

고혈압 환자에서 C반응단백과 상완-발목 맥파 속도의 관계

이지원, 김상환, 임지애¹, 이덕철

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 가정의학과, ¹미즈메디병원 진단검사의학과

The Relationship between C-reactive Protein and Brachial-ankle Pulse Wave Velocity in Hypertention Patients

Ji-Won Lee, M.D., Sang-Hwan Kim, M.D., Jee-Aee Im, M.D.¹, Duk-Chul Lee, M.D.

Department of Family Medicine, Yong-dong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, ¹Department of Laboratory Medicine, Miz-Medi Hospital

Background: C-reactive protein (CRP) levels predict outcome in hypertensive patients with atherosclerosis. Arterial stiffness also independently predicts all-cause and cardiovascular mortality and may be involved in process of atherosclerosis. The aim of this study was to investigate the relationship between brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), a marker of arterial stiffness, and inflammation.

Methods: Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and ankle-brachial index (ABI) were assessed in 63 individuals. Age, gender, smoking, pulse pressure, body mass index (BMI), fasting blood glucose, lipid parameters, CRP, lipoprotein (a) were measured. Pearson's correlation analysis and multiple regression analysis were conducted to identify the relationship between baPWV and parameters.

Results: Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) was correlated significantly with age ($r=0.497$; $P<0.001$), pulse pressure ($r=0.454$; $P=0.001$), high density lipoprotein ($r=0.286$; $P=0.023$), and CRP ($r=0.288$; $P=0.022$). In multiple regression models, after adjustment for age, gender, BMI, heart rate, pulse pressure, high density lipoprotein, and hypertension medication, baPWV was independently correlated with CRP (adjusted $R^2=0.417$, $P=0.034$).

Conclusion: Brachial-ankle pulse wave velocity had a significant relation with levels of CRP in patients with hypertension, suggesting that inflammation may be involved in arterial stiffening.

Key Words: Brachial-ankle pulse wave velocity, C-reactive protein, Inflammation

서 론

심혈관 질환의 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는 대 혈관의 죽상경화(atherosclerosis)의 병태기전은 완전하게 밝혀지지 않은 상태로 남아 있지만 염증(inflammation)이 중요한 역할을 할 것으로 추측된다.¹⁾

교신저자: 이덕철, 서울시 강남구 도곡동 146-92, ☎ 135-270, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 가정의학과
Tel: +82-2-3497-3483, Fax: +82-2-3463-3287, E-mail: faith@yumc.yonsei.ac.kr

기존의 연구 결과들은 염증 반응 지표들의 증가, 특히 C반응단백(C-reactive protein, CRP)이 죽상경화증과 밀접하게 연관되며^{2,3)} 심혈관 질환의 발생을 높이는 것으로 보고하고 있다.^{4,6)}

동맥 맥파 속도(pulse wave velocity, PWV)는 동맥의 경직도(arterial stiffness)를 나타낼 뿐 아니라 혈관 손상의 심각도를 반영하는 지표라고 알려져 있는데,⁷⁾ 최근 연구들에 의하면 연령 및 다른 보편적인 죽상경화의 위험 인자와는 독립적으로 심혈관 질환의 강력한 예측인자이며,⁸⁾ 사망률을 예측할 수 있을 것⁹⁻¹³⁾으로 보고되고 있다. 동맥 맥파 속도의 증가는 동맥의 경직도를 증가시키고 이는 심실에 부담을 주어 심 박출량을 감소시키고 심근의 산소 요구량을 증가시키며 동맥벽에 스트레스를 가하여 죽상경화증을 촉진시킨다.^{14,15)} Blacher 등은 동맥 맥파 속도가 높은 군의 고혈압 환자에서 낮은 군의 고혈압 환자에 비해 심 혈관 질환의 사망률이 증가함을 보고하였다(odds RATIO = 7.1; 95% confidence intervals, 4.5~11.3).⁹⁾

그러나 염증과 동맥의 경직도를 나타내는 동맥 맥파 속도(PWV)와의 관련성은 잘 알려져 있지 않고 논쟁의 여지가 있다. Jerome 등¹⁶⁾은 맥압(pulse wave)의 증가와 C반응단백의 증가가 연관성이 있다고 하였는데, 이는 동맥의 경직도와 전신성 염증반응의 관련 가능성을 시사해 준다.

