

동맥경화의 생체표시자

Surrogate Markers

충북의대 • 배정환/조명찬

5.1. 개 관

5.1.1. 죽상경화증에 연관된 생체표지자의 기원

2001년 미국의 국립보건원과 식품의약품안전청은 정상적인 생물학적 현상, 병리적 현상 또는 치료 과정에 대한 약리학적 반응 등에 대한 생체신호를 객관적으로 측정하고 평가하여 표시할 수 있는 인자를 생체표지자(biomarker)로 정의하였다. 이상적인 생체표지자의 조건으로는 혈액, 소변, 조직 등의 생체시료에서 쉽게 측정이 가능하며, 병리적 현상과 직접적인 인과관계 혹은 간접적으로 연관성을 가져야 한다.

Framingham Heart Study에서 콜레스테롤이 죽상경화증의 발생과 이에 연관되는 심혈관계 질환에 대한 생체표지자로 밝혀졌다. 콜레스테롤의 혈중농도가 상승된 사람들에게 약물 치료로 콜레스테롤 농도를 낮추면 심혈관계 질환의 일차 및 이차 예방이 가능성이 알려져 콜레스테롤은 죽상경화증에 대한 인과관계를 갖는 생체표지자로 인식되었고, 이는 전술한 생체표지자의 정의와 이상적인 조건에 상당히 부합하여 임상에 널리 응용되고 있다. 하지만 연구 대상 환자의 35%는 총 콜레스테롤이 정상(<200mg/dL)이지만 심혈관계 질환의 발생이 있는 것으로 보아 콜레스테롤 외에도 죽상경화증에 대한 콜레스테롤 외의 추가적인 병인과 생체표지자가 있을 것으로 예측됐다.

죽상경화증의 발생에 대한 분자 수준의 연구에 힘입어 죽상경화증은 동맥벽 내로의 콜레스테롤이나 지방질의 단순 침착이 아닌 분명하고 지속적인 염증반응에 기인한다고 알려졌다. 이에 죽상경화증 발생의 각 단계에 연관된 생체표지자의 존재와 이에 대한 연구가 이어졌다. 이 생체표지자들은 심혈관 질환 환자에 대한 진단과 예후, 급성관동맥 증후군 환자의 위험도 계층화에 도움을 주어 궁극적으로 죽상경화증에 연관된 질환에 대한 약물 혹은 중재요법의 발전에 영향을 주고 있다.

현재까지의 연구에 따르면 죽상경화반 발생의 각 단계에 여러 가지 생체표지자가 인과관계 혹은 간접적으로 연관이 되어 있음이 밝혀졌다. 죽상경화반 발생의 초기 단계에 연관된 생체표지자로는 myeloperoxidase (MPO), lipoprotein associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂), soluble intercellular adhesion

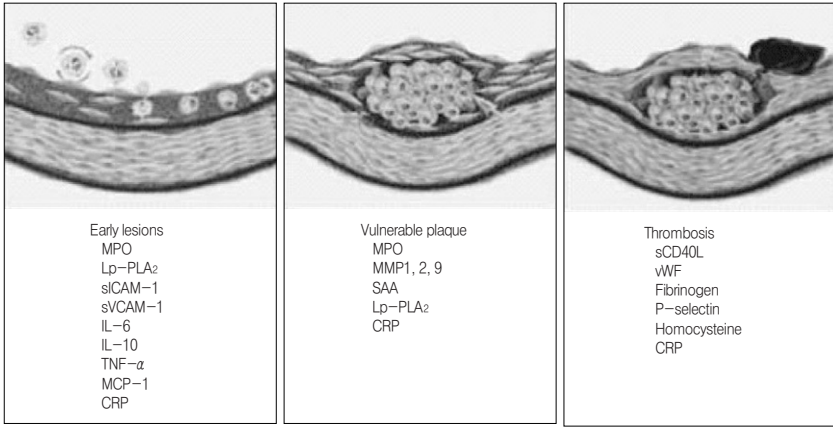


그림 1. 죽상경화증의 각 단계에 연관된 생체표지자(Ferri N et al. Curr Opin Lipidol 2006;17:465-501.).

molecule-1 (sICAM-1), interleukin-6 (IL-6), IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), C-reactive protein (CRP) 등이 있으며, 불안정성 경화반에 연관된 생체표지자로는 MPO, matrix metalloproteinase (MMP)-1, 2, 9, serum amyloid A (SAA), Lp-PLA₂, CRP 등이 있으며, 경화반 파열에 속발하는 혈전형성과는 soluble CD40 ligand (sCD40L), von Willebrand factor (vWF), fibrinogen, P-selectin, homocysteine, CRP 등이 존재하는 것으로 알려져 있다(그림 1).

5.1.2. 죽상경화증에 연관된 생체표지자의 임상적 의의

죽상경화증의 생체표지자들은 죽상경화증의 발생과 진전에 대한 병리학적인 연관성뿐만 아니라 임상적 지표들과도 좋은 연관성을 보인다. 대표적으로 CRP는 심근경색, 심혈관계 질환, 관상동맥 질환, 심장급사, 뇌졸중, 말초혈관 질환과 연관성을 보이고 SAA는 심근경색 등의 관상동맥 질환에, 그리고 Lp-PLA₂는 관상동맥 질환, 심장급사, 급성 관동맥증후군의 발현에 직접적인 연관성을 갖는 것으로 파악되고 있다.

