

심장이식 후 예측인자로서 B-type Natriuretic Peptide (BNP)의 역할

신희주* · 송명근* · 김희중* · 주석중* · 김재중*

B-type Natriuretic Peptide (BNP) as a Predictive Marker after Heart Transplantation

Hong Ju Shin, M.D.*, Meong-Gun Song, M.D.*, Hee Jung Kim, M.D.*
Suk-Jung Choo, M.D.*, Jae Joong Kim, M.D.*

Background: B-type natriuretic peptide (BNP) is a cardiac hormone that is primarily synthesized by the ventricular cardiac myocytes. Increased plasma BNP levels have been observed in patients suffering with congestive heart failure, ventricular hypertrophy and myocarditis and also during heart transplantation rejection. We investigated the serum BNP level as a predictive marker for rejection after heart transplantation. **Material and Method:** To test the usefulness of measuring the BNP level in cardiac transplant patients, consecutive blood samplings for BNP, right ventricular endomyocardial biopsies, hemodynamic measurements and transthoracic echocardiogram were all done in 10 such patients between January 2004 and August 2005 at the Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery in Asan Medical Center. Two groups were identified with using the median value: the low BNP group (n=28, BNP: ≤290 pg/mL) and the high BNP group (n=29, BNP: >290 pg/mL). We retrospectively analyzed rejection, the ejection fraction, tricuspid regurgitation, left ventricular hypertrophy, the pulmonary capillary wedge pressure and the right atrial pressure between the 2 groups. **Result:** There were no differences in age, gender, rejection, the ejection fraction, tricuspid regurgitation, left ventricular hypertrophy and the right atrial pressure between the 2 groups (p>0.05). However, a higher pulmonary capillary wedge pressure and a higher mean pulmonary arterial pressure were observed in the high BNP group (p<0.05). Further, BNP has linear correlation with the pulmonary capillary wedge pressure (r=0.590, p<0.001). Using the cut-off value of 620 pg/mL, the BNP predicted a high PCWP (>12 mmHg) with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 91.1% (AUC: 0.900±0.045, p<0.001). **Conclusion:** The BNP level after heart transplantation does not show any significant correlation with rejection, yet it might be a predictive marker of ventricular diastolic dysfunction.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2007;40:552-557)

Key words: 1. Heart transplantation
2. Rejection
3. Natriuretic peptide

서 론

심장이식은 1968년 Bernard[1]에 의해 처음 시행된 후, 말기심부전환자의 궁극적 치료로서 전 세계적으로 널리 시행되고 있으며, 술기와 면역억제제의 발전으로 이식 후

장단기 생존율은 점차 향상되고 있다. 그러나 심장 이식 후 이식심장의 거부반응은 심장이식의 가장 심각한 합병증 중의 하나로 생존율 향상에 걸림돌이 되고 있다. 현재까지 이식심장의 거부반응을 예측하고 진단할 수 있는 가장 좋은 방법으로 우심실내막 생검법이 이용되고 있으나,

*울산대학교 의과대학 서울아산병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

†본 논문은 울산대학교 의학 석사 학위 논문으로 발표되었음.

논문접수일 : 2007년 3월 20일, 심사통과일 : 2007년 7월 2일

책임저자 : 송명근 (138-736) 서울특별시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 흉부외과

(Tel) 02-3010-3580, (Fax) 02-3010-6966, E-mail: mgsong@amc.seoul.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

이는 침습적이고 입원이 필요하며 경제적인 비용부담이 높다[2-4].

B-type natriuretic peptide (BNP)는 심실의 부하에 반응하여 심근 세포에서 생성되는 심장 호르몬으로, 좌심실 기능부전을 진단하고 예측하는 지표로 알려져 있다[5]. 최근 심장 이식 환자에서도 BNP가 정상인보다 상승되어 있음이 알려졌고, 심장 이식 후 거부반응도 BNP를 이용하여 예측할 수 있다는 보고가 있다[6-8].

