관동맥질환에서 항산화제의 사용

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성의료원 심혈관센터
이 원 로

Antioxidant Use in Coronary Artery Disease

Won Ro Lee, MD
Department of Medicine, Sung Kyun Kwan University, School of Medicine, Samsung Cardiovascular Institute, Seoul, Korea

죽상경화성관동맥질환의 발생에 지질의 과산화 특히 LDL입자의 산화가 깊이 관여하리라는 견해는 1980년대 초반부터 활발해지기 시작했다.[1-3] 이와같은 견해는 여러 관찰적 연구들[4-6]과 검사실적결과들[7-9]에서 비롯되었고 또 지지되어 왔다. 죽상경화반내에서 대식세포는 LDL입자를 산화시키며 이 과정에서 생성되는 다양한 산화물질들은 여러과정을 통하여 죽상반의 진행 및 불안정화를 초래할 것으로 믿어진다.[3)7)8)] 근래에 들어와 동맥경화의 이 "산화변형가설(oxidative-modifc-ation hypothesis)"은 단순한 지질 산화의 범주를 넘어 혈관 조직내에 과산화물이 축적되며 혈관벽세포들의 이동 및 증식이 야기되는 "산화스트레스(oxid-ative stress)"의 개념으로 확대 발전되고 있다.[10-12] 이 가설에 따르면 항산화제는 지질의 과산화를 억제하고 혈관벽의 산화스트레스를 감소시켜 죽상종의 발생이나 진행을 막으며 동맥경화의 임상발현인 심근경색이나 뇌경색을 감소시킬 것으로 기대된다. 이 종설에서는 근래에 발표된 문헌을 토대로 관동맥질환에서 항산화제의 임상적 유용성과 작용기전에 대하여 알아보고자 한다.

교신저자 : 이원로, 서울 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성의료원 심혈관센터
전화 : (02) 3410-3400 · 전송 : (02) 3410-3417
E-mail : wonrdee@smc.samsung.co.kr

항산화제의 임상적 유용성

관동맥질환에서 항산화제의 효과를 관찰한 연구는 그동안 많이 진행되었다(Table 1). 초기의 연구들은 기술적연구로서 과일이나 야채의 소모량 또는 항산화비타민의 혈중농도와 심혈관사망율사이에 역상관관계가 있음을 관찰하였다.[5)6)] 그 후 소개된 환자대조연구들도 협심증환자군에서 비타민E의 혈장농도가 대조군에 비하여 낮음을 보였고 13 백혈구내 비타민C농도의 저하가 관동맥질환의 진행으로 이어짐을 관찰하였다.[4)] 그러나 일부 연구들은 이와는 상반된 결과를 보여 항산화비타민의 섭취와 관동맥사건사이에 상관관계가 없음을 발표하였다.[14-16)]

근래의 전향성연구들[17)18)20)]은 비타민E의 섭취량이 증가하면 심장사 및 심근경색의 발생이 의미있게 낮아짐을 보고하였으며 매일 섭취량이 100~250 iu일 경우 그 혜택이 가장 컸다고 하였다. 비타민 C는 이들 연구에서 심장사건을 방지하는데 기여하지 못하였다. 그러나 다른 전향성연구[19)]에서는 비타민C의 매일 섭취량이 50 mg이상일 경우 심혈관사망율이 감소하였다.

항산화제가 관동맥질환의 발병을 감소시킬것인가에 대한 무작위, 이중맹 연구의 결과들은 모두가 일치되지는 않고 있다. ATBC연구 (Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study)[21)]에서 베타카로

텐과 비타민E모두 관동맥사건의 감소에 기여치 못하였다. 그러나 이 연구에서 비타민E의 사용량은 매일 50iu으로서 이전의 전향적 연구들[17)18)]에서 제시된 유효사용량에 미달하고 있다. 12년간 관찰된 Physicians Health Study[18)]에서도 베타카로텐은 심혈관 사망율을 감소시키지 못하였다. 그러나 CHAOS연구[23)]에서는 혈관조영술로 확인된 2002명의 관동맥질환자를 대상으로 비타민E를 매일 400~800 iu 투여하여 위약군과 비교할 때 비치사성 심근경색을 77%나 감소시켰다.

