

관상동맥 우회술 환자의 술 후 합병증 예견에 대한 BNP의 역할

정태은* · 이동협* · 이장훈* · 도형동* · 한승세*

The Role of B-type Natriuretic Peptide in Predicting Postoperative Complications and Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft

Tae-Eun Jung, M.D.*, Dong-Hyup Lee, M.D.*, Jang-Hoon Lee, M.D.*,
Hyung-Dong Do, M.D.*, Sung-Sae Han, M.D.*

Background: Circulating levels of brain natriuretic peptide (BNP) provide prognostic information for patients with heart failure. The aim of our study was to investigate whether preoperative and postoperative BNP levels could predict postoperative complications and outcomes in patients after coronary artery bypass graft (CABG). **Material and Method:** Data was collected prospectively on 30 patients (M/F=19/11, age 60.0±9.6 years) undergoing conventional CABG during a 1-year period beginning on January 1, 2005. Patients underwent off-pump CABG, and combined surgery was excluded. The BNP assay was performed preoperatively, immediate postoperatively at the intensive care unit (ICU), and 1, 3, 5, and 7 days postoperatively. **Result:** Preoperative BNP levels significantly correlated with preoperative echocardiographic ejection fraction and an ICU stay of 5 days or more ($r=-0.4, p=0.028$; $r=0.39, p=0.031$, respectively). A preoperative BNP cut-off value above 263 pg/mL demonstrated high specificity (90.5%) for predicting postoperative complications using the receiver operating characteristics curves. Preoperative and postoperative (7 days) BNP levels were different depending on the absence (mean BNP=99±23 pg/mL vs. 296±74 pg/mL, $p<0.05$) and presence (mean BNP=212±29 pg/mL vs. 408±23 pg/mL, $p<0.01$). **Conclusion:** Preoperative BNP levels >263 pg/mL predict postoperative complications in patients receiving CABG.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2008;41:55-60)

- Key words:** 1. Complication
2. Brain natriuretic factor
3. Coronary artery bypass graft

서 론

관상동맥 우회술 후 술 전의 조건에 따라 임상경과가 다양한데 특히 술 후 심근 허혈 및 심근기능 저하로 인한 합병증 등이 발생할 수 있다. 술 전 심장 구혈률이 술 후 결과에 중요한 영향을 미치므로 심장 구혈률과 심실기능 부전과 관계가 있는 BNP 수치가 술 후 결과를 예측할 수 있을 것으로 생각한다.

혈장 brain natriuretic peptide (BNP)는 심실기능이 떨어지거나 심실벽 스트레스로 인해 주로 심장의 심실에서 합성되고 분비되는 심장 호르몬이다[1]. 이것은 이뇨작용, 레닌-엔지오텐신-알도스테론 계에 길항작용을 하여 혈장 용적이나 심근 긴장을 조절한다고 한다[2]. 그래서 BNP는 심부전을 인지하고 예견하는데 많은 연구보고가 있다[3,4]. 최근에는 심장 수술 후 심근 허혈이나, 심근기능 회복과 연관이 있는 결과가 보고되고 있다[5,6].

*영남대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Yeungnam University

논문접수일 : 2007년 11월 5일, 심사통과일 : 2007년 12월 7일

책임저자 : 이동협 (705-717) 대구시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 흉부외과학교실

(Tel) 053-620-3883, (Fax) 053-626-8660, E-mail: dhlee@med.yu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

Table 1. Patient characteristics

Patient data	Total 30 cases
Age (year)	60.0±9.6
Preoperative ejection fraction (%)	53.3±13.5
Unstable angina	15 (50%)
Stable angina	9 (30%)
Myocardial infarction	6 (20%)
Diabetes mellitus	10 (33%)
Hypertension	14 (47%)

BNP와 심근 기능의 관련성에 관한 국내의 보고[7]는 있으나 관상동맥 우회술 후 결과 및 합병증에 관한 연구 보고는 매우 드물다.

본 저자는 술 전, 술 후 BNP 수치가 관상동맥 우회술 환자의 술 후 결과와 합병증에 대한 예견인자로서의 역할에 대해 연구하였다.