따라서 본 연구자들은 심장이식을 받은 한국인을 대상으로 하여 심장 이식 후 거부반응의 예측인자로서의 BNP의 역할에 대하여 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

2004년 1월부터 2006년 2월까지 32명의 환자가 본원에서 심장이식 수술을 받았다. 환자들은 수술을 받은 후 약 7일 동안 중환자실에서 치료를 받고, 약 3주간 일반 병실에서 격리 치료를 받았다.

환자들에게 사용한 면역억제제로는 수술 전 Mycophenolate mofetil (MMF) 1.5~2.0 gm, cyclosporine 3~4 mg/kg를 각각 경구 복용하였고, 수술 중 methylprednisolone 500 mg을 정주하였으며, 수술 후 MMF는 백혈구 수를 4,000~6,000/mm³으로 유지하면서 하루 1.0~2.0 mg 복용하였고, cyclosporine은 수술 후 1년간은 최저 혈중약물농도를 300~400 ng/mL로 유지하였고, 이후에는 100~200 ng/mL로 유지하였다. Prednisolone은 methylprednisolone을 8시간 간격으로 125 mg 3회 정주 후, 하루 1 mg/kg로 시작하여 1개월째 하루 0.25 mg/kg, 6개월째 하루 0.1 mg/kg로 감량하였다. 환자들은 입원해 있는 동안 심초음파 검사, 우심실내막 생검, 각종 혈액 검사 등을 시행받았으며, 대부분 건강한 상태로 수술 후 약 1달 후 퇴원하여 정기적으로 검사를 받았다.

심장이식을 받은 32명의 환자 중 병원 내 사망환자 1명을 제외하고 31명에 대해서 204회의 BNP 측정이 시행되었으며, 이 중 10명에서는 매 우심실내막 생검 시 폐동맥쇄기압, 평균 폐동맥압, 우심방압 등 혈액학적 측정 및 심초음파 검사와 BNP 측정이 동시에 시행되었다. 이들 10명에서 측정된 57회의 BNP값의 중간값(290 pg/mL)을 기준으로 하여 Low BNP (Group 1, n=28), High BNP (Group 2, n= 29)군으로 나누어 나이, 성별, 거부 반응의 정도, 좌심실구혈률, 삼첨판막 폐쇄 부전, 좌심실비대, 폐동맥쇄기압, 평균 폐동맥압, 우심방압을 후향적으로 비교 분석하였다.

Table 1. Patients characteristics

Age (years)	44.4±11.2
Gender	
Male	23
Female	8
Preoperative disease	
Dilated cardiomyopathy	24
Ischemic cardiomyopathy	3
Hypertrophic cardiomyopathy	1
Valvular heart disease	2
Right ventricular tumor	1

거부반응의 정도는 우측 내경정맥을 통하여 우심실에서 시행한 우심실내막 생검을 국제 심폐이식학의 점수에 따라 등급을 나누었고[2], BNP는 심장이식 후 심내막 심근 조직 검사 시 측정하였고, 각 측정 때마다 potassium ethylenediaminetetraacetic acid (1 mg/mL blood)가 포함된 용기에 5 mL의 전혈을 담아 triage BNP test (Biosite Diagnostics, Inc.)를 이용하여 분석하였다. 환자의 혈액학적 지표들은 우심실내막 생검 시 동시에 시행되었고, 심초음파 검사도 매 심내막 심근 조직 검사 후 시행되었다.

통계학적 방법은 연속 변수의 비교는 t test를 사용하였고, 명목 변수의 비교는 chi-square를 사용하여 p value가 0.05 이하면 통계적으로 유의하다고 판단하였고, 상관관계를 알아보기 위해 Spearman's correlation을 이용하였고 Receiver operating characteristics curve를 이용하여 높은 폐동맥쇄기압을 예측할 수 있는 BNP값을 찾고자 하였다[9].