관동맥조영술적 연구에서 Hodis 등[25)]은 항산화제의 사용이 관동맥경화의 진행을 지연하거나 퇴행을 촉진시켜 관동맥질환의 임상적 발현을 감소시켰다고 보고하였다. 이 연구에서 100 iu이상의 비타민E를 복용한 군은 독립적으로 관동맥질환의 진행이 방지됨을 보여주었으며 질환 진행도의 가장 큰 억제는 항산화제의 사용량이 많고 혈중 LDL콜레스테롤치가 감소된 군에서 나타났다.

정상혈관에서 내피세포는 산화질소를 생산하여 혈관연축, 백혈구 및 혈소판의 부착을 방지하고 있으나 산화LDL은 G단백-의존 산화질소 생성을 억제하며 조직내의 과산화물질은 직접 산화질소의 작용을 차단한다. Anderson 등[26)]은 강력한 항산화제인 probucol을 사용하여 혈관내피세포의존성 혈관운동이 의미있게 개선됨을 보고하였다. 항산화제의 사용은 조직내 과산화물질에 대한 LDL의 감수성을 저하시켜 산화LDL의 형성을 막아 준다.[33)] 그러나 이와같은 LDL의 산화억제를 매개로 한 항산화제 특히 probucol의 임상적 유용성은 PQRST연구[28)29)]의 결과로 회의에 빠지게 되었다. 이 연구는 probucol투여를 저콜레스테롤식이와 cholestyramine치료와 함께 시행한 군과 probucol을 투여하지 않은 군으로 나누어 비교관찰한 바 probucol치료가 대퇴동맥죽상경화를 퇴화시키는데 유효치 못하였다. 연구자들은 probucol이 유효치 못하였던 이유의 하나로 probucol에 의한 HDL콜레스테롤의 저하를 들고 있다. 실제로 이 연구에서 probucol 치료가 HDL 콜레스테롤을 24%나 저하시켰다. 또한 이 연구는 혈관조영술로 동맥경화병변의 퇴행정도를 판정하였으므로 측정 방법에서 오는 제한점을 간과키는 어렵겠다. 최근 Solzbach 등[27)]은 비타민C를 경정맥투여하여 관동맥의 내피세포기능부전이 호전됨을 보고하였으며 항산화계가 혈관벽의 산화스트레스를 해소하여 유리산소라디칼에 의한 산화질소작용의 무력화를 방지하기 때문이라고 하였다. Probucol and Restenosis[30)] 연구는 관동맥풍선확장술을 시행하기 4주전부터 probucol을 투여하여 재협착을 의미있게 감소시켰음을 보고하였다.

요약컨데 기술역학적 연구, 환자대조연구 및 전향성 연구들은 항산화비타민의 복용과 관동맥질환의 발생사이에 역상관관계가 있음을 보여주었다.[31)32)] 현재까지의 무작위 이중맹 치료연구들에서 베타카로텐은 관동맥질환의 발현을 예방하는데에 효능이 없는 것으로, 비타민E, probucol, 비타민C는 효능이 있는것으로 판단되고 있다.

항산화제의 작용기전

산화변형가설[7-9)12)]에 의하면 동맥경화는 여러자극으로 손상받은 내피세포를 통해 LDL입자가 내피세포하 조직으로 이동됨으로부터 시작된다. LDL은 평활근세포, 내피세포 및 대식세포등 혈관벽세포들에 의해 산화된다. 산화LDL은 단핵구의 화학주성을 자극하여 혈관벽으로 단핵구의 침윤이 증가되며 단핵구는 다시 대식세포로 분화된다. 산화LDL은 대식세포의 청소수용체를 통해 세포내로 이동되어 포말세포를 형성한다. 산화LDL은 세포독이 있어 혈관내피세포부전 및 손상을 일으키며 포말세포를 괴사시켜 리소솜효소들과 괴사산물들을 배출한다. 이와같은 과정으로 동맥경화병변은 생성되고 또 진행된다.

죽상종 발생에 산화LDL이 관계됨은 오래전부터 알려진 사실이나 최근 조직내 산화환원감도의 중요성이 점차 강조되고 있다.[10)11)] Nunes 등[10)]은 돼지의 관상동맥을 풍선확장으로 손상을 일으킨 후 발생되는 신내막증식이 조직내 과산화물($\bullet O_2^-$)의 증가와 동반됨을 관찰하였다. 이 과산화물은 평활근세포, 내피세포, 섬유모세포등 혈관벽세포들이 생산하는 것으로 믿어지며 혈중식세포나 단핵구 또한 유리산소라디칼의 중요한 출처가 된다. 이 연구에서 비타민C나 E를 투여하면 관산화물의 생성이 억제되었다. 이 사실은 증식하는 혈관벽세포들이 유리산소라디칼의 출처이며 항산화비타민은 과산화물의 생성을 억제하여 그 효과를 나타내는 것으로 여겨진다. 죽상경화, 고혈압 및 혈관의 물리적 손상은 혈관벽에 많은 공통병리소견을 나타내는 바 단핵구/거대세포침윤, 평활근세포증식, 결체직증식, 재생된

