

# 일부 농촌 지역 성인에서 C-reactive protein 농도와 경동맥 내중막 두께

서민아, 이주영, 안성복, 김현창, 서일

연세대학교 의과대학 예방의학교실

## C-reactive Protein and Carotid Intima-media Thickness in a Population of Middle-aged Koreans

Mina Suh, Joo Young Lee, Song Vogue Ahn, Hyeon Chang Kim, Il Suh

Department of Preventive Medicine, Yonsei University College of Medicine

**Objectives** : This study was performed to evaluate the relationship between C-reactive protein (CRP) and carotid intima-media thickness (carotid IMT) in a population of middle-aged Koreans.

**Methods** : A total of 1,054 men and 1,595 women (aged 40-70 years) from Kanghwa County, Korea, were chosen for the present study between 2006 and 2007. We measured high-sensitivity CRP and other major cardiovascular risk factors including anthropometrics, blood pressure, blood chemistry, and carotid ultrasonography. Health related questionnaires were also completed by each study participant. Carotid IMT value was determined by the maximal IMT at each common carotid artery. The relationship between CRP level and carotid IMT was assessed using multiple linear and logistic regression models after adjustment for age, body mass index, menopause (women), systolic blood pressure, total/HDL cholesterol ratio, triglyceride level, fasting glucose, smoking, and alcohol consumption.

**Results** : Mean carotid IMT values from the lowest to highest quartile of CRP were 0.828, 0.873, 0.898, and 0.926 mm for women (p for trend<0.001), and 0.929, 0.938, 0.949, and 0.979 mm for men (p for trend=0.032), respectively. After adjustment for major cardiovascular risk factors, the relationship between CRP and carotid IMT was significant in women (p for trend=0.017), but not in men (p for trend=0.798). Similarly, adjusted odds ratio of increased IMT, defined as the sex-specific top quartile, for the highest versus lowest CRP quartiles was 1.55 (95% CI=1.06-2.26) in women, but only 1.05 (95% CI=0.69-1.62) in men.

**Conclusions** : CRP and carotid IMT levels appear to be directly related in women, but not in men.

*J Prev Med Public Health 2009;42(1):29-34*

**Key words** : Atherosclerosis, Carotid intima-media thickness, C-reactive protein

## 서론

염증반응(inflammation)이 죽상동맥경화증의 발생과 진행을 촉진시킬 수 있음이 알려져 있으며, 염증반응의 민감한 표지자인 high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)와 심혈관질환과의 관련성에 관한 연구가 크게 증가하고 있다 [1-3]. 여러 역학적 연구에서 hs-CRP가 주요 심혈관질환 위험요인으로부터 독립적인 위험요인임을 보고하였다 [4-6]. 고혈당도 초음파를 이용하여 측정된 경동맥(carotid artery)의 내중막두께(intima-media thickness: IMT)는

죽상동맥경화증의 조기 진단과 추적 관찰을 위한 비침습적이고 정량적인 수단으로 널리 사용되고 있으며, 관상동맥 질환 및 뇌혈관 질환과의 관련성도 잘 알려져 있다 [7]. 그러나 일반인구집단 또는 고위험 집단에서 hs-CRP 농도를 측정하는 것이 죽상동맥경화증의 진단이나 심혈관질환의 위험도를 평가하는데 도움이 되는지는 아직 명확하지 않다 [8]. 일부 국외의 연구에서 hs-CRP 농도는 IMT와 독립적인 관계가 없다고 보고한 반면에 [9], 제1형 당뇨병이나 흡연을 하는 위험집단에서 상관관계가 있음이 보고 되었고 [10], 지역사회

연구에서 상관관계가 있다고 보고된 연구도 있다 [11-13]. 국내의 연구에서 hs-CRP 농도와 심혈관질환 위험요인과 상관관계가 있다는 보고는 있지만, hs-CRP와 죽상동맥경화증의 독립적인 관계는 밝히지 못하였다 [14,15]. 따라서 본 연구는 지역사회 일반인구집단에서 hs-CRP와 초음파로 측정된 경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness: carotid IMT)와의 관계를 살펴보고자 하였다.

## 연구방법

### 1. 연구대상

연구는 인천광역시 강화군 지역사회 주

접수: 2008년 7월 1일, 채택: 2008년 9월 30일

이 연구는 질병관리본부 학술용역사업(2006-347-2400-2440-215)과 보건복지부 보건의료기술진흥사업(A040152)의 지원에 의하여 이루어진 것입니다.

