

류마티스 관절염과 동맥 경화

연세대학교 의과대학 내과학교실

박용범 · 이수곤

=Abstract=

Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis

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

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Recently, inflammation has emerged as an important pathogenic mechanism of atherosclerosis. Inflammation has a role in both the initiation and the progression of atherosclerosis and anti-inflammatory agents may have a role in the prevention of cardiovascular disease. C-reactive protein (CRP) is an acute-phase reactant that is a sensitive marker for underlying systemic inflammation. Elevated plasma concentrations of CRP have been reported in patients with acute ischemia or myocardial infarction. Prospective studies indicate that baseline levels of CRP are associated with increased risk of myocardial infarction and stroke among apparently healthy individuals and those with symptomatic angina pectoris or prior myocardial infarction. Furthermore, the value of high-sensitivity testing for CRP appears to be additive to that of total and HDL-cholesterol for cardiovascular risk prediction.

The data demonstrating associations between inflammation markers and cardiovascular disease (CVD) have been based on patients without apparent chronic inflammatory conditions. Therefore, it is logical to investigate if the same implications hold among patients with chronic inflammation as an underlying disease. Rheumatoid arthritis is a typical chronic inflammatory disease and CRP well reflects on the disease activity of RA.

A number of studies have suggested increased cardiovascular disease and mortality among patients with rheumatoid arthritis. As a potential underlying mechanism for this observation, we have recently shown active untreated RA is associated with an adverse lipid profile that is conventionally accepted as a risk factor for cardiovascular disease. In a subsequent prospective inception cohort study, we have shown the adverse lipid profile can be improved to an extent that is clinically meaningful by effectively treating RA without using a lipid-lowering agent. Our data indicate that better control of rheumatoid arthritis is associated with a better lipid profile that may reduce the risk of cardiovascular disease.

We also found morphologic and functional evidence of subclinical accelerated atherosclerosis in patients with RA. We have shown that RA patients had increased intima-media thickness (IMT) of carotid artery and there is decreased vascular endothelial function in patients with RA. The degree of inflammation is well correlated with IMT and endothelial dysfunction in RA patients.

In conclusion, RA patients have risk for accelerated atherosclerosis, which may be associated with the inflammation of RA.

서 론

염증 (inflammation)과 동맥경화 (atherosclerosis)는 일견 서로 공통점이 없는 현상인 듯 보이지만, 최근에는 '동맥경화는 염증성 질환 (inflammatory disease)이다'라는 견해가 정설로 자리잡을 만큼 매우 중요한 연구분야가 되었다. 여러 연구들에 의해 염증은 동맥경화의 시초 (initiation)과 진전 (propagation)에 있어 매우 중요한 역할을 함을 알게 되었다¹⁻³⁾. 본 소고에서는 대표적인 만성 관절 질환인 류마티스 관절염 모델에서 염증과 동맥경화와의 연관성에 대한 연구결과를 소개하고자 한다.

염증과 동맥경화

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 반 (plaque)을 형성한다. 좀 더 진행하면 혈관내강을 좁게하여 혈류의 흐름에 장애를 초래한다. 이러한 진행된 동맥경화 병변 (advanced atherosclerotic lesion)이 터지면 상해 (injury)에 대한 반응 (response)으로 혈소판 등이 붙어 갑자기 혈전이 생겨 혈관을 막게되며, 그 원위부는 피가 통하지 않아 허혈 (ischemia)이나 경색 (infarction)을 경험하게 된다. 그동안 동맥경화의 가장 주요한 위험인자는 고콜레스테롤 혈증과 고 LDL-콜레스테롤로 알려져 왔다. 그런데 생활습관의 변화와 콜레스테롤을 감소시키는 여러 약물의 개발에도 불구하고, 전세계적으로 심혈관계 질환은 계속해서 가장 주요한 사망원인을 차지하고 있다. 또한, 심혈관계 질환을 가진 환자의 약 50%에서만이 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 (macrophage), T 림프구 등이 알려져 있다. Ross는 동맥경화를 염증성질환이라 규정하면서, 다음의 4단계로 진행된다고 설명하였다¹⁾. 먼저, 혈관내피세포의 기능부전 (endothelial dysfunction)이 있고, 뒤이어 fatty-streak 형성, 그 후 진행되어 복합 죽상병변

(advanced complicated atheroma lesion)이 생기며, 마지막으로 fibrous capsule로 둘러싸인 판 (plaque)이 형성된다.