더욱 흥미로운 것은 이 생체표지자들이 인구학적 연구들에서 혈청 콜레스테롤 농도에 독립적이며, 생체표지자들 사이에 연관성이 없어 심혈관계 사건의 발생률에 연관성을 가진다는 것이다. 예를 들어 건강한 중년 남자에서 혈청 CRP 농

도는 Lp-PLA₂나 MCP-1의 농도에 매우 근소한 연관을 갖고 있으며, 급성 관동맥증후군 환자에서 CRP와 MCP-1은 서로 독립적으로 사망률과 심근경색의 발생에 양성적인 연관성을 보인다. 각 생체표지자의 임상적 그리고 죽상경화증의 병인적 관련성과 각 생체표지자에 대한 약물학적 조절가능성은 표 1과 같다. 위와 같은 결과를 종합한다면 건강한 사람이나 관동맥 질환을 가진 환자들에 대한 전향적 연구에서 민감하고 표준화된 죽상경화증 생체표지자의 측정은 위험도의 판별, 진단, 예후 책정과 심혈관계 질환의 생물학적 연구에 많은 정보를 제공할 수 있을 것으로 판단된다.

표 1. 죽상경화증에 연관된 생체표지자의 임상적 의의, 병리학적 연관성

| 생체표지자 | 연관된 임상 질환 | 병리학적 연관성 | 조절 가능한 약물 |
|---------------------|-------------------|--|---------------------|
| CRP | MI, CVD, CHD, SCD | Thrombosis, LDL-uptake, ED | Statin |
| SAA | CHD, MI | Foam cell formation | Statin |
| Lp-PLA ₂ | CHD, MI, SCD, ACS | LDL oxidation, inflammation | Statin |
| MCP-1 | MI, SCD, CHD, CVD | Leukocyte recruitment | Statin, fenofibrate |
| MMP | ACS, MI | Plaque rupture | Statin |
| VCAM-1 | ACS | Leukocyte recruitment | |
| ICAM-1 | CHD? | Leukocyte recruitment | Statin |
| MPO | MI, SCD, ACS | LDL-uptake, MMP activation, plaque rupture | |

MI, myocardial infarction; CVD, cardiovascular disease; CHD, coronary heart disease; SCD, sudden cardiac death; ED, endothelial dysfunction, ACS, acute coronary syndrome

5.2. CRP (C-reactive protein)

CRP는 면역반응에 관련된 펜트라신(pentraxin)계의 단백질이며 대표적인 급성기 반응성단백(acute phase reactant) 중 하나이다. CRP는 IL-6에 대한 반응으로, 주로 간에서 생성되며 일련의 염증반응에 비활성의 하위, 무연관 표지자(by-stander marker)로 알려졌다. 하지만 최근의 연구에 의하여 CRP가 죽상경화증의 발생에 직접적인 역할을 담당하고 있다는 결과들이 축적되고 있고, 이로 인하여 CRP가 죽상경화증과 이에 연관된 질환의 예방과 치료의 새로운 목표로 설정되기 시작하였다.

5.2.1. CRP와 죽상경화증의 발생의 연관성

CRP는 죽상경화증의 시작과 발전의 여러 단계에 연관됐음이 밝혀지고 있다. 먼저 CRP는 혈관 내피세포에 작용하여 ICAM-1과 VCAM-1의 생성을 유도하고 MCP-1의 생성을 매개하고 보체를 활성화시키며 대식세포의 LDL 섭취작용을 유도하는 것으로 되어 있다. 특히 ICAM-1, VCAM-1에 대한 CRP의 작용은 스타틴이나 피브레이트 제제로 억제 가능한 것으로 알려져 있다. 죽상경화가 시작된 동맥조직에서 CRP와 보체 단백질을 함께 생성하고 이 두 가지의 단백질과 mRNA가 죽상경화반 조직에서 정상 동맥내막 조직에 비하여 유의하게 증가됐음이 밝혀졌고 평활근세포와 대식세포에서도 CRP를 생성하는 것으로 알려져, 간 외에서의 CRP의 생성이 있고 위와 같은 다양한 기전을 통하여 죽상경화증의 기원과 발전에 영향을 끼치는 것으로 판명되었다.

5.2.2. CRP와 심혈관계 질환의 연관관계

CRP가 갖는 심혈관계 질환의 임상적 의의는 1990년대 초기에 급성관동맥증후군(acute coronary syndrome: ACS) 환자를 대상으로 연구한 결과 처음으로 알려졌다. 혈청 CRP의 농도가 3mg/L 이상인 경우 불안정성 협심증 환자에서는 65%, 심근경색전의 불안정성 협심증 환자는 100%에서 관찰되나, 안전성 협심증은 단지 13% 정도에서만 관찰되며 높은 CRP 농도를 보인 환자군에서 협심증의 재발과 심근경색의 발생이나 사망률이 높다고 보고하였다. 즉, CRP가 관상동맥 질환 중 불안정성 질환군에서 유의하게 높아 위험도의 계층화가 가능하며, 중요 심혈관계 사건의 예측을 가능하게 하는 생체표지자임을 밝힌 바 있다.

