Original Articles Korean Circulation J 2000;30(4):407-415

급성심근경색증을 가진 한국인에 있어 *Chlamydia Pneumoniae* 감염의 영향에 대한 연구

고려대학교 의과대학 내과학교실,[1] 미생물학교실[2]
이은미[1] · 오동주[1] · 황교승[1] · 안정천[1] · 송우혁[1] · 임도선[1] · 박창규[1] · 김영훈[1]
서홍석[1] · 심완주[1] · 노영무[1] · 정희진[1] · 김우주[1] · 김종헌[2] · 송기준[2]

Chronic *Chlamydia Pneumoniae* Infection as a Risk Factor for Acute Myocardial Infarction in Korea

Eun Mi Lee, MD[1], Dong Joo Oh, MD[1], Gyo Seung Hwang, MD[1], Jeong Cheon Ahn, MD[1], Woo Hyuk Song MD[1], Do Sun Lim, MD[1], Chang Gyu Park, MD[1], Young-Hoon Kim, MD[1], Hong Seog Seo, MD[1], Wan Joo Shim, MD[1], Young Moo Ro, MD[1], Hee Jin Cheong, MD[1], Woo Joo Kim, MD[1], Jong Hun Kim, MD[2] and Ki-Joon Song, MD[2]

[1]Department of Internal Medicine, [2]Microbiology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : To evaluate the association between chronic infection with *Chlamydia pneumoniae*, as measured by Immunoglobulin G and A, and acute myocardial infarction (AMI) in Korea. **Materials and Methods** : A total of 136 patients [normal control 65 cases (male : female 27 : 38, mean age 55.1±11.7 years), AMI 71 cases (male : female 54 : 17, mean age 58.9±12.7 years)] had immunoglobulin G, A, and M antibody titers measured against *Chlamydia pneumoniae* by microimmunoflorescence assay and had coronary angio-graphy performed. We investigated the incidence of major adverse cardiac events (MACE) at 6 month follow-up. Controls were defined as patients with no significant stenosis on coronary angiography. **Results** : 1) AMI patients were more likely to be male (76.1 ; 41.5%) and smokers (67.6 ; 16.9%) compared with the controls. 2) In AMI patients, there was a weak correlation with IgG and IgA antibody titers ($r=0.39$, $p=0.001$). 3) After adjusting for gender and smoking status, IgG and IgA antibody titers were similar between two groups. 4) Increased IgG and IgA titers did not affect the MACE during follow-up. **Conclusion** : Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection detected by immunoglobulin assay is not significantly associated with AMI. Further studies, such as polymerase chain reaction, immunocytochemistry, or culture of the atheromatous plaques, are needed to better define the association. **(Korean Circulation J 2000;30(4):407-415)**

KEY WORDS : Acute myocardial infarction · Chlamydia pneumoniae · Immuonglobulin.

논문접수일 : 1999년 9월 15일
심사완료일 : 2000년 2월 17일
교신저자 : 오동주, 152 - 050 서울 구로구 구로동 80번지 고려대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (02) 818 - 6633 · 전송 : (02) 864 - 3062
E - mail : mddjoh@unitel.co.kr

서 론

죽상경화로 인한 심근경색은 생활습관의 변화, 수명연장 및 위험인자의 증가 등으로 증가추세에 있다. 이러한 심근경색을 유발하는 위험인자의 영향을 명확하게 밝히기는 어려우나, 약 50 70%에서만 일반적인 위험인자로 설명이 가능하다고 한다.[1)] 그러므로 심근경색의 위험을 증가시킬 수 있는 다른 인자에 대한 고려가 필요하다고 본다. 20세기초 Osler 등이 감염이 죽상경화로의 진행을 유발하는 위험인자의 하나라고 보고한 이후 감염과의 연관성에 대한 논의가 활발하다.[1-4)] 원인균주로는 Herpes virus나 Cytomegalovirus 등이 논의되고 있으나,[5-12)] 이중 *Chlamydia pneumoniae*가 죽상경화증의 원인균으로 가장 많이 각광받고 있다.

*Chlamydia pneumoniae*는 세포내 편성 세균(intracelluar obligate bacteria)으로서 지역사회 획득 폐렴의 5 10%, 기관지염 등의 중요한 호흡기 감염의 원인균이며 또한 심근염, 심내막염, 비류마치스성 대동맥판 협착증 등의 원인균으로 알려져 왔다. 여러 역학적 보고에 의하면, 일반적으로 불현성 감염이 많으며 양성의 경과를 밟는다고 한다. 약 60%의 환자에서는 혈청학적인 검사상 과거감염을 시사하는 소견이 보이고, 일생에 적어도 한번은 감염이 되며, 반복 감염의 빈도가 높고, 만성감염을 일으킬 수 있다고 한다.[13)14)]

