

류마티스 관절염에서 항진된 동맥경화증

연세대학교 의과대학 내과학교실, 면역질환연구소, BK21의과학 사업단

박 용 범 · 이 수 곤

= Abstract =

Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis

Yong-Beom Park, M.D., Soo-Kon Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Institute for Immunology and Immunological Disease,
BK 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

It is well known that rheumatoid arthritis (RA) causes significant morbidity as a result of synovial inflammation, joint destruction, and associated disability. In addition to these articular manifestations of RA, there is growing recognition of an excess mortality, which is due to increased atherosclerosis.

Approximately 50% of atherosclerotic coronary artery disease in the community occurs in the absence of traditional risk factors, such as smoking, hypertension, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia. Recently, inflammation has emerged as an important pathogenic mechanism of atherosclerosis. Inflammation has a role in both the initiation and the progression of atherosclerosis. C-reactive protein (CRP) is a sensitive marker for underlying systemic inflammation. Prospective studies indicate that baseline levels of CRP are associated with increased risk of myocardial infarction and stroke among apparently healthy individuals. Furthermore, the value of high-sensitivity testing for CRP appears to be additive to that of total and HDL-cholesterol for cardiovascular risk prediction.

RA is a typical chronic inflammatory disease and CRP well reflects on the disease activity of RA. Several studies have reported increased cardiovascular disease and mortality among patients with RA. As a potential underlying mechanism for this observation, the inflammation of RA may play an important role. Studies have shown evidences that patients with RA have

<접수일 : 2003년 10월 2일, 심사통과일 : 2003년 12월 4일>

※통신저자 : 이 수 곤

서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02) 361-5410, Fax : 02) 393-6884, E-mail : sookonlee@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 2002년도 김명선 기념 재단 연구비에 의하여 이루어졌음.

accelerated atherosclerosis, which is associated with the inflammation of RA. In this article, we reviewed the relationship between RA and accelerated atherosclerosis.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Atherosclerosis, Inflammation

서 론

염증과 동맥경화

염증이 동맥경화의 중요한 기전임이 최근 밝혀졌다¹⁻⁶⁾. 염증은 동맥경화의 시작과 진행에 관여하며, 항염증 치료가 심혈관계 질환을 예방하는 효과가 있음이 보고되었다¹⁻⁴⁾. C-반응 단백질(CRP)은 급성기 물질의 하나로 전신적 염증에 매우 예민한 단백질이다. 혈청 CRP 수치가 불안정 협심증이나 급성 심근경색을 있는 환자에서 증가되어 있고, 기저 CRP 수치(baseline CRP)가 증상이 있는 협심증 환자나 과거 심근경색을 경험한 환자뿐 아니라 심혈관계 질환을 전혀 갖고 있지 않은 건강한 성인에서도 향후 발생할 수 있는 심근 경색이나 뇌졸중의 위험도와 연관 있음이 알려졌다⁷⁻¹⁰⁾. 더 나아가 high-sensitivity CRP (hsCRP)의 값을 전통적 심혈관계 질환의 위험 인자인 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 농도와 더불어 고려하는 것이 향후 심혈관계 질환의 위험을 예측하는데 유용함이 제시되고 있다¹¹⁻¹³⁾. 그런데, 이러한 CRP와 심혈관계 위험의 연관성에 대한 연구들은 염증이 없는 건강인을 대상으로 연구된 결과들이다^{9,12,14-16)}. 따라서, 염증이 늘 상존하는 류마티스 관절염 등의 만성 염증 질환자군에서 같은 연관성이 유지되는지를 관찰하는 일은 매우 흥미롭고도 중요한 일이 아닐 수 없다.

류마티스 관절염은 대표적인 만성 염증성 질환이며, CRP가 질병 활성도를 잘 반영한다¹⁷⁾. 최근 역학조사에 의하면 류마티스 관절염 환자에서 심혈관계 질환으로 인한 사망률과 질병률이 정상인보다 높음이 보고되고 있다¹⁸⁻²¹⁾. 이에 대한 기전으로 여러 가지 원인이 제시되지만, 그 중 가장 중요한 것은 염증이라는 증거들이 보고되고 있다. 본 소고에서는 대표적인 만성 염증성 질환인 류마티스 관절염에서 동맥경화가 항진되어 있으며 염증이 그 기전에 관여되어 있음을 소개하고자 한다.

