

관상동맥질환 정도와 내피세포 기능과의 관계

건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실
신이철 · 배장호 · 김기영

Correlation between Endothelial Function and the Extent of Coronary Atherosclerosis

Yi Chul Synn, MD, Jang Ho Bae, MD and Ki Young Kim, MD

Division of Cardiology, Heart Center, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The purposes of this study were to provide evidence of any correlation between the endothelial dysfunction and the extent of coronary atherosclerosis, and the relationship between the endothelial function and individual atherosclerosis risk factors in patients with significant coronary artery stenosis. **Subjects and Methods :** The endothelial function was measured by hyperemia induced brachial artery dilation, using high resolution ultrasound, in 284 consecutive patients (mean age 59 years, men : 176) having undergone coronary angiography. The subjects were divided into four groups according to the number of coronary arteries narrowed by more than 50% ; 0 (n=88), 1 (n=98), 2 (n=54) and 3 (n=44). The endothelial functions were compared to see if significant coronary artery disease was present, according to the groups and the presence of individual atherosclerosis risk factors. **Results :** There were no significant differences in the endothelial dysfunction between the narrowed and normal coronary artery groups ($4.66 \pm 2.45\%$ vs. $4.43 \pm 1.53\%$, $p > 0.05$) or between the four groups. The endothelial function in patients with significant coronary artery stenosis (n=196) was significantly lower when coupled with hypertension (n=84, $2.99 \pm 2.4\%$ vs. $4.20 \pm 2.4\%$, $p < 0.05$), diabetes (n=44, $4.07 \pm 2.7\%$ vs. $4.84 \pm 2.5\%$, $p < 0.05$) and hypercholesterolemia (n=82, $4.26 \pm 1.9\%$ vs. $4.95 \pm 2.7\%$, $p < 0.05$), but not with smoking. **Conclusion :** The endothelial function showed no difference according to the extent of coronary atherosclerosis. Risk factors of atherosclerosis, such as hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia, can deteriorate the endothelial function further, even in the patients with significant coronary artery stenosis. (Korean Circulation J 2004;34(8):752-760)

KEY WORDS : Endothelium, vascular ; Coronary atherosclerosis ; Hypertension ; Hyperlipidemia ; Diabetes mellitus.

서론

고 해상도 초음파를 이용한 상완동맥의 내피세포 기

논문접수일 : 2004년 4월 22일
수정논문접수일 : 2004년 6월 15일
심사완료일 : 2004년 6월 28일
교신저자 : 배장호, 302-718 대전광역시 서구 가수원동 685
건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실
전화 : (042) 600-6400 · 전송 : (042) 600-6399
E-mail : jhbae@kyuh.co.kr

능 측정은 관상동맥의 내피세포 기능을 잘 대변해 주는 것으로 밝혀져 있다.¹⁾²⁾ 이러한 상완동맥에서의 내피세포 기능 이상은 현성의 동맥 경화성 질환 환자 뿐만 아니라 동맥 경화 위험인자만 가지고 있는 환자에서도 관찰된다.¹⁾³⁻⁶⁾ 그러나 동맥 경화성 질환인 관상동맥 질환자에서 병변의 심한 정도에 따라 상완동맥 내피세포 기능의 차이가 있는 지 그리고 관상동맥 질환이 이미 존재하는 환자에서도 동맥경화 위험인자 유무에 따라 내피세포 기능이상의 정도에 차이가 있는지에 대해서는 아

Table 1. Characteristics of total patients involved

Number (n)	284
Age	59±10
Sex (Male : Female)	176 : 108
Hypertension	107 (38%)
Diabetes	51 (18%)
Smoking	109 (38%)
Hyperlipidemia	116 (41%)
Diagnosis	
Angina	134 (47%)
Myocardial infarction	63 (22%)
Narrowed (>50%) coronary vessel	
0	88 (31%)
1	98 (35%)
2	54 (19%)
3	44 (16%)

직 정립된 바가 없다.

그래서 저자 등은 관상동맥 질환의 정도에 따른 상완동맥 내피세포 기능 이상의 정도 사이에 관련성을 알아보고자 하였다. 그리고 관상동맥의 유의한 협착이 존재하는 환자들에게서 죽상 동맥경화의 위험인자들이 존재하는 경우 위험인자들이 내피세포 기능에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구의 대상은 2002년 8월부터 2003년 1월까지 본원에서 관상동맥 조영술을 시행 받은 284명의 연속적인 환자를 대상으로 하였다(Table 1). 관상동맥 조영술의 시행은 허혈성 심질환에 동반되는 전형적인 흉통을 호소하는 경우, 운동부하 검사상 양성을 보이는 협심증환자와 심초음파도상 심실벽의 국소적 운동장애를 보이는 경우, 핵의학 스캔상 양성을 보이는 경우, 심전도상 ST 분절의 변화를 보였던 환자들, 심근 효소치의 상승을 보였던 경우에 시행했다. 검사 전 모든 환자들에게 충분한 설명을 통해 동의를 얻은 후에 검사를 시행 하였다. 대상 환자에서 좌측 주관상동맥에 협착이 있는 경우, 심근경색의 과거력이 있는 경우, 과거 관상동맥 중재술 또는 재관류 치료를 받은 경우 그리고 New York Heart Association분류상 class III 이상의 심부전 환자들은 대상에서 제외 되었다. 고혈압은 현재 고혈압 약제를 복용하고 있는 환자들과 수축기 혈압이 140 mmHg이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg이상인 경우로 하였고, 당뇨병은 이전에 당뇨병으로 진단 받고 현재 혈당 강하제나 인슐

린치료를 받고 있는 환자 혹은 관상동맥 조영술 시행시 공복혈당이 126 mg/dL 이상이거나 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우로 하였고, 고지혈증은 혈중 총 콜레스테롤 혹은 중성지방이 200 mg/dL인 경우로 정하였다. 흡연군은 최근 2개월 내에 지속적으로 하루에 10 개피 이상 흡연을 한 군으로 정의 하였다.

