

지속성 외래 복막투석 환자에서 만성 염증 및 감염과 죽상경화증과의 상관성

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소

김현진 · 김동기 · 최훈영 · 김형중 · 유태현 · 류동열
김범석 · 강신욱 · 최규현 · 이호영 · 한대석

〈요 약〉

배 경 : 말기신부전 환자에서 심혈관계 질환에 의한 사망의 위험도는 일반인에 비해 10-20배 이상 높은 것으로 보고되고 있으며, 최근 이들 환자들에서 관찰되는 염증 반응이나 감염이 심혈관계 질환에 의한 사망과 어떠한 연관이 있는지에 대한 관심이 집중되고 있다. 본 연구에서는 복막투석 환자를 대상으로 경동맥 내중막 두께와 내중막 면적, 죽상경화반의 유무를 측정하고 만성 염증 및 감염의 지표를 측정하여 투석중인 말기신부전 환자에서 죽상경화증의 진행에 염증 반응 및 감염이 미치는 영향을 알아보려 하였다.

방 법 : 2002년 4월 현재 연세대학교 세브란스병원 신장내과에서 복막투석을 시행받고 있는 환자 중 평균 32개월 전에 경동맥 초음파 검사를 시행한 52명을 대상으로 생화학적 지표 및 CRP, hsCRP, interleukin-6 (IL-6), *Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*)에 대한 IgA 와 IgG 항체가, ICAM-1, VCAM-1을 측정하였으며, 고해상도초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께, 내중막 면적 및 죽상경화반의 유무를 측정하였다.

결 과 : 과거에 경동맥 초음파를 실시한 52명의 환자에서 동일한 방법으로 반복 측정한 경동맥 내중막 두께의 평균값은 유의하게 증가하였으며, 죽상경화반을 보이는 환자의 비율도 유의있게 증가하였다 ($p < 0.05$). 경동맥 내중막 두께의 변화에 따라 진행군과 비진행군으로 나누어 비교하였을 때, log IL-6, *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가, ICAM-1은 진행군에서 비진행군보다 유의하게 높았다 ($p < 0.05$). 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 log IL-6, *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 높은 경우에 경동맥 내중막 두께가 증가하는 위험도가 유의있게 높았으며 HDL 콜레스테롤 또한 경동맥 내중막 두께의 변화에 유의한 독립인자였다. 다중 회귀분석을 시행한 결과 log IL-6와 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가, ICAM-1이 경동맥 내중막 두께에 독립적으로 영향을 미치는 인자였다 ($p < 0.05$).

결 론 : 이상의 연구 결과로 지속적인 *C. pneumoniae* 감염이 여러 염증반응의 단계에 작용하여 죽상경화증을 악화시킬 수 있었다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 하여 말기 신부전 환자에서 죽상경화증을 악화시키는 기전에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

서 론

투석치료 및 신이식의 지속적인 발전으로 말기신부전 환자의 사망률은 많이 감소하였지만 여전히 일반인에 비해 높고¹⁾, 특히 심혈관계 질환에 의한 사망의 위험도는 일반인에 비해 10-20배 이상 높은 것으로

접수: 2004년 1월 13일, 승인: 2004년 2월 9일
책임저자: 한대석 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02)361-5419, Fax: 02)393-6884
E-mail: dshan@yumc.yonsei.ac.kr

보고되고 있다²⁾. 이러한 높은 사망률은 고혈압, 당뇨병, 흡연, 이상지질혈증 (dyslipidemia)과 같은 이미 알려져 있는 위험인자만으로는 충분히 설명할 수 없다^{3,4)}. 따라서 최근 이들 환자들에서 관찰되는 만성 염증반응이나 감염과 같은 새로운 위험인자가 심혈관계 질환에 의한 사망의 증가와 어떠한 연관이 있는지에 대한 관심이 집중되고 있다⁵⁾.

Interleukin-6 (IL-6)는 가장 강력한 전구염증 사이토카인으로 급성 염증 반응을 일으키며 C-반응성 단백질 (C-reactive protein, CRP)의 합성을 유도한다. 혈액투석 환자에서 증가된 IL-6 농도가 사망 및 영양실조와 관련되어 있으며^{6,7)}, 경동맥 죽상경화증의 중증도와 연관되어 있음이 최근 보고 되었다^{8,9)}. 전구염증 사이토카인이 죽상경화증을 가속화 시키는 기전에 대해서는 정확히 밝혀진 바는 없으나 다양한 종류의 세포 부착 분자 (cell adhesion molecules)가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 즉 전구염증 사이토카인의 활성화는 세포 표면에 세포부착 분자의 발현을 증가시켜 백혈구의 이행 및 강력한 부착을 유도하여 죽상경화증을 가속화 시킨다¹⁰⁾. 이미 혈액투석 환자에서 세포부착 분자가 증가되어 있음이 알려져 있고, 심혈관계 질환을 동반한 환자에서 더 의의 있는 증가가 있음이 밝혀졌다¹¹⁾.