Table 1. 관동맥질환에서 항산화제의 효과에 관한 정선된 연구들

연 구	결 과
◎ 기술역학적 연구	
Verlangieri et al.[5]	과일및 야채의 소모량과 심혈관사망율 사이에는 역상관 관계가 있다.
Gey et al.[6]	항산화비타민의 혈중농도와 심혈관사망율 사이에 역상관 관계가 있다.
◎ 환자 대조 연구	
Riemersma et al.[13]	정상군 대비, 협심증 환자의 혈중 α-tocopherol치가 낮다.
Ramirez et al.[4]	정상군 대비, 관동맥 환자의 백혈구내 ascorbic acid치가 낮다.
Salonen et al.[14]	항산화비타민과 관동맥질환에 의한 사망위험 사이에 상관관계 없다.
Kok et al.[15]	혈중 항산화비타민치와 관동맥사망사이에 상관관계 없다.
Hense et al.[16]	혈중 비타민E와 심근경색사이에 상관관계 없다.
◎ 전향성 연구	
Nurses health study[17]	α-tocopherol복용과 관동맥사건 사이에 역상관관계가 있다.
Health professionals follow-up study[18]	α-tocopherol복용과 베타카로텐섭취가 관동맥사건을 감소시킨다.
NHANES study[19]	Ascorbic acid섭취와 심혈관사망율사이에 역상관관계가 있다.
Losonczy et al[20]	α-tocopherol복용이 관동맥사건을 감소시킨다.
◎ 무작위, 이중맹, 위약대조 연구	
ATBC[21]	베타카로텐이나 α-tocopherol은 관동맥사건 감소에 효과가 없다.
Physicians health study[22]	베타카로텐은 관동맥사건 감소에 효과가 없다.
CHAOS[23]	비타민E 복용이 심근경색 발생을 77% 감소시켰다.
◎ 혈관조영술적 연구	
Hodis et al.[25]	비타민E복용이 관동맥협착의 진행을 감소시켰다
Anderson et al.[26]	Probucol복용이 내피세포 의존성 혈관운동을 개선시켰다.
Solzbach et al.[27]	비타민C의 경정맥 투여가 관동맥의 내피세포기능부전을 호전 시켰다.
PQRST[28, 29]	Probucol의 투여가 동맥경화의 퇴화에 유효하지 못하였다.
Probucol and restenosis[30]	Probucol을 PTCA 4주전 투여할 경우 재협착이 감소되었다.

내피세포의 기능부전등이 그들이다. 이러한 병변들 모두에 조직내 산화스트레스는 증가되어 있다. 또한 산화스트레스의 증가는 죽상경화의 위험인자들인 흡연, 당뇨병 및 고지혈증에서 흔히 관찰되는 현상이기도 하다. 이와같은 산화스트레스의 증가는 고콜레스테롤 혈증이 있는 경우 염증반응을 야기하는 유전자를 활성화 시켜 죽상반의 형성을 유도할 것으로 여겨지며, 평활근세포의 증식으로 혈관개형, 혈관벽비대 및 재협착을 일으키고, 유리산소라디칼이 산화질소를 비활성화하여 내피세포의 기능부전을 나타낸다.

현재까지 발표된 결과를 토대로 고안된 항산화제의 작용기전을 Fig. 1에 제시하였다. 항산화계는 죽상종의 생성 및 진행기전을 억제하여 효력이 발생한다. 항산화제의 작용기전은 지질을 매개로 한 작용과 세포를 매개로 한 작용으로 대별할 수 있다. 이 두 계통의 작용기전은 독립적인 부분과 상호의존적 부분이 있다. 항산화제는 LDL과 결합하여 LDL의 산화를 방지하여 산화LDL의 형성을 억제하는 동시에 산화LDL에 대한 혈관세포들의 반응을 억제한다. 항산화제는 또한 혈관세포들이 LDL 을 산화시키는 능력을 감소시킨다. 항산화제는 자유산소라디칼($\bullet O_2^-$)의 형성을 방해하여 혈액내 세포들의 혈관벽 침윤을 차단하고 혈관벽세포들의 증식을 억제한다. 항산화제로 혈관벽의 산화스트레스가 감소되면 단핵구의 혈관벽부착, 혈관벽세포들에 대한 세포독성, 포말세포의 형성과 혈관벽세포들의 증식 및 이동이 감소된다. 따라서 죽상종의 형성이나 혈관개형이 방지되어 동맥경화의 생성과 진행이 억제될 것으로 기대된다. 최근에 와서 관동맥질환의 치료나 예방에 흔히 사용되는 lov - astatin이나 amlodipine의 효과를 종래에 알려진 작용이외에 항산화기전을 매개로한 항죽상경화작용으로 보는 견해가 일어나고 있다.[34]