그러므로 지속적인 *Chlamydia pneumoniae*의 감염은 혈관의 국부적인 염증과 만성 면역반응을 유발하여 만성적인 관동맥질환이나 급성심근경색 원인이 될수도 있다고 보고하였다.[15)] 몇몇 외국의 보고에서는 정상인보다 관동맥질환자에서 *Chlamydia pneumoniae*에 대한 항체역가와 면역복합체의 증가를 증명함으로써 *Chlamydia pneumoniae*가 관동맥질환의 위험인자라는 가능성을 제시하였다.[16-21)] 최근에는 죽상반 조직에서 균주를 증명함으써 죽상경화와 *Chlamydia pneumoniae*와의 연관성을 입증하려는 연구들이 시도되고 있으나 직접적인 인과관계를 입증할 수 있는 보고는 없는 실정이다.[22-32)]

또한 관동맥질환자가 증가하는 국내에서 관동맥질환자에 있어 Chlamydia의 혈청학적인 유병율이나 병변 관동맥 등에서 균주의 증명을 통한 한국인의 죽상경화의 원인으로서 *Chlamydia pneumoniae*가 미치는 영향에 대한 연구는 미미한 실정이다. 그러므로 이 연구는 한국인에서 *Chlamydia pneumoniae*에 대한 항체 역가를 측정함으로서, 급성심근경색증과 *Chlamydia pneumoniae*와의 연관성을 보고자한다.

대상 및 방법

대 상

1997년 9월에서 1998년 9월까지 고려대학교 구로병원에 흉통으로 내원하여 관동맥조영술을 시행받은 환자 136명을 대상으로 하였다. 대조군은 관동맥질환의 위험인자는 있으나 관동맥촬영상 정상인 경우로 하였다. 심근경색군은 흉통이 30분이상 지속되며 심전도상 2개 이상의 심전도 유도에서 ST 분절이 0.1 mV이상 상승하였거나 병적 Q파가 존재하고 혈청 검사상 CK-MB가 2배 이상 상승한 경우로 정의하였다. 급성심근경색군은 추적 관찰동안의(평균 6개월) 사망, 관동맥우회술, Q형 심근경색증, 병변관동맥의 혈관의 재관류(target vessel revascularization) 등의 중요 심장사건(major adverse cardiac events)을 조사하였다.

방 법

혈청 검사

대조군에서는 12시간 금식후 관동맥조영술 시행시에, 심근경색군에서는 내원 당일 혈액을 채취하여 *Chlamydia pneumoniae*의 항체 역가, 혈중 총콜레스테롤, CK-MB를 측정하였다. *Chlamydia pneumoniae*의 항체 역가의 측정은 혈액을 원심분리하여 혈장을 -70℃에 냉동보관한 후에 fluorescein conjugated antihuman IgG, A, M(Simga, USA)을 이용한 미세면역형광법으로 측정하였다.

관동맥 조영술

관동맥 조영술은 대퇴동맥을 천자하여 일반적인 방법으로 시행하였으며 병소의 특징은 구심성과 원심성, 혈전의 존재와 측부혈류의 유무, 혈관 각도(45° 이상)의 정도와 병변의 길이에 따라 소국한성(discrete)와 미만성(diffuse)으로 나누었다. 경색혈관의 혈류의 흐름은 Thrombolysis In Myocardial Infarction(TIMI) flow grade에 따라 0에서 3으로 분류하였으며, 관동맥

내경의 50%이상의 협착시에 유의한 협착이 있다고 하였다.

통계적 처리

통계적 처리는 IBM 호환 PC의 SPSSWIN 7.0을 이용하여 분석하였고, 모든 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 양 군 간의 평균값의 차이는 unpaired t 검증을 두 군 사이의 위험인자의 차이는 Chi - square 검증을 하였다. 두 군 사이에 항체 역가의 증가에 따른 비의 차이를 보기 위하여서는 로짓 회귀분석(logistic regression model)을 사용하였고, 급성심근경색군에서 IgG와 IgA의 연관성을 보기 위하여서는 이변량상관계수(bivariate correlation)를 이용하여 분석하였다. 모든 값은 p값이 0.05이하인 경우를 의미있다고 규정하였다.

Table 1. Baseline clinical characteristics in a total of 136 patients

	control (65)	AMI (71)
Mean age (year)	55.1±11.7	58.9±12.7
Male sex (%)*	41.5	76.1
Current smoker (%)*	16.9	67.6
Diabetes mellitus (%)	10.7	22.5
Hypertension (%)	33.8	36.6
Total-cholesterol (mg/dl)	184.5±37.9	184.5±47.3
Involve vessels (n)		
0	65	2
1		30
2		23
3		16

AMI=acute myocardial infarction
involve vessel 0 ; <50% stenosis on angiography
*p<0.05 control vs acute myocardial infarction

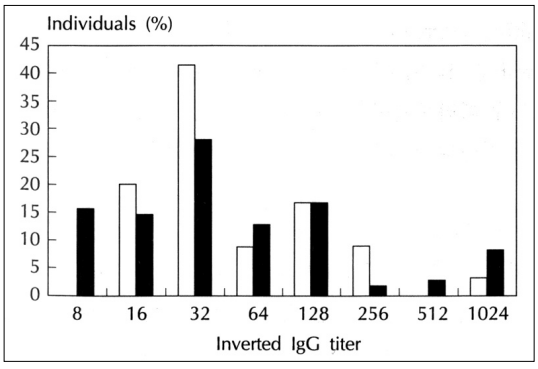

Fig. 1. Histogram of IgG antibody titers in all groups □ control, ■ acute myocardial infarction, p=0.57 control vs acute myocardial infarction group by logistic regression analysis adjusting for age, and smoking.

