

관상동맥 질환에서 혈중 지질 및 Lipoprotein(a)에 관한 연구

고려대학교 의과대학 내과학교실

박창규 · 김영훈 · 서홍석 · 심완주 · 오동주 · 노영무 · 박정의

= Abstract =

Lipids and Lipoprotein(a) Levels in Patients with Coronary Artery Disease

Chang Gyu Park, M.D., Young Hoon Kim, M.D., Hong Seok Suh, M.D.,
Wan Joo Shim, M.D., Dong Joo Oh, M.D.,
Young Moo Ro, M.D., Jeong Euy Park, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Background : The importance of serum lipids & lipoprotein as risk factors in the development and potentiation of atherosclerotic coronary artery disease(CAD) is now supported by the epidemiological and population studies. Lp(a) is composed of LDL particle and apo(a) is considered to have not only atherogenic but also antifibrinolytic activities. The purpose of this study was to evaluate lipoprotein and Lp(a) as risk factor of CAD, and to study the relationship between Lp(a) and other lipids in the patients with CAD.

Methods : We determined plasma level of lipids(Total cholesterol, HDL-C, Triglyceride, LDL-C) and apolipoprotein(apo A, apo B) and Lp(a) in the 315 patients with coronary artery disease and 106 control patients confirmed by coronary angiography. Serum Lp(a) was measured by ELISA and other lipid profiles by conventional methods.

Results : The ratio of male(61 vs 44%) and the prevalence of hypertension(44 vs 17%), diabetes(16 vs 3%) and smoking(48 vs 32%) were higher in patients with CAD compared with control group.

Total cholesterol(187.3 ± 52 vs 173.2 ± 36 mg/dl) and LDL-C(114.4 ± 43 vs 97.2 ± 35 mg/dl) were significantly higher($p < 0.05$) and the HDL-C(40 ± 12 vs 49 ± 12 mg/dl) and Apo A1/Apo B ratio(1.3 ± 1 vs 1.6 ± 1) were significantly lower in the patients with CAD($p < 0.01$). The level of Lp(a) of the CAD group was significantly higher than that of the control group(27 ± 22 vs 15 ± 15 mg/dl, $p < 0.01$). Also Lp(a) concentration in the younger than 60 year old was higher than those of elderly patient(29 ± 23 vs 26 ± 22 mg/dl, $p < 0.01$). However, there were no sexual difference and Lp(a) showed a low correlation coefficient($r = 0.02 - 0.14$) with other lipid profiles in both groups.

Conclusions : These results suggest that the derangement of serum lipids are strongly associated with CAD and the measurement of serum lipids and apolipoproteins are able to predict

the risk of CAD. Also, Lp(a) is an independent risk factor for the development of CAD.

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

서 론

지질대사의 이상은 동맥경화증의 가장 위험한 인자들중 하나로서 혈중 콜레스테롤이 증가하면 관상동맥질환에 의한 사망률도 증가한다는 사실은 Framingham Study¹⁻³⁾를 비롯한 많은 역학조사와 동물실험⁴⁾을 통해 입증된바 있다. 따라서 보다 예민도와 특이도가 높은 관상동맥 질환의 생화학적 예견지표를 찾기위한 연구가 지난 수십년간 계속 되어 혈청 총 cholesterol, triglyceride, LDL-C 및 HDL-C의 측정치가 그 지표로서 중시되어 왔으며⁵⁻⁸⁾ 혈청 apolipoprotein(apo)들의 유용성에 대해서도 많은 보고들이 발표되었다⁹⁻¹¹⁾. 또한 최근에 Lipoprotein(a) [이하 Lp(a)]가 관상동맥질환군과¹²⁻¹⁴⁾ 뇌경색증에서¹⁵⁻¹⁶⁾ 독립적인 위험인자로 작용하고 있음이 보고된 바 있어 이에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있다.

저자들은 관상동맥 질환군과 대조군에서 혈청 지질 및 apolipoprotein과 Lp(a)를 측정하였고 전례에서 관상동맥조영술을 실시하여 비교하였으며 어느정도의 혈중 지질치와 어떤 생화학적 지표가 관상동맥질환을 예측하는데 도움을 줄 수 있는가를 알아보았고 혈중지질 및 지단백의 차이와 특히 관상동맥 질환에서 Lp(a)측정의 의의와 다른 혈청지질과의 연관성등에 대해 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대 상

1992년 6월부터 1993년 5월까지 고대 안암병원에 흉통을 주소로 내원한 환자를 대상으로 안정시 심전도, 운동부하 검사와 관상동맥 조영술을 시행한 555명을 대상으로 하였다. 이중 50%이내의 경한 관상동맥 내경감소를 가지면서 약물투여(ergonovine, Acetylcholine등)로 관상동맥에 연축을 일으킨 경우와 급성 심근경색후 10일 이내에 샘플을 채취한 경우 및 30세 미만의 환자를 제외한 나머지 총 421명을 대상으로 하였으며 이중 관상동맥군은

315명이었고 대조군은 106명이었다.

