

류마티스관절염환자에서 동맥경화증의 독립적인 예측인자 규명: KARRA 코호트 연구 기반

김지훈¹ · 강종완¹ · 김나리¹ · 배기범¹ · 이수곤² · 임철현¹ · 남언정¹ · 강영모¹

경북대학교 의학전문대학원 류마티스내과학교실¹, 연세대학교 의과대학 류마티스내과학교실²

Identification of Independent Predictive Factors for Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Based on KARRA Cohort Study

Ji Hun Kim¹, Jong Wan Kang¹, Na Ri Kim¹, Gi Bum Bae¹, Soo-Kon Lee², Churl Hyun Im¹,
Eon Jeong Nam¹, Young Mo Kang¹

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine¹, Daegu, Yonsei University College of Medicine², Seoul, Korea

Objective. This study sought to investigate independent predictive factors for subclinical atherosclerosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods. We used high-resolution B-mode ultrasonography to measure the carotid artery intima-media thickness (IMT) and carotid plaque in 367 patients with RA. Detailed information on the demographic characteristics, cardiovascular (CV) risk factors, and RA disease characteristics were collected on all subjects. The relationship of the carotid artery IMT and carotid plaque to relevant clinical and laboratory variables were examined.

Results. Old age and male sex had the most significant association with increased IMT and presence of plaque than other factors. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and mKHAQ (Korean version of modified health assessment questionnaire) were signifi-

cantly associated with both increased IMT and presence of plaque after univariate analysis adjusting for age and sex. A multivariable logistic regression analysis revealed that ESR and TJC68 were independent factors associated with the presence of plaque ($p < 0.001$ and $p = 0.019$, respectively). There was a significant linear correlation between the number of plaques and ESR ($p < 0.001$ and $R^2 = 0.07$).

Conclusion. Our results indicated that markers of systemic inflammation contributed significantly to subclinical atherosclerosis in patients with RA. We emphasize the need for aggressive control of RA disease activity in patients who persistently demonstrate highly elevated ESR levels.

Key Words. Rheumatoid arthritis, Atherosclerosis, Cardiovascular disease, Inflammation, Erythrocyte sedimentation rate

서론

류마티스관절염의 유병률은 전체 인구의 약 1% 정도로 추정되며 국내 지역 및 국민건강영양조사에 따른 유병률

현황 조사에서도 약 1.1~2.1%으로 보고되었다 (1,2). 류마티스관절염은 사회 활동이 많은 30~50세 사이의 여성에서 호발하며, 삶의 질 저하를 초래할 뿐만 아니라, 정상인에 비해 사망률이 1.1~2.9배 가량 높기 때문에 (3,4) 이로 인한 사회·경제적 손실이 초래되고 있다. 류마티스관절염 환자에서는 정상인에 비해 심혈관질환의 이환률이 증가되어 있는데, 심근경색과 뇌경색의 경우 정상인에 비해 상대 위험도가 각각 약 2배와 1.48배에 달하며, 심혈관질환으로 인한 표준사망비가 2.2배 증가되어 있다 (5-7). 또

< 접수일 : 2011년 8월 28일, 수정일 : 2011년 10월 17일, 심사 통과일 : 2011년 10월 20일 >

통신저자 : 강 영 모

대구시 중구 삼덕2가 50

경북대학교병원 류마티스내과

E-mail : ymkang@knu.ac.kr

한 류마티스관절염 환자의 사망 원인 중 심혈관계 질환이 약 30~40% 정도를 차지하여 가장 중요한 원인으로 알려져 있다 (8-10).

정상인과 고혈압 및 당뇨병과 함께 류마티스관절염 및 전신홍반루푸스와 같은 심혈관질환 발생 고위험군에서 동맥경화증발생을 측정하기 위한 다양한 검사법들이 사용되고 있다. 대표적인 검사로 비침습적인 방법인 혈관의 내피 세포의존성 확장반응(flow mediated dilatation), 맥파혈류속도측정(pulse wave velocity), 관상동맥 석회화측정(calcium scoring CT), 그리고 경동맥 내중막 두께(intima-media thickness, IMT)와 죽상경화관 검사 등이 있으며 이들 측정법을 이용하여 류마티스관절염 환자에서 정상인에 비해 기능·형태적으로 동맥경화증이 항진되어 있음을 보고하였다 (11-17). 그 가운데 초음파 검사를 이용한 경동맥 IMT와 죽상경화관 측정은 비교적 쉽고 정확하게 초기단계의 동맥경화증을 반영할 수 있고 추적관찰에 유용하다 (18,19). 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 연구에서 경동맥 IMT와 죽상경화관은 나이, 흡연, 고혈압, 당뇨병, 그리고 지단백 등의 고전적인 심혈관질환의 위험인자뿐 아니라 류마티스관절염의 활성도를 반영하는 ESR와 CRP 등의 염증지표와 질병 이환기간 및 건강평가설문 등과도 관련 있었다고 보고되어 있으나 관련인자는 다소의 차이를 보인다 (11-15).

