대한내과학회지 : 제 58 권 제 4 호 2000

Chlamydia pneumoniae (Cp) 감염, 동맥경화증의 위험 인자인가? - 혈청역학적 연구를 토대로-

연세대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실*

송영구 · 김준명 · 권혁문 · 최의영 · 장길진 · 홍범기 · 김현숙* · 김현승

=Abstract=

Chlamydia pneumoniae(Cp) infection, is that a risk factor of atherosclerosis? - On the basis of seroepidemiologic study -

Young Goo Song, M.D., June Myung Kim, M.D., Hyuck Moon Kwon, M.D., Eui Young Choi, M.D., Gil Jin Jang, M.D., Bum Kee Hong, M.D., Hyun Sook Kim, M.D.* and Hyun Seung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine and Clinical Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Several risk factors of atherosclerosis have been known. However, many patients have been experienced coronary heart disease without known risk factors of atherosclerosis, and it has been suggested that some kinds of infections may be associated with atherosclerosis as risk factors. Among many candidate infectious agents, *Chlamydia pneumoniae* (Cp) has been showing a positive relationship with atherosclerosis. Therefore, we investigated massive serologic study using a ELISA for detection of Cp to identify the relationship with atherosclerosis as a risk factor.

Methods : Serologic tests were done in patients who were performed coronary angiogram among patients with typical symptoms of angina and with positive results in non- invasive test (EKG, Treadmill) from May 1997 to September 1998. Among them, patients with luminal narrowing of more than 50% in at least one vessel were grouped into 'Case group (Group I)' and patients with normal coronary arteries or minimal lesion were grouped into 'Positive control group(Group II)'. We also studied healthy persons, as a 'Negative control group (Group III), who had not experienced any symptoms related with coronary heart disease and had normal EKG findings. Serologic tests for Cp-IgG and Cp-IgA were performed by ELISA.

Results : There was no statistical difference in seropositive rate between Group I and II, but seropositive rate of Group III was statistically lower than those of Group I or II for Cp-IgG, Cp-IgA, and both, respectively. But multivariate analysis by using logistic regression showed no statistcal differences between groups. Subgrouping by several traditional risk factors, seropositive rate for Cp-IgG and both IgG and IgA, was significantly different between Group I and III in patients without traditional risk factors of atherosclerosis, such as, females, non-smokers, normotension, non-diabetes,

• 접 수 : 1999년 9월 9일
• 통 과 : 1999년 12월 16일
• 교신저자 : 송영구, 서울 강남구 도곡동 146-92 영동세브란스 병원 감염내과(135-270)
E-mail : imfell@yumc.yonsei.ac.kr

normal cholesterol level, and high HDL-cholesterol level. For Cp-IgA, however, the difference was observed in normotension, non-diabetes, and in normal cholesterol level. In multivariate analysis, seropositive rate for Cp-IgG and both IgG and IgA was significantly different between Group I and III in females and non-smokers, but not for the Cp-IgA.

Conclusions : These results suggest that Cp infection might be an independent risk factor of atherosclerotic coronary disease, particularly in patients without traditional risk factors of atherosclerosis. Further study with coronary tissue should be continued.(Korean J Med 58:411-419, 2000)

Key Words : Atherosclerosis, *Chlamydia pneumoniae*, Coronary heart disease, ELISA

서 론

동맥 경화증은 서구에서 가장 흔한 질환의 하나로, 유럽에서는 동맥 경화증으로 인한 심혈관계 질환과 관련된 사망률이 74세 이전의 전체 사망의 40% 정도를 차지하고 있으며, 미국에서는 약 5천만명이 심혈관계 질환을 갖고 있고 중년에서의 유병율은 6.1%를 넘으며 전체 사망의 50%가 심근 경색증으로 사망한다고 한다. 국내에서도 심혈관계 질환과 관련된 사망이 사망 순위 3-4위를 유지하고 있을 정도로 동맥 경화증으로 인한 심혈관계 질환의 유병율이 증가하고 있다.

