

## 하지의 동맥경화성 말초혈관질환에서의 혈중 Lipoprotein(a)농도\*

서울대학교 의과대학 내과학교실

최성주 · 박영배 · 한기훈 · 김효수 · 오병희 · 이명목 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

### Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease of Lower Extremities

Sung Joo Choi, M.D., Young Bae Park, M.D., Ki Hoon Han, M.D.,  
Hyo Soo Kim, M.D., Byung Hee Oh, M.D., Myoung Mook Lee, M.D.,  
Yun Shik Choi, M.D., Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital,  
Seoul, Korea*

**Background** : Lipoprotein(a)(Lp(a)) is known as an independent risk factor of the coronary artery disease(CAD). However, it is not clear whether the level of the Lp(a) is elevated in the presence of atherosclerotic peripheral vascular disease(PVD) of lower extremities.

**Materials and Methods** : Considering high prevalence of the coronary artery disease in PVD, the association between the serum level of Lp(a) and the presence of PVD was investigated by comparing Lp(a) level in PVD patients with CAD(PVD+CAD group, N=15), PVD patients without CAD(PVD-CAD group, N=12), and control group who had normal coronary angiograms and no clinical evidence of PVD(Control group, N=22). In all PVD patients coronary angiograms were performed simultaneously with peripheral angiograms. Clinical characteristics, lipid profiles and the level of lipoprotein(a) were compared between two PVD groups. The serum level of Lp(a) was measured with ELISA technique.

**Results** : Serum levels of lipoprotein(a) in patients with PVD as a whole( $20.4 \pm 18.7$ mg/dl, mean standard deviation) were not significantly higher than those in control group( $14.9 \pm 10.5$  mg/dl). In patients with PVD and CAD, the levels were significantly higher( $27.0 \pm 20.2$ mg/dl) than those in patients with PVD but without CAD( $12.2 \pm 13.3$ mg/dl). There was no significant difference between two groups with PVD in age, sex, association of hypertension, smoking, and other lipid profiles.

**Conclusions** : Lipoprotein(a) level might not be related to the presence of PVD, but rather associated with CAD.

**KEY WORDS** : Lipoprotein(a) · Lp(a) · Peripheral vascular disease · Coronary artery disease.

\*본 논문은 1993년도 서울대학교병원 임상연구비의 지원에 의한 결과임.

## 서 론

Lipoprotein(a)는 저비중지단백(low density lipoprotein : LDL)과 그 지방조성이 비슷하며, 아포단백으로는 Apolipoprotein(a)라는 특징적인 아포단백이 있는 지단백으로서 여러 역학적, 임상적 연구결과 동맥경화(arterogenesis)와 혈전형성(thrombogenesis)에 관계가 있으며<sup>1,2)</sup>, 특히 관상동맥 질환에서의 독립적인 위험 인자라는 사실이 알려짐으로서 최근 대단한 관심을 불러 일으키고 있다<sup>3-6)</sup>. 그러나, 같은 동맥경화가 원인이 되는, 하지의 동맥경화성 말초혈관질환(atherosclerotic peripheral vascular disease of lower extremities)과 Lipoprotein(a)의 관련성은 아직 분명하지 않다.

하지의 동맥경화성 말초혈관질환과 Lipoprotein(a)의 관련성을 알아 보기 위해서는 이미 깊은 연관이 있다고 알려진 관상동맥 질환에 의한 영향을 배제해야 하는데, 하지의 동맥경화성 말초혈관질환 환자의 약 60%에서 관상동맥 질환이 병발하고 있으며, 증상이나 휴식시 심전도 등 임상적인 방법만으로는 관상동맥 질환 유무를 알 수 없는 경우가 많아<sup>7,8)</sup>, 동맥경화성 말초혈관질환 환자에서 관상동맥 질환이 있는지 여부를 정확히 알기 위해서는, 증상이나 휴식시 심전도 만으로는 불충분하며 관상동맥 조영술이 꼭 필요하다. 그러나, 하지의 동맥경화성 말초혈관질환과 Lipoprotein(a)의 관련성에 관한 연구들 중에 관상동맥 조영술을 이용하여 관상동맥 질환에 의한 영향을 배제한 보고는 국내 및 외국에 없는 실정이다. 이에 저자들은 하지의 동맥경화성 말초혈관질환 환자에서 전향적으로, 말초혈관 조영술과 관상동맥 조영술을 동시에 시행하고 이 환자들에서의 혈청 Lipoprotein(a)의 농도를 측정하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 1991년 4월부터 1993년 4월까지 서울대학교병원에 입원한 하지의 동맥경화성 말초혈관질환이 의심이 되어 말초혈관 조영술을 시행할 예정인 환자들 중에서, 말초혈관 조영술 결과 다른

원인에 의한 말초혈관질환으로 생각되었던 환자들과 혈청 Lipoprotein(a)의 농도에 영향을 줄 수 있는 간 질환(Hepatic disease), 신 질환(Renal disease)<sup>9,10)</sup>, 당뇨병, 갑상선 질환<sup>11)</sup>과 같은 내분비 질환, 자가면역성 질환, 입원 당시 술이나 간기능에 영향을 주는 약을 복용한 환자들을 제외한, 27명의 환자(남자 27명, 평균 연령  $62.3 \pm 7.47$ , 범위 44~72)를 환자군으로 삼았다. 대조군으로는 같은 기간 동안 임상적으로 말초혈관질환의 증거가 없는 사람으로서 관상동맥 조영술 결과 정상이었던 35세 이상의 남자들(평균 연령  $56.9 \pm 9.97$ , 범위 39~73)로 22명이 포함되었다. 환자군에서의 동맥경화성 말초혈관질환의 진단은 병력과 이학적 소견, 그리고 말초혈관 조영술에 근거하였고, 모든 환자에서 말초혈관 조영술을 시행하는 날에 관상동맥 조영술을 동시에 시행하였다.