동맥경화는 혈관내피세포의 기능부전 (vascular endothelial dysfunction)에서부터 시작된다. 혈관 내피세포의 기능을 떨어뜨리는 원인으로는 oxidized LDL, free radical, 고혈압, 당뇨, 고호모시스테인혈증 (elevated homocysteinemia), chlamydia, herpes virus 등과 같은 microorganism 등이 알려져 있다. 혈관 내피세포의 기능이 떨어지게 되면, 지단백 (lipoprotein)이나 다른 혈청 단백질에 대해 endothelial permeability가 증가되고, leukocyte adhesion molecule (L-selectin) 등과 E-selectin, P-selection 같은 endothelial adhesion molecule 등이 up-regulation되며, oxidized LDL, IL-8 등에 의해 백혈구가 동맥벽으로 이동하게 된다. 다음 단계는 fatty-streak formation인데, fatty-streak은 처음에는 지방을 함유한 단핵세포와 foamy 세포, T 세포 등으로 구성되는데, 후에 많은 smooth-muscle 세포들이 PDGF (platelet-derived growth factor) 등에 의해 이동하여 묻치고, 이에 혈소판 등이 붙어 응집하게 된다. Fatty streak이 중간 또는 진행된 병변으로 발전하게 되면 fibrous-cap을 형성하며 혈관내로 불룩하게 튀어나오게 된다. 이는 일종의 상해에 대한 치유 (healing) 또는 섬유화 반응 (fibrous response)이다. Fibrous cap은 백혈구, 지방, debris 등을 덮는데, 대식세포가 더욱 침착하고, smooth muscle 세포, T 세포 등이 증식한다. 이 병변의 중간에 괴사 부분이 생기는데, 이는 apoptosis와 necrosis, 증가된 단백질분해 효소 활성화 (activated proteolytic enzyme), 지방 축적의 결과이다. 더 나아가 fibrous cap이 터지거나, 꺾양이 생기면 갑작스레 혈전이 생긴다. 일반적으로 fibrous cap의 얇은 부위에서 시작되는데, 대식세포, T 세포의 계속된 유입과 활성화에 의해 유리된 metalloproteinase나 단백질분해 효소에 의한 것으로 알려져 있다. 최근에는 atherosclerotic plaque의 rupture에 관여하는 세포로 류마티스 관절염에서 관찰되는 CD4+CD28-T cell이 관여할 것이라는 흥미로운 보고가 있다^{5,6)}.

C-reactive protein (CRP)와 심혈관계 질환의 위험 (cardiovascular risk)

CRP는 전신적 염증 (systemic inflammation)의 매우

예민한 표지자로서 신체내의 염증을 잘 반영해주는 검사 사실 수치이다. 염증의 표지자인 CRP와 심혈관계 질환의 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 예견할 수 있으며¹², total cholesterol 농도와 total cholesterol /HDL-cholesterol 비가 높고 낮음에 관련 없이 심혈관계 위험을 예측할 수 있는 지표로 사용할 수 있음이 알려졌다¹³. 이는 인체내의 염증과 동맥경화 사이에 매우 중요한 연관성이 있음을 보여주는 결과이다. 그런데 이러한 CRP와 cardiovascular risk의 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