내피세포 기능 측정

내피세포 기능 측정은 관상동맥 조영술이 시행된 다음날 관상동맥 조영술 결과를 모르는 한명의 검사자에 의해 시행되었고, 고해상도 초음파를 사용하여 시행하였는데 검사에 사용된 초음파 기계는 Hewlett-Packard Sonos 5500 이었고, 11-3L 탐촉자(3~11 MHz)를 사용하였다. 모든 대상 환자들은 검사 전날 저녁 식사 후 오후 10시 이후에는 공복을 유지 하도록 한 뒤 다음날 아침 8시에 혈압, 맥박 및 혈관 내피세포의 기능을 측정하였다. 혈관 내의 세포 기능은 1992년 Celermajer 등¹⁾이 고안한 방법에 따라 측정하였는데, 이면성 초음파도로 상완 동맥 혈관의 내경을 측정하고, 도플러 초음파를 사용하여 혈류량을 측정하였다. 이 후 혈압계를 사용하여 상완 동맥의 혈류가 없어질 때의 압력보다 60 mmHg 정도의 압력을 더 올리고 5분간 기다린 후 혈압계를 0 mmHg로 감압하여 1분 경과시 같은 방법으로 상완동맥의 내경, 혈류의 속도와 상완동맥 혈류량을 측정하였다. 상완동맥의 직경 검사시 반복 측정을 하게 되는데 지속적으로 동일부위의 측정을 위해서 처음 측정시 대상군의 상완에 표식을 해두고 초음파상 혈관의 분지와 같은 특정한 부분을 이정표로 하여 항상 일정한 위치에서 일정한 각도로 검사를 하였다. 혈관 내경 측정 시 혈관 내피는 균질한 영상을 얻기 어려우므로 혈관 중벽과 대치되는 중벽 사이의 거리를 고해상도 초음파로 측정하여 사용하였으며, 이완기말에 측정하기 위해 심전도의 R 파와 일치된 시점에서 측정하였다. 혈류 의존성 혈관 확장능은 기저 상태의 혈관 내경과 과혈류 때의 혈관내경 증가치의 비로 표시하였다. 본 연구에서 상완동맥 내경측정의 반복성($r=0.997$, $p<0.001$)과 재현성($r=0.997$, $p<0.001$)은 우수 하였다.

관상동맥 조영술

관상동맥 조영술은 주로 우측 대퇴동맥을 통해 이루어 졌고, Seldinger's technique을 사용해서 대퇴동맥

을 천자한 후 Judkins 도자를 사용하여 시행 하였다. 관상동맥 조영술을 전후로 하여 발생한 주요 부작용은 없었다. 관상동맥 질환의 범위는 50%이상 협착이 있는 관상동맥의 수에 따라 0, 1, 2군 그리고 3군으로 분류 되었다. 관상동맥의 주가지 이외의 혈관에 50% 이상의 협착이 있는 경우 그 분지 혈관이 기원하는 혈관에 유의한 협착이 있는 것으로 간주 하였다. 관상동맥 조영술은 최소 2가지 이상의 각도에서 시행되어 분석되었다. 관상동맥 조영술 결과의 분석은 2명의 심장내과 전문의에 의해 분석 되었고 이들은 대상 환자들의 내피세포 기능에 대해서는 결과를 모르는 상태였다.

통 계

모든 결과치는 평균±표준편차로 표시 하였고 p값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의한 수준으로 간주 하였다. 각 군간의 비교시에는 unpaired t-test, one way ANOVA를 사용하여 혈류의존성 혈관 확장능과 혈류량의 차이를 비교하였고, Pearson's correlation coefficient를 구해 상관관계를 확인 하였다. 관상동맥에 유의한 협착이 존재하지 않는 0군의 환자들과 50%이상의 협

착이 존재하는 1, 2, 3군 환자들 사이의 혈류 의존성 혈관 확장능을 비교하기 위해 unpaired t-test를 사용하였다. 그리고 동맥경화의 위험인자들이 내피기능의 기능 감소에 미치는 영향을 분석하기 위해 관상동맥내에 50% 이상 유의한 협착이 존재하는 1, 2, 3군의 196명의 환자들을 대상으로 흡연, 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등의 유무에 따라 내피기능의 차이를 unpaired t-test를 사용하여 비교 하였다.

