

정상 심기능을 보이는 노인 환자에서 정형외과 수술 전 NT-proBNP의 역할

차의과학대학교 분당차병원 심장내과

고은정 · 문재연 · 임영민 · 홍원정 · 신석표 · 김상훈 · 양우인
성정훈 · 김인재 · 임상욱 · 차동훈 · 조승연

The Role of Preoperative NT-proBNP in Elderly Orthopedic Patients with Normal Left Ventricular Systolic Function

Eun-Jung Ko, Jae-Youn Moon, Yeong-Min Lim, Won-Jung Hong, Suk-pyo Shin, Sang-Hoon Kim, Woo-In Yang,
Jung-Hoon Sung, In Jai Kim, Sang-Wook Lim, Dong-Hun Cha, and Seung-Yun Cho

Department of Cardiology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Background/Aims: Preoperative N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is a useful predictor of postoperative cardiovascular complications. The present study investigated whether blood NT-proBNP values are suitable for predicting postoperative cardiovascular complications after non-cardiac surgery in elderly patients showing normal left ventricular (LV) function on preoperative echocardiograms.

Methods: This study was performed by analyzing the medical records of elderly patients referred to the cardiology department for the purpose of assessing their cardiac function before orthopedic surgery. Of the patients who underwent echocardiography and NT-proBNP assessment simultaneously, 275 patients aged ≥ 70 years and with an LV ejection fraction of $\geq 55\%$ were included in the study.

Results: Major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCEs) occurred in 33 (12%) of the 275 patients, and the NT-proBNP concentration was higher in patients with complications than in those without complications ($1,904.20 \pm 2,300.23$ vs. 530.58 ± 882.27 pg/mL, $p < 0.01$). The ROC area under the curve was 0.756 (95% confidence interval 0.701-0.805, $p < 0.001$) with an optimal cutoff of 416.3 pg/mL (69.7% sensitivity, 67.36% specificity). A multivariate analysis showed that a preoperative age of > 80 years (odds ratio, 2.313; $p = 0.047$) and an increased blood NT-proBNP concentration (odds ratio, 3.189; $p = 0.009$) were independent risk factors for the prediction of MACCEs.

Conclusions: Although elderly patients scheduled to undergo non-cardiac surgery may show normal LV systolic function on echocardiography, measurement of their preoperative blood NT-proBNP concentration is useful for predicting MACCEs occurring after non-cardiac surgery. (Korean J Med 2014;87:302-310)

Keywords: Aged; Natriuretic peptides; Echocardiography; Orthopedics

Received: 2013. 8. 13

Revised: 2013. 11. 5

Accepted: 2013. 12. 27

Correspondence to Jae-Youn Moon, M.D., Ph.D.

Department of Cardiology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 11 Yatap-ro 65beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel: +82-31-780-5585, Fax: +82-31-780-5857, E-mail: answod77@naver.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

노인 환자들에서 수술 후 심뇌혈관계 합병증으로 인하여 발생하는 질병과 사망은 예측이 어렵고 발생할 경우 환자의 예후와 수술 이후의 삶의 질에 큰 영향을 미치게 된다. 최근 의학의 발전에 따라 노인 환자들의 적극적인 치료가 많아지며, 이와 더불어 비심장성 수술 또한 증가하고 있는 양상이다. 따라서 노인 환자에서 비심장성 수술 전에 심뇌혈관계 위험도를 판정하고 예측하는 것은 중요하다. 일반적으로 수술 고위험군 환자에게 있어서 수술 전 심장초음파는 심장 질환을 검사할 수 있는 비침습적인 유용한 방법으로 알려져 있으며 좌심실 구혈률이 감소되는 경우 수술 후 심부전 발생, 심근경색증 발생 등의 예측 인자로 알려져 있다[1-3]. 하지만 실제 임상에서는 수술 전 시행하는 심장초음파에서 좌심실 수축기능에 이상소견이 없는 경우가 대부분이다. 이런 경우에 수술 후 발생할 수 있는 심혈관계 사건을 예측할 수 있는 인자 및 지표를 확인하는 것은 실제 환자를 치료함에 있어서 큰 도움이 될 것이다.

최근 심장 질환의 진단과 예후 판정에 Brain natriuretic peptide (BNP)와 N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) 등이 이용되고 있는데 일반적으로 혈역학적 자극에 의해 주로 심실에서 분비되며 좌심실 기능저하가 있을 때 증가되는 것으로 알려져 있다. 특히 심부전 증세와 비례하여 나타나 심부전의 진단 및 예후 판정에 이용되고 있다[4-6]. 또한 기존의 여러 연구에 의하면 혈중 BNP 또는 NT-proBNP의 상승이 수술 후 주요 심뇌혈관계 사건을 예측할 수 있는 인자로 알려졌다[7-11]. 하지만 대부분의 기존의 연구들이 BNP나 NT-proBNP가 단독으로 수술 후 심뇌혈관계 사건을 예측하는 인자로 작용하는 것을 중심으로 연구되었으나 심장초음파를 시행하여 좌심실 수축기 기능이 정상임이 이미 확인된 노인 환자에서 혈중 NT-proBNP 수치가 수술 후 발생할 수 있는 심뇌혈관 사건을 예측할 수 있는지에 대한 연구는 거의 없는 상황이다.