결 과

환자들의 평균 나이는 44.4±11.2세였으며, 남자 환자가 23명, 여자 환자가 8명이었다. 심장이식을 받기 전의 환자들의 질병은 확장성 심근병증이 24명, 허혈성 심근병증이 3명, 비후성 심근병증이 1명, 판막질환이 2명, 우심실 종양이 1명이었다(Table 1).

총 31명의 환자에서 204회의 BNP 측정을 하였으며, 중간값은 201 pg/mL이었고, 심장이식 수술 후 점차로 감소하는 양상이었다(Fig. 1). 이들 31명의 환자에서 204회의 BNP 측정 시 거부반응은 8회에서 발견되었다(3.9%). 거부반응은 1명에서 2회의 생검에서 관찰되었고, 6명에서 각각 1회씩 관찰되었다. BNP값의 차이에 따른 심내막생검에 따른 거부반응의 정도는 통계학적으로 유의한 차이가

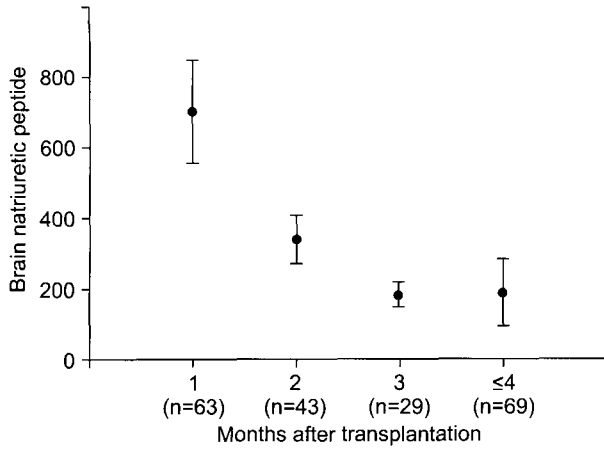


Fig. 1. Temporal change of BNP after heart transplantation.

Table 2. Comparison of biopsy scores according to BNP levels

	Low	High	p value
	BNP (≤201 pg/mL, n=102)	BNP (>201 pg/mL, n=102)	
Biopsy score	0.3±0.7	0.5±0.9	0.06
Postransplant (months)	4.8±3.1	2.0±1.7	<0.001

없었으나($p > 0.05$), 수술 후 기간에 따른 BNP 측정값은 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$)(Table 2).

연속적으로 측정한 10명에서 57회의 BNP 측정 시 거부 반응은 3회에서 발견되었다(1.7%). 거부 반응은 1명에서 2회, 1명에서 1회 관찰되었다(Fig. 2). BNP값의 차이에 따른 양 군 간 심내막생검에 따른 거부반응의 정도, 좌심실구혈률, 삼첨판막 폐쇄 부전, 좌심실비대, 우심방압은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 그러나, High BNP군(>290 pg/mL)에서 폐동맥쇄기압, 평균 폐동맥압이 Low BNP군(≤290 pg/mL)보다 높았으며($p < 0.05$)(Table 3), BNP 측정값은 폐동맥쇄기압과 의미 있는 양의 상관관계를 보였다($r = 0.590$, $p < 0.001$)(Fig. 3). BNP 측정값 620 pg/mL를 기준으로 했을때, 폐동맥쇄기압은 83.3%의 민감도와 91.1%의 특이도를 보이며 12 mmHg보다 높은 값을 보였다(AUC: 0.900 ± 0.045 , $p < 0.001$)(Fig. 4).

