

## 급성기 뇌졸중 환자에서 Brain Natriuretic Peptide가 갖는 예후 인자적 가치

이지현

고신대학교 의과대학 신경과학교실

## Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide on Patients Acute Phase of Stroke

Jihyun Lee

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

### Abstract

**Background:** Brain Natriuretic Peptide (BNP) Brain natriuretic peptides (BNP) has provided prognostic information in various patient populations especially in heart failure and coronary syndromes. However, the prognostic value of BNP among patients with acute stroke remains unclear, although elevated peptide levels have occasionally been observed. We measured plasma BNP at admission in acute ischemic stroke patients without evident cardiac disease. We compared the relationship between plasma BNP level and the course of clinical neurological deficits.

**Methods :** A series of 75 patients (mean age,  $64.0 \pm 11.0$  years) in acute ischemic stroke without evident cardiac disease underwent a comprehensive clinical examination and measurements of plasma BNP at admission in the acute phase of stroke. The relation of laboratory values to risk factors for all-cause mortality, stroke subtype classification, clinical course, and outcome after 30 days were analyzed. Control group was consisted of 31 subjects without neurological focal deficits.

**Results :** Plasma concentrations of BNP ( $124.7 \pm 209.1$  pg/ml) in the stroke patients were significantly higher than those of the healthy subjects ( $39.1 \pm 27.7$  pg/ml,  $P < 0.018$ , respectively). The proportion of patients with bad outcome was increased significantly in the group with high BNP level. Using univariate regression analysis, significant relation of BNP to morbidity and mortality found in acute ischemic stroke patients.

**Conclusion :** Plasma levels of BNP were elevated in the acute phase of stroke and predict clinical outcome including poststroke mortality.

**Key words :** Brain natriuretic peptide (BNP), stroke, prognostic factor

### 서 론

뇌졸중은 우리나라 사망률 2위를 차지하는 순환기계 질환으로, 매년 6만 명 이상 새로이 발생하며 현재 20만 명 이상이 영구적인 뇌손상에 의한 후유증을 갖고 살고 있다.<sup>1,2)</sup> 인구의 고령화가 급속히 진행됨에 따라 뇌졸중의 이환율과 유병률도 계속 증가할 것으로 추정하는데, 특히 허혈성 뇌졸중, 즉 뇌경색의 비율이 높아져 중요한 보건 문제로 대두되고 있다.

뇌경색은 증상과 신경학적 검사 및 뇌영상 진단의 예민도와 특이도가 높아서 비교적 용이하게 진단할 수 있다. 그러나 뇌의 국소해부학적 특징 상, 환자가 나타내는 증상이나 신경학적 결손이 이환 부위의 중요도나 면적의 크기에 따라 반드시 비례하지는 않아서 뇌경색의 중증도를 평가하고 예후를 예측하는 데에는 제약이 따른다. 따라서 뇌경색의 중증도를 평가하고 급성기 동안 뇌경색이 진행되거나 재발 또는 사망할 가능성을 예측하는 데에 도움을 줄 수 있는 혈액검사가 개발된다면 매우 유용할 것이다.

혈관작용펩티드 호르몬인 Brain natriuretic peptide (BNP)는 심실용적의 과부하나 압력과부하 등의 자극에 따른 심실벽 신장에 의해 심실에서 주로 분비되어 이노

교신저자 : 이 지 현

주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지

고신대학교복음병원 신경과

TEL : 051-990-6461, FAX : 051-990-3077

E-mail : jadeblue@hanmail.net

작용 및 나트륨뇨의 배설을 증가시켜 체액 내에 과다한 수분 및 염분<sup>5)</sup>을 방지하고, 혈관 수축성 단백질의 생성 및 활성을 억제시켜 혈관 확장을 촉진하며, rennin-angiotensin aldosterone 및 교감신경의 활성을 억제하고, 또한 혈관 내피세포 및 평활근의 성장을 억제한다.<sup>5-9)</sup> 심부전 및 심근허혈의 진단과 치료효과판정, 예후평가 등에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.<sup>10-14)</sup>

뇌혈관 질환에서 BNP의 역할에 관해서는 아직까지 명확히 밝혀진 바가 없지만 BNP의 기원이 뇌와 심장임을 제시하는 연구와 함께 BNP와 뇌혈관 질환과의 관련성을 입증하는 보고가 있었다.<sup>15-17)</sup> 즉, 급성기 뇌졸중 환자에서 BNP가 혈압의 증가 및 뇌허혈의 진행과 비례하여 증가하며, 거미막밑출혈에서 BNP가 증가하는 경우에 신경학적 결손이 지연되어 발생했다는 보고가 있다.<sup>16-18)</sup>

