

Fontan 수술시 위험 예측인자로서의 N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide의 유용성

부천세종병원 소아과

장기영 · 이재영 · 김수진 · 심우섭

N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide as a Predictive Risk Factor in Fontan Operation

Gi Young Jang, M.D., Jae Young Lee, M.D., Soo Jin Kim, M.D. and Woo Sup Shim, M.D.

Department of Pediatrics, Sejong Hospital, Bucheon, Korea

Purpose : This study aimed to investigate the correlation between the plasma level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(pro-BNP) and several known risk factors influencing outcomes after Fontan operations, and to assess whether pro-BNP levels can be used as predictive risk factors in Fontan operations.

Methods : Plasma pro-BNP concentrations were measured in 35 patients with complex cardiac anomalies before catheterization. Cardiac catheterization was performed in all subjects. Mean right atrium pressure, mean pulmonary artery pressure(PAP), and ventricular end-diastolic pressure(EDP) were obtained. Cardiac output and pulmonary vascular resistance were calculated by Fick method.

Results : Plasma pro-BNP levels exhibited statistically significant positive correlations with mean PAP($r=0.70$, $P<0.001$), pulmonary vascular resistance($r=0.57$, $P<0.001$), RVEDP($r=0.63$, $P<0.001$), LVEDP($r=0.74$, $P<0.001$), and cardiothoracic ratio($r=0.71$, $P<0.001$). The area under the ROC curve using pro-BNP level to differentiate risk groups in Fontan operations was high : 0.868(95 percent CI, 0.712-1.023, $P<0.01$). The cutoff value of pro-BNP concentrations for the detection of risk groups in Fontan operations was determined to be 332.4 pg/mL(sensitivity 83.3 percent, specificity 82.7 percent).

Conclusion : These data suggest that plasma pro-BNP levels may be used as a predictive risk factor in Fontan operations, and as a guide to determine the mode of therapy during follow-up after Fontan operations. (Korean J Pediatr 2005;48:1362-1369)

Key Words : Fontan operation, Risk factor, B-type natriuretic peptide

서 론

Fontan과 Baudet¹⁾에 의하여 삼첨판폐쇄 환자에게서 처음으로 폰탄 수술이 시도되었고, 지금은 단심실을 가진 복잡심장기형 환자의 대부분에서 폰탄 수술이 이루어지고 있다. 최근 폰탄 수술기법 및 수술 후 중환자실 관리의 향상 등으로 폰탄 수술 후 복잡심장기형 환자의 사망률은 과거에 비하여 현저히 낮아지고 있으나²⁻⁷⁾, 폰탄 수술 후의 합병률은 여전히 해결해야 할 문제로 남아있다. 현재까지 알려진 폰탄 수술 후 사망률과 합병률을 예

견할 수 있는 요소들로는 수술시 나이, 우심실형태의 단심실, 판막역류의 정도, 폐동맥의 기형유무 및 발달 상태, 폐동맥 고혈압의 정도, 심실기능부전의 정도, 체정맥 및 폐정맥 환류이상 및 수술시 심폐기 순환시간 등이 있다⁸⁻¹³⁾. 그렇지만 단심실의 기능평가는 양심실을 가진 정상심장과는 달리 그 구조의 특성상 객관적으로 심실기능을 평가하기가 쉽지 않다. 따라서 복잡심장기형 환자에서 심실기능부전의 정도, 폐동맥압력 및 폐혈관의 저항 정도를 종합적으로 평가할 수 있는 지표가 있다면 복잡심장기형 환자의 폰탄 수술시, 수술 위험률을 평가하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

B-type natriuretic peptide(BNP)는 심장 근육 세포가 용적부하 또는 압력부하 등으로 심근벽이 신전될 때 분비되어 이뇨, 나트륨뇨 배설 및 혈관 확장 등을 일으키는 심장 신경 호르몬으로서, 체내 용적부하와 혈압을 조절하는데 중요한 기여를 하는

접수 : 2005년 7월 4일, 승인 : 2005년 9월 8일

책임저자 : 장기영, 부천세종병원 소아과

Correspondence : Gi Young Jang, M.D.

Tel : 032)340-1126 Fax : 032)340-1236

E-mail : jgynhg@dreamwiz.com

것에 착안하여, BNP가 폰단 수술시 위험요소로서 유용한지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다. BNP는 심실의 용적부하나 압력부하가 있을 때 그 혈중 농도가 상승되는 만큼^{14, 15)}, 심실기능부전과 밀접한 관련이 있고, 폐동맥압력 및 폐혈관저항의 정도와도 관련이 있을 것으로 예상된다. 그렇지만 아직까지는 폰단 수술과, 폰단 수술시 위험요소로서의 pro-BNP와의 관련성이 밝혀진바 없으므로, 폰단 수술시 중요한 위험요소로 이미 알려져 있는 폐동맥압력, 폐혈관저항 및 심실이완말기압력과 pro-BNP와의 관련성을 알아보아, 폰단 수술시 위험요소로서의 pro-BNP의 적합성과 효용성을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 6월부터 12월까지 세종병원에 입원한 복잡심장기형 환자를 대상으로 하였다. 대상환자는 총 35명으로 남자가 21명, 여자가 14명이었으며, 연령 분포는 4개월에서 16세(중간값: 4.7세)이었다. 심장질환으로는 단심실(11명), 양대혈관 우심실기시(9명), heterotaxy 증후군(4명), 삼첨판폐쇄(3명), 수정대혈관전위(3명), 심실중격결손이 없는 폐동맥폐쇄(2명), 엡슈타인 기형(1명), 완전대혈관전위(1명) 및 좌심 형성부전증후군(1명) 등이 있었다 (Table 1). 대상환자들이 시행 받았던 첫 번째 수술로는 양방향성 Glenn 문합술(14례), 체-폐동맥단락술(8례), 폐동맥교약술(8례), Kawashima 수술(2례) 및 그 외의 수술(2례) 등이 있었다 (Table 2).