고 찰

심장 이식 후 1년 사망률의 가장 중요한 원인은 이식심

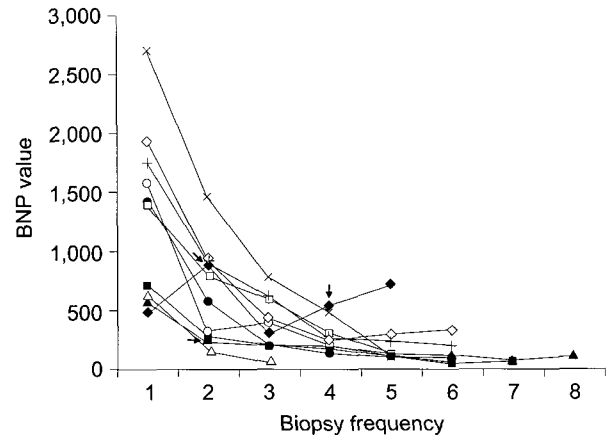


Fig. 2. BNP level trends each 10 patients performed biopsy and Rejection. *Arrow indicate rejection that proved by biopsy results.

Table 3. Comparison of clinical, echocardiographic, and hemodynamic variables according to BNP levels

	Low	High	p value
	BNP (≤290 pg/mL, n=28)	BNP (>290 pg/mL, n=29)	
Biopsy score	0.3±0.9	0.6±0.9	0.269
EF, %	62.2±3.7	64.6±5.6	0.327
TR, grade	1.0±0.0	0.9±0.2	0.565
LVH, %	16.7	52.9	0.123
PCWP, mmHg	8.0±2.8	11.9±7.3	0.012
PAP, mmHg	15.7±3.4	20.1±6.7	0.003
RAP, mmHg	2.1±1.6	3.0±2.7	0.109

EF=Ejection fraction; TR=Tricuspid regurgitation; LVH=Left ventricular hypertrophy; PCWP=Pulmonary capillary wedge pressure; PAP=Mean pulmonary arterial pressure; RAP=Right atrial pressure.

장에 대한 거부반응의 발생이다. 현재 가장 좋은 진단과 예측방법은 우심실 내막조직 검사이다. 반복적인 우심실 내막조직 검사를 통하여 거부반응을 예측하고 조기에 면역억제제 조절을 통한 대응으로 심각한 임상적 결과를 대비할 수 있다. 그러나, 과거보다 거부반응의 빈도가 감소하고 있고, 우심실 내막조직검사의 몇 가지 문제점으로 인하여 비침습적인 거부반응의 예측인자를 찾으려는 노력이 있어 왔다[10]. 대표적인 것이 심초음파를 이용한 것으로 Sun 등[11]에 의하면 심낭 삼출, isovolumic relaxation time, ratio of pulsed Doppler E/A 등을 통해서 이식심장에

B-type Natriuretic Peptide (BNP) Predict Heart Function after Heart Transplantation

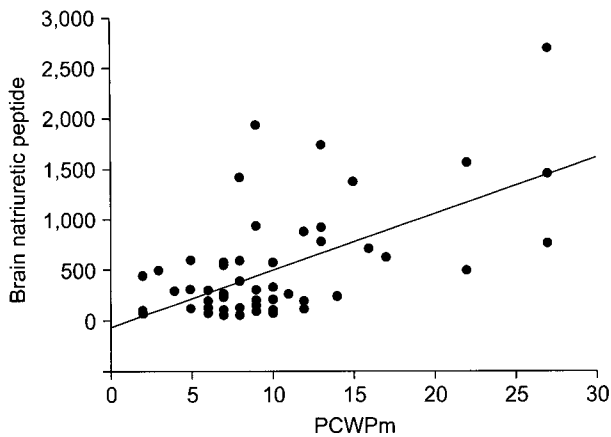


Fig. 3. Correlation of BNP and PCWP (pulmonary capillary wedge pressure). *PCWPm is mean pulmonary capillary wedge pressure.

