

비ST분절상승 급성관동맥 증후군 환자에서 N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide(NT-proBNP)를 이용한 관동맥 협착의 중증도 및 초기 위험도 평가

충북대학교 의과대학 내과학교실

김기석 · 한혜숙 · 황경국 · 연태진 · 김동운 · 조명찬

The Plasma Level of N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide(NT-proBNP) for Severity of Coronary Artery Stenosis and Early Risk Stratification in Patients with Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome

Ki-Seok Kim, MD, Hae-Sook Han, MD, Kyung-Kuk Hwang, MD, Tae-Jin Youn, MD, Dong-Woon Kim, MD and Myeong-Chan Cho, MD

Department of internal Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Although elevations of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration have been shown to be prognostically significant in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (ACS), the relation between the plasma level of NT-proBNP and the severity of coronary disease remains unknown. **Subjects and Methods** : The NT-proBNP concentration was analyzed in 50 patients with non-ST elevation ACS. We compared plasma NT-proBNP levels and treatment method (medical treatment vs. percutaneous coronary intervention [PCI]). **Results** : In patients with non-ST elevation ACS, NT-proBNP levels were significantly higher in the PCI (n=37) group than in the medical treatment (n=13) group (296.6 vs. 76.3 pg/mL; $p<0.001$). In patients with unstable angina (UA), NT-proBNP levels were significantly higher in the PCI (n=22) group than in the medical treatment (n=12) group (147.6 vs. 64.5 pg/mL; $p<0.001$). Elevated NT-proBNP level predicted PCI in patient with non-ST elevation ACS. A NT-proBNP level >125.9 pg/mL had sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of 75.7%, 92.3%, 96.6% and 57.1%, respectively. In patients with UA, a NT-proBNP level >123.8 pg/mL had equivalent results of 68.2%, 91.7%, 93.8% and 61.1%, respectively. The area under the curve was 0.891 in non-ST elevation ACS and 0.907 in UA. Elevated NT-proBNP level was also correlated with the severity of culprit artery stenosis and multi-vessel disease. **Conclusion** : Elevated plasma NT-proBNP concentrations were associated with the severity of coronary artery disease in patients with non-ST elevation ACS. In combination with clinical factors, NT-proBNP level will provide a highly discerning tool for early risk stratification and further clinical decisions. (Korean Circulation J 2004;34(2):133-141)

KEY WORDS : Natriuretic peptide ; Coronary disease ; Angioplasty.

논문접수일 : 2003년 9월 15일

심사완료일 : 2003년 10월 17일

교신저자 : 김동운, 361-711 충북 청주시 개신동 62 충북대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (043) 269-6386 · 전송 : (043) 273-3252 · E-mail : kdwoon@chungbuk.ac.kr

급성 관동맥증후군은 심근허혈이 있으나 심근괴사는 일어나지 않은 불안정성 협심증부터 심근괴사가 진행된 급성 심근경색증까지를 포함하는 연속적인 상태의 질병군으로 정의된다. 다양한 임상 양상을 포함하고 있기 때문에 그 치료 방침의 결정이 어렵고, 최근에는 초기 위험도의 평가가 매우 중요시 되며 고위험군 환자에서는 초기 침습적 치료가 추천되고 있다.¹⁻³⁾

초기 위험도 평가에 이용되는 혈액학적 지표로는 Cardiac troponin T(TnT), high sensitive C-reactive protein(hs-CRP) 등이 최근 중요시 되고 있고, B-type natriuretic peptide(BNP)도 새로운 지표로 제시되고 있다.⁴⁾ BNP는 심실의 과부하 상태에서 심실에서 분비되는 신경호르몬으로 prohormone 상태로 저장되어 있다가 분비되며, 생물학적 활성을 가지는 C-terminal BNP와 생물학적 작용이 없는 N-terminal pro BNP(NT-proBNP)로 나누어져 혈액내로 유입된 후, 염분배설, 혈관 확장, 레닌-안지오텐신계의 억제, 교감신경계의 억제작용 등을 하는 것으로 알려져 있다.^{5,6)} 이미 BNP와 NT-proBNP는 심부전 환자에서 진단과 치료 효과의 평가 및 예후인자로써의 유용하게 이용될 수 있음이 알려져 있으며,⁵⁻⁷⁾ 최근에는 심근경색 환자의 진단과 예후의 예측인자로도 그 유용성이 보고되고 있다.⁸⁻¹⁰⁾ NT-proBNP는 BNP보다 반감기가 약 3~6배 길고, 안정적인 혈중 농도를 유지한다고 알려져 있고,⁵⁾ 심근경색 환자의 예후 인자로 BNP보다 우수하다는 보고도 있다.¹⁰⁾ 뿐만 아니라, NT-proBNP와 BNP는 심근 괴사가 진행되지 않은 불안정성 협심증환자에서도 혈중 농도가 증가되며 심근 허혈의 정도를 반영하고 진단 및 예후와 관련이 있다는 보고들도 있다.¹¹⁻¹⁷⁾ 일부 연구에서는 비 ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자에서 NT-proBNP 혈중 농도의 상승이 환자의 예후를 예측하는 지표라는 보고는 있지만,¹²⁻¹⁴⁾ 치료 방침 결정에 중요한 초기 위험도 평가 및 관동맥 질환의 중증도인 협착 정도와의 관련성에 대한 연구는 아직 미비한 상태이다.