결 과

임상양상과 관상동맥 조영술 소견

환자들의 평균연령은 59±10세였고 총 284명의 환자 중 남자가 176명 이었다(Table 1). 0군은 88명(남자 45명, 평균 연령 56±9세)이었고, 1군은 98명(남자 70명, 평균 연령 57±10세), 2군은 54명(남자 37명, 평균 연령 61±9세), 3군은 44명(남자 24명, 평균 연령 65±9세)이었다(Table 2).

관상동맥의 50%이상 협착이 동반된 혈관의 수에 따라 분류한 비교에서 각 군들간에 기저상태 혈관내경은

Table 2. Characteristics of the study subjects according to the number of narrowed (>50%) coronary vessels

CAD extent	0	1	2	3
Number	88	98	54	44
Age (years)	56±9*	57±10*	61±9	65±9
Sex (M : F)	7 : 8	18 : 7	18 : 6	11 : 8
Hypertension	25 (28%)	37 (38%)	19 (35%)	26 (59%)
Diabetes	7 (8%)	22 (43%)	8 (15%)	14 (32%)
Smoking	23 (26%)	48 (49%)	23 (42%)	15 (34%)
Hyperlipidemia	34 (39%)	38 (39%)	18 (33%)	26 (59%)
Diagnosis				
Angina	0 (0%)	74 (65%)	37 (68%)	23 (52%)
MI	0 (0%)	24 (25%)	17 (32%)	21 (48%)
Ejection fraction (%)	65±10*	64±9*	62±9*	55± 13
Total cholesterol (mg/dL)	188±36*	193±39*	207±65	217± 45
Triglyceride (mg/dL)	198±181	207±139	218±178	233±143
HDL-cholesterol (mg/dL)	42.1±9.0	39.4±9.6	39.2±7.3	40.3±10.2
Glucose (mg/dL)	128±38*	144±63*	150±82	183±105

*: p<0.05 compared with CAD extent 3. CAD: coronary artery disease, MI: myocardial infarction, HDL: high density lipoprotein

Table 3. Results of high-resolution ultrasound according to the numbers of narrowed (>50%) coronary vessels

CAD extent	0	1	2	3
Brachial A diameter (mm)	4.16±0.5	4.47±0.6	4.34±0.6	4.24±0.6
Blood flow (mL/min)				
Baseline	211± 84	211± 90	193± 78	226± 55
Hyperemic	597±142	595±122	521±125	605±134
Brachial artery vasodilation (%)				
Endothelium-dependent	4.4±1.5	4.8±2.5	4.7±2.4	4.2±2.4

CAD: coronary artery disease, A: artery

유의한 통계적 차이를 보이지는 않았다. 0군에서 기저 상태 혈관내경은 4.16 ± 0.5 mm, 1군에서 4.47 ± 0.6 mm, 2군에서 4.34 ± 0.6 mm 그리고 3군에서 4.24 ± 0.6 mm 였으며 통계적 유의성은 없었다(Table 3). 기저 혈류량과 과 혈류기 혈류량도 각 군들간에 유의한 차이를 보이지는 않았다. 상완동맥의 기저 상태 혈류량은 0군에서 211 ± 84 mL, 1군에서 211 ± 90 mL, 2군에서 193 ± 78 mL, 3군에서 226 ± 55 mL이었고, 과 혈류기 혈류량은 0군에서 597 ± 142 mL, 1군에서 595 ± 122 mL, 2 군에서 521 ± 125 mL, 3군에서 605 ± 134 mL였다 (Table 3).

내피세포 기능은 0군에서 $4.43 \pm 1.53\%$, 관상동맥이 50% 이상 협착을 보인 환자의 내피세포 기능은 $4.66 \pm 2.45\%$ 로 양군간에 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$). 내피세포 기능은 다변량 분석에서 환자의 연령

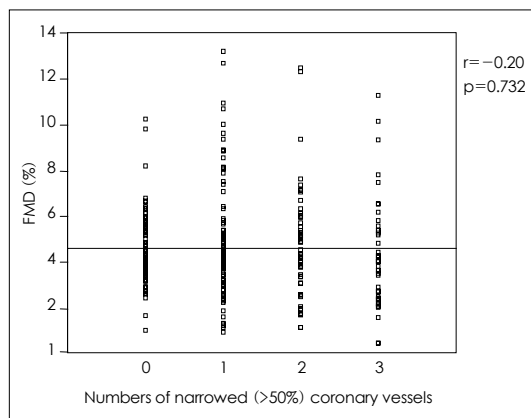


Fig. 1. Correlation between percent FMD and the extent of coronary atherosclerosis in study subjects. FMD: flow-mediated brachial artery dilation.

($p=0.036$), 혈중 중성지방($p=0.018$) 그리고 흡연 유무($p=0.014$) 등이 영향을 주는 독립인자로 나타났고 성별은 p 값이 0.052로 나왔다. 관상동맥 질환의 범위, 혈중 콜레스테롤 수치, 혈중 고밀도 지단백 수치는 내피세포 기능에 영향을 미치는 독립인자는 아니었다($p > 0.05$).

관상동맥 질환군간의 내피세포 기능비교

각 군별로 비교한 내피세포 기능비교에서 0군은 $4.4 \pm 1.5\%$, 1군에서 $4.8 \pm 2.5\%$, 2군에서는 $4.7 \pm 2.4\%$, 그리고 3군에서는 $4.2 \pm 2.4\%$ 로 각 군들간에 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table 3). 상완동맥 내피세포 기능과 50% 이상 협착된 주요 관상동맥 숫자와의 상관관계도 유의성을 보이지 않았다($r = -0.2$, $p = 0.732$, Fig. 1).