동맥 맥파 속도(PWV)는 좀 더 죽상경화를 나타내는 직접적이고 유용한 지표이며 몇몇 연구^{8,17)}는 동맥 맥파 속도가 맥압보다 강력한 심혈관 질환의 예측인자라고 보고하고 있다.

따라서 본 연구는 고혈압 환자에서 비 침습적인 방법으로 상완-발목 맥파 속도(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)를 측정하여 염증반응의 지표인 C반응단백과의 관련성을 알아보고자 단면연구를 시행하였다.

방 법

1. 연구대상

2004년 7월 1일부터 2004년 10월 31일까지 3개월간 일개 종합 병원 내과에서 고혈압으로 진단되어 추적 관찰 중인 환자와 새롭게 고혈압으로 진단된 환자 총 63명(남자 18명, 여자 45명)을 대상으로 하였다. 연구 제외 대상은 과거병력이나 검사결과에서 당뇨병, 고지혈증, 급성 감염이나 염증성 질환 등이 있거나, 자료가 불충분한 경우였다.

2. 방법

1) 문진, 신체계측: 연령, 성별, 나이, 흡연 유무, 과거병력을 확인하였으며 체중과 키를 킬로그램과 센티미터 단위로 각각 소수점 한 자리까지 측정하였으며, 체질량 지수(body mass index)는 체중(kg)/키(m)²으로 계산하였다.

2) 상완-발목 맥파 속도(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV) 측정: 상완-발목 맥파 속도는 용적-체적 변동 기록방식으로(form/ABI, Colin, Co. Ltd., Komaki, Japan) 측정하였다. 대상자가 양와위 자세로 있는 동안 측정되었으며 측정 띠를 양쪽 상완과 발목에 감았다. 맥박 용적 파형이 반도체 센서를 이용하여 상완과 발목에서 기록되었으며 적어도 5분 이상 휴식을 취한 후 측정하였다. 사지의 혈압은 oscillometric 방법을 사용하여 측정하였으며 이를 통해 ankle-brachial pressure index (ABI)가 자동으로 계산되었다. 우측 상완-발목 맥파속도(rt.baPWV), 좌측 상완-발목 맥파 속도(lt.baPWV)가 측정되었다. 우측 상완-발목 맥파 속도와 좌측 상완-발목 맥파 속도는 의미 있는 양의 상관관계에 있기에($r=0.91$, $P<0.0001$)¹⁸⁾ 우리는 분석에서 평균 rt/l baPWV를 이용하였다. 이 방법의 타당도는 이미 검증되었으며¹⁹⁾ 측정자에 따른 변동계수(coefficient variation, CV), 측정자간 변동계수는 8.4%, 10.0%였다.¹⁹⁾

3) **혈액 검사:** 8시간 이상 금식한 후 Colorimetry 방법에 의해 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백(HDL), 공복 혈당을 측정하였으며 저밀도 지단백(LDL)은 Friedewald equation²⁰⁾에 의해 계산하였다. C반응단백은 COBAS INTEGRA 700을 이용한 particle enhanced immunoturbidometric method (Roche Diagnostic system, Basel, Switzerland)를 사용하여 측정하였다.

lipoprotein (a)는 monospecific, polyclonal anti-apo (a) antibody coupled with a peroxidase를 이용하여 one stop sandwich enzyme-linked immunosorbant assay로 측정하였다.

4) **위험인자:** 흡연은 현재시점에서 흡연을 하고 있는 사람으로 정의하였으며, 고혈압은 oscillometric 방법으로 baPWV와 동시에 측정하였을 때 수축기 혈압 140 이상이거나 이완기 혈압 90 이상, 혹은 과거 병력상 고혈압이 있는 사람으로 하였다.