동맥경화의 사전적 정의는 동맥의 내막과 중막에 콜레스테롤, 지방을 함유한 세포 등이 침착되어 동맥이 좁아지는 것을 의미한다. 처음에는 지방이 혈관내벽에 붙었다가 혈관 내막과 중막에 쌓이고 쌓여 판(plaque)을 형성한다. 좀 더 진행하면 혈관내강을 좁게 하여 혈류의 흐름에 장애를 초래한다. 이러한 진행된 죽상경화 병변이 터지면 상해에 대한 반응으로 혈소판 등이 붙어 갑자기 혈전이 생겨 혈관을 막게되며, 그 원위부는 피가 통하지 않아 허혈이나 경색을 경험하게 된다. 그동안 동맥경화의 가장 주요한 위험인자는 고콜레스테롤 혈증과 고 LDL-콜레스테롤로 알려져 왔다. 그런데, 생활습관의 변화와 콜레스테롤을 감소시키는 여러 약물의 개발에도 불구하고, 전 세계적으로 심혈관계 질환은 계속해서 가장 주요한 사망원인을 차지하고 있다. 또한, 심혈관계 질환을 가진 환자의 약 50%에서만 전통적인 심혈관계 질환의 위험인자를 갖고 있다⁴⁾. 이는 과거에 생각하던 동맥경화가 단순히 지방이 혈관벽에 침착되어 생기는 병이라고 생각했던 그 이상의 기전이 존재할 것임을 추측케 한다.

1990년대 말부터 ‘동맥경화는 일종의 염증성 질환이다’라는 견해가 정설로 자리잡고 있다. 여기에 관여하는 주요세포로는 혈관 내피세포, 혈액의 단핵세포(monocyte) 기원인 대식세포, T 림프구 등이 알려져 있다. Ross는 동맥경화를 염증성질환이라 규정하면서, 다음의 4단계로 진행된다고 설명하였다¹⁾. 먼저, 혈관내피세포의 기능부전(endothelial dysfunction)이 있고, 뒤이어 지방줄무늬(fatty-streak) 형성, 그 후 진행되어 죽상병변(advanced complicated atheroma lesion)이 생기며, 마지막으로 fibrous capsule로 둘러싸인 섬유판(fibrous plaque)이 형성된다.

동맥경화는 혈관내피세포의 기능부전에서부터 시작된다. 혈관 내피세포의 기능을 떨어뜨리는 원인으

로는 oxidized LDL, free radical, 고혈압, 당뇨, 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia), chlamydia, herpes virus 등과 같은 microorganism 등이 알려져 있다. 혈관 내피세포의 기능이 떨어지게 되면, 지단백이나 다른 혈청 단백질에 대해 내피세포의 투과성이 증가되고, leukocyte adhesion molecule (L-selectin) 등과 E-selectin, P-selection 같은 내피세포 유착분자 등이 상향조절되며, oxidized LDL, IL-8 등에 의해 백혈구가 동맥벽으로 이동하게 된다. 다음 단계는 fatty-streak 형성인데, fatty-streak은 처음에는 지방을 함유한 단핵세포와 foamy 세포, T 세포 등으로 구성되는데, 후에 많은 평활근 세포들이 PDGF (platelet-derived growth factor) 등에 의해 이동하여 뭉치고, 이에 혈소판 등이 붙어 응집하게 된다. Fatty streak이 중간 또는 진행된 병변으로 발전하게 되면 fibrous-cap을 형성하며 혈관 내로 불룩하게 튀어나오게 된다. 이는 일종의 상해에 대한 치유 또는 섬유화 반응이다. Fibrous cap은 백혈구, 지방, debris 등을 덮는데, 대식세포가 더욱 침착하고, 평활근 세포, T 세포 등이 증식한다. 이 병변의 중간에 괴사 부분이 생기는데, 이는 아포프토시스와 괴사, 증가된 단백질 분해 효소 활성, 지방 축적의 결과이다. 더 나아가 fibrous cap이 터지거나, 껍질이 생기면 갑작스레 혈전이 생긴다. 일반적으로 fibrous cap의 얇은 부위에서 시작되는데, 대식세포, T 세포의 계속된 유입과 활성화에 의해 유리된 metalloproteinase나 단백질 분해 효소에 의해 알려져 있다. 최근에는 죽상경화판의 파열에 류마티스 관절염에서 관찰되는 CD4+CD28-T cell이 관여할 것이라는 흥미로운 보고가 있다^{5,6)}.