결 과

환자들의 기본 특성(Table 1)

대상환자는 총 136명으로 대조군 65명, 급성심근경색군 71명이었고, 평균 나이는 57.0±12.2세였다. 급성심근경색군에서 남자의 비율이 유의하게 많았다(대조군 ; 급성심근경색군=41.5% ; 76.1% p=0.000). 또한 흡연율은 심근경색군에서 높았으나(대조군 ; 심근경색군=16.9 ; 67.6%, p=0.000) 당뇨, 고혈압, 고지혈증의 빈도는 별다른 차이를 보이지 않았다. 급성심근경색증 환자중 69명의 환자에서 한 개이상의 심외피동맥에 50%이상의 유의한 협착을 보였으며, 두 명의 환

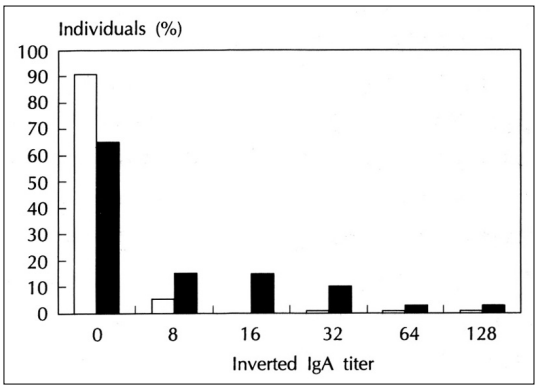

Fig. 2. Histogram of IgA antibody titers in all groups □ control, ■ acute myocardial infarction, p=0.36 control vs acute myocardial infarction group by logistic regression analysis adjusting for age, and smoking.

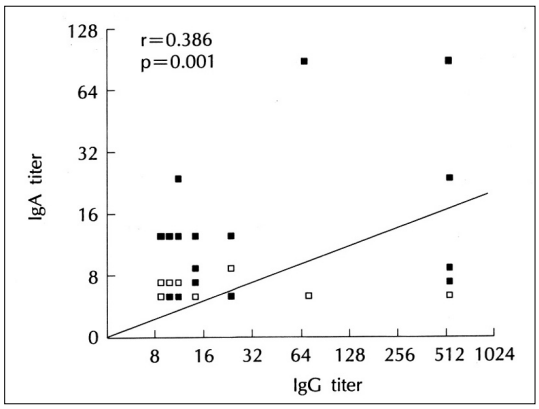

Fig. 3. Linear correlation between IgG and IgA in patients with acute myocardial infarction.

Table 2. Prevalence of IgG, A, and M antibodies against Chlamydia pneumoniae by microimmunofluorescence in a total of 136 patients

Titers	IgG antibody		IgA antibody		IgM antibody	
	Control (65)	AMI (71)	Control (65)	AMI (71)	Control (65)	AMI (71)
< 1 : 8	0	0	59	46	57	56
1 : 8	0	11	3	10	7	11
1 : 16	13	10	0	4	0	3
1 : 32	27	20	1	7	1	1
1 : 64	6	9	1	2		
1 : 128	11	12	1	2		
1 : 256	6	1				
1 : 512	0	2				
1 : 1024	2	6				

IgG=immunoglobulin G, IgA=immunoglobulin A, IgM=immunoglobulin M

Table 3. Anti-Chlamydia pneumoniae Immunoglobulin G and A titer and angiographic characteristics in 71 patients with acute myocardial infarction

Angiographic	IgG antibody		IgA antibody	
	< 1 : 128 (41)	≥ 1 : 128 (30)	< 1 : 32 (60)	≥ 1 : 32 (11)
Involve vessels (%)				
0	1.4	3.3	3.3	0
1	39	46.6	40	54.5
2	39	23.3	35	18.1
3	20.6	26.8	21.7	27.4
Location of infarction (%)				
Anterior	53.7	60	53.3	63.6
Non-anterior	46.3	40	46.7	36.4
Dilated artery (%)				
LAD	53.7	56.7	53.3	72.7
LCX	12.2	13.3	13.3	9
RCA	34.1	30	37.4	18.3
Lesions morphology				
Length diffuse	63.4	53.3	58.3	63.6
Eccentricity	36.6	30	36.7	18.2
Thrombus	29.3	43.3	31.7	54.5
Collateral	2.4	3.3	3.3	0
Angle > 45 °	41.5	45.3	45	27.3
TIMI grade				
0	41.5	33.3	40	27.3
1	7.3	13.4	8.3	18.2
2	19.5	20	20	18.1
3	31.7	33.3	31.7	36.4