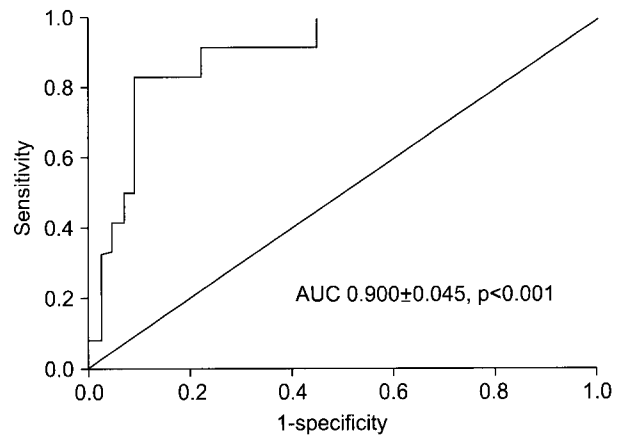


Fig. 4. Receiver operating characteristics curve of BNP to predict increased PCWP (≥12 mmHg).

대한 거부반응을 예측할 수 있으나 우심실 내막 조직 검사보다 예측 능력이 약함을 보여주었다. 또한, Marie 등 [12]에 의하면 Magnetic Resonance Imaging (MRI)이 거부반응의 예측에 좋은 선별 검사가 될 수 있음을 알 수 있다.

한편, BNP 측정값은 심실벽의 부하와 압력을 반영하므로 심장이식 후의 거부반응을 알 수 있는 좋은 지표가 될 수 있으며, 실제로 심장이식 수술 후 증가된 BNP 측정값이 거부 반응과 관련되어 있다는 보고들이 있다[6,7,13]. Lindblade 등[14]에 의한 59명의 소아심장이식환자에서 211예의 BNP 측정과 우심실 내막조직 검사를 비교 연구한 바에 따르면 BNP 측정값이 높은 군에서 거부반응의 정도가 높았으며, 거부반응의 치료를 시행함에 따라 BNP 측정값이 낮아짐을 알 수 있었다. 또한 심장이식 수술 후 1년 이내의 BNP 측정값이 1년 이후의 측정값보다 높음을 보여주었는데, 본 연구에서도 심장 이식 수술 기간이 지날수록 BNP 측정값이 감소함을 확인할 수 있었다. 또한, Mehra 등[15]에 의한 62명의 심장이식 환자의 BNP 측정 연구에 따르면 BNP 측정값이 높은 군에서 좌심실구혈률이 유의하게 낮았으며, 심장에 의한 사망이 35%로 BNP 측정값이 낮은 군보다(2.5%) 유의하게 높았다($p=0.01$).

그러나 상기 언급한 바와는 달리 본 연구에서는 이식심장의 거부반응과 BNP 수치와는 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 그 원인으로는, 첫째, 본 연구에서 대상이 된 환자의 숫자와 BNP 측정횟수가 적었으며, 둘째, 연구대상이 된 환자의 치료를 요구하는 거부반응 발생이 총 조직생검의 3.9%로 너무 적었으며, 셋째, BNP는 이식 후 높은 수치를 보인 후, 시간이 지나면 감소하는 추세를 보이는데

[14], 이식의 거부반응 역시 이식 초기에 흔히 발생하므로 상승된 BNP가 정상적인 반응인지, 비정상적으로 이식 거부반응으로 인하여 증가된 것인지 감별하기는 어렵기 때문으로 생각한다.

그러나, BNP값은 심실의 부하를 반영하는 폐동맥쇄기 압과는 좋은 상관관계를 보이고 있었다. 정상인뿐 아니라 심장이식환자의 이식심장에서도 BNP는 혈액학적 지표와 좋은 연관 관계를 보여준다. Park 등[16]에 의한 87명의 심장이식환자에서 237예의 BNP측정과 우심실 내막조직 검사를 비교 연구한 결과에 따르면 BNP 측정값이 높은 군에서 삼첨판막 폐쇄부전, 우심방압, 폐동맥쇄기압 등이 유의하게 높음을 알 수 있다. 특히 본 연구에서는 폐동맥쇄기압, 평균 폐동맥압과 통계적으로 의미 있는 상관관계를 보여 주었다. 이 결과에서 주목할 점은 좌심실의 기능이 보존된 상태에서도 (좌심실구혈률 >60%) 심장이식 후의 주요한 문제점인 심실의 이완기 기능부전을 BNP 측정으로 알 수 있었다는 점으로[17] 이완기 기능부전의 진단에 BNP는 유용한 혈액학적 검사로 사용될 수 있을 것으로 생각한다.