책임저자: 김현창 (서울특별시 서대문구 신촌동 134번지, 전화: 02-2228-1860, 팩스: 02-392-8133, E-mail: hckim@yuhs.ac)

민을 대상으로 2006년 6월 26일부터 2007년 8월 22일까지 진행되었으며, 이 지역에 행정적으로 주소가 등록되고 실제 거주하는 40세 이상 70세 이하의 남녀를 대상으로 모집하였다. 지역 방송 광고, 현수막, 공공기관의 전자게시판 및 인터넷 홈페이지 등을 통하여 강화지역 거주자들에게 연구를 홍보하였으며 관공서를 비롯한 다중이용시설에는 포스터와 연구참여 방법이 적혀 있는 홍보물을 비치하였다. 연구 참여에 동의한 대상자는 검사 예정일로부터 2일 전에 전화를 통하여 연구 내용을 설명하고 금식 방법에 대하여 안내하였으며, 검사 당일에는 최소한 8시간 이상의 금식 여부를 확인하였다. 모든 대상자에게 연구 참여에 대한 서면 동의를 받았으며, 연구 프로토콜은 연세대학교 의과대학 세브란스병원 연구심의위원회의 승인을 받았다. 총 2,926명의 대상자를 모집했으며, 급성염증으로 인한 hs-CRP의 증가를 배제하기 위하여 hs-CRP가 10 mg/dL 이상인 대상자 59명을 연구에서 제외하였고, carotid IMT가 측정되지 않은 216명의 대상자를 연구에서 제외한 후에 최종분석 대상은 2,649명(남자 1,054명, 여자 1,595명)이었다.

## 2. 변수 및 측정 방법

동의를 받은 대상자들에게 연구보조원과 조사원들이 면접 질문을 실시하였다. 질병력은 고혈압, 당뇨병, 뇌졸중, 심근경색, 협심증, 암에 대해 과거에 진단받았는지 여부와 현재 치료받고 있는지 여부를 조사하였다. 평생 총 400개미 이상의 담배를 피운 적이 있는 사람 중 최근까지 흡연하는 사람을 현재 흡연자(current smoker), 최근에는 흡연을 하지 않는 사람을 과거 흡연자(past smoker), 평생 400개미 미만의 담배를 피운 경우를 비흡연자(non-smoker)로 분류하였다. 처음부터 술을 안 먹는다 고 응답한 사람을 비음주자(non-drinker), 과거에 술을 마셨거나 현재까지 술을 마시는 사람을 음주자(drinker)로 분류하였다.

모든 대상자는 속옷과 검진복만 착용한 상태에서 검진복의 무게가 제외되도록 영점을 맞춘 체중계를 이용하여 체중을 0.1 kg 단위까지 측정하였으며, 신장은 0.1 cm

단위까지 측정하였다. 체질량지수(body mass index, BMI)는 신장(m)의 제곱으로 체중(kg)을 나누어 계산하였다. 허리둘레는 선 자세에서 배꼽 아래 2.0 cm 둘레를 수평으로 0.1 cm 단위까지 측정하였다. 혈압은 자동 혈압계(Dinamap 1846 SX/P, GE Healthcare, Wisconsin, USA)를 이용하여 측정하였다. 대상자는 혈압 측정 전에 적어도 10분 이상 앉아서 안정을 취하도록 하였고, 첫 번째와 두 번째 혈압 측정 사이에는 5분 이상 앉아서 안정을 취하도록 하였다. 혈압 측정은 앉은 자세에서 오른팔을 심장 높이로 책상 위에 편안하게 올리고 뒤로 등을 기대어 앉은 상태에서 대상자의 팔두께에 맞는 사이즈의 커프를 사용하여 오른팔의 혈압을 측정하였다. 연속 두 번 측정된 수축기 혈압 또는 이완기 혈압이 10 mmHg 이상 차이가 있는 경우는 다시 안정을 취한 후에 추가 측정을 하였으며, 마지막 두 번 측정값의 평균을 안정시 혈압으로 정의하였다. 최소한 8시간 이상의 금식을 한 뒤 채취한 정맥혈로부터 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 인슐린, 공복 혈당, hs-CRP를 측정하였다. 대상자들로부터 채취된 혈액은 1시간 내에 원심분리를 시행하여 혈청을 분리하였고, 분리된 혈청과 전혈은 매일 냉장보관 24시간 이내에 검사기관으로 발송하여 검사하였다. 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 효소법으로 검사(ADVIA 1650, Bayer Corp, NY, USA)하였다. hs-CRP는 면역비탁법(immuno-turbidimetric assay)으로 검사(Denka Seiken, Tokyo, Japan)하였다.

고혈압은 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나, 이완기 혈압이 90 mmHg 이상이거나, 고혈압 약을 복용하고 있는 경우로 하였다[16]. 당뇨병은 공복혈당이 126 mg/dL 이상이거나, 당뇨병 약을 복용하고 있는 경우로 하였다. 대사증후군은 NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)의 정의에 따랐으며[17], 허리둘레는 1998년에 WHO (World Health Organization)에서 제시된 아시아태평양의 기준을 적용하였다[18]. 중성지방 농도( $\geq 150$  mg/dL), 고밀도 지단백 콜레스

테롤 농도(남자  $< 40$  mg/dL, 여자  $< 50$  mg/dL), 혈압( $\geq 130/85$  mmHg), 공복혈당( $\geq 110$  mg/dL), 허리둘레(남자  $\geq 90$  cm, 여자  $\geq 80$  cm)의 5가지 중 3가지 이상의 이상이었을 경우 대사증후군으로 정의하였다.

