

연령, 성별, 동맥경화 위험인자의 수는 관상동맥 경화증 환자에서 내피세포 기능장애의 독립적 인자이다

건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실

윤현주 · 배장호 · 김기영 · 김정규

Age, Gender, and Number of Atherosclerotic Risk Factors are the Independent Factor of Endothelial Dysfunction in Patients with Coronary Atherosclerosis

Hyun-Ju Yoon, M.D., Jang-Ho Bae, M.D., Ki-Young Kim, M.D. and Jung-Kyu Kim, M.D.

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

ABSTRACT

Background and Objectives : The endothelial function is impaired in patients with atherosclerosis risk factors as well as in those with atherosclerotic disease, such as coronary artery disease. This study was performed to evaluate the impact of individual risk factors and their number in patients with coronary atherosclerosis, who already had an impaired endothelial function. **Subjects and Methods :** The endothelial function was measured in 884 consecutive patients (mean age; 59 years old, 486 male) undergoing coronary angiography, using high-resolution ultrasound. The flow-mediated brachial artery dilation (FMD, %) was used to measure the endothelial function. The risk factors were classified according to the hypertension, diabetes mellitus, smoking and dyslipidemia, and their number classified from 0 to 4. **Results :** The FMD was lower ($3.85 \pm 2.1\%$ vs. $4.27 \pm 2.1\%$, $p < 0.005$) in patients with hypertension ($n=431$) than in those without ($n=453$); however, no significant difference was shown according to the presence of other risk factors. A multivariate analysis showed age ($\beta = -0.204$, $p < 0.001$), gender ($\beta = 0.118$, $p < 0.01$) and the number of risk factors ($\beta = -0.150$, $p < 0.01$) were independent risk factors of the FMD in patients with coronary atherosclerosis. Furthermore, the FMD was significantly associated with the number of risk factors in our study subjects ($r = -0.083$, $p < 0.05$, $n=884$). **Conclusion :** This study suggests that the increased number of risk factors, old age and male are independent factors for endothelial dysfunction, even in patients with coronary atherosclerosis, who already had an impaired endothelial function. (Korean Circulation J 2005;35:302-308)

KEY WORDS : Endothelial function ; Risk factor ; Atherosclerosis.

서론

혈관 내피 세포는 일산화 질소와 같은 혈관 활성 물질을 분비하여 혈관 확장을 유도할 뿐 아니라 평활근의 수축을 억제하며 백혈구와 혈소판의 응집을 방해하고 혈관 평활근의

성장을 억제하는 항동맥경화 작용이 있다. 혈관 내피 세포의 기능 이상은 혈관의 동맥 경화증 초기에 나타나고 관상동맥 질환의 위험인자와 관련되어 있음이 이미 여러 보고들에서 알려져 있다.¹⁻⁴⁾ 또한 관상동맥 질환과 같은 죽상 동맥 경화증이 이미 있는 환자에서 뿐만 아니라 죽상 동맥 경화증이 없더라도 고혈압, 당뇨병, 이상 지질 혈증, 흡연 등의 위험인자만 있을 때에도 혈관내피세포의 기능이 저하되어 있음이 보고되어 있다.⁵⁾ 최근 이미 내피세포 기능이 감소되어 있는 관상동맥 질환의 환자에서 관상동맥 질환의 중증도에 따른 내피세포 기능의 차이가 없었다는 것이 약 280명의 환자를 대상으로 보고되기도 했다.⁶⁾

논문접수일 : 2005년 1월 19일

수정논문접수일 : 2005년 2월 25일

심사완료일 : 2005년 3월 7일

교신저자 : 배장호, 302-718 대전광역시 서구 가수원동 685번지

건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실

전화 : (042) 600-6400 · 전송 : (042) 600-6399

E-mail : jhbae@kyuh.co.kr

그러나, 이미 동맥경화증이 있는 비교적 다수의 환자를 대상으로 임상 특성이나 위험인자의 유무 혹은 위험인자의 수에 따른 내피세포 기능의 변화에 대한 연구는 되어 있지 않다. 이에 저자들은 이미 내피 세포의 기능이 저하되어 있는 관상동맥 경화증을 가진 비교적 다수의(884명) 환자들에서 혈관 내피세포의 기능과 관련하여 임상 특성 및 각각의 위험인자 유무와 위험인자의 수에 따른 내피세포 기능 이상 정도를 확인하고, 이들 환자군에서 내피세포 기능 이상에 미치는 독립적인 영향인자를 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구는 본원에서 관상동맥 조영술을 시행받고 관상동맥내 병변이 있는것으로 확인된 884명의 연속적인 환자를 대상으로 하였다. 이들의 평균연령은 59 ± 10 세였으며 남자가 486명(55%)이었고 여자가 398명(45%)이었다. 관상동맥 조영술에서 병변이 전혀 없는 사람은 연구 대상에서 제외하였다. 모든 대상 환자에게 검사에 대한 충분한 설명을 하고 검사에 대한 동의를 얻은 후 검사를 시행하였다.