따라서 본 연구는 중등도 위험도 수술에 해당하는 정형외과 수술을 받을 노인 환자들 중에서 수술 전 심장초음파를 통해 좌심실 구혈률이 정상을 보인 환자들에서 추가적인 NT-proBNP 검사가 수술 후 주요 심뇌혈관 사건 발생 예측 인자로서 유용성이 있는지 평가해 보고자 진행되었다.

대상 및 방법

대상

본 연구는 2010년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 차의과학대학교 분당차병원 정형외과에서 수술을 앞두고 수술 전 수술 가능성 및 심장 기능 평가를 위해 심장내과 협진 의뢰된 노인 환자들의 의무 기록을 분석하여 진행하였다. 수술 전 위험성 평가를 위해 심장내과에서 권고한 경흉부 심장초음파와 NT-proBNP를 동시에 시행한 환자 중 좌심실 구혈률이 55% 이상 되는 70세 이상의 환자 275명을 연구 대상으로 하였다. 본 연구에서 분석된 수술은 비교적 고위험군이 아니면서 균일한 예후를 예측할 수 있는 정형외과의 수술로 한정하였다. 수술 전 쇼크나 장기 부전 등으로 응급 수술을 시행하는 경우, 신부전으로 투석을 받는 환자, 국소 마취의 수술 환자는 본 연구에서 제외되었다. 심장초음파상에서 좌심실 기능 부전이 없더라도 유의한 판막 질환 및 심근병증 등 기질적 심장 질환을 가진 환자 또한 제외하였다. 수술 전 협진상에서 허혈성 흉부통증 등이 있거나 허혈성 심장 질환이 의심되어 심장내과로 전과되어 관상동맥조영술 및 확장술을 시행 받은 환자 또한 제외되었다. 하지만 과거 심혈관중재술을 받은 환자들이나 과거 심근경색증, 심부전을 앓았던 환자들이라도 심장초음파상에서 좌심실 구혈률이 정상인 경우는 연구에 포함되었다.

의무기록을 통해서 심근경색증, 협심증, 심부전, 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 신부전, 폐질환, 고지혈증 등의 과거병력 여부를 확인하였다. 수술 전 심전도, 흉부 방사선 검사를 시행하였고 Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (Cr), C-reactive protein (CRP) 등의 혈액 검사 수치와 함께 Revised cardiac risk index (RCRI)를 확인하였다. 본 연구는 분당차병원 의학연구 윤리심의위원회(Institutional review board, IRB)의 승인 하에 진행되었다.

NT-proBNP와 경흉부 심장초음파

연구 대상 환자들은 수술 2-7일 전 말초 정맥혈을 채혈하였으며 Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, USA)으로 NT-proBNP 농도를 측정하였다. 심장초음파는 수술 2-10일 전 시행하였으며 심장초음파 기록 중에서 좌심실 구혈률과 좌심실의 이완기밀과 수축기밀 내경을 분석하였다. 판막 질환, 좌심실 기능부전, 우심실 기능부전, 선천성 심장

기형의 여부 및 국소적 벽 운동장애 여부를 평가하였다. 본 연구에서는 좌심실구혈률 55% 이상을 정상 수축기 심기능으로 평가하였다.

주요 심뇌혈관 사건의 정의

본 논문에서 주요 심뇌혈관 사건은 수술 후에 발생한 입원 기간 중의 심부전, 급성 심근경색증, 폐색전증, 뇌경색, 새롭게 발생된 심방세동 및 심장사로 정의하였다. 급성심근경색증의 정의는 European Society of Cardiology/American College of Cardiology in 2000의 진단 기준[12]에 따라 급성심근경색증은 CK-MB나 troponin의 상승과 허혈성 흉통이나 심전도상 병적인 Q파나 허혈을 시사하는 소견이 있는 경우로 하였고, 울혈성 심부전은 단순 흉부 방사선 사진에서 폐부종이 있거나 청진에서 S3 gallop 혹은 폐의 수포음이 들리는 경우로 하였다. 심장사는 비심장성 수술 후 합병증으로 설명되지 않는 급사로 정의하였다.

RCRI는 여섯 가지 위험 인자를 점수화하였는데 고위험 수술, 허혈성 심질환, 울혈성 심부전의 과거력, 뇌혈관 질환, 인슐린 치료가 필요한 당뇨 환자, 수술 전 Cr값이 2 mg/dL 이상 상승 있는 경우를 각각 1점으로 하여 점수로 평가하였다[13].

통계

모든 자료는 평균값 \pm 표준 오차로 표현하였다. 자료의 통계 분석은 SPSS version 18.0 for Window (SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 수술 후 심뇌혈관 합병증이 발생한 군과 발생하지 않은 군을 independent T test, chi-square test 방법으로 비교하였다. NT-proBNP의 경우 연구 자료가 정규 분포를 따르지 않았기 때문에 Mann-Whitney U test를 이용하였고, 각 그룹의 연속 변수에 대해서는 독립 표본 t 검증(independent student t test)을 이용하여 비교하였으며 비연속 변수의 경우 chi-square test와 Fisher's exact test 방법으로 비교하였다.