본 연구에서는 급성 관동맥증후군 환자 중 치료 방침이 명확한 ST 분절 상승 급성 심근경색을 제외한, 비 ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자에서 보다 효율적인 치료방침 결정을 위하여 NT-proBNP가 초기 위험도 평가 및 관동맥 질환의 중증도를 반영하는 협착 정도

와 연관이 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2002년 1월 1일부터 2003년 4월 30일까지 급성 흉통을 주소로 충북대학교 병원 응급실을 내원하여 비ST 분절상승 급성 관동맥증후군으로 진단 받고 관동맥조영술을 시행받은 환자 50명을 대상으로 하였다. 이 중 심장판막질환, 심초음파로 평가한 좌심실 수축기능이 45% 이하인 경우, 신부전, 기타 전신 질환(갑상선 기능 이상, 간경화증, 지주막하 출혈)등을 동반하여 관동맥 질환 이외의 원인으로 NT-proBNP의 혈중 농도가 상승되어 있을 가능성이 있는⁵⁾ 환자는 제외하였다. 비ST분절상승 심근경색 환자는 CK, CK-MB, TnT 등의 심근 효소가 양성이고 지속적인 혈중 농도의 증가가 있지만, 심전도에서 ST 분절의 상승이 없는 경우로 정의하였다. 불안정성 협심증 환자는 cardiac troponin T(TnT)가 0.1 ng/mL 미만이며 심근 효소의 지속적인 증가가 없고 심전도에서 ST 분절의 상승이 없는 경우로 정의하였다.

실험실 검사

모든 대상 환자는 내원시 응급실에서 심근효소(CK, CK-MB, TnT)와 심전도를 측정하였다.

심전도

응급실 내원시의 심전도에서 연속된 2개의 lead에서 1 mm 이상의 ST분절의 상승이 있거나 새롭게 발생한 좌각 차단이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하였고, ST 분절의 저하, T파의 역위가 있는 경우를 심전도의 변화가 있는 것으로 정의하였다.

혈중 NT-proBNP의 측정

Heparin으로 코팅된 주사기를 이용하여 관동맥 조영술시에 혈액을 채혈하였다. 원심분리(1500 rpm, 15분)를 시행하여 혈장을 분리하고 영하 72℃에서 냉동 보관한 후, Elecsys proBNP kit(Roche Diagnostics)를 이용하여 electrochemiluminescence immunoassay(ECLIA)방법으로 Elecsys 1010 system(Elecsys, Roche Diagnostics)을 이용하여 측정하였다.

심혈관 조영술

모든 환자는 응급실 내원 후 심장계 중환자실에 입원하여 치료를 받았고, 내원 후 평균 1.9일에 관동맥조영술을 시행하였다. 관동맥조영술에서 혈관 협착의 정도는 Philips Omtimus 2000 system에 내장된 Quantitative Coronary Arteriography (QCA) 프로그램을 이용하여 측정하였다. 관동맥의 내경 협착이 50% 이상인 경우를 유의한 협착으로 정의하였고,¹⁸⁾ 70% 이상인 경우를 혈액학적으로 의미 있는 협착으로 정의하였다.¹⁹⁾

분석 방법

비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자 50명을 치료 방법에 따라 내과적 치료군과 중재시술군의 2군으로 나누어 비교하였고, 심근피사가 일어나지 않아 혈중 심근 효소의 상승을 보이지 않는 34명의 불안정성 협심증 환자들을 다시 내과적 치료군과 중재시술군으로 나누어 양군을 비교하였다. 이를 통하여 치료 방법에 따른 NT-proBNP의 혈중 농도의 차이가 있는지를 알아보고, 관동맥의 협착 정도와 연관성이 있는지를 알아보았다. Receiver Operating Characteristic (ROC) 곡선을 구하여, 중재시술 시행 여부에 따른 NT-proBNP의 예민도, 특이도, 양성 예측도와 음성 예측도를 예측하였고, 검사의 정확도(accuracy)를 반영하는 Area Under Curve (AUC)²⁰⁾도 구하였다.

