

가와사키병에서 진단적 지표로서의 NT-proBNP

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

이현주 · 김희정 · 김혜순 · 손세정

NT-pro BNP : A new diagnostic screening tool for Kawasaki disease

Hyunju Lee, M.D., Heejung Kim, M.D., Hae Soon Kim, M.D., and Sejung Sohn, M.D.

Department of Pediatrics, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : The purpose of this study was to determine whether N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) may be used to differentiate acute Kawasaki disease(KD) from other clinically similar diseases.

Methods : Using electrochemiluminescence immunoassay, NT-proBNP concentrations were measured in the acute phase within 10 days after the onset of KD(n=58) and in the convalescent phase, 60 to 81 days after the onset(n=51), and also in patients with acute febrile disease as a control(n=34). Echocardiography was performed to detect pericardial effusion(PE) and coronary artery lesions(CAL), and to measure the left ventricular dimension at diastole(LVIDd) and ejection fraction(LVEF). The cutoff value of NT-proBNP for separating KD from other diseases was determined.

Results : NT-proBNP concentration in the acute phases of KD was significantly higher than that in the control group($1,501.6 \pm 2,132.6$ vs. 139.0 ± 88.8 pg/mL, $P < 0.0001$). In KD patients, NT-proBNP was elevated in the acute phase and was lowered in the convalescent phase($1,466.0 \pm 2,173.2$ vs. 117.5 ± 95.5 pg/mL, $P < 0.0001$). The cutoff value of 260 pg/mL discriminated KD patients from other patients, with a sensitivity of 93 percent and a specificity of 88 percent. The NT-proBNP was higher in patients with PE(n=17) compared with those without PE(n=41)($1,784.2 \pm 1,903.1$ vs. $1,384.4 \pm 2,232.6$ pg/mL, $P = 0.52$). Comparison of NT-proBNP could not be done between patients with CAL and those without, owing to a small number of patients with CAL(n=3). There was no correlation between NT-proBNP and LVEF index($r = 0.104$, $P = 0.46$) or LVIDd index($r = 0.171$, $P = 0.22$).

Conclusion : NT-proBNP increases in the acute phase of KD and decreases to within normal range in the convalescent phase. NT-proBNP > 260 pg/mL may be highly suggestive of acute KD. NT-proBNP may be used as a diagnostic tool for KD. (Korean J Pediatr 2006;49:539-544)

Key Words : NT-proBNP, Kawasaki disease

서 론

Brain natriuretic peptide(BNP)와 그의 N-terminal fragment peptide(NT-proBNP)는 정상인에서는 매우 낮은 수치를 보이나¹⁾, 심근이 늘어나거나 심부전, 신부전, 또는 일차성 고알도스테론혈증의 경우와 같이 체액이 증가할 때, 그리고 심실 비대나 허혈이 있을 때 좌심실에서 생성되고 분비되는 심장 호르몬으로, 이뇨작용과 혈관 확장 및 평활근 이완을 유도하고 심근

과 혈관 근육세포의 성장을 억제하며 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템과 교감신경계를 억제하는 작용을 한다^{1,2)}.

BNP는 성인에서 심부전 및 심근 경색과 관련된 심실 기능부전을 반영하는 중요한 진단적 지표이면서 예후를 예측하는 인자로 사용되고 있으며¹⁻⁴⁾ 소아에서도 선천성 심장병이나 심근증의 진단에 이용되고 있다. 그러나 NT-proBNP가 BNP에 비해 심부전이나 심실 기능부전을 진단하는 지표로서 장점이 더 많은데^{1,5)}, NT-proBNP는 측정범위가 BNP보다 열 배 이상 높아 치료 과정 중에 농도의 변화가 커서 측정 및 예후 관리에 더 용이하고 반감기가 BNP에 비해 길고, 혈청 내에서 화학적으로 더 안정적이며, 운동과 체위에 따라 혈중 농도가 크게 변하지 않는다.

가와사키병은 전신성 혈관염으로 그 병인과 병리 기전이 아직 밝혀지지 않았고 확진을 위한 진단 방법이 없어, 오직 임상 증

본 연구는 2005년도 이대목동병원 임상연구비 지원에 의한 것임.

접수 : 2005년 12월 23일, 승인 : 2006년 2월 15일

책임저자 : 손세정, 이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Sejung Sohn, M.D.