대조군과 환자군에서의 혈청 Lipoprotein(a)의 농도와 다른 지질 및 지단백의 혈청 농도를 비교하고, 환자군에서는 관상동맥 질환의 유무에 따라 1) 관상동맥 질환이 있는 동맥경화성 말초혈관질환 환자군(PVD+CAD)과 2) 관상동맥 질환이 없는 동맥경화성 말초혈관질환 환자군(PVD-CAD)의 두 군으로 나누어, 두 군에서의 Lipoprotein(a)의 혈중 농도와 다른 위험 인자들도 비교하여 보았다.

### 2. 말초혈관조영술 및 관상동맥 조영술

말초혈관 조영술을 시행하는 날에 대퇴동맥(femoral artery)이나 상완동맥(brachial artery)에 Seldinger 방법으로 천자를 하여 먼저 관상동맥 조영술을 시행하고 말초혈관 조영술을 시행하였다. 관상동맥 조영술은 Judkins 방법으로 시행하였고, 의의있는 관상동맥 질환의 존재는 관상동맥 조영술 결과 50%이상의 고정적 관동맥 협착이 있었던 경우로 정의하였다.

말초혈관 조영술 결과 각 분절은 대동맥, 좌우 총장골동맥(common iliac artery), 좌우 외장골동맥(external iliac artery), 좌우 내장골동맥(internal iliac artery), 좌우 천대퇴동맥(superficial femoral artery), 좌우 심대퇴동맥(deep femoral artery)를 근위부로 정의하고, 그 원위부에 있는 슬와동맥(popliteal artery), 후경골동맥(posterior tibial artery), 전경골동맥(anterior tibial artery), 비골동맥(peroneal artery)

등을 원위부로 정의하였다. 내경의 협착없이 정상적인 부분을 0, 50%미만의 협착을 1, 75%미만의 협착을 2, 99%이하의 협착을 3, 완전폐색된 경우를 4로하여 각각의 분절에서 가장 높은 점수를 그 분절의 말초혈관점수(Peripheral Artery Score)라고 정의하였으며, 근위부 분절들의 말초혈관점수의 합을 근위부 말초혈관점수(Proximal Peripheral Artery Score), 원위부 분절들의 말초혈관점수의 합을 원위부 말초혈관점수(Distal Peripheral Artery Score), 근위부와 원위부 말초혈관점수의 합을 총 말초혈관점수(Total Peripheral Artery Score)로 정의하여 분석하였다.

### 3. 채혈과 혈청 지질 및 지단백의 측정

채혈은 14시간 이상의 공복 후에 환자가 10분 이상 누운 상태에서 시행되었다. 채혈 후 2시간 이내에 저속 원심 분리로 혈청을 분리한 후에 영하 70도 상태로 측정 시까지 보관하였다. 혈청 총 콜레스테롤(total cholesterol)은 콜레스테롤 산화제 효소 방법(cholesterol oxidase enzymetic method), 총 중성지방(total triglyceride)는 글리세롤 산화제 효소 방법(glycerol oxidase enzymetic method), 고비중 지단백(HDL cholesterol)은 dextran sulfate-MgCl<sub>2</sub> 침전법으로 측정하였으며<sup>12)</sup>, 저비중 지단백(LDL cholesterol)은 Friedwald formula로 계산하였다<sup>13)</sup>. 아포지단백 A-I과 B(apolipoprotein A-I, B)는 immunonephelometric methods로 측정하였다.

### 4. 혈청 Lipoprotein(a)의 측정

Lipoprotein(a)는 김 등<sup>4)</sup>이 보고했던 competitive polyclonal antibody based enzyme linked immuno-

sorbent assay 법을 이용하여 정량하였다.

### 5. 자료분석 및 통계처리

SPSS statistical package를 이용하여 두 군 사이의 비교에는 Mann-Whitney U Wilcoxon rank sum test와 Chi-square test를 이용하였다. P 값이 0.05 이하일 때 통계적으로 의미있다고 해석하였다.

## 결 과

#### 1. 관상동맥 조영술 결과

관상동맥 조영술 결과 27명의 환자군 중에서 의미있는 관상동맥 질환이 있었던 환자는 15명(56%) 였으며 관상동맥 질환이 없었던 환자는 12명이었다. 흉통이 있거나 심전도상 Q파가 있는 경우에는 임상적으로 관상동맥 질환을 의심하였고, 임상적으로는 12명의 환자에서 관상동맥 질환이 있을 것으로 생각되었다. 그러나, 관상동맥 조영술 결과, 이들 중 2명에서는 실제로는 의미있는 관상동맥 질환이 없었고, 임상적으로 관상동맥 질환이 의심되지 않았던 15명 중 5명(33%)에서 의미있는 관상동맥 질환이 있었다.

#### 2. 환자군과 대조군의 비교(표 1)

Lipoprotein(a)의 혈중 농도는 전체 동맥경화성 말초혈관질환 환자들에서  $20.4 \pm 18.7$ mg/dl(mean  $\pm$  standard deviation)로 대조군의  $14.9 \pm 10.5$ mg/dl 보다 높게 나왔지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. Lipoprotein(a)의 혈중 농도가 30mg/dl 이상인 환자 수도 환자군에서 높았지만 통계적인 의미는 없었다(그림 1).

