허혈성 심질환에서 운동에 따른 Brain Natriuretic Peptide 농도의 변화

경북대학교 의과대학 내과학교실,[1] 핵의학교실[2]
김연재[1]·채성철[1]·이재태[2]

Changes in Plasma Levels of Brain Natriuretic Peptide during Exercise in Patients with Ischemic Heart Disease

Yeon Jae Kim, MD[1], Shung Chull Chae, MD[1] and Jae Tae Lee, MD[2]
[1]Departments of Internal Medicine and [2]Nuclear Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

ABSTRACT

Background:Brain natriuretic peptide (BNP) is primarily secreted from the cardiac ventricles. Circulating concentrations of BNP are known to be increased in established chronic heart failure and acute myocardial infarction and to correlate well with left ventricular dysfunction and prognosis. It may also act as an index of ischemic severity. This study was performed in order to evaluate the value of plasma BNP measurement during exercise tests in patients with ischemic heart disease for an assessment of myocardial ischemia. **Method**:This study included a total of 63 cases of suspected ischemic heart disease or myocardial infarction. The subjects underwent treadmill exercise with a modified Bruce protocol. Tc-99m MIBI (methoxyisobutyl Isonitrile) SPECT image was obtained by one-day or two-day protocol with rest-stress sequence. They were divided into 3 groups by findings in exercise TC-99m MIBI SPECT;16 cases with reversible perfusion defect into the angina pectoris group, 12 cases with myocardial infarction and fixed perfusion defect into the myocardial infarction group and 35 cases without perfusion defect into the control group. Venous blood was obtained at rest and just after peak exercise. Plasma levels of BNP level were measured by radioimmunoassay. **Result**:BNP levels increased with exercise from 20.1±28.2 to 33.2±44.0 pg/ml in the control group, 33.9±48.8 to 44.6±49.2 pg/ml in the angina pectoris group and 86.6±85.0 to 140.9±116.2 pg/ml in the myocardial infarction group ($p<0.01$, respectively). BNP levels in the myocardial infarction group were significantly higher than those in the control and angina pectoris groups both at rest and after peak exercise ($p<0.01$, respectively). The changes in BNP levels with exercise were also significantly higher in the myocardial infarction group compared with those in the control and angina pectoris groups ($p<0.01$). The BNP levels at rest correlated significantly with the extent of perfusion defect and METs ($r=0.465$, $p<0.001$; $r=-0.283$, $p<0.05$, respectively). The BNP level following peak exercise correlated closely with the extent of perfusion defect and left ventricular ejection fraction ($r=0.481$, $p<0.001$; $r=-0.301$, $p<0.05$, respectively). The cha-nges in BNP level with exercise correlated well with the extent of perfusion defect and the ischemic severity ($r=0.352$, $p<0.01$; $r=0.272$, $p<0.05$, resp-ectively). **Conclusion**:These findings suggest that the changes in BNP level during an exercise test could be used for an index of ischemic severity in patients with ischemic heart disease. **(Korean Circulation J 2001;31(7):625-636)**

KEY WORDS:Ischemic heart disease·Exercise·Brain natriuretic peptide.

논문접수일 : 2001년 3월 14일
심사완료일 : 2001년 5월 21일
교신저자 : 채성철, 700-721 대구광역시 중구 삼덕동 50 경북대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (053) 420-5527·전송 : (053) 426-2046 E-mail : scchae@knu.ac.kr

서 론

Kisch[1)]가 1956년에 전자현미경으로 guinea pig의 심실에는 없고 심방에만 존재하는 과립들을 발견하였고, Henry와 Pearce[2)]는 실험개의 좌심방을 풍선으로 팽창시키면 소변양이 증가하는 것을 관찰하여 심장이 원격 생리적 활성을 나타내는 내분비기관의 역할을 한다는 사실을 시사하였다. 이후 1981년 deBold 등[3)]은 쥐의 심방마쇄액(homogenates)을 마취한 쥐에 정주하면 소변내 염분배설과 소변양이 각각 30배 및 10배 증가하지만 심실마쇄액을 정주하면 염분배설 및 소변양의 변화가 없는 것을 관찰하였다. 이와 같이 소변으로의 염분배설 및 수분배설을 촉진시키는 심방내의 과립에 포함된 물질은 1984년에 17-아미노산 고리를 가진 28 아미노산 다단백의 생화학적 구조가 규명되었으며 atrial natriuretic peptide(ANP)로 명명되었다.[4)] 그리고 1988년 돼지의 뇌에서 17-아미노산 고리를 가진 32 아미노산 다단백인 brain natriuretic peptide(BNP)가,[5)] 1990년 돼지의 뇌에서 c-type natriuretic peptide (CNP)가 각각 발견되었다.[6)] 이와 같은 물질들은 그 생화학적구조에 있어서 17-아미노산 고리를 공유하기 때문에 natriuretic peptide family로 불리어지고 있으며 최근에는 남아프리카산 코브라과의 mamba snake의 독으로부터 natriuretic peptides와 염기서열의 일부를 공유하는 38 아미노산 다단백인 dendroaspis natriuretic peptide (DNP)가 분리되었다.[7)]

ANP는 심방에서 분비되고 BNP는 심실에서 분비되어 심장내에서 분비되는 장소는 다르나[8)9)] 나타내는 기능은 동일하여 이뇨작용 및 나트륨뇨의 배설을 증가시켜 체액내 과다한 수분 및 염분저류를 방지하고, 혈관수축성단백들의 생성 및 활성을 억제시켜 혈관확장을 촉진하며,[5)7)] 레닌-안지오텐신-알도스테론계 및 교감신경의 활성을 억제하고,[10-13)] 또한 혈관 내피세포 및 평활근의 성장을 억제한다.[7)] CNP는 이뇨작용 및 나트륨뇨의 배설작용은 적지만 강력한 혈관확장작용과 혈관세포성장을 억제한다고 한다.[14)]

한편 BNP는 심부전환자에서 중증도에 비례하여 증가하고[9)15)16)] 특히 좌심실 기능과 밀접한 상관성이 있다고 알려져 있다.[17)] 급성심근경색후의 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성, 교감신경계의 자극, 부신카테콜라민 및 arginine vasopressin(AVP)분비의 증가와 같은 복잡한 신경호르몬들의 활성으로 야기되는 혈관수축계의 항진은 환자의 예후와 관계가 있다. 급성심근경색 초기에 증가되는 BNP는 이와 같은 신경호르몬들의 활성으로 야기되는 혈관수축과 염분 및 수분저류에 대한 역조절기능(counterregulatory function)이 있고[7)] 심근경색후 예후를 결정하는 좌심실구혈률과도 밀접한 상관이 있어 예후인자로서 이용될 수 있다고 보고된 바 있다.[7)18)19)] Creatine kinase, CK의 MB분획, lactate dehydrogenase 및 심장 troponins와 같은 생화학적 지표들은 허혈로 인해 괴사된 심근세포에서 유리되며 혈액내 이들 생화학적지표들의 증가는 심근의 허혈성손상을 반영하지만, BNP는 이러한 생화학적지표들과는 달리 괴사된 심근세포에서만 분비되는 것이 아니고 또한 허혈손상후 따르는 복잡한 혈역학적변화에 대한 역조절기능을 제공하므로 심근허혈의 중증도를 나타내는 지표로서의 가능성도 제시되고 있다.[7)]

