

관상동맥질환의 위험인자로서 섬유소원에 관한 연구

중앙대학교 의과대학 내과학교실

서울대학교 의과대학 내과학교실*

송태호 · 김치정 · 류왕성 · 오병희* · 이명묵*

박영배* · 서정돈* · 이영우* · 유언호

= Abstract =

Fibrinogen as Risk Factors for the Coronary Artery Disease

Tae Ho Song, M.D., Chee Jeong Kim, M.D., Wang Seong Ryu, M.D.,
Byung Hee Oh, M.D.,* Myung Mook Lee, M.D.,* Young Bae Park, M.D.,*
Jung Don Seo, M.D.,* Young Woo Lee, M.D.,* Un Ho Ryoo, M.D.

Department of Internal Medicine, Collage of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

*Department of Internal Medicine, Collage of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea**

Background : This prospective and cross-sectional study was conducted to assess the risk factors for coronary artery disease in the selected Korean Patients.

Methods : We analyzed clinical parameters and biochemical parameters in 158 subjects; 98 subjects with significant coronary artery disease as proven by coronary angiography(stable angina pectoris : 55, unstable angina pectoris : 30, post-myocardial infarction angina pectoris : 13) and 58 normal subjects as proven by coronary angiography, from November 1993 to April 1994 in Seoul National University Hospital.

Results :

1) Old age, male gender, history of diabetes and smoking, high low density lipoprotein cholesterol level, high lipoprotein (a) level and high fibrinogen level were identified as risk factors for coronary artery disease on simple logistic regression analysis.

2) Lp(a) was positively related to fibrinogen($r = 0.23$), cholesterol($r = 0.23$) and low density lipoprotein cholesterol($r = 0.28$).

3) High fibrinogen level, old age, and male gender were independent risk factors of significant coronary artery disease in the selected Korean Population on multiple stepwise logistic regression analysis.

Conclusion : High fibrinogen level, old age, and male gender sex were independent risk factors of significant coronary artery disease in the selected Korean Population on multiple stepwise logistic regression analysis.

These findings could not deny the role of cholesterol in coronary artery disease, but suggested that factors related to thrombosis and fibrinolysis, may play more important role in Korean patients coronary artery disease.

KEY WORDS : Fibrinogen · Lipoprotein(a) · Risk factor · Coronary artery disease.

서론

관상동맥질환은 선진 외국에서는 가장 중요한 사망원인으로 미국에서 1987년 1년 동안 500,000명 이상의 사망자를 기록하였다¹⁾. 국내에서도 빈도가 증가하고 있으며 사망원인에서 차지하는 비율도 늘어나고 있다⁸⁾.

관상동맥질환에 의한 사망율을 줄이기 위해 외국에서는 위험인자에 대해 많은 대단위 연구가 시행되었으며 대표적으로 The Framingham study, The MRFIT (multiple risk factor intervention trial) study 등이 있다. 그 결과로 알려진 위험인자들은 고혈압, 흡연, 고지혈증 등이 중요한 인자이며, 이외에도 비만, 육체활동 정도, 당뇨병, 성격 등이 있다^{2,3)}. 최근 Lp(a) (lipoprotein (a))와 섬유소원 등의 높은 혈중농도가 관상동맥질환의 위험인자라는 보고가 많았다^{13,14,15)}.

국내에서도 관상동맥질환의 위험인자들에 대하여 많은 연구가 시행되었으며 서구의 연구결과와 일치점들을 보이고 있다. 하지만 대부분의 경우가 후향적 연구이거나, 소수의 변수만을 연구하였으며^{4,5,6)} 섬유소원에 대한 연구는 보고된 바가 없다.