혈청 NT-proBNP가 수술 후 주요 심뇌혈관 사건을 예측할 수 있는 최적 결정값(cut-off value)을 구하기 위해 Receiver-operating characteristic (ROC) curve를 그린 후 민감도 및 특이도가 최대가 되는 점을 구하였다. 또한 수술 후 주요 심뇌혈관사건 발생의 독립적인 위험 인자를 알아보기 위하여 다른 지표들과 다중회귀분석을 시행하였다. 모든 통계에서 p 값은 0.05 이하를 의미 있는 것으로 하여 선택하였다.

결 과

환자군의 임상적 특징과 주요 심뇌혈관 사건의 발생 분석

연구 기간 동안 본원에서 70세 이상으로 정형외과 수술을 앞두고 심장 내과에 협진 의뢰된 환자는 총 436명이었으며 이 중에서 본 연구의 선정 기준과 제외 기준을 적용한 이후 남은 대상 환자는 총 275명이었다. 전체 환자들의 평균 나이는 79.30 ± 6.38 세였으며 남자가 57명(20.7%)으로 여성의 빈도가 높았고 평균 NT-proBNP는 $695.41 \pm 1,225.79$ pg/mL 이었다. 환자들의 과거력을 분석해 볼 때 고혈압이 74.3%, 당뇨가 30.9%, 뇌혈관 질환이 21.1%로 나타났다. 과거력 상 관상 동맥 질환이 있어 치료받은 사람이 34명(12.4%), 심근경색증이 3명(1.1%), 심부전으로 입원했었던 과거력을 가진 환자도 7명(2.5%)이 연구에 포함되었다. 전체 환자들의 수술 부위에 따라 분류하면 고관절, 상지, 척추, 슬관절 순으로 각각 59.6%, 16%, 8%, 7.3%로 고관절 수술이 가장 많은 빈도를 차지하였다. 주요 심뇌혈관 사건은 고관절, 상지, 척추, 슬관절 순으로 각각 27명(16.5%), 2명(4.5%), 1명(4.5%), 1명(5.0%)이 발생하였으며 다른 수술에 비해 고관절 수술에서 주요 심뇌혈관 사건이 가장 높은 빈도로 나타났다. 좌심실구혈률의 평균값은 $64.47 \pm 6.12\%$ (최소값: 55%, 최대값: 79%)로 나타났다(Table 1). 수술 전 6개월 이내에 약물용출스텐트를 사용하여 관상동맥확장술을 시행받은 환자들은 없었으나 3명의 환자들은 협심증으로 수술 전 9개월에서 11개월 사이에 약물용출스텐트를 삽입하였으며 항혈소판제제를 5일간 중단하고 수술을 진행하였다. 이 환자들에서 주요 심뇌혈관사건은 나타나지 않았다. 인공 심장박동기를 과거 삽입한 사람은 2명이 있었다. 본 연구의 종결점인 주요 심뇌혈관 사건은 33명(12%)에서 나타났다. 급성심근경색증은 5명(1.8%), 뇌졸중은 8명(2.9%), 폐색전증은 8명(2.9%)에서 나타났다. 심부전이 발생한 경우도 8명(2.9%)에서 나타났으며, 7명(2.5%)의 환자들에서 새롭게 발생한 심방세동이 나타났다. 총 사망은 6명(2.2%)에서 나타났으며, 이 중 심장 문제로 인한 사망은 4명(1.5%)으로 나타났다. 네 명 모두 기존의 심장 질환이나 수술 전 증상이 없었던 환자들로 심장 문제가 발생한 이후로 심장전문의의 자문에 의해 치료가 진행되었다. 74세 남자 환자(NT-proBNP: 82.8 pg/mL)와 83세 남자(NT-proBNP: 1,717.0 pg/mL)은 수술 후 발생한 급성 심근경색증 및 심인성 쇼크에 의한 사망으로 의심되었으나 이들

Table 1. Baseline characteristics

Characteristics	Total (n = 275)	MACCEs (n = 33)	No MACCEs (n = 242)	p value
Age, yr	79.3 ± 6.4	82.9 ± 7.7	78.8 ± 6.1	< 0.01
Male, %	57 (20.7)	8 (24.2)	49 (19.4)	0.595
Hypertension, %	206 (74.9)	25 (75.8)	181 (74.8)	0.905
Duration of hypertension, yr	12.1 ± 8.7	13.0 ± 8.8	11.9 ± 8.7	0.530
Diabetes mellitus (DM), %	85 (30.9)	10 (30.3)	75 (31.0)	0.936
Duration of DM, yr	13.0 ± 10.2	15.2 ± 9.6	12.7 ± 10.3	0.489
Insulin-treated DM, %	21 (7.6)	4 (12.1)	17 (7.0)	0.295
Hypercholesterolemia, %	22 (8.0)	1 (3.0)	21 (8.7)	0.262
History of CAD, %	34 (12.4)	4 (9.1)	30 (12.4)	0.964
History of MI, %	3 (1.1)	0 (0)	3 (1.2)	1.000
History of heart failure, %	7 (2.5)	2 (6.1)	5 (2.1)	0.21
History of CVA, %	58 (21.1)	6 (18.2)	52 (21.5)	0.662
Chronic renal failure, %	12 (4.4)	3 (9.1)	9 (3.7)	0.163
COPD, %	78 (28.4)	16 (48.5)	62 (25.6)	0.006
Operation type, %				
Hip	164 (59.6)	27 (81.8)	137 (56.6)	
Upper extremity	44 (16.0)	2 (6.1)	42 (17.3)	
Spine	22 (8.0)	1 (3.0)	21 (8.7)	
Knee	20 (7.3)	1 (3.0)	19 (7.9)	
Others	25 (9.1)	2 (6.1)	23 (9.5)	
CRP, mg/dL	2.2 ± 4.9	2.3 ± 5.1	1.9 ± 3.3	0.749
Ejection fraction, %	64.5 ± 6.1	64.2 ± 7.4	64.5 ± 5.9	0.842
NT-proBNP, pg/mL	695.4 ± 1,225.8	1,904.2 ± 2,300.2	530.58 ± 882.3	< 0.01
RCRI score	0.47 ± 0.68	0.52 ± 0.71	0.46 ± 0.68	0.681