1군, 2군, 3군의 환자들 중 고혈압이 있는 환자군에서 내피세포 기능은 $4.20 \pm 2.4\%$, 고혈압이 없는 군은 $4.99 \pm 2.4\%$ 로 유의한 차이를 보였다(Table 4). 당뇨가 있는 경우의 내피세포 기능은 $4.07 \pm 2.1\%$ 로 당뇨가 없는 군의 $4.84 \pm 2.5\%$ 보다 유의하게 낮았다(Table 4). 고지혈증이 있는 군에서도 내피세포 기능은 $4.26 \pm 1.9\%$ 로 고지혈증이 없는 환자군의 $4.95 \pm 2.7\%$ 에 비해 유의하게 낮게 측정 되었다(Table 4).

그러나 흡연군과 비흡연군과의 비교에서 흡연군에서는 $5.05 \pm 2.4\%$, 비흡연군에서는 $4.36 \pm 2.4\%$ 로 내피세포 기능의 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

고 찰

대상 환자선택

본 연구에서 대상 환자들의 선택에 있어서 좌측 주관

Table 4. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in patients with more than 50% stenosed coronary artery (n=196)

Risk factors	Smoking		Hyperlipidemia	
	(+)	(-)	(+)	(-)
Number (n)	82	114	44	152
Brachial A diameter (mm)	4.45 ± 0.6	4.33 ± 0.6	4.24 ± 0.5	4.42 ± 0.6
Brachial A dilation (%)				
Endothelium-dependent	4.20 ± 2.4	$4.99 \pm 2.4^*$	4.07 ± 2.1	$4.84 \pm 2.5^*$
Risk factors	Smoking		Hyperlipidemia	
	(+)	(-)	(+)	(-)
Number (n)	86	110	82	114
Brachial A diameter (mm)	4.49 ± 0.6	4.30 ± 0.6	4.38 ± 0.7	4.38 ± 0.6
Brachial A dilation (%)				
Endothelium-dependent	5.05 ± 2.4	4.36 ± 2.4	4.26 ± 1.9	$4.95 \pm 2.7^*$

*: $p < 0.05$ compared with (+) risk factor group. A: artery

상동맥에 50%이상의 협착이 있는 경우는 좌전하행지와 좌회선지에 동시에 허혈을 일으킬 것으로 생각되어 관상동맥 질환 정도 분류에 모호한 점이 있으며, 질환의 심각성 때문에 대상에서 제외 하였고, 과거 관상동맥 재관류 치료나 심근 경색의 기왕력이 있는 경우 내피세포 기능에 영향을 줄 수 있는 statin제제나 ACE 억제제 등을 장기 적으로 복용하는 경우가 많아 약제에 의한 내피세포 기능의 영향을 최소화 하기 위해 대상에서 제외 하였다. New York Heart Association분류상 class III 이상의 심부전 환자들 역시도 내피세포 기능에 영향을 줄 수 있는 약제들이나 혈관 확장제들을 다량 복용하는 경우가 많고 울혈성 심부전에 동반되는 심기능의 감소에 의한 내피세포 기능에 영향을 미칠 것으로 생각되어 대상에서 제외 하였다.

상완동맥 내피세포 기능을 이용한 관상동맥 협착유무의 예측 가능성과 관상동맥 질환 범위의 예측 가능성 현재 상완동맥을 이용한 관상동맥 내피세포 기능의 측정법은 비관혈적으로 관상동맥의 동맥경화에 의한 협착의 유무와 심화도를 예측 할 수 있는지에 대한 연구가 활발히 진행 되고 있다.⁷⁻¹⁰⁾ 즉 내피세포의 기능 감소가 심한 경우 관상동맥의 협착이 심하고 범위도 넓을 것 인지를 예측할 수 있는가에 대한 연구가 활발하게 진행 중이다. 이전의 연구들은 이점에 대해 다양한 연구 결과를 보이고 있는데⁷⁻¹⁰⁾ 본 연구에서는 관상동맥 협착의 범위에 따른 환자들의 비교나 관상 동맥의 협착 유무에 따른 상완동맥 내피세포 기능의 비교에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 연구 결과에서 50%미만의 관상동맥 협착이 있었던 환자군의 내피세포 기능이 50%이상의 관상동맥 협착 소견을 보였던 환자의 내피세포 기능간에는 유의한 차이가 없었는데 그 이유로는 관상동맥 조영술상 정상 혹은 50% 미만의 협착을 보인 군에서 상당수의 환자가 동맥경화 위험인자를 가지고 있었다는 점에 기인하는 것으로 생각 된다(Table 1). Anderson 등²⁾과 Celermajer 등³⁾의 연구에서 이미 밝혀진 바와 같이 내피세포 기능의 감소는 현성의 관상동맥 질환이 발생하기 이전이라도 위험인자가 존재하면 그 기능이 감소되는 것으로 알려져 있다. 즉 형태학적 변화인 동맥경화성 협착이 발생하기 이전에 기능적 변화인 내피세포 기능의 감소가 선행되는 것은 이미 알려진 사실이고 보면 관상동맥의 유의한 협착유무가 내피세포 기능의 차이를 반드시 동반하지는 않을 것으로 생각된다. 그리고 본