IgG=immunoglobulin G, IgA=immunoglobulin A
LAD=left anterior descending artery, LCX=left circumflex artery
RCA=right coronary artery, TIMI grade ; Thrombolysis In Myocardial Infarction
No significant differences on angiographic characteristics were found between high and low titers of IgG and IgA antibodies ($p > 0.05$)

Table 4. Anti-Chlamydia pneumoniae Immunoglobulin G and A titer and major adverse cardiac events in 71 patients with acute myocardial infarction

MACE	IgG antibody		IgA antibody	
	< 1 : 128 (41)	≥ 1 : 128 (30)	< 1 : 32 (60)	≥ 1 : 32 (11)
Target vessel revascularization (n)	2	3	4	1
CABG (n)	1	2	3	0
Q.MI (n)	0	1	1	0
Death (n)	3	0	2	0
Composite end points (n)	6	6	10	1

IgG=immunoglobulin G, IgA=immunoglobulin A, MACE=major adverse cardiac events
CABG=coronary artery bypass graft, Q.MI=Q myocardial infarction
No significant differences on major adverse cardiac events were found between high and low titers of IgG and IgA antibodies ($p > 0.05$)

자에서만 경색혈관에 협착 소견을 보이지 않았다.

혈중 *Chlamydia pneumoniae*의 항체 역가의 측정

*Chlamydia pneumoniae*의 항체인 IgG, IgA의 역가는 심근경색군에서 고역가를 나타내는 경향을 보였으나, 심근경색군에서 흡연율과 남자의 비율이 높음을 고려하면 유의한 차이를 보이지 않았다(IgG ; $p=0.57$, IgA ; $p=0.36$, Figs. 1 and 2). 급성 심근경색군에서 IgG와 IgA 사이에는 양의 상관관계를 보였다(Fig. 3). *Chlamydia pneumoniae*의 급성 감염을 시사하는 소견인 IgM이 1 ; 16이상의 역가를 보인 경우는 대조군에서 1명(1.5%), 급성심근경색군에서 4명을(5.6%) 보였으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.303$).

급성심근경색군에서 항체 역가에 따른 혈관조영술상의 차이

급성심근경색군에서 *Chlamydia pneumoniae*에 대한 IgG나 IgA의 역가에 따라서 심근경색의 부위, 침범혈관의 수, 경색 혈관의 모양, TIMI flow grade 등의 관동맥조영술 소견은 차이를 보이지 않았다(Table 3).

급성심근경색군에서 항체 역가에 따른 중요 심장사건의 차이

급성심근경색군에서 *Chlamydia pneumoniae*에 대한 IgG나 IgA의 역가에 따른 혈관의 재관류, 관동맥우회술, Q형 심근경색증과 사망 등의 중요 심장사건은 차이를 보이지 않았다(Table 4). 또한 급성심근경색군에서 IgG 1 ; 128이상과 IgA 1 ; 32이상의 고역가를 보인 경우는 전체환자의 9.8%(7/71명)으로 모두 저역가를 (IgG<1 ; 128, IgA<1 ; 32) 보인 환자(4명, 57.7%)에 비해서 상대적으로 적었으며, 두 군사이에 중요 심장사건도 차이를 보이지 않았다[중요심장사건 ; 모두 저역가인 환자 6명/41명(14.6%), 모두 고역가인 환자 1명/7명(14.3%)].

고 찰

이 연구는 급성심근경색증을 가진 한국인에서 *Chlamydia pneumoniae*에 대한 항체 역가의 측정을 통하여 *Chlamydia pneumoniae* 감염의 영향을 보고자 하였다. 결론적으로 한국인에서 *Chlamydia pneumoniae*가 급성심근경색증의 위험인자로 작용하는지에 대해서는 아직 확실하지 않으며, 추후 죽상경화조직에서 중합효소연쇄반응, 면역세포화학, 세균배양을 통해 *Chlamydia pneumoniae*의 증명이 필요하리라 본다.

