

지속성 외래 복막투석 환자에서  
Interleukin-6 및  
*Chlamydia pneumoniae* 항체가와  
경동맥 죽상경화증과의 상관성

연세대학교 대학원

의 학 과

김 현 진

지속성 외래 복막투석 환자에서  
Interleukin-6 및  
*Chlamydia pneumoniae* 항체가와  
경동맥 죽상경화증과의 상관성

지도 한 대 석 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 현 진

# 김현진의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2002년 12월 일

## 감사의 글

본 논문이 완성되기까지 깊은 애정과 자상한 지도로 이끌어 주신 한대석 교수님께 진심으로 감사드리며, 본 연구를 위하여 각별한 조언을 아끼지 않으신 차봉수 교수님, 김은경 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 막막하기만 했던 실험에 도움을 주신 윤희숙 간호사님, 진단병리학 검사실, 내과 의국원들에게도 감사를 드립니다. 사랑하는 부모님, 모든 일을 이해해주고 도와주는 사랑하는 남편과 앞으로 태어날 아기에게 이 논문을 바칩니다.

저 자 씬

# 차 례

국문요약 .....	1
I. 서 론 .....	4
II. 대상 및 방법 .....	8
1. 연구 대상 .....	8
2. 연구 방법 .....	8
가. 임상적 특성 및 생화학적 검사.....	8
나. 염증반응의 지표 .....	9
다. <i>Chlamydia pneumoniae</i> 항체 측정 .....	9
라. 영양상태의 평가.....	10
마. 고해상도 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께, 내중막 면적 및 플라크의 측정 .....	10
3. 통계 및 분석 .....	11
III. 결 과 .....	12
1. 대상 환자의 임상적 특징.....	12
2. 기본 경동맥 초음파를 2회 실시한 군.....	14
가. 경동맥 초음파 소견의 변화 .....	14

나. 경동맥 내중막 두께의 변화에 따른 환자군 간의 임상 및 생화학적 지표의 변화.....	15
3. 전체 환자군	
가. 경동맥 내중막 두께에 영향을 미치는 인자 .....	18
나. IL-6 농도에 따른 임상 및 생화학적 지표의 비교.....	20
다. <i>Chlamydia pneumoniae</i> 에 대한 IgA 항체 양성 여부에 따른 임상 및 생화학적 지표의 비교.....	22
IV. 고 찰 .....	24
V. 결 론 .....	29
참고문헌 .....	31
영문요약 .....	38

## 그림 차례

Figure 1. Correlation between log IL-6 and IMT .....	19
Figure 2. Correlation between Cp IgA antibody titer and IMT .....	19

## 표 차례

Table 1. The clinical and biochemical characteristics of patients.....	13
Table 2. The carotid ultrasonographic parameters of patients .....	13
Table 3. Comparison of carotid ultrasonographic parameters between baseline and follow up study .....	15
Table 4. Comparison of clinical and biochemical characteristics according to changes in intima-media thickness .....	16
Table 5. Factors associated with progression of carotid atherosclerosis.....	17
Table 6. Pearson correlation between intima-media thickness and variables .....	18
Table 7. Results of multiple regression analysis for the determinants of the independent factors affecting carotid intima-media thickness...	19
Table 8. Comparison of clinical and biochemical characteristics according to IL-6 concentration .....	21
Table 9. Comparison of clinical and biochemical characteristics according to <i>C. pneumoniae</i> IgA seropositivity.....	23

## 국문요약

### 지속성 외래 복막투석 환자에서 Interleukin-6 및 *Chlamydia pneumoniae* 항체가와 경동맥 죽상경화증과의 상관성

말기신부전 환자에서 심혈관계 질환에 의한 사망의 위험도는 일반인에 비해 10-20배 이상 높은 것으로 보고되고 있으며, 이러한 높은 사망률을 설명하기 위하여 최근 이들 환자들에서 관찰되는 만성 염증반응이나 감염과 같은 새로운 위험인자가 심혈관 질환에 의한 사망의 증가에 어떠한 연관이 있는지에 대한 관심이 집중되고 있다.

본 연구에서는 투석중인 말기신부전 환자에서 죽상경화증의 진행에 염증반응, 감염 및 영양상태 등이 미치는 영향을 알아보기 위하여 안정된 상태의 복막투석 환자를 대상으로 고해상도 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께(intima-media thickness, IMT)와 내중막 면적(calculated intima-media area, CIM area), 플라크의 유무를 측정하고 동시에 만성 염증 및 감염의 지표와 영양상태를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

연세대학교 세브란스병원 신장내과에서 24개월 이상 복막투석을 시행 받고 있는 30세 이상 75세 이하의 환자 중 평균 32개월 이전에 경동맥 초음파 검사를 시행한 환자 52명과 현재 안정적으로 투석중인 환자 중 무작위로 선정된 22명, 총 74명을 대상으로 하였다.

과거에 경동맥 초음파를 실시한 52명의 환자에서 동일한 방법으로

반복하여 측정된 경동맥 내중막 두께의 평균값은  $0.71 \pm 0.02$  mm에서  $0.77 \pm 0.02$  mm로, 내중막 면적의 평균값은  $19.62 \pm 0.76$  mm<sup>2</sup>에서  $22.18 \pm 0.67$  mm<sup>2</sup>로 유의하게 증가하였으며( $p < 0.05$ ), 플라크를 보이는 환자의 비율도 36.5%에서 57.7%로 유의있게 증가하였다( $p < 0.05$ ).

경동맥 내중막 두께의 변화에 따라 진행군(0.1 mm 이상 증가)과 비진행군(변화가 없거나 0.1 mm 이상 감소)으로 나누어 비교하였을 때, log IL-6는 진행군에서  $0.90 \pm 0.69$ 로 비진행군의  $0.26 \pm 0.34$ 보다 유의하게 높았으며( $p < 0.05$ ), *Chlamydia pneumoniae*(*C. pneumoniae*)에 대한 IgA 항체가가도 진행군에서  $1.14 \pm 0.60$ 으로 비진행군의  $0.77 \pm 0.32$  보다 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ). 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 log IL-6가 높은 경우(OR=4.77,  $p=0.036$ )와 *C. pneumoniae* 에 대한 IgA 항체가가 높은 경우(OR=8.24,  $p=0.018$ )에 경동맥 내중막 두께가 증가 하는 위험도가 유의있게 높았다.