Table 1. Comparison between control and patient group

	Control(N=22)	Patients(N=27)	p
Age(year)	57.0 $\pm$ 10.2	62.3 $\pm$ 7.47	0.080
(range)	(39-73)	(44-72)	
Lipoprotein(a)(mg/dl)	14.9 $\pm$ 10.5	20.4 $\pm$ 18.7	0.856
Apolipoprotein A1(mg/dl)	119 $\pm$ 13.7	94.5 $\pm$ 30.2	0.0005*
Apolipoprotein B(mg/dl)	97.4 $\pm$ 19.7	86.8 $\pm$ 31.2	0.051
Total Cholesterol(mg/dl)	190 $\pm$ 28.	181 $\pm$ 52.0	0.501
Triglyceride(mg/dl)	143 $\pm$ 56.0	142 $\pm$ 77.8	0.622
HDL Cholesterol(mg/dl)	36.7 $\pm$ 5.88	38.0 $\pm$ 10.3	0.725
LDL Cholesterol(mg/dl)	125 $\pm$ 27.4	115 $\pm$ 43.6	0.439
Lipoprotein(a) $\geq$ 30mg/dl	3(13.6%)	7(25.9%)	0.147

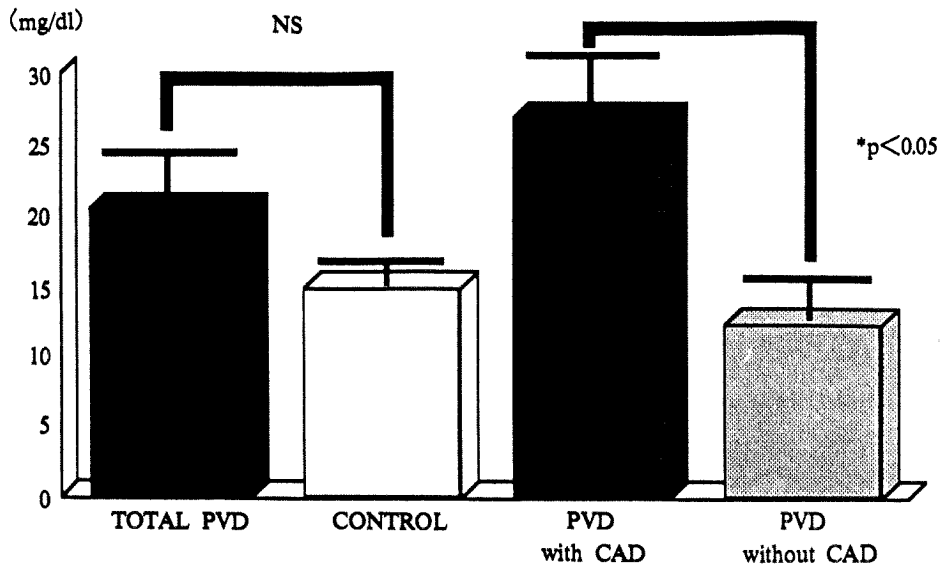


Fig. 1. Serum Lp(a) concentration.

Apolipoprotein A-I 이외의 다른 지질 및 지단백의 혈청 농도(cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, Apolipoprotein B)는 두 군 사이에 의미있는 차이는 없었다.

### 3. 임상적으로 관상동맥 질환의 유무를 판정했을 때의 관상동맥 질환의 유무에 따른 환자군에

#### 서의 비교(표 2)

흉통이나 안정시 심전도를 이용하여 임상적으로 관상동맥 질환이 의심된 동맥경화성 말초혈관질환 환자군에서의 Lipoprotein(a)의 혈청 농도는  $23.1 \pm 17.8$ mg/dl로, 관상동맥 질환이 의심되지 않았던 동맥경화성 말초혈관질환 환자들의  $18.2 \pm 19.8$ mg/

Table 2. Comparison of risk factors in patient with peripheral vascular disease, presence of the coronary artery disease determined by clinical findings(chest pain or resting ECG)

Based on Clinical Diagnosis	PVD with CAD(N=12)	PVD without CAD(N=15)	p
Age(year)	64.3 $\pm$ 5.28	60.7 $\pm$ 8.68	0.20
Hypertension(%)	3(25.0%)	4(26.7%)	0.46
Smoking(%)	12(100%)	14(93.3%)	0.19
Pack · year	42.8 $\pm$ 14.9	45.2 $\pm$ 22.7	0.60
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.4 $\pm$ 3.12	20.9 $\pm$ 2.77	0.75
CAD on CAG	10(83.3%)	5(33.3%)	0.005*
Lipoprotein(a)(mg/dl)	23.1 $\pm$ 17.8	18.2 $\pm$ 19.8	0.26
Apolipoprotein A1(mg/dl)	99.5 $\pm$ 35.0	90.6 $\pm$ 26.4	0.53
Apolipoprotein B(mg/dl)	83.8 $\pm$ 23.6	89.2 $\pm$ 36.8	0.85
Total cholesterol(mg/dl)	188 $\pm$ 43.8	176 $\pm$ 58.7	0.75
Triglyceride(mg/dl)	134 $\pm$ 46.2	148 $\pm$ 97.3	0.81
HDL cholesterol(mg/dl)	40.3 $\pm$ 10.4	36.2 $\pm$ 10.2	0.12
LDL cholesterol(mg/dl)	120 $\pm$ 42.2	111 $\pm$ 45.8	0.61
Lipoprotein(a) $\geq$ 30mg/dl	4(33.3%)	3(20.0%)	0.22

PVD with CAD : Peripheral vascular disease with coronary artery disease

PVD without CAD : Peripheral vascular disease without coronary artery disease

BMI : Body mass index(Weight/Height<sup>2</sup>) CAD on CAG : Coronary artery disease on coronary angiogram

Table 3. Comparison of risk factors in patient with perheral vascular disease, presence of the coronary artery disease determined by coronary angiogram