2. 방 법

혈액은 12시간 금식후 아침 공복시에 채혈하였고 즉시 원심분리하여 혈청을 분리하였으며 -20°C 이상에 보관하여 동일한 검사실에서 측정하였다. 혈청 총 콜레스테롤(Total cholesterol)과 중성지방(Triglyceride)은 효소법에 의해 Beckman Synchron CX₄를 이용하여 측정하였고 HDL-C는 효소법에 의한 Spectrophotometer UVi DEC-77를 이용하여 분석하였다. LDL-C는 Friedwald에 의해 제안된 공식 즉, $[\text{LDL}-\text{C} = \text{Total cholesterol} - (\text{HDL}-\text{C} + \text{Triglyceride}/5)]$ 식으로 구하였다. Apo-A와 Apo-B는 JASCO회사의 ICS(Beck man)를 사용한 비탈법에 의해 측정되었다. Lp(a)는 독일 Immuno GmbH사의 Immunozytm Lp(a) kit를 사용하여 효소면역 방법(ELISA)으로 측정하였다. 모든 환자에서 관상동맥 촬영술을 실시 하였으며 major epicardial 관상동맥에 50% 이상의 협착이 있을때 의미있는 관상동맥 질환군으로 하였으며 그 외는 대조군으로 하였다. 대조군중 catheter나 ergonovine과 Acetylcholin등의 약물투여에 의해 관상동맥에 연축(spams)이 일어난 경우는 대상에서 제외 하였다.

3. 통계처리

모든 측정치는 평균±표준편차로 표시 하였고 컴퓨터 통계 프로그램인 SAS를 사용하여 t-검정과, 윌콕슨 순위합검정을 하였다. p값이 0.05이하인 경우에서 유의한 차이를 두었고 변수상호간의 상관관계는 Pearson 계수를 이용하여 통계처리하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

관상동맥환자군(총 315명)은 남자 193예와 여자 122예(평균나이 58 ± 10 세)였으며 대조군(총 106명)은 남자 47예와 여자 59예(평균나이 54 ± 9 세)로 평균 연령은 비슷하였고 남자의 비율은 관상동맥군에서 61%로 대조군의 44%보다 높았다. 위험인

자별로 보면 관상동맥 환자군은 대조군보다 고혈압 (44% vs 17%), 당뇨(16% vs 3%), 흡연(48% vs 32%)비율이 대조군보다 훨씬 높았으며 음주도(37% vs 20%)도 더 많이 하는것으로 나타났다. 특히 고혈압은 2.6배 당뇨는 무려 5배이상 환자군에서 높은것을 보였다(Table 1, Fig. 1).

2. 대상환자의 혈청지질 및 apolipoprotein과 지단백의 비교

Table 1. Clinical Characteristics in Patients with CAD and Control group

	CAD(n=315)	Control(n=106)
Age(yr)	58±10	54±9
Sex(% male)	61	44
Hypertension (%)	44	17
Diabetes (%)	16	3
Smoker (%)	48	32
Alcohol (%)	37	20

Table 2와 Fig. 2에 환자군과 대조군에서의 혈청 지질 및 apolipoprotein과 지단백을 비교 하였는데 관상동맥 환자군과 대조군에서 총 콜레스테롤은 (187.3±52 vs 173.2±36)ml/dl, HDL-C은 (40±12

Table 2. Lp(a) and plasma lipids, apolipoproteins concentrations in patients with CAD and control

	CAD (n=315)	Control (n=106)
T-chol (mg/dl)	187.3 ± 52**	173.2± 36
TG (mg/dl)	160 ± 93*	133 ± 65
HDL-C (mg/dl)	40 ± 12*	49 ± 12
LDL-C (mg/dl)	114 ± 43*	97 ± 35
Apo-A (mg/dl)	129 ± 75	138 ± 26
Apo-B (mg/dl)	104 ± 32*	92 ± 28
Apo-A/Apo-B	1.33± 1**	1.6± 1
Lp(a) (mg/dl)	27 ± 22**	15 ± 15

values are mean±S.D.

** : p<0.01, * : p<0.05 vs. control

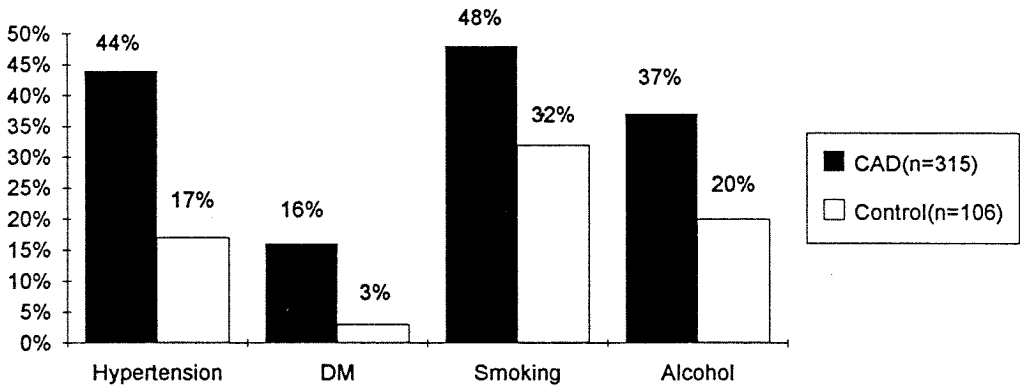


Fig. 1. Comparison of risk factor of CAD and Control.

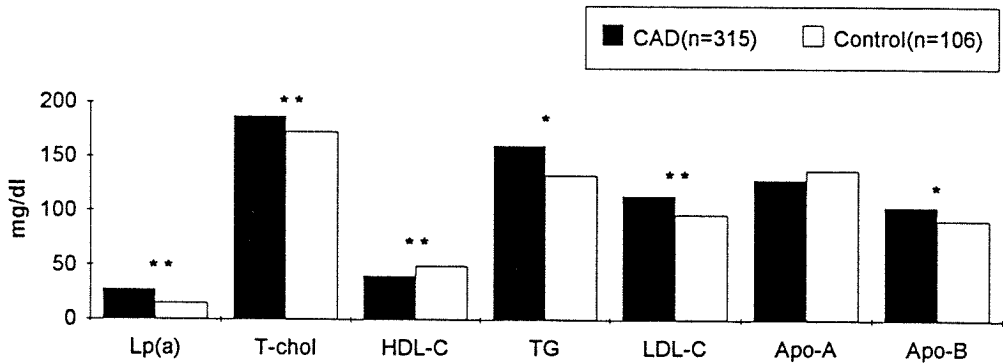


Fig. 2. Lp(a) and plasma lipids, apolipoprotein concentration in patients with CAD and control(** : p<0.01, * : p<0.05).