동맥 경화증은 혈관 손상에 대한 만성적인 염증을 동반한 창상 치유 반응으로 일종의 생체의 맥관에의 퇴행성 기전으로 이해되고 있다[1]. 그동안 동맥 경화증을 일으키는 주요 위험 인자에 대한 연구는 많이 있었으며, 흡연, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 당뇨, 그리고 동맥 경화증의 가족력 등을 비롯한 많은 위험 요소들이 밝혀져 왔고, 이들 위험 인자들을 조절함으로써 동맥 경화증을 예방하고 심혈관계 질환으로 인한 사망율을 감소시키려는 노력들이 진행되어 왔다. 이러한 노력으로 심혈관계 질환의 유병과 사망율을 어느정도 감소시키는 효과를 보았으나, 이러한 위험 인자들을 조절하는 데는 많은 시간과 경비가 소요된다. 또 이러한 기존의 위험 인자들과 관계없이, 혹은 저위험군에서도 심혈관계 사고(Cardiovascular event)가 일어나는 경우가 많고, 실제로 동맥 경화증의 협착 정도가 심근 경색 및 뇌경색의 발생율과 상관관계가 매우 약하다는 점 등으로 보아 다른 새로운 인자가 관여하고 있을 것으로 생각되어 왔다. 특히 동맥 경화증의 기본적인 병리가 염증성 반응이라는 점에서 바이러스나 세균의 감염이 관련되어 있을 것으로 추측되어 왔으며, 최근에 *Chlamydia pneumoniae*와 거대세포바이러스(Cytomegalovirus, CMV) 등이 동맥 경화증, 급성 관상동맥 증후군 및 관상동맥의 재협착 등과 관련된다는 보고들이 나오고 있어[2-4], 이들 감염성 인자의 동맥 경화의 발생 및 맥관계에 기존에 존재하는 동맥 경화병소 부위의 분자생물학적인 불안정으로 유발된 임상적인 질환의 진행과의 관련성 여부와, 병리기전에 대한 연구들이 필요한 상황이다. 그러나 아직까지 이들 감염 인자와 관련된 병인기전이 확실히 밝혀지지 않았으며, 특히 국내에서는 감염과 동맥 경화증과의 관련성에 관한 연구 자체가 거의 없는 실정이다. 따라서 본 저자 등은 동맥 경화증이 있는 환자와 대조군에서 *C. pneumoniae*에 대한 혈청학적인 연구를 통해 *C. pneumoniae* 감염과 동맥 경화증의 관련성 여부를 간접적으로 파악하고자 하였다.

대상 및 방법

1997년 5월 부터 1998년 9월까지 안정성 및 불안정성 협심증의 전형적인 증상과 함께 심전도 검사 및 운동부하검사 등 비관혈적인 검사에서 양성으로 나타난 환자들과 급성 심근경색증으로 내원한 환자들 중 관동맥조영술을 시행한 환자를 대상으로 하였다. 급성 심근경색증 환자의 경우 관동맥 조영술의 적응증이 되는 증상 발현 6-12시간 이내의 환자들만 대상이 되었다. 관동맥조영술상 적어도 하나의 혈관에서 QCA 방법으로 측정된 관동맥 협착의 정도가 50%이상 있는 경우를 '대상군(I군)'으로 하였고, 관동맥조영술상 관동맥 협착소견이 관찰되지 않거나 minimal lesion만 관찰된 경우를 '양성 대조군(II군)'으로 하였다. '음성 대조군(III군)'으로는 건강검진 센테에 내원한 수검자 중 협심증의 증상이나 호흡기 감염의 증상이 전혀 없고 과거력상 심혈관계 및 뇌혈관계 질환의 병력이 없으며 심전도 검사 및 흉부 방사선 소견상 정상인 경우를 선정하여 비교하였다.

지질 검사를 위한 혈액 검체는 환자가 내원했을 당시

에 채취하였으며 *C. pneumoniae* 항체검사를 위한 혈액 검체는 관동맥 조영술을 시행하기 직전에 채취하였다. *C. pneumoniae*에 대한 IgG와 IgA 항체 검사는 ELISA 방법(Bioclone, Australia)으로 검사하였다. 양성 대조 및 음성 대조시약과 함께 검체의 OD값을 동시에 두 번씩 측정한 다음 정해진 공식에 의해 Sample index (SI)를 계산하여, 계산된 SI값이 1.10이상을 양성, 0.90 미만을 음성으로 판독하였으며, SI값이 0.90- 1.09 사이는 'equivocal 양성'으로 판독하였다. 'Equivocal 양성'의 경우는 10%정도의 위양성을 보일 수 있으므로 일주일 정도의 간격을 두고 새로운 검체로 재검사를 하는 것이 원칙이나 본 연구는 이미 수집된 검체를 이용한 후향적 연구였기 때문에 재검사를 실시하지 못하였으며, 'equivocal 양성'도 양성으로 간주하였다.

전체적으로 각 군간의 항체 양성율을 비교하였으며, 이를 다시 연령, 성별, 흡연 유무, 콜레스테롤 치, 고혈압, 당뇨 등의 알려진 동맥경화증의 위험인자별로 각각 나누어 대상군과 음성대조군 간의 항체 양성율을 비교하였다. 추가적으로 관동맥조영술상 QCA 방법으로 50% 이상의 관동맥 협착을 보였던 대상군(I군)을 관동맥의 혈관 침습 정도에 따라 1혈관질환, 2혈관질환, 3혈관질환 등으로 구분하여 항체 양성율에 차이가 있는지 비교하였으며, 비정형 협심증이나 기타 임상증상을 가진 환자를 제외한 급성 관동맥증후군(급성 심근경색증, 불안정성 협심증)이 있는 환자와 안정성 협심증의 임상상을 가진 환자 간에도 항체 양성율을 비교하여 보았다. 통계는 SPSSWIN 8.0 프로그램으로 $\chi 2$ test 및 logistic regression을 이용하여 univariate 및 multivariate analysis를 시행하였으며, *p*- value는 0.05이하를 의미있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상군 및 대조군 간의 임상적 특성

IgG 항체 검사는 대상군(I군) 445명, 양성 대조군(II군) 263명, 음성 대조군(III군) 100명으로 총 808명에서 시행되었으며, IgA 항체 검사는 대상군 254명, 양성 대조군 137명, 음성 대조군 125명으로 총 516명에서 시행되었다. IgG와 IgA 항체 검사가 동시에 시행된 경우는 대상군 254명, 대조군 137명, 그리고 음성 대조군 97명으로 총 488명이었다. 각 군간의 연령, 성별 분포, 흡연 유무, 고혈압 유무, 당뇨 유무, 콜레스테롤 치, 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤 치, 저밀도지단백(LDL) 콜레스테롤 치 등을 비교해 보면 다음과 같다(Table 1).