3. 통계 분석

모든 자료는 SAS 통계 패키지를 이용하였고 측정치는 평균표준±편차로 표시하였다. 변수들의 성별 비교와 고혈압 약제 복용 유무에 따른 차이가 있는지 알아보기 위해 unpaired T test를 시행하였다. 상완-발목 맥파 속도(ba PWV)와 심혈관계 위험인자간의 연관성을 분석하기 위하여 상관분석을 실시하였다. baPWV와 C반응단백의 관련성을 파악하기 위해 혼란변수인 나이, 성별, 체질량 지수, 맥박수, 맥압, 고밀도 지단백을 포함하여 다중 회귀 분석을 실시하였다. P 값이 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 연구 대상자들의 일반적 특성

연구 대상자들은 총 63명으로 남자 18명(52.4±12.6세)과 여자 45명(51.0±8.9세)이었고, 흡연자는 남자 7명(38.7%), 여자는 없었다. 총 콜레스테롤은 남자 180.3±24.3 mg/dl, 여자 198.6±30.4 mg/dl로 유의한 차이를 보였으며(P=0.026) 저밀도 지단백은 남자 93.9±29.9 mg/dl, 여자 119.4±28.3 mg/dl로 남자에서 유의하게 낮았다(P=0.002). 그러나 나이, 체질량 지수, 수축기 혈압과 이완기 혈압, 맥압과 심박동수, ABI, 상완-발목 맥파 속도(ba PWV), 공복 혈당, 중성지방, 고밀도 지단백, C반응단백, lipoprotein (a)는 남녀 양 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 고혈압 약제 복용 유무에 따른 혈액동학적 특성을 알아보았는데 맥압, 상완-발목 맥파 속도(ba PWV) 모두 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2. 상완-발목 맥파 속도(ba PWV)와 심혈관계 위험인자와의 연관성

상완-발목 맥파 속도(ba PWV)와 나이, 체질량 지수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥압, 심박동수, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백, 저밀도 지단백, C반응단백, lipoprotein (a) 연관성을 상관분석으로 알아 본 결과, 나이(r=0.479; P<0.001), 수축기 혈압(r=0.475; P<0.001), 이완기 혈압(r=0.297; P=0.018), 맥압(r=0.454; P=0.001), 고밀도 지단백(r=0.286; P=0.023), C반응단백(r=0.288; P=0.022)과 양의 상관관계를 보였으며, 다른 인자들과는 상관관계가 없었다(Table 3)(Figure 1).

3. 상완-발목 맥파 속도(ba PWV)와 C반응단백과의 연관성

상완-발목 맥파 속도(ba PWV)와 C반응단백과의 고유한 관계를 알아보기 위하여 나이, 성별, 체질량 지수, 맥압, 심박동수, 고밀도 지단백, 고혈압 약제 복용 여부를 보정하여 다중 회귀 분석을 실시하였다. 상완-발목

Table 1. Basal characteristic of the subjects

	Men (n=18)	Women (n=45)	P-value
Age (years)	52.4±12.6	51.0±8.9	0.603
Body mass index (kg/m ²)	24.2±2.8	24.4±2.4	0.729
Systolic blood pressure (mmHg)	145.2±11.6	147.2±15.5	0.618
Diastolic blood pressure (mmHg)	92.1±7.7	88.9±9.5	0.221
Pulse pressure (mmHg)	53.0±9.6	57.3±9.6	0.107
Heart rate (beat/min)	66.4±13.1	69.8±11.5	0.321
Rt brachial-ankle pulse wave velocity (cm/s)	1710.7±287.8	1661.1±222.4	0.518
Lr brachial-ankle pulse wave velocity (cm/s)	1657.8±218.0	1679.8±219.0	0.721
Brachial-ankle pulse wave velocity (cm/s)	1684.3±251.9	1670.4±217.4	0.828
Rt ankle-brachial index	1.16±0.06	1.14±0.05	0.135
Lt ankle-brachial index	1.15±0.08	1.16±0.07	0.610
Fasting blood glucose (mmol/L)	102.4±13.1	98.1±9.1	0.147
Total cholesterol (mmol/L)	180.3±24.3	198.6±30.4	0.026
Triglyceride (mmol/L)	177.8±172.0	131.1±84.0	0.284
HDL cholesterol (mmol/L)	50.8±10.6	53.0±11.9	0.503
LDL cholesterol (mmol/L)	93.9±29.9	119.4±28.3	0.002
C-reactive protein (mg/dl)	3.36±2.74	3.95±2.88	0.463
Lipoprotein (a) (mg/dl)	18.0±13.8	18.2±16.1	0.963
Hypertension medication (yes)	7(38.9%)	17(37.9%)	0.935

