대한지역사회영양학회지 10(6) : 963~970, 2005
Korean J Community Nutrition 10(6) : 963~970, 2005

관상동맥협착 환자의 혈장 총 Homocysteine, 엽산 및 비타민 B_{12} 농도

임 현 숙 · 허 영 란†

전남대학교 생활과학대학 식품영양학과

Plasma Total Homocysteine, Folate and Vitamin B_{12} Concentrations in Patients with Coronary Stenosis

Hyeon Sook Lim, Young-Ran Heo†

Department of Food and Nutrition, Chonnam National University, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Recently elevated plasma homocysteine concentration is considered an independent risk factor for atherosclerosis and thrombosis with coronary artery disease. Folate and vitamin B_{12} are cofactors and closely related with metabolism of homocysteine. The purpose of this study is to evaluate the correlation between homocysteine and folate and vitamin B_{12} in patients with ischemic heart disease. Twenty-six patients, in whom coronary angiographic finding revealed more than 50% of stenosis at least in one coronary vessel were enrolled as the patient group, and thirty subjects, in whom angiographic finding revealed in not significant stenosis, but complained of chest pain, were selected as the control group. Fasting venous blood was obtained and measured the concentration of plasma total homocysteine, folate and vitamin B_{12} by high performance liquid chromatography and fluorescence detection method. We examined the correlation between homocysteine and folate and/or vitamin B_{12} in the control group and the patient group, respectively. Compared with the control group, the patient group had relatively higher plasma total homocysteine concentration (10.7 ± 4.2 vs 9.6 ± 3.5 umol/L), but showed no significant difference. Folate and vitamin B_{12} concentration are low in the patient group, but showed no significant difference between patient and control group. Plasma total homocysteine concentration showed negative correlation with folate and vitamin B_{12} in both the control group and the patient group, and showed significantly negative correlation in patient group {$r = -0.550$ ($p < 0.01$) *vs* $r = -0.609$ ($p < 0.01$)}. We knew that the plasma total homocysteine concentration were relatively elevated in patient group compared with the control group. Because plasma total homocysteine concentrations are closely negative correlated with folate and vitamin B_{12} in the patient group, folate and vitamin B_{12} supplement can lower the mortality and morbidity of ischemic heart disease. (*Korean J Community Nutrition* 10(6) : 963~970, 2005)

KEY WORDS : ischemic heart disease · homocysteine · folate · vitamin B_{12}

서 론

대표적인 동맥경화성 관상동맥질환의 위험인자로는 흡연, 고지혈증, 고혈압, 당뇨병, 조기 동맥경화의 가족력 등을 들 수 있다. 그러나 이러한 위험인자가 동반되지 않은 일부 환자들에서도 조기에 관상동맥질환이 발생하면서 또 다른 위험인자의 존재 가능성이 제시되었다. 최근에는 혈중 총 homocysteine 농도가 혈관질환의 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 관심을 가지게 되었다(Boushey 등 1995; Williems 등 2002).

Homocysteine은 1976년 Wilcken 등이 50세 미만의 관상동맥질환자를 대상으로 methionine 대사를 연구함으로써 처음으로 관심을 끌게 되었다. Homocysteine은 thiol기를 가지고 있는 아미노산이며, methionine의 중간 대사산물중의 하나이고, 혈중 농도가 비교적 낮고 좁은 범위 내

접수일 : 2005년 8월 23일
채택일 : 2005년 12월 10일
†**Corresponding author**: Young-Ran Heo, Department of Food and Nutrition, Chonnam National University, 300 Youngbong-dong Buk-gu, Gwangju 555-757, Korea
Tel: (062) 530-1338, Fax: (062) 530-1339
E-mail: yrhuh@chonnam.ac.kr

에서 유지되는 것이 특징이다. 이러한 homocysteine 농도의 증가는 환경적 요인과 유전적 소인에 의해 영향을 받으며, 유전적으로는 cystathionine β synthase, methyltetrahydrofolate reductase의 결함 등이 있으며, 환경적 요인으로는 folate, vitamin B_{12} 등의 부족에 의한다고 알려져 있다(Nygard 등 1998).

Homocysteine은 methionine의 중간 대사산물로서 transsulfuration pathway를 거쳐 소변으로 대사되는 과정과, remethylation pathway 과정을 거쳐 methionine으로 재대사되는 과정을 밟는다(Mayer 등 1996; Verhoef 등 1996; Robinson 등 1998). Transsulfuration pathway시 vitamin B_6 dependent cystathionine β synthase에 의해 cystathionine을 형성하고, remethylation pathway시에는 vitamin B_{12}를 보조인자로 하여 methionine으로 재대사되는 과정을 보인다.

Homocysteine에 의한 동맥경화증과 혈전증을 유발시키는 기전은 아직 명확히 밝혀지지는 않았으나, 실험실에서의 세포 배양 검사 결과를 근거로 하여 알려진 바로는 직접적인 혈관 내피세포에 대한 독성과 더불어 thrombomodulin의 발현 및 protein C의 활성화 억제(Lentz & Sadler 1991), 연관된 factor V 활성화의 변화(Rodgers & Kane 1986), 혈소판 기능의 변화(McDonald 등 1964), 혈관 근육 세포의 증식(Tasi 등 1994), 산화기 생성과 연관된 콜레스테롤 변화(Heinecke 등 1987) 등을 들 수 있다.