심장 이식 후 거부반응을 진단하기 위한 심초음파 검사는 대부분 심실의 이완기 기능의 변화에 초점이 맞추어져 있다. 이런면에서 보면 BNP의 주기적인 측정과 심초음파 검사는 거부반응을 비침습적으로 진단하는 데에 도움이 될 수도 있다고 생각한다.

이식 후의 거부반응을 가능하면 덜 침습적인 방법으로 알아내는 것은 심장이식 후 성공적인 환자관리의 중요한 측면으로 부각되고 있다. 현재로서는 우심실 내막조직 검

사와 심초음파를 이용하는 방법이 가장 유용하지만, 우심실 내막조직 검사는 침습적인 방법이고, 심초음파를 이용하는 방법은 거부 반응 시 나타나는 심실의 이완기능부전을 예민하게 발견하기 어렵다[16]. 이는 주기적인 BNP 측정과 심초음파 검사를 동시에 시행함으로써 서로 보완적인 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구는 후향적으로 조사하였고, 심장이식 개수와 심장이식 후 유의한 거부반응이 나타난 환자가 적어 BNP 측정값과 거부반응과의 유의한 상관관계를 나타내지는 않았지만, 심실의 이완기능부전을 측정하는 데 있어 BNP 측정이 유용함을 알 수 있었다. 향후 좀 더 많은 심장이식 환자를 대상으로 전향적으로 BNP, 혈액학적 검사, 심초음파 검사 및 거부반응의 상관관계를 지속적으로 연구 관찰할 필요가 있을 것으로 생각한다.

결 론

심장이식 후 BNP 측정값은 거부반응을 나타내는 지표인 심내막생검의 조직 점수(biopsy score)와는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았으나, 심실의 이완기능 상태를 평가함으로써 심장이식 후 환자를 관리하는데 유용한 지표가 될 수 있다.

참 고 문 헌

1. Bernard CN. *Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town.* Am J Cardiol 1968;22:584-96.
2. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. *A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group.* J Heart Lung Transplant 1990;9:587-93.
3. Neelson H, Soerensen FB, Neilsen B. *Reproducibility of acute rejection diagnosis in human cardiac allograft: the Stanford classification of the international grading system.* J Heart Lung Transplant 1993;12:239-43.
4. Hosenpud JD. *Noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection: another of the many searches for the grail.* Circulation 1992;85:368-72.
5. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. *Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction.* Lancet 1998;351:9-13.
6. El Gamel A, Yonan NA, Keevil B, et al. *Significance of raised natriuretic peptides after bicaval and standard cardiac transplantation.* Ann Thorac Surg 1997;63:1095-100.
7. Masters RG, Davies RA, Veinot JP, Hendry PJ, Smith SJ, de Bold AJ. *Discoordinate modulation of natriuretic peptides during acute cardiac allograft rejection in humans.* Circulation 1999;100:287-91.
8. Almenar L, Hervas I, Martinez-Dolz L, et al. *The value of brain natriuretic peptide for the diagnosis of heart transplant rejection.* Transplant Proc 2002;34:174-5.
9. Zweig MH, Campbell G. *Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine.* Clin Chem 1993;39:561-77.
10. Jignesh KP, Jon AK. *Should we be doing routine biopsy after heart transplantation in a new era of antirejection?* Curr Opin Cardiol 2006;21:127-31.
11. Sun JP, Abdalla IA, Asher CR, et al. *Non-invasive evaluation of orthotopic heart transplant rejection by echocardiography.* J Heart Lung Transplant 2005;24:160-5.
12. Marie PY, Angioi M, Carreaux JP, et al. *Detection and prediction of acute heart transplantation rejection with the myocardial T₂ determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence.* J Am Coll Cardiol 2001;37:825-31.
13. Ationu A, Burch M, Singer D, Littleton P, Carter N. *Cardiac transplantation affects ventricular expression of brain natriuretic peptide.* Cardiovasc Res 1993;27:188-91.
14. Lindbalde CL, Chun DS, Darragh RK, Caldwell RL, Murphy DJ, Schamberger MS. *Value of plasma B-type natriuretic peptide as a marker for rejection in pediatric heart transplant recipients.* Am J Cardiol 2005;95:909-11.
15. Mehra MR, Uber PA, Potluri S, Ventura HO, Scott RL, Park MH. *Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide to predict allograft failure, cardiac allograft vasculopathy, and survival after heart transplantation.* Am J Cardiol 2004;94:454-8.
16. Park MH, Scott RL, Uber PA, Harris BC, Chambers R, Mehra MR. *Usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting hemodynamic perturbations after heart transplantation despite preserved left ventricular systolic function.* Am J Cardiol 2002;90:1326-9.
17. Davies RA, Koshal A, Walley V, et al. *Temporary diastolic noncompliance with preserved systolic function after heart transplantation.* Transplant Proc 1987;4:3444-7.