전체 대상 환자에서 경동맥 내중막 두께와 상관관계를 보이는 인자들을 알아보기 위해 다중 회귀분석을 시행한 결과 log IL-6와 *C. pneumoniae* 에 대한 IgA 항체가가 경동맥 내중막 두께에 독립적으로 영향을 미치는 인자이었다( $p < 0.05$ ). 대상 환자를 IL-6 농도에 따라 3군(1군, IL-6  $\leq 1.5$  pg/mL, 2군,  $1.5 < \text{IL-6} \leq 3.0$  pg/mL, 3군, IL-6  $> 3.0$  pg/mL)으로 나누어서 비교하였을 때 경동맥 내중막 두께는 1군에 비해 2군과 3군 에서 유의하게 두꺼워져 있었으며( $p < 0.05$ ) 고밀도지단백 콜레스테롤은 1군에 비해 3군에서 유의하게

낮았다( $p < 0.05$ ). 대상 환자를 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체 양성여부에 따라 나누었을 때 항체가 양성인 군에서 혈청 알부민은 유의하게 낮았으며( $p < 0.05$ ), 경동맥 내중막 두께, 총콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤은 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ).

이상의 연구결과로 지속적인 *C. pneumoniae* 감염이 여러 염증반응의 단계에 작용하고, 이는 말기신부전 환자에서 영양실조, 만성 염증반응, 그리고 죽상경화증의 악순환(malnutrition, inflammation and atherosclerosis, MIA syndrome)에 중추적 역할을 함을 알 수 있었다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 하여 말기신부전 환자에서 죽상경화증을 악화시키는 기전에 대한 추가 연구가 필요할 것이며, 이런 위험인자를 조기에 발견하여 적극적인 예방을 하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

---

핵심되는 말 : Interleukin-6, *Chlamydia pneumoniae* 항체, 경동맥 죽상경화증, 지속성 외래 복막투석

지속성 외래 복막투석 환자에서 Interleukin-6 및 *Chlamydia pneumoniae* 항체가와 경동맥 죽상경화증과의 상관성

<지도교수 한 대 석>

연세대학교 대학원 의학과

김 현 진

I. 서 론

투석치료 및 신이식의 지속적인 발전으로 말기신부전 환자의 사망률은 많이 감소하였지만 여전히 일반인에 비해 높고<sup>1</sup>, 특히 심혈관계 질환에 의한 사망의 위험도는 일반인에 비해 10-20배 이상 높은 것으로 보고되고 있다<sup>2</sup>. 이러한 높은 사망률은 고혈압, 당뇨병, 흡연, 이상지질혈증(dyslipidemia)과 같은 이미 알려져 있는 위험인자 만으로는 충분히 설명할 수 없다<sup>3-4</sup>. 따라서 최근 이들 환자들에서 관찰되는 만성 염증반응이나 감염과 같은 새로운 위험인자가 심혈관 질환에 의한 사망의 증가와 어떠한 연관이 있는지에 대한 관심이 집중되고 있다<sup>5</sup>.

C-reactive protein(CRP)은 예민하고 객관적인 염증 활성도의 지표로, 높은 혈장 CRP 농도는 혈액투석 환자에 있어 사망률의 강력한 예측인자로 밝혀져 있다<sup>6-8</sup>. Iseki 등은 혈중 CRP 농도가 1.0 mg/dL 이상인

혈액투석 환자에서 사망률이 의의있게 증가함을 보고하였고<sup>7</sup>, Zimmermann 등은 혈액투석 환자에 있어 CRP 농도가 0.75 mg/dL 이상인 경우 사망의 위험도가 2.7배 증가함을 보고하였다<sup>8</sup>. 국내에서도 노 등이 복막투석 환자에 있어서 CRP가 생존률을 예측하는 독립인자라고 보고한 바 있다<sup>9</sup>. 이러한 결과들은 염증과 죽상경화증 그리고 사망률이 투석 환자에 있어 밀접한 관계에 있음을 시사한다.

Interleukin-6(IL-6)는 가장 강력한 전구염증 사이토카인으로 급성 염증반응을 일으키며 CRP의 합성을 유도한다. 혈액투석 환자에서 증가된 IL-6 농도가 사망 및 영양실조와 관련되어 있으며<sup>10-11</sup>, 경동맥 죽상 경화증의 중증도와 연관되어 있음이 최근 보고되었다<sup>12-13</sup>.

최근에는 *Chlamydia pneumoniae*(*C. pneumoniae*), *Helicobacter pylori*, *Cytomegalovirus* 등에 의한 만성적인 감염이 심혈관계 질환 특히 죽상경화증의 진행 및 정도에 영향을 끼치는 것으로 밝혀졌다. 특히 만성적인 *C. pneumoniae* 감염은 직접적으로 혈관벽에 감염을 일으킬 수 있으며 IL-6, interleukin-1(IL-1), tumor necrosis factor(TNF)와 같은 염증 매개체를 유도하여 죽상경화증을 일으키는 데 관여하는 것으로 보고되고 있다. 일반인을 대상으로 한 연구에서 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가의 상승이 장기적인 심혈관계 질환에 의한 사망률의 증가와 관련되어 있음이 보고되었고<sup>14</sup>, 혈액투석 환자에서 경동맥 플라크의 개수와 *C. pneumoniae*에 대한 IgG 항체와 관련되어 있음이 알려져 있다<sup>15</sup>. 복막투석 환자에서도 *C. pneumoniae*에 대한 IgA

항체 양성이 심혈관계 질환에 의한 생존률의 감소와 관련되어 있다고 보고된 바 있다<sup>16</sup>.

고해상도 B-mode 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께(intima-media thickness, IMT)의 측정은 반복적인 시행이 용이하고 비침습적인 장점이 있을 뿐 아니라, 부검을 통한 연구 결과 경동맥 내중막 두께의 차이에 따른 죽상경화증의 정도와 관상동맥질환이 매우 강한 연관성을 보이고 있어<sup>17</sup> 임상연구에서 많이 사용되고 있다. 최근에 국내에서도 송 등이 복막투석환자를 대상으로 하여 염증지표와 경동맥 초음파간의 상관관계에 대해서 이미 보고한 바 있다<sup>18</sup>.

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 치료 하는 것이 말기신부전 환자에 있어 심혈관계 질환의 이환율과 사망률을 감소시킬 것으로 생각되고 있다.

이에 본 연구에서는 송 등이 시행한 연구를 기본으로 하여 복막투석 환자에서 투석 기간이 24개월 이상인 비당뇨병 환자 중 32개월 전에 경동맥 초음파 검사를 시행한 52명과 무작위로 선정된 22명, 총 74명을 대상으로 하여 고해상도 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께와 내중막 면적(calculated intima-media area, cIM area), 플라크의 유무를 측정 하고 동시에 만성 염증 및 감염의 지표(CRP, high sensitivity CRP

[hsCRP], IL-6, *C. pneumoniae*에 대한 IgA 및 IgG 항체)와 영양상태를 조사하여 이들이 심혈관 질환을 일으키는 위험인자가 되는지 알아 보고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2002년 4월 현재 연세대학교 세브란스병원 신장내과에서 24개월 이상 복막투석을 시행 받고 있는 30세 이상 75세 이하의 환자 중 평균 32개월 전에 이미 경동맥 초음파 검사를 시행한 환자 52명과 현재 안정적으로 투석중인 환자 중 22명을 무작위로 선정하였다. 최근 2개월 이내에 전신감염 (발열, 백혈구증다증)이나, 복막투석과 연관된 감염 (출구염증, 복막염)이 있었던 환자와 당뇨병 환자는 제외하였다.