Tel : 02)2650-5579 Fax : 02)2653-3718

E-mail : sohn@ewha.ac.kr

상에 의해서 진단을 한다. 가와사끼병은 치료하지 않을 경우 15-25%에서 관상동맥류가 발생하며 허혈성 심질환, 심근 경색, 혹은 급사 등의 심각한 합병증이 발생할 수 있다⁶⁾. 특히, 임상 증상이 비전형적으로 나타나는 경우에는 진단과 치료가 늦어져 심혈관계 합병증의 위험성이 높아진다^{7,8)}. 따라서 본 연구에서는 가와사끼병의 확진을 위한 검사 방법이 없는 상황 하에서 NT-proBNP가 가와사끼병과 이와 임상적으로 비슷한 양상을 보이는 급성 열성 질환과의 감별진단에 진단적 지표로서 사용될 수 있는지의 여부를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2003년 12월부터 2004년 12월까지 이화여자대학교 목동병원 소아과에 입원한 환자들 중 가와사끼병의 진단기준을 만족하는 전형적인 가와사끼병으로 치료받은 환자 58명을 환자군으로, 발열과 홍반 또는 결막 충혈 등의 가와사끼병과 임상적으로 비슷한 증상을 보이는 급성 열성 질환 환자 34명을 대조군으로 하였다. 대조군 34명 중 16명은 성홍열이었고, 9명은 돌발진, 4명은 인두결막염, 3명은 다형홍반, 1명은 유행각막결막염, 1명은 구진성 두드러기 환자였다.

NT-proBNP는 Elecsys 1010(Roche Diagnostics®, Germany)을 사용하여 전기화학발광면역법(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)으로 측정하였다. 가와사끼병 환자에서 입원 후 면역글로불린 치료를 받기 전의 급성기 NT-proBNP를 측정하여 회복기(발병일로부터 60-81일) 때의 측정치 및 대조군의 입원 당시의 NT-proBNP 측정치와 비교하였다. 본 연구에서 측정 가능한 혈중 농도는 최저 5 pg/mL, 최고 35,000 pg/mL였다. 또한 적혈구용적율, 백혈구수, 혈소판, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP), 혈장 총단백, 알부민, aspartate amino transferase(AST), alanine amino transferase(ALT)를 측정하였다.

심장 초음파검사는 가와사끼병 환자군에서 급성기 때에 NT-proBNP를 포함한 혈액 검사를 하는 당일 실시하여 심낭삼출 및 관상동맥 병변의 여부를 확인하였고, 좌심실 확장기말 내경(LVIDd)과 수축기말 내경(LVIDs) 및 좌심실 구출율(LVEF)과 좌심실 단축율(LVSF)을 측정하여 NT-proBNP 측정치와의 상관관계를 조사하였다. 관상동맥 병변의 정의는 일본 후생성에서 발표한 기준을 따랐다⁹⁾.

통계분석은 SPSS® 11.5를 사용하여 가와사끼병 환자군에서 급성기와 회복기의 측정치 비교는 paired t-test로, 환자군과 대조군의 비교는 Student t-test로, NT-proBNP와 심장 초음파검사 측정치와의 상관관계는 Pearson's correlation coefficient로 구하였다. 가와사끼병 감별진단을 위한 NT-proBNP의 진단적 유용성은 receiver-operating characteristic(ROC) curve를 이용하여 민감도가 >90% 이상이면 특이도가 가장 높은 지점으로 정하였다. 통계적 유의 수준은 P<0.05로 하였다.

결 과

1. 가와사끼병 환자군과 대조군의 비교

1) 인구학적 및 임상적 특징

가와사끼병 환자의 나이의 중앙값은 33.6개월(3-153개월)이었고, 대조군의 나이의 중앙값은 42.1개월(6-92개월)이었다. 환자군과 대조군 간에 나이, 성별, 체중에는 차이가 없었고, 급성기 Kawasaki disease(KD)와 대조군간의 발병에서부터 검사까지의 시간 간격의 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2) 혈액검사

혈중 NT-proBNP 농도는 가와사끼병 환자군에서 대조군에 비하여 유의하게 높았다(1,501.6±2,132.6 vs. 139.0±88.8 pg/