Data are means ± SD, no, or %, Statistical analysis were performed by unpaired student's t test

Table 2. Comparison of hemodynamic factors in subjects with and without hypertension medication

	Hypertension medication		P-value
	No (N=39)	Yes (N=24)	
Pulse pressure (mm Hg)	56.4±8.3	55.5±11.8	0.741
Rt brachial-ankle pulse wave velocity (cm/s)	1646.6±210.0	1721.9±284.1	0.233
Lr brachial-ankle pulse wave velocity (cm/s)	1641.2±180.9	1725.6±261.8	0.172
Brachial-ankle pulse wave velocity (cm/s)	1643.9±191.4	1723.9±269.7	0.174

Data are means±SD, Statistical analysis were performed by unpaired student's t test

맥파 속도(ba PWV)는 나이, 맥압과 유의한 상관관계를 보였으며, C반응단백 또한 독립적으로 유의한 연관성이 있었다(adjusted R²=0.417, P=0.034)(Table 4).

고 찰

본 연구 결과는 고혈압 환자에서 상완-발목 맥파 속도는 염증 지표인 C반응단백과 관련이 있다는 것을 나타내 준다. 이러한 연관성은 기존의 연구에서 동맥 맥파 속도(PWV)와 관련이 있다고 알려진 나이, 성별, 체질량 지수, 심박동수, 맥압, 콜레스테롤, 고혈압 약제의 유무 등의 혼란변수^{9,21-23)}를 조절한 후에도 유의하

Table 3. Correlation between pulse wave velocity and cardiovascular risk factors

Parameter	Pulse wave velocity	
	r	P-value
Age (years)	0.497	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	-0.228	0.072
Total cholesterol (mg/dl)	0.058	0.654
HDL cholesterol (mg/dl)	0.286	0.023
Triglyceride (mg/dL)	0.022	0.866
LDL cholesterol (mg/dl)	-0.071	0.581
Systolic blood pressure (mm Hg)	0.475	<0.001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	0.297	0.018
Heart rate (beat/min)	0.037	0.772
Pulse pressure (mm Hg)	0.454	0.001
Fasting blood sugar (mg/dl)	-0.149	0.245
C-reactive protein (mg/dl)	0.288	0.022
lipoprotein (a) (mg/dl)	0.149	0.245

r=pearson's correlation coefficient

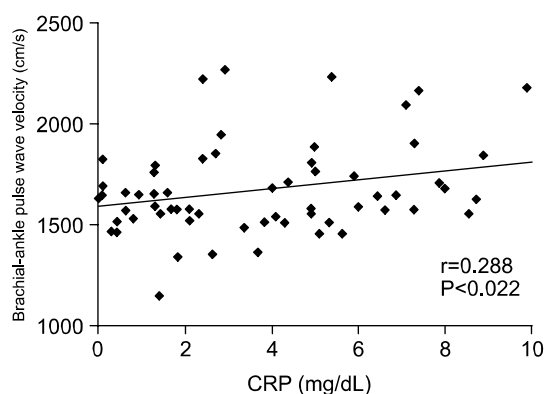


Figure 1. Correlation between pulse wave velocity and CRP.

Table 4. Multiple regression analysis* of relationship between pulse wave velocity and cardiovascular risk factors and hypertension medication.

