

관상동맥 중재술을 받은 환자에서 변형 저밀도 지단백 콜레스테롤의 임상적 의의

전남대학교병원 심장센터, 전남대학교 의과대학연구소

윤남식 · 정명호 · 김영애 · 이우석 · 황선호 · 이상록 · 홍서나
김계훈 · 박형욱 · 김주한 · 안영근 · 조정관 · 박종춘 · 강정채

The Clinical Value of Modified Low Density Lipoprotein-Cholesterol in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention

Nam Sik Yoon, MD, Myung Ho Jeong, MD, Young Aeh Kim, MT, Woo Suk Lee, MD, Sun Ho Hwang, MD, Sang Rok Lee, MD, Seo Na Hong, MD, Kye Hun Kim, MD, Hyung Wook Park, MD, Ju Han Kim, MD, Young Keun Ahn, MD, Jeong Gwan Cho, MD, Jong Chun Park, MD and Jung Chae Kang, MD

The Heart Center of Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: It is well known that atherosclerosis is characterized by chronic inflammation of an injured intima and the pathological processes are initiated by an accumulation of morphologically distinct, modified forms of low density lipoprotein (LDL)-cholesterol. However, it is not well known whether the level of modified LDL-cholesterol has clinical significance for the patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). **Subjects and Methods:** Eighty seven patients (mean age: 63.0 ± 11.1 years, 58 men) who underwent PCI were enrolled. The patients with stable or unstable angina pectoris were classified as group I ($n=44$, mean age: 62.4 ± 9.3 years), and the patients with acute myocardial infarction were classified as group II ($n=43$, mean age: 63.6 ± 12.7 years). Modified LDL-cholesterol was expressed semiquantitatively by agarose gel electrophoresis with using the charge modification frequency (CMF). The clinical and coronary angiographic data was analyzed. **Results:** The clinical diagnosis was stable angina in 13 patients, unstable angina in 31 patients, non-ST elevation myocardial infarction in 5 patients and ST elevation myocardial infarction in 38 patients. There were no significant differences of the CMF between two groups (3.0 ± 7.9 vs. 2.1 ± 10.9 , respectively, $p=0.671$). The diameter stenosis was severe in the patients with a CMF greater than 10 ($84.0 \pm 10.4\%$ vs. $78.6 \pm 13.7\%$, respectively, $p=0.047$). The six-month major adverse cardio-vascular events (MACEs) had no relationship with the CMF in group I. However, in group II, the 6-month MACEs developed more frequently in the patients with a CMF higher than 10 {2 (28%) for group II vs. 2 (5%) for group I, $p=0.031$ }. The patients with acute myocardial infarction and whose CMF was higher than 10 had in-stent restenosis observed on their follow-up coronary angiography ($p=0.003$). **Conclusion:** A higher level of modified LDL-cholesterol is associated with severe angiographic findings and a poor prognosis for patients with acute myocardial infarction. (**Korean Circ J 2008;38:475-482**)

KEY WORDS: Lipoprotein; Acute coronary syndrome.

Received: June 15, 2007

Revision Received: February 12, 2008

Accepted: April 23, 2008

Correspondence: Myung Ho Jeong, MD, The Heart Center of Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences, 8 Hak 1-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: 82-62-220-6243, Fax: 82-62-228-7174 · E-mail: myungho@chollian.net

서 론

급성 관상동맥 증후군의 병리학적 원인은 관상동맥의 동맥경화 죽상반의 형성으로 설명된다. 죽상반의 증가는 관상동맥 내경의 감소로 이어지고 이는 허혈성 심질환을 일으키며, 심한 경우에 죽상반의 파열은 급성 심근경색증으로 나타난다. 동맥경화증은 손상된 혈관내막의 만성적인 염증반응으로 특징지어질 수 있다. 죽상반의 형성은 첫째, 혈관내막에 지단백의 침착 및 변성, 둘째, 혈관내막으로 백혈구 소집, 셋째, 혈관내막에 침착된 지단백을 탐식하여 거품세포를 형성하는 3단계로 주로 이루어진다고 볼 수 있다.¹⁾²⁾

혈관벽에 침착된 지단백은 혈관내 세포외액과 반응하여 화학적 변화를 일으키며, 산화와 비효소 당화를 통해 변성되고 이런 변성을 거친 지단백이 백혈구에 쉽게 탐식된다. 여기에 착안하여 시도되고 있는 죽상동맥 경화증의 치료나 예방법들 중 일부가 vitamin C, E, probucol 등 항산화제의 사용이며, 본 교실에서도 probucol에 대한 기초 및 임상연구를 시행한 바 있다.³⁾⁴⁾ 병리학적 측면에서 동맥경화의 시작은 지단백의 침착이며 침착된 저밀도 지단백의 '산화'라고 하는 구조적 변성이 중요하다. 동맥경화증 혹은 급성 관상동맥 증후군에 대한 지단백의 양적 평가는 많은 연구에서 시행되어 왔다. 그러나 지단백 자체의 특성 변화에 대한 관심은 부족한 것 같다.