이에 저자들은 허혈성 심질환이 의심되는 환자들에서 운동부하심근관류스캔을 실시하여 운동전후의 BNP농도의 변화를 비교하고 운동부하심근관류스캔에서 계측한 관류결손의 크기 및 질환의 중증도와의 상관성을 조사하여 심근허혈정도를 반영하는 지표로서의 유용성을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

대 상

관상동맥질환이 의심되거나 심근경색의 병력이 있는 63명의 환자를 대상으로 운동부하 심전도와 Tc-99m MIBI(methoxy-isobutyl-isonitrile) SPECT(single photon emission computed tomography를 시행하였으며 심근경색환자들은 경색후 7~10일 사이에 운동부하 심근관류 SPECT를 시행하였다. 비특이적 흉통이 있으나 운동부하 심전도에서 정상이었고, Tc-99m MIBI SPECT에서 관류결손이 없었던 환자를 대조군으로 하였으며 Tc-99m MIBI SPECT에서 가역적 관류결손이 있었던 환자를 협심증군으로 하였다. 대상환자들을 대조군 35명, 협심증군 16명과 심근경색군 12명으로 나누었으며, NYHA분류 III, IV에 해당되는 심부전, 판막질환, 심실비대, 심근병증, 신부전 등 BNP농도를 증가시킬 수 있는 경우는 대상군에서 제외하였다.

방 법

운동부하검사 및 판정

검사 8시간전부터 공복상태를 유지하였고 검사당일에는 베타차단제, 칼슘통로차단제와 질산염을 포함한 모든 심혈관계 약물을 중단하였다. 답차를 이용한 수정된 부르스의 방법(modified Bruce's protocol)에 의하여 증상제한적 최대운동부하검사를 시행하였고, 운동직전과 운동 중 및 운동후 매 1분마다 심전도를 기록하였고 3분마다 혈압 및 맥박수를 측정하였으며 운동 중에는 지속적으로 심전도를 관찰하였다. 운동은 심한 피로나 호흡곤란, 중등도 이상의 흉통, 하지동통, 혈압강하, 중증의 부정맥 등이 발생하거나 안정시 심전도에 비하여 2 mm이상의 ST분절 하강이 있을 때까지 시행하였으며 1 mm이상의 수평 또는 하향경사의 ST분절 하강이 있거나 1 mm이상의 수평 또는 상향경사의 ST분절 상승이 있는 경우를 양성으로 판정하였다.[20)21)]

Tc-99m MIBI 심근관류 SPECT

Tc-99m MIBI 심근관류스캔은 안정-부하(rest-stress) 1일 또는 2일 검사법을 이용하였다. 운동부하의 목표치에 도달하였거나, 또는 운동을 종료하기 1분전에 Tc-99m MIBI를 정맥 주사하였고, 투여용량은 안정 및 부하촬영을 1일에 시행한 경우에는 296 MBq (8 mCi) 및 1,110 MBq(30 mCi)를 주사하였으며 2일에 시행한 경우에는 모두 740 MBq(20 mCi)을 사용하였으며, 주사후 30분후에 우유를 포함한 지방식을 먹게 하고 1시간째 3중 검출기 SPECT(Prism 3000XP, Picker, USA)를 120도 회전시키면서 각 투사영상당 64×64행렬로 20초씩 3°의 간격으로 투사영상을 얻었다. 심박동당 8프레임의 게이트 영상획득을 동시에 시행하여 심근관류상태의 평가와 동시에 좌심실 구혈률과 심실벽운동을 관찰하였다. 20% 에너지창을 140 keV를 중심으로 하여 감마선 피크 식별영역을 설정하였고 컴퓨터에 수록된 영상은 테크네슘 플러드선원을 이용하여 균일성보정을 한 후 심장의 횡단면상을 얻었다. 횡단면상을 재정 위하여 2.7 mm두께로 좌심실의 수평장축 단면상, 수직장축 단면상 및 단축 단면상을 얻어 전벽과 중격은 좌전하행지 영역, 측벽은 좌회선지 영역, 후벽과 하벽은 우관상동맥의 관류영역으로 판단하였고, 심첨부는 대부분 좌전하행지 영역으로 판단하였으나, 우관상동맥 영역에 관류결손이 있으면서 고립된 심첨부의 결손이 있은 경우는 우관상동맥 영역으로 정하여, 부하영상과 안정영상을 시각적으로 판독하였다.

심근 SPECT에서 관류결손의 정도는 좌심실 심근의 추적자 섭취정도를 CEQual 프로그램 (Cedar Sinai-Emory 정량프로그램)을 이용한 극성지도를 만들어 정량화 하였고, 관류결손의 크기(percentage extent of the perfusion defects)와 관류결손의 중증도(severity score of the perfusion defects)로 표시하였다. 관류결손의 크기는 정상인의 심근관류 정도를 기준으로 하여 정상인 섭취 평균치의 2.5 표준편차 이하로 감소된 부분을 유의한 관류결손이 있는 부위로 판정하고 이러한 부위가 각 혈관영역 내 전체면적에서 차지하는 비율을%로 표시한 값이며 5%이상을 비정상으로 판정하였다. 심근 전체의 결손크기를 표현하고자 할 때는 결손화소(voxel)개수의 총합을 3개 혈관영역과 그 사이의 영역을 모두 포함한 전체 심장화소개수로 나누어%를 구하였다. 관류결손의 중증도는 관류결손의 크기에 섭취 감소된 정도를 반영하는 표준편차를 곱하고 각 화소 마다의 값을 합한 값으로 나타내었다.[22)23)]

BNP측정

운동 직전과 직후 BNP농도를 측정하여 각 군에서 운동에 따른 BNP농도를 비교하였고, BNP농도와 운동부하심근관류스캔에서 측정한 허혈의 크기, 중증도 및 임상지수들과 상관관계를 조사하였다. 혈중 BNP농도를 측정하기 위하여 혈액 5 cc를 정맥에서 채혈하여 2~8℃에 보관된 폴리에틸렌튜브에 EDTA 1.5 mg/ml 및 aprotinin 550 KIU/ml와 혼합하였다. 이와같이 혈액이 포함된 폴리에틸렌튜브를 2~8℃에서 5분간 원심분리시켜 혈장을 분리하였으며, 분리된 혈장은 분석시까지 -80℃로 냉동보관하였다가 방사면역측정법으로 BNP를 분석하였다. 방사면역측정은 SHIONORIA BNP kit (Shionogi & Co. Ltd., Osaka, Japan)를 사용하였으며 정상인에서의 혈중 BNP농도의 평균치 및 정상상한치는 각각 5.9 pg/ml, 18.4 pg/ml이며[24)25)] 그 이상을 비정상으로 판정하였다.