최근에는 *Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*), *Helicobacter pylori*, *cytomegalovirus* 등에 의한 만성적인 감염이 심혈관계 질환 특히 죽상경화증의 진행 및 정도에 영향을 끼치는 것으로 밝혀졌다¹²⁾. 특히 만성적인 *C.pneumoniae* 감염은 직접적으로 혈관벽에 감염을 일으킬 수 있으며 IL-6, interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF)- α 와 같은 염증 매개체를 유도하여 죽상경화증을 일으키는데 관여하는 것으로 보고되고 있다. 혈액투석 환자에서 경동맥 죽상경화반의 개수가 *C.pneumoniae*에 대한 IgG 항체와 관련되어 있음이 알려져 있고¹³⁾, 복막투석 환자에서도 *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체 양성이 심혈관계 질환에 의한 생존율의 감소와 관련되어 있다고 보고 된 바 있다¹⁴⁾. 고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께 (intima-media thickness, IMT)의 측정은 반복적인 시행이 용이하고 비침습적인 장점이 있을 뿐 아니라, 부검을 통한 연구결과 경동맥 내중막 두께의 차이에 따른 죽상경화증의 정도와 관상동맥 질환이 매우 강한 연관성을 보이

고 있어¹⁵⁾ 임상연구에서 많이 사용되고 있다.

죽상경화증에 의한 심혈관계 질환이 말기신부전 환자에서 사망의 주원인이고 이의 발병에 만성 염증과 감염이 관여함이 여러 연구결과에서 밝혀짐에 따라 죽상경화증의 정도를 비침습적인 방법으로 확인하고 이의 진행에 영향을 미치는 위험인자를 조기에 발견하여 예방하고 적극 치료하는 것이 말기신부전 환자에 있어 심혈관계 질환의 이환율과 사망률을 감소시킬 것으로 생각되고 있다.

이에 본 연구에서는 송 등이 시행한 연구¹⁶⁾를 기본으로 하여 복막투석 환자에서 투석 기간이 32개월 이상인 비당뇨병 환자 중 32개월 전에 경동맥 초음파 검사를 시행한 52명을 대상으로 하여 고해상도 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께와 내중막 면적 (calculated intima-media area, cIM area), 죽상경화반의 유무를 측정하고 동시에 만성 염증 및 감염의 지표를 조사하여 이들이 심혈관계 질환을 일으키는 위험인자가 되는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 4월 현재 연세대학교 세브란스병원 신장내과에서 32개월 이상 복막투석을 시행 받고 있는 30세 이상 75세 이하의 환자 중 평균 32개월 전에 이미 경동맥 초음파 검사를 시행한 52명을 대상으로 하였다. 최근 2개월 이내에 전신감염 (발열, 백혈구 증가증)이나 복막투석과 연관된 감염 (출구염증, 복막염)이 있었던 환자와 당뇨병 환자는 제외하였다. 임상기록을 토대로 연령, 성별, 원인 신질환, 투석기간을 조사하고 신장, 체중, 혈압, 체질량 지수 (body mass index, BMI)를 조사하였다.

2. 방법

1) 임상적 특성 및 생화학적 검사

경동맥 초음파 검사 당일 혈색소, 헤마토크릿, 크레아티닌, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 (HDL) 콜레스테롤, 칼슘, 인, 혈청 알부민을 측정하였다. 모든 생화학적 검사는 12시간 이상 금식한 후 채혈하였고, 총콜레스테롤과 중성지방은 효소법을 이용하여 Hitachi 736-40 자동 분석기로 측정하였고, HDL 콜레스테롤은 선택적 억제제와 촉진제를 사용한 직접측

정법 (selective inhibition and direct enzymatic method, Daichii, Tokyo, Japan)으로 측정하였으며 저밀도지단백 (LDL) 콜레스테롤은 Friedewald 공식¹⁷⁾ (LDL cholesterol (mg/dL)=total cholesterol (mg/dL)-HDL cholesterol (mg/dL)-triglyceride (mg/dL)/5)을 이용하여 계산하였다. 만성 염증을 나타내는 지표로 CRP, 고 민감성 C-반응성 단백질 (high sensitivity CRP, hsCRP) 및 IL-6를 측정하였다.

모든 검사는 경동맥 초음파 검사 당일 12시간 이상 금식한 후 채혈하였다. CRP는 IMMAGE® Immunochemistry system (Beckman Coulter Inc, Fullerton, California, USA), hsCRP는 BNII nephelometer analyzer (Dade Behring Inc, Newark, DE, USA)를 이용하여 nephelometric assay로 측정하였고, 각각의 검출한도는 0.1 mg/dL, 0.18 mg/L였다. IL-6 (Pierce endogen, Rockford, Italy) 및 ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) (R&D system Europe Ltd, Abingdon, UK)은 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 방법으로 측정하였다. 감염을 나타내는 지표로 *C.pneumoniae*에 대한 IgA와 IgG 항체를 ELISA (Bioclone, Sydney, Australia) 방법으로 측정하였고, Cut-off value (COV)는 양성대조 및 음성대조 시약의 흡광도 (optical density, OD) 값을 동시에 2번 측정한 다음 정해진 공식에 의해 구하였다.

$$\text{Cut-off value} = (\text{mean negative control OD} \times K) + 0.20$$

$$\text{Cut-off index} = (\text{mean sample OD} \times K) / \text{COV}$$

* mean negative control OD: mean value of negative control serum adsorbance at 405 nm in duplicate

* K: ratio of the positive serum sample value to the mean values of positive control serum adsorbance at 405 nm

Cut-off index (COI)를 계산하여 그 값이 1.10 이상을 양성, 0.90 미만을 음성으로 판독하였으며 COI 값이 0.90-1.09는 equivocal 양성으로 판독하였다.