All values are presented as the mean ± SD or number (%). MACCEs, major adverse cardiac and cerebrovascular events; CAD, coronary artery disease; MI, myocardial infarction; CVA, cerebrovascular accident; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C-reactive protein; RCRI score, revised cardiac risk index.

모두 보호자들의 거부로 관상동맥조영술을 시행하지 못했다. 그리고 한 명은 86세 여자(NT-proBNP: 1,828.0 pg/mL)로 원인불명의 심부전이 발생하여 폐부종, 폐렴이 동반되어 중환자실 치료 중 심실빈맥이 발생하여 심폐소생술을 하였으나 사망하였다. 마지막 한 명은 81세 여자(NT-proBNP: 6,239.0 pg/mL)로 기존에 만성 신부전이 있었으며 수술 후 발생한 급성신부전으로 투석을 시행하다가 급성 심근경색증과 심실빈맥이 발생하여 사망하였다. 중요 평가 지표인 심장사와 비사망 심근경색증(nonfatal myocardial infarction)은 6명에서 나타났으며 이는 전체 환자의 2.2%에 해당하였다.

혈중 NT-proBNP 수치와 주요 심뇌혈관 사건의 발생의 연관성

환자군을 주요 심뇌혈관 사건이 나타난 그룹과 나타나지 않은 그룹으로 나누어 분석한 결과는 표 1과 같다. 두 그룹 간의 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 난 임상적 특징은 많지 않으나 연령에서 주요 심뇌혈관 사건이 나타난 그룹이 연령이 더 높았으며 만성 폐쇄성 폐질환을 가지고 있는 환자의 비도도 더 높았다. 하지만 과거력상의 관상 동맥 질환 유무, 심근경색증으로 치료받은 경험 유무, 심부전으로 입원 했었던 과거력 등도 양 그룹 간의 통계학적인 유의한 차이 는 없었다.

혈증 NT-proBNP가 통계학적으로 유의하게 주요 심뇌혈관 사건이 나타난 그룹이 더 높게 나타났다(주요 심뇌혈관 사건이 발생한 그룹: $1,904.20 \pm 2,300.23$ pg/mL vs. 발생하지 않은 그룹: 530.58 ± 882.27 pg/mL, $p < 0.01$) (Fig. 1). 하지만

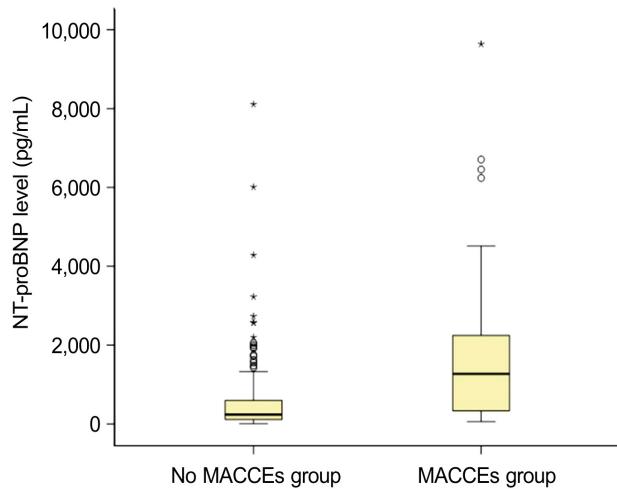


Figure 1. Box plots showing the difference in NT-proBNP level between groups (No MACCEs group: 530.58 ± 882.27 pg/mL vs. MACCEs group: $1,904.20 \pm 2,300.23$ pg/mL, $p < 0.01$). MACCEs, major adverse cardiac and cerebrovascular events.

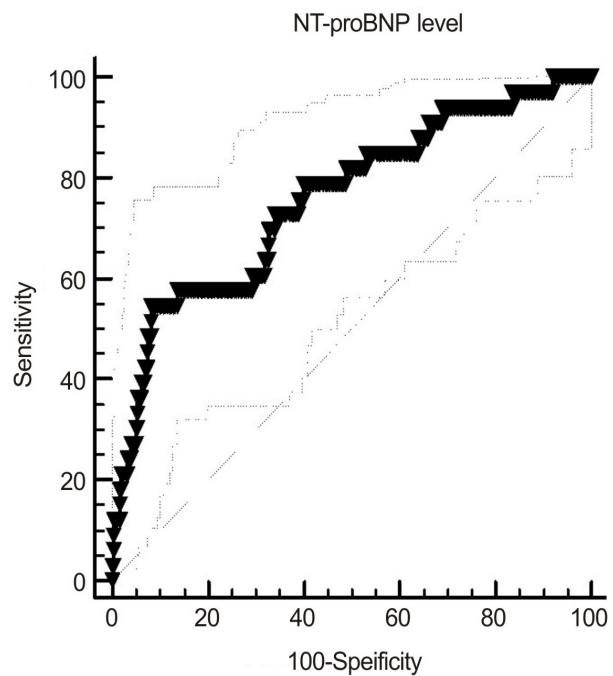


Figure 2. Receiver operator characteristic curve of serum NT-proBNP as a predictor of postoperative major adverse cardiac events. NT-proBNP = 0.756 (95% confidence interval, 0.701-0.805, $p < 0.001$).