본 연구는 관상동맥 중재술을 시술 받은 환자의 임상조건과 관상동맥 협착 정도와 변형 저밀도 지단백과의 관계를 알아보고 변형 저밀도 지단백이 관상동맥 협착정도 및 예후를 예측할 수 있는 인자가 될 수 있는지 알아보기 위하여 시행하였다.

대상 및 방법

대 상

2006년 3월부터 2006년 8월까지 전남대학교병원 심장센터에서 변형 저밀도 지단백을 측정하고 관상동맥 중재술을 시행 받았던 환자 87명 (63.0 ± 11.1 세, 남 : 여=58 : 29)을 대상으로 전향적으로 시행하였다. 관상동맥 중재술을 받은 환자의 예후를 평가하기 위해 주요 심장사건에 영향을 미칠 수 있는 25 mm 이상의 혈관변변, 2.0 mm 미만의 중재술 후 최소혈관내강을 갖는 환자는 제외하였다.

방 법

변형 저밀도 지단백의 측정은 고속 전기영동 시스템 (Helena Laboratories, Beaumont, TX)과 Rep Lipo-30 plate (Helena Kenkyusho, Saitama, Japan) 아가로스 겔을 이용하여 전기영동, 염색, 건조, 주사 농도측정을 통해 시행하였다. 변형 저밀도 지단백은 반정량적인 지표로서 charge modification frequency (CMF)로 표현하였으며 CMF가 8 이상인 경우 확실한 변형 (modification)이 있다고 본다 (Fig. 1). 측정 원리의 식은 $CMF = \{(B-A)/A\} \times 100$ 이고 여기서 A는

표준 시료의 이동거리이고, B는 환자의 시료의 이동거리이다 (Fig. 1). 실제 계산은 컴퓨터 프로그램을 이용하였다 (Fig. 2).

관상동맥 조영술은 주로 5 French 관상동맥 도자 (Judkins 또는 Amplatz catheter)를 이용하여 대퇴동맥을 통해 시술하였다. 관상동맥 중재술은 6~7F 유도도자 (Judkins 또는 Amplatz catheter)를 이용하였다. 혈관의 내경에 따라 적절한 크기의 풍선도자 혹은 스텐트를 사용하여 중재시술을 시행하였다.

정량적 관상동맥 조영분석은 Phillips H5000 DCI 혹은 Al-lura의 프로그램을 이용하여 병변의 길이, 관상동맥 중재술 전 후의 최소 혈관내경 (minimal luminal diameter, MLD), 내경 협착률 (diameter stenosis, DS)을 측정하였다.

진단명과 관상동맥 질환 유무와 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 분류²⁹⁾에 따른 변형 저밀도 지단백의 양을 비교하였고 변형 저밀도 지단백에 따른 정량적 관상동맥 조영술 분석결과를 비교하였다. 추적관찰시 주요 심장사건은 급성심근경색증의 발생, 심인성 사망, 관상동맥 우회로 이식술의 시행, 관상동맥 중재술의 재시행으로 정의하였다.

자료의 분석 및 통계처리

모든 측정값은 평균±표준편차로 표시하였으며 통계처리는 SPSS 11.0을 이용하여 Student's t-test와 chi-square test, analysis of variance (ANOVA)를 시행하였으며, p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

임상적 특징

관상동맥 중재술을 시행 받은 환자 87예의 나이는 63.0 ± 11.1 세였으며 남자 58예, 여자 29예였다. 임상적 진단명의

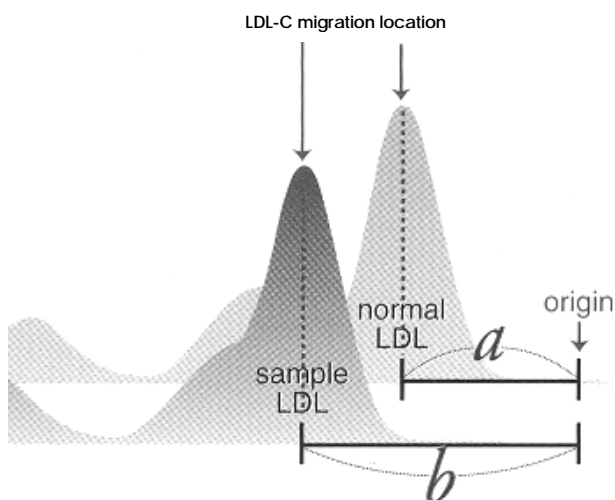


Fig. 1. Calculation of the charge modification frequency on the agarose gel electrophoresis. LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol.