대상 및 방법

1) 대상

2005년 1월 1일부터 12월 31일까지 1년 동안 심폐기를 사용한 관상동맥 우회술 환자 30명을 전향적으로 자료 수집하였다. 무심폐기 관동맥 우회술과 판막수술 등 동반된 수술을 한 경우는 본 연구에서 제외시켰다.

2) 검사방법

BNP 수치 측정을 위해 술 전, 수술 직 후, 1일, 3일, 5일, 7일째 중환자실과 일반 병실에서 매일 아침 7시에 채혈하였고, 채혈 후 2시간 이내 결과가 나오도록 하였다.

BNP 수치 측정은 Triage^R BNP 검사로 하였다. Kit는 영상 2~8°C에서 냉장 보관하였고, EDTA로 처리된 혈장을 Kit로 사용하여 광학형광면역분석으로 BNP 수치를 측정하였다.

3) 임상 최종 결과

일반적인 합병증(감염, 신부전, 심부전), 술 후 심전도 변화(심방세동, 심실빈맥, 심기능 장애), 24시간 이상 호흡기 거치, 5일 이상 중환자실 치료, 술 후 3주 이상 입원, 30일 이내 사망, 1년 이내 사망을 임상최종 결과로 하여 분석하였다.

Table 2. Intra/postoperative data

	Mean±SD
Number of grafts	3.2±0.9
Bypass time (min)	172±55
Aortic cross-clamp time (min)	113±42
Intensive care unit stay (day)	3.2±1.4
Postoperative hospital stay (day)	18.5±14.1

4) 통계

통계는 SPSS 통계프로그램으로 명목변수의 경우 k2 검정 혹은 Fisher 직접법을, 연속변수의 검정에는 student t-검정과, Mann-Whitney U-검증을 시행하였고 상관관계를 조사하였다. 술 중, 술 후 합병증에 대한 예견 인자로서 BNP의 유용성을 알기 위해 receiver operating characteristic (ROC) curve를 사용하여 평가하였다.

결 과

1) 환자의 특성

환자의 특성은 Table 1에 기술된 것과 같이 남자가 19명, 여자는 11명으로 평균 나이는 60±9.6세였다. 술 전 좌심실 구혈률이 53.3±13.5%였고, 불안정성 협심증이 15명(50%), 안정성협심증이 9명(30%), 급성 심근 경색증이 6명(20%)이었다. 동반 질환으로 당뇨병이 10명(33%), 고혈압이 14명(47%)이 있었다.

술 중, 술 후의 자료로는 Table 2에 나타난 바와 같이 이식 문합 혈관 개수는 평균 3.2±0.9이고 체외순환 시간은 172±55분이며 대동맥 차단 시간은 113±42분이고 중환자실 치료기간은 평균 3.2±1.4일이며 술 후 입원 기간은 18.5±14.1일이었다.

임상 최종 결과는 Table 3에서 보는 바와 같이 합병증이 5명(17%)으로 감염 3명, 신부전 1명, 좌심실기능 부전으로 인한 좌심실 보조 장치 1명이었고 술 후 심전도 변화는 3명(10%)으로 심방세동 1명, 심실 빈맥 1명, 일시적인 방실전도 장애 1명이었다. 30일 이내 사망이 1명으로 심근경색에 의한 응급수술 후 심부전에 의한 심실보조장치를 하였으나 심부전에 의해 사망하였고 30일 이후 1년 이내의 만기 사망은 신부전과 염증으로 인한 패혈증으로 1명이 사망하였다. 24시간 이상 인공호흡기 거치는 5명(17%)이었고 중환자실에서 5일 이상 치료받은 환자는 3명(10%)이었고 술 후 3주 이상 입원 환자는 7명(23%)이

Table 3. Clinical end points

Complication and clinical end points	No. of patients
Usual complication Infection (3), ARF (1), VAD (1)	5 (17%)
Postoperative EKG change AF (1), VT (1), Block (1)	3 (10%)
Mortality <30 days	1 (3%)
<1 year	1 (3%)
Ventilator >24 hours	5 (17%)
Intensive care unit >5 days postoperatively	3 (10%)
Postoperative hospital stay >3 weeks	7 (23%)

ARF=Acute renal failure; VAD=Ventricular assist device; AF=Atrial fibrillation; VT=Ventricular tachycardia.