관상동맥질환의 위험 요인으로 인식되고 있는 고호모시스테인혈증의 치료 및 혈중 homocystein 농도 상승의 예방법으로 homocystein 대사와 관련된 B 비타민의 섭취가 권장되고 있으나(Woodside 등 1998), 이에 대한 meta-analysis에 의하면, 가장 좋은 방법은 엽산을 복용하는 것이며 vitamin B_{12}는 부가적으로 도움이 되나 B_6는 특별한 의의가 없는 것으로 보고하고 있다(The Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 1998). 한편 건강한 한국인 성인의 경우 혈장 homocystein 농도는 혈장 folate 농도와 남여 모두에서 유의한 음의 상관관계가 있었지만 혈장 비타민 B_{12} 농도는 남자에게서만 유의한 음의 상관성을 나타내었다. 이는 채식을 주로 하는 식사문화의 차이가 반영된 것으로 이들 연구대상자 중 folate 결핍증(< 3.0 ng/mL)과 vitamin B_{12} 결핍증(150 pg/mL) 소견율이 각각 4.1%와 1.5%로 나타난 점과 무관하지 않다(Lim & Heo 2002). 따라서 한국인 관상동맥질환자의 경우 folate 및 vitamin B_{12} 보충이 혈장 호모시스테인 농도 저하에 기여 정도는 서양인과 다르리라 여겨진다.

이에 본 연구에서는 관상동맥질환자에서 혈장 총 homocysteine 의 농도와 folate 및 vitamin B_{12}와 농도를 측정하여 대조군과 환자군에서 homocysteine 농도를 비교 분석하고, 이의 농도에 영향을 미치는 혈장 folate 및 vitamin B_{12} 농도를 측정함으로써 한국인의 관상동맥질환 예방 및 치료의 기초자료를 얻고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 환자군 및 대조군의 선정

본 연구대상자는 광주 시에 소재하고 있는 D종합병원 순환기 내과에 흉통을 주소로 내원하여 관동맥조영술을 시행받은 환자중 좌전하행지(left anterior descending artery), 좌측회선지(left circumflex artery), 우측관상동맥(right coronary artery)중 50% 이상의 협착을 보인 26명의 환자를 환자군으로 하였다. 대조군은 흉통을 주소로 내원하여 관동맥조영술상 유의한 협착이 발견되지 않은 30명을 대조군으로 설정하였다. 신기능 부전(serum creatinine level > 1.5 mg/dL), 2주 이내의 비타민제재 복용, 빈혈, 영양 결핍 등이 있는 경우는 환자군과 대조군 모두에서 제외하였다.

2. 일반적 특성 조사

연구 대상자의 일반적 특성은 전문의사의 문진과 설문지를 통하여 인구동태학적 정보와 사회경제학적 수준 및 흡연, 음주, 운동과 식생활에 관한 특징을 조사하였다. 체중과 신장으로부터 체질량지수를 산출하였고, 혈압은 안정상태에서 수축기와 이완기 혈압을 측정하였다.

3. 혈액 채취 및 분석

혈액은 12시간 이상의 공복 상태에서 상완 전주 정맥으로부터 채취하였으며, 채취한 즉시 4℃, 3,000 rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈장을 얻은 후, 분주하여 −80℃에 보관하면서 시료로 사용하였다.

1) 혈당 및 혈장지질 농도측정

혈장의 포도당, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 중성지방 농도는 상업적으로 시판되는 kit (Eicon Co kit)를 이용하여 분광광도계로 분석하였다.

2) 혈장 총 Homocysteine농도의 측정

혈장 총 homocysteine 농도는 Pfeiffer (1998), Vester (1991), 그리고 Araki 등(1987)의 방법을 일부 수정한 HPLC를 이용한 형광측정법으로 분석하였다. 혈장 100 uL에 차가운 10% Tri-N-butylphosphine 30 uL를 가하여 단백 또는 다른 thiol과 결합된 homocysteine을 환원시키

기 위해 4℃에서 30분간 방치하였다. 차가운 10% trichloroacetic acid 270 uL를 넣은 후 강력하게 혼합하여 단백성분을 침전시킨 후, 4℃에서 4000 rpm, 5분간 원심분리하여 상층액 100 uL를 취하였다. 여기에 1.55M NaOH 20 uL와 0.125M borate buffer (pH 9.5, containing 4 mM EDTA) 250 uL를 가하고, 차가운 0.1% ammonium-7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonate (SBD-F) 100 uL를 첨가하여 강력하게 혼합한 다음 60℃에서 60분간 반응시킨 후 HPLC에 주입하였다. 이때 모든 시약과 시료는 HV filter (0.45 um, Milipore사)로 여과하여 사용하였다.

HPLC system은 Waters Model 501 (USA)를 이용하였으며, Chromatography column은 Prodigy ODS2 (150 × 3.2 mm, 5 um, Phenomenex), Adsorbosphere C18, 3 cm guard column (Alltech)를 이용하였다. 이동상은 0.1M acetic acid/acetate (pH 5.5, containing 3% Methanol)를 이용하였고, 유속은 0.7 ml/min였고, column temperature는 29℃로 하였으며, 시료 주입량은 25 uL였다.

