 추적기에 측정한 BNP 농도가 예후를 반영하지 못하였으며 BNP 변화 양상도 MACE, CVD, 그리고 SHF가 동반된 환자 군에서 그렇지 않은 환자 군보다 초기 추적기가 후기 추적기 보다 큰 차이를 보였다. 이는 Talwar 등의 NT-pro BNP 연구에서 초기 추적기 BNP 농도가 예후를 반영하는데 유의한 검사시기로 추정한 것과 일치하는 소견이었다.

본 연구에서 다변량 회귀 분석상 남성과 연령이 각각 MACE와 CVD 발생의 위험 예측 인자로 의미가 있었던 것은 남성이 여성보다 수적으로 적으면서 MACE가 많이 발생하였고 CVD 발생 군에 고령이 많았던 것이 원인이라 생각된다. 반면 Troponin Ⅰ와 CK-MB, 그리고 좌심실 구혈율은 MACE와 CVD 발생의 위험 예측 인자로 의미가 없었는데, 이 중 Troponin Ⅰ와 CK-MB는 심근경색이 발생한 이후 여러 차례 측정한 값 중에서 최대값을 선택하여 비교하지 않고 입원 당시 측정한 값만 반영하였던 것에 기인한다고 생각된다.

결론적으로 급성 심근경색 발생 이후 혈중 BNP 농도 측정 결과 분석상 BNP 농도는 시간대별로 급성기와 초기 추적기에 급격한 상승이 있었고 임상적 예후 인자에 따라 조기 BNP 값 및 변화 양상에 차이가 있었다. 또한, 초기 2일에서 6일 사이에 측정한 BNP 농도가 MACE와 CVD의 독립적 위험 인자로 의미가 있었고 이 시점의 BNP 농도가 급성 심근경색 환자에서 예후를 평가할 수 있는 객관적 위험 인자라 하겠다.

연구 제한점

본 연구의 제한점으로 첫째, 모든 환자들에게 각 시기별로 BNP 농도를 측정하지 못하여 각 시간대별 BNP 농도 검사율에 차이가 있었다. 각 시간대별 BNP 추적 검사율은 급성기가 100%, 초기 추적기가 73.5%로 높았던 반면 후기 추적기는 28.7%, 장기 추적기는 12.1%로 후기와 장기 추적기 BNP 농도의 추적 검사율이 낮았다. 이는 초기 추적기 BNP 농도가 급성기 BNP 농도와 비교하여 임상 증상 호전과 더불어 감소하는 경우 또는 측정된 농도가 높더라도 정상 경계 농도보다 2배 이상 증가되지 않고 심부전 증상이 없는 경우에 검사를 종료했기 때문이며 추적 관찰 도중 본 병원이 아닌 다른 의료기관에서 외래 추적을 받는 환자들과 사망하는 환자가 많았던 것도 요인으로 여겨진다. 둘째로, 본 연구가 전향적 연구가 아닌 후향적 임상 연구로 실제 BNP 농도 변화에 영향을 주는 외적인 임상 상태가 환자 군마다 달라 분석에 있어 제한 점으로 작용하였을 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

급성 심근경색 발생 이후 혈중 B-type natriuretic peptide (BNP) 농도는 역동적으로 변화하여 예후에 의미 있는 BNP 측정 시간을 결정하는 것은 쉽지 않다. 본 연구는 급성 심근경색 환자에서 BNP 농도의 조기 변화 양상을 관찰하고 측정된 BNP 농도가 위험 및 예후 인자로서 의미가 있는지 평가하고자 하였다.

방 법 :

2002년 2월부터 2005년 5월까지 본원에 급성 심근경색으로 내원한 321명의 환자를 대상으로 혈중 BNP 농도를 측정하였다. BNP 농도 측정(Triage®)은 심근경색 발생 이후 24시간 이내를 급성기, 2일에서 6일 사이를 초기 추적기, 1주에서 4주 사이를 후기 추적기, 그리고 4주 이상의 기간을 장기 추적기로 나누어 측정하였으며 연구 종점은 주요 심혈관계 사건(MACE)과 심혈관 사망(CVD)으로 하였다.