이에 본 연구는 한국인에서 급성심근경색과 이형 협심증을 제외한 관상동맥 조영술상 유의한 협착이 있었던 관상동맥질환 환자들에 있어서 지금까지 알려진 임상적, 생화학적 위험인자에 대한 전향적 연구를 시행해 서구에서 밝혀진 위험 인자들과 차이가 있는지 관찰하고 한국인에서의 관상동맥질환의 위험인자를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 1993년 11월부터 1994년 4월까지 서울대 병원에서 관상동맥혈관조영술을 실시한 156명을 대상으로 하였으며 전체 대상의 평균 연령은 55.3 ± 9.9 세였다.

전체 대상군의 남녀 성비는 1.6 : 1 이었으며 관상동맥 혈관 조영술상 1개 이상의 관상동맥이 50% 이상의 유의한 협착을 보인 환자를 환자군으로 하였고, 관상동맥혈관 조영술상 정상과 50% 이하의 경미한 협착을 보인 58명을 대조군으로 하였다.

관상동맥질환 환자들의 진단은 각각 안정형 협심증을 가진 환자 55명, 불안정형 협심증을 가진 환자 30명, 심

근경색후 협심증을 가진 환자 13명이었다.

2. 연구 방법

모든 대상군에게 공복상태에서 관상동맥조영술 시작시 천자부위에서 혈액을 채취하였고, 3000rpm으로 15분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 측정시까지 -70°C 로 보관하였으며, 모든 대상군에서 혈액채취가 끝난 후 동시에 생화학적 인자를 측정하였다.

Lp(a)의 농도는 Phamacia 사의 방사선면역측정법을 이용하여 측정하였다.

혈청 콜레스테롤과 중성지방은 Hitachi사의 자동 분석기를 이용한 효소반응법으로 측정하였다. 또한, 침전법 (Phosphotungstate/Magnesium)을 이용하여 고밀도 지단백 콜레스테롤을 측정하였고 저밀도지단백 콜레스테롤은 Friedwald 공식을 이용하여 계산하였다. 혈청 섬유소원의 측정은 ACL사의 nephrometry analyzer를 이용하여 측정하였다.

환자들의 당뇨병 판정은 National Diabetes Data Group 의 판정기준에 적합한 경우와 과거력상 당뇨병을 진단 받은 병력이 있는 경우로 하였고, 고혈압도 과거에 진단받은 병력으로 하였다. 흡연력은 흡연을 전혀 하지 않았던 군과 흡연을 하는 사람 및 흡연을 중지한 군으로 나누었다.

3. 통계적 분석

모든 수치는 평균과 표준편차로 나타내었고, Statistical Package of Social Science(SPSS)를 이용하여 분석하였으며 통계방법은 관상동맥질환의 위험인자를 분석하기 위해 Simple logistic regression analysis와 Multiple stepwise logistic regression analysis를 사용하였고, 각 인자들간의 상관관계는 Pearson 및 Spearman 상관분석을 이용했다. P값은 <0.05 를 의미있다고 판정하였다.

결 과

1. 환자군과 대조군의 임상적 비교

관상동맥질환과 대조군의 평균연령, BMI(Body mass index), 고혈압과 당뇨병의 병력, 흡연력들은 Table 1과 같다.

성비에서 환자군은 남자가 71.4%로 대조군의 41.5%보다 비율이 높았으며($p = 0.001$), 나이에서도 환자군

의 평균연령은 58.0 ± 10.0 세로 대조군의 평균 연령인 52.6 ± 9.7 세보다 통계적으로 유의하게 높았다($p = 0.002$). BMI와 고혈압에서는 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그 밖에 흡연력은 환자군 53.5%와 대조군 34.5%로 환자군에서 유의하게 높았고($p = 0.035$) 당뇨병의 병력은 환자군 19.4%와 대조군 6.0%로 환자군에서 유의하게 높았다($p = 0.041$).

2. 환자군과 대조군에서의 생화학적 지표의 비교
관상동맥질환과 대조군의 생화학적 지표는 Table 2와 같다.