Variable	Parameter estimate	SE	P-value
Age (years)	9.605	2.421	0.001
Gender	-19.798	48.559	0.687
Body mass index (kg/m ²)	-11.465	9.851	0.250
Heart rate (beat/min)	3.352	1.951	0.091
Pulse pressure (mm Hg)	7.427	2.368	0.003
HDL cholesterol (mg/dl)	2.213	2.154	0.327
C-reactive protein (mg/dl)	17.266	7.919	0.034
Hypertension medication	1.968	48.447	0.967

*; Adjusted R²; 0.417, P=0.034, Gender was 1, male; 2, female, Hypertension medication was 0, no; 1, yes

게 나타남으로써 C반응 단백질이 혈관의 경직도에 독립적인 인자가 될 수 있음을 시사해 준다. 또한 본 연구 결과에서 이전 연구에서와 같이 C반응단백과 맥압이 서로 관련이 있음¹⁶⁾을 확인할 수 있었다. 이로부터 동맥의 경화는 전신적인 염증도와 관련이 있고 염증은 동맥의 경화에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

염증과 동맥의 경화성 증가 관계는 다음과 같이 설명할 수 있는데 첫째, 혈관내피세포(endothelial cell)의 기능부전과 C반응단백의 연관성이다. 기존 연구에서는 염증 지표들이 증가함에 따라 혈관내피세포의 기능부전이 증가하고^{24,25)} 급성²⁶⁾과 만성염증반응²⁵⁾ 모두 혈관내피세포 의존적인 혈관확장 반응을 억제한다고 하였다. 혈관내피세포에서 분비되는 혈관반응성물질 중 하나가 nitric oxide이며 이는 동맥의 긴장도와 혈압에 큰 영향을 미친다.^{27,28)} 또한 acetylcholine과 같은 nitric oxide 분비를 자극하는 물질은 생체 내에서 근육형 동맥의 경직도를 감소시키는 것으로 알려졌다.^{29,30)} 따라서 혈관내피세포의 기능 손상이 염증과 동맥의 경직도간의 영향을 설명하는 하나의 메커니즘을 제공한다고 볼 수 있다. 둘째, 염증작용이 동맥벽의 구조적인 변화, 즉 elastin (탄력소)의 합성과 파괴의 조절 작용을 변화시킬 가능성이 있다. 실제로 염증반응 매개물질에 의해 활성화되는 matrix metalloproteinase-9는 동맥의 elastin 성분을 분해하는 효소이다.³¹⁾ 그러나 이 가설을 증명하기 위해서는 향후 더 많은 연구가 필요하다. 셋째, 동맥의 경직도가 C반응단백 농도에 미치는 영향을 생각하여 볼 수 있다. 동맥의 경직도가 증가하면 reactive oxygen species의 조절을 받는 acetylcholine 분비에 의한 혈관내피세포 의존적인 혈관확장반응이 억제되고³²⁾ 이는 염증반응을 활성화시킨다.³³⁾ 더하여 동맥의 경직도를 나타내는 하나의 지표인 맥압은 이완기 동안의 큰 혈류역전(flow reversal)과 관련이 있고³⁴⁾ 이로 인해 세포부착분자(adhesion molecule)의 발현이 증가된다.³⁵⁾ 죽상경화반(othersome)은 Interlukin-6, C반응단백을 간에서 생성하도록 자극하며¹⁾ 최근 연구에서는 동맥 조직에서 직접 C반응단백을 생산함이 밝혀졌다.³⁶⁾ 이로부터 C반응단백이 죽상경화를 나타내는 직접적인 지표로서의 가능성을 들 수 있다. 이 가설이 확정되면 죽상경화 위험의 증가는 개인의 C반응단백 증가에 따른 심혈관 질환 위험의 증가로 설명될 수 있을 것이다. 염증이 동맥의 경화를 증가시키는 잠재적인 가설을 뒷받침하는 최근의 연구로 만성염증성질환인 류마티스 관절염과 전신홍반루푸스 환자에서 염증반응이 대 혈관의 경직을 증가시키는 작용이 있음을 보여주었다.³⁷⁻³⁹⁾