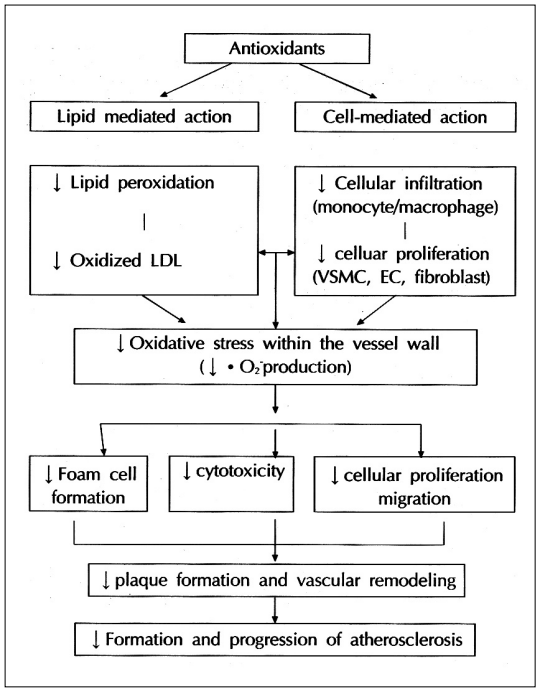

Fig. 1. 죽상종발생과 진행과정 측면에서 본 항산화제의 작용기전. 항산화제는 지질과 세포대사에 작용하여 혈관벽의 oxidative stress**를 해소하므로서 치료효과가 발현된다고 여겨진다. 항산화제는 직접** LDL**의 산화를 방지하여 산화-**LDL**의 형성을 억제하는 동시에 혈관세포들에 작용하여 이들이** LDL**을 산화시키는 능력을 감소시킨다. 항산화제는 산화-LDL에 대한 이 세포들의 반응을 억제하므로서 죽상종 발생 과정을 차단한다. 또한 항산화제는 자유산소라디칼(O_2)의 형성을 방해하여 혈액내 세포들의 혈관벽 침윤을 차단하고 혈관벽세포들의 증식을 억제하므로서 혈관개형을 방지한다.**
VSMC, vascular smorth muscle cells ; EC, endothelial cells ; ↓, inhibits or decreases

결 론

역학적 연구들의 결과는 항산화제비타민 특히 비타민 E의 복용과 관동맥질환의 발병사이에는 역상관관계가 있음을 보여주었다. 그후의 임상연구들은 항산화제의 사용이 실제로 관동맥 질환의 진행이나 심근경색의 발생을 감소시켰음을 보고하고 있다. 비타민 E의 장기투여는 관동맥질환의 위험을 감소시키며 일부 연구에서 probucol은 관동맥 풍선확장술 후 발생되는 재협착을 줄였다. 이와같은 항산화제의 효과는 혈관벽의 산화스트레스를 경감시키는 작용기전에서 비롯된다고 사료된다. 항산화제는 혈관벽 조직내의 과산화물($\bullet O_2^-$)의 생성과 축적을 방지하여 한편으로 지질의 과산화를, 다른 한편으론 세포의 증식과 침윤을 억제함으로서 동맥경화의 생성과 진행을 막을것으로 생각된다. 요약컨데 현재까지의 임상적 연구들은 항산화제가 관동맥질환에 유익한 효과를 주는 쪽으로 기울어져 있다. 물론 항산화제에 대한 이와같은 견해는 확증적이라기엔 이르며 사회 전반에 항산화제의 복용을 추천하려면 아직 대규모의 현재진행중이거나 계획된 무작위, 이중맹, 위약대조 연구 결과를 기다려야 할 것이다.