Based on CAG	PVD with CAD(N=15)	PVD without CAD(N=12)	p
Age(year)	63.1±5.80	61.3±9.33	0.71
Hypertension(%)	3(20%)	4(33.3%)	0.22
Smoking(%)	15(100%)	11(91.7%)	0.13
Pack·year	41.5±13.7	47.6±25.1	0.98
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.5±2.39	21.8±3.30	0.22
Clinically Suspected CAD	10(66.7%)	2(16.7%)	0.005*
Lipoprotein(a)(mg/dl)	27.0±20.2	12.2±13.3	0.03*
Apolipoprotein A1(mg/dl)	89.0±26.2	101.4±33.6	0.41
Apolipoprotein B(mg/dl)	85.3±26.3	88.8±36.7	0.94
Total Cholesterol(mg/dl)	184 ±40.7	178 ±65.3	0.79
Triglyceride(mg/dl)	131 ±63.4	156 ±93.9	0.49
HDL Cholesterol(mg/dl)	36.7±9.46	39.8±11.5	0.68
LDL Cholesterol(mg/dl)	121 ±33.6	107 ±54.3	0.45
Lipoprotein(a)≥30mg/dl	6(40.0%)	1(8.3%)	0.03*

PVD with CAD : Peripheral vascular disease with coronary artery disease

PVD without CAD : Peripheral vascular disease without coronary artery disease

BMI : Body mass index(Weight/Height<sup>2</sup>)

Clinically Suspected CAD : Coronary artery disease on suspected by cilnical findings

dl에 비하여 높았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. Lipoprotein(a)의 혈중 농도가 30mg/dl 이상인 환자 수도 두 군 사이에 차이가 없었다. 두 군에서 연령, 성별, 고혈압, 흡연량, 다른 혈중 지질 및 지단백 농도 역시 차이가 없었다.

#### 4. 관동맥 조영술로 관상동맥 질환의 유무를 판정했을 때의 관상동맥 질환의 유무에 따른 환자군에서의 비교(표 3)

관상동맥 조영술 결과 관상동맥 질환이 있는 하지의 동맥경화성 말초혈관질환 환자들에서의 Lipoprotein(a)의 혈중 농도는 27.0±20.2mg/dl로 관상동맥 질환이 없는 동맥경화성 말초혈관질환 환자들의 12.2±13.3mg/dl에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다(그림 1). Lipoprotein(a)의 혈중 농도가 30mg/dl 이상인 환자 수도 관상동맥 질환이 있는 환자군에서 의미있게 높았다. 관상동맥 질환이 없는 동맥경화성 말초혈관질환 환자의 Lipoprotein(a)의 값은 오히려 대조군의 값과 비슷하였다. 두 군에서 Lipoprotein(a)의 분포는 그림 2와 같았다. 두 군에서 연령, 성별, 고혈압, 흡연량, 다른 혈중 지질 및 지단백 농도는 차이가 없었다. 두 군 사이에서 말초혈관 조영 소견 상 동맥경화성 변화를

보인 분절 수나 위치에도 차이가 없었다(표 4).

요약하면, 관상동맥 질환이 같이 있는 동맥경화성 말초혈관질환에서는 혈청 Lipoprotein(a) 농도가 높고, 관상동맥 질환이 없는 동맥경화성 말초혈관 질환에서는 혈청 Lipoprotein(a) 농도가 낮지만, 두 군 사이에 말초혈관 질환의 정도에는 차이가 없었다. 따라서 Lipoprotein(a)의 혈중 농도는 관동맥 조영술로 관상동맥 질환 유무를 판정하여 관상동맥 질환에 의한 영향을 배제하였을 때, 동맥경화성 말초혈관질환과는 의미있는 연관성은 없었으며, 오히려 관상동맥 질환의 유무와 연관이 있는 것으로 생각된다.

## 고 안

### 1. 동맥경화성 말초혈관질환에서의 관상동맥 질환

동맥경화성 말초혈관질환에서 관상동맥 질환이 흔히 병발한다고한 1960년도의 Mayo Clinic Study 이래<sup>14)</sup>, 동맥경화성 말초혈관질환 환자들을 대상으로 수술적 치료시 수술 시기 전후의 급성 심근 경색의 발생 빈도나 사망율이 높으며, 수술과 관

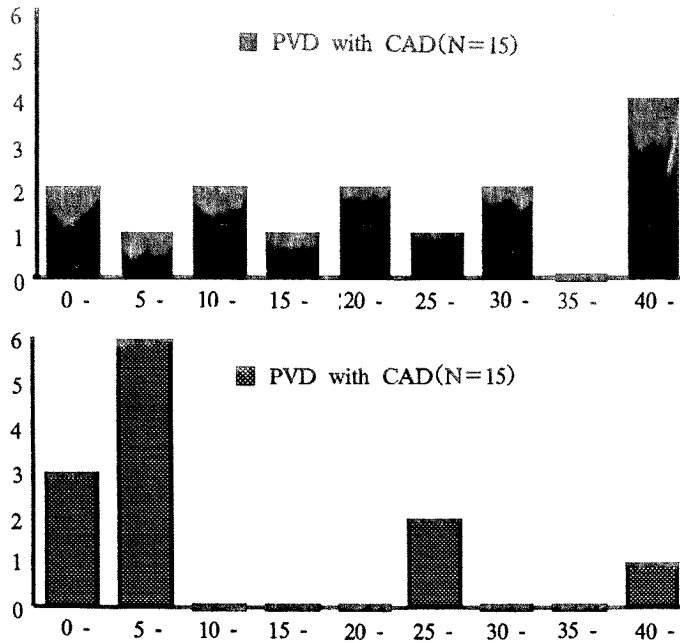


Fig. 2. Distribution of Lp(a).