동맥경화의 위험인자는 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 흡연력 등으로 하였으며 위험인자별 정의는 다음과 같다. 고혈압은 과거에 고혈압을 진단받고 항고혈압제를 복용하고 있거나 JNC VII의 정의에 따라 수축기 혈압이 140 mmHg 혹은 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 하였고, 당뇨병은 혈당 강하제나 인슐린으로 치료를 받고 있거나, 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상 또는 공복혈당이 126 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 이상지혈증의 경우 12시간 이상 금식을 유지한 상태에서 검사한 결과에서 혈중 총콜레스테롤이 200 mg/dL 이상이나 중성지방이 150 mg/dL 이상인 경우로 정의 하였고, 병력 청취로 현재 흡연의 유무를 조사하여 흡연군과 비흡연군으로 각각 나누었다. 총 대상환자 884명 중에 연령을 정확히 모르는 경우가 1예, 위험인자 유무가 정확히 파악되지 않은 경우가 1예가 있어 연령과 위험인자에 따른 내피세포 기능의 분석은 883명에서만 시행하였다.

내피세포 기능 측정

내피세포에 대한 약물의 영향을 최소화하기 위하여 검사시 공복 상태를 유지하였고, 24시간 동안은 aspirin과 clopidogrel을 제외한 어떤 약물도 복용하지 않도록 하였다.

내피세포 기능 측정은 혈류 의존성 상완동맥 확장능으로 측정했고 고해상도 초음파(Hewlett-Packard Sonos 5500)와 11-3L 탐촉자를 사용하여 시행하였다. 탐촉자는 팔오금(antecubital fossa)의 1~6 cm 상방에 위치하게 하였고 우선 이면성 초음파도로 상완 동맥 혈관의 내경을 측정하고, 도플러 초음파를 사용하여 혈류량을 측정하였다. 이 후 혈압

계의 커프를 팔오금의 원위부 전박에 부착시켜 상완 동맥의 혈류가 없어질 때의 압력보다 60 mmHg 정도의 압력을 더 올리고 5분간 기다린 후 혈압계를 0 mmHg로 감압하여 1분 경과 시 같은 방법으로 상완동맥의 내경, 혈류의 속도와 상완동맥 혈류량을 측정하였다. 상완동맥의 직경 검사시 반 복 측정을 하게 되는데 지속적으로 동일부위의 측정을 위해서 처음 측정시 대상자의 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 대 치되는 중벽 사이의 거리를 고해상도 초음파로 측정하여 사용하였으며, 이완기 말에 측정하기 위해 심전도의 R 파와 일치된 시점에서 측정하였다. 혈류 의존성 혈관 확장능은 기저 상태의 혈관 내경과 과혈류 때의 혈관내경 증가치의 비로 표시하였다. 모든 검사는 경험이 풍부한 한 명의 검사자에 의해 이루어졌고, 본 검사의 반복성과 재현성은 이미 이전의 연구에서 우수함을 확인하였다.⁷⁾

관상동맥 조영술

관상동맥 조영술은 일상적으로 사용되는 Seldinger 테크닉을 사용하여, 우측 대퇴동맥이나 요골동맥을 천자한 후 Judkin 카테터를 사용하여 양측 관상동맥 조영술을 시행하였다. 관상동맥 조영술의 분석은 online-QCA(Quantitative coronary angiographic analysis, CASS II system, Pie Medical Imaging, Maastricht, Netherlands)를 이용하였으며, 조영술상 관상동맥의 직경이 50% 이상 좁아진 경우를 관상동맥에 유의한 협착성 병변이 있는것으로 정의 하였다. 관상동맥 질환의 범위는 50% 이상의 협착이 있는 관상동맥의 수에 따라 0, 1, 2군 그리고 3군으로 분류되었다. 0군으로 분류된 경우는 관상동맥 조영술상 50% 이상의 유의한 협착은 없지만 50% 미만의 경한 협착이 관찰되고 online-QCA상 10% 이상의 협착이 관찰된 경우로 하였다. 관상동맥 조영술은 최소 2가지 이상의 각도에서 시행되었고 결과는 경험이 풍부한 2인 이상의 심장내과 전문의에 의하여 분석되었으며 이들은 대상 환자들의 내피세포 기능에 대해서는 모르는 상태였다.

통계분석

모든 통계 자료는 평균과 표준편차로 나타내었다. 대상군의 통계 자료는 SPSS 통계 프로그램(version 10.0, USA)을 사용하였고 p 값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 간주하였다. 비연속성 수치의 비교에는 Chi-square test 를 이용하였고, 연속성 수치의 비교에는 t-test 혹은 ANOVA test 를 이용하여 각군을 비교하였다. 내피세포 기능에 미치는 영향인자의 다변수 분석은 linear regression analysis를 하여 분석을 하였다.