동맥 맥파 속도(PWV)는 조기에 죽상경화를 알 수 있는 지표일 뿐 아니라¹⁸⁾ 동맥 경화도의 증가는 죽상경화증을 동반한 심혈관 질환이 일어나기 이전에 발생한다는 개념이 받아들여지고 있다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 이 가설의 근거로 고혈압 환자에서 적절한 약물 치료로 평균 혈압이 잘 조절됨에도 불구하고 동맥의 경직도가 개선되지 않는 경우, 심혈관 질환으로 인한 사망률이 증가하는 사실을 들 수 있는데, 실제로 말기 신부전 환자에서 혈압 강하에 따른 동맥 맥파 속도의 변화가 없는 경우 사망률이 증가¹¹⁾하는 것으로 알려져 있다. 이러한 사실은 동맥 경화도의 증가가 동맥의 병적 구조 변화에 중요한 악영향을 미침을 시사해 준다. 그러므로 혈압을 낮추는 것 뿐만 아니라 동맥의 경직도를 개선하는 것이 고혈압 환자의 예후를 향상시키는 데 중요하며, 심혈관 질환의 고 위험 군에서 동맥 맥파 속도를 측정하는 것은 죽상경화를 조기에 판별할 수 있는 새로운 지표로 유용하다. 중년의 사람들을 대상으로 한 연구에서 상완-발목 맥파 속도(ba PWV) 14.0 m/s 이상인 경우 Framingham score에 의한 심혈관 위험도 예측에서 독립적인 예측인자이며⁴³⁾ Boutouyire 등의 연구에서 동맥 맥파 속도가 13 m/s 이상이면 관상동맥질환의 위험이 약 40% 증가한다고 언급하였다.¹³⁾ 상완-발목 맥파 속도(baPWV)는 기존의 동맥 맥파 속도 측정방법에 비하여 대퇴동맥의 조작이 필요하지 않은 비 침습적인 방법으로, 특별한 기술이 없이 재현성이 뛰어나며 시간소요가 적은 장점이 있어 예방적 선별검사에 더 유용할 것으로 기대된다.

본 연구에서 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백, 혈당과 동맥의 경화도 사이에는 연관성이 없었지만 상완-발목 맥파 속도와 고밀도 지단백 사이에는 연관성이 있었다. 이러한 결과는 기존의 일부 연구들⁴⁴⁻⁴⁶⁾과 상반되

지만, Yasmin 등의 연구⁴⁷⁾와는 동일하다. 이는 아마도 당뇨병 환자와 고지혈증 환자를 제외한 영향을 반영하는 것으로 여겨진다. Lipoprotein (a)는 PRIME cohort 연구에서 허혈성 심질환의 위험요인으로 작용한다고 알려졌는데⁴⁸⁾ 본 연구에서는 동맥의 경직도와 상관관계가 없었다. 이와 관련된 기존의 여러 연구들은 서로 다른 결과를 보이는데⁴⁹⁻⁵¹⁾ 이의 원인으로는 측정법에 따라 lipoprotein (a) 값이 변동됨을 들 수 있다. 신선한 혈장을 검사하지 않고 저장 보관 시 냉동이나 해동과정이 bias로 작용⁵²⁾하고, lipoprotein (a)의 주요 구성성분인 apo (a)의 크기의 이질성도 측정에 영향을 미친다. Apo (a) isoform을 측정하는 면역측정방법이 개발되고 측정의 표준화가 이루어지면 lipoprotein (a)과 심혈관질환의 연관성을 좀 더 정확히 규명할 수 있을 것이다.