총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤은 환자군과 대조군 사이에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

저밀도지단백 콜레스테롤은 환자군과 대조군에서 각각 135.4 ± 36.4 mg/dl와 121.1 ± 37.1 mg/dl로 환자군에서 높았고($p = 0.033$), Lp(a)는 각각 32.9 ± 23.6 mg/dl와

Table 1. Clinical characteristics of study patients

Parameter	Control (n = 58)	Patients (n = 98)	P-value
Sex (M : F)	0.83 : 1	2.5 : 1	0.001
Age (Year)	52.6 ± 9.7	58.0 ± 10.0	0.002
BMI (kg/M ²)	25.0 ± 2.9	24.4 ± 2.7	NS
Smoking	34.5%	53.5%	0.035
Diabetes	6.0%	19.4%	0.042
Hypertension	43.1%	44.9%	NS

Table 2. Biochemical characteristics of study patients

Parameter	Control (n = 58)	Patients (n = 98)	P-value
TC(mg/dl)	192.4 ± 36.2	202.6 ± 38.9	NS
TG(mg/dl)	169.5 ± 85.3	159.3 ± 70.0	NS
HDL-C(mg/dl)	36.5 ± 7.3	35.4 ± 8.9	NS
LDL-C(mg/dl)	121.1 ± 37.1	135.4 ± 36.4	0.033
Lp(a)(mg/dl)	23.9 ± 20.5	32.8 ± 23.6	0.020
Fibrinogen(mg/dl)	312.9 ± 107.2	380.6 ± 124.0	0.003

Table 3. Correlation between biochemical parameters in study patients

Parameters	Lp(a)	Fibrinogen	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Lp(a)(mg/dl)	1.00	0.23*	0.23*	0.01	0.17	0.28**
Fibrinogen(mg/dl)	0.23*	1.00	0.06	-0.17	0.02	0.11
TC(mg/dl)	0.23*	0.06	1.00	-0.04	0.13	0.91**
TG(mg/dl)	-0.09	-0.11	0.22*	1.00	-0.28*	-0.12
HDL-C(mg/dl)	-0.02	-0.05	0.13	-0.03	1.00	0.02
LDL-C(mg/dl)	0.28**	0.11	0.92**	-0.02	0.02	1.00

* $p < 0.01$ ** $p < 0.001$

Lp(a) : Lipoprotein(a)

TC : Total cholesterol

TG : Triglyceride

23.9 ± 20.5 mg/dl로 환자군에서 높았다($p = 0.020$).

섬유소원은 각각 380.6 ± 124.0 mg/dl와 312.9 ± 107.2 mg/dl로 환자군에서 대조군보다 유의하게 높았다($p = 0.003$).

3. 각 지표간의 상관관계

환자군에 있어서 생화학적 지표간의 상관관계는 Table 3과 같다.

섬유소원은 Lp(a)를 제외한 다른 지수와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. Lp(a)는 섬유소원($R = 0.23$, $p < 0.01$), 총 콜레스테롤($R = 0.22$, $p < 0.01$), 저밀도지단백 콜레스테롤($R = 0.28$, $p < 0.001$)과 정상관계를 보였다.

4. Multiple stepwise logistic regression analysis를 통한 위험인자

Multiple stepwise logistic regression analysis한 결과 섬유소원의 높은 혈중농도, 고령, 남자가 관상동맥질환의 독립된 위험인자인것으로 밝혀졌다.

고 찰

구미에서 관상동맥질환에 의한 사망은 매우 높으며 미국의 경우 이 질환에 의한 사망률이 전체 사망률의 50%를 차지할 정도로 주요 사망원인이다⁷⁾. 국내에서도 1990년도 통계청의 발표에 따르면⁸⁾ 우리나라의 사망원인중 관상동맥질환을 포함한 동맥경화와 관련되는 순환기계질환이 전체 사망률 1위로 나타났으며 이것은 점차 서구형의 심장, 혈관계 질환을 닮아가는 추세로 생각된다.