또한, ACS 환자에 대한 일련의 연구에서 CRP의 농도는 환자들의 단기 및 장기 예후와 연관성이 있으며 이는 심근세포의 괴사에 연관된 트로포닌 농도에 독립적이면서도 추가적인 예후지표임이 알려졌다. 이는 CRP의 농도가 급성심근경색증이 발생한 후 6시간 이내에 상승하며 심근세포의 괴사보다는 기존 혈관의 염증 상태를 반영한다는 것을 시사한다. 또한, 심혈관계 질환이 없는 외관적으로 건강한 사람들을 대상으로 한 대규모 전향적 연구에서 CRP 농도는 장차 심혈관계 사건을 예측하는 독립적인 변수임이 밝혀졌다. 이는 성별과 유럽 혹은 미주의 지역구분, 중년과 노년 등의 연령차이에도 여전히 유효하며 심혈관계 사망이나

심근경색증뿐만 아니라 뇌경색이나 말초혈관 질환의 발생의 예측에도 의미를 가지며, 관동맥 중재술 직전의 CRP 농도가 높을수록 시술 후 1개월 이내의 사망이나 심근경색의 발생이 높으며, 이는 ACC/AHA 관동맥 병변지수에 독립적이며 추가적인 예측능력을 보인다. CRP는 죽상경화증의 범위를 나타내는 인자인 경동맥 내중막 두께나 관상동맥 질환의 침습 정도 등에는 약한 상관관계를 보이고 죽상경화반의 불안 정도에 높은 연관을 보이는 생체표지자로 알려져 있으므로 현재 죽상경화증의 체내 적하량보다는 미래의 심혈관계 사건에 더 연관되어 있다고 볼 수 있다.

죽상경화증에 의한 심혈관계 질환의 발생에 대한 생체표지자간 예측도를 직접적으로 비교한 연구는 거의 없는 상태인데, Women's Health Study에서 발표된 자료에 의하면 CRP, SAA, IL-6, sICAM-1의 농도가 외관상 건강해 보이는 여자에서 심근경색증, 뇌경색, 심혈관계 사망률, 관동맥 중재술의 필요성과 연관관계를 갖는 것으로 밝혀졌고, 이에 총 콜레스테롤(TC), LDL-C, TC : HDL-C 비 정도 연관성이 있는 인자임이 알려졌다. 여러 가지 생체표지자 중에서 CRP가 단변량분석에서 가장 강력한 예측 인자였으며 고전적인 위험인자와의 다변량

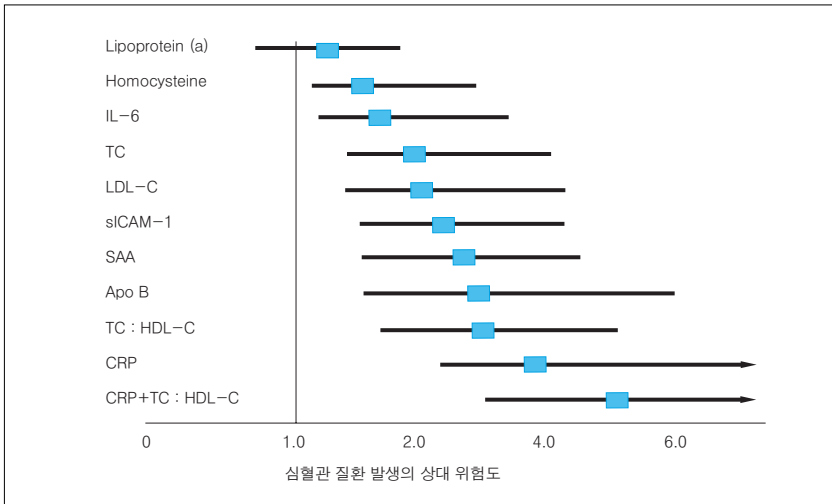


그림 2. Women's Health Study에서 도출된 죽상경화증의 생체표지자와 심혈관계 사건 발생예측도의 비교
Koenig W. Int J Cardiol 2005;98:199-206.

분석에서 CRP와 TC : HDL-C 비가 가장 강력한 예측 인자로 밝혀진 바 있으며 (그림 2), LDL-C이 130mg/dL 미만으로 콜레스테롤 하강 치료의 대상이 되지 않는 군에서 높은 CRP를 보이는 경우에서 심혈관계 사건의 발생이 상승한다고 알려져 있다. CRP는 여러 가지의 표준화된 고민감도의 측정방식이 이미 확립되어 있고 이 검사 방법 간의 오차가 적으며, 반감기가 19시간 정도로 길며 일중 농도의 변화가 적으므로 심혈관계 질환 예측에 매우 강력한 생체표지자가 되나 급성 혹은 만성 염증성 질환을 동반한 경우에는 이 예측능력의 감쇠가 불가피함을 알고 있어야 한다.