통계처리

대조군, 협심증군 및 심근경색군 사이의 차이에 대한 통계검정은 Student t-test를 사용하였고, BNP농

도와 운동부하 심전도검사 및 심근관류스캔에서 계측한 임상지표들과의 상관관계는 선형회귀분석을 사용하였으며 통계학적 유의성은 $p<0.05$(유의수준)를 기준으로 하였다.

결 과

대상환자의 임상적 특징

대상환자는 Table 1과 같이 대조군 35명, 협심증군 16명 그리고 심근경색군 12명이었으며, 연령은 각각 53.5±10.5, 58.6±12.2, 55.5±8.7세로 유의한 차이는 없었다. 성별분포는 남자가 대조군 및 협심증군에서 각각 22명(62.9%), 13명(81.3%)이었으나, 협심증군에서는 12명(100%)모두 남자였다. 안정시 분당맥박수는 각각 77.5±21.6, 78.1±14.5, 66.1±11.5로 차이는 없었으며, 수축기혈압은 심근경색군에서 118.6±15.2 mmHg로 대조군의 131.6±16.2 mmHg와 협심증군의 122.5±13.9 mmHg에 비해 유의하게 낮았으며 대조군과 협심증군사이에는 차이가 없었다. 확장기혈압은 대조군, 협심증군 및 심근경색군에서 각각 86.0±9.8 mmHg, 81.9±8.3 mmHg, 78.2±8.7 mmHg로 대조군과 협심증군사이에는 유의한 차이가 없었으나, 심근경색군에서 대조군보다 유의하게 낮았다($p<0.05$).

운동부하 심전도 검사성적

운동시의 최대 수축기혈압(Peak SBP)은 Table 2와 같이 대조군, 협심증군 그리고 심근경색군에서 각각 175.4±20.5 mmHg, 161.9±21.7 mmHg, 166.7±17.8 mmHg로 협심증군에서 대조군보다 유의하게 낮았으며($p<0.05$), 최대 확장기혈압(Peak DBP)은 각각 101.6±9.8 mmHg, 95.9±11.4 mmHg, 94.2±12.4 mmHg로 심근경색군에서 대조군보다 낮았으나($p<0.05$) 운동전후의 수축기혈압차이(ΔSBP)와 확장기혈압차이(ΔDBP)는 세 군에서 유의한 차이는 없었다. 최대맥박수(Peak HR)는 대조군, 협심증군 그리고 심근경색군에서 각각 155.9±26.5, 139.1±18.3, 150.3±2.0으로 협심증군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았으며($p<0.05$), 운동전후의 분당맥박수의 차이(ΔHR)도 협심증군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다($p<0.05$). Rate-pressure products는 세 군에서 각각 27541.1±6436.0, 22466.2±3848.3, 25202.5±6095.2로 협심증군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다($p<0.05$). 운동량은 협심

Table 1. Clinical characteristics of subjects (n=63)

	Control (n=35)	Angina (n=16)	MI (n=12)
Male sex	22 (62.9 %)	13 (81.3 %)	12 (100 %)
Age (years)	53.5±10.5	58.6±12.2	55.5± 8.7
Heart rate (beats/min)	77.5±21.6	78.1±14.5	66.1±11.5
SBP (mmHg)	131.6±16.2	122.5±13.9	118.6±15.2*
DBP (mmHg)	86.0± 9.8	81.9± 8.3	78.2± 8.7*

Values are expressed as mean±S.D., * : $p<0.05$, vs Control, MI : myocardial infarction
SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure

Table 2. Comparison of the results of exercise ECG test

	Control	Angina	MI
Peak SBP (mmHg)	175.4 ± 20.5	161.9 ± 21.7*	166.7 ± 17.8
Peak DBP (mmHg)	101.6 ± 9.8	95.9 ± 11.4	94.2 ± 12.4*
Peak HR (beats/min)	155.9 ± 26.5	139.1 ± 18.3*	150.3 ± 2.0
ΔSBP	43.9 ± 16.9	39.4 ± 20.5	57.9 ± 38.6
ΔDBP	15.6 ± 9.5	14.1 ± 8.4	22.5 ± 23.4
ΔHR	78.3 ± 24.7	61.0 ± 21.4*	87.8 ± 28.0
METs	10.0 ± 2.0	8.1 ± 3.1*	9.7 ± 2.2
Rate-pressure products (mmHg×beats/min)	27541.1 ± 6436.0	22466.2 ± 3848.3*	25202.5 ± 6095.2

* : $p<0.05$, vs Control, MI : myocardial infarction, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, HR : heart rate, ΔSBP : the changes of SBP before and after exercise, ΔDBP : the changes of DBP before and after exercise, METs : metabolic equivalents

Table 3. Comparison of the results of Tc-99m MIBI SPECT

	Control	Angina	MI
Ejection fraction (%)	61.1±7.8	55.8± 11.7	45.2± 12.0*
Extent	<5	13.6± 9.4	25.5± 17.1*
Severity score	NA	399.4±350.6	670.6±456.4

* : p<0.05, vs Angina, † : p<0.01, vs Control, MI : myocardial infarction, Extent=percentage extent of the perfusion defects, Severity score : severity score of the perfusion defects., NA : not available

Table 4. Changes in plasma levels (pg/ml) of BNP during exercise

	Control	Angina	MI
Rest	20.8±28.3	33.9±48.9	86.6± 85.1‡
Peak exercise	33.2±44.0†	44.6±49.2†	141.0±116.2*,‡

* : p<0.01, † : p<0.001, vs Rest., ‡ : p<0.05, vs Control and Angina, MI = myocardial infarction

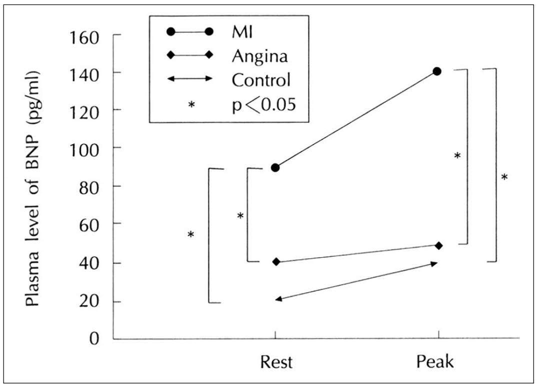

Fig. 1. Changes in plasma levels of BNP during exercise (MI=myocardial infarction).

증군에서 8.1±3.1 METs로 대조군의 10.0±2.0 METs에 비해 유의하게 낮았으나(p<0.05) 심근경색군의 9.7±2.2 METs와는 차이가 없었으며, 대조군과 심근경색군사이에도 차이는 없었다.