대상자가 바로 누워 머리를 약간 젖히고 검사를 시행하는 경동맥의 반대방향으로 시선을 향하게 하여 경동맥이 잘 보이게 한 상태에서 carotid IMT를 측정하였다. 총 경동맥(common carotid artery)에서 고해상도 B-mode 초음파기(SSAD-3500SV, Aloka, Tokyo, Japan)의 7.5 MHz 선상 탐촉자를 이용하여 이루어졌다. 측정자는 왼쪽과 오른쪽 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥과 분지부(bulb), 내경동맥(internal carotid artery)과 외경동맥(external carotid artery)을 차례로 살핀 후 경동맥 분지부의 근위부에 위치한 총경동맥을 원벽(far wall)과 근벽(near wall)이 평행한 상태의 이미지를 저장하였다. Carotid IMT는 Intima Scope 프로그램(MediaCross, Tokyo, Japan)을 사용하여 원벽의 내막에 해당하는 첫 번째 반향선과 중막과 외막의 경계를 나타내는 두 번째 반향선 사이의 거리를 측정하였다. 경동맥의 분지부로부터 2 cm 내에 있는 총경동맥의 원벽에서 IMT 수치가 최고인 지점을 찾아서 최고치를 기록하고 왼쪽과 오른쪽의 IMT 최고치 중 큰 값을 carotid IMT로 하여 분석에 사용하였다.

## 3. 분석 방법

연구대상을 남녀로 구분하여 각각 hs-CRP 농도에 따라 4군으로 나누어 심혈관 질환 위험요인을 비교 분석하는데 분산분석(ANOVA test)과 경향성 분석(trend test)을 사용하였다. 남녀 각각에서 hs-CRP 사분위 집단에 따라 carotid IMT 수치의 평균값을 비교하기 위하여 분산분석을 사용하였으며, 나이를 보정한 모형과 나이, 체질량지수, 수축기 혈압, 총 콜레스테롤과 고밀도 지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL cholesterol)의 비(total/HDL cholesterol ratio), 중성지방, 공복혈당, 흡연과 음주습관을 보정하였으며, 여자는 폐경여부를 추가로 보정하였다. 로지스틱 회귀분석 모형을 이용하여 hs-

CRP와 증가된 carotid IMT의 관련성을 평가하였다. 여기서 증가된 carotid IMT는 남녀 각각에서 상위 25%에 해당하는 carotid IMT값으로 정의하였다(남자  $\geq 1.03$  mm, 여자  $\geq 0.95$  mm). 통계분석은 SAS ver. 9.1을 이용하였으며 양측검정에서 p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 연구결과

연구대상자 2,649명의 남녀별 일반적 특성은 표1과 같다. 남자에서 연령과 수축기 혈압, 이완기 혈압, 중성지방, 공복 혈당, hs-CRP 농도가 여자에 비해 높게 나타났으며(Table 1), 여자에서 허리둘레, 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 수치가 남자에 비해 높게 나타났다. 남녀간에 고혈압의 유병률과 당뇨병의 유병률은 차이가 없었지만, 과거와 현재 흡연자, 음주자는 남자가 여자에 비해 높았고, 대사증후군의 유병률은 여자가 남자에 비해 높게 나타났다. 남자의 carotid IMT 평균이 여자보다 높았다. Hs-CRP는 정규분포를 하지 않았으며, 평균이 1.18 mg/L, 중앙값이 0.71 mg/L(범위, 0.37-1.44 mg/L) 이었고, Mann-Whitney 검정에서 남자의 hs-CRP 농도가 여자보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

남자에서 로그지수로 변환한 hs-CRP와 각 심혈관질환 위험요인들과 상관분석을 한 상관계수는 허리둘레(0.2303), 체질량지수(0.1844) 순으로 높았으며 통계적으로 유의하였다. 로그지수로 변환한 hs-CRP와 혈청 지질 변수들과의 상관분석에서는 total/HDL cholesterol ratio가 가장 높은 상관계수(0.2142)를 보였고, 중성지방(0.1747), HDL 콜레스테롤(0.1680), 총 콜레스테롤(0.0671) 순서였다. 반면에 carotid IMT와 심혈관질환 위험요인과의 상관분석에서는 나이와 혈압, total/HDL cholesterol ratio, hs-CRP가 통계적으로 유의하게 양의 상관관계가 있었고, 허리둘레와 체질량지수와는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다. 여자에서는 로그지수로 변환한 hs-CRP와 상관분석에서 체질량지수(0.3717), 허리둘레(0.3471) 순으로 상관계수가 높았으