통계 분석

통계적인 분석은 SPSS 10.0 프로그램을 이용하여 분석하였고, 모든 수치는 평균±표준편차로 표시하였다. 비교 가능한 변수는 연속변수인 경우 비모수 검정법인 Mann-Whitney U test를 시행하여 분석하였다. 비연속변수일 경우에는 χ^2 test로 결과를 분석하였다. 모든 결과는 $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 결과로 해석하였다.

결 과

대상 환자들은 입원 후 평균 1.9일(1.94 ± 1.77)에 관동맥조영술을 시행하였다. 대상 환자($n=50$)를 내과적 치료군($n=13$)과 중재시술군($n=37$)으로 나누어 임상적인 특징을 비교한 결과 NT-proBNP의 농도(76.3 ± 53.1 vs 296.6 ± 286.5 pg/mL; $p < 0.001$)와 TnT (0.036 ± 0.085 vs 0.66 ± 1.86 ug/mL; $p = 0.047$)가 중재시술을 시행받은 환자군에서 높았다(Table 1). 심근피사가 발생하지 않은 불안정성 협심증 환자($n=34$)만을 따로 분류하여 내과적 치료군($n=12$)과 중재시술군($n=22$)으로 나누어 비교한 결과에서는 NT-proBNP의 농도(64.5 ± 33.7 vs 147.6 ± 67.3 pg/mL; $p < 0.001$)만이 중재시술군에서 증가되어 있었다(Table 2). 또한, 관동맥의 협착 정도와 혈중 NT-proBNP의 농도

Table 1. Clinical characteristics in patients with non ST elevation acute coronary syndrome

		Medical treatment (n=13)	PCI (n=37)	p
Age (years)		57.8 ± 13.2	61.5 ± 9.3	0.514
Sex	Male/Female	7/6	22/15	
Diagnosis	UA	12	22	
	NSTEMI	1	15	
EKG	Change (+)	1	16	
	Change (-)	12	21	
% Stenosis	<70%	10	4	<0.001*
	≥70%	3	33	
NT-proBNP (pg/mL)		76.3 ± 53.1	296.6 ± 286.5	<0.001*
CK (IU/L)		246.3 ± 397.7	858.7 ± 1348.6	0.085
CK-MB (IU/L)		30.3 ± 30.2	78.6 ± 109.4	0.254
TnT (ug/mL)		0.036 ± 0.085	0.66 ± 1.86	0.047*
Creatinine (mg/dL)		0.93 ± 0.19	0.95 ± 0.15	0.455

UA: unstable angina, NSTEMI: non ST elevation myocardial infarction, NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide, CK: creatine kinase, CK-MB: creatine kinase MB, TnT: cardiac troponin T, PCI: percutaneous coronary intervention. *: $p < 0.05$

를 비교한 결과에서도 70% 이상의 혈액학적으로 의미 있는 협착이 있는 군에서 혈중농도가 증가되어 있었다 (Fig. 3).

치료 방법에 따른 비교(Medical treatment vs PCI)

비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자(n=50)

내과적 치료군(n=13)과 관동맥 중재술(n=37)군에서 나이, 성별 및 내원 당시 응급실에서 검사한 혈중 크레아티닌, CPK, CK-MB의 차이는 없었다. 중재술군에서 내과적 치료군에 비하여 혈중 NT-proBNP의 농도(296.6 ± 286.5 vs 76.3 ± 53.1 pg/mL; $p < 0.001$)와 TnT(0.66 ± 1.86 vs 0.036 ± 0.085 ug/mL; $p = 0.047$)가 높은 결과를 보였다(Table 1). 혈중 NT-proBNP와 TnT는 서로 유의한 상관관계($R = 0.314$, $p = 0.028$)를 보였다.

관동맥중재술 시술 여부와 NT-proBNP의 혈장 농도를 비교한 ROC 곡선의 결과, 정확도를 반영하는 AUC는 0.891이었고 혈중 농도가 125.9 pg/mL 이상인 경우 예민도, 특이도, 양성 예측율, 음성 예측율이 각각 75.7%, 92.3%, 96.6%, 57.1%의 결과를 보였다(Fig. 1). NT-proBNP의 혈중 농도가 83.7 pg/mL인 경우 예민도, 특이도, 양성 예측율, 음성 예측율이 각각 86.4%, 83.3%, 90.5%, 76.9%의 결과를 보였다(Fig. 1).