류마티스 관절염은 대표적인 만성 염증성 관절염으로 그 이환율은 인구의 1%로 추산되는 질환이다. 주병변은 관절내 활막의 만성적인 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 관절외 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), 가장 흔한 사망원인이 심혈관계 질환임이 밝혀졌다¹⁸⁻²¹. 류마티스 관절염에서 심혈관계 질환의 위험이 높은 이유로는 치료약물의 부작용, 환자의 운동능력 감소, 혈중 지질 변화, 과호모시스테인혈증²², 혈전 인자의 상승 (fibrinogen, vWF, d-dimer)²³ 등이 보고되었고, 그 외 염증성 기전²⁴들이 존재한다는 증거들이 보고되고 있다.

저자들은 류마티스 관절염 환자에서 심혈관계 위험이 높다는 역학적 관찰에서 출발해 류마티스 관절염 모델에서 염증과 동맥경화와의 연관을 증명해 보고자 일련

의 연구들을 수행해 왔다. 먼저 수행했던 연구는 염증이 혈중 지질에 어떤 영향을 미치는 지, 치료받지 않은 활동성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 연구였다²⁵. 이들 환자에서 정상인에 비해 동맥경화의 보호 인자로 알려진 지단백인 HDL-cholesterol과 apolipoprotein A1 (apo A1)의 농도가 유의하게 낮았고, 반면 동맥 경화의 위험인자인 total cholesterol/HDL-cholesterol, LDL-cholesterol/HDL-cholesterol, apolipoprotein B (apo B) /apo A1 등의 비와 Lp (a)의 농도가 높았다. 급성 염증성 물질인 CRP, ESR과 HDL-cholesterol, apo A1 사이에는 매우 의미있는 음의 상관관계를 보여, 류마티스 관절염의 염증이 HDL-cholesterol과 apo A1의 농도에 영향을 주는 것을 발견하였다. 같은 시기 동물실험 모델에서도 염증이 생체내에서 HDL-cholesterol과 apo A1 농도를 감소시키는 입증되었다^{26, 27}.

상기 결과를 토대로 저자들은 치료받지 않은 활동성 류마티스 관절염 환자들을 치료해서 항 류마티스 치료에 의해 lipid profile이 변화되는지 전향적으로 조사하였다²⁸. 류마티스 관절염 환자에서 항 류마티스 치료를 12개월간 시행했을 때, 치료 전에 보였던 낮은 HDL-cholesterol과 apo A1 농도가 아주 유의하게 증가되었다. 치료가 잘된 ACR 20% improvement 기준을 만족하는 군에서는 치료 후 HDL-cholesterol 농도와 apo A1 농도가 각각 21%, 23%씩 증가되었고, 동맥경화의 위험지표인 apo B/apo A1, total cholesterol/HDL-cholesterol 비는 유의하게 감소되었다. 반면 치료 효과가 없었던 ACR 20% improvement 기준을 만족하지 못한 군에서는 치료 전후로 혈중 lipid profile의 유의한 변화가 없었다 (표 1). HDL-cholesterol과 apo A1의 증가는 임상적으로 매우 의미있는 소견인데, 특히 HDL-cholesterol 증가는 (치료 전에 비해 21% 증가) (표 2) 현재 사용되는 치료 약물인 HMG-CoA reductase inhibitors (8~10%)의 치료효과보다 우월하고²⁹, nicotinic acid (20%)의 치료효과와 비슷하였다³⁰. 한편, 류마티스 관절염이 치료되며 환자의 운동능력이 호전되어 HDL-cholesterol이 상승될 가능성은 최근의 연구결과에 의하면 기대하기 어렵다. 운동이 HDL-cholesterol를 증가시킬 수 있음을 증명하기 위한 미국 National cholesterol education program의 시도는 최근 실패로 끝나고 말았다³¹⁻³³. 이 프로그램은 개인 최대 운동량의 60~80%으로 일주일에 4번 이상의 유산소운동을 통해 기간은 2년까지 진행되었으나 결국