결 과

임상적 특성

본 연구에 참여한 대상군은 884명 중 동맥경화의 위험인자별로 고혈압 431(48.8%)명, 당뇨병 217(24.5%)명, 흡연 269(30.4%)명, 이상지질혈증 258(29.2%)명 이었다. 고혈압으로 이미 진단 받고 혈압약을 복용하고 있는 경우는 74%에 해당하였다. 위험인자의 수에 따라서는 위험인자가 없는 경우 94명(10.6%), 1개 있는 군이 259명(29.3%), 2개있는 군이 341명(38.6%), 3개를 가지는 경우가 164명(18.6%), 4개를 동시에 가지는 경우가 25명(2.8%)이었다. 내원당시의 진단은 324명(36.7%)이 안정형 협심증, 79명(8.9%)이 불안정형 협심증, 154명(17.4%)이 급성 심근경색증이었으며 나머지 327명은 협심증이 의심되거나 수술전 평가를 위해 관상동맥 조영술을 실시한 군이었다. 혈관 조영술에서 관상동맥의 이환수에 따라 분류했을 때 0, 1, 2, 3혈관 질환군은 각각 332명(37.6%), 276명(31.2%), 171명(19.3%), 105명(11.9%)이었다. 대상군의 평균 공복혈당은 144 ± 45 mg/dL였으며 총콜레스테롤과 중성지방, 고밀도 및 저밀도 지단백 콜레스테롤은 각각 188 ± 45 mg/dL, 188 ± 134 mg/dL, 41.7 ± 10 mg/dL, 108 ± 38 mg/dL이었다(Table 1).

내피세포 기능 분석

위험인자별 내피세포 기능 및 임상 특성 비교

내피세포의 기능은 고혈압이 없는 군에 비하여 고혈압을 동반한 환자군에서 유의하게 감소되어 있었다($3.85 \pm 2.1\%$ vs. $4.27 \pm 2.1\%$, $p < 0.005$, Table 2). 또한 고혈압 환자 군에서 유의하게 연령이 높았으며 남자의 비율도 높게 나타났다(61.3 ± 9.4 세 vs. 57.5 ± 10.3 세, $p < 0.001$, 51.4% vs. 58.5% , $p < 0.05$). 또한 공복혈당과 중성지방이 고혈압 환자군에서 고혈압이 없는 군에 비해 의미있게 높게 측정되었다(152 ± 75 mg/dL vs. 137 ± 59 mg/dL, $p < 0.005$, 198 ± 136 mg/dL vs. 178 ± 131 mg/dL, $p < 0.05$). 흡연군과 비흡연군 사이에 내피세포 기능의 차이는 확인할 수 없었다. 그러나 흡연군에서는 비흡연자에 비하여 젊은 연령층을 보였고 남성의 비율이 월등히 높게 나타났다(57.8 ± 10.7 세 vs. 60.0 ± 9.7 세, $p < 0.005$, 91.8% vs. 38.8% , $p < 0.001$). 또 흡연군에서 중성지방과 고밀도 및 저밀도 지단백 콜레스테롤의 의미 있는 차이를 보였다(216 ± 162 mg/dL vs. 176 ± 118 mg/dL, $p < 0.001$, 40.4 ± 10 mg/dL vs. 42.2 ± 10 mg/dL, 103 ± 39 mg/dL vs. 110 ± 38 mg/dL, $p < 0.05$). 당뇨병 군에서는 정상 군과 비교하였을 때 내피세포 기능의 차이는 없었으나 정상군보다 고령이었고 중성지방과 고밀도 및 저밀도 지단백 콜레스테롤에서 유의한 차이를 보였다(61.1 ± 8.7 세 vs. 58.8 ± 10.4 세, $p < 0.005$, 206 ± 136 mg/dL vs. 182 ± 132 mg/dL, $p < 0.05$, 39.8 ± 40 mg/dL vs. 42 ± 9 mg/dL, $p < 0.005$, 102 ± 11 mg/dL vs. 110 ± 37 mg/dL,

Table 1. Clinical characteristics of the study subjects

Number (n)	884
Age (yrs)	59 ± 10
Sex (Male, %)	486 (55%)
Risk factors	
Hypertension	431 (48.8%)
Diabetes mellitus	217 (24.5%)
Smoking	269 (30.4%)
Hyperlipidemia	258 (29.2%)
Number of risk factors	
0	94 (10.6%)
1	259 (29.3%)
2	341 (38.6%)
3	164 (18.6%)
4	25 (2.8%)
Diagnosis	
Others	327 (37%)
Stable angina	324 (36.7%)
Unstable angina	79 (8.9%)
Acute myocardial infarction	154 (17.4%)
Number of coronary	
Vessel 3 50% stenosed	
0 (10–50 % stenosed)	332 (37.6%)
1	276 (31.2%)
2	171 (19.3%)
3	105 (11.9%)
FBS (mg/dl)	144 ± 68
Total Cholesterol (mg/dl)	188 ± 45
Triglyceride (mg/dl)	188 ± 134
HDL-Cholesterol (mg/dl)	41.7 ± 10
LDL-Cholesterol (mg/dl)	108 ± 38