었다.

Table 4에서는 술 전 BNP 수치와의 관계를 나타내고 있는데 술 전 BNP 수치가 높을수록 심장 구혈률이 낮고 ($r=-0.4$, $p=0.028$) 중환자실 입원기간이 길수록 술 전 BNP 수치가 통계학적으로 의미 있게 높았다($r=0.39$, $p=0.031$). 그 이외 술 후 입원 기간, 나이, 체외순환 시간, 대동맥 차단 시간과는 통계학적인 의미는 없었다. 술 전 BNP 수치와 술 후 합병증의 관계를 나타내는 Table 5에서는 염증, 심부전, 좌심실 보조 장치의 사용과 같은 합병증이 있는 경우 술 전 BNP 수치가 통계학적으로 의미 있게 높았다($p=0.008$). 그리고 앞의 세 항목과 심전도 변화, 사망을 포함한 경우도 술 전 BNP 수치가 통계학적으로 의미 있게 높았다($p=0.032$). 그러나 1일 이상의 인공호흡기 거치, 강심제 사용 등으로 인해 5일 이상 중환자실 치료 기간, 합병증 등으로 인한 3주 이상의 입원을 요한 경우는 술 전 BNP 수치와 통계학적인 의미가 없었다. Table 5에 나타나는 전체 인자를 합병증으로 보아 술 전 BNP 수치와의 관계를 보았을 때 통계학적으로 의미 있게 높았다($p=0.037$). 앞서 Table 5에서 나타나는 합병증 각각을 조합한 ROC curve에서는 cut-off치를 나타내기 어려워 Fig. 1에서 술 전 BNP 수치와 전체 합병증과의 관계를 ROC curve를 사용하여 술 전 BNP cut-off치를 알아보았다. 술 전 BNP 수치가 263 pg/mL일 때 민감도는 42%이지만 특이도는 90.5%를 나타내었다. Fig. 2에서 보는 바와 같이 술 전 BNP 수치와 술 후 1, 3, 5, 7일째 BNP 수치의 변화를 합병증이 생기지 않은 군과 생긴 군을 비교한 결과 술 전 BNP 수치(평균 BNP=99±23 pg/mL vs 296±74 pg/mL, $p<0.05$)와 술 후 7일째 BNP 수치(212±29 pg/mL vs 408 pg±23/mL, $p<0.01$)가 통계학적

Table 4. Correlations with preoperative BNP levels

Preoperative BNP correlations	Pearsons R	p-value
Preoperative ejection fraction	-0.402	0.028
Postoperative days in intensive care unit	0.394	0.031
Postoperative days in hospital	0.240	NS
Age	0.114	NS
Bypass time	-0.289	NS
Cross-clamp time	-0.342	NS

으로 의미 있게 차이가 났다.

고 찰

관상동맥 우회술 후 술 후 결과에 대한 술 전 위험인자 분석에 대한 명확한 기준은 없다고 한다[8,9]. 관상동맥 우회술 후 술 전의 조건에 따라 임상경과가 다양하고 술 후 심근 허혈 및 심근기능 저하로 인한 합병증 등이 발생할 수 있는데 특히 술 전 심장 구혈률이 술 후 결과에 중요한 영향을 미치므로 심장 구혈률과 심실기능 부전과 관계가 있는 BNP 수치가 술 후 결과를 예측할 수 있을 것으로 생각한다.

사람에서 BNP는 심장의 심실이 늘어나거나 두꺼워질 때 심실에서 합성된다. BNP는 32-아미노산 호르몬으로 주로 심실의 심근 세포에서 합성되며 좌심실 기능부전의 지표로 알려져 있다[10]. BNP의 반감기는 건강한 사람에서 약 3분이며 내피세포에 있는 natriuretic peptide clearance receptor와 결합해서 순환하면서 급속히 제거되고 신장과 혈관세포 내 neutral endopeptidases에 의해 비활성화된다[11].