연구에 포함된 연구 대상환자들의 경우 미세 혈관성 협심증에 대한 연구는 시행 되지 않아서 변이형 협심증과 같은 환자군은 관상동맥 조영술 분류상 정상인 군으로 분류되었을 가능성이 높다. 미세 혈관성 협심증에서도 현성의 관상동맥 경화에서와 유사한 정도의 내피세포 기능의 감소가 동반됨이 보고 된 바 있는 데¹¹⁾ 이러한 미세 혈관성 협심증환자들이 관상동맥 조영술상 정상군에 포함되어 있는 것도 관상동맥 조영술 정상군에서 내피세포 기능이 관상동맥 협착군과 유의한 차이를 만들지 못한 인자로 작용한 것으로 사료 된다. 본 연구 결과와 유사한 결과들도 많이 있다. Frick 등⁷⁾은 117명의 환자를 대상으로 하여 고해상도 초음파를 사용하여 관상동맥의 유의한 협착 없이 동맥 경화의 위험인자군과 실제 관상동맥의 협착을 가진 환자들의 내피세포 기능을 비교하였으나 양군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이들은 내피세포 기능 측정이 실제 관상동맥 협착이 있는 환자들과 관상동맥의 유의한 협착 없이 위험인자들만 가진 환자들을 구분 하는 데는 유용하지 않다고 발표 하여서 본 연구에서와 일치되는 결과를 발표 한 바 있다.⁷⁾ 국내의 연구 결과도 본 연구와 유사한 결과를 보인 바 있는데 박 등⁴⁾은 관상동맥의 위험인자만 있는 환자 54명과 관상동맥 조영술상 50%이상의 관상동맥 협착을 진단 받은 55명의 환자를 대상으로 상완동맥의 내피세포 기능을 비교 하여 양군간에 유의한 차이가 없음을 보고 한 바 있다. Suwaidi 등¹²⁾은 아세틸콜린의 관상동맥내 주입후 발생하는 관상혈류(coronary blood flow)의 변화를 측정하여 관혈적으로 관상동맥 내피세포 기능을 측정한 바 있는 데 이들은 관상동맥에 40% 미만의 협착이 있는 환자들의 관상동맥 내피세포 기능을 측정하여 비교 하였다. 이들의 연구에서 실제 관상동맥 조영술상 유의한 협착이 없는 환자들에게서도 내피세포 기능은 정상에서부터 심하게 감소된 군으로 다양하게 나타났고, 이 연구를 근거로 볼 때 내피세포 기능의 변화가 반드시 관상동맥 질환의 유무나 범위를 예측 할 수 있는 근거로 사용되기에는 한계가 있다는 것을 관혈적인 방법으로 증명한 예라 할 수 있다.¹²⁾ Halcox 등¹³⁾도 Suwaidi 등¹²⁾의 연구 결과와 일치하는 결론을 내린 바 있다. 이 연구들에서 공통적으로 얻어진 연구 결과는 관상동맥의 유의한 협착의 존재 유무와는 독립적으로 관상동맥 내피세포 기능의 감소는 관상동맥 협착의 존재유무를 예측하는 인자이기 보다는 급성 관동맥 증후

군이나 뇌졸중, 사망 등의 주요 심사건발생율의 주요 예측 인자라는 점이다.¹³⁾

본 연구와 상반된 결과를 보고한 연구도 있다. 최초로 관상동맥 질환의 유무와 상완동맥의 내피세포 기능과의 관계를 연구한 Neunteufl 등⁹⁾의 연구가 대표적인데 이들은 74명의 협심증 환자를 대상으로 내피세포 기능 감소의 심한 정도와 관상동맥 조영술상 나타나는 동맥 경화성 협착의 유무를 비교 한 바 있다. 이들은 관상동맥 협착이 있는 환자군과 협착이 없는 환자군의 내피세포 기능 비교에서 협착이 있는 환자 군의 내피세포 기능이 대조군이나 관상동맥 조영술상 정상인 위험인자를 가진 환자군들에 비해 유의하게 감소 되어 있음을 보였다. 그러나 이들의 연구는 정상인이 주로 포함된 대조군과 위험인자군 사이에 내피세포 기능이 유의한 차이를 보이지 않았다는 점에 단점이 있다. 그리고 이들의 연구에서 관상동맥의 유의한 협착의 기준은 30%로 정의되었는데 만약 50%로 기준이 조절 된다면 대상 환자수도 더욱 줄어들 것이며 실제 임상에서 30%를 기준으로 관상동맥에 유의한 협착 유무를 판단 하는 경우는 드물어서 이들의 연구를 임상에 적용하기에는 유용성이 적은 것으로 생각된다. 이외에도 Teragawa 등¹⁴⁾과 Schorer 등¹⁵⁾도 혈관 내피세포 기능 감소가 관상동맥에 유의한 협착이 있는 군과 위험인자만을 가진 환자들을 구분하고 진단하는 데 효과적이라는 보고를 한 바 있다. 그러나 관상동맥의 협착 유무에 따른 내피세포 기능의 차이를 주장하고 있는 연구들은 모두 본 연구나 Halcox 등¹³⁾의 연구에 비해 소규모이고 관혈적인 방법을 통한 연구도 없는 상태이다.