Tc-99m MIBI 심근관류 SPECT소견

게이트 심근 SPECT로 측정한 좌심실 구혈률은 Table 3과 같다. 대조군 및 협심증군에서 각각 61.0±7.8%, 55.8±11.7%로 유의한 차이는 없었으나 심근경색군에서는 45.2±12.0%으로 대조군에 비해 유의하게 낮았으며(p<0.01), 협심증군에 비해서도 낮은 경향이었으나 유의한 차이는 없었다. 심근관류 SPECT에서의 관류결손의 크기는 심근경색군이 25.5±17.1%로 협심

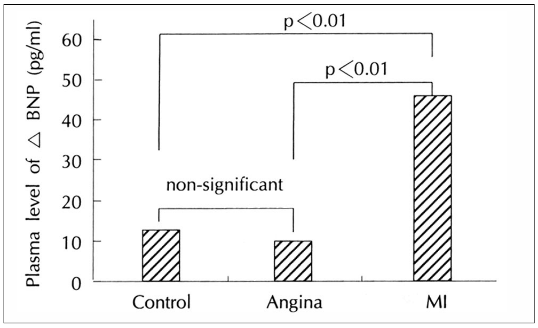

Fig. 2. Comparison of ΔBNP levels (ΔBNP=the changes of BNP levels before and after exercise, MI : myocardial infarction).

Table 5. Correlation coefficients between peak BNP levels and parameters derived from exercise MIBI SPECT

	R value	P value
Extent	0.481	<0.001
Severity score	0.251	0.057
Ejection fraction	- 0.301	<0.05
METs	- 0.195	0.125
Rate-pressure products	- 0.291	<0.05

METs : metabolic equivalents

증군의 13.6±9.4%에 비해 유의하게 컸으며(p<0.05) 관류결손의 중증도는 협심증군 및 심근경색군에서 각각 399.4±350.6, 670.6±456.4로 심근경색군에서 높았으나 통계적 유의성은 없었다.

운동에 따른 혈중 BNP농도의 변화

운동전 BNP농도는 Table 4, Fig. 1과 같이 대조군, 협심증군 그리고 심근경색군에서 각각 20.1±28.2 pg/ml, 33.9±48.8 pg/ml, 86.6±85.0 pg/ml로 심근경색군에서 대조군과 협심증군에 비해 유의하게 높았으나(p<0.01) 대조군과 협심증군 사이에는 뚜렷한 차이가 없었다. 운동후 BNP농도는 세 군에서 33.2±44.0 pg/ml, 44.6±49.2 pg/ml, 141.0±116.2 pg/ml로 모두 운동전 BNP농도에 비해 유의하게 증가하였다(p<0.01). 운동전후의 BNP농도 증가치(ΔBNP)는 Fig. 2와 같이 대조군에서 12.4±18.9 pg/ml, 협심증군에서 10.7±8.9 pg/ml, 심근경색군에서 54.3±54.9 pg/ml로 심근경색군에서 대조군 및 협심증군에 비해 유의하게 높았으나(p<0.01) 대조군과 협심증군사이에는 유의한 차이가 없었다.

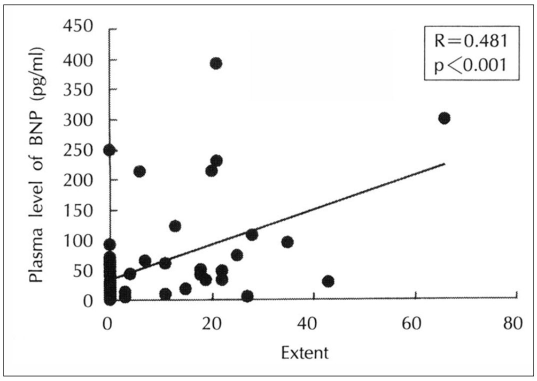

Fig. 3. Correlations between peak BNP levels and percentage extent of the perfusion defects measured by Tc-99m MIBI SPECT.

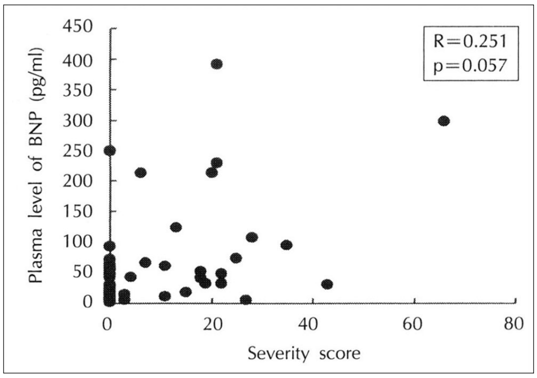

Fig. 4. Correlations between peak BNP levels and severity score of the perfusion defects measured by Tc-99m MIBI SPECT.

혈중 BNP농도와 운동부하 심근관류스캔소견과의 상관관계

운동전 BNP농도는 운동부하 심근관류스캔의 관류결손의 크기와 유의한 양의 상관관계를 나타내었으며(r=0.465, p<0.001) METs와는 유의한 음의 상관관계를 나타내었으나(r=-0.283, p<0.05), 운동부하 심근관류스캔의 관류결손의 중증도, 좌심실구혈률 및 Rate-pressure products와는 상관관계가 없었다. 한편 운동후 BNP농도와 임상지표들과의 상관관계는 Table 5 및 Figs. 3 and 4와 같이 관류결손의 크기와 유의한 양의 상관관계를 보였으며(r=0.481, p<0.001), 좌심실구혈률 및 Rate-pressure products와는 유의한 음의 상관관계가 있었으며(r=-0.301, p<0.05 ; r=-0.291, p<0.05), 관류결손의 중증도 및 METs와는 유의한 상관이 없었다. 운동 전후 BNP농도 증가치는 운동부하심근관류스캔의 관류결손의 크기 및 중증도와 유의한 양의 상관관계를 보였으나(r=0.352, p<0.01 ; r=0.272, p<0.05) 좌심실구혈률, METs 및 Rate-pressure products와는 유의한 상관관계가 없었다(Table 6, Figs. 5 and 6).

Table 6. Correlation coefficients between ΔBNP levels and parameters derived from exercise MIBI SPECT

	R value	P value
Extent	0.352	<0.01
Severity score	0.272	<0.05
Ejection fraction	-0.207	0.178
METs	0.016	0.901
Rate-pressure products	-0.191	0.134

BNP : the changes of BNP levels before and after exercise, METs : metabolic equivalents

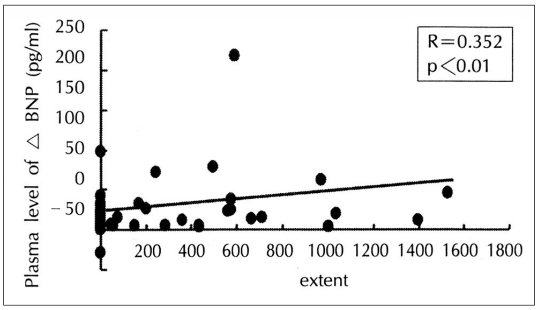

Fig. 5. Correlations between ΔBNP levels and percentage extent of the perfusion defects measured by Tc-99m MIBI SPECT (ΔBNP=the changes of BNP levels before and after exercise).