2. 방 법

1) 흉부방사선검사 및 심장 초음파 검사

모든 환자는 흉부방사선촬영을 하여 심·흉비를 측정하였고, 환자의 병력 청취와 진찰 결과를 바탕으로 환자의 활동 능력을 New York Heart Association(NYHA) functional class로 표시하였다. 각각의 환자는 Acuson Sequoia(Acuson Corpora-

tion, Mountain Drive, California, USA) 기계를 이용한 심장 초음파를 실시하여 소아심장 전문의에 의하여 진단이 이루어졌다.

2) 혈액학적 검사

환자의 혈액학적 상태를 평가하고 수술의 적합성 및 위험률을 알아보기 위하여 금식시킨 후 심도자검사를 시행하였다. 심도자검사를 통하여 폐동맥압력, 우심방압력, 체정맥압력, 심실의 이완말기압력 및 대동맥압력 등을 구하였고, 심방, 심실, 체정맥, 대동맥, 폐동맥에서의 산소포화도를 측정하였다. 심박출량은 Fick method를 이용하여 구하였고, 폐혈관저항은 폐동맥압력에서 폐정맥의 압력을 뺀 값을 폐혈류량으로 나누어서 계산된 값으로 구하였다. 폐혈류량과 체혈류량의 비는 Fick principle에 의하여 측정하였다.

3) 혈장 pro-BNP 측정

심도자검사를 시행하기 전 환자의 말초 정맥혈을 ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA) 튜브에 채취한 후 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 분리한 혈장은 pro BNP kit(Roche, Mannheim, Germany)를 이용하여 Elecsys system 1010/2010 (Roche, Mannheim, Germany)으로 Electrochemiluminescence assay를 하여서 pro-BNP 농도를 측정하였다. 측정범위는 최소 5 pg/mL에서 최대 35,000 pg/mL이었다.

3. 통계 처리

연속변수의 평균값의 분석에는 student's t-test, Mann-Whitney test를 이용하였고, 혈장 pro-BNP 농도와 폰단 수술 위험요소와의 상관관계는 선형 회귀 분석을 이용하였다. P값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 의의가 있다고 판단하였고, 모든 통계적 분석은 SPSS 10.0.7을 이용하였다.

결 과

1. 폐동맥 혈압과 혈장 pro-BNP 농도와의 상관관계

대상환자들의 혈장 pro-BNP 농도의 분포는 17.8 pg/mL에서 3,943 pg/mL(중간값: 194 pg/mL)이었고, 평균 폐동맥압력의 분포는 5 mmHg에서 35 mmHg이었다(중간값: 13 mmHg). 평균 폐동맥압력이 18 mmHg 미만인 경우의 pro-BNP 농도의 중간값은 172.6 pg/mL(분포: 17.8-1,018 pg/mL), 평균 폐동맥압력

Table 1. Main Diagnosis in 35 Patients

Main diagnosis	Number
Univentricular heart	11
Double outlet right ventricle	9
Heterotaxy syndrome	4
Tricuspid atresia	3
Corrected TGA	3
Pulmonary atresia with IVS	2
Ebstein's anomaly	1
TGA	1
Hypoplastic left heart syndrome	1
Total	35

Abbreviations : IVS, intact ventricular septum; TGA, transposition of great arteries

Table 2. Initial Procedures

Procedures	Number
Bidirectional cavopulmonary shunt	14
Aorto-pulmonary shunt	8
Pulmonary artery banding	8
Kawashima operation	2
Atrial septectomy	1
Balloon valvuloplasty	1
None	1
Total	35

이 18 mmHg 이상인 경우의 pro-BNP 농도의 중간값은 1,457 pg/mL(분포: 162.7-3,943 pg/mL)으로, 두 군간의 유의한 pro-BNP 농도의 차이를 보였다($P<0.05$). 또한 평균 폐동맥압력이 높을수록 혈장 pro-BNP 농도가 높은 의미 있는 양의 상관관계를 보여 주었다(Fig. 1).

2. 폐혈관저항과 혈장 pro-BNP 농도와의 상관관계

폐혈관저항의 분포는 0.6 Wood unit(Wu)에서 5.2 Wu이었다(중간값: 1.5 Wu). 폐혈관저항이 3 Wu 미만인 경우의 혈장 pro-BNP 농도의 중간값은 190.6 pg/mL(분포: 17.8-1,599 pg/mL), 폐혈관저항이 3 Wu 이상인 경우의 혈장 pro-BNP 농도의 중간값은 335.2 pg/mL(분포: 162.7-3,943 pg/mL)으로 두 군간의 유의한 pro-BNP의 농도의 차이를 보였다($P<0.05$). 또한 폐혈관저항이 높을수록 혈장 pro-BNP 농도가 높은 의미 있는 양의 상관관계를 보여 주었다(Fig. 2).

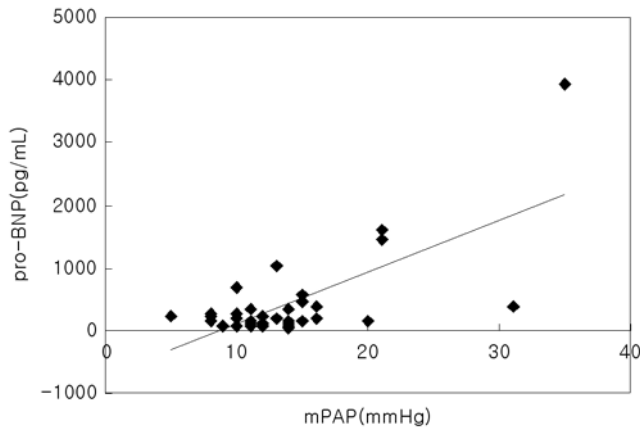


Fig. 1. Correlations between plasma pro-BNP and mean pulmonary artery pressure(mPAP). $y=83.835x-748.93$, $r=0.70$, $P<0.001$.