형광측정은 Kontron model SFM 25 (Italy) 형광광도계를 사용하였으며, excitation wave length는 385 nm, emission wave length는 515 nm였다. 측정된 형광은 YoungIn computing integrator (model D520B, Korea)를 이용하여 기록, 정량하였다.

표준용액으로 L-cysteine, D,L-homocysteine과 internal standard로 cysteamine을 동일한 조건하에서 분석하여 cysteine, homocysteine 및 cysteamine의 retention time을 확인하여 정량하였다.

3) 혈장 엽산 및 Vitamin B_{12} 농도의 측정

혈장 folate와 vitamin B_{12}의 농도는 방사선 동위 원소법(radioassay)을 사용하였다. 시약(Dual Count for folate/vitamin B_{12})은 DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA)에서 구입하였으며 tracer 동위원소로 $_{57}Co$와 $_{125}I$를 사용하였다. 알카리 상태에서 단백질을 변성시켜 vitamin B_{12}와 folate를 release하고 각 비타민의 binding protein과 competition 시킨 후에 침전물을 분리하여 gamma counter로 counter한 후에 표준물질로부터 얻어진 calibration curve에 의해 시료의 함량을 구하였다.

4. 통계처리

모든 자료는 Statistical Analysis System (SAS) Package (version 8.0)를 이용하여 분석 하였다. 모든 조사항목에 대하여 평균과 표준편차를 구하였으며, 일부 범주형 자료에 대해서는 빈도와 백분율을 구하였다. 혈장 총 homocysteine 농도 분포의 정규성을 검정하기 위해 Kolmogrorov-Smirnov 검정을 수행하였으며, 대조군과 환자군의 평균의 차이는 Student's t test로 검증하였고, 분포의 차이는 Chi-square test로 검증하였다. 혈장 총 homocysteine 농도와 folate 및 vitamin B_{12} 농도와의 상관성은 pearson의 단순상관계수(pearson's correlation coefficients)로 확인하였고, 혈장 총 homocysteine 농도를 종속변수로, folate와 vitamin B_{12} 농도를 각각 독립변수로 하여 회귀분석(regression analysis)을 실시하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 특징

환자군 26명의 평균 연령은 61.1 ± 11.1세이고 대조군 30명의 평균 연령은 55.3 ± 12.2세이었다.

환자군은 대조군에 비하여 신장은 유의하게 높았고, 체중과 BMI는 유의한 차이가 없었다(Table 1). 수축기와 이완기 혈압, 공복시 혈당, 혈장 총 콜레스테롤, HDL-콜레

Table 1. Physical characteristics of patient group and control group

Variables	Patient (n = 26)	Control (n = 30)	p value†
Age (yr)	61.0 ± 11.1	55.3 ± 12.2	0.072
Height (cm)	165.3 ± 9.4	160.6 ± 6.9	0.036*
Weight (kg)	64.3 ± 7.0	60.5 ± 7.9	0.062
BMI (kg/m^2)	23.6 ± 1.9	23.5 ± 2.8	0.882

Values are mean ± SD.
BMI: body mass index.
†: Values between patient group and control group are significantly different by T-test at *: $p < 0.05$

Table 2. Blood pressure, glucose and plasma lipid concentration of patient group and control group

Variables	Patient (n = 26)	Control (n = 30)	p value†
SBP (mmHg)	127.3 ± 24.3	131.7 ± 13.4	0.401
DBP (mmHg)	78.8 ± 12.1	80.3 ± 7.3	0.062
Glucose (mg/dL)	154.8 ± 65.1	136.0 ± 62.54	0.274
Total cholesterol (mg/dL)	226.2 ± 47.6	212.5 ± 39.8	0.247
HDL-cholesterol (mg/dL)	41.9 ± 11.2	50.0 ± 22.7	0.100
LDL-cholesterol (mg/dL)	154.4 ± 44.9	126.7 ± 39.0	0.017*
VLDL-cholesterol (mg/dL)	30.0 ± 13.1	35.8 ± 26.0	0.305
Triglyceride (mg/dL)	149.8 ± 65.3	179.0 ± 130.0	0.305
AI	4.6 ± 1.3	3.6 ± 1.4	0.005**

Values are mean ± SD.
AI: Atherogenic index
†: Values between patient group and control group are significantly different by t-test at *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

스테롤, VLDL-콜레스테롤 및 중성지방 농도는 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다. 그러나 LDL-콜레스테롤 농도($p < 0.05$)와 동맥경화지수($p < 0.01$)는 환자군이 대조군에 비하여 유의하게 높았다(Table 2). 관상동맥질환 위험인자 중 고혈당 및 고LDL-콜레스테롤혈증 비율만이 환자군에서 유의하게 높았으며, 성(남자), 연령(> 45세), 비만, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 저HDL-콜레스롤혈증 및 고중성지방혈증의 비율은 양군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