류마티스관절염 환자에서의 심혈관질환 발생위험에 관한 여러가지 연구가 보고되었으나, 단일기관 연구의 경우에는 대상환자 수가 적었으며 대상환자 수가 많은 다기관 공동연구에서는 연구자 간의 차이로 인해 자료의 균질성이 낮은 문제점을 갖고 있다. 뿐만 아니라 한국인 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 연구는 매우 부족한 상황이다. 국내에서도 류마티스관절염 환자의 심혈관질환을 예측하기 위해 동맥경화증 발생 위험인자 분석에 관한 연구 보고가 있으나, 특정 성별과 연령대에서의 소규모 집단 분석으로 제한되어 있다 (14).

본 연구는, 단일 기관의 류마티스관절염환자를 대상으로 하여 경동맥 초음파 검사로 IMT 및 죽상경화관을 조사하였으며, 체계적으로 조사한 임상자료를 이용하여 동맥경화증의 위험인자를 규명함으로써 심혈관질환의 발생을 예측할 수 있는 요인을 찾고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자

2009년 9월부터 2010년 7월까지 경북대학교병원 류마티스내과에서 진료 중인 환자 가운데 1987년 미국류마티스학회 분류기준 (20)을 만족하는 류마티스관절염 환자를 대상으로 하였고, 코호트(Kyungpook National University Hospital Atherosclerosis Risk in Rheumatoid Arthritis, KAR-RA cohort) 구축 및 전향연구를 실시하기 위한 기반조사에 참여한 367명의 데이터를 분석하였다. 본 연구에 대한 계

획서 및 동의서는 경북대학교병원 임상시험심사위원회(Kyungpook National University Hospital Institutional Review Board)의 승인을 받았으며, 모든 환자들로부터 연구에 대한 사전 서면 동의서 작성 하에 진행되었다.

임상병력

설문지와 진료기록을 통한 임상병력, 및 동맥경화증 관련 기본 생활 습관과 건강 상태에 대한 정보를 확인하였다. 환자의 연령, 성별, 동반질환 과거력(고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 협심증, 심근경색, 뇌경색, 갑상선질환, 간질환, 폐질환, 골다공증, 악성종양, 기타 알레르기 질환, 및 치주병 등), 수술력, 약물 복용력 및 동반질환의 가족력을 조사하였다. 흡연은 이전 흡연을 한 적이 있거나 현재 흡연 중인 경우 흡연력이 있는 것으로 규정하였고, 음주여부 역시 과거 술을 마신 적이 있는 경우 혹은 현재까지 지속하고 있는 경우 음주력이 있는 것으로 분류하였다. 운동력은 지난 일 년 동안의 규칙적인 운동을 하였는지를 기준으로 하여 해당되는 경우 주간 시행 횟수, 시간, 그리고 연령대별로 시행한 운동량을 세분하여 확인하였으며, 수면시간이나 코골이 여부를 확인하여 수면장애가 있는지 등의 생활 습관에 대한 항목도 평가하였다. 사회 심리적인 스트레스 정도를 확인하기 위해 최근 한 달간 정신적, 그리고 육체적인 스트레스가 있었는지 여부, 현재 피검자의 건강상태 및 경제상태에 대한 설문을 시행하였다. 여성의 경우 초경 나이, 임신력, 수유력, 피임약 복용여부, 자궁 및 난소 수술력, 그리고 폐경여부 등의 여성력을 추가로 확인하였다. 류마티스관절염의 활성도를 평가하기 위해 질병의 발병시기 및 이환기간, 약제 복용력을 조사하였으며, 류마티스관절염과 관련한 건강상태를 확인하기 위해 functional class 및 수정 건강평가설문 한국어판(Korean version of modified health assessment questionnaire, mKHAQ)을 확인하였다. 통증 및 질환에 대한 환자와 의사의 시각아날로그척도를 측정하였다. 류마티스 결절, 늑막염, 혈관염, 쇼그렌 증후군, Felty 증후군, 아밀로이드증, 및 기타 질환의 병력을 확인하여 관절 외 질환의 동반유무에 대한 항목을 확인하였다. 진찰을 통해 압통관절수(tender joint count, TJC)68과 종창관절수(swollen joint count, SJC)66을 측정하였고 disease activity score(DAS)28 - ESR 및 DAS28 - CRP를 계산하였다.

신체계측 및 체성분분석

키와 몸무게를 측정하여 체질량지수(Body mass index, BMI, kg/m^2)를 구하였으며, 허리/둔부 둘레비(waist/hip ratio)를 구하여 복부지방률을 확인하였다. 앉은 자세에서 혈압을 측정하여 수축기 및 이완기 혈압을 측정하고 평균동맥압($1/3 \times \text{수축기혈압} + 2/3 \times \text{이완기혈압}$)을 계산하였으며, 체성분 분석기(body composition analyzer InBody 720, Biospace, Korea)를 이용하여 체지방량과 근육량을 측정하였다.