### 2. 연구 방법

#### 가. 임상적 특성 및 생화학적 검사

임상기록을 토대로 연령, 성별, 원인 신질환, 투석기간을 조사하고 신장, 체중, 혈압, 체질량 지수(body mass index)를 조사하였다. 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, 총콜레스테롤 과 중성지방은 효소법을 이용하여 Hitachi 736-40 자동분석기로 측정 하였고, 고밀도지단백 콜레스테롤은 선택적 억제제와 촉진제를 사용한 직접측정법(selective inhibition and direct enzymatic method, Daichii, Tokyo, Japan)으로 측정하였으며 저밀도지단백(LDL)

콜레스테롤은 Friedewald 공식<sup>19</sup> (LDL cholesterol(mg/dL) = total cholesterol (mg/dL) - HDL cholesterol(mg/dL) - triglyceride(mg/dL)/5)을 이용하여 계산 하였다.

#### 나. 염증반응의 지표

만성 염증을 나타내는 지표로 CRP, hsCRP 및 IL-6를 측정하였다. 모든 검사는 경동맥 초음파 검사 당일 12시간 이상 금식한 후 채혈하였고, CRP와 hsCRP는 nephelometry 방법으로, IL-6는 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, Pierce endogen, Rockford, Italy) 방법으로 측정하였다.

#### 다. *Chlamydia pneumoniae* 항체 측정

감염을 나타내는 지표로 *C. pneumoniae*에 대한 IgA와 IgG 항체를 ELISA(Bioclone, Sydney, Australia) 방법으로 측정하였다. Cut-off value(COV)는 양성 대조 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 405nm in duplicate

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

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.

#### 라. 영양상태의 평가

영양상태 평가를 위해서 Detsky 등이 보고한 SGA(subjective global assessment) 방법을 이용하였다<sup>20</sup>. SGA는 체중 감소, 식이 상태, 소화기계 증상 및 환자의 근육과 피하지방의 소실 정도를 바탕으로 정상 영양 상태(A), 경도의 영양실조(B), 중증도의 영양실조(C)로 분류하였다. 본 연구에서는 정상 영양상태 군에 속하는 환자가 많아, B와 C군을 영양실조 군으로 분류하였다.

#### 마. 고해상도 초음파를 이용한 경동맥 내중막 두께, 내중막 면적 및 플라크의 측정

좌, 우 경동맥을 7.5 MHz linear array transducer가 장착된 duplex scanner(Toshiba, Tyoko, Japan)를 사용하여 검사하였다. Carotid bulb에서 0.5-1.0 cm 근위부의 총경동맥의 내중막 두께와 내경지름을 측정하였고, 내중막 두께는 luminal intimal echo의 leading edge와 media-adventitia echo의 leading edge 사이의 거리로 정의하였다. 내경지름은 intima-lumen echo의 near wall의 leading edge와 luminal-intima echo의 far wall 사이의 거리로 정하였다. 검사는 Macintosh IIVx,

QuickImage 24-videoframe grabber card (MASS Microsystems Inc.)와 Panasonic NV-FS90EB(VCR)를 이용하여 분석하였고 심전도를 기록하면서 후기 이완기시 총경동맥의 거리를 image software(National Institute of Health, Research Services Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA)를 사용하여 측정하였다. 플라크가 있는 경우 내중막 두께를 측정하지 않았으며 플라크는 부분적으로 1 mm 이상의 내중막 비후가 있는 경우나 주변 막보다 적어도 100% 이상 막의 비후가 있는 경우로 정의하였다. 경동맥 내중막 면적은  $3.14 \times [(내경지름 / 2 + 내막두께)^2 - (내경지름 / 2)^2]$ 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  $\pm$  표준오차로 나타냈으며 각 군간의 통계학적 비교는 Students' t-test를 이용하였고, 위험인자의 분석에는 로지스틱 회귀 분석과 다중 회귀분석을 이용하였다. IL-6 농도는 비대칭적인 분포를 보여 log 값으로 변환하여 통계에 이용하였다.

### III. 결 과

#### 1. 대상 환자의 임상적 특징

대상 환자는 평균 32개월 (29-36개월) 이전에 경동맥 초음파를 시행한 52명과, 처음 경동맥 초음파 검사를 시행한 22명을 포함하여 총 74명 이었다. 대상 환자의 남녀 비는 35:39 이었으며 평균 연령은  $51.2 \pm 11.0$ 세, 평균 복막투석 기간은  $87.4 \pm 41.8$ 개월, 평균 체질량 지수는  $23.6 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ , 평균 동맥압은  $101.3 \pm 11.7 \text{ mmHg}$ 이었다. 환자의 영양상태를 반영한 SGA상 58명은 정상 영양상태 이었으나 16명은 영양실조상태이었다. 총콜레스테롤은  $181.5 \pm 28.7 \text{ mg/dL}$ , 중성지방은  $144.2 \pm 107.5 \text{ mg/dL}$ , 고밀도지단백 콜레스테롤은  $46.3 \pm 14.9 \text{ mg/dL}$ , 저밀도지단백 콜레스테롤은  $106.4 \pm 30.4 \text{ mg/dL}$ 이었다. CRP는  $0.34 \pm 0.42 \text{ mg/dL}$ (중양값  $0.16 \text{ mg/dL}$ ), hsCRP  $2.53 \pm 4.31 \text{ mg/L}$ (중양값  $0.77 \text{ mg/L}$ ), IL-6  $20.37 \pm 73.89 \text{ pg/mL}$ (중양값  $0.26 \text{ pg/mL}$ ), *C. pneumoniae* 에 대한 IgA 항체가  $1.38 \pm 0.53$ (중양값  $0.92$ ), *C. pneumoniae*에 대한 IgG 항체가  $1.19 \pm 0.77$ (중양값  $0.97$ ) 이었다(Table 1). 경동맥 초음파 소견의 평균값은 경동맥 내중막 두께  $0.77 \pm 0.12 \text{ mm}$ , 내중막 면적  $21.82 \pm 4.80 \text{ mm}^2$ 이었고, 일측성 플라크가 관찰된 환자 19명(25.7%), 양측성 플라크가 관찰된 환자 18명(24.3%)으로 총 37명의 환자에서 경동맥 플라크가 존재하였다(Table 2).