Table 4. Results of the peripheral angiogram

	PVD with CAD (N=15)	PVD without CAD (N=12)	p
Proximal PAS*	11.3 ± 5.52	7.67 ± 4.53	0.17
Distal PAS	7.47 ± 5.40	7.50 ± 7.76	0.88
PAS	18.8 ± 9.30	15.2 ± 8.89	0.43

PVD with CAD : Peripheral vascular disease with coronary artery disease

PVD without CAD : Peripheral vascular disease without coronary artery disease

\*PAS : Peripheral artery score

계없어도 가장 중요한 사망 원인은 관상동맥 질환이라는 사실은 잘 알려져 있다<sup>7,8,15,16</sup>). 실제로 간헐적 파행(intermittent claudication)을 호소하는 환자가 관상동맥 질환이 있을 확률은 정상적인 사람의 4배이고, 이들 중 약 반수는 심장 질환 특히 관상동맥 질환으로 사망하게 된다<sup>17,18</sup>). Cleveland Clinic에서 1000명 이상의 말초혈관질환 환자를 대상으로 관상동맥 조영술을 시행했을 때, 약 60%의 환자에서 의미있는 관상동맥 질환이 병발 하고 있었으며, 증상이나 휴식시 심전도 등 임상적으로 관상동맥 질환을 의심할 수 없었던 환자의 37%에서도 관상동맥 질환이 있었다고 한다<sup>8</sup>).

그리고, 10000명 이상의 관상동맥 이외의 말초동맥 질환 환자를 모아서 정리한 Hertz의 논문에 의하면<sup>7</sup>), 복부 동맥류, 경동맥 질환, 하지의 말초혈관 질환 환자의 약 50%에서 관상동맥 질환이 공존하고 있었으며, 특히 하지의 말초혈관 질환의 경우 41%의 환자에서만 전형적인 흉통이나 안정시 심전도 등 임상적으로 관상동맥 질환을 의심할 수 있었으나, 실제로 관상동맥 조영술 결과 57%의 환자에서 관상동맥 질환이 있었음을 보고하고 있다. 그러나, 이러한 환자들은 흔히 다리의 통증으로

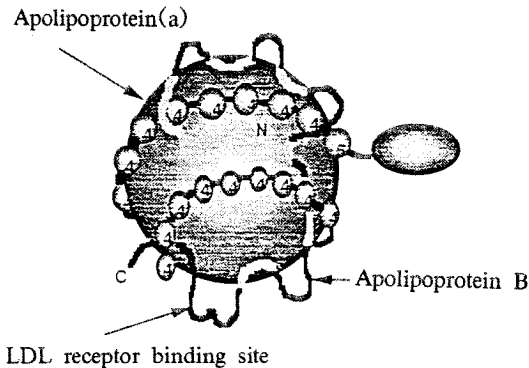


Fig. 3. Lipoprotein(a).

인한 운동 능력 저하가 있어, 관상동맥 질환의 전형적인 증상이 나타나는데 수가 많고, 관상동맥 질환의 진단에 이용되는 운동 부하 검사와 같은 비관혈적인 검사 시 충분한 부하를 줄 수 없는 경우가 대부분이다. 관상동맥 질환의 유무와 수술 시의 위험도를 알기 위한 방법으로 약물 부하에 의한 부하 검사들이 이용되기도 하는데, 비록 수술 시의 위험도와 심장의 기능 평가에는 도움이 될 수 있지만, 관상동맥 질환의 유무를 정확히 아는데 있어서는 약물 부하 검사 자체의 예민도가 약 80% 정도에 불과한 실정이다.

따라서, 본 연구에서와 같이 적은 수의 환자를 대상으로한 경우, 동맥경화성 말초혈관질환에서 관상동맥 질환이 있는지 여부와 그 정도를 정확히 알기 위해서는 전형적인 흉통, 안정시 심전도 등 임상적인 방법이나 비관혈적인 방법만으로는 불충분하며, 반드시 관상동맥 조영술이 필요하고, 또 대상 환자를 말초혈관 조영술이 예정인 환자로 하였기 때문에 말초혈관 조영술이 시행되는 같은 날에 관상동맥 조영술을 시행하여 환자의 부담을 줄이면서 환자의 치료 방침 설정과 예후 결정에 도움을 주고자 하였다. 일부 환자에서는 동맥경화성 말초혈관질환에 대한 수술 이전에 경피적 관상동맥 성형술이나 관상동맥 우회수술 등을 시행하여 수술 전후의 심혈관 합병증을 줄이고 장기 생존율을 높이고자 하였다.

## 2. 동맥경화성 말초혈관질환에서의 위험 인자와 혈중 지질 및 지단백의 역할

관상동맥 질환과 관상동맥 이외의 동맥경화성 혈관 질환에서의 위험 인자는 서로 다르다는 것은 오래전부터 생각되어 왔다. 동맥경화 자체가 여러 가지 요소의 복합적인 작용에 의해 진행되는 것을 고려하면 해부학적으로 차이가 큰 관상동맥과 말초혈관의 동맥경화의 형성과 진행에 있어서의 차이는 당연한 것인지도 모른다. 실제 하지의 동맥경화성 말초혈관질환과 관상동맥 질환 뿐만 아니라 경동맥 질환에서도 혈중 지질 및 지단백 등 위험 인자가 서로 다르다는 보고들도 있다<sup>19,20</sup>). 그러나, 관상동맥 질환보다 동맥경화성 말초혈관질환과 더 상관이 큰 위험 인자를 알아보는 데는 몇가지 어려운 점들이 있다. 첫째, 동맥경화성 말초혈관질환

은 주로 나이가 많은 사람들에서 발견되는데, 나이가 많은 사람들일수록 전신적으로 동맥경화가 진행되어 동맥경화성 말초혈관질환의 특이한 위험 인자를 규명하기 어렵게 된다. 둘째로 동맥경화성 말초혈관질환 환자들 중 많은 수가 관상동맥 질환으로 사망하기 때문에, 실제로 어떠한 시점에서의 나이가 많은 동맥경화성 말초혈관질환 환자군은 상당수가 관상동맥 질환으로 사망하고난 후의 생존자일 가능성이 있기 때문이다.