2) 고해상도 초음파를 이용한 경동맥 내중막

두께, 내중막 면적 및 죽상경화반의 측정

경동맥 초음파에 의한 내중막 두께, 내중막 면적 및 죽상경화반의 측정은 7.5 MHz 선상 탐촉자 (linear array transducer)가 장착된 duplex scanner

(Toshiba, Tyoko, Japan)를 이용하여 동일한 검사자에 의해 시행되었다. 환자를 양와위에서 경부를 신전시키고 좌, 우 경동맥 분지부 (carotid bulb)와 분지부 2 cm 전의 총경동맥 후벽에서 가장 두꺼운 2 지점에서 내중막 두께와 내경지름을 각각 측정하였다. 모든 측정은 후기 이완기시 이루어졌으며 각각의 측정값의 평균치를 사용하였다. 죽상경화반이 있는 경우 내중막 두께를 측정하지 않았으며 죽상경화반은 부분적으로 1 mm 이상의 내중막 비후가 있는 경우나 주변 막보다 적어도 100% 이상 막의 비후가 있는 경우로 정의하였다. 경동맥 내중막 면적은 $3.14 \times [(\text{내경지름}/2 + \text{내중막두께})^2 - (\text{내경지름}/2)^2]$ 의 공식을 이용하여 계산하였다.

3. 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계프로그램 SPSS (Window release 10.0) package를 이용하여 수행하였으며, p-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 처리하였다. 연구결과의 측정치는 평균±표준오차로 나타냈으며 각 군간의 통계학적 비교는 Student's t-test를 이용하였고, 위험인자의 분석에는 로지스틱 회귀분석과 다중 회귀분석을 이용하였다. IL-6 농도는 비대칭적인 분포를 보여 log 값으로 변환하여 통계에 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

대상 환자는 평균 32개월 (29-36개월) 이전에 경동맥 초음파를 시행한 52명이었다. 대상 환자의 남녀 비는 26:26이었으며 평균 연령은 51.2 ± 11.0 세, 평균 복막투석 기간은 87.4 ± 41.8 개월, 평균 체질량 지수는 23.6 ± 3.1 kg/m², 평균 동맥압은 101.3 ± 11.7 mmHg이었다. 총콜레스테롤은 181.5 ± 28.7 mg/dL, 중성지방은 144.2 ± 107.5 mg/dL, HDL 콜레스테롤은 46.3 ± 14.9 mg/dL, LDL 콜레스테롤은 106.4 ± 30.4 mg/dL이었다. CRP는 0.35 ± 0.44 mg/dL (중앙값 0.16 mg/dL, 0.1-2.36 mg/dL), hsCRP 2.70 ± 4.93 mg/L (중앙값 0.77 mg/L, 0.18-31.7 mg/L), IL-6 27.46 ± 87.37 pg/mL (중앙값 0.26 pg/mL, 0.3-428.5 pg/mL), ICAM-1 273.01 ± 92.99 ng/mL (중앙값 279.25 ng/mL), VCAM-1 $1,795.51 \pm 311.78$ ng/mL (중앙값

Table 1. The Clinical and Biochemical Characteristics of Patients

Age (years)	51.2±11.0 (30-75)
Sex (M:F)	26:26
CAPD duration (months)	87.4±41.8 (32-287)
Body mass index (kg/m ²)	23.6±3.1
MAP (mmHg)	101.3±11.7
Cause of ESRD	
Hypertension, n (%)	14 (26.9)
Chronic glomerulonephritis, n (%)	19 (36.6)
Polycystic kidney disease, n (%)	2 (3.8)
Others, n(%)	17 (32.7)
Hemoglobin (g/dL)	10.3±1.3
Hematocrit (%)	30.7±4.2
Creatinine (mg/dL)	12.8±2.8
Albumin (g/dL)	3.3±0.5
Total cholesterol (mg/dL)	181.5±28.7
Triglyceride (mg/dL)	144.2±107.5
HDL cholesterol (mg/dL)	46.3±14.9
LDL cholesterol (mg/dL)	106.4±30.4
CRP (mg/dL)	0.35±0.44 (0.16, 0.10-2.36)
hsCRP (mg/L)	2.70±4.93 (0.74, 0.18-31.70)
IL-6 (pg/mL)	27.46±87.37 (2.85, 0.3-428.5)
Log IL-6	0.65±0.66 (0.45, -0.52-2.63)
Cp IgA antibody titer	1.38±0.53 (0.26-3.36)
Cp IgG antibody titer	1.19±0.77 (0.38-4.31)
Positive IgA to Cp, n (%)	27 (51.9)
Positive IgG to Cp, n (%)	27 (51.9)
ICAM-1 (ng/mL)	273.01±92.99 (89.92-567.54)
VCAM-1 (ng/mL)	1,795.51±311.78 (1,292.12-2,519.21)

Data are mean ±SD or mean ±SD (range) or mean ±SD (median value, range)

CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; ESRD, end stage renal disease; MAP, mean arterial pressure; HDL cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; Cp, *Chlamydia pneumoniae*; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1

1,742.97 ng/mL), *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 1.38±0.53 (중앙값 0.92), *C.pneumoniae*에 대한 IgG 항체가 1.19±0.77 (중앙값 0.97)이었다(Table 1).