최근 임상적 의문사항 중 하나는 정상적인 지질농도를 보이면서 CRP가 상승되어 있는 사람들에게 예방적인 조치가 필요하다. 일반적으로 비만인 사람에서 CRP가 높은 것으로 알려져 있는데 지방조직에서 IL-6를 생성하여 비만한 사람에서 IL-6의 농도가 상승하는 것과 연관성이 있다. CRP와 IL-6의 농도가 동시에 높은 여자에서 장기적으로 2형 당뇨병의 발병률이 높은 것으로 되어 있으며, 흡연자에서 CRP 농도가 장기적으로 상승한다. CRP가 상승되어 있고 심혈관계 질환이 없는 사람들에게는 규칙적인 유산소 운동을 권하고 정상체중을 유지하며 금연하도록 독려하는 것이 현재까지의 역학적 증거에 의하면 권할 만하다.

CRP가 높은 환자군에게 사용할 만한 약제에 대한 연구는 아직 미미하나 아스피린과 스타틴이 심근경색의 1차 예방에 효과가 있음이 알려졌다.

5.3. Serum amyloid A (SAA)

SAA는 양쪽 친매성, 알파 나선형의 아포지단백이며 고밀도 지단백에 연관되어 순환계로 운송된다. CRP와 마찬가지로 SAA는 일종의 급성기 반응성단백으로서 급성염증이 발생하면 인간과 생쥐 등에서 혈중농도가 매우 빠르게 상승하게 된다. 인간에서 SAA 유전자는 11번 염색체에 위치하며 SSA1부터 SAA4까지 네 가지 형태로 존재하나 SAA3는 전사되지 않아 기능적 유용성을 갖는 것은 세 형태이다. SAA는 대부분 간에서 생성되지만 일부는 간외조직에서 형성된다. SAA mRNA는 죽상경화반에 존재하는 모든 세포에서 발견되고 있어 죽상경화증의 형성에 관계하는 것으로 생각된다.

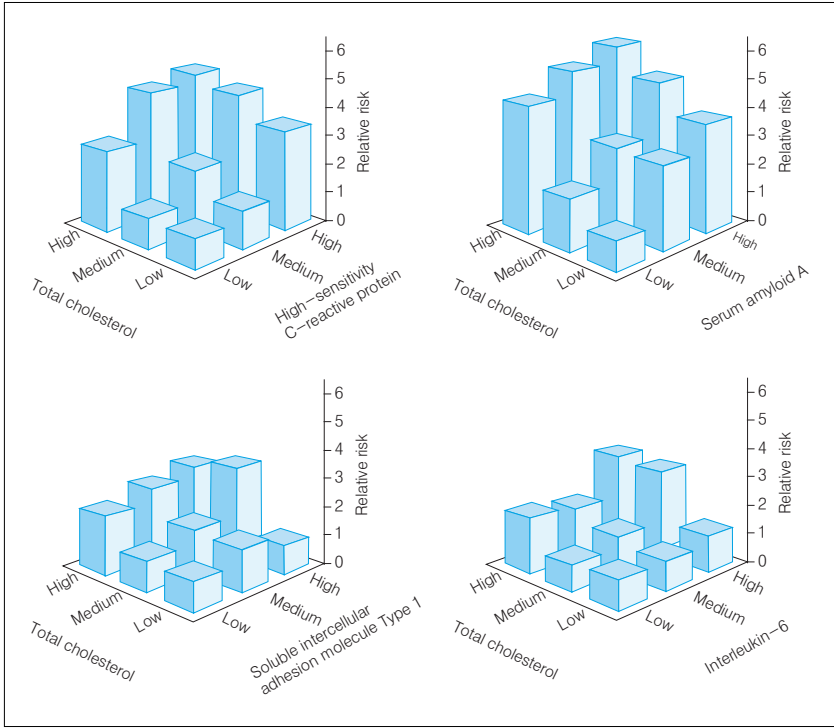


그림 3. 외관상 건강한 폐경 후의 여자에서 혈중 콜레스테롤과 염증지표의 심혈관계 질환과의 비교위험도. CRP, SAA 등의 생체표지자가 콜레스테롤과 독립적으로 심혈관계 질환의 위험을 예측한다
 Ridker PM et al. N Engl J Med 2000;342:836-43.

5.3.1. 심혈관 사건과 SAA의 연관성

여러 가지 관찰연구와 전향적 임상연구에서 SAA는 심혈관계 질환의 위험도에 CRP와 함께 양성적 연관이 관찰되나 직접적인 연관성은 CRP에 비하여 낮은 편이다(그림 3). 또한 SAA는 심혈관계 질환의 위험도를 상승시키는 비만, 인슐린 저항성, 대사증후군, 당뇨병이 있는 사람에서 정상군에 비해 상승되어 있고 만성적인 염증을 동반하게 되는 류마티스성 관절염에서도 만성적인 상승을 보인다. 즉, 혈청 SAA의 만성적인 상승은 심혈관 질환의 위험도가 증가되어 있음을 의미한다고 볼 수 있다.

5.3.2. SAA의 죽상경화증 형성과의 연관성

SAA가 면역과 염증기전에 관계한다는 결과들이 상당히 많다. 생체외와 실험동

물에서 SAA는 세포의 간질의 분해가 가능한 단백효소의 분비를 유도한다. 이는 조직 손상을 일으키는 중요한 요소이다. 또한 SAA는 면역에 관계되는 단백질, 다형핵 백혈구, T-림프구 등에 대한 화학주성물질의 역할을 하며 주변 세포로의 콜레스테롤 운반을 증대시켜 과산화 혹은 저산소성 손상을 받은 세포의 지질대사에 중요한 역할을 한다.