Kohno 등[12]은 혈 중 BNP 수치는 수축기와 이완기 심부전에서 높게 나타났으며 NYHA (New York Heart Association)분류에 따른 심부전의 정도와 깊은 관련이 있다고 한다. 심부전이 없는 사람은 BNP 수치는 100 pg/mL 미만이다.

Harrison 등[13]은 480 pg/mL 이상이면 심부전이 발생할 수 있다고 예측하였다.

Cheng 등[14]은 BNP 수치가 420 pg/mL 이하에서 퇴원하면 재입원의 가능성이 매우 적다고 하였다. Bettencourt 등[15]은 BNP 수치가 500 pg/mL 이상인 상태에서 퇴원하면 재입원 할 확률이 매우 높다고 하였다.

급성 관동맥증후군 후 첫 72시간 안에 높은 BNP 수치는 심부전, 심근 경색, 사망과 깊은 연관성이 있다고 한

Table 5. Preoperative BNP levels in patients with and without complications

	Complication (+)	Complication (-)	p value
Infection, ARF, VAD	5 cases (339±238)	25 cases (122±138)	0.008
EKG change	3 cases (303±229)	27 cases (142±164)	NS
Mortality	2 cases (302±347)	28 cases (148±162)	NS
Subtotal	9 cases (295±223)	21 cases (99±109)	0.032
Ventilator time >1 day			
ICU day >5 days	10 cases (235±204)	20 cases (119±147)	NS
HD >21 days			
Total	12 cases (250±211)	18 cases (97±114)	0.037

ARF=Acute renal failure; VAD=Ventricular assist device; EKG=Electrocardiogram; ICU=Intensive care unit; HD=Hospital admission day.

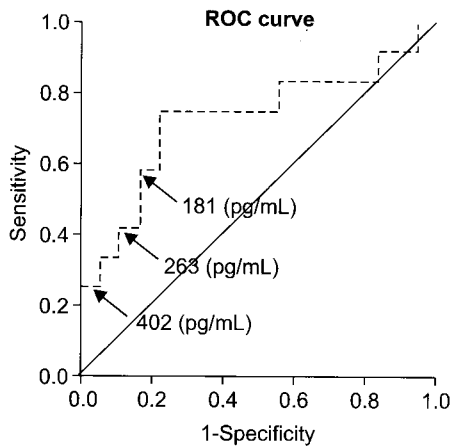


Fig. 1. Receiver operating characteristic curve (ROC): relationship between preoperative BNP levels and postoperative total complications.

다[16]. Kikuta 등[17]은 Pump 기능에는 이상이 없더라도 심근허혈로 인해 국소적인 심근 벽의 긴장으로 BNP 수치가 올라간다고 한다. 최근에 BNP 수치는 다양한 심혈관계 질환의 진단 및 예후 인자로 사용되는데, 고혈압, 동 기능 부전환자에서 심방세동의 발생의 예견 인자, 심방세동에서 정상 동율동의 전환 시 BNP 수치 변화 등의 여러 보고가 있다[18].

본 연구에서 술 전 BNP 수치와 심장 구혈률과의 상관관계가 있었는데 BNP 수치가 높을수록 심장 구혈률이 낮았다. 중환자실 입원기간이 길수록 술 전 BNP 수치와 유의한 상관관계가 있었다(Table 4). 이는 BNP 수치가 높을수록 심실 기능이 떨어지고 이에 대해 강심제 등의

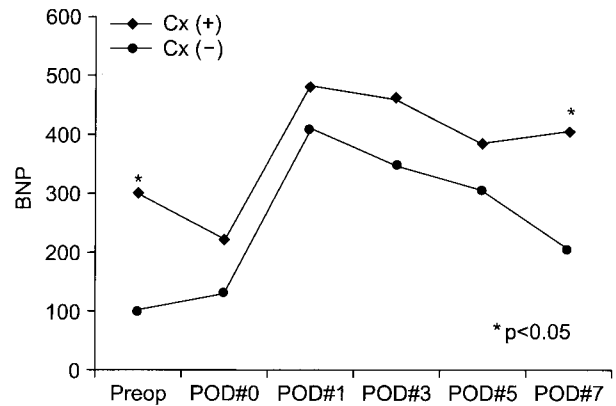


Fig. 2. Change of BNP levels between two groups. Cx=Complication; POD=Postoperative day.