Table 2. Clinical characteristics according to the optimal cutoff value of NT-proBNP

Characteristics	High NT-proBNP (> 416.3), n = 103	Low NT-proBNP (≤ 416.3), n = 172	p value
Age, yr	81.4 ± 6.7	78.1 ± 5.9	< 0.001
Male, %	26 (25.2)	31 (18.0)	0.153
Hypertension, %	71 (68.9)	135 (78.5)	0.077
Diabetes mellitus (DM), %	30 (29.1)	55 (31.9)	0.621
Insulin-treated DM, %	10 (9.7)	11 (6.4)	0.317
Hypercholesterolemia, %	7 (6.8)	15 (8.7)	0.569
History of CAD, %	15 (14.6)	19 (11.1)	0.391
History of MI, %	0 (0)	3 (1.7)	0.295
History of CVA, %	19 (18.5)	39 (22.7)	0.406
Chronic renal failure, %	9 (8.7)	3 (1.7)	0.011
COPD, %	39 (37.9)	39 (54.2)	0.007
CRP, mg/dL	3.7 ± 0.6	1.4 ± 0.3	< 0.001
Ejection fraction, %	63.7 ± 6.1	64.1 ± 5.8	0.541
NT-proBNP, pg/mL	$1,575.6 \pm 1,663.5$	168.3 ± 104.1	< 0.001
RCRI score	0.54 ± 0.71	0.42 ± 0.67	0.163
MACCEs	23 (22.3)	10 (5.8)	< 0.001

All values are presented as the mean \pm SD or number (%). CAD, coronary artery disease; MI, myocardial infarction; CVA, cerebrovascular accident; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C-reactive protein; RCRI score, revised cardiac risk index; MACCEs, major adverse cardiac and cerebrovascular events.

Table 3. Multivariate analysis for independent predictors of MACCEs

	OR	95% CI	p value
Advanced age (≥ 80 yr)	2.313	1.011-5.289	0.047
Chronic renal disease	1.281	0.551-2.979	0.565
NT-proBNP (> 416.3 pg/mL)	3.189	1.336-7.614	0.009
COPD	2.089	0.954-4.577	0.066

MACCEs, major adverse cardiac and cerebrovascular events; OR, odds ratio; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

두 그룹 모두 좌심실 수축기 기능을 대표하는 좌심실 구혈률의 차이는 없었으며 RCRI score 또한 두 그룹에서 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

혈중 NT-proBNP의 Receiver-operating-characteristics (ROC) curve 분석

수술 후 주요 심뇌혈관 사건 예측에 대한 ROC curve를 분석한 결과, 95% 신뢰구간을 기준으로 하였을 때 Area under the curve (AUC)는 0.756으로 혈중 NT-proBNP는 수술 후 발생하는 주요 심뇌혈관 사건을 예측하는 인자로서 통계학적으로 유의하였다($p < 0.001$). 주요 심뇌혈관 사건 예측에 대한 NT-proBNP 농도의 최적 결정값(cut-off value)은 416.3 pg/mL였으며, 민감도와 특이도는 각각 69.70%, 67.36%였다(Fig. 2). 최적결정값인 416.3 pg/mL를 기준으로 전체 환자를 분류하면 NT-proBNP가 높은 그룹이 103명(37.5%)이었으며 반대 그룹은 172명(62.5%)으로 나타났다. NT-proBNP가 높은 그룹이 103명(37.5%)이었으며 반대 그룹은 172명(62.5%)이었으며 이 기준값으로 분석한 결과는 표 2에 제시하였다. 대부분의 결과는 MACCE group과 No MACCE group으로 나누어 비교한 것과 비슷하였으나 다르게 나타난 점은 기존의 MACCE group과 No MACCE group으로 나눈 그룹에서는 CRP가 양군 간의 차이가 없었지만 NT-proBNP로 나눈 그룹에서는 CRP가 유의한 차이를 나타냈다(Table 2). ROC 분석상에서 NT-proBNP가 통계학적으로 유의한 인자로 나타난 반면, RCRI score는 주요 심뇌혈관 사건 예측에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다.

수술 후 주요 심장 사건 발생 예측인자

수술 후 주요 심뇌혈관 사건 발생과 관련한 위험 인자를 알아보기 위해 먼저 단변량 분석을 시행하였다. 주요 위험 인자 중에서 80세 이상의 고령, 만성 신부전, 만성 폐쇄성 폐

질환 그리고 NT-proBNP의 상승(> 416.3 pg/mL)이 유의한 인자로 나타났다. 이 네 가지 변수를 대상으로 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며 수술 전 80세 이상의 고령(odd ratio: 2.313; $p = 0.047$)과 혈중 NT-proBNP의 상승(odd ratio: 3.189; $p = 0.009$)만이 수술 전 심장초음파상에서 좌심실 수축기능이 정상인 노인 환자들에서 수술 후 발생하는 주요 심뇌혈관 사고 예측의 독립적인 위험인자로 나타났다(Table 3).