한국인에게 있어 죽상경화에 의한 심질환은 생활습관의 변화, 수명연장 및 위험인자의 증가 등으로 증가추세에 있다. 고혈압, 당뇨, 흡연, 고지혈증 등이 일반적인 위험인자로 알려져 있으나, 약 30%의. 예에서는 명확한 원인이 밝혀지지 않는 경우도 있다. 20세기 초에 Osler는 감염이 죽상경화를 진행시키는 인자의 하나라고 주장하였으며,[1] 1979년 Minnick 등은 herpesvirus계의 하나인 Marek's 바이러스를 전혀 병원균이 없는 닭에 감염시에 인간에게서 발견되는 것과 동일한 죽상경화증이 발생됨을 확인하였다. 또한 Benditt 등은 herpes simplex의 mRNA가 죽상경화가 있는 조직의 평활근세포에서 발견되었다고 보고하여 바이러스와 죽상경화와의 연관성을 시사하였다.[5] 그후 심근경색환자에서 발병 2주내의 호흡기 증상이 정상대조군에

비하여 높다고 보고되었다.[30]

이러한 초기의 연구에서는 주로 herpers 바이러스나 cytomegalovirus 등의 만성적인 감염이 죽상경화를 유발한다고 보고하였으나 명확한 근거는 없으며, 최근에는 *Chlamydia pneumoniae*가 죽상경화증의 원인균으로 알려지고 있다. *Chlamydia pneumoniae*는 세포내의 편성혐기성균으로(intracellur obligate bacteria) 로서 지역 획득 폐렴의 5 10%, 기관지염 등의 중요한 호흡기 감염의 원인균이며, 또한 심근염이나 심내막염, 비류마치스성 대동맥판 협착증 등의 원인균으로 알려져 있다. 여러 역학적 보고에 의하면 일반적으로 불현성 감염이 많으며 대부분에서 경미한 증상을 보인다고 한다. 약 60%의 환자에서는 혈청학적 검사상 과거 감염을 시사하는 소견을 보이고 일생에 적어도 한번은 감염이 되며, 반복 감염의 빈도가 높고, 만성 감염을 일으킬 수 있다고 한다. 1988년 Saikku 등은 심근경색환자와 만성관동맥질환환자의 혈청에서 *Chlamydia pneumoniae*의 TWAR항체(IgG와 IgA)와 지다당류를 포함하는 면역복합체의 증가를 확인하여 *Chlamydia pneumoniae*가 심근경색군과 연관되어 있음을 역학적으로 제시하였다.[16] 그 이후 관동맥촬영상 유의한 관동맥협착을 보인 환자군에서 *Chlamydia pneumoniae*의 항체가가 높으며, 이들은 또한 관동맥병변이 심할수록 항체의 역가가 높다고 보고하였으며[17][18] 뇌경색의 위험인자라고도 보고되고도 있다.[31-33]

이러한 여러 역학적인 연구들은 균과 관동맥질환과의 명확한 직접적인 인과관계를 입증할 수는 없으나 항체의 검사법이나 관동맥질환의 정도가 다름에도 불구하고 일관되게 항체가의 증가가 죽상경화의 위험인자라는 가능성을 시사하고 있다. 최근에는 혈관의 정상조직에서는 균을 발견되지 않으나 병변관동맥과 경동맥의 죽상반에서 중합효소연쇄반응이나 면역조직화학염색법, 균배양 등을 통해 균주를 증명함으로서 연관성을 보고하고 있다. 국내에서는 Oh 등[35]의 보고에서 우리나라 성인의 2/3 이상은 이미 *Chlamydia pneumoniae*의 일차 감염을 경험하였고, 약 10%의 환자는 이차 감염에 의한 증상을 보인다고 하여 항체 양성율이 높음을 시사하였다. 그러나 점차 관동맥질환이 증가하고 있는 국내에서의[34][35] 죽상경화의 원인으로서 *Chlamydia pneumoniae*가 미치는 영향에 대한 연구는 미미한 실정이다. 그러므로 이 연구는 우선 정상인과 관동맥촬영상 유의한 협착을 보인 심근경색환자를 대상으로 하여 *Chlamydia pneumoniae*에 대한 항체 역가의 차이를 조사하므로서 심근경색증의 위험인자로서 *Chlamydia pneumoniae*와의 연관성을 밝히고자 하였다.

대상환자중 대조군은 David 등[17]의 보고에서처럼 관동맥촬영술을 시행하여 심외피동맥의 협착을 보이지 않은 경우로 하였는데 이는 Saikku 등에서 정한 대조군보다 관동맥질환이 없음을 더 정확하게 배제할 수 있다고 하였다. 그러나 죽상경화시에도 혈관재구도에 의하여 관동맥조영술상 정상으로 보일 수 있음을 고려하면 이러한 점은 이 연구의 제한점이 될 수 있다고 본다.

Saikku 등의 보고에서처럼[16] IgG을 I ; 128이상을 양성으로 정의한다면 정상대조군의 20.8%에서 심근경색군시에는 30%에서, IgA는 1 ; 32이상을 양성으로 한다면 정상대조군의 5%에서 심근경색군시에는 16%에서 양성율을 보여서 심근경색군에서 높은 경향을 보였다. 그러나 다른 보고에서처럼 연령, 나이, 흡연 등의 인자를 보정한다면,[15][17] 두 군 사이에 통계학적인 유의성은 없었다. Lee 등[36]은 관동맥조영술상 협착을 보인 군에서 대조군보다 항체 양성율에는 차이를 보이지 않으나 1 ; 128이상의 고역가를 보인 경우가 10명/2명으로 관동맥질환자에서 더 많다고 보고한 바 있으나, 본 연구와 다르게 만성관동맥질환자를 대상으로 한 연구였으며 대상환자수도 작아서 균과의 연관성을 완전히 제시하기는 어렵다고 본다.