**Table 1.** General characteristics of study participants

Variables	Men (n=1,054)	Women (n=1,595)
Age, yr	56.0 $\pm$ 8.20	54.7 $\pm$ 8.16
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	24.3 $\pm$ 2.87	24.8 $\pm$ 3.24
Waist circumference, cm	86.8 $\pm$ 7.48	87.7 $\pm$ 8.66
Systolic blood pressure, mmHg	122.6 $\pm$ 17.21	119.6 $\pm$ 18.46
Diastolic blood pressure, mmHg	78.6 $\pm$ 9.93	72.7 $\pm$ 10.25
Total cholesterol, mg/dL	191.3 $\pm$ 32.47	200.2 $\pm$ 35.68
HDL cholesterol, mg/dL	41.9 $\pm$ 10.14	44.9 $\pm$ 10.49
Triglyceride, mg/dL	160.8 $\pm$ 117.01	133.0 $\pm$ 80.51
Fasting glucose, mg/dL	98.3 $\pm$ 20.13	94.3 $\pm$ 18.61
Carotid IMT, mm	0.95 $\pm$ 0.28	0.88 $\pm$ 0.22
hs-CRP, mg/dL	0.75 [0.41-1.58]	0.67 [0.35-1.35]
Alcohol drinker	800 (75.9)	503 (31.6)
Past smoker	358 (34.0)	33 (2.1)
Current smoker	365 (34.7)	23 (1.4)
Hypertension	374 (35.5)	532 (33.4)
Diabetes	101 (9.6)	148 (9.3)
Metabolic Syndrome	333 (31.6)	721 (45.2)

HDL: high-density lipoprotein, IMT: intima-media thickness, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, Data are expressed as mean  $\pm$  SD, median [inter-quartile range], or number (%)

**Table 2.** Associations between hs-CRP level and conventional cardiovascular risk factors in men

Variables	hs-CRP quartile				p-value	p for trend
	I (n=269) 0.06-0.41 mg/dL	II (n=261) 0.42-0.75 mg/dL	III (n=261) 0.76-1.58 mg/dL	IV (n=263) 1.59-9.99 mg/dL		
Age, yr	55.2 $\pm$ 8.11	55.6 $\pm$ 8.30	56.0 $\pm$ 8.25	57.3 $\pm$ 8.06	0.026	0.004
Waist circumference, cm	84.1 $\pm$ 7.54	86.8 $\pm$ 6.78	87.1 $\pm$ 7.17	89.1 $\pm$ 7.52	<0.001	<0.001
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.4 $\pm$ 2.88	24.2 $\pm$ 2.62	24.4 $\pm$ 2.76	25.0 $\pm$ 3.01	<0.001	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	119.0 $\pm$ 15.74	123.0 $\pm$ 17.35	123.0 $\pm$ 16.94	125.4 $\pm$ 18.20	<0.001	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg	75.9 $\pm$ 9.44	79.4 $\pm$ 10.20	79.6 $\pm$ 9.52	79.6 $\pm$ 10.11	<0.001	<0.001
Total/HDL cholesterol ratio	4.43 $\pm$ 1.06	4.76 $\pm$ 1.16	4.80 $\pm$ 1.20	5.12 $\pm$ 1.31	<0.001	<0.001
Triglyceride, mg/dL	127.5 $\pm$ 70.76	160.1 $\pm$ 96.03	167.9 $\pm$ 121.63	188.4 $\pm$ 155.32	<0.001	<0.001
Fasting glucose, mg/dL	94.7 $\pm$ 15.00	99.0 $\pm$ 20.51	98.4 $\pm$ 18.19	101.3 $\pm$ 25.09	0.002	0.001
Carotid IMT, mm	0.93 $\pm$ 0.26	0.94 $\pm$ 0.23	0.95 $\pm$ 0.33	0.98 $\pm$ 0.27	0.153	0.032
Alcohol drinker, %	72.1	74.7	78.9	78.0	0.239	0.065
Past smoker, %	30.5	36.4	33.9	38.0	0.002	<0.001
Current smoker, %	29.0	31.4	36.9	38.8		
Hypertension, %	22.7	34.9	39.5	45.2	<0.001	<0.001
Diabetes, %	7.1	10.3	9.2	11.8	0.300	0.107
Metabolic Syndrome, %	18.2	32.2	34.1	42.2	<0.001	<0.001

HDL: high-density lipoprotein, IMT: intima-media thickness, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, Data are expressed as mean  $\pm$  SD, median [inter-quartile range], or number (%)