혈액검사

금식한 상태에서 정맥혈을 채혈하여 혈청 총콜레스테롤, 중성지방, 저비중지단백, 고비중지단백, 삼유소원, 호모시스테인, 혈당, 당화혈색소, 요산, 적혈구 침강속도(Erythrocyte sedimentation rate, ESR), 그리고 C-반응단백(C-reactive protein, CRP)를 측정하였다. 류마티스인자와 항CCP (cyclic citrullinated peptide) 항체를 측정하였다. 인슐린저항성을 확인하기 위해 HOMA-IR (homeostasis model of assessment - insulin resistance)을 계산하였다(공복혈당(mmol/L) × 공복인슐린(uIU/mL)/22.5).

경동맥 초음파

모든 환자는 앙와위 상태에서 고해상도 초음파 기기 (LOGIQ 7, GE, USA)의 10-MHz linear probe를 사용하여 경동맥 B-형 초음파를 시행하였으며 검사자간의 오차를 막기 위해 동일한 검사자에 의해 시행되었다. IMT는 환자의 경동맥분지에서 근위 1 cm 부위의 총경동맥에서 연속된 2 cm 범위의 정지상을 소프트웨어(Intimascope™, Media Cross, Japan)를 통해 분석된 IMT의 최대값과 평균값을 확인하여 사용하였다. 죽상경화판은 혈관벽에서부터 내강으로 50% 이상 혹은 1.5 mm 이상 측정된 경우 및 두 가지

Table 1. Demographic variables, cardiovascular risk factors, RA disease characteristics, and carotid ultrasonographic findings in RA patients*

Variables	RA (n=367)
Demographics	
Age, years	55.4±12.4
Sex (M : F), no (%)	75 (20.4) : 292 (79.6)
Disease duration, month	132.6±104.3
Cardiovascular risk factors	
Hypertension	86 (23.4%)
Diabetes mellitus	25 (6.8%)
Dyslipidemia	42 (11.4%)
History of smoking	79 (21.5%)
Systolic blood pressure, mmHg	128.89±15.65
Diastolic blood pressure, mmHg	78.71±9.64
Mean blood pressure, mmHg	94.66±13.95
Body mass index, kg/m ²	22.80±3.40
Waist-hip ratio	1.01±2.19
Total cholesterol, mg/dL	182.85±37.16
Triglyceride, mg/dL	109.13±53.63
HDL, mg/dL	60.42±16.05
LDL, mg/dL	110.87±48.66
Fibrinogen, mg/dL	338.36±90.89
Homocysteine, umol/L	11.24±7.30
Insulin uIU/mL	5.43±3.67
Fasting blood sugar, mg/dL	95.30±18.55
HOMA-IR	23.48±18.13
RA disease characteristics	
Functional class	1.91±0.46
mKHAQ	9.93±8.19
TJC68	6.47±6.87
SJC66	3.59±4.35
DAS28-ESR	3.54±2.68
Anti-CCP Ab positivity	308 (83.9%)
RF positivity	314 (85.6%)
ESR, mm/hr	24.66±22.26
CRP, mg/dL	0.55±1.27
Carotid ultrasonography	
Mean value of carotid arterial IMT, mm	0.80±0.18
Maximal value of carotid arterial IMT, mm	0.93±0.23
Presence of plaque	139 (37.9%)

RA: rheumatoid arthritis, HOMA-IR: homeostasis model of assessment - insulin resistance, mKHAQ: Korean version of modified health assessment questionnaire, TJC: tender joint count, SJC: swollen joint count, DAS: disease activity score, IMT: intima-media thickness, Anti-CCP Ab: Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, RF: rheumatoid factor.

경우를 모두 만족하는 경우로 정의하였으며, 양측 총경동맥, 내경동맥, 및 외경동맥에서 측정하였다.

통계 분석

자료결과의 측정값은 SPSS 12.0 통계 프로그램을 이용하여 항목별로 평균값±표준편차로 표시하였다. Students *t*-test을 사용하여 평균값의 차이를 확인하였으며 빈도분포 분석은 chi-square test를 이용하여 일변량 분석(univariate analysis)을 시행하였다. 경동맥 IMT 및 죽상경화관 유무와 이에 영향을 미치는 변수간의 상관관계 분석은 피어슨 상관관계수(Pearson correlation coefficient)을 이용하여 검증하였다. 연령과 성별을 통제한 후 두 군의 변수에 대한 차이 검정은 공변량 분석(ANCOVA)을 사용하였다. 공변량 분석으로 확인된 죽상경화관 발생과 통계적 유의성을 보이는 위험인자들에 대한 다변량 분석(multivariate analysis)을 시행하였으며 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariable logistic regression analysis)을 이용하여 독립위험인자를 검증하였다. 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