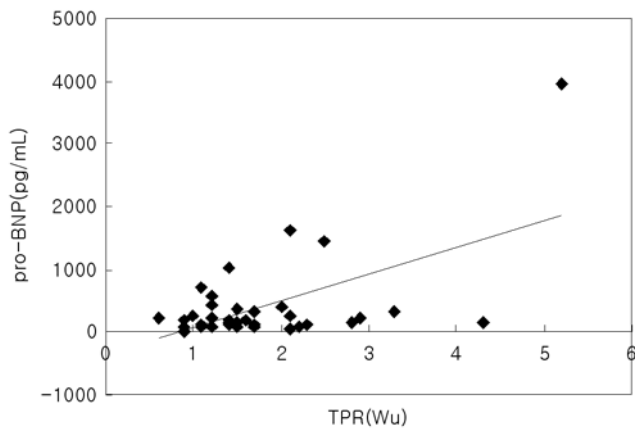


Fig. 2. Correlations between plasma pro-BNP and total pulmonary resistance(TPR). $y=423.09x-348.78$, $r=0.57$, $P<0.001$. Wu, Wood unit.

3. 폰탄 수술의 위험성을 예측하기 위한 혈장 pro-BNP 농도의 유용성과 차단치

폰탄 수술시 중요한 위험요소로 알려져 있는 폐혈관저항 및 폐동맥압력이 높을수록 혈장 pro-BNP 농도의 값이 높은 유의한 상관관계가 관찰되었다. 이에 근거하여 폰탄 수술시 수술의 위험성을 예견하기 위한 예측인자로서의 혈장 pro-BNP의 유용성을 알아보하고자 시행한 receiver operator characteristic(ROC) 곡선 분석(Fig. 3)에서 유의한 통계적결과를 얻었다(ROC 곡선 영역: 0.868, 95% confidence interval: 0.713-1.023, $P<0.01$). 폰탄 수술시 위험군을 가려내기 위한 가장 좋은 혈장 pro-BNP 농도의 차단치(cutoff value)는 332.4 pg/mL로서, 민감도는 83.3%, 특이도는 82.7%이었다(Table 3).

4. 심실의 확장말기압력과 혈장 pro-BNP 농도와의 상관관계(Fig. 4)

우심실의 확장말기압력의 분포는 4-19 mmHg(중간값: 8.5 mmHg), 좌심실의 확장말기압력의 분포는 4-23 mmHg(중간값: 10 mmHg)이었다. 우심실 확장말기압력 및 좌심실의 확장말기압력이 높을수록, 혈중 pro-BNP 농도가 높은 양의 상관관계를 보여 주었다($P<0.001$).

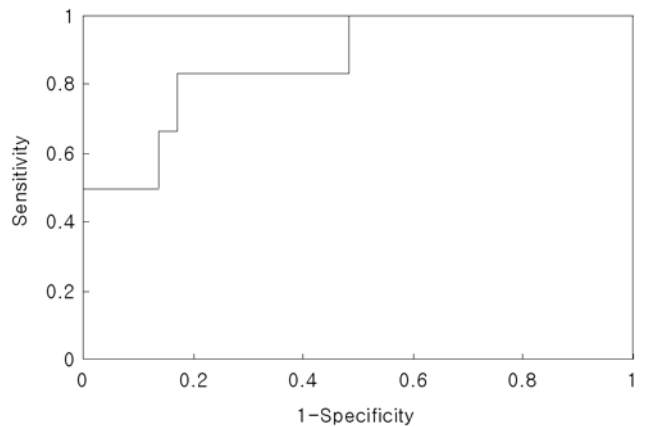


Fig. 3. ROC curve as used to determine the pro-BNP cutoff value for detection of risk groups. Area under the curve: 0.868 (95% confidence interval: 0.713-1.023, $P<0.01$).

Table 3. Best Cutoff Value of the pro-BNP Level for Differentiation of the Risk Group and Non-Risk Group

pro-BNP(pg/mL)	Risk group*	Non-risk group
>332.4	5	5
<332.4	1	24
Total	6	29

Sensitivity=83.3%, Specificity=82.7%
 *Risk group: TPR>3 wood unit or mPAP>18 mmHg
 Abbreviations: mPAP, mean pulmonary artery pressure; pro-BNP, N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide; TPR, total pulmonary resistance

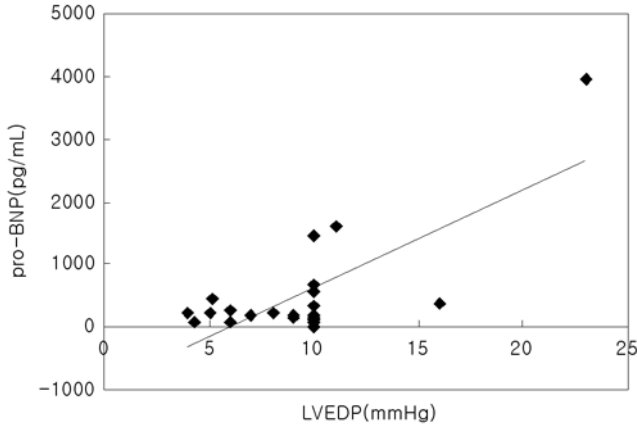


Fig. 4. Correlations between plasma pro-BNP and left ventricular end diastolic pressure(LVEDP). $y=156.52x-949.85$, $r=0.74$, $P<0.001$.