C-reactive protein (CRP)와 심혈관계 질환의 위험

CRP는 전신적 염증의 매우 예민한 표지자로서 신체내의 염증을 잘 반영해주는 검사실 수치이다. 염증의 표지자인 CRP와 심혈관계질환의 연관성에 대한 연구들이 최근 주요 의학잡지의 주요 쟁점으로 발표되고 있다⁷⁻¹⁶⁾. CRP 농도가 전형적 협심증과 비전형적 협심증⁹⁾, 노인¹⁰⁾, 심혈관 질환의 위험인자를 갖고 있는 사람들뿐 아니라¹¹⁾, 심혈관 질환의 증거가 현재 없는 사람들에서도 심근 경색의 위험을 예

견할 수 있으며¹²⁾, 총 콜레스테롤 농도와 총 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비가 높고 낮음에 관련 없이 심혈관계 위험을 예측할 수 있는 지표로 사용할 수 있음이 알려졌다¹³⁾. 이는 인체 내의 염증과 동맥경화 사이에 매우 중요한 연관성이 있음을 보여주는 결과이다. 그런데, 이러한 CRP와 심혈관계 질환의 위험의 연관성에 대한 연구는 염증이 없는 건강인을 대상으로 연구된 결과이다^{9,12,14-16)}. 그러므로, 염증이 늘 상존하는 기저질환을 갖고 있는 환자군을 대상으로 같은 연관성이 유지되는지를 증명하는 것이 논리적이라 하겠다.

류마티스 관절염 - 대표적 만성 염증성 질환

1. 심혈관계 질환에 의한 높은 사망률과 질병률

류마티스 관절염은 대표적인 만성 염증성 관절염으로, 주병변은 관절 내 활막의 만성 염증이다. CRP는 류마티스 관절염의 질병 활성도를 잘 반영하는데, 즉 질병이 잘 조절되지 않으면 상승하고, 질병이 조절되면 예민하게 감소되는 양상을 보인다¹⁷⁾. 류마티스 관절염은 염증이 관절에만 국한되는 국소성 질환으로 간주되기도 하나, 실제로 류마티스 관절염은 폐렴, 혈관염, 류마티스 결절, 발열, 체중감소 등의 관절 외 증세를 가지며 염증이 전신적으로 영향을 미치는 질환이다. 역학 조사에 의하면 류마티스 관절염 환자들은 정상인들에 비해 수명이 짧고, 심혈관계 사망률이 유의하게 높으며(standard mortality ratio: 1.13~5.25) 심혈관계 질환의 질병률도 높으며, 가장 흔한 사망원인이 심혈관계 질환임이 밝혀졌다¹⁸⁻²¹⁾.

2. 심혈관계 질환의 위험이 높은 원인

류마티스 관절염에서 심혈관계 질환의 위험이 높은 이유로는 치료약물의 부작용, 환자의 운동능력 감소, 혈중 지질 변화, 과호모시스테인혈증²²⁾, 혈전인자의 상승(fibrinogen, vWF, d-dimer)²³⁾ 등이 보고되었고, 최근에는 염증²⁴⁾이 매우 중요한 역할을 함을 증거하는 여러 연구들이 발표되고 있다. 심혈관질환의 전통적 위험인자로 알려진 흡연은 류마티스 관절염의 발병이나 더 심한 관절염과는 관련이 있으나, 흡연이 류마티스 관절염 환자에서 일반인에 비해 심혈관계 질환의 위험을 높인다는 증거는 아직 없다²⁴⁾.