**Table 1.** The clinical and biochemical characteristics of patients (n=74)

Age (years)	51.2±11.0(30-75)
Sex (M:F)	35:39
CAPD duration (months)	87.4±41.8(24-287)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.6±3.1
MAP (mmHg)	101.3±11.7
Cause of ESRD	
Hypertension, n(%)	19(25.7)
Chronic glomerulonephritis, n(%)	27(36.5)
Polycystic kidney disease, n(%)	3(4.1)
Others, n(%)	25(33.8)
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)	0.34±0.42(0.10-2.36)
hsCRP (mg/L)	2.53±4.31(0.17-31.70)
IL-6 (pg/mL)	20.37±73.89(0.1-428.5)
Log IL-6	0.54±0.56(-0.1-2.63)
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(%)	42(56.8)
Positive IgG to Cp, n(%)	40(54.0)

Data are mean±SD or mean±SD(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*.

**Table 2.** The carotid ultrasonographic parameters of patients (n=74)

IMT (mm)	0.79±0.11
cIM area (mm <sup>2</sup> )	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.

## 2. 경동맥 초음파를 2회 실시한 군

### 가. 경동맥 초음파 소견의 변화

평균 32개월 이전에 경동맥 초음파를 실시한 52명의 환자에서 동일한 방법으로 반복하여 측정된 경동맥 내중막 두께의 평균값은  $0.71 \pm 0.02$  mm에서  $0.77 \pm 0.02$  mm로, 내중막 면적의 평균값은  $19.62 \pm 0.76$  mm<sup>2</sup>에서  $22.18 \pm 0.67$  mm<sup>2</sup>로 유의하게 증가하였으며( $p < 0.05$ ), 플라크를 보이는 환자의 비율도 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 (progression)으로, 변화가 없거나 0.1 mm 이상 감소한 환자 20명을 비진행군(no progression)으로 나누었다. 진행군에서 경동맥 내중막 두께의 평균값은  $0.59 \pm 0.09$  mm에서  $0.62 \pm 0.10$  mm로, 경동맥 내중막 면적은  $17.37 \pm 4.16$  mm<sup>2</sup>에서  $24.48 \pm 5.07$  mm<sup>2</sup>로 플라크를 보이는 환자의 비율도 37.5%에서 59.4%로 유의있게 증가하였다( $p < 0.05$ , Table 3)

**Table 3.** Comparison of carotid ultrasonographic parameters between baseline and follow up study

	No progression (n=20)		Progression (n=32)	
	Baseline	Follow up	Baseline	Follow up
IMT (mm)	0.76±0.17	0.73±0.10	0.59±0.09	0.62±0.10*
cIM area (mm <sup>2</sup> )	23.14±5.43	21.48±4.41	17.37±4.16	22.48±5.07*
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.

### 나. 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, 저밀도 지단백 콜레스테롤 간에는 유의한 차이가 없었으나, 고밀도지단백 콜레스테롤은 진행군에서  $41.5 \pm 11.6$  mg/dL로 비진행군의  $50.6 \pm 17.0$  mg/dL보다 유의하게 낮았다( $p < 0.05$ ). 만성 염증 및 감염, 영양상태를 나타내는 지표 중 CRP, hsCRP, IL-6, *C. pneumoniae*에 대한 IgG 항체가, SGA는 두 군간에 차이가 없었으나, log IL-6는 진행군에서  $0.90 \pm 0.69$ 로 비진행군의  $0.26 \pm 0.34$ 보다 유의하게 높았으며( $p < 0.05$ ), *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체도 진행군에서  $1.14 \pm 0.60$ 으로 비진행군의  $0.77 \pm 0.32$ 보다 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ). 진행군에서 *C.*

*pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 양성인 환자의 비율도 유의하게 높았다 (62.5% vs. 35.0%,  $p < 0.05$ , Table 3).

**Table 4.** Comparison of clinical and biochemical characteristics according to changes in intima-media thickness

	No progression (n=20)	Progression (n=32)	<i>p</i> -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 <sup>2</sup> )	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±0.034	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
Malnutrition, n(%)	8(40.0)	7(21.9)	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*.

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 항체가가 높은 경우(OR=8.24,  $p=0.018$ )에 경동맥 내중막 두께가 증가하는 위험도가 유의있게 높았으며, 고밀도지단백 콜레스테롤 또한 경동맥 내중막 두께의 변화에 유의한 독립인자이었다(OR=0.89,  $p=0.026$ , Table 4).

**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

HDL cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; Cp, *Chlamydia pneumoniae*.

### 3. 전체 환자군

#### 가. 경동맥 내중막 두께에 영향을 미치는 인자

경동맥 내중막 두께와 상관관계를 보이는 인자들을 알아보기 위해 Pearson 상관분석을 시행한 결과 연령, 혈색소, 헤마토크릿, 저밀도 지단백 콜레스테롤, CRP, log IL-6, *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가가 경동맥 내중막 두께와 유의한 상관관계에 있었다(Table 6). 다중 회귀 분석 결과 이들 중 log IL-6와 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가가 경동맥 내중막 두께에 독립적으로 영향을 미치는 인자이었다( $p < 0.05$ , Table 7). 경동맥 내중막 두께는 log IL-6( $r = 0.348$ ,  $p < 0.05$ , Figure 1)와 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가와 유의한 양의 상관관계를 보였고 ( $r = 0.293$ ,  $p < 0.05$ , Figure 2), 경동맥 내중막 두께와 CRP는 양의 상관관계를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

**Table 6.** Pearson correlation between intima-media thickness and variables

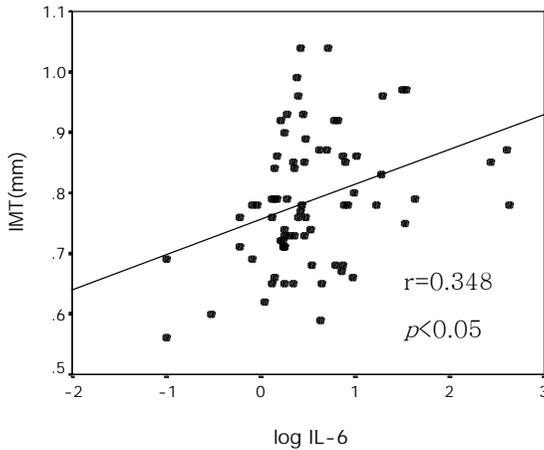
	<i>r</i>	<i>p</i> -value
Age	0.268	0.021
Hemoglobin	0.288	0.013
Hematocrit	0.280	0.016
LDL cholesterol	0.282	0.015
CRP	0.303	0.009
Log IL-6	0.348	0.002
Cp IgA titer	0.293	0.011

LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; Cp, *Chlamydia pneumoniae*.