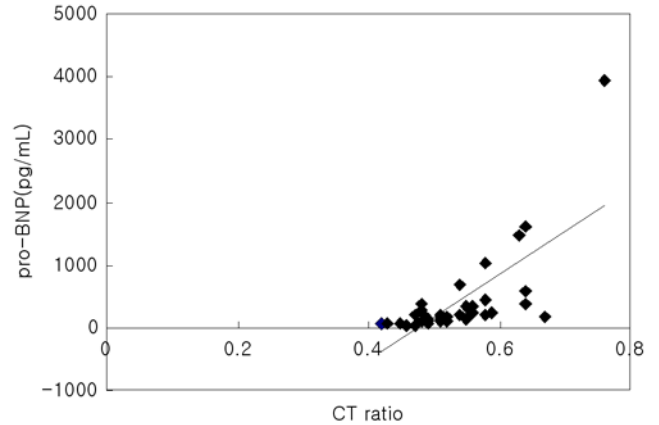


Fig. 5. Correlations between plasma pro-BNP and cardio-thoracic ratio(CT ratio). $y=6810.4x-3241.5$, $r=0.71$, $P<0.001$.

5. 심비대와 혈장 pro-BNP 농도와의 상관관계

대상환자들의 흉부방사선촬영에서 심·흉비의 분포는 0.42-0.76(중간값:0.52)이었다. 심·흉비가 0.55 이하인 경우의 혈장 pro-BNP 농도의 중간값은 115.2 pg/mL(분포:17.8-692 pg/mL), 심·흉비가 0.55 이상인 경우의 혈장 pro-BNP 농도의 중간값은 361.1 pg/mL(분포:141-3,943 pg/mL)이었으며, 두 군간의 유의한 혈장 pro-BNP 농도의 차이를 보였다($P<0.01$). 또한 심·흉비가 클수록, 혈중 pro-BNP 농도가 높은 양의 상관관계를 보여 주었다(Fig. 5).

6. 심박출량 및 저산소증과 혈장 pro-BNP 농도와의 상관관계

심도자검사를 통하여 Fick method에 의하여 계산된 대상환자들의 심박출량과 혈장 pro-BNP 농도와의 상관관계를 구하였으나 유의한 상관관계를 찾지 못하였다. 또한 말초 혈액 산소포화도와 혈장 pro-BNP 농도와의 상관관계를 구하였으나, 저산소증과 혈장 pro-BNP 농도와의 유의한 상관관계를 얻지 못하였다.

7. NYHA functional class에 따른 혈장 pro-BNP 농도(Fig. 6)

NYHA functional class가 I인 대상환자들의 pro-BNP 농도의 중간값은 115.2 pg/mL(분포:17.8-387 pg/mL), NYHA functional class가 II 또는 III인 대상환자들의 pro-BNP 농도의 중간값은 348.5 pg/mL(분포:110.6-3,943 pg/mL)으로, NYHA functional class가 II 또는 III인 환자에서 NYHA functional class가 I인 환자보다 혈장 pro-BNP의 농도가 유의하게 높았다($P<0.01$).

8. 심장 약물 사용과 혈장 pro-BNP 농도와의 관련성

수술 전 디곡신, 이노제, ACE 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor)와 같은 심장 약물 사용과 혈장 pro-

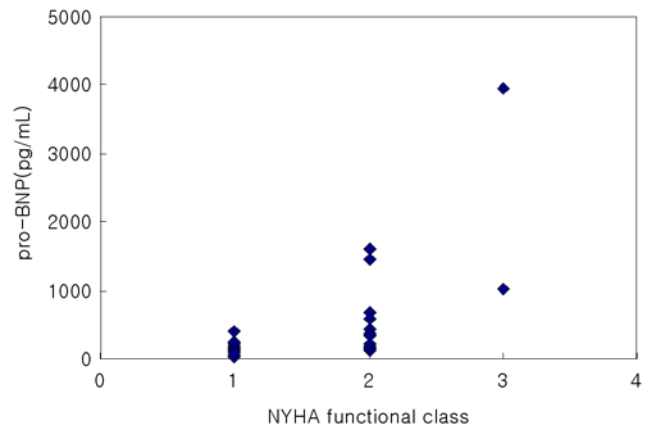


Fig. 6. Plasma levels of pro-BNP according to New York Heart Association(NYHA) functional classifications.

BNP 농도와의 관련성을 알아보고자, 수술 전 심장 약물을 복용하고 있는 환자군과 심장 약물을 복용하고 있지 않는 환자군을 비교하여 보았을 때, 심장 약물을 복용하고 있는 환자군의 pro-BNP 농도의 중간값은 178.4 pg/mL(분포:18-1,599 pg/mL), 심장 약물을 복용하고 있지 않는 환자군의 pro-BNP 농도의 중간값은 190.9 pg/mL(분포:71-3,943 pg/mL)으로, 심장 약물의 복용 여부가 혈장 pro-BNP 농도에 끼치는 영향을 발견할 수 없었다.

9. 수술 후 임상경과와 혈장 pro-BNP 농도와의 관련성

수술 전 혈장 pro-BNP 농도와 수술 후 임상경과와의 관련성을 알아보고자 인공호흡기 사용기간과 혈장 pro-BNP 농도와의 관계를 비교하여 보았을 때, 인공호흡기를 5일 미만으로 사용한 환자군의 혈장 pro-BNP 농도의 중간값은 411 pg/mL(분포:141-3,943 pg/mL), 인공호흡기를 5일 이상 사용한 환자군의 혈장 pro-BNP 농도의 중간값은 692 pg/mL(분포:158-1,599 pg/mL)으로, pro-BNP 농도의 값이 높은 환자에서 인공 호흡기 사

용기간이 길어지는 경향은 있었으나, 통계적 의의는 없었다($P > 0.05$). 다음은 수술 후 가슴막 삼출액(pleural effusion)이 배액되는 기간과 pro-BNP 농도와와의 관련성을 비교하여 보았을 때, 가슴막 삼출액의 배액기간이 7일 미만인 환자군의 pro-BNP 농도의 중간값은 382.3 pg/mL, 가슴막 삼출액의 배액기간이 7일 이상인 환자군의 pro-BNP 농도의 중간값은 692 pg/mL으로, 중간값의 차이를 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다($P > 0.05$). 수술 후 중환자실 입원기간과 pro-BNP 농도와와의 관련성을 알아보았을 때, 중환자실 입원기간이 7일 미만인 환자군의 pro-BNP 농도의 중간값은 480.5 pg/mL, 중환자실 입원기간이 7일 이상인 환자군의 pro-BNP 농도의 중간값은 893.1 pg/mL으로 중간값의 차이를 보였으나, 통계적 유의성은 없었다($P > 0.05$).