3. 류마티스 관절염 환자의 혈청 지질

혈청지질이상은 동맥경화의 중요한 위험인자이다. 류마티스 관절염에서 혈청 지질이 조사된 바 있는데, 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 증가되어 있다는 연구²⁵⁾도 있었고 감소되어 있다는 보고^{26,27)}도 있었다. 연구 결과가 일관되지 않은 것은 항류마티스 약제와 스테로이드 등의 치료 약제 사용력, 혈청 지질의 측정시기 등이 다르기 때문으로 생각된다. 공통된 소견은 HDL 콜레스테롤이 활동기나 치료를 받지 않은 환자에서 감소되어 있다는 사실이다^{25,26,28,29)}. 심혈관질환의 위험인자로 알려져 있는 Lipoprotein (a) (Lp(a))도 류마티스 관절염 환자에서 증가되어 있다^{28,31)}. 치료받지 않은 활동성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 혈청 지질을 조사한 한 연구를 소개한다²⁹⁾. 류마티스 관절염 환자에서 정상인에 비해 동맥경화의 보호 인자로 알려진 지단백인 HDL 콜레스테롤과 apolipoprotein A1 (apo A1)의 농도가 유의하게 낮았고, 반면 동맥 경화의 위험인자인 총 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤, apolipoprotein B (apo B) /apo A1 등의 비와 Lp (a)의 값이 높았다. 급성 염증성 물질인 CRP, ESR과 HDL 콜레스테롤, apo A1 값 사이에는 의미있는 음의 상관관계를 보여, 류마티스 관절염의 염증이 HDL 콜레스테롤과 apo A1의 농도와 연관이 있음을 발견하였다. 동물실험 모델에서도 염증이 생체 내에서 HDL 콜레스테롤과 apo A1 농도를 감소시키는 증명되었다^{32,33)}. HDL 콜레스테롤과 apo A1의 농도는 류마티스 질환인 가와사키 혈관염³⁴⁾, 전신성 홍반성 루푸스³⁵⁾, 베체트병³⁶⁾, 통풍³⁷⁾ 등에서 질병 활성도가 높을 때 감소되어 있는 것이 보고되었고, 상기도 감염과 같은 급성 감염을 앓고 있는 청소년기의 학생들과³⁸⁾ 림파종 환자³⁹⁾에서도 감소되어 있음이 보고되었다. 즉, 여러 염증성 질환에서 염증과 관련되어 HDL 콜레스테롤의 농도가 낮아지는 사실이 관찰되었다.

4. 치료약제에 의한 혈청 지질의 변화

치료약제에 의해 류마티스 관절염 환자의 혈청지질이 변화될 수 있는지에 대해 연구되었다. 비스테로이드성 항염제(NSAID)와 병합해서 prednisolone 또

는 gold salt로 9개월간 치료했을 때 처음에 낮았던 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤이 증가되었다²⁶⁾. 활동성인 만성 염증성 관절염(류마티스 관절염 28명 포함)을 치료약제(주로 prednisolone, azathioprine 또는 cyclophosphamide)로 치료했을 때 처음 감소되어 있던 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤이 질병 활성도의 호전과 함께 증가됨이 관찰되었다. 이들 환자 중 chloroquine을 투여했던 6명의 환자에서는 총 콜레스테롤과 중성지방이 감소되었다⁴⁰⁾. 류마티스 관절염 환자와 루푸스 환자를 대상으로 한 연구들에서도 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 항말라리아제에 의해 감소되는 것이 관찰되었다⁴¹⁻⁴³⁾. 그 기전은 잘 알지 못하지만, 간의 콜레스테롤 합성 감소 또는 LDL 수용체의 감소와 연관이 있을 것으로 생각된다. HDL 콜레스테롤이 hydroxychloroquine 치료에 의해 증가되는 것도 보고되었다⁴⁴⁾. 최근의 한 연구는 치료 약제에 의해 류마티스 관절염의 염증이 조절됨에 따라 HDL 콜레스테롤과 apoA1의 농도가 증가되고 동맥경화의 위험도가 감소됨을 보고하였다⁴⁵⁾. 치료받지 않은 활동성 류마티스 관절염 환자에서 항 류마티스 치료를 12개월간 시행했을 때, 치료 전에 보였던 낮은 HDL 콜레스테롤과 apo A1 농도가 유의하게 증가되었다. ACR 20% 호전 기준을 만족하는 치료 군에서는 치료 후 HDL 콜레스테롤 농도와 apo A1 농도가 각각 21%, 23%씩 증가되었고, 동맥경화의 위험지표인 apo B/apo A1, 총 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비는 유의하게 감소되었다. 반면 ACR 20% 호전 기준을 만족하지 못한 치료 군에서는 치료 전후로 혈청 지질의 유의한 변화가 없었다. ACR 20% 호전군에서 보인 HDL 콜레스테롤과 apo A1의 증가는 임상적으로 의미있는 소견인데, 특히 치료 전에 비해 21%가 증가된 HDL 콜레스테롤 상승 효과는 현재 치료약물로 사용되고 있는 HMG-CoA reductase inhibitors (8~10%)의 치료효과보다 우월하고⁴⁶⁾, nicotinic acid (20%)의 치료효과와 비슷하였다⁴⁷⁾. HDL 콜레스테롤의 상승이 치료 후 향상된 환자의 운동능력에 기인되었을 가능성은 적다. 운동이 HDL 콜레스테롤을 증가시킬 수 있다는 전통적인 믿음을 증명하기 위해 시행되었던 미국 National cholesterol education program (NCEP)의 연구는 실패로 끝났다⁴⁸⁻⁵⁰⁾. 개인 최대 운동량의