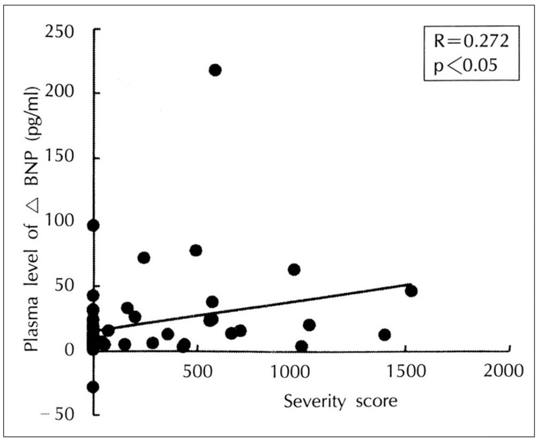

Fig. 6. Correlations between ΔBNP levels and severity score of the perfusion defects measured by Tc-99m MIBI SPECT(ΔBNP=the changes of BNP levels before and after exercise).

고 찰

저자들의 연구에서 안정시 BNP농도는 심근경색군에서 대조군과 협심증군에 비해 유의하게 높았으나 대조군과 협심증군 사이에는 뚜렷한 차이가 없었으며 운동후 BNP농도는 세 군에서 모두 운동전에 비해 유의하게 증가하였다. 운동전후의 BNP농도 증가치는 심근경색군에서 대조군 및 협심증군에 비해 유의하게 높았으나 대조군과 협심증군 사이에는 뚜렷한 차이가 없었다. Kikuta 등[26]에 의하면 불안정협심증, 안정협심증 및 정상대조군과의 비교연구에서 불안정협심증군에서 BNP농도가 안정협심증 및 정상대조군에 비해 유의하게 높았으며 안정협심증 및 정상대조군과는 안정협심증에서 높은 경향이었으나 유의하지는 않았다고 하였으며 Marumoto 등[27]도 관상동맥혈관조영술로 진단한 35명의 안정협심증군과 35명의 정상군과의 비교연구에서 안정시 BNP농도는 두 군간에 뚜렷한 차이가 없다고 하였다. Morita 등[28]은 50명의 급성 심근경색환자에서 처음 입원시의 BNP농도가 92±28 pg/ml로 정상대조군의 5.2±0.5 pg/ml보다 유의하게 높았다고 하며 Marumoto 등[29]도 관상동맥혈관조영술로 진단한 32명의 진구성 심근경색환자와 35명의 정상대조군과의 비교연구에서 안정시 BNP농도는 심근경색군에서 53.4±32.5 pg/ml로 정상대조군의 2.8±0.8 pg/ml에 비해 유의하게 높았다고 하였다. 안정시 BNP농도에 대한 저자들의 성적은 대조군, 협심증군 및 심근경색군에서 각각 20.1±28.2 pg/ml, 33.9±48.8 pg/ml, 86.6±85.0 pg/ml로 Morita 등[28] 및 Marumoto 등[29]의 성적과 같이 심근경색군에서 대조군에 비해 유의하게 높았으며 대조군과 협심증군 사이에는 Kikuta 등[26] 및 Marumoto 등[27]의 성적과 같이 뚜렷한 차이가 없었다. 그러나 본 연구 및 기존의 보고자들[26-29]간의 성적에서 안정시 BNP농도는 각 군에서 서로 차이를 보였는데 이는 대상군의 차이나 측정방법 및 측정시기의 차이 때문일 것으로 생각된다. 즉 Morita 등[28]에 의하면 급성 심근경색환자에서 BNP는 주로 이상성(biphasic)형태로 분비되는데 입원후 평균 16.4±0.7시간에 최대농도에 도달하여 이후 감소하다가 다시 증가하여 입원 5일째 이차최대치를 나타내고 이후 서서히 감소하지만 4주째에도 여전히 정상대조군보다 높았다고 하였다.

Matsumoto 등[17]은 좌심실기능부전이 동반된 7명의 확장성 심근병증환자의 안정시 BNP농도는 221±80 pg/ml로 좌심실기능부전이 동반되지 않은 9명의 승모판협착증환자의 37±10 pg/ml보다 유의하게 높았고 또한 이들 16명의 울혈성심부전환자에서 안정시 혈중 BNP농도는 좌심실확장기말압력($r=0.75$, $p<0.01$), 좌심실구혈률($r=-0.60$, $p<0.05$)과 같은 좌심실기능을 나타내는 지표와 유의한 상관이 있기 때문에 심부전환자에서 BNP 분비의 가장 중요한 자극인자는 좌심실의 압 및 용적과부하, 또는 심실긴장이라고 하였으며 결국 이와 같은 BNP농도는 울혈성심부전환자에서 심실기능의 지표들을 반영한다고 하였다. 허혈성심질환에서 BNP분비가 증가하는 기전은 확실하지는 않다. 그러나 Kikuta 등[26]은 심근경색증, 심부전, 판막질환, 신부전, 심근병증 등 BNP농도를 증가시킬 수 있는 경우를 대상에서 제외하고 불안정협심증환자들에서 BNP농도를 측정하였는데 심부전과는 달리 폐모세혈관쐐기압, 좌심실확장기말압력 및 좌심실구혈률과 같은 혈역학적인 지표들과는 의미 있는 상관이 없어 BNP의 증가를 혈역학적인 변화로는 설명할 수 없고 허혈성 손상으로 인해 증가된 국소좌심실벽의 긴장(regional wall stress)이 BNP분비를 자극시킬 것이라고 하였다. 또한 허혈성 심질환에서 이와 같이 심실의 기계적 긴장외에 BNP의 분비가 증가될 수 있는 경우로 급성기 반응물질(acutephase reactant)로 작용하는 interleukin-1, GMCSF, TNF-α, interferons과 같은 염증성 싸이토카인들의 단백질의 mRNA가 BNP의 mRNA구조와 일부 유사한 아미노산염기서열을 나타내기 때문에 급성기 반응물질로서의 역할도 제시되고 있다.[30-32] 즉 급성 심근경색 초기에 조직손상에 대한 급성기 반응물질로 BNP가 증가할 수 있고[28,33] 불안정 협심증에서도 관상동맥내 염증성 반응이 존재하기 때문에[34-36] 역시 급성기 반응물질로 BNP가 작용할 수 있다고 한다.[26] 이와 같이 증가된 BNP는 불안정협심증에서 치료를 하면 정상화되지만 안정협심증에서는 불안정협심증에서와 같은 치료를 함에도 불구하고 BNP농도에는 차이가 없어 불안정협심증에서 치료후 BNP농도가 감소하는 것은 BNP에 대한 약물의 직접적인 효과가 아니라 관상동맥병변의 호전(healing)때문이며 이러한 사실은 BNP농도가 협심증환자에서 질병의 중증도의 지표로 제공될 수 있다는 것을 시사한다.[26]