2. *Chlamydia pneumoniae*에 대한 항체 양성율

IgG의 경우 항체 양성율은 I, II, III군에서 각각 67.0%, 68.8%, 55.0%로 I군과 II군 간에는 의미있는 차이가 없었으나 I군과 III군 사이에는 통계학적으로 유의하게 차이가 있었으며($\chi 2$ test, p=0.032), 상대위험도(Odd ratio, OR)는 1.66(95%CI;1.07- 2.58) 이었다. IgA의 경우 항체 양성율은 I, II, III군에서 각각 78.3%, 77.4%, 68.0%로 역시 I군과 III군 사이에서 유의하게 차이가 있었다(p=0.039, OR=1.70(95%CI;1.05- 2.75)). IgG와 IgA가 동시에 양성으로 나타난 경우도 I, II, III군에서 각각 56.7%, 61.3%, 43.3%로 I군과 III군에서 유의하게 차이가 있었다(p=0.033, OR=1.71(95% CI;1.07- 2.75)). 또 관동맥조영술 결과에 무관하게 전형적인 증상과 함께 비관혈적 검사에서 양성을 보인 군(I+II군)과 III군(음성 대조군) 간에도 IgG와 IgA 항체 양성율이 I, II군을 합한 군에서 III군에 비해 유의하게 높게 나타났으며, IgG와 IgA 항체 모두 양성인 경우도 유의하게 높게 나타났다(Table 2). 그러나 Logistic regression을 이용한 multivariate analysis 상에서는 통계학적인 차이가 없었다.

I군과 III군을 이미 알려진 동맥경화증의 위험인자 유무에 따라 소그룹으로 나누어 항체 양성율을 비교한 결과, IgG 항체에 대해서는 여성인 경우(67.5% *vs*. 32.5%, *p*=0.000, OR=4.3), 비흡연자의 경우(69.0% *vs*. 47.2%, *p*=0.005, OR=2.5), 고혈압이 없었던 경우(69.7% *vs*. 55.3%, p=0.023, OR=1.9), 당뇨가 없었던 경우(69.2% *vs*. 53.3%, *p*=0.007, OR=2.0), 총 콜레스테롤이 240㎎/㎗ 미만이었던 경우(69.2% *vs*. 54.8%, *p*=0.019, OR=1.9), 그리고 고밀도지단백 콜레스테롤이 35㎎/㎗ 이상이었던 경우(69.5% *vs*. 54.9%, *p*=0.023, OR=1.9)에 I군에서 유의하게 항체 양성율이 높게 나타난 반면, IgA 항체에 대해서는 고혈압이 없었던 경우(79.5% *vs*. 65.4%, *p*=0.026, OR=2.1), 당뇨가 없었던 경우(78.3% *vs*. 66.1%, *p*=0.030, OR=1.8), 그리고 총 콜레스테롤이 240㎎/㎗ 미만이었던 경우(77.5% *vs*. 65.7%, *p*=0.044, OR=1.8)에 I군에서 유의하게 항체 양성율이 높게 나타났다. IgG와 IgA 항체가 동시에 양성으로 나타난 경우도 I군과 III군에서 각각 여성인 경우(52.1% *vs*. 31.0%, *p*=0.035, OR=2.4), 비흡연자