이런 점으로 보아 비관혈적으로 진행된 내피세포 기능 측정이 관상동맥 질환의 존재 유무의 예측가능성에 대해 본 연구가 가지는 몇 가지 의의는 다음과 같은 것이 있다. 먼저 본 연구는 타 연구들에 비해 많은 수인 284명의 환자수를 포함하고 있다. 이전의 연구들에 비해 본 연구에는 2배 이상 많은 대상 환자들이 포함되어 있어 통계적 의미가 더 강하리라 생각된다. 약제의 사용도 모든 대상군에서 공통적으로 검사 24시간 전에 중단한 상태여서 이전의 연구들과 유사한 수준으로 내피세포 기능의 측정에 영향을 줄 수 있는 영향을 최소화 한 상태에서 전향적으로 연구가 진행 되었다.

타 연구에 비해 대상군수가 월등히 많은 본 연구 결과와 관혈적으로 관상동맥의 내피세포 기능을 측정한 Hal-

cox 등¹³⁾과 Suwaidi 등¹²⁾의 연구 결과들을 종합해 보면 상완동맥의 내피세포 기능 측정을 통해 관상동맥 질환 유무를 예측 하는 데는 한계가 있어 보인다. 그리고 현재까지 관상동맥 질환의 위험인자들이 어떤 기전으로 내피세포 기능에 영향을 미치는 지 정확한 기전이 밝혀져 있지 않았으므로 향후 내피세포 기능과 위험인자들간의 역할과 기전에 대한 세포 수준에서의 연구가 필요 하다.

본 연구의 또 다른 관심사는 관상동맥 질환의 범위에 따른 내피세포 기능을 관찰 한 것이었는데 본 연구에서 관상동맥 질환의 범위에 따라서 내피세포 기능은 유의한 차이를 보이지 않았다. Enderle 등⁸⁾도 122명의 환자를 대상으로 한 연구에서 관상동맥 질환의 범위와 내피세포 기능의 감소는 연관성이 없었다는 결과를 발표하여 본 연구와 동일한 결과를 발표 한바 있다. 관상동맥 질환의 범위에 따라 내피세포 기능이 차이를 보이지 않은 것은 첫째 1, 2, 3군 환자들 간에 위험인자의 발생 빈도차이가 없다는 것이다. 둘째 본질적으로 내피세포 기능 감소는 전신적인 반응이란 사실에 주목할 필요가 있을 것으로 생각된다.¹⁶⁾ 내피세포 기능의 감소는 각각 개개의 관상 동맥에 국한해서 나타나서 영향을 주는 것이 아니라 전체 관상동맥에 영향을 주게 되고, 죽상 동맥 경화가 다발성으로 발생하는 데 단일 병변에 비해 반드시 더 심한 내피세포의 기능이 필수적인 요소로 작용 하지는 않았던 것으로 생각된다. 셋째 Halcox 등이 관혈적인 방법으로 관상동맥의 내피세포 기능 측정을 통하여 밝혔듯이 관상동맥 조영술상 관상동맥의 유의한 협착이 있는 군에서도 혈관 내피세포 기능은 정상인 군에서부터 심한 감소를 보이는 군까지 다양하게 나타날 수 있다는 점이다.¹³⁾

관상동맥의 협착이 있는 환자들에 대한 동맥 경화 위험 인자들의 역할

본 연구에서 이루어진 동맥 경화의 위험인자가 관상동맥에 유의한 협착이 있는 환자들의 혈관 내피세포에 미치는 영향에 대한 연구는 이전에는 연구 된 바가 없는 것이다. 본 연구에서 기존에 이미 관상동맥에 현성의 동맥경화성 협착이 있는 환자군에서 고혈압, 당뇨병, 고지혈증이 있는 경우 내피세포 기능의 감소는 위험 인자가 없는 환자군에 비해 더욱 현저 하였는데 이것은 동맥 경화의 위험인자들이 현성의 동맥 경화의 발생 이후에도 동맥 경화의 악화에 내피세포 기능감소가 일정 역할을

함을 의심 하게 할 수 있는 근거가 될 것으로 사료 된다. 이 결과에 Halcox 등¹³⁾과 Suwaidi 등¹²⁾의 연구결과를 응용하면 관상동맥의 유의한 협착이 존재하는 환자에서도 내피세포 기능의 개선을 위한 노력은 주요 심사건율의 발생을 줄일 수 있을 뿐만 아니라 동맥 경화의 진행 억제에도 영향을 미칠 것으로 생각된다.