그러므로 본 연구의 목적은 급성기 뇌경색 환자에서 BNP를 측정하여 뇌경색과의 상관성을 평가하고, 전향적 증례-대조군 추적조사를 통하여 뇌경색 발병초기의 BNP가 환자의 단기 예후를 예측하는 인자로서 유용한지를 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 급성 뇌경색이 발생하여 입원한 환자 151명을 대상으로 하였다. 이들 중 증상발생 24시간 이후에 내원한 환자나, 80세 이상의 노인, 입원기간이 너무 짧거나 추적 검사가 되지 않은 환자들을 제외하였다. 과거력에서 뇌졸중, 일과성허혈발작, 두부 외상 및 다른 뇌 질환, 심한 정신과질환, 알코올중독, 악성 신생물, 협심증, 심근경색, 심부전이 있었던 경우와 신장투석 중인 환자들도 제외하였다. 그 결과 최종 연구대상은 75명 (평균연령 64 ± 11세)이었다. 대조군은 두통이나 말초성 어지러움증을 주소로 입원한 50세 이상의 환자들 중에서 뇌질환, 심장질환, 신질환 등의 병력이 없는 31명의 환자들을 선택하였다(Table 1).

### 2. 연구 방법

모든 환자에 대하여 문진, 이학적 검사, 신경학적 검사, 각종 혈액검사, 뇌영상 검사를 시행한 후 전향적으로 추적 조사하였다. 과거력과 현병력은 화자로부터 얻었고, 환자의 의식이 혼미하거나 구음장애가 있을 경우에는 합

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population

|                          | Stroke<br>(n=75) | Control<br>(n=31) | P-value |
|--------------------------|------------------|-------------------|---------|
| Age, years (mean±SD)     | 64.0±11.1        | 60.0±9.2          | 0.73    |
| Sex (male/female)        | 40/35            | 14/17             | 0.524   |
| Previous diseases        |                  |                   |         |
| Hypertension (%)         | 63(84.0)         | 26(83.9)          | 1.00    |
| Diabetes (%)             | 28(37.3)         | 6(19.4)           | 0.108   |
| Hyperlipidemia (%)       | 35(46.7)         | 13(41.9)          | 0.675   |
| Smoking (%)              | 30(40)           | 8(25.8)           | 0.110   |
| Systolic BP, mmHg        | 146.9±21.0       | 139.0± 25.8       | 0.065   |
| Diastolic BP, mmHg       | 90.2±14.5        | 87.4± 15.0        | 0.305   |
| Mean BP, mmHg            | 107.7±20.2       | 103.5± 19.2       | 0.122   |
| Creatinine, mg/dL        | 1.1±1.16         | 0.9± 0.83         | 0.786   |
| CRP, mg/dL               | 2.6±8.0*         | 0.5± 1.6*         | 0.001*  |
| ESR, mm/hr               | 24.4±26.1        | 15.5± 11.6        | 0.111   |
| Total cholesterol, mg/dL | 201.9±43.7       | 205.3± 40.8       | 0.687   |
| LDL, mg/dL               | 126.7±39.0       | 120.1± 29.6       | 0.638   |
| Triglyceride,mg/dL       | 127.8±66.6       | 179.8±161.7       | 0.091   |
| Glucose, mg/dL           | 129.5±55         | 115.5± 30.8       | 0.491   |
| Homocystein, μMol/L      | 16.9±11.7*       | 12.3± 6.0*        | 0.026*  |
| LV ejection fraction, %  | 65.2±10.7        | 66.9± 6.8         | 0.390   |
| Na, mEq/L                | 138.9±3.4        | 139.2± 2.9        | 0.341   |
| BNP, pg/mL               | 124.7±209.1*     | 39.1± 27.7*       | 0.018*  |

BP indicates blood pressure; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HDL, high-density lipoprotein; cholesterol; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; CKMB, creatine kinase isoenzyme MB; LV, left ventricle.

\*P<0.05 between stroke patients and control patients

게 사는 가족에게서 청취했으며, 이전의 병원기록도 참고하였다. 모든 환자들에서 활력징후를 측정하였고, 심전도, 흉부 X선, 일반혈액검사, BNP와 C-reactive protein (CRP)을 포함한 생화학검사, 혈관염에 대한 선별검사 등을 시행하였다. 또한 모든 환자에게 심장초음파, 24시간 Holter monitoring, 경두개초음파(Transcranial Doppler Ultrasonography)를 시행하였으며, 흉통 및 호흡곤란을 비롯한 흉부 불편감이 있을 경우에는 심장표식자(cardiac marker)를 검사하여 심혈관 질환의 유무 및 위험인자를 확인하였다(Table 1).