2. 혈장 총 Homocysteine 농도의 분포

본 연구대상자의 혈장 총 homocysteine 농도는 4.8~25.1 umol/L의 범위로 낮은 농도쪽으로 치우친 분포를 하고 있었으며, 평균과 중앙치는 각각 10.2 ± 3.8 umol/L과 9.5 umol/L이었고(Fig. 1A), 환자군은 대조군에 비하여 혈장 총 homocysteine 농도가 전반적으로 높은 경향을 보였다(Fig. 1B). 혈장 총 homocysteine 농도는 환자군과 대조군에서 각각 10.7 ± 4.2과 9.6±3.5 μmol/L이었으며, 혈장 folate 농도는 각각 8.1 ± 2.9과 8.6 ± 2.3 ng/mL이었고, vitamin B_{12}의 농도는 각각 499.8 ± 237.8와 611.7 ± 324.0 pg/mL이었다. 혈장 총 homocysteine 농도는 환자군이 대조군에 비하여 높은 경향이었고, 혈장 folate와 vitamin B_{12}의 농도는 환자군이 대조군에 비하여 낮은 경향이었다(Fig. 2).

3. 혈장 총 Homocysteine 농도와 folate 및 vitamin B_{12} 농도와의 상관 관계

혈장 총 homocysteine과 folate 농도는 환자군($r = -0.550$, $p < 0.01$)과 대조군($r = -0.208$, p = NS) 모두에서 역 상관관계를 보였으나 통계적 유의성은 환자군에서만

Table 3. Frequency distribution of conventional risk factors for coronary artery disease

Variables	Patient (n = 26)	Control (n = 30)	Chi-square†
Gender (male)	17 (65.4)	14 (46.7)	0.160
Age (≥ 55 yr)	17 (65.4)	15 (50.0)	0.246
BMI (≥ 25 kg/m^2)	6 (23.1)	9 (30.0)	0.560
Hypertension (≥ 160/95 mmHg)	4 (15.4)	3 (10.0)	0.543
Hyperglycemia (≥ 140 mg/dL)	13 (50.0)	7 (23.3)	0.038*
Hypercholesterolemia (≥ 240 mg/dL)	8 (30.8)	8 (26.7)	0.735
Low HDL-cholesterol (<35 mg/dL)	7 (26.9)	4 (13.3)	0.202
LDL-cholesterol (≥ 60 mg/dL)	9 (34.6)	4 (13.3)	0.060
Triglyceride (≥ 250 mg/dL)	2 (7.7)	4 (13.3)	0.361
Coronary angio			
1 vessel	7	–	
2 vessel	10	–	
3 vessl	9	–	

Values are number (%).
BMI: body mass index
†: Values between patient group and control group are significantly different by Chi-square test at *: $p < 0.05$

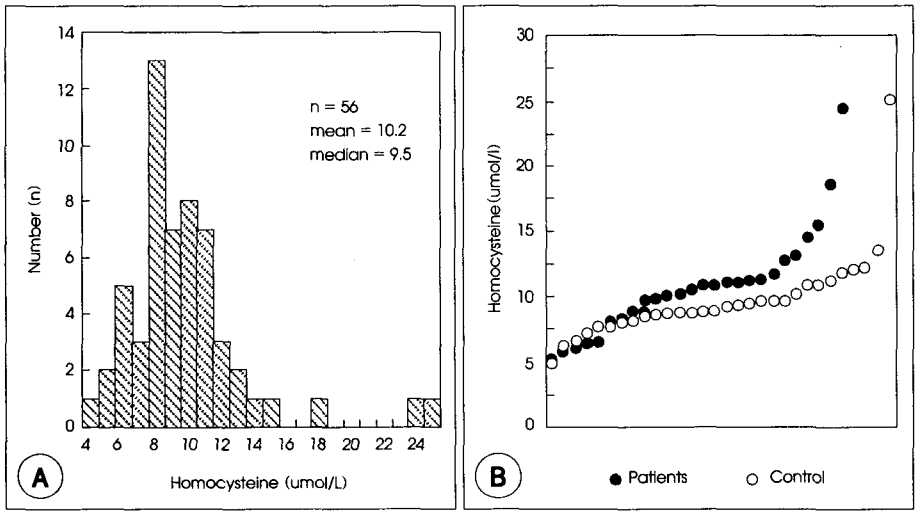

Fig. 1. Distribution of plasma total homocysteine concentration in patient group (●, n = 26) and control group (○, n = 30).

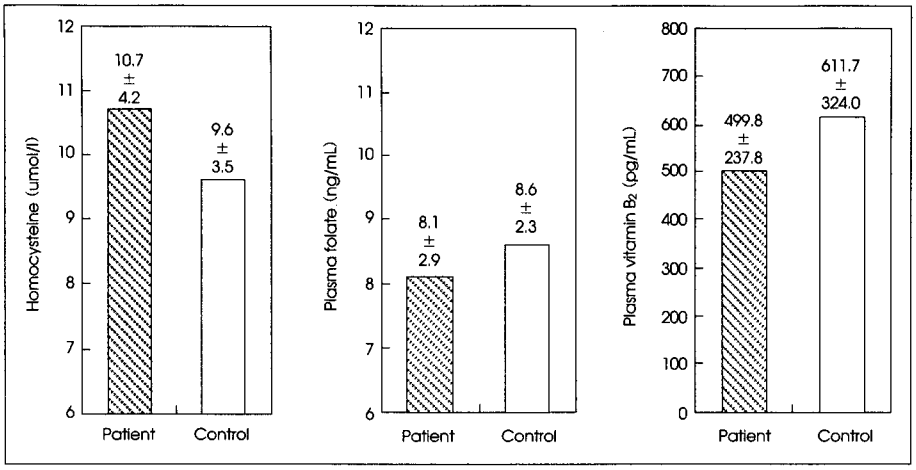

Fig. 2. Plasma total homocysteine, folate and vitamin B_{12} concentration in patient group (n = 26) and control group (n = 30). Values between patient group and control group are not significantly different by t-test at $p < 0.05$.