60~80%의 강도로 하루 30분 이상 일주일에 4번 이상 유산소운동을 하는 것으로 2년간 진행되었으나 HDL 콜레스테롤을 유의하게 올리지 못하였다. 류마티스 관절염의 염증이 조절되어 환자의 운동능력이 향상되었다 하더라도, ACR 20% 호전기준을 만족시키는 정도의 운동능력 향상은 NCEP의 운동량을 소화할 만큼의 운동능력의 호전은 아닐 뿐더러, NCEP 결과는 운동은 HDL 콜레스테롤을 만족스럽게 올리지 못함을 보여주고 있다. 이 연구 결과는 염증이 HDL 콜레스테롤과 apo A1 농도와 연관이 있으며, 염증이 조절이 동맥경화의 위험을 낮출 수 있음을 시사해 준다고 하겠다.

5. 류마티스 관절염 환자에서 동맥경화가 항진되어 있다는 형태학적, 기능적 증거

류마티스 관절염 환자에서 동맥경화가 항진되어 있음은 경동맥 초음파를 이용하여 형태학적으로 증명한 연구⁵¹⁻⁵³)와 상완동맥에서 도플러 초음파를 이용 혈관내피세포의 기능부전을 증명한 연구^{54,55})가 있다. 류마티스 관절염 환자군에서 성과 연령이 대조되는 정상인군에 비해 염증이 의해 동맥경화가 항진되어 있음이 경동맥 초음파를 통해 형태학적으로 증명되었다⁵¹). 류마티스 관절염 환자군에서 정상인에 비해 유의하게 경동맥 내중막두께(intima-media thickness: IMT)가 두터워져 있었고, 그 두께는 제 2형 당뇨병 환자와 정상인 사이에서 관찰되는 차이보다 더 두터워하였다⁵⁶). 경동맥 IMT는 류마티스 관절염 치료약제(methotrexate, prednisolone), 자가항체(류마티스인자, 항인지질항체), 혈중 호모시스테인 농도와는 연관이 없으나, 질병의 이환기간과 염증이 총량(total sum of ESR)과 의미있는 양의 상관관계를 보였다.

혈관 내피세포 기능부전은 동맥경화의 시작이다¹). 최근 원발성 전신성 혈관염을 앓고 있는 환자(Wegener's granulomatosis 14명, polyarteritis nodosa 7명, Churg-Strauss Syndrome 3명)에서 내피세포 기능부전이 있음이 보고되었다⁵⁷). 활동기의 혈관염 환자에서 관찰되었던 내피세포 기능부전은 혈관염 치료 후 회복되었다. 만성 염증성 질환인 류마티스 관절염에서도 내피세포 기능부전이 존재함이 증명되었는데, 활동성 류마티스 관절염 환자에서 건강 대조군에 비해 유의한 수준의 내피세포 기능부전이 존재하며, 이는

염증의 정도와 양의 상관관계에 있었다⁵⁴).

6. 동맥경화에 있어 류마티스 관절염 치료약제의 역할

류마티스 관절염 치료 약제가 동맥경화에 미치는 순수 효과(net effect)에 대한 분석은 쉽지 않다. 당질 코티코이드는 지질, 당대사, 혈압 등에 영향을 주어 동맥경화의 위험을 높일 수 있다고 알려져 있지만, 염증을 조절함으로써 동맥경화의 위험을 떨어뜨릴 수 있음을 고려해야 한다. 또한, 당질 코티코이드의 사용여부는 관절염의 염증이 그만큼 심하다는 반증이 될 수도 있어, 당질 코티코이드의 순수 효과에 대한 분석은 어려운 일이다. 항말라리아제제는 지질 개선에 유익한 효과를 가져오며, 항혈전효과가 있음이 알려져 있다^{41-43,58}). Cyclosporine은 지질대사이상과 고혈압을 유발한다고 알려져 있다⁵⁹). Methotrexate는 염증을 조절함으로써 류마티스 관절염 환자의 생존율을 향상시켰다고 보고되지만⁶⁰), 한편 methotrexate의 사용은 동맥경화의 위험인자로 알려진 호모시스테인의 농도를 높인다.