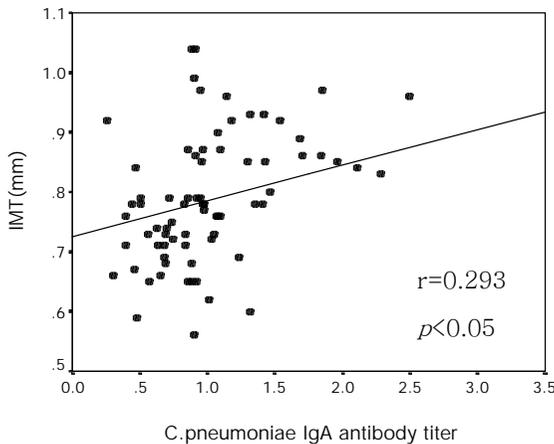
**Table 7.** Results of multiple regression analysis for the determinants of the independent factors affecting carotid intima-media thickness

Multiple R=0.566	$\beta$	$p$ -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

LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; Cp, *Chlamydia pneumoniae*.



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



**Figure 2.** Correlation between Cp IgA antibody titer and IMT. IMT showed a significant positive correlation with serum Cp Ig A antibody titer.

## 나. IL-6 농도에 따른 임상 및 생화학적 지표의 비교

대상 환자를 IL-6 농도에 따라 가장 낮은 군 (1군, IL-6  $\leq$  1.5 pg/mL), 중간군 (2군, 1.5 < IL-6  $\leq$  3.0 pg/mL), 가장 높은 군 (3군, IL-6 > 3.0 pg/mL)으로 나누어서 비교하였다. 연령, 성별, 투석기간, 체질량 지수, 평균 동맥압, 혈청 알부민, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤, *C. pneumoniae*에 대한 IgG 항체가는 세 군간에 유의한 차이가 없었으며, *C. pneumoniae*에 대한 IgA와 IgG 항체 양성률, 경동맥 내중막 면적 및 플라크의 유무, 영양실조의 비율 또한 세 군간에 유의한 차이가 없었다. CRP, hsCRP, *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가는 1군에 비해 3군에서 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나, 경동맥 내중막 두께는 1군에서  $0.73 \pm 0.08$  mm, 2군에서  $0.80 \pm 0.11$  mm, 3군에서  $0.82 \pm 0.11$  mm로 IL-6 농도가 높은 군에서 유의하게 두꺼워져 있었으며( $p < 0.05$ ), 고밀도지단백 콜레스테롤은 1군에서  $52.6 \pm 13.7$  mg/dL, 2군에서  $46.6 \pm 14.1$  mg/dL, 3군에서  $40.8 \pm 14.9$  mg/dL로 1군에 비해 3군에서 유의하게 낮았다( $p < 0.05$ , Table 5).

**Table 8.** Comparison of clinical and biochemical characteristics according to IL-6 concentration

	Group 1 (n=17)	Group 2 (n=28)	Group 3 (n=29)
Mean IL-6 (pg/mL)	0.96±0.48	2.22±0.46	49.26±113.18
Age (years)	48.9±12.0	52.1±10.2	52.3±11.0
Sex (M:F)	4:13	18:10	13:16
CAPD duration (months)	72.0±39.7	99.5±43.22	87.9±39.6
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.2±2.7	23.5±2.9	24.1±3.4
MAP (mmHg)	103.0±12.0	101.0±12.4	100.1±11.0
IMT (mm)	0.73±0.08	0.80±0.11*	0.82±0.11*
cIM area (mm <sup>2</sup> )	20.65±4.15	23.16±5.57	21.43±4.80
Presence of plaque, n(%)	7(41.2)	17(60.7)	13(44.8)
Hemoglobin (g/dL)	10.0±1.4	10.4±1.4	10.4±1.1
Hematocrit (%)	30.3±5.0	31.5±4.4	30.3±3.2
Albumin (g/dL)	3.4±0.4	3.3±0.5	3.4±0.4
Total cholesterol (mg/dL)	181.5±29.7	177.1±21.7	185.6±33.8
Triglyceride (mg/dL)	114.4±48.7	146.5±110.9	165.3±132.7
HDL cholesterol (mg/dL)	52.6±13.7	46.6±14.1	40.8±14.9*
LDL cholesterol (mg/dL)	105.7±26.4	101.2±21.0	111.8±39.8
CRP (mg/dL)	0.19±0.13	0.33±0.29	0.47±0.60
hsCRP (mg/L)	1.67±2.03	2.90±3.21	2.84±6.19
Cp IgA antibody titer	1.00±0.37	1.00±0.59	1.10±0.59
Cp IgG antibody titer	1.12±0.58	1.37±1.03	1.06±0.57
Positive IgA to Cp n,(%)	5(29.4)	8(28.6)	10(34.5)
Positive IgG to Cp n,(%)	9(53.0)	13(46.4)	8(27.6)
Malnutrition, n(%)	1(5.8)	9(32.1)	6(20.7)

Data are mean±SD.

IL-6, interleukin-6; CAPD, continuous ambulatory peritonea dialysis; MAP, mean arterial pressure; IMT, intima-media thickness; cIM area, calculated intima-media area; HDL cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; Cp, *Chlamydia pneumoniae*.

\*:  $p < 0.05$  vs. group 1.

#### 다. *Chlamydia pneumoniae*에 대한 IgA 항체 양성여부에 따른 임상 및 생화학적 지표의 비교

*C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체 양성여부에 따라 환자를 2군으로 분류하였다. 항체 양성을 보이는 환자와 음성을 보이는 환자들의 연령, 성별, 체질량 지수, 평균 동맥압, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤 간에는 유의한 차이가 없었다. 총콜레스테롤은 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 양성인 군에서  $170.1 \pm 28.2$  mg/dL로 음성인 군의  $190.5 \pm 26.2$  mg/dL보다 유의하게 높았고( $p < 0.05$ ), 저밀도지단백 콜레스테롤 또한 항체가 양성인 군에서  $117.2 \pm 25.9$  mg/dL로 음성인 군의  $92.1 \pm 30.4$  mg/dL보다 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ). *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 양성인 군에서 혈청 알부민은  $3.2 \pm 0.4$  g/dL로 음성인 군의  $3.5 \pm 0.5$  g/dL보다 유의하게 낮았다( $p < 0.05$ ). *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 양성인 군에서 염증 지표인 hsCRP, IL-6, log IL-6는 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 경동맥 내중막 초음파 소견상 내중막 두께는 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 양성인 군에서  $0.82 \pm 0.11$  mm로 음성인 군의  $1.74 \pm 0.88$  mm보다 유의하게 높았 으나( $p < 0.05$ ), 내중막 면적과 플라크 유무에는 차이가 없었다(Table 6).