불안정성 협심증 환자(n=34)

비ST분절상승 심근경색환자를 제외한 불안정성 협심증 환자(n=34)만을 대상으로 하여 내과적 치료군(n=12)

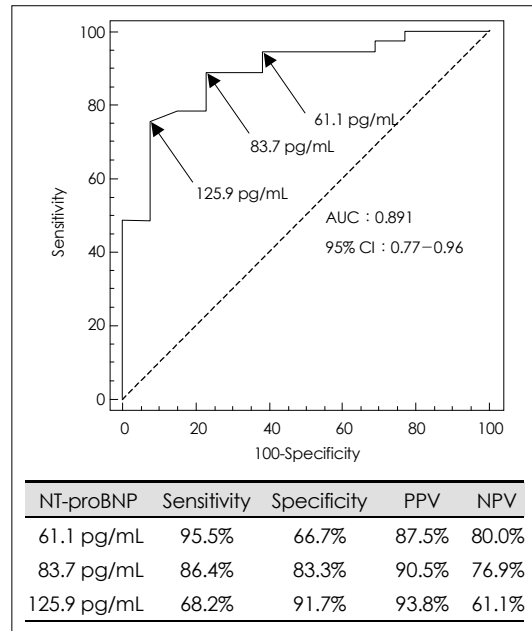


Fig. 1. Receiver operating characteristic curve for plasma NT-proBNP level versus PCI in patients with non ST elevation acute coronary syndrome. NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, AUC: area under curve, CI: confidence interval.

Table 2. Clinical characteristics in patients with unstable angina

		Medical treatment (n=12)	PCI (n=22)	p
Age (years)		60.0 ± 10.9	61.9 ± 9.4	0.657
Sex	Male/Female	6/6	13/9	
DM	(-/+)	8/4	19/3	
HT	(-/+)	7/5	15/7	
EKG	Change (+)	1	7	
	Change (-)	11	15	
% Stenosis	<70%	10	4	<0.001*
	≥70%	2	18	
NT-ProBNP (pg/mL)		64.5 ± 33.7	147.6 ± 67.3	<0.001*
CK (IU/L)		144.2 ± 190.3	243.8 ± 567.8	0.749
CK-MB (IU/L)		22.1 ± 8.2	32.6 ± 59.8	0.611
TnT (ug/mL)		0.011 ± 0.002	0.096 ± 0.27	0.895
Creatinine (mg/dL)		0.95 ± 0.19	0.95 ± 0.16	0.79

UA: unstable angina, NSTEMI: non ST elevation myocardial infarction, NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide, CK: creatine kinase, CK-MB: creatine kinase MB, TnT: cardiac troponin T, PCI: percutaneous coronary intervention. *: $p < 0.05$

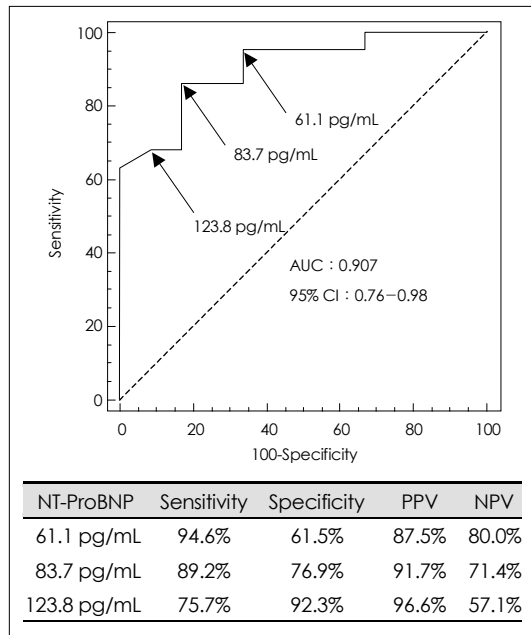


Fig. 2. Receiver operating characteristic curve for plasma NT-proBNP level versus PCI in patients with unstable angina. NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, AUC: area under curve, CI: confidence interval.

과 관동맥중재술군(n=22)으로 나누어 비교한 결과에서는 나이, 성별 및 응급실에서 검사한 CPK, CK-MB, TnT, 크레아티닌의 농도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 중재 시술을 시행받은 환자군에서 내과적 치료를 받은 환자군에 비하여 혈중 NT-proBNP의 농도(147.6 ± 67.3 vs 64.5 ± 33.7 pg/mL; $p < 0.001$)가 높았다(Table 2).

관동맥중재술 시술 여부와 NT-proBNP의 혈중 농도를 비교한 결과 AUC는 0.907이고 혈중 농도가 123.8 pg/mL 이상인 경우 예민도, 특이도, 양성 예측율, 음성 예측율이 각각 68.2%, 91.7%, 93.8%, 61.1%의 결과를 보였다(Fig. 2). NT-proBNP의 혈중 농도가 83.7 pg/mL인 경우 예민도, 특이도, 양성 예측율, 음성 예측율이 각각 89.2%, 76.9%, 91.7%, 71.4%의 결과를 보였다(Fig. 2).