뇌경색 환자는 뇌경색의 양상 및 중증도를 평가하기 위해 뇌 Computed tomography (CT), 뇌 CT 혈관조영술 그리고 뇌 Magnetic resonance imaging (MRI) 검사를 시행했다. 또한 발병당일, 1일, 3일, 7일, 30일 후에 신경학적 검사를 시행하였고, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), modified Rankin scale (MRS) 및 Barthel index (BI)를 이용하여 점수화하였다. 뇌경색 발생 30일

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the stroke patients according to clinical course

|                                  | Group 1<br>(Progression<br>or fluctuation)<br>(n=21) | Group 2<br>(Stable<br>or improved)<br>(n=54) | P-value |
|----------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------|
| Age, years (mean±SD)             | 68.2±8.5*                                            | 62.4±11.5*                                   | 0.030*  |
| Previous diseases                |                                                      |                                              |         |
| Hypertension (%)                 | 17(81.0)                                             | 46(85.2)                                     | 0.729   |
| Diabetes (%)                     | 8(38.1)                                              | 20(37.0)                                     | 1.000   |
| Hyperlipidemia (%)               | 8(38.1)                                              | 27(50.0)                                     | 0.443   |
| Smoking (%)                      | 8(38.1)                                              | 22(40.7)                                     | 0.674   |
| Systolic BP, mmHg                | 149.5±21.8                                           | 145.9±20.8                                   | 0.379   |
| Diastolic BP, mmHg               | 91.4±14.9                                            | 89.8±14.5                                    | 0.250   |
| CRP, mg/dL                       | 4.7±6.6†                                             | 1.7±8.3†                                     | 0.000   |
| Glucose, mg/dL                   | 102.9±39.2                                           | 137.4±72.6                                   | 0.060   |
| Homocystein, μMol/L              | 18.4±7.4*                                            | 16.3±12.8*                                   | 0.030*  |
| LV ejection fraction, %          | 65.6±12.9                                            | 65.1±10.1                                    | 0.862   |
| Na, mEq/L                        | 138.9±4.2                                            | 138.9±3.1                                    | 0.584   |
| BNP, pg/mL                       | 293.6±326.0†                                         | 59.0±72.6†                                   | 0.000†  |
| Localization of ischemia         |                                                      |                                              |         |
| Site (right:Pleft:both)          | 4:14:03                                              | 21:30:03                                     |         |
| Middle cerebral artery (%)       | 11(52.4)                                             | 25(46.3)                                     | 0.836   |
| Anterior cerebral artery (%)     | 1( 4.8)                                              | 7(13.0)                                      |         |
| Vertebro-basilar artery (%)      | 5(23.8)                                              | 14(25.9)                                     |         |
| Multiple arteries (%)            | 4(19.0)                                              | 8(14.8)                                      |         |
| Etiology by TOAST classification |                                                      |                                              |         |
| Large artery atherosclerosis (%) | 4(19.0)*                                             | 21(38.9)*                                    | 0.003*  |
| Small vessel occlusion (%)       | 7(33.3)*                                             | 23(42.6)*                                    |         |
| Cardioembolism (%)               | 9(42.9)*                                             | 4( 7.4)*                                     |         |
| Undetermined                     | 1( 4.8)*                                             | 6(11.1)*                                     |         |

BP indicates blood pressure; LV, left ventricle; BNP, brain natriuretic peptides; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

\*P<0.05 between group A and B

†P<0.001 between group A and B

후의 신경학적 증상의 호전 여부와 뇌혈관 및 심혈관계 질환의 재발 및 사망유무를 알아보기 위해 환자에게 전화화를 하거나 진료기록을 참고하였다. 이후 뇌경색 환자 151명의 진료기록을 참고하여 연구 대상으로 합당한 환자 75명을 대상으로 BNP와 심인성 뇌경색과의 상관성 및 BNP와 뇌경색의 예후와의 관련성을 알아보았다.

#### (1) 위험인자

뇌경색의 위험인자로 고혈압은 항고혈압제를 복용하고 있거나 입원 전에 두번, 이상 1주 이상 사이를 두고 혈압을 측정했을 때 수축기압 > 140 mmHg 또는 이완기압 > 90 mmHg인 경우, 당뇨병은 혈당강하제를 복용 중이거나 입원 중에 진단 받은 경우, 고지혈증은 지질강하제를 복용하거나 입원 후 진단 받은 경우, 허혈성 심장질환의

병력은 심근경색 기록이 있거나 관상동맥조영술로 입증된 경우, 심부전증은 New York Heart Association class II-IV로 기록된 경우로 정의하였다.

#### (2) 혈액채취

모든 환자에게 내원 당일에 BNP, 일반혈액검사, CRP을 포함한 일반혈액화학검사 등을 시행하였다. BNP는 정맥혈을 채취하여 EDTA 항응고제가 첨가된 튜브에 담아 혼합한 후 원심분리하여 얻은 혈청으로 Beckman Coulter Immunoassay Systems(Access, Access 2, Synchron LXi 725와 UniCel DxI800)을 통해 농도를 측정하였다. 본 연구에서는 BNP가 100 pg/mL 이상 증가한 경우를 유의하게 증가한 것으로 판정하였다.

#### (3) 뇌영상

뇌 MRI는 General Electric 사의 1.5 Tesla MRI scanner로 시행하였다. axial diffusion weighted image와 axial T2 weighted image를 포함한 MRI를 내원 후 1-5일 이내에 시행하였다. 그리고 axial T1 weighted image, FLAIR image, MR 혈관조영술, 경두개초음파검사 등을 시행했다.