Others: patients undergoing coronary angiography to exclude coronary artery disease, FBS: fasting blood glucose, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein

$p < 0.005$, Table 3). 이상지질혈증이 있는 군에서는 정상군과 비교했을 때 내피세포의 기능을 비롯하여 거의 모든 항목에서 차이가 없었지만 유일하게 공복혈당만이 유의하게 증가되어 있었다(148 ± 72 mg/dL vs. 134 ± 53 mg/dL, $p < 0.05$, Table 3).

관상동맥 병변 정도와 일부 임상 특성에 대한 내피세포 기능

관상동맥 협착 병변의 유무와 개수에 따른 내피세포 기능을 비교하였을 때에는 이들 사이에 유의한 차이를 발견할 수는 없었다(Fig. 1). 남자와 여자의 내피세포 기능을 살펴보면 남자에서 감소됨을 보였고 이것은 통계학적으로 유의성을 보였다($3.91 \pm 1.99\%$ vs. $4.27 \pm 2.26\%$, $p = 0.011$, Fig. 2). 또한 나이에 따른 내피세포의 기능변화는 연령이 많아질수록 내피세포 기능은 저하되는 것을 확인하였으며($r = -0.204$, $p < 0.001$) 동맥경화의 위험인자가 많을수록 내

Table 2. Endothelial function and clinical findings according to the risk factors in study subjects

Risk factor presence	Hypertension		Smoking	
	(+)	(-)	(+)	(-)
Age	61.3 ± 9.4*	57.5 ± 10.3	57.8 ± 10.7 [†]	60.0 ± 9.7
Sex (males, %)	221 (51.4%) [‡]	265 (58.5%)	241 (91.8%)*	236 (38.8%)
BA diameter (mm)	4.78 ± 75*	4.58 ± 0.77	4.86 ± 0.81*	4.59 ± 0.74
FMD (%)	3.85 ± 2.1 [†]	4.27 ± 2.1	4.03 ± 2.2	4.08 ± 2.0
FBS (mg/dL)	152 ± 75 [†]	137 ± 59	150 ± 73	141 ± 65
Total cholesterol (mg/dL)	189 ± 48	186 ± 43	189 ± 48	188 ± 44
Triglyceride (mg/dL)	198 ± 136 [‡]	178 ± 131	216 ± 162*	176 ± 118
HDL-cholesterol (mg/dL)	41.5 ± 10	41.9 ± 10	40.4 ± 10 [†]	42.2 ± 10
LDL-cholesterol (mg/dL)	108 ± 39	109 ± 38	103 ± 39 [†]	110 ± 38
Diagnosis				
Others	127 (29.5%)	200 (44.2%)	63 (23.4%)	264 (42.9%)
Stable angina	192 (44.5%)	131 (29.1%)	99 (36.8%)	225 (36.6%)
Unstable angina	42 (9.7%)	37 (8.2%)	33 (12.3%)	46 (7.5%)
Acute myocardial infarction	70 (16.2%)	84 (18.5%)	74 (27.5%)	80 (13%)
Number of coronary Vessel ³ 50% stenosed				
0	130 (30.2%)	202 (44.6%)	63 (23.4%)	269 (43.7%)
1	143 (33.2%)	133 (29.4%)	108 (40.1%)	168 (27.3%)
2	91 (21.1%)	80 (17.7%)	58 (21.6%)	113 (18.4%)
3	67 (15.5%)	38 (8.4%)	40 (14.9%)	65 (10.6%)

*: p<0.001, [†]: p<0.005, and [‡]: p<0.05 compared with the absence of each risk factor. BA: brachial artery, FMD: flow mediated diameter, FBS: fasting blood glucose, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, Others: patients undergoing coronary angiography to exclude coronary artery disease. Diagnosis and stenosed coronary vessel numbers showed significant (p<0.001 in hypertension, smoking and diabetes, and p<0.005 in dyslipidemia) differences in prevalence

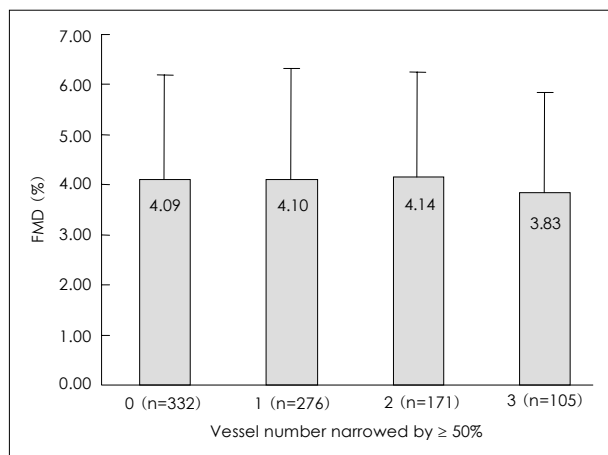


Fig. 1. Comparison of endothelial function (FMD, %) according to the severity of coronary atherosclerosis in total study subjects. No significant difference was found. FMD: flow mediated diameter.