본 연구의 제한점들은 첫째 단면 연구이기 때문에 동맥의 경직도와 염증매개체의 보편적인 상관관계를 규명하기에는 부족하며, 둘째 혈 중 C반응단백을 한 번 측정하였기에 개인간의 변이가 보정되지 않았다는 점이다. 셋째 비교적 적은 수를 대상으로 하였기 때문에 선택편견(selection bias)이 있을 수 있다. 그리고 상완-발목 맥파 속도가 일본인으로부터 얻은 인체계측을 바탕으로 계산되기 때문에 우리 실정에 맞지 않을 수 있다는 것이다. 따라서 우리나라 인구집단을 대상으로 한 대규모의 전향적 cohort 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구 결과는 C반응단백과 상완-발목 맥파 속도(baPWV) 모두 심혈관 질환의 위험 인자로 가치가 있으며, 염증이라는 매개체를 통해서 심혈관 질환의 위험을 증가시키는 것으로 유추해 볼 수 있다. 그러므로 뚜렷한 원인이 없이 지속적으로 C반응단백과 상완-발목 맥파속도(baPWV)가 상승되어 있는 경우 심혈관 질환에 대한 적극적인 검사가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 일반적으로 죽상경화의 변화는 진행성이고 불가역적인 변화로 여겨지지만 C반응단백과 상완-발목 맥파 속도(baPWV)는 죽상경화를 측정하는 쉽고 효과적인 방법이며, 조기에 운동이나 식이요법 등의 생활습관 교정의 동기부여를 통해 조절 가능한 혈액동학적 인자를 변화시킬 수 있도록 도움을 주며, 의학적 처치를 빨리 시작하는데 도움을 준다. 실제로 염증을 줄이는 중재적인 치료로 HMG CoA reductase 등이 고립성 수축기 고혈압 환자의 동맥의 경직도를 감소시켰다는 최근 연구결과가 있으며,⁵³⁾ anti TNF- α 치료가 잠재적으로 죽상경화 시작 단계에 있거나 악화되는 사람들에게 이를 감소시키는 효과가 있다고 제시되고 있다.⁵⁴⁾ 그러므로 항염증치료가 동맥의 경직도를 감소시키고 심혈관질환의 위험을 감소시키는 이득이 있을 가능성을 의미하는데, 특히 조기의 죽상경화에 긍정적 영향을 미칠 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
2. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
3. Van der Meer IM, De Maat MP, Bots ML. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: The rotterdam study study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:838-42.
4. 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.
5. 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.
6. Koenig W, Sund M, Frohlich M. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.

7. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: The rotterdam study. *stroke* 2001;32:454-60.
8. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
9. J. Blacher, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-17.
10. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-39.
11. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92.
12. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046-50.
13. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: A longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-15.
14. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:600-8.
15. London GM, Yaginuma T. Wave reflections: clinical therapeutic aspects in: Safar ME, O'Rourke MF editors. *The Arterial System in Hypertension*. 1st ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1993. p221-37.
16. Jerome L, Abramson, William S, Weintraub, Viola Vaccarino. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002;39:197-202.
17. London GM, Coln JN. Prognosis application of arterial stiffness: Task forces. *Am J Hypertens* 2002;37:754-8.
18. Hirofumi O, Takeshi I, Shigeruki S, Yuka K, Satoru T, Hiroshi T, et al. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2003;26:437-40.
19. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002;25:351-58.
20. A. Friedewald WT, Levy RI, Fredrikson DS. Estimation of concentrations of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
21. Safar ME, Henry O, Meaume S. Aortic pulse wave velocity: An independent marker of cardiovascular risk. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:295-8.
22. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population based study. *J Hypertens* 2001;19:381-7.
23. Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P, Gosling RG. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350 suppl 1:S114-19.
24. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppel SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
25. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-6.
26. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102:994-99.
27. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;2:997-1000.
28. Haynes WG, Noon JP, Walker BR, Webb DJ. Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. *J. Hypertens* 1993;11:1375-80.
29. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:3212-19.