Anderson 등²⁾의 연구 이후 여러 연구에 의해 정상인에 비하여 동맥 경화의 위험인자가 있는 환자들에게는 내피세포 기능의 감소가 현저함이 알려져 있다.⁴⁾⁵⁾ 그런데 본 연구 결과를 바탕으로 해서 보면 이제 현성의 동맥 경화가 존재하는 경우에도 동맥 경화의 위험인자의 존재는 혈관 내피세포 기능감소를 심화시키면서 기존에 존재하는 동맥 경화를 악화시키고 심혈관 사고율을 상승시키는 인자로 작용할 것으로 생각 된다. 역으로 이러한 동맥 경화 위험인자들의 치료 및 제거는 내피세포 기전의 호전을 유도하고 결과적으로 동맥 경화의 진행을 더디게 할 것으로 예상되며 관상동맥 중재술 전후에 이 가설을 응용하여 내피세포 기능을 시술 전후에 지속적으로 감시하면서 치료에 응용한다면 시술 혈관의 재협착율을 감소시키는 데도 일조 할 수 있으리라 생각된다. 실제 박 등⁴⁾은 관상동맥 중재술 전후에 재협착이 발생한 환자들을 대상으로 혈관 내피세포 기능을 추적 검사하여 재협착이 발생한 군 환자들에서 재협착이 발생하지 않은 군에 비해 내피세포 기능의 감소가 현저 함을 보고 한 바 있다. 향후 내피세포 기능감소가 동반된 환자에서 관상동맥 중재술 후 예후 호전을 위한 표식자로서 내피세포 기능의 감소가 도움이 될 것으로 생각된다.

다른 동맥 경화의 위험인자들과 달리 담배에 의한 내피세포 기능의 감소가 나타나지 않은 것은 몇 가지 요소들이 작용한 것으로 생각된다. 흡연에 의한 내피세포 기능의 감소는 가역적인 변화로 알려져 있는 데¹⁷⁾ 본 연구에 포함된 환자들은 최초 외래 방문일부터 금연을 한 경우가 많았고 내피세포 측정이 관상동맥 조영술을 시행 한 다음날 실시된 점을 고려하면 대부분의 환자들이 이주일 이상 금연한 상태에서 내피세포 기능을 측정 하게 되었다. 흡연을 하는 경우 혈중 NO와 항산화효소의 농도가 흡연 직후부터 즉시 감소되지만 흡연 후 60분이 지나면 그 기능이 회복 된다고 보고 된 바 있다.¹⁸⁾ 이와 같이 흡연이 내피세포 기능에 미치는 영향은 짧은 시간 내에도 가역적인 것으로 알려져 있고 이러한 흡연의 영향은 본 연구에 포함된 대상 환자들에게도 적용 되었

으리라 생각된다. 그리고 본 연구에서 흡연자들의 빈도는 다혈관 질환환자들에게 빈도가 더 높았는데 이런 경우 기존의 다른 위험인자들이 이미 존재해서 위험 인자가 중복되는 경우가 많아 흡연에 의한 내피세포 기능의 변화에 영향을 준 것으로 생각된다.

결론적으로 혈관 내피세포 기능의 측정은 고위험군 환자에서 관상동맥에 유의한 협착이 있는지를 예측하는 것에는 한계가 있는 것으로 보여지고, 관상동맥에 존재하는 혈관 협착의 범위에 따라서도 유의한 차이를 보이지는 않았다. 그러나 관상동맥에 이미 유의한 협착이 존재하는 경우라도 위험인자가 동반 되어 있는 경우에는 혈관 내피세포 기능 감소가 위험 인자가 없는 군에 비해 더욱 현저해서 관상동맥의 동맥경화를 악화시키는 기전으로 작용할 것으로 예상된다.

제한점

본 연구에서는 관상동맥 질환의 범위를 구분 함에 있어서 협착부의 길이, 석회화 정도 등 여러 가지 요소를 반영할 수 있는 Gensini score를 사용하는 것이 관상동맥 질환의 객관적 분류에 도움이 될 것으로 생각 되었으나 Gensini score의 경우에도 주관적인 요소를 완전히 배제 할 수 없고, 50%이상 협착이 있는 관상동맥의 수에 따라 0, 1, 2, 3 혈관 질환군으로 분류 하는 방법이 Enderle 등⁸⁾의 연구에서도 응용된 적이 있고 임상적으로 더 간편하여 본 연구에서는 협착 혈관수에 따른 분류를 선택 하였다. 그리고 관상동맥 질환의 있는 환자들에게 동맥경화의 위험인자가 미치는 영향을 분석하는 과정에서 환자들이 관상동맥 조영술을 전후로 입원하는 경우 흡연을 중단하거나 줄이는 경우가 많은 데 본 연구에서는 입원 전후 환자들이 흡연하는 양의 변화나 흡연을 지속하는 지 정확하게 파악하지 못해 흡연이 내피세포 기능에 미치는 영향을 분석 하는데 있어서 제한점이 있었던 것으로 생각된다. 본 연구의 대상에서 당뇨의 빈도는 1군에서 가장 높았으나, 혈당치는 3군에서 가장 높게 측정이 되었는데, 이는 일부 환자에서 정확한 공복시 혈당이 측정이 안되었을 가능성이 있기 때문으로 해석된다. 그러나, 본 연구에서는 혈당치에 대한 비교 분석이 아니라 위험 인자 즉, 당뇨병 유무에 대한 분석이었기 때문에 이러한 혈당치의 차이가 본 연구의 분석에 영향을 미치지 않는다고 저자 등은 생각한다. 또한, 당뇨병의 진단 기준은 본 논문의 방법란에 기술

이 된대로 정확히 분류를 하였다.