피세포의 기능은 역시 감소하였다($r=-0.083$, $p=0.014$ Fig. 3). 임상적 진단명에 따른 내피세포 기능의 분석은 안정형 협심증($n=651$)과 급성 관동맥 증후군 환자($n=233$)로 구분 후 비교했는데 안정형 협심증인 경우 내피세포 기능은 $4.12 \pm 2.13\%$ 였으며 급성 관동맥 증후군인 경우에는 $3.94 \pm 2.08\%$ 로 안정형 협심증에서 더 높았으나 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

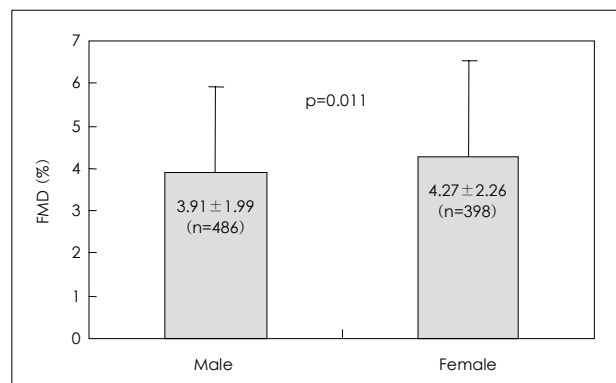


Fig. 2. Comparison of endothelial function (FMD, %) according to the gender in total study subjects. FMD: flow mediated diameter.

내피세포 기능의 영향인자에 관한 다변수 분석

내피세포 기능에 독립적인 영향 인자를 알아보기 위하여 연령, 성별, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 이상지질혈증, 위험인자수, 관상동맥 질환 정도, 심구출율, 진단명, 총콜레스테롤, 중성지방, 고(저)밀도 지단백 콜레스테롤의 변수를 포함한 다변수 분석을 시행하였다. 이 결과 연령($\beta=-0.204$, $p<0.001$), 성별($\beta=0.118$, $p<0.01$), 그리고 위험 인자의 수($\beta=-0.150$, $p<0.01$)가 관상동맥 경화증을 가지고 있는 환자의 내피세포에 영향을 미치는 독립적 인자임을 알 수 있었다(Table 4).

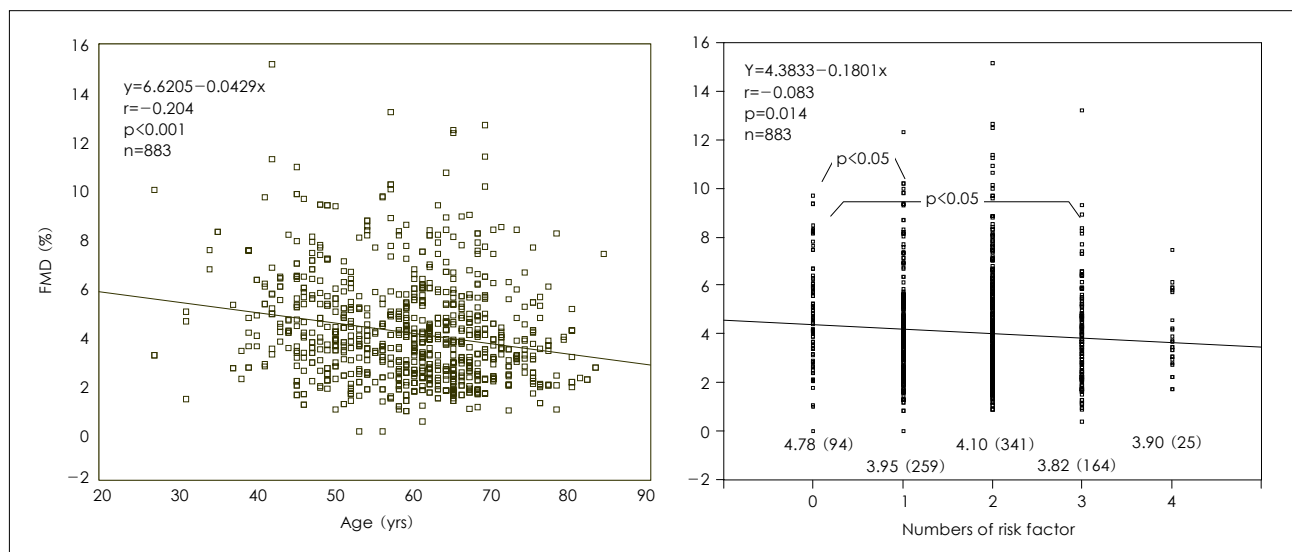


Fig. 3. Correlation between endothelial function (FMD, %) and age, and numbers of risk factor in total study subjects. Figure with parenthesis in right panel represent the mean FMD and the number of cases. FMD: flow mediated diameter.