Table 1. Change in lipid profile and rheumatoid arthritis disease activity measures over the 12 months of study

	Baseline		Change at 12 Mo		Within-Group <i>p</i> -value*		Difference in change at 12 mo between groups with and without ACR 20 response [†]	Between-Group <i>p</i> -value [†]
	ACR 20 Responders (n=27)	ACR 20 Non- responders (n=15)	ACR 20 Responders (n=27)	ACR 20 Non- responders (n=15)	ACR20 Responders (n=27)	ACR 20 Non- responders (n=15)		
	Mean SD				Mean (95% CI)			
<i>Lipid Profile</i>								
Total cholesterol (mg/dL)	168.6±39.8	172.5±30.8	14.7±33.4	7.1±27.7	0.03	0.34	5.9 (-11.7, 23.5)	0.50
HDL-cholesterol (mg/dL)	40.8±12.0	41.5±8.3	8.37±8.90	0.2±8.6	<0.01	0.93	7.9 (3.0, 12.8)	0.002
LDL-cholesterol (mg/dL)	102.9±36.8	110.4±28.4	5.8±34.1	8.4±28.0	0.38	0.25	-6.5 (-24.1, 11.2)	0.46
Triglyceride (mg/dL)	124.4±79.3	102.7±64.6	-4.5±56.8	-8.6±27.7	0.69	0.29	9.7 (-18.7, 38.1)	0.49
LDL- cholesterol /HDL- cholesterol	2.67±1.07	2.85±1.13	-0.36±1.09	0.02±0.81	0.10	0.69	-0.56 (-1.06, -0.06)	0.03
Apolipoprotein A-I (mg/dL)	133.1±28.5	129.7±15.8	31.5±22.3	12.8±18.1	<0.01	0.02	20.5 (7.7, 33.2)	0.003
Apolipoprotein B-100 (mg/dL)	100.5±28.7	104.0±26.9	7.7±24.6	3.3±11.8	0.13	0.37	3.1 (-9.4, 15.7)	0.62
Lipoprotein (a) (mg/dL)	25.2±16.9	34.6±23.3	-1.0±18.4	1.4±12.7	0.80	0.49	-4.0 (-17.5, 9.5)	0.55
<i>Disease activity measures</i>								
Modified health assessment questionnaire (1~4)	1.9±0.9	1.6±0.5	1.2±0.6	1.8±0.8	<0.01	0.42	-0.6 (-1.0, -0.2)	0.003
Duration of morning stiffness (min)	148±152	134±182	41±49	95±92	0.002	0.47	-58 (-104, -11)	0.02
No. of tender joints (0~68)	12±8	9±8	3±4	11±8	<0.01	0.41	-8 (-12, -5)	<0.001
No. of swollen joint count (0~66)	5±4	4±5	2±2	5±1	<0.01	0.61	-4 (-6, -2)	0.001
Pain (visual analogue scale)	7±2	7±2	4±2	5±3	<0.01	<0.01	-1 (-3, 0)	0.09
Patients global assessment (0~10)	7±2	6±3	4±2	6±3	<0.01	0.43	-2 (-4, 0)	0.01
Physicians global assessment (0~10)	6±2	4±2	2±1	5±1	<0.01	0.92	-3 (-4, -2)	<0.001
C-reactive protein (mg/dL)	3.76±3.84	1.32±1.21	1.13±1.29	1.25±1.58	<0.01	0.82	-0.52 (-1.44, 0.41)	0.26
<i>Other characteristics</i>								
Serum Creatinine (mg/dL)	0.7±0.1	0.8±0.1	0.0±0.1	0.1±0.1	<0.01	0.04	0.0 (0.0, 0.10)	0.50
Body weight (kg)	56±2	57±7	0±1	0±1	0.43	0.37	0 (-1, 1)	0.78
Body mass index (kg/m ²)	21.4±3.6	22.6±2.5	0.1±0.5	0.1±0.4	0.38	0.34	-0.1 (-0.0, 0.1)	0.50

ACR20, American College of Rheumatology criteria for 20% improvement in rheumatoid arthritis (see text for details)

[†]*P* value comparing lipid levels between baseline and 12 months

[†]Comparing lipid levels between patients with and without ACR 20 response after adjusting for their baseline lipid levels.