흡연은 비록 인과 관계가 규명되지는 않았지만 동맥경화성 말초혈관질환 환자 중 약 90%가 흡연자이고, 여러 임상 역학적 연구에서 비교적 독립적인 영향을 미치고 있어 적어도 관상동맥 질환에서 보다는 동맥경화성 말초혈관질환에서 더 중요한 원인 인자가 될 것으로 생각된다. 그밖에 몇몇 상반된 견해도 있지만 당뇨와 고혈압도 동맥경화성 말초혈관질환의 중요한 원인 인자의 하나로 생각되고 있다<sup>19-23</sup>).

동맥경화성 말초혈관질환 환자에서의 혈중 지질 및 지단백의 역할에 관해서는 여러 다른 견해가 있지만, 대조군에 비해 중성지방, 콜레스테롤, 중간비중 지단백(IDL cholesterol) 등의 혈중 농도가 올라가 있고, 아포단백 A-I, 아포단백 A-II, 고비중 지단백(HDL cholesterol) 등의 혈중 농도가 낮다는 보고들이 있다<sup>24-27</sup>). 본 연구의 동맥경화성 말초혈관질환 환자군의 혈중 지질 및 지단백 농도 결과를 보면 대조군에 비하여 아포단백 A-I만이 유의하게 낮았고, 중성지방, 콜레스테롤, 고비중 지단백의 농도는 차이가 없었다. 이는 비교적 대상 환자 수가 적고, 대상 환자군이 당뇨 환자를 제외한 남자 환자만 포함되었으며, 서구인들과의 콜레스테롤 등 혈중 지질 및 지단백의 분포 양상과 동맥경화에 대한 위험 인자의 차이에도 기인할 것으로 생각된다.

## 3. 동맥경화와 Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a)는 아포단백(a)와 아포단백 B-100의 두 가지 아포단백과 저비중지단백(low density lipoprotein : LDL) 과 조성이 비슷한 지방으로 구성된 비중 1.05~1.10gm/mL 인 지단백의 하나이다. 저비중지단백의 아포단백인 아포단백 B-100이 있으면서, Lipoprotein(a)의 특징적인 아포단백인 아

포단백(a)도 가지고 있는데, 아포단백(a)는 plasminogen과 그 구조가 유사하여 일찍부터 혈전형성(thrombogenesis)과 동맥경화(arterogenesis)에 관계가 있으리라는 생각이 있어왔다<sup>1,2,28-30)</sup>(그림 3). 이후 여러 역학적, 임상적 연구에서 동맥경화의 독립적, 유전적 위험인자임이 밝혀져 왔고 특히 관상동맥 질환에서의 역할은 많이 알려져 있다<sup>3-6)</sup>. Lipoprotein(a)가 동맥경화를 일으키는 정확한 기전은 아직 분명하지 않지만 아마도, 어떤 원인에 의해 혈관 내피세포의 손상이 생긴 후 혈관조직 내로 침투한 Lipoprotein(a)가 산화되고, 대식세포 내로 들어감으로써 동맥경화를 촉진하는 것으로 생각된다. 실제로 Lipoprotein(a)가 대동맥 및 관상동맥에서 확인되었고, 침착된 Lipoprotein(a)의 양은 혈중 농도와 비례하며 Apoipoprotein(a)와 Apolipoprotein B가 결합된 채로 있음이 보고되었다<sup>31)</sup>. 본 연구에서 관상동맥 질환이 같이 있는 동맥경화성 말초혈관질환 환자에서 Lipoprotein(a)가 높은 것은 이러한 결과들에 잘 부합된다고 할 수 있다.

#### 4. 동맥경화성 말초혈관질환과 Lipoprotein(a)

현재까지 하지의 말초혈관 질환에서의 Lipoprotein(a)의 역할은 확실하게 밝혀진 바가 없는 실정이다. Nogues<sup>32)</sup>등은 관상동맥 질환을 흉통이나 안정시 심전도 등 임상적인 방법으로 배제한 후, 말초혈관 질환에서의 Lipoprotein(a)의 혈중 농도를 대조군과 비교하였는데, 대조군은  $16 \pm 3 \text{ mg/dL}$  (Mean  $\pm$  SEM) 였고 환자군은  $20 \pm 2 \text{ mg/dL}$ 로서 비록 환자군이 대조군보다 혈중 Lipoprotein(a)농도가 높았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 하였다. Cooke<sup>33)</sup>등은 관상동맥 질환을 포함한 말초혈관 질환에서의 Lipoprotein(a)의 혈중 농도를 대조군과 비교하였는데, 대조군은  $13.5 \pm 2.8 \text{ mg/dL}$  (Mean  $\pm$  SD) 였고 관상동맥 질환이 없는 환자군은  $39.6 \pm 7.9 \text{ mg/dL}$ , 관상동맥 질환이 있는 환자군은  $47.6 \pm 3.7 \text{ mg/dL}$ 로서, 환자군이 대조군보다 혈중 Lipoprotein(a)농도가 유의하게 높았고, 관상동맥 질환이 있는 환자군에서 특히 높았다고 하였다. 위의 두 논문이 간헐적 파행 등의 증상이 있는 환자를 대상으로 한 반면 Cambillau<sup>20)</sup>등은 증상이 없는 사람들 중에 초음파를 이용하여 말초혈관의 동맥

경화성 변화를 보인 사람들과 아닌 사람들을 비교하였는데, 하지동맥의 경우, 두 군 사이에 Lipoprotein(a)의 유의한 차이는 없었다고 보고하였다. 그런데, Nogues<sup>32)</sup>등과 Cooke<sup>33)</sup>등의 논문에서는 모두 관상동맥 질환의 존재 여부를 오로지 흉통이나 안정시 심전도 등 임상적인 방법으로만 판단했다는 제한점이 있고, Cooke<sup>33)</sup>등의 논문의 경우에는 Lipoprotein(a)의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있는 다른 질환이 있는 환자들(신질환, 내분비질환 등)이 제외되었는지가 분명하지 않다. Cambillau<sup>20)</sup>등의 논문은 고콜레스테롤 혈증이 있는 환자들만을 대상으로 하였다는 제한점이 있었다.