LDL 수용체를 완전 결핍시킨 생쥐에게 콜레스테롤을 함유한 고지방 식이를 투여하면 혈중 지질과 지단백의 큰 변화 없이 혈청 SAA가 상승되며, 대동맥에 발생하게 되는 죽상경화증의 정도는 지질 농도가 아닌 SAA 상승에 연관되어 있다. SAA는 세포의 지질대사, 죽상경화반의 발생과 진전에 분명한 연관성을 갖고 있으며 심혈관계 질환의 위험도와 연관될 뿐만 아니라 죽상경화증의 매개체이다. 추후 죽상경화증의 발생에서 SAA의 인과성과 SAA의 여러 유전자가 죽상경화증의 발생에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 구체적인 기전 해석이 필요하다.

5.4. Lipoprotein associated phospholipid A₂ (Lp-PLA₂)

Lp-PLA₂는 LDL내의 산화 인지질을 가수분해하며 혈중의 순환 LDL과 함께 이동하는 성질을 갖는 염증 세포로부터 생성되는 효소이다. Lp-PLA₂가 갖는 생물학적 작용은 이견이 많다. 연구 초기에는 혈소판 활성화인자(platelet activating factor) 분해산물의 일종이며 화학적으로 변성된 LDL에서 극성 인지질을 분리하는 역할을 하는 것으로 알려져 항죽상경화 작용을 갖는 것으로 알려졌으나, Lp-PLA₂의 작용에 의하여 발생하는 것으로 생각하는 lysophosph- atidyl choline과 oxidized non-esterified fatty acid 등이 갖는 죽상경화증에 대한 작용을 고려하면 죽상경화증을 진행시키는 물질로 판단하는 두 가지 의견이 상충하고 있다. 임상적으로 Lp-PLA₂의 혈중농도가 높은 군에서 심혈관계 사건의 발생률이 높은 것을 보고한 여러 가지 역학적 결과들이 발표되면서 Lp-PLA₂는 죽상경화증을 발생하게 하는 물질이라는 주장에 더욱 무게가 실리고 있다. 특히, ACS 환자에서 고용량의 스타틴을 사용하는 것이 상용량의 스타틴 치료에 비하여 심혈관계 질환의 재발과 사망률을 낮추고는 있으나 고용량의 스타틴 치료를 받는 환자들도 30개월에 누적 사망이나 심혈관계 사건의 발생률이 20%를 상회

하는 PROVE IT-TIMI 22 연구 결과를 고려할 때 기존의 죽상경화증에 관련된 위험 질환과 생체표지자 외에 Lp-PLA₂는 죽상경화증에 관련된 새롭고 강력한 생체표지자로 제시되고 있다.

5.4.1. Lp-PLA₂가 갖는 죽상경화증 발생에서의 역할

LDL의 산화과정에는 lipid hydroperoxide와 알데히드의 생성을 포함하며 이들은 apoB의 리신기에 작용하여 LDL에 포함된 apoB와 인지질을 변성시켜 LDL의 화학적 특성을 변조한다. 혈중에 산화 LDL의 농도가 증가된 현상은 죽상경화반의 불안정화, 내피 세포의 기능 이상 등에 의하여 ACS의 높은 발생과 직접적인 연관성을 갖는다. 그러나 산화 LDL 외에도 LDL내 인지질의 sn-2 위치의 고도 불포화 지방산에 대한 산화반응도 죽상경화증에 연관되어 있다는 것이 밝혀졌고 이 산화 고도 불포화 지방산에 Lp-PLA₂가 가수분해를 일으키면 lysophosphatidylcholine (lysoPC)과 oxidized nonesterified fatty acid (NEFA)의 생성이 일어나게 된다(그림 4). Lp-PLA₂에 의하여 발생된 lysoPC나 산화 인

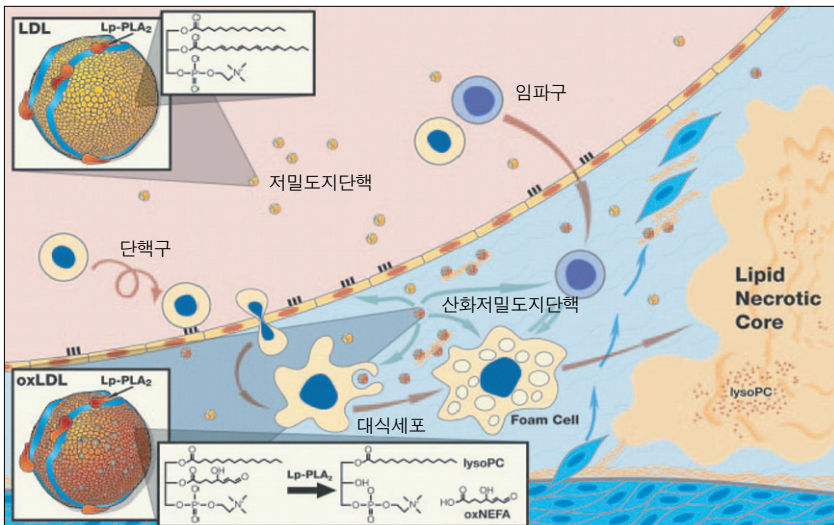


그림 4. Lp-PLA₂는 LDL의 apoB에 붙어 이동하게 되며 sn-2 위치의 인지질 산화 후 Lp-PLA₂에 의한 가수분해로 lysoPC와 NEFA가 생성되며 이는 죽상경화증에 다양한 영향을 미친다.
Zalewski A et al. Arterioscler Thrombo Vase Biol 2005;25:923-31.