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Group I (n=44)	Group II (n=43)	P
Age (years)	62.4±9.3	63.6±12.7	0.620
Male (%)	25 (56)	33 (76)	0.049
Hypertension (%)	11 (25)	7 (16)	0.713
Diabetes mellitus (%)	16 (36)	14 (32)	0.320
Weight (kg)	64.1±8.9	65.3±10.5	0.574
Height (cm)	160.9±8.4	164.0±8.4	0.104
Abdominal circumference (cm)	90.3±8.9	86.5±6.5	0.053
Hip circumference (cm)	95.0±6.1	93.6±7.7	0.668
BMI (kg/m ²)	24.7±2.8	24.4±3.2	0.693

BMI: body mass index

로는 안정형 협심증이 13예, 불안정형 협심증이 31예, 비 ST 절 상승 심근경색증이 5예, ST절 상승 심근경색증이 38예였다. 안정형 협심증 혹은 불안정형 협심증 환자를 I군, 심근경색증 환자를 II군으로 나누었을 때, 체중, 신장, 체질량지수, 고혈압 및, 당뇨병 유병률의 차이는 없었다 (Table 1).

진단의학 검사실 결과

전체 환자에 대한 결과로 염증반응의 지표로서 high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)은 1.5 ± 2.2 mg/dL, fibrinogen은 314.7 ± 110.1 mg/dL, 중성구는 $6.4 \pm 2.7\%$ 를 보였다. 지질 구성 분석으로서 total cholesterol은 180.7 ± 37.6 mg/dL, low density lipoprotein (LDL)-cholesterol 117.9 ± 34.4 mg/dL, high density lipoprotein (HDL)-cholesterol 45.8 ± 12.6 mg/dL, very low density lipoprotein (VLDL)-cholesterol 20.1 ± 12.4 mg/dL, triglyceride 109.3 ± 52.1 mg/dL, CMF 2.5 ± 9.5 였다. II군에서 LDL-cholesterol이 I군보다 높았고 (115.0 ± 31.7 mg/dL, 120.8 ± 37.0 mg/dL, $p=0.030$), CMF를 포함한 다른 지질성분의 차이는 없었다 (Table 2). 성별 (남 : 여= 12.2 ± 9.1 : 3.1 ± 10.5 , $p=0.689$), 당뇨병 (무 : 유= 2.7 ± 9.4 : 1.7 ± 10.4), 고혈압 (무 : 유= 4.1 ± 10.1 : 3.3 ± 7.1) 등의 유무에 따른 CMF의 차이는 없었다.

관상동맥 조영술 소견

관상동맥 조영술에서 병변의 혈관의 수, 병변의 ACC/AHA 분류, 병변의 Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 혈류 등과 CMF와의 관계를 분석하였다. ACC/AHA에 따른 병변 분류상 CMF의 차이를 보이지 않았고 [B1= 5.1 ± 11.0 , B2= 2.1 ± 11.1 , C= 0.8 ± 6.7 , $p>0.229$ (ANOVA)], CMF에 따른 병변의 중증도의 차이도 없었다 (Table 3). 10을 기준으로 CMF를 분류하였을 때, CMF가 10 이상인 환자에서 10 미만인 환자보다 고혈압 (CMF ≥ 10 : CMF <10 =13% : 49%, $p=0.021$)과 당뇨병 (CMF ≥ 10 : CMF <10 =0% : 20%, $p=0.006$)이 더 적었으나 내경 협착(diameter stenosis)은 더 심했다(CMF ≥ 10 : CMF <10 = $84.0 \pm 10.4\%$: $78.6 \pm 13.7\%$,

Table 2. Lipid profile

	Group I (n=44)	Group II (n=43)	P
Total cholesterol (mg/dL)	183.8±39.9	177.5±35.3	0.453
LDL-cholesterol (mg/dL)	115.0±31.7	120.8±37.0	0.030
HDL-cholesterol (mg/dL)	45.0±14.9	46.6±9.9	0.551
VLDL-cholesterol (mg/dL)	20.6±12.4	19.7±12.6	0.742
Triglyceride (mg/dL)	107.1±54.2	111.5±50.4	0.096
Charge modification frequency	3.0±7.9	2.1±10.9	0.670

LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, VLDL-C: very low density lipoprotein-cholesterol

Table 3. Coronary angiographic findings according to the CMF

	CMF ≥ 10 (n=16)	CMF <10 (n=71)	P
Target lesion (%)			0.264
Left anterior descending artery	12 (75)	40 (56)	
Left circumflex artery	4 (25)	8 (11)	
Right coronary artery	6 (37)	30 (42)	
Left main stem	1 (6)	0 (0)	
Involved vessel number (%)			0.945
1 vessel	8 (50)	35 (49)	
2 vessel	6 (38)	28 (39)	
3 vessel	2 (12)	8 (12)	
ACC/AHA classification (%)			0.438
Type B1	6 (38)	19 (27)	
Type B2	6 (38)	17 (24)	
Type C	4 (24)	35 (49)	
TIMI flow (%)			0.715
TIMI 0	8 (50)	26 (37)	
TIMI 1	0 (0)	6 (8)	
TIMI 2	6 (38)	20 (28)	
TIMI 3	2 (12)	19 (27)	

CMF: charge modification frequency, ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association, TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

$p=0.047$) (Table 4 and 5). 심근경색증 환자에서 TIMI 혈류감소가 더 심했고 ($p=0.008$), ACC/AHA에 따른 병변 분류상 더 심한 병변을 가지고 있었다 ($p=0.031$) (Table 6).