Table 3. Endothelial function and clinical findings according to the risk factors in study subjects

Risk factor presence	Diabetes		Dyslipidemia	
	(+)	(-)	(+)	(-)
Age				
Sex (males, %)	61.1 ± 8.7 [†]	58.8 ± 10.4	59.2 ± 9.9	59.6 ± 10.5
BA diameter (mm)	114 (52.8%)	372 (55.8%)	340 (54.8%)	143 (55.4%)
FMD (%)	4.67 ± 0.67	4.68 ± 0.80	4.67 ± 0.76	4.70 ± 0.8
FBS (mg/dL)	4.05 ± 2.1	4.08 ± 2.0	4.00 ± 2.0	4.23 ± 2.35
Total cholesterol (mg/dL)	208 ± 93*	124 ± 39	148 ± 72 [†]	134 ± 53
Triglyceride (mg/dL)	184 ± 54	189 ± 42	201 ± 44*	155 ± 28
HDL-cholesterol (mg/dL)	206 ± 136 [†]	182 ± 132	224 ± 141*	94 ± 30
LDL-cholesterol (mg/dL)	39.8 ± 40 [†]	42 ± 9	40.7 ± 9*	44.1 ± 10
Diagnosis	102 ± 11 [†]	110 ± 37	115 ± 40*	91 ± 24
Others				
Stable angina	45 (20.7%)	282 (42.3%)	210 (33.8%)	117 (44.5%)
Unstable angina	114 (52.5%)	210 (31.5%)	235 (37.8%)	89 (33.8%)
Acute myocardial infarction	21 (9.7%)	58 (8.7%)	60 (9.7%)	19 (7.2%)
Number of coronary	37 (17.1%)	117 (17.5%)	116 (18.7%)	38 (14.4%)
Vessel ³ 50% stenosed				
0	47 (21.7%)	285 (42.7%)	213 (34.3%)	119 (45.2%)
1	77 (35.5%)	199 (29.8%)	201 (32.4%)	75 (28.5%)
2	51 (23.5%)	120 (18%)	127 (20.5%)	44 (16.7%)
3	42 (19.4%)	63 (9.4%)	80 (12.9%)	25 (9.5%)

*: $p < 0.001$, [†]: $p < 0.005$, [‡]: $p < 0.05$ compared with the absence of each risk factor. BA: brachial artery, FMD: flow mediated diameter, FBS: fasting blood glucose, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, Others: patients undergoing coronary angiography to exclude coronary artery disease. Diagnosis and stenosed coronary vessel numbers showed significant ($p < 0.001$ in hypertension, smoking and diabetes, and $p < 0.005$ in dyslipidemia) differences in prevalence

고 찰

본 연구의 결과로 관상동맥 경화증이 있는 환자에서 연령과 남성 그리고 동맥경화의 위험 인자의 수가 내피세포 기능에 영향을 미치는 독립인자임을 알 수 있다. 동맥 경화 위험 인자중 고혈압의 경우는 이미 동맥경화가 진행된 환

자에서도 단독으로도 내피세포의 기능을 저하시키는 인자임을 알 수 있었지만, 다변수 분석에서 독립적인 인자는 아님을 알 수 있었고 다른 동맥경화의 위험인자도 내피세포 기능에 독립적인 영향을 미치지 않았다.

본 연구에서 관상동맥 협착을 가진 환자에서 연령과 남성은 내피세포 기능을 저하시키는 독립적인 요인으로 작용함

Table 4. Linear regression analysis evaluating the independent factors of endothelial function

	FMD coefficients	FMD p
Age	-0.204	<0.001
Sex	0.118	0.009
Number of risk factors	-0.150	0.007

All the models included age, sex, hypertension, diabetes mellitus, smoking, dyslipidemia, number of risk factor, More than 50% stenosed vessel number, ejection fraction, diagnosis, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol as independent variables. Only those variables that remained significant after backward stepwise elimination are shown in this table

을 확인할 수 있었는데, 이전의 연구에서 내피세포 기능의 저하는 남성에서는 좀 더 젊은 나이에 일어나고 지속적으로 진행되며 여성의 경우에는 폐경이 된 후 급격하게 나타남을 보고하고 있다.⁸⁻¹⁰⁾ Taddei 등⁹⁾은 고혈압의 유무와 성별에 따라 내피세포의 기능을 비교하여 폐경 후에는 고혈압의 유무와 상관없이 급격한 내피세포 기능의 저하를 보였고 고혈압이 있는 여성은 폐경 전에도 비율은 작지만 남성에서와 같은 내피세포 기능의 저하를 확인하였다. 또한 고혈압의 유무에 관계없이 연령의 증가는 아세틸콜린에 대한 내피의 존성 반응과 음의 상관관계가 있음을 보고하였다. Jensen 등¹⁰⁾은 여성의 경우에만 35세에 비해 55세인 경우 내피세포의 기능이 감소되었다고 보고하였는데 이는 폐경 후 호르몬의 변화로 인한 것으로 설명하였다. 상기의 이러한 결과는 본 연구의 결과인 관상동맥 경화증이 있는 경우 연령이 내피세포 기능의 독립적인 인자라는 것과 유사한 결과이다.