약물치료가 지속되어야 함으로 중환자실 입원 기간이 길어진 것으로 생각된다. 그래서 술 전 BNP 수치가 심장의 기능과 술 후 합병증의 발생을 예견하는 인자의 역할로서 술 전 BNP cut-off치를 알아보기 위해 ROC curve에서 보면 40.2%의 낮은 민감도 이지만 90.5%의 높은 특이도로서 263 pg/mL가 cut-off치로 나타났다. 비록 민감도는 높지 않지만 특이도는 높아서 술 전 BNP 수치가 예견인자의 역할을 할 것으로 생각 되지만 이는 BNP 수치 하나로 판단 할 것이 아니라 여러 가지 인자들도 함께 고려해야 한다는 것을 의미한다.

술 전, 술 후 직후 1, 3, 5, 7일째 혈액을 채취하여 BNP 수치의 변화를 본 결과 합병증이 발생한 군에서 발생하지 않은 군에 비해 술 전 BNP 수치와 술 후 7일째 BNP 수치에서 통계학적으로 의미 있게 높았다. BNP 수

치의 변화를 보면 술 후 1일째 가장 높았다가 점차 감소하는데 합병증이 있는 군에서 술 후 7일째 오히려 증가하였다. 그래서 술 후 경과에서 낮아지던 BNP 수치가 올라 갈 때는 심장기능의 변화, 혹은 합병증의 발생에 신경을 써야 할 것으로 생각한다. 그러나 두 군 다 술 전 BNP 수치에 비해 술 후 7일 째 BNP 수치가 증가되어 있었다. 이는 Chello 등[6]이 낮은 심실 구혈률 환자에서 관상동맥 우회술 후 BNP 수치가 감소되지만 10개월 이후에 나타난다고 하였고, Palazzuoli 등[19]은 술 후 3개월에서 BNP 수치가 감소되었다고 하였다. 본 연구에서도 술 후 7일째 까지만 검사하여서 BNP 수치가 높아져 있지만 시간이 경과하면 낮아 질 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로 환자의 수가 적어 통계학적인 의미 부여 특히 cut-off 수치를 나타내는 데 다소 무리가 있을 수 있다. 그러나 다른 연구 결과와 비슷하게 술 전 BNP 수치는 합병증의 발생을 예전하는 인자로서의 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.

BNP 수치는 빠르고 간편하게 검사할 수 있어 심장 수술을 계획하고 있다면 측정하여 술 후 경과나 합병증을 예견할 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

혈중 BNP 수치는 심장 수술 후 합병증을 예전하는 하나의 인자로서 유용한 지표가 될 것이다. 술 전 BNP 수치가 263 pg/mL 이상이면 술 후 합병증을 예견할 수 있다. 술 전 BNP 수치가 높을 경우 술 후 합병증의 가능성이 높으므로 술 후 주의 깊은 치료가 필요하며 술 후 경과 중에도 BNP 수치가 증가하게 되면 합병증의 가능성을 염두에 두어야 할 것 같다.