#### (4) 뇌경색 분류

뇌경색은 TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) 분류방법을 이용하여 큰혈관 동맥경화증, 심장성 색전증, 작은혈관 폐색, 미분류로 분류하였다.<sup>19)</sup>

#### (5) 증상평가도구

##### 1) Modified Rankin Scale (MRS)

점수는 0점부터 6점까지 있으며, 점수가 낮을수록 일상생활이나 활동 능력에 이상이 없음을 의미하며, 특히 보행 능력에 대하여 초점을 맞추어 점수를 부여한다. 0점은 증상도 없고 일상생활에 전혀 지장이 없는 것을 의미하며, 1점은 증상은 있으나 일상생활에 지장을 주지 않는 것이며, 2점은 일상생활에 약간 지장을 주는 것을 의미한다. 3점은 보행이 도움 없이 가능한 경우이고, 4점은 도움 없이 보행이 불가능한 경우이며, 5점은 도움을 받아도 보행이 불가능한 침상생활인 경우이고, 6점은 사망인 경우이다.

##### 2) Barthel Index (BI)

일상생활 능력과 활동 능력을 측정하기 위한 10개의 항목으로 되어 있으며, 식사, 목욕, 몸치장, 옷 입기, 대변

가리기, 소변가리기, 화장실 사용하기, 침대에서 의자로 이동하기, 멀리 걷기, 계단 오르기 등이 있다. 운동기능을 평가하는 것에 치중되어 있고, 점수가 높을수록 독립적인 기능이 가능함을 의미한다. 최소 점수는 0점, 최고 점수는 100점이고, 시간의 흐름에 따라 일상생활 능력의 향상을 평가하는데 이용된다.

### 3) National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

기본적인 신경학적 검사를 점수화한 것으로 의식 수준, 질문에 대한 대답, 질문에 대한 수행력, 주시력, 시야, 안면 움직임, 상지 운동 기능, 하지 운동 기능, 중심작고 걷기, 감각 기능, 언어 기능, 구음 기능 및 주의력 등의 13 가지 항목으로 구성되고, 점수가 낮을수록 상태가 양호함을 의미한다. 뇌졸중 후 환자의 상태와 점수가 잘 일치하여 급성기 환자의 상태나 예후에 대한 추적 관찰에 많이 이용되는 검사 방법이다. 최소 점수는 0점이고, 최고 점수는 42점이며, 점수가 높을수록 신경학적 이상소견이 있음을 의미한다.

## 3. 통계분석

자료의 분석은 SPSS version 12.0을 이용하였다. 환자군의 임상적 특성, 병변의 위치, 뇌경색 위험인자 등은 Students' t-test를 사용하여 대조군과 비교하였다. 환자군과 대조군의 MRS, BI, NIHSS등은 시간에 따라 repeated measures ANOVA를 통하여 유의성을 검정하였고, 각 시간별 두 군의 비교는 Students' t-test를 통하여 검정하였다. 통계학적 유의 수준은  $P < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

### 1. 뇌경색 환자군의 임상적 특징

뇌경색 환자들로 구성된 대상군 75명과 대조군 31명의 임상적인 특징은 표 1과 같다. 뇌경색 환자군의 평균 연령은  $64 \pm 11$ 세였으며, 대조군의 평균연령은  $58.5 \pm 9.9$ 세로 대상군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다. 과거력에서 고혈압, 당뇨, 고지혈증 및 흡연의 빈도는 대상군에서 높았으나 유의한 차이는 없었다. 총콜레스테롤, HDL, triglyceride는 대조군에서 높았고, 혈압과 백혈구수, fibrinogen, D-dimer, ESR, LDL, 혈당 등은 대상군에서 더 높았으나 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 대상군에서 유의하게 수치가 높았던 혈액검사로는 CRP, homocystein, BNP가 있었고, 각각  $2.6 \pm 8.0$  mg/dL,  $16.9 \pm 11.7$   $\mu$ mol/L,

$124.7 \pm 209.1$  pg/mL였다. 1개월간의 추적 관찰 기간 동안 심전도에서 허혈과 심근경색 소견이 새로이 나타났던 환자는 없었다. 심장초음파 검사는 69명의 뇌경색 환자에서 시행했는데, 이들 중 32명 (46.4%)의 환자에서 좌심실비대의 소견이 있었다. 심방세동이 지속적으로 있거나 간헐적으로 나타났던 환자는 10명이었다. 심장 혈전이 있었던 환자는 없었다.

뇌경색이 발생할 당시 상황을 보면, 수면 중 보다는 가벼운 일상생활 도중에 발생한 경우가 42명(56.0%)으로 더 많았다. 병변의 위치는 중뇌동맥 영역이 36명(48.0%)으로 가장 많았고, 후뇌동맥 영역이 19명(25.3%)으로 두 번째로 많았다. 그리고 좌측 병변이 44명(58.7%)으로 더 많았다.