관동맥 협착 정도에 따른 비교

비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자(n=50)

관동맥의 내경 협착 정도가 70% 이상인 환자군(n=

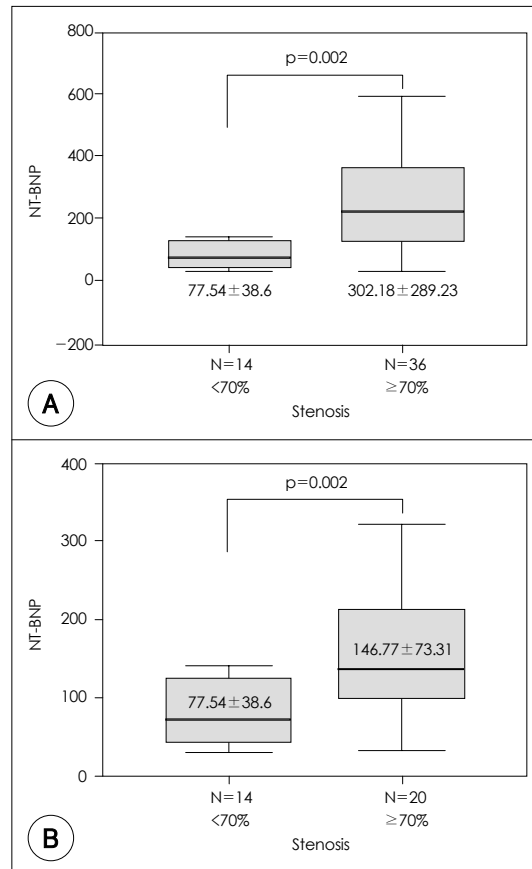


Fig 3. Association between NT-proBNP level and coronary artery stenosis in patients with non ST elevation acute coronary syndrome. A: coronary artery stenosis at or above or below 70% in patients with non ST elevation ACS. B: coronary artery stenosis at or above or below 70% in patients with unstable angina. NT-BNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide; pg/mL, N: number, ACS: acute coronary syndrome.

36)에서 혈중 NT-proBNP의 농도(302.2 ± 289.3 vs 77.6 ± 38.6 pg/mL; $p=0.002$)가 증가되어 있었다(Fig. 3A). 특히 심전도에서 ST 분절의 상승이 관찰되지 않았으나, 관동맥조영술에서 혈관의 완전 폐쇄 소견이 12명의 환자에서 있었고, 완전 폐쇄가 있는 경우 혈중 NT-proBNP의 농도(335.9 ± 210.5 pg/mL)가 가장 높게 증가되어 있었다(Table 3). 또한, 50% 이상의 의미 있는 협착이 있는 혈관의 수와도 연관 관계를 보여 다혈관 질환에서 증가하는 양상을 보였다(Table 4).

불안정성 협심증 환자(n=34)

심근 효소의 증가가 없어 심근괴사가 없을 것으로 예

Table 3. Association between NT-proBNP level and coronary artery stenosis in patients with non ST elevation acute coronary syndrome

% Stenosis	< 50%	50–69%	70–99%	100%
Patients no	10	3	25	12
NT-proBNP	73.3±39.3	70.6±24.6	279.8±318.9	335.3±210.4

No: number, NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide; pg/mL

Table 4. Association between and NT-proBNP level and numbers of coronary vessel disease in patients with non ST elevation acute coronary syndrome

No of VD	0	1	2	3
Patients no	8	23	8	11
NT-proBNP	72.3±36.2	229.7±229.3	276.6±135.0	360.3±420.7

No: number, VD: vessel disease, NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide; pg/mL

상되는 불안정성 협심증 환자군(n=20)에서도 70%이상의 혈역학적으로 의미있는 내경 협착이 있는 군에서 혈중 NT-proBNP의 농도(146.8 ± 73.3 vs 77.5 ± 38.6 pg/mL; $p=0.02$)가 높았다(Fig. 3B).