경동맥 초음파 소견의 평균값은 경동맥 내중막 두께 0.77±0.12 mm, 내중막 면적 21.82±4.80 mm²이었고, 일측성 죽상경화반이 관찰된 환자 19명 (25.7%), 양측성 죽상경화반이 관찰된 환자 18명 (24.3%)으로 총 37명의 환자에서 경동맥 죽상경화반이 존재하였다 (Table 2).

2. 경동맥 초음파 소견의 변화

52명의 환자에서 동일한 방법으로 반복하여 측정한 경동맥 내중막 두께의 평균값은 0.71±0.02 mm에서

Table 2. The Carotid Ultrasonographic Parameters of Patients

IMT (mm)	0.77±0.12
cIM area (mm ²)	21.82±4.80
Presence of plaque	
Unilateral, n (%)	19 (25.7)
Bilateral, n (%)	18 (24.3)

Data are mean ±SD

IMT, intima-media thickness; cIM area, calculated intima-media area

0.77±0.12 mm로, 내중막 면적의 평균값은 19.62±4.21 mm²에서 21.82±4.80 mm²로 유의하게 증가하였으며 (p<0.05), 죽상경화반을 보이는 환자의 비율도

Table 3. Comparison of Carotid Ultrasonographic Parameters between Baseline and Follow up Study

	Non progressors (n=20)		Progressors (n=32)	
	Earlier	Current	Earlier	Current
IMT (mm)	0.76±0.17	0.73±0.10	0.71±0.09	0.79±0.13*
cIM area (mm ²)	23.14±5.43	21.48±4.41	18.41±4.16	23.62±4.41*
Presence of plaque, n (%)	7 (35)	11 (55)	12 (37.5)	19 (59.4)*

Data are mean ±SD.

IMT, intima-media thickness; cIM area, calculated intima-media area

*p<0.05 vs. baseline

36.5%에서 57.7%로 유의있게 증가하였다 (p<0.05). 경동맥 내중막 두께의 변화에 영향을 주는 인자를 분석하기 위해 경동맥 내중막 두께가 0.1 mm 이상 증가한 환자 32명을 진행군 (progressor)으로, 변화가 없거나 0.1 mm 이상 감소한 환자 20명을 비진행군 (non progressor)으로 나누었다. 진행군에서 경동맥 내중막 두께의 평균값은 0.71±0.09 mm에서 0.79±0.13 mm로, 경동맥 내중막 면적은 18.41±4.16 mm²에서 23.62±4.41 mm²로 죽상경화반을 보이는 환자의 비율도 37.5%에서 59.4 %로 유의있게 증가하였다 (p<0.05, Table 3).

3. 경동맥 내중막 두께의 변화에 따른 환자군 간의 임상 및 생화학적 지표의 비교

진행군과 비진행군간의 성별, 연령, 체질량 지수, 평균 동맥압, 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈청 알부민, 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤간에는 유의한 차이가 없었으나, HDL 콜레스테롤은 진행군에서 41.5±11.6 mg/dL로 비진행군의 50.6±17.0 mg/dL보다 유의하게 낮았다 (p<0.05). 만성 염증 및 감염을 나타내는 지표 중 CRP, hsCRP, IL-6, *C.pneumoniae*에 대한 IgG 항체가, VCAM-1은 두 군간에 차이가 없었으나, log IL-6는 진행군에서 4.20±5.14로 비진행군의 1.44±0.58보다 유의하게 높았으며(p<0.05), *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체도 진행군에서 1.14±0.60으로 비진행군의 0.77±0.32보다 유의하게 높았다 (p<0.05). 진행군에서 *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 양성인 환자의 비율 (62.5% vs. 35.0%, p<0.05), 및 ICAM-1이 유의하게 높았다 (233.93±88.89 ng/mL vs. 297.42±88.22 ng/mL, p<0.05, Table 4). 경동맥 내중막 두께의 변화에 영향을 주는 인자를 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석을 이용하여 각 위험인자들을 고려한 다변량 분석을 시행한 결과

log IL-6가 높은 경우 (OR=4.77, p=0.036)와 *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 높은 경우 (OR=8.24, p=0.018)에 경동맥 내중막 두께가 증가하는 위험도가 유의 있게 높았으며, HDL 콜레스테롤 또한 경동맥 내중막 두께의 변화에 유의한 독립인자 이었다 (OR=0.89, p=0.026, Table 5).