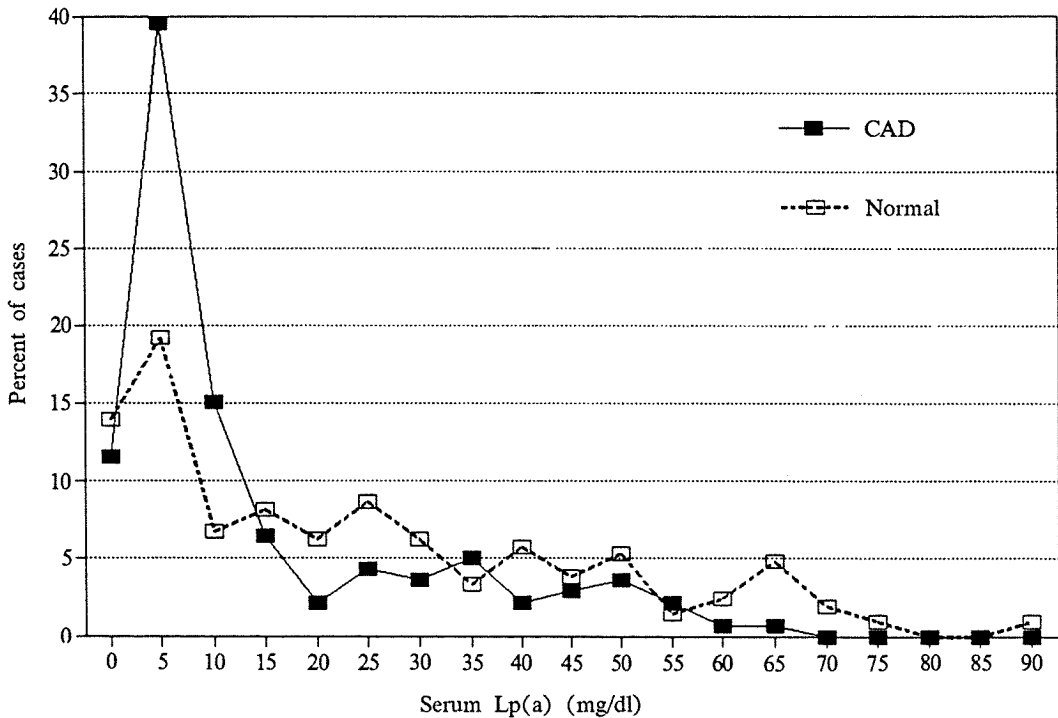


Fig. 3. The distribution of serum Lp(a) in CAD and control group.

vs 49 ± 12 ml/dl, 중성지방은 (160.3 ± 93 vs 132.5 ± 65) ml/dl, LDL-C은 (114.4 ± 43 vs 97.2 ± 35) ml/dl로 관상동맥 환자군이 대조군보다 총 콜레스테롤과 LDL-C은 유의하게 높았으며 HDL-C은 유의하게 낮았다($p < 0.01$). 중성지방도 유의하게 환자군에서 높은것을 보였다($p = 0.02$). Apo-AI은 129 ± 75 vs 134 ± 26 ml/dl로 환자군에서 낮았으나 통계적으로 유의한 차이가 없었고($p = 0.224$) Apo B는 104 ± 32 vs 92 ± 28 ml/dl로 유의한 차이를 보였다($p = 0.017$). 그러나 Apo-AI/Apo B 비율은 1.3 ± 1 vs 1.6 ± 1 로 환자군에서 유의하게 낮은것을 보였다($p = 0.0095$). Lp(a)는 관상동맥 환자군에서 27 ± 22 ml/dl로 대조군의 15 ± 15 ml/dl보다 유의하게 높았는데($p < 0.01$) Lp(a)의 분포는 일반적으로 대부분이 낮은 값을 취하고 적은 수의 높은 값을 갖는 한쪽으로 편향된 분포를 보였으며 혈청 Lp(a)값이 30 mg/dl이상인 경우는 대조군에서 19%에 불과한 반면 환자군에서는 32%의 높은 비율을 보였다(Fig. 3). 관상동맥 질환군에서 남녀비의 차이에 따른 Lp(a)는 (남 26.7

Table 3. Comparison of Lp(a) according to age, sex and total cholesterol level

		Lp(a) (mg/dl)
Age(yr)	< 60	$29 \pm 23^*$
	≥ 60	26 ± 22
Sex	M	26.7 ± 21.7
	F	29.6 ± 25
Total Cholesterol(mg/dl)	< 200	26 ± 22
	≥ 200	27 ± 22

* $p < 0.01$ vs. age ≥ 60

± 21.7 vs 여 29.6 ± 25) ml/dl로 유의한 차이는 없었고($p = 0.206$), 총 콜레스테롤이 200 mg/dl 이하인 경우와 이상인 경우로 나누었을때도 26 ± 22 vs 27 ± 22 mg/dl로 차이가 없었다($p = 0.326$). 연령을 60세 이하와 60세 이후로 나누었을때 Lp(a)는 (29 ± 23 mg/dl vs 26 ± 22 mg/dl)로 60세 이하의 젊은층에서 유의하게 높은것을 관찰할 수 있었다($p < 0.01$, Table 3). 관상동맥 질환군과 대조군 모두에서 Lp(a)와 다른 지질 및 apolipoprotein과의 관계는 모두 0.2이하의 낮은 상관관계를 보였다(Table 4).