본 연구에서 급성 심근경색환자와 이형 협심증환자를 제외한 이유는 급성 심근 경색의 발작후에 혈청지질들이 첫 24시간동안은 큰 변동이 없으나⁹⁾, 이 후 혈청 지질치가 변화하기 때문에 해석에 오류가 있을수 있기 때문이

며¹⁰⁾ 이형 협심증의 경우 병인이 다른 관상동맥질환과 다르기 때문이다.

관상동맥질환을 일으키는 주요 위험인자로 혈청 콜레스테롤과 고혈압, 흡연을 들 수 있는데 이외에 당뇨, Lp(a), 비만등도 위험인자로 보고되고 있으며 최근 혈중 섬유소원, 구리, 아연, 요산등도 위험인자라는 보고가 있다^{2,11-19)}. 그러나 국내에서는^{5,20,28)} 대부분이 몇 가지 위험인자에 대한 후향적 연구이고 섬유소원에 대한 보고는 없다.

본 연구에서 임상특징을 보면 관상동맥환자군은 대조군에 비해 남자의 비율이 많았고 이는 기존연구와도 일치한다. 또한 환자군은 위험인자인 당뇨와 흡연력의 비율은 높았지만 고혈압의 병력은 차이가 없어 기존의 보고와 다른 결과를 보였는데^{2,21)} 이는 대조군의 고혈압의 빈도가 40%로 높은것을 감안하면 대조군이 정상군을 대변하지 못했기 때문으로 생각된다.

혈청의 생화학적 지표중에서 지질군은 환자군에서 저밀도지단백 콜레스테롤, Lp(a)의 혈중농도만이 유의하게 높았다^{4,13,14,22)}. 총 콜레스테롤, 중성지질, 고밀도지단백 콜레스테롤의 혈중농도는 양 군 사이에 차이가 없었으며 이는 기존의 국내 보고와는 상반된 조건이나 실제 임상적 경험과 부합되는 소견으로 향후 잘 조절된 대상군을 이용하여 연구해 봐야 할 것으로 사료 된다.

Lp(a)는 저밀도지단백 콜레스테롤과 apolipoprotein(a)로 구성되어 있고, apolipoprotein(a)의 구조는 plasminogen과 유사하나 plasminogen 고유의 기능은 가지고 있지 않으며, 이런 구조적 특징으로 인해 혈전용해제제의 방해 물질로 작용한다²⁵⁾.

그리고 Lp(a) 자체 혹은 그 유도체가 혈관 평활근의 증식을 촉진 시키거나, 직접 세포의 구성물질의 합성을 증가시킴으로써 죽상동맥 경화를 유발한다는 보고도 있다²⁶⁾. Genest등이 Lp(a)가 관상동맥질환의 위험인자라고 보고하였고, 국내에도 많은 보고가 있어왔으나^{14,26,27)} 아직 이견이 있다³⁰⁾.

Lp(a)의 혈중농도는 다른 지질이나 지단백과는 달리 식이요법, 니코틴산을 제외한 일반적인 지질 강하제, 그 외의 여러가지 환경적 인자에 영향을 받지 않는것으로 알려져 왔으며 Maeda등은 Lp(a)가 급성 반응양 물질(acute phase reactant)로 작용한다고 주장 하였다²⁹⁾. Genest등과 Zhang등은 성별, 당뇨및 고혈압의 유무, 흡연의 정도와 총 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테

롤, 중성지질등과 관련이 없다고 하였으나 국내의 보고에 의하면 총 콜레스테롤의 혈중농도가 높은 경우에서, 총 콜레스테롤의 혈중농도가 증가함에 따라 Lp(a)의 혈중농도가 증가한다는 보고도 있고³⁰⁾, 상반된 보고도 있다²⁷⁾. 본 연구에서도 Lp(a)의 혈중농도는 환자군이 $32.8 \pm 23.6 \text{mg/dl}$ 이고 대조군이 $23.9 \pm 20.5 \text{mg/dl}$ 로서 환자군에서 유의하게 높았으나 이전의 보고와 같이 총 콜레스테롤, 저밀도단백 콜레스테롤의 혈중농도와 상관관계를 보였으며 Multiple stepwise logistic regression analysis 결과 관상동맥질환의 독립적인 위험인자는 아닌것으로 생각된다.