허혈성 심질환에서 BNP와 심실기능과의 상관관계는 보고자마다 다소간의 차이는 있으나 일반적으로 심근경색에서 BNP는 심실기능과 밀접한 상관이 있다고 한다.[19)37-39)] Choy 등[37)]은 심근경색후 좌심실구혈률의 감소를 예측하는데는 BNP측정이 ANP보다 예민하고 특이적인 방법이라고 하였으며, Motwani 등[38)]은 16명의 전벽 심근경색환자에서 BNP가 좌심실구혈률과 강한 역상관관계(r=-0.76)가 있다고 보고하였으며, 경색후 180일까지 이와 같은 관계를 지속하였다고 하였다. Arakawa 등[39)]은 급성심근경색후 증가된 BNP로 좌심실구혈률 및 좌심실재성형을 각각 심근경색후 1개월, 6개월에 예측할 수 있다고 하였다. 그러나 131명의 급성심근경색환자를 대상으로 연구한 Omland 등[19)]은 좌심실구혈률과 BNP농도사이에는 약한 상관관계(r=0.31 ; p=0.006)가 있었으며 특히 좌심실구혈률이 45%이하인 27명의 환자에서는 혈중 ANP농도는 유의하게 증가하였으나 BNP농도는 의미 있게 증가하지 않아 심근경색후 좌심실기능감소를 반영할 수 있는 진단적 가치로서의 BNP의 역할은 ANP보다는 제한적이라고 하였다. 저자의 성적에서 안정시 BNP농도는 이들과 달리 좌심실구혈률과 의미 있는 상관관계가 없었는데 이는 대상군의 차이나 측정방법 및 측정시기의 차이와 회귀분석시 심근경색군외에 협심증군 및 대조군의 모든 성적을 포함시켰기 때문일 것으로 생각된다.

Tanaka 등[40)]은 본태성고혈압환자와 정상대조군과의 비교연구에서 두 군에서 운동후 BNP농도는 운동전에 비해 증가하였으며 특히 정상인에서 운동으로 인한 BNP의 분비는 수축기혈압이나 혈중 epinephrine 농도와 상관이 있다고 하였으나, 대부분의 보고에서 정상인에서 운동후 BNP는 운동전에 비해 유의한 변화가 없었다.[27)29)41-43)] 저자들의 성적에서 대조군의 안정시 BNP농도는 20.1±28.2 pg/ml로 SHIONORIA BNP kit에서 제공한 정상상한치보다 높았으며 운동후 BNP 농도도 운동전에 비해 의미있게 증가하여 기존의 보고들[26-29)41-43)]과 차이를 나타내었는데, 이는 병이 없는 건강한 지원자들을 대상으로 한 것이 아니고 비특이적 흉통이 있으나 운동부하 심전도에서 정상이었고, Tc-99m MIBI SPECT에서 관류결손이 없었던 환자를 대조군으로 선정하였기 때문에 건강대조군을 대상으로 한 기존의 보고들[26-29)41-43)]과 차이가 생겼을 것으로 생각된다. 허혈성 심질환에서의 운동후 BNP농도는 정도의 차이는 있으나 증가하며[27)29)41)] 저자들의 성적에서도 운동후 허혈성 심질환에서의 BNP농도는 운동전에 비해 유의하게 증가하였다. 허혈성 심질환환자에서 운동으로 인해 BNP농도가 증가하는 기전에 대해서는 확실하지는 않으나 대개 좌심실기능의 저하와 상관이 있다고 한다. Marumoto 등[27)]에 의하면 ANP와는 달리 BNP는 정상군에서는 최대운동후에도 증가하지 않았고 맥박수와도 의미있는 상관이 없었으나 협심증군에서 최대운동시에 안정시보다 유의하게 증가하고 이와 같은 최대운동시의 BNP농도는 Tl-201스캔의 관류결손의 중증도와 유의한 상관이 있기 때문에 협심증환자의 최대운동시 BNP농도의 증가는 운동으로 유발되는 심근허혈 그 자체 또는 심근허혈과 동반된 좌심실기능의 저하와 관계가 있을 것이라고 하였으며, 또한 Tl-201스캔의 관류결손의 중증도는 급성 심근허혈의 정도 및 범위를 나타내기 때문에 최대운동시 BNP의 증가는 심근허혈의 중증도를 반영할 수 있을 것이라고 하였다. 저자들의 성적에서도 운동후 BNP농도는 운동부하 Tc-99m MIBI 스캔의 관류결손의 크기 및 좌심실구혈률과 유의한 상관이 있어 이와 같은 Marumoto 등[27)]의 견해에 일치한다고 할 수 있다.

한편 급성심근경색후에 따라오는 복잡한 신경호르몬들의 활성으로 야기되는 혈관수축계의 항진은 환자의 예후와 관계가 있으며 급성심근경색 초기에 증가되는 BNP는 이와 같은 신경호르몬들의 활성으로 야기되는 혈관수축과 염분 및 수분저류에 대한 역조절기능을 나타내며[7)] 심근경색후 예후를 결정하는 좌심실구혈률과도 상관이 있어 예후인자로서도 중요하다.[7)18)19)28)] Darbar 등[18)]은 75명의 급성심근경색환자에서 고혈압, Killip 분류, 좌심실구혈률의 변수들를 포함한 선형회귀분석을 시행하여 BNP가 심혈관 치사율의 독립적인 예측인자라고 하였으며, Morita 등[28)]은 심근경색후 BNP분비형태에 따라 이상성분비를 보이는 환자에서 그렇지 않은 환자들에 비해 전벽경색, 울혈성심부전, 높은 CK의 MB분획 및 낮은 좌심실구혈률을 가진 환자가 많았다고 하며 심근경색후 BNP는 좌심실기능부전의 정도를 반영할 수 있고 예후의 예측인자가 될 수 있다고 하였다. Omland 등[19)]은 BNP가 ANP에 비해 심근경색후 좌심실기능저하의 지표로서는 가치가 떨어지지만 심근경색후 예후추정에는 ANP보다 강력한 인자라고 하였으며 이는 natriuretic peptides간의 합성, 분비 및 대사양상의 차

이점과 ANP와 달리 BNP는 좌심실내 경색구역에서 비경색부위보다 분비가 증가하고 심근경색후 심실재형성 및 불량한 예후를 나타내는 경색구역의 증가된 국소심실벽의 긴장을 비교적 정확히 반영하기 때문이라고 하였다. Tc-99m MIBI스캔에 의한 경색크기의 계측은 심근경색후 따라오는 좌심실재성형 및 예후를 정확하게 예측하며 관류결손의 크기 및 중증도는 허혈성 심질환에서 예후추정의 주요 결정인자라고 한다.[44-46] 저자들의 연구에서 운동전 및 후의 BNP농도는 Tc-99m MIBI스캔에 의한 관류결손의 크기와 의미있는 상관이 있었고 운동전후 BNP농도 증가치는 관류결손의 크기와 중증도 모두에서 유의한 상관관계를 나타내었는데 이와 같은 소견은 BNP가 허혈성심질환에서 예후인자로서 가치가 있다는 견해를 뒷받침한다고 할 수 있다.