3. 관상동맥 질환의 생화학적 지표들의 예민도와 특이도

혈청지질 및 apolipoprotein, 지단백 정도에 따른 관상동맥 질환의 예민도와 특이도를 정리하였다. Table 5에서 보는바와 같이 혈청지질은 총 콜레스테롤 200mg/dl, HDL-C은 40mg/dl, 중성지방(TG)은 180mg/dl, LDL-C은 130mg/dl을 경계값(cutoff value)으로 정하는 것이 비교적 예민도와 특이도가 높았고 apolipoprotein은 Apo-AI와 Apo B가 모두 120mg/dl를 경계값으로 정할때 비교적 예민도와 특이도가 높았다. TC/HDL-C과 LDL-C/HDL-C 값이 4 이상인 경우를 경계값으로 정했을 때 총 콜레스테롤(TC) 및 HDL-C, LDL-C각각의 경계값을 정했을 때 보다 특히 예민도를 더 높일 수 있었다

Table 4. Correlation coefficients between Lp(a) and other lipid profiles(r-value : 0.02-0.14)

	CAD	Control
T-chol	0.02	0.09
TG	0.09	0.14
HDL-C	0.05	0.11
LDL-C	0.08	0.12
Apo-A	0.04	0.09
Apo-B	0.04	0.14

(TC/HDL-C : 62%, LDL-C/HDL-C : 64%). 그러나 Apo-AI/Apo B값은 Apo B단독보다 예민도와 특이도를 높이지 못했다. Lp(a)가 30mg/dl 이상인 경우는 관상동맥질환군에서 39%로서 대조군의 20%보다 많았으며(p=0.015) 특히 연령이 60세 이하면서 Lp(a)가 30mg/dl이상인 경우는 환자군이 23%로서 대조군의 10%보다 많았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.079).

고 찰

죽상경화증(atherosclerosis)에 의한 심혈관계 질환은 구미에서의 주요 사망원인이며 미국의 경우 이 질환에 의한 사망률이 전체 사망률의 50%를 넘고 있다고 한다¹⁷⁾. 최근 통계청의 발표(1990)에 의하면 우리나라 사망원인중 허혈성 심질환, 뇌혈관 질환, 고혈압등의 동맥경화와 관계되는 순환기계 질환이 전체 사망률 1위로 나타났는데¹⁸⁾ 이것은 경제여건의 향상에 따른 식이의 서구화, 생활의 편리화, 사회환경의 변화 및 스트레스등으로 점차 서구형의 심장, 혈관계 질환을 닮아가는 추세로 생각된다. 이러한 동맥경화 및 관상동맥질환의 주요 위험인자로는 혈청 콜레스테롤과 고혈압, 흡연등의

Table 5. Sensitivity and specificity of biochemical marker for CAD in Korean

		Sensitivity(%)	Specificity(%)
T-chol (mg/dl)	> 200	42	82
	> 220	24	94
HDL-C (mg/dl)	< 30	12	96
	< 40	43	82
TG (mg/dl)	> 180	30	86
	> 200	21	86
LDL-C (mg/dl)	> 130	32	84
	> 160	6	98
Apo A (mg/dl)	< 100	17	92
	< 120	46	76
Apo B (mg/dl)	> 100	53	68
	> 120	70	81
T-chol/HDL-C	≥ 4	62	61
LDL-C/HDL-C	≥ 4	64	92
Apo A/Apo B	< 1	30	87
	< 1.2	50	71
Lp(a) (mg/dl)	> 20	54	20
	> 30	39	29

삼대 위험인자와¹⁹⁾ 그밖의 당뇨, 비만 및 관상동맥 질환의 가족력등을 들 수 있는데^{20,21)} 이중 특히 혈청 지질이 죽상경화증과 관련이 깊다는 것을 의심할 여지가 없다. 따라서 최근까지 혈청 총 콜레스테롤(TC), 중성지방(TG), LDL-C 및 HDL-C의 측정치가 그 지표로서 중시되어 왔으나 최근 apolipoprotein(apo)과 Lipoprotein(a)[Lp(a)]들이 관상동맥 경화증의 위험도를 평가하는데 유용한 생화학적 지표로 보고되고 있다. 국내에서도 혈중 지질과 관상동맥질환과의 관계에 관한 연구들이 시도되어 왔지만 그 문헌보고가 많지 않은 실정이고 apolipoprotein 및 Lp(a)에 대한 연구도 아직 미미하며 더욱이 관상동맥 조영술로 확진한 환자에 대한 연구는 소수에 불과하다.