Table 1. Demographic characteristics of patient and control groups

	Risk Factors	Group I (Number (%))	Group II (Number (%))	Group III (Number (%))	*p*-value
IgG	Age(year)*	60.0±9.8	55.9±9.8	48.0±11.9	0.000
	Male	294(66.1)	134(51.0)	60(60.0)	0.000
	Female	151(33.9)	129(49.0)	40(40.0)	
	Smoker	219(49.2)	87(33.1)	47(47.0)	0.000
	Non-smoker	226(50.8)	176(66.9)	53(53.0)	
	HTN	204(45.8)	112(42.7)	15(15.0)	0.000
	Non-HTN	241(54,2)	150(57.3)	85(85.0)	
	Diabetic	120(27.0)	24(9.1)	10(10.0)	0.000
	Non-diabetic	325(73.0)	239(90.9)	90(90.0)	
	Total Cholesterol*	196.3±42.2	188.4±41.2	200.5±35.0	0.037
	HDL-Cholesterol*	41.0±20.1	42.4±26.9	48.5±12.6	0.008
	LDL-Cholesterol*	121.7±36.0	119.2±36.3	123.8±33.7	0.595
IgA	Age(year)	60.3±10.4	56.7±9.5	48.1±11.9	0.000
	Male	160(63.0)	69(50.4)	79(63.2)	0.034
	Female	94(37.0)	68(49.6)	46(36.8)	
	Smoker	118(46.5)	50(36.5)	65(52.0)	0.035
	Non-smoker	136(53.5)	87(63.5)	60(48.0)	
	HTN	132(52.0)	60(43.8)	21(16.8)	0.000
	Non-HTN	122(48.0)	77(56.2)	104(83.2)	
	Diabetic	70(27.6)	12(8.8)	13(10.4)	0.000
	Non-diabetic	184(72.4)	125(91.2)	112(89.6)	
	Total Cholesterol	195.4±45.1	190.9±42.1	199.7±33.7	0.285
	HDL-Cholesterol	42.8±23.9	42.2±20.8	48.4±12.8	0.035
	LDL-Cholesterol	118.7±34.9	119.0±39.8	121.9±33.1	0.742
IgG and IgA	Age(year)	60.3±10.4	56.7±9.5	48.2±12.1	0.000
	Male	160(63.0)	69(50.4)	55(56.7)	0.051
	Female	94(37.0)	68(49.6)	42(43.3)	
	Smoker	118(46.5)	50(36.5)	46(47.4)	0.122
	Non-smoker	136(53.5)	87(63.5)	51(52.6)	
	HTN	132(52.0)	60(43.8)	15(15.5)	0.000
	Non-HTN	122(48.0)	77(56.2)	82(84.5)	
	Diabetic	67(26.4)	12(8.8)	10(10.3)	0.000
	Non-diabetic	187(73.6)	125(91.2)	87(89.7)	
	Total Cholesterol	195.4±45.1	190.9±42.1	201.1±34.7	0.239
	HDL-Cholesterol	42.8±23.9	42.2±20.8	48.6±12.8	0.056
	LDL-Cholesterol	118.7±34.9	119.0±39.8	123.6±34.8	0.547

* Mean±SD

의 경우(54.4% *vs*. 31.4%, *p*=0.008, OR=2.6), **고혈압이 없었던 경우**(61.5% *vs*. 42.7%, *p*=0.013, OR=2.1), **당뇨가 없었던 경우**(59.9% *vs*. 40.2%, *p*=0.004, OR=2.2), **총 콜레스테롤이** 240㎎/㎗ **미만이었던 경우**(58.6% *vs*. 41.5%,

Table 2. Seropositive rate of IgG and IgA antibody against *chlamydia pneumoniae*

	Group I	Group II	Group III	*p*-value			
				Group I *vs* II	Group I *vs* III	Group II *vs* III	Group I+II *vs* III
IgG	67.0%	68.8%	55.0%	NS	0.032	0.019	0.017
IgA	78.3%	77.4%	68.0%	NS	0.039	NS	0.032
IgG and IgA	56.7%	61.3%	43.3%	NS	0.033	0.010	0.011

NS : not significant (p>0.05)

p=0.016, OR=2.0), 고밀도지단백 콜레스테롤이 35㎎/㎗ 이상이었던 경우(58.1% *vs*. 42.0%, *p*=0.038, OR=1.9), 그리고 저밀도지단백 콜레스테롤이 160㎎/㎗ 미만이었던 경우(58.3% *vs*. 40.7%, *p*=0.018, OR=2.0)에 I군에서 항체 양성율이 높게 나타났다. Logistic regression을 이용하여 각 위험인자들을 고려한 다변량 분석(multivariate analysis)을 시행한 결과, IgG 항체에 대해서는 여성인 경우(*p*=0.0003, OR=7.45, 95%CI;2.54- 21.87)와 비흡연자(p=0.0032, OR=3.50, 95%CI;1.52- 8.04)의 경우에 항체 양성율이 I군에서 유의하게 높게 나타났으나, IgA 항체에 대해서는 I군과 III군간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 IgG와 IgA를 동시에 측정한 경우에서도 여성인 경우(*p*=0.0063, OR=5.47, 95%CI;1.62- 18.50)와 비흡연자(*p*=0.0069, OR=4.02, 95%CI;1.47- 11.02)의 경우에 항체 양성율이 I군에서 유의하게 높게 나타났다(Table 3).

3. 혈관질환의 정도에 따른 항체 양성율

I군에서 혈관질환의 정도를 1혈관질환(1 vessel disease, 1VD), 2혈관질환(2VD), 3혈관질환(3VD) 으로 구분하여 항체 양성율을 비교한 결과, IgG의 항체에 대해서는 각각 63.7%, 68.7%, 70.3% 였으며(*p*=0.438), IgA 항체에 대해서는 각각 75.2%, 76.6%, 87.1%로(*p*=0.141) 질환의 정도가 심해질수록 항체 양성율이 증가하는 경향은 보였으나 통계학적인 차이는 없었다. IgG와 IgA를 동시에 측정했던 경우도 1VD, 2VD, 3VD에서 항체 양성율이 각각 51.5%, 59.7%, 62.9%로(*p*=0.291) 비슷한 경향을 나타냈다.

4. 임상양상에 따른 항체 양성율

관동맥조영술 결과와 상관없이 증상이 있었던 군(I군+II군)에서 비정형 협심증이나 기타 분류가 곤란한 임상증상의 환자들을 제외한 급성 관동맥증후군(급성 심근경색증 182명, 불안정성 협심증 73명)이 있었던 경우와 만성 안정성 관동맥 질환자(331명) 간의 항체 양성율을 비교한 결과, IgG 항체에 대해서는 각각 65.2%와 67.1%로 차이가 없었으며(*p*=0.17), IgA 항체에 대해서도 82.2%와 76.7%로 차이가 없었다(*p*=0.289). IgG와 IgA가 동시에 양성인 경우도 급성과 만성 관동맥 질환에서 각각 58.6%와 56.0%로 차이가 없었다(*p*=0.730).