Table 1. Clinical Characteristics in Kawasaki Disease Group and Control Group

	KD(n=58)	Control(n=34)	P value
Gender(M/F)	32/26	21/13	NS
Age(months)	33.6(3-153)	42.1(6-92)	NS
Body weight(kg)	14.0(5.1-49.1)	15.7(8.5-27.2)	NS
Time from onset to exam done in acute phase(days)	3.8(1-10)	3.8(1-17)	NS
Time from onset to exam done in convalescent phase(days)	71.1(60-81)		

Values are expressed as medians with the corresponding ranges
Abbreviations : KD, Kawasaki disease; NS, not significant

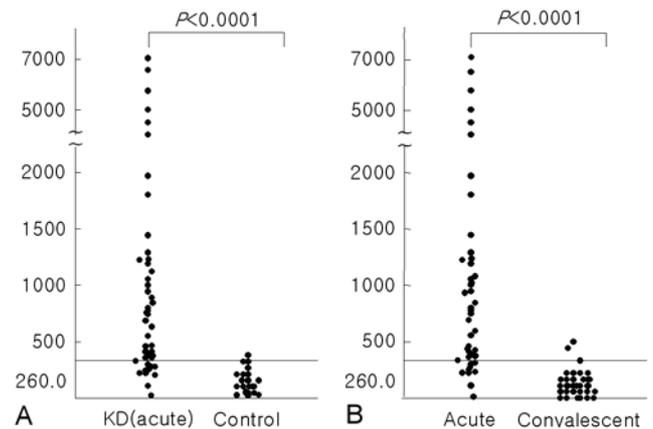


Fig. 1. Plasma NT-proBNP concentrations. (A) The NT-proBNP concentration in the acute phase of KD was significantly higher than that in the control group(1,501.6±2,132.6 vs. 139.0±88.8 pg/mL, P<0.0001). (B) In KD patients, NT-proBNP level was elevated in the acute phase and was lowered in the convalescent phase(1,466.0±2,173.2 vs. 117.5±95.5 pg/mL, P<0.0001). Abbreviation : KD, Kawasaki disease.

mL, $P<0.0001$)(Fig. 1). 또한 백혈구수, 혈소판수, ESR, CRP 및 AST, ALT는 가와사끼병 급성기에서 대조군에 비해 유의하게 더 높았다. 알부민은 대조군에 비해 가와사끼병 급성기에서 유의하게 낮았다(Table 2).

2. 가와사끼병 환자군의 급성기와 회복기의 비교

51명의 가와사끼병 환자에서 급성기와 회복기의 NT-proBNP를 모두 측정하였다. NT-proBNP는 가와사끼병 급성기에 증가하였다가 회복기에 감소하였다($1,466.0 \pm 2,173.0$ vs. 117.5 ± 95.5 pg/mL, $P<0.0001$)(Fig. 1). 백혈구수, 혈소판수, ESR, CRP 및 AST, ALT는 가와사끼병 급성기에서 회복기에 비해 유의하게 높았으며, 알부민은 급성기에 유의하게 낮았다(Table 3).

Table 2. Laboratory Findings in Kawasaki Disease Group and Control Group

	KD(acute), n=58	Control, n=34	P value
NT-proBNP(pg/mL)	1,501.6±2,132.6	139.0±88.8	<0.005
Hematocrit(%)	34.6±3.7	35.3±2.1	NS
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	14.3±4.2	9.9±3.7	<0.005
Platelet($\times 10^3/\mu\text{L}$)	331.7±71.9	259.6±100.8	<0.005
ESR(mm/hr)	44.6±27.9	17.7±16.0	<0.005
CRP(mg/dL)	8.1±5.3	3.5±4.5	<0.005
Total protein(g/dL)	6.5±0.5	6.7±0.5	NS
Albumin(g/dL)	4.0±0.4	4.2±0.3	<0.005
AST(IU/L)	125.7±189.7	44.1±46.4	<0.005
ALT(IU/L)	116.4±186.8	19.9±18.6	<0.005

Values are expressed as mean±SD
Abbreviations: KD, Kawasaki disease; NS, not significant; NT-proBNP, N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate amino transferase; ALT, alanine amino transferase

Table 3. Laboratory Findings in Kawasaki Disease(Acute vs. Convalescent Phase)