본 연구에서 임상특징을 보면 관상동맥 환자군은 대조군에 비해 남자의 비율(61% vs 44%)이 많았는데 기존연구²²⁾의 비슷한 연령에서 남녀의 비가 3:1인 정도에 비해서는 다소 여자의 비율이 높아졌다. 또한 환자군은 위험인자인 고혈압(44% vs 17%)과 흡연(48% vs 32%), 당뇨(16% vs 3%)의 비율이 훨씬 높아서 기존의 다른 보고와²³⁻²⁵⁾ 일치하였으며 음주(37% vs 20%)도 더 많이 하는 것으로 나타났다. 혈청 지질은 환자군에서 총 콜레스테롤과 LDL-C 및 중성지방이 유의하게 높았고, HDL-C는 유의하게 낮았는데, 이는 지금까지 많은 외국보고와 일치하는 소견이다^{8,26,27)}. 국내에서는 조 등²⁸⁾의 보고에서 총 콜레스테롤과 중성지방, HDL-C, LDL-C를 측정하여 HDL-C만이 유의한 차이가 있다고 보고 했는데 이는 특히 HDL-C이 성별에 관계없이 관상동맥 질환에 강한 역비례관계를 보이는 것에 근거한 것으로 HDL-C만이 의미있게 나타났다고 생각되며 아마도 대상수(62명)가 적기 때문이 아닌가 생각된다. 중성지방은 지금까지 일반적으로 중성지방이 증가하면 따라서 HDL-C이 감소하여 허혈성 심질환의 위험도가 증가하는 것이 아닌가 생각되어 오다가⁸⁾ Stockholm 연구²⁹⁾와 Hammersmith Hospital연구³⁰⁾에서 고중성지방 자체가 위험인자로 작용할 수 있다고 최근 보고되었고 Framingham, Procarn 및 Finland의 역학적 연구에서도 중성지방이 관동맥 질환의 위험인자로서 중요하게 부각되었다. Apo B의 측정은 LDL의 주성분인 apo B 100을 나타내주는 수단으

로서 LDL-C측정보다 더 좋은 지표로 제시 되었으나^{9,30)} 아직까지 LDL-C보다 관상동맥 질환을 예측하는데 더 좋다는 전향적인 보고는 없으며 본 연구에서도 apo B는 환자군과 대조군에서 $p=0.017$ 의 유의성을 보였지만 LDL보다 좋은 지표로 작용하지는 않았다. Apo B와 LDL과 마찬가지로 apoA-I도 HDL 농도의 더 좋은 지표로 제안되기는 하지만^{31, 32)} 아직 자료가 미미한 실정이다. 국내에서는 박 등이³³⁾ 관상동맥 질환 환자가 정상대조군보다 Apo A가 유의하게 낮았고 Apo B는 유의하게 높은 것을 보고하였는데 저자들의 연구에서 Apo A-I은 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 그러나 Apo A-I/Apo B값은 각각 단독으로 측정했을 때에 비해 유의한 차이를 관찰할 수 있어 관상동맥질환의 의미있는 지표로 사용할 수 있음을 보여주었다. 혈청 지질중 총 콜레스테롤은 이 등³⁴⁾이 같은 연령층(40대)의 정상인에서 측정한 값(222.8 ± 55.8 mg/dl)보다 환자군과 대조군 모두 낮은 값(187 ± 52 , 173 ± 36 mg/dl)을 보였으나 권 등³⁵⁾, 조 등²⁸⁾, 한 등³⁶⁾의 다른 국내 보고와는 대부분의 혈청 지질이 비슷한 수치를 보였다.

저자들은 관상동맥 질환을 예측하는데 도움이 되는 지단백 기준을 알아보려고 시도했다. 그 결과 총 콜레스테롤 200mg/dl이상, HDL-C 40mg/dl이하, 중성지방 150mg/dl이상, LDL-C이 130mg/dl이상 Apo B가 120mg/dl이상이 비교적 높은 관상동맥질환의 예민도를 보여 주었고 특히 LDL-C/HDL-C값이 3 이상일때 예민도(90%)와 특이도(84%)를 모두 높일 수 있는 좋은 지표의 가능성을 제시 하였다. Lipoprotein(a)는 1963년 노르웨이의 Berg에 의해 인체 LDL로 면역시킨 토끼의 이형항체 (heterologous antibody)를 가지고 인체혈장에서 LDL의 유전적 변형체로 처음 발견 하였고 이를 lipoprotein(a)라고 서술 하였다^{37,38)}. 그후 약 20년간 이 Lp(a)는 별다른 관심을 끌지 못하였으나 최근 혈중 Lp(a) 농도가 죽상경화증과 관련이 있다는 많은 보고가 제시 되었고³⁹⁻⁴¹⁾ 또한 Lp(a)의 구성성분중 apo(a)가 plasminogen과 유사한 구조를 가진것이 밝혀짐에 따라^{42,43)} 이 Lp(a)의 유전형태, 대사 및 기능과 질병 병인에 대해 많은 연구가 시행되게 되었다. Lp(a)는 비중이 1.05~1.10g/ml이며 저비중 지단백(LDL)과 고비중 지단백(HDL)의 교도로 당화된

(Highly Glycosylated) Apo(a) 항원을 포함하는 plasma fraction이 1개 이상의 s-s결합(Disulfide bridge)을 통해 Apo B 100과 결합 되어 있다³⁹⁾. 이 Apo(a)는 plasminogen gene과 94% 동일한 serine 단백질 분해효소 영역(protease domain)을 가지고 있으며 또한 plasminogen의 4번째와 5번째 kringle과 똑같은 구조를 포함하고 있어 plasminogen과 상동성이 높으며 이 두 단백질은 서로 면역학적으로 교차성이 있지만 apo(a)는 plasminogen gene의 arginine대신 serine으로 아미노산 치환이 이루어져 있어 plasminogen을 활성화 시킬 수 없다⁴⁴⁾. 따라서 이 Lp(a)는 세포표면 수용체에서 plasminogen과 경쟁하거나 plasminogen의 활성화를 억제하고 fibrin의 결합부위에서 경쟁적으로 작용하여 혈전용해를 억제한다고 생각되어지고 있다. 또한 Lp(a)는 대식세포(macrophage)에 의해 청소되어 포말세포(foam cell)로 형성되어 죽상경화 프라그를 형성한다는 가설이 제시되고 있으며⁴⁵⁾ 최근 Lp(a)가 사람의 평활근 배양(smooth muscle cell culture)를 자극하여 죽상경화 활동을 증가시킨다는 연구보고가 있다⁴⁶⁾. 이와 같은 작용때문에 Lp(a)는 죽상경화증이나 관상동맥질환, 뇌졸중등과 관련이 있으며⁴⁷⁾ 또한 관상동맥 우회 수술(CABG)이나 관상동맥 성형술 후 재협착에 관련이 높다고 보고되고 있다^{48,49)}.