## 2. 사망률과 임상경과

### (1) 임상경과

뇌경색 환자들을 임상경과에 따라 두 군으로 나눠서 임상적 특징을 비교하였다. 신경학적 임상소견이 계속 악화되거나 기복이 있어 MRS와 NIHSS 점수가 1점 이상 증가하거나 BI가 5점 이상 감소하는 경과를 보였던 환자군을 1군으로 정하였고, 증상이 지속적으로 호전되거나 변화가 없어 MRS와 NIHSS 점수가 그대로거나 1점 이상 감소하고 BI 점수가 5점 이상 향상되거나 그대로였던 환자군을 2군으로 정하였다. 1군과 2군은 각각 21명, 54명이었으며 단변량분석 결과는 표2와 같다. 1군의 평균 연령은  $68.2 \pm 8.5$ 세로 2군에 비해 유의하게 높았다.

뇌경색의 위치는 두 군에서 모두 중뇌동맥영역이 각각 11명(53.4%), 25명(46.3%)으로 가장 많았고, 척추뇌저동맥영역이 각각 5명(23.8%), 14명 (25.9%)으로 두 번째로 흔하였는데, 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 뇌경색을 TOAST 분류법에 의하여 원인에 따라 분류하였을 때에는 1군에서는 심장성 색전증이 9(42.9%)명으로 가장 많았고 2군에서는 작은 혈관폐색이 23명(42.6%)으로 가장 많았다. 혈액검사에서는 CRP, homocystein, BNP가 각각  $4.7 \pm 6.6$  mg/dL,  $18.4 \pm 7.4$   $\mu$ mol/L,  $293.6 \pm 326.0$  pg/mL로 1군에 유의하게 높았다. 특히 CRP와 BNP는 임상경과를 예측할 수 있는 예후인자로서 유의한 가치가 있었다. BNP 100을 기준으로 나누어 비교하였을 때 임상경과에 따른 변화가 유의하게 차이가 있었다. BNP가 100 미만인 환자군은 83명이었고, 100이상인 환자군

은 23명 이었다.

#### 1) Modified Rankin Scale

발병 당일, 7일 후, 30일 후 측정된 점수는 BNP가 100 이상인 환자군은  $4.0 \pm 1.2$ ,  $4.0 \pm 1.5$ ,  $3.7 \pm 1.6$ 점이었고, BNP가 100미만인 환자군은  $2.5 \pm 1.3$ ,  $1.9 \pm 1.6$ ,  $1.2 \pm 1.3$ 점이었다. 두 군은 시간이 지남에 따라 점수가 낮아지는 경향을 보였으나 각 시기별 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다.

#### 2) Barthel index

발병 당일, 1일, 3일, 7일, 30일 후 측정된 점수는 BNP가 100이상인 환자군은 각각  $49.3 \pm 22.3$ ,  $47.2 \pm 24.9$ ,  $47.9 \pm 27.5$ ,  $46.2 \pm 26.9$ ,  $51.9 \pm 25.6$ 점이었고, BNP가 100미만인 환자군은  $76.8 \pm 16.2$ ,  $78.4 \pm 17.0$ ,  $79.7 \pm 18.7$ ,  $82.8 \pm 18.8$ ,  $89.6 \pm 18.0$ 점이었다.

BNP가 100이상인 환자군은 발병 당일로부터 7일 사이에 점수가 낮아지다가 30일 이후부터 높아지는 경향을 보였고, BNP가 100미만인 환자군은 시간이 지남에 따라 지속적으로 점수가 높아졌다. 각 시기별로 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다(Fig. 1).

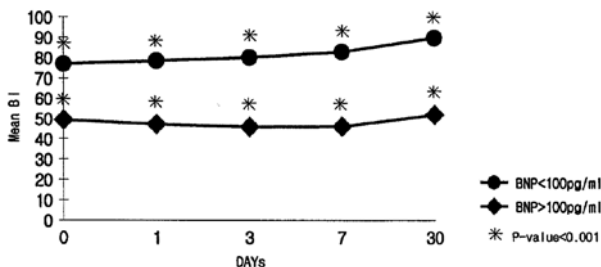


Fig. 1. Barthel index in the stroke patients with BNP plasma concentrations less than or more than 100pg/mL

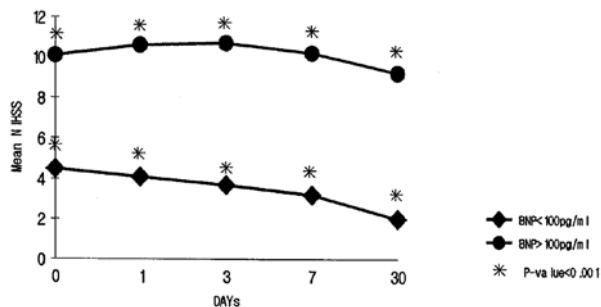


Fig. 2. NIHSS in the stroke patients with BNP plasma concentrations less than or more than 100pg/mL