이에 본 연구는 동맥경화성 말초혈관질환에서 Lipoprotein(a)의 관련성과 관상동맥 질환에 의한 영향을 알아보고자 관동맥 조영술로 관상동맥 질환 여부를 판단하여 전향적으로 혈청 Lipoprotein(a)의 농도를 비교하였다. 본 연구에서도 임상적으로만 의심하여 비교한 경우에는 기존의 결과들과 유사한 결과들을 보여주고 있다. 그러나 관동맥 조영술로 관상동맥 질환 여부를 나누었을 때에는 그 결과가 확실히 다를 수 있다. 동맥경화성 말초혈관질환 환자에서 임상적 소견만으로는 관상동맥 질환의 존재 여부를 알 수 없다는 것이 이미 잘 알려져 있음을 생각할 때, 그러한 의미에서 본 연구의 의의를 찾을 수 있다고 생각한다. 관상동맥 질환이 같이 있는 동맥경화성 말초혈관질환에서는 혈청 Lipoprotein(a) 농도가 높고, 관상동맥 질환이 없는 동맥경화성 말초혈관 질환에서는 혈청 Lipoprotein(a) 농도가 낮지만, 두 군 사이에 말초혈관 질환의 정도에는 차이가 없었다는 본 연구의 연구 결과는, Lipoprotein(a)가 동맥경화와 관계없다고는 할 수 없어도, 동맥경화성 말초혈관 질환에서는 적어도 그 병인에 있어서 그다지 중요하지 않을 가능성이 높다고 생각된다.

이 연구는 대상 환자 수가 적고, 혈청에서의 농도만을 비교했으며, 대상환자들이 비교적 말초혈관의 동맥경화가 많이 진행된 환자들이라는 제한점이 있다. 그러나, Lipoprotein(a)의 동맥경화성 말초혈관질환에서 관상동맥 질환 유무에 따른 차이의 규명에 관한 통계적 처리만을 위해서라면 표본수는 충분하였다고 생각한다. 앞으로 Lipoprotein(a)의 동맥경화성 말초혈관질환과 관상동맥 질환



과의 관련성을 알기 위해서는 말초혈관 조직의 Lipoprotein(a) 정량 및 면역조직학적 방법 등을 이용한 보다 포괄적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

Lipoprotein(a)는 관상동맥 질환의 독립적인 위험 인자로 알려져 있다. 그러나, 동맥경화성 말초혈관질환(atherosclerotic peripheral vascular disease)에서의 Lipoprotein(a)의 역할은 아직 분명하지 않다.

### 방 법 :

본 연구는 1991년 4월부터 1993년 4월까지 서울대학교병원에 입원한 27명의 동맥경화성 말초혈관질환 환자를 대상으로 삼았다(남자 27명, 평균 연령 62세). 동맥경화성 말초혈관질환의 진단은 병력과 이학적 소견, 그리고 말초혈관 조영술에 근거하였고, 모든 환자에서 말초혈관 조영술을 시행하는 날에 관상동맥 조영술을 동시에 시행하였다. 관상동맥 질환의 유무에 따라 환자들을 두 군으로 나누고, 두 군에서의 Lipoprotein(a)의 혈중 농도와 다른 위험 인자들을 비교하여 보았다.

### 결 과 :

Lipoprotein(a)의 혈중 농도는 전체 동맥경화성 말초혈관질환 환자들에서  $20.4 \pm 18.7 \text{ mg/dl}$ 로(평균  $\pm$  표준편차) 대조군의  $14.9 \pm 10.5 \text{ mg/dl}$ 보다 높게 나왔지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 관상동맥 질환이 있는 동맥경화성 말초혈관질환 환자들에서의 Lipoprotein(a)의 혈중 농도는  $27.0 \pm 20.2 \text{ mg/dl}$ 로 관상동맥 질환이 없는 동맥경화성 말초혈관질환 환자들의  $12.2 \pm 13.3 \text{ mg/dl}$ 에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다. 두 군에서 연령, 성별, 고혈압, 흡연량, 다른 혈중 지질 농도(cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, Apolipoprotein A1, Apolipoprotein B)는 차이가 없었다.

### 결 론 :

Lipoprotein(a)의 혈중 농도는 전체 동맥경화성 말초혈관질환과는 의미있는 연관성은 없었으며, 오히려 관상동맥 질환의 유무와 연관이 있는 것으로 생각된다.