간에서 생성되는 섬유소원은 340kDa의 분자량을 가진 당단백이며 반감기는 4일이다. 섬유소원은 트롬빈과의 상호작용을 통해 섬유소펩티드의 제거와 섬유소를 중합화, 안정화 시키는 역할을 하는 물질이며, 이외에도 급성 반응양 물질(acute phase reactant)의 역할을 한다. 또한 동물 실험에서 트롬빈, prostaglandin E1등이 섬유소원의 생성을 촉진시킨다는 보고가 있다³¹⁾.

섬유소원의 혈중농도는 혈액점도와 적혈구의 변형에 중요한 역할을 하여 뇌졸중과 심혈관계 사망률에 영향을 미친다고 알려져 왔다³⁸⁾. 그 후 대규모 역학적 연구를 통해 관상동맥질환과의 연관성에 대해 조사 하였는데 Kannel등은 섬유소원의 혈중농도가 높을수록 관상동맥질환의 독립적 위험 인자이고 고혈압, 당뇨, 흡연과 상관이 있으며 총 콜레스테롤치와는 관계가 없다고 보고하였고^{16,33)}, Charvat등은 당뇨병을 가진 환자군에서 섬유소원의 혈중농도가 높은 경향이 있으며 대혈관 합병증의 중요한 위험인자가 된다고 보고하였다³²⁾. 이 외에도 여러 연구자들이 섬유소원이 관상동맥질환의 위험인자라고 보고하였다³⁴⁻³⁷⁾.

본 연구에서도 섬유소원의 혈중농도는 환자군이 $380.6 \pm 124.0 \text{mg/dl}$ 이고 대조군이 $312.9 \pm 107.2 \text{mg/dl}$ 로서 환자군에서 유의하게 높았고 다른 임상및 생화학적인 지표들과는 상관없이 Lp(a)와 상관관계를 보이고 있으며 Multiple stepwise logistic regression analysis 결과 관상동맥질환의 독립적인 위험인자로 생각되었다.

이전의 연구결과와는 달리 Lp(a)의 혈중농도가 환자군에서 유의하게 높았지만 독립적인 위험인자가 되지 않은 이유는 Lp(a)와 섬유소원 두 물질간에 정상관관계가 있으므로 독립적 위험인자인 섬유소원의 혈중농도가 증가함에 따라 Lp(a)의 혈중농도가 증가하는것으로 생각

된다. 그러나 두 물질이 모두 급성 반응양 물질로 작용하여 증가되었을 수 있으므로 추후의 연구가 필요할 것이다.

이상에서 한국인에 있어서는 혈중지질의 이상보다는 혈액응고와 관련있는 섬유소원의 혈중농도가 관상동맥질환의 발병에 중요한 역할을 하고 있는것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

국내에서 관상동맥질환의 위험인자들에 대한 보고는 많으나 대부분 후향적 연구이거나 소수의 변수만을 연구하였고 혈전 형성에 관련된 섬유소원에 대한 보고가 없어 기왕의 위험인자들을 포함하여 한국인에 있어서 관상동맥질환의 위험인자들을 밝혀보고자 하였다.

방 법 :

1993년 11월부터 1994년 4월까지 관상동맥혈관조영술을 실시한 156명을 대상으로 관상동맥혈관조영술상 1개 이상의 관상 동맥이 50% 이상의 유의한 협착을 보인 환자를 환자군으로 하였고, 관상 동맥혈관조영술상 정상과 50% 이하의 경미한 협착을 보인 58명을 대조군으로 하여 섬유소원을 포함한 여러가지 임상 및 생화학적 지표를 비교하였다.

결 과 :

1) 환자군에서 남성의 비율($p < 0.05$), 연령($p < 0.05$), 흡연력($p < 0.05$), 당뇨병의 병력($p < 0.05$)의 비율이 대조군보다 유의하게 높았다.