지질의 축적은 실험동물에서 죽상경화증의 발생을 일으키고 생체에서 혈관내 염증반응을 악화시키는 것이 알려져 Lp-PLA₂의 죽상경화증에 대한 역할이 규명되었다.

LysoPC는 내피세포에서 VCAM-1, ICAM-1, MCP-1의 농도를 높여 염증 세포의 귀환을 촉진하고 아라키돈산의 방출을 증가하여 염증매체물질을 형성하며 산화질소 연관 혈관 확장을 악화시키며 세포 고사를 증가시킨다. 또한, NADPH oxidase 활성화와 활성산소종 의존성 ERK1/2 인산화를 증가시켜 산화 스트레스를 많이 일어나게 하여 혈관 평활근 세포 기능을 떨어뜨릴 뿐 아니라 LDL의 중막내 침착을 높인다. 그리고 NEFA는 단핵구와 대식세포에 작용하여 세포 투과력을 높여 죽상경화증에 작용한다. 즉, Lp-PLA₂는 LDL내의 인지질에 작용하여 LDL을 화학적으로 변조하여 lysoPC, NEFA 등의 고도 불포화 지방산의 산화산물을 만들고 이는 강력한 죽상경화증 물질로써 작용하게 된다.

5.4.2. 심혈관 질환의 위험인자로서의 Lp-PLA₂

일반적으로 Lp-PLA₂의 혈장농도와 활성도는 폐경전 여성에서 남성보다 낮고 연령에 따라 증가하는 것으로 알려져 있다. CRP와는 죽상경화증 과정에서 다른 염증 경로에 관계되므로 서로의 농도에 연관성은 없다. Lp-PLA₂는 역학적 연구에서 관동맥 질환의 고위험군을 선별하는 데 도움줄 수 있다. 프라바스타틴을 바탕으로 한 고지혈증의 심혈관계 질환 1차 예방연구인 WOSCOPS 연구에서 심근경색, 관동맥 중재술, 심혈관 질환 사망을 예측하는 임상변수는 단변량 분석에서 Lp-PLA₂, CRP, 백혈구, 피브리노겐 등 네 가지였지만 다변량 분석 후에 유일한 예측인자는 Lp-PLA₂로 밝혀졌다. 이 연구에서 Lp-PLA₂는 혈장내 농도를 5분위 분류를 하였을 때 각 단계마다 관동맥 사건의 발생이 유의한 차이를 보였고 관동맥 질환에 대한 독립적 예측 인자이며 통계적으로 흡연에도 독립적인 유일한 염증표지자였다. 외관상으로 건강한 중년 12,000여 명의 남녀를 대상으로 6년의 추적기간으로 죽상경화증 연관 질환의 발생을 관찰한 ARIC 연구에서는 Lp-PLA₂와 CRP를 3분위 분류를 하였을 때 상위 3분위의 Lp-PLA₂와 CRP 농도를 보인 환자군에서 하위 2분위의 환자에 비하여 관동맥 질환의 발생이 유의하게 많았고(hazard ratio는 각각 1.78과 2.53) 특히 두 생체표지자가

모두 높은 군에서 정상인군에 비하여 관동맥 질환의 발생위험도는 2.95로 Lp-PLA₂가 외관상 건강한 사람에서도 관동맥 질환의 발생을 예측하는 중요한 생체 표지자임이 입증되었다. 이외에 관동맥 조영술이나 관동맥 전산화단층촬영에서 관동맥의 유의한 협착이 있거나 칼슘의 침착이 발견된 환자에서 정상관동맥이 보이는 환자에 비하여 유의하게 높은 Lp-PLA₂ 농도가 관찰되며, 관동맥 질환이 있는 환자에서는 Lp-PLA₂ 농도가 높은 군에서 관동맥 사건의 재발이 높음이 증명되었다. 또한 Lp-PLA₂ 활성도는 ACS나 안정형 협심증이 있는 환자군에서 대조군에 비하여 유의하게 높음이 알려졌다. ACS에서 Lp-PLA₂의 임상적인 역할에 대한 연구는 많지 않지만 PROVE-IT TIMI 22 연구의 후속 연구에서 ACS 발생 직후의 Lp-PLA₂ 활성도를 5분위 분류하였을 때 이는 사망, 심근경색이나 뇌졸중의 발생, 재관류 요법의 필요성 등에 연관없는 지표다. 하지만 30일 동안 스타틴 치료를 하고 난 후에 관찰된 Lp-PLA₂ 활성도와 농도는 고용량의 스타틴 치료군에서 상용량의 스타틴 치료군에 비하여 유의하게 낮았으며 치료 후 30일에 측정된 상위 5분위의 Lp-PLA₂ 활성도를 보이는 환자군은 하위 5분위의 환자군에 비하여 심장사건의 재발이 유의하게 낮으며 이는 심장사건의 기본 위험인자, 치료법, LDL 콜레스테롤의 농도, CRP 농도로 보정한 후에도 Lp-PLA₂ 활성도의 상위 5분위는 심장사건 재발에 대한 독립적인 위험인자였다 (HR 1.33, 95% CI 1.01-1.74).