**Table 9.** Comparison of clinical and biochemical characteristics according to *Chlamydia pneumoniae* IgA seropositivity

	IgA seropositivity		<i>p</i> -value
	Negative (n=32)	Positive (n=42)	
Age (years)	50.8±11.1	51.6±11.1	NS
Sex (M:F)	14:18	21:21	NS
CAPD duration (months)	97.9±43.9	79.5±38.8	NS
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.3±3.2	23.8±3.0	NS
MAP (mmHg)	99.5±11.4	102.6±11.8	NS
IMT (mm)	0.82±0.11	1.74±0.88	0.001
CIM area (mm <sup>2</sup> )	21.21±4.96	22.28±4.69	NS
Presence of plaque, n(%)	18(56.3)	19(45.2)	NS
Albumin (g/dL)	3.5±0.5	3.2±0.4	0.043
Total cholesterol (mg/dL)	170.1±28.2	190.5±26.2	0.002
Triglyceride (mg/dL)	166.6±150.5	127.2±52.3	NS
HDL cholesterol (mg/dL)	44.7±14.7	47.5±15.1	NS
LDL cholesterol (mg/dL)	92.1±30.4	117.2±25.9	0.001
hsCRP (mg/L)	2.93±5.78	2.22±2.77	NS
IL-6 (pg/mL)	18.27±71.03	21.95±76.82	NS
Log IL-6	0.53±0.71	0.56±0.56	NS
Malnutrition, n(%)	8(25.0)	8(19.0)	NS

Data are mean±SD.

CAPD, continuous ambulatory peritonea dialysis; MAP, mean arterial pressure; IMT, intima-media thickness; CIM area, calculated intima-media area; HDL cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin 6.

#### IV. 고 찰

말기신부전 환자에서 죽상경화증을 일으키는 위험 인자에 대한 연구는 많이 있었으며 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증 등의 위험 인자가 밝혀져 왔고<sup>3</sup> 이들을 조절함으로써 죽상경화증을 예방하고 심혈관계 질환으로 인한 사망률을 감소시키려는 노력들이 진행되어 왔다. 그러나, 이러한 노력에도 불구하고 말기신부전 환자에서 관상동맥 질환의 유병률은 40%정도로 아직도 높으며<sup>21</sup>, 특히 죽상경화증의 기본 병태생리가 염증성 반응이라는 점에서 바이러스나 세균감염이 병인 기전에 관련되어 있다는 연구 결과들이 보고되고 있다<sup>22-25</sup>. 고해상도 B-mode 초음파를 이용하여 경동맥의 내중막 두께와 내중막 면적 및 플라크를 측정하는 것은 심혈관 질환의 발생을 예측하는데 유용한 검사로 알려져 있고 부검을 통한 연구에서도 관상동맥 질환과 높은 연관성을 보이고 있으며<sup>17</sup>, 구조적 변화를 정량화 할 수 있고 반복적으로 측정 가능하므로 최근 말기신부전 환자에서 심혈관 질환을 예측하는데 좋은 방법으로 인식되고 있다<sup>26</sup>.

본 연구는 복막투석 환자만을 대상으로 하여 경동맥 초음파 소견과 만성 염증 및 감염을 나타내는 지표(CRP, hsCRP, IL-6, *C. pneumoniae* 에 대한 IgA 및 IgG 항체)의 관계를 단면적으로 조사하고, 경동맥 초음파 소견의 변화와 이에 영향을 미치는 인자를 분석하였으며, 아울러 전체환자를 대상으로, IL-6 농도와 *C. pneumoniae* 에 대한 IgA 항체

양성여부에 따라 분류하여 이에 영향을 미치는 인자를 분석하였다.

본 연구에서는 log IL-6 농도가 높을수록 경동맥 내중막 두께가 증가할 위험도가 유의하게 증가하였으며, log IL-6가 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 연구 결과들이 나오고 있으며, Yudkin 등은 IL-6가 내피세포의 기능 및 응고기전에 영향을 미칠 수 있다고 보고하였고<sup>27</sup> 동물실험에서도 합성 IL-6의 투여로 조기 죽상 경화증이 악화됨을 보고하였다<sup>28</sup>. 최근의 대규모 임상시험에서 IL-6의 증가가 일반인의 심근경색 및 심혈관계 질환에 의한 사망을 예측함이 보고되었다<sup>29-30</sup>.

*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 감염후에 항체가는 서서히 감소한다<sup>31</sup>. Saikku 등은 *C. pneumniae* 감염은 심혈관계 질환의 발생을 예측하는 의미있는 독립인자이며<sup>31</sup>, *C. pneumniae*에 대한 IgA 항체가와 사망률이 밀접한 연관성이 있음을 보고하였다.

본 연구에서는 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가가 높을수록 경동맥 내중막 두께가 유의하게 증가하였으며, Pearson 상관분석상 경동맥 내중막 두께와 log IL-6, CRP, *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 사이에 양의 상관관계를 보이는 경향이 있었고, log IL-6와 *C.*

*pneumoniae*에 대한 IgA 항체가와 경동맥 내중막 두께 사이에 독립적인 연관성을 보였다. 이러한 결과로 지속적인 *C. pneumoniae* 감염이 IL-6 생성을 자극하여 죽상경화증을 가속화 시킴을 예측할 수 있다. 실제로 *C. pneumoniae*의 비세포 구성 요소는 강력한 IL-6 생성의 자극인자이며<sup>32</sup>, 급성 심근경색 환자에서 IL-6와 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체사이에 강한 연관성이 있음이 이미 알려져 있고<sup>33</sup>, 말기신부전 환자에서 죽상경화증과 *C. pneumoniae*에 대한 항체 양성이 관련이 있음이 보고되고 있다<sup>15,34</sup>. 최근 Haubitz 등은 복막투석 환자에 있어 *C. pneumoniae*에 대한 항체 양성이 관상동맥 질환의 유병률 증가 및 생존률 감소와 관계되어 있음을 보고하였다<sup>16</sup>. 즉, 지속적인 *C. pneumoniae* 감염은 만성 염증 반응을 일으키고 이는 말기 신부전 환자에서 죽상경화증을 가속화시킬 것이라고 생각할 수 있다.