30. Joannides R, Richard V, Haefeli WE. Role of nitric oxide in the regulation of the mechanical properties of peripheral conduit arteries in humans. *Hypertension* 1997;30:1465-70.
31. McDonnell S, Morgan M, Lynch C. Role of matrix metalloproteinases in normal and disease processes. *Biochem Soc Trans* 1999;27:734-740.
32. Ryan SM, Waack BJ, Weno BL, Heistad DD. Increases in pulse pressure impair acetylcholine-induced vascular relaxation. *Am J Physiol* 1995;268:H359-H363.
33. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1456-62.
34. Mitchell F, Pfeffer MA. Pulsatile hemodynamics in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:361-9.
35. Chappell DC, Varner SE, Nerem RM, Medford RM, Alexander RW, Alexander. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res* 1998;82:532-9.
36. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cell. *Circulation* 2000;102:2165-8.
37. Yildiz M, Soy M, Kurum T, Ozbay G. Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave propagation time in young patients with rheumatoid arthritis. *Can J Cardiol* 2004;20(11):1097-100.
38. Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, Hall IR, Blake DR. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(5):414-8.
39. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37(4):1075-82.
40. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;3:554-66.
41. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-69.
42. Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: A critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens* 2003;21:463-72.
43. Akira Yamashina, Hirofumi Tomiyama, Tomio Arai, Ken-ichi Hirose, Yutaka Koji, Yoji Hirayama, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2003;26:615-22.
44. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1005-11.
45. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: The hoorn study. *Circulation* 2003;107:2089-95.
46. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. The relationship between arterial compliance, age, blood pressure and serum lipid levels. *J Hypertens* 1995;13:1718-23.
47. Yasmin, Carmel M, Sharon W, Isla S, John R, Iban B. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(5):969-74.
48. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-85.
49. A Von Eckardstein, H Schulte, P Cullen, G Assmann. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:434-9.
50. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM. A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford five-city project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:239-45.
51. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkanemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994;106:9-19.

52. Kronenberg F, Trenkwalder E, Dieplinger H, Utermann G. Lipoprotein(a) in stored plasma samples and the ravages of time-why epidemiological studies might fail. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1568-72.
53. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1020-25.
54. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DR, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: A model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum* 2004;58:1-8.

= 국문요약 =

연구배경: C반응단백(C-reactive protein, CRP)은 고혈압 환자에서 대 혈관의 죽상경화를 예견할 수 있는 염증 지표이며, 동맥의 경직도(arterial stiffness) 또한 독립적으로 심혈관질환의 사망률을 예측할 수 있으며 대 혈관의 죽상경화에 관여하는 인자로 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 비 침습적인 방법인 상완-발목 맥파 속도 (brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV) 측정으로 알아본 동맥의 경직도와 염증과의 관련성을 알아보려고 하였다.

방법: 고혈압이 있는 63명의 발목-상완 혈압지수(ankle-brachial index, ABI)와 상완-발목 맥파 속도를 측정하였다. 나이, 성별, 흡연, 맥압, 체질량 지수에 대해 조사하였으며, 공복 혈당, 혈 중 지질 검사, C반응단백, lipoprotein (a)을 검사하였으며, 상완-발목 맥파 속도와 상관계수를 피어슨 상관분석과 다중 회귀분석법으로 분석하였다.

결과: 상완-발목 맥파 속도는 나이($r=0.497$; $P<0.001$), 맥압($r=0.454$; $P=0.001$), 고밀도 콜레스테롤($r=0.286$; $P=0.023$), C반응단백($r=0.288$; $P=0.022$)과 양의 상관관계를 보였다. 나이, 성별, 체질량 지수, 심박동수, 맥압, 고밀도 콜레스테롤, 고혈압 약제 복용 여부에 대해 보정한 후 다중회귀분석 결과 C반응단백과 상완-발목 맥파 속도는 독립적으로 유의한 상관관계를 보였다(adjusted $R^2=0.417$, $P=0.034$).

결론: 고혈압 환자에서 상완-발목 맥파 속도와 염증 지표인 C반응단백은 연관이 있으며, 이는 염증과 동맥의 경직도와의 관련성을 의미한다.

중심단어: 상완-발목 맥파 속도, C반응단백, 염증