5.4.3. Lp-PLA₂의 변조

스타틴류나 페노피브레이트 제제는 대식세포의 Lp-PLA₂ 생성이나 분비능에 영향을 미치지 않으면서 LDL-C의 감소와 함께 Lp-PLA₂ 활성도를 20~30% 정도 감소시키는 것으로 알려져 있고 이는 dense LDL에 연관하여 일어나는 것으로 판단된다. 설치류에서 고용량의 아토르바스타틴이 산화 인지질의 감소를 이끄는 것으로 알려져 있으며 이는 Lp-PLA₂ 활성도에 연관된 것으로 보이나 임상적인 효과는 아직 불분명하다. 몇 가지의 Lp-PLA₂에 대한 강력한 억제제들이 개발되어 있는데 용량의존적으로 Lp-PLA₂ 활성도를 95% 정도까지 막는 것으로 알려져 있고 그 중 하나인 물질명 480848은 경동맥 내막제거술 2주 전부터 경구 투여를 하는 경우 수술 중 Lp-PLA₂의 혈중과 동맥경화반에서의 활

성도를 용량의존적으로 감소시킨다. 이러한 억제제들의 효과와 임상적 효용성은 장차 추가적인 임상연구가 필요한 실정이다.

5.5. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)

5.5.1. MCP-1이 갖는 죽상경화증의 발생에서의 역할

동맥내벽에서 단핵구는 대식 세포로 변해 콜레스테롤을 대식하여 거품세포가 되고 이는 지방선조의 주요성분이 된다. MCP-1은 순환 단핵구를 혈관내로 유입하게 하는 중요한 화학역동물질(chemokine)이다. MCP-1은 사람과 토끼의 죽상경화반에서 대식세포가 많은 구역에서 높은 농도로 검출된다. 고혈압 동물 모델에서 스트레스나 산화 LDL-C는 MCP-1의 높은 발현을 유도하고 단핵구와 혈관 내피세포의 상호작용은 MCP-1과 IL-8의 과발현을 일으킨다. MCP-1의 과발현은 IL-1 혹은 TNF의 초기반응이나 부착분자의 발현에는 연관관계가 없고 염증 혹은 항염증 세포역동물질에 영향을 받는다. MCP-1의 작용은 동맥벽 내의 염증반응에 중요하며 다양한 세포역동물질의 복잡한 상호작용에서 비롯된다. MCP-1이나 MCP-1의 세포 수용체인 CCR-2의 유전자가 결손된 동물모델에서는 염증부위에 단핵구의 동원이 차단되며 이 개체를 apoE 혹은 LDL 수용체 유전자 결핍 생쥐와 교배시키면 죽상경화반의 생성이 저하하는 것을 관찰할 수 있다. 또한, apoE^{-/-} 생쥐에서 MCP-1의 과발현은 동맥에서 대식세포의 숫자를 증가시키면서 죽상경화증을 유도하는 것이 알려졌다. 각종 동물 모델에서의 연구를 종합하면 MCP-1과 CCR-2는 염증부위에 단핵구를 동원시켜 염증반응을 유도, 가중시키고 조직인자(tissue factor)의 발현을 유도하여 혈전형성 경향을 띠게 하며 내피 세포의 산화질소 생성을 막는다. 또한, 혈관 평활근세포의 증식과 이동을 유도하며 혈관 신생 효과와 혈관 평활근세포와 중배엽세포를 내피 세포내로 유입하여 죽상경화반내의 신생 혈관조성에 관계한다.

MCP-1의 N-말단의 2~8번 아미노산을 결손시켜 MCP-1의 억제 물질로 개발된 7ND는 체외 연구에서 MCP-1/CCR-2 신호경로와 MCP-1 매개 단핵구의 유입을 완전히 차단시킴을 보여주었다. 이는 7ND 플라스미드를 이용한 백서에서의 유전자 치료는 내피세포 의존성 산화질소의 생성이 차단되며 염증반응과

세포증식이 저지됨이 알려졌고 apoE^{-/-} 생쥐에서 혈청내 지질의 변화를 일으키지 않으면서 죽상경화반의 악화와 생성을 방지하는 것으로 나타나 MCP-1이 갖는 죽상경화병변의 발생과 발전에 대한 효과를 보여주었다.

5.5.2. 심혈관 질환의 위험인자로서의 MCP-1

ARIC 연구에 의하면 말초혈관 질환군에서 질병이 없는 군에 비하여 MCP-1의 혈청농도가 유의하게 높았고 MCP-1은 다른 염증표지자와 연관관계가 좋았으며 기존의 심혈관 질환의 위험인자에 독립적인 예후 인자로 밝혀졌다. 관상동맥 질환은 MCP-1 농도가 1 표준편차의 차이를 보일 때 마다 유의하게 발생빈도가 증가함을 보였고 이는 기존의 심혈관 질환의 위험인자와 염증표지자에 독립적인 위험변수였다. 또한 HIV 감염 환자, 지질이상형 HIV 감염 환자, 만성신부전, 심근경색 환자 등을 대상으로 한 연구에서는 MCP-1의 혈액내 농도가 경동맥 내막-중막 두께와 좋은 상관 관계를 보이는 것으로 알려졌다.