고 찰

노인 환자에게서 비심장성 수술 전 심장 합병증의 위험도를 판정하고 이에 따른 적절한 치료를 시행하는 것은 매우 중요하다. 하지만 노인 환자들은 여러 종류의 퇴행성 질환, 관절염, 치매 등으로 인해 제한된 활동 능력을 가지고 있어 기저 심장 질환이 있어도 심혈관계 증상을 호소하지 않을 수 있다. 수술 전 위험도를 판정하기 위해 여러 임상 지표들이 사용되고 있으며 이에 따라 필요 시 심장초음파, 관상동맥조영술 등 추가적인 검사를 시행하고 있다. 특히 심장초음파는 수술 시행 전 수술 후 심장 질환 이환율 및 사망률을 예측할 수 있는 유용성 있는 검사로 알려져 있어 실제 임상에서도 안정 시 심장초음파를 이용하여 좌심실 수축기 기능을 수술 전에 확인하고 이를 통해 수술 이후의 심장 사건을 예측하기도 한다[1,2,14].

하지만 실제 심장초음파에서 좌심실 수축기능에 이상 소견이 없는 환자들의 경우에 위험도를 어떻게 판정하는지에 대해서는 아직 의견이 분분하다. Risk score를 분석하여 예후를 이용하는 방법들이 많이 알려졌으며 이를 위해 많은 Risk score들이 개발되어 있는 상황이다[15]. 실제 많은 연구들에서 이러한 Risk score를 사용하는 것이 실제 예후를 예측하는 데 도움이 되는 것으로 알려졌다. 하지만 나이 많은 환자들을 대상으로 한 연구는 많지 않은 상태로 나이 많은 환자

들에게서도 이러한 Risk score를 이용한다는 것은 현재까지는 정확한 근거는 없는 편이다.

본 연구에서는 RCRI score는 event 예측에 도움이 되지 않는 것으로 나왔는데 이는 두 가지 원인에 의했을 것으로 예측된다. 첫째는 본 연구에서 진행된 연구 대상들이 고령이라는 것을 제외하고는 위험인자들이 많지 않았다는 점이다. 물론 본 연구의 종결점인 주요 심뇌혈관 사건은 수술 후에 발생한 입원 기간 중의 심부전, 급성 심근경색증, 폐색전증, 뇌경색, 새롭게 발생된 심방세동 및 사망으로 정의하였기에 12%에서 나타났다. 하지만 실제 중요 평가 지표인 심장사와 비사망 심근경색증(nonfatal myocardial infarction)은 6명에서 나타났으며 이는 전체 환자의 2.2%에 해당하였다. 따라서 이러한 결과들은 비교적 위험인자가 많지 않은 환자들이 대상으로 선정되었음을 의미한다.

심장초음파상에서 좌심실 기능 부전 환자는 배제되었기 때문에 수축기 기능에서는 정상인 환자들이 연구에 포함되었으며 연구대상을 정형외과적 수술로 국한하였기 때문에 고위험 수술 환자들이 배제되었던 점을 고려해 볼 때 RCRI score가 비교적 낮게 분포되었으며, 이 scoring system을 통한 수술 후 event 예측은 어려웠을 것으로 분석된다. 전체 환자들의 전체 평균 RCRI값은 0.47점으로 낮게 나타났으며 대부분의 환자들이 1점 이하로 나타났었다.

두 번째는 RCRI scoring system이 나이가 많은 환자들에게는 정확도가 떨어질 가능성이 있다는 점이다. 이는 앞서 언급한 바와 같이 대부분의 연구들에서 고령의 환자 경우는 배제 되는 경우가 많기 때문에 상대적으로 젊은 사람들의 분석에서 나온 결과를 그대로 적용한다는 것은 문제가 될 수 있을 것이다. 하지만 어떠한 이유로 RCRI score가 예측도가 없는 것으로 나왔는지는 더 많은 고령의 환자들을 분석하는 추가적인 연구를 통해 가능할 것으로 생각된다.

일반적으로 proBNP는 혈역학적 자극에 의해 심실의 심근에서 생성 분비되는 신경호르몬으로 알려져 있다. 자극에 의해 혈중으로 유리되면 NT-proBNP와 BNP로 나누어지며 이는 심장 수축, 허혈 및 심근경색 시 혈중 농도가 증가된다 [16-18]. 심장에서 나트륨 배설, 이뇨, 혈관이완 등을 일으키고 심부전 시 증상에 비례하여 증가하며 심부전의 진단 및 예후를 판단하는 데 유용한 생화학적 지표가 되고 있다[4-6]. 그밖에도 심근경색증 후 예후 및 이완기 부전을 예측하고 [19-22], 고령 환자에서 독립적인 사망 예측 인자로 알려져

널리 사용되고 있다[23].