고 찰

그동안 동맥 경화증을 일으키는 주요 위험 인자에 대한 연구는 많이 있었으며 흡연, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 당뇨, 그리고 동맥 경화증의 가족력 등을 비롯한 많은 위험 요소가 밝혀져 왔고, 이들 위험 인자들을 조절함으로써 동맥 경화증을 예방하고 심혈관계 질환으로 인한 사망율을 감소시키려는 노력들이 진행되어 왔다. 이러한 노력으로 심혈관계 사고를 어느정도 감소시키는 효과를 보아왔으나, 이러한 기존의 위험 인자들과 관계없이, 혹은 저위험군에서도 심혈관계 사고(Cardiovascular event)가 일어나는 경우가 많고, 실제로 동맥 경화증의 협착 정도가 심근 경색 및 뇌경색의 발생율과 상관관계가 매우 약하다는 점 등으로 보아 다른 새로운 인자가 관여하고 있을 것으로 생각되어 왔으며, 특히 동맥 경화증의 기본적인 병리가 염증성 반응이라는 점에서 바이러스나 세균의 감염이 동맥 경화의 병인 기전에 관련되어 있을 것으로 평가되어지고 있다. 사실 감염이 동맥 경화증과 관련되었을 것이라는 것은 20세기 초 William Osler 등에 의해 처음으로 제안되었었다. 이후 atherogenesis의 표준 학설인 'Response to injury (손상에 대한 반응)' 학설이 나오고, 일부 동물 실험에서 조류 herpesvirus를 이용하여 전형적인 동맥경화를 유발시켰다는 실험들이 보고되면서, 동맥 경화증이 감염과 관련되었을 가능성이 가시화 되어왔다[5-8].

Chlamydia spp는 다양한 심장 판막질환과 관련된 심

Table 3. Seropositive rate in group I and III, subgrouped by known risk factors of CHD

	Risk Factors	Seropositivity(%)		*p*-value	OR (95%CI)	Adjusted OR (95% CI)
		Group I	Group III			
IgG	Age(year) ≥55	71.5	63.3	NS		
	<55	53.9	51.4	NS		
	Male	66.7	70.0	NS		
	Female	67.5	32.5	0.000	4.3(2.1- 9.1)	7.5(2.5- 21.9) †
	Smoker	64.8	63.8	NS		
	Nonsmoker	69.0	47.2	0.005	2.5(1.4- 4.6)	3.5(1.5- 8.0) ‡
	Hypertension	63.7	53.3	NS		
	Normotensive	69.7	55.3	0.023	1.9(1.1- 3.1)	
	Diabetes	60.8	70.0	NS		
	Non- diabetes	69.2	53.3	0.007	2.0(1.2- 3.2)	
	T. Chol(㎎/㎗) ≥240	67.4	56.3	NS		
	<240	69.2	54.8	0.019	1.9(1.1- 3.0)	
	HDL- Chol(㎎/㎗) <35	71.7	55.6	NS		
	≥35	69.5	54.5	0.023	1.9(1.1- 3.1)	
	LDL- Chol(㎎/㎗) ≥160	74.4	62.5	NS		
	<160	69.5	53.0	0.010	2.0(1.2- 3.3)	
IgA	Age(year) ≥55	82.3	84.2	NS		
	<55	66.1	60.9	NS		
	Male	80.6	68.4	NS		
	Female	74.5	67.4	NS		
	Smoker	82.2	70.8	NS		
	Nonsmoker	75.0	65.0	NS		
	Hypertension	77.3	81.0	NS		
	Normotensive	79.5	65.4	0.026	2.1(1.1- 3.7)	
	Diabetes	78.6	84.6	NS		
	Non- diabetes	78.3	66.1	0.030	1.8(1.1- 3.1)	
	T. Chol(㎎/㎗) ≥240	60.0	82.4	NS		
	<240	77.5	65.7	0.044	1.8(1.1- 3.1)	
	HDL- Chol(㎎/㎗) <35	72.9	70.0	NS		
	≥35	76.2	67.8	NS		
	LDL- Chol(㎎/㎗) ≥160	63.2	78.9	NS		
	<160	76.3	65.7	NS		
IgG & IgA	Age(year) ≥55	62.5	53.3	NS		
	<55	38.7	38.8	NS		
	Male	59.4	52.7	NS		
	Female	52.1	31.0	0.035	2.4(1.1- 5.2)	5.5(1.6- 18.5) §
	Smoker	59.3	56.5	NS		
	Nonsmoker	54.4	31.4	0.008	2.6(1.3- 5.2)	4.0(1.5- 11.0) ‖
	Hypertension	52.3	46.7	NS		
	Normotensive	61.5	42.7	0.013	2.1(1.2- 3.8)	
	Diabetes	47.8	70.0	NS		
	Non- diabetes	59.9	40.2	0.004	2.2(1.3- 3.7)	
	T. Chol(㎎/㎗) ≥240	35.0	53.3	NS		
	<240	58.6	41.5	0.016	2.0(1.2- 3.4)	
	HDL- Chol(㎎/㎗) <35	57.6	55.6	NS		
	≥35	58.1	42.0	0.038	1.9(1.1- 3.4)	
	LDL- Chol(㎎/㎗) ≥160	52.6	56.3	NS		
	<160	58.3	40.7	0.018	2.0(1.2- 3.5)	