또한 저밀도단백 콜레스테롤의 혈중농도($p < 0.05$), Lp(a)의 혈중농도($p < 0.05$), 그리고 섬유소원의 혈중농도($p < 0.05$)가 환자군에서 대조군보다 유의하게 높았다.

2) 섬유소원은 Lp(a)와 유의한 정상관계를 보였다. Lp(a)는 혈중 지질군(총 콜레스테롤, 저밀도단백 콜레스테롤)과 유의한 정상관계를 가지고 있다.

3) 본 연구의 자료를 Multiple stepwise logistic regression analysis 결과 높은 섬유소원의 혈중농도, 고령, 남자가 한국인에서 관상동맥에 유의한 협착을 가진 관상동맥질환의 독립적 위험인자들로 밝혀졌다.

결 론 :

관상동맥질환의 위험인자로서 서구와는 달리 죽상동맥경화에 관련되는 지질의 이상보다는 혈전형성에 중요

한 섬유소원이 한국인에서 관상동맥을 일으키는 위험인자로 더 중요할것으로 생각되었다. 또, Lp(a)는 관상동맥질환에서 혈중농도가 높았으나 독립적 위험인자는 아닌것으로 생각된다.

References

- 1) American Heart Association. 1991 Heart and Stroke Facts. Dallas, American Heart Association, 1991
- 2) Kannel WB, Dawber TR, Kagen A, Revotskle N, Stokes J : Factors of risk in development of coronary heart disease-six year follow-up experience : the Framingham Study. *Ann Intern Med* 55 : 33, 1961
- 3) Multiple risk factor intervention trial research group : Multiple risk factor intervention trial : Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 248 : 1465, 1982
- 4) 조재화 · 권혁문 · 임상욱 · 박현영 · 이은직 · 장양수 · 김경래 · 김현승 · 김정오 · 송경순 : 관상동맥질환에서 Lipoprotein(a). *대한내과학회지* 44 : 435, 1993
- 5) 권석운 · 김진규 · 송정환 · 조한익 · 김상인 · 채범석 · 박영배 : 한국인 관상동맥 질환의 생화학적 진단지표에 관한 연구. *대한임상병리학회지* 10 : 1, 1990
- 6) 한세환 · 정일권 · 김기업 · 문종호 · 박찬욱 · 신승호 · 양동호 · 김순길 · 홍세용 : 관동맥 질환에서 혈중 Lipoprotein(a)의 농도. *대한내과학회지* 44 : 440, 1993
- 7) Stern MP : The recent decline in ischemic heart disease mortality. *Ann Intern Med* 91 : 630, 1979
- 8) 통계청 : 1990년 사망원인 통계 년보 11 : 12, 1991
- 9) Gore JM, Goldberg RJ, Matsumoto AS, Castelli WP, McNamara PM, Dalen JE : Validity of serum total cholesterol level obtained within 24 hours of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 54 : 772, 1984
- 10) Tan MH, Wilmschurst EG, Gleason RE, Soeldner JS : Effect of posture on serum lipids. *N Engl J Med* 289 : 416, 1973
- 11) American Diabetes Association : Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes care* 12 : 573, 1989
- 12) Cabin HS, Robert WC : Relation of serum total cholesterol and triglyceride levels to the amount and ex-