본 연구에서 Lp(a)는 환자군에서 의미있게 높았으며 특히 Lp(a)가 30mg/dl이상인 경우는 대조군의 2배에 달하였다. Lp(a)의 분포는 정규분포를 보이지 않았고 혈중 Lp(a)값이 25~30mg/dl이하인 경우가 대다수였으나 Lp(a)값이 30mg/dl이상인 경우는 환자군에서 대조군의 1.7배나 높아서 높은 Lp(a)값이 관상동맥질환과 밀접한 관계가 있는 것을 보여주었으며 이는 Hughes등⁵⁰⁾의 연구에서와 비슷한 결과를 나타내었다. 환자군에서 Lp(a)는 남녀간 차이는 없었지만 60세를 기준으로 보았을때 Lp(a)는 60세 이하에서 유의하게 높아($p < 0.01$) Lp(a)가 조기 죽상경화를 일으키는 주요 인자라는 여러 연구와 일치하였다^{51,52)}. 다른 혈청 지질 및 apolipoprotein과의 상관관계는 전체적으로 모두 0.2 이하의 낮은 상관 관계를 보여 Lp(a)는 다른 혈청 지질에 상관없이 독립적으로 죽상경화증에 작용하는 것을 보여주었다.

본 연구의 의의

금번 연구는 첫째, 관상동맥 환자군과 대조군의 혈중 지질 및 지단백을 비교하는데 있어 지금까지 국내에서 발표 되었던것중 가장 많은 예(555예)를 대상으로 하였다. 둘째, 현재까지 알려진 혈청지질의 생화학적 지표 대부분을 연구대상으로 삼아서 그 의의를 관찰하고 비교하여 최근 급격한 생활여건과 식생활의 변화로 야기된 한국인의 혈중지질상태 및 죽상경화증과의 관계에 대한 제언 및 위험기준을 제시 하고자 하였다. 셋째, 또한 지금까지 국내에서 발표된 연구들이 대체로 관상동맥조영술을 제외한 비관혈적 방법으로 대조군을 분류한것과 달리 대조군 전례에서도 관상동맥조영술을 실시하여 환자군과 비교하여 보다 정확한 기준을 제시하려 노력 하였다.

본 연구의 한계

본 연구는 비교적 많은 환자를 대상으로 하였고 대부분의 혈중 지질 및 지단백을 측정하였고 비교하였으며 전례에서 관상동맥조영술을 실시했음에도 불구하고 몇가지 한계성을 드러내고 있는데 그 첫째로는 흉통을 가진 사람을 대상으로 하였기 때문에 관상동맥조영술상 정상을 보였더라도 syndrome X등 미세혈관성 협심증(microvascular angina)을 배제할 수 없다는 것이다. 이 microvascular angina도 결국은 비정상적인 세동맥전 혈관수축(prearteriolar constriction)에 의한 것이므로⁵³⁾ 비전형적인 흉통을 호소 했을지라도 정상 대조군이 아닐 가능성이 있으므로 앞으로는 도플러 카테타나 동정맥 혈류 측정기(coronary sinus flow meter)등을 이용하여 관상동맥의 혈류를 측정하는것이 보다 정확한 대상을 얻을 수 있으리라 생각된다. 둘째는 급성 심근경색증 환자에서 Lp(a)측정의 신빙성 여부인데 지금까지 Kawade등⁵⁴⁾의 LP(a)가 급성 반응양 물질(acute phase reactant)로 작용한다는 보고가 있고 또한 혈전용해 치료를 했을때 혈중 Lp(A)가 감소한다는 연구결과가 있어 저자들도 Lp(a)혈액 채취 시기를 급성기를 지나 비교적 안정된

시기인 10일 전후에 채취하였는데 다소간의 차이를 보일 가능성을 배제할 수 없지만 Qiu등의⁵⁵⁾ 연구에서 혈청Lp(a) 수치는 급성심근 경색증이나 불안정형 협심증에 변화가 없고 혈전 용해 치료에도 별다른 영향을 받지 않는다는 보고가 있어 앞으로 여러가지 조건에서 Lp(a)변화에 대한 연구가 계속되어야 하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

지질대사의 이상은 관상동맥질환의 가장 위험한 인자로 알려져 있다. 최근 고콜레스테롤 혈증과 더불어 지단백의 일종인 혈청 Lp(a)가 혈전 유발 인자인 동시에 동맥경화증의 위험인자를 밝혀져 있어 저자들은 관상동맥질환의 위험인자로서 혈중 지질 및 지단백을 측정하여 비교하였으며 임상적 의의를 밝히고자 하였다.

방 법 :

1992년 6월부터 1993년 5월까지 고려대학교 안암병원에 흉통을 주소로 내원한 환자중 관상동맥 조영술을 시행한 555명에서 관상동맥 협착증으로 확진된 315명과 106명의 대조군을 대상으로 혈청 지질 및 apolipoprotein, Lp(a)를 측정 하였다. 관상동맥 협착증은 관상동맥 조영술상 50% 이상의 협착이 있는 경우로 하였으며 대조군중 약물등에 의해 관상동맥에 경축이 일어난 경우는 제외하였다.