Table 2. Change in HDL-cholesterol distribution over 12 months

	ACR 20 Responders (n=27)		ACR 20 Non-responders (n=15)		Between-Group <i>p</i> -value*
	Baseline n (%)	12 Mo n (%)	Baseline n (%)	12 Mo n (%)	
HDL<35 mg/dL	9 (33)	2 (7)	3 (20)	4 (27)	0.04
HDL 35~49 mg/dL	13 (48)	10 (37)	10 (67)	7 (47)	0.66
HDL 50 mg/dL	5 (19)	15 (55)	2 (13)	4 (27)	0.07

ACR20, American College of Rheumatology criteria for 20% improvement in rheumatoid arthritis (see text for details)

*Comparison of proportion of subjects in each HDL-cholesterol category at 12 months between ACR 20 responders and Non-responders after adjusting for baseline HDL-cholesterol level.

Table 3. Correlations between IMT of the left CCA and clinical and laboratory variables at the time of study

Variable (unit)	Mean±SD	Spearman's Coefficient	p-value
Duration of RA (months)	92.0±84.1	0.22	0.111
Duration of menopause (years)	7.8±5.4	0.22	0.108
Deformed joint count (0~68)	1.4±3.0	0.22	0.107
Cumulative CRP (mg/dL months)	1,024±1,399	0.22	0.113
Cumulative ESR (mm/hour months)	31,706±32,677	0.37	0.006

HDL-cholesterol을 유의하게 올리는데는 실패하였다. 즉, 류마티스 관절염의 염증이 조절되어 환자의 운동능력이 향상되었다 하더라도, ACR 20% 호전기준을 만족시키는 정도의 운동능력은 앞서 소개한 운동량을 소화할 만큼 운동능력이 호전된 것은 아니며, 만일 그렇다고 하더라도 운동은 HDL-cholesterol을 만족스럽게 올리지 못함을 보여주고 있다. 그러므로 이 연구 결과는 염증이 HDL-cholesterol과 apo A1 농도와 연관이 있으며, 염증이 조절이 동맥경화의 위험을 낮출 수 있음을 보여준 매우 중요하고 의미있는 연구결과이다.

앞서 두 연구^{25, 28)}를 통해 류마티스 관절염 환자에서 동맥경화의 위험이 높고, 그 현상의 이면에는 염증이 관여함을 알 수 있었다. 이를 토대로 본 저자들은 '류마티스 관절염의 염증이 동맥경화를 항진시킨다'는 가설을 세우게 되었다. '염증이 동맥경화에 관여한다'는 가설을 인체 내에서 증명할 만한 질병 모델을 찾기는 쉽지 않아, 이 사실을 인체내에서 형태학적으로 증명해낸 연구 결과는 그동안 없었다. 따라서 저자들은 류마티스 관절염 환자군에서 성과 연령이 대조되는 정상인군에 비해 염증이 의해 동맥경화가 항진되어 있음을 경동맥 초음파를 통해 형태학적으로 증명해 보이려고 하였다³⁴⁾. 연구결과 류마티스 관절염 환자군에서 정상인에 비해 유의하게 경동맥 내중막두께 (intima-media thickness: IMT)가 두터워져 있음을 관찰하였고, 그 두께는 제 2형 당뇨병 환자와 정상인 사이에 보이는 차이보다 더 뚜렷하였다³⁵⁾. 경동맥 내중막두께는 류마티스 관절염 치료약제 (methotrexate, prednisolone), 자가항체 (류마티스인자, 항인지질항체), 혈중 homocystein 농도 등과는 연관이 없는 반면, 질병의 이환기간과 염증이 정도 (total sum of ESR)과 좋은 양의 상관관계를 보였다 (표 3). 이는 인체내에서 염증이 동맥경화와 관계 있음을 증명할 최초의 연구이다.