추적관찰

재원 기간 중 3명에서 주요 심장사건이 발생하였고, 1개월 후에는 3명에서 심장사건이 발생하였다. 전체 환자를 대상으로 6개월째 주요 심장사건 발생 여부에 따른 CMF의 차이는 없었다 (2.6 ± 9.7 , 3.6 ± 8.8 , $p=0.763$). 37예 (42.5%)의 환자에서 추적 관상동맥 조영술이 시행되었고 재협착은 7예 (18.9%)에서 발생하였다. 일반 스텐트는 9예 중 4예 (44.4%)에서, 약물 방출 스텐트는 28예 중 3예 (10.7%)에서 재협착이 발생하였다 (Table 7). 전체 환자를 대상으로 한 분석에서 재협착이 발생한 환자의 CMF가 그렇지 않은 환자의 CMF보다 큰 경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었다 (4.5 ± 8.1 ,

Table 4. Baseline clinical characteristics according to the CMF

	CMF \geq 10 (n=16)	CMF<10 (n=71)	p
Age (years)	64.2 \pm 12.1	63.9 \pm 12.2	0.925
Male (%)	11 (68)	53 (75)	0.723
Hypertension (%)	2 (13)	35 (49)	0.021
Diabetes mellitus (%)	0 (0)	14 (20)	0.006
Weight (kg)	67.6 \pm 5.9	64.9 \pm 10.3	0.329
Height (cm)	165.3 \pm 13.0	162.2 \pm 7.5	0.366
Abdominal circumference (cm)	94.1 \pm 6.4	87.3 \pm 8.6	0.064
Hip circumference (cm)	95.1 \pm 7.0	92.6 \pm 6.7	0.778
BMI (kg/m ²)	24.9 \pm 2.9	24.9 \pm 3.3	0.998
Total cholesterol (mg/dL)	203.6 \pm 41.5	180.3 \pm 39.0	0.128
LDL-cholesterol (mg/dL)	132.2 \pm 48.1	118.1 \pm 35.4	0.336
HDL-cholesterol (mg/dL)	41.3 \pm 17.3	46.5 \pm 12.6	0.321
VLDL-cholesterol (mg/dL)	37.5 \pm 21.1	16.0 \pm 9.4	0.016
Triglyceride (mg/dL)	132.4 \pm 33.1	114.6 \pm 60.6	0.403

CMF: charge modification frequency, BMI: body mass index, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, VLDL-C: very low density lipoprotein-cholesterol

Table 5. Coronary angiographic finding according to the level of charge modification frequency (CMF)

	CMF \geq 10 (n=16)	CMF<10 (n=71)	p
Lesion length (mm)	22.7 \pm 5.7	21.3 \pm 8.2	0.445
MLD (mm)	0.5 \pm 0.4	0.6 \pm 0.4	0.684
Diameter stenosis (%)	84.0 \pm 10.4	78.6 \pm 13.7	0.047
MLD after PCI (mm)	2.8 \pm 0.4	2.8 \pm 0.4	0.978
Diameter stenosis after PCI (%)	9.5 \pm 7.7	10.5 \pm 7.1	0.630
Ballooning, N (%)	0 (0)	6 (8)	0.137
Stenting, N (%)			
Bare metal stent	3 (19)	15 (71)	
Drug eluting stent	13 (81)	50 (21)	
Stent size (mm)	3.1 \pm 0.2	3.3 \pm 0.4	0.043
Stent length (mm)	26.1 \pm 4.4	24.6 \pm 6.2	0.269

MLD: minimal luminal diameter, PCI: percutaneous coronary intervention

1.4 \pm 5.7, $p=0.229$). 급성 심근경색증 환자만을 대상으로 한 분석에서 CMF가 10 이상일 때는 모든 경우에서 재협착이 발생하였고 ($p=0.003$) 불안정 협심증과 안정형 협심증 환자를 대상으로 한 분석에서는 CMF와 재협착은 무관하였다 (Table 7). 6개월째 주요 심장사건은 9예에서 발생하였고 심장사건이 발생한 경우 CMF가 발생하지 않은 경우의 CMF보다 높은 경향은 있었으나 통계적 차이는 없었다 (3.6 \pm 8.8, 2.6 \pm 9.7, $p=0.750$). 급성 심근경색증 환자만을 대상으로 했을 때 CMF가 10 이상인 경우에서 6개월째 주요 심장사건이 많이 발생하였다 [2예 (28%) vs. 2예 (5%), $p=0.031$] (Table 8).