참 고 문 헌

1. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. *Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction*. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1999;230:132-42.
2. Struthers AD. *Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use?* BMJ 1994;308:1615-9.
3. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel AS. *Utility of a rapid B-natriuretic peptide (BNP) assay in differentiating CHF from lung disease in patients presenting with dyspnea*. J Am Coll Cardiol 2002;

- 39:202-9.
4. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, et al. *Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery*. J Am Coll Cardiol 2004;43:1873-9.
5. Shirasawa B, Hamano K, Kawamura T, et al. *Does the serum brain natriuretic peptide level after open heart surgery reflect myocardial protection?* Kyobu Geka 2000;53:123-6.
6. Chello M, Mastroberto P, Perticone F, et al. *Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass*. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:140-6.
7. Kang DH, Kim MJ, Kang SJ, et al. *Role of B-type natriuretic peptide in diagnosis and follow-up of diastolic heart failure*. Korean Circ J 2006;36:359-65.
8. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranandi L. *Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: a clinical severity score*. JAMA 1992;267:2344-8.
9. Weightman WM, Gibbs NM, Sheminant NR, Thackray NM, Newman AJ. *Risk prediction in coronary artery surgery: a comparison of four risk scores*. Med J Aust 1997;166:408-11.
10. Shimizu H, Masuta K, Aono K, et al. *Molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma*. Clin Chim Acta 2002;316:129-35.
11. Stein BC, Levin RI. *Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease*. Am Heart J 1998;135:914-23.
12. Kohno M, Hario T, Yokokawa K, et al. *Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension*. Am J Med 1992;92:29-34.
13. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. *B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea*. Ann Emerg Med 2002;39:131-8.
14. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, et al. *A rapid bedside test for peptide (BNP) predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure*. J Am Coll Cardiol 2001;37:386-91.
15. Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. *Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure*. Am J Med 2002;113:215-9.
16. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. *The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med 2001;345:1014-21.
17. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, et al. *Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina*. Am Heart J 1996;132:101-7.
18. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. *Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery predictors, out-*

comes, and resource utilization. JAMA 1996;276:300-6.

19. Palazzuoli A, Carrera A, Calabria P, et al. Brain natriuretic peptide levels during cardiac reperfusion: comparison be-

tween percutaneous coronary angioplasty and aorto-coronary bypass. Clin Chim Acta 2004;342:87-92.

=국문 초록=

배경: 혈 중 BNP 수치는 심부전 환자의 예후에 정보를 제공 한다고 잘 알려져 있다. 이 연구의 목적은 술 전과 술 후 BNP 수치가 관상동맥 수술한 환자의 술 후 합병증 및 결과를 예견 하는 데 사용될 수 있는지 알아 보려고 조사하였다. 대상 및 방법: 2005년 1월 1일부터 1년간 심폐기를 사용한 관상동맥 환자 30명을 전향적으로 자료 수집 하였다(남/여=19/11, 평균 나이 60±9.6세). 심폐기를 사용하지 않고 관상동맥우회수술을 한 경우와 동시에 판막 수술을 시행한 경우는 대상에서 제외하였다. BNP 측정은 술 전, 수술 직후, 및 술 후 1, 3, 5, 7일째 혈액 채취를 하여 검사 하였다. 결과: 술 전 BNP수치와 술 전 초음파를 통한 심장 구혈률($r=-0.4$, $p=0.028$)과 중환자실에서 5일 이상 치료한 경우($r=0.39$, $p=0.031$)는 통계학적인 의미가 있었다. Receiver operating characteristics (ROC) curve를 사용하여 술 전 BNP수치가 술 후 합병증을 예견 하는 cut-off치는 특이도 90.5%에서 263 pg/mL이었다. 술 후 합병증이 없는 군과 발생한 군 사이에서 BNP 수치의 변화를 보면 술 전 BNP 수치(평균 BNP=99±23 pg/mL vs 296±74 pg/mL, $p<0.05$)와 술 후 7일째 BNP 수치(평균 212±29 pg/mL vs 408±23 pg/mL, $p<0.01$)에서 통계학적으로 의미 있게 차이가 있었다. 결론: 술 전 BNP 수치가 263 pg/mL 이상이면 술 후 합병증을 예견할 수 있다. BNP 수치는 관상동맥우회술 환자의 술 후 합병증의 가능성을 예견하는 유용한 지표로서 사용될 수 있다.

- 중심 단어 : 1. 합병증
2. 뇌나트륨배설촉진인자
3. 관상동맥우회수술