결 과 :

평균 BNP 농도는 급성기 306.2±802.8, 초기 추적기 251.9±592.8, 후기 추적기 103.1±172.9, 그리고 장기 추적기 179.7±353.3 pg/mL였다. MACE군과 비 MACE군 사이에 인구학적 인자상 유의한 차이는 없었다. 다변량 분석 결과상 초기 BNP 농도(p=0.007)와 남자(p=0.009)가 MACE 발생의 유의한 위험 인자로서, 그리고 초기 BNP 농도(p=0.037)와 연령(p=0.022)은 CVD 발생의 유의한 위험 인자로서 의미가 있었다. 초기 BNP 농도에 대한 Receiver Operating Characteristic(ROC) curve상 CVD 발생 위험에 대한 BNP 농도는 186 pg/mL에서 예민도가 81.5%, 특이도가 79.9%에서 accuracy(AUC)가 0.855로 가장 높게 측정되었고(p<0.001), Kaplan Meier 생존 곡선상 누적 생존율은 초기 BNP 농도가 186 pg/mL 미만인 환자 군이 생존율이 높았다(p=0.000).

결 론 :

급성 심근경색 발생 이후 혈중 BNP 농도 혹은 농도 변화는 임상적 예후 인자에 따라 다양한 차이가 있었다. 또한, 심근경색 발생 2일에서 6일 사이에 측정한 초기 추적기 BNP 농도는 의미있는 예후 표지자로 사용될 수 있을 것이다.

중심 단어 : B-type natriuretic peptide ; 심근경색 ; 예후.

REFERENCES

1) de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. *The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001;345:1014-21.*
2) Yoo BS, Kim WJ, Jung HS, et al. *The clinical experience of B-type natriuretic peptide blood concentrations for diagnosis in congestive heart failure. Korean Circ J 2004;34:684-92.*
3) Baek KK, Jeon ES, Rhee I, et al. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in acute coronary syndrome. Korean Circ J 2004;34:1070-81.*
4) Richard AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. *B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. Circulation 2003;107:2786-92.*
5) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. *Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. Circulation 1996;93:1963-9.*
6) Wang HS, Yoo BS, Chung IH, et al. *Is B-type natriuretic peptide measurement useful test for diagnosing systolic heart failure in patients with moderate to severe renal insufficiency? Korean Circ J 2005;35:897-903.*
7) Kim YJ, Chae SC, Lee JT. *Changes in plasma levels of brain natriuretic peptide during exercise in patients with ischemic heart disease. Korean Circ J 2001;31:625-36.*
8) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347:161-7.*
9) Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. *Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. Heart 1996;76:232-7.*
10) Hirayama A, Yamamoto H, Sakata Y, et al. *Usefulness of plasma brain natriuretic peptide after myocardial infarction in predicting left ventricular dilatation after six months later. Am J Cardiol 2001;88:890-3.*
11) McKey R, Pfeffer JM, Pasternark R, et al. *Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. Circulation 1986;74:693-702.*
12) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. *Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1993;88:82-91.*
13) Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, et al. *Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction. Circulation 2004;110:1387-91.*
14) Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, et al. *N-terminal pro brain natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndrome. Circulation 2004;110:3206-12.*
15) Choi EY, Kwon HM, Yoon YW, Kim D, Kim HS. *Assessment of extent of myocardial ischemia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome using serum B-type natriuretic peptide level. Yonsei Med J 2004;45:255-62.*
16) Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al. *Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction. Eur Heart J 2000;21:1514-21.*
17) Schiller NB, Shah PM, Crawfold M, et al. *Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358-67.*
18) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. *Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1993;88:82-91.*
19) Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, et al. *Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1995;25:1105-10.*
20) Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. *B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. Circulation 2002;105:2392-7.*
21) Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. *Plasma brain natriuretic peptide concentration predict survival after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996;27:1656-61.*
22) Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, et al. *Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996;78:284-7.*
23) James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. Circulation 2003;108:275-81.*
24) Omland T, Persson A, Ng L, et al. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. Circulation 2002;106:2913-8.*