또한 정상대조군의 혈청학적인 양성율도 양성으로 판정하는 기준역가 및 대상자의 연령과 그밖의 여러 요인에 따라서 달라질 것이지만, 미국 41%, 캐나다 27%, 필란드 42%, 일본 38.3%의 보고보다는 낮은 빈도를 보였다.[34] 각각의 항체 역가를 IgG는 1 ; 128, IgA는 1 ; 32로 절대치를 나누었을 때에 두 군사이에 관동맥촬영상 병변관동맥의 수나 심한 정도, 또한 6개월간의 추적관찰 기간동안에 중요 심장사건에 차이를 보이지 않아서 기존의 보고와는 다른 소견을 보였다.[17][18] 또한 IgG보다 IgA의 지속적인 증가가 관동맥질환의 발생을 예측할 수 있는 독립적인 위험인자라고 보고되고 있으나, 이 연구는 단면 연구여서(cross sectional study) 이러한 점을 확인할 수 없었다.[19]

그렇다면 *Chlamydia pneumoniae*가 어떠한 기전으로 심근경색증을 포함하는 관동맥질환의 위험인자로 작용할 수 있는 것일까? 아직까지는 *Chlamydia pne-*

*umoniae*가 죽상경화가 일어난 부위의 대식세포나 평활근조직에서 발견은 되나 어떠한 기전으로 이곳으로 들어가는지, 또한 죽상경화에 직접적으로 어떠한 역할을 하는지에 대해서는 분명하지는 않다. 다만 소수의 연구에서 첫째로는, 만성적으로 폐포의 대식세포내에 상주하면서 혈관으로 배출되어 지속적인 만성염증을 유발하고 이로 인한 염증반응이 죽상반형성의 원인이 된다고 가정하고 있다. 둘째로는 *Chlamydia pneumoniae*에 의해 생성된 cytokines(interleukin-1, 6, tumor necrosis factor-alpha) 등이 지속적이고 직접적인 내피세포의 손상과 급성기반응물질인 fibrinogen, C-reactive protein 등을 생성하며 *Chlamydia pneumoniae*의 heat shock protein도 죽상경화에 영향을 미치리라고 생각되어지나 아직 명확한 근거는 없다.

또한 면역복합체에 의한 지속적인 면역작용과 tissue factor 등을 매개로 하여 혈액응고에 미치는 혈중 fibrinogen, factor VII 등과 약한 상관관계를 갖고 있다고 보고되어 간접적으로 혈액응고와 혈전형성에 기여하리라 생각되어지나 아직까지는 확실하지는 않다.[1)2)37)38)] 이 연구에서는 급성기 반응 물질 등을 검사하지는 않았으며, 또한 *Chlamydia pneumoniae*가 죽상경화에 미치는 기전에 대해서는 알 수 없었다.

최근에는 관동맥질환자에게 *Chlamydia pneumoniae*의 치료제인 roxithromycin을 투여시 관동맥질환의 빈도가 줄었음을 보고하여 새로운 측면에서 *Chlamydia pneumoniae*와 죽상경화와의 관련성을 제시하고 있다.[39)] 한 연구에서는 심근경색후 생존한 사람에서 *Chlamydia pneumoniae*의 항체 역가의 증가가 나쁜 예후인자이며 이는 단기간의 항생제투여로 위험빈도를 낮출 수 있다고 보고하고 있다.[40)] 또한 동물실험에서는 고지혈증을 가진 동물에서 *Chlamydia pneumoniae*에 감염시 내막의 증가가 가속화되고 이는 azithromycin을 투여시 예방되었다고 보고하고 있다.[41)] 그러므로 비록 불현성 감염의 빈도가 높기는 하지만 초기에 *Chlamydia pneumoniae*의 적절한 치료가 궁극적으로는 관동맥질환의 빈도를 줄이는데 기여할 수도 있으리라고도 보며, 이에 대해서는 추후 연구라 필요하리라 본다.

결론적으로 한국인에서 *Chlamydia pneumoniae*가 급성심근경색증의 위험인자인자로 작용하는지에 대해서는 아직 확실하지 않으며, 추후 죽상경화조직에서 중합효소연쇄반응, 면역세포화학검사, 세균배양 등을 통해 *Chlamydia pneumoniae*의 증명이 필요하리라 본다.