전통적인 비선택적 NSAID는 항혈소판작용을 통해 혈관 내 동맥경화를 예방할 수 있다고 알려져 있다. 최근 전통적인 NSAID는 선택적 COX-2 억제제에 의해 대체되고 있는 추세에 있다. 선택적 COX-2 억제제는 혈소판 응집의 강력한 억제제인 prostaglandin E2와 prostacyclin을 선택적으로 억제하나, 혈관수축작용과 혈소판 응집촉진 성질을 가진 thromboxane A2의 혈소판 내 생산을 억제하지 못하므로 혈관 내 혈전 생성의 위험을 높일 수 있다. 저용량 아스피린은 COX-2 억제제 사용 시 항혈전효과를 가질 수 있다고 보고되기도 하였다⁶¹). DMARD의 사용이 류마티스 관절염 환자의 사망률 감소와 연관이 있음이 최근 알려졌는데, 이 효과는 여러 DMARD들에서 관찰되었다. 이는 DMARD에 의한 사망률의 감소의 효과가 DMARD에 의한 류마티스 관절염의 염증 조절에 의한 것임을 시사한다.

7. 류마티스 관절염에서 항진된 동맥경화의 기전

류마티스 관절염에서 동맥경화가 항진되는 기전에 대해 앞서 소개한 기전들 외의 흥미로운 기전들을 소개한다. 죽상경화판의 파열에 류마티스 관절염에

서 관찰되는 CD4+CD28-T 세포가 관여한다는 보고가 있었다^{5,6}. 류마티스 관절염 환자의 말초혈액에 CD4+CD28-T 세포가 팽창되어 있는 것이 관찰되었는데⁵, 이 CD4+CD28-T 세포가 불안정 협심증 환자의 혈액과 죽상경화판에서 클론성 팽창을 하고 있는 것이 발견되었다. 이 세포는 안정형 협심증환자의 죽상경화판에서는 발견되지 않았다. 이는 CD4+CD28-T 세포가 불안정 협심증 환자의 관상동맥 내 죽상경화판 파열에 관여함을 시사한다^{5,6}. 혈액 내 류마티스 인자나 면역복합체 등은 직접적으로 내피 세포에 상해를 줄 수 있다. Oxidized LDL에 대한 항체가 동맥경화와 acute coronary syndrome 환자에서 발견되었는데^{62,63}, 이들 항체가 직접적인 병인인지 아니면 단순한 동맥질환의 표지자인지는 잘 모른다. 이들 항체는 전신성 홍반성 루푸스 환자나 항인지질 중후군 환자에서 보고되었다^{64,65}.

류마티스 관절염의 활막에서는 많은 사이토카인이 분비되는데, TNF- α , IL-1, IL-6 등이 대표적이다. 이들은 혈관내피세포의 유착분자를 발현시켜 백혈구를 조직 내로 끌어들여 collagenase나 stromelysin 같은 단백분해효소를 분비하여 연골 등을 파괴시킨다. 혈중에 존재하는 사이토카인은 혈관벽에서도 같은 작용을 하여, 죽상경화판을 자라게 하거나 이미 형성되어 있는 경화판을 불안정화시킨다. TNF- α 나 IL-6는 간에서 CRP를 합성을 유도하는데, CRP는 앞서 심혈관 질환의 독립적인 위험인자로 소개한 바 있다. 뿐만 아니라 CRP가 직접적으로 혈관내피세포에 작용하여 ICAM-1, VCAM-1, E-selectin 등의 유착분자를 유도함으로써 동맥경화에 직접적인 역할을 하고 있음이 알려져 있다⁶⁶. 증가된 보체 성분들도 류마티스 관절염 환자에서 보고되었는데, CRP에 의해 매개되어진다⁶⁷. 활성화된 보체 성분은 염증성 사이토카인의 발현과 혈관내피세포에서 유착분자의 발현을 향진시킨다⁶⁸. Serum amyloid A (SAA)도 전신염증 때 증가되는 급성반응물질이다. SAA는 주로 간에서 합성되지만, SAA 단백질과 m-RNA가 죽상경화판의 대식세포, 내피세포, 평활근 세포에서도 발견된다⁶⁹. SAA는 혈소판, 백혈구, 콜레스테롤 전이와 대사에도 관여하므로 죽상경화판의 형성에 관여한다⁷⁰. 혈전이 불안정형 협심증의 동맥판에 영향을 미쳐 심근경색을 일으킴으로써 fibrinogen, von Willebrand fac-