앞서 경동맥 IMT 연구에서³⁴⁾ 대표적 만성 염증 모델

인 류마티스 관절염 환자에서 accelerated atherosclerosis가 존재함을 형태학적으로 증명해냄에 이어, 류마티스 관절염 환자에서의 동맥경화가 형태학적 (morphologic)뿐 아니라, 기능적 (functional)으로도 동맥경화가 항진되어 있음을 밝히고자 하였다³⁶⁾. 혈관 내피세포의 손상 (vascular endothelial injury)은 동맥경화의 primary event이다¹⁾. 동맥경화의 여러 전통적 위험인자들이 혈관 내피세포 기능이상과 연관되어 있음이 알려져 왔다. 최근에 흥미로운 보고가 있었는데, 원발성 전신성 혈관염 (primary systemic vasculitis)에서 endothelial dysfunction이 존재함이 발견되었다³⁷⁾. 14명의 Wegeners granulomatosis 환자, 7명의 polyarteritis nodosa 환자, 3명의 Churg-Strauss Syndrome 환자를 대상으로 하여, 활동기에 있는 13명의 환자와 관해기에 있는 11명의 환자의 endothelial function을 비교 평가하였다. 이는 혈관벽에 염증세포가 존재하는 전형적인 혈관염 모델에서 endothelial dysfunction이 존재함을 보인 연구이다. 동맥경화의 시초가 내피세포의 기능저하에서부터 시작되는데, 혈관벽에 염증세포가 침윤되어 있는 동맥염 모델에서 이 사실이 관찰됨으로 염증이 동맥경화의 시초부터 관여함을 증명한 형태학적인 보고라 하겠다. 그런데 이 혈관염 모델은 실지 혈관벽에 염증세포가 침윤되어 있지 않은 전신성 염증에서 염증이 동맥경화와 관계 설명하기에는 부족하다고 생각된다. 따라서 전신적 염증이 상존하는 만성 염증성 환자에서 이러한 endothelial dysfunction이 존재함을 증명할 수 있다면 염증이 혈관내 endothelial dysfunction을 일으켜 이를 시초로 동맥경화가 진행됨을 보여주는 좋은 증거가 된다. 따라서 저자들은 이를 증명하기위해 연구를 진행하였고, 활동성 류마티스 관절염 환자에서 유의한 수준의 혈관 내피세포 기능저하가 존재하며, 이는 염증이 정도와 연관이 있음을 관찰하였다³⁴⁾.

류마티스 관절염은 대표적인 만성 염증성 질환으로

인체에서 일어나는 염증 현상을 잘 관찰할 수 있으며, 염증과 동맥경화의 기전을 설명하는데 좋은 질병 모델이 될 수 있다. 왜냐하면 류마티스 관절염 모델은 다른 만성 염증성 질환 모델에 비해 인과관계의 해석에 미치는 혼란변수가 적기 때문이다. 즉, 류마티스 관절염의 염증은 치료가 개입되지 않으면 대부분 자발적인 호전이 없고, 자가 면역질환임에도 불구하고 스테로이드 호르몬을 주 치료로 사용하지 않으며, 다장기 침범이 루푸스 등의 질병에 비해 적고, 급성 염증성 단백질 CRP나 ESR이 질병 활성도를 잘 반영한다는 점 등이 염증이 인체내 생리현상에 미치는 영향을 평가하고 증명하는데 장점이 된다고 생각된다.