#### 3) NIHSS

발병 당일, 1일, 3일, 7일, 30일 후 측정된 점수는 BNP가 100이상인 환자군은 각각  $10.1 \pm 6.4$ ,  $10.6 \pm 6.8$ ,  $10.7 \pm 7.4$ ,  $10.2 \pm 6.5$ ,  $9.2 \pm 6.4$ 점이었고, BNP가 100미만인 환자군은  $4.5 \pm 2.6$ ,  $4.1 \pm 2.8$ ,  $3.7 \pm 3.0$ ,  $3.2 \pm 3.0$ ,  $2.0 \pm 2.6$ 점이었다.

BNP가 100이상인 환자군은 발병 당일로부터 7일 후까지 비슷하다가 30일 이후부터 낮아지는 경향을 보였고, BNP가 100미만인 환자군은 지속적으로 점수가 낮아졌다. 각 시기별로 두 군 간에 유의한 차이가 있었다(Fig. 2).

#### (2) 사망률

뇌경색 환자 3명(4%)은 경과 관찰 도중 사망하였다. 두 명(2.7%)은 뇌경색의 직접적인 합병증으로 사망하였고, 1명(1.3%)은 폐렴으로 사망하였다. 사망한 환자들의 평균 나이는  $71.7 \pm 6.4$ 세로, 생존자의 평균나이  $63.7 \pm 11$ 세에 비해 유의한 차이는 없었다. 사망 환자군의 BNP는  $595 \pm 649.9$  pg/mL로 생존군에 비해 유의하게 높았다(Table 3). 시간에 따른 임상증상도 사망 환자군에서 유의하게 악화되는 경로를 보였다.

#### 1) Barthel index

발병 당일, 1일, 3일, 7일 후 측정된 점수는 사망한 환자군은 각각  $26.7 \pm 7.6$ ,  $18.3 \pm 2.9$ ,  $10.0 \pm 10.0$ ,  $15.0 \pm 7.1$ 점이었고, 생존한 환자군은  $70.1 \pm 20.9$ ,  $70.9 \pm 22.5$ ,

Table 3. Demographic and risk variables of survivors and decedents with stroke

|                         | Decedents (n=3) | Survivors (n=72) | P-value |
|-------------------------|-----------------|------------------|---------|
| Age, years (mean±SD)    | 71.7±6.4        | 63.7±11.1        | 0.210   |
| SBP, mmHg               | 156.79±5.8      | 146.5±21.3       | 0.264   |
| DBP, mmHg               | 100.0±0         | 89.8±14.7        | 0.510   |
| CRP, mg/dl              | 4.3±3.1         | 2.5±8.0          | 0.510   |
| Homocystein, μMol/L     | 18.9±6.1        | 16.8±11.9        | 0.300   |
| BNP, pg/mL              | 595±649.9*      | 105.1±154.8*     | 0.043*  |
| LV ejection fraction, % | 52.1±16.9       | 65.6±10.4        | 0.192   |
| LVH (%)                 | 1(0.3)          | 31(46.3)         | 1.000   |
| MRS                     | 5.0±0.0         | 2.9±1.4          | 0.014   |
| BI                      | 26.7±7.6*       | 70.1±20.9*       | 0.002*  |
| NIHSS                   | 16.0±7.2*       | 5.8±4.3*         | 0.004*  |

SBP indicates systolic blood pressure; DBP indicates diastolic blood pressure; CRP, C-reactive protein; BNP, brain natriuretic peptides; LV, left ventricle; LVH, left ventricular hypertrophy; MRS, modified Rankin scale; BI, Barthel index; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale.

\*P<0.05 between alive and dead patients

71.8 ± 24.2, 74.5 ± 25.8점이었다. 사망한 환자군은 발병 당일로부터 7일 사이에 점수가 낮아지다가 30일 이후부터 높아지는 경향을 보였고, 생존한 환자군은 시간이 지남에 따라 지속적으로 점수가 높아졌다. 각 시기별로 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다.

## 2) NIHSS

발병 당일, 1일, 3일, 7일 수 측정된 점수는 사망한 환자군은 각각 16.0 ± 7.2, 18.0 ± 8.5, 19.3 ± 9.7, 15.0 ± 5.7점이었고, 생존한 환자군은 5.8 ± 4.3, 5.6 ± 4.6, 5.3 ± 4.9, 5.0 ± 5.2점이었다. 사망한 환자군은 발병 당일로부터 7일 후까지 비슷하다가 30일 이후부터 낮아지는 경향을 보였고, 생존한 환자군은 지속적으로 점수가 낮아졌다. 각 시기별로 두 군의 사이에는 유의한 차이가 있었다.