고 찰

BNP는 폐지의 뇌에서 처음 추출되었으며¹⁶⁾, 후에 사람의 심장에서도 발견된¹⁷⁾ 심장신경성 호르몬으로 그 구조가 atrial natriuretic peptide(ANP)와 많은 유사성을 가지고 있다. BNP는 심실의 부피 팽창과 압력 과부하 상태에서 심근이 신전될 때 분비되는 호르몬으로 레닌-앤지오텐신-알도스테론 계와 교감신경계를 억제하고, 신장에서 이뇨와 나트륨노 배설촉진 및 혈관 확장 등에 관여함으로써 혈액학적 항상성을 유지하는데 중요한 기여를 하고 있다. 최근 혈장 BNP 농도와 심실기능부전의 혈액학적 상태와의 관련성에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있고, 여러 연구 결과들을 토대로 볼 때 혈장 BNP 농도는 이제 심실기능부전의 정도를 나타내는 중요한 생화학적 지표로 자리를 잡고 있다¹⁸⁻²¹⁾. BNP는 심실기능의 상태를 평가하는 진단적 가치뿐만 아니라 치료의 적절한 시기를 정하는 데도 중요한 단서를 제공하고 있어²²⁾, 향후 그 역할이 기대되고 있다.

본 연구에서는 복잡심장기형 환자들의 폰탄 수술시, 수술시 위험요소로서의 pro-BNP의 적합성과 그 역할을 알아보려고 하였다. 대상환자들의 혈장 pro-BNP 농도의 분포는 17.8-3,943 pg/mL(중간값: 194 pg/mL)이었다. pro-BNP의 정상값은 저자들마다 차이가 있으나 Mir 등²³⁾의 보고에 의하면 정상 소아에서의 pro-BNP 농도를 150-430 pg/mL로 보고하였고, Rauh와 Koch²⁴⁾는 정상 소아에서 pro-BNP 농도의 범위를 11-379 pg/mL로 보고하였다. 상기 저자들의 결과에 근거하여, pro-BNP의 농도가 380 pg/mL 이상일 때를 비정상적으로 증가된 것임을 간주할 때, 본 연구에서는 380 pg/mL 이상인 경우가 8명으로 전체의 23%를 차지하였다.

Nagaya 등²⁵⁾은 우심실용적부하가 있는 18명의 환자와 우심실압력부하가 있는 26명의 환자를 대상으로 하여 심도자검사를 실시하여 혈액학적 자료를 구하고, electron beam CT를 이용하여 우심실과 좌심실의 구출률을 구한 후 pro-BNP 농도와 비교하였다. 조사결과, 환자들의 폐동맥압력, 우심방압력 및 폐혈관저

항 등이 높을수록 pro-BNP의 농도의 값이 의미 있게 높았고, 반대로 우심실의 구출률이 증가함에 따라 pro-BNP의 농도의 값이 낮은 것을 보고하였다. 본 연구에서도 폰탄 수술시 중요한 위험인자로 알려져 있는 폐동맥압력 및 폐혈관저항과 혈장 pro-BNP 농도와와의 상관관계를 살펴보았을 때, 폐동맥압력이 증가하고 폐혈관저항이 높을수록 pro-BNP의 농도가 유의하게 높은 양의 상관관계가 관찰되었다($P < 0.001$). 이는 pro-BNP 농도가 폐동맥압력 및 폐혈관저항의 혈액학적 변화를 반영하는 좋은 생화학적 지표임을 시사한다고 하겠다.

폐혈관저항이 3 Wu 이상이거나 평균 폐동맥압력이 18 mmHg 이상인 경우를 폰탄 수술에 대한 고위험군이라고 간주하였을 때 ROC 곡선 분석에서, 폰탄 수술시 수술에 대한 위험률이 높은 고위험군 환자를 예견하기 위한 예측인자로서의 유용성을 알 수 있었는데, 수술시 위험률을 예견할 수 있는 가장 좋은 차단치(cutoff value)는 332.4 pg/mL로 분석되었다. 이 차단치를 본 연구 대상환자들에게 적용하여 pro-BNP의 농도가 332.4 pg/mL 이하인 환자들을 폰탄 수술의 비위험군으로 간주하여 수술을 시도했다면, pro-BNP의 농도가 332.4 pg/mL 이하인 25명의 환자 중 24명은 실제로 비위험군으로서 수술에 무리함이 없었을 것이다. 그렇지만 본 연구에서 대상환자의 수가 충분히 많지 않았고, 수술 후 임상경과에 대한 장기적 추적관찰이 이루어지지 않았기 때문에 이런 점들이 보완된다면 좀 더 정확한 예측이 가능하리라 판단된다.