Marumoto 등[29]은 심기능의 저하가 동반된 진구성 심근경색환자에서 안정시의 BNP농도 및 운동전후의 BNP농도의 증가치는 좌심실구혈률, 심장지수, 폐모세혈관쐐기압, 좌심실확장기말압력 및 운동부하 Tl-201심근스캔의 관류결손의 중증도와 유의한 상관이 있다고 하며 BNP가 심기능의 이상이 있는 환자에서 안정 및 운동시 심기능을 유지하는데 중요한 역할을 한다고 지적하였다. 본 연구에서는 비록 심기능의 정확한 평가를 위해 관혈적인 혈역학적검사는 실시하지 않았으나 BNP농도를 증가시킬 수 있는 심부전, 심실비대, 심근병증과 같은 경우는 대상에서 제외하여 심기능이 비교적 잘 보존된 환자들을 대상으로 하였는데 운동후 BNP농도는 게이트 심근 SPECT로 측정한 좌심실구혈률과 유의한 상관이 있었으나 안정시의 BNP농도 및 운동전 후의 BNP농도의 증가치는 좌심실구혈률과는 의미있는 상관이 없었고 특히 운동에 따른 BNP농도의 증가치는 Tc-99m MIBI 스캔에 의한 관류결손의 크기 및 중증도와는 유의한 관계를 나타내어 BNP는 심기능이 정상인 허혈성 심질환에서 심기능을 유지하는 데에는 제한적인 역할을 할 것으로 생각이 되며 심근 허혈의 정도를 반영하는 지표로는 유용할 것으로 생각된다.

저자들의 성적에서 안정시 BNP농도는 METs와 의미 있는 역상관관계를 나타내었고 운동후 BNP농도는 Rate-pressure products와 유의한 상관관계를 나타내었다. 비록 운동전후의 BNP농도의 증가치는 이들과 유의한 상관이 없었으나 이러한 소견은 허혈성 심질환에서 안정시 또는 운동후 BNP농도의 측정이 운동능력 평가의 지표로서의 가능성도 조심스럽게 제시한다고 할 수 있다. Yokoyama 등[47]에 의하면 심근경색후 1개월 및 3개월에 실시한 운동부하검사에서 운동후 BNP농도는 심폐지구력을 반영하는 무산소역치(anaerobic threshold) 및 최대산소섭취량과 유의한 음의 상관관계가 있었고, 1개월에서 3개월까지의 BNP농도의 연속적인 변화도 무산소역치 및 최대산소섭취량의 변화와 의미있는 음의 상관관계가 있어 심근경색후 잠복성심부전(latent heart failure)을 예측하는데 있어서 비관혈적인 지표로서 BNP의 반복적인 측정이 유용하다고 하였다.

저자들의 성적에서 각 군에서 환자들이 사용한 약제를 따로 비교분석하지는 않았으나 심근경색군에서 분당맥박수 및 혈압이 낮은 것으로 보아 각 군에서 투여한 약제의 차이는 있을 것으로 생각된다. 허혈성 심질환시 흔히 사용되어지는 질산염제재나 칼시움차단제가 안정 및 운동시에 ANP 및 BNP의 분비에 영향을 미칠 수 있다고 하였으나[27] 기타 여러 약제들과 혈중 BNP농도와의 관계에 대해서는 향후 계속적인 연구가 필요하다. 또한 저자들의 연구의 제한점으로는 대상환자수가 적어 각각의 군에서 운동전,후의 BNP농도와 심근관류 MIBI SPECT에서 측정한 관류결손의 크기 및 허혈의 중증도와의 개별적인 상관관계를 나타내지 못하고 전체환자를 대상으로 하였다는 점이며 이에 대해서도 향후 많은 환자수에서 연구가 진행되어야 할 것으로 생각한다.

결론적으로 저자들의 연구에서 운동시 BNP농도는 심근경색군에서 대조군이나 협심증군에 비하여 유의하게 높았고 운동전후 BNP농도 증가치도 심근경색군에서 대조군과 협심증군에 비해 유의하게 높았으며, 이와 같은 BNP농도 차이는 심근관류 MIBI SPECT에서 측정한 관류결손의 크기 및 허혈의 중증도와 의미있는 상관관계를 보여 운동에 따른 BNP농도 증가치는 심근 허혈의 정도를 반영할 수 있는 지표로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

요　　약

연구배경 :

Brain natriuretic peptide(BNP)는 심실에서 주로 분비되는 natriuretic peptide로서 심부전 및 급성심근경색에서 증가하며 좌심실 기능 및 예후와 상관성이 있음

이 알려져 있고 또한 심근허혈의 중증도를 나타내는 지표로서의 가능성도 제시되고 있다. 저자들은 허혈성 심질환에서 운동부하심근관류스캔을 실시하여 운동전후의 BNP농도의 변화를 비교하고 운동부하심근관류스캔에서 계측한 관류결손의 크기 및 질환의 중증도와의 상관성을 조사하여 심근허혈의 지표로서의 유용성을 알아보고자 하였다.

방 법 :

허혈성 심질환이 의심되거나 심근경색을 앓은 63명의 환자를 대상으로 운동부하 심전도와 Tc-99m MIBI SPECT를 시행하여 대조군 35명, 협심증군 16명과 심근경색군 12명으로 나누어 운동 직전과 직후 BNP농도를 측정하고 각 군에서 운동 전후의 BNP농도를 비교하였고 BNP농도와 운동부하심근관류스캔에서 측정한 관류결손의 크기, 중증도 및 좌심실구혈률 등과 비교하였다.

결 과 :

1) 안정시 BNP농도는 대조군, 협심증군 그리고 심근경색군에서 각각 20.1±28.2 pg/ml, 33.9±48.8 pg/ml, 86.6±85.0 pg/ml로 심근경색군에서 대조군과 협심증군에 비해 유의하게 높았다($p<0.01$).

2) 운동후 BNP농도는 세 군에서 33.2±44.0 pg/ml, 44.6±49.2 pg/ml, 140.9±116.2 pg/ml로 운동전 BNP농도에 비해 모두 유의하게 증가하였다($p<0.01$).

3) 운동에 따른 BNP농도 증가치는 대조군에서 12.4±18.9 pg/ml, 협심증군에서 10.7±8.9 pg/ml, 심근경색군에서 54.3±54.9 pg/ml로 심근경색군에서 대조군 및 협심증군에 비해 유의하게 높았으나($p<0.01$) 대조군과 협심증군 사이에는 뚜렷한 차이가 없었다.

4) 운동에 따른 BNP농도의 증가치는 관류결손의 크기 및 중증도와 유의한 양의 상관관계를 보였다($r=0.352$, $p<0.01$; $r=0.272$, $p<0.05$). 운동전 BNP농도는 관류결손의 크기와 유의한 양의 상관관계를 나타내었으며($r=0.465$, $p<0.001$) METs와는 유의한 음의 상관관계를 보였다($r=-0.352$, $p<0.05$). 운동후 BNP농도는 관류결손의 크기와 유의한 양의 상관관계를 나타내었으며($r=0.481$, $p<0.001$) 좌심실구혈률과는 유의한 음의 상관관계를 나타내었다($r=-0.301$, $p<0.05$).