	Acute n=51	Convalescent n=51	P value
NT-proBNP(pg/mL)	1,466.0±2,173.2	117.5±95.5	<0.005
Hematocrit(%)	34.6±3.8	36.3±2.6	<0.005
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	14.0±4.1	8.2±2.3	<0.005
Platelet($\times 10^3/\mu\text{L}$)	335.2±70.8	343.3±77.7	NS
ESR(mm/hr)	41.5±26.8	4.5±4.4	<0.005
CRP(mg/dL)	7.6±5.2	0.3±0.1	<0.005
Total protein(g/dL)	6.5±0.5	6.7±0.4	NS
Albumin(g/dL)	4.0±0.3	4.5±0.2	<0.005
AST(IU/L)	109.7±168.9	34.9±7.7	<0.005
ALT(IU/L)	100.0±167.3	16.0±8.1	<0.005

Values are expressed as mean±SD
Abbreviations: NS, not significant; NT-proBNP, N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate amino transferase; ALT, alanine amino transferase

3. 급성기 가와사끼병에서의 NT-proBNP 측정치

급성기 가와사끼병에서 NT-proBNP는 32명(55.2%)에서 261-1,000 pg/mL, 18명(31.2%)에서 1,001-5,000 pg/mL, 3명(5.1%)에서 5,001-8,000 pg/mL, 1명(1.7%)에서 11,722 pg/mL 이었으며, 4명(6.8%)은 260 pg/mL 이하였다(Table 4). 대조군에서 NT-proBNP 값이 260 pg/mL 이상인 환아는 34명 중 4명(11.8%)이었고 그 중 3명은 성홍열, 1명은 돌발진을 진단 받았다.

4. 가와사끼병의 감별진단을 위한 cutoff value

ROC curve 아래의 면적은 0.966(95% 신뢰구간, 0.930-0.990)이었다. 가와사끼병의 감별진단을 위한 NT-proBNP의 cutoff value를 260 pg/mL로 할 때 odds ratio는 101, 민감도는 93.0%, 특이도는 88.0%, 양성 예측도는 93.1%, 음성 예측도는 88.2%이었고, 진단 정확도는 91.0%이었다(Table 5)(Fig. 2).

5. NT-proBNP와 심장 초음파검사 측정치와의 관계

NT-proBNP 측정치는 LVSF와 LVEF와 상관관계가 없었고($r=-0.194$, $r=-0.188$, $P>0.05$), LVIDs와 LVIDd와도 상관관계가 없었다($r=-0.118$, $r=-0.013$, $P>0.05$). 각 환자의 신체적 크기에 따르는 변이를 교정하기 위해 LVSF, LVEF, LVIDs와 LVIDd를 체표면적으로 나눈 값(index)을 각각 NT-proBNP와 비교하였으나 역시 상관관계가 없었다($r=0.082$, $r=0.104$, $r=0.243$, $r=0.171$, $P>0.05$)(Fig. 3A, 3B).

가와사끼병 급성기에 심낭삼출이 있었던 17명의 환자에서 NT-proBNP의 농도는 심낭삼출이 없는 환아에 비해 높았으나 통계적 유의성은 없었다($1,784.2 \pm 1,903.1$ vs. $1,384.4 \pm 2,232.6$ pg/mL, $P=0.52$). 관상동맥 병변을 보인 환아는 3명으로 첫 번

Table 4. NT-proBNP Distribution Among Kawasaki Disease

NT-proBNP(pg/mL)	Number	Percentage(%)
≤260	4	6.8
261-1000	32	55.2
1,001-5,000	18	31.2
5,001-8,000	3	5.1
>8,000	1	1.7
Total	58	100.0

Table 5. Cutoff Value of NT-proBNP for Differential Diagnosis of Kawasaki Disease

	KD(acute phase)	Control
NT-ProBNP >260	54	4
NT-ProBNP ≤260	4	30

Odds ratio, 101; sensitivity, 93.0%; specificity, 88.0%; positive predictive value, 93.1%; negative predictive value, 88.2%; diagnostic accuracy 91.0%
Abbreviation: KD, Kawasaki disease