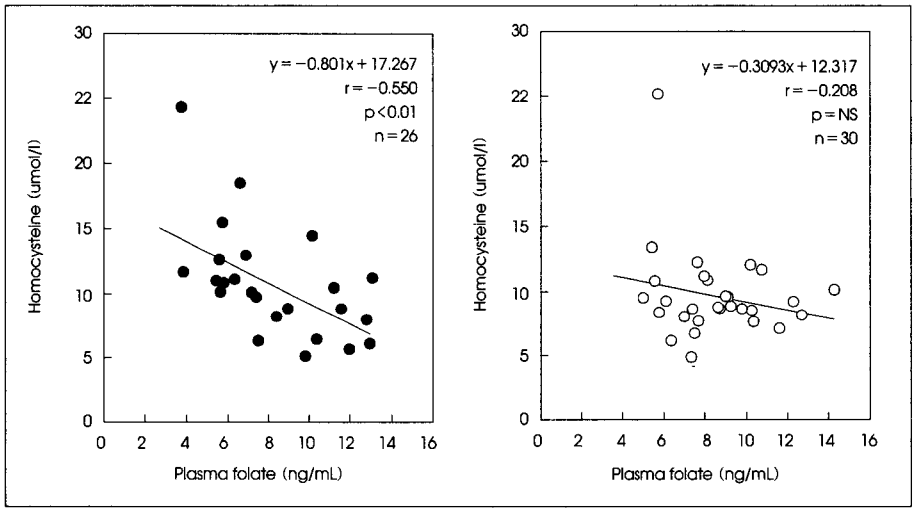

Fig. 3. Correlation between plasma total homocysteine concentration and folate concentration in patient group (●) and control group (○).

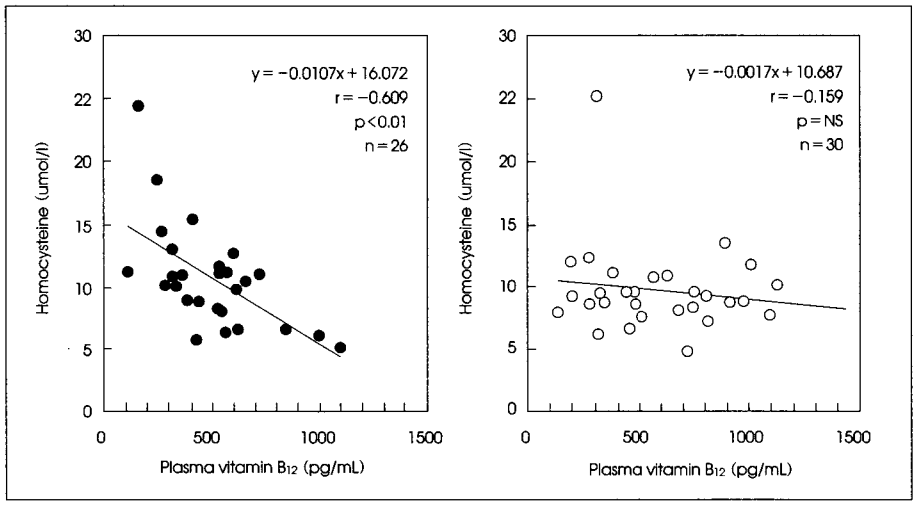

Fig. 4. Correlation between plasma total homocysteine concentration and vitamin B_{12} concentration in patient group (●) and control group (○).

보였다(Fig. 3). 혈장 총 homocysteine과 vitamin B_{12} 농도는 환자군($r = -0.609$, $p < 0.01$)과 대조군($r = -0.159$, p = NS) 모두에서 역 상관관계를 보였으나 통계적 유의성은 환자군에서만 보였다(Fig. 4).

4. 혈장 총 Homocysteine 농도와 심혈관 질환 위험 인자와의 관계

심혈관질환의 위험 인자의 유,무에 따른 혈장 총 homocysteine 농도는 Table 4와 같다. 남자, 고연령, 비만, 고

Table 4. Plasma total homocysteine concentration according to conventional risk factors for coronary artery disease

Variables	+	−	p value†
Gender (male)	10.91 ± 4.29	9.23 ± 2.91	0.101
Age (≥ 55 yr)	10.57 ± 3.81	9.62 ± 3.81	0.360
BMI (≥ 25 kg/m^2)	10.72 ± 3.85	10.08 ± 3.83	0.683
Hypertension (≥ 160/95 mmHg)	10.55 ± 3.83	10.10 ± 3.84	0.776
Hyperglycemia (≥ 140 mg/dL)	9.23 ± 2.56	10.72 ± 4.32	0.157
Hypercholesterolemia (≥ 240 mg/dL)	9.65 ± 3.06	10.33 ± 4.04	0.564
Low HDL-cholesterol (<35 mg/dL)	10.71 ± 4.37	9.25 ± 2.44	0.166
LDL-cholesterol (≥ 160 mg/dL)	10.65 ± 3.28	10.04 ± 3.95	0.637
Triglyceride (≥ 250 mg/dL)	7.69 ± 1.71	10.46 ± 3.89	0.093

Values are mean ± SD.
BMI: body mass index.
+: means that groups had each risk factor, −: means that group without each risk factor from patient (n = 26) and control (n = 30) subjects.
†: All values between groups with and without each risk factor are not significantly different by T-test at $p<0.05$.