결 과 :

관상동맥 환자군은 대조군보다 남자의 비율이 높았으며(61 vs 44%), 고혈압(44 vs 17%) 및 당뇨(16 vs 3%), 흡연(48 vs 32%) 비율이 높았고 음주도 더 많이(37 vs 20%)하는 것으로 나타났다. 혈청 지질 검사상 환자군은 대조군보다 총 콜레스테롤(187.3 ± 52 vs 173.2 ± 36 mg/dl), LDL-C(114.4 ± 43 vs 97.2 ± 35 mg/dl) 및 중성지방(160.3 ± 93 vs 132.5 ± 65 mg/dl)이 유의하게 높았고 HDL-C(40 ± 12 vs 49 ± 12)은 유의하게 낮았다($p < 0.05$). Apo A1은 유의한 차이가 없었으나(129 ± 75 vs 134 ± 26 mg/dl), Apo B(104 ± 32 vs 92 ± 28 mg/dl)는 환자군에서 유의하게 높았고, Apo A1/Apo B값도 환자군에서 1.3 ± 1 vs 1.6 ± 1 로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).

LP(a)는 환자군에서 유의하게 높았지만(27 ± 22

vs 15 ± 15 mg/dl, $p < 0.01$) 남녀간에 차이는 없었고 다른 혈청지질 및 apolipoprotein과 낮은 상관관계를 보였다($r = 0.02 - 0.14$). 또한 관상동맥 질환을 가진 60세이하의 젊은 층에서 60세이상에서 보다 29 ± 23 vs 26 ± 22 mg/dl로 유의하게 높았다($p < 0.01$).

결 론 :

혈중 지질대사의 이상은 관상동맥질환의 중요한 위험인자로 각각의 콜레스테롤과 apolipoprotein 수치 및 비율은 관상동맥질환을 예견하는데 도움을 줄 수 있다. 또한 상승된 Lp(a)는 다른 혈중 지질과 상관없이 관상동맥 질환의 유의한 위험인자로 생각되며 위험군의 조기 발견 및 예측에 이용되어야 하겠다.

References

- 1) Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskle N, Stokes J : *Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience : the Framingham Study.* Ann Intern Med 55 : 33, 1961
- 2) Kannell WB, Gordon T, Castelli WP : *Role of lipids and lipoprotein fractions in assessing atherogenesis. The Framingham Study.* Prog Lipid Res 20 : 339, 1981
- 3) Castelli WP : *Epidemiology of coronary heart disease. The Framingham Study.* Am J Med 76 : Suppl 2A : 4, 1984
- 4) Lipid Research Clinics Program. *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease.* JAMA 251 : 351, 1984
- 5) Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D : *Serum cholesterol, Blood pressure and mortality : implications from a cohort of 361 662 men.* Lancet 11 : 933, 1986
- 6) Dahlen GH, Glyton JR, Attar M, Farmer JA, Kaltz JA, Gotto AM : *Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography.* Circulation 74 : 758, 1986
- 7) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB : *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels.* JAMA 256 : 2835, 1986

- 8) Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ : *Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. N Engl J Med* 302 : 1383, 1980
- 9) Avogaro P, Bon GB, Cazzoiato G, et al : *Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis ? Lancet* 28 : 901, 1979
- 10) Norum RA, Lakier JB, Goidstein S, et al : *Familial deficiency of apolipoprotein A-I and C-III and precocious coronary artery disease. N Eng J Med* 306 : 1513, 1982
- 11) Schaefer EJ, Heaton WH, Wetzel MG, et al : *Plasma apolipoprotein A-I absence associated with a marked reduction of high density lipoproteins and premature coronary artery disease. Arteriosclerosis*
- 12) Kim O, Song JH, Lee MM, Park YB, Chung HK, Tchae BS, Kim SI : *Reference Value of Lp(a) in Korean Population and Evaluation of Lp(a) as a Risk Factor of Coronary Artery Disease. 한국지질학회지* 1(1) : 27, 1991
- 13) Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB : *Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. Atherosclerosis* 33 : 51, 1981
- 14) Kim JQ, Song JH, Lee MM, Park YB, Chung HK, Tchae BS, Kim SI : *Evaluation of Lp(a) as a risk factor of coronary artery disease in the Korean Population. Annals of Clin Biochem* 29 : 226, 1992
- 15) Murai A, Miyahara J, Fujimoto M, Matsuda M, Kameyama J : *Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. Atherosclerosis* 59 : 199, 1986
- 16) 황이숙 · 우정택 · 김성훈 · 양인명 · 김진우 · 김영설 · 김광원 · 최영길 : *뇌경색증에서의 Lipoprotein(a). 한국지질학회지(초록)* 1 : 90, 1991
- 17) Levy RI : *Declining mortality in coronary heart disease. Atherosclerosis* 1 : 312, 1982
- 18) 통계청 : 1990년 사망원인 통계 년보. 11 : 12, 1991
- 19) Levy RI, Feinleib M : *Risk factors for coronary artery disease and their management. In : Braunwald E ED Heart disease. 2nd Ed. p1205, WB Saunders Co, 1984*
- 20) Levy RI : *Hyperlipoproteinemia and its management. J Cardiovas Med* 5 : 435, 1980
- 21) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR : *High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease : The Framingham Study. Am J Med* 62 : 707, 1977
- 22) American Heart Association : *Coronary Risk Handbook. Estimating Risk of Coronary Heart Disease in Daily Practice. American Heart Association, p1, 1973*
- 23) Trap-Jensen J : *Effects of smoking on the heart and peripheral circulation [Review] Am Heart J* 115 : 263, 1988
- 24) Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ : *Fibrinogen, cigarette smoking and the risk of cardiovascular disease : Insights from the Framingham Study. Am Heart J* 113 : 1006, 1987
- 25) Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, et al : *Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Experience. Am Heart J* 120 : 672, 1990
- 26) Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al : *Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA* 260 : 1917, 1988
- 27) Miller NE : *Association of high density lipoproteins subclasses and apolipoprotein with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis [Review] Am Heart J* 113 : 589, 1987
- 28) 조재화 · 권혁문 · 임상욱 · 박현영 · 이은직 · 장양수 · 김경래 · 김현승 · 김정호 · 송경순 : *관상동맥 질환에서 Lipoprotein(a). 대한 내과학회지* 44 : 4, 1993
- 29) Carlson LA, Bottiger LE : *Risk factors for ischemic heart disease in men and women. Results of the 19-year follow-up of the Stockholm Prospective Study. Acta Med Scand* 218 : 207, 1985
- 30) Barbir M, Wile D, Trayner I, Aber VR, Thompson GR : *High prevalence of hypertriglyceridaemia and apolipoprotein abnormalities in coronary artery disease. Br Heart J* 60 : 397, 1988
- 31) Sniderman A, Shapiro S, et al : *Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (beta) lipoproteins). Proc Natl Acad Sci USA* 77 : 604, 1980
- 32) Kottke BA, Ainsmeister AR, Holmes DR, Jr, et al : *Apolipoproteins and coronary artery disease. Mayo Clin Proc* 61 : 313, 1986
- 33) 박정의 등 13인 : *관상동맥질환 환자, 운동선수 및*