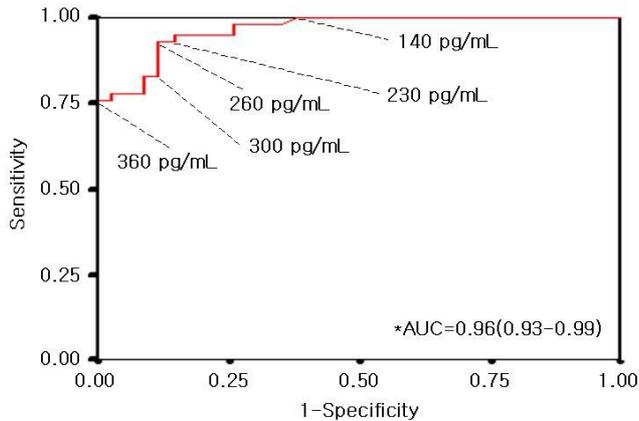


Fig. 2. Receiver-operating characteristic(ROC) curve for cutoff value of NT-proBNP in Kawasaki disease. The area under the ROC curve is 0.96. The cutoff value of NT-proBNP of 260 pg/mL discriminates Kawasaki disease from other similar diseases with a sensitivity of 93% and a specificity of 88%. *AUC : Area under the curve.

제는 5개월된 환자로 좌전하행 관상동맥이 3.1 mm, 우관상동맥이 3.3 mm로 확장되었고, 두 번째 환아는 좌전하행 관상동맥에 5.8 mm의 관상동맥류와 우관상동맥에 6 mm의 방추형 관상동맥류를 보였다. 세 번째 환아는 좌전하행 관상동맥에 6.6 mm, 우관상동맥에 4.6 mm의 관상동맥류를 보였다. 관상동맥 병변의 유무와 NT-proBNP의 관계는 관상동맥 병변이 있는 환아의 수가 극히 적어 분석하지 못하였다. 관상동맥류가 있는 3명 환아의 NT-proBNP 값은 각각 298, 441과 4,627 pg/mL이었다.

고찰

BNP는 심실근의 장력이나 심실 총만압이 증가할 때 좌심실에서 분비되는 심장 호르몬으로서 울혈성 심부전이나 심근 경색 등 심실의 기능부전이 심할수록 혈중 농도가 증가한다⁶⁾. 가와사끼병은 전신성 혈관염으로서 그 주된 임상 특징은 심혈관계의 임상 양상을 보이는 것이다. 그 병인이 아직 밝혀지지 않았고, 진단 또한 임상 증상에 근거하게 되나 임상 증상이 모두 나타나지 않는 불완전 또는 비전형적인 가와사끼병의 경우에는 진단과 치료가 늦어져 심혈관계 합병증 발생률의 위험성이 높아지게 된다^{7, 8, 10)}. 따라서 심혈관계를 침범하는 가와사끼병에서 BNP 농도가 증가한다면 진단을 위한 특별한 검사 방법이 없는 상황에서 BNP는 진단적 가치가 있으리라 가정할 수 있다.

BNP의 전구 물질인 probrain natriuretic peptide(proBNP)는 108개의 아미노산으로 구성되어 있고 이것이 32개 아미노산으로 구성된 활성 단백질인 BNP와 76개 아미노산으로 이루어진 비활성 단백질인 NT-proBNP로 분해된다. NT-proBNP는 BNP에 비해 화학적으로 더 안정적이고, 반감기가 더 길고, 심실 기능부전이 있을 때 혈중 농도가 더 높아지게 되므로 BNP보다 더 좋은 진단적 지표가 될 수 있다^{1, 5)}. 이러한 이유로 본 연구에

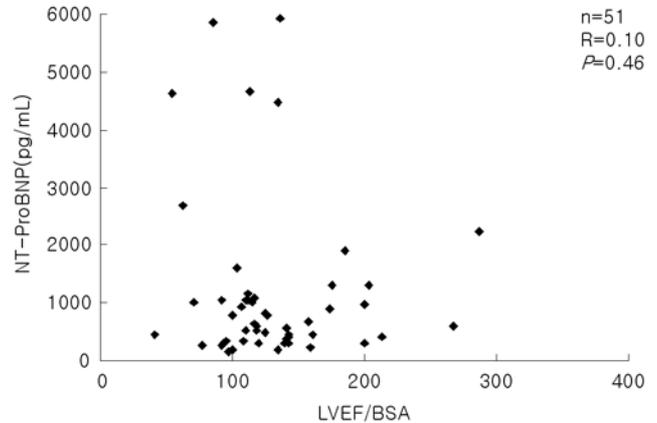


Fig. 3A. Correlation of NT-proBNP with LVEF Index in the acute Kawasaki disease. There was no significant correlation between NT-proBNP and LVEF/BSA. Abbreviations : LVEF, left ventricular ejection fraction; BSA, body surface area.