임상적 특성

총 환자 수는 367명으로서 여성 292명과 남성 75명이었다. 연령분포는 18세부터 87세까지였으며 평균나이는 55.4 ± 12.4 세였다. 류마티스관절염의 평균이환 기간은 132.6 ± 104.3 개월이었다. 고혈압, 당뇨 및 고지혈증의 과거력이 있는 환자는 각각 86명(23.4%), 25명(6.8%), 그리고 42명(11.4%)이었다. 흡연력이 있는 환자는 79명(21.5%)이었다. 관절 외 증상으로 류마티스 결절을 가진 환자는 47명(12.8%)으로 가장 많았으며, 그 다음이 쇼그렌 증후군으로 22명(6%)이었다. 류마티스인자와 항CCP 항체 양성인 환

자는 각각 314명(85.6%)과 308명(83.9%)이었다. 평균 경동맥 IMT는 0.80 ± 0.18 mm였고, 죽상경화관은 37.9%에서 관찰되었으며 평균개수는 0.8 ± 1.3 이었다(표 1). 연령구간별로 죽상경화관을 측정한 결과 40세 이하에서 6.8%, 41세에서 50세까지는 17.4%, 51세에서 60세까지는 39.1%, 61세에서 70세까지 50%, 그리고 71세 이상에서 80.9%로 나타났다.

경동맥 IMT와 심혈관 위험인자 및 류마티스관절염 관련 인자들과의 관계

경동맥 평균 IMT에 따라 환자를 사분위로 나누고, 가장 높은 사분위군 93명과 나머지 사분위군들 274명을 비교하여 분석하였다. 심혈관질환 위험인자 가운데, 흡연력은 양 군간의 유의한 차이를 보였으나 동반질환의 과거력 및 가족력, 수술력, 그리고 약물복용력 등은 IMT와의 연관성이 없는 것으로 나타났다. 기본 생활 습관, 사회력 및 여성력 등에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 신체 측정치 중에서는 수축기 혈압 및 평균동맥압이 IMT와의 연관성을 보였으나 BMI, 허리/둔부 둘레비, 복부지방률, 체지방량, 그리고 근육량 등은 그렇지 않았다. 혈액 검사 중 호모시스테인과 섬유소원 만이 양 군간의 차이를 보였으며, 그 외 검사에서는 의미있는 차이를 보이지 않았다. 류마티스관절염 관련 인자들 가운데 mKHAQ과 ESR이 IMT가 가장 높은 사분위군에서 기타군에 비해 유의한 차이를 나타내었으며, 그 외 항목들은 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 연령과 성별 요소가 가장 연관성이 높은 인자로 작용하였기 때문에(각각 $p < 0.001$), 연령과 성별을 보정한 공변량 분석을 시행하였다. 그 결과 흡연력을 제외한 나머지 항목들에서 의미있는 차이를 보였으며, CRP의 경우 연령과 성별 보정 후에 유의성이 나타났다(표 2). 통계적 유의

Table 2. Baseline characteristics of RA patients sorted by highest quartile and other quartiles of mean intima-media thickness

	Highest quartile (n=93)	Other quartiles (n=274)	p-value*	p-value [†]
Demographics				
Age, years	65.03±9.39	52.05±11.51	< 0.001	-
Sex (male : female)	32 : 61 (34.4% : 65.6%)	43 : 231 (15.7% : 84.3%)	< 0.001	-
Cardiovascular risk factors				
History of smoking	35 (37.6%)	44 (16.0%)	< 0.001	NS
Systolic blood pressure, mmHg	135.04±15.35	126.80±15.21	< 0.001	< 0.001
Mean blood pressure, mmHg	97.25±14.68	93.77±13.60	0.037	0.003
Fibrinogen, mg/dL	366.71±89.22	328.76±89.59	< 0.001	0.001
Homocysteine, umol/L	13.42±7.60	10.49±7.05	0.001	< 0.001
RA disease characteristics				
mKHAQ	12.71±10.39	9.01±7.09	0.002	0.008
ESR, mm/hr	30.31±23.18	22.75±21.65	0.005	0.001
CRP, mg/dL	0.73±1.30	0.48±1.26	0.096	< 0.001

NS=not significant ($p > 0.05$). *Independent *t*-test was used for comparisons between two groups, [†]ANCOVA (analysis of covariance) adjusted for age and sex.