요 약

앞서 소개했던 연구들을 통해 대표적인 만성 염증성 질환인 류마티스 관절염 환자에서 심혈관계 질환의 위험이 높고, 그 위험이 염증에 의해 항진된 동맥경화에 기인된 것임을 알 수 있었다. 이는 염증 조절이 잘된 류마티스 관절염 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 동맥경화의 상대적인 위험도가 감소되므로, 염증을 조기부터 잘 조절하는 것이 장기 예후의 중요 인자인 심혈관계 질환 위험을 낮추기 위해 매우 중요하다는 점을 시사해준다. 향후 류마티스 관절염에서 염증과 동맥경화에 대한 뒤따르는 여러 유용한 연구들을 통해 많은 미지의 사실들이 밝혀질 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Ross R. *Atherosclerosis—an inflammatory disease*. *N Engl J Med* 340:115-126, 1999
- 2) Munro JM, Cotran RS. *The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation*. *Lab Invest* 58:249-261, 1988
- 3) Alexander RW. *Inflammation and coronary artery disease*. *N Engl J Med* 331:468-469, 1994
- 4) Braunwald E. *Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities*. *N Engl J Med* 337:1360-1369, 1997
- 5) Pasceri V, Yeh ET. *A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis*. *Circulation* 100:2124-126, 1999
- 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* 101:2883-2888, 2000

- 7) Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. *Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease*. *Am J Cardiol* 65:168-172, 1990
- 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* 14:915-919, 1993
- 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* 349:462-466, 1997
- 10) Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, 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* 1:1121-1127, 1997
- 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*. 144:537-547, 1996
- 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* 336:973-979, 1997
- 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* 97:2007-11, 1998
- 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* 342:836-843, 2000
- 15) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moya LA, Goldman S, et al. *Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. *Circulation* 98:839-844, 1998
- 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* 97:2007-2011, 1998
- 17) Otterness IG. *The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis*. *Semin Arthritis Rheum* 24:91-104, 1994

- 18) Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. *Long-term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. J Rheumatol* 25:1072-1077, 1998
- 19) Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. J Rheumatol* 24:445-451, 1997
- 20) Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. *Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. BMJ* 290:1797-1799, 1985
- 21) Manzi S, Wasko MCM. *Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. Ann Rheum Dis* 59:321-325, 2000
- 22) Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, Abad LW, Muldoon BA, Selhub J, et al. *Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum* 40:718-722, 1997
- 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* 40:640-4, 2001
- 24) Doornum SV, McColl G, Wicks IP. *Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum* 46:862-873, 2002
- 25) Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH, et al. *Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol* 26:1701-1704, 1999
- 26) 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* 37:2662-2674, 1996
- 27) Hosoi H, Webb NR, Glick JM, 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* 40:648-653, 1999
- 28) 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 (in print).
- 29) Blumenthal RS. *Statins: effective antiatherosclerotic therapy. Am Heart J* 139:577-583, 2000
- 30) Martin-Jadraque R, Tato F, Mostaza JM, et al. *Effectiveness of low-dose crystalline nicotinic acid in men with low high-density lipoprotein cholesterol levels. Arch Intern Med* 156:1081-1088, 1996
- 31) Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al. *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* 339:12-20, 1998
- 32) Cauley JA, Kriska AM, LaPorte RE, Sandler RB, Pambianco G. *A two year randomized exercise trial in older women: effects on HDL-cholesterol. Atherosclerosis* 66:247-258, 1987
- 33) Thompson CE, Thomas TR, Araujo J, et al. *Response of HDL cholesterol, apoprotein A-I, and LCAT to exercise withdrawal. Atherosclerosis* 54:65-73, 1985
- 34) 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: (in print).
- 35) Pujia A, Gnasso A, Irace C, Colonna A, Mattioli PL. *Common carotid arterial wall thickness in NIDDM subjects. Diabetes Care* 17:1330-1336, 1994
- 36) Park YB, Kang SM, Chung NS, Lee SK. *Vascular endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum* 44(9):s54, 2001
- 37) 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*, 102:1470-1472, 2000