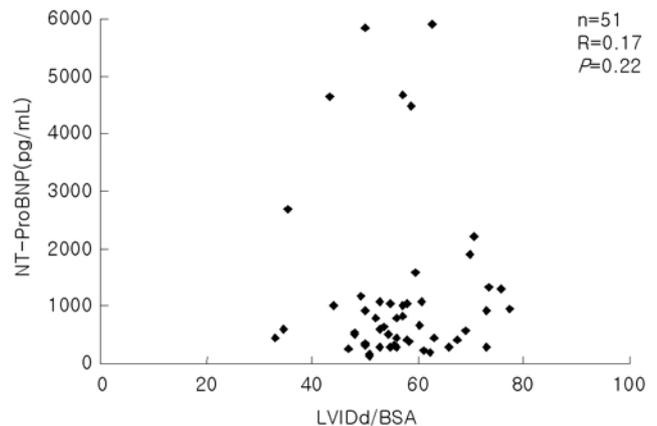


Fig. 3B. Correlation of NT-proBNP with LVIDd Index in the acute Kawasaki disease. There was no significant correlation between NT-proBNP and LVIDd/BSA index. Abbreviations : LVIDd, left ventricular end-diastolic dimension; BSA, body surface area.

서 저자들은 BNP 대신에 NT-proBNP를 측정하였다.

본 연구에 의해, 가와사끼병 급성기에서 NT-proBNP는 임상적으로 가와사끼병과 비슷한 다른 열성 질환에 비해 유의하게 높았다. 또한, NT-proBNP는 가와사끼병 급성기에 증가하여 회복기에 뚜렷하게 감소하였다. 그리고 비록 통계적 의의는 없지만 NT-proBNP는 심낭삼출이 없는 환자보다 심낭삼출이 있는 환자에서 더 높았다. 더 많은 환자에 대한 연구가 이루어져야 하겠지만, 이를 통하여 급성기 가와사끼병에서 NT-proBNP 값의 상승은 심혈관계의 침범과 연관이 있을 가능성이 있음을 보여준다.

그리고 이러한 상승은 시간이 지남에 따라 심혈관계 침범의 정도가 회복됨에 따라 정상화된다는 것을 의미한다. 가와사끼병의 급성기에 NT-proBNP가 증가하는 이유로는 Kawamura 등¹¹⁾이 언급한 바와 같이 국소적 심근의 염증 또는 국소적 허혈에 의한 것으로 생각할 수 있다. BNP는 급성 심근 경색에서 크게

증가한다는 것은 잘 알려진 사실이고, BNP의 합성과 분비는 심근의 괴사 혹은 심실에 대한 주변의 자극에 의해 증가된다고 Morita 등¹²⁾이 언급한 바와 같이 심근의 괴사 또는 허혈이 광범위할 때는 물론이고 국소적일 때에도 BNP가 증가된다고 추정할 수 있다. 실제로 가와사끼병 환자의 급성기 때의 LVEF는 $68.9 \pm 6.0\%$, LVSF는 $37.66 \pm 4.6\%$ 로 정상이었으며, 또한 좌심실 심근의 늘어나는 정도를 잘 반영하는 지표인 LVIDd는 31.5 ± 5.3 mm로 이들 모두는 NT-proBNP 측정치와 상관관계가 없었다. 즉, 국소적 심근염이나 허혈로 NT-proBNP는 증가하였으나 그 국소 병변의 정도가 미약하여 좌심실 기능이나 심실 내경에는 영향을 주지 못했다. 따라서, NT-proBNP는 LVEF 같은 좌심실의 혈액학적 지표보다는 미세한 심근 손상에 더 예민하게 반응할 수 있는 지표로 생각할 수 있다.