폰탄 수술을 함에 있어 심실의 기능은 대단히 중요하다고 할 수 있겠다. 심실의 수축력저하는 폰탄 수술의 뚜렷한 위험요소로, 수술 직후 임상경과에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 폰탄 수술 후에는 동맥혈의 산소포화도가 상승하고, 심박출량이 감소하게 되는데, 이는 말초 혈관의 수축과 신체내 신경호르몬의 분비의 증가를 일으킨다. 또한 폰탄 수술 후에는 부하 의존성 수축기능(load-dependent systolic function)의 증가효과가 없어지고, 폐순환도 병렬형(parallel circulation)에서 직렬형(series circulation)으로 변화하게 되어, 체혈관저항은 75% 정도가 증가하는 것으로 알려져 있다^{26, 27)}. 따라서 수술 전 심실의 수축기능장애는 특히 수술 직후에 문제될 수 있으며, 심실구출률이 45% 이하인 경우에는 폰탄 수술의 위험이 높아진다. 심실의 이완 기능도 폰탄 수술에 큰 영향을 미치게 되는데, 심실의 이완말기압력이 15 mmHg 이상이면 폰탄 수술의 위험요소로 알려져 있다⁹⁻¹²⁾. 따라서 수술 전 심실의 기능을 평가하는 것이 중요하다고 할 수 있는데, 폰탄 수술 환자의 대부분이 단심실 구조를 가지고 있어, 정상 심장과는 달리 그 심실의 기능을 객관적으로 평가하기가 쉽지 않은 문제가 있다. 그러므로 수술 전 또는 수술 후 환자의 심실기능을 객관적으로 나타낼 수 있는 지표가 있다면, 수술 전 환자의 평가에 유용하게 사용될 수 있으며, 수술 후 환자의 심실기능부전의 정도를 알아내는데 많은 도움이 될 것이다.

심실기능과 BNP와의 관련성을 알아보기 위하여 Tulevski 등²⁸⁾은 우심실기능부전이 있는 환자들을 대상으로 BNP 농도를 조

사하였는데, 대상환자의 심장질환으로는 수정대혈관전위, 완전대혈관전위, 활로사정 및 폐동맥협착 등이 있었고 우심실기능은 MRI로 측정하였다. 조사결과 우심실기출혈이 낮을수록 ANP와 BNP 농도가 의미 있게 높은 것을 보고함으로써, ANP 및 BNP가 우심실기능부전이 있는 환자의 평가에 중요한 역할을 할 수 있다고 주장하였다. Nishikimi 등²⁹⁾은 좌심실기능부전 또는 우심실비대 환자에서 좌심실이 부하를 받을 때 혈장 BNP 농도가 의미 있게 높은 것을 관찰하고 BNP가 좌심실기능부전을 나타내는 중요한 생화학적 지표임을 보고하였다.

본 연구에서는 심실기능과 BNP와의 관련성을 알아보고자 심실이완말기압력과 pro-BNP 농도를 비교하였고, 심실이완말기압력이 높을수록 혈장 pro-BNP 농도가 의미 있게 높은 것이 관찰되었다. 따라서 pro-BNP 농도는 폰탄 수술 전 복잡심장기형 환자의 심실기능을 객관적으로 평가하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 수술 전 뿐만 아니라 수술 이후에도 증상은 없지만 방실판막역류 등으로 심실기능장애가 있을 경우, pro-BNP 농도를 추적관찰하면서 약물 치료의 강도 및 방실판막의 수술 시기 등을 결정하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

Bolger 등³⁰⁾은 선천성 심장병 환자 53명을 대상으로 각 환자를 심부전 증상에 따라 NYHA functional class를 분류하고 심실의 기능을 4단계로 분류한 후 BNP, ANP, endothelin-1 등의 신경호르몬 농도를 측정하여 결과를 비교하였다. NYHA functional class가 높게 분류되고 심실의 기능부전 정도가 심한 환자일수록 혈중 BNP 농도가 의미 있게 높은 것을 보고하였다. 본 연구에서도 각각의 환자를 심부전 증상의 정도에 따라 NYHA functional class로 분류한 후 혈장 pro-BNP 농도와 비교하여 보았을 때 NYHA functional class가 II 또는 III인 환자에서 NYHA functional class가 I인 환자보다 혈장 pro-BNP 농도가 유의하게 높은 것이 관찰되었다. 이는 pro-BNP 농도가 심실기능부전의 상태를 평가하는데 도움이 될 뿐만 아니라, 환자의 심부전 증상 정도를 평가하는데 있어서도 그 지표로 사용될 수 있음을 시사한다 하겠다. 또한 대상환자들을 흉부방사선촬영을 한 후 심·흉비를 구하여 심비대 정도와 혈장 pro-BNP 농도와 비교해 보았을 때 용적부하나 압력부하 등으로 심·흉비가 클수록 혈장 pro-BNP 농도가 의미 있게 높은 양의 상관관계를 보여 주었다.

Hopkins 등³¹⁾은 저산소증과 pro-BNP와의 상관관계를 알아보고자 청색증형 심장병 환자를 대상으로 ANP와 BNP 농도를 측정하여 비교하였다. 청색증 심장병 환자에서 대조군 환자보다 ANP와 BNP 농도가 각각 4배와 12배 이상 증가하는 결과를 보고함으로써 압력부하와 용적부하 이외에도 저산소증이 심방 또는 심근 세포에서 ANP와 BNP를 자극하는 요소임을 시사하였다. 그렇지만 본 연구에서는 대상환자들의 산소포화도와 pro-BNP 농도와의 관계를 비교하여 보았을 때 저산소증의 정도와 pro-BNP 농도간의 유의한 상관관계를 찾을 수는 없었다.

폐혈관저항이나 폐동맥압력이 폰탄 수술여부를 평가하는 중요

한 위험요소이기는 하지만, 폐혈관저항이나 폐동맥압력이 폰탄의 위험률을 충분히 반영치 못하게 되는 경우도 있다. 예를 들어, 평균 폐동맥압력이 높을수록 폐혈관저항이 높아지면서 폰탄 수술이 위험해지지만, 폐혈류량이 많거나 방실판막의 역류가 심한 경우에는 실제 폐동맥압력과 측정하는 폐혈관저항이 반드시 비례하지는 않는다. 평균 폐동맥압력이 18 mmHg 이상이라고 하더라도, 폐혈류량이 많거나 방실판막역류가 심한 경우에는 실제 폐혈관저항은 계산값보다 낮을 수 있으며, 폰탄 수술 후 또는 방실판막 성형 수술 후에는 이런 점들이 호전되면서, 폰탄 수술이 성공적으로 시행될 수도 있다. 이와는 반대로, 심한 폐동맥맥루(pulmonary arteriovenous fistula)나 정맥성 측부혈관들이 있을 경우 실제로는 폐동맥압력이 높음에도 폐혈관저항이 낮게 측정되어서 폰탄 수술에 대한 위험률이 간과될 수 있다. 비록 본 연구에서는 저산소증과 pro-BNP 농도와의 유의한 상관관계가 발견되지는 않았지만, 폐동맥맥루나 심한 정맥성 측부혈관들이 있을 경우 대개는 저산소증이 동반되어 저산소증으로 인한 pro-BNP의 농도가 증가할 수 있으므로, 폐혈관저항이나 폐동맥압력이 낮더라도 BNP의 농도가 높을 경우 수술 위험률을 예측하는데 도움이 될 수 있을 것이다.