4. 경동맥 내중막 두께에 영향을 미치는 인자

경동맥 내중막 두께와 상관관계를 보이는 인자들을 알아보기 위해 상관 분석을 시행한 결과 연령, 혈색소, 헤마토크릿, LDL 콜레스테롤, CRP, log IL-6 (Fig. 1), *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 (Fig. 2), ICAM-1 (Fig. 3)이 경동맥 내중막 두께와 유의한 상관관계에 있었다 (Table 6). 다중 회귀분석 결과 이들 중 log IL-6와 *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가, ICAM-1이 경동맥 내중막 두께에 독립적으로 영향을 미치는 인자이었다 (p<0.05, Table 7).

고 찰

말기신부전 환자에서 죽상경화증을 일으키는 위험 인자에 대한 연구는 많이 있었으며 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증 등의 위험 인자가 밝혀져 왔고³⁾ 이들을 조절함으로써 죽상경화증을 예방하고 심혈관계 질환으로 인한 사망률을 감소시키려는 노력들이 진행되어 왔다. 그러나 이러한 노력에도 불구하고 말기신부전 환자에서 관상동맥 질환의 유병율은 40% 정도로 아직도 높으며¹⁸⁾, 특히 죽상경화증의 기본 병태생리가 염증성 반응이라는 점에서 바이러스나 세균 감염이 병인 기전에 관련되어 있다는 연구 결과들이 보고되고 있다¹⁹⁻²⁰⁾. 고해상도 B-mode 초음파를 이용하여 경동맥의 내중막 두께와 내중막 면적 및 죽상경

Table 4. Comparison of Clinical and Biochemical Characteristics According to Changes in Intima-media Thickness

	Non progressors (n=20)	Progressors (n=32)	p-value
Age (years)	51.1±10.5	52.2±11.1	NS
Sex (M:F)	10:10	16:16	NS
CAPD duration (months)	93.4±44.3	94.3±40.7	NS
Body mass index (kg/m ²)	22.7±3.5	24.1±3.0	NS
MAP (mmHg)	102.8±10.6	100.7±11.4	NS
Hemoglobin (g/dL)	10.1±1.6	10.3±1.3	NS
Hematocrit (%)	30.7±5.1	30.4±3.8	NS
Albumin (g/dL)	3.3±0.5	3.3±0.4	NS
Total cholesterol (mg/dL)	172.6±27.4	181.3±30.2	NS
Triglyceride (mg/dL)	143.9±153.6	146.8±64.5	NS
HDL cholesterol (mg/dL)	50.6±17.0	41.5±11.6	0.026
LDL cholesterol (mg/dL)	93.2±32.0	110.5±29.6	NS
CRP (mg/dL)	0.32±0.51	0.37±0.40	NS
hsCRP (mg/L)	2.97±7.02	2.53±3.10	NS
IL-6 (pg/mL)	2.24±2.02	42.13±109.08	NS
Log IL-6	0.26±0.34	0.90±0.69	0.001
Cp IgA antibody titer	0.77±0.32	1.14±0.60	0.015
Cp IgG antibody titer	1.05±0.79	1.23±0.82	NS
Positive IgA to Cp, n (%)	7 (35.0)	20 (62.5)	0.049
Positive IgG to Cp, n (%)	9 (45.0)	18 (56.3)	NS
ICAM-1 (ng/mL)	233.93±88.89	297.42±88.22	0.015
VCAM-1 (ng/mL)	1,773.97±315.93	1,808.97±313.46	NS

Data are mean±SD.

CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; MAP, mean arterial pressure; HDL cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; Cp, Chlamydia pneumoniae ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1

Table 5. Factors Associated with Progression of Carotid Atherosclerosis

	Odds ratio	95% CI	p-value
Albumin	1.93	0.10-38.03	NS
Total cholesterol	0.99	0.95-1.04	NS
Triglyceride	0.99	0.98-1.01	NS
HDL cholesterol	0.89	0.81-0.99	0.026
hsCRP	0.98	0.79-1.21	NS
IL-6	0.99	0.87-1.12	NS
Log IL-6	4.77	1.29-17.58	0.036
Cp IgA antibody titer	8.24	3.12-217.21	0.018
Cp IgG antibody titer	3.17	0.35-3.50	NS
ICAM-1	1.06	0.98-1.12	NS
VCAM-1	1.01	0.99-1.02	NS

HDL cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; Cp, Chlamydia pneumoniae; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1

Table 6. Correlation between Intima-media Thickness and Various Parameters

	r	p-value
Age	0.268	0.021
Hemoglobin	0.288	0.013
Hematocrit	0.280	0.016
LDL cholesterol	0.282	0.015
CRP	0.303	0.009
Log IL-6	0.348	0.002
Cp IgA titer	0.293	0.011
ICAM-1	0.339	0.003

LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; Cp, Chlamydia pneumoniae; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1

회반을 측정하는 것은 심혈관계 질환의 발생을 예측하는데 유용한 검사로 알려져 있고 부검을 통한 연구에서도 관상동맥 질환과 높은 연관성을 보이고 있는

Table 7. Results of Multiple Regression Analysis for the Determinants of the Independent Factors Affecting Carotid Intima-media Thickness

Multiple R=0.566	β	p-value
Age	0.053	0.549
LDL cholesterol	0.186	0.587
CRP	0.182	0.290
Log IL-6	0.160	0.047
Cp IgA titer	0.209	0.016
ICAM	0.254	0.021

LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; Cp, Chlamydia pneumoniae; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1

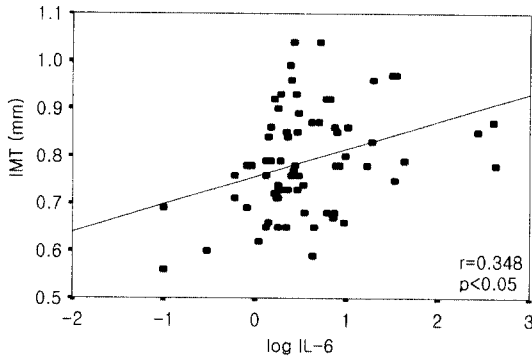


Fig. 1. Correlation between log IL-6 and IMT. IMT showed a significant positive correlation with serum log IL-6 level.

며¹⁵⁾, 구조적 변화를 정량화 할 수 있고 반복적으로 측정 가능하므로 최근 말기신부전 환자에서 심혈관계 질환을 예측하는데 좋은 방법으로 인식되고 있다²¹⁾.

본 연구는 복막투석 환자만을 대상으로 하여 경동맥 초음파 소견과 만성 염증 및 감염을 나타내는 지표의 관계를 단면적으로 조사하고, 경동맥 초음파 소견의 변화와 이에 영향을 미치는 인자를 분석하였다. 본 연구에서는 log IL-6가 높을수록 경동맥 내중막 두께가 증가할 위험도가 유의하게 증가하였으며, 경동맥 내중막 두께와 독립적인 연관성을 보였고, ICAM-1이 진행군에서 비진행군에 비해 유의하게 높았으며 경동맥 내중막 두께와 독립적인 연관성을 보였다. 따라서 IL-6 자체가 복막투석 환자에 있어 죽상경화증의 진행에 관여한다고 제안할 수 있다. 실제로 최근 IL-6가 죽상경화증의 발병에 중요한 역할을 한다는

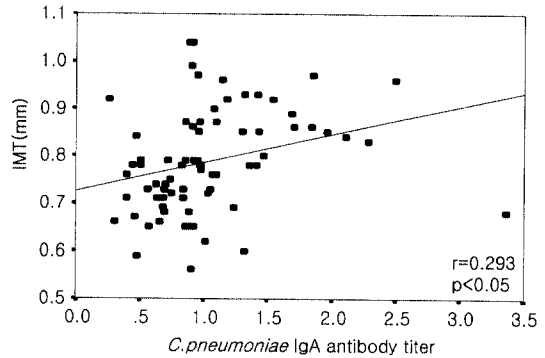


Fig. 2. Correlation between C.pneumoniae IgA antibody titer and IMT. IMT showed a significant positive correlation with serum C.pneumoniae IgA antibody titer.

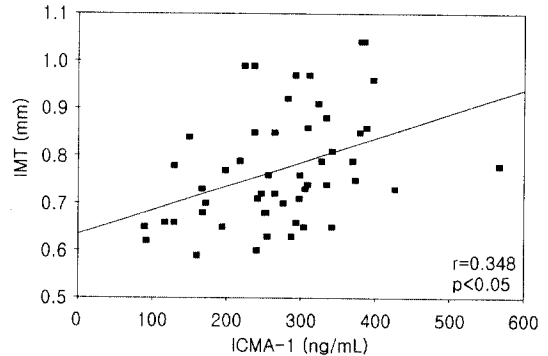


Fig. 3. Correlation between ICAM-1 and IMT. IMT showed a significant positive correlation with serum ICAM-1 level.

연구 결과들이 나오고 있으며, Yudkin 등은 IL-6가 내피세포의 기능 및 응고기전에 영향을 미칠 수 있다고 보고하였고²²⁾ 동물실험에서도 합성 IL-6의 투여로 조기에 죽상경화증이 악화됨을 보고하였다²³⁾. 최근의 대규모 임상시험에서 IL-6의 증가가 일반인의 심근경색 및 심혈관계 질환에 의한 사망을 예측함이 보고되었다²⁴⁾. 이러한 전구염증 사이토카인이 죽상경화증을 가속화 시키는 기전에 대해서는 정확히 밝혀진 바는 없으나 다양한 종류의 세포 부착 분자가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 말기 신부전 환자에서 전구염증 사이토카인의 증가는 이미 밝혀져 있으며 이는 세포 표면에 세포부착 분자의 발현을 증가시켜 백혈구의 이행 및 강력한 부착을 유도하여 죽상경화증을 가속화 시킨다⁶⁾. 이미 혈액투석 환자에서 세포부착 분자가 증가되어 있음이 알려져 있고, 심혈관계 질

환을 동반한 환자에서 더 유의 있는 증가가 있음이 밝혀졌다⁷⁾.

*C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가의 증가는 만성적인 그리고 현재 활동성 염증의 증거로 여겨지며 반면 IgG 항체가는 *C.pneumoniae*에 과거에 노출되었음을 나타내는 지표로 급성 감염 후에 항체가는 서서히 감소한다²⁵⁾. Saikku 등은 *C.pneumoniae* 감염은 심혈관계 질환의 발생을 예측하는 의미있는 독립인자이며²⁵⁾, *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가와 사망률이 밀접한 연관성이 있음을 보고하였다.