REFERENCES

1) Mitchinson MJ. *Insoluble lipids in human atherosclerotic plaques. Atherosclerosis 1982;45:11-5.*
2) Mitchinson MJ. *Macrophages, oxidised lipids and atherosclerosis. Med Hypothesis 1983;12:171-78.*
3) Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Wiztum JL, Steinberg D. *Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. Proc Natl Acad Sci USA 1984;81:3883-87.*
4) Ramirez J, Flowers NC. *Leukocyte ascorbic acid and its relationship to coronary heart disease in man. Am J Clin Nutr 1980;33:2079-87.*
5) Verlangieri AJ, Kapeghian JC, El-Dean S, Bush M. *Fruit and vegetable consumption and cardiovascular disease mortality. Med Hypotheses 1985;16:7-15.*
6) Gey KF, Puska P. *Plasma vitamins E and A inversely correlated to mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiololgy. Ann N Y Acad Sci 1989;570: 268-82.*
7) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. *Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Enlg J Med 1989;320:915-23*
8) Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 s. Nature 1993;362:801-09.*
9) Carpenter KLH, Wilkins GM, Fussell B, *et al. Production of oxidised lipids during modification of low-density lipoprotein by macrophages or copper. Biochem j 1994; 304:625-33.*
10) Nunes GL, Robinson K, Kalynych A, *et al. Vitamin C and E inhibit O_2 production in the pig coronary artery. Circulation 1997;96:3593-601.*
11) Griendling KK, Alexander W. *Oxidative stress and Cardiovascular disease. Circulation 1997;96:3264-5.*
12) Diaz MN, Frei B, Vita JA, *et al. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 1997;337:408-16.*
13) Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCH, Elton RA, Gey KF, Oliver MF. *Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E, and corotene. Lancet 1991;337:1-5.*
14) Salonen JT, Salonen R, Penttila I, *et al. Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamin antioxidants and the risk of death from coronary artery disease. Am J Cardiol 1985;56:226-31.*
15) Kok FJ, de Bruijin AM, Vermeeren R, *et al. Serum selenium, vitamin antioxidants, and cardiovascular mortality: a 9-year follow-up study in the Netherlands. Am J Clin*

Nutr 1987;45:462-68.
16) Hense HW, Stender M, Bors W, Keil U. *Lack of an association between serum vitamin E and myocardial infarction in a population with high vitamin E levels. Atherosclerosis 1993;103:21-8.*
17) Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. *Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. N Engl J Med 1993; 328:1444-9*.
18) Rimm EB, Stmpfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Coldits GA, Willett WC. *Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in men. N Engl J Med 1993;328: 1450-6*.
19) Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. *Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. Epidemiology 1992;3:194-202*.
20) Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. *Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Population for Epidemiologic Studies of the Elderly. Am J Clin Nutr 1996;64:190-6*.
21) The Alpha-Tocopherol. *Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 1994;330:1029-35*.
22) Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, *et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene of the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;334:1145-9.*
23) Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. *Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet 1996; 347:781-6*.
24) Conti CR. *Antioxidants to treat coronary artery disease. Clin Cardiol 1997;20:185.*
25) Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, *et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronry artery atherosclerosis. JAMA 1995;273:1849-54.*
26) Anderson TG, Meredith IT, Yeung AC, *et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary casomotion. N Engl J Med 1995;332:488-93*.
27) Solzbach U, Hornig B, jeserich M, *et al. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. Circulation 1997;96: 1513-19*.
28) Walldius G, Erikson U, Olsson AG, *et al. The effect of probucol on femoral atherosclerosis: the Probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). Am J Cardiol 1994;74:875-83*.
29) Walldius G, Regnstrom J, Nilsson J, *et al. The role of lipids and antioxidantative factors for development of atherosclerosis: the Probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). Am J Cardiol 1993;71:15B-19B*.
30) Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, *et al. Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Probucol angioplasty restenosis trial. J Am Coll Cardiol 1997;30:855-62*.
31) Gaziano JM. *Antioxidant vitamins and coronary artery disease risk. Am J Med 1994;97(suppl 3A):18S-21S*.
32) Mehra M, Lavie CJ, Ventura HO, *et al. Prevention of atherosclerosis. The potential role of antioxidants. Postgraudate Med 1995;98:175-184*.
33) Mosca L, Rubenfire M, Mandel C, *et al. Antioxidant nutrient supplementation reduces the susceptibility of low density lipoprotein to oxidation in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1997;30:392-9*.
34) Chen L, Haught H, Yang B, *et al. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. J Am Coll Cardiol 1997;30:569-75*.