**Table 3.** Associations between hs-CRP level and conventional cardiovascular risk factors in women

Variables	hs-CRP quartile				p-value	p for trend
	I (n=411) 0.05-0.35 mg/dL	II (n=391) 0.36-0.67 mg/dL	III (n=401) 0.68-1.35 mg/dL	IV (n=392) 1.36-9.85 mg/dL		
Age, yr	51.8 $\pm$ 7.87	54.4 $\pm$ 8.20	56.1 $\pm$ 7.86	56.7 $\pm$ 7.84	<0.001	<0.001
Waist circumference, cm	83.3 $\pm$ 8.00	87.1 $\pm$ 7.43	89.3 $\pm$ 8.57	91.2 $\pm$ 8.58	<0.001	<0.001
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.1 $\pm$ 2.64	24.4 $\pm$ 2.81	25.3 $\pm$ 3.11	26.3 $\pm$ 3.48	<0.001	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	115.8 $\pm$ 17.85	117.9 $\pm$ 17.66	123.2 $\pm$ 18.54	121.6 $\pm$ 18.87	<0.001	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg	71.0 $\pm$ 10.62	72.3 $\pm$ 9.89	74.4 $\pm$ 9.82	73.3 $\pm$ 10.38	<0.001	<0.001
Total/HDL cholesterol ratio	4.20 $\pm$ 0.96	4.57 $\pm$ 1.05	4.76 $\pm$ 1.13	5.03 $\pm$ 1.20	<0.001	<0.001
Triglyceride, mg/dL	101.2 $\pm$ 54.12	134.6 $\pm$ 73.97	141.3 $\pm$ 79.25	156.3 $\pm$ 98.94	<0.001	<0.001
Fasting glucose, mg/dL	89.9 $\pm$ 12.74	93.5 $\pm$ 16.25	95.5 $\pm$ 20.63	98.5 $\pm$ 22.43	<0.001	<0.001
Carotid IMT, mm	0.83 $\pm$ 0.19	0.87 $\pm$ 0.20	0.90 $\pm$ 0.22	0.93 $\pm$ 0.25	<0.001	<0.001
Alcohol drinker, %	35.6	31.7	31.2	27.6	0.109	0.017
Past smoker, %	0.7	1.5	0.5	3.1	0.013	0.754
Current smoker, %	3.2	1.0	1.8	2.3		
Hypertension, %	23.8	30.2	38.7	41.1	<0.001	<0.001
Diabetes, %	4.9	8.7	8.7	15.1	<0.001	<0.001
Metabolic Syndrome, %	24.3	44.3	53.4	59.7	<0.001	<0.001

HDL: high-density lipoprotein, IMT: intima-media thickness, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, Data are expressed as mean  $\pm$  SD, median [inter-quartile range], or number (%)

며, carotid IMT와 나이, 혈압, total/HDL cholesterol ratio, hs-CRP를 포함하여 허리 둘레와 체질량지수와 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다(Data is not shown in

**Table 4.** Relationship between hs-CRP levels and carotid IMT

hs-CRP quartile	Unadjusted		Age-adjusted		Multivariate-adjusted*	
	Mean IMT, mm	p-value	Mean IMT, mm	p-value	Mean IMT, mm	p-value
<b>Men</b>						
Quartile I	0.929	Reference	0.937	Reference	0.949	Reference
Quartile II	0.938	0.637	0.943	0.744	0.943	0.589
Quartile III	0.949	0.515	0.947	0.752	0.945	0.897
Quartile IV	0.979	0.025	0.967	0.149	0.955	0.738
P for trend	0.032		0.186		0.798	
<b>Women</b>						
Quartile I	0.828	Reference	0.851	Reference	0.861	Reference
Quartile II	0.873	0.001	0.875	0.038	0.882	0.143
Quartile III	0.898	<0.001	0.888	0.006	0.881	0.249
Quartile IV	0.926	<0.001	0.911	<0.001	0.901	0.013
P for trend	<0.001		<0.001		0.017	

IMT: intima-media thickness, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, \*Adjusted for age, body mass index, menopause (women), systolic blood pressure, total/HDL cholesterol ratio, triglyceride, fasting glucose, cigarette smoking, and alcohol consumption.

**Table 5.** Relationship between hs-CRP levels and the risk of high carotid IMT values (highest quartile, men  $\geq 1.03$  mm, women  $\geq 0.95$  mm)

hs-CRP quartile	Unadjusted odds ratio (95% CI)	Age-adjusted odds ratio (95% CI)	Multivariate-adjusted* odds ratio (95% CI)
<b>Men</b>			
Quartile I	1.00	1.00	1.00
Quartile II	1.06 (0.71-1.59)	1.03 (0.68-1.56)	0.95 (0.62-1.46)
Quartile III	0.93 (0.62-1.40)	0.87 (0.57-1.33)	0.79 (0.51-1.22)
Quartile IV	1.51 (1.03-2.22)	1.33 (0.89-1.98)	1.05 (0.68-1.62)
p for trend	0.063	0.259	0.999
<b>Women</b>			
Quartile I	1.00	1.00	1.00
Quartile II	1.58 (1.12-2.22)	1.31 (0.92-1.87)	1.29 (0.89-1.86)
Quartile III	1.94 (1.39-2.71)	1.46 (1.03-2.07)	1.24 (0.85-1.79)
Quartile IV	2.56 (1.84-3.55)	1.87 (1.33-2.63)	1.55 (1.06-2.26)
p for trend	<0.001	0.001	0.036

\*Adjusted for age, body mass index, menopause (women), systolic blood pressure, total/HDL cholesterol ratio, triglyceride, fasting glucose, cigarette smoking, and alcohol consumption

the table).