급성기 가와사끼병에서 BNP가 증가하는 또 다른 기전으로 사이토카인의 역할을 들 수 있다. Tumor necrosis factor (TNF)- α 또는 interleukin(IL)- 1β 는 심근세포로부터 BNP의 분비를 유도한다고 보고되고 있다¹³⁾. 그리고 TNF- α , IL- 1α , IL- 1β 와 interferon- β 등의 사이토카인들은 가와사끼병 급성기에 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁴⁻¹⁷⁾. 특히 IL- 1β 는 BNP 전사를 자극하는 사이토카인으로서 쥐의 심실 근육 세포를 배양한 실험에서 BNP 생성에 관여한다고 보고되고 있다¹⁸⁾. 이러한 사이토카인들이 가와사끼병 급성기에 심근염을 일으키고 또한 BNP의 분비를 유도한다고 추정할 수 있다.

소아에서 NT-proBNP의 정상 범위에 대한 문헌은 많지 않다. Nir 등¹⁹⁾은 4개월 이상의 심장병이 없는 소아에서의 정상 상한치는 349 pg/mL라고 하였고, Mir 등²⁰⁾은 심부전 여부에 따른 비교연구에서 107명의 대조군의 NT-proBNP 값의 10th과 90th 백분위수는 150과 430 fmol/mL(373.5와 1,070.7 pg/mL)라고 하였다. 본 연구에서 51명의 가와사끼병 환자의 회복기 NT-proBNP 측정치(117.5 ± 95.5 pg/mL)를 정상으로 가정할 때 정상 상한치는 308.5 pg/mL(평균 +2 SD)이다. ROC curve를 이용하여 민감도가 >90%이면서 특이도가 가장 높은 NT-proBNP 측정치를 가와사끼병과 다른 질환과의 감별진단을 위한 cutoff value로 할 때 그 값은 260 pg/mL이고 이 때의 민감도는 93%, 특이도는 88%이다. Cutoff value를 300 pg/mL으로 정할 때는 특이도는 88%이나 민감도는 83%로 260 pg/mL로 할 때보다는 떨어진다.

본 연구의 제한점으로는 본원에 입원한 가와사끼병 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 가와사끼병 환자군의 수가 많지 않고, 관상동맥류가 있는 환아가 적어 NT-proBNP와 관상동맥 병변과의 상관관계를 확인하기 어려웠다. 또한 사이토카인을 측정하지 않아 NT-proBNP와의 관계를 확인하지 못한 것이 아쉬운 점으로 남는다.

결론적으로, 혈중 NT-proBNP는 가와사끼병 급성기에 증가하고 회복기에 크게 감소하여 정상범위 내로 떨어진다. NT-proBNP는 가와사끼병과 임상적으로 비슷한 급성 열성 질환에

비해서도 가와사끼병 급성기에 확연하게 높다. 이를 통하여 NT-proBNP를 측정함으로써 급성 가와사끼병을 진단하고 다른 질환과 감별진단을 할 수 있으리라 생각되며, 특히 비전형적으로 나타나는 가와사끼병의 조기 진단을 위한 좋은 지표가 될 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

목적 : 가와사끼병의 진단 지표로서 NT-proBNP의 유용성을 살펴보고자 하였다.

방법 : 가와사끼병을 진단 받은 환자 58명에서 발병 10일 이내 급성기에 전기화학발광면역법(Electrochemiluminescence immunoassay)을 이용하여 NT-proBNP를 측정하였고, 그 중 51명에서 회복기(발병 60에서 81일 이내)에 NT-proBNP 값을 측정하여 비교하였다. 가와사끼병과 임상적으로 구별하기 어려운 급성 열성 질환이 있는 환자 34명을 대조군으로 하여 NT-proBNP를 측정하여 가와사끼병 환자군과 비교하였다. 또한 가와사끼병 급성기에 심장 초음파검사를 시행하여 심낭삼출과 관상동맥 병변의 여부를 확인하였고 좌심실 확장기말 내경(LVIDd)과 수축기말 내경(LVIDs), 좌심실 구출율(LVEF)과 좌심실 단축율(LVSF)을 측정하여 NT-proBNP 측정치와의 상관관계를 조사하였다. 가와사끼병과 다른 질환의 감별진단을 위해 receiver-operating characteristic curve를 이용하여 NT-proBNP의 cutoff value를 구하였다.