본 연구에서는 *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가가 높을수록 경동맥 내중막 두께가 유의하게 증가하였으며, 상관분석상 경동맥 내중막 두께와 log IL-6, *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가, ICAM-1 사이에 양의 상관관계를 보이는 경향이 있었고, log IL-6, *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가, ICAM-1과 경동맥 내중막 두께 사이에 독립적인 연관성을 보였다. 이러한 결과로 지속적인 *C.pneumoniae* 감염이 전구 염증 사이토카인인 IL-6 생성을 자극하고 혈관 내피세포에 세포 부착 분자의 발현을 증가시켜 죽상경화증을 가속화시킬 수 있다. 실제로 *C.pneumoniae*의 비세포 구성 요소는 강력한 IL-6 생성의 자극인자이며²⁶⁾, 급성 심근경색 환자에서 IL-6와 *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체 사이에 강한 연관성이 있음이 이미 알려져 있고²⁷⁾, 말기 신부전 환자에서 죽상경화증과 *C.pneumoniae*에 대한 항체 양성이 관련이 있음이 보고되고 있다^{13, 28)}. 최근 Haubitz 등은 복막투석 환자에 있어 *C.pneumoniae*에 대한 항체 양성이 관상동맥 질환의 유병률 증가 및 생존율 감소와 관계되어 있음을 보고하였다¹⁴⁾. 즉, 지속적인 *C.pneumoniae* 감염은 만성 염증 반응을 일으키고 이는 말기 신부전 환자에서 죽상경화증을 가속화시킬 것이라고 생각할 수 있다.

본 연구결과와 해석에 있어 다음의 몇 가지 사항을 고려해야 한다. 첫째 경동맥 초음파 시행 시 1회의 혈액 검사만을 시행하였기 때문에 IL-6나 *C.pneumoniae*에 대한 항체가, ICAM-1 등의 시간변화에 따른 변동을 반영하지는 못하고, 둘째 대상 환자가 52명으로 비교적 소규모의 연구였다는 점이다. 또한 경동맥 초음파 시행에 있어 발생할 수 있는 측정 오차 등의 문제점을 고려하여야 되겠다. 요약하면 복막투석 환자에 있어 혈청 내 log IL-6와 *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가가 높을수록 경동맥 내중막 두께의 증가 위험

도가 유의하게 높았고, 상관분석상 경동맥 내중막 두께와 log IL-6, *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가, ICAM-1 사이에 양의 상관관계를 보였다. 또한 다중회귀분석 결과상 log IL-6와 *C.pneumoniae*에 대한 IgA 항체가, ICAM-1이 경동맥 내중막 두께에 영향을 미치는 독립적인 인자였다. 이는 복막투석 환자들에서 지속적인 *C.pneumoniae* 감염이 IL-6 및 ICAM-1의 증가에 영향을 미치고 경동맥 죽상경화증의 진행에 관여하는 중요한 원인이 될 수 있다는 가설을 뒷받침해 준다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구를 통해 말기신부전 환자에서 만성염증과 감염이 죽상 경화증의 악화 및 심혈관계 질환에 의한 사망률에 미치는 영향에 대한 규명이 필요할 것으로 생각된다.

= Abstract =

Infection, Inflammation, and Cell Adhesion Molecules are Associated the Progression of Carotid Atherosclerosis in Continous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients

Hyun Jin Kim, M.D., Dong Ki Kim, M.D.
Hoon Young Choi, M.D., Hyung Jong Kim, M.D.
Tae-Hyun Yoo, M.D., Dong Ryeol Ryu, M.D.
Beom Seok Kim, M.D., Shin-Wook Kang, M.D.
Kyun Hun Choi, M.D., Ho Yung Lee, M.D.
and Dae-Suk Han, M.D.

Department of Internal Medicine, College of
Medicine, Instiute of Kidney Disease,
Yonsei University, Seoul, Korea

Background : In ESRD patients, the annual mortality rate due to cardiovascular disease (CVD) is 10 to 20 fold higher than that of the general population. Much recent interest have been focused on the association between chronic inflammation and the increased mortality rate due to CVD in ESRD patients. This study was performed to investigate whether the *C.pneumoniae* infection and inflammation play important roles in the change of the carotid intima-media thickness (IMT) in ESRD patients.

Methods : 52 patients undergoing CAPD were enrolled in the study. We measured IMT by using B-mode ultrasonography. IL-6, antibody titers to *C.pneumoniae*, cell-adhesion molecules were assessed by ELISA.