본 연구에서는 혈장 pro-BNP 농도와 수술 후 임상경과와의 관련성을 알아보고자, 수술 후 인공호흡기 사용기간, 수술 후 중환자실 입원기간 및 가슴막 삼출액 배액기간과 혈장 pro-BNP 농도를 비교해 보았을 때, 인공호흡기 사용기간, 중환자실 입원기간 및 가슴막 삼출액 배액기간이 길었던 환자일수록 수술 전 pro-BNP 농도의 값이 높은 경향은 있었지만, 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 그렇지만 7일 이상의 인공호흡기 치료를 받고, 15일 이상의 중환자실 입원치료가 필요했던 2명의 환자에서 수술 전 pro-BNP의 농도가 각각 1,599 pg/mL, 692 pg/mL로 높은 pro-BNP 값이 관찰되었다. 이는 수술 전 pro-BNP 농도의 값이 높을 경우, 수술 후 임상경과에 부정적인 영향을 끼칠 수 있음을 시사하는 소견이라 하겠다.

본 연구는 모두 전향적으로 이루어졌으나 수술 후 추적관찰기간이 짧았고, 대상환자 및 대조군의 수가 충분히 많지 않아서 수술 후의 임상경과와 혈장 pro-BNP 농도와의 관련성을 충분히 반영하기는 어려웠다고 생각한다. 복잡심장기형 환자에 대한 폰탄 수술이 점차 많이 시행되고 있는 만큼, 좀 더 많은 수의 환자를 지속적으로 추적관찰해 보면 pro-BNP와 수술 후 임상경과와의 관련성 및 수술 후 위험률 평가에 대한 보다 보편적인 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다.

결론적으로, 혈장 pro-BNP 농도는, 폰탄 수술시 중요한 위험인자로 사용되고 있는 폐혈관저항, 폐동맥압력 및 심실이완말기압력 등이 높을수록, 혈장 pro-BNP 농도가 유의하게 높은 양의 상관관계를 보여 주었다. 이는 혈장 pro-BNP 농도가 심실의 기능상태를 나타낼 뿐만 아니라, 폐동맥압력 및 폐혈관저항의 정도까지 동시에 반영해주는 혈액학적 지표로서, 폰탄 수술시 위험률을 평가하는데 유용하게 이용될 수 있을 것으로 생각한다. 아울

러 폰탄 수술 이후에도 무증상 또는 경미한 심부전 증상이 있는 환자의 심실기능 평가에도 도움이 될 수 있을 것이라고 생각되며, 혈장 pro-BNP 농도의 변화를 관찰함으로써 환자의 임상 상태가 너무 나빠지기 이전에 내과적, 외과적 치료의 적절한 시기를 정하는 데도 도움이 될 것으로 생각한다.

요 약

목적 : 복잡심장기형 환자에 대한 폰탄 수술 기법이 도입되면서 복잡심장기형 환자의 생존율의 향상 및 합병증의 저하가 이루어졌지만, 폰탄 수술 후의 합병증과 사망률은 여전히 해결해야 할 과제로 남아 있다. 폰탄 수술 후 임상경과에 영향을 미치는 위험요소는 여러 가지를 들 수 있지만, 아직도 정립이 되어 있지 않은 실정이다. 본 연구는 폰탄 수술시 이미 알려져 있는 위험요소들과 심실기능부전의 새로운 지표인 BNP와의 관련성을 알아보고, 복잡심장기형 환자의 폰탄 수술시 위험요소로서의 BNP의 적합성과 효용성을 알아보고자 하였다.

방법 : 2004년 6월부터 12월까지 세종병원에 입원한 복잡심장기형 환자를 대상으로 하였다. 심도자검사를 통하여 폐동맥압력, 심실의 이완말기압력, 폐혈관저항 및 심박출량 등을 구하였고, 심도자검사 전 말초 정맥혈을 채취하여 pro-BNP 농도를 측정하였다.

결과 : 대상환자는 총 35명으로 남자가 21명, 여자가 14명이었으며, 연령 분포는 4개월에서 16세(중간값: 4.7세)이었다. 심장질환으로는 단심실(11명), 양대혈관 우심실기시(9명), heterotaxy 증후군(4명), 삼첨판폐쇄(3명), 수정대혈관전위(3명), 심실중격결손이 없는 폐동맥폐쇄(2명), 그 외 심장질환(3명) 등이 있었다. 평균 폐동맥압력이 18 mmHg 미만인 환자의 pro-BNP 농도의 중간값은 172.6 pg/mL, 평균 폐동맥압력이 18 mmHg 이상인 환자의 pro-BNP 농도의 중간값은 1,457 pg/mL으로, 두 군간의 유의한 pro-BNP 농도의 차이를 보였다($P < 0.05$). 또한 평균 폐동맥압력이 높을수록 혈장 pro-BNP 농도가 높은 의미 있는 양의 상관관계를 보여 주었다($r = 0.70$, $P < 0.001$). 폐혈관저항이 3 Wu 미만인 환자의 혈장 pro-BNP 농도의 중간값은 190.6 pg/mL, 폐혈관저항이 3 Wu 이상인 환자의 혈장 pro-BNP 농도의 중간값은 335.2 pg/mL으로 두 군간의 유의한 pro-BNP의 농도의 차이를 보였다($P < 0.05$). 또한 폐혈관저항이 높을수록 혈장 pro-BNP 농도가 높은 의미 있는 양의 상관관계를 보여 주었다($r = 0.57$, $P < 0.001$). 폰탄 수술시 수술의 위험성을 예견하기 위한 혈장 pro-BNP의 예측인자로서의 유용성을 알아보고자 시행한 ROC 곡선 분석에서 유의한 통계적결과를 얻었다(ROC 곡선 영역: 0.868, 95% CI: 0.713- 1.023, $P < 0.01$). 폰탄 수술시 위험군을 가려내기 위한 가장 좋은 혈장 pro-BNP 농도의 차단치는 332.4 pg/mL로서, 민감도는 83.3%, 특이도는 82.7%이었다. 심실의 확장말기압력이 높고, 심·흉비가 클수록, 혈중 pro-BNP 농도가 의미 있게 높은 양의 상관관계를 보여 주었다($P < 0.001$).