요 약

배경 및 목적:

동맥 경화의 고위험군 환자에서 관상동맥에 유의한 협착의 유무를 혈류 의존성 상완동맥 확장능으로 측정되는 내피세포 기능 측정을 통해 예측 할 수 있는 지 알아 보기 위해 이 연구를 시행 하였다. 아울러 관상동맥에 유의한 동맥경화가 존재하는 환자들에 대한 위험인자들의 영향을 알아보고자 하였다.

방 법:

흉통을 주소로 내원 하여 관상동맥 조영술을 시행 받은 284명(평균연령 59세, 남자 176명)을 대상으로 하여 고해상도 초음파를 사용하여 혈류 의존성 상완 동맥의 확장능을 측정하였다. 대상 환자들을 50%이상의 유의한 관상동맥 협착이 존재하는 혈관의 수에 따라 각각 0, 1, 2, 3군으로 분류하였다. 전체 환자들을 먼저 관상동맥의 유의한 협착이 없는 환자군과 협착이 있는 환자를 대상으로 내피세포 기능을 측정 하였다. 각 질환군별로 내피세포의 기능을 비교 한 후 1, 2, 3군 환자들을 대상으로 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연의 유무에 따라 내피세포 기능을 비교하여 보았다.

결 과:

관상동맥에 유의한 협착유무에 따른 내피세포 기능비교에서 양군간에 내피세포 기능의 차이는 없었다($4.66 \pm 2.45\%$ vs $4.43 \pm 1.53\%$ $p>0.05$). 각 군들 간의 내피세포 기능비교에서도 유의한 차이를 보이지는 않았다. 0군($n=88$)에서 내피세포 기능은 $4.4 \pm 1.5\%$ 였고, 1군($n=98$)에서는 $4.8 \pm 2.5\%$, 2군($n=54$)에서는 $4.7 \pm 2.4\%$ 그리고 3군($n=44$)에서는 $4.2 \pm 2.4\%$ 였다. 1, 2, 3군의 환자들을 대상으로 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연의 유무에 따라 내피세포를 비교 한 결과 흡연을 제외한 위험인자가 있는 군이 없는 군에 비해 유의한 내피세포 기능의 감소를 보였다. 그러나 흡연의 유무에 따라서는 내피세포 기능의 유의한 차이를 보이지는 않았다.

결 론:

동맥 경화의 고위험군 환자에서 내피세포 기능 측정을 이용하여 관상동맥의 유의한 협착 유무를 예측하는 데는 한계가 있었다. 그리고 관상동맥에 유의한 협착이 존재하는 환자들에게 존재하는 고혈압, 고지혈증, 당뇨

병은 내피세포 기능을 위험 인자가 없는 군에 비해 유의하게 감소 시켰다. 그러나 흡연은 대조군에 비해 유의한 차이를 보이지는 않았다.

중심 단어: 내피세포 ; 관상동맥 경화 ; 고혈압 ; 고지혈증 ; 당뇨병.

REFERENCES

- 1) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. *Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet* 1992;340:1111-5.
- 2) Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, Selwin AP. *Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
- 3) Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. *Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
- 4) Park KR, Bae JH. *Comparison of the endothelial function between healthy subjects and patients with coronary artery disease or risk factors of atherosclerosis. Korean Circ J* 2001;31:544-50.
- 5) Bae JH, Kim KB, Kim KS, Han SW, Kim YN, Park SY, Lee IK, Kim KY, Nam CW, Huh IS, Lee HJ, Lee SM. *The effect of vitamin E on the endothelial function following a single high-fat meal in normal subjects, patients with coronary heart disease and patients with diabetes. Korean Circ J* 1998;28:1538-51.
- 6) Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. *Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. J Am Coll Cardiol* 1994;23:833-43.
- 7) Frick M, Schwarzwacher SP, Arber HF, Rinner A, Ulmer H, Pachinger O, Weidinger F. *Morphologic rather than functional or mechanical sonographic parameters of the brachial artery are related to angiographically evident coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol* 2002;40:1825-30.
- 8) Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR, Pfohl M. *Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. Heart* 1998;80:349-54.
- 9) Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzwacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. *Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis* 1997;129:111-8.
- 10) Frick M, Schwarzwacher SP, Alber HF, Rinner A, Ulmer H, Pachinger O, Weidinger F. *Morphologic rather than functional or mechanical sonographic parameters of the brachial artery are related to angiographically evident coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol* 2002;40:1825-30.
- 11) Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN, Voutsas AA, Stamatiopoulos SF, Mouloupoulos SD. *Peripheral vascular*

- endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. J Am Coll Cardiol* 1998;31:541-6.
- 12) Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. *Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation* 2000;101:948-54.
 - 13) Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. *Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. Circulation* 2002;106:653-8.
 - 14) Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, Yamagata T, Matsuura H, Chayama K. *Usefulness of flow-mediated dilation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. Am J Cardiol* 2001;88:1147-51.
 - 15) Schroeder S, Enderle MD, Ossien R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, Herdeg C, Oberhoff M, Haering HU, Karsch KR. *Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. Am Heart J* 1999;138:731-9.
 - 16) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
 - 17) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. *Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation* 1993;88:2149-55.
 - 18) Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, Sato EF, Shindo M, Inoue M. *Smoking a single cigarette rapidly reduces combined concentrations of nitrate and nitrite and concentrations of antioxidants in plasma. Circulation* 2002;105:1155-7.