연령에 따른 내피세포의 기능저하의 기전으로는 내피유도 수축인자와 NO 합성효소의 내인성 억제자인 asymmetric dimethylarginine이 연령의 증가와 함께 증가하는 것으로 설명하고 있다.¹¹⁾¹²⁾ 남성과 여성 그리고 폐경 후 내피세포 기능의 감소에는 에스트로겐이 관여하는 것으로 알려져 있다. 에스트로겐이 내피세포 기능을 호전시키는 이유는 첫째 NO 합성의 증가,¹³⁾ 둘째 혈중 지질 상태의 개선,¹⁴⁾ 셋째 혈관에 대한 급성효과¹⁵⁾ 그리고 항산화 효과로 설명하고 있다.¹⁶⁾

연령과 성별에 따른 내피세포 기능에 대한 이전의 연구들이 관상동맥 질환과 관계없이 일반인을 대상으로 진행된 것에 비해 본 연구는 관상동맥의 병변을 보인 환자들을 대상으로 하였으나 결과는 비슷함을 확인할 수 있었다. 이전의 연구에서 연령의 증가와 남성은 내피세포 기능의 감소와 관련이 있었고 본 연구 결과에서는 이미 관상동맥 질환이 발병한 후에도 내피세포 기능의 악화와 독립적인 관련이 있다.⁸⁻¹⁰⁾

저자들은 관상동맥 질환자들을 대상으로 한 이전의 연구에서 보고되었던 동맥경화의 위험인자 중 당뇨병, 이상지질혈증 그리고 흡연의 유무에 따른 내피세포 기능의 차이는 발견할 수 없었다. 신 등⁶⁾은 관상동맥 협착이 진행된 환자들을 대상으로 동맥경화의 위험인자 유무에 따른 내피세

포 기능을 측정하여 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증이 있는 경우 내피세포 기능의 감소가 현저함을 보고하였다. 본 연구 결과와 이전 연구와의 차이의 원인으로 첫째, 관상동맥 협착을 가진 환자의 내피세포 기능은 정상에서부터 심하게 감소된 군까지 다양하게 나타날 수 있다는 것이다. 둘째, 이전의 연구에서 약 280명의 환자들을 대상으로 연구를 진행하였으나 본 연구에서는 이들보다 약 3배인 884명의 환자들을 대상으로 하였기에 통계적 의미가 더 강할 것으로 생각된다. 마지막으로, 이전의 연구에서는 위험 인자별 내피세포 기능의 차이를 보고하기는 했지만, 동맥 경화와 관련이 있는 여러 인자를 포함한 다변수 분석을 하지 않았으므로 본 연구 결과에 더 의미를 둘 수 있다고 생각한다.

또한, 본 연구에서는 고혈압 등을 포함한 동맥경화 위험인자의 수가 많아질수록 내피세포 기능의 유의한 감소를 확인할 수 있었으며 이는 다변수 분석에서도 여전히 유의한 것으로 나타나 이러한 결과로 보아 동맥경화 위험인자의 총 수는 이미 내피세포 기능이 감소되어 있는 관상동맥 질환자에서도 내피세포 기능의 독립적인 결정 인자임을 알 수 있다. 결과에서 언급한 바와 같이 임상적 진단에 따른 내피세포의 기능차이에 유의한 결과를 보이지 않았는데 이는 안정형 협심증 환자인 경우에도 위험인자를 가지는 경우가 많았기 때문에 이로 인하여 급성 관동맥 증후군의 결과와 차이가 관찰되지 않은 것으로 생각된다.

관상동맥 질환을 가진 환자에서 내피세포 기능은 이들 환자의 예후와도 관련이 있다는 보고가 있는데, Suwaidi¹⁷⁾나 Halcox 등¹⁸⁾은 관상동맥 내피세포 기능의 감소는 관상동맥 협착의 존재유무를 예측하는 인자이기 보다는 급성 관상동맥 증후군이나 뇌졸중, 사망 등의 중요 심사건 발생율의 주요 예측 인자로 보고하고 있다. Schachinger 등¹⁹⁾도 관상동맥 내피세포 기능의 감소는 나쁜 예후를 예측할 수 있는 중요한 독립적 인자임을 확인하였고 이것은 동맥경화 자체와 다른 관상동맥의 위험인자에 대해 보정한 후에도 결과는 동일함을 보고하였다. Gokce 등²⁰⁾은 혈관수술을 받은 환자들을 대상으로 한 연구에서 내피세포 기능의 감소는 수술 후 심사건의 독립적 예측 인자로 보고하였다.