결론 : 폰탄 수술시 중요한 위험인자로 사용되고 있는 폐혈관저항, 폐동맥압력 및 심실이완말기압력 등이 높아짐에 따라, 혈장 pro-BNP 농도가 각각의 위험인자들과 비례하여 높은 값을 나타내는 유의한 양의 상관관계를 보여 주었다. 이는 혈장 pro-BNP 농도가 심실의 기능상태를 나타낼 뿐만 아니라, 폐동맥압력 및 폐혈관저항의 정도까지 동시에 반영해주는 혈액학적 지표로서, 폰탄 수술시 위험률을 평가하는데 하나의 비침습적인 지표로 유용하게 사용할 수 있을 것으로 생각한다.

References

- 1) Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26:240-8.
- 2) Gaynor JW, Bridges ND, Cohen MI, Mahle WT, DeCampi WM, Steven JM, et al. Predictors of outcome after the Fontan operation: is hypoplastic left heart syndrome still a risk factor? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:237-45.
- 3) Mair DD, Hagler DJ, Julsrud PR, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Early and late results of the modified Fontan procedure for double inlet ventricle: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1727-32.
- 4) Mair DD, Hagler DJ, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Fontan operation in 176 patients with tricuspid atresia: results and a proposed new index for patient selection. *Circulation* 1990;82(5 Suppl):IV164-9.
- 5) Sanders SP, Wright GB, Keane JF, Norwood WI, Castaneda AR. Clinical and hemodynamic results of the Fontan operation for tricuspid atresia. *Am J Cardiol* 1982;49:1733-40.
- 6) Cetta F, Feldt RH, O'Leary PW, Mair DD, Warnes CA, Driscoll DJ, et al. Improved early morbidity and mortality after Fontan operation: the Mayo Clinic experience, 1987 to 1992. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:480-6.
- 7) Mayer JE Jr, Bridges ND, Lock JE, Hanley FL, Jonas RA, Castaneda AR. Factors associated with marked reduction in mortality for Fontan operations in patients with single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:444-52.
- 8) Yoshimura N, Yamaguchi M, Oshima Y, Oka S, Ootaki Y, Tei T, et al. Risk factors influencing early and late mortality after total cavopulmonary connection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:598-602.
- 9) Gentles TL, Mayer JE, Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:376-91.
- 10) Barmus DA, Driscoll DJ, Offord KP, Humes RA, Mair DD, Schaff HV, et al. The modified Fontan operation for children less than 4 years old. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:429-35.
- 11) Bridges ND, Mayer JE, Lock JE, Jonas RA, Hanley FL, Kean JF, et al. Effect of baffle fenestration on outcome of the modified Fontan operation. *Circulation* 1992;86:1762-9.
- 12) Driscoll DJ, Offord K, Feldt R, Schaff H, Puga FJ, Danielson GK. Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation* 1992;85:469-96.
- 13) Kopf GS, Kleinman CS, Hijazi ZM, Fahey JT, Dewar ML,

- Hellenbrand WE. Fenestrated Fontan operation with delayed closure of atrial septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1039-48.
- 14) De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
 - 15) Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail* 2004;6:359-63.
 - 16) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
 - 17) 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, ANP and BNP. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
 - 18) Tulevski II, Khatami AD, Groenink M, Wall EE, Romkes H, Mulder BJ. Right ventricular function in congenital cardiac disease: noninvasive quantitative parameters for clinical follow-up. *Cardiol Young* 2003;13:397-403.
 - 19) McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
 - 20) Bettencourt P, Ferreira A, Sousa T, Ribeiro L, Brandao F, Polonia J, et al. Brain natriuretic peptide as a marker of cardiac involvement in hypertension. *Int J Cardiol* 1999;69:169-77.
 - 21) 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 patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
 - 22) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholis MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
 - 23) Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002;110:e76.
 - 24) Rauh M, Koch A. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children. *Clin Chem* 2003;49:1563-4.
 - 25) Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202-8.
 - 26) Akagi T, Benson LN, Green M, Ash J, Gilday DL, Williams WG, et al. Ventricular performance before and after Fontan repair for univentricular atrioventricular connection: angiographic and radionuclide assessment. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:920-6.
 - 27) Hjortdal VE, Stenbog EV, Ravn HB, Emmertsen K, Jensen KT, Pedersen EB, et al. Neurohormonal activation late after cavopulmonary connection. *Heart* 2000;83:439-43.
 - 28) Tulevski II, Groenink M, Wall EE, Veldhuisen DJ, Boomsma F, Stoker J, et al. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001;86:27-30.
 - 29) 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.
 - 30) Bolger AP, Sharma R, Li M, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002;106:92-9.
 - 31) Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, Hall CH, Knot HJ, LeWinter MM. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 2004;109:2872-7.