Dallas Heart Study에서는 관동맥 전산화단층촬영에서 얻어진 관동맥 칼슘 점수와 MCP-1의 농도와의 연관관계를 측정하였는데 MCP-1의 혈중농도는 고령, 고혈압, 당뇨병, 흡연, hs-CRP 농도 등에 좋은 상관관계를 보이고 관동맥 칼슘 지수와도 좋은 상관관계를 보여 MCP-1은 임상 전단계의 죽상경화증의 검출에 좋은 지표임을 밝혔다. 하지만 MCP-1에 대한 회의적인 결과도 혼재한다. McDermott 등은 Framingham 연구 환자들의 혈중 MCP-1 농도를 관찰한 결과 이는 연령, 흡연, 중성지방, 체질량 지류, 요부-둔부 둘레비 등에 좋은 상관관계를 갖지만 이 공변량들은 MCP-1 농도 변화의 6% 정도만을 설명할 수 있으며 결정적으로 심근경색의 발생률과 무관함을 보고하였고, Iwai 등의 연구에서는 MCP-1 농도가 경동맥 내막-중막 두께에 연관된 변수였으나 다변량 분석에서는 통계학적 유의성을 잃게 되며, Mosedale 등의 연구에서는 MCP-1 농도가 죽상경화증의 정도나 Framingham risk score와 연관이 없다는 결과를 발표하였다. 더구나 현재까지 MCP-1 혈중농도의 측정을 위한 수종의 상용화된 ELISA kit가 있어 용이하게 측정이 가능하나 아직 측정 kit간의 검측치에 대한 통일된 결과는 부족하다. 결론적으로 정확히 평가된 검측기가 만들어진다면 MCP-1은 죽상경화증에 대한 역할을 고려할 때 죽상경화증에 대한 좋은 생체표지자가 될

가능성이 있으며 MCP-1의 농도와 임상경과 등을 추가한다면 죽상경화증의 지표로 활용할 수 있다.

5.6. 결론

좋은 생체표지자의 일반적인 조건은 질병 병인의 상당부분을 설명할 수 있어야 하고 정확하고 재현성이 있어야 하며 상당한 민감도, 예민도와 예측도를 갖추어야 하며 쉽게 사용할 수 있어야 한다. 이러한 배경을 고려할 때 전술한 몇 가지의 죽상경화증 생체표지자들은 적절한 민감도, 예측도, 재현성 등을 보이며 죽상경화증의 병리학적인 기전에도 상당히 직접적인 연관관계를 보인다. 또 임상적으로도 죽상경화증에 연관된 심혈관계 질환의 예후나 발생 위험도의 예측에 도움을 준다고 볼 수 있다. 하지만, Lp-PLA₂ 같은 지표는 검사방법의 어려움과 복잡함으로 극소수의 검사실에서만 측정이 가능하며 MCP-1의 경우에는 임상적인 적용과 해석에 불분명함이 따른다.

이러한 현실을 감안할 때 기존의 죽상경화증 생체표지자의 임상적 역할에 대한 JUPITER 같은 대규모의 연구가 지속적으로 필요하며 세포 혹은 분자 수준에서의 역할에 대한 연구가 필수적이다. 그리고 임상경과나 초기 혹은 후기 임상 상태의 적절한 해석과 관찰이 생체표지자의 질환에 대한 진단, 경과 그리고 예후에 대한 역할을 증대하는데 꼭 필요한 과정이라고 판단된다.

참고 문헌

1. Ridker PM, Hennekens CH, Burning JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
2. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drug. *Circulation* 2001;103:2531-4.
3. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J, et al. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophage: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-7.
4. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158:1039-51.

5. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in acute coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168–72.
6. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417–24.
7. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–42.
8. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425–8.
9. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP): a potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1913–8.
10. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992–7.
11. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–6.
12. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959–65.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
14. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipids A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 343:1148–55.
15. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipids A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Circulation* 2006;113:1745–52.
16. Egashira K, Koyanagi M, Kitamoto S, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy inhibits vascular remodeling in rats: blockade of MCP-1 activity after intramuscular transfer of a mutant gene inhibits vascular remodeling induced by chronic blockade of NO synthesis. *FASEB J* 2000;14:1974–8.
17. Hoogeveen RC, Morrison A, Boerwinkle E, et al. Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk Communities Study. *Atherosclerosis* 2005;183:310–7.
18. McDermott DH, Yang Q, Kathiresan S, et al. CCL2 polymorphisms are associated with serum monocyte chemoattractant protein-1 levels and myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:1113–20.

19. Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, et al. Assessment of genetic effects of polymorphisms in the MCP-1 gene on serum MCP-1 levels and myocardial infarction in Japanese. *Circ J* 2006;70:805-9.
20. Mosedale DE, Smith DJ, Aitken S, et al. Circulating levels of MCP-1 and eotaxin are not associated with presence of atherosclerosis or previous myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2005;183:268-74.