그러나 CMF가 6개월째 주요 심장사건 발생의 예측에 독립적이지는 않았다. 안정형 협심증 혹은 불안정형 협심증 환

Table 6. Coronary angiographic findings

	Group I (n=44)	Group II (n=43)	p
Target lesion (%)			0.075
Left anterior descending artery	29 (65)	20 (46)	
Left circumflex artery	2 (4)	5 (11)	
Right coronary artery	9 (20)	18 (41)	
Left main stem	4 (9)	0 (0)	
Involved vessel number (%)			0.914
1 vessel	19 (43)	18 (41)	
2 vessel	18 (40)	20 (46)	
3 vessel	7 (15)	5 (11)	
ACC/AHA classification (%)			0.031
Type B1	6 (13)	20 (46)	
Type B2	13 (29)	11 (25)	
Type C	25 (56)	12 (27)	
TIMI flow (%)			0.008
TIMI 0	7 (15)	21 (48)	
TIMI 1	1 (2)	3 (6)	
TIMI 2	14 (31)	10 (23)	
TIMI 3	22 (50)	9 (20)	

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association, TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

Table 7. Coronary angiographic follow-up and the in-stent restenosis

Diagnosis	PCI	F/U CAG	ISR	
			CMF ≥ 10	CMF <10
AMI				
BMS	9	3	2	0
DES	33	14	0	0
Balloon	1	0	0	0
Subtotal	43	17	2	0
AP				
BMS	10	6	0	2
DES	31	14	1	2
Balloon	3	0	0	0
Subtotal	44	20	1	4
Total	87 (100%)	37 (42.5%)	3	4

AMI: acute myocardial infarction, AP: angina pectoris, PCI: percutaneous coronary intervention, F/U: follow up, CMF: charge modification frequency, CAG: coronary angiography, ISR: in-stent restenosis, BMS: bare metal stent, DES: drug eluting stent

자만을 대상으로 하였을 때, CMF에 따른 주요 심장사건의 발생률의 차이는 없었다 (Table 9).

고 찰

동맥경화증과 변형 저밀도 지단백 콜레스테롤

급성 관상동맥 증후군 (acute coronary syndrome)의 병리학적 원인은 관상동맥의 동맥경화 죽상반의 형성으로 설명된다. 죽상반의 증가는 관상동맥 내경의 감소로 이어지고⁵⁾ 이는

당연히 허혈성 심질환을 일으키며 심한 경우 죽상반의 파열은 급성 심근경색증으로 나타난다.⁶⁾⁷⁾

동맥경화는 손상된 혈관내막의 만성적인 염증 반응으로 특징지을 수 있다. 염증 반응은 죽상반 형성과 혈전형성에 중요한 역할을 하고 hs-CRP가 관상동맥 질환과 대사증후군 환자에서 높다는 것이 그 증거라고 할 수 있다.⁸⁻¹⁰⁾

죽상반의 형성은 첫째, 혈관내막에 지단백의 침착 및 변성, 둘째, 혈관내막으로의 백혈구 소집, 셋째, 혈관내막에 침착된 지단백을 탐식하여 거품세포를 형성하는 3단계로 이루어진다고 볼 수 있다.¹⁾²⁾

혈관벽에 침착된 지단백은 혈관내 세포외액과 반응하여 화학적 변화를 일으키며, 산화와 비효소 당화를 통해 변성되고

이런 변성을 거친 지단백이 백혈구에 쉽게 탐식된다.

산화된 저밀도 지단백은 동맥경화 초기단계에서 혈관내피 세포의 손상을 유발하고 intercellular adhesion molecule (ICAM), vascular cell adhesion molecule (VCAM)과 같은 부착 단백질의 발현을 촉발하며 백혈구를 소집한다.¹¹⁾¹²⁾ 소집된 대식구는 청소 수용체 (scavenger receptor)를 통해 산화 저밀도 지단백을 탐식한다.¹³⁾ 또 다른 방법으로 산화 저밀도 지단백은 matrix metalloproteinases를 유도하여 죽상반의 불안정화를 조장하고 혈관내막에 혈소판을 부착을 유도하여 혈전 형성을 조장한다.¹⁴⁾¹⁵⁾

본 연구의 결과 중 CMF가 불안정 협심증의 임상양상을 대변하지 못하면서, 급성심근경색증의 임상양상을 대변하는 차이를 나타내는 현상은 산화 저밀도 지단백이 죽상반을 불안정하게 한다는²¹⁾ 보고로 해석할 수 있을 것이고 안정형 협심증에서는 급성 심근경색증에 비하여 상대적으로 안정적인 죽

Table 8. Coronary angiographic findings and six-month MACEs in the patients with myocardial infarction according to the level of CMF

	CMF ≥ 10 (n = 7)	CMF < 10 (n = 36)	p
Involved vessel number (%)			0.665
1 vessel	4 (57)	18 (50)	
2 vessel	2 (29)	14 (39)	
3 vessel	1 (14)	4 (11)	
Lesion length (mm)	23.8 ± 4.0	21.4 ± 8.0	0.258
MLD (mm)	0.2 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.141
Diameter stenosis (%)	90.1 ± 10.9	83.3 ± 10.9	0.142
MLD after PCI (mm)	2.7 ± 0.2	2.7 ± 0.4	0.839
Diameter stenosis after PCI (%)	11.9 ± 10.3	12.7 ± 7.3	0.797
Balloonng (n)	0	1	
Stenting			0.139
Bare metal stent (n)	1	8	
Drug eluting stent (n)	6	27	
Stent size (mm)	3.1 ± 0.2	3.2 ± 0.3	0.202
Stent length (mm)	25.5 ± 3.2	24.0 ± 5.9	0.512
Six-month MACE (n, %)	2 (28)	2 (5)	0.031