남녀 각각에서 hs-CRP 농도 사분위수 그룹에 따른 심혈관질환 위험요인과의 관련성을 살펴보았다. 분산분석의 결과 남자에서는 hs-CRP 사분위수에 따라 나이, 혈압, 공복 혈당은 통계적으로 유의한 차이를 보였지만 (Table 2), carotid IMT는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ( $p=0.153$ ). 경향성 분석에서는 나이가 많았고, 허리둘레, 체질량지수가 높았다. hs-CRP가 증가할수록 혈압, 공복 혈당, total/HDL cholesterol ratio와 중성지방도 증가하는 경향을 보였으며 모두 통계적으로 유의하였다. carotid IMT는 hs-CRP가 높은 군으로 갈수록 증가하였으며, 통계적으로 유의하였다 ( $p$  for trend=0.032).

여자는 분산분석에서 음주율을 제외하고 hs-CRP 농도에 따른 4군 사이에 carotid IMT ( $p<0.001$ )를 포함하여 나이, 혈압, 공복 혈당 등 모든 변수에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (Table 3). 여자에서 hs-

CRP가 증가할수록 나이가 많았고, 허리둘레, 체질량지수가 높았다. 혈압, 공복 혈당도 hs-CRP가 높은 군으로 갈수록 증가하였지만, 음주율은 감소하는 경향을 보였다. 흡연율은 hs-CRP가 증가할수록 증가하거나 감소하는 경향은 없었다. carotid IMT는 남자에서와 같이 hs-CRP가 높은 군으로 갈수록 증가하였으며, 통계적으로 유의하였다 ( $p$  for trend<0.001).

Hs-CRP 농도에 따라 나눈 4군에서 각각 carotid IMT의 평균값을 살펴보았다 (Table 4). 남자에서 보정하지 않은 분석에서는 carotid IMT의 평균이 hs-CRP가 높은 군으로 갈수록 증가하는 경향이 있었고 ( $p$  for trend=0.032), hs-CRP가 가장 높은 군과 가장 낮은 군의 carotid IMT의 평균은 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ( $p=0.025$ ). 하지만 나이를 보정한 후에는 증가하는 경향성이 통계적으로 유의하지 않았을 뿐 아니라 hs-CRP가 가장 낮은 군과 비교하여 차이가 있는 군은 없었다. 여자에서는

보정하지 않은 분석과 나이를 보정한 모형에서 모두 carotid IMT의 평균값이 hs-CRP가 높은 군으로 갈수록 증가하는 경향이 있었고, hs-CRP가 가장 낮은 군과 비교하여 모든 군에서 carotid IMT의 평균이 통계적으로 유의하게 차이가 났다. 나이와 혈압, 체질량지수, total/HDL cholesterol ratio, 중성지방, 공복 혈당, 흡연과 음주 습관, 폐경여부를 보정한 후에도 hs-CRP가 높은 군으로 갈수록 carotid IMT의 평균이 증가하는 경향이 통계적으로 유의하였다 ( $p$  for trend=0.017).

남녀 각각에서 hs-CRP가 가장 낮은 사분위 집단을 기준으로 hs-CRP가 증가하는 군에서 증가된 carotid IMT를 보일 비교위험도를 다중 로지스틱 회귀분석으로 살펴보았을 때 (Table 5), 남자는 보정하지 않은 오즈비는 가장 낮은 군에서 hs-CRP가 높은 군으로 갈수록 증가하는 경향이 통계적으로 경계적인 수준이었고 ( $p$  for trend=0.063), 나이를 보정하지 않았을 때 hs-CRP가 가장 높은 군이 가장 낮은 군에 비해 증가된 carotid IMT를 나타낼 위험이 1.51배 높았으며 통계적으로 유의하였다 (95% CI=1.03-2.22). 남자에서 그 외의 오즈비는 통계적으로 유의하지 않았다. 여자에서는 나이를 보정한 모형과 주요 심혈관질환 위험요인을 모두 보정한 모형에서 hs-CRP가 높은 군으로 갈수록 오즈비가 증가하는 경향이 통계적으로 유의하였다 ( $p$  for trend<0.001). 심혈관질환 위험요인을 모두 보정한 모형에서 hs-CRP가 가장 높은 군이 가장 낮은 군에 비해 증가된 carotid IMT를 보일 위험은 1.55배로 높았고 통계적으로 의미가 있었다 (95% CI=1.06-2.26).