Table 3. Baseline characteristics of RA patients according to the presence or absence of plaque

	With plaque (n=139)	Without plaque (n=228)	p-value*	p-value [†]
Demographics				
Age, years	62.63±10.47	50.91±11.30	<0.001	-
Sex (male : female)	43 : 96 (30.9% : 69.1%)	32 : 196 (14.0% : 86.0%)	<0.001	-
Cardiovascular risk factors				
Hypertension	42 (30.9%)	44 (19.3%)	0.015	NS
History of smoking	46 (33.8%)	33 (14.5%)	<0.001	NS
Systolic blood pressure, mmHg	132.92±15.90	126.45±15.01	<0.001	NS
Diastolic blood pressure, mmHg	80.33±9.92	77.74±9.36	0.013	NS
Triglyceride, mg/dL	121.15±55.49	101.90±51.26	0.001	NS
Fibrinogen, mg/dL	364.23±94.50	322.56±85.02	<0.001	0.009
Homocysteine, umol/L	13.21±7.55	10.04±6.89	<0.001	NS
Fasting blood sugar, mg/dL	98.94±26.26	93.11±11.22	0.015	0.030
HOMA-IR	26.36±23.09	27.13±1.45	0.034	NS
RA disease characteristics				
Functional class	2.01±0.51	1.85±0.42	0.001	0.026
mKHAQ	12.66±9.93	8.31±6.43	<0.001	0.004
TJC68	7.97±8.37	5.56±5.62	0.003	0.003
SJC66	4.44±5.29	3.08±3.58	0.009	0.007
DAS28-ESR	3.84±1.45	3.09±1.27	<0.001	0.045
ESR, mm/hr	33.45±26.58	19.37±17.22	<0.001	<0.001
CRP, mg/dL	0.88±1.86	0.35±0.65	0.002	0.007

NS=not significant ($p>0.05$). *Independent *t*-test was used for comparisons between two groups, [†]ANCOVA (analysis of covariance) adjusted for age and sex.

성을 나타낸 변수를 대상으로 시행한 상관 분석에서는 IMT와의 통계적으로 유의한 관련성은 보이지 않았으며, 다변량 로지스틱 회귀분석에서는 연령과 성별만이 독립적인 위험인자로 기여하는 것으로 나타났다(data not shown). 한편 IMT의 가장 낮은 사분위군(95명)과 가장 높은 사분위군(93명)을 비교 분석한 결과, 고혈압, 당뇨병의 동반 질환 이환 여부와 BMI, 그리고 혈청 총콜레스테롤, 중성지방, 저비중지단백, 및 고비중지단백 등이 의미있는 차이를 보였으나, 연령과 성별을 보정한 공변량 분석 결과는 고혈압 기왕력 만이 의미있는 차이를 유지하였다.

죽상경화관과 심혈관 위험인자 및 류마티스관절염 관련 인자들과의 관계

경동맥의 죽상경화관은 뇌경색 및 허혈성 심질환과의 발생과 높은 관련성이 있는 것으로 발표되어 있기 때문에 (21,22), 본 연구에서는 류마티스관절염에서 경동맥 죽상경화관 발병위험인자를 분석하였다. 경동맥 초음파를 이용하여 죽상경화관 유무와 개수를 측정한 결과, 죽상경화관은 연령이 올라갈수록 증가하는 경향을 보였고 남성에서 발생률이 높았다. 죽상경화관의 유무를 기준으로 두 군으로 나누어 비교 분석을 시행한 결과, 심혈관질환 위험인자들 중에서 고혈압과 흡연력은 죽상경화관이 있는 군에서 없는 군에 비해 유의한 차이를 나타내었으며, 신체 계측치 중에서는 수축기와 이완기 혈압만이 죽상경화관이

Table 4. Multivariable logistic regression analysis of factors associated with plaque in RA patients

	OR	95% CI	p-value
Age	1.09	1.06 ~ 1.11	<0.001
Sex	0.39	0.21 ~ 0.74	0.004
TJC68	1.05	1.01 ~ 1.09	0.019
ESR	1.02	1.01 ~ 1.04	<0.001

OR: odds ratio, CI: confidence interval.

있는 군에서 높게 나타났다. 혈액검사에서 중성지방, 섬유소원, 호모시스테인, 그리고 혈당과 HOMA-IR이 의미있는 차이를 보였으며, 그 외 항목들에서는 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 류마티스관절염 관련인자들 중에서는 IMT 분석과는 달리 functional class, mKHAQ, TJC68, SJC66, 그리고 DAS28 - ESR의 항목들에서 두 군 간에 의미있는 차이를 보였다. 염증 지표 중에서 ESR은 각각 33.45±26.58 mm/hr과 19.37±17.22 mm/hr, 그리고 CRP는 각각 0.88±1.86 mg/dL과 0.35±0.65 mg/dL로 죽상경화관과 높은 연관성을 보였다(각각, $p<0.001$). 연령과 성별을 보정한 공변량 분석에서는 혈당, 섬유소원, functional class, mKHAQ, TJC68, SJC66, DAS28, ESR, 및 CRP가 죽상경화관 유무에 따라 의미있는 차이를 보였다(표 3). 공변량 분석에서 유의한 차이를 나타낸 변수를 이용한 다변량 로지스틱 회귀분석 모델에서는 연령과 성별 이외에 ESR과