혈압, LDL-Cholesterol의 증가 및 HDL-Cholesterol의 감소의 위험인자가 있는 경우는 위험인자가 없는 경우 보다 혈장 총 homocysteine 농도가 높은 경향이었으며, 고혈당, 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증의 위험인자가 있는 경우는 위험인자가 없는 경우 보다 혈장 총 homocysteine 농도가 낮은 경향이었다. 그러나 모든 인자에서 통계적 유의성은 관찰할 수 없었다(Table 4).

고 찰

이 연구의 목적은 혈장 총 homocysteine 농도 측정이 한국인 관상동맥질환자의 예방 및 치료방법으로 엽산 및 비타민 B_{12} 보충의 의의를 찾는데 있다. 근래에 많은 homocysteine에 대한 연구가 행해지고 있으나 아직까지는 혈관질환과 homocysteine의 직접적인 인과관계를 밝혀내지는 못하고 있는 실정이다. 혈관질환 발생과 연관된 hyperhomocysteinemia에 대한 기준은 정확히 설정되지는 않았지만 서양의 경우 환자 및 대조군에 관한 연구에서는 관상동맥질환군에서의 homocysteine의 농도는 13.5~16.4 umol/L였고, 대조군에서의 농도는 10.1~13.5 umol/L으로 두 군간에 3~4 umol /L의 차이를 보였고(Israelsson 등 1998; Genest 등 1990; Pancharuniti 등 1994; Stampfer 등 1992), 같은 동양인인 일본인의 경우 Araki 등(1987)이 일본인 허혈성 뇌혈관질환 환자를 대상으로 한 homocysteine의 평균 농도는 환자군에서 13.1 umol/L, 대조군에서 8.6 umol/L로 서양인과 마찬가지로 유의한 차이가 있음을 보고 하였다.

본 연구 결과에서는 환자군이 대조군에 비하여 혈장 총 homocysteine 농도가 증가된 소견을 보였지만 통계적 유의성을 찾을 수 없었다. 이는 대조군 및 환자군의 수가 적었고, 대조군 또한 관상동맥질환 위험 인자에 노출되어 혈장 총 homocysteine 농도에 영향을 준 결과로 생각된다. 실제로 본 연구에서 대조군은 흉통을 소견으로 내원한 대상자로서 수축기와 이완기 혈압, 공복시 혈당 농도 및 혈장 중성지방 농도 등 관상돔맥질환 위험 인자의 농도 및 분포 비율은 환자군과 유사하였다. 관상동맥질환을 비롯한 심순환기계질환과 혈장 호모시스테인 농도와의 상관성을 밝히기 위해서는 추후 정상 건강인을 토대로 한 심도 깊은 대조연구(case-control study)가 필요하리라 여겨진다.

정상적인 homocysteine의 농도는 측정방법에 따라 차이가 있으나 일반적으로 5~14 μmol /L로 알려져 있으며 그 이상을 hyperhomocysteinemia로 정의하거나, 정상 대조치의 95 percentile 이상을 정의하는 것이 일반적이다. 본 연구 대상자 중 hyperhomocysteinemia (≥ 14.0 umol/L) 소견을 보이는 경우는 총 5명이었으며, 이중 4명은 환자군이었고, 1명은 대조군이었다.

Homocysteine은 대사과정에 영향을 줄 수 있는 여러 질환이나 약제에 의해 상승할 수 있으며 대표적으로는 신기능부전, 갑상선기능저하증, 악성빈혈, 유방암, 난소암 등에서 증가하며, 약제로는 methotrexate, phenytoin, thiophylline 및 흡연 등에 의해 증가된다고 알려져 있다. 본 연구에서는 homocystein 대사에 영향을 줄 수 있는 약제 복용자 및 신기능 장애, 빈혈 소견자 등은 제외 하였으나, 흡연과 같은 생활습관 인자와의 관련성은 확인하지 못하였다.

혈중 homocysteine의 증가를 임상상으로 볼 때, Clarke 등(1991)은 뇌혈관질환의 42%, 말단혈관질환의 28%, 관상동맥질환의 30%에서 혈중 homocysteine의 상승을 보였으며, 최근 Nygard 등(1997)은 관상동맥촬영상 협착이

증가된 군을 5년간 추적 관찰한 결과 혈중 homocysteine 농도가 증가된 군이 혈중 농도 증가와 비례하여 사망률이 증가됨을 보고하였다.