CMF: charge modification frequency, MLD: minimal luminal diameter, PCI: percutaneous coronary intervention, MACE: major adverse cardiac event

Table 9. Coronary angiographic findings and the six-month MACEs in patients with angina pectoris, according to the level of CMF

	CMF ≥ 10 (n = 9)	CMF < 10 (n = 35)	p
Lesion length (mm)	21.8 ± 6.9	21.4 ± 8.9	0.676
MLD (mm)	0.7 ± 0.5	0.7 ± 0.4	0.834
Diameter stenosis (%)	79.3 ± 7.5	73.2 ± 14.9	0.287
MLD after PCI (mm)	2.8 ± 0.6	2.8 ± 0.6	0.899
Diameter stenosis after PCI (%)	7.6 ± 4.6	7.9 ± 5.5	0.222
Balloonng (n)	1	5	
Stenting (n)			0.863
Bare metal stent (n)	2	7	
Drug eluting stent (n)	6	23	
Stent size (mm)	3.1 ± 0.3	3.4 ± 0.5	0.110
Stent length (mm)	26.5 ± 5.3	25.2 ± 6.5	0.558
Six-month MACE (n, %)	1 (11)	4 (11)	0.223

CMF: charge modification frequency, MLD: minimal luminal diameter, PCI: percutaneous coronary intervention, MACE: major adverse cardiac event

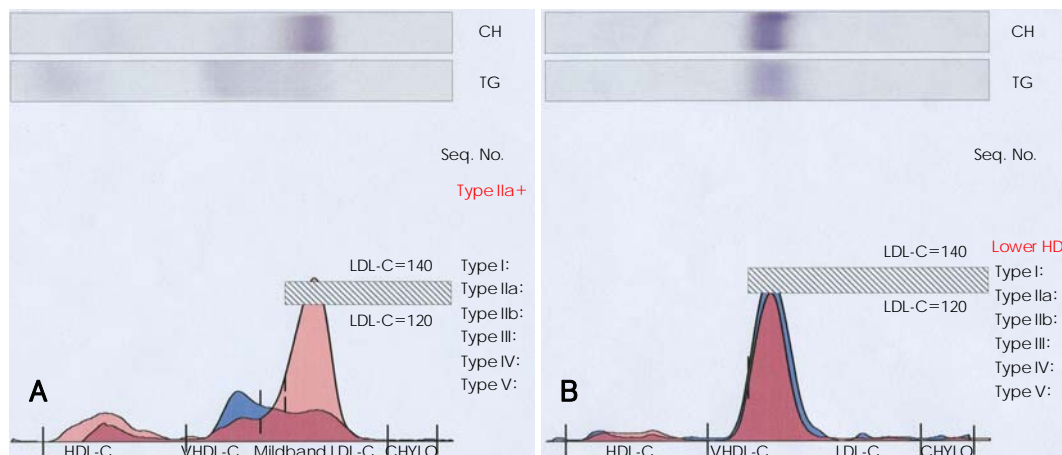


Fig. 2. Two examples of the charge modification frequency on the agarose gel electrophoresis. A: CMF=0. B: CMF=54. CH: cholesterol, TG: triglyceride, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, VLDL-C: very low density lipoprotein-cholesterol, CHYLO: chylomicron.

상반을 보여서 지질 핵의 양이나 산화 저밀도 지단백의 양에 비교적 덜 민감하기 때문이라고 생각된다.

변형 저밀도 지단백 콜레스테롤의 측정

산화 저밀도 지단백을 측정하는 데는 여러 가지 방법이 있다. 원리는 산화 저밀도 지단백에 대한 단클론항체 (monoclonal antibody)를 이용하여 측정하는 방식이다. 따라서 단클론항체의 종류에 따라서 측정 방법이 달라지고 그 값 또한 약간의 차이를 보인다. 단클론항체를 이용한 측정 방법은 비교적 정확하나 고가의 시약이 측정에 제한점이라 할 수 있다.¹⁶⁾¹⁷⁾

저밀도 지단백은 1.019~1.063 kg/L의 hydrated 농도와 20~30 nm 정도의 입자 크기를 갖고, 전기영동에서 β -mobility를 보인다.¹⁸⁾ 여기에 착안하여 고안된 방법이 아가로스 겔 전기영동을 이용한 저밀도 지단백의 측정이다. 측정은 전기영동, 염색, 건조, 주사 농도측정의 순서로 이루어진다. 각각의 겔의 특성차이에 의한 이동거리 (migration distance)의 오차를 줄이기 위해 겔을 반으로 나누어 한쪽은 콜레스테롤 한쪽은 중성지방 염색을 시행한다. 콜레스테롤과 중성지방 농도는 cholesterol dehydrogenase와 glycerol-3-phosphate dehydrogenase를 함유하는 효소염색 시약으로 처리한 후 시각화된다.¹⁹⁾²⁰⁾

전기영동을 시행할 때 변형 저밀도 지단백은 빠른 이동성을 갖고 이는 변형 저밀도 지단백을 쉽게 구분할 수 있는 방법이다. 이러한 성질을 이용하여 변형 저밀도 지단백을 양을 반정량적으로 측정할 수 있다. 변형 저밀도 지단백의 양은 표준 시료에 대한 CMF로 표현된다. 변형 저밀도 지단백을 측정하는 일반적인 수식은 $CMF = [(B-A)/A] \times 100$ 이다. 여기서 A는 표준 시료의 이동거리이고, B는 환자 시료의 이동거리이다 (Fig. 1).