- 정상 대조군에서 혈청지질 및 *Apolipoproteins*에 대한 연구. 대한내과학회잡지 40(5), 1991
- 34) 이향주 · 민철홍 · 박승호 · 김상욱 · 강웅택 · 류왕성 · 유언호 : 한국인에서의 혈청지질의 변화. 대한내과학회지 42(4) : 500, 1992
 - 35) 권석운 · 감진규 · 송정한 등 : 한국인 관상동맥 질환의 생화학적 진단지표에 관한 연구. 대한임상병리학회지 10 : 1, 1990
 - 36) 한석환 · 정일권 · 김기엽 · 문종호 · 박찬욱 · 신승호 · 양동호 · 김순길 · 홍세용 : 관동맥 질환에서 혈중 *Lipoprotein(a)*의 농도. 대한내과학회지 44 : 4, 1993
 - 37) Berg K : A new serum type system in man-the *Lp* system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 59 : 369, 1963
 - 38) Berg K : *Immunochemical studies of the Lp(a) factor*. *Acta Pathol Microbiol Scand* 62 : 600, 1964
 - 39) Utermann G : *The mysteries of lipoprotein(a)*. *Science* 246 : 904, 1989
 - 40) Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB : *Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction*. *Atherosclerosis* 33 : 51, 1981
 - 41) Kim JQ, Song JH, Lee MM, Park YB, Chung HK, Tchae BS, Kim SI : *Evaluation of Lp(a) as a risk factor of coronary artery disease in the Korean population*. *Annals of Clin Biochem* 29 : 226, 1992
 - 42) Eaton DL, Fless GM, Kohr WJ, McLean JW, Xu QT, Miller CG, Lawn RM, Scanu AM : *Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen*. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 3224, 1987
 - 43) McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton CL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM : *cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen*. *Nature(London)* 330, 132-137, 1987) Berg K : *Acta Pathol Microbiol Scand* 59 : 369, 1963
 - 44) JW McLean, et al : *Nature* 330 : 132, 1987
 - 45) Scanu AM, Lawn RM, Berg K : *Lipoprotein(a) and Atherosclerosis*. *Annals of Internal Medicine* 115 : 209, 1991
 - 46) Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM : *Proliferation of Human Smooth Muscle Cells Promoted by Lipoprotein(a)*. *Science* 260 : 1665, 1993
 - 47) Murai A, Miyahara J, Fujimoto M, Matsuda M, Kameyama J : *Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction*. *Atherosclerosis* 59 : 199, 1986
 - 48) Hoff HF, Beck GJ, Skibinski MS, Jergens G, O'Neil J, Kramer J : *Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients*. *Circulation* 77 : 1238, 1988
 - 49) Hearn JA, Donohue BC, Ba'albaki H, Douglas JS, King III SB, Lembo NJ, Roubin GS, Sgoutas DS : *Usefulness of Serum Lipoprotein(a) as a Predictor of Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*. *Am J Cardiol* 69(15) : 736, 1992
 - 50) Hughes JK, Mendelsohn D : *Serum lipoprotein(a) levels in 'normal' individuals, those with familial hypercholesterolaemia, and those with coronary artery disease*. *S Afr Med J* 78 : 567, 1990
 - 51) Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assmann G : *Lipoprotein(a) is an Independent Risk Factor for Myocardial Infarction at a Young Age*. *Clinical Chemistry* 36 : 20, 1990
 - 52) Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D : *Apolipoproteins(a), Ai, and B and Parental History in Men with Early Onset Ischaemic Heart Disease*. *Lancet* 14 : 1070, 1988
 - 53) Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T : *Mechanisms of angina pectoris in syndrome X*. *J Am Coll Cardiol* 17 : 499, 1991
 - 54) Kawade M, Maeda S, Abe A, Yamashiro M : *Alterations in plasma Lp(a) lipoprotein and acute phase proteins after surgical operation*. *Clin Chem* 30 : 941, 1984
 - 55) Oiu S, Theroux P, Genest J, Solymoss BC, Robitaille D, Marcil M : *Lipoprotein(a) Blood Levels in Unstable Angina Pectoris, Acute Myocardial Infarction, and After Thrombolytic Therapy*. *Am J Cardiol* 67 : 1175, 1991