## 고 찰

BNP는 17개의 아미노산으로 이루어진 고리 구조를 포함한 32개의 아미노산으로 구성된 이노단백으로, 돼지의 뇌에서 처음 발견되어 brain natriuretic peptide라고 불려왔다.<sup>5,20)</sup> 그러나 BNP의 주요 생성 장기는 심장의 좌심실로 밝혀져 B-type natriuretic peptide라고 명명하기도 한다. 정상인의 BNP 농도는 5-10 pg/mL(0.5 - 8.7 pmol/L)이며, 반감기는 약 20분이다. 여자가 남자보다 높으며, 연령의 증가에 따라 증가한다.<sup>5-7)</sup> BNP의 작용은 염분배출, 이뇨, 저혈압, 평활근 이완 외에도 최근에는 심근의 섬유화를 방지하고 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하며, 혈관내피세포에서 조직인자(tissue factor)와 plasminogen activator inhibitor-1의 발현을 억제하여 혈전 생성을 방해한다.<sup>5-9)</sup>

BNP가 올라가는 경우는 신부전, 복수를 동반한 간경변증, 일차성 알도스테론증, 심부전, 신부전, 신대비, NP를 생성하는 종양, 갑상선 질환, 쿠싱 증후군 등이 있다.

이러한 BNP의 특성을 이용하여 임상적으로 많이 이용되었고, 현재까지 많은 연구들을 통해 심장부전 환자와 급성 관상동맥 증후군 환자에서 BNP가 가지는 진단적, 예후인자적 가치가 입증되었다.<sup>10-17,21)</sup> 그러나, 허혈성 뇌졸중에서 BNP와 임상경과와의 상관성, 그리고 예후인자로서의 유용성에 관한 연구는 아직까지 소수에 불과하고, 그 결과도 연구자에 따라 차이가 있다.<sup>23-26)</sup> Makikallio 등은 허혈성 뇌경색 환자에서 BNP 수치는 뇌

의 손상 정도와 상관관계가 있으며, BNP 수치의 증감을 통해 뇌경색 환자의 장기간 생존율을 예측할 수 있다고 하였다.<sup>23-25)</sup> BNP가 증가하는 기전은 급성 심장 질환에서처럼 분명히 밝혀지지는 않았지만, 혈액동학적인 기능장애의 심각성과 신경내분비계의 활성도가 BNP 수치에 직접적인 영향을 끼치는 것으로 보았다. 또한 BNP의 부교감신경성 미주신경 신경전달기능을 고려할 때 BNP가 증가되면서 직접적으로 심혈관 자동조절기능의 장애를 초래하게 되므로, BNP의 증가 자체도 사망률을 증가시킨다고 하였다. 이에 반해, Etgen 등은 급성기 뇌경색 환자에서 BNP가 의미있게 증가 하지만 뇌경색의 다른 위험인자를 감안할 경우 BNP 단독으로는 예후를 예측할 수 없다고 하였다.<sup>26)</sup>

BNP가 주로 분비된다고 알려진 심실 근육 이외에도 시상하부를 비롯한 뇌조직 및 혈관 벽을 비롯한 신체 다른 부위에서도 분비되며, BNP가 뇌경색 발생시 증가하고 신경학적 결손 정도와 밀접한 상관관계를 가지고 있을 것으로 생각한다. 본 연구에서 대조군에 비해 급성기 뇌경색 환자군에서 BNP 농도가 상승되었으며, 증상의 중증도에 비례하여 수치가 증가하는 소견을 보였다. BNP가 100 pg/mL 이상 증가된 환자군에서 증상발생 당시 NIHSS 점수가 높고, 향후 1달간의 임상적인 경과도 악화와 호전을 반복하거나 계속 악화되는 경향을 가진다는 점이 공통적이었다.

그러므로, 급성기 뇌졸중에서 초기에 BNP가 증가되었을 경우에는 사망률을 포함한 임상적인 예후가 불량함을 알 수 있다. 그러나, 급성기 뇌경색에서 예후인자로서 BNP가 가지는 효용성이 CRP를 비롯한 다른 혈액검사들보다 우월하거나, BNP가 독립적으로 유용한 예후인자라고 하기에는 제한점이 있다.

첫째, 본 연구의 모집단은 규모가 작다. 뇌경색 환자의 예후를 알아보는 데 있어서 BNP가 갖는 역할 및 효용성을 입증하기 위해서는 많은 수의 사망자를 포함한 대규모의 연구가 필요하다. 둘째, BNP 단독의 예후인자적 가치를 평가하기 위해서는 임상적인 다양성을 반영하여 다변량분석을 하여야 한다. 뇌경색과 심장질환이 같이 있을 경우에 BNP의 변화 양상을 비교해 보는 것도 임상적인 적용시 유용할 것이다.<sup>27)</sup> 셋째, 본 연구는 BNP의 cut-off value를 각각 200pg/mL 300pg/mL 하여 두 군을 비교하였을 때에도 이와 유사하게 의미 있는 결과를 보였다. 하지만 BNP의 병태생리학적 특징을 고려할 때 심장질환 환자와 뇌경색 환자에서 BNP의 분비는 차이를 보

일 수 있으며, 뇌경색 환자에서 BNP의 cut-off value가 더 낮을 것으로 추정되므로 뇌경색 환자의 특성에 맞는 cut-off value 를 적용해야 할 것이다. 그리고 급성 뇌경색 환자에게 심부전 및 교감신경항진 소견이 같이 있을 경우의 BNP 농도 변화에 관해서도 연구가 이뤄진다면 BNP의 임상적인 가치를 이해하고 치료에 반영하는 데에도 도움이 될 것으로 본다.