Results : Significant increase in carotid IMT

(0.71 ± 0.02 to 0.77 ± 0.12 mm, $p < 0.05$), cIM area (19.62 ± 4.21 to 21.82 ± 4.80 mm², $p < 0.05$), prevalence of plaque (36.5% to 57.7%, $p < 0.05$) were observed in 52 patients. The patients were divided into two groups according to the change in IMT. Progressor for 32 patients who had more than 0.1 mm increase in IMT and nonprogressor for 20 who had lesser than 0.1 mm increase or no changes in IMT. Log IL-6, IgA antibody titers to *C. pneumoniae*, ICAM-1 level were significantly higher in progressors compared to nonprogressors (4.20 ± 5.14 vs. 1.44 ± 0.58 pg/mL, 1.14 ± 0.60 vs. 0.77 ± 0.32 , 297.42 ± 88.22 vs. 233.93 ± 88.89 ng/mL, $p < 0.05$). Logistic regression analysis showed that elevated log IL-6 and IgA antibody titers to *C. pneumoniae* were independent factors adversely affecting change of IMT. Stepwise multiple regression analysis showed that log IL-6, ICAM-1, and IgA antibody titers to *C. pneumoniae* were independent factors affecting carotid IMT.

Conclusion : Our data suggest that inflammation and seropositivity of IgA to *C. pneumoniae* can be associated with the progression of atherosclerosis in CAPD patients. (**Korean J Nephrol 2004;23(3):466-475**)

Key Words : Interleukin-6, *Chlamydia pneumoniae*, Cell adhesion molecules, Carotid atherosclerosis, Continuous ambulatory peritoneal dialysis

참 고 문 헌

- 1) Iseki K, Kawazone N, Osaw K, Fukiyama K : Survival analysis of dialysis patients in Okinawa, Japan (1971-1990). *Kidney Int* 43(2):404-409, 1993
- 2) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ : Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32(Suppl 5): S112-S119, 1998
- 3) Ma KW, Greene EL, Raij L : Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 19:505-513, 1992
- 4) Parfrey PS, Harnett JD : Clinical aspects of cardiomyopathy in dialysis patients. *Blood Purif* 12(4):267-276, 1994
- 5) Sarnak MJ, Levey AS : Cardiovascular disease and chronic renal disease : A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 35:S117-S13, 2000
- 6) Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL : Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32(1):107-114, 1998
- 7) Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, Miyaji K, Hibi I, Kumagai H : Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31(1):93-100, 1998
- 8) Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A : Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 61:1143-1152, 2002
- 9) Stenvinkel P, Heimburger O, Jogestrand T : Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients : association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 39(2):274-282, 2002
- 10) Persson J, Blann AD, McCollum CN : Circulating endothelial cell/leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 72:151-154, 2004
- 11) Papagianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Giannalis L, Belechri AM, Koukoudis P, Memmos D : Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients : association between with inflammation, dyslipidemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant* 17:435-441, 2002
- 12) Strachan D, Carrington D, Mendall MA, Butland BK, Yarnell JW, Sweetland PM, Elwood PC : Relation of Helicobacter pylori infection to 13-year mortality and incident ischemic heart disease in the caerphilly prospective heart disease study. *Circulation* 98(13):1286-1290, 1998
- 13) Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, Paroni R, Malatino LC : Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens* 18(9): 1207-1213, 2000
- 14) Haubiz M, Brunkhorst R : C-reactive protein and chronic Chlamydia pneumoniae infection-long term predictors for cardiovascular disease and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16(10):809-815, 2001
- 15) Mitchell JRA, Schwartz JC : Relationship between arterial disease in different sites : A study of the aorta and coronary, carotid and iliac arteries. *BMJ* 12(5288):1293-1301, 1962
- 16) 송현용, 송영수, 안철우, 강신욱, 최규현, 하성규, 이현철, 이호영, 한대석 : 지속성 외래 복막투석 환자에서 염증지표와 고해상도 B-모드 경동맥 초음파 소견의 연관성에 관한 연구. *대한신장학회지* 21(2): 285-294, 2002
- 17) Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS : Estimation of the concentration of low density li-

- poprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifugation. *Clin Chem* **18**:499-502, 1972
- 18) U.S renal data system : Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **20**(Suppl 2):S32-S38, 1992
- 19) Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P : Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complex in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* **87**:1130-1134, 1993
- 20) Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, Levy J : Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* **311**(7007):711-714, 1995
- 21) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R : Intimal plus medial thickness of arterial wall : A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* **74**:1399-1406, 1986
- 22) Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Ali VM : Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease : is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* **148**:209-214, 2002
- 23) Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R : Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**:2364-2367, 1999
- 24) Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH : Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* **101**:1767-1772, 2000
- 25) Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmaki E, Ekman MR, Manninen V, Manttari M, Frick MH, Huttunen JK : Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Int Med* **116**(4):273-278, 1992
- 26) Neata MG, Selzman CH, Kullberg BJ, Galama JMD, Weinberg A, Stalenhof AFH, Van der Meer JWM, Dinarello CA : Acellular components of Chlamydia pneumoniae stimulate cytokine production in human blood mononuclear cells. *Eur J Immunol* **30**:541-549, 2000
- 27) Mazzoli S, Tofani N, Fantini A, Semplici F, Bandini F, Salvi A, Vergassola R : Chlamydia pneumoniae antibody response in patients with acute myocardial infarction and their follow up. *Am Heart J* **135**:15-20, 1998
- 28) Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand O, Karnell A, Samuelsson A : Dose persistent infection with Chlamydia pneumoniae increase the risk of atherosclerosis in chronic renal failure? *Kidney Int* **55**(6):2531-2532, 1999