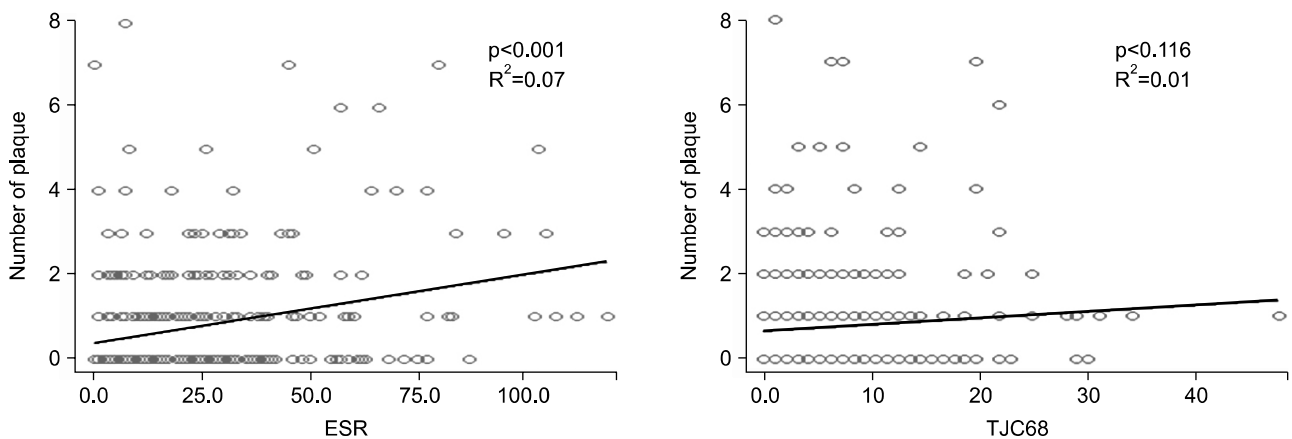


Figure 1. (A) Correlation between erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the number of plaque ($p<0.001$ and $R^2=0.07$), (B) Correlation between tender joint count in 68 joints (TJC68) and the number of plaque ($p=0.116$ and $R^2=0.01$).

TJC68이 죽상경화관 발생의 유의성 있는 위험인자로 나타났다(표 4).

죽상경화관과 관련 인자간의 상관분석

다변량 로지스틱 회귀분석에서 독립적인 위험인자로 확인된 ESR 및 TJC68과 죽상경화관 수와의 관계를 알아보기 위해 상관분석을 시행한 결과 ESR은 유의성 있는 상관관계를 나타냈지만($p<0.001$), TJC68은 상관관계를 보이지 않았다(그림 1).

고 찰

본 연구는 한국인 류마티스관절염 환자에서 경동맥 초음파를 이용하여 IMT와 죽상경화관을 측정하였으며 심혈관 질환 발생의 위험인자를 규명하고자 하였다. 심혈관 질환 발생과 관련한 동반질환력, 기본생활습관 및 건강상태, 여성력, 신체계측치와 혈액검사, 그리고 류마티스관절염 활성도와 관련 항목들 전체를 평가한 일변량 분석에서는 연령과 성별이 IMT 및 죽상경화관과 가장 연관성이 높은 인자로 확인이 되었다. 일변량 분석에 유의한 연관성이 나타난 항목을 대상으로 연령과 성별을 보정한 공변량 분석을 시행한 결과 높은 IMT 및 죽상경화관과 공통적으로 유의성 있는 연관성을 나타낸 인자는 ESR, CRP, 및 mKHAQ 등으로 나타났다. 이들을 대상으로 다변량 로지스틱 회귀 분석 결과 연령과 성별 외에 ESR과 TJC68이 죽상경화관 발생의 독립적인 위험인자로 규명되었으며, ESR은 죽상경화관의 수와도 유의한 관련성을 나타내었다. 이 결과는 류마티스관절염 환자에서 고전적인 심혈관 질환의 위험인자 뿐만 아니라 전신염증반응이 동맥경화증 발생에 중요한 역할을 함을 시사한다.