## 결 론

BNP가 정상 대조군에 비해 급성기 뇌경색 환자군에서 유의하게 증가되었고, 뇌경색 환자들 중 임상경과가 악화되었던 환자군에서 그렇지 않았던 환자군에서 보다 BNP가 유의하게 높았다. 이러한 결과는 BNP가 급성 뇌경색 환자의 예후를 예측할 수 있는 지표가 될 수 있음을 제시한다. 그러나 본 연구는 연구 대상이 적고 다양한 임상조건을 고려하지 않았다는 한계가 있다.

결과적으로 급성기 뇌경색 환자에서 BNP는 신경학적 인 소견을 포함한 임상적인 판단과 함께 종합적으로 평가할 때 예후를 예측하는 데에 유용할 것으로 생각한다.

## 참고문헌

- 통계청. 사망원인통계연보. 2004
- 한림대학교 의료원. 한림대학교 의료원 연보. 1981-2000
- Donald WR : B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* Jul 26;362(9380):316-322, 2003
- Ruskoaho H : Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* Jun;24(3):341-356, 2003
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H : A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* Mar 3;332(6159):78-81, 1988
- Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H : 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* Apr;87(4):1402-1412, 1991
- Wallén T, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y : Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* Mar;77(3):264-267, 1997
- Yoshikawa TT, Chow AW, Guze LB : Role of anaerobic bacteria in subdural empyema. Report of four cases and review of 327 cases from the English literature. *Am J Med* 58:99-104, 1975
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK : Natriuretic peptides. *N Engl J Med* Jul 30;339(5):321-8, 1998
- Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, Morrissey R, Garcia A, Chiu A, De Maria A : Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* Mar;141(3):367-374, 2001
- McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS : B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* Jul 23;106(4):416-422, 2002
- 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-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* Aug 7;40(3):437-445, 2002
- Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste 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* Apr 16;41(8):1264-1272, 2003
- Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R : Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators: Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* Sep 15;44(6):1328-1333, 2004
- Giuffrida R, Bellomo M, Polizzi G, Malatino LS : Ischemia-induced changes in the immunoreactivity for endothelin and other vasoactive peptides in the brain of the Mongolian gerbil. *J Cardiovasc Pharmacol* 20(12):S41-44, 1992
- Nogami M, Shiga J, Takatsu A, Endo N, Ishiyama I : Immunohistochemistry of atrial natriuretic peptide in brain infarction. *Histochem J* Feb;33(2):87-90, 2001
- Eguchi K, Kario K, Shimada K, Mori T, Nii T, Ibaragi K : Circadian variation of blood pressure and neurohumoral factors during the acute phase of stroke. *Clin Exp Hypertens* Jan-Feb;24(1-2):109-114, 2002
- Sviri GE, Shik V, Raz B, Soustiel JF : Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* Oct;145(10):851-860, 2003
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd : Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* Jan;24(1):35-41, 1993
- Takahashi K, Totsune K, Sone M, Ohneda M, Murakami O,

- Itoi K, Mouri T : Human brain natriuretic peptide-like immunoreactivity in human brain. *Peptides* Jan-Feb;13(1): 121-123, 1992
- 21) Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton C, Turner J, Crozier IG, Yandle TG : B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* Jun 10;107(22):2786-2792, 2003
  - 22) Herring N, Zaman JA, Paterson DJ : Natriuretic peptides like NO facilitate cardiac vagal neurotransmission and bradycardia via a cGMP pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* Dec;281(6):H2318-2327, 2001
  - 23) Mäkikallio AM, Mäkikallio TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV : Heart rate dynamics predict poststroke mortality. *Neurology* May 25;62(10):1822-1826, 2004
  - 24) Mäkikallio AM, Mäkikallio TH, Korpelainen JT, Vuolteenaho O, Tapanainen JM, Ylitalo K, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV : Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke*. 2005 May;36(5):1016-1020, 2005
  - 25) Jesper K, Jensen MD, PhD, Dan Atar MD, DMSci, Søren R. Kristensen MD, DMSci, Hans Mickley MD, DMSci and James L. Januzzi Jr. MD : Usefulness of Natriuretic Peptide Testing for Long-Term Risk Assessment Following Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiol*. Jul 15;104(2):287-291, 2009
  - 26) Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D : Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke*. Feb;36(2):270-275, 2005
  - 27) Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR : Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. Dec;48(12):1503-1510, 1995