NS, Not significant; OR, Odds ratio
χ^2 test, Logistic regression
†p=0.0003, ‡p=0.0032, §p=0.0063, ‖p=0.0069

혈관계 질환의 병원균으로 알려져 왔고, *C. trachomatis* 와 *C. psittaci* 감염이 심근염이나 심내막염 등과 관련된다는 보고들이 많이 있었으나 광범위한 역학조사 등이 이루어지지 못했었다. 그러던 중 주로 호흡기계 감염을 일으키는 새로운 균종인 *C. pneumoniae* (TWAR)가 발견되면서 *C. pneumoniae* 감염과 심혈관계 질환과의 관

련성에 관한 역학조사가 활발히 이루어지기 시작하였다. 1988년 Saikku 등은 급성 심근경색증 환자와 만성 관동맥질환을 갖고 있는 환자를 대상으로 Cp에 대한 IgG 항체를 조사한 결과, 대조군과 비교하여 유의하게 항체 양성율이 높다는 것을 처음으로 보고하였으며[5], 이후 전향적인 연구를 통해서도 Cp에 대한 IgA 항체와 면역복합체 등이 검출되는 경우 관동맥 질환으로 이행되는 상대위험도(Odd ratio, OR)가 각각 2.7과 2.1로 높다고 보고하여 Cp 감염이 관동맥질환의 하나의 위험인자가 될 수 있음을 강조하였다[6]. 이후에도 Cp에 대한 혈청학적 연구들이 보고되고 있는데[7-10], 공통적인 것은 급성 감염으로도 atherogenesis를 초래할 수 있지만, 반복 감염 혹은 만성 감염인 경우가 보다 지속적으로 atherogenesis에 영향을 미치기 때문에 보다 중요하다는 사실이다. 따라서 Cp에 대한 혈청학적 검사도 IgM보다는 IgG나 IgA를 검사하는 것이 유용할 것이며, 본 연구에서도 IgG와 IgA를 검사하였다. 통상적으로 Cp에 대한 혈청학적 검사는 microimmunofluorescence (MIF) 방법이 표준 방법으로 알려져 있지만, 최근에 비교적 간단히 단시간 내에 많은 수의 검체를 동시에 검사할 수 있는 ELISA 방법이 개발되어, 본 연구에서도 이 ELISA방법(Bioclone, Australia)으로 IgG와 IgA에 대한 검사를 시행하였다. Numazaki 등의 연구에서도 ELISA 방법이 MIF 방법과 비교하여 MIF 방법에서 1:16이상을 양성으로 했을 때, 민감도와 특이도가 IgG의 경우 90.4%와 89.9%, IgA의 경우에는 각각 84.6%와 86.7%로, ELISA 방법이 *C pneumoniae* 감염의 혈청역학적 연구에 매우 유용한 방법임을 보고하였다[11].

본 연구에서 항체 양성율은 대상군과 양성대조군에서는 차이가 없었으나, 음성대조군과는 유의하게 차이가 있었다. 대상군과 양성대조군에서 차이가 없는 이유는, 비록 양성대조군이 관동맥조영술상 정상 혹은 minimal lesion만 관찰되고 있지만 실제로 전형적인 협심증 증상과 함께 비관혈적 검사에서 양성으로 나온 환자이므로 관동맥 질환이 전혀 없다고 할 수 없기 때문으로 생각된다. 그러나 Logistic regression을 이용한 multivariate analysis에서는 통계학적인 차이가 발견되지 않아, 알려진 관상동맥질환의 일부 위험인자에 따라 위험군과 저위험군으로 각각 세분화하여 대상군과 음성대조군 간의 항체 양성율을 비교한 결과, 여자, 비흡연자, 고혈압이 없는 경우, 당뇨가 없는 경우, 콜레스테롤이 정상 범위인 경우, 그리고 고밀도지단백 콜레스테롤이 높은 경우 등과 같이 비교적 관동맥 질환의 위험이 낮은 군에서 관동맥 질환이 발생한 경우에 Cp 항체 양성율이 유의하게 높게 나타나는 것을 관찰할 수 있었는데, 이는 서론에서 언급했듯이 관동맥질환의 위험인자가 적으면서도 관동맥질환이 발생하는 경우, 새로운 위험인자로서 Cp에의 감염이 관여하고 있을 가능성이 높음을 시사하는 소견이라고 할 수 있다.