고 찰

혈중 BNP에 관한 연구결과를 보면 Marumoto 등²¹⁾은 협심증 환자에서 운동 후 일시적으로 혈중 농도가 급격히 상승한다고 보고하였고, 특별한 합병증 없이 관동맥 풍선 확장술을 시행받은 환자에서도 시술 후 일시적으로 혈중 농도가 증가된다는 보고가 있다.²²⁾²³⁾ Kikuta 등¹¹⁾에 의하면 정상 대조군과 안정성 협심증 환자에 비하여 불안정성 협심증 환자에서만 혈중 BNP 농도가 증가되어 있고, 집중적인 항 허혈치료 후에 감소하는 양상을 보임을 보고하여, 심근의 허혈 상태와 질환의 중증도에 따라 BNP의 혈중 농도가 민감하게 변화한다고 하였다. 또한, BNP는 자극에 반응하여 생성되는 과정이 상당히 빠르며, 마치 급성 반응 물질과 같은 역할을 한다는 연구 결과들도 있다.²³⁾²⁴⁾ 따라서, 심근 허혈 초기 단계에서 상당히 빠르게 혈중 농도의 증가가 일어날 것으로 예상되며, 심근괴사를 반영하는 생화학적 지표보다 조기에 혈중 농도의 증가가 있을 것으로 예측할 수 있다. Prohormone 상태에서 BNP와 같이 생성되는 NT-proBNP 역시 심근 허혈 초기에 그 농도가 증가할 것으로 생각되며, 본 연구에서도 비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자에서 혈중 농도가 증가됨을 확인할 수 있었다. 하지만 얼마나 빨리 혈중 농도의 증가가 일어나는지에 관하여는 아직까지 정확히 알려져 있지 않다.

급성 관동맥증후군 환자를 대상으로 Lemos 등¹⁶⁾은 혈중 BNP가 불안정성 협심증 환자에서도 혈중 농도의 증가를 보이며, 심근의 손상 및 괴사가 가장 심한 ST분절상승 심근경색 환자에서 혈중 농도가 가장 높게 증가한다고 보고하였다. Talwar 등²⁵⁾은 불안정성 협심증 환자에서 혈중 cardiotropin 1과 NT-proBNP가 증가한다고 보고하였고, James 등²⁶⁾은 불안정성 협심증 환자에서 NT-proBNP가 증가되어 있고, 혈중 농도의 증가에 따라 불량한 예후를 예측하는 독립적인 인자라는 연구가 있다. 본 연구의 결과에서도 비ST분절상승 심근경색 환자에서 NT-proBNP의 혈중 농도가 가장 높이 증가한 결과를 보였다(Table 3). 불안정성 협심증 환자만을 대상으로 분석한 결과에서도 증가되어 있어 기존의 연구 결과와 일치하였고, 중재 시술을 시행받은 환자군에서 높은 수치(64.5 ± 33.7 vs 147.6 ± 67.3 pg/mL: medical treatment vs PCI; $p<0.001$)를 보였다. ROC 곡선의 결과에서 정확도(accuracy)를 반영하는 지표인 AUC가 비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자군에서 0.891, 불안정성 협심증 환자군에서는 0.907로 NT-proBNP가 상당히 정확히 중재시술 시행 가능성을 예측함을 알 수 있다.

Jurlander 등²⁷⁾은 혈중 TnT 농도가 양성(>0.1 ng/mL)인 경우, Panteghini 등²⁸⁾은 음성이더라도 증가되어 있는 경우(>0.04 ng/mL)에 관동맥의 협착 정도가 심하고 병변이 복잡적이며 예후도 불량하다고 보고하여, 비침습적 혈액검사로 관동맥의 협착 정도를 예측하기도 하였다. 본 연구 결과에서도 혈역학적으로 의미있는 협착인 70% 이상의 관동맥 협착이¹⁹⁾ 있는 환자군에서 혈중 NT-proBNP의 농도가 유의하게 높은 결과를 보였

다(Table 3). 50% 이상의 의미있는 협착이 있는 혈관 수와도 연관관계를 보여(Table 4), 혈관의 협착 정도가 심하고 다혈관 질환일수록 혈중 NT-proBNP의 농도가 증가하며 급성 관동맥증후군의 중증도를 예측할 수 있는 지표로서의 가능성을 보였다.

Koyama 등³⁾은 비ST분절상승 심근경색 환자를 대상으로 초기 침습적 치료를 시행한 연구에서, 47%의 환자(59/125명)가 관동맥의 완전 폐쇄 소견을 보였고, 주로 좌회선지 동맥과 우측관동맥이라고 보고하였다. 본 연구에서도 12명의 비ST분절상승 심근경색 환자에서 관동맥의 완전 폐쇄 소견이 있었고, 특히 심전도가 대변하지 못할 수 있는 우관동맥(n=4)과 좌회선지 동맥(n=6)에서 관찰되었으며 혈중 NT-proBNP의 농도가 가장 높게 측정되었다(Table 3). 따라서 비ST분절상승 심근경색 환자에서 혈중 NT-proBNP가 심하게 증가되어 있다면, 관동맥의 완전 폐쇄를 의심해 볼 수 있는 유용한 지표일 수도 있겠다.