이 연구의 한계점으로는 일정시기에만 *Chlamydia pneumoniae*의 항체역가를 측정함으로서 시간추이에 따를 균주의 영향을 알 수 없었다. 또한 이러한 균주가 만성적이고 지속적인 감염을 통하여 죽상경화의 발생에 기여한다면 환자 개개인의 균주의 노출시기를 적절히 아는 것이 중요한데 이에 대한 정보를 얻을 수는 없었다. 이러한 점은 이미 노출된 환자군을 대상으로 추적관찰을 통하여 증명이 필요하다고 본다. 또한 앞에서 언급한 것처럼 혈관의 죽상경화증은 양의 재구도시 관동맥조영술에서는 정상으로 보일 수 있으므로 대조군 중 일부에서는 죽상경화가 있을 가능성도 배제할 수는 없으리라고 본다. 이에 대해서는 관동맥내 초음파 등의 보다 정밀한 검사 방법과 혈관 조직을 통한 증명이 도움이 되리라 본다.

요 약

연구목적 :

관동맥질환은 고혈압, 당뇨, 흡연, 고지혈증 등이 일반적 위험인자로 알려져 있으나, 명확한 원인이 밝혀지지 않은 경우도 있다. 최근에는 *Chlamydia pneumoniae*에 의한 만성감염도 죽상경화를 유발한다는 몇몇 외국의 보고들이 있으나 국내에서의 연구는 미미한 실정이다. 그러므로 이 연구는 정상인과 급성심근경색증에 있어 *Chlamydia pneumoniae*에 대한 항체 역가의 측정을 통해 한국인의 심근경색증의 위험인자로서 *Chlamydia pneumoniae* 감염의 영향을 보고자 하였다.

방 법 :

대상환자는 흉통과 관동맥질환의 위험인자는 있으나 관동맥조영술상 심외막 혈관의 협착과 급성심근경색의 증거가 없는 대조군 65명(평균연령 55.1±11.7세)과 급성심근경색증으로 진단받고 관동맥에 유의한 협착을 보인 71명(평균연령 58.9±12.7세)이었다. 모든 환자에서 관동맥조영술을 시행하였으며, 미세면역현광법으로 *Chlamydia pneumoniae*의 IgG, IgA, IgM 항체의 역가를 측정하였고, 6개월 추적관찰동안의 중요 심장사건의 빈도를 조사하였다.

결 과 :

1) 심근경색군에서 대조군보다 남성의 빈도와 흡연율이 높았다(정상대조군 ; 심근경색군 남자 41.5% :

76.1%, 흡연 ; 16.9% : 67.6% p=0.000).

2) *Chlamydia pneumoniae*의 항체인 IgG, IgA의 역가는 심근경색군에서 고역가를 나타내는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(IgG ; p=0.57, IgA ; p=0.36).

3) 급성 심근경색군에서 IgG와 IgA 사이에는 양의 상관관계를 보였다(r=0.39, p=0.001).

4) 6개월 추적관찰동안의 중요 심장사건의 빈도는 *Chlamydia pneumoniae*에 대한 IgG, IgA의 항체 역가의 증가에 따라서 유의한 차이를 보이지 않았다(IgG : p=0.304, IgA : p=0.740).

결 론 :

한국인에서 *Chlamydia pneumoniae*가 급성심근경색군의 위험인자로 작용하는지에 대해서는 아직 확실하지 않으며, 추후 죽상경화조직에서 중합효소연쇄반응, 면역세포화학, 세균배양을 통해 *Chlamydia pneumoniae*의 증명이 필요하리라 본다.

중심 단어 : 급성심근경색증 · *Chlamydia pneumoniae* · 면역글로불린법.