심혈관 질환 발생의 주요 원인인 동맥경화증은 혈관 내 지질의 축적에 의한다는 것이 고전적인 개념이었으나, 최근에는 동맥벽의 염증반응이 동맥경화증 발생의 주요 기전으로 받아들여지고 있다 (23). 류마티스관절염은 활막의

만성적인 염증반응을 특징으로 하며, 관절과괴를 유발하는 염증의 효력기전이 동맥경화증의 발생에의 염증과정과의 공통점을 갖고 있어 관절염에서 생성된 염증매개물이 동맥경화증의 발생에 중요한 역할을 할 가능성이 제시되고 있다 (24). 류마티스관절염과 동맥경화증의 공통적인 염증과정의 특징으로 활성화된 대식세포 및 T 세포의 침윤과 염증매개물인 TNF- α 및 IL-6와 같은 사이토카인의 분비가 일어나며 혈관내피세포의 VCAM-1, ICAM-1, 그리고 P-selectin 등의 세포부착분자의 발현이 증가될 뿐 아니라 산화스트레스 반응이 증가되어 조직의 손상이 발생한다 (24,25). 류마티스관절염은 활막조직에 심한 염증반응이 일어나 다량의 염증세포 및 매개물이 혈액내로 유출되며 이들은 혈류로 유입되어 혈관벽에서 발생하는 정도의 염증반응을 촉진함으로써 동맥경화증의 위험도가 높아질 것으로 추정되고 있다 (24).

이 연구에서 류마티스관절염 환자의 죽상경화관의 빈도가 37.9%로 나타났으며 IMT는 0.80 ± 0.18 mm였다. 한국인을 대상으로 한 이전 연구에서 IMT와 죽상경화관의 빈도가 다소 낮게 보고되었으나 이는 대상환자가 50대 여성으로 제한되어 있었기 때문으로 생각된다 (14). 백인을 대상으로 한 연구에서는 대상환자군의 연령대와 성비에 따라 다소 차이가 있었으나 (15,26,27) 정상인에 비해서는 높게 보고되었다. 이전 연구에 따르면 IMT가 0.19 mm 증가될 때마다 죽상경화관 발생 위험도가 2배 증가하는 관계가 있었다 (28). 뿐만 아니라 경동맥 IMT와 죽상경화관은 심혈관 질환의 위험성 증가와 관련 있는데, Rotterdam study에 따르면 IMT가 0.16 mm 증가할 때, 심근경색증에 대한 odds ratio는 1.43이며 급성 관상동맥 질환에 대한 위험성은 죽상경화관이 20% 정도 존재할 때 비교위험도가 2.17~6.71배 증가한다고 보고되었다 (28,29). 류마티스관절염 환자에서 증가되어 있는 IMT와 죽상경화관은 심혈관 질환의 발병에 중요한 위험인자로 작용할 가능성이 제기되고 있다. 류마티스관절염 환자에서 경동맥 죽상경화관이 없는

경우, 일측 및 양측에 있을 때 급성관상동맥 증후군의 발생률이 각각 1.1, 2.5, 4.3으로 증가됨이 보고된 바 있다(30).

류마티스관절염의 질병활성도 지표인 ESR 및 CRP와 동맥경화증의 관계는 연구마다 차이가 있으나 유의한 관계가 보고되어 있다 (13,14,31). 40세 이상의 류마티스관절염 환자 204명을 대상으로한 연구에서 ESR 구간에 따라 62 mm/hr 초과 군과 10 mm/hr 이하 군으로 나누었을 때, 초과 군이 낮은 군에 비해 IMT는 약 0.22 mm, 그리고 죽상경화판은 1.86배 높은 결과를 보여주었다 (13). 또한 ESR은 CRP에 비해 경동맥 IMT와의 상관관계가 높음이 보고되었다 (14). 이번 연구에서도 ESR은 죽상경화판 발생에 있어 독립적인 위험인자로 규명되었으며 ESR이 높아질수록 죽상경화판의 수도 증가되는 것을 확인하였다. 성별의 영향을 최대한 배제하기 위해 추가로 40세 이상 여성 257명에 대해 시행한 다변량 로지스틱 회귀분석에서도 ESR은 죽상경화판 형성과 유의성을 나타내었다. ESR은 혈청 섬유소원과 면역글로불린, 그리고 α 2-마크로글로불린 등의 작용으로 적혈구의 응괴와 침전을 초래하여 상승된다 (32). 류마티스관절염의 염증반응이 증가되면, 혈액응고작용 및 혈전형성이 촉진될 뿐만 아니라 (33) 섬유소원이 상승되며, 이를 통해 ESR이 심혈관질환의 위험인자로서도 작용할 가능성이 있다 (34). 한편, 일부 연구에서는 CRP가 경동맥 IMT와 유의한 관련성이 있음을 보고 하였으며 47명의 류마티스관절염 환자에서 경동맥 IMT를 확인한 결과 ESR 보다 CRP에서 IMT와의 통계적 유의성이 확인되었다 (35). CRP 역시 류마티스관절염의 질병활성도를 반영하는 고전적인 급성기 반응물질로서 염증반응에 의한 동맥경화증의 진행을 반영하는 것으로 알려져 있다. CRP는 저비중지단백의 옹소닌화, 보체활성화, 내피세포 민감화, 그리고 세포부착분자 및 monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)의 증가 등을 통해 죽상경화판 형성과 파열에 관여한다는 점 (36)에서 류마티스관절염에서의 동맥경화증 발병의 위험인자로서 작용할 가능성이 있을 것으로 보이며 이에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