정상인에서도 혈중 BNP와 NT-proBNP는 나이가 들수록 정상 수치가 증가하며, 특히 75세 이상의 환자에서는 급격히 증가하고, 남자보다 여자에서 정상 수치가 높다.²⁹⁾ 고혈압, 판막질환, 폐경색증, 폐고혈압, 신부전, 간경화, 갑상선 질환, 지주막하 출혈 등에서도 증가하는 것으로 알려져 있어⁵⁾ 허혈성 심질환 이외의 질환에서도 증가할 수 있어 단독으로 초기 위험도 예측에 이용되기에는 제한점이 있다. 하지만 좌심실 이완기압의 증가없이 신장력(stretch)의 증가만으로도 분비가 증가한다는 연구 결과도 있으며,³⁰⁾ 기존의 위험도 판정인자와 임상적인 상황을 함께 고려한다면 급성 관동맥증후군 환자의 관동맥 질환의 중증도를 예측하는데 도움이 되며 치료방침 결정에 유용하게 이용될 가능성이 있을 것으로 생각된다.

이번 연구에서 제한점으로는 NT-proBNP 분석을 위한 환자의 혈액 채취가 응급실 내원 당시가 아니라, 내원 후 평균 1.9일에 시행한 관동맥 조영술 시에 이루어져, 급성기의 환자의 혈중 농도를 정확히 반영한지 못한다는 점을 들 수 있다. 그러나 NT-proBNP는 BNP보다 반감기가 3~6배 길고 상당히 안정적으로 혈중 농도가 유지된다고 알려져 있다.⁵⁾ 앞으로 급성 관동맥증후군 환자에서 시간에 따른 혈중 NT-proBNP의 변화에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 이번 연구에서 대상 환자의 대부분이 응급실 내원 당시 응급심조

음파만을 시행하여 NT-proBNP와 심초음파의 벽운동 지수와의 상관관계를 분석하지 못한 점이다.

이번 연구의 결과를 요약하면 비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자를 대상으로 후향적으로 분석한 결과에서 혈중 NT pro BNP의 농도는 심근 허혈의 정도와 크기 및 관동맥 질환의 심한 정도를 반영하는 지표로서의 가능성을 확인할 수 있었다. 이상의 결과로 NT-proBNP는 비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자에서 초기 위험도의 평가 및 질환의 중증도 평가에 유용한 지표로 사용될 수 있으며, 기존의 지표들과 연관지어 평가한다면, 초기 치료방침 결정에 도움을 줄 수 있다고 사료된다. 그리고 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적인 연구가 필요하겠다.

요 약

배경 및 목적 :

NT-proBNP가 비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자에서 혈중 농도가 상승되며, 환자의 예후를 예측하는 지표라는 보고는 있지만 초기 위험도 평가 및 관동맥 질환의 중증도인 협착 정도와의 관련성에 대한 연구는 아직 미비하다. 본 연구에서는 비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자에서 NT-proBNP가 초기 위험도 평가 및 관동맥 질환의 중증도를 반영할 수 있는 협착 정도와 관련이 있는지 알아보고자 하였다.

방 법 :

응급실을 내원한 비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자 50명을 치료방법에 따라 내과적 치료군과 중재시술군으로 나누어 비교하였고, 심근 괴사가 일어나지 않아 혈중 심근효소의 상승을 보이지 않는 34명의 불안정성 협심증 환자들을 다시 내과적 치료군과 중재시술군으로 나누어 혈중 NT-proBNP의 농도의 차이를 비교하였다. 또한 관동맥조영술의 결과와 NT-proBNP의 혈중 농도와의 연관성을 알아보았다.

결 과 :

비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자(n=50)를 분석한 결과에서 내과적 치료군(n=13)보다 중재시술군(n=37)에서 혈중 NT-proBNP(76.3 ± 53.1 vs 296.6 ± 286.5 pg/mL; $p < 0.001$)와 TnT(0.036 ± 0.085 vs 0.66 ± 1.86 ug/mL; $p = 0.047$)의 농도가 높았다. 심근 괴사가 발생하지 않은 불안정성 협심증 환자(n=34)만