REFERENCES

1) Nieminen MS, Mattila KJ, Valtonen V. *Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. Eur Heart J 1993;14(supp K):12-6.*
2) Danesh J, Collins R, Peto R. *Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? Lancet 1997;350:430-6.*
3) Gupta S, Leaatham EW. *The relation between Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. Heart 1997;77:7-8.*
4) Ridker PM. *Inflammation, infection, and cardiovascular risk: How good is the clinical evidence? Circulation 1998; 97:1671-4.*
5) Virella MFL, Virella G. *Immunological and microbiological factors in the pathogenesis and atherosclerosis. Clin Immunol Immunopathol 1985;37:377-86.*
6) Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, *et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. BMJ 1995;311:711-4.*
7) Blasi F, Dinti F, Erba M, Cosentini R, Raccanelli R, Rindali A, *et al. Detection of Chlamydia pneumoniae but not Helicobacter phylori in astherosclerotic plaques of aortic aneurysms. J Clin Microbiol 1996;34:2766-9.*
8) Epstein SE, Zhou YF, Guetta E, Leon M, Finkel T. *The role of infection in restenosis and atherosclerosis: Focus on cytome-galovirus.*
9) Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. *Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus and Herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. Circulation 1997;96: 2144-8.*
10) Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL. *Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease. Circulation 1998;97: 1675-9.*
11) Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. *Prospective study of Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. Circulation 1998;98:2796-9.*
12) Blum A, Giladi M, Weinberg M, Kaplan G, Pasternack H, Laniado S. *High anti-Cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post-coronary balloon angioplasty restenosis. Am J Cardiol 1998;81:866-8.*
13) Grayston JT, Kuo CC, Wang AP, Altman J. *A new Chlamydia Psittaci strain, TWAR, isolated in acute repiratory tract infection. N Engl J Med 1986;315:161-8.*
14) Marrie TJ, Grayston T, Wang S, Kuo CC, Scotia HN. *Pneumonia associated with the TWAR strain of Chlamydia. Ann Int Med 1987;106:507-11.*
15) Saikku P. *Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction. Eur Heart J 1993; 14(supp K):62-5.*
16) Saikku P, Mattila, K, Nieminen, MS, Huttunen, JK, Leinonen M, Ekman MR, *et al. Serological evidence of an association of a novel Chlymydia disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988;29:983-6.*
17) Thom DH, Wang SP, Grayston JT, Siscovick DS, Stewart DK, Kronmal RA, *et al. Chlamydia pneumoniae strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1991; 11:547-51.*
18) Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnamaki E, Ekman MR, Manninen V, *et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Ann Int Med 1992;116:273-8.*
19) Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Daling JR. *Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease. JAMA 268:68-72.*
20) Linnanmaki E, Leionoen M, Mattila, K, Nieminen M, Valtonen V, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. Circulation 1993;87:1130-4.*
21) Mazzoli S, Tofani N, Fantini S, Semplici F, Bandini F, Salvi A, *et al. Chlamydia pneumoniae antibody response in patients with acute myocardial infarction and their follow-up. Am Heart J 1998;135:15-20.*
22) Kuo CC, Shor A, Campbell LA, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT. *Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. J Infect Dis 1993;167:841-9.*
23) Ramirez JA. *Chlamydia pneumoniae/Atherosclerosis Study Group. Isolation of Chlamydia pneumoniae from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. Ann Intern Med 1996;125:976-82.*
24) Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA, *et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. J Am Coll Caridiol 1996;27: 1555-61.*

25) Wissler RW. *Significance of Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerotic lesions. Circulation 1995;92: 3376.*
26) Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA, Kuo CC, Cappuccio AL, Lee MJ, Grayston JT. *Specificity of detection of Chlamydia pneumoniae in cardiovascular atheroma. Am J Pathol 1997;150:1785-90.*
27) Maass M, Bartels C, Ingel P, Mamat U, Sievers H-H. *Endovascular presence of viable is a common pnenomenon in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998;31: 827-32*.
28) Davidson M, Kuo C, Middaugh JP, Campbell LA, Wang S-P, Newman WP, *et al. Confirmed previous infection with Chlamydia pneumoniae (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis. Circulation 1998;98:628-33*.
29) Wong Y, Thomas M, Tsang V, Gallagher PJ, Ward M. *The presence of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic and nonatherosclerotic blood vessels of patients attending for redo and first time coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol 1999;33:152-6.*
30) Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. *Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: Prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. Am J Cardiol 1984; 53:481-2*.
31) Wimmer MLJ, Sandmann-Strupp R, Saikku P, Habert R. *Association of Chlamydial infection with cerebrovascular disease. Stroke 1996;27:2207-10*.
32) Grayston JT, Kuo CC, Coulson AS, Campbell LA, Lawrence RD, Lee MJ, Strandness ED, *et al. Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. Circulation 1995;92:3397-400.*
33) Jackson LA, Campbell LA, Kuo CC, Rodriguez DI, Lee A, Grayston JT. *Isolation of from Chlamydia pneumoniae a carotid endarterectomy specimen. J Infect Dis 1997;176: 292-5*.
34) Oh MD, Kim SJ, Kim SM, Kim EC, Choe KW. *Importance of chlamydia pneumoniae (TWAR) as a cause of community-acquired pneumonia in Korea. Infection 1993;25: 131-8*.
35) Chong YS, Lee KW, Kim HS, Kwon OH, Cho SN, Yoon KJ. *Prevalence of antibodies against chlamydia pneumoniae among blood donors and patients with tests of blood chemistry and mycoplasma pneumoniae antibody. Infection 1995;27:45-9*.
36) Lee J, Kim JH, Shin JH, Lee JW, Kim KS, Kim SK. *Kor Circ J 1998;Supp:II-310.*
37) Leinonen M. *Pathogenetic mechanisms and epidemiology of Chlamydia pneumoniae. Eur Heart J 1993;14 (supp K):57-61*.
38) Moazed TC, Kuo CC, Grayston JT, Campbell LA. *Murine model of Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerosis. J Infect Dis 1997;175:883-90.*
39) Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Maufner B, for Roxis Study Group. *Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary sysdromes: ROXIS pilot study. Lancet 1997;350:404-7.*
40) Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MS, Kaski JC, Camm AJ. *Elevated antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. Circulation 1997;96:404-7.*
41) Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zhao L, Trehan S, Schwobe EP, *et al. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. Circulation 1998;97:633-6.*