그러나 감염이 동맥경화를 일으키는 기전은 아직 확실하지는 않다. 지속적인 항원자극으로 인하여 분비되는 여러 가지 cytokine(TNF, IL-1 등)들이 지질 대사에 영향을 주기도 하며 혈관벽의 항응고 기능에 변화를 주어 국소적인 혈액 흐름을 변화키는 것도 한 기전으로 생각되며[12-15], 그외에도 Cp의 경우에는 heat shock protein이 cytokine의 분비를 증가시킬 뿐만 아니라 matrix metalloproteinase (MMP)를 증가시켜 plaque rupture를 초래하여 급성 관동맥증후군을 유발시킬 수 있다고도 보고되고 있다[16]. 본 연구에서도 간접적으로 이와같은 관계를 알아보기 위해 혈관 침습의 정도에 따라 1VD, 2VD, 3VD로 나누어 추가적으로 항체 양성율을 비교하여 보았는데, 혈관 침습의 정도가 심할수록 항체 양성율이 증가하는 경향은 보였으나 통계학적인 차이는 볼 수 없었다. 또한 대상군과 양성 대조군에서 급성 관동맥증후군이 있었던 경우와 만성 안정성 관동맥 질환을 갖고 있었던 군으로 나누어 항체 양성율을 비교하였으나 역시 통계학적인 차이가 없는 것으로 나타났다. 따라서 감염이 동맥경화의 시작에 관여하는지, 진행을 촉진시키는지, 아니면 plaque rupture에 관여하여 급성 증후군을 유발하는지 등에 대해서는 좀 더 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 대상군과 대조군간의 지역적 차이, 교육수준, 경제수준, 혈액채취 시기 등의 요소들을 고려하지 않았다는 것과, ELISA 방법으로 항체유무를 조사하였기 때문에 항체의 역가를 확인하지 못한 것 등을 들 수 있다. 또한 'equivocal 양성'인 경우를 모두 양성으로 해석한 것에 대한 위양성율을 고려하지 않았다. 그러나 I, II, III군에서 모두 'equivocal 양성'인 경우가 고루 분포되어 있었고, 'equivocal 양성'으로 나온 경우를 모두 제외하고 통계처리를 한 경우에서도 동일한 결과가 나왔기 때문에, 이들에 대한 오차의 가능성도 고려해야 하겠지만, 본 연구를 통해 Cp의 감염과 동맥경화증과

의 혈청역학적 관계를 어느정도 파악할 수 있었다. 특히 동맥경화증의 위험인자가 비교적 낮음에도 불구하고 동맥경화증이 발생한 경우에서 Cp의 항체 양성율이 의미있게 높게 나타나고 있어, Cp의 감염이 동맥경화증의 하나의 위험인자일 가능성을 시사해주고 있다. 그러나 음성대조군에서도 Cp에 대한 항체 양성율이 50%이상 나타나고 있어 이것이 우연히 동반되는 현상인지를 확인해야 할 필요가 있을 것으로 생각된다. 최근 국내의 한 보고[17]에서 ELISA 방법으로 동맥경화증 환자에서 혈청역학적 검사를 시행한 결과, 정상 대조군과 항체 양성율에 차이가 없었다고 보고하고 있는데, 전체 항체 양성율이 본 연구의 결과나 기존의 정 등[18]의 결과보다 훨씬 낮은 30%내외로 결과가 나와, 다른 요인들에 의해 영향을 받았을 가능성이 있었을 것으로 사료되었다. 따라서 결과에 영향을 미칠 수 있는 가능한 외부 요인들을 최대한 줄이면서 보다 구체적인 계획하에 전향적인 혈청학적 연구가 필요하겠으며, 이들 감염성 인자의 동맥 경화의 발생 및 임상적인 질환의 진행과의 관련성 여부와, 병리기전 등에 대한 분자생물학적 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 그동안 동맥 경화증을 일으키는 주요 위험 인자들이 많이 밝혀져 왔고, 이들 위험 인자들을 조절함으로써 심혈관계 사고(Cardiovascular event)를 어느정도 감소시키는 효과를 보아왔다. 그러나 이러한 위험 인자들을 조절하는 데는 많은 시간과 경비가 소요되며, 또 이러한 기존의 위험 인자들과 관계없이, 혹은 저위험군에서도 심혈관계 사고가 일어나는 경우가 많아, 다른 새로운 인자가 관여하고 있을 것으로 생각되어 왔으며, 특히 동맥 경화증의 기본적인 병리가 염증성 반응이라는 점에서 바이러스나 세균의 감염이 관련되어 있을 것으로 추측되어 왔다. 이에 저자들은 동맥 경화증 환자에서 *Chlamydia pneumoniae*에 대한 혈청학적 연구를 통하여 이들의 관련성을 간접적으로 파악하고자 하였다.

대상 및 방법 : 1997년 5월부터 1998년 9월까지 전형적인 협심증 증상과 함께 비관혈적인 검사(운동부하검사 및 심전도 검사)상 양성인 환자중 관동맥 조영술을 시행한 환자를 대상으로, 관동맥 조영술상 적어도 하나의 혈관에서 50%이상의 관동맥 협착소견이 있었던 군(대상군, I군)과, 관동맥 조영술상 정상 혹은 미만성 협착만 관찰되었던 군(양성 대조군, II군)을 비교 분석하였으며, 건강 대조군으로 과거력상 심혈관계 질환의 병력이나 증상이 전혀 없고 심전도 소견상 정상인 군(음성 대조군, III군)을 같이 비교 분석하였다. 혈청 검사는 항 *Chlamydia pneumoniae* IgG와 IgA에 대한 ELISA 검사로 항체 유무를 조사하였다.