관상동맥 질환과 변형 저밀도 지단백

산화 저밀도 지단백은 죽상반을 불안정하게 한다고 알려져 있고²¹⁾ 실제로 관상동맥 질환 환자의 혈중 산화 저밀도 지단백은 증가한다. 그러나 산화 저밀도 지단백이 급성 관상동맥 증후군 환자에서 증가하는가에 대한 이견은 많다.²²⁻²⁴⁾ 본 연구에서 급성 심근경색증 환자를 대상으로 한 주요 심장사건 발생률에 대한 차이는 변형 저밀도 지단백이 죽상반의 불안정화에 기여하였을 가능성을 보여주는 좋은 결과라고 본다. 산화 저밀도 지단백은 안정형 관상동맥 질환 환자에서 뿐만 아니라 일반인에서도 향후 발생할 수 있는 심장사건의 위험도와 관련이 있다는 것은 매우 흥미로운 사실이다.²⁵⁾²⁶⁾

불안정한 관상동맥 질환에서도 역시 산화 저밀도 지단백이 나쁜 예후를 예견할 수 있으리라는 생각은 Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) 연구의 결과에 의해 역전됐다. 하지만 MIRACL 연구결과에서는 단기간 예후만을 평가한 것이었다.²⁷⁾ 본 연구에서 3명의 환자에서 재원 중 주요 심장사건이 발생하였으나

변형 저밀도 지단백의 양과는 연관을 찾을 수 없었다. 이는 연구대상의 규모에 의한 것으로 생각되며 더 많은 수의 환자를 대상으로 장기간의 추적만이 이 문제를 해결할 수 있을 것으로 보인다.

산화 저밀도 지단백의 연구결과 중 산화 저밀도 지단백이 체질량 지수와 독립적으로 환자의 허리둘레와 연관이 있다는 보고가 있으나²⁸⁾ 본 연구에서 CMF와 복부둘레, 엉덩이둘레는 무관하였다.

산화 저밀도 지단백은 트로포닌이 정상인 심근경색증 환자의 유용한 표지자로 사용할 수 있다는 보고도 있다. 본 교실에서 hs-CRP가 죽상반의 성장과 스텐트 시술 후 신생내막 형성을 예측할 수 있다는 결과를 보고한 바 있다.³⁰⁾ 적은 숫자이지만은 하나 본 연구의 결과에 의하면 변형 저밀도 지단백과 스텐트 내 재협착은 심근경색증 환자에서는 양의 상관관계가 있는 것으로 보인다. 이는 죽상반의 성장, 스텐트 시술 후 신생내막 형성과 변형 저밀도 지단백이 관계가 있을 가능성을 시사한다. 스타틴의 다면발현성 (pleiotropic) 효과 중 하나로 제시되는 신생내막 증식을 억제시키는 효과의 기전은 여러 가지로 해석될 수 있다. 그 중에 하나는 혈관내막의 기능 개선이다. 그러나 이러한 효과가 지질 저하 효과에 의한 것인지 아닌지는 아직 확인되지 않았다. 이를 거꾸로 해석해볼 때 지질과 신생내막 증식이 직접적인 연관이 있는지는 아직은 알 수 없으며 본 연구의 결과 역시 추후 많은 연구를 통해서 이해될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 대상 환자의 수가 적다는 점이 있다. 그러나 이 연구의 첫 접근 방법으로 무작위적으로 변형 저밀도 지단백을 시행한 환자 중 중재술을 시행받은 모든 관상동맥 질환 환자를 추출하였다는 점이 대상 환자의 양적 취약성을 보강한다고 본다. 본 연구에 사용된 CMF는 선형대수가 아니다. 따라서 다른 변수들과의 관계를 직선적으로 표현할 수 없고 단지 대소 관계만을 표현할 수 있다는 한계가 있다.

결론적으로 변형 저밀도 지단백의 증가는 급성 관상동맥 증후군 환자에서 관상동맥 협착의 정도를 시사할 수 있다는 점을 보여주었고 본 연구에서는 급성 심근경색증 환자만을 대상으로 한 결과에서 변형 저밀도 지단백과 6개월 주요 심장사건 발생률의 차이를 확인하였으나 변형 저밀도 지단백이 모든 관상동맥 질환 환자에서 주요 심장사건 등의 예후를 예측할 수 있는가에 대한 결론은 더 많은 수의 환자의 장기간 추적 검사를 통해 이루어져야 될 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적

동맥경화증은 손상된 혈관내막의 만성적 염증반응으로 특징지어지고 동맥경화는 변형 저밀도 지단백의 침착으로 시발된다는 사실은 잘 알려져 있다. 변형 저밀도 지단백이 관상동맥 중재술을 시행받은 환자와 같은 실제 임상상황에서 어

편 의미를 갖는가에 대해서는 잘 알려지지 않았다.