결과 : 가와사끼병 급성기 NT-proBNP 측정치는 대조군에 비해 유의하게 높았다($1,501.6 \pm 2,132.6$ vs. 139.0 ± 88.8 pg/mL, $P < 0.0001$). 51명의 가와사끼병 환자군에서 NT-proBNP 값은 급성기에 증가하고 회복기에 크게 감소하였다($1,466.0 \pm 2,173.2$ vs. 117.5 ± 95.5 pg/mL, $P < 0.0001$). 가와사끼병의 감별진단을 위한 NT-proBNP의 cutoff value를 260 pg/mL으로 하였을 때 민감도 93%, 특이도 88%를 보였다. NT-proBNP는 심낭삼출이 있는 환아에서 심낭삼출이 없는 환아에 비해 높았다($1,784.2 \pm 1,903.1$ vs. $1,384.4 \pm 2,232.6$ pg/mL). 관상동맥 병변이 있는 환아(n=3)가 적어 NT-proBNP와의 관계를 확인할 수 없었다. NT-proBNP 측정치와 LVEF index($r=0.104$, $P=0.46$) 및 LVIDd index($r=0.171$, $P=0.22$)은 상관관계가 없었다.

결론 : NT-proBNP는 가와사끼병 급성기에 크게 증가하며 회복기에 감소한다. NT-proBNP >260 pg/mL일 때 가와사끼병을 강력히 의심할 수 있으며, NT-proBNP는 가와사끼병을 진단하는 지표로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) Cowie M, Mendez G. BNP and congestive heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2003;44:264-310.
- 2) Cowie M, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F,

- Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide(BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
- 3) Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Kjaer A, Larsen HB, Hildebrandt PR. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. *Eur J Heart Fail* 2001;3:699-708.
 - 4) Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:757-8.
 - 5) Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:289-93.
 - 6) Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
 - 7) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004; 110:2747-71.
 - 8) Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:563-5.
 - 9) Research Committee on Kawasaki disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Ministry of Health and Welfare, Tokyo, 1984.
 - 10) Peduzzi TL, Pitetti RD. Myocardial infarction and atypical Kawasaki disease in a 3-month-old infant. *Pediatr Emerg Care* 2002;18:16-9.
 - 11) Kawamura T, Masakuni W, Kawaguchi H, Tahara M, Yuge M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2000;42:241-8.
 - 12) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91.
 - 13) Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:505-13.
 - 14) Suzuki H, Uemura S, Tone S, Iizuka T, Koike M, Hirayama K, et al. Effects of immunoglobulin and gamma-interferon on the production of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta by peripheral blood monocytes in the acute phase of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1996;155: 291-6.
 - 15) Sato N, Sagawa K, Sasaguri Y, Inoue O, Kato H. Immunopathology and cytokine detection in the skin lesions of patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993;122:198-203.
 - 16) Maury CPJ, Salo E, Pelkonen P. Circulating interleukin-1beta in patients with Kawasaki disease. *N Engl J Med* 1988;319:1670-1.
 - 17) Kawamura T, Wago M. Brain natriuretic peptide can be a useful biochemical marker for myocarditis in patients with Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2002;12:153-8.
 - 18) Harada E, Nakagawa O, Yoshimura M, Harada M, Nakagawa M, Mizuno Y, et al. Effect of interleukin-1beta on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:1997-2006.
 - 19) Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart disease. *Acta Paediatr* 2004;93:603-7.
 - 20) 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.
 - 21) Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 823-6.
 - 22) Takahashi M. Kawasaki syndrome(mucocutaneous lymph node syndrome). In: Allen HD, Gutgesell HD, Clark EB, Driscoll DJ, editors. *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents including the fetus and young adults*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co, 2001:1216-25.
 - 23) Nakagawa O, Ogawa Y, Hiroshi I, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96:1280-7.
 - 24) Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide(Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:1175-83.
 - 25) de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362: 316-22.
 - 26) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:1776-80.
 - 27) Cardarelli R, Lumicao TG Jr. B-type natriuretic peptide: A review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *J Am Board Fam Pract* 2003;16:327-33.
 - 28) Bonow RO. New insights into the cardiac natriuretic peptides. *Circulation* 1996;93:1946-50.
 - 29) 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.