결과 :

IgG, IgA, 그리고 IgG와 IgA를 동시에 측정한 경우에서 모두 항체 양성율은 I군과 II군 사이에는 차이가 없었으나, III군은 I군에 비해 통계학적으로 유의하게 항체 양성율이 낮았다. 그러나 다변량분석에서는 통계학적인 차이가 없었다.

성별, 연령, 고혈압, 당뇨, 흡연, 콜레스테롤 등의 인자들로 각각 나누어 항체 양성율을 비교 분석한 결과, IgG의 경우와 IgG, IgA를 동시에 측정한 경우에서는, 여자, 비흡연자, 정상 혈압, 정상 혈당, 정상 콜레스테롤 수치, 그리고 고밀도지단백 콜레스테롤이 35㎎/㎗ 이상이었던 경우 등과 같이 비교적 동맥경화증의 저위험군에서 특히 유의하게 I군이 III군에 비해 항체 양성율이 높게 나타났다. 그러나 IgA 항체에 대해서는 정상 혈압, 정상 혈당, 그리고 정상 콜레스테롤 수치를 갖고 있는 환자들에서만 항체 양성율에 차이가 있었다. 위의 위험인자들을 모두 고려한 다변량 분석에서는 IgG 항체와 IgG, IgA를 동시에 측정한 경우에서는 여자와 비흡연자에서 항체 양성율이 I군에서 높게 나타났으나, IgA 항체에 대해서는 각각의 경우에 차이가 없었다.

I군에서 혈관 질환의 정도(1 vessel disease, 2VD, 3VD)에 따른 항체 양성율은 IgG, IgA, 그리고 IgG와 IgA를 동시에 측정한 경우에서 각각 유의한 차이는 없었다.

증상이 있었던 군(I+II군)에서 임상적으로 급성 관동맥증후군(급성 심근경색증, 비안정성 협심증)이 있었던 군과 만성 관동맥 질환자 간의 항체 양성율도 IgG, IgA, IgG+IgA의 경우 모두 통계학적인 차이가 없었다.

결론 : 이상의 결과는 *Chlamydia pneumoniae* 감염이 동맥경화증의 하나의 위험인자일 가능성, 특히 동맥경화증을 일으키는 기존의 위험인자들이 없는 저위험군에서 하나의 독립된 위험인자로 작용할 가능성을 시사해 주고 있다. 그러나 동맥경화증의 시작에 관여하는지, 아니면 동맥경화증의 촉진, 혹은 plaque rupture 등에 관여하는지는 확실하지 않으며, 앞으로 이들의 관련성에 대해

혈관 조직을 통한 구체적인 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis; a perspective for the 1990s. Nature 362:801- 809, 1993*
2) Ridker PM. *Inflammation, infection and cardiovascular risk; How good is thte clinical evidence? Circulation 97:1671-1674, 1998*
3) Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S. *Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction and stroke. Clin Infect Dis 26:719-734, 1998*
4) Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. *Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. Circulation 96:2144-2148, 1997*
5) Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK, Valtonen V. *Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 2:983-985, 1988*
6) Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmaki E, Ekman MR, Manninen V, Manttari M, Frick MH, Huttunen JK. *Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Ann Intern Med 116:273-278, 1992*
7) 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 268:68-72, 1992*
8) Aldous MB, Grayston JT, Wang SP, Foy HM. *Seroepidemiology of Chlamydia pneumoniae TWAR infection in Seattle families, 1966-1979. J Infect Dis 166:646-649, 1992*
9) Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae-Specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. Circulation 87:1130-1134, 1993*
10) Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaus N, Levy J, Blakeston C, Seymour CA, Camm AJ, Northfield TC. *Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. BMJ 311:711-714, 1995*
11) Numazaki K, Ikebe T, Chiba S. *Detection of serum antibodies against Chlamydia pneumoniae by ELISA. FEMS Immunol Med Microbiol 14:179-183, 1996*
12) Cook PJ, Lip GYH. *Infectious agents and atherosclerotic vascular disease. Q J Med 89:727-735, 1996*
13) Libby P, Egan D, Skarlatos S. *Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis - An assessment of the evidence and need for future research. Circulation 96: 4095-4103, 1997*
14) Gupta S, Camm AJ. *Chronic infection in the etiology of atherosclerosis-the case for Chlamydia pneumoniae. Clin Cardiol 20:829-836, 1997*
15) Mehta JL, Saldeen T, Rand K. *Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 31:1217-1225, 1998*
16) Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. *Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-* α *and matrix metalloproteinase expression. Circulation 98:300-307, 1998*
17) **김준경, 정준용, 성보영, 김윤철, 김정희, 이민수, 성인환, 전은석. 동맥경화에서 클라미디아 항체의 양성률 및 그 의의. 순환기** *29:146-152, 1999*
18) **정윤섭, 이경원, 김현숙, 권오헌, 조상래.** Chlamydia pneumoniae**에 대한 헌혈자, 혈액화학검사자 및** Mycoplasma pneumoniae **항체 검사자의 혈청 항체 보유율. 감염** *25:131-138, 1993*