본 연구에서 혈중 folate 농도는 대조군 및 환자군 모두에서 homocysteine의 농도와 역 상관관계를 보였으며, 환자군에서의 역 상관관계는 통계적으로 유의하였다($p < 0.01$). Homocysteine의 transmethylation 과정을 위해서는 methionine synthase의 활성이 필요하며, 동시에 보조인자로서 vitamin B_{12}와 folate의 존재가 필수적인데(Nygard 등 1997), 이런 보조 요소들이 부적절하게 존재할 경우 homocysteine의 제거는 방해받게 되고 이의 혈중 농도는 증가하게 된다. 정상인의 혈중 folate 농도는 3~14 ng/mL로 이의 결핍으로 인한 homocysteine 농도의 상승은 잘 알려져 있다(Stabler 등 1998; Savage 등 1994). 1일 200 ug의 엽산 섭취의 증가는 혈장 총 homocysteine 농도를 약 4 umol/L까지 감소시키며 이로 인한 관상동맥질환 예방 효과가 있다는 것은 여러 연구 등에서 밝혀졌다(Boushey 등 1995). Selhub 등(1992)에 따르면 folate가 강화된 곡류나 folate제재를 섭취했을 시 homocysteine의 농도를 낮춤으로써 심근경색증의 발병율을 3~4배 낮출 수 있다고 보고하였다. 따라서 본 연구에서 혈장 homocystein과 folate 농도가 특히 환자군에서 유의한 역상관계를 나타낸 점은 상기 결과들과 일치되는 결과로서 환자군에서 folate 영양이 더욱 중요하다는 점을 시사해 준다.

본 연구에서 vitamin B_{12}의 농도 또한 대조군 및 환자군에서 역 상관관계를 보였으며, 환자군에서는 통계적으로 유의하였다($p < 0.01$). Vitamin B_{12} 역시 folate와 마찬가지로 methionine synthase의 보조인자로 작용하며 부족 시 homocysteine의 상승을 초래한다. Selhub 등(1992)에 의하면 vitamin 투여가 많은 관상동맥질환자의 homocysteine 농도를 낮춘다는 것을 발표하였고, vitamin B_{12}의 농도와 pyridoxal-5-phodpate의 농도가 각각 180 pmol/L, 18 nmol/L까지는 지속적인 vitamin 투여가 homocysteine의 농도를 낮춘다는 것을 밝혀냈다. 노인들에게 folate와 vitamin B_{12}를 투여하여 혈중 homocysteine이 증가되어 있던 환자의 80%에서 혈중 homocysteine 농도를 정상 수준으로 감소시켰다는 보고가 있다(Naurath 등 1995). 따라서 본 연구에서 혈장 총 homocysteine과 vitamin B_{12} 농도가 특히 환자군에서 유의한 역상관계를 나타낸 점은 상기 보고들과 일치되는 결과로서 환자군에서 vitamin B_{12} 영양이 더욱 중요하다는 점을 시사해 준다. Perterson 등(1998)에 의하면 실제 동맥경화의 위험인자는 오히려 엽산 및 비타민 B_{12}의 하강이며, homocysteine의 상승은 그러한 상황을 예측하는 표시자 역할을 할 뿐이라는 의견을 내놓기도 하였다.

이상의 결과로 볼 때 관상동맥질환자 및 고혈압 등의 관상동맥질환의 위험인자에 노출된 사람을 대상으로 혈장 총 homocysteine 농도의 측정과 동시에 folate와 vitamin B_{12} 농도의 측정이 이의 예방과 치료에 의의 있음을 알 수 있다. 본 연구에서는 혈장 folate와 vitamin B_{12} 농도가 식이 섭취량과 상관관계가 있는지, 아울러 이들 비타민의 섭취량과 혈장 homocystein과 상관관계가 있는지에 대한 점을 조사하지 못한 제한점이 있다. 그러나 folate 및 vitamin B_{12}가 첨가된 곡류나 그 제재를 복용한 많은 사람들이 혈중 총 homocysteine의 농도가 저하되었고, 이로 인한 관상동맥질환의 사망률과 이환율이 낮아졌다는 연구 결과가 여러 전향적 연구 등을 통해서 보고되고 있다. 따라서 추후 한국인을 대상으로 한 정상 homocytein 농도 및 혈관질환을 야기 시킬 수 있는 최저 농도(cut-off point) 설정에 대한 연구가 필요할 것으로 여겨진다. 또한 식사 중 folate와 vitamin B_{12} 섭취량과 혈장 homocytein 농도와의 상관성에 대한 자료 및 혈관질환을 예방할 수 있는 folate 및 vitamin B_{12}의 하루 섭취량을 명확히 할 수 있는 한국인을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요약 및 결론

Homocysteine이 허혈성심질환을 포함한 동맥경화증 및 혈전증의 독립된 위험 인자로 알려져 있으며 이는 점차 국내에서도 연구가 활발한 분야이다. 이에 본 연구에서는 한국인 관상동맥질환자를 관동맥조영술상 1 개 이상의 혈관에서 50% 이상의 협착이 있는 환자 26명과, 흉통을 주소로 하나 관동맥조영술상 유의한 협착이 없는 30명의 환자를 대조군으로 하여, 혈중 총 homocysteine, folate 및 vitamin B_{12}의 농도를 각각 측정하여 이들의 상관관계를 분석하였다.