을 비교한 결과에서 내과적 치료군(n=12)보다 중재 시술군(n=22)에서 NT-proBNP의 농도(64.5 ± 33.7 vs 147.6 ± 67.3 pg/mL; $p < 0.001$)가 높았다. 비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자에서 NT-proBNP의 혈중 농도가 125.9 pg/mL 이상인 경우, 중재 시술 시행을 예측하는 예민도, 특이도, 양성 예측율, 음성 예측율이 각각 75.7%, 92.3%, 96.6%, 57.1%의 결과를 보였다. 불안정성 협심증 환자에서 혈중 농도가 123.8 pg/mL 이상인 경우, 중재 시술 시행을 예측하는 예민도, 특이도, 양성 예측율, 음성 예측율이 각각 68.2%, 91.7%, 93.8%, 61.1%의 결과를 보였다. ROC 곡선의 결과 정확도(accuracy)를 반영하는 지표인 AUC(area under curve)가 비ST분절상승 급성 관동맥증후군 환자군에서 0.891, 불안정성 협심증환자군에서는 0.907로 NT-proBNP가 상당히 정확히 중재시술 시행 가능성을 예측함을 알 수 있었다. 관동맥의 협착 정도와 혈중 NT-proBNP의 농도를 비교한 결과에서도 70% 이상의 혈역학적으로 의미있는 협착이 있는 군에서 혈중농도가 증가(Non-ST elevation ACS: 77.5 ± 38.6 vs 302.2 ± 289.2 ; $p = 0.002$, UA: 77.5 ± 38.6 vs 146.8 ± 73.3 ; $p = 0.02$) 되어 있었다.

결론:

NT-proBNP는 비ST상승 급성 관동맥증후군 환자에서 초기 위험도의 평가 및 질환의 중증도 평가에 유용한 지표로 사용될 수 있으며, 기존의 지표들과 연관지어 평가 한다면, 초기 치료방침 결정에 도움을 줄 수 있다고 사료된다.

중심 단어 : Natriuretic peptide ; 관동맥 질환 ; 혈관성 형술.

REFERENCES

- 1) Inoue T, Sakuma M, Yaguchi I, Mizoguchi K, Uchida T, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S. Early recanalization and plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:790-6.
- 2) Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, de Lucca PT, di Battiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-12.
- 3) Koyama Y, Hansen PS, Hanratty CG, Nelson GI, Rasmussen HH. Prevalence of coronary occlusion and outcome of an immediate invasive strategy in suspected acute myocardial infarction with and without ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 2002;90:579-84.
- 4) Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.
- 5) le Brian D, Addo T, de Lemos JA. The endocrine heart: B-type natriuretic peptide as a diagnostic and therapeutic agent in cardiovascular disease. *Endocrinologist* 2003;13:97-105.
- 6) Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-23.
- 7) Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-32.
- 8) Crilly JG, Farrer M. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. *Heart* 2001;86:638-42.
- 9) Darbar D, Davison NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, McNeil GP, Pringle TH, Struther AD. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:284-7.
- 10) Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-9.
- 11) Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, Kugiyama K, Ogawa H, Okumura K, Ogawa Y, Nakao K. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996;132:101-7.
- 12) Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
- 13) Campbell DJ, Munir V, Hennessy OF, Dent AW. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in subjects presenting to the emergency department with suspected acute coronary syndrome: possible role in selecting patients for follow up? *Intern Med J* 2001;31:211-9.
- 14) Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2913-8.
- 15) Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, di Battiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non ST elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264-72.

- 16) de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. *The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
- 17) Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, Braunwald E. *Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol* 2002;89:463-5.
- 18) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. *A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Circulation* 1975;51:5-40.
- 19) Uren NG, Melin JA, de Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. *Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. N Engl J Med* 1994;330:1782-8.
- 20) Hanley JA, McNeil BJ. *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology* 1982;143:29-36.
- 21) Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. *Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. Clin Sci* 1995;88:551-6.
- 22) Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, Nikolaou NI, Kremastinos DT. *Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. Clin Cardiol* 2000;23:285-8.
- 23) Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. *Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clin Cardiol* 2000;23:776-80.
- 24) Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, Masuda I, Nakanishi K, Yoshimasa T, Hashimoto Y. *Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. Circulation* 1995;92:1558-64.
- 25) Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL. *Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. Heart* 2000;84:421-4.
- 26) James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. *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.
- 27) Jurlander B, Farhi ER, Banas JJ Jr, Keany CM, Balu D, Grande P, Ellis AK. *Coronary angiographic findings and troponin T in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol* 2000;85:810-4.
- 28) Panteghini M, Cuccia C, Pagani F, Turla C, Bonetti G, Bonini E. *Coronary angiographic findings in patients with clinical unstable angina according to cardiac troponin I and T concentrations in serum. Arch Pathol Lab Med* 2002;126:448-51.
- 29) Wang T, Larson M, Levy D, Lepis EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS. *Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide level in healthy adult. Am J Cardiol* 2002;90:254-8.
- 30) Pan J, Fukuda K, Saito M, Matsuzaki J, Kodama H, Sano M, Takahashi T, Kato T, Ogawa S. *Mechanical stretch activates the JAK/STAT pathway in rat cardiomyocytes. Circ Res* 1999;84:1127-36.