방 법

관상동맥 중재술을 시행받았던 환자 87명 (63.0 ± 11.17 세, 남 : 여=58 : 29)을 대상으로 협심증 (I군)과 심근경색증 (II군)으로 나누어 분석하였고 주요 심장사건을 6개월간 관찰하였다. 변형 저밀도 지단백은 아가로스 겔 전기영동법을 이용하여 반정량적으로 CMF로 측정하였다.

결 과

임상적 진단명으로는 안정형 협심증이 13명, 불안정형 협심증이 31명, 비 ST절 상승 심근경색증이 5명, ST절 상승 심근경색증이 31명이었다. I군과 II군 사이의 CMF의 차이는 없었다 (3.0 ± 7.9 vs. 2.1 ± 10.9 , $p=0.671$). 성별, 당뇨병, 고혈압의 유무에 따른 CMF의 차이는 없었다. ACC/AHA 분류에 따른 병변치와 CMF는 무관하였다. CMF가 10 이상인 환자가 10 미만인 환자보다 혈관 내경 협착률이 심했다 ($84.0 \pm 10.4\%$, $78.6 \pm 13.7\%$, $p=0.047$). I군에서 6개월 주요심장사건의 발생률과 CMF와는 무관하였고 II군에서 6개월 주요심장사건은 CMF가 10 이상인 경우 더 호발하였다 [2예 (28%) vs. 2예 (5%), $p=0.031$]. 급성 심근경색증 환자에서 CMF가 10 이상일 때는 모든 경우에서 추적 관상동맥 조영술상 재협착이 발생하였다 ($p=0.003$).

결 론

변형 저밀도 지단백의 증가는 관상동맥 중재술을 받은 환자에서 관상동맥 협착의 정도를 시사하고 급성 심근경색증 환자에서 나쁜 예후를 시사한다.

중심 단어: 변형 저밀도 지단백; 급성 관상동맥 증후군.

REFERENCES

- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- Kim W, Jeong MH, Cha KS, et al. The effect of the probucol-loaded BiodivYsio™ DD stent on inhibition of neointimal proliferation in porcine coronary stent restenosis model. *Korean Circ J* 2003;33:1028-35.
- Kim NH, Jeong MH, Kim W, et al. The effects of probucol combined with antiplatelets on the coronary stented patients. *Korean Circ J* 2000;30:811-8.
- Crouse JR 3rd. B-mode ultrasound in clinical trials. *Circulation* 1993;88:319-21.
- Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994;89:2462-78.
- Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1512-31.
- Choi H, Cho DH, Shin HH, Park JB. Association of high sensitivity C-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. *Circ J* 2004;68:297-303.
- Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. C-reactive protein concentration is more strongly related to metabolic syndrome in women than in men. *Circ J* 2005;69:386-91.
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms: oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-96.
- Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:2995-8.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
- Li D, Liu L, Chen H, Sawamura T, Ranganathan S, Mehta JL. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003;107:612-7.
- Relou IA, Hackeng CM, Akkerman JW, Malle E. Low-density lipoprotein and its effect on human blood platelets. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:961-71.
- Kayo S, Ohsawa M, Ehara S, et al. Oxidized low density lipoprotein levels circulating in plasma and deposited in the tissues: comparison between *Helicobacter pylori*-associated gastritis and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:818-25.
- Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:360-70.
- Roheim PS, Asztalos BF. Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. *Clin Chem* 1995;41:147-52.
- Kushiya F, Wada H, Ooi K, et al. Effects of atorvastatin on serum lipids, lipoproteins, and hemostasis. *Am J Hematol* 2005;78:1-6.
- Aufenager J, Haux P, Katterman R. Improved method for enzymic determination of cholesterol in lipoproteins separated by electrophoresis on thin layer agarose gels. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989;27:807-13.
- Naruko T, Ueda M, Ehara S, et al. Persistent high levels of plasma oxidized low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:877-83.
- Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:844-8.
- Suzuki T, Kohno H, Hasegawa A, et al. Diagnostic implications of circulating oxidized low density lipoprotein levels as a biochemical risk marker of coronary artery disease. *Clin Biochem* 2002;35:347-53.
- Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-60.
- Meisinger C, Baumert J, Kusheynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005;112:651-7.
- Shimadam K, Mokuno H, Matsunaga E, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;174:343-7.
- Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, et al. High-dose atorvastatin

reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. Circulation 2004;110:1406-12.

- 28) Weinbrenner T, Schroder H, Escuriol V, et al. *Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women. Am J Clin Nutr 2006;83:30-5.*
- 29) Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. *Guidelines for percu-*

taneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Circulation 1988;78:486-502.

- 30) Hong YJ, Jeong MS, Lim SY, et al. *Elevated preprocedural high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with neointimal hyperplasia and restenosis development after successful coronary artery stenting. Circ J 2005;69:1477-83.*