기존의 많은 연구들에서는 BNP 또는 NT-proBNP가 수술 전 시행하는 심장초음파를 대체할 수 있을 가능성을 증명하고자 노력했다. NT-proBNP가 심장전문가에 의해 행해지는 고가의 심장초음파를 대체할 수 있다면 비용 효과 면에서 임상에서 큰 도움을 받을 수 있기 때문이다. 그러나 심장초음파를 시행하여 좌심실 수축기 기능이 정상임이 확인된 환자에서 추가적으로 NT-proBNP를 시행하는 것은 어떤 의미가 있을까에 대한 분석은 아직까지 연구된 바 없다. 기존의 연구에서는 NT-proBNP가 심장초음파보다 좀 더 좋은 예측력을 가지는 것으로 보고하였으나[23] 당시에는 상대적 젊은 환자들을 대상이었으며 수술의 종류 또한 여러 종류의 수술로 단일화되지 못한 연구였다. 따라서 본 연구에서는 노인들에서의 심장초음파를 이미 시행하여 좌심실 구혈률이 55% 이상인 환자들에게서 NT-proBNP가 비심장성 수술 후 주요 심뇌혈관 사건을 예측하는 데 도움이 될 수 있을지에 대해 연구하고자 하였으며, 결과적으로 수술 전 혈중 NT-proBNP의 상승은 수술 후 발생할 수 있는 주요 심뇌혈관 사건의 독립적인 위험 인자임이 증명되었다.

본 연구 결과에서 좌심실 구혈률이 정상인 노인 환자에서 NT-proBNP가 의미를 갖는 이유는 두 가지로 해석이 가능하다. 첫째, 노인들에게서 발병하는 심부전의 특징은 젊은 사람들의 심부전과의 차이점이 있다. 노인들은 여러 대규모의 심부전 연구에서 배제되는 경향이 많았기 때문에 노인들의 심부전의 양상 및 진단 치료 과정은 제대로 연구되지 않는 경향이 많다. 또한 노인들에게서의 심부전의 양상은 매우 다양하다[24]. 노인들의 경우 정상 좌심실 구혈률을 가진 환자들에서 발생하는 심부전이 많은 편이다. 이는 이완기 심부전이 노인들의 심부전에 많은 부분을 차지하고 있다는 점이다. 따라서 본 연구에서 정상 좌심실 구혈률을 심장초음파 검사를 통해 배제했더라도 이완기 심부전의 환자들은 본 연구에 포함되었을 가능성이 있다. 실제 NT-proBNP는 좌심실 수축 기능만을 파악하는 검사는 아니다. 심장 기능에 부담이 되는 상황에서는 언제든지 증가할 수 있는 지표이며 특히 이완기 심부전이나 우심실 기능 부전에서도 증가되는 것으로 알려져 있다. 따라서 NT-proBNP는 심장초음파의 좌심실 구혈률 보다 좀 더 좋은 역할을 할 수도 있을 것이며 정상 좌심실 구혈률을 가진 환자에게서도 추가적인 예측인자로서의 역할을 할 수 있을 것으로 사료된다. 하지만 본 연구에서 심장초

음파의 mitral inflow 패턴이나 E/E'을 이용한 이완기 심부전을 분석하지는 못했다는 제한점이 있다. 하지만 기존의 연구에서도 이완기 부전과의 연관성은 나타나지 않았다[25].

둘째, 혈중 NT-proBNP가 수술 후 합병증을 예측할 있었던 가능성은 NT-proBNP가 다른 동반된 질환이 있을 때 심장 질환 이외의 원인에 의해서 증가할 수 있기 때문이다. 예를 들어 심부전 이외에도 BNP나 NT-proBNP는 급성 신부전, 만성신부전, 만성 폐색성 폐질환, 폐동맥 고혈압, 갑상선 기능亢进증 등에서 증가할 수 있는 것으로 알려졌다[26]. 따라서 NT-proBNP는 특이도가 낮은 검사 방법이라는 단점일 수도 있겠지만, 위에서 언급했던 인자들 대부분이 수술 후 합병증을 일으킬 수 있는 위험요인이 되기 때문에 오히려 수술 후 주요 심뇌혈관 사건 예측에 더 큰 역할을 할 수 있음을 가능성이 있다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 환자의 의료기록을 분석한 후향적 연구로 주요 심장 사건의 발생을 의무기록으로 평가한 점이고, 둘째로 심장초음파의 이완기 심부전 등을 평가할 수 있는 여러 다른 지표들이 분석에 포함되지 못한 점이 있으며, 셋째로 정형외과 수술 환자만을 대상으로 분석한 연구로 전체 비심장 수술 환자를 대상으로 일반화하기 어려운 점이다. 마지막으로 수술 직전의 심장초음파에서 측정된 좌심실 수축 기능만으로 환자가 선별되어, 과거 심근경색 과거력이나 심부전의 과거력을 가진 환자들도 포함된 상황으로 전체 환자군의 심혈관계 위험도가 일반화되지 못한 점이 있다.

결론적으로 정상 수축기 심기능을 갖은 노인 환자에게서 정형외과 수술 전 NT-proBNP 측정이 다른 cardiac index보다 주요 심뇌혈관 사건을 예측할 수 있는 유용한 검사이며 이는 환자 치료 계획을 결정하는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

요 약

목적: 기존의 여러 연구에 의하면 NT-proBNP가 수술 후 심혈관계 합병증을 예측할 수 있는 유용한 인자라고 알려졌으며, 이는 수술 전 심장 좌심실 기능을 확인하기 위한 심장초음파를 대신할 수 있을 것으로 나타났다. 하지만 본 연구에서는 수술 전 심장초음파상에서 정상적인 좌심실 기능을 가지고 있는 노인 환자에서 혈중 NT-proBNP 수치가 비심장성 수술 후 심뇌혈관 위험을 예측할 수 있는지에 대해서 알

아보고자 진행되었다.