## 고찰

본 연구는 지역사회에 거주하는 일반인구에서 만성염증의 지표인 hs-CRP와 조기 죽상동맥경화증의 지표인 carotid IMT의 관련성을 살펴본 연구로, 남녀 모두에서 hs-CRP가 증가할수록 carotid IMT가 증가하였다. 하지만 나이를 보정한 후와 주요 심혈관질환 위험요인을 보정한 후에는 여자에서만 hs-CRP와 carotid IMT의 관련성

을 살펴볼 수 있었다. 국내 연구를 살펴보면 한국인 성인남녀에서 hs-CRP와 carotid IMT는 여러 심혈관질환 위험요인과 강한 상관관계가 있고, hs-CRP가 증가할수록 carotid IMT가 증가했지만, 다른 위험요인을 보정한 후에 hs-CRP는 carotid IMT와 독립적인 관계가 없었다 [14]. 또한 국외의 연구에도 일본의 비만한 여자를 대상으로 한 단면연구에서 hs-CRP가 심혈관질환 위험요인의 개수가 증가할 수록 증가하였고 [19], 건강한 여자를 대상으로 8년간 추적 관찰한 연구에서 CRP가 높은 집단에서 심혈관질환 발생이 높았다 [20]. Framingham Heart Study의 연구 결과에서도 CRP와 경동맥 죽상동맥경화증이 여자에서는 관계가 있게 나왔지만 남자에서는 관계가 없었다 [21].

본 연구에서 대상자들의 일반적인 특성에서 남자와 여자 사이에 심혈관질환과 관련된 변수들의 유의한 차이가 있었다. 비만과 관련된 지표를 제외하고는 남자가 여자보다 심혈관질환 위험요인에 더 많이 노출되어 있으며 특히 흡연율에서 남자와 여자 사이에 큰 차이가 있었다. 따라서 이후의 분석은 남자와 여자를 구분하여 각각 분석하였다. 이전 국내연구에서는 hs-CRP농도 및 carotid IMT와 주요 심혈관질환 위험요인인 혈압, 인슐린 등에서 성별 차이가 없었던 반면에 [14], 본 연구에서는 남자와 여자의 심혈관질환 위험요인 수준이 큰 차이를 보였다. 이전의 연구들이 병원이나 검진센터에서 모집된 환자들을 대상으로 하여 [11,14,22,23] 심혈관질환에 대하여 고위험군이 포함되었을 가능성이 높은 반면에, 본 연구는 지역사회에서 모집된 일반 인구집단을 대상으로 하였다. 또한 이전의 국내연구들과 비교하여 [14], 본 연구는 대상자수가 상대적으로 많다는 장점을 갖고 있다.

국내의 연구에서도 hs-CRP의 상승과 가장 독립적인 상관관계가 높은 지표가 비만이며 [24], hs-CRP와 허리둘레와 체질량 지수의 상관관계가 높게 나왔다 [14]. 또한 Eckel 등 [25]이 발표한 논문에서 염증을 비만의 메커니즘으로 설명하고 있다. 비만한 경우에 지방세포에서 분비되는 Interleukin-6(IL-6), Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF-

$\alpha$ )가 증가하고, 증가된 TNF- $\alpha$ 는 간에서 CRP의 합성을 증가시킨다는 가설을 제시하고 있으며, 또 다른 연구에서는 CRP가 비만으로 증가된 지방조직에서 분비된 TNF- $\alpha$ 가 CRP의 합성을 증가시켜 나타나는 표지인자일 뿐이라고 주장하고 있다 [26]. 한편으로 실험적 연구를 통해 CRP가 죽상경화 반에서 변형된 low-density lipoprotein(LDL)과 선택적으로 반응하며 활성화된 보체와 함께 존재하는 것이 밝혀졌다 [27,28]. CRP가 변형된 LDL과 같은 리간드에 반응하며 보체계를 활성화시켜서 염증반응을 유발하고 죽상동맥경화증에 기여한다는 가설이 제시되고 있다. 하지만 본 연구에서 비만과 관련된 지표를 보정한 이후에도 여자에서는 hs-CRP와 carotid IMT가 관련이 있었으므로 비만의 영향을 보정하고도 염증이 독립적으로 죽상동맥경화증과 관련 있을 수 있는 가능성을 확인했다.