=국문 초록=

배경: B-type natriuretic peptide (BNP)는 심실 심근 세포에서 생성되는 심장 호르몬이며, 울혈성 심부전, 심실비대증, 심근염, 심장이식 후 거부반응 때 증가하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 심장이식 후 거부 반응의 예측 인자로서의 BNP의 역할에 대해 조사하였다. 대상 및 방법: 심장이식을 받은 10명의 환자를 대상으로 하여 2004년 1월부터 2005년 8월까지 BNP 측정값, 심내막 생검을 통한 거부반응, 혈액학적 지표, 심초음파 검사 결과 등을 조사하였으며, 57예의 BNP 측정값의 중간값인 290 pg/mL를 기준으로 하여 Low BNP (n=28, BNP≤290 pg/mL)군, High BNP (n=29, BNP>290 pg/mL)군으로 나누어 거부반응의 정도, 좌심실구혈률, 삼첨판막 폐쇄 부전, 좌심실비대, 폐동맥쇄기압, 평균 폐동맥압, 우심방압을 후향적으로 비교 분석하였다. 결과: BNP값의 차이에 따른 양 군 간 심내막생검에 따른 거부반응의 정도, 좌심실구혈률, 삼첨판막 폐쇄 부전, 좌심실비대, 폐동맥쇄기압, 평균 폐동맥압, 우심방압을 후향적으로 비교 분석하였다. 결과: BNP값의 차이에 따른 양 군 간 심내막생검에 따른 거부반응의 정도, 좌심실구혈률, 삼첨판막 폐쇄 부전, 좌심실비대, 우심방압은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 그러나, High BNP군에서 폐동맥쇄기압, 평균 폐동맥압이 Low BNP군보다 높았으며($p<0.05$), BNP 측정값은 폐동맥쇄기압과 의미 있는 양의 상관관계를 보였다($r=0.590, p<0.001$). BNP 측정값 620 pg/mL를 기준으로 했을 때, 폐동맥쇄기압은 83.3%의 민감도와 91.1%의 특이도를 보이며 12 mmHg보다 높은 값을 보였다(AUC: $0.900\pm 0.045, p<0.001$). 결론: 심장이식 후 BNP 측정값은 거부반응의 정도와 의미 있는 상관관계를 보이지는 않았으나, 심실의 이완기 불능 상태를 평가하는 유용한 지표가 될 수 있다.

- 중심 단어 : 1. 심장 이식
 2. 거부 반응
 3. 뇌나트륨이뇨펩타이드