방법: 본 연구는 후향적 연구로 정형외과 수술 전 수술 가능성 및 심장 기능 평가를 위해 심장 내과 협진 의뢰된 노인 환자들의 의무 기록을 분석하여 진행하였다. 수술 전 위험성 평가를 위해 심장내과에서 권고한 경흉부 심장초음파와 NT-proBNP를 동시에 시행한 환자 중 좌심실 구혈률이 55% 이상 되는 70세 이상의 환자 275명을 연구 대상으로 하였다. 환자들의 위험인자들을 분석하였으며 특히 Revised Cardiac Risk Index (RCRI), CRP, NT-proBNP 등의 인자들이 독립적인 위험 인자인지 분석하였다. 수술 후 주요 심뇌혈관 사건의 정의는 급성 심근경색증, 심부전, 폐색전증, 뇌경색, 심방세동 및 이로 인한 사망으로 정의하였다.

결과: 총 275명의 환자 중 33명(12%)에서 주요 심뇌혈관 사건이 발생하였으며 합병증이 발생한 군에서 NT-proBNP 값이 더 높게 측정되었다($1,904.20 \pm 2,300.23$ vs. 530.58 ± 882.27 , $p < 0.01$). 수술 후 주요 심뇌혈관 사건의 예측에 대한 ROC curve 분석에서 혈중 NT-proBNP 농도는 통계학적으로 유의하게 나왔으나($p < 0.001$), RCRI score는 의미가 없었다. 주요 심뇌혈관 사건 발생 예측에 대한 NT-proBNP 농도의 최적 결정 값은 416.3 pg/mL였으며 이 값에서의 민감도와 특이도는 각각 69.70%, 67.36%로 나타났다. 다변량 분석에서 수술 전 80세 이상의 고령(odd ratio: 2.313; $p = 0.047$)과 혈중 NT-proBNP의 상승(odd ratio: 3.189; $p = 0.009$)만이 주요 심뇌혈관 사고건 예측의 독립적인 위험인자로 나타났다.

결론: 비심장성 수술을 앞둔 노인에서 심장초음파상에서 정상 좌심실 수축 기능을 보였더라도, 수술 전 혈중 NT-proBNP 측정은 가 수술 후 발생하는 주요 심뇌혈관 사건을 예측할 수 있는 유용한 검사이다.

중심 단어: 노인; 나트륨이뇨펩티드; 심장초음파; 정형외과

REFERENCES

1. Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, Cook EF, Lee RT, Lee TH. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. Am J Cardiol 2001;87:505-509.
2. Halm EA, Browner WS, Tubau JF, Tateo IM, Mangano DT. Echocardiography for assessing cardiac risk in patients having noncardiac surgery: Study of Perioperative Ischemia Research Group. Ann Intern Med 1996;125:433-441.

3. Kertai MD, Poldermans D, Bax JJ, Klein J, Van Urk H. Cardiac risk and perioperative management. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003;44:431-435.
4. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
5. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
6. Wu AH, Packer M, Smith A, et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study. *Clin Chem* 2004;50:867-873.
7. Rodseth RN, Lurati Buse GA, Bolliger D, et al. The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events: an individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:522-529.
8. Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2009;111:311-319.
9. Cuthbertson BH, Card G, Croal BL, McNeilly J, Hillis GS. The utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative cardiac events and mortality in patients undergoing major emergency non-cardiac surgery. *Anaesthesia* 2007; 62:875-881.
10. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:92-137.
11. Yun KH, Park EM, Kim YK, et al. Usefulness of the measurement of the plasma NT-ProBNP level for the prediction of the postoperative cardiac risk in elderly patients. *Korean J Med* 2005;68:39-46.
12. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
13. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-1049.
14. Takase B, Younis LT, Byers SL, et al. Comparative prognostic value of clinical risk indexes, resting two-dimensional echocardiography, and dipyridamole stress thallium-201 myocardial imaging for perioperative cardiac events in major nonvascular surgery patients. *Am Heart J* 1993;126: 1099-1106.
15. Gordon AJ, Macpherson DS. Guideline chaos: conflicting recommendations for preoperative cardiac assessment. *Am J Cardiol* 2003;91:1299-1303.
16. Feringa HH, Schouten O, Dunkelgrun M, et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. *Heart* 2007; 93:226-231.
17. Hammerer-Lercher A, Puschendorf B, Mair J. Cardiac natriuretic peptides: new laboratory parameters in heart failure patients. *Clin Lab* 2001;47:265-277.
18. Rodeheffer RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure: good to go in 2004? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:740-749.
19. 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;345:1014-1021.
20. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786-2792.
21. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:335-339.
22. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
23. Kerola T, Hiltunen M, Kettunen R, et al. Mini-Mental State Examination score and B-type natriuretic peptide as predictors of cardiovascular and total mortality in an elderly general population. *Ann Med* 2011;43:650-659.
24. Manzano L, Escobar C, Cleland JG, Flather M. Diagnosis of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 1097-1103.
25. Park SJ, Choi JH, Cho SJ, et al. Comparison of transthoracic echocardiography with N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Korean Circ J* 2011;41:505-511.
26. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:293-321.