- tent of coronary arterial narrowing by atherosclerotic plaque in coronary heart disease. *Am J Med* 73 : 227, 1982
- 13) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kannel WB : Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA* 256 : 2835, 1986
 - 14) Genest J Jr, Jenner JL, Mcnamara JR, Silberman SR, Wilson PW, Schaefer EJ : Prevalance of lipoprotein (a) excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 67 : 1039, 1991
 - 15) Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, Hennes MI, Wilson CR, Gustafson AB, Kissebah AH : Adiposity, fat distribution and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 110 : 867, 1989
 - 16) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB : Fibrinogen and risk of cardiovascular disease : The Framingham study. *JAMA* 258 : 1183, 1987
 - 17) Klevay LM : The role of copper, zinc and other chemical elements in ischemic heart disease : Metabolism of trace metals in man, Vol 1. Boca Raton, FL, CRC press, p129, 1984
 - 18) Weintraub WS, Klein LW, Seelaus PA, Agarwal JB, Helfant RH : Importance of total life consumption of cigarettes as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 55 : 669, 1985
 - 19) Brand FN, McGee DL, Kannel WB : Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease : The Framingham study. *Am J Epidemiol* 121 : 11, 1985
 - 20) 박금수 · 이응구 · 조승연 · 심원흠 · 정남식 · 장양수 · 최경훈 : 한국인 관상동맥 질환에서 혈청지단백의 변화에 관한 연구. *순환기* 16 : 531, 1986
 - 21) Macmahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J : Blood pressure and coronary artery disease : Part I, prolonged differences in blood pressure : Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335 : 765, 1990
 - 22) Scanu AM, Lawn RM, Berg K : Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Annals of internal medicine* 115 : 209, 1991
 - 23) Miller GJ, Miller NE : Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet* 1 : 16, 1975
 - 24) Gordon T, Castelli WP, Kannel WB, Dawber TR : High-density lipoprotein as a prospective factor against coronary artery disease : The Framingham study. *Am J Med* 62 : 707, 1977
 - 25) Loscalzo J, Weinfeld M, Fless G, Scanu AM : Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activator. *Atherosclerosis* 10 : 240, 1990
 - 26) Farmer JA, Goyyo AM Jr : Risk factors for coronary artery disease. In : Braunwald E ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine* 4th ed. p1128, Philadelphia, WB Saunders Co, 1992
 - 27) 박현영 · 김한수 · 권혁문 · 장양수 · 조승연 · 김현승 : 관상동맥질환에서 Lp(a)의 임상적 의의. *순환기* 23 : 542, 1993
 - 28) 박창규 · 김영훈 · 서홍석 · 심완주 · 오동주 · 노영무 · 박정의 : 관상동맥질환에서 혈중지질 및 Lipoprotein(a)에 관한 연구. *순환기* 23 : 634, 1993
 - 29) Maeda S, Abe A, Seishima M : Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 78 : 145, 1989
 - 30) 김치정 · 장학철 · 김한수 · 민용기 · 신현호 · 한인권 : Lipoprotein(a)의 농도에 영향을 미치는 질환 및 인자에 관한 연구. *한국지질학회지* 1 : 65, 1991
 - 31) Bithell TC : Blood coagulation : Wintrobe's clinical hematology. Malvern, Pennsylvania, Lea & Febiger Co, p570, 1993
 - 32) Charvat J, Andel M : The relationship between the levels of Fibrinogen, Plasminogen, α_2 antitripsin, α_2 macroglobulin and development of macrovascular complications in type I diabetes. *당뇨병* 16 : 229, 1992
 - 33) Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ : Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Annals of Epidemiol* 2(4) : 457, 1992
 - 34) Friesewinkel O, Marbet GA, Ritz R : Factor VII and protein-C markers are no prognostic indicators in acute coronary heart disease. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 123(3) : 82, 1993
 - 35) Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J : Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arteriosclerosis & Thrombosis* 14(1) : 54, 1994
 - 36) Kelleher CC : Plasma fibrinogen and factor VII as risk factors for cardiovascular disease. *Eu J of Epidemiol* 8 Suppl 1 : 79, 1992
 - 37) Lee AJ, Smith WC, Lowe GD, Tunstall-Pedoe H : Plasma fibrinogen and coronary risk factors : The Scottish Heart Health Study. *J of Clin Epidemiol* 43

- (9) : 913, 1990
- 38) Lee AJ, Lowe GD, Woodward M, Tunstall-Pedoe H : *Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history : The Scottish Heart Health Study. Brit Ht J* 69(4) : 338, 1993