본 논문의 제한점으로는 위험 인자유무에 따른 분석을 하였지만, 치료를 받고 있는 정도와 조절이 되고 있는 정도에 따른 분석은 하지 못하였다는 것이다. 추후 이에 대한 연구도 필요하리라고 생각된다.

결론적으로 본 연구를 통해 이미 내피세포 기능이 감소되어 있는 관상동맥 질환자에서도 연령과 성별 그리고 위험인자의 수가 내피세포 기능에 영향을 미치는 독립적인 위험인자임을 확인할 수 있었다. 이러한 인자들은 조절 불가능한 인자(연령, 성별)와 조절 가능한 인자(위험인자의 수)로 나눌 수 있으며, 관상동맥 경화증이 있는 환자에서 내피세포 기능이 이들 환자의 예후에도 관련이 있다는 사실을

볼 때 동맥 경화 위험 인자의 조절을 통한 내피세포 기능의 호전은 이들 환자의 예후에 긍정적인 영향을 미칠것으로 생각되고, 또한, 이들 환자에서 내피세포 기능의 측정은 동맥 경화 관련 연구의 방법에 유용하게 사용될 수 있으리라 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

내피세포 기능의 감소는 관상동맥 질환과 같은 동맥경화 환자에서뿐만 아니라 동맥경화의 위험인자만을 갖는 사람에서도 보인다. 저자들은 내피세포의 기능이 이미 감소되어 있는 관상동맥 질환자에서 각각의 위험인자와 위험인자 수가 내피세포 기능에 미치는 영향에 대해 알아보려고 하였다.

방 법 :

관상동맥 조영술에서 병변이 확인된 884명(평균 59세, 남성 486명)의 환자들을 대상으로 고해상도 초음파를 이용하여 내피세포 기능을 측정하였다. 내피세포기능은 내피세포의존성 혈관확장능(FMD)로 나타내었다. 위험인자는 고혈압, 당뇨병, 이상지혈증, 흡연으로 하였으며 위험인자의 수에 따라서 0에서 4로 분류하였다.

결 과 :

내피세포 기능은 고혈압 환자군(431명)에서 정상에 비해 감소되었다($3.85 \pm 2.1\%$ vs. $4.27 \pm 2.1\%$, $p < 0.005$). 그러나 다른 위험인자에 따른 내피세포 기능의 차이는 없었다. 다변수 분석에서 연령($\beta = -0.204$, $p < 0.001$)과 성별($\beta = 0.118$, $p < 0.01$) 그리고 위험인자의 수($\beta = -0.150$, $p < 0.01$)는 관상동맥 경화증 환자에서 내피세포 기능의 독립적인 위험인자를 알 수 있었다. 더욱이 본 연구의 대상자에서 위험인자의 수는 내피세포 기능과 주요한 연관성이 있었다($r = -0.083$, $p < 0.05$, $n = 884$).

결 론 :

연령과 남성 그리고 동맥경화 위험인자의 수는 내피세포 기능이 감소된 관상동맥 질환자에서도 내피세포 기능의 독립적인 위험인자임을 알 수 있었다.

중심 단어 : 내피세포 기능 ; 위험인자 ; 동맥경화.

REFERENCES

- 1) Drexler H, Zeiher AM, Wollschlaeger H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation* 1989;80:466-74.
- 2) Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent coronary artery dilatation in essential hypertension. *Am J Physiol* 1990;258:H1004-11.
- 3) Quyyumi AA, Cannon RO 3rd, Panza JA, Diodati JG, Epstein SE. Endothelial dysfunction in patients in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992;86:1864-71.
- 4) Katz SD, Biasucci L, Sabba C, et al. Impaired endothelium-mediated vasodilatation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:918-25.
- 5) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- 6) Synn YC, Bae JH, Kim KY. Correlation between endothelial function and the extent of coronary atherosclerosis. *Korean Circ J* 2004;34:752-60.
- 7) Bae JH, Bassenge E, Kim KB, et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis* 2001;155:517-23.
- 8) Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471-6.
- 9) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28:576-82.
- 10) Jensen-Ustad K, Johansson J. Gender difference in age-related changes in vascular function. *J Intern Med* 2001;250:29-36.
- 11) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001;38:274-9.
- 12) Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-6.
- 13) Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:5212-6.
- 14) Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein lipid relationships in human plasma. *Am J Med* 1951;11:480-93.
- 15) Gilligan D, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994;89:2545-51.
- 16) Keaney JF Jr, Shwaery GT, Xu A, et al. 17β -estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation* 1994;89:2251-9.
- 17) 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.
- 18) Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653-8.
- 19) Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
- 20) Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002;105:1567-72.