## References

- 1) Uterman G : *The mysteries of lipoprotein(a)*. *Science* 246 : 904-910, 1989
- 2) Scanu AM, Lawn RM, Berg K : *Lipoprotein(a) and atherosclerosis*. *Annals of Internal Medicine* 115 (3) : 209-218, 1991
- 3) 채인호 · 박영배 · 김진규 : 정상 혈청 콜레스테롤치를 갖는 관동맥질환 환자에서 혈청 Lipoprotein(a)의 임상적 의의. *한국지질학회지* 3(1) : 49-58, 1993
- 4) Kim JQ, Song JH, Lee MM, Park YB, Chung HK, Tchae BS, Kim SI : *Evaluation of Lipoprotein(a) as a risk factor of coronary artery disease in the Korean population*. *Annals of Clin Biochem* 29 : 226-228, 1992
- 5) Dahlen GH, Guyton JR, Altar MD, Farmer JA, Kauts JA, Gotto AM : *Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography*. *Circulation* 74(4) : 758-765, 1986
- 6) Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulz EF, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D : *The association between serum Lp(a) concentration and angiographically assessed coronary atherosclerosis : Dependence on serum LDL levels*. *Atherosclerosis* 62 : 249-257, 1986
- 7) Hertzner NR : *Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patient*. *Ann Vasc Surg* 1 : 616-620S, 1987
- 8) Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF III, Graror RA, deWolfe VG, Maljovec LC : *Coronary artery disease in peripheral vascular patient : a classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management*. *Ann Surg* 199 : 223-233, 1984
- 9) Haffner SM, Gruber KK, Aldrete G Jr, Morales PA, Stern MP, Tuttle KR : *Increased lipoprotein(a) concentration in chronic renal failure*. *J Am Soc Nephrol* 3(5) : 1156-1162, 1992
- 10) Kanno H, Saito E, Fujioka T, Vasugi T : *Lipoprotein(a) levels in the nephrotic syndrome*. *Intern Med* 31(8) : 1004-1008, 1992
- 11) De Bruin TW, van Barlingen H, van Linde-Sibeenius Trip M, van Vuurst de Vries AR, Akveld

- MJ, Erkelens DW : *Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, hyperthyroid subjects*. *J Clin Endocrinol Metab* 76(1) : 121-126, 1993
- 12) Assmann C, Schriewer A, Schmitz G, Hagele L : *Quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid (MgCl<sub>2</sub>)*. *Clin Chem* 29 : 2025-2029, 1983
- 13) Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS : *Estimation of plasma low-density-lipoprotein cholesterol concentration without use of the preparative ultracentrifuge*. *Clin Chem* 18 : 499-504, 1972
- 14) Juergens JL, Barker NW, Hines EA Jr : *Arteriosclerosis obliterans : review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors*. *Circulation* 21 : 188-195, 1960
- 15) Gersh BJ, Rihal CS, Rooke TW, Ballard DJ : *Evaluation and management of patients with both peripheral vascular and coronary artery disease*. *J Am Coll Cardiol* 18(1) : 203-214, 1991
- 16) Hertzner NR : *The natural history of peripheral vascular disease : implication for its management*. *Circulation* 83(suppl 1) : I12-I19, 1991
- 17) Hughson WG, Mann JI, Garrod A : *Intermittent claudication : prevalence and risk factors*. *British Med Journal* i : 1379-1381, 1978
- 18) Hertzner NR, Young JR, Beven EG, O'Hara PJ, Graror RA, Ruschhaupt WF, Maljovec LC : *Late results of a coronary bypass in patients with peripheral vascular disease II : five-year survival according to sex, hypertension and diabetes*. *Cleve Clin J Med* 54 : 15-23, 1987
- 19) Vitale E, Zuliani G, Baroni L, Bicego L, Grego F, Valerio G, Fellin R : *Lipoprotein abnormalities in patients with extra-coronary arteriosclerosis*. *Atherosclerosis* 81 : 95-102, 1990
- 20) Cambillau M, Simon A, Amar J, Giral P, Atger V, Segond P, Levenson J, Merli I, Megnien GL, Plainfosse MC, Moatti N, Pcvmetra Group : *Serum Lp(a) as a discriminant marker of early atherosclerotic plaque at three extracoronary sites in hypercholesterolemic men. The PCVMETRA Group*. *Arteriosclerosis Thrombosis* 12(11) : 1346-1352, 1992
- 21) Fowkes FGR : *Aetiology of peripheral atherosclerosis-smoking seems especially important*. *British Med Journal* 298 : 405-406, 1989
- 22) Fowkes FGR, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV : *Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study*. *Am J Epidemiol* 135(4) : 331-340, 1992
- 23) Dawber TR : *The Framingham study*. Cambridge, Massachusetts. Harvard University Press, 1980
- 24) Senti M, Nogues X, Pedro-Botet J, RuBies-Prat J, Vidal-Barraquer F : *Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes*. *Circulation* 85(1) : 30-36, 1992
- 25) Pilger E, Pristautz H, Pfeiffer KP, Kostner GM : *Retrospective evaluation of risk factors for peripheral atherosclerosis by stepwise discriminant analysis*. *Arteriosclerosis Thrombosis* 3 : 57, 1983
- 26) Sirtori CR, Biasi G, Vercellio G, Agradi E, Malan E : *Diet, lipids and lipoproteins in patients with peripheral vascular disease*. *Am J Med Sci* 268 : 325, 1974
- 27) Brady GV, Valente AJ, Walton KW : *Serum high-density-lipoproteins in peripheral vascular disease*. *Lancet* ii : 1271-1274, 1978
- 28) 김진규 · 채범석 : *Lipoprotein(a)*. *한국지질화학지* 3(1) : 49-58, 1993
- 29) MBewu AD, Durrington PN : *Lipoprotein(a) : structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis*. *Atherosclerosis* 85 : 1-14, 1990
- 30) Scott J : *Lipoprotein(a). thrombogenic and atherogenic*. *British Med Journal* 303 : 663-664, 1991
- 31) Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U : *Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients*. *Arteriosclerosis* 9 : 579-592, 1989
- 32) Nogues X, Senti M, Pedro-Botet J, RuBies-Prat J, Vidal-Barraquer F : *Serum lipoprotein(a) in men with peripheral vascular disease*. *Angiology* 42(8) : 659-664, 1991
- 33) Cooke JTT, Reilly M, Colgan M, Moore D, Shanik DG, Bergin C, Felly J : *Lipoprotein(a) and peripheral vascular disease*. *Journal of Internal Medicine* 232 : 349-352, 1992