혈중 총 homocysteine의 농도는 환자군에서 대조군에 비해 상승된 소견 보이고 있었으며 10.7 ± 4.2 vs 9.6 ± 3.5 μmol/L). 혈중 folate 및 vitamin B_{12}의 농도는 환자군에서 대조군에 비해 낮은 경향이었다. 환자군에서 혈중 총 homocysteine의 농도는 folate, vitamin B_{12} 농도와 음의 상관관계(folate; $r = -0.550$, $p < 0.01$: vitamin B_{12}; $r = -0.609$, $p < 0.01$)가 있었다. 이에 한국인의 경우에도 folate 또는 vitamin B_{12}의 보충을 통한 이들 비타민의 혈장 농도 개선이 homocysteine 농도를 낮춤으로써 관상동

맥질환의 이환율과 사망율을 낮추는데 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

Araki A, Sako Y (1987): Determination of free and total homocysteine in human plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 422 (27): 43-52

Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG (1995): A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *J Am Med Assoc* 274 (13): 1049-1057

Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I (1991): Hyperhomocysteinemia: An independent risk factors for vascular disease. *N Engl J Med* 324 (17): 1149-1155

Genest JJ, Mcnamara JR, Salem DN, Wilson PWF, Shaefer EJ, Malinow MR (1990): Plasma homocysteine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 16 (5): 1114-1119

Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A (1987): The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 262 (21): 10098-10103

Israelsson B, Bratistrom LE, Hulberg BL (1998): Homocysteine and myocardial infarction. *Theroscler* 74: 227-233

Lentz SR, Sadler JE (1991): Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 88 (6): 1906-1914

Lim HS, Heo YR (2002): Plasma total homocysteine, Folate and Vitamin B_{12} Statues in Korean Adults. *J Nutr Sci Vitaminol* 48 (4): 290-297

Malinow MR (1996): Plasma homocyst(e)ine: a risk factor for arterial occlusive diseases. *J Nutr* 126 (4): 1238S-1243S

Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K (1996): Homocysteine and coronary atherosclerosis. *JACC* 27 (3): 517-527

McDonald L, Bray C, Field C, Love F, Davis B (1964): Homocystinuria, thrombosis and the blood-platelets. *Lancet* 15 (4): 745-746

Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler SP, Allen RH, Lindenbaum J (1995): Effect of vitamin B_{12}, folate, and vitamin B_6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentration. *Lancet* 346 (8967): 85-88

Nygard GN, Nordrehang E, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE (1997): Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 337 (4): 230-236

Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE (1998): Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: The Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutri* 67 (2): 263-270

Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go RC, Alvarez JO, Macaluso M, Acton RT, Copeland RB, Cousins AL (1994): Plasma homocysteine, folate and vitamin B_{12} concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 59 (4): 940-948

Perterson JC, Spence JD (1998): Vitamins and progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia. *Lancet* 351 (9098): 263

Pfeiffer CM (1998): Rapid and accurate HPLC assay for total plasma homocysteine and cysteine in a clinical Lab setting. *FASEB J* 12 (4): A550

Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattstrom L, Boers G, Ueland P, Rubba P, Palma-Reis R, Meleady R, Daly L, Witteman J, Graham I (1998): Low circulating folate and vitamin B_6 concentrations: Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. COMAC group. *Circulation* 97 (5): 437-443

Rodgers GM, Kane WH (1986): Activation of endogenous factor v by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 77 (6): 1909-1916

Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH (1994): Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamine and folate deficiencies. *Am J Med* 96 (3): 239-246

Selhub J, Miller JW (1992): The pathogenesis of homocystemia: interruption of the coordinat regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration. *Am J Clin Nutr* 55 (1): 131-138

Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J (1988): Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamine or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 81 (2): 466-474

Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH (1992): A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physition. *JAMA* 268 (7): 877-881

The Homocystein Lowering Trials' Collaboration (1998): Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis randomised trials. *BMJ* 316 (21): 894-898

Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME (1994): Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 (14): 6369-6373

Ueland PM, Mansoor MA, Guttormsen AB, Muller F, Aukrust P, Refsum H, Svardal AM (1996): Reduced, oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other aminothiols in plasma comprise the redox thiol status-A possible element of the extracellular antioxidant defense system. *J Nutr* 126 (4): 1281S-1284S

Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, Reynolds RD, Kok FJ, Hennekens CH, Willett WC (1996): Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: Relation with vitamin B_6, B_{12}, and folate. *Am J Epidemiol* 143 (9): 845-859

Vester B, Rasmussen K (1991): High performance liquid chromatography method for rapid and accurate determination of homocysteine in plasma and serum. *Clin Biochem* 29 (9): 549-554

Willems FF, Aengevaeren WR, Boers GH, Blom HJ, Verheugt FW (2002): Coronary endothelial function in hyperhomocysteinemia: improvement after treatment with folic acid and cobalamin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 40 (4): 766-772

Woodside JV, Yarnell JW, McMaster D, Young IS, Harmon DL, McCrum EE, Patterson CC, Gey KF, Whitehead AS, Evans A (1998): Effect of group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: A double-blind, randomized, factorial-design, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 67 (5): 858-866