류마티스관절염의 염증반응을 비롯한 질병활성도가 증가될수록 치료약제도 달라진다는 점을 고려할 때, 약제사용이 동맥경화증 발병에 미치는 영향도 고려되어야 할 것이다. 비스테로이드성 소염제, 스테로이드, methotrexate, cyclosporine, 그리고 leflunomide 등의 치료제들도 동맥경화증 및 심혈관질환 발생의 부작용에 대한 관련성이 잘 알려져 있기 때문에 (37-41), 향후 본 연구에서도 약제 사용에 대한 조사를 토대로 추가 분석이 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구 결과를 토대로 류마티스관절염 환자 가운데 지속적으로 높은 ESR을 보이는 경우에는 심혈관질환 발병 위험도가 증가될 가능성을 고려하여야 할 것이다. 나아가 류마티스관절염의 누적된 염증부하를 반영할 수 있는 인자를 발굴하고 동맥경화증 발생에 대한 예측지표로서의

가능성도 연구할 필요성이 있다. 뿐만 아니라 이번 연구의 코호트를 대상으로한 전향적인 연구를 통해 류마티스관절염에 있어 동맥경화증 및 심혈관질환의 예측인자를 규명하기 위한 노력이 필요할 것이다.

결론

본 연구는 류마티스관절염 환자에서 초음파 검사를 통해 경동맥 IMT와 죽상경화판을 측정하여 동맥경화증 발생 위험인자를 확인하고자 하였다. 그 결과 류마티스관절염의 질병활성도를 반영하는 ESR과 TJC68이 죽상경화판 발생의 독립적인 위험인자임을 규명하였으며, 그 중 ESR이 죽상경화판 수와 유의성 있는 상관관계를 보였다. 이 결과는 류마티스관절염 환자 가운데 지속적으로 높은 ESR을 보이는 경우 동맥경화증의 위험도가 높기 때문에 적극적인 관심을 갖고 ESR을 낮추기 위한 노력을 기울여야 한다는 점을 보여준다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료 연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: A102065).

참고문헌

1. Hur NW, Choi CB, Uhm WS, Bae SC. The prevalence and trend of arthritis in Korea: results from Korea national health and nutrition examination surveys. *J Korean Rheum Assoc* 2008;15:11-26.
2. Bae SC. The current status of surveys on prevalence of rheumatic diseases in Korea. *J Korean Rheum Assoc* 2010;17:1-3.
3. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001;20:123-7.
4. Myllykangas-Luosujärvi RA, Aho K, Isomäki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:193-202.
5. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
6. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
7. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:253-61.
8. Dhawan SS, Quyyumi AA. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:128-33.
9. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;

- 52:722-32.
10. Hakoda M, Oiwa H, Kasagi F, Masunari N, Yamada M, Suzuki G, et al. Mortality of rheumatoid arthritis in Japan: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1451-5.
11. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006; 144:249-56.
12. Gerli R, Sherer Y, Vaudo G, Schillaci G, Gilburd B, Giordano A, et al. Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis: effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:281-90.
13. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833-40.
14. Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BH, Lee HC, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-9.
15. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489-97.
16. Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, Green DJ, Wicks IP. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum* 2003;48:72-80.
17. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045-53.
18. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87 Suppl 3:II56-65.
19. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990;81:33-40.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
21. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841-50.
22. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke* 2000;31:774-81.
23. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
24. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121(10 Suppl 1):S21-31.
25. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124-6.
26. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R116.
27. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:407-13.
28. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
29. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-9.
30. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1211-20.
31. del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3413-23.
32. Natali A, L'Abbate A, Ferrannini E. Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur Heart J* 2003;24:639-48.
33. Esmon CT. Does inflammation contribute to thrombotic events? *Haemostasis* 2000;30 Suppl 2:34-40.
34. Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990;10:263-75.
35. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:1219-23.
36. Paffen E, DeMaat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc Res* 2006;71:30-9.
37. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345:1809-17.
38. Kalbak K. Incidence of arteriosclerosis in patients with rheumatoid arthritis receiving long-term corticosteroid therapy. *Ann Rheum Dis* 1972;31:196-200.
39. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:295-307.
40. Kvien TK, Zeidler HK, Hannonen P, Wollheim FA, Førre O, Hafström I, et al. Long term efficacy and safety of cyclosporin versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiographic progression, re-

- nal function, and arterial hypertension. Ann Rheum Dis 2002;61:511-6.
41. Rozman B, Praprotnik S, Logar D, Tomsic M, Hojnik M, Kos-Golja M, et al. Leflunomide and hypertension. Ann Rheum Dis 2002;61:567-9.