결 론 :

운동전 BNP농도는 대조군과 협심증군보다 심근경색군에서 높았다. 운동후 BNP농도는 세 군에서 증가하였으며 운동에 따른 BNP농도의 증가치는 심근경색군에서 대조군과 협심증군에 비해 유의하게 높았다. 이와같은 BNP농도의 차이는 관류결손의 크기 및 심근허혈의 중증도와 유의한 상관관계를 보여 운동전후 BNP농도의 측정은 심근 허혈의 정도를 반영하는 지표로 사용할 수 있을 것으로 생각한다.

중심 단어 : 허혈성심질환 · 운동 · BNP.

REFERENCES

1) Kisch B. *Electron microscopy of the atrium of the heart. Exp Med Surg 1956;14:99-112.*
2) Henry JP, Pearce JW. *The possible role of cardiac stretch receptors in the induction of changes in urine flow. J Physiol 1956;131:572-94.*
3) de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. *A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci 1981;28:89-94.*
4) Kangawa K, Matsuo H. *Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic peptide (alpha-hANP). Biochem Biophys Res Commun 1984;118:131-9.*
5) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. *A new natriuretic peptide in human brain. Nature 1988;332:78-81.*
6) Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. *C-type natriuretic peptide (CNP): A new member of the natriuretic peptide family identified in porcine brain. Biochem Biophys Res Commun 1990;168:863-70.*
7) Stein BC, Levin RI. *Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. Am Heart J 1998;135:914-23.*
8) Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, *et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: production in the ventricle. Hypertension 1991;17:1152-5.*
9) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, *et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J Clin Invest 1991;87:1402-12.*
10) Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. *Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. Am J Physiol 1984;247:863-6.*
11) Atarashi K, Murlow PJ, Franco-saenz R. *Effect of atrial peptides on aldosterone production. J Clin Invest 1985;76:1807-11.*
12) Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. *Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. Circ Res 1988;62:191-5.*
13) Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, *et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. Hypertension 1996;28:22-30.*
14) Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, *et al. Endothelial production of C-type natriuretic pep-*

tide and its marked augmentation by transforming growth factor-β. Possible existence of "vascular natriuretic peptide system". J Clin Invest 1992;90:1145-9.

15) Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, *et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. N Eng J Med 1990:323;757-8.*

16) Tateyama H, Hino J, Minamino N, Kangawa K, Minamino T, Sakai K, *et al. Concentrations and molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. Biochem Biophys Res Commun 1992;185:760-7.*

17) Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, Suzuki E, Yokoyama I, Sata M, *et al. Effects on exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. Am Heart J 1995;129:139-45.*

18) Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, *et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996;78:284-7.*

19) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, *et al. Plasma brain natriuretic peptide as a 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.*

20) Weiner DA. *Screening for latent coronary artery disease by exercise testing. Circulation 1991;83:1104-6.*

21) Ellestad MH. *Physiology of cardiac ischemia. In Ellestad MH, ed. Stress testing: principles and practice. 3rd ed. Phildelphia: FA Davis;1986. p.71.*

22) Watson DD. *Quantitative SPECT techniques. Semin Nucl Med 1999;29:192-203.*

23) Depuey EG, Berman DS, Garcia EV. *Quantitative analysis of SPECT myocardial perfusion. In cardiac SPECT imaging. New York: Raven press; 1995.*

24) Kono M, Yamauchi A, Tsuji T, Misaka A, Igano K, Ueki K, *et al. An immunoradiometric assay for brain natriuretic peptide in human plasma. Kaku Igaku Gijutsu 1993;13: 2-7.*

25) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, *et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patient with heart failure. Circulation 1994;90:195-203.*

26) Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, *et al. Incresed plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. Am Heart J 1996;132:101-7.*

27) 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.*

28) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. *Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1993;88:82-91.*

29) Marumoto K, Hamada M, Aburaya M, Hiwada K. *Augmented secretion of atrial and brain natriuretic peptides during dynamic exercise in patients with old myocardial infarction. Jpn Circ J 1995;59:715-24.*

30) Caput D, Beutler B, Hartog K, Thayer R, Brown-Shimer S, Cerami A. *Identification of a common nucleotide sequence in the 3'-untranslated region of mRNA molecules specifying inflammatory mediators. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:1670-74.*

31) Kojima M, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. *Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for rat brain natriuretic peptide. Biochem Biophys Res Commun 1989;159:1420-26.*

32) Shaw G, Kamen R. *A conserved AU sequence from the 3' untranslated region of GM-CSF mRNA mediates selective mRNA degradation. Cell 1986;46:659-67.*

33) Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. *Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction, Circulation 1995;92:1558-64.*

34) Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M. *Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. Circulation 1985;71:709-16.*

35) Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. *Elevation of C-reactive protein in 'active' coronary artery disease. Am J Cardiol 1990;65:168-72.*

36) Buja LM, Willerson JT. *Role of inflammation in coronary plaque disruption. Circulation 1994;89:503-5.*

37) Choy AM, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NS, et al. *Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods. Br Heart J 1994;72:16-22.*

38) Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. *Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-convertingenzyme inhibition after myocardial infarction. Lancet 1993;341:1109-13.*

39) Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. *Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. Cardiology 1994;85: 334-40.*

40) Tanaka M, Ishizaka Y, Ishiyama Y, Kato J, Kida O, Kitamura K, *et al. Exercise-induced secretion of brain natriuretic peptide in essential hypertension and normal subjects. Hypertens Res 1995;18:159-66.*

41) Nicholson S, Richards M, Espiner E, Nicholls G, Yandle T. *Atrial and brain natriuretic peptide response to exercise in patients with ischemic heart disease. Clin Exp Pharmacol Physiol 1993;20:535-40.*

42) Nishikimi T, Morimoto A, Ishikawa K, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, *et al. Different secretion patterns of adrenomodullin, brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide during exercise in hypertensive and normotensive subjects. Clin Exp Hypertens 1997;19:503-18.*

43) Steele IC, McDowell G, Moore A, Campbell NP, Shaw C, Buchanan KD, *et al. Responses of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal control subjects. Eur J Clin Invest 1997;27:270-6.*

44) Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Reijs AE, Roelandt JR, *et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress technetium-99m sestamibi perfusion scintigraphy in patients with chest pain. J Am Coll Cardiol 1996;28:447-54.*

45) Christian TF. *The use of perfusion imaging in acute myocardial infarction: applications for clinical trials and clinical care. J Nucl Cardiol 1995;2:423-36.*
46) Mandalapu BP, Amato M, Stratmann HG. *Technetium Tc 99m sestamibi myocardial perfusion imaging: current role for evaluation of prognosis. Chest 1999;115:1684-94.*
47) Yokoyama Y, Tanabe K, Yamada S, Itoh H. *Changes in plasma level of brain natriuretic peptide during exercise in recovery phase of myocardial infarction and the clinical significance. J Cardiol 1996:27;121-31.*