본 연구의 제한점으로는 우선 남자가 상대적으로 수가 적은 것을 들 수 있다. 본 연구의 성별 구성은 남자가 1,054 명이고 여자가 1,595 명으로 대상자 중 여자가 많았고, 특히 나이가 많아질수록 여자의 구성 비율이 높아졌다. 그러므로 심혈관질환의 위험이 높은 노년층 남자의 특성이 덜 반영되었을 수 있다. 두번째로 급성 염증으로 인한 hs-CRP의 증가를 배제하기 위하여 hs-CRP 농도가 10 mg/dL 이상인 대상자는 분석에서 제외하였지만, 바이러스성 질환, 만성 폐질환, 관절염 등의 다양한 만성적인 염증상태는 고려하지 못하였다. 하지만 본 연구의 대상자 중에서 천식으로 치료를 받고 있는 사람은 37명이고, 류마티스 관절염 및 퇴행성 관절염으로 치료를 받고 있는 사람은 202명으로 천식과 관절염으로 치료받는 대상자를 제외하고 추가로 분석한 결과에서도 여자에서는 hs-CRP와 carotid IMT가 유의한 관련성이 있었다 ( $p$  for trend=0.0326). 마지막으로 본 연구는 단면연구로 시행되어 염증반응의 지표인 hs-CRP와 조기 죽상동맥경화증을 측정하는 carotid IMT의 독립적인 관계에 대해서 선후관계를 살펴볼 수는 없었다. 따라서 향후에 전향적인 관찰연구로 염증과 죽상동맥경화증의 인과관계

를 살펴보는 것이 필요하다.

지금까지 죽상동맥경화증의 중요한 위험요인인 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 비만과 hs-CRP와의 상관관계는 이전의 연구들을 통해 잘 알려져 있다. 본 연구는 여자에서 나이, 혈압, 콜레스테롤, 공복혈당, 흡연과 비만을 보정한 후에도 hs-CRP와 carotid IMT가 독립적인 상관관계를 보임으로써, hs-CRP와 같은 염증반응이 여자에서 죽상동맥경화증의 주요 위험요인과의 관련성 이외에 다른 기전을 통하거나 또는 직접적으로 죽상동맥경화증의 발생에 관여할 수 있음을 보여 준다.

## 참고문헌

- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: Basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91(9): 2488-2496.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352(16): 1685-1695.
- Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47(3): 403-411.
- Ferranti SD, Rifai N. C-reactive protein: A nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol* 2007; 16(1): 14-21.
- 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(14): 973-979.
- 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* 2000; 342(12): 836-843.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146(6): 483-494.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and

- Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499-511.
9. Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. High-sensitivity C-reactive protein is not associated with carotid intima-media progression: The Carotid Atherosclerosis Progression Study. *Stroke* 2007; 38(6): 1774-1779.
  10. Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, Ohtoshi K, Gorogawa S, Kuroda A, et al. Elevated C-reactive protein associated with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2002; 25(8): 1432-1438.
  11. Sitzer M, Markus HS, Mendall MA, Liehr R, Knorr U, Steinmertz H. C-reactive protein and carotid intima media thickness in a community population. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9(2): 97-103.
  12. Thakore AH, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, et al. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2007; 99(11): 1598-1602.
  13. Elias-Smale SE, Kardys I, Oudkerk M, Hofman A, Wittman JC. C-reactive protein is related to extent and progression of coronary and extra-coronary atherosclerosis; Results from the Rotterdam study. *Atherosclerosis* 2007; 195(2): e195-202.
  14. Choi SH, Kim HC, Ahn CW, Cho HK, Cha BS, Chung YS, et al. Is high-sensitivity C-reactive protein associated with carotid atherosclerosis in healthy Koreans? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12(6): 548-554.
  15. Ryu SY, Lee YS, Park J, Kang MG, Kim KS. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to various cardiovascular risk factors. *J Korean Med Sci* 2005; 20(3): 379-383.
  16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-2572.
  17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497.
  18. World Health Organization Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force. *The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment*. Sydney: Health Communications Australia; 2000.
  19. Saito I, Sato S, Nakamura M, Kokubo Y, Mannami T, Adachi H, et al. A low level of C-reactive protein in Japanese adults and its association with cardiovascular risk factors: The Japan NCVC-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis* 2007; 194(1): 238-244.
  20. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14179 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3): 391-397.
  21. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: The Framingham Heart Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(10): 1662-1667.
  22. Kang ES, Kim HJ, Lee S, Kim HJ, Kim YM, Hur KY, et al. Serum high sensitivity C-reactive protein is associated with carotid intima-media thickness, but not with microvascular complications in type 2 diabetes. *Korean J Med* 2003; 65(4): 443-450. (Korean)
  23. Song HY, Song YS, Ahn CW, Kang SW, Choi KH, Ha SY, et al. Relationship between inflammatory markers and high resolution B-mode carotid artery ultrasono-graphy in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Korean J Nephrol* 2002; 21(2): 285-294. (Korean)
  24. Son JC, Kim BT, Lee DJ, Choi HK, Chung HJ, Kim GM. The most associated risk factor of the metabolic syndrome with C-reactive protein. *J Korean Soc Study Obes* 2003; 12(1): 15-23. (Korean)
  25. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415-1428.
  26. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, Gaunt TR, Day IN, Palmer LJ, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: Mendelian randomization study. *Lancet* 2005; 366(9468): 1954-1959.
  27. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2409-2415.
  28. Warren RS, Starnes HF, Gabrilove JL, Oettgen HF, Brennan MF. The acute metabolic effects of tumor necrosis factor administration in human. *Arch Surg* 1987; 122(12): 1396-1400.