말기신부전 환자에서 혈청 알부민 농도는 영양상태를 반영하는 지표로 저알부민혈증(3.5g/dL 이하)을 보이는 투석환자의 사망률은 정상 알부민 혈증을 가진 환자보다 18배 이상 증가하는 것으로 보고되고 있다<sup>35-36</sup>. 혈청 알부민 농도는 단백질 섭취량뿐만 아니라 다른 비영양학적 요인에 의해 좌우되는데 특히 체내 염증반응이 있는 경우 음성으로 반응하는 급성기 반응물질(acute phase reactant)이어서 혈중농도가 급격히 감소할 수 있다. 실제 투석 환자들에서 전신성 염증반응(systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 현상으로 IL-6나 TNF- $\alpha$ 와 같은 사이토카인의 분비가 증가될 수 있고 이러한 사이토카인의

영향으로 식욕감소와 아울러 체내 단백분해가 촉진되어 저알부민혈증과 영양실조로 진행할 수 있다<sup>37</sup>. Bologna 등은 혈액투석 환자에서 IL-6 농도가 저알부민혈증을 초래함을 보고하였다<sup>10</sup>. 합성 IL-6 투여로 혈청 알부민이 감소하고, IL-6 주입 동물에서 근소모 증후군(muscle wasting syndrome)이 발생<sup>37</sup>하는 것으로 미루어 보아 말기신부전 환자에서 IL-6가 영양실조의 매개 물질임을 추측할 수 있다. 즉 영양실조와 죽상경화증의 가속화는 IL-6의 증가와 관련되어 있으며 이는 말기신부전 환자에서 이러한 사이토카인이 영양실조, 만성 염증반응, 그리고 죽상경화증의 악순환(malnutrition, inflammation and atherosclerosis, MIA syndrome)에 중추적 역할을 한다고 할 수 있다<sup>38</sup>.

본 연구에서 IL-6 농도와 혈청 알부민, SGA 사이에 유의한 상관성은 보이지 않았지만, *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 양성인 군에서 통계적으로 유의하게 혈청 알부민이 낮았다. 이는 저알부민혈증이 *C. pneumoniae*에 대한 전신성 염증반응의 결과로 인한 것이고 저알부민혈증이 죽상경화증의 진행에 영향을 미치는 요인임을 간접적으로 제시한다고 할 수 있을 것이다.

본 연구결과의 해석에 있어 다음의 몇 가지 사항을 고려해야 한다. 첫째 경동맥 초음파 시행시 1회의 혈액 검사만을 시행하였기 때문에 IL-6나 *C. pneumoniae*에 대한 항체가의 시간변화에 따른 변동을 반영하지는 못하고, 둘째 대상환자가 74명으로 비교적 소규모의 단면적인 연구였다는 점이다. 또한 경동맥 초음파 시행에 있어 발생할 수 있는

측정 오차등의 문제점을 고려하여야 되겠다.

요약하면 복막투석 환자에 있어 혈청 내 log IL-6와 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 높을수록 경동맥 내중막 두께의 증가 위험도가 유의하게 높았고, Pearson 상관분석상 경동맥 내중막 두께와 log IL-6, CRP, *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 사이에 양의 상관관계를 보였다. 또한 다중 회귀분석 결과상 log IL-6와 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 경동맥 내중막 두께에 영향을 미치는 독립적인 인자이었다. 이는 복막투석 환자들에서 지속적인 *C. pneumoniae* 감염이 IL-6의 증가에 영향을 미치고 경동맥 죽상 경화증의 진행에 관여하는 중요한 원인이 될 수 있다는 가설을 뒷받침해 준다. 또한 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가 양성인 군에서 통계적으로 유의한 혈청 알부민의 감소를 보였다. 이를 통해 *C. pneumoniae* 감염이 전구 싸이토 카인인 IL-6의 생성을 촉진하고 이는 말기신부전 환자에서 MIA syndrome에 중추적 역할을 한다는 가설을 뒷받침 할 수 있다. 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.

## V. 결 론

안정적으로 복막투석을 시행 받고 있는 환자 중 기본 경동맥 초음파를 시행한 52명, 처음 경동맥 초음파 검사를 시행한 22명, 총 74명을 대상으로 염증반응과 *C. pneumoniae* 감염 및 영양상태 등에 대한 단면적인 연구를 시행하여 경동맥 초음파를 반복한 환자들에서는 경동맥 내중막 두께의 변화에 영향을 미치는 임상적 및 생화학적인 지표를 분석하였다.. 74명의 전체 환자들에서는 경동맥 내중막 두께에 영향을 미치는 독립적인 지표들을 분석하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 본 연구 시행 32개월 이전에 경동맥 초음파를 실시한 52명의 환자에서 다시 측정한 경동맥 내중막 두께와 내중막 면적의 평균값은 유의하게 증가하였으며, 플라크를 보이는 환자의 비율도 유의하게 증가하였다.
2. 기본 경동맥 초음파를 시행한 환자를 경동맥 내중막 두께의 증가를 보인 32명의 환자와 감소를 보인 20명의 환자로 나누어 비교 분석한 결과 경동맥 두께의 증가를 보인 환자에서 log IL-6, *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가는 유의하게 높았으며, 고밀도지단백 콜레스테롤은 경동맥 두께의 증가를 보인 환자에서 유의하게 낮았다.
3. 다중 회귀분석 결과 log IL-6와 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체가가 경동맥 내중막 두께에 독립적으로 영향을 미치는 인자이었다.

4. 대상 환자를 IL-6 농도에 따라 3군(1군, IL-6  $\leq$  1.5 pg/mL, 2군, 1.5 < IL-6  $\leq$  3.0 pg/mL, 3군, IL-6 >3.0 pg/mL)으로 나누어서 비교 하였을 때 경동맥 내중막 두께는 1군에 비해 2군과 3군에서 유의하게 두꺼워져 있었으며 고밀도지단백 콜레스테롤은 1군에 비해 3군에서 유의 하게 낮았다.

5. 대상 환자를 *C. pneumoniae*에 대한 IgA 항체 양성여부에 따라 나누었을 때 항체가 양성인 군에서 혈청 알부민은 유의하게 낮았으며, 경동맥 내중막 두께, 총콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤은 유의하게 높았다.

이상의 결과로 지속적인 *C. pneumoniae* 감염이 전구 싸이토카인인 IL-6의 생성에 작용하고, 이는 말기 신부전환자에서 영양실조, 만성 염증 반응, 그리고 MIA syndrome에 중추적 역할을 함을 알 수 있었다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 하여 말기 신부전 환자에서 만성 염증 및 감염이 죽상경화증을 악화시키는 기전에 대한 추가 연구가 필요할 것이며, 이런 위험인자를 조기에 발견하여 적극적인 예방을 하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Iseki K, Kawazone N, Osaw K, Fukiyama K. Survival analysis of dialysis patients in Okinawa, Japan (1971-1990). *Kidney Int* 1993;43(2):404-9.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32[suppl 5]:S112-9
3. Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992;19:505-13.
4. Parfrey PS, Harnett JD. Long term cardiac morbidity and mortality during dialysis therapy. *Adv Nephrol* 1994;23:311-30.
5. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: Anew paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35:S117-31.
6. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulsen F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55(5):1899-911.
7. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol*

Dial Transplant 1999;14(8):1956-60.

8. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55(2):648-58.

9. Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, et al. Serum C-reactive protein : a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998;18(4):387-94.

10. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (1):107-14.

11. 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* 1998;31(1):93-100.

12. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1143-52.

13. 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* 2002;39(2):274-82.

14. Strachan D, Carrington D, Mendall MA, Butland BK, Yarnell JW, Sweetland PM, et al. Relation of Helicobacter pylori infection to 13-year mortality and incident ischemic heart disease in the caerphilly prospective heart disease study. *Circulation* 1998;98 (13):1286-90.
15. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens* 2000;18(9):1207-13.
16. 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* 2001;16(10):809-15.
17. Mitchell JRA, Schwartz JC. Relationship between arterial disease in different sites: A study of the aorta and coronary, carotid and iliac arteries. *BMJ* 1962;5288:1293-301.
18. 송현용, 송영수, 안철우, 강신욱, 최규현, 하성규, 이현철, 이호영, 한대석. 지속성 외래 복막투석 환자에서 염증지표와 고해상도 B-모드 경동맥 초음파 소견의 연관성에 관한 연구. *대한신장학회지* 2002;21(2):285-94.
19. Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifugation. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

20. Detsky AS, Mclaugulin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, MEndelson RA, et al. What is subjective global assessment? JPEN 1987;11(1):8-13.
21. U.S renal data system. Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1992;20[suppl 2]:S32-8.
22. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, et al. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988;2:983-6.
23. 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 1992;268:68-72.
24. 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 1993;87:1130-4.
25. 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 cardio-

vascular risk factors. *BMJ* 1995;311(7007):711-4.

26. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.

27. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Ali VM. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-14.

28. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2364-7.

29. 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* 2000;101:1767-72.

30. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WHJ, et al. Association of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106:506-12.

31. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmaki 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.

32. Neata MG, Selzman CH, Kullberg BJ, Galama JMD, Weinberg A, Stalenhof AFH, et al. Acellular components of *Chlamydia pneumoniae* stimulate cytokine production in human blood mononuclear cells. *Eur J Immunol* 2000;30:541-9.

33. Mazzoli S, Tofani N, Fantini A, 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.

34. 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* 1999;55:2531-2.

35. U.S renal data system. Patient mortality and survival. *Am J Kidney Dis* 1996;28:S79-92.

36. U.S renal data system. Patient mortality and survival. *Am J Kidney Dis* 1995;26:S69-84.

37. Tsujinaka T, Fujita J, Ebisuri C, Yano M, Kominami E, Suzuki K, et al. Interleukin-6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin-6 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996;97:244-9.

38. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J.

Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:953-60.

Abstract

Association between Interleukin-6, *Chlamydia pneumoniae*  
Antibody Titer and Carotid Atherosclerosis  
in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients

Hyun Jin Kim

*Department of Medicine*

*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Dae Suk Han)

In end stage renal disease(ESRD) patients, the annual mortality rate due to cardiovascular disease is 10 to 20 fold higher than that of the general population. Therefore, much recent interest have been focused on the association between the non-traditional risk factors such as chronic inflammation, infection and the increased mortality rate due to cardiovascular disease in ESRD patients. *Chlamydia pneumoniae*(*C. pneumoniae*) infection has been reported as a significant contributing factor in the development of atherosclerosis; it may directly infect the vessel wall and induce inflammatory mediators such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis

factor(TNF).

This study was performed to investigate whether the chronic inflammation and *C.pneumoniae* infection play important role in the change of the carotid artery intima-media thickness(IMT), calculated intima-media area(cIM area), and prevalence of plaque in patients with the ESRD.

Seventy four stable patients undergoing chronic ambulatory peritoneal dialysis were enrolled in the study. We measured intima-media thickness by using non-invasive B-mode ultrasonography. IL-6 and *C. pneumoniae* antibodies were assessed by ELISA.

Significant increase in carotid IMT( $0.71 \pm 0.02$  to  $0.77 \pm 0.02$  mm,  $p < 0.05$ ), cIM area( $19.62 \pm 0.76$  to  $22.18 \pm 0.67$  mm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ), prevalence of plaque(36.5% to 57.7%,  $p < 0.05$ ) were observed in the group of 52 patients who have had basic carotid ultrasonography 32 months prior to this study. The patients were divided into 2 groups according to IMT changes over 32 months: 20 patients who revealed an increase in the IMT more than 0.1 mm(progressors) and 32 patients showing no change or a decrease in the IMT more than 0.1 mm(nonprogressors). Log IL-6 level was significantly higher in progressors compared to nonprogressors( $4.20 \pm 5.13$  vs.  $1.44 \pm 0.58$  pg/mL,  $p < 0.05$ ). *C. pneumoniae* IgA antibody titer was

significantly higher in progressors compared to non-progressors( $1.14 \pm 0.60$  vs.  $0.77 \pm 0.32$ ,  $p < 0.05$ ). HDL-cholesterol was significantly lower in progressors compared to nonprogressors( $41.5 \pm 11.6$  vs.  $50.6 \pm 17.0$  mg/dL,  $p < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that elevated log IL-6(OR=4.77,  $p=0.036$ ) and *C. pneumoniae* IgA antibody titer(OR=8.24,  $p=0.018$ ) were independent factors adversely affecting change of IMT.

Stepwise multiple regression analysis in entire patients showed that both log IL-6 and *C. pneumoniae* IgA antibody titer were independent factors affecting carotid IMT. According to IL-6 concentration, all patients were grouped into 3 groups : group 1, IL-6  $\leq 1.5$  pg/mL, group 2,  $1.5 < \text{IL-6} \leq 3.0$  pg/mL, group 3, IL-6  $> 3.0$  pg/mL. IMT was significantly thicker in group 2 and group 3 patients compared to those of group 1( $0.73 \pm 0.08$ ,  $0.80 \pm 0.11$ ,  $0.82 \pm 0.11$  mm,  $p < 0.05$ ). Carotid IMT was significantly thicker in patients with positive *C. pneumoniae* IgA antibody titer( $1.74 \pm 0.88$  vs.  $0.82 \pm 0.11$  mm,  $p < 0.05$ ). Serum albumin was significantly lower in patients with positive *C. pneumoniae* IgA antibody titer( $3.24 \pm 0.41$  vs.  $3.46 \pm 0.50$  g/dL,  $p < 0.05$ ) compared to those with negative IgA titer.

Our results suggest that *C. pneumoniae* infection associated with the production of proinflammatory cytokaine(IL-6) play a key role in

malnutrition, inflammation and atherosclerosis(MIA syndrome) of ESRD patients. However, further large scale studies are needed to better elucidate underlying mechanisms that accelerate atherosclerosis in ESRD patients.

---

Key words : Interleukin-6(IL-6), *Chlamydia pneumoniae* antibody, carotid atherosclerosis, continuous ambulatory peritoneal dialysis.