tor (vWF), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) 등은 심근경색의 위험인자로 알려져 있다. 류마티스 관절염 환자에서 이들이 상승되어 있으며²³, 심혈관계 합병증의 예측인자로 알려져 있다⁷¹.

결 론

류마티스 관절염 환자에서 심혈관계 질환의 위험과 사망률은 높다. 증가된 심혈관계 질환의 위험은 과거의 전통적인 심혈관 질환의 위험인자에 의해 모두 설명되지 않으며 치료약물의 부작용, 환자의 운동능력 감소, 혈중 지질 변화, 과호모시스테인혈증, 혈전 인자의 상승 등이 관여할 것으로 생각되나, 염증이 가장 중요한 기전으로 작용함이 여러 연구들을 통해 밝혀지고 있다.

최근 염증을 조절하면 동맥경화가 예방된다는 증거들을 보여주는 여러 연구들이 발표되고 있다. 류마티스 관절염에서 염증 조절을 잘 하면 동맥경화의 상대적인 위험도가 그만큼 감소되는 것이므로, 조기부터 염증을 잘 조절하는 것이 중요하다고 하겠다. 류마티스 관절염의 염증을 잘 조절하는 것은 활막염에 의한 관절 손상을 최소화할 뿐 아니라, 장기 예후인자인 심혈관계 질환의 위험을 낮추는 효과를 낼 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- 2) Munro JM, Cotran RS. The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Lab Invest* 1988;58:249-61.
- 3) Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:468-9.
- 4) Braunwald E. Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
- 5) Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124-6.
- 6) Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, et al. Monoclonal T-cell proliferation

- and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:2883-8.
- 7) Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.
 - 8) Pietila K, Harmoinen A, Hermens W, Simoons ML, Van de Werf F, Verstraete M. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1993; 14:915-9.
 - 9) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-6.
 - 10) Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-7.
 - 11) Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial* 1996;144:537-47.
 - 12) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
 - 13) 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.
 - 14) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
 - 15) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-44.
 - 16) 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.
 - 17) Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:91-104.
 - 18) Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25:1072-7.
 - 19) Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
 - 20) Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1985;290:1797-9.
 - 21) Manzi S, Wasko MCM. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:321-5.
 - 22) Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, Abad LW, Muldoon BA, Selhub J, et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:718-22.
 - 23) McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GDO. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40:640-4.
 - 24) Doornum SV, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-73.
 - 25) Lakatos J, Harsagyi A. Serum total, HDL, LDL cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 1988;21:93-6.
 - 26) Lazarevic MB, Vitic J, Madenovic V, Myones BL, Skosey JL, Swedler WI. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:172-8.
 - 27) Svenson KL, Lithell H, Hallgren R, Selinus I, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. I. Relativity to inflammatory activity. *Arch Intern Med* 1987; 147:1912-6.
 - 28) Rantapaa-Dahlqvist S, Wallberg-Jonsson S, Dahlen G. Lipoprotein (a), lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:366-8.
 - 29) Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1701-4.
 - 30) Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Seo HS, Song GG. Lipoprotein (a) and lipids in relation to inflammation in

- rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2000;19:324-5.
- 31) Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y. Serum lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:443-7.
- 32) Cabana VG, Lukens JR, Rice KS, Hawkins TJ, Getz GS. HDL content and composition in acute phase response in three species: triglyceride enrichment of HDL, a factor in its decrease. *J Lipid Res* 1996;37:2662-74.
- 33) Hosoi H, Webb NR, Glick JM, Tietge UJ, Purdom MS, de Beer FC, et al. Expression of serum amyloid A protein in the absence of the acute phase response does not reduce HDL-cholesterol or apo A-1 levels in human apoA-1 transgenic mice. *J Lipid Res* 1999;40:648-53.
- 34) Cabana VG, Gidding SS, Getz GS, Chapman J, Shulman ST. Serum amyloid A and high density lipoprotein participate in the acute phase response of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1997;42:651-5.
- 35) Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6:533-9.
- 36) Orem A, Deger O, Memis O, Bahadir S, Ovali E, Cimsit G. Lp (a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombotic events in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995;54:726-9.
- 37) Chou CT, Chao PM. Lipid abnormalities in Taiwan Aborigines with gout. *Metabolism* 1999;48:131-3.
- 38) Gidding SS, Stone NJ, Bookstein LC, Laskarzewski PM, Stein EA. Month-to-month variability of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and the impact of acute infection in adolescents. *J Pediatr* 1998;133:242-6.
- 39) Blackman JD, Cabana VG, Mazzone T. The acute-phase response and associated lipoprotein abnormalities accompanying lymphoma. *J Intern Med* 1993;233:201-4.
- 40) Svenson KL, Lithell H, Hallgren R, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. II. Effects of anti-inflammatory and disease-modifying drug treatment. *Arch Intern Med* 1987;147:1917-20.
- 41) Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990;89:322-6.
- 42) Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:2142-5.
- 43) Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254-9.
- 44) Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:374-7.
- 45) Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, Kim DK, et al. Effect of anti-rheumatic therapy on lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. A prospective study. *Am J Med* 2002;113:188-93.
- 46) Blumenthal RS. Statins: effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 2000;139:577-83.
- 47) Martin-Jadraque R, Tato F, Mostaza JM, Vega GL, Grundy SM. Effectiveness of low-dose crystalline nicotinic acid in men with low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Arch Intern Med* 1996;156:1081-8.
- 48) Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998;339:12-20.
- 49) Cauley JA, Kriska AM, LaPorte RE, Sandler RB, Pambianco G. A two year randomized exercise trial in older women: effects on HDL-cholesterol. *Atherosclerosis* 1987;66:247-58.
- 50) Thompson CE, Thomas TR, Araujo J, Albers JJ, Decedue CJ. Response of HDL cholesterol, apoprotein A-I, and LCAT to exercise withdrawal. *Atherosclerosis* 1985;54:65-73.
- 51) Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BH, Lee HC, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Morphologic evidence by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-9.
- 52) 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.
- 53) Jonsson SW, Backman C, Johnson O, Karp K, Lundstrom E, Sundqvist KG, et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:

- 2597-602.
- 54) Park YB, Kang SM, Chung NS, Lee SK. Vascular endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:s54.
- 55) Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-7.
- 56) Pujia A, Gnasso A, Irace C, Colonna A, Mattioli PL. Common carotid arterial wall thickness in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1994;17:1330-6.
- 57) Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, Exley AR, Hortas C, Filer A, et al. Suppression of Inflammation in Primary Systemic Vasculitis Restores Vascular Endothelial Function: Lessons for Atherosclerotic Disease? *Circulation* 2000;102:1470-2.
- 58) Wallace DJ, Linker-Israeli M, Metzger AL, Stecher VJ. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus* 1993;2:S13-5.
- 59) Kuster GM, Drexel H, Bleisch JA, Rentsch K, Pei P, Binswanger U, et al. Relation of cyclosporine blood levels to adverse effects on lipoproteins. *Transplantation* 1994;57:1479-83.
- 60) Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:14-21.
- 61) Hennan JK, Huang J, Barrett TD, Driscoll EM, Willens DE, Park AM, et al. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries. *Circulation* 2001;104:820-5.
- 62) Salonen JT, Yla-Herttua S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-7.
- 63) Puurunen M, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Alfthan G, Ehnholm C, et al. Antibody against oxidized low-density lipoprotein predicting myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1994;154:2605-9.
- 64) Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993;341:923-5.
- 65) Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Tinahones F, Hughes GR. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein in antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1997;36:964-8.
- 66) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
- 67) Molenaar ETH, Voskuyl AE, Familian A, van Mierlo GJ, Dijkmans BAC, Hack CE. Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis Rheum* 2001;44:997-1002.
- 68) Saadi S, Holzkecht RA, Patte CP, Platt JL. Endothelial cell activation by pore-forming structures: pivotal role for interleukin-1 α . *Circulation* 2000;101:1867-73.
- 69) Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt EP. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3186-90.
- 70) Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000;7:64-9.
- 71) Wallberg-Jonsson S, Cederfelt M, Rantapaa Dahlqvist S. Hemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis: an 8 year followup study. *J Rheumatol* 2000;27:71-5.